

Aus der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik
(Leiter: Prof. Dr. med. dent. R. Bürgers)
im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Prävalenz von Allgemeinerkrankungen
bei diagnostizierten
Cranio-mandibulären Dysfunktionen –
eine Fall-Kontroll-Studie**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Lisa Grebe

aus

Kassel

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. dent. R. Bürgers

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. dent. M. Hülsmann

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. dent. R. Bürgers

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. dent. M. Hülsmann

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung: 20.04.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Prävalenz von Allgemeinerkrankungen bei diagnostizierten Craniomandibulären Dysfunktionen – eine Fall-Kontroll-Studie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Craniomandibuläre Dysfunktionen (CMD)	2
1.1.1 Symptomatik und Epidemiologie	2
1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	5
1.1.3 Diagnostik.....	7
1.1.4 Klassifikationen	8
1.2 Parodontopathien.....	11
1.2.1 Epidemiologie.....	12
1.2.2 Ätiologie.....	13
1.2.3 Diagnostik.....	14
1.3 Allgemeinerkrankungen.....	15
1.3.1 Übersicht der Allgemeinerkrankungen	15
1.3.2 Allergien	15
1.3.3 Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE).....	17
1.3.4 Nervenerkrankungen	18
1.3.5 Rheumatische Erkrankungen	21
1.3.6 Schilddrüsenerkrankungen.....	24
1.4 Fragestellung und Zielsetzung.....	25
2 Material und Methoden	27
2.1 Definition der Versuchsgruppen	27
2.2 Datenerhebung: Untersuchungsgruppe	27
2.2.1 Erhebung der klinischen Funktionsanalyse.....	28
2.2.2 CMD-Diagnose nach den RDC/TMD-Algorithmen	29
2.3 Fallzahlplanung.....	32
2.4 Datenerhebung: Kontrollgruppen	33
2.5 Datenerhebung: Allgemeinerkrankungen.....	35
2.6 Statistik.....	36
3 Ergebnisse.....	37
3.1 Alters- und Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer*Innen	37
3.2 Analyse der Untersuchungsgruppe.....	38
3.3 Analyse der Allgemeinerkrankungen und der Gruppenvergleiche.....	44
4 Diskussion.....	51
4.1 Diskussion des Studiendesigns.....	51

4.2	Diskussion der Datenerhebung.....	53
4.2.1	Untersuchungsgruppe.....	54
4.2.2	Kontrollgruppen.....	56
4.2.3	Allgemeinerkrankungen.....	58
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	58
4.3.1	Diskussion der Untersuchungsgruppe.....	58
4.3.2	Analyse der Allgemeinerkrankungen hinsichtlich Alter und Geschlechterverteilung.....	63
4.3.3	Analyse der Gruppenvergleiche.....	67
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick.....	72
5	Zusammenfassung.....	74
6	Anhang.....	76
7	Literaturverzeichnis.....	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosealgorithmus Myofaszialer Schmerz	30
Abbildung 2: Diagnosealgorithmus Anteriore Diskusverlagerungen.....	31
Abbildung 3: Diagnosealgorithmus andere Kiefergelenkerkrankungen.....	32
Abbildung 4: Selektionsalgorithmus der Kontrollgruppen.....	35
Abbildung 5: Prozentuale Geschlechterverteilung der einzelnen Studiengruppen.....	37
Abbildung 6: Mittelwert und Standardabweichung des Alters der Studienteilnehmer*Innen	38
Abbildung 7: Altersverteilung der Untersuchungsgruppe.....	39
Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der RDC/TMD-Diagnosen.....	40
Abbildung 9: Mittelwerte und Standardabweichungen des Alters der Studienteilnehmer*Innen für die einzelnen RDC/TMD-Diagnosen mit p-Wert.....	41
Abbildung 10: Geschlechterverteilung der RDC/TMD-Diagnosen.....	43
Abbildung 11: Klinischer Funktionsstatus der DGFDT in der DGZMK Seite 1.....	76
Abbildung 12: Klinischer Funktionsstatus der DGFDT in der DGZMK Seite 2.....	77
Abbildung 13: Anamnesebogen der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der UMG.....	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenz von CMD in einzelnen Studien	4
Tabelle 2: Das Biopsychosoziale Modell mit potenziellen Risikofaktoren für CMD	5
Tabelle 3: Anamnestische und klinische Dysfunktion nach dem Helkimo-Index	9
Tabelle 4: Vergleich der Diagnosen nach RDC/TMD und DC/TMD	11
Tabelle 5: Geschlechterspezifische Prävalenz Allergischer Rhinitis in verschiedenen Altersgruppen	16
Tabelle 6: Prävalenz des arteriellen Hypertonus in Deutschland nach Geschlecht und Alter	18
Tabelle 7: Prävalenz, Altersverteilung und Geschlechterverhältnis Neurodegenerativer Erkrankungen	19
Tabelle 8: Prävalenz, Altersverteilung und Geschlechterverhältnis Rheumatischer Erkrankungen	21
Tabelle 9: Prävalenz, Altersverteilung und Geschlechterverhältnis von Schilddrüsenerkrankungen	24
Tabelle 10: Ein- und Ausgabeparameter für die statistischen Software „G*Power“	33
Tabelle 11: Analyse der Altersverteilung der Studiengruppen	38
Tabelle 12: Analyse Altersverteilung A: Diagnosegruppen	41
Tabelle 13: Analyse Altersverteilung B: Einzeldiagnosen	42
Tabelle 14: Deskriptive Statistik der einzelnen Erkrankungen innerhalb der acht CMD-Diagnosegruppen mit p-Werten	44
Tabelle 15: Durchschnittsalter, Anteil weiblicher Probandinnen und Prävalenzen von Allgemeinerkrankungen für die jeweilige Studiengruppe	45
Tabelle 16: Deskriptive Statistik und p-Wert der einzelnen Variablen für Allergien	46
Tabelle 17: Ergebnisse der logistischen Regression für Variablen $p < 0,05$ bei Allergien	46
Tabelle 18: Deskriptive Statistik und p-Wert der einzelnen Variablen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen	47
Tabelle 19: Ergebnisse der logistischen Regression für Variablen $p < 0,05$ bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen	47
Tabelle 20: Deskriptive Statistik und p-Wert der einzelnen Variablen für Nervenerkrankungen	48
Tabelle 21: Deskriptive Statistik und p-Wert der einzelnen Variablen für Rheumatische Erkrankungen	48
Tabelle 22: Ergebnisse der logistischen Regression für Variablen $p < 0,05$ bei Rheumatischen Erkrankungen	49
Tabelle 23: Deskriptive Statistik und p-Wert der einzelnen Variablen für Schilddrüsenerkrankungen	49
Tabelle 24: Ergebnisse der logistischen Regression für Variablen $p < 0,05$ bei Schilddrüsenerkrankungen	50
Tabelle 25: Stichprobenumfang anderer Fall-Kontroll-Studien	52
Tabelle 26: Studienvergleich Durchschnittsalter von CMD-Patient*Innen	59
Tabelle 27: Studienvergleich Geschlechterverteilung bei CMD-Patient*Innen	60
Tabelle 28: Studienvergleich RDC/TMD-Diagnosen	61

Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Proteine
ACR	American College of Rheumatology
ADV	Anteriore Diskusverlagerung
AV	Attachmentverlust
BOP	<i>Bleeding on probing</i>
DC	<i>Clusters of differentiation</i>
CDC/AAP	Centers for Disease Control and Prevention/American Academy for Periodontology
CMD	Craniomandibuläre Dysfunktion(en)
CPI	Community Periodontal Index
CRP	C-reaktives Protein
DC/TMD	<i>Diagnostic criteria for temporomandibular disorders</i>
DGEpi	Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie
DGFDT	Deutsche Gesellschaft für Funktionsdiagnostik- und therapie
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
DMS	Deutsche Mundgesundheitsstudie
EULAR	European League Against Rheumatism
HKE	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
IL	Interleukin
IgG	Immunglobulin G
MRT	Magnetresonanztomographie
PSA	Panoramaschichtaufnahme
RDC/TMD	<i>Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders</i>
RKI	Robert Koch-Institut
SBU	Swedish Council on Health Technology Assessment
T3	Triiodthyronin
T4	Thyroxin
TH	T-Helferzelle
TMD	<i>Temporomandibular disorders</i>
TNF	Tumornekrosefaktor
TRH	Thyreoliberin
TSH	Thyreotropin
TST	Tschensondierungstiefe
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Die Diagnose und Therapie von Craniomandibulären Dysfunktionen (CMD) stellt zahnärztliche Behandler*Innen aufgrund der komplexen Symptome und interdisziplinären Fragestellungen vor große klinische Herausforderungen (Beecroft et al. 2019; Dworkin et al. 1990a; Klassner und Gremillion 2013; Li und Leung 2021). In einer Reihe von Studien wurden mögliche Risikofaktoren für das Auftreten einer CMD untersucht (Bair et al. 2013; Macfarlane et al. 2001; Sanders et al. 2013; Slade et al. 2016). Demnach beeinflussen vermutlich diverse – auch allgemeinmedizinische – Faktoren die Ätiologie dieses komplexen Krankheitsbildes; die genaue Pathogenese bleibt jedoch trotz intensiver Forschungsarbeit umstritten (List und Jensen 2017; Ohrbach et al. 2020).

Einige Publikationen deuten darauf hin, dass ganz spezifische Komorbiditäten im Zusammenhang mit CMD stehen könnten (Bair et al. 2013; Dahan et al. 2015; Khan et al. 2020; Sanders et al. 2013; Slade et al. 2016; Song et al. 2018). Die Erhebung der allgemeinen Anamnese dient diesbezüglich dazu, individuelle Risikofaktoren für das Auftreten von CMD zu ermitteln (Buescher 2007; Murphy 2008). Durch die Anamnese erhält der*die Behandler*In einen Überblick über potenzielle allgemeinmedizinische Einflussfaktoren der Patient*Innen. Dies ermöglicht die Bewertung der teils komplexen Symptomatik in einem Gesamtkontext und ist die Grundvoraussetzung für eine evidenz-basierte Diagnostik, welche aufgrund der Anamnese nicht selten eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und abgestimmte therapeutische Interventionen erfordern (Dimitroulis 2018; Dugashvili et al. 2013; Köneke 2008; McCloy und Peck 2020).

Die folgende retrospektive Studie befasst sich aus den oben genannten Gründen mit der Frage, ob häufige Allgemeinerkrankungen Risikofaktoren für das Auftreten einer CMD darstellen könnten.

1.1 Craniomandibuläre Dysfunktionen (CMD)

Eine der ersten detaillierten Beschreibungen von nicht-dentogenen Gesichtsschmerzen in der wissenschaftlichen Literatur stammen von Costen (1934). Die aufgeführten Symptome wie Kiefergelenkschmerzen und Störungen des Hörorgans wurden in dieser Publikation ausschließlich mit einer durch okklusale Faktoren bedingten Distalverlagerung des Kondylus mit entsprechender Reaktion der angrenzenden Nerven und Gewebe in Verbindung gebracht und allgemein als Costen-Syndrom bezeichnet (Costen 1934). Folgestudien konnten den von Costen beschriebenen Entstehungsmechanismus jedoch widerlegen (Aboalnaga et al. 2019; Delgado-Delgado et al. 2021; Gesch et al. 2004a; Manfredini et al. 2017). Heute wird eine multifaktorielle Ätiologie von CMD in der Literatur anerkannt, wobei die komplexe Pathogenese weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung ist (Karkazi und Özdemir 2020; Kotiranta et al. 2019; Ohrbach et al. 2020; Osiewicz et al. 2020).

Im deutschsprachigen Raum ist der Begriff „CMD“ am weitesten verbreitet und die bevorzugte Bezeichnung der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) (Ahlers et al. 2005; Ash 2006). CMD umfassen eine Reihe unterschiedlicher Symptome und Krankheitsbilder, die nicht nur die Kaumuskulatur, die Kiefergelenke und deren benachbarte Strukturen im Sinne von Muskel- und Bandapparaten betreffen, sondern vermutlich auch andere Abläufe des Organismus beeinflussen (Ridder 2014; Slade et al. 2013b). Im englischsprachigen Raum wird analog die Bezeichnung *Temporomandibular disorders* (TMD) verwendet (LeResche 1997). In der vorliegenden Arbeit findet der deutsche Terminus Anwendung für jegliche Funktionsstörungen als Sammelbegriff verschiedener Symptome.

1.1.1 Symptomatik und Epidemiologie

Als Kardinalsymptome von CMD gelten Schmerzen, die sowohl die Kaumuskulatur als auch den präaurikularen Bereich der Kiefergelenke betreffen können und entweder in Ruhe oder bei Funktion auftreten. Weitere Indikatoren sind Geräusche des Kiefergelenks bei Funktion wie Knacken oder Krepitation und/oder eine eingeschränkte Kieferöffnung < 40 mm bzw. eine Abweichung der Mandibula bei Öffnungsbewegungen in Form einer Deviation oder Deflexion (Dworkin et al. 1990b; List und Jensen 2017; Ridder 2014; Scrivani et al. 2008). Eine Deviation ist in diesem Zusammenhang definiert als das Abweichen des Unterkiefers bei Kieferöffnung in der Frontalebene > 2 mm mit Rückkehr in die Medianebene. Es handelt sich hierbei um eine korrigierte Seitenabweichung. Die Deflexion beschreibt ein Abweichen des Unterkiefers bei Kieferöffnung in der Frontalebene um > 2 mm ohne eine Rückkehr in die Medianebene. In diesem Fall ist die Seitenabweichung nicht korrigiert (Ahlers und Jakstat 2007; Kordass et al. 2012; Uşümez et al. 2004; Widmalm et al. 2016).

Symptome von CMD treten nicht nur im Bereich der Kiefergelenke auf, sie können das gesamte orofaziale System mit allen beteiligten anatomischen Strukturen betreffen (Bai et al. 2021; Soboļeva et al. 2005; Wadhwa und Kapila 2008). Ebenso sind die Ausprägungen bei

vermeintlich gleichem Befund sehr unterschiedlich. Während einige Patient*Innen CMD-Symptome ohne Schmerzen zeigen, führen diese Symptome bei anderen Individuen zu starken Schmerzen (Buescher 2007; Chen et al. 2013; Crincoli et al. 2020; Ferrando et al. 2004; Filho et al. 2020; Resende et al. 2013). Außerdem können das Auftreten und die Ausprägung von CMD-Symptomen bei verschiedenen Patient*Innen zeitlich erheblich variieren. Einige Patient*Innen leiden in bestimmten Lebensphasen an den Symptomen, andere weisen sie ständig auf (Ash 2006; Egermark et al. 2001; Magnusson et al. 2000; Scrivani et al. 2008). Dabei spielen sowohl somatische, psychische als auch soziale Faktoren eine Rolle (Chisnoiu et al. 2015; Johansson et al. 2004; Magalhaes et al. 2014; Poveda-Roda et al. 2007; Slade et al. 2013b; Suvinen et al. 2005).

Neben diesen Kardinalsymptomen von CMD gibt es weitere Begleitsymptome, die im Zusammenhang mit funktionellen Störungen des Kauorgans auftreten können. Zum einen kann es zu dentogenen Beschwerden kommen. Dazu zählen Rezessionen, Attritionen und keilförmige Defekte, deren Ursache in Parafunktionen im Zusammenhang mit einer Überlastung der Zähne und des Zahnhalteapparates vermutet wird (Liu und Steinkeler 2013; Scrivani et al. 2008; Slade et al. 2016). Zum anderen können begleitend nicht-dentogene Symptome auftreten. Dazu zählen unter anderem Verspannungen der Hals- und Nackenmuskulatur, Kopfschmerzen sowie Beschwerden des Hör- und Gleichgewichtsorgans (Bousema et al. 2018; Buescher 2007; Burakoff und Kaplan 1993; Ciancaglini und Radaelli 2001; Gauer und Semidey 2015; Scrivani et al. 2008). Kopfschmerzen als Symptom einer CMD äußern sich zumeist in Form von Spannungskopfschmerzen oder Migräne (Haley et al. 1993; Song et al. 2018). Als Gründe für solche Kopfschmerzen werden neben psychischen Faktoren sowohl eine Reizung des *Nervus trigeminus* als auch eine Überlastung des *Musculus pterygoideus lateralis* vermutet (Filligim et al. 2013; Goadsby et al. 2009; Lopes et al. 2015; Song et al. 2018). Die Beschwerden des Hör- und Gleichgewichtsorgans als Symptom einer CMD äußern sich als Hörstörungen, Tinnitus oder Schwindel (Buegers et al. 2014; Bush 1987; Chole und Parker 1992; Fernandes et al. 2014; Manfredini 2019; Marchiori et al. 2014; Mottaghi et al. 2019; Parker und Chole 1995; Skog et al. 2019; Song et al. 2018). Für den Pathomechanismus des Zusammenhangs zwischen Tinnitus und CMD gibt es unterschiedliche Theorien (Mottaghi et al. 2019; Skog et al. 2019). Neben den Hypothesen, dass eine Hyperaktivität der Kaumuskulatur, eine Reizung des *Nervus trigeminus* bzw. des *Nervus facialis* oder Positionsveränderungen des *Caput mandibulae* bzw. des *Discus articularis* die Komorbidität von CMD und Tinnitus bedingen, wird auch eine Beteiligung des zentralen Nervensystems diskutiert (Calderon et al. 2012; Ferendiuk et al. 2014; Lam et al. 2001; Ralli et al. 2016; Tuz et al. 2003).

Da es sich bei CMD um ein Krankheitsbild mit verschiedenen Symptomen und Ausprägungen handelt, unterliegen die in Studien angegebenen Prävalenzen in der Allgemeinbevölkerung großen Schwankungen, wie Tabelle 1 zeigt:

Tabelle 1: Prävalenz von CMD in einzelnen Studien

Studie (Jahr)	Proband*Innenzahl	Land	Prävalenz (%)
Balke (2010)	223	Iran	26
Hirsch (2008)	893	Deutschland	14
Progiante (2015)	1643	Brasilien	8 – 39
Rantala (2003)	241	Finnland	27
Wieckiewicz (2020)	213	Polen	49
Wu (2021)	754	China	32

Basierend auf (Balke et al. 2010; Hirsch et al. 2008; Progiante et al. 2015; Rantala et al. 2003; Wieckiewicz et al. 2020; Wu J et al. 2021)

Valesan und Kolleg*Innen (2021) ermittelten in ihrem Review eine durchschnittliche Prävalenz von 31 %. Die abweichenden Prävalenzen von CMD in den Ergebnissen verschiedener Publikationen begründen sich im heterogenen Studiendesign hinsichtlich der Befunderhebung, der Diagnosestellung sowie der Variablen Alter, Geschlecht und Herkunft (Ahlers und Jackstat 2001; Karthik et al. 2017; Lai et al. 2020; Manfredini et al. 2011; Ridder 2014; Valesan et al. 2021). Etwa 30 % – 50 % der Studienteilnehmer*Innen erfüllen in Untersuchungen mindestens ein charakteristisches Kriterium von CMD (Gesch et al. 2004b; Motsch 1985; Qvintus et al. 2020). In Untersuchungen festgestellte isolierte CMD-Befunde, wie beispielsweise ein Knacken bei Kieferöffnung, sind bei Beschwerdefreiheit nicht behandlungsbedürftig, sodass die Notwendigkeit einer CMD-Therapie je nach Studie zwischen 2 % und 10 % variiert (Ahlers und Jackstat 2001; Al-Jundi et al. 2008; Gesch et al. 2004b; Isong et al. 2008; Qvintus et al. 2020). Ein ähnliches Ergebnis zeigt auch die Dritte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS), in welcher CMD in Verbindung mit Schmerzen bei etwa 5 % der deutschen Bevölkerung auftraten (Institut der Deutschen Zahnärzte 1999).

Grundsätzlich kann eine CMD in jedem Alter auftreten, jedoch werden in der Literatur zwei Altersgipfel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr sowie zwischen dem 40. und 64. Lebensjahr beschrieben (Gauer und Semidey 2015; Lora et al. 2016; Lövgren et al. 2016; Maixner et al. 2016; Rauch et al. 2021; Ujin Yap et al. 2021; Yadav et al. 2018; Yap et al. 2003). Studien stellten fest, dass ältere Patient*Innen im Vergleich zu jüngeren Individuen zwar häufiger CMD-Symptome zeigen, die Behandlungsbedürftigkeit mit zunehmendem Alter jedoch sinkt (Clark und Mulligan 1984; Poveda-Roda et al. 2007; Schmitter et al. 2005a; Schmitter et al. 2010). Als Gründe werden nicht schmerzhafte degenerative Alterungsprozesse des Kiefergelenks und damit verbundene Gelenkgeräusche beschrieben, wie auch die Annahme, dass ältere Individuen eine geringere Tendenz aufweisen, medizinische Hilfe aufgrund einer CMD-Symptomatik in Anspruch zu nehmen (Schmitter et al. 2005a; Serfaty et al. 1989). Die Prävalenz von CMD bei Kindern und Jugendlichen scheint im Vergleich zu Erwachsenen niedriger zu sein und wird in Studien mit 7 % – 27 % angegeben (Loster et al. 2017; Marpaung et al. 2019; Paduano et al. 2020; Wu und Hirsch 2010). Insgesamt sind Frauen

deutlich häufiger betroffen als Männer (Bueno et al. 2018; Ferreira CL et al. 2016; Gesch et al. 2004b; Goncalves et al. 2010; Isong et al. 2008; Johansson et al. 2003; LeResche 1997; Manfredini et al. 2006; Poveda-Roda et al. 2012; Visscher et al. 2015; Winocur et al. 2009; Yap et al. 2003; Zakrzewska 1996). Goncalves und Kolleg*Innen (2010) stellten in einer Untersuchung fest, dass Frauen im Vergleich zu Männern ein durchschnittlich 1,31-fach erhöhtes Risiko haben, mindestens ein CMD-Symptom zu entwickeln. Bei mindestens drei Symptomen erhöhte sich das Risiko 2,49-fach (Goncalves et al. 2010).

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die genaue Ätiologie und Pathogenese der CMD sind aktuell noch nicht abschließend erforscht und werden in der Literatur kontrovers diskutiert (Delgado-Delgado et al. 2021; Hou 2019; Kapos et al. 2020; Karkazi und Özdemir 2020; Li und Leung 2021; Ohrbach et al. 2020; Shrivastava et al. 2021; Skármeta et al. 2019). Neben spezifischen Ereignissen wie Traumata, die CMD auslösen können, gibt es prädisponierende Risikofaktoren für CMD, sodass die Hypothese von multifaktorieller Ätiologie und Pathogenese in der Literatur angenommen wird (Beaumont et al. 2020; Dworkin et al. 1990b; Johansson et al. 2004; Magalhaes et al. 2014; McNamara et al. 1995; Ohrbach et al. 2020; Poveda-Roda et al. 2007; Slade et al. 2013a; Slade et al. 2013b; Suvinen et al. 2005). Das Biopsychosoziale Modell wurde für ein besseres Verständnis von biologischen, psychischen und sozialen Faktoren auf die Pathogenese einer Erkrankung entwickelt (Engel 1977). Demnach führen individuelle Risikofaktoren bei objektiv gleichen somatischen Befunden zu einer divergenten subjektiven Wahrnehmung von Symptomen (Beaumont et al. 2020; Suvinen et al. 2005). Eine nicht abschließende Übersicht über mögliche Risikofaktoren zeigt Tabelle 2:

Tabelle 2: Das Biopsychosoziale Modell mit potenziellen Risikofaktoren für CMD

Craniomandibuläre Dysfunktionen		
Biologische Faktoren	Psychologische Faktoren	Soziale Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Genetik • Anatomie • Trauma • Parafunktionen • Komorbiditäten 	<ul style="list-style-type: none"> • Stress • Depression • Angstzustände • Somatisierung • Katastrophisierung • Hypervigilanz 	<ul style="list-style-type: none"> • Kultur und Umwelt • Zwischenmenschliche Beziehungen • Arbeitsumfeld • Sozioökonomischer Status • Zugang zu medizinischer Versorgung

Basierend auf (Beaumont et al. 2020)

Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor für CMD darstellt (Bueno et al. 2018; Ferreira CL et al. 2016; Goncalves et al. 2010). Als mögliche Ursache wurde ein potenzieller Zusammenhang von Sexualhormonen und CMD untersucht, die Ergebnisse der Studien sind jedoch inhomogen (Berger et al. 2015; Dalewski et al. 2020; Graf et al. 2019; Warren und Fried 2001; Wu et al. 2010). Kinder und Jugendliche scheinen, genau wie ältere Individuen, ein geringes Risiko für CMD aufzuweisen (Marpaung

et al. 2019; Paduano et al. 2020; Schmitter et al. 2010). Neben Alter und Geschlecht wurden Zusammenhänge zwischen Genetik und CMD untersucht (Melis und Di Giosia 2016). Familiäre Häufungen von CMD-Symptomen konnten nicht festgestellt werden, einige Genpolymorphismen scheinen jedoch mit einem höheren oder niedrigeren Risiko von CMD zusammenzuhängen (Aneiros-Guerrero et al. 2011; Dalewski et al. 2020; de Freitas et al. 2013; Furquim et al. 2016; Michalowicz et al. 2000a; Smith et al. 2011). Auch frühere Traumata, Parafunktionen und bestimmte anatomische Merkmale wurden als potenzielle Risikofaktoren für CMD diskutiert (Almășan et al. 2013; Derwich et al. 2020; Fischer et al. 2006; Huhtela et al. 2016; Miyake et al. 2004; Poluha et al. 2021; Sharma et al. 2019). Einige Studien deuten darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen Bruxismus und CMD bestehen könnte (Fernandes et al. 2014; Güler et al. 2003; Jiménez-Silva et al. 2017; Manfredini und Lobbezoo 2021). Allgemeinerkrankungen und chronische Schmerzen scheinen weitere Risikofaktoren für CMD zu sein (Braido et al. 2020; Forssell et al. 2017; Kotiranta et al. 2019; Stålnacke et al. 2021; Velly et al. 2022). In einer Studie von Bair und Kolleg*Innen (2013) wurde die Anzahl an Komorbiditäten als Risikofaktor für das Auftreten einer CMD festgestellt. Diese Ergebnisse konnten durch Folgestudien unterstützt werden (Dahan et al. 2015; Khan et al. 2020; Sanders et al. 2013; Slade et al. 2016). Im Einzelnen wurden unter anderem Zusammenhänge zwischen einer CMD und Allgemeinerkrankungen wie Allergien, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE), Nervenerkrankungen, Rheumatischen Erkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen untersucht (Aceves-Avila et al. 2013; Byun et al. 2020; Carvalho et al. 2014; Grozdinska et al. 2018; Gynther et al. 1996; Lin et al. 2017; Nishioka et al. 2008; Ohrbach et al. 2011; Sanders et al. 2012; Sanders et al. 2013; Shim et al. 2020; Song et al. 2018). Die Pathomechanismen hinter den möglichen Zusammenhängen sind Gegenstand aktueller Untersuchungen. Sanders und Kolleg*Innen (2013) empfehlen die Ursache in den Parallelen der Komorbiditäten zu erforschen, um die Ätiologie der CMD besser verstehen zu können. Ein Risikofaktor für chronische Schmerzen und CMD wird in der zentralen Sensibilisierung vermutet, bei der die Sensibilität des zentralen Nervensystems stark erhöht ist (Costa et al. 2017; Monaco et al. 2017; Woolf 2011). Als Ursachen für eine zentrale Sensibilisierung werden Genetik, Immunologie, ein Ungleichgewicht von Neurotransmittern und psychologische Faktoren diskutiert (Harper et al. 2016; Sessle 2021; Shrivastava et al. 2021). Neben biologischen Risikofaktoren wurden psychosoziale Risikofaktoren für CMD in Studien konstatiert (Florjański und Orzeszek 2021; Ismail et al. 2016; Simoen et al. 2020; Slade et al. 2007; Yap et al. 2002). Untersuchungen zeigen, dass psychosoziale Krankheitsbilder nicht nur prädisponierende Faktoren für CMD sein könnten, sondern auch die Symptomatik und die Prognose von CMD negativ beeinflussen könnten (Fillingim et al. 2013; Jung et al. 2021; Karkazi und Özdemir 2020). Das Biopsychosoziale Modell ist ein Ansatz für ein besseres Verständnis der multifaktoriellen Ätiologie von CMD, bei der die Interaktion von Risikofaktoren für die Pathogenese eine signifikantere Rolle spielt als einzelne Risikofaktoren allein (Kapos et al. 2020; Li und Leung 2021; List und Jensen 2017; Maixner et al. 2011).

1.1.3 Diagnostik

Da CMD verschiedene Symptome und Beschwerden verursachen können, ist es unerlässlich, eine strukturierte Diagnostik durchzuführen (Beaumont et al. 2020; Okeson und Moreno Hay 2019; Wiesner 2010). Am Anfang dieser Diagnostik steht immer die Erhebung der Anamnese (Buescher 2007; Murphy 2008). Diese hat einen besonders hohen Stellenwert, da sie Aufschluss über den allgemeinen Gesundheitszustand der Patient*Innen gibt und hilft, die Symptome in einen Gesamtkontext einordnen zu können (Wiesner 2010). Mit der allgemeinen Anamnese erhält der*die Behandler*In Informationen über mögliche Komorbiditäten, die im Zusammenhang mit einer CMD stehen können. Häufig assoziierte Symptome sind Kopfschmerzen, Tinnitus und Schwindel (Bousema et al. 2018; Buegers et al. 2014; Buescher 2007; Bush 1987; Ciancaglini und Radaelli 2001; Fernandes et al. 2014; Haley et al. 1993; Marchiori et al. 2014; Ozkan und Ozkan 2011; Parker und Chole 1995; Song et al. 2018). Es wird vermutet, dass auch andere Allgemeinerkrankungen im Zusammenhang mit CMD auftreten (Bair et al. 2013; Dahan et al. 2015; Khan et al. 2020; Ohrbach et al. 2020; Ohrbach et al. 2011; Ridder 2014; Sanders et al. 2013; Slade et al. 2013b; Slade et al. 2016; Song et al. 2018).

Der*die Behandler*In kann mit einem systematischen Fragenkonzept wichtige Informationen über den Beginn, die Art und den Verlauf der Beschwerden erhalten (Köneke 2008). In Anlehnung an die *Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders* (RDC/TMD) sollte neben den somatischen Symptomen auch die psychosoziale Ebene in die Anamneseerhebung eingehen (Dworkin und LeResche 1992; Türp und Nilges 2000). Einen aufschlussreichen Parameter stellt die Schmerzsymptomatik dar (Geissner 1996; Schierz 2017). Neben der Intensität des Schmerzes werden auch die Schmerzlokalisierung, -dauer, -häufigkeit und -qualität ermittelt. Diese Informationen geben einen ersten Hinweis, ob myogene, arthrogene und/oder psychogene Beschwerden vorliegen (Schindler et al. 2007; Tschernitschek 2016; Türp et al. 2006). Daneben erhält der*die Behandler*In Aufschluss darüber, ob es bestimmte Auslöser für die Schmerzen wie kieferorthopädische Behandlungen oder Traumata in der Vergangenheit gab oder ob Gelenkgeräusche oder eine eingeschränkte Unterkieferbeweglichkeit vorliegen (Schliephake und Tschernitschek 2002). Alle Befunde aus der allgemeinen und speziellen Anamnese können dem*der Behandler*In bei gewissenhafter Durchführung wertvolle Hinweise im Hinblick auf die Diagnose liefern (Wiesner 2010).

Die klinische Funktionsanalyse mit vorangegangener Anamnese gilt als Goldstandard für die initiale CMD-Diagnostik (Brownstein et al. 2015; Tschernitschek 2016). Sie stellt die einleitende Untersuchung und die Grundlage für die Indikationsstellung weiterer diagnostischer Maßnahmen dar (Ahlers et al. 2003a). Im deutschsprachigen Raum weit verbreitet ist dafür der klinische Funktionsstatus der Deutschen Gesellschaft für Funktionsdiagnostik und -therapie in der DGZMK (Ahlers et al. 2003a). Unabhängig davon, welches Diagnostikschema herangezogen wird, ist es wichtig, dass der Befunderhebung eine Systematik zugrunde liegt, um das Ausmaß der Funktionsstörung richtig beurteilen und einordnen zu können (Ahlers

et al. 2003a; Dahlström et al. 1994; Dworkin et al. 1990a; Schmitter et al. 2005b; Schulz und Grimes 2002; Türp et al. 2006). Die Informationen der Anamnese sowie die Befunde der klinischen Funktionsanalyse sind notwendig, um die Symptome in die RDC/TMD-Klassifikation einordnen zu können. Von Vorteil ist, dass eine internationale Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse hergestellt werden kann (Leder 2005). Führen weder die Anamnese noch die klinische Funktionsanalyse zu einer eindeutigen Diagnose als suffiziente Basis für eine geeignete Therapie, können instrumentelle Funktionsanalysen und bildgebende Verfahren als Ergänzung hilfreiche diagnostische Instrumente darstellen (Ahlers et al. 2003b).

Bei der Fragestellung, ob strukturelle Veränderungen der beteiligten Hart- und Weichgewebe vorliegen, sind bildgebende Verfahren unterstützende Instrumente (Ahlers und Jakstat 2011b; Talmaceanu et al. 2018). Der*die Behandler*In kann zwischen einer Vielzahl bildgebender Untersuchungsmethoden wählen, die Indikation für diese zum Teil aufwendigen Verfahren sollte jedoch streng gestellt werden und einen diagnostischen Mehrwert erzeugen (Hilgenberg-Sydney et al. 2018; Talmaceanu et al. 2018). Röntgenologische Darstellungen visualisieren in erster Linie knöcherne Strukturen. Dazu zählen unter anderem die transkraniale Röntgentechnik, die Panoramaschichtaufnahme (PSA), die Computertomographie (CT) und die Arthrographie. Die PSA, die oftmals als Übersichtsbild für die gesamte zahnärztliche Diagnostik dient, bildet lediglich eine Ebene ab und lässt sich somit nur in sehr geringem Umfang für die Beurteilung degenerativer Kiefergelenkerkrankungen oder ADV einsetzen (Epstein et al. 2001; Poveda-Roda et al. 2015; Schmitter 2007). Neben den radiologischen Verfahren können sowohl Sonographie, Magnetresonanztomographie (MRT) und Arthroskopie zum Einsatz kommen. Dabei ermöglicht das MRT eine Darstellung von Hart- und Weichgewebe ohne ionisierende Strahlung (Xiong et al. 2021). Sogenannte Funktions-MRT-Aufnahmen bilden des Weiteren Informationen über Weichteilbewegungen ab und finden bei der Diagnostik von Diskusverlagerungen Anwendung (Ahlers et al. 2003b; Maizlin et al. 2010; Ridder 2014).

Die Kombination aus gezielter Anamnese, klinischer und instrumenteller Funktionsdiagnostik sowie aus bildgebenden Verfahren stellen dabei adäquate Instrumente der validen Diagnostik dar (Ahlers et al. 2003a; Engelhardt et al. 2002). Sollte sich im Laufe der Untersuchung herausstellen, dass die Ursachen der CMD in anderen Fachbereichen der Medizin liegen, sollte eine interdisziplinäre Zusammenarbeit angestrebt werden (Saha 2013).

1.1.4 Klassifikationen

Die standardisierte Einteilung von CMD hat das Ziel, eine übereinstimmende Definition des Krankheitsbildes zu determinieren, welche essenziell für epidemiologische und ätiologische Forschungszwecke sowie zur Standardisierung der Diagnostik und Therapie ist (Fillingim et al. 2014; Hahnel 2019; Woda und De Laat 2014). Die Entwicklung eines validen, reliablen Diagnose- und Klassifikationsschemas für CMD stellt aufgrund der nicht abschließend

erforschten Ätiologie und der Vielzahl an möglichen Befunden eine große Herausforderung dar (de Macedo Nery et al. 2012; Klasser et al. 2018; Peck et al. 2014). Dies findet in der Existenz unterschiedlicher Klassifikationsschemata Ausdruck, welche den aktuellen Stand der Forschung zum Zeitpunkt der Einführung widerspiegeln (Dworkin und LeResche 1992; Helkimo 1974; Ohrbach et al. 2010a; Schiffman et al. 2014).

Eine weit verbreitete Klassifikation von CMD ist der Helkimo-Index (Helkimo 1974; Lauriti et al. 2014; Rani et al. 2017). Das zweistufige Schema teilt die Befunde in anamnestische und klinische Dysfunktionen auf. Die anamnestischen Symptome werden einer von drei möglichen Gruppen zugeordnet. Der klinische Dysfunktionsindex wird anhand eines Punktesystems nach intra- und extraoraler Befunderhebung und Summation der Einzelkriterien determiniert, wie Tabelle 3 zeigt:

Tabelle 3: Anamnestische und klinische Dysfunktion nach dem Helkimo-Index

Helkimo-Index	
Anamnestischer Dysfunktionsindex	Klinischer Dysfunktionsindex*
A0: keine anamnestische Dysfunktion	D0: keine klinische Dysfunktion (0 Punkte)
A1: milde anamnestische Dysfunktion	D1: leichte klinische Dysfunktion (1 – 4 Punkte)
A2: schwere anamnestische Dysfunktion	D2: moderate klinische Dysfunktion (5 – 9 Punkte)
	D3: schwere klinische Dysfunktion (10 – 25 Punkte)

* Kriterien des klinischen Dysfunktionsindex:

- a) Unterkieferbeweglichkeit (0,1,5 Punkte)
- b) Gelenkfunktion (0,1,5 Punkte)
- c) Palpation der Kaumuskulatur (0,1,5 Punkte)
- d) Palpation des Kiefergelenks (0,1,5 Punkte)
- e) Bewegungsschmerzen des Unterkiefers (0,1,5 Punkte)

Klinischer Dysfunktionsindex: a) + b) + c) + d) + e)

Basierend auf (Helkimo 1974)

Die Stärke des Helkimo-Index (1974) liegt in der einfachen und schnellen Durchführbarkeit bei akzeptabler Validität und Reliabilität (Alonso-Royo et al. 2021). Kritisch beurteilt wird, dass keine Differenzierung zwischen muskulären und arthrogenen Diagnosen möglich ist und die psychosozialen Aspekte der Ätiologie von CMD keine Berücksichtigung finden (Hahnel 2019; van der Weele und Dibbets 1987).

Dworkin und LeResche (1992) entwickelten mit den RDC/TMD erstmals ein Zwei-Achsen-Klassifikationssystem, welches somatische und psychosoziale Befunde erfasst sowie das genaue Vorgehen bei der Diagnostik vorgibt und somit durch die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse die Grundlage für evidenzbasierte Zahnmedizin bildet. International ist die RDC/TMD-Klassifikation weit verbreitet (List und Dworkin 1996; Peck et al. 2014;

Schmitter et al. 2005b) und erschien 2006 auch als deutsche Version (John et al. 2006). Die RDC/TMD-Klassifikation eignet sich grundsätzlich sowohl für klinische Untersuchungen als auch für Studienzwecke, ist schnell sowie kostengünstig durchführbar und wird seitens des interdisziplinären Arbeitskreises für Mund- und Gesichtsschmerz der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes empfohlen (Reissmann et al. 2009; Schiffman und Ohrbach 2016a; Türp et al. 2000; Wiesner 2010). Sie ist in bestimmten Aspekten hinsichtlich ihrer klinischen Aussagekraft limitiert, da beispielsweise für die präzise Diagnostik von intraartikulären Störungen eine Bildgebung oft präzisere Ergebnisse liefert als eine klinische Untersuchung (Schiffman et al. 2010b). Die Stärke der RDC/TMD-Klassifikation liegt in der klar definierten Diagnosekaskade der Achse I, welche auch weniger erfahrenen Untersucher*Innen eine präzise Diagnosestellung ermöglicht (Hahnel 2019).

Die Achse I der RDC/TMD-Klassifikation befasst sich mit den somatischen Diagnosen, welche auch als Initialdiagnosen bezeichnet werden (Stelzenmüller und Bias 2010). Sie umfasst drei Diagnoseklassen, welche – wie Tabelle 4 darstellt – zu insgesamt acht verschiedenen Einzeldiagnosen führen können (Dworkin und LeResche 1992). Neben den somatischen Diagnosen (Achse I), die von der Anamnese und der klinischen Untersuchung abgeleitet werden können, finden auch schmerzassoziierte psychosomatische Diagnosen (Achse II) in diesem Klassifikationsschema Beachtung. Die psychosomatische Diagnostik erfolgt mittels standardisierter Fragebögen. Diese dienen beispielsweise dazu, die Somatisierung von Stress oder Depressionen zu erfassen (Reissmann et al. 2009). In der Achse II wird somit der psychosoziale Status der Patient*Innen im Sinne einer Nebendiagnose erhoben, sofern eine psychologische Affektion vermutet wird (Stelzenmüller und Bias 2010). Mit dem Ziel, die Validität und klinische Eignung der RDC/TMD zu verbessern, wurden im Jahr 2014 die *Diagnostic criteria for temporomandibular disorders* (DC/TMD) auf Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse publiziert (Schiffman et al. 2014). Die DC/TMD-Klassifikation ist eine Überarbeitung der RDC/TMD und umfasst eine neue Diagnosekaskade mit zwölf schmerzbezogenen und nicht schmerzbezogenen somatischen Diagnosen (Schiffman und Ohrbach 2016b; Schiffman et al. 2014). Ergänzend zu den DC/TMD wurde eine erweiterte Version veröffentlicht, die neben den zwölf häufigsten Diagnosen seltene CMD-Diagnosen abbildet. Die psychosoziale Diagnostik erfolgt bei der DC/TMD-Klassifikation analog zu den RDC/TMD in der Achse II. Eine deutsche Übersetzung der DC/TMD ist seit 2019 verfügbar (Asendorf et al. 2018). Da die Datenerhebung zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen war, findet in der vorliegenden Dissertation die RDC/TMD-Klassifikation Anwendung. Tabelle 4 zeigt einen Vergleich von RDC/TMD und DC/TMD:

Tabelle 4: Vergleich der Diagnosen nach RDC/TMD und DC/TMD

Achse I: klinisch somatische Diagnostik			
RDC/TMD		DC/TMD	
I: myogene Dysfunktion	<ul style="list-style-type: none"> • a: myofaszialer Schmerz • b: myofaszialer Schmerz mit eingeschränkter Kieferöffnung 	Schmerzbezogene Diagnosen	<ul style="list-style-type: none"> • Myalgie • Lokale Myalgie • Myofaszialer Schmerz • Myofaszialer Schmerz mit Schmerzübertragung • Arthralgie • Auf CMD zurückgeführte Kopfschmerzen
II: anteriore Diskusverlagerung	<ul style="list-style-type: none"> • a: mit Reposition • b: ohne Reposition mit eingeschränkter Kieferöffnung • c: ohne Reposition ohne eingeschränkte Kieferöffnung 		Nicht schmerzbezogene Diagnosen
III: Andere Kiefergelenkerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • a: Arthralgie • b: Arthritis • c: Arthrose 		
Achse II: schmerzbezogene psychosoziale Diagnostik			

CMD = Craniomandibuläre Dysfunktionen; DC/TMD = *Diagnostic criteria for temporomandibular disorders*; RDC/TMD = *Research Diagnostic criteria for temporomandibular disorders*; basierend auf (Dworkin und LeResche 1992; Schiffman et al. 2014)

1.2 Parodontopathien

Unter dem Begriff „Parodontopathien“ sind entzündliche Erkrankungen des Zahnhalteapparates zusammengefasst, die primär durch Bakterien verursacht werden (Pihlstrom et al. 2005; Plagmann 1998; Reddy 2017). Der Schweregrad der entzündlichen, multifaktoriell bedingten Infektionskrankheit korreliert dabei mit der Qualität und Quantität der supra- und subgingivalen Plaque (Smulow et al. 1983; Tonetti et al. 2015). Als Kardinalsymptome gelten vor allem der progressive Attachmentverlust (AV) und der degenerative Abbau des Alveolarknochens (Gasner und Schure 2021; SBU 2004; Tonetti et al. 2018). Der entzündliche Charakter der Erkrankungen äußert sich klinisch durch Blutungen der parodontalen Weichgewebe und gegebenenfalls auch durch Austritt von Pus aus den parodontalen Taschen

(Herrera et al. 2018; Kinane et al. 2015). Ohne Intervention können Zahnstellungsänderungen, Zahnlockerungen und langfristig Zahnverlust die Folgen sein (Kinane et al. 2017; Plagmann 1998; Ramseier et al. 2017). Studien untersuchen zumeist die Parodontitis als Hauptform der parodontalen Erkrankungen (Deutsche Gesellschaft für Parodontologie 2011).

1.2.1 Epidemiologie

Karies und Parodontitis zählen zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit (Institut der Deutschen Zahnärzte 2006, 2016). Das Auftreten von Karies ist durch gezielte Präventionsmaßnahmen rückläufig. Gleichzeitig steigt das Risiko für Parodontitis, da die Zähne bis ins hohe Alter erhalten bleiben (Institut der Deutschen Zahnärzte 2006, 2016). Bei epidemiologischen Untersuchungen ist die Vergleichbarkeit internationaler Studien eingeschränkt, da es verschiedene Systeme zur Erfassung des Schweregrades von Parodontopathien gibt (Burt 2005; Eke et al. 2012; Savage et al. 2009).

So wird beim Community Periodontal Index (CPI-Index) der World Health Organization (WHO) der Fokus auf die Taschensondierungstiefen (TST) an Indexzähnen gelegt (Ainamo et al. 1982). Das Klassifikationsmodell der Centers for Disease Control and Prevention und der American Academy for Periodontology (CDC/AAP) zieht hingegen den AV zur Beurteilung des Ausprägungsgrades der Erkrankung heran (Armitage 2000). Burt und Kolleg*Innen (2005) fordern, diese beiden Basisparameter der Parodontitisdiagnostik in einem System zu vereinen, um die Aussagekraft der Studien zu erhöhen. Zudem gibt es Unterschiede in der Anzahl der untersuchten Zähne. Oft werden nur Indexzähne (*Index mouth recording*) oder ausgewählte Gebissquadranten (*Partial mouth recording*) betrachtet, sodass es zu einer Untererfassung der Parodontitislast kommen kann. Die Erfassung des ganzen Gebisses im Sinne eines *Full mouth recording* ist wünschenswert, in der Praxis jedoch nicht immer umsetzbar (Kingman et al. 2008).

In Deutschland wird die Prävalenz von Parodontitis durch die DMS des Institutes der Deutschen Zahnärzte repräsentiert (2006, 2016). Dabei finden sowohl das CPI-Indexsystem als auch die CDC/AAP-Fallklassifikation Anwendung (Page und Eke 2007). Nach dem CPI-Indexsystem hatten im Jahr 2014 59,1 % (2005: 76,9 %) der Erwachsenen (35 – 44 Jahre) und 75,5 % (2005: 87,7 %) der Senior*Innen (65 – 74 Jahre) mindestens eine parodontale Läsion (TST \geq 4 mm). Nach der CDC/AAP-Fallklassifikation waren 2014 43,3 % (2005: 53,6 %) der Erwachsenen moderat und 8,2 % (2005: 17,4 %) schwer parodontal erkrankt. Senior*Innen wiesen in 44,8 % (2005: 47,9 %) der Fälle eine moderate und in 19,8 % (2005: 44,1 %) der Fälle eine schwere parodontale Erkrankung auf. Ein CPI-Grad 4 wurde bei 10,4 % (2005: 20,5 %) der Erwachsenen und bei 24,6 % (2005: 39,8 %) der Senior*Innen festgestellt (Institut der Deutschen Zahnärzte 2006, 2016). Der Grund, weshalb die Prävalenz im Alter zunimmt, ist bisher nicht abschließend erforscht. Man geht davon aus, dass

die Einwirkzeit der Plaque eine größere Rolle spielt als die im Alter verminderte Abwehr- und Regenerationsfähigkeit des Organismus (Plagmann 1998).

Neben den Unterschieden zwischen den Altersgruppen konnten bei der DMS V auch Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts festgestellt werden. Die Untersuchung deutet darauf hin, dass Männer häufiger unter einer schweren Form von Parodontitis als Frauen leiden (Institut der Deutschen Zahnärzte 2016). Auch internationale Studien zeigen für Männer ein höheres Risiko, an Parodontitis zu erkranken (Albandar 2002a; Grossi et al. 1994; Grossi et al. 1995). Grund dafür könnte laut Untersuchungen eine im Vergleich zum weiblichen Geschlecht schlechtere Mundhygiene sein (Albandar 2002b).

1.2.2 Ätiologie

Parodontitis ist eine biofilm-assoziierte Erkrankung, deren Pathogenese durch endogene und exogene Risikofaktoren beeinflusst wird (Bartold und Van Dyke 2013; Kwon et al. 2020; Lang und Bartold 2018). Socransky und Haffajee (1992; 1998) definierten Eigenschaften, die Erreger erfüllen müssen, um als parodontopathogen zu gelten, und teilten diese in fünf Erregerkomplexe ein. Obwohl der Schweregrad der parodontalen Erkrankung oft mit der Plaquemenge und dem Erregerspektrum korreliert, gibt es weitere Faktoren, die das Auftreten von Parodontitis begünstigen (Loe et al. 1965). In der Literatur werden neben den mikrobiologischen Faktoren zusätzlich Dysregulationen auf immunologisch-inflammatorischer Ebene mit Einfluss auf die Entstehung von Parodontitis beschrieben. Diese Dysregulationen können durch genetische Faktoren, Allgemeinerkrankungen oder exogene Faktoren ausgelöst werden (Borrell und Papapanou 2005; Lalla et al. 2000; Loe et al. 1986; Michalowicz et al. 2000b).

Am besten erforscht ist der Zusammenhang zwischen parodontalen Erkrankungen und Diabetes Mellitus (Borrell und Papapanou 2005; Grossi et al. 1994; Lalla et al. 2000; Mealey und Ocampo 2007; Preshaw et al. 2007; Salvi et al. 2008; Taylor et al. 1998a; Taylor et al. 1998b; Tervonen und Karjalainen 1997). Ein schlecht eingestellter Diabetes Mellitus gilt als einer der größten endogenen Risikofaktoren für Parodontitis (Borrell und Papapanou 2005). Weitere Studien untersuchen Zusammenhänge zwischen Parodontitis und Osteoporose sowie zwischen Parodontitis und der Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus bzw. dem erworbenen Immunschwächesyndrom (Hofer et al. 2002; Krall 2001; Lundström et al. 2001; Murray 1994; Smith et al. 1995; Tezal et al. 2000; von Wowern et al. 1994; Weyant et al. 1999; Winkler und Murray 1987; Yeung et al. 2002). Genauso wie Allgemeinerkrankungen einen Risikofaktor für das Auftreten von Parodontitis darstellen können, kann Parodontitis vice versa einen Einfluss auf den gesamten Organismus nehmen. Gelangen die pathogenen Keime der parodontalen Taschen in die Blutbahn, kommt es zu einer Bakteriämie. Es wird vermutet, dass über diesen Mechanismus ein Zusammenhang zur Herzinsuffizienz, zu Erkrankungen des kardiovaskulären Systems und zu Rheumatischer Arthritis entsteht (Pucar et al. 2007; Tonetti 2009).

Neben den genannten endogenen Risikofaktoren, die das Auftreten einer Parodontitis begünstigen können, sind auch exogene Risikofaktoren bekannt. Zu den bedeutendsten exogenen Risikofaktoren zählen Rauchen (Albandar et al. 2000; Bergström 2006; Bergström und Preber 1994; Bergström et al. 2000a, 2000b; Borrell und Papapanou 2005; Martinez-Canut et al. 1995; Tonetti 1998) und Stress (Deinzer 2002; LeResche und Dworkin 2002; Peruzzo et al. 2007). Nicht zuletzt hat die Compliance des Individuums einen bedeutenden Einfluss auf dessen Mundgesundheit (Costa et al. 2018; Lee et al. 2015). Obwohl Parodontitis unterschiedlichen endogenen und exogenen Einflussfaktoren unterliegt, wird in der Literatur beschrieben, dass eine Desintegration des oralen Biofilms das Risiko von Parodontitis reduziert. (Loe et al. 1965). Eine suffiziente Mundhygiene ist damit die Grundvoraussetzung für stabile parodontale Verhältnisse (Albandar 2002b; Grossi et al. 1994; Grossi et al. 1995).

1.2.3 Diagnostik

Progressiver AV, degenerativer Knochenabbau sowie das Vorhandensein von entzündeten parodontalen Taschen sind Charakteristika der Parodontitis (Herrera et al. 2018; Kinane et al. 2015; Tonetti et al. 2018). Die Diagnostik der Parodontitis hat das Ziel, den Grad der Destruktion des parodontalen Gewebes zu erfassen, um eine individuelle Therapie zu planen und eine Risikoeinschätzung für das Fortschreiten der Erkrankung treffen zu können (Müller 2012; Ravidà et al. 2020; Rösing et al. 2020). Sie umfasst eine ausführliche Anamnese, um Risikofaktoren mit Einfluss auf den Krankheitsverlauf besser abschätzen zu können, einen dentalen Befund zur Feststellung karies-, stellungen- oder iatrogen-bedingter Prädispositionsstellen zur Plaqueakkumulation, einen parodontalen Befund sowie einen radiologischen Befund in Form einer PSA oder eines Röntgenstatus zur Beurteilung des röntgenologischen Knochenabbaus sowie zur Ermittlung des AV (Hellwig et al. 2010; Lang et al. 1986; Savage et al. 2009).

Die Messung der TST in Kombination mit der Beurteilung der Blutungsneigung der Gingiva nach dem Sondieren (BOP, engl. *Bleeding on probing*) wird in Studien am häufigsten zur Einschätzung des parodontalen Zustandes herangezogen (Haffajee et al. 1991; Hefti 1997; Institut der Deutschen Zahnärzte 2016; Listgarten 1980). Dabei gilt das sogenannte *Full mouth recording* mit sechs Messstellen pro Zahn (mesio-vestibulär, vestibulär, disto-vestibulär, disto-oral, oral, mesio-oral) als Goldstandard (Kingman et al. 2008). Als Messinstrument dient eine Parodontalsonde mit metrischer Skalierung, die in einem Winkel von $10^\circ - 15^\circ$ mit einem Druck von ca. 20 – 35 g in den Sulkus des Zahnes nach apikal eingeführt wird. Die Messung erfasst den Abstand zwischen Gingivarand und dem Boden des Sulkus (Müller 2012). Der gemessene Wert wird in Millimetern am Zahnfleischrand abgelesen, außerdem wird ein Blutungsindex für die sondierten parodontalen Taschen erhoben (Eickholz 2021; Hefti 1997). Eine TST $\geq 3,5$ mm in Kombination mit BOP wird als pathologisch angesehen und ist definitionsgemäß therapiebedürftig (Deutsche Gesellschaft für Parodontologie 2011; Holtfreter et al. 2010; Lang et al. 1986; Savage et al. 2009).

