Aus dem Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin

Abteilung für Kieferorthopädie und Orthodontie

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Pilotstudie zum Zahnfleischstatus bei Patienten/innen mit juveniler idiopathischer Arthritis

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katrin Hucke

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1
1.1 Juvenile idiopathische Arthritis 1
1.1.1 ILAR-Klassifikationskriterien 2
1.1.2 Epidemiologie 2
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese 4
1.1.4 Laborbefunde 6
1.1.5 Therapie 7
1.2 Gingivitis 9
1.3 Parodontitis 11
1.3.1 Klassifizierung 11
1.3.2 Aggressive Parodontitis 12
1.3.3 Parodontitis als Manifestation einer systemischen Erkrankung 16
1.3.4 Assoziation zwischen Parodontitis und JIA 16
1.3.5 Studien zur Assoziation zwischen Parodontitis und JIA 17
1.3.6 Parodontitis und Ernährung 18
1.4 Karies 19
1.4.1 Ätiologie 19
1.4.2 Karies und JIA 20
1.5 Kiefergelenkserkrankung 21
1.5.1 Anatomie 21
1.5.2 Folgen der Temporomandibulargelenk-Arthritis 22
1.5.3 Kiefergelenk und JIA 22
1.6 Ziel der Arbeit 23
2 Methodik 24

2.1 Rheumatologische Daten 24
2.2 Parodontalstatus 25
2.2.1 Klinischer Attachmentverlust 25
2.2.2 Sondierungsblutung 25
2.2.3 Plaque-Index 25
2.2.4 Gingiva-Index 26
2.3 Elisa-Test 27
2.3.1 Bakteriengewinnung 27
2.3.2 Agarplatten-Herstellung 28
2.3.3 Immunglobulinbestimmung 28
2.3.4 Bakterienbestimmung 29
2.4 Ernährungsfragebögen 30
2.5 Kariesrisiko 31
2.5.1 Zahnstatus 31
2.5.2 Speicheluntersuchung kariesrelevanter Keime 31
2.5.3 Speichelfließrate und Pufferkapazität 32
2.6 Kiefergelenksbefunde 33
2.7 Statistische Auswertung 33
3 Ergebnisse 35
3.1 Studienpopulation 35
3.2 Rheumatologische Daten 35
3.2.1 JIA-Subtypen 35
3.2.2 Erkrankungsdauer 36
3.2.3 Blutwerte 36
3.2.4 Medikation 37
3.3 Parodontalstatus 37

3.3.1 Klinische Befunde 37
3.3.2 Antikörper 40
3.3.3 Ernährungsfragebögen 41
3.4 Kariesrisiko 42
3.5 Kiefergelenksbefunde 43
4 Diskussion 45
4.1 Material und Methode 45
4.1.1 Patientenkollektiv 45
4.1.2 Datenerfassung 45
4.1.3 Parodontalstatus 46
4.1.4 Antikörper-Antigen-Bestimmung 47
4.1.5 Kariesrisiko 48
4.1.6 Klinische Funktionsanalyse 50
4.1.7 Ernährungsfragebögen 51
4.1.8 Statistik 51
4.2 Parodontitis und JIA 52
4.3 Ernährungseinfluss 54
4.4 Karies und JIA 55
4.5 Kiefergelenk und JIA 58
4.6 Schlussfolgerungen 60
5 Quellenverzeichnis 62
6 Anhang 83

