

Aus der Poliklinik für Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie
(Direktorin: Prof. Dr. med. dent. A. Wiegand)
im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Klinische Querschnittstudie zur möglichen Assoziation
rheumatoider Arthritis und parodontaler Gesundheit**
- Ein Vergleich zwischen Patienten mit rheumatoider Arthritis und
allgemein Gesunden -

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Jatina Jäger
aus
Kassel

Göttingen 2014

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. K. H. Kroemer
I. Berichterstatter:	PD Dr. med. dent. D. Ziebolz
II. Berichterstatter/ in:	PD Dr. med. S. Patschan
III. Berichterstatter/ in:	Prof. Dr. med. M. Oppermann
Tag der mündlichen Prüfung:	23.03.2015

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
2 Wissenschaftlicher Hintergrund	4
2.1 Parodontitis	4
2.1.1 Definition und Klassifikation	4
2.1.2 Epidemiologie	5
2.1.3 Der Zahnhalteapparat	6
2.1.4 Der orale Biofilm	7
2.1.5 Pathogenese der Gingivitis und Parodontitis.....	9
2.1.6 Klinisches Bild.....	12
2.1.7 Parodontitis und Risikofaktoren.....	13
2.2 Rheumatoide Arthritis.....	15
2.2.1 Definition und Epidemiologie.....	15
2.2.2 Das Gelenk.....	16
2.2.3 Ätiologie und Pathogenese der rheumatoiden Arthritis.....	18
2.2.4 Klinisches Bild.....	21
2.2.5 Diagnostik der rheumatoiden Arthritis	23
2.2.6 Labordiagnostik	26
2.3 Assoziation von Parodontitis und rheumatoider Arthritis.....	27
3 Material und Methoden	34
3.1 Studiendesign	34
3.2 Patientengewinnung.....	34
3.3 Allgemeine Datenerfassung.....	35
3.3.1 Anamnese- und Fragebogen	35
3.3.2 Rheumatologische Daten der Rheuma-Patienten	36
3.4 Zahnärztliche Untersuchung.....	37
3.4.1 Kariesindex DMF-T	37
3.4.2 Papillenblutungsindex (PBI)	38
3.4.3 Sondierungstiefen und Bleeding on Probing (BOP).....	38

3.4.4. Klinischer Attachmentverlust (CAL).....	39
3.4.5 Einteilung des parodontalen Schweregrades	39
3.5 Statistische Auswertung und Methodik	40
4 Ergebnisse.....	41
4.1. Allgemeine Datenerfassung	41
4.1.1 Patientencharakteristik.....	41
4.1.2 Rheumatologische Daten.....	43
4.2 Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchung	45
4.3 Zusammenhang zwischen parodontalem Schweregrad und verschiedenen Einflussfaktoren im Gruppenvergleich	47
4.3.1 Einflussfaktor Alter	47
4.3.2 Einflussfaktor Geschlecht.....	49
4.3.3 Einflussfaktor Rauchverhalten	50
4.4 Zusammenhang des parodontalen Schweregrades der Rheuma-Patienten mit verschiedenen Einflussfaktoren.....	51
4.4.1 Einflussfaktor Erkrankungsdauer	51
4.4.2 Einflussfaktor Krankheitsaktivität.....	52
4.4.3 Einflussfaktor Zahnreinigung.....	52
4.4.4 Einflussfaktor Krankheitsaktivität und Rauchverhalten	53
4.4.5 Einflussfaktor Rheuma-Medikation.....	54
4.4.6 Einflussfaktor Rheumafaktor- und CCP-Antikörper-Nachweis.....	55
4.5 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	57
5 Diskussion	58
5.1 Assoziation von rheumatoider Arthritis und Parodontitis in Bezug auf den zahnärztlichen Befund (DMFT, PBI, CAL, BOP, PAR-Schweregradverteilung) ...	58
5.2 Assoziation von rheumatoider Arthritis und Parodontitis unter zusätzlichen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Rauchverhalten) im Gruppenvergleich	64
5.3 Assoziation von rheumatoider Arthritis und Parodontitis innerhalb der Rheuma- Gruppe unter verschiedenen Einflussfaktoren (Erkrankungsdauer, Erkrankungsaktivität, regelmäßige Zahnreinigung, Rheumafaktor- und CCP- Antikörpernachweis, Glukokortikoid- und Methotrexat-Einnahme).....	66

5.4 Studiendesign	70
5.5 Schlussfolgerung.....	73
6 Zusammenfassung	74
7 Anhang	76
7.1 Formulare.....	76
7.1.1 Anamnesebogen.....	76
7.1.2 Patientenaufklärung Kontrolle	77
7.1.3 Patientenaufklärung Rheumatiker	79
7.1.4 Einverständniserklärung.....	82
7.1.5 Befundschema.....	83
7.2 Abbildungsverzeichnis.....	84
7.3 Tabellenverzeichnis.....	85
8 Literaturverzeichnis.....	86

1 Einleitung

Die Parodontitis ist eine entzündliche Erkrankung des Zahnhalteapparates infolge einer Biofilminfektion (Page und Kornmann 1997). Sie zählt zu den häufigsten Erkrankungen der deutschen Bevölkerung. Während in den letzten Jahren ein deutlicher Rückgang von Kariesläsionen zu beobachten war, ist die parodontale Erkrankungsrate sogar gestiegen. Laut der vierten deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS IV) leiden über 50 % der Erwachsenen an einer moderaten Parodontitis und circa 20 % an einer schweren Form. Unter den Senioren sind es sogar fast 50 %, die von einer schweren parodontalen Erkrankung betroffen sind (Micheelis und Schiffner 2006). Somit gewinnt die Früherkennung und Prävention der Parodontitis immer mehr an Bedeutung. Das angestrebte Ziel ist dabei das Verhindern oder Verzögern von Zahnverlust durch Parodontopathien.

Ergebnisse verschiedener Untersuchungen beschreiben einen Zusammenhang zwischen der Parodontitis und verschiedenen Allgemeinerkrankungen wie Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlaganfall, Schwangerschaftskomplikationen, Gastritis und Atemwegsinfektionen. Sie zählen die Parodontitis daher zu einem Risikofaktor für diese Erkrankungen (Hugoson et al. 1998; Scannapieco 1998; Christopher et al. 1999; Formolo Dalla Vecchia et al. 2005; Lopez et al. 2005; Manau et al. 2008; Ylöstalo et al. 2008). Zudem gibt es vielfach Hinweise zur Assoziation von Parodontitis und rheumatoiden Arthritis (Tolo und Jorkjend 1990; Kässer et al. 1997; Gleissner et al. 2003; Ribeiro et al. 2005; Bozkurt et al. 2006; De Pablo et al. 2008; Pischon et al. 2008; Dissick et al. 2010; Garib und Qaradaxi 2011; Joseph et al. 2013; Wolff et al. 2014).

Die Parodontitis (PAR) und die rheumatoide Arthritis (RA) sind beide als chronisch-entzündliche Erkrankungen definiert (Weyand 2000). Bei beiden Erkrankungen werden neben genetischen Prädispositionen (HLA-Genotyp), Alter, Geschlecht, Alkohol- und Zigarettenkonsum sowie bakterielle Infektionen als ätiologische Faktoren diskutiert (Genco 1994; Rosenstein et al. 2004; Alamanos und Drosos 2005; Ogren-dik et al. 2005; Costenbader und Karlson 2006; Villiger und Seitz 2006).

Auch die Pathogenese beider Erkrankungen ist sehr ähnlich (Mercado et al. 2000; Havemose-Poulson et al. 2006; Persson 2012). Durch eine Zytokin-vermittelte (Interleukin-1, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- α) Entzündungsreaktion kommt es in der Folge zu einer Gewebsdegeneration durch wirtseigene substanzschädigende Enzyme (Matrixmetallo-Proteinase, Prostaglandin E₂).

Einerseits mehren sich in internationalen Studien die Hinweise darauf, dass eine Parodontitis als verursachender oder modulierender Faktor für die RA in Frage kommt (Kässer et al. 1997; De Pablo et al. 2008; Pischon et al. 2008; Dissick et al. 2010; Garib und Qaradaxi 2011; Joseph et al. 2013; Wolff et al. 2014). Andererseits existieren auch einige Studien, in denen kein signifikanter Einfluss ermittelt werden konnte (Sjöström et al. 1989; Arneberg et al. 1992; Kobayashi et al. 2007; Farah Vakar et al. 2010; Susanto et al. 2013)

De Pablo et al. (2008) konnten beobachten, dass Rheuma-Patienten mehr Parodontitis hatten als eine Kontroll-Gruppe. Auch Havemose-Poulsen et al. (2006) und Gleissner et al. (2003) stellten schlechtere parodontale Verhältnisse bei Rheumatikern fest. Zusätzlich korrelierte der Nachweis des Rheumafaktors mit höherem klinischen Attachmentverlust (CAL). Dieser Beobachtung schlossen sich Nishimura et al. (2007) an. In anderen Studien wurden ebenfalls erhöhte Attachmentverluste bei Rheumatikern im Vergleich zu Kontrollen festgestellt (Kässer et al. 1997; Gleissner et al. 2003; Biyikoğlu et al. 2006; Bozkurt et al. 2006; Pischon et al. 2008; Dissick et al. 2010; Garib und Qaradaxi 2011; Joseph et al. 2013; Wolff et al. 2014). Ebenso konnte bei fast allen Studien, die diese Variable untersuchten, eine erhöhte Anzahl an fehlenden Zähnen unter den Rheumatikern beobachtet werden (Kässer et al. 1997; Mercado et al. 2001; Gleissner et al. 2003; De Pablo et al. 2008; Kobayashi et al. 2007; Pischon et al. 2008; Garib und Qaradaxi 2011; Joseph et al. 2013; Susanto et al. 2013; Wolff et al. 2014). Auch die Mundhygiene war unter den Rheumatikern in einigen Studien schlechter (Kässer et al. 1997; Gleissner et al. 2003; Ishi Ede et al. 2008; Pischon et al. 2008; Susanto et al. 2013; Rajkarnikar et al. 2013). Im Gegensatz dazu hatten die Rheumatiker in einer Studie von Sjöström et al. (1989) allerdings bessere parodontale Verhältnisse als eine Kontrollgruppe. Arneberg et al. (1992) konnten keinen Unterschied zwischen Rheuma-Patienten und der Osloer Bevölkerung ermitteln. Ein vermehrtes Auftreten einer Parodontitis konnten Kobayashi et al. (2007) ebenfalls nicht beobachten. In einer neueren Studie von Susanto et al. (2013) war die Prävalenz und Schwere der parodontalen Erkrankung nahezu der Kontroll-Gruppe gleichzusetzen. Einen erhöhten klinischen Attachmentverlust konnten Farah Vakar et al. (2010) auch nicht feststellen.

Zur Zeit existieren nur wenige Interventionsstudien. Diese konnten jedoch allesamt einen positiven Effekt einer Parodontaltherapie auf die Aktivität der rheumatoiden Erkrankung erkennen (Biyikoğlu et al. 2013; Ribeiro et al. 2005; Al-Katma et al. 2007; Ortiz et al. 2009; Pinho et al. 2009). Das könnte darauf schließen lassen, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen besteht.

In Anbetracht der bisherigen Studien und der differierenden Ergebnisse über einen Zusammenhang beider Erkrankungen war das Ziel der vorliegenden Studie, eine mögliche Assoziation von rheumatoider Arthritis und parodontaler Gesundheit zu identifizieren. Dabei wurde untersucht, ob Rheumatiker schlechtere dentale und parodontale Verhältnisse aufweisen als gesunde Patienten und inwiefern allgemeine Faktoren wie das Geschlecht, das Alter, das Rauchverhalten und Mundhygienemaßnahmen einen Einfluss haben. Weiterhin wurde ermittelt, ob die Aktivität und Dauer der rheumatoiden Erkrankung, das Vorliegen von Rheumafaktoren und CCP-Antikörpern, die Einnahme von Glukokortikoiden oder Methotrexat mit dem Parodontitisschweregrad der Rheumatiker korreliert.

Somit ließen sich folgenden Arbeitshypothesen aufstellen:

- Rheumatiker haben einen schlechteren dentalen und parodontalen Befund als gesunde Patienten.
- Das Alter, das Geschlecht, das Rauchverhalten, die Mundhygienemaßnahmen nehmen Einfluss auf die Korrelation.
- Der Schweregrad der Parodontitis korreliert mit der Erkrankungsdauer und der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Erkrankung.
- Der Schweregrad der Parodontitis korreliert mit den eingenommenen rheumaspezifischen Medikamenten.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Parodontitis

2.1.1 Definition und Klassifikation

Die Parodontitis ist eine entzündlich-bedingte Erkrankung des Zahnhalteapparates. Dabei handelt es sich um ein multifaktorielles chronisches Geschehen. Grundlage hierfür ist eine polymikrobielle Infektion mit pathogenen Mikroorganismen des oralen Biofilms (Socransky und Haffajee 2002). Dabei kommt es nicht nur zu einer direkten Zerstörung des parodontalen Gewebes, sondern vielmehr aufgrund einer überschießenden Immunantwort des Wirts auf den pathogenen Reiz zu einer indirekten Schädigung (Mombelli 2003). Dabei können eine Vielzahl von Risikofaktoren die Entstehung und Progression der Parodontitis beeinflussen.

Basierend auf den Beschlüssen des International Workshops for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions der American Academy of Periodontology werden die Parodontiden, wie in Tabelle 1 aufgeführt, klassifiziert (Armitage 1999). Dabei wird zwischen gingivalen Erkrankungen und verschiedenen Parodontitisformen unterschieden. Zusätzlich erfolgt eine Untergliederung der Parodontitisformen in Abhängigkeit von weiteren Faktoren.

Tab. 1: Klassifikation der Parodontiden (nach Armitage 1999)

	Parodontitisform
Typ I	Gingivopathien
Typ II	Chronische Parodontitis <ul style="list-style-type: none">• A: lokalisiert• B: generalisiert
Typ III	Aggressive Parodontitis <ul style="list-style-type: none">• A: lokalisiert• B: generalisiert
Typ IV	Parodontitis als Manifestation von systemischen Erkrankungen
Typ V	Nekrotisierende parodontale Erkrankungen
Typ VI	Parodontalabszesse
Typ VII	Parodontitis im Zusammenhang mit endodontalen Läsionen
Typ VIII	Entwicklungsbedingte und erworbene Deformitäten und Zustände

Die chronische Parodontitis stellt die häufigste Form der parodontalen Erkrankungen dar und tritt vornehmlich bei Erwachsenen auf. Sie ist durch infektiös entzünd-

lich-bedingte Taschenbildung mit langsamer bis mäßiger Progression gekennzeichnet (Müller 2006).

Die aggressive Form geht mit raschem Attachment- und Knochenverlust einher und tritt familiär gehäuft auf. Im Keimspektrum dominieren *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* und *Porphyromonas gingivalis* (Müller 2006).

2.1.2 Epidemiologie

Epidemiologische Studien sind schwierig zu interpretieren, da es keine internationale Übereinstimmung bei der Definition der Parodontitis gibt. Für Deutschland liegen die Mundgesundheitsstudien des Instituts für Zahnärzte (IDZ) und zwei vergleichbare Studien aus Mecklenburg-Vorpommern, der Study of Health in Pomerania (SHIP), vor.

In der ersten großen SHIP-Studie wurden über vier Jahre 3552 Probanden im Alter zwischen 20-81 Jahren untersucht. Etwas mehr als die Hälfte litt an einer parodontalen Erkrankung, davon sogar 17,6 % an einer schweren Form. Die Prävalenz stieg mit zunehmendem Alter signifikant an, wobei Männer eine höhere Prävalenz zeigten (Holtfreter et al. 2009). In der zweiten großen SHIP-Studie wurde retrospektiv untersucht, wie sich die Parodontitis progredient fortsetzt. Dabei wurde festgestellt, dass der durchschnittliche Attachmentverlust bei den 20-29-Jährigen und 60-69-Jährigen, im Vergleich zu den 50-59-Jährigen deutlich erhöht war (Gätke et al. 2012).

Die vierte deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV) zeigte, dass 53,1 % der 35-44-Jährigen an einer moderaten oder schweren Form litten. Unter den 65-74-Jährigen waren es sogar 76 %, die eine parodontale Erkrankung mit moderater bis schwerer Ausprägung aufwiesen (Micheelis und Schiffner 2006). Vergleicht man diese Ergebnisse mit der dritten Mundgesundheitsstudie (DMS III), so ist festzuhalten, dass die Prävalenz der Parodontalerkrankungen vor allem unter den Senioren zugenommen hat (Micheelis und Reich 1999).

Zusammenfassend zeigt sich, dass in Deutschland 4-8 % der Erwachsenen im Alter von 35-44 Jahren und 14-22 % der Senioren im Alter von 65-74 Jahren von einer schweren Parodontitis betroffen sind. An einer moderaten Parodontitis leiden circa 40 % der deutschen Durchschnittsbevölkerung (Micheelis et al. 2008).

2.1.3 Der Zahnhalteapparat

Der Zahnhalteapparat, Parodont genannt, ist ein funktionelles System aus vier verschiedenen Strukturen: der Gingiva, dem Alveolarknochen, dem Desmodont und dem Wurzelzement. Sie verankern den Zahn im Knochenfach (Rateitschak et al. 1989). Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung des Parodonts, welches im folgenden Abschnitt näher erläutert wird.

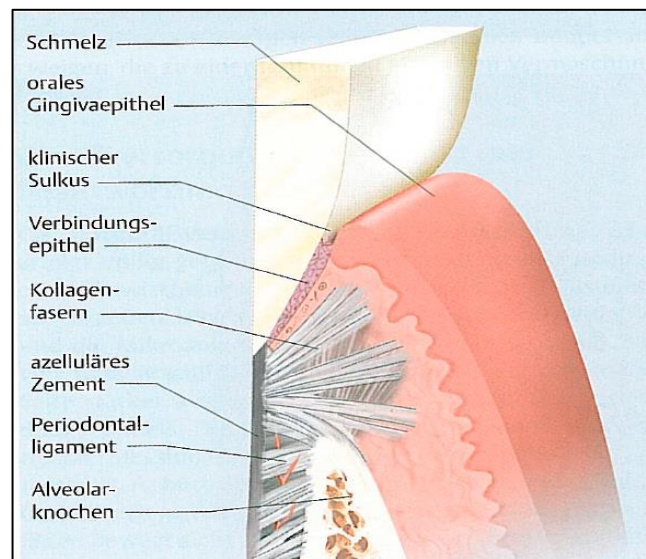


Abb. 1: Schematische Darstellung des Parodonts (aus Gängler und Arnold 2005; S. 49)

Gingiva: Die Gingiva besteht aus mehrschichtigem Plattenepithel, bedeckt den Alveolarkamm sowie die interdentalen Knochensepten, und sitzt dort fest auf. Sie wird auch *attached Gingiva* genannt. Zum Vestibulum hin geht sie an der mukogingivalen Grenze in die verschiebliche Gingiva über. Klinisch ist sie durch blassrosa Färbung und eine Oberflächenstippelung gekennzeichnet. Die Stippelung beruht auf bindegewebigen Kollagenfaserbündeln, die vom Wurzelzement und dem Periost des Alveolarknochens in die Gingiva einstrahlen. Eine Subkutis ist somit nicht vorhanden, daraus ergibt sich die Unverschieblichkeit (Schroeder 2000). Zirkulär des Zahnes befindet sich die freie marginale Gingiva. Sie liegt dem Zahnhals girlandenförmig an und überlappt die Schmelz-Zement-Grenze um 1-2 mm, wodurch ein Sulkus entsteht. An dessen Boden geht das orale Gingivaepithel in das Saumepithel über und haftet dem Zahn an. Dieser Übergang ist in etwa auf der Höhe der Schmelz-Zement-Grenze. Das Saumepithel spielt eine Schlüsselrolle und stellt eine der wichtigsten Zellpopulationen der Gingiva dar (Gängler und Arnold 2005). Es bildet eine

physiologische Barriere zwischen der Mundhöhle und dem Körperinneren. Abwehrzellen aus dem Körperinneren diffundieren durch das Epithel hindurch und verhindern somit bakterielle Angriffe auf das umliegende Gewebe. Andererseits können Bakterien aber auch rasch in den Körper eindringen und dort Bakteriämien verursachen (Rateitschak et al. 1989). Die hohe Umsatzrate des Saumepithels von 4-6 Tagen - gegenüber dem oralen Gingivaepithel mit 6-12 Tagen - ermöglicht eine schnelle Gewebsregeneration und somit auch eine rasche Schutzerneuerung der dentogingivalen Verbindung (Skougaard 1965).

Zement: Der Wurzelzement stellt ein höher differenziertes Hartgewebe dar und ähnelt dem Knochen. Er sitzt der Wurzeloberfläche des Zahnes auf und geht koronal in den Zahnschmelz über. Dieser Übergang, auch als Schmelz-Zement-Grenze bezeichnet, wird unter gesunden Verhältnissen von der Gingiva bedeckt. Je nach Funktion und Vorkommen lassen sich mehrere Zementarten unterscheiden. Zu den ortsansässigen Zellen zählen Zementoblasten und die daraus entstehenden Zementozyten, Dentoklasten und Fibroblasten (Müller 2006).

Alveolarknochen: Der Alveolarknochen ist der zahntragende Abschnitt des Knochens und wird röntgenologisch als Lamina Dura bezeichnet (Gängler und Arnold 2005). In den Alveolarknochen strahlen die sogenannten Sharpeyischen Fasern ein. Das sind bindegewebige Strukturen; die mit den Fasern der Wurzelhaut (Desmodont) in Verbindung stehen. Es finden sich dort Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten, die für den Knochenauf- und Abbau zuständig sind. Der Knochenabbau erfolgt mittels spezieller Enzyme (Phosphatasen) (Müller 2006).

Desmodont: Das Desmodont wird auch Wurzelhaut genannt. Es befindet sich zwischen dem Wurzelzement und dem Alveolarknochen. Bestehend aus zell- und faserreichem Bindegewebe, hauptsächlich Kollagen, verbindet es den Zahn über radial einstrahlende Faserbündel federartig im Knochenfach. Zudem befinden sich dort zahlreiche Zellpopulationen, unter anderem Fibroblasten, Osteoblasten, Osteoklasten, Zementoblasten, Dentoklasten sowie Abwehrzellen. Das Desmodont ist reich vaskularisiert und stark neural innerviert. Über dort endende sensorische Nervenfasern und Mechanorezeptoren nimmt unser Gehirn Schmerz und Druck wahr (Müller 2006).

2.1.4 Der orale Biofilm

Die Mundhöhle bietet optimale Bedingungen für die Ansiedlung und Aufrechterhaltung von Bakterienpopulationen. Feuchtes und warmes Milieu, ständige Zufuhr von Substraten in Form von Nahrungsmitteln sowie feste Besiedlungsoberflächen ma-

chen den Mundraum zu einem Ort, an dem Mikroorganismen vermehrt wachsen und sich ausbreiten können.

Die Flora der Mundhöhle besteht aus ca. 10^{10} Bakterien, die unterschiedliche Ökosysteme im Mundraum besiedeln. So bilden Fissuren, Grübchen, Wurzelkanalsystem und kariöse Läsionen hervorragende Kolonisierungsbedingungen für spezifische Bakterienarten. Eine ganz spezielle Flora lässt sich auf dem Zungenrücken, dem Rachenraum und der Zahnfleischtasche finden. Die Bakterieneigenschaften in den unterschiedlichen Ökosystemen sind nicht identisch. Der primäre Verursacher der Karies, *Streptococcus mutans*, ist vermehrt auf der Zahnoberfläche ansässig, wobei *Streptococcus salivarius* eher den Zungenrücken bewohnt. Diese Bacterienarten leben fakultativ aerob, das heißt sie benötigen Sauerstoff zum Überleben können aber im Bedarfsfall ihren Stoffwechsel auf sauerstoffarme Lebensweise umschalten (Müller 2006).

Anders verhält es sich bei den Bakterien, die in den subgingivalen sauerstoffarmen Arealen wie dem Sulkus und der Zahnfleischtasche angesiedelt sind. Dort finden sich Bakterien, die ausschließlich ohne Sauerstoff, obligat anaerob, leben. Zu den subgingivalen Bewohnern zählen Spirochäten und beweglichen Stäbchen. Wenn sich die Bedingungen und Gegebenheiten in der Mundhöhle verändern, so verändert sich auch die Bakterienpopulation (Müller 2006).

Die Adhäsion der Bakterien an die Zahnoberfläche erfolgt innerhalb von wenigen Stunden. Dabei verbinden sich Glykoproteine aus dem Speichel mit der negativ geladenen Zahnoberfläche und bilden das sogenannte Pellicel. Dort lagern sich als erstes grampositive Bakterien an, die eine weitere Ansiedlung für gramnegative Bakterienspezies, die sogenannten Spätbesiedler, vorbereiten (Hsu et al. 1994). Zu den Spätbesiedlern zählen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas ginigvalis* und *Tanarella forsythia*, die mit der Entstehung und Progression einer Zahnbetterkrankung (Parodontitis) assoziiert sind (Genco et al. 1996).

Bleibt die mechanische Reinigung aus, kommt es im Laufe der Zeit zu einer Dickenzunahme der Bakterenschicht. Dabei entstehen innerhalb dieser Schicht einzelne Kompartimente mit unterschiedlichen pH-Werten, Redoxpotentialen und Sauerstoffpartialdrücken (Whittacker et al. 1996; Müller 2006). In diesen Kompartimenten findet ein ständiger Nährstoff- und Kommunikationsaustausch statt. Somit entsteht aus dem anfänglichen häutchenartigen Proteinfilm eine komplexe Organisationsstruktur, die auch Biofilm genannt wird.

In diesem Biofilm sind die Bakterien weitestgehend vor immunologischen Abwehrmechanismen des Körpers und antibiotischen Wirkstoffen geschützt (Khoury et al. 1992). Solche Biofilme können sich auch auf anderen innerkörperlichen Strukturen

wie zum Beispiel künstlichen Herzklappen und Hüftgelenken bilden (Müller 2006). Kommt es zu Veränderungen zugunsten der Bakterien, kann das erhebliche Auswirkungen auf die umgebenden Strukturen, in diesem Fall das Parodont, haben.

2.1.5 Pathogenese der Gingivitis und Parodontitis

Durch Studien weiß man heute, dass der Biofilm und seine Zusammensetzung hauptverantwortlich für die Entstehung einer Zahnfleischentzündung (Gingivitis) sowie die Etablierung einer Parodontitis ist. Diese beiden Erkrankungen können somit primär als bakterielle Infektionskrankheiten angesehen werden. (Löe et al. 1965, Theilade et al. 1966). Zudem zeigten die Studien auch, dass bei einer vollständigen Entfernung der bakteriellen Beläge ein Rückgang der gingivalen Entzündungsreaktion erfolgte. Somit spielt die Menge der Bakterien und deren Reizfaktoren, die die Erkrankung auslösen und aufrechterhalten, eine wichtige Rolle.

Gingivitis

Bei der Gingivitis reagiert das zahnumgebende Bindegewebe mit einer umfangreichen Entzündungsreaktion auf den oralen Biofilm. Klinisch ist das Zahnfleisch gerötet, geschwollen und blutet auf mechanische Reize. Die Entstehung einer Gingivitis kann pathohistologisch in drei Phasen eingeteilt werden (Abb.2):

Am Anfang steht die Initialläsion mit einer exsudativen Entzündung und der Aktivierung von unspezifischen Zellen des Immunsystems. Klinisch ist sie nicht erkennbar, allerdings findet hier schon ein Kollagenverlust statt. Die zweite Phase ist die sogenannte Frühläsion. Die Sulkusfließrate ist durch Plasmadiapedese erhöht, und es sammeln sich nun vermehrt Lymphozyten im Bindegewebe an. Viele Zellen sowie 60-70 % des Kollagennetzwerks sind zerstört. Klinisch führt dies zur Ausbildung eines pathologischen Sulkus. Innerhalb weniger Wochen geht die Frühläsion in die etablierte Läsion über (Gängler und Arnold 2005). Im umliegenden Bindegewebe des Sulkusbodens und entlang des Saumepithels bildet sich zunehmend Infiltrat bestehend aus Abwehrzellen. Darin überwiegen jetzt größtenteils Lymphozyten vom B-Typ sowie zytotoxische T-Lymphozyten, die in der gesunden Gingiva nicht anzutreffen sind. Das Kollagen ist bis auf kleine Rückstände vollkommen zerstört. Die Plaquemenge reicht jetzt bis dicht über den Sulkusboden. Der Sulkus ist weiterhin mit einer Tiefe von 2-3 mm auf die Gingiva beschränkt und liegt oberhalb des Alveolarknochenniveaus. Nach Entfernung der Plaque erfolgt der Erkrankungsrückgang innerhalb weniger Tage mit vollständigem Abklingen der akuten Entzündungszei-

chen. Nach weiteren sechs Wochen ist das Kollagen wieder neu synthetisiert (Meyle und Hoffmann 2008).

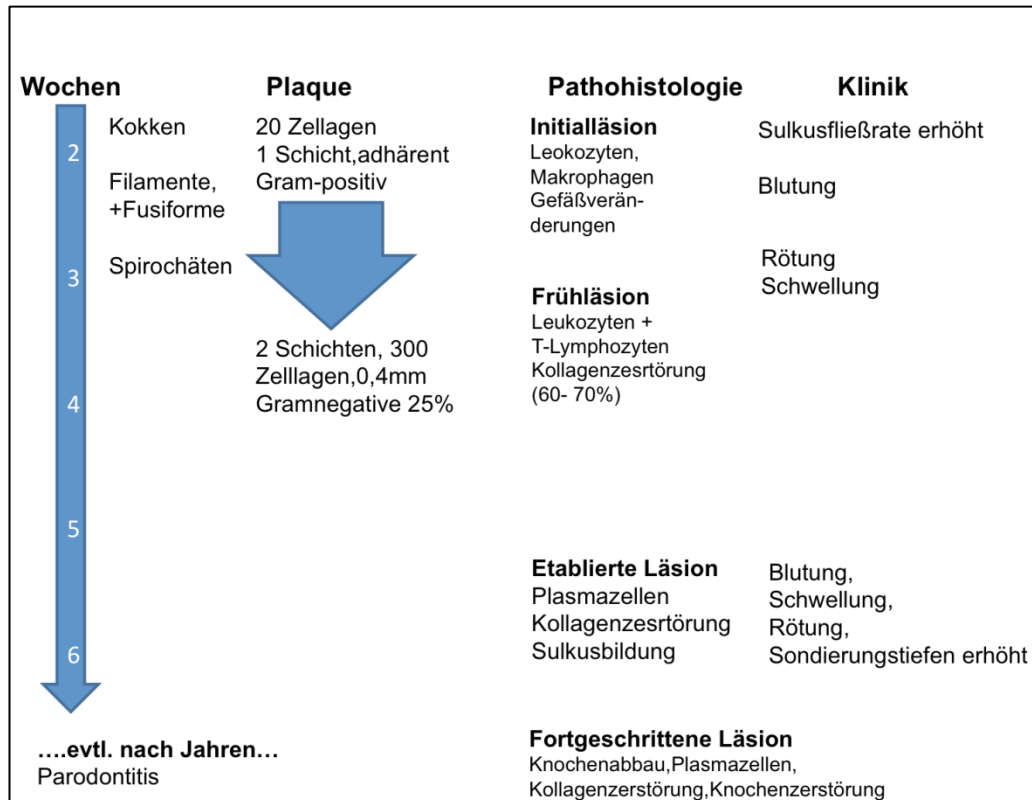


Abb. 2: Entwicklungsstadien einer Gingivitis (nach Plagmann 2004; S. 91)

Parodontitis

Das Verbleiben der bakteriellen Beläge auf den Zahnoberflächen führt folglich zu einer Gingivitis (Löe et al. 1965), kann sich aber im weiteren Verlauf zu einer tiefen Entzündung des Parodonts entwickeln (Hamp et al. 1972). Sie geht mit einem Verlust des parodontalen Stützgewebes einher und zeigt das klinische Bild einer Parodontitis (Hamp et al. 1972). Anders als die Gingivitis kann die Etablierung einer chronischen Parodontitis bis zu mehreren Jahren andauern (Lindhe et al. 1975).