1.3 Allgemeinerkrankungen

1.3.1 Übersicht der Allgemeinerkrankungen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob bestimmte Allgemeinerkrankungen potenzielle Risikofaktoren für die jeweilige Studiengruppe darstellen. Die untersuchten Allgemeinerkrankungen werden routinemäßig in der allgemeinen Anamnese erfragt. Folgende Allgemeinerkrankungen wurden im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht: Allergien, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Nervenerkrankungen, Rheumatische Erkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen. In diesem Kapitel werden die relevanten Aspekte der jeweiligen Krankheitsbilder kurz dargestellt.

1.3.2 Allergien

Bei Allergien handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Krankheitsbildern (Pinart et al. 2015). Ausgehend von einer Fehlregulierung des Immunsystems reagiert der Organismus überschießend auf eine an sich harmlose Substanz, das Allergen (Averbeck et al. 2007; Kay et al. 2008; Kroegel et al. 2008). Allergien können sich klinisch auf verschiedene Art und Weise an unterschiedlichen Organen manifestieren (Johansson et al. 2001). Häufige Erscheinungsformen stellen die Allergische Rhinokonjunktivitis, das Asthma Bronchiale, die Urtikaria, die Kontaktdermatitis, das Atopische Ekzem und die Allergische Alveolitis dar, besonders problematisch ist die Komplikation des akut lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schocks (de Monchy et al. 2013; Pawankar et al. 2013; Sampson et al. 2006; Sánchez-Borges et al. 2018). Die Daten der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland zeigen, dass ca. ein Drittel der deutschen Bevölkerung an mindestens einer allergischen Erkrankung leidet (Langen et al. 2013). Respiratorische Allergien und die allergische Rhinokonjunktivitis treten im Kindesalter häufiger beim männlichen Geschlecht auf. Im Jugend- und Erwachsenenalter kehrt sich das Geschlechterverhältnis um und Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Fröhlich et al. 2017; Pinart et al. 2017; Ridolo et al. 2019). Ursachen dafür werden in der Interaktion zwischen der Immunantwort und den Sexualhormonen vermutet (Laffont et al. 2017a; Roved et al. 2017). Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der geschlechterspezifischen Prävalenz Allergischer Rhinitis in verschiedenen Altersgruppen:

Tabelle 5: Geschlechterspezifische Prävalenz Allergischer Rhinitis in verschiedenen Altersgruppen

Alter (Jahre)	Studie (Jahr)	Proband*Innenzahl		Prävalenz Allergischer Rhinitis (%)	
		Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
0 – 13	Hong (2012)	15922	15279	34,6	28,5
6 – 8	Nahas (2012)	3585	1603	15,6	11,6
13 – 14	Brito (2009)	431	509	8,4	10,8
13 – 14	De Luna (2011)	1372	1643	25,2	31,5
20 – 79	Konno (2012)	11132	11687	29,8	33,8

Basierend auf (Brito et al. 2009; de Luna et al. 2011; Hong et al. 2012; Konno et al. 2012; Nahhas et al. 2012)

Die frühkindliche T-Zell-Differenzierung, besonders das Verhältnis von T-Helferzellen (TH)1 zu TH2 spielt vermutlich eine große Rolle bei der Ausprägung von Allergien (Akdis et al. 2004; Mosmann und Coffman 1989). Außerdem wird die Relevanz von regulierenden T-Zellen bei der Pathogenese diskutiert (Akkaya et al. 2019; Boonpiyathad et al. 2020; Eggenhuizen et al. 2020; Grover et al. 2021). Neben genetischen Faktoren scheinen auch Lebensstil und Umwelt entscheidende Faktoren bei der Entstehung von Allergien zu sein (Bousquet et al. 2011; Renz und Skevaki 2021). Strachan und Kolleg*Innen (1989) erklärten die steigende Allergieprävalenz mit der Aufstellung der Hygiene-Hypothese, wonach eine durch verbesserte Hygiene reduzierte Aussetzung des Immunsystems gegenüber infektiösen Reizen zu einer Fehlregulierung des Immunsystems führt. Der protektive Einfluss einer frühen Exposition gegenüber Bakterien, Viren, Helminthen oder Stoffen mikrobiellen Ursprungs wurde in weiteren Studien untersucht (McSorley et al. 2014; Smits et al. 2016). Folglich wurde die Hypothese aufgestellt, dass Alterationen der Biodiversität des Mikrobioms im Zusammenhang mit den steigenden Prävalenzen von Allergien stehen könnten (Haahtela et al. 2013; Haspeslagh et al. 2018; Murdaca et al. 2021; von Mutius 2016).

Besonders das Allergische Asthma scheint ein Risikofaktor für Begleiterkrankungen zu sein. Im Vergleich zu Kontrollgruppen treten bei Asthmatiker*Innen häufiger Komorbiditäten auf (Gershon et al. 2012; Pawankar 2014; Weatherburn et al. 2017). Studien, die sich mit dem Zusammenhang von Allergien und der Zahngesundheit befassen, zeigen, dass die Besiedlung der Mundhöhle mit potenziell pathogenen Keimen, beispielsweise die der Karies oder der Parodontitis, einen protektiven Effekt im Hinblick auf die Entwicklung von Allergien haben kann (Arbes und Matsui 2011; Arbes et al. 2006; Friedrich et al. 2008; Rivera et al. 2016). Arweiler und Kolleg*Innen (2021) stellten die Hypothese auf, dass eine veränderte Zusammensetzung des oralen Mikrobioms mit Allergien im Kindesalter korreliert.

In verschiedenen Untersuchungen wurde festgestellt, dass CMD-Patient*Innen möglicherweise im Vergleich zu Individuen ohne CMD häufiger an Allergien leiden (Khan et al. 2020; Sanders et al. 2012). Diese Korrelation oder Koinzidenz könnte in einer Assoziation beider Krankheitsbilder mit dem Auftreten chronischer Schmerzen begründet sein. Eine gestörte Schmerzregulation mit einer stressbedingten Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-

Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) wird dabei als möglicher Mechanismus vermutet, jedoch fehlen weitere Untersuchungen, um dies zu belegen (Buske-Kirschbaum 2009; Garn et al. 2021; Hashimoto et al. 2010; Khan et al. 2020; Langgartner et al. 2019; Maixner et al. 1995; Sanders et al. 2012). Eine Studie über den Zusammenhang zwischen Osteoarthritis des Kiefergelenks und Allergien kam zu dem Ergebnis, dass Allergien durch eine erhöhte Anzahl an Antikörpern und Interleukinen einen Risikofaktor für das Auftreten dieser Form der CMD darstellen könnten (Nishioka et al. 2008). Parallelen zwischen beiden Krankheitsbildern lassen sich in der Geschlechterverteilung erkennen. CMD und Allergien treten häufiger bei Frauen als bei Männern auf (Langen et al. 2013; LeResche 1997; Yap et al. 2003). Bei Betrachtung der jeweiligen Komorbiditäten zeigt sich, dass sowohl die CMD als auch Allergien, insbesondere das Allergische Asthma, häufig mit zusätzlichen Begleiterkrankungen assoziiert sind (Braido et al. 2020; Contreras et al. 2018; Heck et al. 2017; Rogliani et al. 2020).

1.3.3 Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE)

Unter dem Begriff „Herz-Kreislauf-Erkrankungen“ sind kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen der Arterien, Arteriolen und Kapillaren zusammengefasst, die zu Koronaren Herzkrankheiten, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Angina Pectoris, Herzinfarkt, Apoplex sowie zur Peripheren Arteriellen Verschlusskrankheit führen können (Plass et al. 2014; Vögele 2016; WHO 2004). HKE gehören weltweit zu den führenden Ursachen für Mortalität (Roth et al. 2020; Timmis et al. 2020; Townsend et al. 2022). Die Prävalenz, basierend auf den Studien „Gesundheit in Deutschland aktuell“ des Robert Koch-Instituts (RKI) (2011, 2012, 2014), liegt bei ca. 12 %, wobei Männer mit 13,3 % häufiger betroffen sind als Frauen, für die eine Prävalenz von 10,7 % angegeben wird. Außerdem korreliert ein hohes Alter mit dem Auftreten von HKE. So liegt die Prävalenz bei den über 80-Jährigen bei ca. 45 % (Dornquast et al. 2016).

Die Ätiologie von Kardiovaskulären Erkrankungen ist multifaktoriell, wobei der arterielle Hypertonus als Hauptrisikofaktor für HKE diskutiert wird (Fuchs und Whelton 2020; Kokubo und Matsumoto 2017; Lewington et al. 2002). Die Studie GEDA 2014/2015-EHIS ermittelte eine Prävalenz von ca. 32 % für einen ärztlich diagnostizierten arteriellen Hypertonus (Neuhauser et al. 2017). Die Pathogenese scheint verschiedenen Risikofaktoren zu unterliegen. Zu den nicht-beeinflussbaren Risikofaktoren werden erbliche Faktoren, ein steigendes Alter und das männliche Geschlecht gezählt (Cao et al. 2021; Oparil et al. 2018). Beeinflussbare Faktoren sind neben ungesunden Lebensgewohnheiten, wie dem Nikotinabusus, Fehl- und Überernährung, welche in Kombination mit Bewegungsmangel zu Adipositas führen, auch Störungen des Fettstoffwechsels mit folglich erhöhten Cholesterinwerten (Mills et al. 2020; Plass et al. 2014; Yusuf et al. 2004). Eine Umstellung der Lebensgewohnheiten in Kombination mit einer konsequenten medikamentösen Therapie kann zu einer entscheidenden Senkung des Hypertonus mit einem daraus resultierend reduzierten Risiko für HKE führen (Ettehad et al. 2016; Mancia et al. 2013; Turnbull 2003). Tabelle 6 zeigt, dass

die Prävalenz des arteriellen Hypertonus mit dem Alter und dem Geschlecht der Studienteilnehmer*Innen korreliert:

Tabelle 6: Prävalenz des arteriellen Hypertonus in Deutschland nach Geschlecht und Alter

Geschlecht	Prävalenz (%)				
	18 – 29 Jahre	30 – 44 Jahre	45 – 64 Jahre	≥ 65 Jahre	Gesamt
Männlich	4,4	14,5	38,3	65,1	32,8
Weiblich	4,2	9,0	31,6	63,8	30,9

Basierend auf (Neuhauser et al. 2017)

Für spezifische zahnmedizinische Pathologien wird eine Korrelation zu HKE diskutiert (Alhadainy et al. 2021; Tiensripojarn et al. 2021). Dieser Zusammenhang ist für die Gruppe der parodontalen Entzündungen bisher am besten untersucht (Azarpazhooh und Tenenbaum 2012; Bahekar et al. 2007; Dietrich et al. 2017; Humphrey et al. 2008). Studien deuten darauf hin, dass eine signifikante Korrelation zwischen HKE und Parodontitis besteht (Beukers et al. 2017; Larvin et al. 2021; Tonetti und Van Dyke 2013). Xu und Kolleg*Innen (2011) konnten für Männer mit Parodontitis im Alter von 30 – 64 Jahren eine höhere Sterberate durch HKE ermitteln als für parodontal gesunde Individuen. In der Literatur werden parodontale Entzündungen als potenzieller beeinflussbarer Risikofaktor für HKE diskutiert (Choi H et al. 2021; del Pinto et al. 2020; Sanz et al. 2020b). Der kausale Zusammenhang beider Krankheitsbilder wird sowohl in der chronischen Entzündungsreaktion mit erhöhter Thrombozytenzahl, in einem Anstieg des Serumlevels des C-reaktiven Proteins (CRP) als auch in der Dissemination parodontaler Pathogene in der Blutbahn vermutet (Gomes-Filho et al. 2011; Kozarov et al. 2005; Liccardo et al. 2019; Romandini et al. 2018; Sun et al. 2019). Li und Kolleg*Innen (2000) konnten nachweisen, dass *Porphyromonas gingivalis* nicht nur die Thrombozytenaggregation sowie die Genexpression verschiedener Zelladhäsionsmoleküle induziert, sondern auch zu einer Aktivierung von CRP, Thrombokinase und Prothrombin führt.

In einer Studie konnten Dursun und Kolleg*Innen (2018) eine höhere Prävalenz von CMD bei Patient*Innen mit Apoplex ermitteln. Weitere Studien, die Zusammenhänge zwischen CMD und HKE untersuchten, konnten bisher keine signifikante Korrelation feststellen (Sanders et al. 2013; Song et al. 2018).

1.3.4 Nervenerkrankungen

Der Begriff „Nervenerkrankungen“ umfasst verschiedene Krankheitsbilder, die sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensystem betreffen können (Diem et al. 2016; Leplow und Paetow 2003). Dazu zählen unter anderem die Multiple Sklerose, Neurodegenerative Erkrankungen sowie Neuropathische Schmerzen (Feigin et al. 2019; Sturm et al. 2019). Die kumulierte Prävalenz der genannten Nervenerkrankungen liegt zwischen 5 % und 10 % (Bickel 2020; Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband 2021; Haanpaa et al.

2011; von Campenhausen et al. 2005). Da sich diese Krankheitsbilder in ihrer Epidemiologie und Ätiologie vollständig voneinander unterscheiden, werden sie im Folgenden getrennt voneinander betrachtet.

Bei Multipler Sklerose handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die im Verlauf sowohl zur Demyelinisierung der Nervenfasern als auch zur Axonschädigung und somit zu einer Vielzahl neurologischer Symptome führt (Compston und Coles 2008; Katz Sand 2015; Yamout und Alroughani 2018). In Deutschland sind zwischen 0,2 % und 0,3 % der Bevölkerung betroffen (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband 2021; Kip et al. 2016). Die Erstdiagnose wird meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr gestellt (Flachenecker et al. 2020; Oh et al. 2018). Frauen sind signifikant häufiger erkrankt als Männer (Koch-Henriksen und Sørensen 2010; Voskuhl 2020). Die Ätiologie ist Gegenstand aktueller Forschungen, einige Studien deuten darauf hin, dass neben der Genetik auch bestimmte Umweltfaktoren an der Pathogenese von Multipler Sklerose beteiligt sein könnten (Didonna und Oksenberg 2017; Dymment et al. 2004; Howard et al. 2016; Marrie 2004). Für Multiple Sklerose und CMD wird eine Korrelation in der Literatur diskutiert, der Mechanismus wird in einer durch die Multiple Sklerose verursachten Ermüdung der temporomandibulären Strukturen mit folgendem veränderten Bewegungsmuster des Unterkiefers vermutet (Al-Ansari 2021; Carvalho et al. 2018; Carvalho et al. 2014; Danesh-Sani et al. 2013; Kovac et al. 2005; Manchery et al. 2020).

Neurodegenerative Erkrankungen, vor allem verschiedene Demenzformen und Morbus Parkinson, sind mit Alterungsprozessen assoziiert (Checkoway et al. 2011; Hou et al. 2019). Nur selten, wie bei Amyotropher Lateralsklerose oder der Morbus Huntington, sind sie altersunabhängig (Bertram und Tanzi 2005; Roos 2010). Eine Übersicht über die Prävalenzen, die Altersverteilung sowie das Geschlechterverhältnis von bestimmten Neurodegenerativen Erkrankungen zeigt Tabelle 7:

Tabelle 7: Prävalenz, Altersverteilung und Geschlechterverhältnis Neurodegenerativer Erkrankungen

Neurodegenerative Erkrankung	Prävalenz (%)	Altersverteilung (Jahre)	Geschlechterverhältnis (m : w)
Demenzkrankungen	0,1	< 65	1 : 1,6
	8,6	> 65	
Morbus Parkinson	0,1	< 65	1,2 : 1
	0,4 – 1	> 65	
Amyotrophe Lateralsklerose	0,008 – 0,01	> 55	1,2 – 1,5 : 1
Morbus Huntington	0,004 – 0,01	> 40	1 : 1,1

m = männlich; w = weiblich; basierend auf (Bickel 2020; Bruzelius et al. 2019; Manjaly et al. 2010; Nguyen und Weydt 2018; Pringsheim et al. 2014; Talbott et al. 2016; van Es et al. 2017; von Campenhausen et al. 2005)

Allen Erkrankungen gemeinsam ist der progressive Untergang selektiver Nervenzellpopulationen mit charakteristischen neuropathologischen Veränderungen durch das neurotoxische Potenzial einer Proteinaggregationsbildung und deren Ablagerung (Aguzzi und Kana 2011; Dugger und Dickson 2017; Reith 2018). Sie äußern sich entweder in kognitiven Einschränkungen oder in Einschränkungen der Motorik (Bertram und Tanzi 2005; Taylor et al. 2002).

In einer Studie wurde festgestellt, dass bei Patient*Innen mit einer Alzheimererkrankung die Prävalenz von Orofazialen Schmerzen signifikant erhöht ist (de Souza Rolim et al. 2014). Ein systematisches Review von Delwel und Kolleg*Innen (2017) konnte diesen Zusammenhang jedoch nicht bestätigen. Weitere Untersuchungen deuten darauf hin, dass parodontale Entzündungen mit Demenzerkrankungen zusammenhängen. (Choi et al. 2019; Kaur et al. 2016; Teixeira et al. 2017). Als ein potenzieller Mechanismus wird die Dissemination parodontaler Pathogene in der Blutbahn vermutet (Riviere et al. 2002). Durch einen folgenden Anstieg der Entzündungsmarker könnte die Ausbildung arterieller Plaques als Risikofaktor für Demenz begünstigt werden (Honig et al. 2005; Tonetti und Van Dyke 2013). Außerdem wird diskutiert, ob die Pathogene durch das Passieren der Blut-Hirn-Schranke die Proteinaggregationsbildung im Gehirn induzieren könnten (Cribbs et al. 2000; Uppoor et al. 2013). Ein weiterer Mechanismus wird darin vermutet, dass Parodontitis zu einer systemischen Entzündungsreaktion mit einem potenziellen Anstieg von Entzündungsmediatoren im Gehirn mit folgender Gewebedestruktion führt (Abbayya et al. 2015; Gaur und Agnihotri 2015).

Neuropathische Schmerzen als Folge einer Schädigung oder Erkrankung somatosensorischer Nervenstrukturen können sich sowohl am peripheren als auch am zentralen Nervensystem manifestieren (Jensen et al. 2011; St John Smith 2018; Treede et al. 2008). Zu dieser Schmerzform zählen unter anderem die Postzosterische Neuralgie, Schmerzen bei Polyneuropathien, Posttraumatische Neuropathien, Phantomschmerzen, die Trigeminusneuralgie und Zentrale Schmerzsymptome (Finnerup et al. 2021; Scholz et al. 2019). Die Prävalenz Neuropathischer Schmerzen liegt definitionsabhängig zwischen 3 % und 10 % (Haanpaa et al. 2011; van Hecke et al. 2014). Frauen scheinen signifikant häufiger betroffen zu sein als Männer, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 50 Jahren (Colloca et al. 2017; Dieleman et al. 2008). Charakteristisch für Neuropathische Schmerzen sind sensible Ausfälle in Form von Hypästhesien und Hypalgesien, bewegungsunabhängige brennende Dauerschmerzen, einschießende stechende Schmerzattacken sowie evozierte Schmerzen (Gierthmühlen und Baron 2016; Maier et al. 2010). Neuropathische Schmerzen sind nicht auf einzelne Körperregionen beschränkt, sondern können jegliche Innervationsorte der entsprechenden Nerven betreffen (Bannister et al. 2020; Baron et al. 2010). Der Pathomechanismus Neuropathischer Schmerzen wird sowohl in der zentralen und peripheren Sensibilisierung als auch in der Ausbildung einer pathologischen Spontanaktivität nozizeptiver Nervenfasern vermutet (Liu et al. 2019; Sommer 2015).

In der Zahnmedizin stellen Neuropathische Schmerzen eine wichtige Differenzialdiagnose bei Schmerzen im Gesichtsbereich dar und sind unter anderem von CMD abzugrenzen,

besonders weil beide Krankheitsbilder eine ähnliche Alters- und Geschlechterverteilung aufweisen (de Leeuw 2008; Dieleman et al. 2008; LeResche 1997; Wright und North 2009; Yap et al. 2003; Zakrzewska 2013). Zusammenhänge von Neuropathischen Schmerzen und CMD oder Parodontitis konnten in bisherigen Untersuchungen nicht festgestellt werden (Dupont 2003).

1.3.5 Rheumatische Erkrankungen

Entzündliche Rheumatische Erkrankungen umfassen eine heterogene Gruppe von Krankheitsbildern mit meist chronisch verlaufende Erkrankungen des Immunsystems, die überwiegend zu Entzündungen am Bewegungsapparat führen (Zeidler 2019; Zink et al. 2010). Im Krankheitsverlauf kommt es, von Schmerzen begleitet, zu einem zunehmenden Funktionsverlust der beteiligten Strukturen (Atzeni et al. 2015; Pongratz 2020; Walsh und McWilliams 2014). Allgemeinsymptome wie Fieber, Abgeschlagenheit sowie Gewichtsverlust sind ebenfalls möglich (Goldblatt und O'Neill 2013; Mucke et al. 2020). Durch chronische Schmerzen, Funktionseinschränkungen und allgemeine Krankheitssymptome sind entzündliche Rheumatische Erkrankungen mit einem Verlust an Lebensqualität assoziiert (Ferreira PL et al. 2016; Salaffi et al. 2009).

Die entzündlichen Rheumatischen Erkrankungen im Erwachsenenalter werden in Polyarthritiden, Spondarthritiden sowie in Vaskulitiden und Kollagenosen eingeteilt (Grützkau et al. 2007; Hettenkofer 2003). Polyarthritiden sind entzündliche Gelenkerkrankungen, zu denen die rheumatoide Arthritis zählt (Zink und Albrecht 2016). Spondarthritiden, wie die ankylosierende Spondylitis, sind Entzündungen der Wirbelsäule oder einzelner Gelenke (Gause et al. 2001). Bei den Kollagenosen und Vaskulitiden manifestiert sich die entzündliche Erkrankung an den Gefäßen und an bindegewebigen Strukturen. Beispielhaft hierfür ist der systemische Lupus Erythematoses (Schulz et al. 2011; Selmi et al. 2014). Eine Übersicht der Prävalenzen, der Altersverteilung sowie des Geschlechterverhältnisses der wichtigsten Diagnosen der jeweiligen Gruppe zeigt Tabelle 8:

Tabelle 8: Prävalenz, Altersverteilung und Geschlechterverhältnis Rheumatischer Erkrankungen

Rheumatische Erkrankung	Prävalenz (%)	Altersverteilung (Jahre)	Geschlechterverhältnis (m : w)
Rheumatoide Arthritis	0,5 – 1	55 – 65	1 : 2 – 3
Ankylosierende Spondylitis	0,3 – 2	20 – 30	2 – 3 : 1
Systemischer Lupus Erythematoses	0,1 – 0,2	20 – 25 (Frauen) 65 – 70 (Männer)	1 : 6 – 9

m = männlich; w = weiblich; basierend auf (Brinks et al. 2016; Favalli et al. 2019; Ortona et al. 2016; Rees et al. 2017; Somers et al. 2014; Stolwijk et al. 2016; van der Woude und van der Helm-van Mil 2018; Zhao et al. 2020)

Die Rheumatoide Arthritis ist eine Autoimmunerkrankung, die durch chronische Entzündungsprozesse zu einer fortschreitenden Destruktion kartilaginärer und ossärer Gelenkstrukturen führt (Aletaha und Smolen 2018; Aletaha et al. 2011; Smolen et al. 2016). Begleitende Symptome wie Schmerzen und Schwellungen manifestieren sich in einem frühen Stadium der Erkrankung vorwiegend an körperfernen Gelenken (Aletaha und Smolen 2011; Oliver und Silman 2009; Wollenhaupt und Kruger 2012). Die Diagnose wird anhand der Klassifikation der European League Against Rheumatism (EULAR) und dem American College of Rheumatology (ACR) gestellt (Aletaha et al. 2010). Studien deuten darauf hin, dass Ätiologie und Pathogene der Rheumatoiden Arthritis multifaktoriell sind (MacGregor et al. 2000; Scherer et al. 2020). Neben der Genetik scheinen auch Umweltfaktoren und ein Nikotinabusus Risikofaktoren für Rheumatoide Arthritis darzustellen (Deane et al. 2017; Giannini et al. 2020; Messemaker et al. 2015; Mikhaylenko et al. 2020).

In der Literatur wird eine Korrelation zwischen Rheumatoider Arthritis und spezifischen zahnmedizinischen Pathologien diskutiert (González-Chávez et al. 2020; Kroese et al. 2021). Ein möglicher Zusammenhang zwischen Parodontitis und Rheumatoider Arthritis steht im Fokus vieler Forschungsarbeiten, da beide Krankheiten durch eine überschießende Immunreaktion mit einer reaktiven Gewebedestruktion charakterisiert sind (Araujo et al. 2015; Kinloch et al. 2011; Mercado et al. 2003; Routsias et al. 2011; Snyderman und McCarty 1982). Obwohl eine epidemiologische Koexistenz beider Krankheitsbilder nachgewiesen werden konnte, wird ein kausaler Zusammenhang zwar vermutet, der jedoch bisher nicht hinreichend belegt werden konnte (Möller et al. 2020; Scher et al. 2012; Zhang et al. 2015). Bartold und Lopez-Oliva (2020) konstatieren in einem systematischen Review, dass der Zusammenhang möglicherweise in einer allgemeinen Fehlregulation immunologischer Mechanismen begründet sein könnte. Neben einer möglichen Korrelation zwischen Rheumatoider Arthritis und Parodontitis wird untersucht, ob CMD und Rheumatoide Arthritis miteinander assoziiert sind (Mortazavi et al. 2018). Studien deuten darauf hin, dass Patient*Innen mit Rheumatoider Arthritis signifikant häufiger an CMD leiden als Proband*Innen von Kontrollgruppen (Kurtoglu et al. 2016; Lin et al. 2017; Sadura-Sieklucka et al. 2021). Auch wenn Patient*Innen mit Rheumatoider Arthritis keine akute CMD-Symptomatik aufweisen, sind radiologische Degenerationsprozesse häufig feststellbar (Bayar et al. 2002; Cordeiro et al. 2016; Goupille et al. 1992; Goupille et al. 1990). Mortazavi und Kolleg*Innen (2018) stellten die Hypothese auf, dass die bei Rheumatoider Arthritis vorkommenden Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA) signifikant mit dem Auftreten von CMD assoziiert sein könnten.

Bei der Ankylosierenden Spondylitis, die im Krankheitsverlauf durch chronische Entzündungsprozesse zur Versteifung der Wirbelsäule führt, können auch Sehnenansatzstellen, Augen, Schleimhäuten des Magen-Darm- und Urogenitaltrakts sowie innere Organe betroffen sein (Ward et al. 2019; Wenker und Quint 2021). Rückenschmerzen und eine eingeschränkte Mobilität der Wirbelsäule sind Kardinalsymptome der Ankylosierenden Spondylitis (Golder und Schachna 2013; Magrey et al. 2020). Die Diagnose wird anhand klinischer und radiologischer Befunde gestellt (Raychaudhuri und Deodhar 2014; Sieper et al. 2009). Bis heute wird

die Ätiologie als weitgehend idiopathisch angesehen (Ebrahimiadib et al. 2021; Sharip und Kunz 2020). Die am besten untersuchten Risikofaktoren für Ankylosierende Spondylitis sind das Humane Leukozyten-Antigen(HLA)-B27 sowie eine positive Familienanamnese (Queiro und Alonso 2020; Reveille 2012). In Studien sind bis zu 90 % der an Ankylosierender Spondylitis leidenden Patient*Innen HLA-B27-positiv (Braun et al. 1998; Feldtkeller et al. 2003).

Die Literatur diskutiert eine Korrelation von Ankylosierender Spondylitis und Parodontitis (Keller et al. 2013; Pischon et al. 2010; Ratz et al. 2015). Beide Krankheitsbilder sind durch eine Dysregulation des Immunsystems mit folgender Destruktion von Stützgewebe charakterisiert (Enginar et al. 2021; Pandey et al. 2021). Studien deuten außerdem auf einen Zusammenhang von CMD und Ankylosierender Spondylitis hin (Davidson et al. 1975; Helenius et al. 2005; Locher et al. 1996; Ramos-Remus et al. 1997; Yıldız Keriş et al. 2017). Bilgin und Kolleg*Innen (2020) vermuten, dass die Korrelation auf Entzündungsprozesse zurückzuführen ist und nicht auf eine durch Ankylosierende Spondylitis veränderte Haltung oder Mechanik des mastikatorischen Systems.

Bei der Autoimmunerkrankung Systemischer Lupus Erythematodes werden Immunkomplexe durch Autoantikörper gebildet, was in Folge zu systemischen Entzündungen führt (Duarte et al. 2011; Rahman und Isenberg 2008). Das Erkrankungsbild kann sich an Gelenken, inneren Organen, der Haut und dem Nervensystem manifestieren (Bertsias et al. 2013; Tsokos 2020). Die Diagnose wird anhand der EULAR/ACR-Klassifikation gestellt (Aringer et al. 2019). Untersuchungen deuten darauf hin, dass Ätiologie und Pathogenese des Systemischen Lupus Erythematodes multifaktoriell sind (Rekvig und Van der Vlag 2014; Signorini et al. 2020). Neben immunologischen Faktoren werden auch genetische, hormonelle und Umweltfaktoren diskutiert (Odqvist et al. 2019; Tsokos 2011). Eine Dysregulation neutrophiler Granulozyten sowie Typ-1-Interferone und verwandte Signalwege scheinen mit der Pathogenese des Systemischen Lupus Erythematodes assoziiert zu sein (Bennett et al. 2003; Crow 2019; Houssiau et al. 2020; Mistry et al. 2019).

Oral kann sich ein Systemischer Lupus Erythematodes in Form von schmerzlosen Ulzera manifestieren (Albilia et al. 2007; Lourenço et al. 2007; Tan et al. 1982). Darüber hinaus wird eine Korrelation zwischen spezifischen zahnmedizinischen Pathologien und Systemischem Lupus Erythematodes diskutiert (Abrão et al. 2016; Benli et al. 2021). Studien deuten darauf hin, dass Patient*Innen mit Systemischem Lupus Erythematodes im Vergleich zu gesunden Proband*Innen eine höhere Prädisposition für Parodontitis haben und dass eine Verbesserung parodontaler Entzündungsparameter zu einer Senkung der Aktivität der Erkrankung führen könnte (Fabbri et al. 2014; Rutter-Locher et al. 2017; Zhang et al. 2017). Die Korrelation beider Krankheitsbilder wird in gemeinsamen genetischen und exogenen Risikofaktoren sowie in einer systemischen Fehlregulation des Immunsystems vermutet (Corrêa et al. 2017; Kobayashi et al. 2007; Sojod et al. 2021; Suárez et al. 2020). In Untersuchungen zeigten Patient*Innen mit Systemischem Lupus Erythematodes eine höhere Prävalenz von CMD-Symptomen (Aceves-Avila et al. 2013; Crincoli et al. 2020; Jonsson et al. 1983). Neben

chronischen Entzündungsprozessen wird die Therapie des Systemischen Lupus Erythematoses mit Kortikosteroiden als potenzielle Ursache für strukturelle Veränderungen des Kiefergelenks diskutiert (Aliko et al. 2011; Caramaschi et al. 2012).

1.3.6 Schilddrüsenerkrankungen

Erkrankungen der Schilddrüse führen zu Dysbalancen im Hormonsystem und zählen zu den häufigsten endokrinologischen Erkrankungen (Flynn et al. 2004; Roberts und Ladenson 2004). Die Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (T₃) und Thyroxin (T₄) nehmen durch ihre Wirkung an vielen verschiedenen Organen eine Schlüsselposition in der Regulation des Stoffwechsels und der Entwicklung des menschlichen Organismus ein (Boelaert und Franklyn 2005; Kelley 2016; Wouters et al. 2020). Neben allgemeinen Stoffwechselprozessen werden durch sie auch die Thermoregulation, das Wachstum und die Proteinsynthese in Leber-, Herz-, Nerven- und Muskelzellen gesteuert (Cooper 2003; Stathatos 2012). Dysbalancen der Schilddrüsenhormone führen zu verschiedenen Symptomen, die auf die vielen Wirkungsorte zurückzuführen sind (Cordes et al. 2009; Guerri et al. 2019). Die Prävalenz von diagnostizierten Schilddrüsenerkrankungen unterliegt regionalen Schwankungen mit höheren Werten in Jodmangelgebieten (Bjoro et al. 2000; Knudsen et al. 2000). Voigt und Kolleg*Innen (2011) ermittelten im Erhebungszeitraum 2008/2009 eine Prävalenz für Schilddrüsenerkrankungen in Sachsen von 10,9 %, wobei Frauen dreimal häufiger betroffen waren als Männer. Eine Übersicht weiterer Untersuchungen zur Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen zeigt Tabelle 9:

Tabelle 9: Prävalenz, Altersverteilung und Geschlechterverhältnis von Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsen- erkrankung	Region	Prävalenz (%)	Altersverteilung (Jahre)	Geschlechter- verhältnis (m : w)
Hyperthyreose	USA	1,3	30 – 39; > 50	1 : 2,5
	Europa	0,8	-	1 : 4,4
	Deutschland	0,6	> 45	1 : 4,5
Hypothyreose	USA	4,6	> 39	1 : 1,7
	Europa	3,1	-	1 : 5,5
	Deutschland	5	> 45	1 : 5,0

m = männlich; w = weiblich; basierend auf (Garmendia Madariaga et al. 2014; Hollowell et al. 2002; Melchert et al. 2002)

Die Ausschüttung der Schilddrüsenhormone wird zentral über einen negativen Rückkopplungsprozess durch das Hormon Thyreotropin (TSH) gesteuert (Brabant et al. 2015; Zechmann 2010). TSH steigert die Hormonproduktion in der Schilddrüse, diese produziert hauptsächlich das biologisch inaktive T₄, welches in den Zielorganen mittels Deiodinasen in das aktive T₃ umgewandelt wird (Boelaert und Franklyn 2005; Köhrle 2015). Hohe Konzentrationen dieser Hormone senken wiederum die Produktion und Sekretion von TSH,

dessen Konzentration außerdem zentral über Thyreoliberin (TRH) sowie über Dopamin gesteuert werden kann (Shupnik et al. 1989; van de Loo und Harbeck 2020).

Eine Erhöhung von TSH liegt vor, wenn durch eine Hypothyreose keine negative Rückkopplung durch die Schilddrüsenhormone erfolgt (Almandoz und Gharib 2012; McDermott 2020). Bei der latenten Hypothyreose liegen T3 und T4 im Normbereich, eine manifeste Hypothyreose liegt bei erniedrigten T3- und T4-Werten vor (Khandelwal und Tandon 2012; Roberts und Ladenson 2004). Eine häufige Ursache stellt die Autoimmunerkrankung Hashimoto-Thyreoiditis dar (Antonelli et al. 2015; Ferrari et al. 2021; Ragusa et al. 2019). Zu den klinischen Symptomen der Hypothyreose zählen unter anderem trockene Haut, Haarausfall, Kälteintoleranz, Bradykardie, Hyperlipämie, Anämien, reduzierter Grundumsatz und Struma (Chaker et al. 2017; Chiovato et al. 2019; Tremont et al. 2003). Eine Hyperthyreose, oft ausgelöst durch die Autoimmunerkrankungen Morbus Basedow oder eine Schilddrüsenautonomie, zeigt sich in den meisten Fällen durch eine niedrige TSH-Konzentration (de Leo et al. 2016; Doubleday und Sippel 2020). Abhängig von den T3- und T4-Werten wird zwischen einer latenten (T3 und T4 im Normbereich) und manifesten Hyperthyreose (T3 und T4 erhöht) unterschieden (Cooper 2003; Ross et al. 2016). Wie bei der Hypothyreose sind die Symptome vielseitig (Kravets 2016; Reid und Wheeler 2005). Neben Unruhe, Nervosität, Hyperaktivität mit Schlafstörungen und Gewichtsverlust sowie Wärmeintoleranz können auch Arrhythmien oder eine arterielle Hypertonie vorkommen (Baskin et al. 2002; Goichot et al. 2016).

In der Literatur wird eine Korrelation von Schilddrüsenerkrankungen und Parodontitis diskutiert (Yussif et al. 2017; Zahid et al. 2011). Experimentelle Studien an Ratten stellten bei simulierter Hyper- oder Hypothyreose einen signifikant höheren Abbau von parodontalem Stützgewebe im Vergleich zu euthyreoten Tieren fest (Feitosa et al. 2009; Shcherba et al. 2020). Ein möglicher Zusammenhang wird in einer durch Dysbalancen der Schilddrüsenhormone veränderten Immunreaktion vermutet (Monea et al. 2014; Shcherba et al. 2021). Eine Studie konnte außerdem eine erhöhte Prävalenz von CMD bei Patient*Innen mit Hashimoto-Thyreoiditis nachweisen (Grozdzinska et al. 2018). Als möglicher Mechanismus wird eine verminderte T3-Serumkonzentration diskutiert, die zu muskulären Dysbalancen und chronischen Schmerzen führen kann (Park et al. 2021; Salvatore et al. 2014). Chronische Schmerzen können über ein erhöhtes Stresslevel die HPA-Achse aktivieren und somit das Hormongleichgewicht im Körper stören (Chrousos 1995; Tennant 2013). Dieser Zustand könnte sich negativ auf beide Krankheitsbilder auswirken (Grozdzinska et al. 2018).

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Das weibliche Geschlecht, hohes Alter und spezifische Komorbiditäten werden als Risikofaktoren für das Auftreten von CMD in der Literatur diskutiert (Bair et al. 2013; Bueno et al. 2018; Dahan et al. 2015; Ferreira CL et al. 2016; Gesch et al. 2004b; Goncalves et al. 2010;

Johansson et al. 2003; Khan et al. 2020; Manfredini et al. 2006; Ohrbach et al. 2020; Poveda-Roda et al. 2012; Slade et al. 2013b; Slade et al. 2016; Song et al. 2018; Winocur et al. 2009).

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Fall-Kontroll-Studie war es, die Prävalenzen von häufigen Allgemeinerkrankungen (Allergien, Nervenerkrankungen, HKE, Rheumatische Erkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen) für die jeweilige Studiengruppe zu ermitteln und mit bereits bestehenden Studien zur Prävalenz dieser Allgemeinerkrankungen zu vergleichen. Darüber hinaus sollten potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten einer CMD aufgedeckt werden. Überprüft wurden die Hypothesen, dass das weibliche Geschlecht bei CMD prädominant ist, dass bestimmte CMD-Diagnosen mit dem Alter oder dem Geschlecht des Individuums assoziiert sind und dass Allgemeinerkrankungen bei Individuen mit diagnostizierter CMD eine höhere Prävalenz zeigen als bei Individuen ohne CMD und somit einen potenziellen Risikofaktor für CMD darstellen.

2 Material und Methoden

Die Daten der vorliegenden Studie stammen aus der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universitätsmedizin Göttingen (UMG). Die Ethik-Kommission der Universität Göttingen genehmigte die Studie unter dem Aktenzeichen 1/8/15An. Für jeden*jede Probanden*Probandin standen ein vollständig ausgefüllter Anamnesebogen, der klinische Funktionsstatus der Deutschen Gesellschaft für Funktionsdiagnostik und -therapie (DGFDI) in der DGZMK (2012) sowie für die Kontrollgruppen ein dokumentierter parodontaler Befund mit TST und BOP zur Verfügung. Die Daten wurden retrospektiv ausgewertet.

2.1 Definition der Versuchsgruppen

Für die Studie zu den Korrelationen zwischen CMD und Allgemeinerkrankungen (Komorbiditäten) wurden drei Versuchsgruppen definiert. Die Untersuchungsgruppe repräsentierte Individuen, bei denen eine CMD sicher diagnostiziert wurde. Sie gab den Stichprobenumfang sowie die Alters- und Geschlechterverteilung der zwei Kontrollgruppen vor. Definitionsgemäß lag für die Individuen der Kontrollgruppen keine CMD-Diagnose vor. In der Kontrollgruppe I wiesen die Studienteilnehmer*Innen eine Parodontitis und somit eine andere relativ häufige zahnmedizinische Pathologie auf. Die Versuchsgruppe II beinhaltete Proband*Innen, die weder an einer CMD noch an einer Parodontitis erkrankt waren. Sie wurden im Rahmen dieser Studie als „Gesund“ bezeichnet. Beide Kontrollgruppen dienten als Vergleichsgruppen, um die Ergebnisse bei der Auswertung von Gruppe I zu verifizieren und zu diskutieren. Betrachtet wurde retrospektiv ein Zeitraum von ungefähr fünf Jahren. Die Studienteilnehmer*Innen befanden sich zwischen 2010 und 2015 in Behandlung der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der UMG. Im Rahmen der Pseudonymisierung erhielt jede*r Studienteilnehmer*In eine Identifikationsnummer. Diese setzte sich aus einem Buchstaben (c: Versuchsgruppe „CMD“; p: Kontrollgruppe I „Parodontitis“; g: Kontrollgruppe II „Gesund“) und einer Zahl zusammen.

2.2 Datenerhebung: Untersuchungsgruppe

Mit Hilfe der Untersuchungsgruppe sollte überprüft werden, ob bei CMD-Patient*Innen eine höhere Prävalenz für Komorbiditäten vorlag als bei Individuen, die nicht an einer CMD erkrankt waren. Für den Einschluss in die Studie wurden alle Akten von Patient*Innen geprüft, die zwischen 2010 und 2015 in der CMD-Sprechstunde der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der UMG untersucht bzw. behandelt wurden. Für die Aufnahme in die Studiengruppe mussten die Patient*Innen eine CMD-Diagnose nach der RDC/TMD-Klassifikation und einen vollständig ausgefüllten Anamnesebogen aufweisen. Alle potenziellen Studienteilnehmer*Innen wurden standardmäßig von erfahrenen Behandler*Innen beschwerdeorientiert auf das Vorliegen einer CMD

untersucht. Zur Befunderhebung und Dokumentation kam der klinische Funktionsstatus der DGFDT/DGZMK (2012) zum Einsatz. Insgesamt erfüllten 350 Patient*Innen die erforderlichen Einschlusskriterien. Davon waren 75,5 % weiblich (n = 281) mit einem Altersdurchschnitt von 50,7 Jahren und 25,5 % männlich (n = 69) mit einem Altersdurchschnitt von 45,9 Jahren.

2.2.1 Erhebung der klinischen Funktionsanalyse

Alle Patient*Innen wurden systematisch und anhand des klinischen Funktionsstatus der DGFDT/DGZMK (2012) untersucht, ob Parafunktionen, Palpationsbefunde der Kiefergelenke sowie der Kau- und Nackenmuskulatur, Einschränkungen der Unterkiefermobilität oder Gelenkgeräusche vorlagen. Ebenso wurde ein Okklusionsbefund erhoben.

2.2.1.1 Okklusionsbefunde und Parafunktionen

Bei den Okklusionsbefunden wurden Auffälligkeiten wie beispielsweise Vorkontakte, Kreuzbisse und andere kieferorthopädische Befunde, Non-Okklusionen und/oder eine instabile habituelle Okklusion notiert. Hinweise auf Parafunktionen lieferten das Vorhandensein von Schliffacetten, keilförmigen Defekten, Schmelzrisen, Zungen- und Wangenimpressionen.

2.2.1.2 Palpation der Kiefergelenke

Die Palpation der Kiefergelenke erfolgte sowohl von lateral als auch von dorsal, um Druckdolenzen zu ermitteln. Bei der lateralen Palpation wurde der Zeigefinger auf den Kondylen platziert. Die Palpation von dorsal erfolgte durch das Einführen des kleinen Fingers in den äußeren Gehörgang. Die Kiefergelenke wurden rechts und links gleichzeitig in Ruhe und in Bewegung palpirt. Dieses Vorgehen ermöglichte einen Seitenvergleich.

2.2.1.3 Gelenkgeräusche

Die Erhebung von Gelenkgeräuschen fand zeitgleich mit dem Palpationsbefund der Kiefergelenke statt. Dabei wurde zwischen einer Krepitation und einem Knacken unterschieden. Weiter wurde für das Auftreten eines Knackens der Zeitpunkt bei der Kieferöffnung oder beim Kieferschluss notiert, an dem das Geräusch auftrat (initial, intermediär oder terminal) und ob das Knacken bei Kieferöffnung aus einer protrusiven Unterkieferstellung verschwand.

2.2.1.4 Unterkiefermobilität

Die Untersuchung der Unterkieferbewegung umfasste eine Messung der Schneidekantendifferenz sowohl bei aktiver als auch bei passiver Kieferöffnung, der Overbite wurde addiert. Dabei wurde der sogenannte *Passive stretch* als Differenz zwischen aktiver und passiver Kieferöffnung ermittelt. Ferner fand eine Messung von Laterotrusion und Protrusion statt, der Overjet wurde addiert. Bei allen Unterkieferbewegungen wurde das Auftreten von

Schmerzen erfragt. Außerdem notierte der*die Behandler*In das Auftreten von Deflexionen oder Deviationen bei der Kieferöffnung.

2.2.1.5 Palpation der Kau- und Nackenmuskulatur

Bei der Palpation der Kau- und Nackenmuskulatur wurden Druckdolenz und Missempfindungen des *Musculus temporalis* (Sehne, *Pars anterior, media und posterior*), des *Musculus masseter superficialis* (Ursprung, Muskelbauch, Ansatz), des *Musculus pterygoideus lateralis*, der *Regio post- und submandibularis* sowie der Subokzipital- und Nackenmuskulatur ermittelt. Dabei wurden die rechte und die linke Seite zeitgleich palpirt, um einen Seitenvergleich zu ermöglichen.

2.2.2 CMD-Diagnose nach den RDC/TMD-Algorithmen

Auf Basis der erhobenen Befunde wurde im Anschluss an die klinische Funktionsanalyse anhand der RDC/TMD-Algorithmen von 1992 eine CMD-Diagnose gestellt. Die überarbeiteten Diagnosealgorithmen der DC/TMD von 2014 (Dworkin und LeResche 1992; Schiffman et al. 2014) fanden keine Anwendung, da eine deutsche Version erst nach Abschluss der Datenerhebung im Jahr 2019 zur Verfügung stand. Die Diagnose wurde anhand des *Chief complaints* der Patient*Innen gestellt, um falsch positive- und Zufallsbefunde auszuschließen. Nebenbefunde der Achse II wurden im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht ausgewertet. Jede/jeder Studienteilnehmer*In erhielt eine Hauptdiagnose, damit im Anschluss an die Auswertung der Studiengruppe eine Fallzahlanalyse für den Stichprobenumfang der Kontrollgruppen durchgeführt werden konnte.

2.2.2.1 Diagnosealgorithmus Myofaszialer Schmerz

Im ersten Schritt zur Diagnosestellung des Myofaszialen Schmerzes mussten die Patient*Innen angeben, ob sie im letzten Monat Schmerzen im Gesicht, in den Kiefern, in der Schläfe sowie im oder am Ohr hatten. Wurde diese Frage bejaht, folgte die Palpation der oben genannten Muskulatur. Myofaszialer Schmerz wurde diagnostiziert, wenn drei oder mehr Bereiche der Kaumuskulatur bei der Palpation druckdolent waren. Eine eingeschränkte Kieferöffnung (schmerzfrem Kieferöffnung < 40 mm) konnte begleitend sein und führte zur Diagnose Ib, wenn der *Passive stretch* ≥ 5 mm war. Weniger als drei druckdolente Bereiche bei

der Muskelpalpation führten zum Ausschluss der Diagnose „Myofaszialer Schmerz“. Abbildung 1 zeigt den Diagnosealgorithmus für Myofaszialen Schmerz:

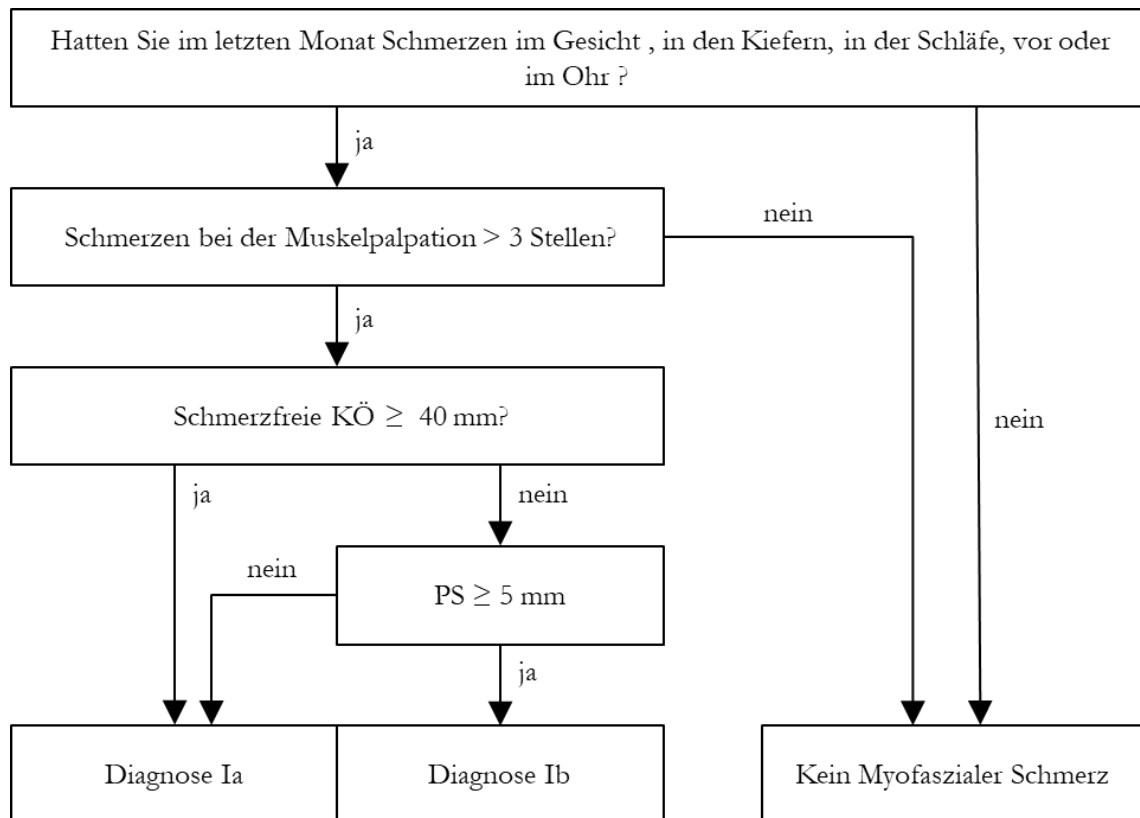
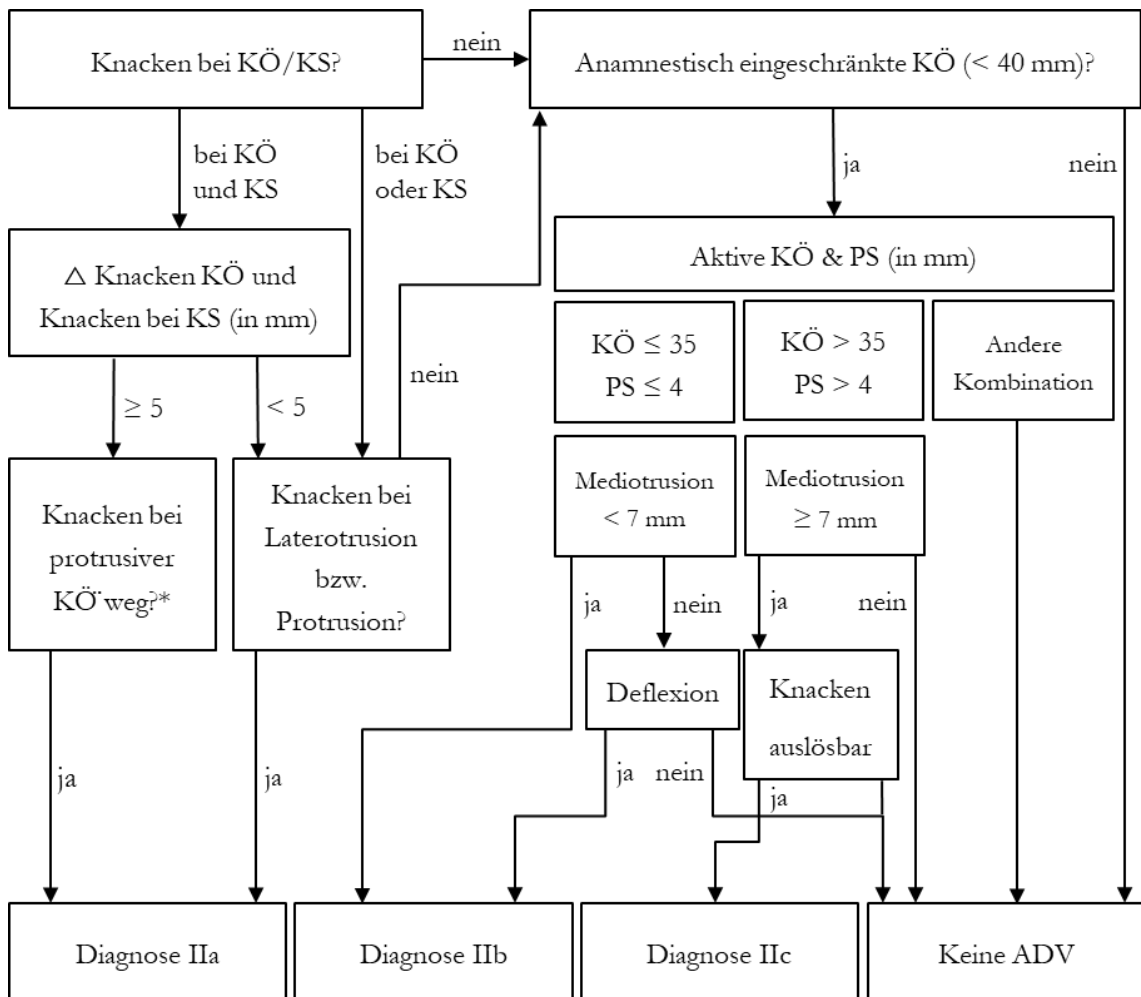


Abbildung 1: Diagnosealgorithmus Myofaszialer Schmerz KÖ = Kieferöffnung; PS = *Passive stretch*; basierend auf (Dworkin und LeResche 1992)

2.2.2.2 Diagnosealgorithmus Anteriore Diskusverlagerung (ADV)

Die Diagnose einer ADV mit Reposition wurde bei reproduzierbarem Knacken im Kiefergelenk bei der Kieferöffnung und/oder beim Kieferschluss gestellt. Die ADV ohne Reposition mit eingeschränkter Kieferöffnung wurde bei einer eingeschränkten schmerzhaften Kieferöffnung ≤ 35 mm mit einem *Passive stretch* ≤ 4 mm, einer Mediotrusion < 7 mm und einer Deflexion zur erkrankten Seite diagnostiziert. Eine ADV ohne Reposition ohne eingeschränkte Kieferöffnung wurde bei Patient*Innen mit einer Kieferöffnung > 35 mm, einem *Passive stretch* > 4 mm und einer Mediotrusion ≥ 7 mm diagnostiziert, wenn ein Knacken provoziert werden konnte. Abbildung 2 zeigt den Diagnosealgorithmus für ADV:



*nein: keine ADV

Abbildung 2: Diagnosealgorithmus Anteriore Diskusverlagerungen KÖ = Kieferöffnung; KS = Kieferschluss; PS = *Passive stretch*; ADV = Anteriore Diskusverlagerung; basierend auf (Dworkin und LeResche 1992)

2.2.2.3 Diagnosealgorithmus andere Kiefergelenkerkrankungen

Die Diagnose „Arthralgie“ wurde gestellt, wenn Schmerzanamnese und Palpationsbefund des Kiefergelenks positiv waren, ohne dass eine Krepitation bei Unterkieferbewegungen vorlag. Bei positiver Schmerzanamnese und positiven Palpationsbefund mit Krepitation bei Unterkieferbewegungen wurde die Diagnose „Arthritis“ gestellt. Eine Krepitation bei Unterkieferbewegungen mit negativer Schmerzanamnese und negativem Palpationsbefund führte zur Diagnose „Arthrose“. Den Diagnosealgorithmus für die anderen Kiefergelenkerkrankungen zeigt Abbildung 3:

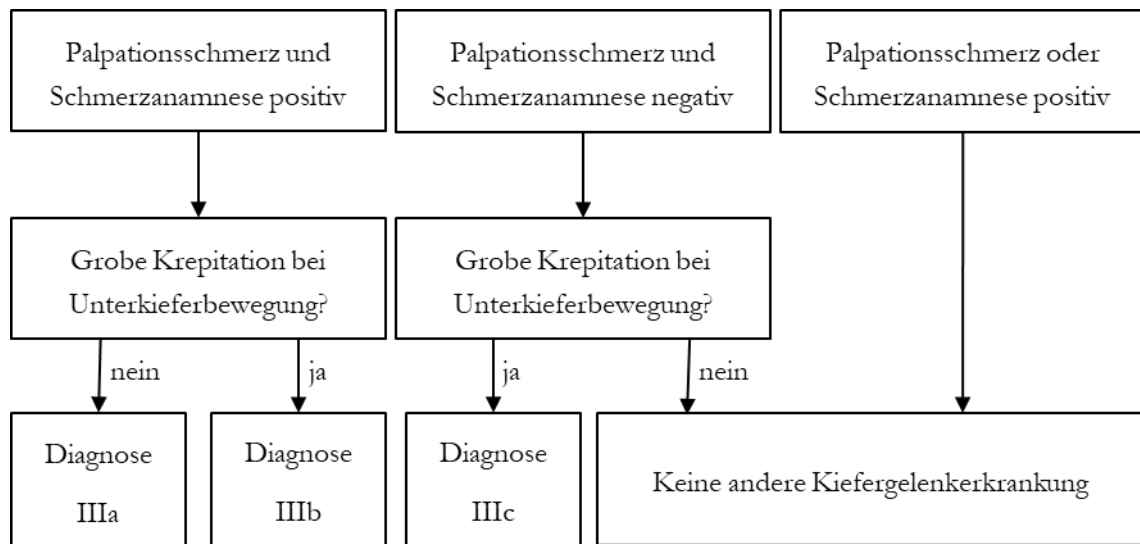


Abbildung 3: Diagnosealgorithmus andere Kiefergelenkerkrankungen basierend auf (Dworkin und LeResche 1992)

2.3 Fallzahlplanung

Die Untersuchungsgruppe beinhaltete alle Patient*Innen, die zwischen 2010 und 2015 in der CMD-Sprechstunde der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der UMG untersucht bzw. behandelt wurden und die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Daraus ergab sich ein Stichprobenumfang für die Untersuchungsgruppe von $n = 350$. Die Anzahl der Individuen beider Kontrollgruppen wurde mithilfe einer Fallzahlanalyse berechnet. Ziel der Fallzahlplanung war es, den Stichprobenumfang ausreichend groß zu wählen, um potenzielle Effekte mit hoher Wahrscheinlichkeit nachweisen zu können.