Abkürzungsverzeichnis

A.a. (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*)
AAP (American Academy of Periodontology)
ANA (Antinukleäre Antikörper)
BHI (Brain Heart Infusion)
CMD (Kraniomandibuläre Dysfunktion)
CRP (C-raktives Protein)
DMARD (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs)
DMFS (Decayed Missing Filled Surfaces)
DMFT (Decayed Missing Filled Teeth)
ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)
F.n. (*Fusobacterium nucleatum*)
HLA (Humanes Leukozyten-Antigen)
IgA (Immunglobulin A)
IgG (Immunglobulin G)
IgM (Immunglobulin M)
ILAR (International League of Associations for Rheumatology)
JIA (Juvenile idiopathische Arthritis)
KBE (Koloniebildende Einheiten)
MMP (Matrixmetalloproteinasen)
MTX (Methotrexat)
NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika)
PBS (Phosphatgepufferte Kochsalzlösung)
PBST (PBS Tween 20)
P.g. (*Porphyromonas gingivalis*)
P.i. (*Prevotella intermedia*)
PTPN22 (Protein Tyrosin Phosphatase Nonrezeptor Typ 22)
RA (Rheumatoide Arthritis)
RF (Rheumafaktor)
S.m. (*Streptococcus mutans*)
TMJ (Temporomandibular Joint)
WHO (Weltgesundheitsorganisation)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: JIA-Subtypen (Minden 2007) 3
Tabelle 2: Einteilung gingivaler Erkrankungen 10
Tabelle 3: Parodontitisklassifikation der AAP 12
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation 35
Tabelle 5: Subtypen der JIA-Patienten 35
Tabelle 6: Erkrankungsdauer 36
Tabelle 7: Ergebnisse der Blutwertanalyse 37
Tabelle 8: Ergebnisse der Medikationsanalyse 37
Tabelle 9: Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchung 38
Tabelle 10: Ergebnisse der Regressionsanalyse 38
Tabelle 11: Ergebnisse des Attachmentverlust-Vergleichs 40
Tabelle 12: Ergebnisse der Antikörperbestimmung 40
Tabelle 13: Ergebnisse der Ernährungsfragebögen 42
Tabelle 14: Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchung 43
Tabelle 15: Ergebnisse der Kiefergelenksbefunde 44

Abstrakt

Einleitung: In der vorliegenden Studie wurde die Mundgesundheit von Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) mit systemisch gesunden Kindern verglichen. Bisher gibt es nur wenige Analysen zu der Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen JIA und Parodontitis existiert.

Methode: Bei 33 JIA-Patienten und 28 Kontrollprobanden im Alter zwischen 12 und 17 Jahren wurden neben einer ausführlichen rheumatologischen Untersuchung der Parodontalstatus (klinischer Attachmentverlust, Sondierungsblutung) und die Mundhygiene (Plaque- und Gingiva-Index) ermittelt. Zusätzlich wurde mittels ELISA-Test eine Analyse der Antikörper im Speichel gegen verschiedene parodontal-pathogene Bakterien durchgeführt. Um das Kariesrisiko zu analysieren wurden DMFS- und DMFT-Index, die Karieskeimzahl von Streptokokken und Laktobazillen, die Speichelfließrate sowie die Pufferkapazität bestimmt. Weiterhin wurden die Kiefergelenkssymptome mit dem CMD-Kurzbefund nach Ahlers und Jakstat ermittelt sowie die Nahrungsaufnahme mit Hilfe eines codierten Fragebogens des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung erfasst. Bei den JIA-Patienten wurden im Rahmen der rheumatologischen Untersuchung die Erkrankungsdauer bestimmt, eine Medikamentenanamnese erhoben und Blutwertmessungen (Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP, ANA, HLA-B-27) durchgeführt.

Ergebnisse: Die Untersuchungen zeigten, dass JIA-Patienten ein 3,9-mal so hohes relatives Risiko haben an Parodontitis zu erkranken wie systemisch gesunde Vergleichspersonen (95%-Konfidenzintervall 1,1-13,9). Der klinische Attachmentverlust (p=0,046), der Gingiva-Index (p=0,003) und die Neigung zu Sondierungsblutung (p=0,013) waren bei den JIA-Patienten statistisch signifikant höher als bei der Vergleichsgruppe. Hier konnte auch jeweils eine signifikant höhere Anzahl an IgA- (p=0,001) und IgG-Antikörpern (p=0,002) sowie gegen *Prevotella intermedia* (p=0,001) und *Fusobacterium nucleatum* (p=0,003) nachgewiesen werden. Das Kariesrisiko und der Ernährungsstatus unterschieden sich nicht signifikant. Die Speichelfließrate (p=0,025) und Pufferkapazität (p=0,013) waren bei den JIA-Patienten jeweils statistisch signifikant verringert. Bei JIA-Patienten wurden signifikant mehr Symptome einer temporomandibulären Dysfunktion gefunden (p=0,001). Bei der Analyse der Erkran-