Aber nicht aus jeder Gingivitis entsteht auch eine Parodontitis. Das ist von der bakteriellen Zusammensetzung des oralen Biofilms sowie der immunologischen Konstitution des Wirts abhängig. Die individuelle Abwehrleistung des Immunsystems ist für den Verlauf und das Ausmaß verantwortlich (Page und Kornmann 1997; Tatakis und Trombelli 2004; Trombelli et al. 2004). Was zum Übergang von einer Gingivitis in eine Parodontitis führt, ist letztendlich noch nicht geklärt (Lang et al. 2009).

Socransky et al. (1979) stellten fest, dass bestimmte Bakterien gehäufiger bei parodontal Erkrankten vorkommen als bei parodontal Gesunden; einige fehlten komplett. Somit konnte davon ausgegangen werden, dass es sich dabei nicht um eine Infektion mit einem spezifischen Bakterium handelt, sondern mehrere Spezies von Mikroorganismen ursächlich für parodontale Entzündungsgeschehen sind. Heute gilt die polymikrobielle Infektion mit parodontopathogenen Bakterien als Grundvoraussetzung für die Entstehung einer tiefen parodontalen Entzündung (Socransky et al. 2002).

Diese Bakterien sezernieren spezielle toxische Substanzen (Virulenzfaktoren), womit sie eine direkte sowie indirekte Zerstörung des parodontalen Gewebes bewirken (Slots 1979). Die direkte Schädigung erfolgt durch die Abgabe von gewebeauflösenden Enzymen wie Kollagenasen und Phosphatasen. Zusätzlich können die Bakterien mittels Abgabe von Immunglobulin spaltenden Enzymen und Leukotoxinen, das Abwehrsystem des Wirtes umgehen (Müller 2006).

Während die oben genannten Enzyme eine direkte destrudierende Wirkung haben, führen im Weiteren Virulenzfaktoren zu einer Verstärkung der Immunantwort und dadurch zu einer indirekten Schädigung des parodontalen Gewebes. Bei diesem Prozess spielen Zellwandbestandteile wie Lipopolysaccharide und Proteoglykane der spätbesiedelnden gramnegativen Bakterien eine Schlüsselrolle (Oethringer 1997; Philpott et al. 2000). Die Lipopolysaccharide gelten als stärkster Initiator einer entzündlichen Immunantwort (Loppnow et al. 1989). Durch sie werden die unterhalb des Saumeithels zirkulierenden Monozyten stimuliert und angeregt. Daraufhin sezernieren die Monozyten Zytokine (Interleukin-1), Prostaglandine (PGE_2), Tumornekrose-Faktor- α (TNF- α) und hydrolytische Enzyme. Zudem bilden und sezernieren T-Lymphozyten ebenfalls Interleukin-1 sowie weitere Lymphokine. Die Zytokine, allen voran Interleukin-1, regen Fibroblasten und Makrophagen zur Produktion von Peptidbindung-spaltenden Enzymen (Metalloproteinasen) an. Durch die verstärkte Reaktion des Immunsystems kommt es dann letztendlich zur Zerstörung des extrazellulären Gewebes bis hin zum Knochenabbau (Plagmann 2004).

Darüber hinaus unterliegt die Pathogenese auch einigen hereditären Einflüssen. Funktionsstörungen der neutrophilen Granulozyten, Polymorphismen der Interleukin-Gene und Mutationen in den Genloci des Antikörpers Ig-G2 spielen dabei eine herausragende Rolle. Zudem können Rauchen, Stress, falsche Essgewohnheiten, aber auch HIV-Infektionen und Diabetes mellitus den Verlauf und das Ausmaß der Erkrankung modulieren (Kinane und Lappin 2001; Kinane und Hart 2003; Pischon et al. 2007).

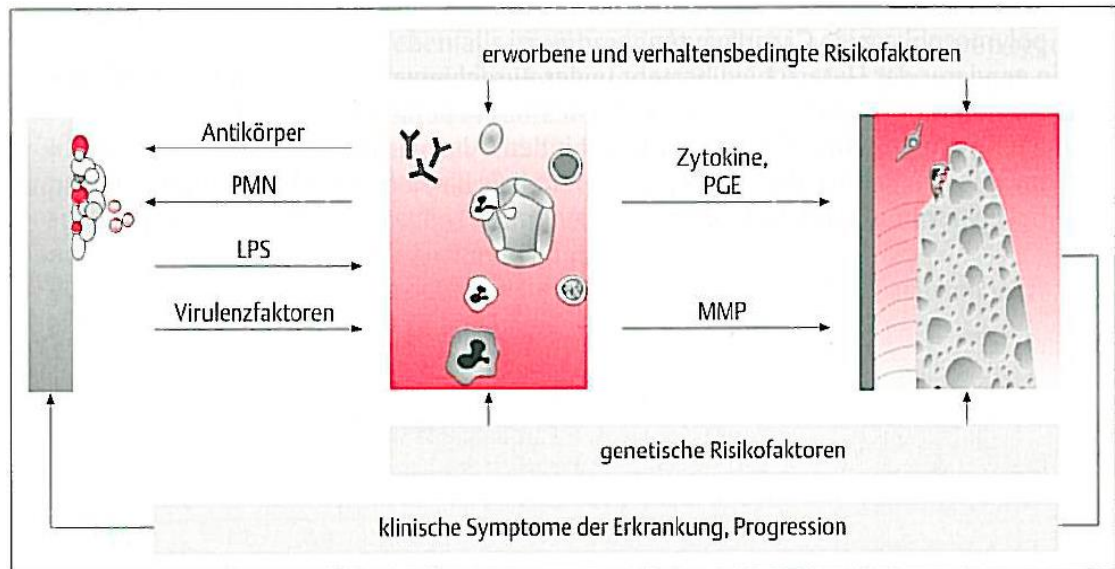


Abb. 3: Pathogenese der Parodontitis (nach Page und Kornmann aus Müller 2006; S.47)

Wie in Abbildung 3 dargestellt, ist nach Page und Kornman (1997) die Pathogenese der Parodontitis als eine multifaktorielle Erkrankung anzusehen, bei der Wirt und Mikroorganismen in enger Wechselbeziehung zueinander stehen.

Die inflammatorische sowie immunologische Wirtsreaktion auf die Pathogenität der besiedelnden Mikroorganismen und der Metabolismus des umgebenden Binde- und Knorpelgewebes können durch erworbene und verhaltensbedingte Risikofaktoren beeinflusst werden.

Jegliche Veränderungen der Mikroökologie, der Resistenz des Wirts und der verhaltensbedingten Risikofaktoren können somit zu einer Beeinflussung der Entstehung und Ausprägung der Parodontitis führen.

2.1.6 Klinisches Bild

Die Parodontitis entwickelt sich in den meisten Fällen aus dem Stadium einer etablierten Gingivitis. Die Abwehrmechanismen halten dem Angriff der Bakterien nicht mehr stand und die Läsion breitet sich über die Schmelz-Zement-Grenze aus (Müller 2006). Die Symptome sind der etablierten Gingivitis gleich und zeigen das Bild einer akuten Entzündungsreaktion mit Blutung, Rötung und Schwellung der marginalen Gingiva (Plagmann 2004). Hierbei kommt es zum Verlust von Alveolarknochen und dem Desmodont, was als klinischer Attachmentverlust (CAL) bezeichnet wird (Gängler und Arnold 2005). Es entsteht eine echte parodontale Tasche (Plagmann 2004).

Die Folge des weiteren Krankheitsverlaufs sind Zahnwanderungen, Zahnkippen, Zahnlockerungen bis hin zum Verlust der Zähne. Die fortschreitende Destruktion des parodontalen Gewebes und somit die Vertiefung der Taschen verläuft zyklisch. Es finden sich akute Schübe in Abwechslung mit Ruhephasen, in denen sich ein Gleichgewicht zwischen Angriff und Immunabwehr einstellt (Schroeder 1991).

2.1.7 Parodontitis und Risikofaktoren

Abgesehen von den mikrobiellen, immunologischen und genetischen Einflüssen kann die Entstehung und Progression einer Parodontitis zudem durch erworbene und verhaltensbedingte Risikofaktoren beeinflusst werden (Abb. 3). Nachfolgend werden die wesentlichen Risikofaktoren beschrieben:

Rauchen

Viele prospektive wie auch retrospektive Studien zeigen, dass der Konsum von Tabakwaren wie das Zigaretten-, Zigarren- und Pfeifenrauchen ein erhöhtes Risiko für die Parodontitis darstellt (Bergstrom et al. 2006; Walter et al. 2007; Warnakulasuriya et al. 2010). Tonetti (1998) beschreibt, dass Raucher mit einer chronischen Parodontitis eine höhere Progredienz der Parodontitis aufweisen als Nichtraucher und ehemalige Raucher. Sie haben zudem höhere Sondierungstiefen und mehr klinischen Attachmentverlust. Außerdem lässt sich bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern ein höherer Zahnverlust und eine höhere Knochenatrophie erkennen (Bergstrom und Eliasson 1987; Grossi et al. 1994; Bergstrom et al. 2000 a; Bergstrom et al. 2000 b).

Der Konsum von Nikotin kann das Abwehrsystem negativ beeinflussen und begünstigt dadurch die Destruktion des parodontalen Gewebes. Die polymorphkernigen Granulozyten, die eine Schlüsselrolle in der akuten Abwehr auf bakterielle Reize einnehmen, sind bei Rauchern reduziert und in ihrer Lebensfähigkeit eingeschränkt. Zudem korreliert die verminderte Fähigkeit zur Phagozytose mit der Anzahl der Zigaretten (Guntsch et al. 2006). Die Rauchentwöhnung während einer Parodontaltherapie trägt neben der Plaquerreduzierung positiv zur Genesung bei (Ramseier 2005; Ramseier et al. 2010).

Geschlecht

Männer leiden häufiger an gingivalen und parodontalen Erkrankungen als Frauen. Der Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Destruktion beginnt bei Männern ab 35 Jahren und bei Frauen erst ab 45 Jahren (Grossi et al. 1994; Grossi et al. 1995). Hugoson und Koch (1979) konnten beobachten, dass das Durchschnittsalter für

eine fortgeschrittene Parodontalerkrankung bei Männern bei 55 Jahren und bei Frauen bei circa 70 Jahren lag.

Als Ursache wird eine bessere Mundhygiene und eine gründlicherere Durchführung der Mundhygienemaßnahmen diskutiert. Männer haben im Durchschnitt eine schlechtere Mundhygiene (Genco et al. 1994). Allerdings wurde in einigen Studien auch gezeigt, dass Männer und Frauen keine Unterschiede mehr aufwiesen, wenn die Mundhygienemaßnahmen auf die gleiche Weise durchgeführt wurden (Greene 1963; Ramfjord und Ash 1984). Auch zur Diskussion steht eine positive Wirkung des weiblichen Sexualhormons Östrogen. So soll Östrogen protektiv gegen orale Entzündungsprozesse wirken (Nordereyd et al. 1993).

Alter

Zahlreiche Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der parodontalen Destruktion und dem zunehmendem Alter beobachten. Ältere Menschen leiden häufiger an parodontalen Erkrankungen mit fortgeschrittenem Stadium (Page und Schroeder 1982; Buckley und Crowley 1984; Greene 1986; Lamezan und Raiteischak 1988; Papapanou et al. 1988; Schluger et al. 1990; Burt 1994; Beck 1996; Locker et al. 1998; Renvert et al. 2013).

Es wird vermutet, dass mit zunehmendem Alter die parodontalen Zellen molekulare Veränderungen durchmachen, was zu einer Abwandlung der Proliferation und Differenzierung der Osteoblasten und Osteoklasten führen kann (Huttner et al. 2009). Ein weiterer Zusammenhang könnte mit systemisch-endokrinen Veränderungen einhergehen (Huttner et al. 2009). Hinzu kommt, dass im Alter die Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten verringert und insgesamt die Immunabwehr quantitativ verlangsamt ist (Holm-Perdersen und Loe 1971). Auch die Plaquezusammensetzung ist im Vergleich zu Jugendlichen verändert (Holm-Pederson et al. 1980). Häufig ist eine gründliche Durchführung der Mundhygiene aufgrund eingeschränkter Beweglichkeit erschwert.

Diabetes mellitus

Die Prävalenz und Schwere der Parodontitis ist bei Patienten mit einer diabetischen Erkrankung erhöht. Auch das degenerative Geschehen schreitet schneller voran. So stellt die parodontale Erkrankung eine weitere Komplikation des Diabetes mellitus dar (Loe 1993). Kinane und Chestnutt (1997) beobachteten ein erhöhtes Parodontitis-Risiko unter Diabetes-Patienten. Grossi et al. (1994) berechneten eine Odds Ratio von 2,3 für einen erhöhten Attachmentverlust bei Diabetikern. Taylor et al. (1998) verglichen medikamentös schlecht eingestellte mit gut eingestellten Diabetikern und

einer Kontrollgruppe. Die schlecht eingestellten Diabetiker hatten mit einer Odds Ratio von 5,3 das höchste Risiko, an einer Parodontitis zu erkranken. Zudem besteht eine positive Korrelation zwischen der diabetischen Erkrankungsdauer und dem Ausmaß der parodontalen Destruktion (Grossi et al. 1994).

Allerdings ist der Zusammenhang beider Erkrankungen als bidirektional anzusehen. Die Parodontitis beeinflusst auch die glykämische Einstellung eines Diabetikers (Taylor 2001). Der Pathomechanismus lässt sich vermutlich auf Besonderheiten des Immunsystems oder den Metabolismus des parodontalen Gewebes zurückführen. So ist zum Beispiel die Phagozytosefähigkeit bei Diabetikern herabgesetzt (Manochehr-Pour et al. 1981). Durch den stets erhöhten Blutzuckerspiegel kommt es bei Diabetikern zu einer Anhäufung von nichtenzymatisch-glykolisierten körpereigenen Proteinen und Lipiden, die auch als *Advanced-Glycated-Endproducts* (AGEs) bezeichnet werden (Lalla et al. 2000). Diese Produkte führen zu Veränderungen an den Blutgefäßen. Unter anderem nimmt dadurch die Gefäßdicke sowie die Rigidität der Gefäßwände zu. Sauerstoffdiffusion, Leukozytendiapedese und das Beseitigen von Metaboliten ist erschwert. Daraus resultiert ein Anstieg von reaktiven Sauerstoffverbindungen (Oxidationsstress) und es werden vermehrt proinflammatorische Zytokine ausgeschüttet. Diese lösen daraufhin weitere Immunreaktionen aus (Schmidt et al. 1996). In einem Übersichtsartikel beschreiben Salvi et al. (1997), dass die neutrophilen Granulozyten bei Diabetikern in ihrer Adhärenzfähigkeit, Chemotaxis, Phagozytose sowie Bakterieneliminierung gestört sind. Die Abwehr auf Infektionen ist dadurch stark eingeschränkt und die Wundheilung, bedingt durch Veränderungen im Bindegewebsmetabolismus, verzögert. Das begünstigt die Entstehung und Progression einer parodontalen Erkrankung (Salvi et al. 1997).

2.2 Rheumatoide Arthritis

2.2.1 Definition und Epidemiologie

Die rheumatoide Arthritis stellt eine chronische, entzündlich-bedingte Autoimmunerkrankung dar, die ähnlich der Parodontitis mit einem Verlust von bindegewebigen und mineralisierten Strukturen der Gelenke einhergeht (Barthold et al. 2005; De Pablo et al. 2009).

In Europa weist die rheumatoide Arthritis eine Prävalenz von 0,5-1 % auf, wobei die Inzidenz bei 0,05 % liegt. Bei Männern liegt die höchste Inzidenzrate zwischen 65-75 Jahren und bei Frauen zwischen 55-64 Jahren. Frauen sind häufiger betroffen

als Männer (3:1) (Gabriel 2001). In den letzten Jahren hat der Schweregrad der Erkrankung abgenommen, allerdings besteht immer noch eine erhöhte Sterberate (Meune et al. 2009; Radovits et al. 2010).

2.2.2 Das Gelenk

Das Gelenk besteht, wie in Abbildung 4 dargestellt, aus mindestens zwei Knochen, die von Bändern zusammengehalten werden und von einer Gelenkkapsel umgeben sind. An der Innenseite der Kapsel liegt das Synovium an, welches auch als Synovialmembran oder Membrana synovialis bezeichnet wird. Darin befinden sich ortständige Zellen (Synoviozyten), die die Gelenkflüssigkeit (Synovia) produzieren (Miehle 1999). Sie ist von visköser Konsistenz und sorgt für die Gleitfähigkeit der Gelenkoberflächen während der Bewegung. Über die Synovia wird der Knorpel per Diffusion mit Nährstoffen versorgt (Wong und Carter 2003). An den Knochenenden befindet sich vom Periost gebildeter hyaliner Knorpel. Die Gelenkkapsel besteht aus einer straffen, äußeren und einer epithelartigen, inneren Bindegewebschicht. Dort finden sich Nervenendigungen und Gefäße. Manche Gelenke besitzen zusätzlich Gelenkscheiben (Disci, Menisci) zwischen den Knorpelenden, wie zum Beispiel das Kniegelenk. Das dient dem puffernden Ausgleich (Miehle 1999).

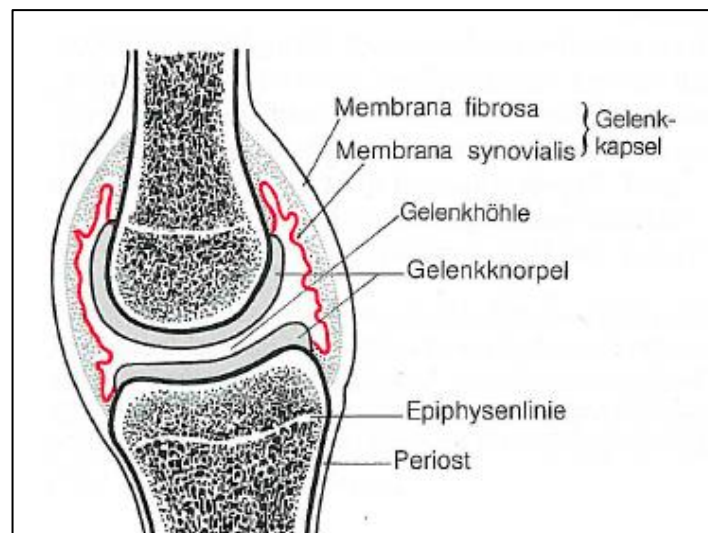


Abb. 4: Schematische Darstellung eines Gelenks (aus Schiebler und Schmidt 2002; S. 138)

Der Gelenknorpel: Der Gelenknorpel ermöglicht mit seiner glatten Oberfläche und der darum befindlichen Synovia ein reibungsloses Gleiten der Knochenenden während der Bewegung. Druck und Scherkräfte werden über den Knorpel auf den Knochen übertragen (Poole et al. 1993). Er besitzt weder Gefäße noch Nerven noch Lymphgewebe. Im Knorpel selbst befinden sich die sogenannten Chondrozyten, die per Diffusion durch die Synovia mit Nährstoffen versorgt werden. Die Knorpelmatrix besteht hauptsächlich aus Kollagen Typ II, Proteoglykanen (Fibronektin) und Glykosaminoglykanen (Hyaluronsäure). Daneben enthält der Knorpel 60-80 % Wasser. Die Chondrozyten, die als zelluläre Komponente in der Matrix eingebettet sind, stellen 5 % des Gesamtknorpelgewebes dar (Stockwell 1978; Muir 1995; Eyre 2002; Buckwalter und Mankin 1998). Sie sorgen mittels Enzymen für einen ständigen physiologischen Um- und Abbau innerhalb der Knorpelmatrix. Wachstumsfaktoren und Zytokine, hauptsächlich Interleukin-1, halten den Abbauvorgang und die Neusynthese im Gleichgewicht (Abramson und Amin 2002). Da sich Chondrozyten im ausgereiften Knorpel kaum teilen (Trippel 1990) und zudem allgemein eine Gefäßarmut im Knorpel herrscht, ist eine Regeneration nach Verletzungen fast nicht möglich. Um sich vor mechanischen Einflüssen zu schützen, sind die Chondrozyten in eine perizelluläre Kapsel, Chondron genannt, eingebettet (Poole et al. 1987).

Das Synovium: Das Synovium wird auch Synovialhaut, Synovialmembran oder Membrana synovialis genannt. Es lagert sich von innen, mit Ausnahme des Knorpels und der Gelenkscheiben, an die bindegewebig derbe Gelenkkapsel an. Physiologisch dient es als Barriere zwischen dem Gelenkinneren und dem umgebenden Gewebe. Das Synovium dient dem Nährstoffaustausch sowie der Produktion von Gelenkflüssigkeit.

Morphologisch besteht das Synovium aus zwei Schichten: der synovialen Deckzellschicht (*lining layer*) und der subsynovialen Schicht (*sublining layer*). Die synoviale Deckzellschicht befindet sich zum Gelenkspalt hin. Sie besteht aus zwei bis vier Zellschichten, wobei den Hauptzellanteil die Synoviozyten darstellen. Diese lassen sich in zwei Zelltypen unterscheiden: den fibroblastenartigen Synoviozyten und den makrophagenähnlichen Synoviozyten (Smith et al. 2003).

Die subsynoviale Schicht (*sublining layer*) liegt zur Gelenkkapsel hin. Sie besteht aus lockerem Bindegewebe mit eingelagerten Fibroblasten, Adipozyten und Blutgefäßen.

Die fibroblastenartigen Synoviozyten sezernieren kontrolliert Matrix-abbauende Enzyme wie Matrixmetalloproteinasen und deren Inhibitoren (Tissue Inhibitor of Matrixmetalloproteinasen, TIMP). Außerdem produzieren sie Hyaluronsäure und Kollagen, die als Bestandteile der Synovialflüssigkeit und Nährstoffe für den Knorpel

dienen. Es besteht eine Homöostase zwischen Auf-und Abbau der Matrixstruktur (Mor et al. 2005; Abeles und Pillinger 2006).

Zusätzlich zu den Inhibitoren der Matrix-abbauenden Enzyme liegen antiinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten und osteoklastenhemmende Osteoprotegerine vor (Peters und Kanig 2010). Sie sorgen für ein antiinflammatorisches Milieu innerhalb des Gelenkspaltes. Entzündliche Prozesse werden dadurch im gesunden Zustand gebremst und verhindert.

2.2.3 Ätiologie und Pathogenese der rheumatoiden Arthritis

Die Ursachen zur Entstehung und Entwicklung einer rheumatoiden Arthritis sind nicht vollständig geklärt. Es existieren verschiedene Hypothesen, die nachfolgend kurz beschrieben werden:

Infektionshypothese:

Seit vielen Jahrzehnten wird angenommen, dass die rheumatoide Arthritis von einer infektiösen Substanz ausgelöst wird. Stransky et al. (1993) fanden virusähnliche Partikel in der Synovialflüssigkeit von rheumatoiden Arthritis-Patienten. Für die Entstehung der Lyme-Arthritis wird das Bakterium *Borellia burgdorferi* verantwortlich gemacht (Burmester et al. 1995). Es wird durch Zecken übertragen und führt unter anderem zu chronischen, destruktiven Gelenkzerstörungen. Desweiteren konnten Ogrendik et al. (2005) und Moen et al. (2006) bakterielle DNA und hohe Antikörpertiter gegen orale Bakterien in der Synovialflüssigkeit von rheumatoiden Arthritis-Patienten unabhängig vom Stadium der Erkrankung nachweisen. In diesem Zusammenhang zeigt die Behandlung mit Antibiotika wie Levofloxacin, Clarithromycin und Ornidazol große Erfolge in der rheumatoiden Arthritis-Therapie. Auch das stützt die Infektionsgenese (Hara et al. 1996; Rosenstein et al. 2004).

Autoimmunhypothese:

Die Hypothese stützt sich darauf, dass eine zelluläre und humorale Immunreaktion durch nachgewiesene Autoantigene (*altered self antigens*), wie zum Beispiel Antikörper gegen Kollagen Typ II, beobachtet wurde (Clague et al. 1983; Rönnelid et al. 1994). Auch Rheumafaktoren (Rf) und antinukleäre Antikörper (ANA) gehören zu dieser Art von Antikörpern. Als Reaktion auf die Autoantigene kommt es zu einer Verschiebung des Verhältnisses von T-Helfer-Zellen (CD4+) und T-Regulatorzellen (CD8+) innerhalb des Synoviums.

Hervorgerufen wird dieses Missverhältnis durch eine höhere Aktivität der T-Helfer-Zellen und eine verminderte Leistungsfähigkeit der T-Regulator-Zellen. Als Folge werden entzündliche Mechanismen in Gang gesetzt, die zu einer Synovitis und letztendlich zum vollen Krankheitsbild der rheumatoiden Arthritis führen (Hein et al. 1995).

Genetische Hypothese

Auffällig ist eine familiäre Häufung destruierender Knochenerkrankungen. Verschiedene Studien wiesen nach, dass genetische Dispositionen das Risiko einer Erkrankung erhöhen und schwere Krankheitsverläufe familiär gehäuft vorkommen (O'Brien 1967, Lawrence 1967). Gregersen et al. (1987) wiesen mittels genetischer Analyseverfahren eine enge Korrelation zwischen RA und dem Vorkommen eines sogenannten *shared epitops* nach. Dabei handelt es sich um eine Aminosäuresequenz in der β -Kette des HLA-DR4- und HLA-DR1-Komplexes des 6. Chromosoms. Diese HLA-Komplexe präsentieren Antigene und aktivieren dadurch T-Zellen. Auch Patienten mit aggressiv destruierendem Verlauf der Erkrankung zeigten vermehrt das *shared epitope* in der HLA-DR1 und HLA-DR4- β -Kette (MacGregor et al. 1995). Allerdings gibt es auch viele Menschen, die eine positive HLA-Sequenz aufweisen, aber nicht an rheumatoider Arthritis erkranken. Somit ist anzunehmen, dass zusätzliche Faktoren zur Etablierung einer rheumatoiden Arthritis nötig sind.

Die Pathogenese der rheumatoiden Arthritis ist - wie die Ätiologie - nur zum Teil erforscht. Für die Entstehung einer rheumatoiden Arthritis wird davon ausgegangen, dass ein noch unbekanntes Antigen (Viren/Bakterien) in Kombination mit einer genetischen Disposition (MHC-Klasse-II-Antigene: HLA-DR4, HLA-DR1) und möglichen Kofaktoren (Geschlecht, Alter, psychischer und physischer Einfluss) einen systemischen Entzündungsprozess im Synovium auslösen. Es ist ein Zusammenspiel aus mononukleären Phagozyten sowie B- und T-Lymphozyten, die eine lokale Antikörperproduktion hervorrufen (Bernhard und Villinger 2001). Auf welchem Weg das Antigen ins Gelenk gelangt, ist noch nicht geklärt. Abbildung 5 zeigt den dort ablaufenden Prozess.

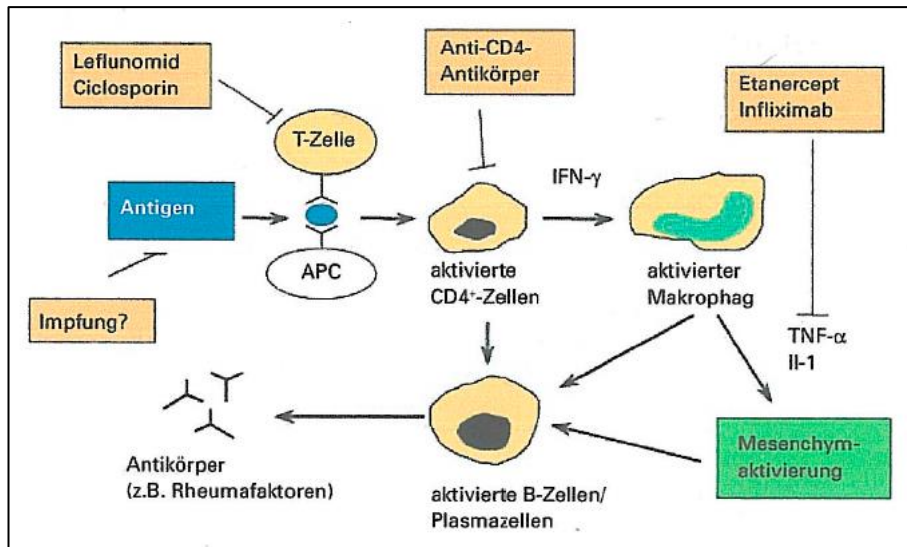


Abb. 5: Ablauf der Antigenpräsentation mit zellulären Interaktionen sowie therapeutischen Ansätzen (Bernhard und Villinger, Schweiz Med Forum Nr.8; S. 180)

Das Antigen wird von antigenpräsentierenden Zellen (APC) mittels membranständiger HLA-Moleküle den T-Lymphozyten (CD4+-T-Zellen) präsentiert. Daraufhin werden die CD4+-T-Zellen aktiviert und setzen Zytokine frei, die eine Proliferation von B-Lymphozyten, die Bildung von Antikörpern (Rheumafaktoren) und die Aktivierung (über Interferon- γ) von Monozyten/Makrophagen auslösen. Infolge dessen werden hochpotente proinflammatorisch wirkende Zytokine, wie TNF-Alpha und Interleukin-1, von den aktivierten Monozyten/Makrophagen sezerniert. Dadurch kommt es zu einer Stimulierung von mesenchymalen Zellen wie Osteoblasten, Osteoklasten, Synoviozyten (synoviale Fibroblasten), Fibroblasten und Endothelzellen. Diese Zellen setzen weitere Enzyme frei, die typische Entzündungszellen wie Granulozyten, B-Lymphozyten, T-Lymphozyten und weitere Monozyten/Makrophagen akkumulieren. Dazu sezernieren ortsansässige Zellen weitere Zytokine und zusätzlich gewebsdestruierende Enzyme wie Matrixmetalloproteinasen (Choy und Panayi 2001). Aufgrund der oben beschriebenen Entzündungsreaktion und der Zellaktivierung entsteht eine Hyperplasie des Synoviums. Beide Zelltypen, die fibroblastenartigen- und die makrophagenähnlichen Synoviozyten, sind vermehrt vorzufinden. Sie werden jetzt Pannozyten genannt. Das Knorpel- und Knochengewebe wird durch die synoviale Verdickung invadiert. Das führt letztendlich im Zusammenspiel mit der chondroosteolytischen Wirkung des Entzündungsgeschehens zum Untergang des Gelenkgewebes (Bernhard und Villinger 2001).

Dieser Entzündungsprozess führt zum klassisch klinischen Bild der rheumatoiden Arthritis mit Erosion des Knochengewebes (Pannusbildung), Destruktion des Knorpels (Metalloproteinase-Wirkung) sowie der Demineralisation des Knochens (Osteoklasten-Stimulation) (Bernhard und Villinger 2001).

2.2.4 Klinisches Bild

Typisches Leitsymptom der rheumatoiden Arthritis ist die persistierende synoviti-sche Schwellung der Gelenke mit Morgensteifigkeit, Überwärmung und Kraftlosigkeit. Hinzu kommt die juxtaartikuläre Muskelatrophie mit Sehnenverkürzung, die mit starken Schmerzen assoziiert ist (Miehle 1999). Die typische Gelenkschwellung stellt sich als prallelastische Weichteilschwellung der Gelenkkapsel dar. Bedingt ist sie durch einen Erguss und/oder eine entzündliche Verdickung der Gelenkschleimhaut (Synovitis) (Combe et al. 2007).

Die Erkrankung beginnt schleichend mit unspezifischen Prodromalsymptomen wie Fieber, Gewichtsabnahme und Abgeschlagenheit. Es folgen diffuse, undifferenzierte Schmerzen des Muskel-Gelenk-Sehnen-Apparats mit Parästhesien zunächst in den kleinen Gelenken. Zuerst ist der Befall unilateral, später kommt es dann zu einem symmetrischen Befallsmuster. Typischerweise manifestiert sich die Erkrankung zuerst an den Metakarpophalangealgelenken der Finger. Die proximalen Gelenke sind eher seltener und die distalen Gelenke fast nie betroffen (Miehle 1999). Persistiert die Gelenkschwellung für mindestens sechs Wochen, so ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass eine frühe rheumatoide Erkrankung vorliegt. Bei weiterem Andauern der Beschwerden von über drei bis sechs Monaten und keinem zusätzlichen entzündlich-rheumatischem Geschehen, ist die rheumatoide Arthritis als wahrscheinlich anzusehen (Emery et al. 2002). Charakteristisch für eine etablierte rheumatoide Arthritis ist ein symmetrisches und polyartikuläres (Befall von mehr als drei Gelenken) Befallsmuster (Bukhari et al. 2002). Nach Ruhepausen ist der Schmerz in den Gelenken verstärkt und schwächt nach vermehrter Bewegung ab. Mit dem weiteren Fortschreiten des Destruktionsprozesses kommt es in zahlreichen Gelenken zu progressiven Funktionseinbußen mit Fehlstellungen, Beuge- und Streckdefiziten. Die Gelenke sind in akuten Schüben stark geschwollen, erwärmt und gerötet. Häufig bilden sich Reizergüsse innerhalb der Gelenke (Baker Zyste) (Miehle 2007).