Die Berechnung erfolgte mit der statistischen Software „G*Power“ (Version 3.1.9.4, <https://www.psychologie.hhu.de/arbeitsgruppen/allgemeine-psychologie-und-arbeitspsychologie/gpower>). Auf Basis der Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen aus der Publikation von Voigt und Kolleg*Innen (2011): „Sprechstundenprävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in der Allgemeinarztpraxis. Ergebnisse der SESAM-4“ ($p_1 : 0,1$) und vorläufiger Ergebnisse der Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in der Untersuchungsgruppe ($p_2 : 0,24$) wurde ein zweiseitiger z-Test durchgeführt. Im Vorfeld der Berechnung wurden das Signifikanzniveau auf $\alpha = 5\%$ und die Power auf $> 80\%$ festgelegt. Die A-priori-Poweranalyse ergab einen Stichprobenumfang der Kontrollgruppen von $n = 113$. Die Ein- und Ausgabeparameter für die statistischen Software „G*Power“ zeigt Tabelle 10:

Tabelle 10: Ein- und Ausgabeparameter für die statistischen Software „G*Power“

Test family: z-test; Statistical test: Proportions; Type of power analysis: A priori	
Input Parameters	Output Parameters
Trails: two	Critical z: 1,96
Proportion p2: 0,24	Sample size group 1: 113
Proportion p1: 0,1	Sample size group 2: 113
α error probability: 0,05	Total sample size: 226
Power (1- β error probability): 0,081	Actual power: 0,8
Allocation ratio N2/N1: 1	

2.4 Datenerhebung: Kontrollgruppen

Die Auswahl der Studienteilnehmer*Innen der Kontrollgruppen erfolgte nicht randomisiert. Zur Vergleichbarkeit wurde ein Gruppen-Matching hinsichtlich der Alters- und Geschlechterverteilung mit der Untersuchungsgruppe durchgeführt. Die Untersuchungsgruppe wies ein Geschlechterverhältnis (männlich : weiblich) von 4,1 : 1 auf. Daraus ergab sich, dass die Kontrollgruppen bei $n = 113$ aus 22 männlichen und 91 weiblichen Studienteilnehmer*Innen bestehen sollten. Das Durchschnittsalter der Untersuchungsgruppe lag bei ca. 50 Jahren. Ein vergleichbarer Altersdurchschnitt wurde bei der Rekrutierung der Kontrollgruppen angestrebt.

Als Voraussetzung für die Aufnahme in eine der beiden Kontrollgruppen mussten ein klinischer Funktionsstatus der DGFDT/DGZMK (2012), ein parodontaler Befund bestehend aus TST und BOP sowie ein vollständig ausgefüllter Anamnesebogen vorliegen. Als parodontale Untersuchungs- und Diagnostikinstrumente dienten in dieser Studie TST und BOP, welche im Rahmen des strukturierten parodontalen Befundes dokumentiert wurden. Die Messung der TST erfolgte mit einer genormten, millimeterskalierten Parodontalsonde (z. B. PCPUNC15). Abgelesen wurde die Sonde am Zahnfleischrand. Bei jedem Zahn wurden sechs Messpunkte ermittelt: mesio-vestibulär, vestibulär, disto-vestibulär, disto-oral, oral und mesio-oral. Im Anschluss an die Messung wurde das Bluten auf Sondieren ermittelt und im Befund für jede gemessene Zahnfläche notiert. Anhand von TST und BOP wurde mittels Ja-Nein-Entscheidung festgestellt, ob eine Parodontitis vorlag oder nicht. Definitionsgemäß wurde eine Parodontitis bei gleichzeitigem Vorhandensein einer TST $> 3,5$ mm an einer Messstelle und einem positiven BOP diagnostiziert (Chapple et al. 2018; Sanz et al. 2020a). Spezifische parodontale Klassifikationen wurden nicht vorgenommen. Eine TST $> 3,5$ mm mit negativem BOP führte zum Studienausschluss, da keine aktive Parodontitis vorlag. In der Kontrollgruppe II wurden nur Individuen mit TST ≤ 3 mm unabhängig vom BOP erfasst.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer*Innen der Kontrollgruppen erfolgte in vier Schritten anhand der Akten von Patient*Innen, die im Zeitraum von 2010 bis 2015 in der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der UMG untersucht bzw. behandelt wurden. Zuerst wurde ermittelt, ob im routinemäßig durchgeführten Funktionsstatus der DGFDT/DGZMK (2012) und den verwendeten Diagnose-Algorithmen (siehe Kapitel 2.2.3.1 bis 2.2.3.3) entsprechende Symptome bzw. Beschwerden auftraten, die auf CMD hindeuteten. Nur Individuen, bei denen alle drei RDC/TMD-Algorithmen zum Ergebnis „keine CMD“ führten, erfüllten das Einschlusskriterium für die Kontrollgruppen. Im zweiten Schritt wurden die parodontalen Befunde TST und BOP ausgewertet, um die potenziellen Proband*Innen der Kontrollgruppe I („Parodontitis“) oder der Kontrollgruppe II („Gesund“) zuzuordnen. Anschließend folgte das Matching der Kontrollgruppen mit der Untersuchungsgruppe. Die Akten der potenziellen Proband*Innen der Kontrollgruppen wurden zunächst geschlechterspezifisch sortiert und folgenden Altersgruppen zugeordnet: 18 – 29 Jahre, 30 – 39 Jahre, 40 – 59 Jahre, 50 – 69 Jahre, 60 – 69 Jahre, 70 – 79 Jahre, > 79 Jahre. Im letzten Schritt wurden die Akten mit dem Ziel männlich: n = 22, Altersdurchschnitt ca. 46 Jahre, weiblich: n = 91, Altersdurchschnitt ca. 50 Jahre selektiert. Die Auswertung der Anamnesen der Proband*Innen der Kontrollgruppen zur Feststellung von Allgemeinerkrankungen fand zur Vermeidung von Selektionsbias erst nach Abschluss der Rekrutierung statt. Den Selektionsalgorithmus der Kontrollgruppen zeigt Abbildung 4:

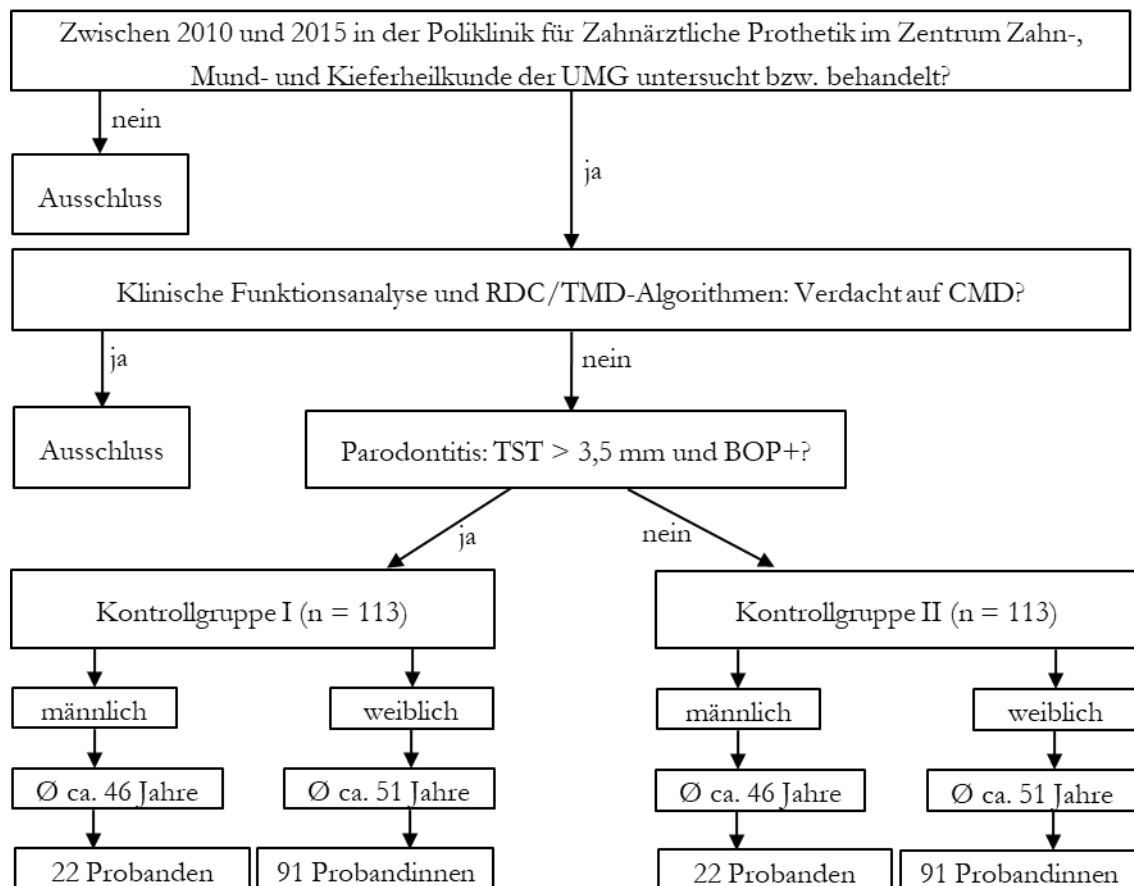


Abbildung 4: Selektionsalgorithmus der Kontrollgruppen BOP = *Bleeding on probing*, CMD = Cranio-mandibuläre Dysfunktionen, RDC/TMD = *Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders*, TST = Ta-schensondierungstiefe, UMG = Universitätsmedizin Göttingen

2.5 Datenerhebung: Allgemeinerkrankungen

Für die Bestimmung der Prävalenzen von Allgemeinerkrankungen wurden die vollständig ausgefüllten Standard-Anamnesebögen (allgemeine Anamnese) der Studienteilnehmer*Innen ausgewertet. Diese Anamnesebögen wurden von allen Patient*Innen im Rahmen der Erstvorstellung selbst (oder wenn nötig mit Unterstützung der Behandler*Innen) ausgefüllt. Die Anamnesebögen erfragten das Vorliegen von Allgemeinerkrankungen sowie die aktuelle Medikation. In einem anschließenden Anamnese-Gespräch wurden die entsprechenden Angaben durch den*die Untersucher*In erneut erörtert, um potenzielle Risiken mit Einfluss auf die Behandlung auszuschließen. Fehlende Angaben in der Anamnese sowie eine fehlende Patient*Innenunterschrift führten zum Studienausschluss. Dokumentiert wurde, ob Allergien, HKE (inklusive krankhaft erhöhter und erniedrigter Blutdruck), Nervenerkrankungen (ohne Schlaganfall und Epilepsie), Rheumatische Erkrankungen oder Schilddrüsenerkrankungen in der Anamnese angegeben wurden.

2.6 Statistik

Die Datenerhebung erfolgte in „Microsoft Excel“. Die statistischen Analysen wurden mit der statistischen Software „R“ (Version 3.1.2; www.r-project.org) durchgeführt. Das Signifikanzniveau, wie bei klinischen Studien üblich, war bei allen statistischen Tests auf $\alpha = 5\%$ festgelegt.

Die Analyse der Altersverteilung der Proband*Innen erfolgte durch den Mittelwert +/- Standardabweichung. Für nominale Werte wurden absolute und relative Häufigkeiten ermittelt. Die Gruppenvergleiche erfolgten mittels t-Test, einfacher Varianzanalyse (ANOVA) oder im Falle von kategorialen Variablen mittels des exakten Fisher-Tests. In einem multivariaten logistischen Regressionsmodell wurden die Variablen aus dem Gruppenvergleich mit einem p-Wert $< 0,05$ zur Ermittlung der Risikofaktoren für die einzelnen Allgemeinerkrankungen untersucht und mittels der Odds-Ratio dargestellt. Unterstützend wurde das Konfidenzintervall angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Alters- und Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer*Innen

Insgesamt wurden die Untersuchungs- und Behandlungsakten von 576 Proband*Innen ausgewertet. Jeder*jede Studienteilnehmer*In wurde zunächst anhand der zahnärztlichen, funktionellen und parodontalen Befunde entweder in die Untersuchungsgruppe, in die Kontrollgruppe I oder in die Kontrollgruppe II aufgenommen. Für den untersuchten Zeitraum ergaben sich 350 Patient*Innen mit schmerzhaften CMD-Symptomen, die alle Einschlusskriterien in die Untersuchungsgruppe erfüllten. Den Kontrollgruppen wurden jeweils 113 Individuen entsprechend der Fallzahlanalyse nach Bewertung der Ein- und Ausschlusskriterien zugewiesen.

Die Abbildung 5 zeigt die Geschlechterverteilung der einzelnen Studiengruppen. Die Untersuchungsgruppe umfasste 281 Frauen (80,3 %) und 69 Männer (19,8 %). Die Kontrollgruppen beinhaltete jeweils 91 weibliche (80,5 %) und 22 männliche (19,5 %) Studienteilnehmer*Innen.

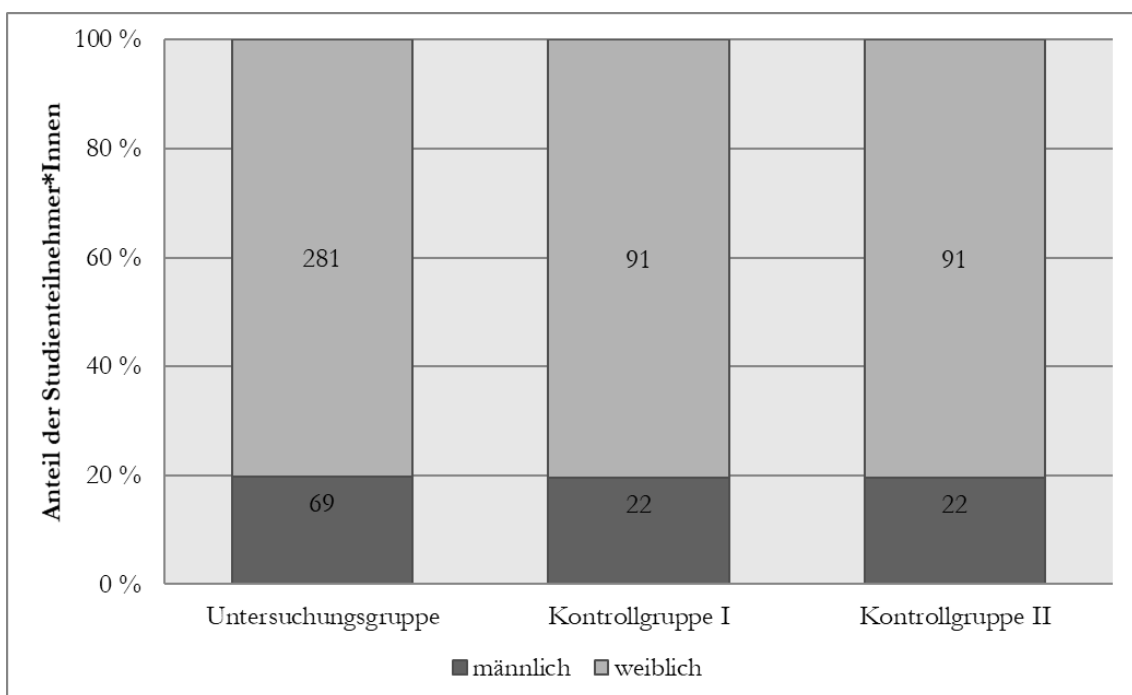


Abbildung 5: Prozentuale Geschlechterverteilung der einzelnen Studiengruppen

Die Mittelwerte und die Standardabweichungen des Alters der Studienteilnehmer*Innen sind in Abbildung 6 dargestellt. In der Untersuchungsgruppe lag das Durchschnittsalter bei 49,79 +/- 16,15 Jahren. Die Studienteilnehmer*Innen der Kontrollgruppe I waren

durchschnittlich 50,48 +/- 19,48 Jahre alt und in der Kontrollgruppe II lag das durchschnittliche Alter bei 50,67 +/- 14,87 Jahren.

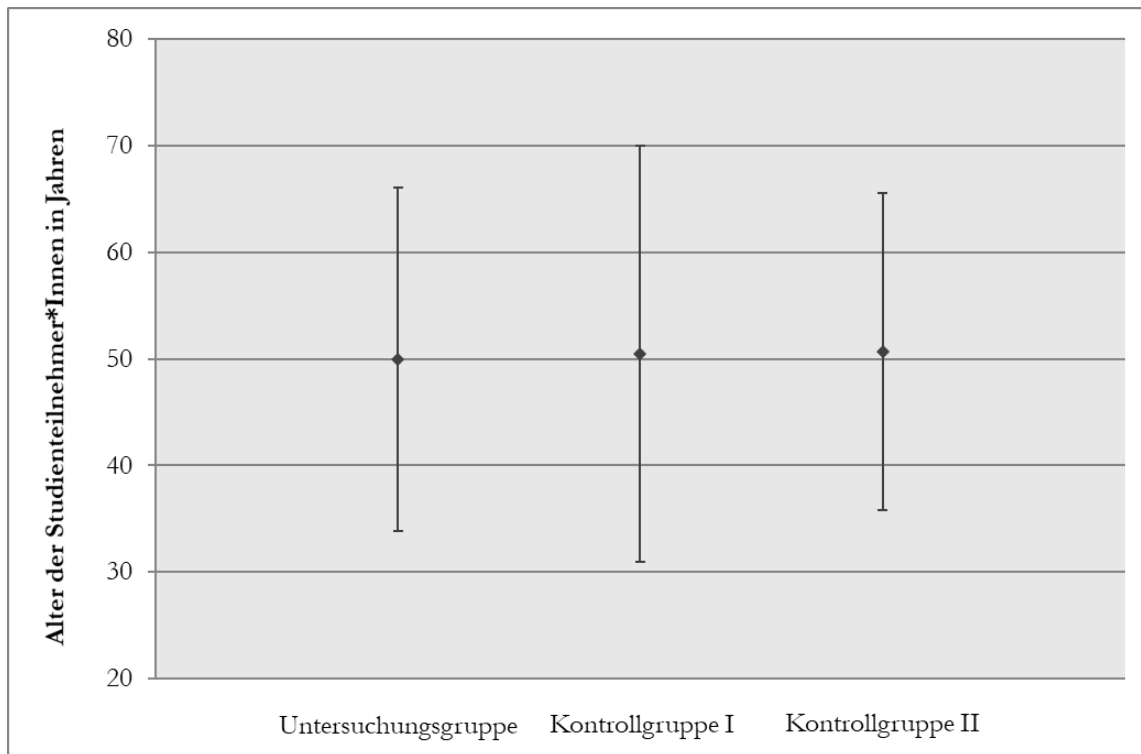


Abbildung 6: Mittelwert und Standardabweichung des Alters der Studienteilnehmer*Innen

Die statistische Analyse der Altersverteilung der Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt:

Tabelle 11: Analyse der Altersverteilung der Studiengruppen

		p-Wert		
		Studiengruppe		
		Untersuchungsgruppe	Kontrollgruppe I	Kontrollgruppe II
Studien- gruppe	Untersuchungsgruppe		0,608	0,710
	Kontrollgruppe I	0,608		0,933
	Kontrollgruppe II	0,710	0,933	

3.2 Analyse der Untersuchungsgruppe

Die Altersverteilung der Untersuchungsgruppe zeigte sowohl für das männliche als auch für das weibliche Geschlecht zwei Altersgipfel. Der erste Altersgipfel lag zwischen dem 25. und 34. Lebensjahr, der zweite zwischen dem 45. und 54. Lebensjahr. Weibliche CMD-Patientinnen waren durchschnittlich 50,73 +/- 15,59 Jahre alt, die männlichen Studienteilnehmer der Untersuchungsgruppe waren mit durchschnittlich 45,94 +/- 17,85 Jahren signifikant jünger ($p = 0,027$). Die Ergebnisse veranschaulicht Abbildung 7:

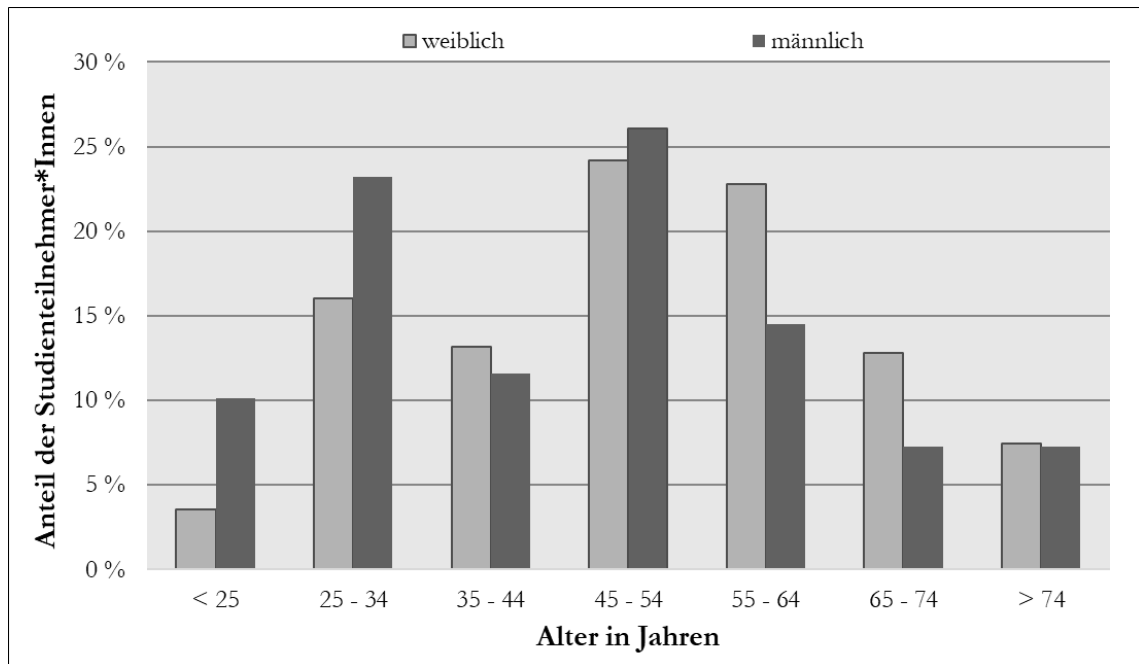


Abbildung 7: Altersverteilung der Untersuchungsgruppe

Die Diagnose „Myofaszialer Schmerz“ (Diagnose Ia) betraf mit 48 % die meisten Patient*Innen. Eine zusätzliche Limitation der Kieferöffnung auf unter 40 mm (Diagnose Ib) war mit 6 % eher selten. Bei 30,5 % der Studienteilnehmer*Innen lag eine ADV (Diagnosegruppe II) vor. In 18,3 % trat eine ADV mit Reposition auf (Diagnose IIa). Seltener, mit 12,3 %, waren ADV ohne Reposition. In 9,7 % der Fälle war diese mit zusätzlich eingeschränkter Kieferöffnung (Diagnose IIb) unter 40 mm verbunden. Nur 2,5 % wiesen bei einer ADV ohne Reposition (Diagnose IIc) keine Limitationen der Kieferöffnung auf. 21,5 % der CMD-Diagnosen waren „andere Kiefergelenkerkrankungen“ (Diagnosegruppe III). 10 % der Patient*Innen litten an einer Arthritis des Kiefergelenks (Diagnose IIIb). Arthralgien (Diagnose IIIa) oder Arthrosen (Diagnose IIIc) des Kiefergelenks kamen mit 6,6 % und 4,9 % im Rahmen dieser Studie seltener vor. Die Verteilung der RCD/TMD-Diagnosen auch innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen zeigt die Abbildung 8:

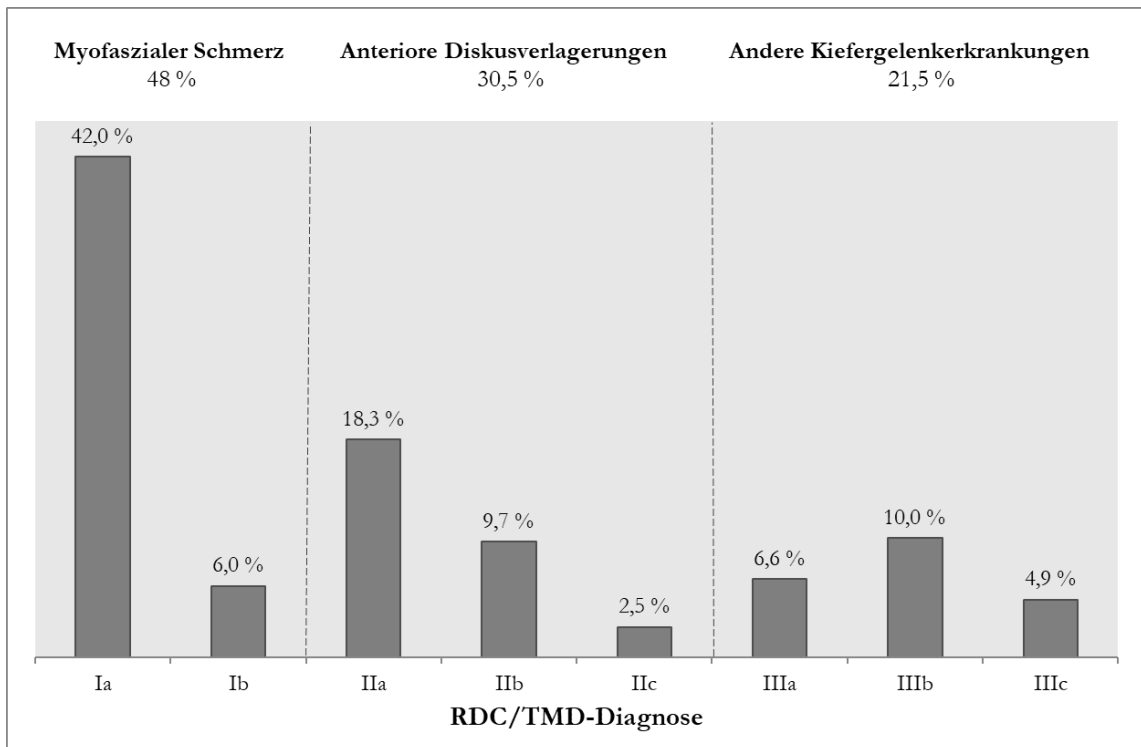


Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der RDC/TMD-Diagnosen

Neben den Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen wurden weitere epidemiologische Gesichtspunkte wie die Alters- und Geschlechterverteilung bezüglich der unterschiedlichen CMD-Diagnosen ausgewertet.

Das Alter schien mit dem Auftreten bestimmter RDC/TMD-Diagnosen assoziiert zu sein ($p = 0,012$). Bei den Studienteilnehmer*Innen mit der Diagnose Ia lag das Durchschnittsalter bei $49,22 \pm 15,78$ Jahren, bei der Diagnose Ib lag es bei $55,95 \pm 15,84$ Jahren. Die CMD-Patient*Innen mit der Diagnose IIa waren durchschnittlich $46,94 \pm 15,69$ Jahre alt, diejenigen mit der Diagnose IIb hatten ein Durchschnittsalter von $46,24 \pm 16,11$ Jahren. Für die Studienteilnehmer*Innen mit der Diagnose IIc lag das Durchschnittsalter bei $48,44 \pm 19,45$ Jahren. Das niedrigste Durchschnittsalter von $46,09 \pm 14,95$ Jahren lag bei den CMD-Patient*Innen mit der Diagnose IIIa vor. Die Studienteilnehmer*Innen mit der Diagnose IIIb waren durchschnittlich $55,66 \pm 16,04$ Jahre alt. Das höchste Durchschnittsalter von $58,59 \pm 16,29$ Jahren lag bei den Studienteilnehmer*Innen mit der Diagnose IIIc vor. Die Ergebnisse zeigt die Abbildung 9:

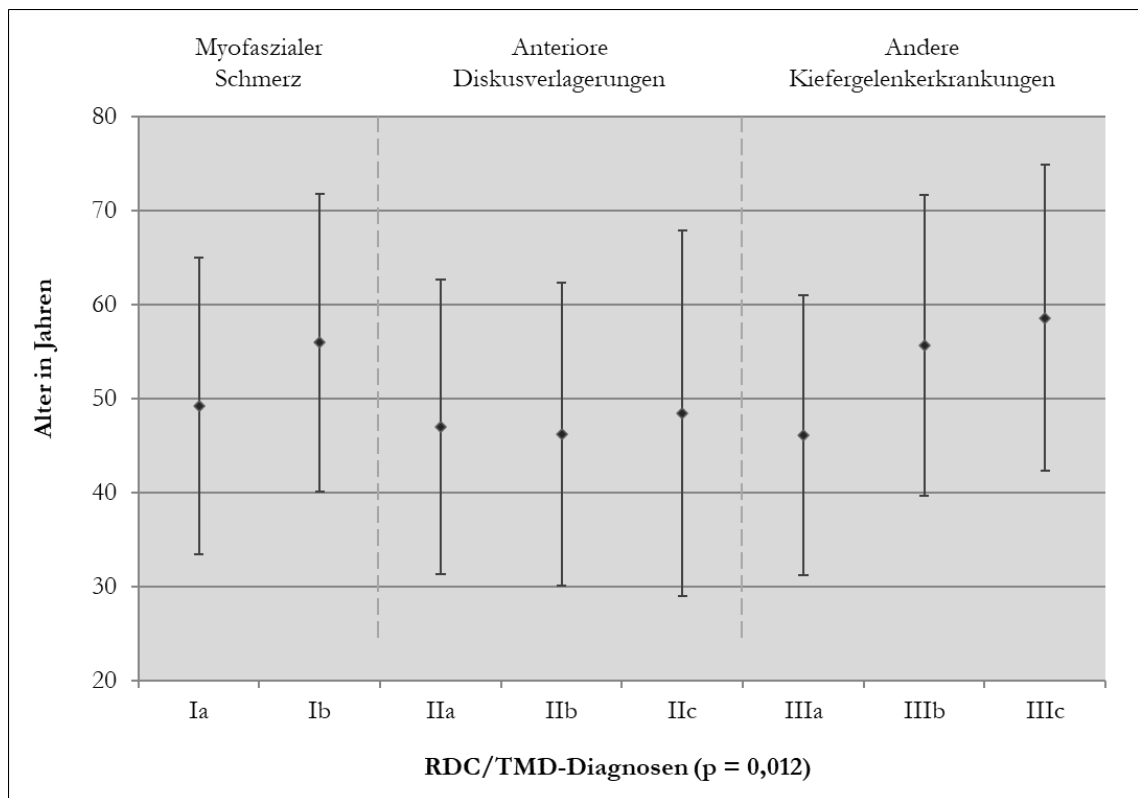


Abbildung 9: Mittelwerte und Standardabweichungen des Alters der Studienteilnehmer*Innen für die einzelnen RDC/TMD-Diagnosen mit p-Wert

Die statistische Analyse der Altersverteilung ist in Tabelle 12 dargestellt. Signifikante Unterschiede der Altersverteilung traten zwischen den Diagnosegruppen II und III auf ($p = 0,008$).

Tabelle 12: Analyse Altersverteilung A: Diagnosegruppen

		p-Werte		
		Diagnosegruppe		
		I	II	III
Diagnose- gruppe	I		0,103	0,137
	II	0,103		0,008*
	III	0,137	0,008*	

* Signifikante Unterschiede

Signifikante Unterschiede der Altersverteilung traten zwischen der CMD-Diagnose Ia und den CMD-Diagnosen IIIb ($p = 0,032$) bzw. IIIc ($p = 0,022$) auf. Außerdem wurden signifikante Unterschiede der Altersverteilung zwischen der CMD-Diagnose Ib verglichen mit den CMD-Diagnosen IIa ($p = 0,025$), IIb ($p = 0,033$) bzw. IIIa ($p = 0,039$) festgestellt. Die Einzeldiagnose IIa wies hinsichtlich der Altersverteilung signifikante Unterschiede zu den Einzeldiagnosen IIIb ($p = 0,010$) bzw. IIIc ($p = 0,008$) auf. Weitere signifikante Unterschiede der Altersverteilung traten zwischen der CMD-Diagnose IIb und den CMD-Diagnosen IIIb

($p = 0,018$) bzw. IIIc ($p = 0,013$) auf. Daneben zeigte die Altersverteilung der Einzeldiagnose IIIa signifikante Unterschiede zur Altersverteilung der CMD-Diagnosen IIIb ($p = 0,026$) bzw. IIIc ($p = 0,016$). Die Ergebnisse der statistischen Analyse der Altersverteilung der Einzeldiagnosen sind in Tabelle 13 dargestellt:

Tabelle 13: Analyse Altersverteilung B: Einzeldiagnosen

		p-Werte							
		Myofasziärer Schmerz		Anteriore Diskusverlagerungen			Andere Kiefergelenkerkrankungen		
		Ia	Ib	IIa	IIb	IIc	IIIa	IIIb	IIIc
Myofasziärer Schmerz	Ia		0,070	0,334	0,323	0,887	0,373	0,032*	0,022*
	Ib	0,070		0,025*	0,033*	0,276	0,039*	0,947	0,617
Anteriore Diskusverlagerungen	IIa	0,334	0,025*		0,835	0,794	0,822	0,010*	0,008*
	IIb	0,323	0,033*	0,835		0,728	0,972	0,018*	0,013*
	IIc	0,887	0,276	0,794	0,728		0,715	0,256	0,170
Andere Kiefergelenkerkrankungen	IIIa	0,373	0,039*	0,822	0,972	0,715		0,026*	0,016*
	IIIb	0,032*	0,947	0,010*	0,018*	0,256	0,026*		0,541
	IIIc	0,022*	0,617	0,008*	0,013*	0,170	0,016*	0,541	

* Signifikante Unterschiede

Weiterhin wurde der Einfluss des Geschlechts auf die Art der Diagnose untersucht. Studienteilnehmer*Innen, die die Diagnose Ia erhielten, waren zu 78,9 % weiblich und zu 21,1 % männlich. Die Proband*Innen mit der Diagnose Ib waren zu 90,5 % weiblich und zu 9,5 % männlich. Auch die Diagnose „ADV“ wurde häufiger bei Frauen als bei Männern gestellt. 73,4 % der Studienteilnehmer*Innen mit der Diagnose IIa waren weiblich, 26,6 % männlich. 91,2 % der Studienteilnehmer*Innen mit der Diagnose IIb waren weiblich, 8,8 % männlich. Die Proband*Innen mit der Diagnose IIc waren zu 66,7 % weiblich und zu 33,3 % männlich. Eine ähnliche Geschlechterverteilung zeigten die Diagnosen der „anderen Kiefergelenkerkrankungen“. Die Studienteilnehmer*Innen der Diagnosen IIIa, IIIb und IIIc waren zu 82,6 %, 80 % und 88,2 % weiblich und zu 17,4 %, 20 % und 11,8 % männlich. Das Geschlecht schien nach der Auswertung keinen Einfluss auf die Art der CMD-Diagnose zu haben ($p = 0,356$). Die Ergebnisse zeigt Abbildung 10:

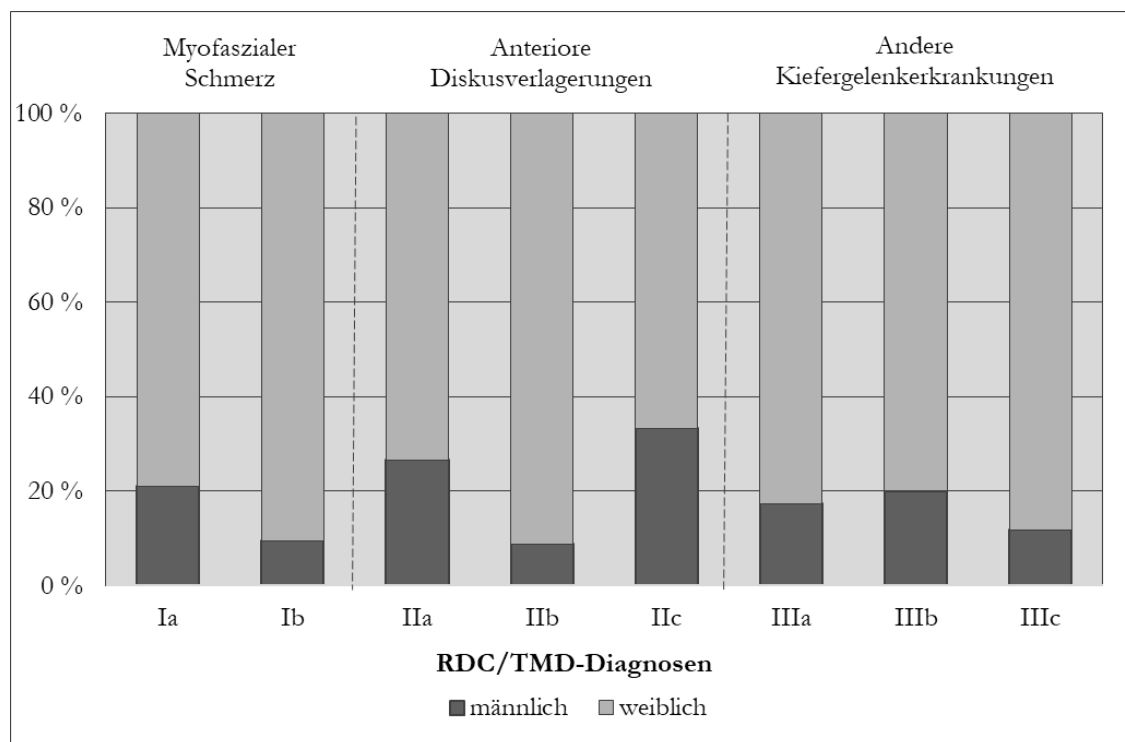


Abbildung 10: Geschlechterverteilung der RDC/TMD-Diagnosen

Neben den epidemiologischen Parametern Alter und Geschlecht bei Patient*Innen mit einer gesicherten CMD-Diagnose wurden potenzielle Korrelationen mit verschiedenen häufigen Allgemeinerkrankungen, nämlich Allergien, HKE, Nervenerkrankungen, Rheumatische Erkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen untersucht. Die vorliegenden statistischen Analysen deuteten darauf hin, dass keine der getesteten Allgemeinerkrankungen bei einer bestimmten RDC/TMD-Diagnose signifikant häufiger auftritt. Es ließ sich keine Aussage darüber treffen, ob eine bestimmte RDC/TMD-Diagnose ein prädisponierender Faktor für Allergien, HKE, Nervenerkrankungen, Rheumatische Erkrankungen oder Schilddrüsenerkrankungen ist. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 14:

Tabelle 14: Deskriptive Statistik der einzelnen Erkrankungen innerhalb der acht CMD-Diagnosegruppen mit p-Werten

Erkrankung	Wert	Myofaszialer Schmerz		Anteriore Diskusverlagerungen			Andere Kiefergelenkerkrankungen			p-Wert
		Ia	Ib	IIa	IIb	IIc	IIIa	IIIb	IIIc	
Allergien	Nein	80 (54,4 %)	10 (47,6 %)	31 (48,4 %)	15 (44,1 %)	6 (66,7 %)	13 (56,5 %)	21 (60 %)	11 (64,7 %)	0,750
	Ja	67 (45,6 %)	11 (52,4 %)	33 (51,6 %)	19 (55,9 %)	3 (33,3 %)	10 (43,5 %)	14 (40 %)	6 (35,3 %)	
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Nein	91 (61,9 %)	9 (42,9 %)	39 (60,9 %)	20 (58,8 %)	5 (55,6 %)	12 (52,2 %)	21 (60 %)	10 (58,8 %)	0,843
	Ja	56 (38,1 %)	12 (57,1 %)	25 (39,1 %)	14 (41,2 %)	4 (44,4 %)	11 (47,8 %)	14 (40 %)	7 (41,2 %)	
Nervenerkrankungen	Nein	139 (94,6 %)	20 (95,2 %)	63 (98,4 %)	31 (91,2 %)	9 (100 %)	21 (91,3 %)	34 (97,1 %)	16 (94,1 %)	0,639
	Ja	8 (5,4 %)	1 (4,8 %)	1 (1,6 %)	3 (8,8 %)	0 (0 %)	2 (8,7 %)	1 (2,9 %)	1 (5,9 %)	
Rheumatische Erkrankungen	Nein	135 (91,8 %)	17 (81 %)	58 (90,6 %)	33 (97,1 %)	8 (88,9 %)	22 (95,7 %)	30 (85,7 %)	14 (82,4 %)	0,318
	Ja	12 (8,2 %)	4 (19 %)	6 (9,4 %)	1 (2,9 %)	1 (11,1 %)	1 (4,3 %)	5 (14,3 %)	3 (17,6 %)	
Schilddrüsen-erkrankungen	Nein	99 (67,3 %)	16 (76,2 %)	53 (82,8 %)	26 (76,5 %)	7 (77,8 %)	19 (82,6 %)	23 (65,7 %)	10 (58,8 %)	0,219
	Ja	48 (32,7 %)	5 (23,8 %)	11 (17,2 %)	8 (23,5 %)	2 (22,2 %)	4 (17,4 %)	12 (34,3 %)	7 (41,2 %)	

3.3 Analyse der Allgemeinerkrankungen und der Gruppenvergleiche

In der vorliegenden Studie wurden die Prävalenzen von Allergien, HKE, Nervenerkrankungen, Rheumatischen Erkrankungen und Schilddrüsenenerkrankungen für die jeweiligen Studiengruppen ermittelt. Allergien traten bei den Studienteilnehmer*Innen der Untersuchungsgruppe mit 46,6 % signifikant häufiger auf als bei den Individuen beider Kontrollgruppen mit einer durchschnittlichen Prävalenz von 36,7 % ($p = 0,020$). Die getrennte Betrachtung beider Kontrollgruppen ergab im Vergleich zur Untersuchungsgruppe keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,067$). Die Prävalenz von HKE lag in der Untersuchungsgruppe bei 40,9 %. Der Unterschied zwischen der durchschnittlichen Prävalenz von 28,3 % für HKE beider Kontrollgruppen war signifikant ($p = 0,003$). Außerdem war der Unterschied der Prävalenz von HKE zwischen der Untersuchungsgruppe und der Kontrollgruppe I signifikant ($p = 0,001$). Nervenerkrankungen zeigten mit 4,9 % in der Untersuchungsgruppe und 7,1 % bzw. 8 % in den Kontrollgruppen I bzw. II eine niedrige Prävalenz ohne signifikante

Unterschiede. Rheumatische Erkrankungen traten bei 9,4 % der Individuen der Untersuchungsgruppe auf. In den Kontrollgruppen I bzw. II waren es 2,7 % bzw. 11,5 %. Verglichen mit der Kontrollgruppe I war der Unterschied der Prävalenz von Rheumatischen Erkrankungen signifikant ($p = 0,021$). Schilddrüsenerkrankungen zeigten in der Untersuchungsgruppe eine Prävalenz von 27,7 %. Im Vergleich dazu traten sie bei nur 10,6 % bzw. 9,7 % der Studienteilnehmer*Innen der Kontrollgruppen I bzw. II auf. Die Unterschiede der Prävalenz waren sowohl für die getrennte Betrachtung der beiden Kontrollgruppen ($p < 0,001$) als auch für die kumulierte Betrachtung der durchschnittlichen Prävalenz beider Kontrollgruppen signifikant ($p < 0,001$). Die Ergebnisse veranschaulicht die Tabelle 15:

Tabelle 15: Durchschnittsalter, Anteil weiblicher Probandinnen und Prävalenzen von Allgemeinerkrankungen für die jeweilige Studiengruppe

Studien- gruppe	Durch- schnittsalter in Jahren	Anteil weibli- cher Proban- dinnen in %	Prävalenzen von Allgemeinerkrankungen in %				
			Allergien	Herz-Kreislauf- Erkrankungen	Nerven- erkrankun- gen	Rheumati- sche Erkran- kungen	Schilddrüsen- erkrankun- gen
Untersuchungs- gruppe	49,79	80,3	46,6 ³	40,9 ^{1,3}	4,9	9,4 ¹	27,7 ^{1,2,3}
Kontroll- gruppe I	50,48	80,5	36,3	22,1	7,1	2,7	10,6
Kontroll- gruppe II	50,67	80,5	37,2	34,5	8	11,5	9,7
Kontroll- gruppe I + II	50,57	80,5	36,7	28,3	7,5	7,1	10,2

¹ Statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Untersuchungsgruppe und der Kontrollgruppe I

² Statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Untersuchungsgruppe und der Kontrollgruppe II

³ Statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Untersuchungsgruppe und den Kontrollgruppen I + II

Das Durchschnittsalter der **Studienteilnehmer*Innen mit Allergien** lag bei 49,45 Jahren. Damit bestand kein signifikanter Unterschied zum Durchschnittsalter der Studienteilnehmer*Innen, welche angaben, nicht an Allergien erkrankt zu sein ($p = 0,414$). 46,2 % der Frauen und 28,3 % der Männer gaben über alle Studiengruppen hinweg anamnestisch Allergien an. Frauen litten in der Auswertung damit häufiger an Allergien als Männer ($p < 0,001$). In der Untersuchungsgruppe gaben 163 Studienteilnehmer*Innen (46,6 %) anamnestisch Allergien an. In den Kontrollgruppen gaben 83 Studienteilnehmer*Innen (36,7 %) an, unter Allergien zu leiden (41 in Kontrollgruppe I und 42 in Kontrollgruppe II). Verglichen mit beiden Kontrollgruppen zusammen litten Patient*Innen der Untersuchungsgruppe signifikant häufiger an Allergien ($p = 0,020$). Betrachtet man jede Kontrollgruppe einzeln, war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,067$). Die Ergebnisse sind in der Tabelle 16 dargestellt:

Tabelle 16: Deskriptive Statistik und p-Wert der einzelnen Variablen für Allergien

Variable	Wert	Keine Allergie	Allergie	p-Wert
Alter (Jahre)		50,58 +/- 17,12	49,45 +/- 15,88	0,414
Geschlecht	Männlich	81 (24,5 %)	32 (13 %)	< 0,001*
	Weiblich	249 (75,5 %)	214 (87 %)	
Untersuchungs- gruppe und Kontrollgruppe I + II	Untersuchungsgruppe	187 (56,7 %)	163 (66,3 %)	0,020*
	Kontrollgruppe I + II	143 (43,3 %)	83 (33,7 %)	
Gruppe	Untersuchungsgruppe	187 (56,7 %)	163 (66,3 %)	0,067
	Kontrollgruppe I	72 (21,8 %)	41 (16,7 %)	
	Kontrollgruppe II	71 (21,5 %)	42 (17,1 %)	

* Signifikante Unterschiede

Mit dem multivariaten logistischen Regressionsmodell wurde geprüft, ob das weibliche Geschlecht ein Risiko für Allergien (Geschlecht.w) darstellt. Außerdem wurde statistisch ausgewertet, ob eine CMD-Diagnose im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen ein Risiko für Allergien darstellt (CMD.Kontrolle.Kontrolle). Die logistische Regression mit $p < 0,05$ zeigte, dass Frauen im Vergleich zu Männern ein 2,19-fach erhöhtes Risiko für Allergien hatten ($p < 0,001$). Die Kontrollgruppen hatten ein 0,66-fach geringeres Allergierisiko ($p = 0,018$). Die Ergebnisse zeigt die Tabelle 17:

Tabelle 17: Ergebnisse der logistischen Regression für Variablen $p < 0,05$ bei Allergien

Variable	Schätzung	Std. Fehler	OR	CI	p-Wert
Weibliches Geschlecht	0,7860	0,2297	2,19	[1,41 ; 3,48]	< 0,001*
Kontrollgruppe I + II	- 0,4171	0,1766	0,66	[0,47 ; 0,93]	0,018*

* Signifikante Unterschiede

Das Durchschnittsalter der **Studienteilnehmer*Innen mit HKE** lag bei 57,87 Jahren. Studienteilnehmer*Innen ohne HKE waren durchschnittlich 45,74 Jahre alt. Statistisch waren die Studienteilnehmer*Innen mit HKE signifikant älter als diejenigen ohne HKE ($p < 0,001$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern wurde nicht festgestellt ($p = 0,827$).

40,9 % der Studienteilnehmer*Innen der Untersuchungsgruppe gaben anamnestisch HKE an. In den Kontrollgruppen waren es 28,3 % der Studienteilnehmer*Innen (Kontrollgruppe I: 22,1 %, Kontrollgruppe II: 34,5 %). Die Studienteilnehmer*Innen beide Kontrollgruppen zusammen gaben im Vergleich zur Untersuchungsgruppe signifikant seltener eine HKE in der Anamnese an ($p = 0,003$). Auch die getrennte Betrachtung der Kontrollgruppen führte zu einem signifikanten Unterschied ($p = 0,001$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt:

Tabelle 18: Deskriptive Statistik und p-Wert der einzelnen Variablen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Variable	Wert	Keine Herz-Kreislauf-Erkrankung	Herz-Kreislauf-Erkrankung	p-Wert
Alter (Jahre)		45,74 +/- 16,21	57,87 +/- 14,31	< 0,001*
Geschlecht	Männlich	71 (19,2 %)	42 (20,3 %)	0,827
	Weiblich	298 (80,8 %)	165 (79,7 %)	
Untersuchungsgruppe und Kontrollgruppe I + II	Untersuchungsgruppe	207 (56,1 %)	143 (69,1 %)	0,003*
	Kontrollgruppe I + II	162 (43,9 %)	64 (30,9 %)	
Gruppe	Untersuchungsgruppe	207 (56,1 %)	143 (69,1 %)	0,001*
	Kontrollgruppe I	88 (23,8 %)	25 (12,1 %)	
	Kontrollgruppe II	74 (20,1 %)	39 (18,8 %)	

* Signifikante Unterschiede

Aus dem logistischen Regressionsmodell ging hervor, dass steigendes Alter einen Risikofaktor für HKE darstellt ($p < 0,001$). Außerdem hatten Studienteilnehmer*Innen der Kontrollgruppe I verglichen mit der Untersuchungsgruppe in dieser Studie ein 0,36-fach geringeres Risiko für HKE ($p < 0,001$). Die Ergebnisse zeigt die Tabelle 19:

Tabelle 19: Ergebnisse der logistischen Regression für Variablen $p < 0,05$ bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Variable	Schätzung	Std. Fehler	OR	CI	p-Wert
Alter (Jahre)	0,0514	0,0064	1,05	[1,04 ; 1,07]	< 0,001*
Kontrollgruppe I	- 1,0283	0,2646	0,36	[0,21 ; 0,59]	< 0,001*
Kontrollgruppe II	- 0,3981	0,2482	0,67	[0,41 ; 1,09]	0,109

* Signifikante Unterschiede

Das Durchschnittsalter der **Studienteilnehmer*Innen mit Nervenerkrankungen** lag bei 59,76 Jahren. Verglichen mit Studienteilnehmer*Innen ohne Nervenerkrankungen waren Studienteilnehmer*Innen mit Nervenerkrankungen signifikant älter ($p < 0,001$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,121$).