kungsdauer, Medikation und Blutwerte innerhalb der JIA-Gruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung: Es wurde eine positive Assoziation zwischen JIA und Parodontitis festgestellt, dieser Zusammenhang wurde aber nicht durch die Mundhygiene beeinflusst. Bei den untersuchten JIA-Patienten wurden vereinzelt parodontal pathogene Bakterien gefunden, die vermutlich mit an der Entstehung der Parodontitis beteiligt sind. Immunregulatorische Mechanismen sind möglicherweise mit an der Entstehung der Parodontitis verantwortlich. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Rheumatologen und Zahnärzten ist deshalb nötig, um vorliegende orale Entzündungserkrankungen wie Parodontitis rechtzeitig behandeln zu können. Um die gewonnenen Untersuchungsergebnisse zu bestätigen und detaillierter zu beurteilen, sind weitere Studien mit größerem Patientenstamm notwendig. Insbesondere sollte hierbei der Einfluss immunregulatorischer Mechanismen in der Assoziation zwischen JIA und Parodontitis untersucht werden.

Abstract

Background: The following pilot study tests the hypothesis that children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) present poor oral health compared to control subjects. To date, few analyses exist regarding a possible relationship between JIA and periodontitis.

Methods: The study included 33 JIA patients and 28 control subjects between the age of 12 and 17. Detailed dental examinations and laboratory analyses were performed to assess periodontal (clinical attachment loss and bleeding on probing) and oral hygiene status (plaque and gingival index). Antibodies for various periodontal pathogenic bacteria were analyzed using ELISA. The caries risk was measured by means of the DMFS- and DMFT-Index, the count of caries bacteria (mutans streptococci and lactobacilli), the salivary flow rate and buffer capacity. Furthermore, mouth opening and potential temporomandibular joint symptoms were characterized using the CMD report according to Ahlers and Jakstat. Nutritional status was assessed using a coded questionnaire from the German Institute of Human Nutrition (DIfE). Additionally, the duration of the disease, medication history and various blood parameters (erythrocyte sedimentation rate, CRP, ANA, HLA-B-27) were determined in the JIA patients.

Results: The results show that the risk of JIA patients to develop periodontitis is 3.9 times higher compared to the control group (95% confidence interval 1.1-13.9). Clinical attachment loss (p=0.046), the gingival index (p=0.003) and the tendency to bleeding on probing (p=0.013) were significantly higher in JIA patients compared to controls. JIA patients had higher values of IgA (p=0.001) and IgG antibodies (p=0.002) as well as against *Prevotella intermedia* (p=0.001) and *Fusobacterium nucleatum* (p=0.003). There was no significant difference in the risk of caries and nutritional status between JIA patients and control subjects. Salivary flow rate (p=0.025) and buffer capacity (p=0.013) where significantly lower with JIA patients. JIA patients showed increased symptoms of temporomandibular dysfunction (p=0.001). The influence of disease onset, medication and blood parameters on the prevalence of periodontitis in JIA patients was not significant.

Conclusion: A positive association was found between JIA and periodontitis; however, this relationship was not influenced by oral hygiene. Periodontal pathogenic bacteria, which are presumably involved in the development of periodontitis, were increased in

JIA patients. Thus, immunoregulatory mechanisms may be responsible for the development of periodontitis. A close collaboration between rheumatologists and dentists is necessary for the early detection and treatment of inflammatory diseases of the mouth such as periodontitis. To confirm the results of this pilot study, further studies with a larger number of patients should be considered and particular focus given to specific periodontal pathogenic bacteria and their effect on immunoregulatory mechanisms.