Im fortgeschrittenen Stadium sind die Gelenke stark deformiert, da sich die Sehnen kontrahieren und die Muskulatur atrophiert. Die charakteristischen Veränderungen werden nach ihrem Aussehen benannt. Die Ulnardeviation des Daumens wird als

90°/90°-Deformation (Abbildung 6) bezeichnet, bei den anderen Fingern spricht man von Schwanenhals- und/oder Knopflochdeformation (Abbildung 7) (Miehle 1999).



Abb. 6: 90/90-Deformität beider Daumen (aus: Miehle 1999; S. 23)



Abb. 7: Schwanenhalsdeformation an allen Fingern (aus: Miehle 1999; S. 22)

In aufsteigender Reihenfolge erkranken am häufigsten die Hüft- und Ellenbogengelenke, gefolgt von Zehengelenken, Schultergelenken, Sprunggelenken, Handgelenken, Kniegelenken und Fingergelenken (Miehle 1999).

Neben der vorherrschenden Gelenkmanifestation kommt es in 30-50 % der Fälle mit schwerem Krankheitsverlauf und in Abhängigkeit vom Rheumafaktor zu extraartikulären Manifestationen (Chandrasekaran und Radhakrishna 1995; Carmano et al. 2003; Calgüneri et al. 2006). Das unterstreicht den systemischen Charakter der Erkrankung. Die meisten extraartikulären Symptome werden durch Rheumaknoten

und Vaskulitiden hervorgerufen (Miehle 2007). Rheumaknoten entstehen im Rahmen des generalisierten Mesenchymprozesses. Es sind wachsende Granulome, die histologisch eine zentrale fibrinoide Nekrose mit zerfallenen Zellkernen aufweisen (Miehle 2007). Zirkulär wird das Granulom von einem Histozytenwall und Bindegewebe abgegrenzt. Sie entstehen an typischen druckbelasteten Regionen wie den Finger- und Ellenbogengelenken. Hinzu kommen krankheitsbedingte Hautveränderungen wie Gangränen, Ulzera und fibröse Rheumaknotenbildungen (Miehle 2007). Begleitend treten Neuropathien des peripheren Nervensystems in den betroffenen Regionen auf. Aber auch Lunge, Herz und Augen können mit Pleuritis, Lungenfibrose, Perikarditis und Skleritis betroffen sein (Afshari et al. 2001; Horton 2004; Tureson und Jacobson 2004; Maradit-Kremers et al. 2005; Smith et al. 2007; Nannini et al. 2013).

2.2.5 Diagnostik der rheumatoiden Arthritis

Die Symptome einer ausgeprägten oder akuten RA lassen in der Regel eine sichere Diagnose zu. Schwierig ist bis heute jedoch die Früherkennung und die Abgrenzung zu anderen Arthritiden, da es immer noch an konkreten Symptomen und spezifischen Parametern fehlt. Die anfänglichen Symptome sind zu allgemein und schwammig, um eine klare Diagnose zu stellen. Zudem vergeht fast ein Jahr, bis spezielle rheumatologische Untersuchungen durchgeführt werden (Combe et al. 2007).

In der Früherkennung liegt allerdings die größte Bedeutung für die weitere Genese. Die Langzeitprognose ist umso schlechter, je länger die Diagnosestellung dauert. Die Chance auf eine komplette Remission ist umso größer, wenn während der ersten drei Monate nach Auftreten der Symptome mit einer kausalen Therapie begonnen wird. So kann dem Risiko einer vollständigen Etablierung der Erkrankung vorgebeugt werden (Mullan und Bresnihan 2003).

Aufgrund der atypischen und kurzzeitigen Symptome stellt sich das Diagnostizieren einer frühen rheumatoiden Arthritis im Gegensatz zur etablierten Erkrankung als schwierig dar (Miehle 2007). Bedeutend ist dabei die klinische Untersuchung mit einer ausführlichen Anamneseerhebung. Des Weiteren dienen laborchemische und radiologische Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose sowie der differentialdiagnostischen Abklärung (Combe et al. 2007).

Um die Früherkennung zu vereinfachen, setzten das American College of Rheumatology (ACR) und die European League Against Rheumatism (EULAR) im Jahr 2010 neue Klassifikationskriterien auf (Tabelle 2).

Tab. 2: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien 2010

geschwollene/ schmerzhafte Gelenke	Serologie	Parameter der akuten Phase	Dauer der Symptome	Punktzahl
≤1(mittel-) großes Gelenk	Rf und CCP negativ	CRP und BSG normal	<6 Wochen	0
2-10 (mittel-) große Gelenke		CRP oder BSG erhöht	>6 Wochen	1
1-3 kleine Gelenke	Rf und CCP niedrig positiv			2
4-10 kleine Gelenke	Rf und CCP hoch positiv			3
>10 Gelenke; ≥1 kleines Gelenk				5

Rf: Rheumafaktor, CCP: Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide, CRP: C-reaktives Protein, BSG: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, bei Erreichen von mindestens 6 Punkten trifft die Klassifizierung einer rheumatoiden Arthritis zu

Als Anwendungsgrundlage dient das Auftreten einer Synovitis an mindestens einem Prädilekationsgelenk. Andere Gründe für eine Synovitis müssen ausgeschlossen sein. Ab sechs summierten Punkten gilt die Diagnose als gesichert (Aletaha et al. 2010). Klinisch werden die Gelenke auf prallelastische Schwellungen der Gelenkkapsel sowie Schmerzen in der Gelenkregionen untersucht, die durch die entzündlich bedingte Hyperplasie des Synoviums hervorgerufen werden (Combe et al. 2007).

Zusätzlich zu den ACR/EULAR-Klassifikationskriterien steht ein weiterer Index zur Verfügung, der ebenfalls von der European League Against Rheumatism entwickelt wurde. Dabei wird die Krankheitsaktivität, die Therapiesteuerung sowie der Therapieverlauf quantitativ über den Disease-Activity-Score (DAS 28) ermittelt (Smolen et al. 1995). Die Zahl 28 beruht auf der Anzahl der zu untersuchenden Gelenke. Dafür stehen standardisierte Erhebungs- und Berechnungsbögen zur Verfügung, die folgende Parameter beinhalten:

1. Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (0-28)
2. Anzahl der geschwollenen Gelenke (0-28)
3. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (mm/h)
4. Einschätzung des Krankheitszustandes und der Krankheitsaktivität des Patienten mittels visueller Analogskala

Die Berechnung erfolgt nach standardisierter Formel:

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{\text{druckschmerzhaftes Gelenke}} + 28 \times \sqrt{\text{geschwollene Gelenke}} + 0,7 \times \ln(\text{BSG}) + 0,014 \times \text{Krankheitszustand}$$

Die Punktwerte liegen zwischen 0 und 10. Dabei stellt ein Punktwert von 0 keine Krankheitsaktivität, ein Punktwert von 10 die maximale Krankheitsaktivität dar (Fransen und van Riehl 2005) (Tab. 3).

Tab. 3: Einteilung der Krankheitsaktivität in Bezug auf den Punktwert (nach Fransen und van Riehl 2005)

Punktwert	Krankheitsaktivität
0-3,2	fehlend/gering
3,2-5,1	mittel
>5,1	hoch

Als Folge der Synovitis kommt es nach unterschiedlich langen Zeiträumen zur Destruktion des Knorpels und Knochens, was sich am Röntgenbild sichtbar manifestiert. Zur radiologischen Primärdiagnostik gehört die dorsovolare Aufnahme beider Hände und Füße. Lässt sich eine krankheitstypische erosive Veränderung eines der Prädilekationsgelenke erkennen, so ist das ein sicherer Beweis für das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis (Aletaha et al. 2010).

Allerdings eignet sich die Radiographie nicht zur Diagnosestellung einer frühen rheumatoiden Arthritis, da in diesem Stadium meist noch keine Gelenkbeteiligung ersichtlich ist. Selbst die aggressive Form der rheumatoiden Arthritis benötigt 6-24 Monate um röntgenologisch sichtbar zu werden. Somit kann beim Fehlen einer radiologisch sichtbaren Erosion trotzdem eine frühe rheumatoide Arthritis vorliegen (Machold et al. 2002; Sanmarti et al. 2007).

Zur Diagnosesicherung können in solchen Fällen andere bildgebende Verfahren wie die Sonographie, Szintigraphie oder die Kernspintomographie herangezogen werden.

2.2.6 Labordiagnostik

Die Labordiagnostik gliedert sich in unspezifische und spezifische serologische Untersuchungen. Zu den unspezifischen zählen die Messung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), des C-reaktiven Proteins (CRP) und der α -Globuline. Sind diese Parameter erhöht, so deutet das lediglich auf einen allgemein entzündlichen Prozess im Körper hin. Die Krankheitsaktivität lässt sich mit diesen Befunden aber gut abschätzen (Sokka und Pincus 2009). Die Immundiagnostik liefert weitere spezifischerere Befunde zum untermauern der Diagnose. Untersucht werden hierbei das Vorhandensein von Rheumafaktoren und Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide.

Rheumafaktoren sind Autoantikörper aus der Reihe der Immunglobuline (Ig-M, Ig-G, Ig-A), die sowohl physiologische als auch pathologische Funktionen aufweisen. Der Nachweis von Ig-M-Rheumafaktoren gehört zum Standard in der rheumatologischen Immundiagnostik (Miehle 1999). Bei 65-80 % der Rheuma-Patienten finden sich Ig-M-Rheumafaktoren. Sowohl bei Gesunden und als auch bei rheumatisch Erkrankten lässt sich dieser Parameter nachweisen (Saraux et al. 2002). Zudem können Rheumafaktoren bei infektiösen Erkrankungen wie einer Hepatitis C vorkommen und mit anderen autoimmunen Geschehen wie Kollagenosen assoziiert sein (Miehle 1999). Mit einer Spezifität von 80 % und einer Sensitivität von 70 % und der daraus resultierenden fraglichen Deut- und Wertbarkeit dient er aber lediglich der Teildiagnostik (Saraux et al. 2002). Eine sichere Diagnose lässt sich somit schwer stellen.

Auch bei Nichtvorhandensein des Rheumafaktors kann eine Erkrankung vorliegen. Daher wird in seropositive und seronegative rheumatoide Arthritis unterschieden. Die seropositive rheumatoide Arthritis schreitet meist schneller und aggressiver voran und ist mit der Entwicklung einer zusätzlichen nekrotisierende Vaskulitis assoziiert ist (Mongan et al. 1969). Zudem gewinnt die Bestimmung des IgA-Rheumafaktors immer mehr Bedeutung, da er in der Frühdiagnostik und im erosiven Stadium der Erkrankung eine hohe Sensitivität aufweist (Lindqvist et al. 2005).

Ein weiterer spezifischer Labortest zur sicheren Diagnosestellung ist die Bestimmung von Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide/Proteine (CCP). Die Spezifität liegt bei über 95 % und ist somit deutlich über dem des Rheumafaktors. Bei über der Hälfte der Rheuma-Patienten lassen sich der CCP-Antikörper in der frühen Phase der Erkrankung feststellen, vor allem bei seronegativem Rheumafaktor (Bas et al. 2002; Hartung und Seelig 2007; Nishimura et al. 2007).

Der Parameter dient zudem zur weiteren Abgrenzung gegen anderen Arthritiden. CCP-Antikörper sind mit einem schweren, destruktiven Verlauf assoziiert und kön-

nen dem manifestierten klinischen Bild um Jahre vorrausgehen (Nielen et al. 2005; Nishimura et al. 2007). Daneben steht noch die Bestimmung von Antikörpern gegen körpereigene Zellkerne (Antinukleäre Antikörper, ANA) zur Verfügung. Sie spielen bei der Abgrenzung zum systemischen Lupus erythematodes oder anderen Kollagenosen eine große Rolle (Miehle 2007). Zur Risikoabschätzung in Hoch- und Niedrigrisiko lassen sich Gewebeverträglichkeitsgene (HLA-System: Humanes Leukozyten-Antigen-System) und dessen Typisierung hinzuziehen. Das Muster dieser Gene bestimmt darüber was das Immunsystem als körpereigen und körperfremd erkennt (Miehle 2007).

2.3 Assoziation von Parodontitis und rheumatoider Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine Autoimmunerkrankung mit entzündlich bedingter Deformation und Destruktion der Gelenke (Arnett et al. 1988). Auch die Parodontitis geht aufgrund einer überschießenden Immunantwort auf bakterielle Reize mit einer entzündlich bedingten Destruktion des parodontalen Gewebes einher (Page und Kornmann 1997). Die kausalen Zusammenhänge der Ätiopathogenese sind bei beiden Erkrankungen noch nicht vollständig geklärt. Mögliche Korrelationen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tab. 4 Mögliche Assoziation von Parodontitis und rheumatoider Arthritis

	rheumatoide Arthritis	Parodontitis
Ätiologie	unklar, Infektionen werden diskutiert	gramnegative, anaerobe Infektion
Pathogenese	entzündliche Gewebedestruktion durch gestörte Immunantwort	entzündliche Gewebedestruktion durch gestörte Immunantwort
Risikofaktoren	Rauchen, Alter, Adipositas	Rauchen, Alter, Adipositas
genetische Aspekte	genetische Prädisposition (HLA-DR4-Allel-Assoziation)	genetische Prädisposition (HLA-DR4-Allel-Assoziation)
systemische Interaktionen	Interaktion mit systemischen Erkrankungen	Interaktion mit systemischen Erkrankungen

Zahlreiche Studien weltweit konnten Assoziationen zwischen Parodontitis und rheumatoider Arthritis beobachten (Kässer et al. 1997; Mercado et al. 2001; Gleissner et al. 2003; Havemose-Poulsen et al. 2006; De Pablo et al. 2008; Pischon et al. 2008; Dissick et al. 2010; Joseph et al. 2013; Rajkarnikar et al. 2013; Wolff et al.

2014). Im Gegenzug existieren aber auch Studien, die keinen Zusammenhang entdecken konnten (Sjöström et al. 1989; Arneberg et al. 1992; Kobayashi et al. 2007; Farah Vakar et al. 2010; Susanto et al. 2013).

Dass die Parodontitis im allgemeinen ein Risiko für verschiedene systemische Erkrankungen darstellt und mit ihnen in Wechselwirkung steht, ist heutzutage aufgrund zahlreicher epidemiologischer Studien allgemein anerkannt (Slots und Kamma 2001; Cullinan et al. 2009; Cullinan und Seymour 2013). So erleiden Parodontitis-Patienten häufiger einen Schlaganfall oder erkranken häufiger an einer Arteriosklerose. Auch der Myokardinfarkt tritt bei Patienten mit einer fortgeschrittenen parodontalen Erkrankung häufiger auf (DeStefano et al. 1993; Beck 1996). Systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas und Osteoporose sind ebenfalls mit einer Parodontitis assoziiert (Yalda und Collins 1994; Becker et al. 1997; Tervonen und Karjalainen 1997; Cutler et al. 1999; Mealey und Oates 2006; Pischon et al. 2008).

Eine der ersten Studien zur Assoziation von rheumatoider Arthritis und Parodontitis wurde von Sjöström et al. (1989) durchgeführt. Es erwies sich dort kein Zusammenhang zwischen beiden Krankheitsbildern. Eine moderate oder schwere Parodontitis war bei den Rheumatikern sogar weniger anzutreffen als bei der Kontrollgruppe. Zudem lag der Plaqueindex niedriger (Sjöström et al. 1989). In einer norwegischen Studie konnten Arneberg et al. (1992) ebenfalls keinen Unterschied zwischen Rheuma-Patienten und dem Osloer Bevölkerungsdurchschnitt feststellen, weder bei der Mundhygiene noch bei der Anzahl der Zähne. Ein Unterschied im parodontalen Zustand war ebenfalls nicht zu erkennen. Allerdings wurde zwei Jahre zuvor von Tolo und Jorkjend (1990) beobachtet, dass norwegische Rheuma-Patienten weniger Zähne aufwiesen als eine Kontrollgruppe. Zudem hatten die Rheumatiker einen verstärkten Knochenabbau der Frontzähne sowie höhere Antikörpertiter im Blutserum (Ig-A & Ig-G). Kässer et al. (1997) stellten ebenfalls einen höheren Zahnverlust bei Rheuma-Patienten fest. Zudem korrelierte die Dauer der rheumatoiden Erkrankung mit dem Schweregrad der Parodontitis. Die Sondierungstiefen und der klinische Attachmentverlust waren ebenfalls höher als die Werte der Kontrollgruppe. Hinzu kam ein höherer Entzündungsgrad der Gingiva bei den Rheuma-Patienten. In Bezug auf die Sondierungstiefe, den klinischen Attachmentverlust und dem Entzündungsgrad der Gingiva kamen Gleissner et al. (2003) zu ähnlichen Ergebnissen. In einer Studie von Helenius et al. (2005) hatten Patienten mit rheumatoider Arthritis mehr röntgenologisch diagnostizierten Knochenverlust als die Kontroll-Patienten. Auch Havemose-Poulsen et al. (2006) konnten beobachten, dass die Rheuma-Patienten einen vermehrten Knochenverlust mit höheren Sondierungstiefen und

mehr Attachmentverlust als die Kontroll-Patienten hatten. Hinzu kam, dass der erhöhte Attachmentverlust mit dem Auftreten eines positiven Rheumafaktors korrelierte. De Pablo et al. (2008) stellten mehr Parodontitis in einer Rheuma-Gruppe als in der Kontroll-Gruppe fest, zudem hatte die Kontrolle eine geringere Anzahl an fehlenden Zähnen aufzuweisen.

In einer Studie von Pischon et al. (2008) zeigten Rheuma-Patienten signifikant höhere Werte in Plaqueindex, Gingivaindex, Sondierungstiefen und klinischem Attachmentverlust als die Kontrollgruppe. Sie untersuchten, ob das Vorliegen des Rheumafaktors Auswirkungen auf die Parodontitis hat, fanden dort aber keine Assoziation. Die Anzahl der fehlenden Zähne war in der Rheuma-Gruppe höher. Es wurde keine Korrelation der Rheuma-Parameter Erkrankungsdauer, Erkrankungsaktivität, Medikation und Laborparameter mit der Parodontitisprävalenz festgestellt. Auch der Zahnstatus zeigte keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Pischon et al. 2008). Ziebolz et al. (2011) fanden ebenfalls keine Korrelation zwischen dem Rheumafaktor und dem Ausmaß der Parodontitis. Im Gegensatz dazu wurde in der Studie von De Pablo et al. (2008) beobachtet, dass die Rheumatiker mit positivem Rheumafaktor eine schwerere Parodontitis aufwiesen als die Kontrollgruppe.

Susanto et al. (2013) konnten keinen Unterschied in der Häufigkeit und dem Schweregrad der parodontalen Erkrankung von Rheuma-Patienten und Kontroll-Patienten feststellen. Allerdings hatten die Rheuma-Patienten ebenfalls höhere Plaqueindizes sowie häufiger und mehr fehlende Zähne. Rajkarnikar et al. (2013) beobachteten eine signifikante Assoziation zwischen erhöhten Laborparametern (C-reaktives Protein und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit) und dem Schweregrad der Parodontitis unter den Rheuma-Patienten. Zudem wiesen sie einen höheren röntgenologischen Knochenverlust mit einem erhöhten Gingivaindex auf. Allerdings war der Plaqueindex in beiden Gruppen gleich. Joseph et al. (2013) konnten im Vergleich zwischen Rheumatikern und einer Kontrolle einen signifikanten Unterschied im Gingivaindex, den Sondierungstiefen und dem Attachmentverlust feststellen. Die Häufigkeit und der Schweregrad der Parodontitis war bei den Rheuma-Patienten höher als in der Kontrollgruppe. Es wurde allerdings keine Korrelation zwischen der Dauer der rheumatoiden Erkrankung und dem Schweregrad der Parodontitis beobachtet. Im Gegensatz dazu fanden Farah Vakar et al. (2010) weder mehr klinischen Attachmentverlust noch mehr Sondierungsbluten noch schlechtere Mundhygieniezustände bei den Rheumatikern. Auch röntgenologisch konnte kein Unterschied zwischen dem Knochenniveau von Gesunden und Rheumatikern festgestellt werden. In einer kürzlich erst veröffentlichten deutschen Studie von Wolff et al. (2014) wurden Rheumatiker, die sich im frühen Stadium der Erkrankung befanden,

untersucht. Dabei schnitten die Rheumatiker in allen Variablen außer der Mundhygiene schlechter ab als eine Kontrollgruppe. Allerdings war hier die Fallzahl sehr gering.

Der größte Teil der Studien sind Querschnitts- oder Fall-Kontrollstudien. Bis heute existieren nur wenige Interventionsstudien, die Aufschluss darüber geben, ob sich die Therapie der Parodontalerkrankung positiv auf das Vorhandensein und die Schwere der rheumatoiden Arthritis auswirkt und vice versa. Trotzdem wurde in den vorliegenden vier Interventionsstudien bestätigt, dass sich die Rheuma-Parameter nach vorangegangener Parodontaltherapie verbesserten (Ribeiro et al. 2005; Al-Katma et al. 2007; Ortiz et al. 2009; Pinho et al. 2009).

In Tabelle 5 ist eine Literaturübersicht aufgeführt. Die Definition der Parodontitis ist in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich. Auch die Beurteilung der Mundhygiene wurde mit unterschiedlichen Indizes ermittelt und ist in der Tabelle allgemein unter MH zusammengefügt.

Tab. 5: Literaturübersicht

Studie	Jahr	Land	Fallzahl	Variablen	Ergebnisse
Wolff et al.	2014	Deutschland	22 frühe RA 22 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth • BOP • CAL • MH • mikrobiologischer Befund 	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth: RA>Ktr • BOP: RA>Ktr • CAL: RA>Ktr • MH: RA=Ktr • mikrobiologischer Befund: bei RA vermehrt <i>Tanarella forsythia</i> und <i>Streptococcus anginosus</i>
Joseph et al.	2013	Indien	100 RA 112 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth • MH • CAL • Schwere der PAR»Aktivität RA (über DAS28/BSG/CRP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth: RA=Ktr • MH: RA schlechter Ktr • CAL: RA>Ktr • Schwere der PAR»Aktivität RA: keine Korrelation
Rajkarnikar et al.	2013	Nepal	50 RA 50 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth • MH • röntgenologischer Knochenverlust • Schwere der PAR»Aktivität RA (über CRP/BSG) 	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth: RA>Ktr • MH: RA schlechter Ktr • röntgenologischer Knochenverlust: RA>Ktr • Schwere der PAR»Aktivität RA: korrelierte mit erhöhter Aktivität

Susanto et al.	2013	Indonesien	75 RA 75 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere der PAR (definiert nach Page und Eke 2007) • Schwere der PAR»Einflussfaktor Rauchen • Schwere der PAR » Dauer der RA-Erkrankung • Schwere der PAR» • Aktivität RA (über CRP/BSG) • Schwere der PAR»CCP- AK • Missing-Teeth • MH 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere der PAR (definiert nach Page und Eke 2007): RA=Ktr • Schwere der PAR» Einflussfaktor Rauchen: kein signifikanter Einfluss • Schwere der PAR» Dauer der RA-Erkrankung: keine Korrelation • Schwere der PAR» Aktivität RA (über CRP/BSG): Schwere der PAR war signifikant mit erhöhtem CRP-Wert assoziiert • Schwere der PAR»CCP- AK: keine Korrelation • Missing-Teeth: RA>Ktr • MH: RA schlechter KTR, Schwere der PAR korrelierte mit schlechter MH
Scher et al.	2012	USA	31 frühe RA ohne Medikation 34 chron. RA 18 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere d. PAR 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere der PAR: frühe RA>chron.RA>Ktr
Ziebolz et al.	2011	Deutschland	66 RA	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere der PAR im Ø • Schwere der PAR»IL-1 Polymorphismus • mikrobiologischer Befund • Schwere der PAR»Risikofaktor Rauchen • Schwere der PAR»Risikofaktor Alter • Schwere der PAR»Risikofaktor Geschlecht • Schwere der PAR»Medikation • Schwere der PAR»Rf 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere der PAR: hauptsächlich moderate/ausgeprägte PAR • Schwere der PAR»IL-1-Polymorphismus: keine Korrelation • mikrobiologischer Befund: kein Nachweis stark parodontopath. Bakterien • Schwere der PAR»Risikofaktor Rauchen: PAR>rauchenden RA • Schwere der PAR»Risikofaktor Alter: keine Korrelation • Schwere der PAR»Risikofaktor Geschlecht: keine Korrelation • Schwere der PAR»Medikation: keine Korrelation • Schwere der PAR»Rf: keine Korrelation
Dissick et al.	2010	USA	69 RA 35 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere der PAR (über röntgenologischen Knochenverlust) • Schwere der PAR»Rf • Schwere der PAR»CCP-AK • BOP • Schwere der PAR»Aktivität RA (über DAS28/CRP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere der PAR (über röntgenologischen Knochenverlust):RA>Ktr • Schwere der PAR»Rf: korrelierte mit der Schwere der PAR • Schwere der PAR»CCP-AK: korrelierte mit der Schwere der PAR • BOP: RA>Ktr • Schwere der PAR»Aktivität RA: keine Korrelation

Farah Vakar et al.	2010	Indien	101 RA 101 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth • MH • CAL • BOP • röntgenologischer Knochenverlust 	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth: RA=Ktr • MH: RA=Ktr • CAL: RA=Ktr • BOP: RA=Ktr • Röntgenologischer Knochenverlust: RA=Ktr
De Pablo et al.	2008	Großbritannien	103 RA 4358 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth • CAL • Schwere der PAR bei RA» PAR-Risikofaktoren (Geschlecht, Alter, Rauchen) • Schwere der PAR»Rf 	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth: RA>Ktr • CAL: RA>Ktr • Schwere der PAR bei RA»PAR-Risikofaktoren: RA mit Risikof.>RA ohne Risikofaktoren • Schwere der PAR»Rf: RA mit Rf>RA ohne Rf
Ishi Ede et al.	2008	Spanien	39 RA 22 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth • MH • CAL 	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth: RA>Ktr • MH: RA schlechter Ktr • CAL: RA>Ktr
Pischon et al.	2008	Deutschland	57 RA 52 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth • MH • CAL • BOP • DMFT • Schwere der PAR»Rf • Schwere der PAR»Erkrankungsdauer RA • Schwere der PAR»Aktivität RA (über DAS28) • Schwere der PAR»CCP-AK 	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth: RA=Ktr • MH: RA schlechter Ktr • CAL: RA>Ktr • BOP: RA>Ktr • DMFT-T: RA=Ktr • Schwere PAR»Rf: keine Korrelation • Schwere der PAR»Erkrankungsdauer: keine Korrelation • Schwere der PAR»Aktivität RA: keine Korrelation • Schwere der PAR»CCP-AK: keine Korrelation
Kobayashi et al.	2007	Japan	84 RA 22Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit PAR • Missing-Teeth • MH • PD • CAL • BOP • Aktivität RA (über DAS28/CRP)» BOP 	<ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit PAR: RA=Ktr • Missing-Teeth: RA>Ktr • MH: RA schlechter Ktr • PD: RA=Ktr • CAL: RA=Ktr • BOP: Ktr=RA • Aktivität RA»BOP: mittlere/hohe RA-Aktivität zeigte höhere BOP-Werte
Biyikoğlu et al.	2006	Türkei	23 RA 17 PAR 17 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • MH • CAL • BOP 	<ul style="list-style-type: none"> • MH: PAR schlechter RA, RA schlechter Ktr • CAL: PAR>RA>Ktr • BOP: PAR&RA>Ktr
Bozkurt et al.	2006	Türkei	17 RA 17 PAR 17 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • CAL • Schwere der PAR»IL-4 • Schwere der PAR»IL-10 	<ul style="list-style-type: none"> • CAL: RA>Ktr • Schwere der PAR»IL-4: RA<Ktr & PAR • Schwere der PAR»IL-10: RA<Ktr & PAR
Havemose-Poulsen et al.	2006	Dänemark	23 RA 25 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • CAL • Schwere der PAR»Rf • röntgenologischer Knochenverlust 	<ul style="list-style-type: none"> • CAL: RA>Ktr • Schwere der PAR»Rf: korrelierte mit erhöhtem Rf • röntgenologischer Knochenverlust: RA>Ktr

Gleissner et al.	2003	Deutschland	50 RA 101 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth • DMFT-T • MH • CAL • BOP • TMD • Mundöffnung/ Kieferglenksmobilität • Handgriffsstärke 	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth: RA>Ktr • DMFT-T: RA=Ktr • MH: RA schlechter Ktr • CAL: RA>Ktr • BOP: RA>Ktr • TMD: RA keine gehäufte- rere TMD • Mundöffnung/ Kieferglenksmobilität: RA beides eingeschränkter • Handgriffsstärke: korre- lierte mit Mundöffnung
Mercado et al.	2001	Australien	65 RA 65 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth • MH • CAL 	<ul style="list-style-type: none"> • Missing Teeth: RA>Ktr • MH: RA=Ktr • CAL: RA>Ktr
Kässer et al.	1997	Deutschland	50 RA 101 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • Missing Teeth • MH • CAL (an Ramfjord-Zähnen) • Schwere der PAR»Erkrankungs- dauer RA • Schwere der PAR»Aktivität RA (über DAS28) 	<ul style="list-style-type: none"> • Missing-Teeth: RA>Ktr • MH: RA schlechter Ktr • CAL: RA>Ktr • Schwere der PAR»Erkrankungsdauer RA: korrelierte mit der Dauer • Schwere der PAR»Aktivität RA (über DAS28): keine Korrelation
Arneberg et al.	1992	Norwegen	125 RA Ktr: Osloer Bevölke- rungs- durch- schnitt	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl d. Zähne • MH • Karies/Jahr • Parodontal- zustand • Siccasympptome 	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl d. Zähne: RA=Ktr • MH: RA=Ktr • Karies/Jahr: RA= Ktr • Parodontalzustand RA=Ktr • Siccasympptome: RA>Ktr
Tolo & Jorkjend	1990	Norwegen	37 RA 37 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Zähne • Knochenverlust (an Frontzähnen) • Serum-Ig-G & Ig-A 	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Zähne: RA<Ktr • Knochenverlust: RA>Ktr • Serum- Ig-G & Ig-A: RA>Ktr
Sjöström et al.	1989	Sweden	161 RA 122 Ktr	<ul style="list-style-type: none"> • MH • Zahnstein • Schwere der PAR 	<ul style="list-style-type: none"> • MH: RA besser Ktr • Zahnstein: RA<Ktr • Schwere der PAR: RA<Ktr

RA: Rheumatiker, Ktr: Kontrollen, »: in Korrelation, >: mehr/größer/schwerer, <: weniger/kleiner/geringer, PAR: Parodontitis, MH: Mundhygiene, BOP: Bleeding on Probing, DMF-T: decayed missed filled Teeth-Index, CAL: Klinischer Attachmentverlust, DAS28: Disease Activity Score, CRP: c-reaktives Protein, BSG: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, CCP-AK: Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid, Rf: Rheumafaktor, IL-4: Interleukin-4, IL-10: Interleukin-10, Ig-G: Immunglobulin-G, Ig-A: Immunglobulin-A, TMD: Temporo-Mandibuläre-Dysfunktion

Inwiefern kausale Zusammenhänge zwischen beiden Krankheitsbildern bestehen, ist weiterhin noch nicht vollständig geklärt. Festzuhalten ist, dass eine Assoziation aufgrund der vorhandenen Datenlage durchaus plausibel erscheint, doch bis heute nicht eindeutig geklärt ist.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine klinische, monozentrische Querschnittsstudie zur Ermittlung der parodontalen Gesundheit bei rheumatoiden Arthritis-Patienten im Vergleich zu allgemein Gesunden.