In der Untersuchungsgruppe gaben 4,9 % der Studienteilnehmer*Innen eine Nervenerkrankung in der Anamnese an. In den Kontrollgruppen waren es 7,5 % der Studienteilnehmer*Innen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen bestand nicht.

Das logistische Regressionsmodell ergab keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich eines Risikos von Nervenerkrankungen im Zusammenhang mit CMD. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 20 dargestellt:

Tabelle 20: Deskriptive Statistik und p-Wert der einzelnen Variablen für Nervenerkrankungen

Variable	Wert	Keine Nerven- erkrankung	Nerven- erkrankung	p-Wert
Alter (Jahre)		49,49 +/- 16,6	59,76 +/- 13,44	< 0,001*
Geschlecht	Männlich	110 (20,3 %)	3 (8,8 %)	0,121
	Weiblich	432 (79,7 %)	31 (91,2 %)	
Untersuchungs- gruppe und Kontrollgruppe I + II	Untersuchungsgruppe	333 (61,4 %)	17 (50 %)	0,207
	Kontrollgruppe I + II	209 (38,6 %)	17 (50 %)	
Gruppe	Untersuchungsgruppe	333 (61,4 %)	17 (50 %)	0,378
	Kontrollgruppe I	105 (19,4 %)	8 (23,5 %)	
	Kontrollgruppe II	104 (19,2 %)	9 (26,5 %)	

* Signifikante Unterschiede

Mit durchschnittlich 64,29 Jahren waren **Studienteilnehmer*Innen mit anamnestisch bekannten Rheumatischen Erkrankungen** signifikant älter als Studienteilnehmer*Innen ohne Rheumatische Erkrankungen ($p < 0,001$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern bestand nicht ($p = 0,451$). In der Untersuchungsgruppe gaben 9,4 % der Studienteilnehmer*Innen anamnestisch Rheumatische Erkrankungen an. In den Kontrollgruppen waren es 7,1 % (Kontrollgruppe I: 2,7 %, Kontrollgruppe II: 11,5 %). Beim separaten Vergleich der Prävalenzen für Kontrollgruppe I und Kontrollgruppe II mit der Untersuchungsgruppe war der Unterschied signifikant ($p = 0,021$). Die Ergebnisse sind in der Tabelle 21 dargestellt:

Tabelle 21: Deskriptive Statistik und p-Wert der einzelnen Variablen für Rheumatische Erkrankungen

Variable	Wert	Keine Rheumatische Erkrankung	Rheumatische Erkrankung	p-Wert
Alter (Jahre)		48,78 +/- 16,39	64,29 +/- 11,43	< 0,001*
Geschlecht	Männlich	106 (20,1 %)	7 (14,3 %)	0,451
	Weiblich	421 (79,9 %)	42 (85,7 %)	
Untersuchungs- gruppe und Kontrollgruppe I + II	Untersuchungsgruppe	317 (60,2 %)	33 (67,3 %)	0,361
	Kontrollgruppe I + II	210 (39,8 %)	16 (32,7 %)	
Gruppe	Untersuchungsgruppe	317 (60,2 %)	33 (67,3 %)	0,021*
	Kontrollgruppe I	110 (20,9 %)	3 (6,1 %)	
	Kontrollgruppe II	100 (19 %)	13 (26,5 %)	

* Signifikante Unterschiede

Das logistische Regressionsmodell ergab, dass steigendes Alter ein Risiko für eine Rheumatische Erkrankung darstellt ($p < 0,001$). Außerdem hatten die Studienteilnehmer*Innen der Kontrollgruppe I im Vergleich zur Untersuchungsgruppe in der vorliegenden Studie ein 0,62-fach geringeres Risiko für Rheumatische Erkrankungen. Die Ergebnisse zeigt die Tabelle 22:

Tabelle 22: Ergebnisse der logistischen Regression für Variablen $p < 0,05$ bei Rheumatischen Erkrankungen

Variable	Schätzung	Std. Fehler	OR	CI	p-Wert
Alter	0,0660	0,0116	1,07	[1,05 ; 1,09]	< 0,001*
Kontrollgruppe I	-13,6340	0,6210	0,26	[0,06 ; 0,75]	0,028*
Kontrollgruppe II	0,0436	0,3703	1,04	[0,49 ; 2,11]	0,906

* Signifikante Unterschiede

Mit durchschnittlich 52,97 Jahren waren **Studienteilnehmer*Innen mit anamnestisch bekannten Schilddrüsenerkrankungen** signifikant älter als Studienteilnehmer*Innen ohne Schilddrüsenerkrankungen ($p = 0,021$). 93,3 % aller angegebenen Schilddrüsenerkrankungen traten bei Frauen auf. Das weibliche Geschlecht war signifikant häufiger erkrankt als das männliche ($p < 0,001$). In der Untersuchungsgruppe lag die Prävalenz für bekannte Schilddrüsenerkrankungen mit 27,7 % signifikant höher als in den Kontrollgruppen, in denen 10,2 % der Studienteilnehmer*Innen erkrankt waren ($p < 0,001$). Die Ergebnisse sind in der Tabelle 23 dargestellt:

Tabelle 23: Deskriptive Statistik und p-Wert der einzelnen Variablen für Schilddrüsenerkrankungen

Variable	Wert	Keine Schilddrüsenerkrankung	Schilddrüsenerkrankung	p-Wert
Alter		49,34 +/- 17,02	52,97 +/- 14,62	0,021*
Geschlecht	Männlich	105 (23 %)	8 (6,7 %)	< 0,001*
	Weiblich	351 (77 %)	112 (93,3 %)	
Untersuchungsgruppe und Kontrollgruppe I + II	Untersuchungsgruppe	253 (55,5 %)	97 (80,8 %)	< 0,001*
	Kontrollgruppe I + II	203 (44,55 %)	23 (19,2 %)	
Gruppe	Untersuchungsgruppe	253 (55,5 %)	97 (80,8 %)	< 0,001*
	Kontrollgruppe I	101 (22,1 %)	12 (10 %)	
	Kontrollgruppe II	102 (22, %))	11 (9,2 %)	

* Signifikante Unterschiede

Das logistische Regressionsmodell ergab, dass steigendes Alter kein signifikantes Risiko für Schilddrüsenerkrankungen darstellt ($p = 0,061$). Frauen hatten bei der Analyse im Vergleich zu Männern ein 4,19-fach erhöhtes Risiko für Schilddrüsenerkrankungen ($p < 0,001$). Die

Kontrollgruppe I hatte ein 0,29-fach geringeres und die Kontrollgruppe II ein 0,26-fach geringeres Risiko für Schilddrüsenerkrankungen als die Untersuchungsgruppe ($p < 0,001$). Die Ergebnisse zeigt die Tabelle 24:

Tabelle 24: Ergebnisse der logistischen Regression für Variablen $p < 0,05$ bei Schilddrüsenerkrankungen

Variable	Schätzung	Std. Fehler	OR	CI	p-Wert
Alter	0,0126	0,0067	1,01	[1 ; 1,03]	0,061
Weibliches Geschlecht	1,4320	0,3882	4,19	[2,07 ; 9,67]	< 0,001*
Kontrollgruppe I	- 1,2228	0,3319	0,29	[0,15 ; 0,55]	< 0,001*
Kontrollgruppe II	-13,2890	0,3439	0,26	[0,13 ; 0,5]	< 0,001*

* Signifikante Unterschiede

4 Diskussion

4.1 Diskussion des Studiendesigns

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, potenzielle Risikofaktoren für die jeweiligen Studiengruppen (Untersuchungsgruppe = CMD-Patient*Innen, Kontrollgruppe I = Parodontitis-Patient*Innen und Kontrollgruppe II = „Gesunde“) aufzudecken. Hierzu wurde eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt.

Fall-Kontroll-Studien zählen zu den epidemiologischen Studien. Sie werden retrospektiv erhoben und weisen sowohl Stärken als auch Schwächen im Vergleich zu prospektiven Kohortenstudien auf (Dey et al. 2020; Petrie et al. 2002; Schulz und Grimes 2002). Bei der prospektiven Kohortenstudie werden die Proband*Innen vor Studienbeginn anhand ihrer Merkmale in verschiedene Risikogruppen eingeteilt. Im Verlauf der Studie werden über den vorher festgelegten Beobachtungszeitraum sämtliche Statusänderungen aufgezeichnet. So kann das relative Risiko nach Abschluss der Studie ermittelt werden. Prospektive Kohortenstudien sind zeitaufwendig und kostenintensiv, sodass sie sich nicht als orientierende Untersuchungen eignen (Dijkers 2009; Klug et al. 2004). Die Fall-Kontroll-Studie vergleicht Individuen, die eine bestimmtes Merkmal aufweisen, mit Individuen ohne dieses Merkmal. Für die Gruppen wird untersucht, ob es eine Korrelation zwischen Risikofaktoren und dem Auftreten des Merkmals bzw. der Erkrankung gibt (Noordzij et al. 2009; Pandis 2014a; Weiß 2019). Die Stärke des Studiendesigns liegt unter anderem darin, dass auf bereits bestehende Daten zurückgegriffen werden kann, was eine Durchführung mit geringeren zeitlichen und monetären Ressourcen ermöglicht. Daraus ergibt sich allerdings die Problematik, dass lückenhafte Informationen zu einer verminderten Aussagekraft der Studie führen können (Melamed und Robinson 2019; van Stralen et al. 2010).

Für die vorliegende Untersuchung wurde der Aufbau einer Fall-Kontroll-Studie gewählt, um eine hohe Anzahl von Risikofaktoren gleichzeitig untersuchen zu können (Munnangi und Boktor 2021; Vandenbroucke 2008). Sie sollte als orientierende Untersuchung dienen, um die Allgemeinerkrankungen, die Patient*Innen in der zahnärztlichen Praxis häufig aufweisen, spezifischen CMD-Diagnosen des orofazialen Systems zuzuordnen. Eine potenzielle Limitation dieses Studiendesigns stellt die Verzerrung der Studie durch die Auswahl der Stichproben, der sogenannte Selektionsbias, dar (Pandis 2014b; Röhrig et al. 2009). Aus diesem Grund erfolgte die Auswahl der Individuen für die Untersuchungsgruppe in der vorliegenden Studie randomisiert. Dafür wurden alle Akten von Patient*Innen gesichtet, die sich zwischen 2010 und 2015 in Behandlung oder Diagnostik der CMD-Sprechstunde der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik der UMG befanden. Entscheidend war, dass die Untersuchungsgruppe hinsichtlich der untersuchten Erkrankung eine homogene Gruppe bildete (Martínez et al. 2019; Schulz 2006). Im Vorfeld der Datenerhebung wurden daher genaue Kriterien für den Ein- und Ausschluss der Patient*Innen in die Untersuchungsgruppe definiert. Nach

Ausschluss der Patient*Innen, welche die geforderten Kriterien nicht erfüllten, ergab sich ein Stichprobenumfang von $n = 350$. Der Stichprobenumfang der vorliegenden Untersuchung entsprach den Fallzahlen vergleichbar aufgebauter Fall-Kontroll-Studien in der CMD-Forschung oder übersteigt diese, wie Tabelle 25 zeigt:

Tabelle 25: Stichprobenumfang anderer Fall-Kontroll-Studien

Studie (Jahr)	Fälle	Kontrollen	Zeitraum	Matching
Almoznino (2019)	192	99	2011 – 2013	Alter und Geschlecht
Chen (2013)	159	131	2005 – 2009	Nur Frauen
Ferrando (2004)	89	100	6 Monate	Alter und Geschlecht
Fredricson (2018)	146	151	2007 – 2013	Alter und Geschlecht
John (2002)	154	120	Keine Angabe	Nein
Khayat (2021)	345	149	2016 – 2018	Nein
Leketas (2017)	260	260	2014 – 2016	Nein
Poveda-Roda (2012)	162	119	2008 – 2009	Alter und Geschlecht
Reissmann (2014)	320	888	1997 – 2004	Nein
Sanders (2012)	166	133	2005 – 2009	Nur Frauen

Basierend auf (Almoznino et al. 2019; Chen et al. 2013; Ferrando et al. 2004; Fredricson et al. 2018; John et al. 2002; Khayat et al. 2021; Leketas et al. 2017; Poveda-Roda et al. 2012; Reissmann et al. 2014; Sanders et al. 2012)

Der Untersuchungsgruppe, die aus CMD-Patient*Innen bestand, wurden zwei Kontrollgruppen gegenübergestellt. Die Kontrollgruppe I repräsentierte Patient*Innen mit Parodontitis. Die Individuen der Kontrollgruppe II litten weder an CMD noch an Parodontitis und wurden als „Gesund“ definiert. Ziel des Studiendesigns mit zwei Kontrollgruppen war es, eine höhere Aussagekraft der Studienergebnisse zu erreichen (Mann 2003; Perillo 1993; Yoon et al. 2011). Durch multiple Kontrollen können potenzielle Bias wie Recall-Bias bei der Analyse berücksichtigt werden (Gordis 2014; le Cessie et al. 2008). Gold und Kolleg*Innen (1979) nutzten ein ähnliches Studiendesign, um mögliche ätiologische Risikofaktoren für Hirntumore bei Kindern zu erforschen. Potenzielle Nachteile könnten inkonsistente Ergebnisse für die verschiedenen Kontrollgruppen mit der Folge einer komplexen Datenanalyse sowie der steigende Zeit- und Ressourcenaufwand sein (Pomp et al. 2010; Rothman et al. 2008).

Die Auswahl der Individuen für die Kontrollgruppen erfolgte nicht randomisiert. Das sogenannte Matching kann zur Erhöhung der Effizienz der Studie führen, sofern es sich bei den Matching-Parametern um Störfaktoren handelt, die durch das Vorgehen kontrolliert werden sollen (Setia 2016; Wacholder et al. 1992). Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass CMD bei Frauen des mittleren Alters prädominant ist, sodass Alter und Geschlecht in der vorliegenden Untersuchung als potenzielle Störfaktoren definiert wurden (Bueno et al. 2018;

Robinson et al. 2020; Warren und Fried 2001). Die Zusammensetzung der beiden Kontrollgruppen wurde aus diesem Grund so gewählt, dass Alters- und Geschlechterverteilung mit der Untersuchungsgruppe übereinstimmen. Dieses Vorgehen führt zwar dazu, dass nicht die gesamte Population repräsentiert wird, jedoch gewährleistet es die Vergleichbarkeit von Untersuchungs- und Kontrollgruppen (Kunz et al. 2007; Mellis 2020). Das Matching zwischen der Untersuchungsgruppe und Kontrollgruppen hinsichtlich der Alters- und Geschlechterverteilung ist bei Fall-Kontroll-Studien ein Standardprozedere und findet häufig Anwendung (Cha 2015; El-Muzaini et al. 2020; Irinakis et al. 2020; Mansournia et al. 2018; Singh et al. 2013).

Der Stichprobenumfang der Kontrollgruppen wurde in der vorliegenden Studie mittels einer Fallzahlanalyse ermittelt. Das Ziel der Fallzahlanalyse war es, einen adäquaten Stichprobenumfang für die Kontrollgruppen zu ermitteln, um repräsentative Ergebnisse zu erhalten. Dabei wurde das Signifikanzniveau wie üblich auf $\alpha = 5\%$ und die Power auf 80% festgelegt (Pourhoseingholi et al. 2013; Suresh und Chandrashekara 2012). Vorläufige Ergebnisse der Untersuchungsgruppe zeigten eine auffällige Differenz bezüglich des Auftretens einer Schilddrüsenerkrankung verglichen mit der durchschnittlich erwarteten Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen (Voigt et al. 2011). Die Fallzahlanalyse auf dieser Datenbasis ergab einen Stichprobenumfang von jeweils $n = 113$ für die beiden Kontrollgruppen.

Bei sorgfältiger Planung und Auswahl der Stichproben bieten Fall-Kontroll-Studien eine schnelle und ressourcenschonende Möglichkeit, orientierende Untersuchungen durchzuführen (Fletcher 2010; Sessler und Imrey 2015). Die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung konnte mit dem gewählten Studiendesign suffizient beantwortet werden, da Fall-Kontroll-Studien allgemein dazu dienen, Hypothesen für aufwendigere Studien aufzustellen (Dreier M et al. 2012; Mann 2003). Die Auswahl der Stichproben sowie der Stichprobenumfang der untersuchten Gruppen entsprechen den wissenschaftlichen Standards, sodass die Ergebnisse als robust und repräsentativ angesehen werden können.

4.2 Diskussion der Datenerhebung

Die Art der Datenerhebung wissenschaftlicher Studien wird durch das Studiendesign determiniert (Diehl und Bock 2021; Röhrig et al. 2009; Rosenbaum 2005). Fall-Kontroll-Studien sind als Beobachtungsstudien definiert, die auf bereits erhobene Daten zurückgreifen. Der retrospektive Charakter kann dazu führen, dass benötigte Informationen unvollständig sind oder dass eine fehlerhafte Interpretation erfolgt, da sie ursprünglich nicht zu Studienzwecken generiert wurden (Manja und Lakshminrusimha 2014; Talari und Goyal 2020). Mit dem Ziel bei einem retrospektiven Studiendesign aussagekräftige Daten zu erhalten, ist es essenziell, die Ein- und Ausschlusskriterien für alle Studienteilnehmer*Innen zu definieren und wissenschaftlich erprobte Standardverfahren beim Auswahlverfahren einzusetzen (Bonita et al. 2013; DGEpi 2018; Kreienbrock et al. 2012).

Die Daten der vorliegenden Studie wurden anhand von Patient*Innenakten aus der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der UMG analysiert. Ausgewählt wurden nur Akten, bei denen die Dokumentation der Untersuchung auf standardisierten Befundbögen erfolgte. Dabei handelte es sich um Daten, die nicht gezielt für den Studienzweck erhoben wurden. Außerdem wussten weder die Behandler*Innen noch die Studienteilnehmer*Innen, dass die Daten späteren Studienzwecken dienen würden. Neben den bereits genannten Nachteilen ergab sich daraus der Vorteil, dass das Risiko einer Über- oder Untererfassung von Befunden verringert wurde, da gezielte Befragungen zu subjektiven Daten hinsichtlich der untersuchten Erkrankung und so zur Datenverzerrung führen könnten (Mann 2003; Song und Chung 2010). Die in der vorliegenden Untersuchung angewandten standardisierten Verfahren als Grundlage der Datenbasis minimierten das Risiko subjektiver Befunde sowie Diagnosen und erhöhten somit sowohl die Objektivität, die Validität als auch die Reliabilität der Daten (Jansen et al. 2005; Manchikanti et al. 2009). Da potenzielle Bias in retrospektiven Studien nie vollständig auszuschließen sind, fanden in der vorliegenden Untersuchung präzise definierte Studienprotokolle Anwendung, um konsistente Ergebnisse zu erhalten (Dunn et al. 2003; Pannucci und Wilkins 2010).

4.2.1 Untersuchungsgruppe

Die Studienteilnehmer*Innen der Untersuchungsgruppe mussten per Definition eine RDC/TMD-Diagnose aufweisen, die Individuen der beiden Kontrollgruppen mussten frei von CMD-Symptomen sein. Zur Feststellung von CMD-Symptomen wurden die Ergebnisse der klinischen Funktionsanalyse ausgewertet, die im Funktionsstatus der DGFDT/DGZMK (DGFDT 2012) dokumentiert wurden. Die klinische Funktionsanalyse gibt klare Algorithmen vor, anhand derer somatische CMD-Befunde objektiv erhoben werden können (Ahlers et al. 2003a; Schierz 2017; Wiesner 2010). Dieses Vorgehen gilt als Standarddiagnostik für die Detektion von CMD-Symptomen im klinischen Alltag und ermöglicht die Reproduzierbarkeit der Befunderhebung, auch wenn die Untersuchung von unterschiedlichen Behandler*Innen durchgeführt wurde (Beaumont et al. 2020; Dahlström et al. 1994; Dworkin et al. 1990a; Schmitter et al. 2005b; Tschernitschek 2016). In der vorliegenden Studie dienten die dokumentierten Befunde der Funktionsstatus der DGFDT/DGZMK (2012) als Grundlage für die Diagnosestellung nach den RDC/TMD-Algorithmen (Dworkin und LeResche 1992).

Unter den verschiedenen Klassifikationsschemata ist die RDC/TMD-Klassifikation, die primär für die klinische sowie für die epidemiologische Forschung entwickelt wurde, am weitesten verbreitet und am besten untersucht (Bai et al. 2021; Campi et al. 2020; Dworkin und LeResche 1992; Hasanain et al. 2009; Memmedova et al. 2021). Die RDC/TMD-Klassifikation unterteilt in somatische (Achse I) und psychosomatische (Achse II) Diagnosen, wobei sich diese nicht gegenseitig ausschließen (de La Torre Canales et al. 2018; Jeremic-Knezevic et al. 2021; Pigozzi et al. 2021). Die Achse-II-Symptomatiken stellen Nebenbefunde dar, deren definitive Diagnostik und Therapie nicht in den Bereich der Zahnmedizin

fallen, sondern von Spezialist*Innen auf dem entsprechenden Fachgebiet durchgeführt werden (Dworkin und LeResche 1992; Garrigós-Pedron et al. 2019; Kotiranta et al. 2014; Manfredini et al. 2007). Daher wurden in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich die somatischen Achse-I-Diagnosen analysiert.

Eine Studienreihe befasste sich mit der Validität der RDC/TMD-Klassifikation (Anderson et al. 2010; Look et al. 2010b; Ohrbach et al. 2010b; Schiffman et al. 2010a; Schiffman et al. 2010b; Truelove et al. 2010). Dabei wurde unter anderem Kappa (K) für die Reliabilität der Diagnosefindung ermittelt (Look et al. 2010b). Eine sehr gute Reliabilität zeigte die Diagnose „Myofaszialer Schmerz“ (Diagnose I a + I b) ohne Unterscheidung in die Subdiagnosen (K = 0,84). Eine gute Reliabilität wurde für die gängigen Diagnosen I a (K = 0,62), I b (K = 0,58), II a (K = 0,63), III a (K = 0,55) und III a + III b (K = 0,59) festgestellt. Seltene Diagnosen II c (K = 0,31), III b (K = 0,40), III c (K = 0,43), III b + III c (K = 0,39) zeigten mit Ausnahme von II b (K = 0,62) eine geringe Reliabilität (Look et al. 2010b). Die Validität der RDC/TMD-Klassifikation wurde in einer weiteren Studie untersucht (Truelove et al. 2010). Die angestrebte Sensitivität betrug 0,70 und die angestrebte Spezifität betrug 0,95. Die Untersuchung wurde von fachfremden Untersucher*Innen durchgeführt, die zuvor lediglich in die RDC/TMD eingewiesen wurden. Die Diagnose „Myofaszialer Schmerz“ erreichte eine Sensitivität von 0,87 und eine Spezifität von 0,98. Die Diagnose „ADV“ erreichte eine Sensitivität von 0,36 und eine Spezifität von 0,94. Andere Kiefergelenkerkrankungen wurden mit einer Sensitivität von 0,15 bis 0,57 und einer Spezifität von 0,93 bis 0,99 festgestellt (Truelove et al. 2010).

Die RDC/TMD-Klassifikation eignet sich demnach für die Diagnostik von Myofaszialen Schmerzen, aber nur bedingt für die Diagnostik von ADV mit Reposition, ADV ohne Reposition mit eingeschränkter Kieferöffnung und Arthralgien (Barclay et al. 1999; Look et al. 2010b; Tognini et al. 2004). Eine Begründung könnte darin liegen, dass Untersucher*Innen in der Erfassung häufiger Diagnosen geübter sind (Look et al. 2010b; Schmitter et al. 2005b). Seltenerer CMD-Diagnosen sind schwieriger zu differenzieren und benötigen in vielen Fällen eine bildgebende Diagnostik (Anderson et al. 2010; Eriksen et al. 2020; Limchaichana et al. 2007; Schiffman et al. 2010b). Die Bildgebung könnte sich beispielsweise an die RDC/TMD-Diagnostik anschließen, wenn diese für die vorläufige Diagnose eine geringe Sensitivität aufweist und durch die bildgebende Diagnostik ein Mehrwert mit therapeutischer Konsequenz zu erwarten ist (Ferreira LA et al. 2016; Galhardo et al. 2013; Park et al. 2012; Talmaceanu et al. 2018). Im klinischen Alltag zählt sie somit aufgrund der zusätzlichen Belastung der Patient*Innen sowie aufgrund des hohen Aufwandes nicht zur Standarddiagnostik (Petersson 2010; Wu M et al. 2021).

Aufgrund der genannten Schwächen der RDC/TMD-Klassifikation wurde diese überarbeitet (Ohrbach und Dworkin 2016). Im Jahr 2014 erschien die modifizierte DC/TMD-Klassifikation, die sich unter Erhalt des dualen Achsensystems nicht nur in den Diagnosen, sondern auch in der Diagnosekaskade von ihrem Vorgänger unterscheidet (Schiffman und

Ohrbach 2016b; Schiffman et al. 2014; Türp 2014). Steenks und Kolleg*Innen (2018) evaluierten in einer Untersuchung die neuen DC/TMD-Kriterien mit dem Ergebnis, dass Reliabilität und Validität im Vergleich zur RDC/TMD-Klassifikation verbessert sind, eine uneingeschränkte Applikation im klinischen Alltag jedoch nicht zu empfehlen ist, da einige Kriterien noch überarbeitet werden würden. Asendorf und Kolleg*Innen (2021) attestierten den neuen Kriterien eine sehr gute Reliabilität und empfehlen sie für wissenschaftliche und klinische Untersuchungen. In der vorliegenden Studie wurde die CMD-Diagnosen nach den RDC/TMD-Algorithmen gestellt, da die deutsche Version erst im Jahr 2019 erschien (Asendorf et al. 2018). Vorteile der RDC/TMD-Klassifikation liegen nach Türp und Kolleg*Innen (2006) unter anderem im standardisierten Vorgehen, in der Nachvollziehbarkeit der Diagnosestellung und somit in der Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Behandler*Innen sowie in der internationalen Akzeptanz. Für zukünftige Studien sollte jedoch die DC/TMD-Klassifikation Anwendung finden, da sie eine höhere Reliabilität, Validität und Vergleichbarkeit gewährleistet als die RDC/TMD-Klassifikation (Goyal et al. 2020; Kapos et al. 2020; List und Jensen 2017).

Abweichend zur Datenerhebung in anderen Studien wurde in der vorliegenden Untersuchung pro Studienteilnehmer*In nur eine RDC/TMD-Diagnose auf Basis des *Chief complaints* gestellt (Huang et al. 2002; Manfredini et al. 2012). Dieses beschwerdeorientierte Vorgehen wurde gewählt, um keine falsch-positiven Zufallsbefunde in die Studie aufzunehmen, eine Überdiagnostik zu vermeiden und um bei der relativ geringen Fallzahl eine aussagekräftige statistische Datenanalyse zu ermöglichen (Ahlers und Jakstat 2011a; Rantala et al. 2003). Analog zur vorliegenden Untersuchung erhoben Bertoli und Kolleg*Innen (2018) in ihrer Studie zur Prävalenz von CMD bei Jugendlichen für jede*n Studienteilnehmer*In mit CMD eine RDC/TMD-Diagnose. Nachteilig an diesem Prozedere ist, dass eine Vergleichbarkeit mit Studien limitiert ist, bei denen mehr als eine CMD-Diagnose pro Studienteilnehmer*In gestellt wurde (Dougall et al. 2012; Lora et al. 2016; Manfredini et al. 2010; Progiante et al. 2015; Rener-Sitar et al. 2016). Außerdem ist eine Verzerrung der diagnosespezifischen Ergebnisse möglich, da Patient*Innen durch die RDC/TMD-Algorithmen unabhängig von den *Chief complaints* mehrere Diagnosen erhalten können (Souza et al. 2021; Yap et al. 2003).

4.2.2 Kontrollgruppen

Individuen, bei denen im klinischen Funktionsstatus der DGFDT/DGZMK (2012) keine CMD-Symptome vorlagen und bei denen die drei RDC/TMD-Diagnosealgorithmen (Dworkin und LeResche 1992) jeweils zum Ergebnis „keine CMD“ führten, erfüllten ein Einschlusskriterium potenzieller Kontrollen. Rauch und Kolleg*Innen (2021) publizierten eine Studie mit der Hypothese, dass bei einem relevanten Anteil von Patient*Innen mit CMD-Symptomen keine Achse-I-Diagnose nach RDC/TMD gestellt werden könne. Die Autoren vermuteten die Begründung dafür unter anderem in psychologischen Faktoren. In der vorliegenden Studie hätte die ausschließliche Anwendung der RDC/TMD-

Diagnosealgorithmen zur Feststellung einer CMD demnach die Konsequenz einer Verzerrung der Studienergebnisse, da Patient*Innen ohne RDC/TMD-Diagnose trotzdem positive CMD-Befunde aufweisen könnten (Peck et al. 2014). Aus diesem Grund mussten die Studienteilnehmer*Innen der Kontrollgruppen zusätzlich frei von CMD-Symptomen sein.

Mit dem Ziel zwei Kontrollgruppen (Kontrollgruppe I = Parodontitis; Kontrollgruppe II = „Gesund“) bilden zu können, wurden die parodontalen Befunde der Studienteilnehmer*Innen ausgewertet. Um die Einschlusskriterien der beiden Kontrollgruppen zu erfüllen, mussten neben dem klinischen Funktionsstatus der DGFDT/DGZMK (2012) für alle Zähne eine dokumentierte Messung der parodontalen Taschen (sechs Messstellen pro Zahn) sowie der BOP vorliegen (Eickholz 2021; Hefti 1997; Kingman et al. 2008; Müller 2012). Diese exakte Vorgehensweise führte zu reproduzierbaren Ergebnissen und stellte in Kombination mit der Erhebung des BOP für die Routinediagnostik einer Parodontitis ein wissenschaftlich geeignetes Instrument dar (Armitage 1996, 2003; Eke et al. 2015; Institut der Deutschen Zahnärzte 2016; Joss et al. 1994). Definitionsgemäß liegt eine Parodontitis bei $TST \geq 3,5$ mm in Kombination mit einem positiven BOP vor (Deutsche Gesellschaft für Parodontologie 2011; Holtfreter et al. 2010; Lang et al. 1986; Savage et al. 2009). In wissenschaftlichen Untersuchungen werden TST und BOP standardmäßig zur Parodontitisdiagnostik herangezogen (Andriankaja et al. 2018; Meynardi et al. 2016; Velidandla et al. 2019; Zimmermann et al. 2015). Analog dazu wurden in der vorliegenden Studie die Proband*Innen auf Basis der erhobenen Befunde der jeweiligen Kontrollgruppe zugeordnet. Ergab die Auswertung eine $TST > 3,5$ mm in Kombination mit einem positiven BOP, erfolgte die Aufnahme in die Kontrollgruppe I. Eine $TST > 3,5$ mm mit negativem BOP führte zum Studienausschluss (keine aktive Parodontitis). Die Studienteilnehmer*Innen der Kontrollgruppe II durften keine $TST \geq 3$ mm unabhängig vom BOP aufweisen. Ziel der Vorgehensweise war es, „gesunde“ Proband*Innen anhand von wissenschaftlich anerkannten Kriterien sicher von Parodontitispatient*Innen zu unterscheiden (Charalampakis et al. 2013; Huang et al. 2016; Matuliene et al. 2008; Müller Campanile et al. 2019). Dadurch, dass Individuen mit einer inaktiven Parodontitis aus der Studie ausgeschlossen wurden, ist davon auszugehen, dass die Studienteilnehmer*Innen der Kontrollgruppe II keine Parodontitispatient*Innen waren (de Wet et al. 2018; Gonzalez et al. 2015; Lang und Bartold 2018). Kritisch zu beurteilen ist jedoch, dass für die Kontrollgruppe I weder Schwere noch Ausmaß der Parodontitis erhoben wurden (Gil-Montoya et al. 2015; Sfreddo et al. 2017; Tonetti et al. 2018). Die Rekrutierung einer homogenen Kontrollgruppe I hinsichtlich dieser Kriterien war aufgrund des hohen Aufwands sowie aufgrund begrenzter Ressourcen nicht möglich. Dennoch eignete sich in der vorliegenden Untersuchung das standardisierte Prozedere bei der Datenerhebung dazu, die Individuen mittels wissenschaftlich anerkannter Kriterien einer der beiden Kontrollgruppen zuzuordnen (Esteves Lima et al. 2013; Siqueira et al. 2008; Xie et al. 2013).

4.2.3 Allgemeinerkrankungen

Für alle untersuchten Gruppen wurden die Daten zu den Allgemeinerkrankungen mittels eines ausgefüllten Anamnesebogens erhoben. Die Erhebung der allgemeinen Anamnese vor jeder zahnärztlichen Untersuchung ist obligat (Füeßl und Middeke 2010; Grüne 2007). Sie dient dazu Risikopatient*Innen zu identifizieren, Konsequenzen für die Untersuchung sowie Behandlung abzuleiten und die Patient*Innen somit vor vermeidbaren Behandlungszwischenfällen zu schützen (Chandler-Gutierrez et al. 2004; de Jong et al. 1991; Maryam et al. 2015; Smeets et al. 1998). Limitationen bei der Auswertung der Daten der Anamnesen sind der Tatsache geschuldet, dass es sich dabei um eine Selbstauskunft der Patient*Innen handelt (Folwaczny 2000; Xie und Wang 2020). Dies kann dazu führen, dass die Angaben zum allgemeinen Gesundheitsstatus unvollständig oder fehlerhaft sind (Onur und Velamuri 2018; Smith et al. 2008). Die Selbstauskunft beinhaltet jedoch auch die Auskunft über die aktuelle Medikation. Die Angaben zum allgemeinen Gesundheitszustand können so durch die Angaben der aktuellen Medikation auf Plausibilität geprüft werden, um eine höhere Validität der Daten zu erreichen (Colditz et al. 1986).

Das Ziel der Studie war es nicht, bisher unbekannte Vorerkrankungen aufzudecken, sondern herauszufinden, ob bekannte Allgemeinerkrankungen einen Risikofaktor für die untersuchten Gruppen darstellen. Dazu eignete sich die Auswertung der Anamnesebögen, zumal die Selbstauskunft mittels Fragebögen häufig die Datenbasis von wissenschaftlichen Studien bildet (Cepeda et al. 2020; Colditz et al. 1986; de Jong et al. 1997; Fernández-Feijoo et al. 2012; Filho et al. 2020; Sanders et al. 2013).

Die einfache, schnelle und kostengünstige Erhebung retrospektiver Daten konkurriert mit einem möglichen Fehlen essenzieller Informationen (Bosdriesz et al. 2020; Mann 2003; Talari und Goyal 2020; Weiß 2019). Aus diesem Grund muss die Datenbasis sorgfältig ausgewählt werden (Sedgwick 2015; Tenny et al. 2022). Standardisierte Untersuchungsmethoden und Dokumentationsbögen erhöhen dabei die Validität, die Reliabilität sowie die Objektivität der Daten (Saczynski et al. 2013; Schöne et al. 2017). Dieser Grundsatz des wissenschaftlichen Arbeitens wurde in der vorliegenden Studie verfolgt. Die Daten wurden für alle Gruppen in gleicher Art und Weise erhoben, sodass eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erwarten war.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Diskussion der Untersuchungsgruppe

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte unter anderem die Hypothese überprüft werden, dass das weibliche Geschlecht beim Auftreten von CMD prädominant ist und dass bestimmte CMD-Diagnosen mit dem Alter oder dem Geschlecht der Studienteilnehmer*Innen assoziiert sind.

Die Ergebnisse der Analyse der Untersuchungsgruppe bestätigten grundsätzlich die in der Literatur beschriebenen epidemiologischen Aspekte von CMD. Frühere Studien beschreiben einen Altersgipfel für das Auftreten von CMD-Symptomen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (Gauer und Semidey 2015; Manfredini et al. 2011; Yap et al. 2003). Allerdings lassen neuere Untersuchungen darauf schließen, dass ein zweiter Altersgipfel für CMD-Symptome zwischen dem 45. und 64. Lebensjahr existiert (Lora et al. 2016; Lövgren et al. 2016; Maixner et al. 2016; Rauch et al. 2021; Yadav et al. 2018). Analog zu den Ergebnissen der Literatur gab es in der vorliegenden Studie zwei Altersgipfel für CMD beim weiblichen Geschlecht. Der erste lag bei den 25 – 34-Jährigen, die höchste CMD-Prävalenz hatte die Gruppe der 45 – 64-Jährigen. Schmid-Schwab und Kolleg*Innen (2013) ermittelten für das weibliche Geschlecht die höchste CMD-Prävalenz sowohl für die Gruppe der unter 25-Jährigen als auch für die Gruppe der 45 – 64-Jährigen. Die Abweichung der CMD-Prävalenz in der Gruppe der unter 25-Jährigen könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei Schmid-Schwab und Kolleg*Innen (2013) auch Kinder und Jugendliche unter 17 Jahren in die Datenerhebung eingeschlossen wurden. In unterschiedlichen altersspezifischen Einschlusskriterien begründen sich ebenfalls potenziell abweichende Ergebnisse bezüglich des Durchschnittsalters von CMD-Patient*Innen in verschiedenen Untersuchungen, wie Tabelle 26 zeigt. Das Durchschnittsalter der Untersuchungsgruppe lag in der vorliegenden Studie bei 49,79 +/- 16,15 Jahren mit einer Altersspanne von 17 bis 88 Jahren.

Tabelle 26: Studienvergleich Durchschnittsalter von CMD-Patient*Innen

Studie (Jahr)	Altersspanne (Jahre)	Durchschnittsalter (Jahre)
Almoznino (2019)	18 – 30	21,22 +/- 4,01
Chaurasia (2020)	6 – 80	42,04 +/- 16,87
Chen (2012)	18 – 60	36,3 +/- 12,3
Schmid-Schwab (2013)	12 – 96	40,5 +/- 16
Sierwald (2015)	Alle Altersgruppen	41,4 +/- 6,3
Vivaldi (2018)	18 – 75	44,14 +/- 15,85

Basierend auf (Almoznino et al. 2019; Chaurasia et al. 2020; Chen et al. 2012; Schmid-Schwab et al. 2013; Sierwald et al. 2015; Vivaldi et al. 2018)

Vrbanović und Kolleg*Innen (2021) stellten fest, dass weibliche CMD-Patientinnen in der Datenanalyse mit durchschnittlich 35,34 +/- 17,12 Jahren signifikant älter waren als männliche CMD-Patienten mit durchschnittlich 27,13 +/- 12,39 Jahren. In Übereinstimmung dazu waren die weiblichen CMD-Patient*Innen in der vorliegenden Studie signifikant älter als männliche CMD-Patienten (weiblich: 50,73 +/- 15,59 Jahre, männlich 45,94 +/- 17,85 Jahre).

Die Ergebnisse der Geschlechterverteilung der Untersuchungsgruppe konnten die Hypothese bestätigen, dass das weibliche Geschlecht bei CMD prädominant ist. Frauen erhielten

in der vorliegenden Untersuchung mit 80,3 % deutlich häufiger eine CMD-Diagnose als Männer mit 19,7 %. Dies steht in Übereinstimmung mit der Literatur, wie Tabelle 27 zeigt:

Tabelle 27: Studienvergleich Geschlechterverteilung bei CMD-Patient*Innen

Studie (Jahr)	CMD-Patient*Innen (n)	Männlich (%)	Weiblich (%)
Ferreira (2016)	1000	17,7	82,3
Manfredini (2006)	377	26,8	73,2
Martínez (2013)	78	20,5	79,5
Osiewicz (2018)	151	20	80
Poveda-Roda (2012)	162	11,1	88,9
Rauch (2021)	669	31,3	68,7
Ujin Yap (2021)	692	19,2	80,8
Vrbanović (2021)	304	17,8	82,2
Winocur (2009)	298	22	78
Yap (2003)	191	23,7	72,3

Basierend auf (Ferreira CL et al. 2016; Manfredini et al. 2006; Martínez et al. 2013; Osiewicz et al. 2018; Poveda-Roda et al. 2012; Rauch et al. 2021; Ujin Yap et al. 2021; Vrbanović et al. 2021; Winocur et al. 2009; Yap et al. 2003)

Bueno und Kolleg*Innen (2018) stellten in einem systematischen Review fest, dass Frauen ein doppelt so hohes Risiko haben CMD zu entwickeln wie Männer, wenngleich die Prädominanz des weiblichen Geschlechts nicht für alle Diagnosegruppen gleich stark ausgeprägt zu sein scheint. Korrespondierend zu den Ergebnissen von Bueno und Kolleg*Innen (2018) wurde in der vorliegenden Studie untersucht, ob das Geschlecht einen Einfluss auf die Art der CMD-Diagnose nach der RDC/TMD-Klassifikation hat. Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden, die Auswertung ergab keine signifikanten Ergebnisse. Der Pathomechanismus für die Dominanz von CMD bei weiblichen Patientinnen des mittleren Alters wurde in Publikationen analysiert, ist jedoch nicht abschließend erforscht (Bereiter et al. 2019; Cairns 2010; Fichera et al. 2020; Lee et al. 2019). Diskutiert wurden neben dem Einfluss von hormonellen, kulturellen und sozialen Faktoren auch ein höheres arbeitsbedingtes Stresslevel bei Frauen, ein Unterschied in der Schmerzempfindlichkeit sowie ein Unterschied im Verhalten bei der Inanspruchnahme medizinischer Dienstleistungen (Bueno et al. 2018; Cepeda und Carr 2003; Henry et al. 2008; Landi et al. 2005; LeResche et al. 1997; LeResche et al. 2003; Martin 2009; Niessen et al. 2013; Racine et al. 2012; Schmid-Schwap et al. 2013; Theorell et al. 2015; Turner et al. 2011; Vilanova et al. 2015).

Zusätzlich zur Untersuchung der Korrelationen zu Alter und Geschlecht wurde die Verteilung der CMD-Diagnosen per se nach der RDC/TMD-Klassifikation analysiert. Analog zu den Daten der Literatur waren Myofasziale Schmerzen in der vorliegenden Untersuchung mit 48 % die häufigste Diagnose, wobei eine eingeschränkte Kieferöffnung ≤ 40 mm nur bei

6 % der Patient*Innen auftrat (Ballegaard et al. 2008; Dougall et al. 2012; Loster et al. 2017). Tabelle 28 zeigt eine Übersicht der Verteilung von RDC/TMD-Diagnosen in vorangegangenen Studien:

Tabelle 28: Studienvergleich RDC/TMD-Diagnosen

Studie (Jahr)	CMD-Patient*Innen (n)	Anteil CMD-Diagnose (%)							
		Myofaszialer Schmerz		Anteriore Diskusverlagerungen			Andere Kiefergelenkerkrankungen		
		Ia	Ib	IIa	IIb	IIc	IIIa	IIIb	IIIc
Manfredini (2011)	Review ¹	45,3		41,1			30,1		
Osiewicz (2018)	151 ¹	44,3	12,6	36,4	3,3	9,2	15	6,6	9,2
Poveda-Roda (2012)	162 ¹	42		32,1	8,6		30	12,3	14,2
Reissmann (2014)	320 ¹	38,8	32,2	29,1	4,7	2,5	55,6	5,0	2,5
Winocur (2009)	298 ¹	47	18	36,2	12,8	8,1	14,1	6,4	2,9

¹ Mehr als eine CMD-Diagnose zulässig; basierend auf (Manfredini et al. 2011; Osiewicz et al. 2018; Poveda-Roda et al. 2012; Reissmann et al. 2014; Winocur et al. 2009)

ADV wurden bei 30,5 % der Studienteilnehmer*Innen der Untersuchungsgruppe diagnostiziert. Am häufigsten traten ADV mit Reposition (18,3 %) auf, gefolgt von ADV ohne Reposition mit eingeschränkter Kieferöffnung ≤ 35 mm (9,7 %) und ADV ohne Reposition ohne Einschränkung der Kieferöffnung (2,5 %). Diese Verteilung für die ADV entspricht der Literatur, wenngleich die absolute Prävalenz von ADV in der vorliegenden Untersuchung etwas unter der Prävalenz anderer Studien lag (Lee et al. 2008; List und Dworkin 1996; Manfredini et al. 2011; Winocur et al. 2009; Yap et al. 2003). Eine Begründung für die absolute Abweichung könnte unter anderem darin liegen, dass in der vorliegenden Studie nur eine CMD-Diagnose anhand der *Chief complaints* der Patient*Innen gestellt wurde. Da ADV definitionsgemäß nicht schmerzassoziiert sein müssen, besteht die Möglichkeit, dass Patient*Innen, bei denen Myofasziale Schmerzen parallel zu ADV vorlagen, aufgrund der Beschwerden der Diagnosegruppe I zugeordnet wurden (Dworkin und LeResche 1992; Khayat et al. 2021; Lora et al. 2016). Andere Kiefergelenkerkrankungen wurden in dieser Studie bei 21,5 % der Patient*Innen diagnostiziert. 10 % der Diagnosen waren Arthritiden des Kiefergelenks, gefolgt von Arthralgien (6,6 %) und Arthrosen (4,9 %). Sowohl die Angaben zur Prävalenz als auch zur Verteilung der Diagnosen innerhalb der Diagnosegruppe „andere Kiefergelenkerkrankungen“ unterliegen in der Literatur großen Schwankungen (IIIa: 13 % – 58 %, IIIb: 2 % – 55,6 %, IIIc: 0 % – 11,3 %), wobei die Diagnose „Arthralgie“ regelmäßig am häufigsten gestellt wurde (Blanco-Hungria et al. 2016; Lee et al. 2008; Manfredini et al. 2006; Manfredini et al. 2011; Reissmann et al. 2007; Reiter et al. 2006). Auch in diesem Fall könnten die Abweichungen zur vorliegenden Untersuchung darin begründet sein, dass nur eine CMD-Diagnose gestellt wurde. Die schmerzassoziierten Diagnosen der „anderen

Kiefergelenkerkrankungen“ können potenziell parallel zu Myofaszialen Schmerzen auftreten und somit in der vorliegenden Studie als solche klassifiziert worden sein (Al-Harthy et al. 2010; da Silva Parente Macedo et al. 2015; Reissmann et al. 2008). Außerdem könnten die Abweichungen bezüglich der Prävalenz sowie der Verteilung innerhalb der Diagnosegruppe in der erniedrigten Reliabilität der RDC/TMD-Klassifikation für seltene CMD-Diagnosen begründet sein (Look et al. 2010a). Besonders intraartikuläre Pathologien können nur durch bildgebende Verfahren sicher diagnostiziert werden (Anderson et al. 2010; Talmaceanu et al. 2018; Xiong et al. 2021). In der Klinik ist die Bildgebung aufgrund des hohen ökonomischen Aufwandes sowie der Belastung der Patient*Innen jedoch ausschließlich indiziert, wenn ein diagnostischer Mehrwert mit therapeutischer Konsequenz zu erwarten ist (Larheim et al. 2018; Petersson 2010; Wu M et al. 2021).

Neben der Verteilung der CMD-Diagnosen nach der RDC/TMD-Klassifikation wurde in der vorliegenden Studie analysiert, ob bestimmte Diagnosen oder Diagnosegruppen im Alter häufiger bzw. seltener vorkommen. Diese Hypothese konnte im Rahmen dieser Untersuchung bestätigt werden. Patient*Innen mit einer Kiefergelenkarthrose waren mit durchschnittlich 58,59 +/- 16,29 Jahren signifikant älter als Patient*Innen mit der Diagnose „Arthralgie“, die durchschnittlich 46,09 +/- 15,95 Jahre alt waren. In Übereinstimmung mit der Literatur wiesen Patient*Innen mit der Diagnose „ADV“, abgesehen von der Diagnose „Arthralgie“ (46,09 +/- 15,95 Jahre), den niedrigsten Altersschnitt auf (IIa: 46,94 +/- 15,69 Jahre, IIb: 46,24 +/- 16,11 Jahre, IIc 48,44 +/- 19,45 Jahre), gefolgt von Myofaszialen Schmerzen (Ia: 49,22 +/- 15,78, Ib: 55,95 +/- 15,84) sowie Arthritis (IIIb: 55,66 +/- 16,04 Jahre) und Arthrose (IIIc: 58,59 +/- 16,29 Jahre) (Guarda-Nardini et al. 2012; Manfredini et al. 2010; Manfredini et al. 2012; Yadav et al. 2018). Als Gründe für diese Altersverteilung der CMD-Diagnosen werden in der Literatur altersabhängige Degenerationsprozesse im Kiefergelenk diskutiert (Agerberg und Bergenholtz 1989; Alexiou et al. 2009; Alzahrani et al. 2020; Zhou et al. 2021). Die Auswertung von MRT-Befunde führten Toshima und Kolleg*Innen (2020) zu dem Ergebnis, dass CMD-Patient*Innen mit einer Kiefergelenkarthrose signifikant älter waren als Studienteilnehmer*Innen ohne Osteoarthrose (IIIb: 51,6 +/- 19,5 Jahre; keine IIIb: 44,8 +/- 19,8 Jahre). Kuroda und Kolleg*Innen (2009) zufolge könnten degenerative Prozesse im Kiefergelenk dadurch begünstigt werden, dass mit zunehmendem Alter ein Ungleichgewicht zwischen potenziell schädlichen Stressoren und schützenden Reparaturmechanismen entsteht. Luder und Kolleg*Innen (2002) stellten in einer histologischen Post-mortem-Untersuchung von Kiefergelenken einen Altersgipfel für Osteoarthrose zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr fest, wobei eine verkürzte Zahnreihe als signifikanter Risikofaktor ermittelt wurde. Als weitere Risikofaktoren für Kiefergelenkarthrose werden altersbedingte Strukturveränderungen in den Knorpelstrukturen des Kiefergelenks diskutiert (Chen et al. 2020; Loeser et al. 2014). Die Diagnosen IIa, IIb und IIIa hatten in der vorliegenden Studie einen signifikant niedrigeren Altersschnitt als die Diagnosen Ib, IIIb und IIIc. Diese Ergebnisse stützen frühere Untersuchungen, in denen ADV und Arthralgien die häufigsten Diagnosen bei Kindern- und Jugendlichen waren (de Melo Júnior et al. 2019; Isberg et al. 1998;

Wu und Hirsch 2010). Besonders Knackgeräusche des Kiefergelenks, die durch Umbauprozesse mit zunehmendem Alter fluktuieren, scheinen im Jugendalter häufig zur Diagnose „ADV“ zu führen (Bertoli et al. 2018; Bonjardim et al. 2005; Lauriti et al. 2013). Chronische, schmerzassoziierte CMD-Diagnosen zeigen in der Literatur eine Prädominanz bei Frauen im mittleren Lebensalter (Knuutila et al. 2022; Lövgren et al. 2016; Robinson et al. 2020; Shaefer et al. 2013). Analog zu den bisherigen Ergebnissen waren die CMD-Patient*Innen mit der Diagnosegruppe I älter als die Studienteilnehmer*Innen mit den Diagnosegruppen IIa, IIb, IIc und IIIa, aber jünger als die CMD-Patient*Innen der Diagnosegruppen IIIb und IIIc (Banafa et al. 2020).

4.3.2 Analyse der Allgemeinerkrankungen hinsichtlich Alter und Geschlechterverteilung

In der vorliegenden Studie wurde unter anderem analysiert, ob Alter- oder Geschlecht mit anamnestisch bekannten Allgemeinerkrankungen assoziiert sind.

Die Auswertung der Altersverteilung bei **Allergien** ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Durchschnittsalter der Studienteilnehmer*Innen, die unter Allergien litten (49,45 +/- 18,12 Jahre) und dem Durchschnittsalter der Studienteilnehmer*Innen, die nicht unter Allergien litten (50,58 +/- 17,12 Jahre). Das Alter war in der vorliegenden Untersuchung kein Risikofaktor für Allergien. In der Literatur wird beschrieben, dass Allergien grundsätzlich in jedem Alter auftreten können (Busse et al. 2020; Gray et al. 2018; Stern et al. 2020). Studien deuten darauf hin, dass verschiedene allergische Erkrankungen in einer bestimmten zeitlichen Abfolge (*Allergic march*) auftreten (Spergel 2010; Yang et al. 2020). Lebensmittelallergien und Atopische Dermatitis haben demnach ihren Altersgipfel im Kindesalter und entwickeln sich der Hypothese nach sukzessive zu Allergischem Asthma und Rhinokonjunktivitis (Bantz et al. 2014; Tsuge et al. 2021). Während Allergisches Asthma mit zunehmendem Alter eine leicht sinkende Prävalenz aufzuweisen scheint, wird die Kurve für Rhinokonjunktivitis als konstant beschrieben, wobei für beide Erkrankungen ein chronischer Verlauf diskutiert wird (Almqvist et al. 2020; Hill und Spergel 2018; Vonk et al. 2018). Da Kinder und Jugendliche in der vorliegenden Untersuchung nicht eingeschlossen wurden, ist das Ergebnis plausibel, dass kein signifikanter Altersunterschied zwischen Studienteilnehmer*Innen mit und ohne Allergien besteht. Es korreliert mit der Hypothese, dass sowohl Allergisches Asthma als auch Rhinokonjunktivitis im Erwachsenenalter potenziell neu auftreten und persistieren können (Han et al. 2019; Räisänen et al. 2021).