1 Einleitung

Viele junge Patienten leiden an Entzündungen des Zahnfleisches (Gingivitis), die mit einem Rückgang des Knochens einhergehen können (Parodontitis). Meist wird dies durch schlechte Zahnpflege verursacht (Löe 1965), aber auch bestimmte Bakterien im Mund oder die Ernährung haben einen negativen Einfluss auf die Mundgesundheit (Saygun 2011, Russell 2010).

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass Patienten mit Parodontitis nicht nur unter einem lokalen Bindegewebs- und Hartgewebsverlust leiden, sondern auch ein erhöhtes Risiko für systemische Erkrankungen aufweisen (Pischon 2007, Pischon 2008). Es gibt zunehmend Hinweise für eine Assoziation zwischen Parodontitis und rheumatologischen Erkrankungen (Pischon 2008). Die „Juvenile idiopathische Arthritis“ (JIA) ist eine entzündlich chronische Erkrankung, die ähnlich wie die Parodontitis vom Verlust der bindegewebigen und mineralisierten Strukturen gekennzeichnet ist. Trotz unterschiedlicher Ätiologien sind die ablaufenden Entzündungsprozesse und der damit verbundene Gewebeabbau vergleichbar (Mercado 2003, Miranda 2003).

Der Einfluss einer JIA-Erkrankung auf orale Parameter ist bisher wenig untersucht worden. Im Rahmen dieses Pilotprojektes wird deshalb überprüft, ob sich die Mundgesundheit bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis von denen ohne JIA unterscheidet.

1.1 Juvenile idiopathische Arthritis

Die juvenile idiopathische Arthritis ist die häufigste chronische entzündliche rheumatische Erkrankung im Kindesalter. Mädchen erkranken an ihr häufiger als Jungen (Kiessling 1998). Sie ist eine fortschreitende Gelenkentzündung, die zu Schäden an Knorpel, Kapselbandapparat und gelenknahem Knochen führen kann. Auch eine Beteiligung innerer Organe ist möglich. Die JIA wird definiert als „Arthritis eines oder mehrerer Gelenke, die vor dem 16. Lebensjahr auftritt und mindestens 6 Wochen andauert unter Ausschluss anderer Erkrankungen“ (Minden 2007). Der Begriff der JIA soll nach den Empfehlungen der „International League of Associations for Rheumatology“ (ILAR) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die zuvor ge-

bräuchlichen Bezeichnungen „Juvenile Arthritis“, „Juvenile rheumatische Arthritis“ und „Juvenile chronische Arthritis“ ersetzen.

1.1.1 ILAR-Klassifikationskriterien

Nach den aktuellen ILAR-Klassifikationskriterien erfolgt nach Ablauf von 6 Erkrankungsmonaten und klinischer Beobachtung des Verlaufs eine Einteilung der Erkrankung in eine von 7 Subtypen (Tabelle nächste Seite). Für jede der definierten Kategorien müssen dabei folgende Ausschlusskriterien berücksichtigt werden (Minden 2007):

- Psoriasis beim Patienten oder einem Verwandten ersten Grades
- Arthritis bei einem HLA-B27-positiven Jungen nach dem 6. Geburtstag
- Ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis bei einem Verwandten ersten Grades
- IgM-Rheumafaktor-Nachweis bei zwei Untersuchungen im Abstand von mindestens 3 Monaten
- Zeichen einer systemischen Arthritis

1.1.2 Epidemiologie

Weltweit variieren die Zahlen für die Inzidenz von 1 bis 22 pro 100.000. Die Prävalenz schwankt zwischen 8 bis 150 pro 100.000 (Andersson-Gare 1999, Moe 1998, Prieur 1987). Die Alters- und Geschlechtsverteilung ist bei Mädchen und Jungen im Verhältnis 2,3:1. Mädchen sind demnach häufiger betroffen als Jungen (Jordan 2006, Ravelli 2007). Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 1.-2. und 9.-15. Lebensjahr (Berntson 2003, Peterson 1996, Gäre 1992).