Die Erlaubnis zur Studiendurchführung wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen unter der Antragsnummer 9/4/11 bewilligt. Das Einverständnis zur Durchführung der Untersuchung der Rheuma-Patienten erteilte Dr. Bernhard Krohn-Grimberghe, Chefarzt der rheumatologischen Klinik in Bad Wildungen. Die Untersuchungserlaubnis der Kontroll-Patienten aus freier Praxis in Vellmar erteilten die Praxisinhaber Dr. Bodo Vogl und Dr. Benjamin Vogl.

Alle Patienten wurden mündlich sowie schriftlich über das Studienvorhaben informiert (s. 7.1.2 und 7.1.3). Die freiwillige Teilnahme bestätigte jeder Patient mit seiner Unterschrift nach mindestens 24 Stunden Bedenkzeit (s. 7.1.4). Eine Kopie der Einverständniserklärung wurde jedem Teilnehmer ausgehändigt.

3.2 Patientengewinnung

Für die Untersuchung wurden rheumatoide Arthritis-Patienten der Rheumaklinik in Bad Wildungen rekrutiert. Als Voraussetzung galt eine nach den Klassifizierungskriterien der American Rheumatism Association (Aletaha et al. 2010) diagnostizierte, rheumatoide Arthritis (vor und/oder während medikamentöser Therapie). Von allen Rheuma-Patienten wurden die aktuellen Laborparameter, der Zeitpunkt der Erstdiagnose, der DAS28-Wert (s. 3.3.2.2) und die aktuelle Medikation aus den Patientenakten entnommen.

Entsprechend dem Alter, dem Geschlecht und dem Rauchverhalten der Rheuma-Patienten wurde eine Kontroll-Gruppe von allgemein Gesunden (ohne rheumatoide Arthritis- Erkrankung) aus einer zahnärztlichen Praxis zusammengestellt. Die Studienpopulation bestand somit aus zwei Gruppen, einer rheumatoiden Arthritis-Gruppe (Rheumatiker) und einer Kontroll-Gruppe (Kontrolle). Die Untersuchung erstreckte sich von März 2012 bis März 2013.

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- weibliche und männliche Patienten
- älter als 18 Jahre
- Einwilligungsfähigkeit
- freiwillige Teilnahme

Zudem wurden folgende Ausschlusskriterien definiert:

- nicht durchführbare orale Untersuchung aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands
- andere immunsupprimierte Patienten (z.B. chronische Darmerkrankungen und/oder organtransplantierte Patienten)
- Vorliegen von Hepatitis A, B, C, TBC, HIV
- suchtkranke Patienten (Alkohol, Drogen)
- Patienten mit Diabetes mellitus
- Patienten mit Anfalls- oder Nervenleiden
- bestehende Schwangerschaft
- Patienten mit Niereninsuffizienz
- Antibiotika-Einnahme innerhalb der letzten drei Monate
- Parodontitisbehandlung innerhalb der letzten drei Monate

Zum Abgleich der Ein- und Ausschlusskriterien wurde allen Patienten vor der Untersuchung ein Anamnesebogen (s. 7.1.1) ausgehändigt, der wahrheitsgetreu zu beantworten war. Somit konnten vorab Patienten von der Studie ausgeschlossen werden.

3.3 Allgemeine Datenerfassung

3.3.1 Anamnese- und Fragebogen

In dem Anamnesebogen wurden Angaben zu bestehenden Allgemeinerkrankungen, dem oralen Gesundheitszustand und der allgemeinen Medikamenteneinnahme der Rheumatiker und Kontrollen erfasst.

Zudem wurde allen Patienten ein zusätzlich konzipierter Fragebogen ausgehändigt, der Aufschluss über das Rauchverhalten, die Mundhygienemaßnahmen und den Alkoholkonsum gab. Aus diesen Angaben erfolgte anschließende Unterteilung:

Rauchverhalten:

Die Anzahl der Zigaretten pro Tag und die Anzahl der Raucherjahre wurden von jedem Patienten erfasst. Dementsprechend wurde eingeteilt in:

- Raucher
- ehemaliger Raucher (Nichtraucher seit <fünf Jahren)
- Nichtraucher

Alkoholkonsum:

Die Häufigkeit der Alkoholaufnahme wurde von jedem Patienten erfasst. Die Einteilung erfolgte in:

- täglich
- gelegentlich
- wöchentlich
- nie

Zahnreinigung:

Die regelmäßige Teilnahme an einer professionellen Zahnreinigung wurde von jedem Patienten erfasst. Die Einteilung erfolgte in:

- ja, regelmäßige Teilnahme
- nein, keine Teilnahme

3.3.2 Rheumatologische Daten der Rheuma-Patienten

Aus den Patientenakten wurden folgende Daten entnommen:

Erkrankungsdauer:

Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie.

Krankheitsaktivität:

Die quantitative Ermittlung der Aktivität der Rheumaerkrankung, die Therapiesteuerung und der Therapieerfolg werden über den Disease Activity Score (DAS28) definiert.

Medikation:

- Disease Modifying Drugs (DMARDs): Methotrexat, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid
- Biologika

- Folsäure
- Vitamin-D-Präparate, Calcium-Präparate, Kalium-Präparate
- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSA)
- Opiate
- Bisphosphonate
- Glukokortikoide

Blutparameter aus dem vorliegenden Blutbild:

- Anti-Ig-G-Ig-M-Rheumafaktor, Seromarker der rheumatoiden Arthritis
- CCP-Antikörper, Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid

Von den Kontroll-Patienten lagen keine Blutparameter vor. Es wurden lediglich die unter 3.3.1. aufgeführten Angaben erfasst.

3.4 Zahnärztliche Untersuchung

Alle Daten wurden in einem für diese Studie konzipierten Befundbogen aufgenommen (s.7.1.5). Die komplette Befundung und Untersuchung wurde von einer erfahrenen Zahnärztin durchgeführt. Untersucht wurde in einem eigens dafür hergerichteten Behandlungsraum der Rheumaklinik in Bad Wildungen und in der allgemein-zahnärztlichen Praxis in Vellmar. Als Messinstrument diente die Parodontalsonde der Firma HuFriedy (PCP/UNC 15, HU-Friedy, Chicago, USA) zur Erhebung der parodontologischen Messungen.

3.4.1 Kariesindex DMF-T

Bei allen Probanden wurde der zahnärztliche Befund mit dem Decayed-Missing-Filled-Index (DMF-T) (Klein 1946) erhoben. Dabei wurden die kariös-zerstörten (*decayed*), fehlenden (*missed*) und konservierend und/oder prothetisch versorgten (*filled*) Zähne gezählt. Weisheitszähne wurden nicht berücksichtigt, es sei denn, die letzten Molaren fehlten und die Weisheitszähne nahmen diese Position ein. Die Berechnung des DMF-T-Index erfolgte durch die Summierung der Anzahl der kariös zerstörten, fehlenden und gefüllten Zähne. Je höher dieser Wert ist, desto höher ist der vorrangigere Kariesbefall (WHO 1997).

3.4.2 Papillenblutungsindex (PBI)

Der Entzündungszustand der Gingiva wurde durch den Papillenblutungsindex (PBI) nach Saxer und Mühlemann erfasst (Saxer und Mühlemann 1975).

Dabei wurde die Intensität der Blutung der Gingiva, die nach stumpfem Ausstreichen der Papille von der Basis bis zur Spitze mittels Parodontalsonde (HuFriedy, PCP/UNC 15, HU-Friedy, Chicago, USA) jeweils mesial und distal der Zähne auftreten kann, bewertet. Die Messung erfolgt dabei im 1. und 3. Quadranten von oral und im 2. und 4. Quadranten von vestibulär. Die Reaktion der Gingiva wurde nach 30 Sekunden pro Zahn folgendermaßen beurteilt:

- Grad 0 : keine Blutung
- Grad 1: einzelner Blutungspunkt
- Grad 2: mehrere Blutungspunkte/Blutungslinie sichtbar
- Grad 3: interdentales Dreieck mit Blut ausgefüllt
- Grad 4: starke Blutung über das interdentale Dreieck hinaus

Der Papillenblutungsindex errechnet sich aus der Summe der Gradzahlen dividiert durch die Anzahl der Papillen.

3.4.3 Sondierungstiefen und Bleeding on Probing (BOP)

An jedem Zahn wurden mittels einer millimeterskalierten Parodontalsonde (HuFriedy, PCP/UNC 15, HU-Friedy, Chicago, USA) sechs Taschentiefen gemessen. Die Taschentiefe ist definiert als die sondierbare Strecke vom Gingivalrand bis zum Taschenfundus (Müller 2006).

Die sechs Messpunkte befanden sich an jedem Zahn bukkal und oral sowie mesio-bukkal, disto-bukkal, mesio-oral und disto-oral. Die sondierten Werte wurden in den Befundbogen übertragen.

Während und nach der Sondierungsmessung können Reizblutungen aus dem Sulkus auftreten. Diese deuten auf einen aktiven Entzündungsprozess hin (Ainamo und Bay 1975). Daher wurde das Sondierungsbluten ebenfalls in den Befundbogen aufgenommen. Für die Auswertung kamen nur die Zähne ab einer Sondierungstiefe von über drei mm mit positivem BOP in Betracht. Der BOP wurde als Index angegeben, der in Bezug auf alle Zähne des Patienten zwischen null (kein Zahn mit positivem BOP) und eins (alle Zähne mit positivem BOP) lag.

3.4.4. Klinischer Attachmentverlust (CAL)

Neben den Sondierungstiefen wurde an den selben Stellen der klinische Attachmentverlust ermittelt. Das ist der sondierbare Abstand zwischen der Schmelz-Zement-Grenze und dem Taschenfundus (Müller 2006). Manche Zähne weisen zusätzlich Rezessionen auf. Als Rezession wird der Abstand des Gingivalrandes zur Schmelz-Zement-Grenze definiert (Müller 2006). Der maximale Rezessionswert wurde für jeden Zahn angegeben. Dieser war in der vorliegenden Studie entweder bukkal oder oral zu finden. Der CAL errechnete sich dann aus der Summe der Sondierungstiefe und der Gingivarezession. Wies der Zahn keine Rezession auf, so war der CAL gleich dem gemessenen Wert für die Sondierungstiefe an der jeweiligen Stelle. Die Angaben erfolgten in Millimeter und wurden mittels Parodontalsonde gemessen und ebenfalls in das Befundschema übertragen.

3.4.5 Einteilung des parodontalen Schweregrades

Mittels der gemessenen Sondierungstiefen und CAL-Werte wurde der parodontale Schweregrad der Parodontitis nach Page und Eke (2007) ermittelt. Tabelle 6 zeigt die Einteilungskriterien.

Tab. 6: Einteilung des parodontalen Schweregrades nach Page und Eke (2007)

Schweregrad	Klinischer Befund		
	Klinischer Attachmentverlust (CAL)		Sondierungstiefe (ST)
schwere Parodontitis (Grad 3)	≥ zwei approximale Flächen mit CAL ≥ 6mm (an unterschiedlichen Zähnen)	und	≥ eine approximale Fläche mit ST ≥ 5mm
moderate Parodontitis (Grad 2)	≥ zwei approximale Flächen mit CAL ≥ 4mm (an unterschiedlichen Zähnen)	oder	≥ zwei approximale Flächen mit ST ≥ 5mm (an unterschiedlichen Zähnen)
keine/leichte Parodontitis (Grad 1)	weder moderate noch schwere Form		

ST: Sondierungstiefe, CAL: klinischer Attachmentverlust

Die Einteilung der Parodontitis erfolgt in drei Schweregrade: keine bis leichte Parodontitis, moderate Parodontitis und schwere Parodontitis, wobei generell erst ab dem Schweregrad 2 vom Vorliegen einer Parodontitis ausgegangen werden kann.

3.5 Statistische Auswertung und Methodik

Die Archivierung der gesamten Datenmatrix erfolgte in codierter Form mittels Tabellenkalkulationsprogramm von Microsoft (EXCEL 2010). Die statistische Überprüfung der Datenauswertung fand im Institut für genetische Epidemiologie der Universität Göttingen statt

Die Auswertung der Daten erfolgte mit SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha = 5\%$ festgelegt. Aufgrund des deskriptiven und explorativen Charakters der Untersuchung wurde für multiples Testen nicht korrigiert. Der statistische Vergleich der Rheuma-Patienten mit den Kontroll-Patienten wurde bei ordinalen Größen (z.B. Schweregrad der Parodontitis) mittels Trend-Test nach Cochran-Armitage durchgeführt. Für nominale Größen oder originale Größen mit mehr als drei Kategorien (z.B. Papillenblutungsindex) wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Zwei-Stichproben (Randsummen)-Test durchgeführt. Zur bestmöglichen Adjustierung der Störgrößen (z.B. Geschlecht oder Alter) wurden die Gruppenunterschiede der Größen Sondierungstiefe und klinischer Attachentverlust in generalisierten, gemischten Modellen statistisch getestet.

4 Ergebnisse

4.1. Allgemeine Datenerfassung

4.1.1 Patientencharakteristik

Die Studienpopulation bestand aus 103 Rheuma-Patienten, wobei ursprünglich 112 rekrutiert wurden, acht Patienten allerdings aus Krankheitsgründen nicht teilnehmen konnten und ein Patient laut den Ausschlusskriterien ausgeschieden war.

Die Kontrolle bestand aus 104 Patienten, wobei ursprünglich 106 Patienten rekrutiert wurden, zwei Probanden die Teilnahme aber nach Aufklärung verweigerten.

Aus Tabelle 7 ist ersichtlich, dass die Rheuma-Patienten in 58 weibliche und 45 männliche und die Kontrolle in 68 weibliche und 36 männliche Patienten unterteilt werden konnten. Das durchschnittliche Alter der Rheumatiker lag bei $55,48 \pm 10,98$ Jahren, das der Kontrolle bei $56,73 \pm 11,88$. Circa. 75 % waren Nichtraucher, genauso viele gaben an nie oder nur gelegentlich Alkohol zu konsumieren.

Die Rheuma-Patienten unterschieden sich signifikant von der Kontrolle hinsichtlich Hypertonie-Erkrankung und regelmäßiger Teilnahme an einer Zahnreinigung. Die Rheumatiker nahmen seltener als die Kontrolle an einer regelmäßigen Zahnreinigung teil (p-Wert=0,0344), zudem litten signifikant doppelt so viele Rheuma-Patienten an einer Hypertonie wie die Kontrolle (p-Wert=0,00041)

Tab. 7: Charakterisierung der Studienpopulation

Variable	Rheumatiker (N=103)	Kontrolle (N=104)	p-Wert	Test
Geschlecht			0,2015	Fisher´s Exact Test, zweiseitig
weiblich	58 (56,3%)	68 (65,4%)		
männlich	45 (43,7%)	36 (34,6%)		
Alter (MW±SD)	55,48±10,98	56,73±11,88	0,3607	Wilcoxon-Two Sample-Test
Alter (Median)	57	58		
Rauchverhalten			0,5247	Fisher´s Exact Test, zweiseitig
Nichtraucher	75 (72,82%)	80 (76,92%)		
ehem. Raucher	0	0		
Raucher	28 (27,18%)	24 (23,08%)		
Alkoholkonsum			0,4581	Fisher´s Exact Test, zweiseitig
nie	30 (29,13%)	28 (26,92%)		
gelegentlich	57 (55,34%)	55 (52,88%)		
wöchentlich	12 (11,65%)	11 (10,58%)		
täglich	4 (3,99%)	10 (9,62%)		
Allgemeinerkrankung				Fisher´s Exact Test, zweiseitig
Hypertonie	41 (39,81%)	22 (21,15%)	0,00041	
KHK	1 (0,97%)	2 (1,92%)	1,0000	
Zahnreinigung			0,0344	Fisher´s Exact Test, zweiseitig
Teilnahme regelmäßig	53 (51,46%)	69 (66,35%)		
Teilnahme nie	50 (48,54%)	35 (33,65%)		

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, KHK: koronare Herzerkrankung

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht über die allgemeine Medikamenteneinnahme der Studienpopulation. Im Vergleich waren zwei Drittel mehr Rheumatiker mit Antihypertensiva eingestellt als die Kontrolle, wobei in beiden Gruppen Beta-Blocker am häufigsten eingenommen wurden. ASS/Marcumar wurde in beiden Gruppen gleich viel eingenommen. Die L-Thyroxin-Einnahme war ebenfalls in beiden Gruppen ähnlich,

wobei es unter den Rheumatikern etwas mehr waren. Niemand aus der Kontrolle nahm Antidepressiva, unter den Rheumatikern waren vier mit Antidepressiva eingestellt. Die Anzahl der mit Protonenpumpenhemmern behandelten Patienten war bei den Rheumatikern deutlich höher als bei den Kontroll-Patienten.

Tab. 8 : Darstellung der allgemeinen Medikamenteneinnahme der Studienpopulation

Medikament	Kontrolle (%)	Rheumatiker (%)
Antihypertensiva- Einnahme insgesamt	26 (25%)	68 (66,02%)
davon:		
Diuretika	5 (19,23%)	12 (17,65%)
ACE-Hemmer	4 (15,38%)	16 (23,53%)
Beta-Blocker	13 (50%)	22 (32,35%)
Calciumantagonisten	1 (3,85%)	6 (8,82%)
Vasodilatoren	0	1 (1,47%)
AT-Rezeptorblocker	3 (11,54%)	11 (16,18%)
weitere		
ASS/Marcumar	7 (6,73%)	7 (6,78%)
L-Thyroxin	14 (13,46%)	20 (19,42%)
Antidepressiva	0	4 (3,88%)
Protonenpumpenhemmer	3 (2,88%)	27 (26,21%)

ACE-Hemmer: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, AT-Rezeptorblocker: Angiotensin-Rezeptorblocker, ASS: Acetylsalicylsäure

4.1.2 Rheumatologische Daten

In Tabelle 9 ist die Darstellung der aus den Akten gewonnenen rheumatologischen Daten zu sehen. Da diese Daten nicht von allen Rheumatikern vorlagen, variiert die Anzahl der Patienten (N).

Bei zwei Drittel der Rheuma-Patienten wurde die Diagnose vor weniger als sechs Jahren gestellt. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei 11 Jahren. Die meisten Patienten wiesen eine geringe bis mittlere Krankheitsaktivität auf und waren Rf-negativ sowie CCP-negativ.

Tab. 9: Darstellung der rheumatologischen Daten

Variable	Einteilung	Rheumatiker (%)
Erkrankungsdauer (N=95) Ø 11Jahre	<6 Jahren	63 (66,32%)
	davon <1 Jahr	41 (65%)
	>6 Jahre	32 (33,68%)
Krankheitsaktivität (DAS28) (N=99)	gering	37 (37,37%)
	mittel	44 (44,44%)
	hoch	18 (18,18%)
Rheumafaktor (N=100)	positiv	42 (42%)
	negativ	58 (58%)
CCP-Antikörper (N=90)	positiv	39 (43,33%)
	negativ	51 (56,67%)

CCP-Antikörper: Antikörper gegen cyclische citrullinierte Proteine

In Tabelle 10 sind die spezifischen Medikamente der Rheumatiker aufgeführt. Circa 95 % nahmen DMARDs ein, davon war Methotrexat (66,33%) das meist-eingenommene Medikament dieser Gruppe, gefolgt von Leflunomid. Die restlichen DMARDs nahmen nur wenige Patienten ein. Mit Biologika waren 20 % der Patienten eingestellt.

Bei fast allen Methotrexat-Konsumenten wurde adjuvant Folsäure als Antagonist eingenommen. Circa ein Fünftel der Patienten nahm adjuvant Vitamin-D-Präparate und 36 % Vitamin-C-Präparate ein. Kalium wurde lediglich einem Rheumatiker verabreicht.

Die Anzahl an nichtsteroidalen Antirheumatika-Konsumenten lag bei 16 %, wobei Opiate lediglich von einem Rheumatiker eingenommen wurden. Bisphosphonate wurden drei Rheuma-Patienten verabreicht. Über die Hälfte der Rheumatiker wurden begleitend mit Glukokortikoiden (59,22%) behandelt.

Tab. 10: Darstellung der Rheuma-Medikation

Medikament	Rheumatiker Anzahl (%)
DMARDs insgesamt	98 (95,15%)
davon:	
Methotrexat	65 (66,33%)
Chloroquin	5 (5,1%)
Hydroxychloroquin	5 (5,1%)
Sulfasalazin	5 (5,1%)
Leflunomid	18 (18,37%)
Biologika	21 (20,39%)
Folsäure	63 (61,17%)
Vitamin D-Präparate	19 (18,44%)
Calcium-Präparate	37 (35,92%)
Kalium-Präparate	1 (1,03%)
NSA	16 (15,53%)
Opiate	1 (1,03%)
Bisphosphonate	3 (2,91%)
Glukokortikoide	61 (59,22%)

DMARDs: Disease Modifying Antirheumatic Drugs, NSA: Nichtsteroidale Antirheumatika (Ibuprofen, Diclofenac, ausgenommen ASS)

4.2 Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchung

Tabelle 11 stellt die Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchung dar. Der zahnärztliche Befund, ermittelt über den DMF-T-Index, war in beiden Gruppen annähernd gleich ($p > 0,05$). Evident aber nicht statistisch signifikant war, dass die Rheumapatienten einen Zahn weniger aufwiesen als die Kontrolle.

In Bezug auf die Mundhygiene, gemessen am Papillenblutungsindex (PBI), ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennen ($p > 0,05$).

Die Sondierungstiefen waren nach Adjustierung der Variablen Geschlecht und Alter in der Kontrollgruppe signifikant höher ($p < 0,0001$). Ebenso verhielt es sich mit dem klinischen Attachmentverlust ($p < 0,0006$), wobei die Rheumatiker allerdings signifikant mehr Sondierungsbluten hatten ($p = 0,0092$).

Grundsätzlich litt der Großteil der Patienten in beiden Gruppen (über 60%) an einer Parodontitis, davon über 50 % an einer moderaten Form.

Die Rheumatiker hatten häufiger den Schweregrad 1 vorzuweisen und der Schweregrad 3 wurde häufiger bei den Patienten der Kontroll-Gruppe beobachtet; der Unterschied war signifikant ($p = 0,0234$).

Tab. 11: Darstellung der zahnärztlichen Untersuchung

Variable	Rheumatiker (N=103)	Kontrolle (N=104)	p-Wert	Test
DMF-T (MW±SA)	17,61±6,13	16,03±6,51	0,1384	Wilcoxon-Two Sample-Test
Missing Teeth (MW±SA)	5,28±5,36	4,16±4,48	0,1871	Wilcoxon-Two Sample-Test
Papillenblutungsindex (MW±SA)	0,10±0,18	0,08±0,18	0,1427	Wilcoxon-Two Sample-Test
Sondierungstiefe in mm pro Zahn (N=4783) (MW±SA)	3,15±1,09 (N=2305)	3,36±1,33 (N=2478)	<0,0001	Lineares gesmisches Modell, adjustiert für Geschlecht und Alter
CAL in mm pro Zahn (N=4783) (MW±SA)	3,36±1,25 (N=2305)	3,51±1,47 (N=2478)	<0,0006	
Sondierungsbluten (MW±SA)	0,19±0,22	0,14±0,24	0,0092	Wilcoxon-Two Sample-Test
Parodontitisschweregrad Häufigkeit (%)			0,0234	Cochran- Armitage- Test auf Trend
Grad 1	36 (35%)	25 (24%)		
Grad 2	54 (52%)	55 (53%)		
Grad 3	13 (13%)	24 (23%)		

MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, DMF-T: Decayed Missed Filled Teeth (Index), CAL: klinischer Attachmentverlust

4.3 Zusammenhang zwischen parodontalem Schweregrad und verschiedenen Einflussfaktoren im Gruppenvergleich

4.3.1 Einflussfaktor Alter

Tabelle 12 zeigt die Verteilung der Parodontitisschweregrade der Rheuma-Patienten im Vergleich mit den Kontroll-Patienten innerhalb unterschiedlicher Altersklassen. Bei den unter 40-Jährigen dominierte der Parodontitisschweregrad 1. Er wurde bei allen neun Patienten der Kontroll-Gruppe (100%) und bei 71 % der Rheumatiker festgestellt. Die Fallzahl war jedoch zu gering um auf einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen rückschließen zu können ($p=0,1750$).

Im Alter zwischen 40 und 49 Jahren wurde bei 80 % der Kontroll-Patienten, aber nur bei 36 % der Rheumatiker ein Parodontitisschweregrad von 2 festgestellt ($p=0,0143$), 57 % der Rheumatiker wiesen weiterhin den Parodontitisschweregrad 1 auf.

Ab einem Alter von 50 Jahren dominierte insgesamt der Parodontitisschweregrad 2. Unterschiede zwischen den Rheumatikern und den Kontroll-Patienten ließen sich nicht erkennen (50-59 Jahre: $p=0,7012$; 60-69 Jahre: $p=0,2199$; ≥ 70 Jahre: $p=0,7507$).

Parodontitis mit dem Schweregrad 2 trat bei den Rheumatikern im Vergleich zu den Kontroll-Patienten daher erst mit einer zeitlichen Verzögerung auf. Das heißt, etwa doppelt so viele Kontroll-Patienten litten im Alter zwischen 40-49 Jahren schon an einer Parodontitis (86,67%) im Gegensatz zu den Rheumatikern (42,06%). Bei den Rheumatikern war die Parodontitis erst ab 60 Jahren gehäuft vorzufinden, jedoch nicht statistisch signifikant ($p>0,05$).

Tab. 12: Parodontitisschweregrad der Kontroll- und Rheuma-Patienten in unterschiedlichen Altersgruppen

Alter	Parodontitisschweregrad						p-Wert	Test
	Grad 1 Häufigkeit (%) je Gruppe & Zeile		Grad 2 Häufigkeit (%) je Gruppe & Zeile		Grad 3 Häufigkeit (%) je Gruppe & Zeile			
	Kontrolle	RA	Kontrolle	RA	Kontrolle	RA		
≤ 40	9 (100%)	5 (71,4%)	0 (0%)	2 (28,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0,1750	Fisher's Exact Test, zwei- seitig
40-49	2 (13,33%)	11 (57,8%)	12 (80%)	7 (36,8%)	1 (6,67%)	1 (5,26%)	0,0014	Fisher's Exact Test, zwei- seitig
50-59	8 (25,81%)	13 (34,2%)	15 (48,39)	18 (47,3%)	8 (25,81%)	7 (18,42%)	0,7012	Fisher's Exact Test, zwei- seitig
60-69	4 (11,43%)	5 (17,8%)	2 (60%)	20 (71,4%)	10 (28,57%)	3 (10,71%)	0,2199	Fisher's Exact Test, zwei- seitig
≥70	2 (14,29%)	2 (18,18%)	7 (50%)	7 (63,6%)	5 (35,71%)	2 (18,18%)	0,7507	Fisher's Exact Test, zwei- seitig
Summe	25	36	55	54	24	13		

Grad 1: keine/milde Parodontitis, Grad 2: moderate Parodontitis, Grad 3: schwere Parodontitis, RA: Rheumatiker

4.3.2 Einflussfaktor Geschlecht

Betrachtet man nur die weiblichen Patienten, wie in Tabelle 13 dargestellt, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p=0,0469$). Schweregrad 1 kam bei den weiblichen Rheuma-Patienten häufiger als bei den Kontrollen. Der Schweregrad 3 war bei den Kontroll-Patientinnen häufiger zu finden.

Tab. 13: Verteilung des parodontalen Schweregrades unter den weiblichen Patienten

Parodontitisschweregrad	weiblich (N=126)				
Häufigkeit (%) je Spalte	Kontrolle	Rheumatiker	Summe	p-Wert	Test
Grad 1	16 (23,53%)	21 (36,21%)	37	0,0469	Cochran-Armitage-Test auf Trend
Grad 2	41 (60,29%)	33 (56,90%)	74		
Grad 3	11 (16,18%)	4 (6,90%)	15		
Summe	68	58	126		

Grad 1: keine/milde Parodontitis, Grad 2: moderate Parodontitis, Grad 3: schwere Parodontitis

Bei den männlichen Patienten (Tab.14) war die Verteilung des parodontalen Schweregrades unter den Gruppen annähernd gleich dem der weiblichen Patienten. Es konnte aber keine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p>0,05$). Ebenfalls zu ersehen ist, dass mehr männliche als weibliche Patienten, unabhängig ob Rheumatiker oder Kontroll-Patient, (Tab.13 und Tab.14) an einer schweren Form litten.

Tab. 14: Verteilung des parodontalen Schweregrades unter den männlichen Patienten

Pardodontitisschweregrad	männlich (N=81)				
Häufigkeit (%) ja Spalte	Kontrolle	Rheumatiker	Summe	p- Wert	Test
Grad 1	9 (25%)	15 (33,33%)	24	0,1467	Cochran-Armitage-Test auf Trend
Grad 2	14 (38,89%)	21 (46,67%)	35		
Grad 3	13 (36,11%)	9 (20%)	22		
Summe	36	45	81		

Grad 1: keine/milde Parodontitis, Grad 2: moderate Parodontitis, Grad 3: schwere Parodontitis

4.3.3 Einflussfaktor Rauchverhalten

Ein regelmäßiger Nikotingenuss von bei Rheumatikern und Gesunden zeigte keinen signifikanten Einfluss ($p > 0,05$) auf den Schweregrad der Parodontitis (Tab.15). Der Großteil der Raucher litt an einer Parodontitis, hauptsächlich mit dem Schweregrad 2. Analog zu Tabelle 11 spiegelt sich auch hier wider, dass mehr Kontroll-Patienten an einer schweren Form litten und die Rheumatiker häufiger den Schweregrad 1 hatten.

Tab. 15: Verteilung des parodontalen Schweregrades unter den Rauchern

Parodontitisschweregrad	Raucher (N=51)				
	Kontrolle	Rheumatiker	Summe	p-Wert	Test
Häufigkeit (%) je Spalte					
Grad 1	5 (20,83%)	8 (28,57%)	13	0,2379	Cochran-Armitage-Test auf Trend
Grad 2	11 (45,83%)	15 (53,57%)	26		
Grad 3	8 (33,33%)	5 (17,86%)	13		
Summe	24	28	51		

Grad 1: keine/milde Parodontitis, Grad 2: moderate Parodontitis, Grad 3: schwere Parodontitis

Unter den Nichtrauchern ließ sich wie in Tabelle 16 dargestellt, mit statistischer Signifikanz ($p = 0,0423$) ein Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennen. Es litten doppelt so viele Kontroll-Patienten (20%) an einer schweren Parodontitis wie Rheumatiker (10,67%). Keine beziehungsweise eine leichte Parodontitis war eher unter den Rheumatikern zu finden. Die moderate Form war in beiden Gruppen gleich verteilt (Rheumatiker: 52%; Kontrolle: 55%). Diese Beobachtung ist ebenfalls wieder analog zu Tabelle 11.

Allerdings lässt sich im Tabellenvergleich (Tab.15 und 16) ersehen, dass die rauchenden Kontroll-Patienten häufiger an einer schweren Form litten als die nicht rauchenden Kontroll-Patienten.

Tab. 16: Verteilung des parodontalen Schweregrades unter den Nichtrauchern

Pardodontitisschweregrad	Nichtraucher (N=155)				
	Kontrolle	Rheumatiker	Summe	p-Wert	Test
Häufigkeit (% je Spalte)					
Grad 1	20 (25%)	28 (37,33)	48	0,0423	Cochran- Armitage- Test auf Trend
Grad 2	44 (55%)	39 (52%)	83		
Grad 3	16 (20%)	8 (10,67%)	24		
Summe	80	75	155		

Grad 1: keine/milde Parodontitis, Grad 2: moderate Parodontitis, Grad 3: schwere Parodontitis

4.4 Zusammenhang des parodontalen Schweregrades der Rheuma-Patienten mit verschiedenen Einflussfaktoren

4.4.1 Einflussfaktor Erkrankungsdauer

Die Dauer der rheumatischen Erkrankung zeigte keinen signifikanten Einfluss auf den parodontalen Schweregrad ($p=0,7429$). Rheuma-Patienten, die seit mehr als sechs Jahren an der Erkrankung litten, hatten weder häufiger noch schwerer eine Parodontitis vorzuweisen, als die Rheuma-Patienten mit einem Krankheitsgeschehen von unter sechs Jahren (Tab.17).