Die Analyse der Geschlechterverteilung in der vorliegenden Untersuchung ergab, dass Frauen signifikant häufiger an Allergien litten als Männer und dass weibliche Studienteilnehmerinnen im Vergleich zu männlichen Studienteilnehmern ein 2,19-fach erhöhtes Allergierisiko hatten. Auch in der Literatur werden Geschlechterunterschiede bei Allergien beschrieben und untersucht (de Martinis et al. 2020; Laffont und Guéry 2019). Ziel einer Querschnittsstudie der *European Respiratory Society* mit 321 Studienteilnehmer*Innen war es,

potenzielle Risikoprofile für schwere Asthmaverläufe zu identifizieren. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Frauen 2,8-fach häufiger an schwerem Asthma litten als Männer (Abraham et al. 2003). Eine Folgestudie von de Carvalho-Pinto und Kolleg*Innen (2012) bestätigte das Ergebnis: 77 % der 74 Asthma-Patient*Innen mit schweren Verläufen waren weiblich. Eine epidemiologische Studie zur Prävalenz von Rhinokonjunktivitis in Quebec von Canuel und Lebel (2014) mit 38154 Studienteilnehmer*Innen (> 15 Jahre) kam zu dem Ergebnis, dass Frauen häufiger erkrankt waren als Männer. In einem systematischen Review diskutierten Klein und Flanagan (2016) die unterschiedliche Immunantwort zwischen Frauen und Männern mit der Schlussfolgerung, dass das Geschlecht eine biologische Variable bei Autoimmunerkrankungen darstellen könnte. Potenzielle Effekte hinsichtlich des Geschlechterdimorphismus allergischer Erkrankungen werden in hormonellen, genetischen, epigenetischen, sozialen und Umweltfaktoren vermutet, die auf Immunzellen, Immunmediatoren sowie die Darmflora wirken und somit die Immunantwort modellieren könnten (Blanquart et al. 2022; Chowdhury et al. 2021; Fuseini et al. 2018; Laffont et al. 2017b; Masuda et al. 2018; Zhang und Zein 2019).

Die Analyse der vorliegenden Studie ergab, dass Studienteilnehmer*Innen mit anamnestisch bekannten **HKE** ein signifikant höheres Durchschnittsalter hatten (57,87 +/- 14,31 Jahre) als Studienteilnehmer*Innen ohne bekannte HKE (45,74 +/- 16,21 Jahre). Nach dem logistischen Regressionsmodell war steigendes Alter ein Risiko für HKE. Analog zu diesen Ergebnissen diskutiert die Literatur steigendes Alter ein einen Hauptrisikofaktor für HKE (Costantino et al. 2016; Jung et al. 2020; Soysal et al. 2020). Altersabhängige strukturelle Veränderungen des vaskulären Systems wie Verdickungen der Gefäßwände, Versteifung bzw. Dilatationen der Gefäße oder endotheliale Dysfunktionen scheinen mit einem erhöhten HKE-Risiko assoziiert zu sein (Donato et al. 2018; Scioli et al. 2014). Aktuelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass klonale Hämatopoese, ausgelöst durch somatische Mosaik als Konsequenz des natürlichen Alterungsprozesses ein potenzielles Risiko für HKE darstellt (Jaiswal et al. 2017; Jaiswal et al. 2014; Zink et al. 2017). Dorsheimer und Kolleg*Innen (2019) analysierten in einer Kohortenstudie das Knochenmark von 200 Proband*Innen mit dem Ergebnis, dass Mutationen in Driver-Genen der klonalen Hämatopoese mit Chronisch-Ischämischer Herzinsuffizienz assoziiert zu sein scheinen. Ziel der Wissenschaft ist es, den kausalen Zusammenhang bestimmter Driver-Gen-Mutationen der klonalen Hämatopoese mit HKE zu erforschen (Evans et al. 2020; Fuster et al. 2017; Sano et al. 2019).

Die Analyse der Geschlechterverteilung ergab in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Ergebnisse. Für bestimmte HKE werden in der Literatur geschlechterspezifische Unterschiede diskutiert (Crea et al. 2015; Taqueti et al. 2017). Männer scheinen ein höheres Risiko für Koronare Herzkrankheiten aufzuweisen, wohingegen für Frauen im Vergleich zu Männern ein ähnliches oder höheres Risiko für Schlaganfälle und Herzversagen festgestellt wurde (Lam et al. 2019; Lloyd-Jones et al. 2002; Samai und Martin-Schild 2015; Vishram-Nielsen et al. 2020). Nach Adjustierung konkurrierender Risiken konnte kein signifikanter Unterschied des Lebenszeitrisikos für HKE zwischen den Geschlechtern ermittelt werden

(Woodward 2019). Eine prospektive Kohortenstudie von Leening und Kolleg*Innen (2014) mit 8419 Studienteilnehmer*Innen kam zu dem Ergebnis, dass beide Geschlechter im Alter von 55 Jahren ein vergleichbares Lebenszeitrisiko für HKE hatten.

Die Analyse der Altersverteilung von **Nervenerkrankungen** in der vorliegenden Untersuchung ergab, dass die Studienteilnehmer*Innen mit bekannten Nervenerkrankungen mit einem Durchschnittsalter von 59,76 +/- 13,44 Jahren signifikant älter waren als die Studienteilnehmer*Innen ohne bekannte Nervenerkrankungen mit einem Durchschnittsalter von 49,49 +/- 16,6 Jahren. Zu dem Begriff „Nervenerkrankungen“ zählen beispielsweise Multiple Sklerose, Neurodegenerative Erkrankungen sowie Neuropathische Schmerzen (Diem et al. 2016; Sturm et al. 2019). Epidemiologische Studien zeigen mit steigendem Alter eine zunehmende Prävalenz Neurodegenerativer Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder Demenzerkrankungen (Lee et al. 2019; Lopez und Kuller 2019; Marras et al. 2018; Mayeux und Stern 2012). Multiple Sklerose, Amyotrophe Lateralsklerose und Morbus Huntington werden zumeist in der frühen bis mittleren Lebensphase diagnostiziert, durch den chronischen Verlauf hat die Prävalenz einen Gipfel in der mittleren Lebensphase und fällt mit steigendem Alter aufgrund der erniedrigten Lebenserwartung (Kobelt et al. 2017; Oh et al. 2018; Ohlmeier et al. 2019; Sipilä et al. 2015; Talbott et al. 2016). Neuropathische Schmerzen können in jedem Alter auftreten, die höchste Prävalenz wird bei ca. 50 Jahren vermutet (Colloca et al. 2017; de Toledo et al. 2016; Walker 2020). Da in der vorliegenden Studie nicht zwischen den verschiedenen Formen der Nervenerkrankungen unterschieden wurde, ist ein Vergleich mit der Literatur nur limitiert möglich. Basierend auf der Annahme, dass Demenzerkrankungen, Morbus Parkinson und Neuropathische Schmerzen die prozentual häufigsten Nervenerkrankungen sind, scheint es plausibel, dass Studienteilnehmer*Innen mit Nervenerkrankungen in der vorliegenden Studie signifikant älter waren als Studienteilnehmer*Innen ohne bekannte Nervenerkrankungen (Bickel 2020; Pringsheim et al. 2014; van Hecke et al. 2014).

Zwischen den Geschlechtern konnten in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede für das Auftreten von Nervenerkrankungen festgestellt werden. In der Literatur zeigen Frauen eine höhere Prävalenz für Multiple Sklerose, Demenzerkrankungen sowie für Neuropathische Schmerzen (Alzheimer's-Association 2016; Amato et al. 2018; Bouhassira et al. 2008; Fauchon et al. 2021; Howard et al. 2016). Männer hingegen scheinen häufiger von Morbus Parkinson und Amyotropher Lateralsklerose betroffen zu sein (Balestrino und Schapira 2020; Gillies et al. 2014; Pape und Grose 2020). Die unterschiedliche Geschlechterverteilung der genannten Krankheiten könnte dazu geführt haben, dass in der vorliegenden Studie keine signifikanten Ergebnisse ermittelt werden konnten, da unter den „Nervenerkrankungen“ alle potenziellen Krankheitsbilder zusammengefasst wurden.

Studienteilnehmer*Innen mit bekannter **Rheumatischer Erkrankung** waren in der vorliegenden Studie mit einem Durchschnittsalter von 64,29 +/- 11,43 Jahren signifikant älter als Studienteilnehmer*Innen ohne bekannte Rheumatische Erkrankung mit einem Durchschnittsalter von 48,78 +/- 16,39 Jahren. Steigendes Alter war nach dem logistischen

Regressionsmodell ein Risiko für Rheumatische Erkrankungen. Muilu und Kolleg*Innen (2019) untersuchten in einer Studie mit 58405 Studienteilnehmer*Innen in Finnland über einen Zeitraum von 15 Jahren epidemiologische Aspekte entzündlich Rheumatischer Erkrankungen mit dem Ergebnis, dass Rheuma-Patient*Innen bei der Erstdiagnose durchschnittlich älter waren als die finnische Gesamtpopulation. Rasch und Kolleg*Innen (2003) ermittelten in einer Studie mit 5302 Proband*Innen eine Prävalenz von ca. 2 % für Rheumatoide Arthritis bei den über 60-Jährigen, die damit über der Prävalenz von 0,5 bis 1 % der Gesamtpopulation lag. Während bei Rheumatoider Arthritis eine Erstmanifestation nach dem 60. Lebensjahr regelmäßig beobachtet wird, sind Patient*Innen mit Ankylosierender Spondylitis bei der Diagnose selten älter als 50 Jahre (Kato et al. 2017; Soubrier et al. 2010; Toussirot 2010). Die *young-onset* Rheumatoide Arthritis hat die höchste Inzidenz bei Frauen zwischen dem 25. und 40. Lebensjahr, *late-onset* Rheumatoide Arthritis wird durch eine Diagnose nach dem 60. Lebensjahr charakterisiert (Papadopoulos et al. 2003; Sugihara 2021). Die *late-onset* Rheumatoide Arthritis scheint sich in bestimmten Eigenschaften von der *young-onset* Rheumatoiden Arthritis zu unterscheiden, so ist sie durch ein tendenziell ausgeglichenes Geschlechterverhältnis charakterisiert und zeigt häufiger akute Ausbrüche mit Beteiligung großer Gelenke (Kobak und Bes 2018; Ochi et al. 2021). Gründe für die Unterschiede werden in altersbedingten immunologischen und hormonellen Veränderungen vermutet, außerdem hatten *late-onset*-Patient*Innen in Studien signifikant mehr Komorbiditäten als *young-onset*-Patient*Innen (Oka et al. 2019; Tan et al. 2017; Targońska-Stepniak et al. 2021).

Die Analyse der Geschlechterverteilung von Rheumatischen Erkrankungen ergab keine signifikanten Ergebnisse. In epidemiologischen Studien hatten Frauen eine höhere Prävalenz für einen Systemischen Lupus Erythematoses als Männer und auch bei der *young-onset* Rheumatoiden Arthritis scheint das weibliche Geschlecht prädominant zu sein (Brinks et al. 2016; Favalli et al. 2019). Im Gegensatz dazu wird Ankylosierende Spondylitis häufiger bei Männern als bei Frauen diagnostiziert und bei der *late-onset* Rheumatoiden Arthritis wird ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis diskutiert (Maassen et al. 2021; Stolwijk et al. 2016; Zhao et al. 2020). Die unterschiedliche Geschlechterverteilung der verschiedenen Rheumatischen Erkrankungen könnte dazu geführt haben, dass in der vorliegenden Studie keine signifikanten Ergebnisse ermittelt werden konnte.

Studienteilnehmer*Innen mit anamnestisch bekannten **Schilddrüsenerkrankungen** waren in der vorliegenden Untersuchung mit einem Durchschnittsalter von 52,97 +/- 14,62 Jahren signifikant älter als Studienteilnehmer*Innen ohne bekannte Schilddrüsenerkrankung mit einem Durchschnittsalter von 48,34 +/- 17,02 Jahren. Eine epidemiologische Kohortenstudie von Wouters und Kolleg*Innen (2020) analysierte die Daten von 152180 Studienteilnehmer*Innen mit dem Ergebnis, dass die Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen bis zum 85. Lebensjahr anstieg. Eine steigende Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen mit zunehmendem Alter wurde auch in anderen Untersuchungen beschrieben und deutet auf den chronischen Charakter der Krankheitsbilder hin (Asvold et al. 2013; Bjoro et al. 2000; Khattak et al. 2016; Kim et al. 2017; Morganti et al. 2005).

Die Analyse der Geschlechterverteilung in der vorliegenden Studie zeigte, dass Frauen signifikant häufiger unter anamnestisch bekannten Schilddrüsenerkrankungen litten als Männer. Nach dem logistischen Regressionsmodell hatte das weibliche Geschlecht ein 4,19-fach erhöhtes Risiko für Schilddrüsenerkrankungen im Vergleich zum männlichen Geschlecht. Die Prädominanz des weiblichen Geschlechts bei Schilddrüsenerkrankungen wird auch in der Literatur beschrieben (Garmendia Madariaga et al. 2014; Hollowell et al. 2002; Journy et al. 2017; Leese et al. 2008). Virta und Kolleg*Innen (2011) untersuchten epidemiologische Aspekte von Schilddrüsenerkrankungen anhand von Daten zu verschreibungspflichtigen Schilddrüsenmedikamenten mit dem Ergebnis, dass 84 % der untersuchten Studienteilnehmer*Innen weiblich waren, was einem Geschlechterverhältnis von 1 : 4,5 (männlich : weiblich) entsprach. Als potenzielle Gründe für die weibliche Prädominanz werden genetische und biologische Faktoren diskutiert (Derwahl und Nicula 2014; Porcu et al. 2013; Regitz-Zagrosek und Seeland 2012; Stepniak et al. 2018). Studien deuten darauf hin, dass Östrogen die Schilddrüsenfunktion direkt oder indirekt reguliert und somit im Zusammenhang mit Schilddrüsendysfunktionen stehen könnte (Abdel-Dayem und Elgendy 2009; Banu et al. 2001; Fortunato et al. 2014).

Die Nutzung der vorliegenden Ergebnisse zu epidemiologischen Zwecken ist nur bedingt möglich, da die Daten zu den Allgemeinerkrankungen auf Studienteilnehmer*Innen basieren, die sich zwischen 2010 und 2015 in Behandlung in der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der UMG befanden und die Einschlusskriterien für die Studie erfüllten. Das Patient*Innenkollektiv repräsentiert demnach bezüglich der Allgemeinerkrankungen nicht den deutschen Bevölkerungsquerschnitt. Ziel epidemiologischer Studien mit einer signifikant höheren Aussagekraft ist es, einen repräsentativen Querschnitt der Gesamtpopulation abzubilden, sodass die Ergebnisse auf diese übertragbar sind (Brola et al. 2016; Geldsetzer et al. 2018; Villagrán et al. 2021).

4.3.3 Analyse der Gruppenvergleiche

Hauptziel der Studie war es, die Hypothese zu überprüfen, dass Allgemeinerkrankungen bei den Studienteilnehmer*Innen mit diagnostizierter CMD eine höhere Prävalenz zeigen als bei den Studienteilnehmer*Innen ohne CMD und dass diese Allgemeinerkrankungen einen Risikofaktor für CMD darstellen. Zu diesem Zweck wurden Gruppenvergleiche durchgeführt. Die Aussagekraft der Studienergebnisse zwischen der Untersuchungsgruppe und der Kontrollgruppe I ist dahingehend limitiert, dass für die Studienteilnehmer*Innen der Untersuchungsgruppe kein parodontaler Befund erhoben wurde, da sie in der CMD-Sprechstunde der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der UMG beschwerdeorientiert auf CMD-Symptome untersucht wurden. Da die Literatur die Prävalenz von mindestens einer TST ≥ 4 mm mit ca. 70 % angibt, ist nicht auszuschließen, dass Studienteilnehmer*Innen der Untersuchungsgruppe zum Zeitpunkt der Datenerhebung an einer Parodontitis litten (Institut der Deutschen Zahnärzte 2016).

In der vorliegenden Untersuchung gaben 46,6 % der Studienteilnehmer*Innen der Untersuchungsgruppe anamnestisch eine **Allergie** an. In den Kontrollgruppen zeigten Allergien mit 37,8 % eine signifikant niedrigere Prävalenz. Nach dem logistischen Regressionsmodell hatten die Kontrollgruppen ein 0,66-fach geringeres Risiko für Allergien als die Untersuchungsgruppe. Chaves und Kolleg*Innen (2005) konnten einen potenziellen Zusammenhang zwischen habitueller Mundatmung bei asthmatischen Kindern und CMD bzw. Erkrankungen der Wirbelsäule feststellen. In einer Folgestudie mit 690 Jugendlichen (12 – 14 Jahre) von Braido und Kolleg*Innen (2020) hatten die Proband*Innen mit Asthma ein 3,1-fach erhöhtes Risiko für CMD. Khan und Kolleg*Innen (2020) stellten in einer Studie mit 1432 Jugendlichen (12 – 18 Jahre) eine höhere Prävalenz von Allergien bei Studienteilnehmer*Innen mit CMD fest. Während Chaves und Kolleg*Innen (2005) die Assoziation zwischen CMD und Asthma in einer durch die Mundatmung veränderten Haltung vermuteten, untersuchten Sanders und Kolleg*Innen (2012), ob durch Allergien getriggerte proinflammatorische Zytokine die Korrelation bedingen könnten. Auch Nishioka und Kolleg*Innen (2008) vermuteten in den bei Allergien gebildeten Antikörpern und Interleukinen Risikofaktoren für das Auftreten von Osteoarthritis des Kiefergelenks. In diesem Zusammenhang konnten Ogura und Kolleg*Innen (2010) feststellen, dass bei Mäusen durch Interleukin(IL)-1 β getriggertes Makrophagen-Chemoattraktorprotein-1 inflammatorische CMD begünstigte. Zytokine können daneben verschiedene Effekte auf das Nervensystem wie Hyperexzitabilität oder veränderte Ausprägung von Nozizeptoren haben (Miller et al. 2009). Eine höhere Erregbarkeit schmerzassoziierter neuronaler Schaltkreise kann folgend zu zentraler Sensibilisierung führen (Chichorro et al. 2017; Minye 2020; Woolf 2011). Studien deuten darauf hin, dass neben CMD auch andere chronisch-schmerzassoziierte Erkrankungen mit Allergien assoziiert sein könnten, was die Hypothese des immunologisch-inflammatorischen Pathomechanismus unterstützt (Aamodt et al. 2007; Harlow et al. 2009). Außerdem könnten Hypersensitivitätsreaktionen zu einer stressbedingten Fehlregulation der HPA-Achse mit daraus resultierenden chronischen Schmerzen führen (Hurwitz und Morgenstern 1999). In einer Studie konnten Goshen und Kolleg*Innen (2003) feststellen, dass endogenes IL-1 bei Mäusen mit der Aktivierung der HPA-Achse assoziiert war. Studien deuten darauf hin, dass auch bei CMD eine überschießende Aktivierung der HPA-Achse vorliegt (Galli et al. 2009; Staniszewski et al. 2018). Da die Aktivierung der HPA-Achse potenziell durch die immunologisch-inflammatorischen Prozesse bei Allergien ausgelöst werden kann, könnte dies ein möglicher Mechanismus des Zusammenhangs von CMD und Allergien sein (Buske-Kirschbaum 2009; del Rey et al. 1996; Guo-Zhu et al. 2015; Hashimoto et al. 2010; Kalogeromitros et al. 2007).

In der vorliegenden Studie lag die Prävalenz von **HKE** in der Untersuchungsgruppe bei 40,9 %. CMD-Patient*Innen gaben anamnestisch signifikant häufiger eine HKE an als die Studienteilnehmer*Innen der Kontrollgruppen, bei denen die Prävalenz von HKE bei 28,3 % lag. Das logistische Regressionsmodell ergab, dass Studienteilnehmer*Innen der Kontrollgruppe I ein 0,36-fach geringeres Risiko für HKE als die Studienteilnehmer*Innen der Untersuchungsgruppe hatten. Während die Studienergebnisse bezüglich eines

potenziellen Zusammenhangs zwischen CMD und HKE limitiert sind, scheint eine wissenschaftliche Evidenz für die Assoziation zwischen Parodontitis und HKE vorzuliegen (Durham et al. 2015; Dursun und Çankaya 2018; Sanz et al. 2020b). Den meisten HKE liegt eine Arteriosklerose zugrunde (Frostegård 2013; Weber und Noels 2011). Arteriosklerose ist eine lipid-induzierte, inflammatorische Erkrankung der großen Blutgefäße (Ketelhuth und Hansson 2016; Moriya 2019). Kobiyama und Ley (2018) beschreiben, dass chronisch-inflammatorische Arteriosklerose regelmäßig von einer sekundären Autoimmunantwort begleitet wird. In diesem Zusammenhang konnten Apolipoprotein-B-spezifische *Clusters of differentiation*(CD)4⁺TH-Zellen bei Arteriosklerose nachgewiesen werden (Marchini et al. 2021; Wolf et al. 2020). Eine randomisierte, kontrollierte Studie von Ridker und Kolleg*Innen (2017) mit 10061 Studienteilnehmer*Innen zeigte, dass eine IL-1 β -Blockade mit dem monoklonalen Antikörper Canakinumab schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse reduzierte. IL-1 β scheint ein entscheidender Faktor bei der Pathogenese von Arteriosklerose zu sein, da Studien darauf hindeuten, dass das Zytokin nicht nur Makrophagen, Endothelzellen und Gefäßmuskelzellen aktiviert, sondern auch andere proinflammatorische Mediatoren (z. B. IL-6, CRP und Fibrinogen) hochreguliert (Heydari et al. 2021; Libby 2017; Lutgens et al. 2019). Wie zuvor dargestellt, scheint auch CMD mit erhöhtem IL-1 β assoziiert zu sein (Ibi 2019; Sorenson et al. 2018). Cê und Kolleg*Innen (2018) untersuchten in einer klinischen Studie den Speichel von 69 Frauen mit dem Ergebnis, dass IL-1 β in der CMD-Gruppe signifikant erhöht war. Die in der vorliegenden Studie festgestellte Assoziation zwischen CMD und HKE könnte auf immunologischen Prozessen wie einer erhöhten Expression von IL-1 β basieren. Weitere Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet sind notwendig, um die zugrunde liegenden Pathomechanismen identifizieren zu können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie ergaben keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Prävalenz von **Nervenerkrankungen** bei der Untersuchungsgruppe (4,9 %) und den Kontrollgruppen (7,6 %). In einer Fall-Kontroll-Studie mit zwei Fallgruppen (Morbus Parkinson = 6076 Fälle und 24304 Kontrollen; CMD = 4455 Fälle und 17820 Kontrollen) untersuchten Choi und Kolleg*Innen (2021), ob Morbus Parkinson bei CMD signifikant häufiger auftrat und vice versa ob CMD bei Morbus Parkinson signifikant häufiger auftrat mit dem Ergebnis, dass eine potenzielle Assoziation zwischen beiden Krankheitsbildern bestehen könnte. Vorangegangene Studien von Chen (2019), Silva und Kolleg*Innen (2015) kamen zu den Ergebnissen, dass CMD bei Parkinson-Patient*Innen eine erhöhte Prävalenz zeigte und dass Parkinson-Patient*Innen bei gleichzeitig vorliegender CMD unter einer höheren psychischen Belastung litten als Proband*Innen ohne CMD. In einer Fall-Kontroll-Studie von Verhoeff und Kolleg*Innen (2018) wiesen Parkinson-Patient*Innen (n = 368) signifikant häufiger Bruxismus und Orofaziale Schmerzen auf als die Studienteilnehmer*Innen der Kontrollgruppe. Palinkas (2019), Donizetti Verri und Kolleg*Innen (2019) vermuteten, dass Morbus Parkinson mit funktionellen Veränderungen im mastikatorischen System assoziiert ist und somit zu funktionellen Einschränkungen führen könnte. In drei Fall-Kontroll-Studien von Carvalho (2018; 2014), Kovac und Kolleg*Innen (2005) hatten

Patient*Innen mit Multipler Sklerose (n = 30; n = 50; n = 60) im Vergleich zu Studienteilnehmer*Innen ohne Multiple Sklerose (n = 30; n = 50; n = 60) eine signifikant höhere CMD-Prävalenz. Untersuchungen deuten darauf hin, dass Neuroinflammation ein entscheidender Faktor bei der Pathogenese von Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie Multiple Sklerose und Neurodegenerative Erkrankungen sein könnte (Ahmad et al. 2022; Mendiola und Cardona 2018). Dabei wird IL-1 β als wichtiges Effektormolekül diskutiert (de Jong et al. 2002; Hauptmann et al. 2020; Lévesque et al. 2016; Lonnemann et al. 2020; Musella et al. 2020). Kitazawa und Kolleg*Innen (2011) konnten in einer Studie nachweisen, dass eine pharmakologische IL-1 β -Blockade bei Mäusen Alzheimer-spezifische Pathologien aufhob. Obwohl in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen CMD und Nervenerkrankungen nachgewiesen werden konnte, sollte weitere Forschungsarbeit betrieben werden und eine potenzielle Assoziation über inflammatorische IL-1 β -Signalwege auf Basis vorangegangener Studien untersucht werden.

In der vorliegenden Studie lag die Prävalenz für **Rheumatische Erkrankungen** in der Untersuchungsgruppe bei 9,4 % und in den Kontrollgruppen bei 7,1 %. Dabei war die Prävalenz von Rheumatischen Erkrankungen in der Kontrollgruppe I signifikant niedriger als in der Untersuchungsgruppe und der Kontrollgruppe II. Die Ergebnisse zeigen, dass die Kontrollgruppe I ein 0,26-fach geringeres Risiko für Rheumatische Erkrankungen hat als die Untersuchungsgruppe. Studien deuten darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen Rheumatischen Erkrankungen und CMD bestehen könnte (Aceves-Avila et al. 2013; Covert et al. 2021; Shim et al. 2020). In einer Querschnittsstudie von Mustafa und Kolleg*Innen (2022) litten von 81 Patient*Innen mit Rheumatoider Arthritis 70 % unter CMD-Symptomen. Cordeiro und Kolleg*Innen (2016) konnten in einer Studie feststellen, dass von 33 Frauen mit Rheumatoider Arthritis 75 % klinische Symptome einer CMD und 90 % degenerative Veränderungen des Kiefergelenks in der Bildgebung zeigten. Auch Youssef Mohamed und Kolleg*Innen (2020) konnten in einer Fall-Kontroll-Studie feststellen, dass die Patientinnen mit Rheumatoider Arthritis (alle weiblich, n = 20) signifikant häufiger radiologische Veränderungen im Kiefergelenk zeigten als die Studienteilnehmerinnen der Kontrollgruppe. Unterstützt werden die Ergebnisse durch das systematische Review von Campos und Kolleg*Innen (2021), nach welchem Rheumatoide Arthritis mit radiologischen Zeichen einer Osteoarthritis im Kiefergelenk assoziiert zu sein scheint. Ahmed und Kolleg*Innen (2015) verglichen die Entzündungsmediatoren (Blutprobe und Synovialflüssigkeit) und die MRT-Befunde von 22 Rheuma-Patient*Innen mit dem Ergebnis, dass der Tumornekrosefaktor (TNF) und weitere Zytokine in der Synovialflüssigkeit mit Knorpel- und Knochenresorptionen im Kiefergelenk assoziiert waren. Weiterhin werden bei Rheumatoider Arthritis nachgewiesene ACPAs im Zusammenhang mit CMD diskutiert (Mortazavi et al. 2018). Huang und Kolleg*Innen (2021) untersuchten in zwei Kohortenstudien (Ankylosierende Spondylitis = 3204 Fälle und 12816 Kontrollen; CMD = 4998 Fälle und 19991 Kontrollen) den bidirektionalen Zusammenhang zwischen CMD und Ankylosierender Spondylitis mit dem Ergebnis, dass Patient*Innen mit Ankylosierender Spondylitis ein 2,66-fach höheres Risiko für

CMD hatten als die Kontrollen. Im Gegensatz dazu war CMD ohne weitere Komorbiditäten kein Risikofaktor für Ankylosierende Spondylitis. Ein potenzieller Zusammenhang zwischen Ankylosierender Spondylitis und CMD könnte über Zytokine wie TNF oder IL-16 bestehen (Kellesarian et al. 2016; Taurog et al. 2016). Bilgin und Kolleg*Innen (2020) untersuchten Risikofaktoren für das Auftreten von CMD bei Patient*Innen mit Ankylosierender Spondylitis mit dem Ergebnis, dass Nikotinabusus, Bruxismus (bei Frauen), eine hohe Krankheitsaktivität (bei Männern) und *Neck disability* Prädiktoren für CMD bei Ankylosierender Spondylitis waren. Während Studienergebnisse darauf hindeuten, dass Rheumatoide Arthritis und Ankylosierende Spondylitis mit CMD assoziiert sein könnten, lieferten Untersuchungen zum Zusammenhang mit Systemischem Lupus Erythematodes kontroverse Ergebnisse (Aceves-Avila et al. 2013; Aliko et al. 2011; Crincoli et al. 2020). Wie bereits vorausgehend in dieser Arbeit beschrieben ist eine Bildgebung notwendig, um strukturelle Veränderungen des Kiefergelenks diagnostizieren zu können (Arayasantiparb et al. 2020; Helenius et al. 2005). Die Ergebnisse früherer Studien zum Zusammenhang von CMD und Rheumatischen Erkrankungen basieren auf Daten von bildgebenden Verfahren, was die Vergleichbarkeit zur vorliegenden Studie limitiert (Yaman et al. 2021; Youssef Mohamed et al. 2020). In der Literatur wird konstatiert, dass bei bekannten Rheumatischen Erkrankungen möglichst früh eine bildgebende Diagnostik des Kiefergelenks stattfinden sollte, um durch eine frühere Therapie degenerativen Veränderungen vorzubeugen (Covert et al. 2021; Koos et al. 2014).

Die in der vorliegenden Studie erhobene Prävalenz für **Schilddrüsenerkrankungen** lag in der Untersuchungsgruppe bei 27,2 %. Die Studienteilnehmer*Innen mit einer CMD-Diagnose litten signifikant häufiger unter einer Schilddrüsenerkrankung als die Studienteilnehmer*Innen der Kontrollgruppen, für die eine Prävalenz von 10,2 % für Schilddrüsenerkrankungen ermittelt wurde. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung deuten darauf hin, dass die Kontrollgruppe I ein 0,29-fach geringeres Risiko für Schilddrüsenerkrankungen hatte als die Untersuchungsgruppe. Die Kontrollgruppe II schien ein 0,26-fach geringeres Risiko für Schilddrüsenerkrankungen zu haben als die Untersuchungsgruppe. Grozdinska und Kolleg*Innen (2018) konnten in einer Fall-Kontroll-Studie (Hashimoto-Thyreoiditis = 54 Fälle, 67 Kontrollen; alle weiblich) eine signifikant höhere Prävalenz von CMD bei Hashimoto-Thyreoiditis-Patientinnen nachweisen. Auch Song und Kolleg*Innen (2018) ermittelten in einer populationsbasierten Studie ($n_{\text{gesamt}} = 17575$; $n_{\text{CMD}} = 2059$) eine signifikant höhere Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen bei CMD-Patient*Innen. Sowohl Hashimoto-Thyreoiditis als auch Morbus Basedow sind schilddrüsenspezifische Autoimmunerkrankungen (Heidari et al. 2021; Khan et al. 2015). Neben einer genetischen Prädisposition werden Zytokine wie IL-1 β , IL-14 und IL-16 als potenzielle Risikofaktoren für Autoimmun-Schilddrüsenerkrankungen diskutiert (Kemp et al. 2015; Zhu et al. 2021). Die IL-1-Familie scheint sowohl bei physiologischer als auch bei pathologischer Schilddrüsenfunktion ein zentraler Faktor zu sein (Rasmussen et al. 2000; Rebuffat et al. 2013). Über den immunologisch-inflammatorischen Pathomechanismus mit folgender zentraler

Sensibilisierung könnte ein potenzieller Zusammenhang zwischen Autoimmun-Schilddrüsenerkrankungen und CMD bestehen (Ahmad und Tagoe 2014; Harper et al. 2016; Ørstavik et al. 2006)

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bestätigen grundsätzlich die Hypothesen, dass das weibliche Geschlecht bei CMD prädominant ist, dass bestimmte CMD-Diagnosen mit dem Alter des Individuums assoziiert sind und dass spezifische allgemeinmedizinische Komorbiditäten bei Individuen mit diagnostizierter CMD eine höhere Prävalenz zeigen als bei Individuen ohne CMD.

Eine Limitation der vorliegenden Studie ergibt sich bezüglich der Achse-I-Diagnosen von CMD nach dem RDC/TMD-Schema daraus, dass der Diagnosealgorithmus für intraartikuläre Pathologien (ADV, Arthritis, Arthrose) eine geringe Reliabilität aufweist (Look et al. 2010a; Truelove et al. 2010). Schiffmann und Kolleg*Innen (2014) empfehlen aus diesem Grund ein neues Diagnoseschema, welches neben der klinischen Untersuchung auch bildgebende Verfahren berücksichtigt. Die Bildgebung erfordert aufgrund der hohen Belastung der Patient*Innen und aufgrund der Wirtschaftlichkeit regelmäßig eine rechtfertigende Indikation (Petersson 2010; Wu M et al. 2021). Aus diesem Grund stellt sie im klinischen Alltag kein Instrument zur Routinediagnostik dar, sondern bleibt Fällen vorbehalten, bei denen die klinische Untersuchung ergebnislos bleibt und bildgebende Verfahren einen diagnostischen Mehrwert liefern (Ferreira LA et al. 2016; Jeon et al. 2021). Aus diesem Grund wurden die CMD-Diagnosen in der vorliegenden Studie auf Basis der klinischen Funktionsanalyse in Kombination mit den RDC/TMD-Algorithmen gestellt (DGFDT 2012; Dworkin und LeResche 1992). Abweichend zu vorangegangenen Publikationen wurde in der vorliegenden Untersuchung nur eine CMD-Diagnose pro Studienteilnehmer*In der Untersuchungsgruppe anhand des *Chief complaints* gestellt (Manfredini et al. 2012; Progiante et al. 2015). Dieses Vorgehen wurde gewählt, um bei relativ geringer Fallzahl eine aussagekräftige Statistik durchführen zu können und um eine Übererfassung von CMD zu vermeiden (Ahlers und Jakstat 2011a). Eine Limitation der Gruppenvergleiche ergibt sich daraus, dass für die Untersuchungsgruppe keine Daten zur parodontalen Gesundheit zur Verfügung standen. Da die Prävalenz von mindestens einer TST ≥ 4 mm bei ca. 70 % liegt, können auch Parodontitispatient*Innen in der Untersuchungsgruppe erfasst worden sein, was die Aussagekraft der Ergebnisse der Gruppenvergleiche zwischen der Untersuchungsgruppe und der Kontrollgruppe I einschränkt (Institut der Deutschen Zahnärzte 2016).

Da die Ätiologie von CMD in der Literatur kontrovers diskutiert wird, untersuchten viele Studien mögliche Risikofaktoren, die mit dem Auftreten einer CMD assoziiert sein könnten (Ohrbach et al. 2020; Slade et al. 2013a; Slade et al. 2013b). Besonders Komorbiditäten und ein schlechter allgemeiner Gesundheitszustand scheinen mit CMD assoziiert zu sein (Slade et al. 2013b; Song et al. 2018). Analog dazu wurden in der vorliegenden Untersuchung

Allgemeinerkrankungen als potenzielle Risikofaktoren für eine CMD untersucht. Bair und Kolleg*Innen (2013) stellten fest, dass die Anzahl von Komorbiditäten mit CMD zusammenhängen könnte, was durch Folgestudien unterstützt wurde (Dahan et al. 2015; Khan et al. 2020; Sanders et al. 2012; Slade et al. 2016). Diese Hypothese kann die vorliegende Untersuchung weder bestätigen noch widerlegen, da die Anzahl der Allgemeinerkrankungen in der Analyse der Daten nicht berücksichtigt wurde. Weitere Forschungen auf diesem Gebiet sollten aufgrund des bereits festgestellten Zusammenhangs eine Analyse der Anzahl an Komorbiditäten erwägen (Bair et al. 2013).

Analog zur Literatur deuten die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung darauf hin, dass Allergien und Schilddrüsenerkrankungen Risikofaktoren für CMD darstellen (Grozdzinska et al. 2018; Khan et al. 2020; Sanders et al. 2012; Song et al. 2018). Da der Pathomechanismus der Zusammenhänge bisher nicht untersucht wurde, empfehlen Sanders und Kolleg*Innen, die Gründe für potenzielle Risikofaktoren in den Parallelen der Komorbiditäten zu erforschen (Sanders et al. 2013). Sowohl für Allergien als auch für Schilddrüsenerkrankungen wurde im Zusammenhang mit CMD in der Literatur eine Fehlregulation der HPA-Achse diskutiert (Grozdzinska et al. 2018; Sanders et al. 2012). Nach dieser Hypothese könnte eine durch Komorbiditäten ausgelöste stressbedingte Aktivierung der HPA-Achse zu chronischen Schmerzen führen bzw. vice versa chronische Schmerzen zu einer Fehlregulation der HPA-Achse mit Einfluss auf das Hormon- und Immunsystem (Buske-Kirschbaum 2009; Chrousos 1995; Grozdzinska et al. 2018; Hashimoto et al. 2010; Khan et al. 2020; Maixner et al. 1995; Salvatore et al. 2014; Sanders et al. 2012; Tennant 2013). Des Weiteren könnten Fehlregulationen des Immunsystems, beispielsweise durch Autoimmunerkrankungen oder chronische Entzündungen, einen Zusammenhang zwischen den genannten Erkrankungen bedingen (Kellesarian et al. 2016; Shoohanizad et al. 2019). Besonders bestimmte Zytokine wie IL-1 β oder TNF wurden im Zusammenhang mit CMD beschrieben (Lin et al. 2015; Ogura et al. 2010; Wang et al. 2021). Über zytokingetriggerte zentrale Sensibilisierung könnten chronisch-schmerzassoziierte Erkrankungen mit autoimmunbedingten immunologisch-inflammatorischen Prozessen zusammenhängen (Chichorro et al. 2017; Kang 2021; Minye 2020). Weitere Forschungsarbeiten zu den zugrunde liegenden Pathomechanismen sollten angestrebt werden, da das Verständnis der Ätiologie einer Erkrankung die Grundlage für den Therapieerfolg ist. Besonders bei therapieresistenten CMD-Formen sollten Komorbiditäten als potenzielle Risikofaktoren berücksichtigt und eine interdisziplinäre Therapie in Erwägung gezogen werden.

5 Zusammenfassung

Craniomandibuläre Dysfunktionen beschreiben eine Reihe unterschiedlicher Symptome, die sowohl die Kaumuskulatur, die Kiefergelenke als auch andere Strukturen im Kausystem betreffen können. Der schmerzbedingte Therapiebedarf liegt bei 2,7 % – 10 %, sodass das Krankheitsbild eine Relevanz im klinischen Alltag besitzt. Nach dem Biopsychosozialen Modell ist die Ätiologie von Craniomandibulären Dysfunktionen mit hoher Wahrscheinlichkeit multifaktoriell und nicht abschließend erforscht. Untersuchungen deuten darauf hin, dass Komorbiditäten im Zusammenhang mit Craniomandibulären Dysfunktionen stehen könnten.

Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie untersucht, ob häufige Allgemeinerkrankungen potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten von Craniomandibulären Dysfunktionen darstellen. Die Durchführung der Untersuchung erfolgte als Fall-Kontroll-Studie. Der Untersuchungsgruppe (n = 350) wurden zwei Kontrollgruppen (n = 113, jeweils) gegenübergestellt. Für die Losgröße der Kontrollgruppen wurde eine Fallzahlanalyse durchgeführt. Die Alters- und Geschlechterverteilung der Kontrollgruppen wurden zur Vergleichbarkeit entsprechend der Untersuchungsgruppe gewählt. Alle Studienteilnehmer*Innen befanden sich zwischen 2010 und 2015 in Behandlung in der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universitätsmedizin Göttingen. Studienteilnehmer*Innen der Untersuchungsgruppe mussten eine diagnostizierte Craniomandibuläre Dysfunktion nach den Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders aufweisen, für Studienteilnehmer*Innen der Kontrollgruppen waren Symptome einer Craniomandibuläre Dysfunktion ein Ausschlusskriterium. Die Kontrollgruppe I repräsentierte Patient*Innen mit einer diagnostizierten Parodontitis, eine weitere Erkrankung im Fachgebiet der Zahnmedizin. Die Kontrollgruppe II wurde aufgrund von parodontaler Gesundheit im Rahmen der vorliegenden Studie als „Gesund“ definiert.

Für alle Studiengruppen wurden die Anamnesen ausgewertet. Dazu wurden fünf Diagnosegruppen für Allgemeinerkrankungen definiert: Allergien, Nervenerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Rheumatische Erkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen. Die Auswertung der Daten der Untersuchungsgruppe ergab eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts (80,3 %) mit einem Durchschnittsalter von 49,79 Jahren. Die häufigste Diagnose nach den Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders waren Myofasziale Schmerzen, gefolgt von Anterioren Diskusverlagerungen und anderen Kiefergelenkerkrankungen. Studienteilnehmer*Innen mit der Diagnose „Arthralgie“ waren signifikant jünger als Studienteilnehmer*Innen mit der Diagnose „Arthritis“. Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche zeigten eine signifikant höhere Prävalenz von Allergien und Schilddrüsenerkrankungen in der Untersuchungsgruppe als in den Kontrollgruppen. Beide Kontrollgruppen hatten im Vergleich zu der Untersuchungsgruppe ein geringeres Risiko für Allergien und Schilddrüsenerkrankungen. Die Kontrollgruppe I hatte im Vergleich zur Untersuchungsgruppe ein geringeres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Rheumatische

Erkrankungen. Limitationen bestanden darin, dass für die Untersuchungsgruppe kein parodontaler Befund erhoben wurde und somit die Plausibilität der Ergebnisse für die Herz-Kreislauf-Erkrankungen und für die Rheumatischen Erkrankungen kritisch zu betrachten ist. Das Risiko an einer Allergie oder Schilddrüsenerkrankung zu leiden, ist für die Untersuchungsgruppe im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen signifikant erhöht, sodass der Einfluss parodontaler Gesundheit die Plausibilität der Ergebnisse nicht limitiert. In Übereinstimmung mit bisherigen Publikationen deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie demnach darauf hin, dass Allergien und Schilddrüsenerkrankungen Risikofaktoren für Craniomandibuläre Dysfunktionen darstellen. In weiteren Studien sollten die Zusammenhänge von Craniomandibulären Dysfunktionen, Allergien und Schilddrüsenerkrankungen weiter untersucht werden. Besonders eine Fehlregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und autoimmunbedingte immunologisch-inflammatorische Prozesse als potenzielle Risikofaktoren sollten Gegenstand weiterer Forschungsarbeiten sein.

6 Anhang

KLINISCHER FUNKTIONSSTATUS der Deutschen Gesellschaft für Funktionsdiagnostik und -therapie (DGFD) in der DGZMK

Name, Vorname, Geburtsdatum	Praxisstempel
Patientennummer	
Untersuchungsdatum	

ANAMNESE (VORGESCHICHTE)

Was ist der Grund Ihres Besuches?

Waren Sie in letzter Zeit in Behandlung bei: ja nein

Zahnarzt? _____

Kieferorthopäde? _____

Arzt? _____

Wurde bei Ihnen bereits eine Funktionstherapie durchgeführt? Wenn ja, welcher Art?

Erlitten Sie einen Unfall/Schlag im Kopf-/Halsbereich?

Haben Sie Schmerzen, Beschwerden oder Verspannungen im/am

Kopf (allgemein)?

Schläfen?

Ohrbereich/Kiefergelenke?

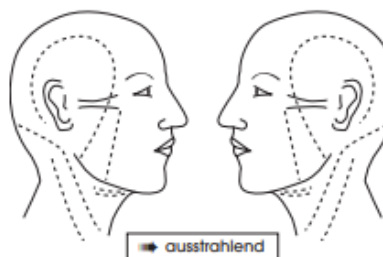
Nacken?

Schulter?

Andere (z.B. Wirbelsäule, andere Gelenke)?

wo? _____

Ort und Ausbreitung der Schmerzen/Beschwerden



Qualität des Schmerzes (z. B. dumpf, stechend): _____

Zeitpunkt des Schmerzes:

morgens im Laufe des Tages
 abends bestimmter Anlass

Dauer des Schmerzes: _____ Minuten _____ Stunden

Häufigkeit des Schmerzes:

täglich 1-2 mal/Woche
 1-2 mal/Monat seltener

Wann traten die Beschwerden erstmals auf? _____

Wie stark ausgeprägt sind die Beschwerden?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
kein Schmerz					stärkster vorstellbarer Schmerz					

Wie stark beeinflussen die Beschwerden Ihr Wohlbefinden oder Ihre Leistungsfähigkeit?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
gar nicht					sehr stark					

Sind/waren Kauen <input type="checkbox"/> , Kieferöffnung <input type="checkbox"/> , Kieferschluss <input type="checkbox"/> , und/oder eine andere Unterkieferbewegung <input type="checkbox"/> (_____) behindert (1) oder schmerzhaft (2)?	ja	nein
Kauen Sie bevorzugt auf der linken <input type="checkbox"/> , rechten <input type="checkbox"/> Seite oder beidseitig? <input type="checkbox"/>		
Kiefergelenkgeräusche links <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> seit _____		<input type="checkbox"/>
Sind die Zähne bzw. ist das Zahnfleisch schmerzhaft oder empfindlich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Passen die Zähne richtig aufeinander?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Liegt bei Ihnen ein Taubheitsgefühl im Kopf-/Gesichtsbereich (auch Zungen-/Gaumenbrennen) vor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Weitere Angaben zur Anamnese

Abbildung 11: Klinischer Funktionsstatus der DGFD in der DGZMK Seite 1 (DGFD 2012)

BEFUNDE

1. KIEFERGELENK

1.1 Palpation

(0 = unauffällig, 1 = Missempfindung, 2 = Schmerz)

	re	li
Kiefergelenk von lateral		
Kiefergelenk von dorsal		

1.2 Auskultation

Geräusche: ja nein (R = Reiben, K = Knacken)

re Öffnen li

re Schließen li

R	K	R	K	initial	terminal	R	K	R	K
				intermediär	intermediär				
				terminal	initial				

2. MUSKULATUR

(0 = unauffällig, 1 = Missempfindung, 2 = Schmerz)

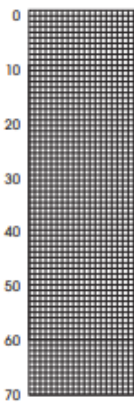
Palpation	re	li
M. temporalis Pars anterior		
M. temporalis Pars media		
M. temporalis Pars posterior		
Sehne M. temporalis		
M. masseter superficialis, Ursprung		
M. masseter superficialis, Muskelbauch		
M. masseter superficialis, Ansatz		
Regio postmandibularis		
Regio submandibularis		
Regio M. pterygoideus lateralis		
Subokzipital-/Nackelmuskulatur		

3. MOBILITÄT DES UNTERKIEFERS

(0 = unauffällig, 1 = Missempfindung, 2 = Schmerz)

	mm	re	li
Kieferöffnung aktiv			
Kieferöffnung passiv			
RL			
LL			
P			
R			

P = Protrusion
R = Retrusion



4. KIEFERRELATION UND OKKLUSION

4.1 Horizontale Kieferrelation

Gleiten zentrische Okklusion/habituelle Okklusion:

ja nein

mm	mm	mm	mm
re	Mitte	li	vertikal

4.2 Vertikale Kieferrelation

unauffällig erhöht zu niedrig

Copyright © Off/Aniers/Langa/Utz/Reiber 2011

4.3 Okklusion

4.3.1 Statische Okklusion

(+ = Kontakt, +- = schwacher Kontakt, - = kein Kontakt, x = fehlender Zahn)

ZO	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
HO																
HO																
ZO																

ZO = zentrische Okklusion HO = habituelle Okklusion

4.3.2 Dynamische Okklusion

FZ = Frontzahn, PM = Prämolare, M = Molar

	FZ	PM re	PM li	M re	M li
RL					
LL					
P					

5. WEITERE BEFUNDE

- Abrasionen/Attrition
- Zungenimpressionen
- andere
- keilförmige Defekte
- Wangenimpressionen

WEITERE DIAGNOSTISCHE MASSNAHMEN

- Manuelle Strukturanalyse
- Orthopädisches Screening
- Psychosoziales Screening
- Instrumentelle Funktionsanalyse
- Instrumentelle Okklusionsanalyse
- Konsiliarische Untersuchung
 - Magnetresonanztomographie
 - Computertomographie
 - Arthroskopie
 - Kieferorthopädie
 - Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
 - Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
 - Orthopädie
 - Rheumatologie
 - Innere Medizin
 - Neurologie
 - Psychosomatische Medizin
 - andere

INITIALDIAGNOSE(N)

THERAPIE

Initialtherapie

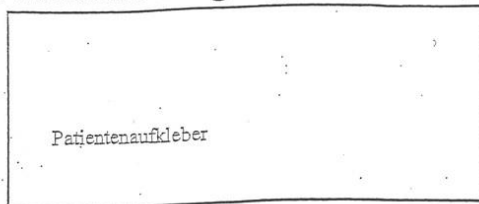
- Okklusionsschiene/Art
- Physikalische Therapie
 - Massage
 - Wärmetherapie
 - Kältetherapie
 - Elektrotherapie
 - Manuelle Therapie
 - Bewegungsübungen
- Medikamentöse Therapie
- Entspannungsübungen
- andere

Weitere Therapie

- Einschleifmaßnahmen
- Restaurative/Prothetische Therapie
- Dauerschiene
- Psychosomatische Therapie
- Kieferorthopädie
- Kieferorthopädische Chirurgie
- Kiefergelenkchirurgie
- andere

Abbildung 12: Klinischer Funktionsstatus der DGFDT in der DGZMK Seite 2 (DGFDT 2012)

Patientenbefragungsbogen



UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN **UMG**

Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Sehr geehrte Patientin!
Sehr geehrter Patient!

Krankheiten aller Art können Auswirkungen auf die zahnärztliche Behandlung haben. Bitte füllen Sie deshalb diesen Fragebogen sorgfältig aus. Er wird Ihrer Karteikarte beigelegt. Die Angaben unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und dienen ausschließlich dazu, unsere Behandlung Ihrem Gesundheitszustand anzupassen. Sollten Sie Schwierigkeiten mit der Beantwortung einzelner Fragen haben, helfen wir Ihnen gerne.

	ja	nein	unbek		ja	nein	unbek
Sie zur Zeit in ärztlicher Behandlung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-Rheuma/rheumatisches Fieber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Warum?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-Nervenerkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie zu hohen Blutdruck?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-Anfallsleiden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie zu niedrigen Blutdruck?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-Schlaganfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben oder hatten Sie eine Erkrankung des Herzens?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-Tumorleiden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Herzklappenfehler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-Ansteckende Krankheiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-künstliche Herzklappen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hepatitis <input type="checkbox"/> TBC <input type="checkbox"/> HIV pos. <input type="checkbox"/>			
-Endokarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	andere.....			
-Herzoperationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5. Nehmen Sie Medikamente ein, die die Blutgerinnung hemmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Angina pectoris	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(z.B. Marcumar, ASS, Aspirin)?			
-Herzinfarkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6. Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit ein?.....			
Haben oder hatten Sie eine der bestehenden Erkrankungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7. Wann wurden Sie zum letzten Mal zahnärztlich geröntgt? Datum.....			
-Schilddrüsenerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8. Für Patientinnen: Sind Sie schwanger?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Asthma/Lungenerkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9. Wann sind Sie zum letzten mal zahnärztlich untersucht worden?			
-Lebererkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10. Ist bei Ihnen eine ungewöhnliche Reaktion auf eine zahnärztliche Behandlungsmaßnahme (Spritze, Medikament) aufgetreten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Magen-Darmerkrankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Wenn ja, was passierte?			
-Nierenerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
-Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
-Erkrankungen des Blutes (z.B. Blutgerinnungsstörungen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
-Allergien bzw. Unverträglichkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Penicillin <input type="checkbox"/> Jod <input type="checkbox"/>							
andere.....							

Bitte beachten Sie! Betäubungsmittel (Injektionen) können Ihre Fahrtüchtigkeit beeinträchtigen. Bitte berücksichtigen Sie dies bei Ihren Behandlungsterminen:

Abbildung 13: Anamnesebogen der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der UMG

7 Literaturverzeichnis

Aamodt AH, Stovner LJ, Langhammer A, Hagen K, Zwart JA (2007): Is headache related to asthma, hay fever, and chronic bronchitis? The Head-HUNT Study. *Headache* 47, 204-212

Abbayya K, Puthanakar NY, Naduwinmani S, Chidambar YS (2015): Association between Periodontitis and Alzheimer's Disease. *N Am J Med Sci* 7, 241-246

Abdel-Dayem MM, Elgendy MS (2009): Effects of chronic estradiol treatment on the thyroid gland structure and function of ovariectomized rats. *BMC Res Notes* 2, 173

Aboalnaga AA, Amer NM, Elnahas MO, Salah Fayed MM, Soliman SA, ElDakrouy AE, Labib AH, Fahim FH (2019): Malocclusion and Temporomandibular Disorders: Verification of the Controversy. *J Oral Facial Pain Headache* 33, 440–450

Abraham B, Antó JM, Barreiro E, Bel EHD, Bousquet J, Castellsagud J, Chanez P, Dahién B, Dahién SE, Dews N, et al. (2003): The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 22, 470-477

Abrão AL, Santana CM, Bezerra AC, Amorim RF, Silva MB, Mota LM, Falcão DP (2016): What rheumatologists should know about orofacial manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 56, 441-450

Aceves-Avila FJ, Chavez-Lopez M, Chavira-Gonzalez JR, Ramos-Remus C (2013): Temporomandibular joint dysfunction in various rheumatic diseases. *Reumatismo* 65, 126-130

Agerberg G, Bergenholtz A (1989): Craniomandibular disorders in adult populations of West Bothnia, Sweden. *Acta Odontol Scand* 47, 129-140

Aguzzi A, Kana V: Protein Aggregation in Neurodegeneration. In: Dickson DW, Weller RO (Hrsg): *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders*. Wiley-Blackwell, Chichester 2011, 13-17

Ahlers MO, Jakstat HA: Klinische und instrumentelle Funktionsdiagnostik vor und während kieferorthopädischer Behandlungen. In: Sander F, Schwenzer N, Ehrenfeld M (Hrsg): *Kieferorthopädie*. Thieme, Stuttgart 2011a, 441-470

Ahlers MO, Freesmeyer WB, Göz G, Jackstat HA, Koeck B, Meyer G, Ottl P, Reiber Th, Secher WH (2003a): Klinische Funktionsanalyse. https://secure.owidi.de/documents/10165/1936323/Klinische_Funktionsanalyse.pdf/2bd6f857-806c-4c93-96d5-80aa2cc947b8; abgerufen am 10.04.2021.