Bei einem Krankheitsgeschehen von sechs Jahren und mehr litten etwa 70 % der Patienten generell an einer Parodontitis. Unter den Rheumatikern mit kürzerer Erkrankungsdauer waren es circa 10 % weniger, die an einer Parodontitis litten.

Tab. 17: Verteilung des parodontalen Schweregrades in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer

Pardodontitisschweregrad	Erkrankungsdauer (N=95)			p- Wert	Test
	unter 6 Jahre	über 6 Jahre	Summe		
Häufigkeit (%) je Spalte					
Grad 1	25 (39,68%)	10 (31,25%)	35	0,7429	Fisher`s Exact Test, zweiseitig
Grad 2	31 (49,21%)	18 (56,25%)	49		
Grad 3	7 (11,11)	4 (12,5%)	11		
Summe	63	32	95		

Grad 1: keine/milde Parodontitis, Grad 2: moderate Parodontitis, Grad 3: schwere Parodontitis

4.4.2 Einflussfaktor Krankheitsaktivität

Auch die Höhe der Krankheitsaktivität zeigte keinen signifikanten Einfluss auf den parodontalen Schweregrad wie in Tabelle 18 ersichtlich ($p > 0,05$). Erstaunlicherweise litt keiner von den 18 hoch-krankheitsaktiven Rheumatikern an einer schweren Form der Parodontitis

Tab. 18: Verteilung des parodontalen Schweregrades in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität

Parodontitis-schweregrad	Krankheitsaktivität (N=99)					
	Häufigkeit (%) je Zeile	geringe Aktivität	mittlere Aktivität	hohe Aktivität	Summe	p- Wert
Grad 1	12 (35,29%)	14 (41,18%)	8 (23,53%)	34	0,4467	Fisher's Exact Test, zweiseitig
Grad 2	19 (36,54%)	23 (44,23%)	10 (19,23%)	52		
Grad 3	6 (46,15%)	7 (53,85%)	0 (0,0%)	13		
Summe	37	44	18	99		

Grad 1: keine/milde Parodontitis, Grad 2: moderate Parodontitis, Grad 3: schwere Parodontitis

4.4.3 Einflussfaktor Zahnreinigung

Die regelmässige Durchführung einer Zahnreinigung hatte keinen signifikanten Einfluss auf den parodontalen Schweregrad ($p > 0,05$). Es ließ sich aber beobachten, dass über die Hälfte der Rheumatiker regelmäßig eine Zahnreinigung in der Vergangenheit durchführen ließen (Tab.19), aber trotzdem der Großteil eine moderate bis schwere Parodontitis hatte.

Tab. 19: Verteilung des parodontalen Schweregrades bei regelmäßiger Zahnreinigung

Zahnreinigung (N=103)	Parodontitisschweregrad					
	Häufigkeit (%) je Spalte	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Summe	p- Wert
Teilnahme nein	20 (55,56%)	23 (42,59%)	7 (53,85%)	50	0,4492	Fisher's Exact Test, zweiseitig
Teilnahme ja	16 (44,44%)	31 (57,41%)	6 (46,15%)	53		
Summe	36	54	13	103		

Grad 1: keine/milde Parodontitis, Grad 2: moderate Parodontitis, Grad 3: schwere Parodontitis

4.4.4 Einflussfaktor Krankheitsaktivität und Rauchverhalten

Betrachtet man die Schweregradverteilung der Parodontitis der rauchenden und nichtrauchenden Rheumatiker in Bezug auf die rheumatoide Krankheitsaktivität, so ist aus Tabelle 20 zu ersehen, dass bei den Nichtrauchenden kein signifikanter Einfluss der Höhe der Krankheitsaktivität auf den parodontalen Schweregrad besteht ($p > 0,05$). Die Patienten mit geringer und mäßiger Aktivität wurden zur besseren statistischen Beurteilung zu einer Gruppe zusammengefasst. Die meisten Rheumatiker litten an einer moderaten Parodontitis und wiesen dabei eine geringe bis mäßige Krankheitsaktivität auf (86,49%). Unter allen Rheumatikern, die an einer schweren Parodontitis litten, ließ sich wider Erwarten ebenfalls eine geringe/mäßige Krankheitsaktivität beobachten (100%).

Tab. 20: Verteilung des parodontalen Schweregrades in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität unter den Nichtrauchern

Krankheitsaktivität DAS 28	Parodontitisschweregrad Nichtraucher (N=71)					
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Summe	p- Wert	Test
Häufigkeit (%) je Spalte						
gering/mäßige Krankheitsaktivität	19 (73,08%)	32 (86,49%)	8 (100%)	59	0,1525	Fisher's Exact Test, zweiseitig
hohe Krankheits- aktivität	7 (26,92%)	5 (13,51%)	0 (0%)	12		
Summe	26	37	8	71		

Grad 1= keine/milde Parodontitis; Grad 2= moderate Parodontitis; Grad 3= schwere Parodontitis

Auch unter den rauchenden Rheumatikern verhielt es sich ähnlich. Ein signifikanter Einfluss ließ sich nicht erkennen ($p > 0,05$). Der größte Teil der rauchenden Rheumatiker mit einer geringen bis mäßigen Krankheitsaktivität litt an einer moderaten Parodontitis, fünf rauchende Rheumatiker mit einer schweren Parodontitis hatten wider Erwarten eine geringe bis mäßige Krankheitsaktivität (Tab.21).

Tab. 21: Verteilung des parodontalen Schweregrades in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität unter den Rauchern

Krankheitsaktivität DAS 28	Parodontitisschweregrad Raucher (N=28)					
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Summe	p- Wert	Test
Häufigkeit (%) je Spalte						
gering/mässige Krankheitsaktivität	7 (87,50%)	10 (66,67%)	5 (100%)	22	0,2642	Fisher`s Exact Test, zweiseitig
hohe Krankheits- aktivität	1 (12,5%)	5 (33,33%)	0 (0%)	6		
Summe	8	15	5	28		

Grad 1: keine/milde Parodontitis, Grad 2: moderate Parodontitis, Grad 3: schwere Parodontitis

4.4.5 Einflussfaktor Rheuma-Medikation

Im Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme von Glukokortikoiden und Methotrexat war kein signifikanter Einfluss der beiden Medikamente ($p > 0,05$) auf den parodontalen Schweregrad festzustellen (Tab.22). Über die Hälfte der Rheuma-Patienten war mit Glukokortikoid und Methotrexat eingestellt. Davon hatten 64 % unter Glukokortikoid-Therapie eine Parodontitis, hiervon 14,75 % eine schwere Form. Ohne Glukokortikoid-Therapie hatten insgesamt 67 % eine Parodontitis, und 9,52 % davon eine schwere Form.

Bei Methotrexat verhielt es sich ähnlich. Von den Rheumatikern, die Methotrexat einnahmen, hatten 64,22 % eine Parodontitis und 10,77 % davon eine schwere Form.

Von den Rheumatikern, die kein Methotrexat einnahmen, hatten 65,79 % eine Parodontitis und 15,79 % davon eine schwere Form.

Tab. 22: Verteilung des parodontalen Schweregrades unter dem Einfluss von Glukokortikoiden und Methotrexat

Glukokortikoid-Einnahme	Parodontitisschweregrad (N=103)					p- Wert	Test
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Summe			
Häufigkeit (%) je Zeile							
nein	14 (33,33%)	24 (57,14%)	4 (9,52%)	42	0,8486	Cochran-Armitage-Test auf Trend	
ja	22 (36,07%)	30 (49,18)	9 (14,75%)	61			
Summe	36	54	13	103			
Methotrexat-Einnahme							
nein	13 (34,21%)	19 (50%)	6 (15,79%)	38	0,6421	Cochran-Armitage-Test auf Trend	
ja	23 (35,38%)	35 (53,85%)	7 (10,77%)	65			
Summe	36	54	13	103			

Grad 1: keine/milde Parodontitis, Grad 2: moderate Parodontitis, Grad 3: schwere Parodontitis

4.4.6 Einflussfaktor Rheumafaktor- und CCP-Antikörper-Nachweis

Auch ein positiver Nachweis von Rheumafaktoren (Rf) oder CCP-Antikörpern (CCP) im Blutserum zeigte keinen signifikanten Einfluss auf den parodontalen Schweregrad wie aus der Tabelle 23 zu entnehmen ist ($p > 0,05$). Bei drei Probanden wurde der Rheumafaktor und bei 13 Probanden der CCP-Antikörper nicht bestimmt.

An einer Parodontitis litten 71 % der Rheumatiker, die keinen Rf-Nachweis hatten und 57 %, bei denen der Rf positiv war. Davon war das Vorliegen einer schweren Form im Verhältnis annähernd gleich (13,79% Rf-negativ/11,90% Rf-positiv). Eine statistische Signifikanz konnte nicht ermittelt werden ($p > 0,005$).

Beim CCP war das Verhältnis sehr ausgeglichen. Die Parodontitis war bei 64,71 % CCP-negativen und bei 61,53 % CCP-positiven Rheumatikern beobachtet worden. Die schwere Form kam unter den CCP-positiven Rheumatikern mit 15,38 % und bei den CCP-negativen mit 13,73 % vor. Auch hier ließ sich keine statistische Signifikanz ermitteln ($p > 0,005$).

Tab. 23: Verteilung des parodontalen Schweregrades in Abhängigkeit von Rheumafaktor- und CCP-Antikörper-Nachweis

Rheumafaktor	Parodontitisschweregrad (N=100)						
Häufigkeit (%) je Zeile	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Summe	p- Wert	Test	
negativ	17 (29,31%)	33 (56,90%)	8 (13,79%)	58	0,2462	Cochran-Armitage-Test auf Trend	
positiv	18 (42,86%)	19 (45,24%)	5 (11,90%)	42			
Summe	35	52	13	100			
CCP-Antikörper	(N=90)						
negativ	18 (35,29%)	26 (50,98%)	7 (13,73%)	51	0,9169	Cochran-Armitage-Test auf Trend	
positiv	15 (38,46%)	18 (46,15%)	6 (15,38%)	39			
Summe	33	44	13	90			

Grad 1: keine/milde Parodontitis, Grad 2: moderate Parodontitis, Grad 3: schwere Parodontitis

4.5 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

- Von den Rheumatikern litten doppelt so viele an einer Hypertonie und mehr Kontrollen ließen regelmäßig eine Zahnreinigung durchführen.
- Der PBI und der dentale Befund war in beiden Gruppen annähernd gleich. Es ließ sich keine statistische Signifikanz ermitteln (beide Variablen $p > 0,05$)
- Nicht signifikant aber auffällig war, dass die Rheumatiker im Schnitt einen Zahn weniger hatten.
- Die Kontroll-Patienten hatten nach Adjustierung von Alter und Geschlecht höhere Sondierungstiefen und mehr klinischen Attachmentverlust.
- Der Großteil (über 60%) aller Patienten litt generell an einer Parodontitis.
- Die moderate Parodontitis (Schweregrad 2) trat durchgehend am häufigsten auf. Der Schweregrad 3 wurde häufiger unter den Kontroll-Patienten, und der Schweregrad 1 häufiger unter den Rheumatikern beobachtet; der Unterschied war signifikant.
- Rheumatiker hatten signifikant mehr Sondierungsbluten.
- In einer Subgruppenanalyse in Bezug auf das Alter trat eine Parodontitis bei den Rheumatikern erst ein paar Jahre später als bei der Kontrolle auf. Die 40-49-Jährigen Kontroll-Patienten hatten signifikant mehr Parodontitis (86,67%) als die gleichaltrigen Rheumatiker (42,06%). Bei den Rheumatikern häufte sich die Parodontitis erst ab einem Alter von 60 Jahren.
- In Bezug auf das Geschlecht hatten die Kontroll-Patienten, unabhängig ob männlich oder weiblich, schlechtere Parodontalverhältnisse als die Rheumatiker. Das Ergebnis war im Gruppenvergleich der weiblichen Patienten statistisch signifikant. Allgemein hatten die männlichen Patienten aber häufiger eine Parodontitis aufzuweisen.
- Das Rauchverhalten zeigte keinen Zusammenhang, allerdings war zu beobachten, dass unter den Kontrollen die Raucher häufiger den Schweregrad 3 vorzuweisen hatten. Raucher hatten allgemein häufiger eine Parodontitis.
- Die Dauer und Aktivität der Erkrankung, die eingenommenen Medikamente (Glukokortikoide/Methotrexat) sowie die Laborparameter zeigten keinen Einfluss auf den parodontalen Schweregrad.
- Die Krankheitsaktivität zeigte weder bei rauchenden noch bei nichtrauchenden Rheumatikern einen Einfluss.

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung einer möglichen Assoziation von Parodontitis und rheumatoider Arthritis. Die Parodontitis ist eine multifaktorielle Erkrankung, die mit einem Binde- und Hartgewebsuntergang einhergeht. Zusammenhänge mit individuellen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, genetischer Disposition und sozioökonomischem Status sind weitestgehend identifiziert (Hugoson und Koch 1979; Page und Schroeder 1982; Ramfjord und Ash 1984; Nordereyd et al. 1993; Genco 1994; Grossi et al. 1994; Beck 1996; Page und Kornmann 1997; Bergstrom et al. 2006; Borrell et al. 2007; Walter et al. 2007; Warnakulasuriya et al. 2010; Renvert et al. 2013). Zudem besitzt sie systemischen Charakter. Bei Patienten mit fortgeschrittener Parodontitis wurde eine erhöhte Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus und Osteoporose nachgewiesen (DeStefano et al. 1993; Beck et al. 1996; Becker et al. 1997; Mealey und Oates 2006). Wenig untersucht ist der Zusammenhang von Parodontitis und rheumatoider Arthritis. In der Literatur zeigen sich zwar vermehrt Hinweise darauf, allerdings werden die Zusammenhänge beider Erkrankungen kontrovers diskutiert. Die Ergebnisse vorhandener Studien differieren stark und reichen vom Fehlen einer Assoziation über eine teilweise Beeinflussung bis hin zu einer starken Korrelation der beiden Erkrankungen (Sjöström et al. 1989; Tolo et al. 1990; Arneberg et al. 1992; Kässer et al. 1997; Mercado et al. 2001; Gleissner et al. 2003; Helenius et al. 2005; Havemose-Poulsen et al. 2006; De Pablo et al. 2008; Ishi Ede et al. 2008; Mikuls et al. 2008; Pischon et al. 2008; Mirrielees et al. 2010; Dissick et al. 2010; Joseph et al. 2013; Rajkarnikar et al. 2013; Susanto et al. 2013; Wolff et al. 2014). Sie erlauben zur Zeit noch keine eindeutige Identifikation eines Zusammenhangs.

5.1 Assoziation von rheumatoider Arthritis und Parodontits in Bezug auf den zahnärztlichen Befund (DMFT, PBI, CAL, BOP, PAR-Schweregradverteilung)

Betrachtet man den Zahnstatus, die Mundhygiene und die Anzahl der Zähne, so liegt, basierend auf Ergebnissen aus früheren Studien (Kässer et al. 1997; Mercado et al. 2001; Gleissner et al. 2003; Bozkurt et al. 2006; Havemose-Poulsen et al. 2006; Al-Katma et al. 2007; Pischon et al. 2008; Dissick et al. 2010; Wolff et al. 2014) die Vermutung nahe, dass Unterschiede zwischen Rheumatikern und allgemein Gesunden zu finden sind.

In der vorliegenden Studie hatten die Rheumatiker allerdings annähernd den gleichen DMF-T-Wert (17,61) wie die Kontrolle (16,03). Es konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p=0,138$). Der Entzündungszustand der Gingiva, ermittelt über den Papillenblutungsindex, war bei beiden Gruppen ebenfalls annähernd gleich. Es konnte auch hier kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,1427$). Mit Werten von 0,10 bei den Rheumatikern und 0,08 bei den Kontroll-Patienten war der Zustand der Gingiva und ableitend daraus die Mundhygiene als gut zu bewerten.

Untersuchungen hinsichtlich des Zahnstatus sind noch nicht häufig durchgeführt wurden. Eine ältere Studie von Kässer et al. (1997) konnte kein erhöhtes Vorkommen an kariösen Läsionen verzeichnen. De Pablo et al. (2008) fanden wider Erwarten mehr kariöse Flächen bei den Kontrollen als bei den Rheumatikern. Einzig Gleissner et al. (2003) und Pischon et al. (2008) untersuchten den Zahnstatus mittels des DMF-T-Werts und verglichen ihn - wie in der vorliegenden Studie - mit einer Kontroll-Gruppe. Es konnte dort aber ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden. Auch Ziebolz et al. (2011) erfassten den DMF-T-Wert in einer Studie mit 66 Rheumatikern. Die ermittelten DMF-T-Werte der Rheumatiker von Ziebolz et al. (2011) (16,8) und von Pischon et al. (2008) (18,54) decken sich mit dem ermittelten Wert der Rheumatiker dieser Studie (17,61).

Vorige Studien hatten mittels verschiedener Indexsysteme - sowohl Plaque als auch Gingiva-Indizes - schlechtere Mundhygiene bei den Rheumatikern festgestellt (Kobayashi et al. 2007; Pischon et al. 2008; Rajkarnikar et al. 2013; Susanto et al. 2013). In einer Studie von Wolff et al. (2014) hatten alle Patienten gleichwertige Mundhygienegewohnheiten, die Rheumatiker zeigten aber schlechtere parodontale Werte. In der Studie von Susanto et al. (2013) konnte signifikant ein höherer Plaque-Index (PI) bei den Rheumatikern als bei der Kontrolle festgestellt werden ($p=0,0023$).

Aufgrund der in der vorliegenden Studie ermittelten Ergebnisse könnte vermutet werden, dass die Mundhygienegewohnheiten nicht mit einer Assoziation in Zusammenhang stehen. Im Hinblick auf die vielen konträren Ergebnisse bleibt diese Vermutung aber spekulativ und sollte in weiteren Studien nochmals aufgegriffen werden.

Nicht statistisch signifikant, aber auffällig war, dass die Rheuma-Patienten durchschnittlich einen Zahn weniger hatten als die Kontrolle. Die Rheumatiker hatten im Durchschnitt fünf fehlende und die Kontroll-Patienten vier fehlende Zähne. Der Großteil der Studien, die die Anzahl der fehlenden Zähne ermittelten, kam zu vergleichbaren Ergebnissen (Tolo et al. 1990; Arneberg et al. 1992; Kässer et al. 1997;

De Pablo et al. 2008; Ishi Ede et al. 2008; Kobayashi et al. 2007; Susanto et al. 2013; Wolff et al. 2014). De Pablo et al. (2008) beschrieben sogar ein 2,27-fach erhöhtes Risiko für Zahnverlust bei Rheumatikern. Die Rheumatiker in der Studie von Susanto et al. (2013) hatten im Durchschnitt noch 26 verbliebene Zähne, die Kontrolle hingegen 28 verbliebene Zähne im Mund. Im Gegensatz dazu fanden Pischon et al. (2008), Farah Vakar et al. (2010) und Joseph et al. (2013) eine annähernd gleichzusetzende Anzahl an fehlenden Zähnen im Vergleich zu einer Kontroll-Gruppe. Ob der Verlust eines Zahnes letztendlich durch eine Parodontitis oder durch Karies-bedingte Zerstörung erfolgte bleibt spekulativ.

Aufgrund der Tatsache, dass Rheumatiker häufig an krankheitsbedingten Begleitscheinungen leiden (Miehle 1999), könnte sich das auch im zahnärztlichen Befund widerspiegeln. Dazu zählt vor allem die Gelenkbeteiligung der Erkrankung, die sich primär an den Metakarpophalangealgelenken der Finger manifestiert (Miehle 1999) und durch Beuge- und Streckdefizite zu Funktionseinbußen führt. So beschrieben Reichert et al. (2006), dass durch die manuelle Einschränkung der Umgang mit Mundhygieneartikeln erschwert sein kann. Auch temporomandibuläre Dysfunktionen können bei Rheumatikern häufiger vorkommen (Koh et al. 1999; Bessa-Nogueira et al. 2008). Gleissner et al. (2003) untersuchten die Funktion der Kiefergelenke bei Rheuma-Patienten. Sie stellten fest, dass die Mobilität und die Mundöffnung im Vergleich zu Gesunden eingeschränkt war. Auch die Stärke des Handgriffs war vermindert und korrelierte mit eingeschränkter Mundöffnung. Die Rheumatiker hatten höhere Sondierungstiefen, mehr klinischen Attachmentverlust, eine höhere Anzahl an fehlenden Zähnen und eine schlechtere Mundhygiene (Gleissner et al. 2003).

Hinzu kommt, dass bis zu 25 % der Rheumatiker an einem sekundären Sjögren-Syndrom leiden (Miehle 1999). Diese Erkrankung geht unter anderem mit herabgesetzter Speicheldrüsenfunktion und verminderter Speichelfließrate einher (Xerostomie) (Russell und Reisine 1998). Einige der in dieser Studie untersuchten Rheumatiker nahmen zusätzlich antidepressive Substanzen vom trizyklischen Typ (4%) ein, welche ebenfalls Auslöser einer Xerostomie sein können (Uher et al. 2009). Die Anzahl der Hypertoniker unter den Rheumatikern in dieser Studie war doppelt so hoch wie bei den Kontrollen, somit nahmen diese Patienten hypertensive Medikamente (Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Diuretika, Calciumantagonisten) zur Blutdrucksenkung ein. Auch Hypertensiva können eine Hyposalivation als Nebenwirkung verursachen (Ruß und Endres 2008). In einer Studie von Arneberg et al. (1992) litt über die Hälfte der Rheumatiker an einer Hyposalivation, allerdings gab es keine Korrelation mit der Anzahl der fehlenden Zähne. Die Funktion des Speichels beruht unter anderem auf Kariesprotektion und Kariesprävention (Hellwig et al. 2007). Auf-

grund der krankheitsbedingten Schwierigkeiten bei der Mundhygiene in Kombination mit speichelreduzierenden Medikamenten liegt die Vermutung nahe, dass Rheuma-Patienten eine erhöhte Kariesprävalenz mit vermehrtem Zahnverlust aufweisen. Der Einfluss dieser Medikamente und die damit verbundene Mundtrockenheit wurde in der vorliegenden Studie aber nicht untersucht.

Das Bluten auf Sondieren (BOP) kam bei den Rheuma-Patienten signifikant häufiger vor als bei den Kontrollen. Somit war die aktuelle parodontale Entzündung ausgeprägter. Das konnten Mirrielees et al. (2010) und Gleissner et al. (2003) ebenfalls beobachten. Kobayashi et al. (2007) konnten das nicht beobachten, dort war die parodontale Entzündung mit der der Kontrolle gleichzusetzen.

Im Gegensatz zu den Mundhygiene-Indizes gibt der BOP Aufschluss über den Entzündungsgrad am Taschenboden. Laut Lang et al. (1990) kommt dem Fehlen einer Sondierungsblutung mehr Bedeutung zu, da dieser Messwert zwar eine hohe Spezifität (ca. 88%,) aber einen hohen negativen Voraussagewert (ca. 98%) besitzt. Das bedeutet, dass das Fehlen einer Blutung auf Sondieren mit großer Wahrscheinlichkeit auf stabile Verhältnisse hinweist und daher unter den Kontrollen stabilere parodontale Verhältnisse herrschten.

Ein Grund für das erhöhte Sondierungsbluten könnte ebenfalls wieder in der Medikation zu finden sein. Einige Rheuma-Patienten (6%) nahmen regelmäßig Medikamente wie Acetylsalicylsäure (ASS) und Marcumar zur Blutverdünnung ein. ASS ist ein Thrombozytenaggregationshemmer der die Synthese von Thromboxan A₂ senkt, was als Aktivator für die Thrombozytenaggregation dient. Daraus resultiert sowohl eine gerinnungshemmende Wirkung als auch vermehrte Blutungsneigung beziehungsweise verzögerte Blutstillung. Marcumar setzt die Menge an funktionstüchtigen Gerinnungsfaktoren (II,VII,IX,X) herab. Über eine kompetitive Enzymhemmung entstehen decarboxylierte oder nur unvollständig carboxylierte Gerinnungsfaktoren, die dadurch in ihrer Funktion eingeschränkt oder komplett gehemmt sind (Ansell et al. 2004). Das könnte den erhöhten BOP-Wert der Rheumatiker erklären. Allerdings nahm die gleiche Anzahl an Kontroll-Patienten (6%) ebenfalls ASS und Marcumar ein. Eine verminderte Blutung könnte auch mittels des Rauchverhaltens erklärt werden. Bei Rauchern ist die Durchblutung herabgesetzt (Dietrich et al. 2004), was wiederum einen verschleiernenden Effekt auf den BOP gehabt haben könnte. Das Verhältnis von Rauchern zu Nichtrauchern war aber in beiden Gruppen annähernd gleich ($p > 0,05$), da die Kontrollen und Rheumatiker hinsichtlich des Rauchverhaltens gematcht wurden. Außerdem war der Großteil der Studienpopulation Nichtraucher (N=155). Somit kann davon ausgegangen werden, dass tatsächlich die parodontale Entzündung bei Rheumatikern verstärkt war. Zur genaueren

Abklärung bedarf es deshalb weiterer Untersuchungen mit diesem Medikamentenschwerpunkt.

In Bezug auf die Sondierungstiefen und den klinischen Attachmentverlust zeigte sich nach Adjustierung von Geschlecht und Alter, dass die Kontrolle signifikant höhere Sondierungstiefen und signifikant mehr Attachmentverlust hatte. Innerhalb der Kontrolle wurden im Durchschnitt Sondierungstiefen von $3,36 \pm 1,33$ mm gemessen, und bei den Rheumatikern nur $3,15 \pm 1,09$ mm. Der klinische Attachmentverlust lag bei der Kontrolle bei $3,51 \pm 1,47$ mm und bei den Rheumatikern bei $3,36 \pm 1,25$ mm. Es ist zu festzuhalten, dass die Abweichungen der gemessenen Sondierungstiefen und des Attachmentverlustes der beiden Gruppen bedeutend gering ist. Die ermittelten Werte entsprechen ungefähr den Werten aus anderen Untersuchungen. So konnten Kobayashi et al. (2007) durchschnittliche Sondierungstiefen von 2,8 mm bei den Rheumatikern und 3,1 mm bei der Kontrolle messen. Der durchschnittliche Attachmentverlust lag bei 3,0 mm (Rheumatiker) und 3,3 mm (Kontrolle). Auch Pischon et al. (2008) hatten ähnliche Werte ermittelt. Die durchschnittlichen Sondierungstiefen der Rheumatiker lagen bei 3,71 mm im Vergleich zur Kontrolle mit 3,16 mm. Die Attachmentverluste betragen bei den Rheumatikern im Durchschnitt 4,37 mm und 3,4 mm bei der Kontrolle. Die Untersuchungen von Susanto et al. und Ishi Ede et al. (2008) kamen ebenfalls auf vergleichbare Ergebnisse. Teilweise waren die Unterschiede zwischen Rheumatikern und den Kontroll-Patienten der oben genannten Studien zwar statistisch signifikant, sind aber - wie auch in der vorliegenden Studie - nicht von klinischer Relevanz. Die gestellte Hypothese, Rheumapatienten leiden häufiger und schwerer an einer Parodontitis als Gesunde, konnte in der vorliegenden Studie nicht untermauert werden. Insgesamt litten aber über 60 % in beiden Gruppen generell an einer Parodontitis. Das deckt sich mit den Ergebnissen von Mercado et al. (2001), Pischon et al. (2008) und Susanto et al. (2013). Die moderate Parodontitis machte davon den größten Teil aus (in beiden Gruppen ca. 50%). Laut der vierten deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS IV) leiden circa 40 % der Durchschnittsbevölkerung an einer moderaten Form der Parodontitis (Micheelis und Schiffner 2008). Somit entspricht das Ergebnis der vorliegenden Studie in etwa dem der DMS IV.

Bei der Schweregradverteilung litten die Rheumatiker nicht häufiger an einer Parodontitis als die Kontroll-Patienten, sondern es verhielt sich auch hier umgekehrt. Unter den Rheumatikern war öfter der Schweregrad 1 ermittelt worden (Rheumatiker 35%/Kontrolle 24%) und die Patienten der Kontrollgruppe litten häufiger an einer schweren Form (Rheumatiker 13%/Kontrolle 23%). Die Verteilung der moderaten Form verhielt sich annähernd gleich (Rheumatiker 52%/Kontrolle 53%). Auch in den

Studien von Sjöström et al. (1989), Miranda et al. (2007), Mirrielees et al. (2010), Kobayashi et al. (2007) und Susanto et al. (2013) konnte keine höhere Parodontitisprävalenz und Parodontitisschwere unter den Rheumatikern festgestellt werden. Sjöström et al. (1989) konnten sogar, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, ebenfalls bessere Parodontalverhältnisse bei den Rheumatikern feststellen als bei der Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu hatten Mercado et al. (2001), Gleissner et al. (2003), Helenius et al. (2005), Havemose-Poulsen et al. (2006), De Pablo et al. (2008), Ishi Ede et al. (2008), Pischon et al. (2008) und Wolff et al. (2014) signifikant schlechtere Parodontalverhältnisse bei den Rheumatikern beobachtet, aber wie oben schon beschrieben, größtenteils nicht von klinischer Relevanz. Es ist nochmals hervorzuheben, dass ein Vergleich der Studien aufgrund der unterschiedlichen Definitionen der Parodontitis schwer ist.

Zu erklären wären die besseren Parodontalparameter der Rheuma-Patienten in der vorliegenden Studie durch die Einnahme der rheumaspezifischen Medikamente, mit denen fast alle Rheumatiker behandelt wurden (s.Tab.10). Sie können einen maskierenden Effekt auf die Ergebnisse gehabt haben. Diese Vermutung kann durch Studie von Scher et al. (2012) untermauert werden. Dort wurden - erstmalig auf diese Weise - die parodontalen Zustände von Rheumatikern ohne rheumaspezifische Medikation mit medikamentös-eingestellten chronischen Rheumatikern im Vergleich zu einer Kontrolle untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Rheumatiker ohne Medikation schlechtere Parodontalverhältnisse aufwiesen als die chronischen medikamentös-eingestellten Rheuma-Patienten. Die Kontrolle hatte die geringste Parodontitisprävalenz vorzuweisen. Zu den Medikamenten zählen nichtsteroidale Antirheumatika (Diclofenac, Ibuprofen), steroidale Antirheumatika (Glukokortikoide), krankheitsmodifizierende Medikamente (Methotrexat) und Biologika. Allen Medikamenten gemeinsam ist die antiinflammatorische Wirkung, die somit eine überschießende Entzündungsreaktion im parodontalen Gewebe der Studienteilnehmer unterdrückt haben könnte. Die modulierende Auswirkung auf die parodontale Entzündung wurde in einigen Studien bestätigt. Howell und Williams (1993) fanden heraus, dass die nichtsteroidalen Antirheumatika einen signifikant positiven Einfluss auf das parodontale Entzündungsgeschehen und somit auf die Entstehung und Progression einer Parodontitis hatten. Die Arbeitsgruppe von Miranda et al. (2007) untersuchte die antiinflammatorische Wirkung der Rheuma-Medikamente auf die Entzündungsmediatoren im Sulkusfluid. Es bestätigte sich die Annahme, dass die Patienten unter antiinflammatorischer Rheuma-Medikation geringere Mengen an Entzündungsmediatoren aufwiesen als eine Kontrollgruppe. Han und Reynolds (2012) führten eine Meta-Analyse aus 13 Studien durch, um den Effekt von anti-rheumatischen

Wirkstoffen auf parodontale Parameter und Entzündungsmediatoren zu erklären. Auch hier wurde ein positiver Effekt festgestellt, allerdings war die Datenmenge aus den analysierten Studien zu gering, um eine Evidenz-basierte Identifikation zu ermitteln. Cetinkaya et al. (2013) vermuteten ebenfalls, dass die Einnahme von Rheuma-Medikamenten einen unterdrückenden Einfluss auf die Entzündungsmediatoren im Sulkusfluid und im Blutserum hat und sich positiv auf die klinisch-parodontalen Parameter auswirkt. Dort war der Serum-Interleukin-1 β -Wert signifikant geringer als bei Patienten mit chronischer Parodontitis, und der Einfluss der Medikamente auf den Parodontalzustand wurde darauf zurückgeführt. Krall (2001) stellte fest, dass die Substitution von Calcium- und Vitamin-D-Präparaten einen positiven Effekt auf die Vermeidung von Knochen- und Zahnverlust hatte. Vitamin-D- und Calcium-Präparate werden sehr häufig in Kombination mit Glukokortikoiden gegeben, da bei Rheumatikern unter Glukokortikoidmedikation eine sekundäre Osteoporose entstehen kann (Miehle 1999). Auch in dieser Studie nahm ein großer Teil der Rheumatiker Vitamin-D- und Calcium-Präparate ein (s.Tab.10), was sich positiv verschleiern auf die parodontalen Parameter der Rheuma-Patienten ausgewirkt haben könnte. Konträr dazu steht der erhöhte BOP der Rheumatiker dieser Studie der, wie oben erläutert, ein Ausdruck für eine verstärkte parodontale Entzündung ist. Somit bedarf es diesbezüglich weiterer Abklärung.

5.2 Assoziation von rheumatoider Arthritis und Parodontitis unter zusätzlichen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Rauchverhalten) im Gruppenvergleich

Im Mittel waren die Rheumatiker $55,48 \pm 10,98$ Jahre und das Durchschnittsalter der Kontrolle lag bei $56,73 \pm 11,88$ Jahren. Zur Untersuchung der Schweregradverteilung der Parodontitis in verschiedenen Altersgruppen, wurde die Studienpopulation wegen der hohen Altersspannbreite (von 19 bis 75 Jahre) in fünf Subgruppen unterteilt. In der Gruppe der 40-49- Jährigen war deutlich zu erkennen, dass die Kontrolle weitaus mehr eine moderate Parodontitis aufwies als die Rheumatiker. Diese Beobachtung war statistisch signifikant ($p=0,0014$). Bei den Rheumatikern war das Vorliegen einer moderaten Form erst im höheren Alter gehäuft anzutreffen (60-69-Jährige: 71,4%). Die Rheumatiker mit moderater Parodontitis sind somit älter gewesen als die Kontrolle mit moderater Form. Somit trat die Parodontitis bei den Rheumatikern mit zeitlicher Verzögerung auf. Eine solche Beobachtung wurde bis jetzt in der Literatur noch nicht beschrieben.

Unter den weiblichen Patienten konnte mit statistischer Signifikanz ($p=0,0469$) beobachtet werden, dass die Rheumatikerinnen bessere parodontale Verhältnisse auf-

wiesen als die Kontrolle. Es litten wesentlich mehr Kontroll-Patientinnen an einer schweren Form (16,18%) als die Rheumatikerinnen (6,90%). Diese Beobachtung entspricht der Schweregradverteilung im Gruppenvergleich in Tabelle 10. Bei den männlichen Probanden war die Verteilung des Parodontalschweregrades unter den Gruppen annähernd gleich dem der Weiblichen. Es konnte aber keine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p > 0,05$). Dass bei den weiblichen Patienten die Beobachtung mit statistischer Signifikanz ermittelt worden ist, liegt vermutlich an der höheren Fallzahl der weiblich Patienten (N=126) im Vergleich zu den Männlichen (N=81).

Ebenfalls zu ersehen ist, dass mehr männliche Patienten, unabhängig ob Rheumatiker oder Kontrollen, an einer schweren Form leiden. Dass Männer ein erhöhtes parodontales Risiko besitzen und mehr parodontale Läsionen aufweisen, konnte auch von Grossi et al. (1994 und 1995) hinlänglich beschrieben werden.

Ein regelmäßiger Tabakkonsum zeigte keinen Einfluss auf den Schweregrad unter den beiden Gruppen. Die rauchenden Rheumatiker hatten keine schlechteren parodontalen Verhältnisse als die rauchenden Kontroll-Patienten. Bei den Nichtrauchern konnte mit statistischer Signifikanz ($p = 0,0423$) wieder beobachtet werden, dass die Kontrolle einen schlechteren Parodontalzustand aufwies als die Rheumatiker. Da der Großteil der Patienten Nichtraucher (N=155) war, erklärt das die statistisch ermittelte Signifikanz analog zu den Beobachtungen aus Tabelle 11.

Allerdings lässt sich im Vergleich (Tabelle 15 und 16) des Rauchverhaltens ersehen, dass insgesamt die rauchenden Patienten häufiger an einer schweren Form litten als die Nichtraucher. Das heißt, dass unter den Rauchern schlechtere parodontale Verhältnisse herrschten. Dieses Ergebnis deckt sich mit vielen vorigen Studien, die eine Korrelation des Rauchverhaltens und parodontaler Läsionen beobachteten (Bergstrom und Eliasson 1987; Grossi et al. 1994; Grossi et al. 1995, Bergstrom et al. 2000 a; Bergstrom et al. 2000 b). Ziebolz et al. (2011) konnten signifikant schlechtere Parodontalzustände bei rauchenden Rheumatikern beobachten als bei nichtrauchenden Rheumatikern. Molitor et al. (2009) konnten bei Nichtrauchern mit moderater bis schwerer Parodontitis ein 2,6-fach erhöhtes Risiko für eine rheumatoide Arthritis beobachten und die Neuerkrankungen einer rheumatoiden Arthritis war bei Rauchern gesteigert.

Es ist festzuhalten, dass keiner der in dieser Studie untersuchten Risikofaktoren besondere Auffälligkeiten in Bezug auf die Assoziation von rheumatoider Arthritis und Parodontitis hatte. Männer und Raucher wiesen generell schlechtere Parodontalzustände auf, was auch schon hinlänglich von Grossi et al. (1994 und 1995) beschrieben wurde.

5.3 Assoziation von rheumatoider Arthritis und Parodontitis innerhalb der Rheuma-Gruppe unter verschiedenen Einflussfaktoren (Erkrankungsdauer, Erkrankungsaktivität, regelmäßige Zahnreinigung, Rheumafaktor- und CCP-Antikörpernachweis, Glukokortikoid- und Methotrexat-Einnahme)

Die Hypothese, dass die Dauer und die Aktivität der rheumatischen Erkrankung in Zusammenhang mit dem parodontalen Erscheinungsbild stehen könnte, hatte sich in der vorliegenden Studie nicht bestätigt. Es konnte bei beiden Variablen kein statistisch signifikanter Einfluss ermittelt werden ($p > 0,05$). Auch Dissick et al. (2010) und Joseph et al. (2013) konnten keinen Zusammenhang zwischen der Rheuma-Aktivität und der Parodontitis erkennen. Hingegen fanden Susanto et al. (2013) erhöhte CRP-Werte in Assoziation mit dem Schweregrad der Parodontitis. Kobayashi et al. (2007) fanden häufiger Sondierungsbluten bei Rheumatikern mit hoher Krankheitsaktivität. Auch Kässer et al. (1997) machten eine ähnliche Beobachtung. Dort hatten die Rheumatiker mit langem Krankheitsgeschehen mehr klinischen Attachmentverlust.

Was aber in dieser Studie beobachtet werden konnte ist, dass bei einem Krankheitsgeschehen von sechs Jahren und mehr, etwa 70 % der Patienten generell an einer Parodontitis litten. Unter den Rheumatikern mit kürzerer Erkrankungsdauer waren es weniger (60%). Somit hatten die Rheumatiker mit einer längeren Krankheitsdauer mehr Parodontitis, litten dabei aber nicht häufiger an einer schweren Form. Hier könnte ein Zusammenhang vermutet werden.

Ebenso verhielt es sich in Bezug auf die Krankheitsaktivität. Eine höhere Aktivität zeigte kein höheres Vorkommen einer schweren Parodontitis als eine geringe bis mäßige Aktivität. Von den Rheumatikern mit einer hohen Krankheitsaktivität litt sogar keiner an einer schweren Parodontitis. Die Hypothese, dass Rheumatiker mit hoher Krankheitsaktivität eine höhere Parodontitisprävalenz und -schwere haben, konnte statistisch nicht mit Signifikanz bestätigt werden.

Selbst wenn man das Rauchverhalten als zusätzlichen Risikofaktor für eine Parodontitis in die Auswertung mit einbezieht, wie aus Tabelle 20 und 21 ersichtlich, konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Unter den Rauchern litten fünf Patienten unter einer schweren Parodontitis, hatten aber wider Erwarten eine gering bis mäßige Aktivität der rheumatoiden Erkrankung. Unter den Nichtrauchern waren es sogar acht Rheumatiker mit dieser Konstellation. Klareskog et al. (2007) vermuteten, dass das Rauchen eine rheumatoide Arthritis triggern kann. Die rau-

chenden Rheumatiker hatten in der vorliegenden Studie aber keine erhöhte Krankheitsaktivität vorzuweisen.

Geht man davon aus, dass die lang erkrankten und hoch krankheitsaktiven Rheumatiker als zunehmende Begleiterscheinung eine eingeschränkere Motorik aufweisen oder sekundär an einem Sjögren Syndrom leiden, so wäre eine erhöhte Prävalenz der Parodontitis anzunehmen. Gerade innerhalb der ersten zehn Jahre treten bei etwa der Hälfte aller Rheumatiker schwere Funktionseinbußen auf (Young 2000). Najera et al. (1997) haben bei Patienten mit Sjögren-Syndrom signifikant mehr Plaque, höhere DMF-T-Werte, mehr Knochenverlust und mehr klinischen Attachmentverlust beobachtet. In den Studien von Kässer et al. (1997) und AlKatma et al. (2007) ließ sich die Vermutung einer Assoziation von Aktivität und Dauer der rheumatoiden Arthritis mit der Prävalenz und Schwere der Parodontitis belegen. Je länger die Erkrankung bei den Rheumatikern von Kässer et al. (1997) bestand, desto stärker war die Parodontitisausprägung. Allerdings korrelierte dort die Krankheitsaktivität nicht mit der Parodontisschwere. In der Studie von AlKatma et al. (2007) hatten die Rheumatiker nach erfolgter Behandlung der Parodontitis eine verringerte Krankheitsaktivität. Bei den Rheumatikern, die keine Parodontitis-Behandlung erhielten, blieb sie unverändert. Diese beiden Studien lassen eine Wechselwirkung vermuten. Der Großteil der Studien (Pischon et al. 2008; Dissick et al. 2010; Joseph et al. 2013) deckt sich aber mit dem hier ermittelten Ergebnis, welches keinen Unterschied zeigt.

Insgesamt nahmen zwar signifikant ($p=0,0344$) mehr Kontrollen regelmäßig an einer Zahnreinigung teil (66,35%), bei den Rheumatikern ließen sich aber ebenfalls über die Hälfte (51,46%) regelmäßig die Zähne reinigen. Trotzdem hatten auch von diesen Patienten ungefähr 60 % eine moderate Parodontitis. Die schwere Form war aber häufiger unter den Rheumatikern zu finden, die keine regelmäßige Zahnreinigung durchführen ließen (53,85%). Ein statistisch signifikanter Einfluss einer regelmäßigen Zahneinigung auf den parodontalen Schweregrad der Parodontitis ließ sich aber nicht feststellen ($p>0,05$). Die Rheumatiker, die regelmäßig ihre Zähne reinigen ließen, hatten weder weniger noch milder ausgeprägte Parodontitis. In Bezug auf die Mundhygienemaßnahmen und -gewohnheiten von Rheumatikern im Vergleich zu Gesunden ist in der Literatur noch nichts beschrieben. Somit sind weitere Untersuchungen diesbezüglich angebracht.

Auffällig ist aber in diesem Zusammenhang, dass sich zwar mehr Kontrollen regelmäßig einer Zahnreinigung unterzogen (Tab.7), die Rheumatiker dabei aber insgesamt bessere parodontale Verhältnisse hatten (Tab.11). Hier wäre die Erklärung

auch wieder in der rheumaspezifischen Medikation oder in der zahnärztlichen Praxis zu suchen.

Zusätzlich wurde untersucht, ob Rheumatiker mit positivem Nachweis von Rheumafaktor (Rf) oder Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid (CCP-Antikörper) im Serum häufiger an einer Parodontitis leiden als Rf- und CCP-Seronegative. Dass CCP- oder Rf-positive Rheumatiker häufiger an einer Parodontitis leiden, konnte in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden. Bei 42 % der Rheumatiker lag ein positiver Rheumafaktor vor und 42,33 % hatten CCP-Antikörper im Serum. An einer Parodontitis litten 71 % der Rheumatiker, die keinen Rf-Nachweis hatten und 57 % bei denen der Rf positiv war. Davon war das Vorliegen einer schweren Form im Verhältnis annähernd gleich (13,79% Rf-negativ/11,90% Rf-positiv). Eine statistische Signifikanz konnte nicht ermittelt werden ($p > 0,05$). Beim CCP war das Verhältnis sehr ausgeglichen. Eine Parodontitis war bei 64,71 % CCP-negativen und bei 61,53 % CCP-positiven Rheumatikern beobachtet worden. Die schwere Form kam unter den CCP-positiven Rheumatikern mit 15,38 % und bei den CCP-negativen mit 13,73 % vor. Auch hier ließ sich keine statistische Signifikanz ermitteln. Somit lässt sich festhalten, dass sich eine Korrelation beider Variablen mit dem parodontalen Schweregrad nicht feststellen ließ.

Dieses Ergebnis schließt sich den Erkenntnissen aus der Studie von Pischon et al. (2008) und Susanto et al (2013) an. Dort wurden ebenfalls der CCP- und Rf-Einfluss getestet. Bei Pischon et al. (2008) waren sogar, im Vergleich zu der vorliegenden Studie, mehr Rf-positive und CCP-positive unter den Rheumatikern (Rf-positiv: 80%/CCP-positiv: 65%), was die Aussagekräftigkeit nochmal erhöht. Der klinische Attachmentverlust war aber auch dort annähernd gleich und eine statistische Signifikanz konnte nicht ermittelt werden ($p = 0,183$). Ebenso ließ sich kein Einfluss des CCP-Nachweises erkennen ($p = 0,510$). Susanto et al. (2013) entdeckten ebenfalls keine Korrelation.

Ziebolz et al. (2011) untersuchten den Einfluss des Rf auf die Bakterienlast parodontopathogener Bakterien. Aber auch dort konnte kein Einfluss auf die Menge oder die Präsenz eines jeden Bakteriums bei positivem Rf nachgewiesen werden. De Pablo et al. (2008) beobachteten hingegen, dass unter den Rf-positiven Rheumatikern 4,5-mal mehr Zahnverlust und häufiger eine parodontale Erkrankung auftrat. Auch Dissick et al. (2010) konnten den positiven Nachweis von Rf und CCP-Antikörpern mit einer erhöhten Prävalenz von moderater und schwerer Parodontitis in Verbindung bringen. Ein erhöhterer Attachmentverlust bei Rf-positiven Rheumatikern konnte von Havemose-Poulsen et al. (2006) beobachtet werden.

Das Vorkommen von CCP-Antikörpern steht für einen schweren destruktiven Verlauf der rheumatoiden Erkrankung (Nishimura et al. 2007; Syversen et al. 2010). In einer Studie von Arnason et al. (1987) wurde eine Korrelation zwischen Rf-positiven Patienten und systemischer Manifestation der Erkrankung festgestellt. In einer weiteren Studie (Isomäki 1987) wurde ein Nachweis von Rheumafaktoren im Blutserum mit einer extraartikulären Manifestation der rheumatoiden Erkrankung in Verbindung gebracht. Diese Beobachtungen lassen auf eine manuelle Einschränkung als Begleiterscheinung sowie einen hochentzündlichen Verlauf der rheumatoiden Arthritis bei den Rf-positiven Rheumatikern hindeuten, was sich negativ auf die parodontale Situation auswirken könnte. Das wurde aber in dieser Studie nicht bestätigt.

In dieser Studie wurde außerdem der Einfluss von Glukokortikoiden und Methotrexat auf die parodontalen Verhältnisse der Rheuma-Patienten untersucht. Über die Hälfte der Rheumatiker waren unter Glukokortikoid-Therapie (59,22%) und 66,33 % der Rheuma-Patienten bekamen Methotrexat (Tab.10). Die Vermutung, dass Rheumatiker unter rheumaspezifischer Medikation weniger ausgeprägte Parodontitis haben, hatte sich aber in der vorliegenden Studie nicht bestätigt. Es wurde bei keinem der beiden Medikamente ein signifikanter Einfluss auf den parodontalen Schweregrad festgestellt. Generell hatten, wie aus Tabelle 22 ersichtlich, circa 65 % der Rheumatiker unter Glukokortikoid-Therapie eine Parodontitis aufzuweisen, 14,75 % davon eine schwere Form. Ohne Glukokortikoid-Therapie litten etwas mehr Rheumatiker an einer Parodontitis (67%), aber circa nur 10 % davon an der schweren Form. Somit ließ sich beobachten, dass die Rheumatiker unter Glukokortikoid-Medikation sogar häufiger eine schwere Parodontitisform hatten als ohne Medikation.

Bei Methotrexat verhielt es sich ähnlich. Von den Rheumatikern die Methotrexat einnahmen, hatten 64,22 % eine Parodontitis und 10,77 % davon eine schwere Form. Von den Rheumatikern die kein Methotrexat einnahmen, hatten mehr Rheumatiker eine Parodontitis (65,79%) und 15,79 % davon eine schwere Form. Somit hatten die Rheumatiker unter Methotrexat-Einnahme häufiger eine schwere Parodontitis aufzuweisen als die Rheumatiker, die kein Methotrexat bekamen. Eine signifikante Korrelation ließ sich aber weder bei Glukokortikoiden noch bei Methotrexat feststellen (beide Medikamente $p > 0,05$).

Glukokortikoide unterdrücken proinflammatorische Proteine (Cyclooxygenase 2, verschiedene Interleukine und Tumornekrosefaktor- α). Sie inhibieren das Enzym Phospholipase A2 über die Induktion eines Hemmproteins. Dadurch wird die Produktion von Entzündungsmediatoren verringert oder verhindert, was eine Unterdrückung der Entzündungsreaktion bewirkt. Methotrexat wirkt sich ebenfalls entzün-

dungshemmend auf den Organismus aus, da es die Zytokinsynthese und somit die Interleukin-Produktion senkt. Somit war anzunehmen, dass die Rheumatiker unter Glukokortikoid- und Methotrexat-Therapie bessere parodontale Verhältnisse haben, was sich aber in der vorliegenden Studie nicht bestätigte.

Allerdings muß erwähnt werden, dass die Fallzahl der Patienten ohne Glukokortikoid- und Methotrexat-Therapie sehr gering war, was den Vergleich erschwert und die Genauigkeit herabsetzt. Es ist nur schwer möglich, Patienten unter DMARDs und steroidaler Antiphlogistika-Therapie auszuschließen, da diese Medikamente bei der Mehrheit der Rheuma-Patienten zur Routinetherapie eingesetzt werden. Scher et al. (2012) schafften es zum ersten Mal, eine Untersuchung mit Neuerkrankten Rheumatikern (Krankheitsgeschehen von 6 Wochen bis 6 Monate) durchzuführen, die noch nie mit Steroiden und DMARDs behandelt wurden, im Vergleich zu einer chronischen Rheumatiker-Gruppe unter DMARDs/Glukokortikoid-Therapie und einer Kontrolle. Die Neuerkrankten hatten eine höhere Krankheitsaktivität (DAS28=5,8) als die chronischen Rheumatiker (DAS28=4,4), was primär mit der Medikamenten-Therapie zusammenhängen könnte. Allerdings hatten noch über 75 % beider Rheumatiker-Gruppen eine Parodontitis im Vergleich zur Kontrolle mit 30-40 % Parodontitisprävalenz. Die Neuerkrankten litten zudem häufiger an einer schweren Form (N=62) als die chronisch Erkrankten (N=53), obwohl fast nur Nichtraucher in der Neuerkrankten-Gruppe waren. Somit könnte das Vorhandensein einer Parodontitis einen Risikofaktor für die Neuerkrankung an einer rheumatoiden Arthritis darstellen (Scher et al. 2012). Es ist zu empfehlen, dass in zukünftigen Studien noch näher auf die Medikamenteneinnahme eingegangen wird, um sie als möglichen Confounder auszuschließen. Zudem sollte deren Beeinflussung der parodontalen Gesundheit weiterer Gegenstand dieser Studien sein.

5.4 Studiendesign

In der hier vorliegenden Studie wurde eine sehr ausführliche parodontale Befundung von einer erfahrenen Zahnärztin vorgenommen. Die Messungen für den klinischen Attachmentverlust und die Sondierungstiefen wurden an sechs Messstellen eines jeden Zahnes durchgeführt (mesio-vestibulär, bukkal, disto-vestibulär, disto-oral, oral, mesio-oral).

Die Auswertung der Befunde erfolgte nach den Kriterien von Page und Eke (2007). Die meisten früheren Studien teilten die Parodontitis nach den Sondierungstiefen, getrennt vom klinischen Attachmentverlust, ein (Gleissner et al. 2003; Havemose-Poulsen et al. 2006; De Pablo et al. 2008; Pischon et al. 2008) wobei die Millimeterangaben zur Abgrenzung einer Parodontitis schwankten. Helenius et al. (2005) rich-

teten sich nach dem radiologischen Knochenverlust, Kässer et al. (1997) führten die Messungen lediglich an den Ramfjord-Zähnen (Oberkiefer und Unterkiefer je zwei Seitenzähne und ein Frontzahn) durch. Mikuls et al. (2008) definierten die Parodontitis über serologischer Parameter anhand erhöhter Antikörpertiter gegen einen parodontopathogenen Leitkeim (*Porphyromonas gingivalis*). Das serologische und klinische Erscheinungsbild ist aber nicht immer übereinstimmend. Eine andere Studie arbeitete mit Selbstangaben der Patienten über ihren parodontalen Zustand (Arneberg et al. 1992). Nicht außer Acht zu lassen ist, dass 1999 die Nomenklatur für parodontale Erkrankungen geändert wurden (Armitage 1999) und somit ältere Studien noch auf den früheren Klassifikationen für parodontale Erkrankungen beruhen. Falls in den vorigen Studien erfasst, ließ sich aber ein Vergleich der Sondierungstiefen und dem klinischen Attachmentverlust mit der vorliegenden Studie anstellen.

Aufgrund der unterschiedlichen Falldefinitionen der Parodontitis in den vergangenen Studien ist es besonders schwer, eine Gegenüberstellung der vorhandenen Ergebnisse zu manchen. Zur Zeit existiert keine einheitlich standardisierte Definition der Parodontitis. In der vorliegenden Studie, wurde die Definition und Einteilung der Parodontitis (keine/milde Parodontitis; moderate Parodontitis; schwere Parodontitis) nach den Klassifikationskriterien von Page und Eke (2007) erstellt. Sie wurde von der American Association of Periodontology (AAP) und des Center of Disease Control (CDC) für parodontal-epidemiologische Studien erst kürzlich empfohlen (Page und Eke 2012). Dabei wird nicht nur die Sondierungstiefe beurteilt, sondern auch der klinische Attachmentverlust zur Einstufung der Schwere der parodontalen Erkrankung mit einbezogen. Die Kombinationsbeurteilung von Sondierungstiefen und klinischem Attachmentverlust, an einer bestimmten Anzahl von Zähnen, steht in metrischer Abstufung zur Schwere der Parodontitis. Dadurch kann eine Unterschätzung der Parodontitis vermieden werden. Allerdings geben auch diese Klassifikationskriterien nur einen Überblick über die parodontale Historie und nicht über die aktuelle Entzündung. Deshalb ist es zusätzlich wichtig, wie in dieser Studie erfolgt, das Sondierungsbluten zu evaluieren (Ainamo und Bay 1975). Somit ist die vorliegenden Studie in Zukunft auch mit internationalen Studien vergleichbar.

Auch die Klassifikation der rheumatoiden Arthritis ist in den vergangenen Studien nicht einheitlich. Die meisten Studien benutzten die ACR-Kriterien nach Aletaha et al. (2010) (Mercado et al. 2001; Ribeiro et al. 2005; Biyikoğlu et al. 2006; Al-Katma et al. 2007; Kobayashi et al. 2007; Miranda et al. 2007; De Pablo et al. 2008; Ishi Ede et al. 2008; Pischon et al. 2008; Dissick et al. 2010; Ziebolz et al. 2011; Susanto et al. 2013), in anderen Studien wurde die rheumatoide Arthritis über Selbstausagen der Probanden definiert (Mercado et al. 2000; Georgiou et al. 2004). In der

vorliegenden Studie wurden ebenfalls die beteiligten Rheuma-Patienten nach den Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) untersucht. Die Untersuchung erfolgte durch erfahrene Rheumatologen. Bei allen Probanden bestand eine nach den oben genannten ACR-Kriterien sicher diagnostizierte rheumatoide Arthritis.

Die Fallzahl in der vorliegenden Studie war mit 103 Rheumatikern und 104 Kontrollen sehr hoch, das steigert die Aussagekraft der ermittelten Ergebnisse. Vergleichbare Fallzahlen hatten Joseph et al. 2013 und Farah Vakar et al. 2010 vorzuweisen. Andere Studien arbeiteten zum Teil mit nur 22 Rheuma-Patienten und 22 Kontrollen (Wolff et al. 2014). Ähnlich geringe Fallzahlen fanden sich auch bei Ishi Ede et al. 2008, Havemose-Poulsen et al. 2006 und Mercado et al. 2001. Eine zu geringe Fallzahl könnte die Genauigkeit einer Auswertung verringern.

Was die Dauer der Erkrankung und deren Einfluss auf den parodontalen Schweregrad angeht, waren wenig Patienten mit längerem Krankheitsgeschehen unter den Rheuma-Patienten. Die meisten hatten eine Erkrankungsdauer von unter sechs Jahren (66%), davon hatten sogar 65 % die Diagnose erst vor einem Jahr oder weniger erhalten. Somit hätte die Gruppeneinteilung (1.Gruppe: Dauer ≤ 6 Jahre/2.Gruppe: Dauer >6 Jahre) dementsprechend in der Auswertung mit berücksichtigt und eine weitere Subgruppe ($<$ einem Jahr) adjustiert werden können.

Zur genaueren Betrachtung der Krankheitsaktivität hätte die Fallzahl der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zahlreicher sein können.

Die meisten Studien, die die Dauer der rheumatoiden Erkrankung mit in die Auswertung einbezogen hatten, arbeiteten mit wesentlich längeren Erkrankungszeiträumen. In einer Studie von Kässer et al. (1997) litten die Rheumatiker durchschnittlich seit 13 ± 8 Jahren an der Erkrankung. Ishi Ede et al. (2008) setzten als Einschlusskriterium fest, dass die Erkrankung mindestens seit einem Jahr bestehen muss.

Ein regelmäßiger Tabakkonsum ist ein gesicherter Risikofaktor für die Entstehung und Progression einer parodontalen Erkrankung (Bergstrom 2006; Walter et al. 2007; Warnakulasuriya et al. 2010). Die Anzahl der Raucher war in der vorliegenden Studie sehr gering. Das könnte einen Einfluss auf die Aussagekraft des Risikofaktors Rauchen gehabt haben. Zudem spielt die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag ebenfalls eine Rolle (Guntsch et al. 2006). In Zukunft ist zu empfehlen, mehr Raucher in die Studie einzubeziehen und das Rauchverhalten detaillierter zu evaluieren oder eine Studie ausschließlich mit nichtrauchenden Patienten durchzuführen. Da die meisten Patienten der Studienpopulation aber Nichtraucher waren, ist der Einfluss des Rauchens als Confounder insgesamt sehr gering. Das steigert die Aussagekraft dieser Studie.

Grundsätzlich hätte die Dauer und Höhe der Medikation noch detaillierter evaluiert werden können. Zur besseren Interpretation der erhöhten Sondierungsblutungs-Werte bei den Rheumatikern hätte zum Beispiel die Angabe, wie viele Patienten tatsächlich ASS/Marcumar zum Untersuchungszeitpunkt eingenommen hatten und in welcher Dosierung hilfreich sein können. Da der Schwerpunkt dieser Studie aber nicht auf der Medikamentenuntersuchung lag, sollte das in zukünftigen Studien nochmals aufgegriffen werden.

Die Beurteilung der Mundhygiene erfolgte durch den Papillenblutungsindex nach Saxer und Mühlemann (1975). Er zählt zu den Gingiva-Indizes. Diese haben im Vergleich zu den Plaque-Indizes den Vorteil, dass sie eine Aussage über den Entzündungsgrad der Gingiva geben als Reaktion auf den Plaquebefall. Einige Studien beziehen sich auf Plaque-Indizes (Sjöström et al. 1989; Kobayashi et al. 2007; Susanto et al. 2013). Sie liefern lediglich Informationen zur Quantität des Plaquebefalls und lassen nicht eindeutig auf die Mundhygiene schließen.

5.5 Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte beobachtet werden, dass die Prävalenz und Schwere einer Parodontitis im Vergleich mit einer gesunden Kontrolle bei Rheumatikern nicht höher war. Die Kontrolle hatte geringfügig schlechtere parodontale Werte. Die Hypothese, dass Rheumatiker häufiger und schwerer an einer Parodontitis leiden, konnte in dieser Studie nicht belegt werden.

Dass die beiden Krankheitsbilder sehr ähnliche pathologische Zusammenhänge besitzen, steht außer Frage. Die vorliegende Studie stellt eine Querschnittstudie dar und macht lediglich Angaben über die zum Untersuchungszeitpunkt vorliegenden Verhältnisse.

In Zukunft sind mehr Interventionsstudien und Studien mit prospektivem Design notwendig, um Aufschluss über die Entwicklung und den Verlauf einer Parodontitis bei Rheuma-Patienten zu geben und einen kausalen Zusammenhang zu beweisen. Ebenso ist weiteren Studien zu empfehlen, die Konfundierung der Ergebnisse durch die Rheuma-Medikation, die ein Parodontitisprävalenz beeinflussen können, zu berücksichtigen.

Aufgrund der bisher bekannten Assoziation beider Erkrankungen aus vorangegangenen Studien ist zu empfehlen, Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis in ein engmaschiges Recall aufzunehmen.

Über ein möglicherweise bestehendes Risiko, schneller und schwerer an einer Parodontitis zu erkranken, sollten - in interdisziplinärer Zusammenarbeit von Rheuma-

tologen und Zahnärzten - die Patienten aufgeklärt werden. Die regelmäßige Kontrolle der parodontalen Parameter und die Motivation zu einer guten Mundhygiene sollten dabei im Vordergrund stehen. Dabei ist auf die eingeschränkte manuelle Motorik, eine ausführliche Medikamenten-Anamnese und die psychologische Konstitution dieser Patienten zu achten.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Querschnittsstudie war die Untersuchung einer möglichen Assoziation von rheumatoider Arthritis und Parodontitis. Dabei wurden parodontale Risikofaktoren wie das Alter, das Geschlecht und das Rauchverhalten in die Untersuchung mit einbezogen. Die regelmäßige Teilnahme an einer Zahnreinigung wurde ebenfalls überprüft. Ebenso wurden die Dauer und Aktivität der rheumatoiden Erkrankung sowie die Blutparameter und die Medikamentation als mögliche Einflussfaktoren untersucht.

Es wurde ein Patientenkollektiv aus 103 Rheumatikern aus einer Rheumaklinik und 104 nach Alter, Geschlecht und Rauchverhalten gematchte Gesunde aus einer freien Zahnarztpraxis rekrutiert und untersucht. Mittels eines Fragebogens wurden das Rauchverhalten, der Alkoholkonsum, die regelmäßige Teilnahme an Zahnreinigungen sowie die Allgemeinerkrankungen evaluiert. Ein ausführlicher zahnärztlicher Befund diente zur Erfassung der Mundhygiene (Papillenblutungsindex), des dentalen (DMF-T-Index, Missing-Teeth-Anzahl) und des parodontalen Status (Sondierungstiefen, klinischer Attachmentverlust, Sondierungsbluten) mit anschließender parodontaler Schweregradeinteilung. Die Daten zur Dauer und Aktivität der rheumatoiden Erkrankung sowie die Blutparameter (Rf-Nachweis/CCP-Antikörpernachweis) und die Medikamenteneinnahme (Glukokortikoide/Methotrexat) wurden den Patientenakten entnommen.

Die Rheuma-Patienten unterschieden sich signifikant von der Kontrolle hinsichtlich der Anzahl an Hypertonie-Erkrankungen ($p=0,00041$) und der regelmäßigen Teilnahme an einer Zahnreinigung ($p=0,0344$). Etwa doppelt so viele Rheumatiker litten an einer Hypertonie und nahmen weniger als die Kontrolle eine regelmäßigen Zahnreinigung wahr.