Ahlers MO, Freesmeyer WB, Göz G, Jackstat HA, Koeck B, Meyer G, Ottl P, Reiber Th, Seeher WH (2003b): Instrumentelle, bildgebende und konsiliarische Verfahren zur CMD-Diagnostik.

https://www.dgfdt.de/documents/266840/266917/02_Stellungnahme_konsiliarische_Verfahren_zur_CMD_Diagnostik/809df022-bff7-4ea6-9773-5fd57459234a; abgerufen am 10.04.2021.

Ahlers MO, Freesmeyer WB, Fussnegger M, Göz G, Jackstat HA, Koeck B, Neff A, Ottl P, Reiber Th (2005): Zur Therapie der funktionellen Erkrankungen des kranio-mandibulären Systems.

https://secure.owidi.de/documents/10165/1936323/Zur_Therapie_der_funktionellen_Erkrankungen_des_kranio-mandibulaeren_Systems_2005.pdf/e509e80b-b67a-4537-90af-1445c65dfe07; abgerufen am 10.04.2021.

Ahlers MO, Jackstat HA (Hrsg.): Klinische Funktionsanalyse. Interdisziplinäres Vorgehen mit optimierten Befundbögen. 2. Auflage. DentaConcept, Hamburg 2001

Ahlers MO, Jackstat HA (Hrsg.): Klinische Funktionsanalyse. Interdisziplinäres Vorgehen mit optimierten Dokumentationshilfen. 3. Auflage. DentaConcept, Hamburg 2007

Ahlers MO, Jackstat HA (Hrsg.): Klinische Funktionsanalyse manuelle Strukturanalyse, interdisziplinäre Diagnostik. 4. Auflage. DentaConcept, Hamburg 2011b

Ahmad J, Tagoe CE (2014): Fibromyalgia and chronic widespread pain in autoimmune thyroid disease. *Clin Rheumatol* 33, 885-891

Ahmad MA, Kareem O, Khushtar M, Akbar M, Haque MR, Iqbal A, Haider MF, Pottoo FH, Abdulla FS, Al-Haidar MB, et al. (2022): Neuroinflammation: A Potential Risk for Dementia. *Int J Mol Sci* 23, 616

Ahmed N, Petersson A, Catrina AI, Mustafa H, Alstergren P (2015): Tumor necrosis factor mediates temporomandibular joint bone tissue resorption in rheumatoid arthritis. *Acta Odontol Scand* 73, 232-240

Ainamo J, Barmes D, Beagrie G, Cutress T, Martin J, Sardo-Infirri J (1982): Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPTN). *Int Dent J* 32, 281-291

Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, Thunberg S, Deniz G, Valenta R, Fiebig H, et al. (2004): Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 199, 1567-1575

Akkaya B, Oya Y, Akkaya M, Al Souz J, Holstein AH, Kamenyeva O, Kabat J, Matsumura R, Dorward DW, Glass DD, et al. (2019): Regulatory T cells mediate specific suppression by depleting peptide-MHC class II from dendritic cells. *Nat Immunol* 20, 218-231

Al-Ansari A (2021): Is there an association between multiple sclerosis and oral health? *Evid Based Dent* 22, 44-45

Al-Harthy M, Al-Bishri A, Ekberg E, Nilner M (2010): Temporomandibular disorder pain in adult Saudi Arabians referred for specialised dental treatment. *Swed Dent J* 34, 149-158

Al-Jundi MA, John MT, Setz JM, Szentpetery A, Kuss O (2008): Meta-analysis of treatment need for temporomandibular disorders in adult nonpatients. *J Orofac Pain* 22, 97-107

Albandar JM (2002a): Periodontal diseases in North America. *Periodontol 2000* 29, 31-69

Albandar JM (2002b): Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000* 29, 177-206

Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM (2000): Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol* 71, 1874-1881

Albilal JB, Lam DK, Clokie CM, Sandor GK (2007): Systemic lupus erythematosus: a review for dentists. *J Can Dent Assoc* 73, 823-828

Aletaha D, Smolen JS (2011): Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum* 63, 3702-3711

Aletaha D, Smolen JS (2018): Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA* 320, 1360-1372

Aletaha D, Funovits J, Smolen JS (2011): Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. *Ann Rheum Dis* 70, 733-739

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, et al. (2010): 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62, 2569-2581

Alexiou K, Stamatakis H, Tsiklakis K (2009): Evaluation of the severity of temporomandibular joint osteoarthritic changes related to age using cone beam computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol* 38, 141-147

Alhadainy HA, Keefe T, Abdel-Karim AH, Abdulrab S, Halboub E (2021): Association between dental diseases and history of stroke in the United States. *Clin Exp Dent Res* 7, 845-851

Aliko A, Ciancaglini R, Alushi A, Tafaj A, Ruci D (2011): Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40, 704-709

Almandoz JP, Gharib H (2012): Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am* 96, 203-221

Almășan OC, Băciuț M, Almășan HA, Bran S, Lascu L, Iancu M, Băciuț G (2013): Skeletal pattern in subjects with temporomandibular joint disorders. *Arch Med Sci* 9, 118-126

Almoznino G, Zini A, Zakuto A, Zlutzky H, Bekker S, Shay B, Haviv Y, Sharav Y, Benoliel R (2019): Muscle tenderness score in temporomandibular disorders patients: A case-control study. *J Oral Rehabil* 46, 209-218

Almqvist L, Rönmark E, Stridsman C, Backman H, Lindberg A, Lundbäck B, Hedman L (2020): Remission of adult-onset asthma is rare: a 15-year follow-up study. *ERJ Open Res* 6, 00620-02020

Alonso-Royo R, Sánchez-Torrelo CM, Ibáñez-Vera AJ, Zagalaz-Anula N, Castellote-Caballero Y, Obrero-Gaitán E, Rodríguez-Almagro D, Lomas-Vega R (2021): Validity and Reliability of the Helkimo Clinical Dysfunction Index for the Diagnosis of Temporomandibular Disorders. *Diagnostics (Basel)* 11, 472

Alzahrani A, Yadav S, Gandhi V, Lurie AG, Tadinada A (2020): Incidental findings of temporomandibular joint osteoarthritis and its variability based on age and sex. *Imaging Sci Dent* 50, 245-253

Alzheimer's-Association (2016): 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 12, 459-509

Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalban X, Soelberg Sørensen P, Miller DH (2018): Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Mult Scler* 24, 590-603

Anderson GC, Gonzalez YM, Ohrbach R, Truelove EL, Sommers E, Look JO, Schiffman EL (2010): The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. VI: future directions. *J Orofac Pain* 24, 79-88

Andriankaja OM, Muñoz-Torres FJ, Vivaldi-Oliver J, Leroux BG, Campos M, Joshipura K, Pérez CM (2018): Insulin resistance predicts the risk of gingival/periodontal inflammation. *J Periodontol* 89, 549-557

Aneiros-Guerrero A, Lendinez AM, Palomares AR, Perez-Nevot B, Aguado L, Mayor-Olea A, Ruiz-Galdon M, Reyes-Engel A (2011): Genetic polymorphisms in folate pathway enzymes, DRD4 and GSTM1 are related to temporomandibular disorder. *BMC Med Genet* 12, 75

Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P (2015): Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev* 14, 174-180

Araujo VM, Melo IM, Lima V (2015): Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Review of the Literature. *Mediators Inflamm* 2015, 259074

Arayasantiparb R, Mitirattanakul S, Kunasarapun P, Chutimataewin H, Netnoparat P, Sae-Heng W (2020): Association of radiographic and clinical findings in patients with temporomandibular joints osseous alteration. *Clin Oral Investig* 24, 221-227

Arbes SJ, Jr., Matsui EC (2011): Can oral pathogens influence allergic disease? *J Allergy Clin Immunol* 127, 1119-1127

Arbes SJ, Jr., Sever ML, Vaughn B, Cohen EA, Zeldin DC (2006): Oral pathogens and allergic disease: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 118, 1169-1175

Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, Wofsy D, Boumpas DT, Kamen DL, et al. (2019): 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 71, 1400-1412

Armitage GC (1996): Manual periodontal probing in supportive periodontal treatment. *Periodontol 2000* 12, 33-39

Armitage GC (2000): Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Northwest Dent* 79, 31-35

Armitage GC (2003): Diagnosis of periodontal diseases. *J Periodontol* 74, 1237-1247

Arweiler NB, Rahmel V, Alhamwe BA, Alhamdan F, Zemlin M, Boutin S, Dalpke A, Renz H (2021): Dental Biofilm and Saliva Microbiome and Its Interplay with Pediatric Allergies. *Microorganisms* 9, 1330

Asendorf A, Eberhard L, Schierz O (2018): Diagnostische Kriterien für Craniomandibuläre Dysfunktion (DC/TMD) Untersuchungsbögen: German Version 25 May 2016. <https://ubwp.buffalo.edu/rdc-tmdinternational/>; abgerufen am 13.11.2021.

Asendorf A, Möllenkamp J, Schierz O, Rauch A, Asendorf T, Rammelsberg P, Eberhard L (2021): Interexaminer reliability of the German version of the DC/TMD. *J Oral Rehabil* 48, 28-34

Ash MM (Hrsg.): Schienentherapie. Evidenzbasierte Diagnostik und Behandlung bei TMD und CMD. 3. Auflage. Elsevier, München 2006

Asvold BO, Vatten LJ, Bjoro T (2013): Changes in the prevalence of hypothyroidism: the HUNT Study in Norway. *Eur J Endocrinol* 169, 613-620

Atzeni F, Masala IF, Salaffi F, Di Franco M, Casale R, Sarzi-Puttini P (2015): Pain in systemic inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 29, 42-52

Averbeck M, Gebhardt C, Emmrich F, Treudler R, Simon JC (2007): Immunologic principles of allergic disease. *J Dtsch Dermatol Ges* 5, 1015-1028

Azarpazhooh A, Tenenbaum HC (2012): Separating fact from fiction: use of high-level evidence from research syntheses to identify diseases and disorders associated with periodontal disease. *J Can Dent Assoc* 78, c25

Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R (2007): The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J* 154, 830-837

Bai B, Bai X, Wang C (2021): Mapping research trends of temporomandibular disorders from 2010 to 2019: A bibliometric analysis. *J Oral Rehabil* 48, 517-530

Bair E, Ohrbach R, Fillingim RB, Greenspan JD, Dubner R, Diatchenko L, Helgeson E, Knott C, Maixner W, Slade GD (2013): Multivariable modeling of phenotypic risk factors for first-onset TMD: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain* 14, T102-115

Balestrino R, Schapira AHV (2020): Parkinson disease. *Eur J Neurol* 27, 27-42

- Balke Z, Rammelsberg P, Leckel M, Schmitter M (2010): Prevalence of temporomandibular disorders: samples taken from attendees of medical health-care centers in the Islamic Republic of Iran. *J Orofac Pain* 24, 361-366
- Ballegaard V, Thede-Schmidt-Hansen P, Svensson P, Jensen R (2008): Are headache and temporomandibular disorders related? A blinded study. *Cephalalgia* 28, 832-841
- Banafa A, Suominen AL, Sipilä K (2020): Factors associated with signs of temporomandibular pain: an 11-year-follow-up study on Finnish adults. *Acta Odontol Scand* 78, 57-63
- Bannister K, Sachau J, Baron R, Dickenson AH (2020): Neuropathic Pain: Mechanism-Based Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 60, 257-274
- Bantz SK, Zhu Z, Zheng T (2014): The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol* 5, 202
- Banu SK, Arosh JA, Govindarajulu P, Aruldas MM (2001): Testosterone and estradiol differentially regulate thyroid growth in Wistar rats from immature to adult age. *Endocr Res* 27, 447-463
- Barclay P, Hollender LG, Maravilla KR, Truelove EL (1999): Comparison of clinical and magnetic resonance imaging diagnosis in patients with disk displacement in the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88, 37-43
- Baron R, Binder A, Wasner G (2010): Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 9, 807-819
- Bartold PM, Van Dyke TE (2013): Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000* 62, 203-217
- Bartold PM, Lopez-Oliva I (2020): Periodontitis and rheumatoid arthritis: An update 2012-2017. *Periodontol 2000* 83, 189-212
- Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, Segal RL, Garber JR, Hamilton CR, Jr., Handelsman Y, et al. (2002): American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 8, 457-469
- Bayar N, Kara SA, Keles I, Koc MC, Altinok D, Orkun S (2002): Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis: a radiological and clinical study. *Cranio* 20, 105-110

- Beaumont S, Garg K, Gokhale A, Heaphy N (2020): Temporomandibular Disorder: a practical guide for dental practitioners in diagnosis and management. *Aust Dent J* 65, 172-180
- Beecroft E, Penlington C, Desai H, Durham J (2019): Temporomandibular Disorder for the General Dental Practitioner. *Prim Dent J* 7, 62-70
- Benli M, Batoöl F, Stutz C, Petit C, Jung S, Huck O (2021): Orofacial manifestations and dental management of systemic lupus erythematosus: A review. *Oral Dis* 27, 151-167
- Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, Pascual V (2003): Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* 197, 711-723
- Bereiter DA, Thompson R, Rahman M (2019): Sex Differences in Estradiol Secretion by Trigeminal Brainstem Neurons. *Front Integr Neurosci* 13, 3
- Berger M, Szalewski L, Bakalczuk M, Bakalczuk G, Bakalczuk S, Szkutnik J (2015): Association between estrogen levels and temporomandibular disorders: a systematic literature review. *Prz Menopauzalny* 14, 260-270
- Bergström J (2006): Periodontitis and smoking: an evidence-based appraisal. *J Evid Based Dent Pract* 6, 33-41
- Bergström J, Preber H (1994): Tobacco use as a risk factor. *J Periodontol* 65, 545-550
- Bergström J, Eliasson S, Dock J (2000a): Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *J Clin Periodontol* 27, 61-68
- Bergström J, Eliasson S, Dock J (2000b): A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J Periodontol* 71, 1338-1347
- Bertoli FMP, Bruzamin CD, Pizzatto E, Losso EM, Brancher JA, de Souza JF (2018): Prevalence of diagnosed temporomandibular disorders: A cross-sectional study in Brazilian adolescents. *PLoS One* 13, e0192254
- Bertram L, Tanzi RE (2005): The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 115, 1449-1457

Bertsias GK, Pamfil C, Fanouriakis A, Boumpas DT (2013): Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nat Rev Rheumatol* 9, 687-694

Beukers NG, van der Heijden GJ, van Wijk AJ, Loos BG (2017): Periodontitis is an independent risk indicator for atherosclerotic cardiovascular diseases among 60 174 participants in a large dental school in the Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 71, 37-42

Bickel H (2020): Informationsblatt : Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf; abgerufen am 10.04.2021.

Bilgin E, Bilgin E, Özdemir O, Kalyoncu U (2020): Temporomandibular disorders in ankylosing spondylitis: a cross-sectional, monocentric study. *Rheumatol Int* 40, 933-940

Bjoro T, Holmen J, Krüger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, Sandnes L, Brochmann H (2000): Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 143, 639-647

Blanco-Hungria A, Blanco-Aguilera A, Blanco-Aguilera E, Serrano-del-Rosal R, Biedma-Velazquez L, Rodriguez-Torronteras A, Segura-Saint-Gerons R (2016): Prevalence of the different Axis I clinical subtypes in a sample of patients with orofacial pain and temporomandibular disorders in the Andalusian Healthcare Service. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 21, e169-177

Blanquart E, Mandonnet A, Mars M, Cenac C, Anesi N, Mercier P, Audouard C, Roga S, Serrano de Almeida G, Bevan CL, et al. (2022): Targeting androgen signaling in ILC2s protects from IL-33-driven lung inflammation, independently of KLRG1. *J Allergy Clin Immunol* 149, 237-251.e212

Boelaert K, Franklyn JA (2005): Thyroid hormone in health and disease. *J Endocrinol* 187, 1-15

Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T: Einführung in die Epidemiologie. Huber, Bern 2013

Bonjardim LR, Gavião MB, Pereira LJ, Castelo PM, Garcia RC (2005): Signs and symptoms of temporomandibular disorders in adolescents. *Braz Oral Res* 19, 93-98

Boonpiyathad T, Sözener ZC, Akdis M, Akdis CA (2020): The role of Treg cell subsets in allergic disease. *Asian Pac J Allergy Immunol* 38, 139-149

Borrell LN, Papapanou PN (2005): Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol* 32 Suppl 6, 132-158

Bosdriesz JR, Stel VS, van Diepen M, Meuleman Y, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ (2020): Evidence-based medicine-When observational studies are better than randomized controlled trials. *Nephrology (Carlton)* 25, 737-743

Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C (2008): Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 136, 380-387

Bousema EJ, Koops EA, van Dijk P, Dijkstra PU (2018): Association Between Subjective Tinnitus and Cervical Spine or Temporomandibular Disorders: A Systematic Review. *Trends Hear* 22, 2331216518800640

Bousquet J, Anto J, Auffray C, Akdis M, Cambon-Thomsen A, Keil T, Haahtela T, Lambrecht BN, Postma DS, Sunyer J, et al. (2011): MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to systems medicine. *Allergy* 66, 596-604

Brabant G, Luster K, Schid W, Wallaschofski H, Führer D: Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen. In: Lehnert H (Hrsg): *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*. Thieme, Stuttgart 2015, 98-105

Braido G, Campi LB, Jordani PC, Fernandes G, GonÇalves DAG (2020): Temporomandibular disorder, body pain and systemic diseases: assessing their associations in adolescents. *J Appl Oral Sci* 28, e20190608

Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J (1998): Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 41, 58-67

Brinks R, Hoyer A, Weber S, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M (2016): Age-specific and sex-specific incidence of systemic lupus erythematosus: an estimate from cross-sectional claims data of 2.3 million people in the German statutory health insurance 2002. *Lupus Sci Med* 3, e000181

Brito RC, da Silva GA, Motta ME, Brito MC (2009): The association of rhinoconjunctivitis and asthma symptoms in adolescents. *Rev Port Pneumol* 15, 613-628

Brola W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Szczuchniak W, Stoiński J, Rosołowska A, Wójcik J, Kapica-Topczewska K, Ryglewicz D (2016): Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010-2014. *BMC Neurol* 16, 134

Brownstein NC, Cai J, Slade GD, Bair E (2015): Parameter estimation in Cox models with missing failure indicators and the OPPERA study. *Stat Med* 34, 3984-3996

Bruzelius E, Scarpa J, Zhao Y, Basu S, Faghmous JH, Baum A (2019): Huntington's disease in the United States: Variation by demographic and socioeconomic factors. *Mov Disord* 34, 858-865

Bueno CH, Pereira DD, Pattussi MP, Grossi PK, Grossi ML (2018): Gender differences in temporomandibular disorders in adult populational studies: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil* 45, 720-729

Buergers R, Kleinjung T, Behr M, Vielsmeier V (2014): Is there a link between tinnitus and temporomandibular disorders? *J Prosthet Dent* 111, 222-227

Buescher JJ (2007): Temporomandibular joint disorders. *Am Fam Physician* 76, 1477-1482

Burakoff RP, Kaplan AS (1993): Temporomandibular disorders: current concepts of epidemiology, classification, and treatment. *J Pain Symptom Manage* 8, 165-172

Burt B (2005): Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol* 76, 1406-1419

Bush FM (1987): Tinnitus and otalgia in temporomandibular disorders. *J Prosthet Dent* 58, 495-498

Buske-Kirschbaum A (2009): Cortisol responses to stress in allergic children: interaction with the immune response. *Neuroimmunomodulation* 16, 325-332

Busse PJ, McDonald VM, Wisnivesky JP, Gibson PG (2020): Asthma Across the Ages: Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8, 1828-1838

Byun SH, Min C, Choi HG, Hong SJ (2020): Increased Risk of Temporomandibular Joint Disorder in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Follow-Up Study. *J Clin Med* 9, 3005

Cairns BE (2010): Pathophysiology of TMD pain--basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *J Oral Rehabil* 37, 391-410

Calderon PdS, Hilgenberg PB, Rossetti LM, Laurenti JV, Conti PC (2012): Influence of tinnitus on pain severity and quality of life in patients with temporomandibular disorders. *J Appl Oral Sci* 20, 170-173

Campi LB, Visscher CM, Ongaro PCJ, do Vale Braidó GV, Fernandes G, Gonçalves DAG (2020): Widespread Pain and Central Sensitization in Adolescents with Signs of Painful Temporomandibular Disorders. *J Oral Facial Pain Headache* 34, 83–91

Campos DES, de Araújo Ferreira Muniz I, de Souza Villarim NL, Ribeiro ILA, Batista AUD, Bonan PRF, de Sales MAO (2021): Is there an association between rheumatoid arthritis and bone changes in the temporomandibular joint diagnosed by cone-beam computed tomography? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 25, 2449-2459

Canuel M, Lebel G (2014): Epidemiology of allergic rhinitis in Quebec: from a 2008 population-based survey. *Chronic Dis Inj Can* 34, 163-168

Cao Y, Sathish T, Haregu T, Wen Y, de Mello GT, Kapoor N, Oldenburg B (2021): Factors Associated With Hypertension Awareness, Treatment, and Control Among Adults in Kerala, India. *Front Public Health* 9, 753070

Caramaschi P, Biasi D, Dal Forno I, Adami S (2012): Osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: an early, frequent, and not always symptomatic complication. *Autoimmune Dis* 2012, 725249

Carvalho LS, Nascimento OJM, Rodrigues L, Matta A (2018): Relationship between Expanded Disability Status Scale scores and the presence of temporomandibular disorders in patients with multiple sclerosis. *Eur J Dent* 12, 144-148

Carvalho LS, Matta AP, Nascimento OJ, Guimaraes AS, Rodrigues LR (2014): Prevalence of temporomandibular disorders symptoms in patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 72, 422-425

Cê PS, Barreiro BB, Silva RB, Oliveira RB, Heitz C, Campos MM (2018): Salivary Levels of Interleukin-1 β in Temporomandibular Disorders and Fibromyalgia. *J Oral Facial Pain Headache* 32, 130–136

Cepeda MS, Carr DB (2003): Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth Analg* 97, 1464-1468

Cepeda MS, Reys J, Kern DM, Stang P (2020): Medical Conditions Predictive of Self-Reported Poor Health: Retrospective Cohort Study. *JMIR Public Health Surveill* 6, e13018

Cha BH (2015): Epidemiological Characteristics of Gallbladder Cancer in Jeju Island: A Single-Center, Clinically Based, Age-Sex-Matched, Case-Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 16, 8451-8454

Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP (2017): Hypothyroidism. *Lancet* 390, 1550-1562

Chandler-Gutierrez L, Martinez-Sahuquillo A, Bullon-Fernandez P (2004): Evaluation of medical risk in dental practice through using the EMRRH questionnaire. *Med Oral* 9, 309-320

Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, et al. (2018): Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 89 Suppl 1, S74-S84

Charalampakis G, Dahlén G, Carlén A, Leonhardt A (2013): Bacterial markers vs. clinical markers to predict progression of chronic periodontitis: a 2-yr prospective observational study. *Eur J Oral Sci* 121, 394-402

Chaurasia A, Ishrat S, Katheriya G, Chaudhary PK, Dhingra K, Nagar A (2020): Temporomandibular disorders in North Indian population visiting a tertiary care dental hospital. *Natl J Maxillofac Surg* 11, 106-109

Chaves TC, Grossi DB, de Oliveira AS, Bertolli F, Holtz A, Costa D (2005): Correlation between signs of temporomandibular (TMD) and cervical spine (CSD) disorders in asthmatic children. *J Clin Pediatr Dent* 29, 287-292

Checkoway H, Lundin JI, Kelada SN (2011): Neurodegenerative diseases. *IARC Sci Publ* 163, 407-419

Chen H, Nackley A, Miller V, Diatchenko L, Maixner W (2013): Multisystem dysregulation in painful temporomandibular disorders. *J Pain* 14, 983-996

Chen H, Slade G, Lim PF, Miller V, Maixner W, Diatchenko L (2012): Relationship between temporomandibular disorders, widespread palpation tenderness, and multiple pain conditions: a case-control study. *J Pain* 13, 1016-1027

Chen PJ, Dutra EH, Mehta S, O'Brien MH, Yadav S (2020): Age-related changes in the cartilage of the temporomandibular joint. *Geroscience* 42, 995-1004

Chen YY, Fan HC, Tung MC, Chang YK (2019): The association between Parkinson's disease and temporomandibular disorder. *PLoS One* 14, e0217763

Chichorro JG, Porreca F, Sessle B (2017): Mechanisms of craniofacial pain. *Cephalalgia* 37, 613-626

Chiovato L, Magri F, Carlé A (2019): Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther* 36, 47-58

Chisnoiu AM, Picos AM, Popa S, Chisnoiu PD, Lascu L, Picos A, Chisnoiu R (2015): Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders - a literature review. *Clujul Med* 88, 473-478

Choi H, Dey AK, Priyamvara A, Aksentijevich M, Bandyopadhyay D, Dey D, Dani S, Guha A, Nambiar P, Nasir K, et al. (2021): Role of Periodontal Infection, Inflammation and Immunity in Atherosclerosis. *Curr Probl Cardiol* 46, 100638

Choi HG, Yoon JH, Chung TH, Min C, Yoo DM, Wee JH, Kang SY, Choi Y, Hong SJ, Byun SH (2021): Association between Temporomandibular Joint Disorder and Parkinson's Disease. *Brain Sci* 11, 747

Choi S, Kim K, Chang J, Kim SM, Kim SJ, Cho HJ, Park SM (2019): Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *J Am Geriatr Soc* 67, 1234-1239

Chole RA, Parker WS (1992): Tinnitus and vertigo in patients with temporomandibular disorder. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118, 817-821

Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME (2021): Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev* 30

Chrousos GP (1995): The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 332, 1351-1362

Ciancaglini R, Radaelli G (2001): The relationship between headache and symptoms of temporomandibular disorder in the general population. *J Dent* 29, 93-98

Clark GT, Mulligan R (1984): A review of the prevalence of temporomandibular dysfunction. *Gerodontology* 3, 231-236

Colditz GA, Martin P, Stampfer MJ, Willett WC, Sampson L, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE (1986): Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women. *Am J Epidemiol* 123, 894-900

Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, et al. (2017): Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17002

Compston A, Coles A (2008): Multiple sclerosis. *Lancet* 372, 1502-1517

Contreras EFR, Fernandes G, Ongaro PCJ, Campi LB, Gonçalves DAG (2018): Systemic diseases and other painful conditions in patients with temporomandibular disorders and migraine. *Braz Oral Res* 32, e77

Cooper DS (2003): Hyperthyroidism. *Lancet* 362, 459-468

Cordeiro PC, Guimaraes JP, de Souza VA, Dias IM, Silva JN, Devito KL, Bonato LL (2016): Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis patients: association between clinical and tomographic data. *Acta Odontol Latinoam* 29, 123-129

Cordes T, Tillmann J, Kamischke A (2009): Schilddrüsenunterfunktion und -überfunktion. *Gynakol Endokrinol* 7, 247-252

Corrêa JD, Calderaro DC, Ferreira GA, Mendonça SM, Fernandes GR, Xiao E, Teixeira AL, Lays EJ, Graves DT, Silva TA (2017): Subgingival microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus: association with periodontal status. *Microbiome* 5, 34

Costa FO, Vieira TR, Cortelli SC, Cota LOM, Costa JE, Aguiar MCF, Cortelli JR (2018): Effect of compliance during periodontal maintenance therapy on levels of bacteria associated with periodontitis: A 6-year prospective study. *J Periodontol* 89, 519-530

Costa YM, Conti PC, de Faria FA, Bonjardim LR (2017): Temporomandibular disorders and painful comorbidities: clinical association and underlying mechanisms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 123, 288-297

Costantino S, Paneni F, Cosentino F (2016): Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol* 594, 2061-2073

Costen JB (1934): A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106, 805-819

Covert L, Mater HV, Hechler BL (2021): Comprehensive Management of Rheumatic Diseases Affecting the Temporomandibular Joint. *Diagnostics (Basel)* 11, 409

Crea F, Battipaglia I, Andreotti F (2015): Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 241, 157-168

Cribbs DH, Azizeh BY, Cotman CW, LaFerla FM (2000): Fibril formation and neurotoxicity by a herpes simplex virus glycoprotein B fragment with homology to the Alzheimer's A beta peptide. *Biochemistry* 39, 5988-5994

Crincoli V, Piancino MG, Iannone F, Errede M, Di Comite M (2020): Temporomandibular Disorders and Oral Features in Systemic Lupus Erythematosus Patients: An Observational Study of Symptoms and Signs. *Int J Med Sci* 17, 153-160

Crow MK (2019): Mitochondrial DNA promotes autoimmunity. *Science* 366, 1445-1446

da Silva Parente Macedo LC, de Goffredo Filho GS, de Souza Tesch R, de Queiroz Farias Góes CP (2015): Frequency of temporomandibular arthralgia among myofascial pain patients with pain on palpation of ipsilateral masseter. *Cranio* 33, 206-210

Dahan H, Shir Y, Velly A, Allison P (2015): Specific and number of comorbidities are associated with increased levels of temporomandibular pain intensity and duration. *J Headache Pain* 16, 47

Dahlström L, Keeling SD, Friction JR, Galloway Hilsenbeck S, Clark GM, Rugh JD (1994): Evaluation of a training program intended to calibrate examiners of temporomandibular disorders. *Acta Odontol Scand* 52, 250-254

Dalewski B, Kamińska A, Bialkowska K, Jakubowska A, Sobolewska E (2020): Association of Estrogen Receptor 1 and Tumor Necrosis Factor α Polymorphisms with Temporomandibular Joint Anterior Disc Displacement without Reduction. *Dis Markers* 2020, 6351817

Danesh-Sani SA, Rahimdoost A, Soltani M, Ghiyasi M, Haghdoost N, Sabzali-Zanjankhah S (2013): Clinical assessment of orofacial manifestations in 500 patients with multiple sclerosis. *J Oral Maxillofac Surg* 71, 290-294

Davidson C, Wojtulewski JA, Bacon PA, Winstock D (1975): Temporo-mandibular joint disease in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 34, 87-91

de Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, Antonangelo L, Mauad T, Dolhnikoff M, Rabe KF, Stelmach R (2012): Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir Med* 106, 47-56

- de Freitas LV, Lopes AC, Piatto VB, Maniglia JV (2013): Association of temporomandibular dysfunction with the 102T-C polymorphism in the serotonin receptor gene in Brazilian patients. *Arch Med Sci* 9, 1013-1018
- de Jong BA, Huizinga TW, Bollen EL, Uitdehaag BM, Bosma GP, van Buchem MA, Remarque EJ, Burgmans AC, Kalkers NF, Polman CH, et al. (2002): Production of IL-1beta and IL-1Ra as risk factors for susceptibility and progression of relapse-onset multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 126, 172-179
- de Jong KJ, Borgmeijer-Hoelen A, Abraham-Inpijn L (1991): Validity of a risk-related patient-administered medical questionnaire for dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 72, 527-533
- de Jong KJ, Abraham-Inpijn L, Vinckier F, Declerck D (1997): The validity of a medical risk-related history for dental patients in Belgium. *Int Dent J* 47, 16-20
- de La Torre Canales G, Câmara-Souza MB, Muñoz Lora VRM, Guarda-Nardini L, Conti PCR, Rodrigues Garcia RM, Del Bel Cury AA, Manfredini D (2018): Prevalence of psychosocial impairment in temporomandibular disorder patients: A systematic review. *J Oral Rehabil* 45, 881-889
- de Leeuw R: Orofacial pain: Guidelines for assessment, diagnosis, and management. Quintessenz, Chicago 2008
- de Leo S, Lee SY, Braverman LE (2016): Hyperthyroidism. *Lancet* 388, 906-918
- de Luna MFG, de Almeida PC, da Silva MGC (2011): Asthma and rhinitis prevalence and co-morbidity in 13-14-year-old schoolchildren in the city of Fortaleza, Ceará State, Brazil. *Cad Saude Publica* 27, 103-112
- de Macedo Nery MB, de Góis Nery C, Leles CR (2012): Profiling the clinical presentation of diagnostic characteristics of a sample of symptomatic TMD patients. *BMC Oral Health* 12, 1-8
- de Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Di Silvestre D, Ginaldi L (2020): Sex and Gender Aspects for Patient Stratification in Allergy Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci* 21, 1535
- de Melo Júnior PC, Aroucha J, Arnaud M, Lima MGS, Gomes SGF, Ximenes R, Rosenblatt A, Caldas AF, Jr. (2019): Prevalence of TMD and level of chronic pain in a group of Brazilian adolescents. *PLoS One* 14, e0205874

de Monchy JG, Demoly P, Akdis CA, Cardona V, Papadopoulos NG, Schmid-Grendelmeier P, Gayraud J (2013): Allergology in Europe, the blueprint. *Allergy* 68, 1211-1218

de Souza Rolim T, Fabri GM, Nitrini R, Anghinah R, Teixeira MJ, de Siqueira JT, Cestari JA, de Siqueira SR (2014): Oral infections and orofacial pain in Alzheimer's disease: a case-control study. *J Alzheimers Dis* 38, 823-829

de Toledo IP, Conti Réus J, Fernandes M, Porporatti AL, Peres MA, Takaschima A, Linhares MN, Guerra E, De Luca Canto G (2016): Prevalence of trigeminal neuralgia: A systematic review. *J Am Dent Assoc* 147, 570-576.e572

de Wet LM, Slot DE, van der Weijden GA (2018): Supportive periodontal treatment: Pocket depth changes and tooth loss. *Int J Dent Hyg* 16, 210-218

Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM (2017): Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 31, 3-18

Deinzer R: Stress und Parodontitis. Studien zum Einfluss von Stress auf parodontitisrelevante Parameter. 1. Auflage. Pabst Science Publishers, Lengerich 2002

del Pinto R, Pietropaoli D, Munoz-Aguilera E, D'Aiuto F, Czesnikiewicz-Guzik M, Monaco A, Guzik TJ, Ferri C (2020): Periodontitis and Hypertension: Is the Association Causal? *High Blood Press Cardiovasc Prev* 27, 281-289

del Rey A, Furukawa H, Monge-Arditi G, Kabiersch A, Voigt KH, Besedovsky HO (1996): Alterations in the pituitary-adrenal axis of adult mice following neonatal exposure to interleukin-1. *Brain Behav Immun* 10, 235-248

Delgado-Delgado R, Iriarte-Álvarez N, Valera-Calero JA, Centenera-Centenera MB, Garnacho-Garnacho VE, Gallego-Sendarrubias GM (2021): Association between temporomandibular disorders with clinical and sociodemographic features: An observational study. *Int J Clin Pract* 75, e13961

Delwel S, Binnekade TT, Perez RS, Hertogh CM, Scherder EJ, Lobbezoo F (2017): Oral health and orofacial pain in older people with dementia: a systematic review with focus on dental hard tissues. *Clin Oral Investig* 21, 17-32

Derwahl M, Nicula D (2014): Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 21, T273-283

Derwich M, Mitus-Kenig M, Pawlowska E (2020): Temporomandibular Joints' Morphology and Osteoarthritic Changes in Cone-Beam Computed Tomography Images in Patients with and without Reciprocal Clicking-A Case Control Study. *Int J Environ Res Public Health* 17

Deutsche Gesellschaft für Parodontologie eV: Parodontitis 2010. Das Risikokompodium. Quintessenz, Berlin 2011

Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband eV (2021): Was ist Multiple Sklerose? <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose-infos/was-ist-ms/>; abgerufen am 10.04.2021.

Dey T, Mukherjee A, Chakraborty S (2020): A Practical Overview of Case-Control Studies in Clinical Practice. *Chest* 158, S57-S64

DGEpi (2018): Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis. https://www.dgepi.de/assets/Leitlinien-und-Empfehlungen/Leitlinien_fuer_Gute_Epidemiologische_Praxis_GEP_vom_September_2018.pdf; abgerufen am 09.01.2022.

DGFDT (2012): Klinischer Funktionsstatus der Deutschen Gesellschaft für Funktionsdiagnostik und -therapie (DGFDT) in der DGZMK. https://secure.owidi.de/documents/10165/3503862/Klinischer_Funktionsstatus.pdf/2e29bff4-fa26-464a-a104-98ec99597101; abgerufen am 19.12.2021.

Didonna A, Oksenberg JR: The Genetics of Multiple Sclerosis. In: Zagon IS, McLaughlin PJ (Hrsg): *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis*. Codon Publications, Brisbane 2017

Diehl K, Bock C: Epidemiologische Studiendesigns. In: Niederberger M, Finne E (Hrsg): *Forschungsmethoden in der Gesundheitsförderung und Prävention*. Springer Fachmedien, Wiesbaden 2021, 171-201

Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC (2008): Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain* 137, 681-688

Diem R, Hacke W, Schwab S, Steiner T, Strupp M: Die neurologische Untersuchung und die wichtigsten Syndrome. In: Hacke W (Hrsg): *Neurologie*. Springer, Berlin, Heidelberg 2016, 3-81

Dietrich T, Webb I, Stenhouse L, Pattni A, Ready D, Wanyonyi KL, White S, Gallagher JE (2017): Evidence summary: the relationship between oral and cardiovascular disease. *Br Dent J* 222, 381-385

Dijkers M (2009): Case-control studies false and true: mislabeled study designs in rehabilitation research, and a master class in case-control study design. *J Rehabil Med* 41, 289-290

Dimitroulis G (2018): Management of temporomandibular joint disorders: A surgeon's perspective. *Aust Dent J* 63 Suppl 1, S79-s90

Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA (2018): Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease. *Circ Res* 123, 825-848

Donizetti Verri E, da Silva GP, Marianetti Fioco E, Soares da Silva N, Valin Fabrin SC, Augusto Bueno Zanella C, Roberta Garrefa C, Faria Júnior M, Siéssere S, Hallak JEC, et al. (2019): Effects of Parkinson's disease on molar bite force, electromyographic activity and muscle thickness of the masseter, temporal and sternocleidomastoid muscles: A case-control study. *J Oral Rehabil* 46, 912-919

Dornquast C, Kroll LE, Neuhauser HK, Willich SN, Reinhold T, Busch MA (2016): Regional Differences in the Prevalence of Cardiovascular Disease. *Dtsch Arztebl Int* 113, 704-711

Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T, Ortman CA, Ecke A, Abou-El-Ardat K, Schmid T, Brüne B, Wagner S, Serve H, et al. (2019): Association of Mutations Contributing to Clonal Hematopoiesis With Prognosis in Chronic Ischemic Heart Failure. *JAMA Cardiol* 4, 25-33

Doubleday AR, Sippel RS (2020): Hyperthyroidism. *Gland Surg* 9, 124-135

Dougall AL, Jimenez CA, Haggard RA, Stowell AW, Riggs RR, Gatchel RJ (2012): Biopsychosocial factors associated with the subcategories of acute temporomandibular joint disorders. *J Orofac Pain* 26, 7-16

Dreier M, Kramer S, K S: Epidemiologische Methoden zur Gewinnung verlässlicher Daten. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, N. S (Hrsg): *Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen*. Elsevier, München 2012, 409-449

Duarte C, Couto M, Ines L, Liang MH: Epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, Tsokos G, Buyon J, Koike T (Hrsg): *Systemic lupus erythematosus*. Elsevier, London 2011, 673-696

Dugashvili G, Menabde G, Janelidze M, Chichua Z, Amiranashvili I (2013): Temporomandibular joint disorder (review). *Georgian Med News* 2, 17-21

Dugger BN, Dickson DW (2017): Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 9, a028035

- Dunn WR, Lyman S, Marx R (2003): Research methodology. *Arthroscopy* 19, 870-873
- Dupont JS, Jr. (2003): The prevalence of trigeminal neuritis with TMD. *Cranio* 21, 180-184
- Durham J, McDonald C, Hutchinson L, Newton JL (2015): Painful temporomandibular disorders are common in patients with postural orthostatic tachycardia syndrome and impact significantly upon quality of life. *J Oral Facial Pain Headache* 29, 152-157
- Dursun Ö, Çankaya T (2018): Assessment of Temporomandibular Joint Dysfunction in Patients with Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 27, 2141-2146
- Dworkin SF, LeResche L (1992): Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord* 6, 301-355
- Dworkin SF, LeResche L, DeRouen T, Von Korff M (1990a): Assessing clinical signs of temporomandibular disorders: reliability of clinical examiners. *J Prosthet Dent* 63, 574-579
- Dworkin SF, Huggins KH, LeResche L, Von Korff M, Howard J, Truelove E, Sommers E (1990b): Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: clinical signs in cases and controls. *J Am Dent Assoc* 120, 273-281
- Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD (2004): Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 3, 104-110
- Ebrahimiadib N, Berijani S, Ghahari M, Pahlaviani FG (2021): Ankylosing Spondylitis. *J Ophthalmic Vis Res* 16, 462-469
- Egermark I, Carlsson GE, Magnusson T (2001): A 20-year longitudinal study of subjective symptoms of temporomandibular disorders from childhood to adulthood. *Acta Odontol Scand* 59, 40-48
- Eggenhuizen PJ, Ng BH, Ooi JD (2020): Treg Enhancing Therapies to Treat Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci* 21, 7015
- Eickholz P: Parodontologie von A - Z, Grundlagen für die Praxis. Quintessenz, Berlin 2021
- Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ (2012): Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 83, 1449-1454

Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, Taylor GW, Page RC, Beck JD, Genco RJ (2015): Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol* 86, 611-622

El-Muzaini H, Akhtar S, Alroughani R (2020): A matched case-control study of risk factors associated with multiple sclerosis in Kuwait. *BMC Neurol* 20, 64

Engel GL (1977): The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 196, 129-136

Engelhardt J, Hugger A, Jakstat H, Kordaß B (2002): Instrumentelle Funktionsanalyse - Prinzipien und Anwendung. Gemeinsame Stellungnahme der DGZMK, der DGZPW und der AGF in der DGZMK. https://www.dgfdt.de/documents/266840/266917/01_Stellungnahme_Instrumentelle_Funktionsanalyse_Prinzipien_Anwendung/24fbcdbde-7411-4168-85db-2b74ec4c6f76; abgerufen am 03.05.2021.

Enginar A, Daltaban Ö, Kaçar C, Tuncer T (2021): Relationship between periodontal status and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Reumatologia* 59, 35-40

Epstein JB, Caldwell J, Black G (2001): The utility of panoramic imaging of the temporomandibular joint in patients with temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 92, 236-239

Eriksen ES, Hellem S, Skartveit L, Brun JG, Bøe OE, Moen K, Geitung JT (2020): Temporomandibular joint pain and associated magnetic resonance findings: a retrospective study with a control group. *Acta Radiol Open* 9, 2058460120938738

Esteves Lima RP, Miranda Cota LO, Costa FO (2013): Association between periodontitis and gestational diabetes mellitus: a case-control study. *J Periodontol* 84, 1257-1265

Ettihad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K (2016): Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 387, 957-967

Evans MA, Sano S, Walsh K (2020): Cardiovascular Disease, Aging, and Clonal Hematopoiesis. *Annu Rev Pathol* 15, 419-438

Fabbri C, Fuller R, Bonfa E, Guedes LK, D'Alleva PS, Borba EF (2014): Periodontitis treatment improves systemic lupus erythematosus response to immunosuppressive therapy. *Clin Rheumatol* 33, 505-509

Fauchon C, Kim JA, El-Sayed R, Osborne NR, Rogachov A, Cheng JC, Hemington KS, Bosma RL, Dunkley BT, Oh J, et al. (2021): Exploring sex differences in alpha brain activity as a potential neuromarker associated with neuropathic pain. *Pain* (im Druck)

Favalli EG, Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Raimondo MG, Meroni PL (2019): Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 56, 333-345

Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, Culpepper WJ, Dorsey ER, Elbaz A, Ellenbogen RG, et al. (2019): Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 18, 459-480

Feitosa DS, Marques MR, Casati MZ, Sallum EA, Nociti FH, Jr., de Toledo S (2009): The influence of thyroid hormones on periodontitis-related bone loss and tooth-supporting alveolar bone: a histological study in rats. *J Periodontal Res* 44, 472-478

Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J (2003): Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 23, 61-66

Ferendiuk E, Zajdel K, Pihut M (2014): Incidence of otolaryngological symptoms in patients with temporomandibular joint dysfunctions. *Biomed Res Int* 2014, 824684

Fernandes G, Siqueira JT, Godoi Gonçalves DA, Camparis CM (2014): Association between painful temporomandibular disorders, sleep bruxism and tinnitus. *Braz Oral Res* 28, 1-7

Fernández-Feijoo J, Garea-Gorís R, Fernández-Varela M, Tomás-Carmona I, Diniz-Freitas M, Limeres-Posse J (2012): Prevalence of systemic diseases among patients requesting dental consultation in the public and private systems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 17, e89-93

Ferrando M, Andreu Y, Galdón MJ, Durá E, Poveda R, Bagán JV (2004): Psychological variables and temporomandibular disorders: distress, coping, and personality. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 98, 153-160

Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Mazzi V, Baldini E, Benvenega S, Antonelli A, Fallahi P (2021): Precision Medicine in Autoimmune Thyroiditis and Hypothyroidism. *Front Pharmacol* 12, 750380

Ferreira CL, Silva MA, Felício CM (2016): Signs and symptoms of temporomandibular disorders in women and men. *Codas* 28, 17-21

Ferreira LA, Grossmann E, Januzzi E, de Paula MV, Carvalho AC (2016): Diagnosis of temporomandibular joint disorders: indication of imaging exams. *Braz J Otorhinolaryngol* 82, 341-352

Ferreira PL, Gonçalves SP, Ferreira LN, Pereira LN, Antunes P, Gouveia N, Rodrigues A, Canhão H, Branco J (2016): Assessing quality of life of self-reported rheumatic patients. *Rheumatol Int* 36, 1265-1274

Fichera G, Polizzi A, Scapellato S, Palazzo G, Indelicato F (2020): Craniomandibular Disorders in Pregnant Women: An Epidemiological Survey. *J Funct Morphol Kinesiol* 5, 36

Filho JC, Vedovello SAS, Venezian GC, Vedovello Filho M, Degan VV (2020): Women's oral health-related quality of life as a risk factor for TMD symptoms. A case-control stud. *Cranio (im Druck)*

Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, Knott C, Diatchenko L, Dubner R, Bair E, Baraian C, Mack N, Slade GD, et al. (2013): Psychological factors associated with development of TMD: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain* 14, T75-90

Fillingim RB, Bruehl S, Dworkin RH, Dworkin SF, Loeser JD, Turk DC, Widerstrom-Noga E, Arnold L, Bennett R, Edwards RR, et al. (2014): The ACPTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPIT): an evidence-based and multidimensional approach to classifying chronic pain conditions. *J Pain* 15, 241-249

Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS (2021): Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev* 101, 259-301

Fischer DJ, Mueller BA, Critchlow CW, LeResche L (2006): The association of temporomandibular disorder pain with history of head and neck injury in adolescents. *J Orofac Pain* 20, 191-198

Flachenecker P, Eichstädt K, Berger K, Ellenberger D, Friede T, Haas J, Kleinschnitz C, Pöhlau D, Rienhoff O, Stahmann A, et al. (2020): Multiple Sklerose in Deutschland: aktualisierte Auswertungen des MS-Registers der DMSG 2014–2018. *Fortschr Neurol Psychiatr* 88, 436-450

Fletcher AE (2010): Case-control design: making the case. *Am J Ophthalmol* 149, 540-542

Florjański W, Orzeszek S (2021): Role of mental state in temporomandibular disorders: A review of the literature. *Dent Med Probl* 58, 127-133

Flynn RW, MacDonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP (2004): The thyroid epidemiology, audit, and research study: thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 3879-3884

Folwaczny C: Anamnese und klinische Befunderhebung; Lebensqualität. In: Scriba PC, Pforte A (Hrsg): Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. Springer, Berlin, Heidelberg 2000, 3-14

Forssell H, Kauko T, Kotiranta U, Suvinen T (2017): Predictors for future clinically significant pain in patients with temporomandibular disorder: A prospective cohort study. *Eur J Pain* 21, 188-197

Fortunato RS, Ferreira AC, Hecht F, Dupuy C, Carvalho DP (2014): Sexual dimorphism and thyroid dysfunction: a matter of oxidative stress? *J Endocrinol* 221, R31-40

Fredricson AS, Khodabandehlou F, Weiner CK, Naimi-Akbar A, Adami J, Rosén A (2018): Are there early signs that predict development of temporomandibular joint disease? *J Oral Sci* 60, 194-200

Friedrich N, Kocher T, Wallaschofski H, Schwahn C, Lüdemann J, Kerner W, Völzke H (2008): Inverse association between periodontitis and respiratory allergies in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 35, 305-310

Fröhlich M, Pinart M, Keller T, Reich A, Cabieses B, Hohmann C, Postma DS, Bousquet J, Antó JM, Keil T, et al. (2017): Is there a sex-shift in prevalence of allergic rhinitis and comorbid asthma from childhood to adulthood? A meta-analysis. *Clin Transl Allergy* 7, 44

Frostegård J (2013): Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med* 11, 117

Fuchs FD, Whelton PK (2020): High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension* 75, 285-292

Füeßl H, Middeke M: Anamnese und klinische Untersuchung. Thieme, Stuttgart 2010

Furquim BD, Flamengui LM, Repeke CE, Cavalla F, Garlet GP, Conti PC (2016): Influence of TNF- α -308 G/A gene polymorphism on temporomandibular disorder. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 149, 692-698

Fuseini H, Yung JA, Cephus JY, Zhang J, Goleniewska K, Polosukhin VV, Peebles RS, Jr., Newcomb DC (2018): Testosterone Decreases House Dust Mite-Induced Type 2 and IL-17A-Mediated Airway Inflammation. *J Immunol* 201, 1843-1854

Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, Polackal MN, Ostriker AC, Chakraborty R, Wu CL, Sano S, Muralidharan S, Rius C, et al. (2017): Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science* 355, 842-847

Galhardo AP, da Costa Leite C, Gebrim EM, Gomes RL, Mukai MK, Yamaguchi CA, Bernardo WM, Soares JM, Jr., Baracat EC, Gil C (2013): The correlation of research diagnostic criteria for temporomandibular disorders and magnetic resonance imaging: a study of diagnostic accuracy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115, 277-284

Galli U, Gaab J, Ettlin DA, Ruggia F, Ehlert U, Palla S (2009): Enhanced negative feedback sensitivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in chronic myogenous facial pain. *Eur J Pain* 13, 600-605

Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillen-Grima F, Galofre JC (2014): The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 99, 923-931

Garn H, Potaczek DP, Pfefferle PI (2021): The Hygiene Hypothesis and New Perspectives-Current Challenges Meeting an Old Postulate. *Front Immunol* 12, 637087

Garrigós-Pedron M, Elizagaray-García I, Domínguez-Gordillo AA, Del-Castillo-Pardo-de-Vera JL, Gil-Martínez A (2019): Temporomandibular disorders: improving outcomes using a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc* 12, 733-747

Gasner NS, Schure RS: *Periodontal Disease*. StatPearls Publishing, Treasure Island 2021

Gauer RL, Semidey MJ (2015): Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Am Fam Physician* 91, 378-386

Gaur S, Agnihotri R (2015): Alzheimer's disease and chronic periodontitis: is there an association? *Geriatr Gerontol Int* 15, 391-404

Gause A, Manger B, Kalden JR, Burmester GR (2001): Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen: Vom Standard in die Zukunft. *Internist (Berl)* 42, 223-236

Geissner E: *Die Schmerzempfindungs-Skala:(SES); Handanweisung*. Verlag für Psychologie, Hogrefe 1996

Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Theilmann M, Davies JI, Awasthi A, Vollmer S, Jaacks LM, Bärnighausen T, Atun R (2018): Diabetes and Hypertension in India: A Nationally Representative Study of 1.3 Million Adults. *JAMA Intern Med* 178, 363-372

Gershon AS, Guan J, Wang C, Victor JC, To T (2012): Describing and quantifying asthma comorbidity [corrected]: a population study. *PLoS One* 7, e34967

Gesch D, Bernhardt O, Kirbschus A (2004a): Association of malocclusion and functional occlusion with temporomandibular disorders (TMD) in adults: a systematic review of population-based studies. *Quintessence Int* 35, 211-221

Gesch D, Bernhardt O, Alte D, Schwahn C, Kocher T, John U, Hensel E (2004b): Prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in an urban and rural German population: results of a population-based Study of Health in Pomerania. *Quintessence Int* 35, 143-150

Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, Bilia S, Alunno A, Puxeddu I (2020): One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 38, 387-397

Gierthmühlen J, Baron R (2016): Neuropathic Pain. *Semin Neurol* 36, 462-468

Gil-Montoya JA, Sanchez-Lara I, Carnero-Pardo C, Fornieles F, Montes J, Vilchez R, Burgos JS, Gonzalez-Moles MA, Barrios R, Bravo M (2015): Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study. *J Periodontol* 86, 244-253

Gillies GE, Pienaar IS, Vohra S, Qamhawi Z (2014): Sex differences in Parkinson's disease. *Front Neuroendocrinol* 35, 370-384

Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR (2009): Neurobiology of migraine. *Neuroscience* 161, 327-341

Goichot B, Caron P, Landron F, Bouée S (2016): Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: relationships with age, aetiology and hormonal parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 84, 445-451

Gold E, Gordis L, Tonascia J, Szklo M (1979): Risk factors for brain tumors in children. *Am J Epidemiol* 109, 309-319

Goldblatt F, O'Neill SG (2013): Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet* 382, 797-808

Golder V, Schachna L (2013): Ankylosing spondylitis: an update. *Aust Fam Physician* 42, 780-784

Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, da Cruz SS, Passos JS, Teixeira de Freitas CO, Aragão Farias NS, Amorim da Silva R, Silva Pereira MN, Lima TL, Barreto ML (2011): Chronic periodontitis and C-reactive protein levels. *J Periodontol* 82, 969-978

Goncalves DA, Dal Fabbro AL, Campos JA, Bigal ME, Speciali JG (2010): Symptoms of temporomandibular disorders in the population: an epidemiological study. *J Orofac Pain* 24, 270-278

González-Chávez SA, Pacheco-Tena C, Campos Torres RM, Quiñonez-Flores CM, Reyes-Cordero G, Caraveo Frescas TJ (2020): Temporomandibular and Odontological Abnormalities in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 16, 262-271