Im Gruppenvergleich zeigte sich, dass der Papillenblutungsindex und somit die Mundhygiene in beiden Gruppen annähernd gleich war ($p>0,05$). Auch der dentale Befund war unter den beiden Gruppen gleichzusetzen ($p>0,05$), allerdings konnte beobachtet werden, dass die Rheumatiker im Schnitt einen Zahn weniger hatten.

Die Sondierungstiefen und der Attachmentverlust waren nach Adjustieren der Variablen Geschlecht und Alter bei der Kontrolle wider Erwarten signifikant höher ($p < 0,0001$; $p < 0,0006$), wobei die Rheumatiker häufiger ein Bluten auf Sondieren zeigten ($p = 0,0092$). Generell ließ sich eine Dominanz der moderaten Parodontitis innerhalb der gesamten Studienpopulation erkennen. Allerdings konnte mit statistischer Signifikanz ($p = 0,0234$) ein Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden. Die Kontrolle hatte häufiger eine schwere Form der Parodontitis, die Schweregrad 1-Prävalenz war unter den Rheumatikern höher. In einer Subgruppenanalyse, in der die Gruppen in unterschiedliche Altersklassen eingeteilt wurden, zeigte sich, dass die moderate Parodontitis bei den Rheumatikern erst mit einer zeitlichen Verzögerung einsetzte ($p = 0,0143$). Betrachtet man nur die weiblichen Patienten und die Nichtraucher, so hatten auch da die Rheumatiker signifikant bessere parodontale Verhältnisse. Wobei auffällig war, dass generell die Raucher und die männlichen Kontroll-Patienten schlechtere parodontale Verhältnisse zeigten und häufiger von einer schweren Form betroffen waren.

Die Untersuchungen der Rheumatiker auf eine Korrelation von Erkrankungsdauer und Erkrankungsaktivität ließen keinen Einfluss auf die Parodontitisprävalenz und Schwere erkennen. Ebenso verhielt es sich beim Rheumafaktor- und CCP-Antikörpernachweis sowie der Glukokortikoid- und Methotrexat-Einnahme.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen unter bidirektioneller Betrachtung keinen erkennbaren Zusammenhang von rheumatoider Arthritis und Parodontitis. Die Kontrolle hatte geringfügig schlechtere parodontale Verhältnisse aufzuweisen als die Rheumatiker, unabhängig von diversen Einflussfaktoren. Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass der Großteil der Rheuma-Patienten eine Parodontalerkrankung aufweist. Aufgrund der Vielzahl an kontroversen Ergebnissen aus vorherigen Studien sind weitere Studien notwendig, um eine Assoziation beider Erkrankungen zu untermauern.

7 Anhang

7.1 Formulare

7.1.1 Anamnesebogen

Prof. Dr. med. dent. Rainer F. Mausberg; Universitätsmedizin Göttingen, Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde; Abteilung Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie;
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen; Tel.: 0551/3922877

Anamnesebogen

„Klinische Fall-Kontroll-Studie zur möglichen Assoziation parodontaler Gesundheit und rheumatoider Arthritis“

Pat.- / Code-Nr.: _____

Datum: _____

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen bzw. kreuzen Sie Zutreffendes an.
Mehrfachantworten sind möglich. Die gewissenhafte Beantwortung ist eine Voraussetzung für den Erfolg der Studie!

- | | ja | nein |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Sind Sie in <u>ständiger</u> ärztlicher Behandlung?
Wenn ja, weswegen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Leiden Sie an einer Herzerkrankung? (z.B. A. pectoris, Endokarditis, Klappenfehler) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Müssen Sie <u>ständig</u> Medikamente einnehmen?
Wenn ja, welche? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|
(z.B. zur Blutzuckersenkung; gegen Herzbeschwerden, Bluthochdruck; zur Hemmung der Blutgerinnung; Rheumamittel; Beruhigungs-/Schlafabletten) | | |
| 4. Sind Sie <u>zurzeit</u> in ärztlicher Behandlung?
Wenn ja, weswegen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Wann sind Sie zum letzten Mal <u>zahnärztlich</u> untersucht worden? | | |
| 6. Sind Ihre Zähne temperaturempfindlich? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Blutet Ihr Zahnfleisch? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Bemerken Sie Stellungsveränderungen Ihrer Zähne? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Haben Sie manchmal einen schlechten Geschmack im Mund? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Haben Sie wegen Zahnlockerung bzw. Zahnfleischbeschwerden schon einmal einen Zahnarzt aufgesucht?
Wenn ja, was wurde gemacht? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Wurde bei Ihnen bereits eine "Parodontose"-Behandlung durchgeführt?
Wenn ja, wann? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Rauchen Sie oder haben Sie geraucht? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Seit welchem Lebensjahr rauchen oder haben Sie geraucht? | | |
| 14. Wie viele Zigaretten/ Schachteln pro Tag etwa?
..... Zigaretten/ Tag, Schachteln/ Tag | | |
| 15. Seit wie vielen Jahren rauchen Sie nicht mehr? | | |

7.1.2 Patientenaufklärung Kontrolle

Prof. Dr. med. dent. Rainer F. Mausberg; Universitätsmedizin Göttingen, Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde; Abteilung Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie; Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen; Tel.: 0551/3922877

Patientenaufklärung – Studienteilnahme (Kontrollgruppe)

„Klinische Fall-Kontroll-Studie zur möglichen Assoziation parodontaler Gesundheit und rheumatoider Arthritis“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Hiermit möchten wir Sie um die freiwillige Teilnahme an der klinisch-wissenschaftlichen Untersuchung: **„Klinische Fall-Kontroll-Studie zur möglichen Assoziation parodontaler Gesundheit und rheumatoider Arthritis“** bitten.

Parodontitis ist eine Erkrankung von Zahnfleisch und dem umgebenden Knochen, dem so genannten Zahnhalteapparat; bis hin zum Verlust des Zahnhalteapparates und Abbau des Kieferknochens. Als Folge können betroffene Zähne verloren gehen. Einer Entzündung des gesamten Zahnhalteapparates geht in der Regel eine Entzündung des Zahnfleisches voraus. Dabei spielen viele verschiedene Faktoren eine Rolle: Zahnbelag (Plaque) mit bestimmte Bakterien, die körpereigene Abwehr, aber auch Allgemeinerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, HIV), Medikamente sowie genetische Vorbelastungen. Die Entzündung des Zahnhalteapparates lässt sich durch Messung von Zahnfleischtaschen und Beurteilung des Knochenabbaus aufzeigen und diagnostizieren. Zahnfleischbluten und zunehmende Lockerung des Zahnes können weitere Hinweise geben. Mikrobielle Untersuchungen zur Bestimmung von Menge und Art der in der Zahnfleischtasche befindlichen Bakterien und immunologische Untersuchungen zur Bestimmung von sog. knochenabbauenden Enzymen können zudem eine genauere Auskunft über Krankheitszustand und den Verlauf geben.

Bakterien der Zahnfleischtaschen spielen aber auch bei systemischen Erkrankungen, wie Diabetes und Herzerkrankungen eine große Rolle. Sie gelangen über den Zahnhalteapparat ins Körperinnere und setzen dort wieder krankheitserregende entzündliche Prozesse in Gang. So sind die Mikroorganismen aus der Mundhöhle auch im Blut und der Gelenkflüssigkeit nachweisbar.

Des Weiteren liegen bei manchen Menschen genetische Vorbelastungen vor, die für eine verstärkte Reaktion des Immunsystems sorgen und dadurch die Gewebeerstörung noch schneller voranschreitet. Auch diese sind mittels der Untersuchung von genetischem Material in Form von Zellmaterial messbar.

Grund dieser Studie ist die Überprüfung der klinischen Zusammenhänge von rheumatoider Arthritis mit Erkrankungen des Zahnhalteapparates. Ziel dieser rein wissenschaftlichen Untersuchung soll es sein, Patienten mit rheumatoider Arthritis hinsichtlich möglicher Zusammenhänge zwischen der Parodontitis und der rheumatoiden Arthritis zu untersuchen und mit gesunden Patienten (Kontrollgruppe), wie Sie es sind, zu vergleichen. Mit Ihrer Teilnahme können Sie uns helfen herauszufinden, ob und welche Zusammenhänge zwischen den beiden Erkrankungen existieren.

Um Aussagen über den jeweiligen Mundhygiene- und Entzündungszustand treffen zu können, werden innerhalb einer zahnärztlichen Untersuchung spezielle Befunde erhoben, die sich aus einem Kariesbefund, der Messung der Entzündung (Blutung) des Zahnfleisches (PBI) und aus Feststellung des Zustands des Zahnhalteapparates (Parodontalstatus: Messung der Zahnfleischtaschen; Feststellung der Zahnlockerung) zusammensetzen. Anschließend werden mit Papierstreifen Flüssigkeitsproben aus

Ihrer Zahnfleischtasche genommen um Art und Menge der vorhandenen Bakterien zu ermitteln, sowie einen Marker für Knochenabbau (Matrix-Metalloproteinase) zu bestimmen. Zudem wird ein Wangenabstrich, zur Untersuchung von möglichen genetischen Vorbelastungen bei der Entzündungsantwort aufgrund von Veränderung beteiligter Proteine (Veränderung bei Interleukin 1, so genannter IL1-Polymorphismus), entnommen. Die Untersuchungen an Ihren Zähnen und an Ihrem Zahnfleisch führt eine Zahnärztin durch. Zudem bitten wir Sie, einige Fragen zu Ihrem Allgemeinzustand, Lebensgewohnheiten und Mundgesundheitszustand zu beantworten. Bitte versuchen Sie diese Fragen wahrheitsgemäß und möglichst genau zu beantworten.

Die Untersuchung erfolgt während ihres geplanten Termins in der Zahnklinik Göttingen (Abt. Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie). Der Mehraufwand an Zeit pro Untersuchung beträgt ca. 20 Minuten; es entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Risiken und Nebenwirkungen bei der Durchführung der Untersuchung sind nicht zu erwarten bzw. bestehen nicht, da keine Medikamente, operative Eingriffe oder Anfertigungen von Röntgenaufnahmen notwendig sind; jedoch kann die Untersuchung ggf. unangenehm sein und möglicherweise geringfügige Blutungen provozieren.

Wir bitten um die freiwillige Teilnahme an der Studie. Sie können jederzeit die Teilnahme widerrufen, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile erwarten zu müssen. Nach Ihrem Widerruf erfolgt unverzüglich die Vernichtung Ihrer personenbezogenen Daten und Proben.

Ihre personenbezogenen Daten unterliegen dem Datenschutz und werden vom Leiter der Prüfung nicht weitergegeben. Sie werden pseudonymisiert behandelt, d.h. Verschlüsselung von Daten/Proben ohne Namensnennung und Nummerncodierung. Die Zuordnung der Daten/Proben zu einer Person ist nur möglich, wenn hierfür der Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden. Die personenbezogenen Daten/Proben werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von den pseudonymisierten Daten aufbewahrt. Eine Entschlüsselung ist nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich; Dritte erhalten keinen Einblick in die Originalunterlagen. Im Rahmen der Studie werden Ihre personenbezogenen Daten mit studienspezifischen Erhebungsbögen erhoben und pseudonymisiert in eine Exceltabelle übertragen. Auf die Daten haben nur der Leiter der Prüfung und die Prüfarzte Zugriff; die Daten sind durch ein Passwort gesichert. Die Prüfbögen (Erhebungsbögen) werden in einem Prüfordner gesammelt und beim Leiter der Prüfung für 10 Jahre aufbewahrt. Die gespeicherten Daten/Proben werden nur zu Untersuchungszwecken verwendet und nach der Auswertung vernichtet.

Für Rückfragen stehen Ihnen der Studienleiter und der durchführende Zahnarzt unter o.g. Telefonnummern zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme

7.1.3 Patientenaufklärung Rheumatiker

Prof. Dr. med. dent. Rainer F. Mausberg; Universitätsmedizin Göttingen, Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde; Abteilung Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie; Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen; Tel.: 0551/3922877

Patientenaufklärung – Studienteilnahme (Rheumagruppe)

„Klinische Fall-Kontroll-Studie zur möglichen Assoziation parodontaler Gesundheit und rheumatoider Arthritis“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Hiermit möchten wir Sie um die freiwillige Teilnahme an der klinisch-wissenschaftlichen Untersuchung: **„Klinische Fall-Kontroll-Studie zur möglichen Assoziation parodontaler Gesundheit und rheumatoider Arthritis“** bitten.

Parodontitis ist eine Erkrankung von Zahnfleisch und dem umgebenden Knochen, dem so genannten Zahnhalteapparat; bis hin zum Verlust des Zahnhalteapparates und Abbau des Kieferknochens. Als Folge können betroffene Zähne verloren gehen. Einer Entzündung des gesamten Zahnhalteapparates geht in der Regel eine Entzündung des Zahnfleisches voraus. Dabei spielen viele verschiedene Faktoren eine Rolle: Zahnbelag (Plaque) mit bestimmte Bakterien, die körpereigene Abwehr, aber auch Allgemeinerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, HIV), Medikamente sowie genetische Vorbelastungen. Die Entzündung des Zahnhalteapparates lässt sich durch Messung von Zahnfleischtaschen und Beurteilung des Knochenabbaus aufzeigen und diagnostizieren. Zahnfleischbluten und zunehmende Lockerung des Zahnes können weitere Hinweise geben. Mikrobielle Untersuchungen zur Bestimmung von Menge und Art der in der Zahnfleischtasche befindlichen Bakterien und immunologische Untersuchungen zur Bestimmung von sog. knochenabbauenden Enzymen können zudem eine genauere Auskunft über Krankheitszustand und den Verlauf geben.

Bakterien der Zahnfleischtaschen spielen aber auch bei systemischen Erkrankungen, wie Diabetes und Herzerkrankungen eine große Rolle. Sie gelangen über den Zahnhalteapparat ins Körperinnere und setzen dort wieder krankheitserregende entzündliche Prozesse in Gang. So sind die Mikroorganismen aus der Mundhöhle auch im Blut und der Gelenkflüssigkeit nachweisbar.

Des Weiteren liegen bei manchen Menschen genetische Vorbelastungen vor, die für eine verstärkte Reaktion des Immunsystems sorgen und dadurch die Gewebeerstörung noch schneller voranschreitet. Auch diese sind mittels der Untersuchung von genetischem Material in Form von Zellmaterial messbar.

Grund dieser Studie ist die Überprüfung der klinischen Zusammenhänge von rheumatoider Arthritis mit Erkrankungen des Zahnhalteapparates. Ziel dieser rein wissenschaftlichen Untersuchung soll es sein, Patienten mit rheumatoider Arthritis hinsichtlich möglicher Zusammenhänge zwischen der Parodontitis und der rheumatoiden Arthritis zu untersuchen und mit gesunden Patienten (Kontrollgruppe) zu vergleichen. Mit Ihrer Teilnahme können Sie uns helfen herauszufinden, ob und welche Zusammenhänge zwischen den beiden Erkrankungen existieren.

Um Aussagen über den jeweiligen Mundhygiene- und Entzündungszustand treffen zu können, werden innerhalb einer zahnärztlichen Untersuchung spezielle Befunde erhoben, die sich aus einem Kariesbe-

fund, der Messung der Entzündung (Blutung) des Zahnfleischs (PBI) und aus Feststellung des Zustands des Zahnhalteapparates (Parodontalstatus: Messung der Zahnfleischtaschen; Feststellung der Zahnlockerung) zusammensetzen. Anschließend werden mit Papierstreifen Flüssigkeitsproben aus Ihrer Zahnfleischtasche genommen um Art und Menge der vorhandenen Bakterien zu ermitteln, sowie einen Marker für Knochenabbau (Matrix-Metalloproteinase) zu bestimmen. Zudem wird ein Wangenabstrich, zur Untersuchung von möglichen genetischen Vorbelastungen bei der Entzündungsantwort aufgrund von Veränderung beteiligter Proteine (Veränderung bei Interleukin 1, so genannter IL1-Polymorphismus), entnommen. Die Untersuchungen an Ihren Zähnen und an Ihrem Zahnfleisch führt eine Zahnärztin durch. Zudem bitten wir Sie, einige Fragen zu Ihrem Allgemeinzustand, Lebensgewohnheiten und Mundgesundheitszustand zu beantworten. Bitte versuchen Sie diese Fragen wahrheitsgemäß und möglichst genau zu beantworten.

Die Untersuchung erfolgt in einem individuellen Termin während Ihres Aufenthaltes in der Rheumaklinik Bad Wildungen. Der Mehraufwand an Zeit pro Untersuchung beträgt ca. 20 Minuten; es entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Risiken und Nebenwirkungen bei der Durchführung der Untersuchung sind nicht zu erwarten bzw. bestehen nicht, da keine Medikamente, operative Eingriffe oder Anfertigungen von Röntgenaufnahmen notwendig sind; jedoch kann die Untersuchung ggf. **etwas** unangenehm sein und **möglicherweise bei sehr empfindlichem Zahnfleisch durch das sondieren** geringfügige Blutungen provozieren.

Während Ihrer Behandlung in der Rheumaklinik Bad Wildungen sind aus ärztlichen Gründen während einer routinemäßigen Untersuchung eine Blutentnahmen sowie Entnahme von Gelenkflüssigkeit und **häufig auch die HLA-Genotypisierung** nötig und geplant. Wir möchten Sie bitten, die anfallenden Gelenkflüssigkeits- und Blutproben, welches als sogenanntes „Abfallgewebe“ ansonsten verworfen werden würde, für diese wissenschaftlichen Untersuchungen zur Verfügung zu stellen. **Zudem bitten wir Sie um Ihr Einverständnis dass das bereits vorhanden Ergebnis der genetischen Untersuchung mit in die Studie einfließen darf.** Anhand der gewonnen Gelenkflüssigkeits- und Blutproben von Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis soll im Rahmen der geplanten Untersuchung die bakterielle Zusammensetzung der Mundhöhle mit einer möglichen bakteriellen Besiedelung der Gelenkflüssigkeit sowie des Blutes verglichen werden. Zudem dienen die Blutproben der Bestimmung verschiedener Blutparameter, wie z.B. Parameter des großen Blutbildes (Leukocytenzahl) und zusätzlich von Entzündungsparametern: CRP, IL1, IL6 und TNF α .

Das für wissenschaftliche Untersuchungen benötigte **Blut muss zusätzlich entnommen werden aber keine Extrapunktion benötigt.** Die Entnahme von Blut erfolgt im Rahmen einer Routineentnahme während einer ärztlichen Untersuchung; deshalb ist kein zusätzlicher Einstich mit der Kanüle („Nadel“) in die Haut notwendig. Hierbei werden Ihnen **zusätzlich 5ml Blut** entnommen. Sowohl diese Menge als auch die für die eigentliche Untersuchung entnommene Blutmenge sind gesundheitlich unbedenklich. Zu den **allgemeinen** Risiken der Blutentnahme gehört das Entstehen blauer Flecken im Bereich der Einstichstelle. Es besteht das sehr geringere Risiko einer lokalen oder allgemeinen Infektion. In extrem seltenen Fällen kann es zu einer Verletzung eines Hautnervs, evtl. sogar mit chronischem Verlauf kommen.

Bei der für die wissenschaftliche Untersuchung verwendeten Gelenkflüssigkeit handelt es sich um sogenanntes **Restgewebe („Abfallgewebe“)**. Dieses Gewebe fällt im Rahmen der routinemäßigen Untersuchung der Flüssigkeit an. Für die wissenschaftliche Untersuchung wird ausschließlich solche Flüssigkeit

verwendet, die aus medizinischen Gründen entnommen werden musste und die ansonsten entsorgt würde (es wird **keine zusätzliche Flüssigkeit** entnommen).

Wir bitten um die freiwillige Teilnahme an der Studie. Sie können jederzeit die Teilnahme widerrufen, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile erwarten zu müssen. Nach Ihrem Widerruf erfolgt unverzüglich die Vernichtung Ihrer personenbezogenen Daten und Blut- und Gewebeproben.

Ihre personenbezogenen Daten unterliegen dem Datenschutz und werden vom Leiter der Prüfung nicht weitergegeben. Sie werden pseudonymisiert behandelt, d.h. Verschlüsselung von Daten/Proben ohne Namensnennung und Nummerncodierung. Die Zuordnung der Daten/Proben zu einer Person ist nur möglich, wenn hierfür der Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten/Proben pseudonymisiert wurden. Die personenbezogenen Daten/Proben werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von den pseudonymisierten Daten aufbewahrt. Eine Entschlüsselung ist nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich; Dritte erhalten keinen Einblick in die Originalunterlagen. Im Rahmen der Studie werden Ihre personenbezogenen Daten mit studienspezifischen Erfassungsbögen erhoben und pseudonymisiert in eine Exceltabelle übertragen. Auf die Daten haben nur der Leiter der Prüfung und die Prüfärzte Zugriff; die Daten sind durch ein Passwort gesichert. Die Prüfbögen (Erfassungsbögen) werden in einem Prüfordner gesammelt und beim Leiter der Prüfung für 10 Jahre aufbewahrt. Die gespeicherten Daten/Proben werden nur zu Untersuchungszwecken verwendet und nach der Auswertung vernichtet.

Für Rückfragen stehen Ihnen der Studienleiter und der durchführende Zahnarzt unter o.g. Telefonnummern zur Verfügung.
Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

7.1.4 Einverständniserklärung

Prof. Dr. med. dent. Rainer F. Mausberg; Georg-August-Universität Göttingen, Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde; Abteilung Präventive Zahnheilkunde und Parodontologie;
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen; Tel.: 0551/3922877

Einverständniserklärung – Teilnahme an Untersuchung „Klinische Fall-Kontroll-Studie zur möglichen Assoziation parodontaler Gesundheit und rheumatoider Arthritis“

Ich, _____ wurde von einem Arzt vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite sowie Vorgehensweise der klinischen Untersuchung mit dem Titel: „**Klinische Fall-Kontroll-Studie zur möglichen Assoziation parodontaler Gesundheit und rheumatoider Arthritis**“ aufgeklärt.

Mir ist bekannt, dass im Rahmen dieses Forschungsvorhabens personenbezogene Daten erhoben und in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form aufgezeichnet und gespeichert werden. Die Daten sollen für einen Zeitraum von 10 Jahren aufbewahrt werden, danach werden alle personenbezogenen Daten gelöscht. Die personenbezogenen Daten werden nicht an Dritte weitergegeben.

Ich weiß, dass ich mein Einverständnis zur Speicherung der personenbezogenen Daten jederzeit widerrufen kann. Im Falle des Widerrufs werden alle personenbezogenen Daten gelöscht.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Untersuchung zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Alle Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf meine weitere Behandlung auswirkt.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser klinischen Studie.

Für Rheumapatienten: *Hiermit erkläre ich mich mit der wissenschaftlichen Verwendung von entnommener Gelenkflüssigkeit (dabei wird lediglich das Gewebe verwendet, das aus medizinischen Gründen entnommen werden musste und nicht für weitere diagnostische Maßnahmen benötigt wird) sowie der Blutentnahme von insgesamt 5ml (dieses Blut wird im Rahmen einer medizinisch notwendiger Routineblutentnahme zusätzlich entnommen) zur Verwendung innerhalb dieses Forschungsprojekts einverstanden, sowie mit der Verwendung des schon vorhandenen Ergebnisses der Genotyp-Analyse (HLA-Typisierung).*

Mir ist bekannt, dass meine Blut- bzw. Gewebeproben bei einem Widerruf vernichtet werden.

Ort und Datum

Unterschrift des Teilnehmers

Ort und Datum

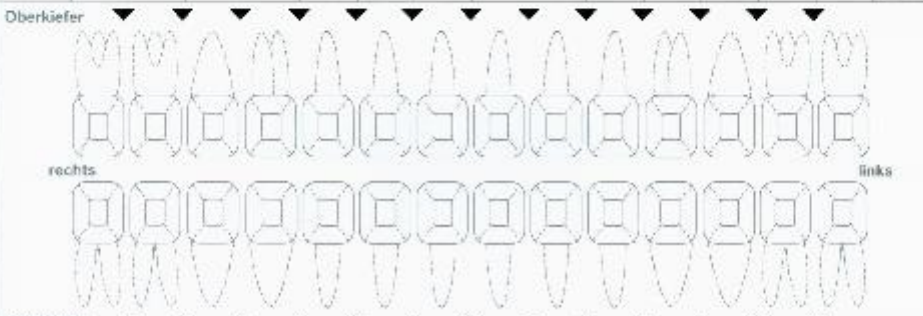
ZÄ J. Jäger

7.1.5 Befundschema

Klinischer Befundbogen PAR

Pat.-Code:

Datum:

AL												AL
R												R
BOP												BOP
DMF												DMF
<p>Oberkiefer</p>  <p>rechts links</p> <p>Unterkiefer</p>												
DMF												DMF
BOP												BOP
R												R
AL												AL

PBI	Σ Gradzahlen	Σ Papillen	

DMF-T	M	F	D	

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung des Parodonts	6
Abb. 2: Entwicklungsstadien einer Gingivitis	10
Abb. 3: Pathogenese der Parodontitis.....	12
Abb. 4: Schematische Darstellung eines Gelenks.....	16
Abb. 5: Ablauf der Antigenpräsentation mit zellulären Interaktionen sowie therapeutischen Ansätzen	20
Abb. 6: 90/90-Deformität beider Daumen.....	22
Abb. 7: Schwanenhalsdeformation an allen Fingern	22

7.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klassifikation der Parodontiden.....	4
Tab. 2: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien 2010	24
Tab. 3: Einteilung der Krankheitsaktivität in Bezug auf den Punktwert	25
Tab. 4: Mögliche Assoziation von Parodontitis und rheumatoider Arthritis	27
Tab. 5: Literaturübersicht	30
Tab. 6: Einteilung des parodontalen Schweregrades nach Page und Eke	39
Tab. 7: Charakterisierung der Studienpopulation	42
Tab. 8: Darstellung der allgemeinen Medikamenteneinnahme der Studienpopulation	43
Tab. 9: Darstellung der rheumatologischen Daten	44
Tab. 10: Darstellung der Rheuma-Medikation.....	45
Tab. 11: Darstellung der zahnärztlichen Untersuchung.....	46
Tab. 12: Parodontitisschweregrad der Kontroll- und Rheuma-Patienten in unterschiedlichen Altersgruppen.....	48
Tab. 13: Verteilung des parodontalen Schweregrades unter den weiblichen Patienten	49
Tab. 14: Verteilung des parodontalen Schweregrades unter den männlichen Patienten	49
Tab. 15: Verteilung des parodontalen Schweregrades unter den Rauchern.....	50
Tab. 16: Verteilung des parodontalen Schweregrades unter den Nichtraucher.....	51
Tab. 17: Verteilung des parodontalen Schweregrades in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer	51
Tab. 18: Verteilung des parodontalen Schweregrades in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität.....	52
Tab. 19: Verteilung des parodontalen Schweregrades bei regelmässiger Zahnreinigung.....	52
Tab. 20: Verteilung des parodontalen Schweregrades in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität unter den Nichtrauchern.....	53
Tab. 21: Verteilung des parodontalen Schweregrades in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität unter den Rauchern	54
Tab. 22: Verteilung des parodontalen Schweregrades unter dem Einfluss von Glukokortikoiden und Methotrexat	55
Tab. 23: Verteilung des parodontalen Schweregrades in Abhängigkeit von Rheumafaktor- und CCP-Antikörper-Nachweis.....	56

8 Literaturverzeichnis

Abeles AM, Pillinger MH (2006):

The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis: cartilage destruction and the regulation of matrix metalloproteinases.
Bull NYU Hsp Jt Dis 64, 20-24

Abramson SB, Amin A (2002):

Blocking effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage.
Rheumatology 41, 972-980

Afshari NA, Afshari MA, Foster CS (2001):

Inflammatory conditions of the eye associated with rheumatic diseases.
Curr Rheumatol Rep 3, 453-458

Ainamo J, Bay I (1975):

Problems and proposals for recording gingivitis and plaque.
Int Dent J 25, 229-235

Alamanos Y, Drosos AA (2005):

Epidemiology of adult rheumatoid arthritis.
Autoimmune Rev 4, 130-136

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD et al. (2010):

Rheumatoid Arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.
Ann Rheum Dis 69, 1580-1588

Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD (2007):

Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis.
J Clin Rheumatol 13, 134-137

Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E (2004):

The pharmacology and management of vitamin K antagonists: the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.
Chest 126, 204-233

Armitage GC (1999):

Development of a classification system for periodontal disease and conditions.
Ann Periodontol 4, 1-6

Arnason JA, Jonsson Th, Brekkan A, Sigurjonsson K, Valdimarsson H (1987):

Relation between bone erosions and rheumatoid factor isotypes.
Ann Rheum Dis 46, 380-384

Arneberg P, Bjertness E, Storhaug K, Glennans A, Bjerkhoe IF (1992):
Remaining teeth, oral dryness and dental health habits in middle-aged norwegian
rheumatoid arthritis patients.
Community Dent Oral Epidemiol 20, 292-296

**Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fies JD, Cooper NS, Healey
LA, Kaplan SR, Liary MH, Luthra HS et al. (1988):**
The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of
rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum 31, 315-324

Barthold PM, Marshall RI, Haynes DR (2005):
Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review.
J Periodontol 76, 2066-2074

Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy J, Roux- Lombard P, Guerne PA (2002):
Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti- cyclic citrullinated pep-
tide antibodies, anti- keratin antibodies and IgM rheumatoid factors.
Rheumatology (Oxford) 41, 809-814

Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S (1996):
Periodontal disease and cardiovascular disease.
J Periodontol 67, 1123-1137

Beck JD (1996):
Periodontal implications: older adults.
Ann Periodontol 1, 322-357

Becker AR, Handick KE, Roberts WE, Garetto LP (1997):
Osteoporosis risk factors in female dental patients.
J Indiana Dental Assoc. 76, 15-19

Bergstrom J (2006):
Periodontitis and smoking: an evidence- based appraisal.
J Evid Based Dent Pract 6, 33-41

Bergstrom J, Eliasson S (1987):
Noxious effect of cigarette smoking on periodontal health.
J Periodont Res 22, 513-570

Bergstrom J, Eliasson S, Dock J (2000 a)
Exposure to tobacco smoking and periodontal health.
Journal of clinical Periodontology 27, 61-68

Bergstrom J, Eliasson S, Dock J (2000 b):
A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health.
J Periodontol 71, 1338-1347

Bernhard J, Villinger PM (2001):

Rheumatoide Arthritis: Pathogenes und Pathologie. Curriculum
Schweiz Med Forum 8, 179-183

Bessa- Nogueira RV, Vasconcelos BC, Duarte AP, Góes PS, Bezerra TP (2008):

Targeted assessment of the temporomandibular joint in patients with rheumatoid arthritis.
J Oral Maxillofac Surg 66, 1804-1811

Biyikoğlu B, Buduneli N, Kardesler L, Aksu S, Oder G, Kütükçüler N (2006):

Evaluation of t-PA, PAI-2, IL1-beta and PGE₂ in gingival crevicular fluid in rheumatoid arthritis patients with periodontal disease.
J Clin Periodontol 33, 605-611

Biyikoğlu B, Buduneli N, Aksu K, Nalbantsoy A, Lappin DF, Evrenosoğlu E, Kinane DF (2013):

Periodontal therapy in chronic periodontitis lowers gingival crevicular fluid interleukin-1beta and DAS28 in rheumatoid arthritis patients.
Rheumatol Int 33, 2607-2616

Borrell LN, Burt BA, Warren RC, Neighbors HW (2007):

The role of individual and neighborhood social factors on periodontitis: the third National Health and Nutrition Examination Survey.
J Evid Based Dent Pract 7, 29-30

Bozkurt FY, Ay ZY, Berker E, Tepe E, Akkus S (2006):

Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: a preliminary report.
Cytokine 35, 180-185

Buckley LA, Crowley MJ (1984):

A longitudinal study of untreated periodontal disease.
J Clin Periodontol 11, 523-530

Buckwalter JA, Mankin HJ (1998):

Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions.
Instr Course Lect 47, 477-486

Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silamn AJ (2002):

Erosions in inflammatory polyarthritis are symmetrical regardless of rheumatoid factor status: results from a primary care-based inception cohort of patients.
Rheumatology (Oxford) 41, 246-252

Burmester GR, Daser A, Kamradt T, Krause A, Mitchison NA, Sieper J, Wolf N. (1995):

Immunology of reactive arthritides.
Annu Rev Immunol 13, 229-250

Burt BA (1994):

Periodontitis and aging: reviewing recent evidence.
JADA 125, 273-279

Calgüneri M, Ureten K, Akif Oztürk M, Onat AM, Ertenli I, Kiraz S, Akdogan A (2006):

Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey.
Clin Exp Rheumatol 24, 305-308

Carmano L, Gonzales-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmarti R (2003): Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extraarticular manifestations and estimates of disease severity.
Ann Rheum Dis 62, 897-900

Cetinkaya B, Guzeldemir E, Ogus E, Bulut S (2013):

Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of rheumatoid arthritis and chronic periodontitis.
J Periodontol 84, 84-93

Chandrasekaran AN, Radhakrishna B (1995):

Rheumatoid arthritis and connective tissue disorders: India and South-East-Asia.
Baillière Clin Rheumatol 9, 45-57

Choy EH, Panayi GS (2001):

Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis.
N Engl J Med 344, 907-916

Christopher W, Cutler CW, Shinedling EA (1999):

Association between Periodontitis and Hyperlipidemia: Cause of an Effect?
J Periodontology 70, 1429-1434

Clague RB, Firth SA, Holt PJ, Skingle J, Greenbury CL, Webley M (1983):

Serum antibodies to type II collagen in rheumatoid arthritis: comparison of 6 immunological methods and clinical features.
Ann Rheum Dis 42, 537-44

Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Klareskog L et al. (2007):

EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT).
Ann Rheum Dis 66, 34-45

Costenbader KH, Karlson EW (2006):

Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology?
Lupus 15, 737-745

Cullinan MP, Seymour GJ (2013):

Periodontal disease and systemic illness: will the evidence ever be enough?

Periodontol 2000 62, 271-286

Cullinan MP, Ford PJ, Seymour GJ (2009):

Periodontal disease and systemic health: current status.

Aust Dent J 54, 62-69

Cutler CW MR, Jotwani R, Iacopino AM (1999):

Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia.

J Periodontol 70, 1313-1321

De Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE (2008):

Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population.

J Rheumatol 35, 70-76

De Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T (2009):

Periodontitis in systemic rheumatic diseases.

Nat Rev Rheumatol 5, 218-224

DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM (1993):

Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality.

BMJ 306, 688-691

Dietrich T, Bernimoulin JP, Glynn RJ (2004):

The effect of cigarette smoking on gingival bleeding.

J Periodontol 75, 16-22

Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, Mikuls TR, Amdur RL, Richards JS, Kerr GS (2010):

Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study.

J Periodontol 81, 223-230

Eke PI, Page RC, Weil L, Thornton-Evans G, Genco RJ (2012):

Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis.

J Periodontol 83, 1449-1454

Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS (2002):

Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide.

Ann Rheum Dis 61, 290-297

Eyre D (2002):

Collagen of articular cartilage.

Arthritis Res 4, 30-35

Farah Vakar M, Syed Atroz A, Ather SA (2010):

Evaluation of correlation between periodontitis and rheumatoid arthritis in an indian population.

J Clin Diagn Res 4, 3654-3658

Formolo Dalla Vecchia C, Susin C, Kuchenbecker Rösing C, Oppermann RV, Albandar, JM (2005):

Overweight and Obesity as risk indicators for periodontitis in adults.

J Periodontol 76, 1721-1728

Fransen J, van Riel PL (2005):

The Disease Activity Score and the EULAR response criteria.

Clin Exp Rheumatol. 23, 93-99

Gabriel SE (2001):

The epidemiology of rheumatoid arthritis.

Rheum Dis Clin North Am 27, 269-281

Gängler P, Arnold WH:

Struktur und Funktion des Gebisses und der Mundhöhle: Parodont.

In: Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie.

Hrsg. v. Gängler P, Hoffmann T Willershausen B, Schwenzer N, Ehrenfeld M

2. völlig überarbeitete und erweiterte Auflage;

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005 47-56, 251-296

Gätke D, Holtfreder B, Biffar R, Kocher T (2012):

Five-year change of periodontal diseases in the Study of Health in Pomerania (SHIP).

J Clin Periodontol 39, 357-367

Garib BT, Qaradaxi SS (2011):

Temporomandibular joint problems and periodontal conditions in rheumatoid arthritis patients in relation to their rheumatologic status.

J Oral Maxillofac Surg 69, 2971-2978

Genco RJ (1994):

Current view of risk factors for periodontal diseases.

J Periodontol 65, 545-556

Genco RJ, Kornmann D, Williams R, Offenbacher S, Zambon J, Ishikawa I, Listgarten M, Michalowicz B, Page R, Schenkein H et al. (1996):

Consensus Report: Periodontal Disease: pathogenesis and microbial factors.

Ann Periodontol 1, 926-932

Gekoop-Ruitermann YPM, Vries-Bouwstra JK de, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, Zwinderman AH, Peeters AJ, Jonge-Bok JM de, Mallée C et al. (2007):

Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146, 406-415

Georgiou TO, Marshall RI, Bartold PM (2004):

Prevalence of systemic diseases in Brisbane general and periodontal practice patients.

Aust Dent J 49, 177-184

Gleissner C, Kässer U, Dehne F, Bolten W, Willershausen-Zönnchen B (2003):

Temporomandibular joint function in patients with longstanding rheumatoid arthritis-I. Role of periodontal status and prosthetic care- a clinical study.

Eur J Med Res 8, 98-108

Greene JC (1963):

Oral hygiene and periodontal disease.

Am J Public Health 53, 913-922

Greene JC (1986):

Discussion: Natural history of periodontal disease in man.

J Clin Periodontol 13, 441-444

Gregersen PK, Silver J, Winchester R, (1987):

The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum 30, 1205-1213

Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, Norderyd OM, Genco RJ (1994):

Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss.

J Periodontol 65, 260-270

Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, Zambon JJ, Hausmann E (1995):

Assessment of risk for periodontal disease II. Risk indicators for alveolar bone loss.

J Periodontol 66, 23-29

Guntsch A, Erler M, Preshaw PM, Sigusch BW, Klinger G, Glockmann E (2006):

Effect of smoking on crevicular polymorphonuclear neutrophil function in periodontally healthy subjects.

J Periodontal Res 41, 184-188

Hamp SE, Lindhe J, Løe H (1972):

Experimental periodontitis in the beagle dog.

J Periodontal Res 10, 13-14

Han JY, Reynolds MA (2012):

Effect of anti-rheumatic agents on periodontal parameters and biomarkers of inflammation: a systemic review and meta-analysis.

J Periodontal Implant Sci 42, 3-12

Hara Y, Kaneko T, Yoshimura A, Kato I (1996):

Serum rheumatoid factor induced by intraperitoneal administration of periodontopathic bacterial lipopolysaccharide in mice.

J Periodontal Res 31, 502-507

Hartung K, Seelig HP (2007):

Labordiagnostik der systemischen Autoimmunerkrankungen.

Z Rheumatol 66, 225-238

Havemose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K, Skjöd H, Danneskiold-Samsøe B, Locht H, Bendtzken K, Holmstrup P (2006):

Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis.

J Periodontol 77, 280-288

Hein G, Bolwin R, Bräuer R, Eidner T, Franke S, Oelzner P, Sprott H (1995):

Update Rheumatologie-Teil 2

Med Klin 90, 294-302

Helenius LM, Hallikainen D, Helenius I, Meurman JH, Könönen M, Leirisalo-Repo M, Lindqvist C (2005):

Clinical and radiographic findings of the temporomandibular joint in patients with various rheumatic diseases. A case-control study.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 99, 455-463

Hellwig E, Klimek J, Attin T:

Einführung in die Zahnerhaltung, 4. Auflage;

Urban Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München 2007

Holm-Pedersen P, Løe H (1971):

Wound healing in the gingiva of young and old individuals.

Scand J Dent Res 79, 40-51

Holm-Pedersen P, Folke L E A, Gawronski T (1980):

Composition and metabolic activity of dental plaque from healthy young and elderly individuals.

J Dent Res 59, 771

Holtfreter B, Schwahn C, Biffar R, Kocher T (2009):

Epidemiology of periodontal diseases in the Study of Health in Pomerania.

J Clin Periodontol 36, 114-123

Horton MR (2004):

Rheumatoid arthritis associated interstitially disease.
Crit Rev Comput Tomogr 45, 429-440

Howell TH, Williams RC (1993):

Nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression.
Crit Rev Oral Biol Med 4, 177-196

Hsu SD, Cisar JO, Sandberg AL, Kilian M (1994):

Adhesive properties of viridans streptococcal species.
Microb Ecol Health Dis 7, 125-137

Hugoson A, Koch G (1979):

Oral health in 1000 individuals aged 3-70 years in the community of Jönköping, Sweden. A Review.
Swed Dent J 3, 69-87

Hugoson A, Norderyd O, Slotte C, Thorstensson H (1998):

Distribution of periodontal disease in a Swedish adult population 1973, 1983 and 1993.
J Clin Periodontol 25, 542-548

Huttner EA, Machado DC, de Oliveira RB, Antunes AG, Hebling E (2009):

Effects of human aging on periodontal tissues.
Spec Care Dentist 29, 149-155

Ishi Ede P, Bertolo MB, Rossa C Jr, Kirkwood KL, Onofre MA (2008):

Periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis.
Braz Oral Res 22, 72-77

Isomäki H (1987):

An epidemiologically based follow-up study of recent arthritis. Incidence, outcome and classification.
Clin Rheumatol 6, 53-59

Joseph R, Rajappan S, Nath SG, Paul BJ (2013):

Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case-control study.
Rheumatol Int 33, 103-109

Kässer U, Gleissner C, Dehne F, Michel A, Willershausen-Zönnchen B, Bolte WW (1997):

Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis.
Arthritis Reum 40, 2248-2251

Khoury AE, Lam K, Ellis B, Costeron JW (1992):

Prevention and control of bacterial infections associated with medical devices. *Am Soc Artif Intern Organs* 38, 174-178

Kinane DF, Chestnutt IG (1997):

Relationship of diabetes to periodontitis.
Current Opinion in Periodontology 4, 29-34

Kinane DF, Lappin DF (2001):

Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease.
Acta Odontol Scand 59, 154-160

Kinane DF, Hart TC (2003):

Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease.
Crit Rev Oral Biol Med 14, 430-449

Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L (2007):

Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic disease.
Curr Opin Rheumatol 19, 49-54

Klein H (1946):

The family and dental disease. IV Dental disease (DMF) experience in parents and offspring.
J Am Med Assoc 33, 735-737

Kobayashi T, Ito S, Kuroda T, Yamamoto K, Sugita N, Narita I, Sumida T, Gejyo F, Yoshie H (2007):

The interleukin-1 and Fcγ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis and periodontitis.
J Periodontol 78, 2311-8.

Koh ET, Yap AU, Koh CK, Chee TS, Chan SP, Boudville IC (1999):

Temporomandibular disorders in rheumatoid arthritis.
J Rheumatol 26, 1918-1922

Krall EA (2001):

The periodontal-systemic connection: implications for treatment of patients with osteoporosis and periodontal disease.
Ann Periodontol 6, 209-213

Lalla E, Lamster IB, Feit M, Huang L, Spessot A, Qu W, Kislinger T, Lu Y, Stern DM, Schmidt AM (2000):

Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice.
J Clin Invest 105, 1117-1124

Lamezan RL, Rateitschak K (1988):

Häufigkeit von parodontalem Knochenschwund bei erwachsenen Patienten- eine röntgenologische Studie.

Schweiz Monatsschr. Zahnmed 98, 231-238

Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S (1990):

Absence of bleeding on probing- An indicator of periodontal stability.

J Clin Periodontol 17, 714-721

Lang NP, Schätzle MA, Loe H (2009):

Gingivitis as a risk factor in periodontal disease.

J Clin Periodontol 36, 3-8

Lawrence JS (1967):

Genetics of rheumatoid factor and rheumatoid arthritis.

Clin Ex Immunol 2, 769-783

Lindhe J, Hamp SE, Loe H (1975):

Plaque induced periodontal disease in beagle dogs. A 4-year clinical, roentgenographical and histometrical study.

J Periodontal Res 10, 243-255

Lindqvist E, Eberhardt K, Bentzen K, Heinegard D, Saxne T (2005):

Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis.

Ann Rheum Dis 64, 196-201

Locker D, Slade G, Murray H (1998):

Epidemiology of periodontal disease among older adult: a review.

Periodontol 2000 16, 16-23

Loe H (1993):

Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus.

Diabetes Care 16, 329-334

Loe H, Theilade E, Jensen SB (1965):

Experimental gingivitis in man.

J Periodontol 36, 177-187

Lopez NJ, Da Silva I, Ipinza J (2005):

Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in woman with pregnancy-associated gingitis.

J Periodontol 76, 2144-2153

Loppnow H, Brade H, Dürrbaum I, Dinarello CA, Kusokoto S, Rietschel ET, Flad HD (1989):

IL-1 induction-capacity of defined lipopolysaccharide partial structures.

J Immunol 142, 3229-3238

MacGregor A, Ollier W, Thomson W, Jawaheer D, Silman A (1995):

HLA-DRB1 *0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset, and disease severity.

J Rheumatol 22, 1032-1036

Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, Smolen JS (2002)

Very recent onset arthritis-clinical, laboratory and radiological findings during the first year of disease.

J Rheumatol 29, 2278-2287

Manau C, Echeverria A, Agueda A (2008):

Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes.

J Clin Periodontol 35, 379-385

Manouchehr-Pour M, Spagnuolo PJ, Rodmann HM, Bissada NF (1981):

Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease.

J Periodontol 52, 410-415

Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE (2005):

Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study.

Arthritis Rheum 52, 722-732

Mealey BL, Oates TW (2006):

Diabetes mellitus and periodontal diseases.

J Periodontol 77, 1289-1303

Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM (2000):

Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease?

J Clin Periodontol 27, 267-272

Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM (2001):

Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis.

J Periodontol 72, 779-787

Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y (2009):

Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systemic review and meta-analysis of cohort studies.

Rheumatology (Oxford) 48, 1309-1313

Meyle J, Hoffmann T:

Pathogenese der Gingivitis und Parodontitis

Skript zum Curriculum Parodontologie der APW und DGP CP01, 2008 28-39

Micheelis W, Reich E:

Dritte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS III)
Institut der Deutschen Zahnärzte (Hrsg.)
Deutscher Zahnärzte-Verlag, Köln 1999

Micheelis W, Schiffner U:

Vierte deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV)
Institut der Deutschen Zahnärzte (Hrsg.) (Band 31)
Deutscher Zahnärzteverlag, Köln 2006

Micheelis W, Holtfreter B, Kocher Th, Schroeder E (2008):

Zur epidemiologischen Parodontitislast in Deutschland-Versuch einer Bilanzierung.
Dtsch Zahnärztl Z 63, 464-472

Miehle W:

Rheumatoide Arthritis - Diagnostik und Therapie, 2. überarbeitete Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1999

Miehle W:

Rheuma - Ein Patientenlehrbuch. 2. Aktualisierte überarbeitete und erweiterte Auflage
Rheumamed Verlag, Brannenburg 2007

Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Canella AC, Holers VM, Kuhn KA, O'Dell JR (2008):

Antibody response to Porphyromonas gingivalis (P.gingivalis) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis.
Int Immunopharmacol 9, 38-42)

Miranda LA, Islabao AG, Fischer RG, Figueredo CM, Oppermann RV, Gustafsson A (2007):

Decreased interleukin-1 beta and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis.
J Periodontol 78, 1612-1619

Mirrielees J, Crofford LJ, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR 3rd, Ebersole JL, Miller CS (2010):

Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease.
J Clin Periodontol 37, 1068-1074

Moen K, Brun JG, Valen M, Skartveit L, Eribe EK, Olsen I, Jonsson R (2006):

Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs.
Clin Exp Rheumatol 24, 656-663

Molitor JA, Alonso A, Werner WH, Michalowicz, Beck J, Gersuk VH, Buckner JH (2009):

Moderate to severe adult periodontitis increases risk of rheumatoid arthritis in non-smokers and is associated with elevated ACPA titers: the ARIC study.

Arthritis Rheumatol 60, 16-21, (Abstract#10)

Mombelli A (2003):

Periodontitis is an infectious disease: specific features and implications.

Oral Dis 9, 6-10

Mongan ES, Cass RM, Jacox RF, Vaughan JH (1969):

A study of the relation of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to each other and to necrotizing vasculitis.

Am J Med 47, 23-35

Mor A, Abramson SB, Pillinger MH (2005):

The fibroblast-like synovial cell in rheumatoid arthritis: a key player in inflammation and joint destruction.

Clin Immunol 115, 118-128

Müller HP (2006):

Parodontologie - Checklisten der Zahnmedizin. 2. aktualisierte und erweiterte Auflage;

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2006 1-16, 41

Muir H (1995):

The chondrocyte, architect of cartilage. Biomaterials, structure, function and molecular biology of cartilage matrix macromolecules.

Bioessays 17, 1039-1048

Mullan RH, Bresnihan B (2003):

Disease-modifying anti-rheumatic drug therapy and structural damage in early rheumatoid arthritis.

Clin Exp Rheumatol 21, 158-164

Najera MP, al-Hashimi I, Plemons JM, Rivera-Hidalgo F, Rees TD, Haghghat N, Wright JM (1997):

Prevalence of periodontal disease in patients with Sjögren's syndrome.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 83, 453-457

Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, Vassallo R, Gabriel SE, Matteson EL, Bongartz T (2013):

Incidence and mortality of obstructive lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study.

Arthritis Care Res (Hoboken) 65, 1243-1250

Nielen MM, van SD, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Hrst- Bruinsma IE, de Koning MH, Habibuw MR, Vandenbroucke JP, Dijkmans BA (2005):

Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors.

Arthritis and Rheumatism 50, 380-386

Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM et al. (2007):

Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrulinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis.

Ann Intern Med 146, 797-808

Nordereyd OM, Grossi SG, Machtei EE (1993):

Periodontal Status of women taking postmenopausal estrogen supplementation.

J Periodontol 64, 957-962

O'Brien WN (1967):

The genetics of rheumatoid arthritis.

Clin Ex Immunol 2, 785-802

Oethringer M:

Mikrobiologie und Immunologie, 9. überarbeitete Auflage

Gustav Fischer Verlag, Jena u.a. 1997

Ogrendik M, Kokino S, Ozdemir F, Bird PS, Hamlet S (2005):

Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis.

Med Gen Med 7, 2

Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Paneerselvam A, Askari A (2009):

Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors.

J Periodontol 80, 535-540

Page RC, Kornman KS (1997):

The pathogenesis of human periodontitis: an introduction.

Periodontol 2000 14, 9-11

Page RC, Schroeder, HE:

Periodontitis in man and other animals. A comparative review.

S Karger Ag, Basel, 1982

Page RC, Eke PI (2007):

Case definition for use in population-based surveillance of periodontitis.

J Periodontol 78, 1387-1399

Papapanou PN, Wennstrom JL, Grondahl K (1988):

Periodontal status in relation to age and tooth type. A cross-sectional radiographic study.

J Clin Periodontol 15, 469-478

Persson GR (2012):

Rheumatoid arthritis and periodontitis-inflammatory and infectious connections. Review of the literature.

J Oral Microbiol, Epub 2012, Febr 13.

Peters KM, Kanig DP:

Fortbildung Osteologie 3

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2010, 118

Philpott DJ, Yamaoka S, Israel A, Sansonetti PJ (2000):

Invasive *Shigella flexneri* activates NF-kappa B through a lipopolysaccharide-dependent innate intracellular response and leads to IL-8 expression in epithelial cells.

J Immunol 165, 903-914

Pinho Mde N, Oliveira RD, Novaes AB jr, Voltarelli JC (2009):

Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment.

Braz Dent J 20, 355-364

Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber B, Willich S, Pischon T (2007):

Obesity, inflammation and periodontal disease.

J Dent Res 86, 400-409

Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, Landau H, Brinkmann PG, Schlattmann P, Zernicke J et al. (2008):

Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis.

J Periodontol 79, 979-986

Plagmann HC:

Lehrbuch der Parodontologie.

Reprint, Kiel 2004 86-88; 95-100

Poole AR, Rizkalla G, Ionescu M, Reiner A, Brooks E, Rorabeck C, Bourne R, Bogoch E (1993):

Osteoarthritis in a human knee: a dynamic process of cartilage matrix degeneration, synthesis and reorganization.

Agents Actions Suppl. 39, 3-13

Poole AR, Witter J, Roberts N, Roughly PJ, Webber C, Campbell I (1987):

Immunodetection and characterization of the degeneration of cartilage proteoglycans in vitro and in vivo.

J Rheumatol 14, 80-82

Radivits BJ, Franse J, Al SS, Eijsbouts AM, van Riel PL, Laan RF (2010):
Excess mortality after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis.
Arthritis Care Res (Hoboken) 62, 362-370

Rajkarnikar J, Thomas BC, Rao SK (2013):
Inter-relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis.
Kathmandu Univ Med J 11, 22-26

Ramfjord SP, Ash MM:
Parodontologie. Fundamente zur Diagnose und Therapie.
Verlag Zahnärztlich-medizinisches Schrifttum, München 1984

Ramseier CA (2005):
Potential impact of subject-based risk factor control of periodontitis.
J Periodontol 32, 283-290

Ramseier CA, Warnakulasuriya S, Needleman IG, Gallagher JE, Lahtinen A, Ainamo A, Alajbeg I, Albert D, Al-Hazmi N, Antohe ME et al. (2010):
Consensus report: 2nd European workshop on tobacco use prevention and cessation for oral health professionals.
Int Dent J 60, 3-6

Rateitschak KH, Rateitschak EM, Wolf HF:
Farbatlant der Zahnmedizin. Parodontologie (Band 1), 2. überarbeitete und erweiterte Auflage;
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1989, 1-20

Reichert S, Machulla H, Fuchs C, John V, Schaller HG, Stein J (2006):
Is there a relationship between juvenile idiopathic arthritis and periodontitis?
J Clin Periodontol 33, 317-323

Renvert S, Persson RE, Persson GR (2013):
Tooth loss and periodontitis in older individuals. Results from the Swedish National Study on Aging and Care.
J Periodontol 84, 1134-1144

Ribeiro J, Leao A, Novaes AB (2005):
Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis.
J Clin Periodontol 32, 412-416

Rönnelid J, Lysholm J, Engstrom-Laurent A, Klareskog L, Heyman B (1994):
Local anti-type II collagen antibody production in rheumatoid arthritis synovial fluid. Evidence for an HLA-DR4-restricted IgG response.
Arthritis Rheum 37, 1023–1029

Rosenstein E, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G (2004):
Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis.
Inflammation 28, 311-318

Ruß A, Endres ST:

Arzneimittel pocket plus, 4. Auflage;
Börm Bruckheimer Verlag, Grünwald 2008

Russell SL, Reisine S (1998):

Investigation of xerostomia in patients with rheumatoid arthritis.
J Am Dent Assoc 129, 733-739

Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD (1997):

Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis.
Periodontol 2000 14, 173-201

Sanmartí R, Gómez-Centeno A, Ercilla G, Larrosa M, Viñas O, Vazquez I, Gómez-Puerta JA, Gratacós J, Salvador G, Cañete JD (2007):

Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids.
Clin Rheumatol 26, 1111-1118

Saroux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, Hoang S, Dueymes M, Allain J, Devauchelle V (2002):

Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum 47, 155-165

Saxer UP, Mühlemann HR (1975):

Motivation und Aufklärung.
Schweiz Mschr Zahnheilk 85, 905

Scannapieco FA (1998):

Position paper of The American Academy of Periodontology: Periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases.
J Periodontol 69, 841-850

Scher JU, Ubeda C, Equinida M, Khanin R, Buischi Y, Viale A, Lipuma L, Attur M, Pillinger MH, Weissman G et al. (2012):

Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum 64, 3083-3094

Schiebler TH Schmidt W (Hrsg.):

Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen. 8. Auflage (limitierte Sonderausgabe 2002);
Springer Verlag, Berlin u.a. 1999, 138

Schluger S, Yuodelis RA, Page RC:

Periodontal Disease, 2. Auflage;
Lea & Febiger, Philadelphia 1990

Schmidt AM, Weidmann E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, Brett JG, Lamster IB (1996):

Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes.

J Periodontol Res 31, 508-515

Schroeder HE:

Pathobiologie oraler Strukturen, Zähne-Pulpa-Parodont. 2. Auflage;
Karger, Basel 1991

Schroeder HE:

Orale Strukturbiologie: Entwicklungsgeschichte, Struktur und Funktion normaler Hart- und Weichgewebe der Mundhöhle und Kiefergelenks. 5. Auflage;
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000 209-225

Sjöström L, Laurell L, Hugoson A, Hakansson JP (1989):

Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis.
Community Dent oral Epidemio 17 234-236

Skougaard MR (1965):

Turnover of the gingival epithelium in marmosets.
Acta Odontol Scand 23, 623-643

Slots J (1979):

Subgingival microflora and periodontal disease.
J Clin Periodontol 6, 351-382

Slots J, Kamma JJ (2001):

Update on general health risk periodontal disease.
Int Dent J 51, 417-427

Smith JR, Mackensen F, Rosenbaum JT (2007):

Therapy insight: scleritis and its relationship to systemic autoimmune disease.
Nat Clin Pract Rheumatol 3, 219-226

Smith MD, Barg E, Weedon H, Papangelis V, Smeets T, Tak PP, Kraan M, Coleman M, Ahern MJ (2003):

Microarchitecture and protective mechanisms in synovial tissue from clinically and arthroscopically normal knee joints.
Ann Rheum Dis 62, 303-307

Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G (1995):

Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity.
Arthritis Rheum 38, 38-43

Socransky SS (1979):

Criteria for the infectious agents in dental caries and periodontal disease.
J Clin Periodontol 6, 16-21

Socransky SS, Haffajee AD (2002):

Dental biofilms: difficult therapeutic targets.
Periodontol 2000 28, 12-55

Socransky SS, Smith C, Haffajee AD (2002):

Subgingival microbia profiles in refractory periodontal diseases.
J Clin Periodontol 29, 260-268

Sokka T, Pincus T (2009):

Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States.
J Rheumatol 36, 1387-1390

Stockwell RA (1978):

Chondrocytes.
J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol.) 12, 7-13

Stransky G, Vernon J, Aicher WK, Moreland LW, Gay RE, Gay S (1993):

Virus-like particles in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis.
Br J Rheumatol 32, 1044-1048

Susanto H, Nesse W, Kertia N, Soeroso J, Huijser van Reenen Y, Hoedemaker E, Agustina D, Vissink A, Abbas F, Dijkstra PU (2013):

Prevalence and severity of periodontitis in Indonesian rheumatoid arthritis patients.
J Periodontol 8, 1067-1074

Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, Landewe R, Lie BA, Ødegård S, Uhlig T, Gaarder PI, Kvien TK (2010):

Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study.
Ann Rheum Dis 69, 345-351

Tatakis DN, Trombelli L (2004):

Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. I. Background review and rationale.
J Clin Periodontol 31, 229-238

Taylor GW (2001):

Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal disease: a epidemiologic perspective.
Ann Periodontol 6, 99-112

Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossmann M (1998):
Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes.
Ann Periodontol 3, 30-39

Theilade E, Wright WH, Jensen SB, Loe H (1966):
Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation.
J Periodontal Res 1, 1-13

Tervonen T, Karjalainen K (1997):
Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes.
J Clin Periodontol 24, 505-510

Tolo K, Jorkjend L (1990):
Serum antibodies and loss of periodontal bone in patients with rheumatoid arthritis.
J Clin Periodontol 17, 288-291

Tonetti MS (1998):
Cigarette smoking and periodontal diseases: etiology and management of disease.
Ann Periodontol 3, 88-101

Trippel SB (1990):
Articular cartilage research.
Curr Opin Rheumatol 2, 777-782

Trombelli M, Bottega S, Tatakis DN (2004):
Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. III. Response of „high responders“ and „low responders“ the therapy.
J Clin Periodontol 31, 253-259

Turesson C, Jacobsson LT (2004):
Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. Review.
Scand J Rheumatol 33, 65-72

Uher R, Farmer A, Henigsberg N, Rietschel M, Mors O, Maier W, Kozel D, Hauser J, Sourey D, Placentino A et al. (2009):
Adverse reactions to antidepressants.
Braz J Psychiatry 195, 202-210

Villiger P M, Seitz M
Rheumatologie in Kürze, Rheumatoide Arthritis, 2. komplett überarbeitete und erweiterte Auflage
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 2006 57-74

Walter C, Saxer UP, Bornstein MM, Klingler K, Ramseier CA (2007):
Einfluss des Tabakkonsums auf das Parodont - Ein Update.
Schweiz Monatsschr Zahnmed 117, 45-54

Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Casals Peidr  EC, Preshaw PM, Walter C, Wennstr m JL, Bergström J (2010):

Oral health risks of tobacco use and effects of cessation.

Int Dent J 60, 7-30

Weyand CM (2000):

New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis.

Rheumatology (Oxford) 39, 3-8

Whittaker CJ, Klier CM, Kolenbrander PE (1996):

Mechanisms of adhesion by oral bacteria.

Annu Rev Microbiol 50, 513-552

WHO (World Health Organization):

Oral Health Surveys - Basic Methods.

World Health Organization, Geneva 1997

Wolff B, Berger T, Frese C, Max R, Blank N, Lorenz HM, Wolff D (2014):

Oral status in patients with early rheumatoid arthritis: a prospective case-control study.

Rheumatology (Oxford) 53, 526-531

Wong M, Carter DR (2003):

Articular cartilage functional histomorphology mechanobiology: a research perspective.

Bone 33, 1-13

Yalda BOS, Collins JG (1994):

Diabetes as a modifier of periodontal disease expression.

Periodontol 2000 6, 37-49

Yl stalo P, Suominen- Taipale L, Reunanen A (2008):

Association between body weight and periodontal infection.

J Clin Periodontol 35, 297-304

Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P, Gallivan S, Gough, James D, Prouse P et al. (2000):

How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS).

Rheumatology (Oxford) 39, 603-611

Ziebolz D, Pabel SO, Lange K, Grohn-Grimberghe B, Hornecker E, Mausberg RF (2011):

Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with rheumatoid arthritis.

J Periodontol 82, 1424-1432

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei PD Dr. Dirk Ziebolz und Prof. Dr. Rainer Mausberg für die Überlassung und Betreuung dieses interessanten Themas bedanken.

Mein besonderer Dank gilt dabei Dr. Dirk Ziebolz für die tolle und hilfsbereite Unterstützung sowie die ständige Ansprechbarkeit und Hilfsbereitschaft bei der Durchführung meiner Arbeit.

Zudem danke ich Dr. Bernhard Krohn-Grimberghe, Dr. Bodo Vogl und Dr. Benjamin Vogl für die Bereitstellung der Patienten.

Ebenso vielen Dank an Albert Rosenberger M.A. für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse.

Ein großes Dankeschön an alle Patienten.

Lebenslauf

Ich, Jatina Jäger, wurde als erste Tochter von Ernst-Otto Jäger und Birgit Jäger, geb. Drönner am 07.01.1981 in Kassel geboren.

Nach der Einschulung 1987 in die Grundschule Guxhagen wechselte ich 1991 auf die integrierte Gesamtschule Guxhagen, um dann von 1996 bis 2003 in Kassel auf der Elisabeth-Knipping-Schule die allgemeine Hochschulreife und eine Ausbildung zur biologisch-technischen Assistentin zu absolvieren.

2003 erfolgte die Immatrikulation für das Zahnmedizinstudium an der Georg-August-Universität in Göttingen, wo ich 2009 das Staatsexamen ablegte und die Approbation zur Zahnärztin erhielt.

Im Anschluß absolvierte ich meine Assistenzzeit in einer freien Praxis in Vellmar. Innerhalb dieser Zeit begann die experimentelle Arbeit der vorgelegten Studie unter Leitung von Prof. Dr. med. dent. R. Mausberg und PD Dr. med. dent. D. Ziebolz.

Nach weiteren zwei Jahren als angestellte Zahnärztin in der oben genannten Praxis begann ich im April 2013 meine Weiterbildung zur Fachzahnärztin für Kieferorthopädie, die ich voraussichtlich 2016 abschließen werde.