Gonzalez S, Cohen CL, Galván M, Alonizan FA, Rich SK, Slots J (2015): Gingival bleeding on probing: relationship to change in periodontal pocket depth and effect of sodium hypochlorite oral rinse. *J Periodontal Res* 50, 397-402

Gordis L: *Epidemiology*. Elsevier, Philadelphia 2014

Goshen I, Yirmiya R, Iverfeldt K, Weidenfeld J (2003): The role of endogenous interleukin-1 in stress-induced adrenal activation and adrenalectomy-induced adrenocorticotrophic hormone hypersecretion. *Endocrinology* 144, 4453-4458

Goupille P, Fouquet B, Cotty P, Goga D, Valat JP (1992): Direct coronal computed tomography of the temporomandibular joint in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Radiol* 65, 955-960

Goupille P, Fouquet B, Cotty P, Goga D, Mateu J, Valat JP (1990): The temporomandibular joint in rheumatoid arthritis. Correlations between clinical and computed tomography features. *J Rheumatol* 17, 1285-1291

Goyal SN, Karjodkar FR, Sansare K (2020): Validity of Diagnostic Criteria for Temporomandibular Joint Disorder in the Diagnosis of Disc Displacement Disorders of Temporomandibular Joint. *Contemp Clin Dent* 11, 332-335

Graf C, Schierz O, Steinke H, Körner A, Kiess W, Kratzsch J, Hirsch C (2019): Sex hormones in association with general joint laxity and hypermobility in the temporomandibular joint in adolescents-results of the epidemiologic LIFE child study. *J Oral Rehabil* 46, 1023-1030

Gray NJ, Redshaw EL, Isaacs D, Tarzi MD, Smith HE, Frew AJ (2018): Allergy in the elderly: A case note review of referrals to an adult allergy clinic. *Clin Exp Allergy* 48, 1238-1241

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, 260-267

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

Grover P, Goel PN, Greene MI (2021): Regulatory T Cells: Regulation of Identity and Function. *Front Immunol* 12, 750542

Grozdinska A, Hofmann E, Schmid M, Hirschfelder U (2018): Prevalence of temporomandibular disorders in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Orofac Orthop* 79, 277-288

Grüne S: Anamnese. In: Grüne S, Schölmerich J (Hrsg): Anamnese Untersuchung Diagnostik. Springer, Berlin, Heidelberg 2007, 15-28

Grützkau A, Grün J, Häupl T, Burmester GR, Radbruch A (2007): Genexpression bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr* 132, 1888-1891

Guarda-Nardini L, Piccotti F, Mogno G, Favero L, Manfredini D (2012): Age-related differences in temporomandibular disorder diagnoses. *Cranio* 30, 103-109

Guerra G, Bressan S, Sartori M, Costantini A, Benedetti S, Agostini F, Tezzele S, Cecchin S, Scaramuzza A, Bertelli M (2019): Hypothyroidism and hyperthyroidism. *Acta Biomed* 90, 83-86

Güler N, Yatmaz PI, Ataoglu H, Emlik D, Uçkan S (2003): Temporomandibular internal derangement: correlation of MRI findings with clinical symptoms of pain and joint sounds in patients with bruxing behaviour. *Dentomaxillofac Radiol* 32, 304-310

Guo-Zhu H, Xi-Ling Z, Zhu W, Li-Hua W, Dan H, Xiao-Mu W, Wen-Yun Z, Wei-Xu H (2015): Therapeutic potential of combined anti-IL-1 β IgY and anti-TNF- α IgY in guinea pigs with allergic rhinitis induced by ovalbumin. *Int Immunopharmacol* 25, 155-161

Gynther GW, Tronje G, Holmlund AB (1996): Radiographic changes in the temporomandibular joint in patients with generalized osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 81, 613-618

Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L, Demain J, Portnoy J, von Hertzen L (2013): The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J* 6, 3

Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, et al. (2011): NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 152, 14-27

Haffajee AD, Socransky SS, Lindhe J, Kent RL, Okamoto H, Yoneyama T (1991): Clinical risk indicators for periodontal attachment loss. *J Clin Periodontol* 18, 117-125

Hahnel S: Welche kraniomandibulären Dysfunktionen werden unterschieden? In: Behr M, Fanghänel J (Hrsg): *Kraniomandibuläre Dysfunktionen*. Thieme, Stuttgart 2019, 23-27

Haley D, Schiffman E, Baker C, Belgrade M (1993): The comparison of patients suffering from temporomandibular disorders and a general headache population. *Headache* 33, 210-213

Han MW, Kim SH, Oh I, Kim YH, Lee J (2019): Serum IL-1 β can be a biomarker in children with severe persistent allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 15, 58

Harlow BL, He W, Nguyen RH (2009): Allergic reactions and risk of vulvodynia. *Ann Epidemiol* 19, 771-777

Harper DE, Schrepf A, Clauw DJ (2016): Pain Mechanisms and Centralized Pain in Temporomandibular Disorders. *J Dent Res* 95, 1102-1108

Hasanain F, Durham J, Moufti A, Steen IN, Wassell RW (2009): Adapting the diagnostic definitions of the RDC/TMD to routine clinical practice: a feasibility study. *J Dent* 37, 955-962

Hashimoto M, Sato EF, Hiramoto K, Kasahara E, Inoue M (2010): Role of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the modulation of pollinosis induced by pollen antigens. *Allergol Int* 59, 201-206

Haspeslagh E, Heyndrickx I, Hammad H, Lambrecht BN (2018): The hygiene hypothesis: immunological mechanisms of airway tolerance. *Curr Opin Immunol* 54, 102-108

Hauptmann J, Johann L, Marini F, Kitic M, Colombo E, Mufazalov IA, Krueger M, Karram K, Moos S, Wanke F, et al. (2020): Interleukin-1 promotes autoimmune neuroinflammation by suppressing endothelial heme oxygenase-1 at the blood-brain barrier. *Acta Neuropathol* 140, 549-567

Heck S, Al-Shobash S, Rapp D, Le DD, Omlor A, Bekhit A, Flaig M, Al-Kadah B, Herian W, Bals R, et al. (2017): High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. *NPJ Prim Care Respir Med* 27, 28

Hefti AF (1997): Periodontal probing. *Crit Rev Oral Biol Med* 8, 336-356

Heidari Z, Salimi S, Rokni M, Rezaei M, Khalafi N, Shahroudi MJ, Dehghan A, Saravani M (2021): Association of IL-1 β , NLRP3, and COX-2 Gene Polymorphisms with Autoimmune Thyroid Disease Risk and Clinical Features in the Iranian Population. *Biomed Res Int* 2021, 7729238

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

Helkimo M (1974): Studies on function and dysfunction of the masticatory system. II. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state. *Sven Tandlak Tidskr* 67, 101-121

Hellwig E, Klimek J, Attin T: Einführung in die Zahnerhaltung. Prüfungswissen Kariologie, Endodontologie und Parodontologie; mit 60 Tabellen. Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln 2010

Henry CH, Tull GT, Whittum-Hudson JA, Wolford LM (2008): Analysis of estrogen binding sites of the posterior ligament of the human TMJ. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 105, 698-701

Herrera D, Retamal-Valdes B, Alonso B, Feres M (2018): Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *J Periodontol* 89 Suppl 1, S85-s102

Hettenkofer HJ: Entzündliche rheumatische Erkrankungen. In: Hettenkofer HJ (Hrsg): *Rheumatologie*. Thieme, Stuttgart 2003, 59-159

Heydari FS, Zare S, Roohbakhsh A (2021): Inhibition of Interleukin-1 in the Treatment of Selected Cardiovascular Complications. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol* 16, 219-227

Hilgenberg-Sydney PB, Bonotto DV, Stechman-Neto J, Zwir LF, Pachêco-Pereira C, Canto GL, Porporatti AL (2018): Diagnostic validity of CT to assess degenerative temporomandibular joint disease: a systematic review. *Dentomaxillofac Radiol* 47, 20170389

Hill DA, Spergel JM (2018): The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 120, 131-137

Hirsch C, John MT, Stang A (2008): Association between generalized joint hypermobility and signs and diagnoses of temporomandibular disorders. *Eur J Oral Sci* 116, 525-530

Hofer D, Hämmerle CH, Grassi M, Lang NP (2002): Long-term results of supportive periodontal therapy (SPT) in HIV-seropositive and HIV-seronegative patients. *J Clin Periodontol* 29, 630-637

Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE (2002): Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87, 489-499

Holtfreter B, Kocher T, Hoffmann T, Desvarieux M, Micheelis W (2010): Prevalence of periodontal disease and treatment demands based on a German dental survey (DMS IV). *J Clin Periodontol* 37, 211-219

Hong S, Son DK, Lim WR, Kim SH, Kim H, Yum HY, Kwon H (2012): The prevalence of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis and the comorbidity of allergic diseases in children. *Environ Health Toxicol* 27, e2012006

Honig LS, Kukull W, Mayeux R (2005): Atherosclerosis and AD: analysis of data from the US National Alzheimer's Coordinating Center. *Neurology* 64, 494-500

Hou MY: Dysfunktion der Kaumuskulatur. In: Ettl D, Gallo LM (Hrsg): *Das Kiefergelenk in Funktion und Dysfunktion*. Thieme, Stuttgart 2019, 129-136

Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, Bohr VA (2019): Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 15, 565-581

Houssiau FA, Thanou A, Mazur M, Ramiterre E, Gomez Mora DA, Misterska-Skora M, Perich-Campos RA, Smakotina SA, Cerpa Cruz S, Louzir B, et al. (2020): IFN- α kinoid in systemic lupus erythematosus: results from a phase IIb, randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 79, 347-355

Howard J, Trevick S, Younger DS (2016): Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 34, 919-939

Huang GJ, LeResche L, Critchlow CW, Martin MD, Drangsholt MT (2002): Risk factors for diagnostic subgroups of painful temporomandibular disorders (TMD). *J Dent Res* 81, 284-288

Huang KC, Lai CH, Huang CF, Lu HK (2016): A comprehensive periodontal treatment project: The periodontal status, compliance rates, and risk factors. *J Dent Sci* 11, 182-188

Huang YF, Chang CT, Muo CH, Chiu KM, Tsai CH, Liu SP (2021): Bidirectional relationship between temporomandibular disorder and ankylosing spondylitis: a population-based cohort study. *Clin Oral Investig* 25, 6377-6384

Huhtela OS, Näpänkangas R, Joensuu T, Raustia A, Kunttu K, Sipilä K (2016): Self-Reported Bruxism and Symptoms of Temporomandibular Disorders in Finnish University Students. *J Oral Facial Pain Headache* 30, 311-317

Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M (2008): Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 23, 2079-2086

Hurwitz EL, Morgenstern H (1999): Cross-sectional associations of asthma, hay fever, and other allergies with major depression and low-back pain among adults aged 20-39 years in the United States. *Am J Epidemiol* 150, 1107-1116

Ibi M (2019): Inflammation and Temporomandibular Joint Derangement. *Biol Pharm Bull* 42, 538-542

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

Institut der Deutschen Zahnärzte (Hrsg.): Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln 2006

Institut der Deutschen Zahnärzte (Hrsg.): Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V). Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln 2016

Irinakis E, Aleksejuniene J, Shen Y, Haapasalo M (2020): External Cervical Resorption: A Retrospective Case-Control Study. *J Endod* 46, 1420-1427

Isberg A, Hägglund M, Paesani D (1998): The effect of age and gender on the onset of symptomatic temporomandibular joint disk displacement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85, 252-257

Ismail F, Eisenburger M, Lange K, Schneller T, Schwabe L, Stempel J, Stiesch M (2016): Identification of psychological comorbidity in TMD-patients. *Cranio* 34, 182-187

Isong U, Gansky SA, Plesh O (2008): Temporomandibular joint and muscle disorder-type pain in U.S. adults: the National Health Interview Survey. *J Orofac Pain* 22, 317-322

Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, McConkey M, Gupta N, Gabriel S, Ardissino D, et al. (2017): Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 377, 111-121

Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, Lindsley RC, Mermel CH, Burt N, Chavez A, et al. (2014): Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 371, 2488-2498

Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Hutten BA, Büller HR, Kastelein JJ, Prins MH (2005): Guidelines were developed for data collection from medical records for use in retrospective analyses. *J Clin Epidemiol* 58, 269-274

Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, Treede RD (2011): A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152, 2204-2205

Jeon KJ, Lee C, Choi YJ, Han SS (2021): Analysis of three-dimensional imaging findings and clinical symptoms in patients with temporomandibular joint disorders. *Quant Imaging Med Surg* 11, 1921-1931

Jeremic-Knezevic M, Knezevic A, Boban N, Djurovic Koprivica D, Boban J (2021): Correlation of somatization, depression, and chronic pain with clinical findings of the temporomandibular disorders in asymptomatic women. *Cranio* 39, 17-23

Jiménez-Silva A, Peña-Durán C, Tobar-Reyes J, Frugone-Zambra R (2017): Sleep and awake bruxism in adults and its relationship with temporomandibular disorders: A systematic review from 2003 to 2014. *Acta Odontol Scand* 75, 36-58

Johansson A, Unell L, Carlsson GE, Söderfeldt B, Halling A (2003): Gender difference in symptoms related to temporomandibular disorders in a population of 50-year-old subjects. *J Orofac Pain* 17, 29-35

Johansson A, Unell L, Carlsson G, Soderfeldt B, Halling A, Widar F (2004): Associations between social and general health factors and symptoms related to temporomandibular disorders and bruxism in a population of 50-year-old subjects. *Acta Odontol Scand* 62, 231-237

Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, et al. (2001): A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 56, 813-824

John MT, Hirsch C, Reiber T, Dworkin S (2006): Translating the research diagnostic criteria for temporomandibular disorders into German: evaluation of content and process. *J Orofac Pain* 20, 43-52

John MT, Frank H, Lobbezoo F, Drangsholt M, Dette KE (2002): No association between incisal tooth wear and temporomandibular disorders. *J Prosthet Dent* 87, 197-203

Jonsson R, Lindvall AM, Nyberg G (1983): Temporomandibular joint involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 26, 1506-1510

Joss A, Adler R, Lang NP (1994): Bleeding on probing. A parameter for monitoring periodontal conditions in clinical practice. *J Clin Periodontol* 21, 402-408

Journy NMY, Bernier MO, Doody MM, Alexander BH, Linet MS, Kitahara CM (2017): Hyperthyroidism, Hypothyroidism, and Cause-Specific Mortality in a Large Cohort of Women. *Thyroid* 27, 1001-1010

Jung C, Evans MA, Walsh K (2020): Genetics of age-related clonal hematopoiesis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 35, 219-225

Jung W, Lee KE, Suh BJ (2021): Influence of psychological factors on the prognosis of temporomandibular disorders pain. *J Dent Sci* 16, 349-355

Kalogeromitros D, Syrigou EK, Makris M, Kempuraj D, Stavrianeas NG, Vasiadi M, Theoharides TC (2007): Nasal provocation of patients with allergic rhinitis and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 98, 269-273

Kang JH (2021): Transcriptomes in peripheral blood of young females with temporomandibular joint osteoarthritis. *Sci Rep* 11, 8872

Kapos FP, Exposto FG, Oyarzo JF, Durham J (2020): Temporomandibular disorders: a review of current concepts in aetiology, diagnosis and management. *Oral Surgery* 13, 321-334

Karkazi F, Özdemir F (2020): Temporomandibular Disorders: Fundamental Questions and Answers. *Turk J Orthod* 33, 246-252

Karthik R, Hafila MIF, Saravanan C, Vivek N, Priyadarsini P, Ashwath B (2017): Assessing Prevalence of Temporomandibular Disorders among University Students: A Questionnaire Study. *J Int Soc Prev Community Dent* 7, S24-S29

Kato E, Sawada T, Tahara K, Hayashi H, Tago M, Mori H, Nishino J, Matsui T, Tohma S (2017): The age at onset of rheumatoid arthritis is increasing in Japan: a nationwide database study. *Int J Rheum Dis* 20, 839-845

Katz Sand I (2015): Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 28, 193-205

Kaur T, Uppoor A, Naik D (2016): Parkinson's disease and periodontitis - the missing link? A review. *Gerodontology* 33, 434-438

Kay AB, Bousquet J, Holt PG, Kaplan AP: *Allergy and Allergic Diseases*. Wiley-Blackwell, Chichester 2008

Keller JJ, Kang JH, Lin HC (2013): Association between ankylosing spondylitis and chronic periodontitis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 65, 167-173

Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, Vohra F, Ghanem A, Malmstrom H, Romanos GE, Javed F (2016): Cytokine profile in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders: A systematic review. *Cytokine* 77, 98-106

Kelley S (2016): Endocrinology Update: Thyroid Disorders. *FP Essent* 451, 11-16

Kemp EH, Ajjan RA, Metcalfe RA, Watson PF, Weetman AP (2015): IL-14 and IL-16 are expressed in the thyroid of patients with either Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 83, 726-732

Ketelhuth DF, Hansson GK (2016): Adaptive Response of T and B Cells in Atherosclerosis. *Circ Res* 118, 668-678

Khan FA, Al-Jameil N, Khan MF, Al-Rashid M, Tabassum H (2015): Thyroid dysfunction: an autoimmune aspect. *Int J Clin Exp Med* 8, 6677-6681

Khan K, Muller-Bolla M, Anacleto Teixeira Junior O, Gornitsky M, Guimarães AS, Velly AM (2020): Comorbid conditions associated with painful temporomandibular disorders in adolescents from Brazil, Canada and France: A cross-sectional study. *J Oral Rehabil* 47, 417-424

Khandelwal D, Tandon N (2012): Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. *Drugs* 72, 17-33

Khattak RM, Ittermann T, Nauck M, Below H, Völzke H (2016): Monitoring the prevalence of thyroid disorders in the adult population of Northeast Germany. *Popul Health Metr* 14, 39

Khayat N, Winocur E, Emodi Perelman A, Friedman-Rubin P, Gafni Y, Shpack N (2021): The prevalence of posterior crossbite, deep bite, and sleep or awake bruxism in temporomandibular disorder (TMD) patients compared to a non-TMD population: A retrospective study. *Cranio* 39, 398-404

Kim WG, Kim WB, Woo G, Kim H, Cho Y, Kim TY, Kim SW, Shin MH, Park JW, Park HL, et al. (2017): Thyroid Stimulating Hormone Reference Range and Prevalence of Thyroid Dysfunction in the Korean Population: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2013 to 2015. *Endocrinol Metab (Seoul)* 32, 106-114

Kinane DF, Lindhe J, Trombelli L: Chronic Periodontitis. In: Lang NP, Lindhe J (Hrsg): *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Wiley-Blackwell, Chichester 2015, 381-387

Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN (2017): Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17038

Kingman A, Susin C, Albandar JM (2008): Effect of partial recording protocols on severity estimates of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 35, 659-667

Kinloch AJ, Alzabin S, Brintnell W, Wilson E, Barra L, Wegner N, Bell DA, Cairns E, Venables PJ (2011): Immunization with *Porphyromonas gingivalis* enolase induces autoimmunity to mammalian α -enolase and arthritis in DR4-IE-transgenic mice. *Arthritis Rheum* 63, 3818-3823

Kip M, Zimmermann A, Bleß H-H: Epidemiologie der Multiplen Sklerose. In: Kip M, Schönfelder T, Bleß HH (Hrsg): *Weißbuch Multiple Sklerose: Versorgungssituation in Deutschland*. Springer, Berlin, Heidelberg 2016, 13-21

Kitazawa M, Cheng D, Tsukamoto MR, Koike MA, Wes PD, Vasilevko V, Cribbs DH, LaFerla FM (2011): Blocking IL-1 signaling rescues cognition, attenuates tau pathology, and restores neuronal β -catenin pathway function in an Alzheimer's disease model. *J Immunol* 187, 6539-6549

Klasser GD, Gremillion HA (2013): Past, present, and future of predoctoral dental education in orofacial pain and TMDs: a call for interprofessional education. *J Dent Educ* 77, 395-400

Klasser GD, Manfredini D, Goulet JP, De Laat A (2018): Oro-facial pain and temporomandibular disorders classification systems: A critical appraisal and future directions. *J Oral Rehabil* 45, 258-268

Klein SL, Flanagan KL (2016): Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 16, 626-638

Klug SJ, Bender R, Blettner M, Lange S (2004): Wichtige epidemiologische Studientypen. *Dtsch Med Wochenschr* 129, T7-T10

Knudsen N, Bülow I, Jørgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H (2000): Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. *Eur J Endocrinol* 143, 485-491

Knuutila J, Kivipuro J, Näpänkangas R, Auvinen J, Pesonen P, Karppinen J, Paananen M, Pirttiniemi P, Raustia A, Sipilä K (2022): Association of temporomandibular disorders with pain sensitivity: A cohort study. *Eur J Pain* 26, 143-153

Kobak S, Bes C (2018): An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 10, 3-11

Kobayashi T, Ito S, Yasuda K, Kuroda T, Yamamoto K, Sugita N, Tai H, Narita I, Gejyo F, Yoshie H (2007): The combined genotypes of stimulatory and inhibitory Fc gamma receptors associated with systemic lupus erythematosus and periodontitis in Japanese adults. *J Periodontol* 78, 467-474

Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J (2017): New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler* 23, 1123-1136

Kobiyama K, Ley K (2018): Atherosclerosis. *Circ Res* 123, 1118-1120

Koch-Henriksen N, Sørensen PS (2010): The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 9, 520-532

Köhrle J: Schilddrüse - physiologische Regulation und Umweltfaktoren. In: Lehnert H (Hrsg): *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechel*. Thieme, Stuttgart 2015, 159-169

Kokubo Y, Matsumoto C (2017): Hypertension Is a Risk Factor for Several Types of Heart Disease: Review of Prospective Studies. *Adv Exp Med Biol* 956, 419-426

Köneke C (2008): CMD aktuell - Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie der Craniomandibulären Dysfunktion. Zeitschrift Manuelle Medizin 4, 265-268

Konno S, Hizawa N, Fukutomi Y, Taniguchi M, Kawagishi Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K, et al. (2012): The prevalence of rhinitis and its association with smoking and obesity in a nationwide survey of Japanese adults. Allergy 67, 653-660

Koos B, Gassling V, Bott S, Tzaribachev N, Godt A (2014): Pathological changes in the TMJ and the length of the ramus in patients with confirmed juvenile idiopathic arthritis. J Craniomaxillofac Surg 42, 1802-1807

Kordass B, Hugger A, Bernhardt O (2012): Correlation between computer-assisted measurements of mandibular opening and closing movements and clinical symptoms of temporomandibular dysfunction. Int J Comput Dent 15, 93-107

Kotiranta U, Suvinen T, Forssell H (2014): Tailored treatments in temporomandibular disorders: where are we now? A systematic qualitative literature review. J Oral Facial Pain Headache 28, 28-37

Kotiranta U, Forssell H, Kauppila T (2019): Painful temporomandibular disorders (TMD) and comorbidities in primary care: associations with pain-related disability. Acta Odontol Scand 77, 22-27

Kovac Z, Uhac I, Bukovic D, Cabov T, Kovacevic D, Grzic R (2005): Oral health status and temporomandibular disorders in multiple sclerosis patients. Coll Antropol 29, 441-444

Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA, Jr., Progulsk-Fox A (2005): Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 25, e17-18

Krall EA (2001): The periodontal-systemic connection: implications for treatment of patients with osteoporosis and periodontal disease. Ann Periodontol 6, 209-213

Kravets I (2016): Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician 93, 363-370

Kreienbrock L, Pigeot I, Ahrens W: Epidemiologische Methoden. Springer, Berlin, Heidelberg 2012

Kroegel C, Bartuschka B, Henzgen M: Allergie, Pathomechanismen, Krankheitsbilder. In: Matthys H, Seeger W (Hrsg): *Klinische Pneumologie*. Springer, Berlin, Heidelberg 2008, 115-161

Kroese JM, Volgenant CMC, Crielaard W, Loos B, van Schaardenburg D, Visscher CM, Lobbezoo F (2021): Temporomandibular disorders in patients with early rheumatoid arthritis and at-risk individuals in the Dutch population: a cross-sectional study. *RMD Open* 7, e001485

Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N: *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2007

Kuroda S, Tanimoto K, Izawa T, Fujihara S, Koolstra JH, Tanaka E (2009): Biomechanical and biochemical characteristics of the mandibular condylar cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 17, 1408-1415

Kurtoglu C, Kurkcu M, Sertdemir Y, Ozbek S, Gürbüz CC (2016): Temporomandibular disorders in patients with rheumatoid arthritis: A clinical study. *Niger J Clin Pract* 19, 715-720

Kwon T, Lamster IB, Levin L (2020): Current concepts in the management of periodontitis. *Int Dent J* (im Druck)

Laffont S, Guéry JC (2019): Deconstructing the sex bias in allergy and autoimmunity: From sex hormones and beyond. *Adv Immunol* 142, 35-64

Laffont S, Seillet C, Guéry JC (2017a): Estrogen Receptor-Dependent Regulation of Dendritic Cell Development and Function. *Front Immunol* 8, 108

Laffont S, Blanquart E, Guéry JC (2017b): Sex Differences in Asthma: A Key Role of Androgen-Signaling in Group 2 Innate Lymphoid Cells. *Front Immunol* 8, 1069

Lai YC, Yap AU, Türp JC (2020): Prevalence of temporomandibular disorders in patients seeking orthodontic treatment: A systematic review. *J Oral Rehabil* 47, 270-280

Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM (2000): Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontol* 2000 23, 50-62

Lam CSP, Arnott C, Beale AL, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM, Ky B, Santema BT, Sliwa K, Voors AA (2019): Sex differences in heart failure. *Eur Heart J* 40, 3859-3868c

Lam DK, Lawrence HP, Tenenbaum HC (2001): Aural symptoms in temporomandibular disorder patients attending a craniofacial pain unit. *J Orofac Pain* 15, 146-157

Landi N, Lombardi I, Manfredini D, Casarosa E, Biondi K, Gabbanini M, Bosco M (2005): Sexual hormone serum levels and temporomandibular disorders. A preliminary study. *Gynecol Endocrinol* 20, 99-103

Lang NP, Bartold PM (2018): Periodontal health. *J Periodontol* 89 Suppl 1, S9-S16

Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE (1986): Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol* 13, 590-596

Langen U, Schmitz R, Steppuhn H (2013): Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56, 698-706

Langgartner D, Lowry CA, Reber SO (2019): Old Friends, immunoregulation, and stress resilience. *Pflugers Arch* 471, 237-269

Larheim TA, Hol C, Ottersen MK, Mork-Knutsen BB, Arvidsson LZ (2018): The Role of Imaging in the Diagnosis of Temporomandibular Joint Pathology. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 30, 239-249

Larvin H, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J (2021): Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res* 7, 109-122

Lauriti L, Motta LJ, Silva PF, Leal de Godoy CH, Alfaya TA, Fernandes KP, Mesquita-Ferrari RA, Bussadori SK (2013): Are occlusal characteristics, headache, parafunctional habits and clicking sounds associated with the signs and symptoms of temporomandibular disorder in adolescents? *J Phys Ther Sci* 25, 1331-1334

Lauriti L, Motta LJ, de Godoy CH, Biasotto-Gonzalez DA, Politti F, Mesquita-Ferrari RA, Fernandes KP, Bussadori SK (2014): Influence of temporomandibular disorder on temporal and masseter muscles and occlusal contacts in adolescents: an electromyographic study. *BMC Musculoskelet Disord* 15, 123

le Cessie S, Nagelkerke N, Rosendaal FR, van Stralen KJ, Pomp ER, van Houwelingen HC (2008): Combining matched and unmatched control groups in case-control studies. *Am J Epidemiol* 168, 1204-1210

Leder S: Funktionsstörungen erkennen und behandeln. Spitta, Balingen 2005

Lee CT, Huang HY, Sun TC, Karimbux N (2015): Impact of Patient Compliance on Tooth Loss during Supportive Periodontal Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res* 94, 777-786

Lee LT, Yeung RW, Wong MC, McMillan AS (2008): Diagnostic sub-types, psychological distress and psychosocial dysfunction in southern Chinese people with temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil* 35, 184-190

Lee YH, Lee KM, Auh QS, Hong JP (2019): Sex-related differences in symptoms of temporomandibular disorders and structural changes in the lateral pterygoid muscle after whiplash injury. *J Oral Rehabil* 46, 1107-1120

Leening MJG, Ferket BS, Steyerberg EW, Kavousi M, Deckers JW, Nieboer D, Heeringa J, Portegies MLP, Hofman A, Ikram MA, et al. (2014): Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study. *Br Med J* 349, g5992

Leese GP, Flynn RV, Jung RT, Macdonald TM, Murphy MJ, Morris AD (2008): Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 68, 311-316

Leketas M, Šaferis V, Kubilius R, Cervino G, Bramanti E, Ciccì M (2017): Oral Behaviors and Parafunctions: Comparison of Temporomandibular Dysfunction Patients and Controls. *J Craniofac Surg* 28, 1933-1938

Lepow B, Paetow K: Neurologische Erkrankungen. In: Ehlert U (Hrsg): *Verhaltensmedizin*. Springer, Berlin, Heidelberg 2003, 571-602

LeResche L (1997): Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med* 8, 291-305

LeResche L, Dworkin SF (2002): The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: review of concepts and current findings. *Periodontol 2000* 30, 91-103

LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, Barlow W, Dworkin SF (1997): Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain* 69, 153-160

LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF (2003): Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain* 106, 253-261

Lévesque SA, Paré A, Mailhot B, Bellver-Landete V, Kébir H, Lécuyer MA, Alvarez JI, Prat A, de Rivero Vaccari JP, Keane RW, et al. (2016): Myeloid cell transmigration across the CNS vasculature triggers IL-1 β -driven neuroinflammation during autoimmune encephalomyelitis in mice. *J Exp Med* 213, 929-949

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R (2002): Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360, 1903-1913

Li DTS, Leung YY (2021): Temporomandibular Disorders: Current Concepts and Controversies in Diagnosis and Management. *Diagnostics (Basel)* 11, 459

Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I (2000): Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 13, 547-558

Libby P (2017): Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. *J Am Coll Cardiol* 70, 2278-2289

Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C, Rengo G (2019): Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci* 20, 1414

Limchaichana N, Nilsson H, Ekberg EC, Nilner M, Petersson A (2007): Clinical diagnoses and MRI findings in patients with TMD pain. *J Oral Rehabil* 34, 237-245

Lin CY, Chung CH, Chu HY, Chen LC, Tu KH, Tsao CH, Wu YT, Chien WC (2017): Prevalence of Temporomandibular Disorders in Rheumatoid Arthritis and Associated Risk Factors: A Nationwide Study in Taiwan. *J Oral Facial Pain Headache* 31, e29-e36

Lin X, Kong J, Wu Q, Yang Y, Ji P (2015): Effect of TLR4/MyD88 signaling pathway on expression of IL-1 β and TNF- α in synovial fibroblasts from temporomandibular joint exposed to lipopolysaccharide. *Mediators Inflamm* 2015, 329405

List T, Dworkin SF (1996): Comparing TMD diagnoses and clinical findings at Swedish and US TMD centers using research diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 10, 240-253

List T, Jensen RH (2017): Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. *Cephalalgia* 37, 692-704

Listgarten MA (1980): Periodontal probing: what does it mean? *J Clin Periodontol* 7, 165-176

Liu F, Steinkeler A (2013): Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dent Clin North Am* 57, 465-479

Liu ZY, Song ZW, Guo SW, He JS, Wang SY, Zhu JG, Yang HL, Liu JB (2019): CXCL12/CXCR4 signaling contributes to neuropathic pain via central sensitization mechanisms in a rat spinal nerve ligation model. *CNS Neurosci Ther* 25, 922-936

Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D (2002): Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 106, 3068-3072

Locher MC, Felder M, Sailer HF (1996): Involvement of the temporomandibular joints in ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). *J Craniomaxillofac Surg* 24, 205-213

Loe H, Theilade E, Jensen SB (1965): Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 36, 177-187

Loe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E (1986): Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol* 13, 431-445

Loeser RF, Gandhi U, Long DL, Yin W, Chubinskaya S (2014): Aging and oxidative stress reduce the response of human articular chondrocytes to insulin-like growth factor 1 and osteogenic protein 1. *Arthritis Rheumatol* 66, 2201-2209

Lonnemann N, Hosseini S, Marchetti C, Skouras DB, Stefanoni D, D'Alessandro A, Dinarello CA, Korte M (2020): The NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 rescues cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117, 32145-32154

Look JO, Schiffman EL, Truelove EL, Ahmad M (2010a): Reliability and validity of Axis I of the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) with proposed revisions. *J Oral Rehabil* 37, 744-759

Look JO, John MT, Tai F, Huggins KH, Lenton PA, Truelove EL, Ohrbach R, Anderson GC, Schiffman EL (2010b): The Research Diagnostic Criteria For Temporomandibular Disorders. II: reliability of Axis I diagnoses and selected clinical measures. *J Orofac Pain* 24, 25-34

Lopes SL, Costa AL, Gamba Tde O, Flores IL, Cruz AD, Min LL (2015): Lateral pterygoid muscle volume and migraine in patients with temporomandibular disorders. *Imaging Sci Dent* 45, 1-5

Lopez OL, Kuller LH: Chapter 9 - Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. In: Dekosky ST, Asthana S (Hrsg): Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, Amsterdam, Oxford, Cambridge 2019, 139-148

Lora VR, Canales Gde L, Gonçalves LM, Meloto CB, Barbosa CM (2016): Prevalence of temporomandibular disorders in postmenopausal women and relationship with pain and HRT. *Braz Oral Res* 30, e100

Loster JE, Osiewicz MA, Groch M, Ryniewicz W, Wieczorek A (2017): The Prevalence of TMD in Polish Young Adults. *J Prosthodont* 26, 284-288

Lourenço SV, de Carvalho FR, Boggio P, Sotto MN, Vilela MA, Rivitti EA, Nico MM (2007): Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of the inflammatory infiltrate. *J Cutan Pathol* 34, 558-564

Lövgren A, Häggman-Henrikson B, Visscher CM, Lobbezoo F, Marklund S, Wänman A (2016): Temporomandibular pain and jaw dysfunction at different ages covering the lifespan - A population based study. *Eur J Pain* 20, 532-540

Luder HU (2002): Factors affecting degeneration in human temporomandibular joints as assessed histologically. *Eur J Oral Sci* 110, 106-113

Lundström A, Jendle J, Stenström B, Toss G, Ravald N (2001): Periodontal conditions in 70-year-old women with osteoporosis. *Swed Dent J* 25, 89-96

Lutgens E, Atzler D, Döring Y, Duchene J, Steffens S, Weber C (2019): Immunotherapy for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 40, 3937-3946

Maassen JM, Bergstra SA, Chopra A, Govind N, Murphy EA, Vega-Morales D, Huizinga TWJ, Allaart CF (2021): Phenotype and treatment of elderly onset compared with younger onset rheumatoid arthritis patients in international daily practice. *Rheumatology (Oxford)* 60, 4801-4810

Macfarlane TV, Glenny AM, Worthington HV (2001): Systematic review of population-based epidemiological studies of oro-facial pain. *J Dent* 29, 451-467

MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ (2000): Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 43, 30-37

Magalhaes BG, de-Sousa ST, de Mello VV, da-Silva-Barbosa AC, de-Assis-Morais MP, Barbosa-Vasconcelos MM, Caldas-Junior AD (2014): Risk factors for temporomandibular disorder: binary logistic regression analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 19, e232-236

Magnusson T, Egermark I, Carlsson GE (2000): A longitudinal epidemiologic study of signs and symptoms of temporomandibular disorders from 15 to 35 years of age. *J Orofac Pain* 14, 310-319

Magrey MN, Danve AS, Ermann J, Walsh JA (2020): Recognizing Axial Spondyloarthritis: A Guide for Primary Care. *Mayo Clin Proc* 95, 2499-2508

Maier C, Baron R, Tolle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmuhlen J, Flor H, Geber C, Hüge V, et al. (2010): Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 150, 439-450

Maixner W, Fillingim R, Booker D, Sigurdsson A (1995): Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain. *Pain* 63, 341-351

Maixner W, Fillingim RB, Williams DA, Smith SB, Slade GD (2016): Overlapping Chronic Pain Conditions: Implications for Diagnosis and Classification. *J Pain* 17, T93-T107

Maixner W, Diatchenko L, Dubner R, Fillingim RB, Greenspan JD, Knott C, Ohrbach R, Weir B, Slade GD (2011): Orofacial pain prospective evaluation and risk assessment study--the OPPERA study. *J Pain* 12, T4-11 e11-12

Maizlin ZV, Nutiu N, Dent PB, Vos PM, Fenton DM, Kirby JM, Vora P, Gillies JH, Clement JJ (2010): Displacement of the temporomandibular joint disk: correlation between clinical findings and MRI characteristics. *J Can Dent Assoc* 76, a3

Manchery N, Henry JD, Nangle MR (2020): A systematic review of oral health in people with multiple sclerosis. *Community Dent Oral Epidemiol* 48, 89-100

Manchikanti L, Singh V, Smith HS, Hirsch JA (2009): Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: part 4: observational studies. *Pain Physician* 12, 73-108

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, et al. (2013): 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 31, 1281-1357

Manfredini D (2019): Tinnitus in Temporomandibular Disorders patients: any clinical implications from research findings? *Evid Based Dent* 20, 30-31

Manfredini D, Lobbezoo F (2021): Sleep bruxism and temporomandibular disorders: A scoping review of the literature. *J Dent* 111, 103711

Manfredini D, Chiappe G, Bosco M (2006): Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD) axis I diagnoses in an Italian patient population. *J Oral Rehabil* 33, 551-558

Manfredini D, Bucci MB, Nardini LG (2007): The diagnostic process for temporomandibular disorders. *Stomatologija* 9, 35-39

Manfredini D, Lombardo L, Siciliani G (2017): Temporomandibular disorders and dental occlusion. A systematic review of association studies: end of an era? *J Oral Rehabil* 44, 908-923

Manfredini D, Piccotti F, Ferronato G, Guarda-Nardini L (2010): Age peaks of different RDC/TMD diagnoses in a patient population. *J Dent* 38, 392-399

Manfredini D, Arveda N, Guarda-Nardini L, Segu M, Collesano V (2012): Distribution of diagnoses in a population of patients with temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 114, e35-41

Manfredini D, Guarda-Nardini L, Winocur E, Piccotti F, Ahlberg J, Lobbezoo F (2011): Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112, 453-462

Manja V, Lakshminrusimha S (2014): Epidemiology and Clinical Research Design, Part 1: Study Types. *Neoreviews* 15, e558-e569

Manjaly ZR, Scott KM, Abhinav K, Wijesekera L, Ganesalingam J, Goldstein LH, Janssen A, Dougherty A, Willey E, Stanton BR, et al. (2010): The sex ratio in amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. *Amyotroph Lateral Scler* 11, 439-442

Mann CJ (2003): Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg Med J* 20, 54-60

Mansournia MA, Jewell NP, Greenland S (2018): Case-control matching: effects, misconceptions, and recommendations. *Eur J Epidemiol* 33, 5-14

Marchini T, Hansen S, Wolf D (2021): ApoB-Specific CD4(+) T Cells in Mouse and Human Atherosclerosis. *Cells* 10, 446

Marchiori LL, Oltramari-Navarro PV, Meneses-Barrivieira CL, Melo JJ, Macedo J, Bruniera JR, Gorres VC, Navarro Rde L (2014): Probable Correlation between Temporomandibular Dysfunction and Vertigo in the Elderly. *Int Arch Otorhinolaryngol* 18, 49-53

Marpaung C, van Selms MKA, Lobbezoo F (2019): Temporomandibular joint anterior disc displacement with reduction in a young population: Prevalence and risk indicators. *Int J Paediatr Dent* 29, 66-73

Marras C, Beck JC, Bower JH, Roberts E, Ritz B, Ross GW, Abbott RD, Savica R, Van Den Eeden SK, Willis AW, et al. (2018): Prevalence of Parkinson's disease across North America. *NPJ Parkinsons Dis* 4, 21

Marrie RA (2004): Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 3, 709-718

Martin VT (2009): Ovarian hormones and pain response: a review of clinical and basic science studies. *Gend Med* 6 Suppl 2, 168-192

Martinez-Canut P, Lorca A, Magán R (1995): Smoking and periodontal disease severity. *J Clin Periodontol* 22, 743-749

Martínez CC, De Santillana IE, Lavín AMW, LaraTostado F (2013): Prevalence of temporomandibular disorders according to RDC/TMD, in patients of a sub-urban community of Puebla, Mexico. *Revista Colombiana de Investigación en Odontología* 4, 1-9

Martínez D, Papuzinski C, Stojanova J, Arancibia M (2019): General concepts in biostatistics and clinical epidemiology: observational studies with case-control design. *Medwave* 19, e7716

Maryam A, Atessa P, Mozafari Pegah M, Zahra S, Hanieh G, Davood A, Yeganeh K (2015): Medical Risk Assessment in Patients Referred to Dental Clinics, Mashhad, Iran (2011-2012). *Open Dent J* 2, 420-425

Masuda C, Miyasaka T, Kawakami K, Inokuchi J, Kawano T, Dobashi-Okuyama K, Takahashi T, Takayanagi M, Ohno I (2018): Sex-based differences in CD103(+) dendritic cells promote female-predominant Th2 cytokine production during allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 48, 379-393

Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Brägger U, Zwahlen M, Lang NP (2008): Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol* 35, 685-695

Mayeux R, Stern Y (2012): Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2, a006239

McCloy K, Peck C (2020): Common factors in the presentation and management of chronic temporomandibular disorders and chronic overlapping pain disorders. *J Oral Pathol Med* 49, 454-460

McDermott MT (2020): Hypothyroidism. *Ann Intern Med* 173, Itc1-Itc16

McNamara JA, Jr., Seligman DA, Okeson JP (1995): Occlusion, Orthodontic treatment, and temporomandibular disorders: a review. *J Orofac Pain* 9, 73-90

McSorley HJ, Blair NF, Smith KA, McKenzie AN, Maizels RM (2014): Blockade of IL-33 release and suppression of type 2 innate lymphoid cell responses by helminth secreted products in airway allergy. *Mucosal Immunol* 7, 1068-1078

Mealey BL, Ocampo GL (2007): Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol 2000* 44, 127-153

Melamed A, Robinson JN (2019): Case-control studies can be useful but have many limitations: Study design: case-control studies. *BJOG* 126, 23

Melchert HU, Görsch B, Thierfelder W: Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenmedikamente bei Probanden in den Nationalen Gesundheitssurveys. In: RKI (Hrsg): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin 2002

Melis M, Di Giosia M (2016): The role of genetic factors in the etiology of temporomandibular disorders: a review. *Cranio* 34, 43-51

Mellis CM (2020): How to choose your study design. *J Paediatr Child Health* 56, 1018-1022

Memmedova F, Emre U, Yalın O, Doğan OC (2021): Evaluation of temporomandibular joint disorder in headache patients. *Neurol Sci* 42, 4503-4509

Mendiola AS, Cardona AE (2018): The IL-1 β phenomena in neuroinflammatory diseases. *J Neural Transm (Vienna)* 125, 781-795

Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM (2003): Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol* 30, 761-772

Messemaker TC, Huizinga TW, Kurreeman F (2015): Immunogenetics of rheumatoid arthritis: Understanding functional implications. *J Autoimmun* 64, 74-81

Meynardi F, Pasqualini ME, Rossi F, Dal Carlo L, Biancotti P, Carinci F (2016): Correlation between dysfunctional occlusion and periodontal bacterial profile. *J Biol Regul Homeost Agents* 30, 115-121

Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Hodges JS, Bouchard TJ, Jr. (2000a): No heritability of temporomandibular joint signs and symptoms. *J Dent Res* 79, 1573-1578

Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, Califano JV, Burmeister JA, Schenkein HA (2000b): Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol* 71, 1699-1707

Mikhaylenko DS, Nemtsova MV, Bure IV, Kuznetsova EB, Alekseeva EA, Tarasov VV, Lukashev AN, Beloukhova MI, Deviatkin AA, Zamyatnin AA, Jr. (2020): Genetic Polymorphisms Associated with Rheumatoid Arthritis Development and Antirheumatic Therapy Response. *Int J Mol Sci* 21, 4911

Miller RJ, Jung H, Bhangoo SK, White FA: Cytokine and Chemokine Regulation of Sensory Neuron Function. In: Canning BJ, Spina D (Hrsg): *Sensory Nerves*. Springer, Berlin, Heidelberg 2009, 417-449

Mills KT, Stefanescu A, He J (2020): The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 16, 223-237

Minye HM (2020): Neuroplasticity and central sensitization in orofacial pain and TMD. *OBM Neurobiology* 4, 11

Mistry P, Nakabo S, O'Neil L, Goel RR, Jiang K, Carmona-Rivera C, Gupta S, Chan DW, Carlucci PM, Wang X, et al. (2019): Transcriptomic, epigenetic, and functional analyses implicate neutrophil diversity in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116, 25222-25228

Miyake R, Ohkubo R, Takehara J, Morita M (2004): Oral parafunctions and association with symptoms of temporomandibular disorders in Japanese university students. *J Oral Rehabil* 31, 518-523

Möller B, Kollert F, Sculean A, Villiger PM (2020): Infectious Triggers in Periodontitis and the Gut in Rheumatoid Arthritis (RA): A Complex Story About Association and Causality. *Front Immunol* 11, 1108

Monaco A, Cattaneo R, Marci MC, Pietropaoli D, Ortu E (2017): Central Sensitization-Based Classification for Temporomandibular Disorders: A Pathogenetic Hypothesis. *Pain Res Manag* 2017, 5957076

Monea A, Elod N, Sitaru A, Stoica A, Monea M (2014): Can thyroid dysfunction induce periodontal disease? *Eur Sci J* 10, 74-83

Morganti S, Ceda GP, Sacconi M, Milli B, Ugolotti D, Prampolini R, Maggio M, Valenti G, Ceresini G (2005): Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. *J Endocrinol Invest* 28, 101-104

Moriya J (2019): Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J Cardiol* 73, 22-27

Mortazavi N, Babaei M, Babae N, Kazemi HH, Mortazavi R, Mostafazadeh A (2018): Evaluation of the Prevalence of Temporomandibular Joint Involvement in Rheumatoid Arthritis Using Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. *J Dent (Tehran)* 15, 332-338

Mosmann TR, Coffman RL (1989): TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 7, 145-173

Motsch A (1985): Epidemiologie funktioneller Störungen. *Dtsch Zahnärztl Z* 40, 147-155

Mottaghi A, Menéndez-Díaz I, Cobo JL, González-Serrano J, Cobo T (2019): Is there a higher prevalence of tinnitus in patients with temporomandibular disorders? A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil* 46, 76-86

Mucke J, Sewerin P, Schneider M, Schulze-Koops H (2020): Kardinalsymptome entzündlich-rheumatischer Erkrankungen. *MMW Fortschr Med* 162, 35-39

Muilu P, Rantalaiho V, Kautiainen H, Virta LJ, Eriksson JG, Puolakka K (2019): Increasing incidence and shifting profile of idiopathic inflammatory rheumatic diseases in adults during this millennium. *Clin Rheumatol* 38, 555-562

Müller Campanile V, Megally A, Campanile G, Gayet-Ageron A, Giannopoulou C, Mombelli A (2019): Risk factors for recurrence of periodontal disease in patients in maintenance care in a private practice. *J Clin Periodontol* 46, 918-926

Müller HP: Checklisten der Zahnmedizin: Parodontologie. Thieme, Stuttgart 2012

Munnangi S, Boktor SW (2021): Epidemiology Of Study Design. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470342/>; abgerufen am 17.01.2022.

Murdaca G, Greco M, Borro M, Gangemi S (2021): Hygiene hypothesis and autoimmune diseases: A narrative review of clinical evidences and mechanisms. *Autoimmun Rev* 20, 102845

Murphy E: Managing Orofacial Pain in Practice. Quintessenz, Chicago 2008

Murray PA (1994): Periodontal diseases in patients infected by human immunodeficiency virus. *Periodontol* 2000 6, 50-67

Musella A, Fresegna D, Rizzo FR, Gentile A, De Vito F, Caioli S, Guadalupi L, Bruno A, Dolcetti E, Buttari F, et al. (2020): 'Prototypical' proinflammatory cytokine (IL-1) in multiple sclerosis: role in pathogenesis and therapeutic targeting. *Expert Opin Ther Targets* 24, 37-46

Mustafa MA, Al-Attas BA, Badr FF, Jada FM, Wali SO, Bawazir YM (2022): Prevalence and Severity of Temporomandibular Disorders in Rheumatoid Arthritis Patients. *Cureus* 14, e21276

Nahas M, Bhopal R, Anandan C, Elton R, Sheikh A (2012): Prevalence of allergic disorders among primary school-aged children in Madinah, Saudi Arabia: two-stage cross-sectional survey. *PLoS One* 7, e36848

Neuhauser H, Kuhnert R, Born S (2017): 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. *J Health Monit* 2, 57-63

Nguyen HHP, Weydt P (2018): Huntington-Erkrankung. *Med Genet* 30, 246-251

Niessen LC, Gibson G, Kinnunen TH (2013): Women's oral health: why sex and gender matter. *Dent Clin North Am* 57, 181-194

Nishioka M, Ioi H, Matsumoto R, Goto TK, Nakata S, Nakasima A, Counts AL, Davidovitch Z (2008): TMJ osteoarthritis/osteoarthrosis and immune system factors in a Japanese sample. *Angle Orthod* 78, 793-798

Noordzij M, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ (2009): Study designs in clinical research. *Nephron Clin Pract* 113, c218-221

Ochi S, Mizoguchi F, Nakano K, Tanaka Y (2021): Similarity of Response to Biologics Between Elderly-onset Rheumatoid Arthritis (EORA) and Non-EORA Elderly Patients: From the FIRST Registry. *J Rheumatol* 48, 1655-1662

Odqvist L, Jevnikar Z, Riise R, Öberg L, Rhedin M, Leonard D, Yrlid L, Jackson S, Mattsson J, Nanda S, et al. (2019): Genetic variations in A20 DUB domain provide a genetic link to citrullination and neutrophil extracellular traps in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 78, 1363-1370

Ogura N, Satoh K, Akutsu M, Tobe M, Kuyama K, Kuboyama N, Sakamaki H, Kujiraoka H, Kondoh T (2010): MCP-1 production in temporomandibular joint inflammation. *J Dent Res* 89, 1117-1122

Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X (2018): Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol* 31, 752-759

Ohlmeier C, Saum KU, Galetzka W, Beier D, Gothe H (2019): Epidemiology and health care utilization of patients suffering from Huntington's disease in Germany: real world evidence based on German claims data. *BMC Neurol* 19, 318

Ohrbach R, Dworkin SF (2016): The Evolution of TMD Diagnosis: Past, Present, Future. *J Dent Res* 95, 1093-1101

Ohrbach R, List T, Goulet JP, Svensson P (2010a): Recommendations from the International Consensus Workshop: convergence on an orofacial pain taxonomy. *J Oral Rehabil* 37, 807-812

Ohrbach R, Turner JA, Sherman JJ, Mancl LA, Truelove EL, Schiffman EL, Dworkin SF (2010b): The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. IV: evaluation of psychometric properties of the Axis II measures. *J Orofac Pain* 24, 48-62

Ohrbach R, Slade GD, Bair E, Rathnayaka N, Diatchenko L, Greenspan JD, Maixner W, Fillingim RB (2020): Premorbid and concurrent predictors of TMD onset and persistence. *Eur J Pain* 24, 145-158

Ohrbach R, Fillingim RB, Mulkey F, Gonzalez Y, Gordon S, Gremillion H, Lim PF, Ribeiro-Dasilva M, Greenspan JD, Knott C, et al. (2011): Clinical findings and pain symptoms as potential risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study. *J Pain* 12, T27-45

Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Komiya A, Tsunoda S, Saisho K, Tsuchiya N, Katayama M, Shinohara S, et al. (2019): Association of HLA-DRB1 genotype with

younger age onset and elder age onset rheumatoid arthritis in Japanese populations. *Medicine (Baltimore)* 98, e18218

Okeson JP, Moreno Hay I: Clinical Evaluation of Orofacial Pain. In: Farah CS, Balasubramaniam R, McCullough MJ (Hrsg): *Contemporary Oral Medicine: A Comprehensive Approach to Clinical Practice*. Springer International Publishing, Cham 2019, 1773-1795

Oliver JE, Silman AJ (2009): What epidemiology has told us about risk factors and aetiopathogenesis in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 11, 223

Onur I, Velamuri M (2018): The gap between self-reported and objective measures of disease status in India. *PLoS One* 13, e0202786

Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, Grassi G, Jordan J, Poulter NR, Rodgers A, et al. (2018): Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 4, 18014

Ørstavik K, Norheim I, Jørum E (2006): Pain and small-fiber neuropathy in patients with hypothyroidism. *Neurology* 67, 786-791

Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y (2016): Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita* 52, 205-212

Osiewicz MA, Lobbezoo F, Loster BW, Loster JE, Manfredini D (2018): Frequency of temporomandibular disorders diagnoses based on RDC/TMD in a Polish patient population. *Cranio* 36, 304-310

Osiewicz MA, Lobbezoo F, Ciapała B, Pytko-Polończyk J, Manfredini D (2020): Pain Predictors in a Population of Temporomandibular Disorders Patients. *J Clin Med* 9, 452

Ozkan NC, Ozkan F (2011): The relationship of temporomandibular disorders with headaches: a retrospective analysis. *Agri* 23, 13-17

Paduano S, Bucci R, Rongo R, Silva R, Michelotti A (2020): Prevalence of temporomandibular disorders and oral parafunctions in adolescents from public schools in Southern Italy. *Cranio* 38, 370-375

Page RC, Eke PI (2007): Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 78, 1387-1399

- Palinkas M, Pagnano L, Da Siva GP, Hallak JEC, Da Silva NS, Regalo IH, Verri ED, Regalo SCH, Siéssere S (2019): Does Parkinson's disease interfere with electromyographic fatigue of masticatory muscles? *Arch Ital Biol* 157, 105-110
- Pandey A, Rajak R, Pandey M (2021): Periodontal diseases and its association with disease activity in ankylosing spondylitis/SpA: A systematic review. *Eur J Rheumatol* 8, 168-179
- Pandis N (2014a): Case-control studies: Part 1. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 146, 266-267
- Pandis N (2014b): Case-control studies: part 2. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 146, 402-403
- Pannucci CJ, Wilkins EG (2010): Identifying and avoiding bias in research. *Plast Reconstr Surg* 126, 619-625
- Papadopoulos IA, Katsimbri P, Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA (2003): Early rheumatoid arthritis patients: relationship of age. *Rheumatol Int* 23, 70-74
- Pape JA, Grose JH (2020): The effects of diet and sex in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 176, 301-315
- Park JW, Song HH, Roh HS, Kim YK, Lee JY (2012): Correlation between clinical diagnosis based on RDC/TMD and MRI findings of TMJ internal derangement. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41, 103-108
- Park S, Kwon JS, Park YB, Park JW (2021): Is thyroid autoimmunity a predisposing factor for fibromyalgia? A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* (im Druck)
- Parker WS, Chole RA (1995): Tinnitus, vertigo, and temporomandibular disorders. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 107, 153-158
- Pawankar R (2014): Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J* 7, 12
- Pawankar R, Walter C, Holgate ST, Lockey RF: WAO White Book on Allergy: Update 2013. World Allergy Organization, Milwaukee 2013
- Peck CC, Goulet JP, Lobbezoo F, Schiffman EL, Alstergren P, Anderson GC, de Leeuw R, Jensen R, Michelotti A, Ohrbach R, et al. (2014): Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil* 41, 2-23

Perillo MG (1993): Choice of controls in case-control studies. *J Manipulative Physiol Ther* 16, 578-585

Peruzzo DC, Benatti BB, Ambrosano GM, Nogueira-Filho GR, Sallum EA, Casati MZ, Nociti FH, Jr. (2007): A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. *J Periodontol* 78, 1491-1504

Petersson A (2010): What you can and cannot see in TMJ imaging--an overview related to the RDC/TMD diagnostic system. *J Oral Rehabil* 37, 771-778

Petrie A, Bulman JS, Osborn JF (2002): Further statistics in dentistry. Part 2: Research designs 2. *Br Dent J* 193, 435-440

Pigozzi LB, Pereira DD, Pattussi MP, Moret-Tatay C, Irigaray TQ, Weber JBB, Grossi PK, Grossi ML (2021): Quality of life in young and middle age adult temporomandibular disorders patients and asymptomatic subjects: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes* 19, 83

Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW (2005): Periodontal diseases. *Lancet* 366, 1809-1820

Pinart M, Keller T, Reich A, Fröhlich M, Cabieses B, Hohmann C, Postma DS, Bousquet J, Antó JM, Keil T (2017): Sex-Related Allergic Rhinitis Prevalence Switch from Childhood to Adulthood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 172, 224-235

Pinart M, Albang R, Maier D, Duran-Tauleria E, Mena G, Gimeno-Santos E, Solà I, Garcia-Aymerich J, Guerra S, Stein RT, et al. (2015): Systematic Review on the Definition of Allergic Diseases in Children: The MeDALL Study. *Int Arch Allergy Immunol* 168, 110-121

Pischon N, Pischon T, Gulmez E, Kroger J, Purucker P, Kleber BM, Landau H, Jost-Brinkmann PG, Schlattmann P, Zernicke J, et al. (2010): Periodontal disease in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 69, 34-38

Plagmann HC: Lehrbuch der Parodontologie. Hanser, München 1998

Plass D, Vos T, Hornberg C, Scheidt-Nave C, Zeeb H, Kramer A (2014): Trends in disease burden in Germany: results, implications and limitations of the Global Burden of Disease study. *Dtsch Arztebl Int* 111, 629-638

Poluha RL, De la Torre Canales G, Bonjardim LR, Conti PCR (2021): Clinical variables associated with the presence of articular pain in patients with temporomandibular joint clicking. *Clin Oral Investig* 25, 3633-3640

Pomp ER, Van Stralen KJ, Le Cessie S, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR, Doggen CJ (2010): Experience with multiple control groups in a large population-based case-control study on genetic and environmental risk factors. *Eur J Epidemiol* 25, 459-466

Pongratz G (2020): Spezielle Schmerztherapie bei rheumatischen Erkrankungen. *Aktuelle Rheumatologie* 45, 430-442

Porcu E, Medici M, Pistis G, Volpato CB, Wilson SG, Cappola AR, Bos SD, Deelen J, den Heijer M, Freathy RM, et al. (2013): A meta-analysis of thyroid-related traits reveals novel loci and gender-specific differences in the regulation of thyroid function. *PLoS Genet* 9, e1003266

Pourhoseingholi MA, Vahedi M, Rahimzadeh M (2013): Sample size calculation in medical studies. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 6, 14-17

Poveda-Roda R, Bagan JV, Sanchis JM, Carbonell E (2012): Temporomandibular disorders. A case-control study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 17, e794-800

Poveda-Roda R, Bagan J, Carbonell E, Margaix M (2015): Diagnostic validity (sensitivity and specificity) of panoramic X-rays in osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Cranio* 33, 189-194

Poveda-Roda R, Bagan JV, Diaz Fernandez JM, Hernandez Bazan S, Jimenez Soriano Y (2007): Review of temporomandibular joint pathology. Part I: classification, epidemiology and risk factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 12, e292-298

Preshaw PM, Foster N, Taylor JJ (2007): Cross-susceptibility between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus: an immunobiological perspective. *Periodontol 2000* 45, 138-157

Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD (2014): The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 29, 1583-1590

Progianti PS, Pattussi MP, Lawrence HP, Goya S, Grossi PK, Grossi ML (2015): Prevalence of Temporomandibular Disorders in an Adult Brazilian Community Population Using the Research Diagnostic Criteria (Axes I and II) for Temporomandibular Disorders (The Maringá Study). *Int J Prosthodont* 28, 600-609

Pucar A, Milasin J, Lekovic V, Vukadinovic M, Ristic M, Putnik S, Kenney EB (2007): Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries. *J Periodontol* 78, 677-682

Queiro R, Alonso S (2020): Family history of disease in spondyloarthritis: a key issue for disease prognosis. *Rheumatology (Oxford)* 59, 2657-2658

Qvintus V, Sipilä K, Le Bell Y, Suominen AL (2020): Prevalence of clinical signs and pain symptoms of temporomandibular disorders and associated factors in adult Finns. *Acta Odontol Scand* 78, 515-521

Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M (2012): A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception - part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain* 153, 619-635

Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, Churilov LP, Ferrari SM, Antonelli A (2019): Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 33, 101367

Rahman A, Isenberg DA (2008): Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 358, 929-939

Räsänen P, Backman H, Hedman L, Andersson M, Stridsman C, Kankaanranta H, Ilmarinen P, Andersen H, Pürilä P, Lindberg A, et al. (2021): High but stable incidence of adult-onset asthma in northern Sweden over the last decades. *ERJ Open Res* 7, 00262-02021

Ralli M, Altissimi G, Turchetta R, Mazzei F, Salviati M, Cianfrone F, Orlando MP, Testugini V, Cianfrone G (2016): Somatosensory Tinnitus: Correlation between Cranio-Cervico-Mandibular Disorder History and Somatic Modulation. *Audiol Neurootol* 21, 372-382

Ramos-Remus C, Major P, Gomez-Vargas A, Petrikowski G, Hernandez-Chavez A, Gonzalez-Marin E, Russell AS (1997): Temporomandibular joint osseous morphology in a consecutive sample of ankylosing spondylitis patients. *Ann Rheum Dis* 56, 103-107

Ramseier CA, Anerud A, Dulac M, Lulic M, Cullinan MP, Seymour GJ, Faddy MJ, Bürgin W, Schätzle M, Lang NP (2017): Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. *J Clin Periodontol* 44, 1182-1191

Rani S, Pawah S, Gola S, Bakshi M (2017): Analysis of Helkimo index for temporomandibular disorder diagnosis in the dental students of Faridabad city: A cross-sectional study. *J Indian Prosthodont Soc* 17, 48-52

Rantala MA, Ahlberg J, Suvinen TI, Savolainen A, Könönen M (2003): Symptoms, signs, and clinical diagnoses according to the research diagnostic criteria for temporomandibular disorders among Finnish multiprofessional media personnel. *J Orofac Pain* 17, 311-316

Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg MC (2003): Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: effect of different methods of case classification. *Arthritis Rheum* 48, 917-926

Rasmussen K, Bendtzen K, Feldt-Rasmussen U (2000): Thyrocyte-interleukin-1 interactions. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108, 67-71

Ratz T, Dean LE, Atzeni F, Reeks C, Macfarlane GJ, Macfarlane TV (2015): A possible link between ankylosing spondylitis and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 54, 500-510

Rauch A, Hahnel S, Kloss-Brandstätter A, Schierz O (2021): Patients referred to a German TMD-specialized consultation hour-a retrospective on patients without a diagnosis according to RDC/TMD decision trees. *Clin Oral Investig* 25, 5641-5647

Ravidà A, Qazi M, Troiano G, Saleh MHA, Greenwell H, Kornman K, Wang HL (2020): Using periodontal staging and grading system as a prognostic factor for future tooth loss: A long-term retrospective study. *J Periodontol* 91, 454-461

Raychaudhuri SP, Deodhar A (2014): The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun* 48-49, 128-133

Rebuffat SA, Kammoun-Krichen M, Charfeddine I, Ayadi H, Bougacha-Elleuch N, Peraldi-Roux S (2013): IL-1 β and TSH disturb thyroid epithelium integrity in autoimmune thyroid diseases. *Immunobiology* 218, 285-291

Reddy S: *Essentials of Clinical Periodontology & Periodontics*. JP Medical Ltd, New Delhi 2017

Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W (2017): The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)* 56, 1945-1961

Regitz-Zagrosek V, Seeland U: Sex and Gender Differences in Clinical Medicine. In: Regitz-Zagrosek V (Hrsg): *Sex and Gender Differences in Pharmacology*. Springer, Berlin, Heidelberg 2012, 3-22

Reid JR, Wheeler SF (2005): Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 72, 623-630

Reissmann DR, John MT, Schierz O, Wassell RW (2007): Functional and psychosocial impact related to specific temporomandibular disorder diagnoses. *J Dent* 35, 643-650

Reissmann DR, John MT, Wassell RW, Hinz A (2008): Psychosocial profiles of diagnostic subgroups of temporomandibular disorder patients. *Eur J Oral Sci* 116, 237-244

Reissmann DR, John MT, Schierz O, Hirsch C (2009): Eine Kurzversion der RDC/TMD. *Schmerz* 23, 618-627

Reissmann DR, John MT, Seedorf H, Doering S, Schierz O (2014): Temporomandibular disorder pain is related to the general disposition to be anxious. *J Oral Facial Pain Headache* 28, 322-330

Reiter S, Eli I, Gavish A, Winocur E (2006): Ethnic differences in temporomandibular disorders between Jewish and Arab populations in Israel according to RDC/TMD evaluation. *J Orofac Pain* 20, 36-42

Reith W (2018): Neurodegenerative diseases. *Radiologe* 58, 241-258

Rekvig OP, Van der Vlag J (2014): The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: still not resolved. *Semin Immunopathol* 36, 301-311

Rener-Sitar K, John MT, Pusalavidyasagar SS, Bandyopadhyay D, Schiffman EL (2016): Sleep quality in temporomandibular disorder cases. *Sleep Med* 25, 105-112

Renz H, Skevaki C (2021): Early life microbial exposures and allergy risks: opportunities for prevention. *Nat Rev Immunol* 21, 177-191

Resende CM, Alves AC, Coelho LT, Alchieri JC, Roncalli AG, Barbosa GA (2013): Quality of life and general health in patients with temporomandibular disorders. *Braz Oral Res* 27, 116-121

Reveille JD (2012): Genetics of spondyloarthritis--beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol* 8, 296-304

Ridder P: Craniomandibuläre Dysfunktion. Interdisziplinäre Diagnose- und Behandlungsstrategien. Elsevier, München 2014

Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, et al. (2017): Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 377, 1119-1131

Ridolo E, Incorvaia C, Martignago I, Caminati M, Canonica GW, Senna G (2019): Sex in Respiratory and Skin Allergies. *Clin Rev Allergy Immunol* 56, 322-332

Rivera R, Andriankaja OM, Perez CM, Joshipura K (2016): Relationship between periodontal disease and asthma among overweight/obese adults. *J Clin Periodontol* 43, 566-571

Riviere GR, Riviere KH, Smith KS (2002): Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol* 17, 113-118

RKI (Hrsg.): Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin 2011

RKI (Hrsg.): Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin 2012

RKI (Hrsg.): Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin 2014

Roberts CG, Ladenson PW (2004): Hypothyroidism. *Lancet* 363, 793-803

Robinson JL, Johnson PM, Kister K, Yin MT, Chen J, Wadhwa S (2020): Estrogen signaling impacts temporomandibular joint and periodontal disease pathology. *Odontology* 108, 153-165

Rogliani P, Sforza M, Calzetta L (2020): The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med* 26, 47-55

Röhrig B, du Prel J-B, Wachtlin D, Blettner M (2009): Studientypen in der medizinischen Forschung. *Dtsch Arztebl* 106, 262-268

Romandini M, Laforí A, Romandini P, Baima G, Cordaro M (2018): Periodontitis and platelet count: A new potential link with cardiovascular and other systemic inflammatory diseases. *J Clin Periodontol* 45, 1299-1310

Roos RA (2010): Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 5, 40

Rosenbaum PR: Observational Study. In: Everitt BS, Howell DC (Hrsg): Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science. Wiley-Blackwell, Chichester 2005

Rösing CK, Cavagni J, Malheiros Z, Stewart B, Aránguis Freyhofer V (2020): Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section IV: Diagnosis. *Braz Oral Res* 34, e022

Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, et al. (2016): 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 26, 1343-1421

Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, et al. (2020): Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 76, 2982-3021

Rothman KJ, Greenland S, Lash TL: Modern epidemiology. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008

Routsias JG, Goules JD, Goules A, Charalampakis G, Pikazis D (2011): Autopathogenic correlation of periodontitis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 50, 1189-1193

Roved J, Westerdahl H, Hasselquist D (2017): Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Horm Behav* 88, 95-105

Rutter-Locher Z, Smith TO, Giles I, Sofat N (2017): Association between Systemic Lupus Erythematosus and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Immunol* 8, 1295

Saczynski JS, McManus DD, Goldberg RJ (2013): Commonly used data-collection approaches in clinical research. *Am J Med* 126, 946-950

Sadura-Sieklucka T, Gębicki J, Sokółowska B, Markowski P, Tarnacka B (2021): Temporomandibular joint disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia* 59, 161-168

Saha FJ (2013): CMD als Ursache von Kopf- und Rückenschmerzen. *Zeitschrift für Komplementärmedizin* 6, 1-8

Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcia M, Grassi W (2009): The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes* 7, 25

Salvatore D, Simonides WS, Dentice M, Zavacki AM, Larsen PR (2014): Thyroid hormones and skeletal muscle--new insights and potential implications. *Nat Rev Endocrinol* 10, 206-214

Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP (2008): Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol* 35, 398-409

Samai AA, Martin-Schild S (2015): Sex differences in predictors of ischemic stroke: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 11, 427-436

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA, Jr., Cydulka R, Galli SJ, et al. (2006): Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 117, 391-397

Sánchez-Borges M, Martin BL, Muraro AM, Wood RA, Agache IO, Ansotegui IJ, Casale TB, Fleisher TA, Hellings PW, Papadopoulos NG, et al. (2018): The importance of allergic disease in public health: an iCAALL statement. *World Allergy Organ J* 11, 8

Sanders AE, Maixner W, Nackley AG, Diatchenko L, By K, Miller VE, Slade GD (2012): Excess risk of temporomandibular disorder associated with cigarette smoking in young adults. *J Pain* 13, 21-31

Sanders AE, Slade GD, Bair E, Fillingim RB, Knott C, Dubner R, Greenspan JD, Maixner W, Ohrbach R (2013): General health status and incidence of first-onset temporomandibular disorder: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain* 14, T51-62

Sano S, Wang Y, Yura Y, Sano M, Oshima K, Yang Y, Katanasaka Y, Min KD, Matsuura S, Ravid K, et al. (2019): JAK2 (V617F) -Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Pathological Remodeling in Murine Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci* 4, 684-697

Sanz M, Herrera D, Kerschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, Sculean A, Tonetti MS (2020a): Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 47 Suppl 22, 4-60

Sanz M, Del Castillo AM, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, Chapple I, Dietrich T, Gotsman I, Graziani F, et al. (2020b): Periodontitis and Cardiovascular Diseases. Consensus Report. *Glob Heart* 15, 1

Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I (2009): A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol* 36, 458-467

SBU: Chronic Periodontitis – Prevention, Diagnosis and Treatment: A Systematic Review. Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU), Stockholm 2004

Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Buischi Y, Viale A, Lipuma L, Attur M, Pillinger MH, Weissmann G, et al. (2012): Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 64, 3083-3094

Scherer HU, Häupl T, Burmester GR (2020): The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 110, 102400

Schierz O (2017): Untersuchung und Diagnosebildung bei kranio-mandibulären Dysfunktionen (CMD). *Zahnmedizinupdate* 11, 59-82

Schiffman E, Ohrbach R (2016a): Executive summary of the Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders for clinical and research applications. *J Am Dent Assoc* 147, 438–445

Schiffman E, Ohrbach R (2016b): Executive summary of the Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders for clinical and research applications. *J Am Dent Assoc* 147, 438-445

Schiffman E, Truelove E, Ohrbach R, Anderson G, John M, List T, Look J (2010a): The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. I: overview and methodology for assessment of validity. *J Orofac Pain* 24, 7-24

Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Tai F, Anderson G, Pan W, Gonzalez Y, John MT, Sommers E, List T, et al. (2010b): The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. V: methods used to establish and validate revised Axis I diagnostic algorithms. *J Orofac Pain* 24, 63-78

Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, List T, Svensson P, Gonzalez Y, Lobbezoo F, et al. (2014): Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *J Oral Facial Pain Headache* 28, 6-27

Schindler HJ, Türp JC, Sommer C, Kares H, Nilges P, Hugger A (2007): Therapy of masticatory muscle pain: recommendations for clinical management. *Schmerz* 21, 102-115

Schliephake H, Tschernitschek H: Kiefergelenkserkrankungen. In: Reichart PA (Hrsg): Curriculum Zahn-, Mund und Kieferkrankheiten, 2. Band. Quintessenz, Berlin 2002

Schmid-Schwap M, Bristela M, Kundi M, Piehslinger E (2013): Sex-specific differences in patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 27, 42-50

Schmitter M (2007): Bildgebende CMD-Diagnostik. *Zahnmedizinupdate* 1, 61-73

Schmitter M, Rammelsberg P, Hassel A (2005a): The prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in very old subjects. *J Oral Rehabil* 32, 467-473

Schmitter M, Ohlmann B, John MT, Hirsch C, Rammelsberg P (2005b): Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a calibration and reliability study. *Cranio* 23, 212-218

Schmitter M, Essig M, Seneadza V, Balke Z, Schröder J, Rammelsberg P (2010): Prevalence of clinical and radiographic signs of osteoarthritis of the temporomandibular joint in an older persons community. *Dentomaxillofac Radiol* 39, 231-234

Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Cruccu G, Davis KD, et al. (2019): The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain* 160, 53-59

Schöne G, Damerow S, Hölling H, Houben R, Gabrys L (2017): Methode zur Qualitätsbewertung von Datenerhebungsprozessen in epidemiologischen Studien. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 60, 1109-1114

Schulz A, Miehle W, Horn S: Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Sozialmedizinische Begutachtung für die gesetzliche Rentenversicherung. Springer, Berlin, Heidelberg 2011, 197-215

Schulz KF, Grimes DA (2002): Case-control studies: research in reverse. *Lancet* 359, 431-434

Schulz M (2006): Einführung in die Epidemiologie Teil 2: Studiendesign. *Ernährungsumschau* 53, B13

Scioli MG, Bielli A, Arcuri G, Ferlosio A, Orlandi A (2014): Ageing and microvasculature. *Vasc Cell* 6, 19

Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB (2008): Temporomandibular disorders. *N Engl J Med* 359, 2693-2705

Sedgwick P (2015): Bias in observational study designs: case-control studies. *BMJ* 350, h560

Selmi C, Generali E, Massarotti M, Bianchi G, Sciré CA (2014): New treatments for inflammatory rheumatic disease. *Immunol Res* 60, 277-288

Serfaty V, Nemcovsky CE, Friedlander D, Gazit E (1989): Functional disturbances of the masticatory system in an elderly population group. *Cranio* 7, 46-51

Sessle BJ (2021): Chronic Orofacial Pain: Models, Mechanisms, and Genetic and Related Environmental Influences. *Int J Mol Sci* 22, 7112

Sessler DI, Imrey PB (2015): Clinical Research Methodology 2: Observational Clinical Research. *Anesth Analg* 121, 1043-1051

Setia MS (2016): Methodology Series Module 2: Case-control Studies. *Indian J Dermatol* 61, 146-151

Sfreddo CS, Maier J, De David SC, Susin C, Moreira CHC (2017): Periodontitis and breast cancer: A case-control study. *Community Dent Oral Epidemiol* 45, 545-551

Shaefer JR, Holland N, Whelan JS, Velly AM (2013): Pain and temporomandibular disorders: a pharmaco-gender dilemma. *Dent Clin North Am* 57, 233-262

Sharip A, Kunz J (2020): Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules* 10, 1461

Sharma S, Wactawski-Wende J, LaMonte MJ, Zhao J, Slade GD, Bair E, Greenspan JD, Fillingim RB, Maixner W, Ohrbach R (2019): Incident injury is strongly associated with subsequent incident temporomandibular disorder: results from the OPPERA study. *Pain* 160, 1551-1561

Shcherba V, Krynytska I, Marushchak M, Korda M (2021): Does thyroid dysfunction influence inflammatory mediators in experimental periodontitis? *Endocr Regul* 55, 131-141

Shcherba V, Kyryliv M, Bekus I, Krynytska I, Marushchak M, Korda M (2020): A Comparative Study of Connective Tissue Metabolism Indices in Experimental Comorbidity-Free Periodontitis and Periodontitis Combined with Thyroid Dysfunction. *J Med Life* 13, 219-224

- Shim JS, Kim C, Ryu JJ, Choi SJ (2020): Correlation between TM joint disease and rheumatic diseases detected on bone scintigraphy and clinical factors. *Sci Rep* 10, 4547
- Shoohanizad E, Garajei A, Enamzadeh A, Yari A (2019): Nonsurgical management of temporomandibular joint autoimmune disorders. *AIMS Public Health* 6, 554-567
- Shrivastava M, Battaglino R, Ye L (2021): A comprehensive review on biomarkers associated with painful temporomandibular disorders. *Int J Oral Sci* 13, 23
- Shupnik MA, Ridgway EC, Chin WW (1989): Molecular biology of thyrotropin. *Endocr Rev* 10, 459-475
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, et al. (2009): The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 68 Suppl 2, ii1-44
- Sierwald I, John MT, Schierz O, Hirsch C, Sagheri D, Jost-Brinkmann PG, Reissmann DR (2015): Association of temporomandibular disorder pain with awake and sleep bruxism in adults. *J Orofac Orthop* 76, 305-317
- Signorini V, Elefante E, Zucchi D, Trentin F, Bortoluzzi A, Tani C (2020): One year in review 2020: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 38, 592-601
- Silva PF, Biasotto-Gonzalez DA, Motta LJ, Silva SM, Ferrari RA, Fernandes KP, Bussadori SK (2015): Impact in oral health and the prevalence of temporomandibular disorder in individuals with Parkinson's disease. *J Phys Ther Sci* 27, 887-891
- Simoen L, Van den Berghe L, Jacquet W, Marks L (2020): Depression and anxiety levels in patients with temporomandibular disorders: comparison with the general population. *Clin Oral Investig* 24, 3939-3945
- Singh S, Nivash S, Mann BK (2013): Matched case-control study to examine association of psoriasis and migratory glossitis in India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 79, 59-64
- Sipilä JO, Hietala M, Siitonen A, Päivärinta M, Majamaa K (2015): Epidemiology of Huntington's disease in Finland. *Parkinsonism Relat Disord* 21, 46-49
- Siqueira FM, Cota LO, Costa JE, Haddad JP, Lana AM, Costa FO (2008): Maternal periodontitis as a potential risk variable for preeclampsia: a case-control study. *J Periodontol* 79, 207-215

Skármeta NP, Pesce MC, Saldivia J, Espinoza-Mellado P, Montini F, Sotomayor C (2019): Changes in understanding of painful temporomandibular disorders: the history of a transformation. *Quintessence Int* 50, 662-669

Skog C, Fjellner J, Ekberg E, Häggman-Henrikson B (2019): Tinnitus as a comorbidity to temporomandibular disorders-A systematic review. *J Oral Rehabil* 46, 87-99

Slade GD, Diatchenko L, Bhalang K, Sigurdsson A, Fillingim RB, Belfer I, Max MB, Goldman D, Maixner W (2007): Influence of psychological factors on risk of temporomandibular disorders. *J Dent Res* 86, 1120-1125

Slade GD, Bair E, Greenspan JD, Dubner R, Fillingim RB, Diatchenko L, Maixner W, Knott C, Ohrbach R (2013a): Signs and symptoms of first-onset TMD and sociodemographic predictors of its development: the OPPERA prospective cohort study. *J Pain* 14, T20-32

Slade GD, Fillingim RB, Sanders AE, Bair E, Greenspan JD, Ohrbach R, Dubner R, Diatchenko L, Smith SB, Knott C, et al. (2013b): Summary of findings from the OPPERA prospective cohort study of incidence of first-onset temporomandibular disorder: implications and future directions. *J Pain* 14, T116-124

Slade GD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Bair E, Sanders AE, Dubner R, Diatchenko L, Meloto CB, Smith S, et al. (2016): Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPPERA Studies. *J Dent Res* 95, 1084-1092

Smeets EC, de Jong KJ, Abraham-Inpijn L (1998): Detecting the medically compromised patient in dentistry by means of the medical risk-related history. A survey of 29,424 dental patients in The Netherlands. *Prev Med* 27, 530-535

Smith B, Chu LK, Smith TC, Amoroso PJ, Boyko EJ, Hooper TI, Gackstetter GD, Ryan MA (2008): Challenges of self-reported medical conditions and electronic medical records among members of a large military cohort. *BMC Med Res Methodol* 8, 37

Smith GL, Cross DL, Wray D (1995): Comparison of periodontal disease in HIV seropositive subjects and controls (I). Clinical features. *J Clin Periodontol* 22, 558-568

Smith SB, Maixner DW, Greenspan JD, Dubner R, Fillingim RB, Ohrbach R, Knott C, Slade GD, Bair E, Gibson DG, et al. (2011): Potential genetic risk factors for chronic TMD: genetic associations from the OPPERA case control study. *J Pain* 12, T92-101

Smits HH, Hiemstra PS, Prazeres da Costa C, Ege M, Edwards M, Garn H, Howarth PH, Jartti T, de Jong EC, Maizels RM, et al. (2016): Microbes and asthma: Opportunities for intervention. *J Allergy Clin Immunol* 137, 690-697

Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB (2016): Rheumatoid arthritis. *Lancet* 388, 2023-2038

Smulow JB, Turesky SS, Hill RG (1983): The effect of supragingival plaque removal on anaerobic bacteria deep periodontal pockets. *J Am Dent Assoc* 107, 737-742

Snyderman R, McCarty GA: Analogous mechanism of tissue destruction in rheumatoid arthritis and periodontal disease. In: Genco R, Mergenhagen S (Hrsg): *Host-Parasite Interaction in Periodontal Disease*. American Society of Microbiology, Washington 1982, 354- 362

Soboļeva U, Lauriņa L, Slaidiņa A (2005): The masticatory system--an overview. *Stomatologija* 7, 77-80

Socransky SS, Haffajee AD (1992): The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 63, 322-331

Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. (1998): Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 25, 134-144

Sojod B, Pidorodeski Nagano C, Garcia Lopez GM, Zalcberg A, Dridi SM, Anagnostou F (2021): Systemic Lupus Erythematosus and Periodontal Disease: A Complex Clinical and Biological Interplay. *J Clin Med* 10, 1957

Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C, Helmick CG, Wang L, Wing JJ, Dhar JP, et al. (2014): Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis Rheumatol* 66, 369-378

Sommer C: Neuropathische Schmerzen. In: Göbel H, Sabatowski R (Hrsg): *Weiterbildung Schmerzmedizin: CME-Beiträge aus: Der Schmerz 2013–2014*. Springer, Berlin, Heidelberg 2015, 23-36

Song HS, Shin JS, Lee J, Lee YJ, Kim MR, Cho JH, Kim KW, Park Y, Song HJ, Park SY, et al. (2018): Association between temporomandibular disorders, chronic diseases, and ophthalmologic and otolaryngologic disorders in Korean adults: A cross-sectional study. *PLoS One* 13, e0191336

Song JW, Chung KC (2010): Observational studies: cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg* 126, 2234-2242

Sorenson A, Hresko K, Butcher S, Pierce S, Tramontina V, Leonardi R, Loreto C, Bosio J, Almeida LE (2018): Expression of Interleukin-1 and temporomandibular disorder: Contemporary review of the literature. *Cranio* 36, 268-272

Soubrier M, Mathieu S, Payet S, Dubost JJ, Ristori JM (2010): Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 77, 290-296

Souza RC, de Sousa ET, Sousa D, Sales M, Dos Santos Oliveira R, Mariano MH, Rushansky E, Amorim Gomes AC, Silva E (2021): Prevalence of Temporomandibular Joint Disorders in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Cross-Sectional Study. *Clin Cosmet Investig Dent* 13, 469-478

Soysal P, Arik F, Smith L, Jackson SE, Isik AT: Inflammation, Frailty and Cardiovascular Disease. In: Veronese N (Hrsg): *Frailty and Cardiovascular Diseases : Research into an Elderly Population*. Springer International Publishing, Cham 2020, 55-64

Spergel JM (2010): Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 30, 269-280

St John Smith E (2018): Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol* 265, 231-238

Stålnacke C, Ganzer N, Liv P, Wänman A, Lövgren A (2021): Prevalence of temporomandibular disorder in adult patients with chronic pain. *Scand J Pain* 21, 41-47

Staniszewski K, Lygre H, Bifulco E, Kvinnsland S, Willassen L, Helgeland E, Berge T, Rosén A (2018): Temporomandibular Disorders Related to Stress and HPA-Axis Regulation. *Pain Res Manag* 2018, 7020751

Stathatos N: Thyroid Physiology. In: Burman KD (Hrsg): *Thyroid Disorders and Diseases*. Elsevier, Philadelphia 2012, 165-174

Steenks MH, Türp JC, de Wijer A (2018): Reliability and Validity of the Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders Axis I in Clinical and Research Settings: A Critical Appraisal. *J Oral Facial Pain Headache* 32, 7-18

Stelzenmüller W, Bias F: *Therapie von Kiefergelenkschmerzen. Ein Behandlungskonzept für Zahnärzte, Kieferorthopäden und Physiotherapeuten* Thieme, Stuttgart 2010

- Stepniak J, Lewinski A, Karbownik-Lewinska M (2018): Sexual Dimorphism of NADPH Oxidase/H₂O₂ System in Rat Thyroid Cells; Effect of Exogenous 17 β -Estradiol. *Int J Mol Sci* 19, 4063
- Stern J, Pier J, Litonjua AA (2020): Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol* 42, 5-15
- Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A (2016): Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68, 1320-1331
- Strachan DP (1989): Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 299, 1259-1260
- Sturm D, Biesalski A-S, Höffken O: *Neurologische Pathophysiologie*. Springer, Berlin, Heidelberg 2019
- Suárez LJ, Garzón H, Arboleda S, Rodríguez A (2020): Oral Dysbiosis and Autoimmunity: From Local Periodontal Responses to an Imbalanced Systemic Immunity. A Review. *Front Immunol* 11, 591255
- Sugihara T (2021): Treatment strategies for elderly-onset rheumatoid arthritis in the new era. *Mod Rheumatol (im Druck)*
- Sun W, Wu Y, Gao M, Tian Y, Qi P, Shen Y, Huang L, Shi L, Wang Y, Liu X (2019): C-reactive protein promotes inflammation through TLR4/NF- κ B/TGF- β pathway in HL-1 cells. *Biosci Rep* 39, BSR20190888
- Suresh K, Chandrashekara S (2012): Sample size estimation and power analysis for clinical research studies. *J Hum Reprod Sci* 5, 7
- Suvinen TI, Reade PC, Kemppainen P, Kononen M, Dworkin SF (2005): Review of aetiological concepts of temporomandibular pain disorders: towards a biopsychosocial model for integration of physical disorder factors with psychological and psychosocial illness impact factors. *Eur J Pain* 9, 613-633
- Talari K, Goyal M (2020): Retrospective studies - utility and caveats. *J R Coll Physicians Edinb* 50, 398-402
- Talbott EO, Malek AM, Lacomis D (2016): The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handb Clin Neurol* 138, 225-238

Talmaceanu D, Lenghel LM, Bolog N, Hedesiu M, Buduru S, Rotar H, Baciut M, Baciut G (2018): Imaging modalities for temporomandibular joint disorders: an update. *Clujul Med* 91, 280-287

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ (1982): The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25, 1271-1277

Tan TC, Gao X, Thong BY, Leong KP, Lian TY, Law WG, Kong KO, Howe HS, Chng HH, Koh ET (2017): Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort. *Int J Rheum Dis* 20, 737-745

Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, Murthy VL, Shah NR, Foster CR, Hainer J, Blankstein R, Dorbala S, Di Carli MF (2017): Excess Cardiovascular Risk in Women Relative to Men Referred for Coronary Angiography Is Associated With Severely Impaired Coronary Flow Reserve, Not Obstructive Disease. *Circulation* 135, 566-577

Targońska-Stepniak B, Grzechnik K, Kolarz K, Gagol D, Majdan M (2021): Systemic Inflammatory Parameters in Patients with Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis (EORA) and Young-Onset Rheumatoid Arthritis (YORA)-An Observational Study. *J Clin Med* 10, 1204

Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA (2016): Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med* 374, 2563-2574

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

Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ (1998b): Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol* 69, 76-83

Taylor JP, Hardy J, Fischbeck KH (2002): Toxic proteins in neurodegenerative disease. *Science* 296, 1991-1995

Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF, Lima RR (2017): Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. *Front Aging Neurosci* 9, 327

Tennant F (2013): The physiologic effects of pain on the endocrine system. *Pain Ther* 2, 75-86

Tenny S, Kerndt CC, Hoffman MR (2022): Case Control Studies. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448143/>; abgerufen am 17.01.2022.

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

Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ (2000): The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 71, 1492-1498

Theorell T, Hammarström A, Aronsson G, Träskman Bendz L, Grape T, Hogstedt C, Marteinsdottir I, Skoog I, Hall C (2015): A systematic review including meta-analysis of work environment and depressive symptoms. *BMC Public Health* 15, 738

Tiensripojarn N, Lertpimonchai A, Tavedhikul K, Udomsak A, Vathesatogkit P, Sritara P, Charatkulangkun O (2021): Periodontitis is associated with cardiovascular diseases: A 13-year study. *J Clin Periodontol* 48, 348-356

Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, Mossialos EA, Maggioni AP, Kazakiewicz D, May HT, et al. (2020): European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J* 41, 12-85

Tognini F, Manfredini D, Montagnani G, Bosco M (2004): Is clinical assessment valid for the diagnosis of temporomandibular joint disk displacement? *Minerva Stomatol* 53, 439-448

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

Tonetti MS (2009): Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J Clin Periodontol* 36 Suppl 10, 15-19

Tonetti MS, Van Dyke TE (2013): Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 84, S24-29

Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS (2018): Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* 89 Suppl 1, S159-S172

Tonetti MS, Eickholz P, Loos BG, Papapanou P, van der Velden U, Armitage G, Bouchard P, Deinzer R, Dietrich T, Hughes F, et al. (2015): Principles in prevention of periodontal diseases: Consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology

on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *J Clin Periodontol* 42 Suppl 16, S5-11

Toshima H, Ogura I (2020): Characteristics of patients with temporomandibular joint osteoarthritis on magnetic resonance imaging. *J Med Imaging Radiat Oncol* 64, 615-619

Toussiro E (2010): Late-onset ankylosing spondylitis and spondylarthritis: an update on clinical manifestations, differential diagnosis and pharmacological therapies. *Drugs Aging* 27, 523-531

Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, Timmis A, Huculeci R, Torbica A, Gale CP, Achenbach S, Weidinger F, Vardas P (2022): Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol* 19, 133-143

Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J (2008): Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70, 1630-1635

Tremont G, Stern RA, Westervelt HJ, Bishop CL, Davis JD (2003): Neurobehavioral functioning in thyroid disorders. *Med Health R I* 86, 318-322

Truelove E, Pan W, Look JO, Mancl LA, Ohrbach RK, Velly AM, Huggins KH, Lenton P, Shiffman EL (2010): The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. III: validity of Axis I diagnoses. *J Orofac Pain* 24, 35-47

Tschernitschek H (2016): Somatische Schmerzen und CMD. *Dtsch Zahnärztl Z* 71, 348-353

Tsokos GC (2011): Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 365, 2110-2121

Tsokos GC (2020): Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol* 21, 605-614

Tsuge M, Ikeda M, Matsumoto N, Yorifuji T, Tsukahara H (2021): Current Insights into Atopic March. *Children (Basel)* 8, 1067

Turnbull F (2003): Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 362, 1527-1535

Turner JA, Mancl L, Huggins KH, Sherman JJ, Lentz G, LeResche L (2011): Targeting temporomandibular disorder pain treatment to hormonal fluctuations: a randomized clinical trial. *Pain* 152, 2074-2084

Türp JC (2014): Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) – Vorstellung der Achse-I-Klassifikation. *J Craniomand Func* 6, 231-239

Türp JC, Nilges P (2000): Diagnostik von Patienten mit chronischen orofazialen Schmerzen. Die deutsche Version des "Graded Chronic Pain Status". *Die Quintessenz* 51, 721-727

Türp JC, John M, Nilges P, Jurgens J (2000): Schmerzen im Bereich der Kaumuskelatur und Kiefergelenke. Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik und Klassifikation von Patienten. *Schmerz* 14, 416-428

Türp JC, Hugger A, Nilges P, Hugger S, Siegert J, Busche E, Effenberger S, Schindler HJ (2006): Aktualisierung der Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik und Klassifikation von Kaumuskel und Kiefergelenkschmerzen. *Schmerz* 20, 481-489

Tuz HH, Onder EM, Kisnisci RS (2003): Prevalence of otologic complaints in patients with temporomandibular disorder. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 123, 620-623

Ujin Yap A, Cao Y, Zhang MJ, Lei J, Fu KY (2021): Age-related differences in diagnostic categories, psychological states and oral health-related quality of life of adult temporomandibular disorder patients. *J Oral Rehabil* 48, 361-368

Uppoor AS, Lohi HS, Nayak D (2013): Periodontitis and Alzheimer's disease: oral systemic link still on the rise? *Gerodontology* 30, 239-242

Uşümez S, Oz F, Güray E (2004): Comparison of clinical and magnetic resonance imaging diagnoses in patients with TMD history. *J Oral Rehabil* 31, 52-56

Valesan LF, Da-Cas CD, Réus JC, Denardin ACS, Garanhani RR, Bonotto D, Januzzi E, de Souza BDM (2021): Prevalence of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 25, 441-453

van de Loo I, Harbeck B: *Facharztwissen Endokrinologie und Diabetologie*. Springer, Berlin, Heidelberg 2020

van der Weele LT, Dibbets JM (1987): Helkimo's index: a scale or just a set of symptoms? *J Oral Rehabil* 14, 229-237

van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM (2018): Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 32, 174-187

van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, van den Berg LH (2017): Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 390, 2084-2098

van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N (2014): Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 155, 654-662

van Stralen KJ, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ (2010): Case-control studies--an efficient observational study design. *Nephron Clin Pract* 114, c1-4

Vandenbroucke JP (2008): Observational research, randomised trials, and two views of medical science. *PLoS Med* 5, e67

Velidandla S, Bodduru R, Birra V, Jain Y, Valluri R, Ealla KKR (2019): Distribution of Periodontal Pockets Among Smokers and Nonsmokers in Patients with Chronic Periodontitis: A Cross-sectional Study. *Cureus* 11, e5586

Velly AM, Botros J, Bolla MM, Khan K, Teixeira Junior OA, Guimarães AS, Gornitsky M (2022): Painful and non-painful comorbidities associated with short- and long-term painful temporomandibular disorders: A cross-sectional study among adolescents from Brazil, Canada, and France. *J Oral Rehabil* 49, 273-282

Verhoeff MC, Lobbezoo F, Wetselaar P, Aarab G, Koutris M (2018): Parkinson's disease, temporomandibular disorders and bruxism: A pilot study. *J Oral Rehabil* 45, 854-863

Vilanova LS, Gonçalves TM, Meirelles L, Garcia RC (2015): Hormonal fluctuations intensify temporomandibular disorder pain without impairing masticatory function. *Int J Prosthodont* 28, 72-74

Villagrán A, Eldøen G, Duncan R, Aaberg KM, Hofoss D, Lossius MI (2021): Incidence and prevalence of psychogenic nonepileptic seizures in a Norwegian county: A 10-year population-based study. *Epilepsia* 62, 1528-1535

Virta LJ, Eskelinen SI (2011): Prevalence of hypothyroidism in Finland--a nationwide prescription study. *Eur J Clin Pharmacol* 67, 73-77

Vishram-Nielsen JKK, Foroutan F, Ross HJ, Gustafsson F, Alba AC (2020): Performance of Prognostic Risk Scores in Heart Failure Patients: Do Sex Differences Exist? *Can J Cardiol* 36, 45-53

Visscher CM, Ligthart L, Schuller AA, Lobbezoo F, de Jongh A, van Houtem CM, Boomsma DI (2015): Comorbid disorders and sociodemographic variables in temporomandibular pain in the general Dutch population. *J Oral Facial Pain Headache* 29, 51-59

Vivaldi D, Di Giosia M, Tchivileva IE, Jay GW, Slade GD, Lim PF (2018): Headache attributed to TMD Is Associated With the Presence of Comorbid Bodily Pain: A Case-Control Study. *Headache* 58, 1593-1600

Vögele C: Herz-Kreislauf-Erkrankungen. In: Ehlert U (Hrsg): *Verhaltensmedizin*. Springer, Berlin, Heidelberg 2016, 139-152

Voigt K, Gerlach K, Riemenschneider H, Voigt R, Bergmann A (2011): Sprechstundenprävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in der Allgemeinarztpraxis. Ergebnisse der SESAM-4. *Z Allg Med* 87, 208-215

von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Botzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R (2005): Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 15, 473-490

von Mutius E (2016): The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life. *J Allergy Clin Immunol* 137, 680-689

von Wowern N, Klausen B, Kollerup G (1994): Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol* 65, 1134-1138

Vonk JM, Nieuwenhuis MAE, Dijk FN, Boudier A, Siroux V, Bouzigon E, Probst-Hensch N, Imboden M, Keidel D, Sin D, et al. (2018): Novel genes and insights in complete asthma remission: A genome-wide association study on clinical and complete asthma remission. *Clin Exp Allergy* 48, 1286-1296

Voskuhl RR (2020): The effect of sex on multiple sclerosis risk and disease progression. *Mult Scler* 26, 554-560

Vrbanović E, Dešković K, Zlendić M, Alajbeg IZ (2021): Profiling of Patients with Temporomandibular Disorders: Experience of One Tertiary Care Center. *Acta Stomatol Croat* 55, 147-158

Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS (1992): Selection of controls in case-control studies. III. Design options. *Am J Epidemiol* 135, 1042-1050

Wadhwa S, Kapila S (2008): TMJ disorders: future innovations in diagnostics and therapeutics. *J Dent Educ* 72, 930-947

Walker SM (2020): Neuropathic pain in children: Steps towards improved recognition and management. *EBioMedicine* 62, 103124

Walsh DA, McWilliams DF (2014): Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 10, 581-592

Wang Y, Bao M, Hou C, Wang Y, Zheng L, Peng Y (2021): The Role of TNF- α in the Pathogenesis of Temporomandibular Disorders. *Biol Pharm Bull* 44, 1801-1809

Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, Haroon N, Borenstein D, Wang R, Biehl A, et al. (2019): 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 71, 1285-1299

Warren MP, Fried JL (2001): Temporomandibular disorders and hormones in women. *Cells Tissues Organs* 169, 187-192

Weatherburn CJ, Guthrie B, Mercer SW, Morales DR (2017): Comorbidities in adults with asthma: Population-based cross-sectional analysis of 1.4 million adults in Scotland. *Clin Exp Allergy* 47, 1246-1252

Weber C, Noels H (2011): Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med* 17, 1410-1422

Weiß C: Basiswissen Medizinische Statistik. Springer, Berlin, Heidelberg 2019

Wenker KJ, Quint JM: Ankylosing Spondylitis. StatPearls Publishing, Treasure Island 2021

Weyant RJ, Pearlstein ME, Churak AP, Forrest K, Famili P, Cauley JA (1999): The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. *J Periodontol* 70, 982-991

WHO (2004): ICD-10 : International statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision, 2nd edition. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>; abgerufen am 21.11.2021.

Widmalm SE, Dong Y, Li BX, Lin M, Fan LJ, Deng SM (2016): Unbalanced lateral mandibular deviation associated with TMJ sound as a sign in TMJ disc dysfunction diagnosis. *J Oral Rehabil* 43, 911-920

Wieckiewicz M, Grychowska N, Nahajowski M, Hnitecka S, Kempiak K, Charemska K, Balicz A, Chirkowska A, Zietek M, Winocur E (2020): Prevalence and Overlaps of Headaches and Pain-Related Temporomandibular Disorders Among the Polish Urban Population. *J Oral Facial Pain Headache* 34, 31–39

Wiesner J: Grundlagen der zahnärztlichen Diagnostik bei CMD. In: Stelzenmüller WW, Jan (Hrsg): Therapie von Kiefergelenkschmerzen. Ein Behandlungskonzept für Zahnärzte, Kieferorthopäden und Physiotherapeuten. Thieme, Stuttgart 2010, 70-86

Winkler JR, Murray PA (1987): Periodontal disease. A potential intraoral expression of AIDS may be rapidly progressive periodontitis. *CDA J* 15, 20-24

Winocur E, Steinkeller-Dekel M, Reiter S, Eli I (2009): A retrospective analysis of temporomandibular findings among Israeli-born patients based on the RDC/TMD. *J Oral Rehabil* 36, 11-17

Woda A, De Laat A: Classification of orofacial pain. In: Sessle B (Hrsg): Orofacial pain: recent advances in assessment, management, and understanding of mechanisms. IASP Press, Seattle 2014

Wolf D, Gerhardt T, Winkels H, Michel NA, Pramod AB, Ghosheh Y, Brunel S, Buscher K, Miller J, McArdle S, et al. (2020): Pathogenic Autoimmunity in Atherosclerosis Evolves From Initially Protective Apolipoprotein B(100)-Reactive CD4(+) T-Regulatory Cells. *Circulation* 142, 1279-1293

Wollenhaupt J, Kruger K (2012): Frühe und fortgeschrittene rheumatoide Arthritis. Diagnostik und aktuelle Behandlungsstrategie. *Z Rheumatol* 71, 53-63

Woodward M (2019): Cardiovascular Disease and the Female Disadvantage. *Int J Environ Res Public Health* 16, 1165

Woolf CJ (2011): Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152, S2-S15

Wouters H, Slagter SN, Muller Kobold AC, van der Klauw MM, Wolffenbuttel BHR (2020): Epidemiology of thyroid disorders in the Lifelines Cohort Study (the Netherlands). *PLoS One* 15, e0242795

Wright EF, North SL (2009): Management and treatment of temporomandibular disorders: a clinical perspective. *J Man Manip Ther* 17, 247-254

Wu J, Huang Z, Chen Y, Chen Y, Pan Z, Gu Y (2021): Temporomandibular disorders among medical students in China: prevalence, biological and psychological risk factors. *BMC Oral Health* 21, 549

Wu M, Almeida FT, Friesen R (2021): A Systematic Review on the Association Between Clinical Symptoms and CBCT Findings in Symptomatic TMJ Degenerative Joint Disease. *J Oral Facial Pain Headache* 35, 332-345

Wu N, Hirsch C (2010): Temporomandibular disorders in German and Chinese adolescents. *J Orofac Orthop* 71, 187-198

Wu YW, Bi YP, Kou XX, Xu W, Ma LQ, Wang KW, Gan YH, Ma XC (2010): 17-Beta-estradiol enhanced allodynia of inflammatory temporomandibular joint through upregulation of hippocampal TRPV1 in ovariectomized rats. *J Neurosci* 30, 8710-8719

Xie D, Wang J (2020): Comparison of self-reports and biomedical measurements on hypertension and diabetes among older adults in China. *BMC Public Health* 20, 1664

Xie Y, Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Pridjian G, Maney P, Delarosa RL, Buekens P (2013): Change of periodontal disease status during and after pregnancy. *J Periodontol* 84, 725-731

Xiong X, Ye Z, Tang H, Wei Y, Nie L, Wei X, Liu Y, Song B (2021): MRI of Temporomandibular Joint Disorders: Recent Advances and Future Directions. *J Magn Reson Imaging* 54, 1039-1052

Xu F, Lu B (2011): Prospective association of periodontal disease with cardiovascular and all-cause mortality: NHANES III follow-up study. *Atherosclerosis* 218, 536-542

Yadav S, Yang Y, Dutra EH, Robinson JL, Wadhwa S (2018): Temporomandibular Joint Disorders in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 66, 1213-1217

Yaman D, Göller Bulut D, Ustaoglu G, Avcı E, Taşçı M (2021): Dental and temporomandibular joint alterations in rheumatoid arthritis patients and their association with salivary oxidative stress. *Turk J Med Sci* 51, 2073-2080

Yamout BI, Alroughani R (2018): Multiple Sclerosis. *Semin Neurol* 38, 212-225

Yang L, Fu J, Zhou Y (2020): Research Progress in Atopic March. *Front Immunol* 11, 1907

Yap AU, Tan KB, Chua EK, Tan HH (2002): Depression and somatization in patients with temporomandibular disorders. *J Prosthet Dent* 88, 479-484

Yap AU, Dworkin SF, Chua EK, List T, Tan KB, Tan HH (2003): Prevalence of temporomandibular disorder subtypes, psychologic distress, and psychosocial dysfunction in Asian patients. *J Orofac Pain* 17, 21-28

Yeung SC, Taylor BA, Sherson W, Lazarus R, Zhao ZZ, Bird PS, Hamlet SM, Bannon M, Daly C, Seymour GJ (2002): IgG subclass specific antibody response to periodontopathic organisms in HIV-positive patients. *J Periodontol* 73, 1444-1450

Yıldızker Keriş E, Yaman SD, Demirağ MD, Haznedaroğlu Ş (2017): Temporomandibular joint findings in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and primary Sjögren's syndrome. *J Investig Clin Dent* 8, e12255

Yoon FB, Huskamp HA, Busch AB, Normand SL (2011): Using Multiple Control Groups and Matching to Address Unobserved Biases in Comparative Effectiveness Research: An Observational Study of the Effectiveness of Mental Health Parity. *Stat Biosci* 3, 63-78

Youssef Mohamed MM, Dahaba MM, Farid MM, Ali Elsayed AM (2020): Radiographic changes in TMJ in relation to serology and disease activity in RA patients. *Dentomaxillofac Radiol* 49, 20190186

Yussif NM, El-Mahdi FM, Wagih R (2017): Hypothyroidism as a risk factor of periodontitis and its relation with vitamin D deficiency: mini-review of literature and a case report. *Clin Cases Miner Bone Metab* 14, 312-316

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, et al. (2004): Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364, 937-952

Zahid TM, Wang BY, Cohen RE (2011): The effects of thyroid hormone abnormalities on periodontal disease status. *J Int Acad Periodontol* 13, 80-85

Zakrzewska JM (1996): Women as dental patients: are there any gender differences? *Int Dent J* 46, 548-557

Zakrzewska JM (2013): Differential diagnosis of facial pain and guidelines for management. *Br J Anaesth* 111, 95-104

Zechmann W: Endokrinologie. In: Ledochowski M (Hrsg): Klinische Ernährungsmedizin. Springer Vienna, Wien 2010, 133-140

Zeidler H: Klassifikation rheumatischer Erkrankungen. In: Zeidler H, Michel BA (Hrsg): Differenzialdiagnose rheumatischer Erkrankungen. Springer, Berlin, Heidelberg 2019, 9-13

Zhang P, Zein J (2019): Novel Insights on Sex-Related Differences in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 19, 44

Zhang Q, Zhang X, Feng G, Fu T, Yin R, Zhang L, Feng X, Li L, Gu Z (2017): Periodontal disease in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 37, 1373-1379

Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, Wu X, Li J, Tang L, Li Y, et al. (2015): The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* 21, 895-905

Zhao J, Huang C, Huang H, Pan JK, Zeng LF, Luo MH, Liang GH, Yang WY, Liu J (2020): Prevalence of ankylosing spondylitis in a Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 40, 859-872

Zhou Y, Al-Naggar IMA, Chen PJ, Gasek NS, Wang K, Mehta S, Kuchel GA, Yadav S, Xu M (2021): Senolytics alleviate the degenerative disorders of temporomandibular joint in old age. *Aging Cell* 20, e13394

Zhu P, Wu X, Zhou J, Wu K, Lu Y (2021): Gene polymorphisms of pro-inflammatory cytokines may affect the risk of Graves' disease: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 44, 311-319

Zimmermann H, Hagenfeld D, Diercke K, El-Sayed N, Fricke J, Greiser KH, Kühnisch J, Linseisen J, Meisinger C, Pischon N, et al. (2015): Pocket depth and bleeding on probing and their associations with dental, lifestyle, socioeconomic and blood variables: a cross-sectional, multicenter feasibility study of the German National Cohort. *BMC Oral Health* 15, 7

Zink A, Albrecht K (2016): Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? *Z Rheumatol* 75, 346-353

Zink A, Minden K, List S: Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. In: RKI (Hrsg): Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 49. RKI, Berlin 2010

Zink F, Stacey SN, Norddahl GL, Frigge ML, Magnusson OT, Jonsdottir I, Thorgeirsson TE, Sigurdsson A, Gudjonsson SA, Gudmundsson J, et al. (2017): Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood* 130, 742-752

Danksagung

Mein Dank geht im Besonderen an Herrn Prof. Dr. Ralf Bürgers, Klinikdirektor der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) für die Überlassung des Themas, die Motivation zum wissenschaftlichen Arbeiten sowie für die engagierte, freundliche Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Weiterhin danke ich ausdrücklich Herrn Prof. Dr. Michael Hülsmann für die Ko-Betreuung der Forschungsarbeit.

Ganz besonders möchte ich mich bei Dr. Sebastian Krohn für seine stete Hilfsbereitschaft bei der Erfassung und Auswertung der Daten bedanken. Seine wertvollen Anmerkungen trugen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