Im Jahre 1995 wurde eine Studie in Deutschland durchgeführt, die eine Inzidenz von 6,6 pro 100.000 mit einer Prävalenz von 14,8 pro 100.000 bei Kindern unter 16 Jahren feststellte (von Koskull 2001). Eine retrospektive Studie der DDR aus dem Jahr 1998 untersuchte alle Kinder mit rheumatischen Beschwerden zwischen 1980 und 1988 in der Klinik Berlin-Buch. Die Inzidenz betrug dabei 3,5 pro 100.000 und die Prävalenz 20 pro 100.000 (Kiessling 1998).

	Systemische Arthritis	Polyartikuläre A. (RF-neg./RF-pos.)	Oligoartikuläre A. (persistierend / extendierend)	Enthesitis-assoziierte Arthritis	Psoriasis-Arthritis
Altersbeginn	keine Alters-präferenz	RF negativ: 2 Jahre RF positiv: 9 Jahre	2 Jahre	8 Jahre	6-10 Jahre
Gelenkbefall (erste 6 Monate)	- symmetrisch - große Gelenke	- mind. 4 Gelenke - symmetrisch - große und kleine Gelenke	- 1-4 Gelenke - asymmetrisch - große Gelenke - pers.: bis 4 Gel. - ext.: über 4 Gel.	- asymmetrisch - große Gelenke	- asymmetrisch - große und kleine Gelenke
Symptome	- Arthritis - intermitt. Fieber - Exanthem - Lymphkn.schwell. - Hepato- und splenomegalie - selten Serositis	- Arthritis - subfebrile Temp. - Müdigkeit - Gewichtsverlust - Gelenkschmerz - Tenosynovitis - Hepatosplenom. - Lymphkn.schwell. - Vaskulitis	- Arthritis - Gelenkschmerz - Müdigkeit - reduzierter Allgemeinzustand - Uveitis	- Arthritis - Enthesitis - HLA-B27-Nachw. - ankyl. Spondylitis - entzündl. Rücken-schmerz lumbos./ Druckschmerz iliosakral	- Arthritis - Psoriasis - Enthesiopathie - Daktylitis - Nagelveränderung
Komplikationen	- Makrophagenakt. - Herzinsuffizienz - Amyloidose - Wachstums-Störungen	RFneg: Uveitis	- Augenschäden infolge von Uveitis (Visusminderung) - Wachstums-störungen	- kardiopulmonale Beteiligung - Uveitis	- Uveitis
Aussschluss	a, b, c, d	RFneg: a, b, c, d, e RFpos: a, b, c, e	a,b,c,d,e	a, d, e	b, c, d, e

Tabelle 1: JIA-Subtypen (Minden 2007)

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und die Pathogenese der JIA sind derzeit ungeklärt. Jedoch treten immunologische Marker wie antinukleäre Antikörper oder Rheumafaktoren in einzelnen Subgruppen auf (Berntson 2007, Ferreira 2007, Perilloux 2000), die auf eine Autoimmunerkrankung hindeuten. Körpereigene Zellen werden vom Abwehrsystem als fremd erkannt und deshalb attackiert. Genetische und umweltbedingte Faktoren werden als Auslöser der Erkrankung diskutiert, aber weitgehend kann von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen werden.

1.1.3.1 Genetische Assoziationen

Ein einzelner genetischer Effekt ist unwahrscheinlich, da viele unterschiedliche Formen der JIA existieren. Die Assoziation zwischen spezifischen Humanen-Leukozyten-Antigenen (HLA-) und dem Risiko, an einem bestimmten Subtyp der JIA zu erkranken, wurde mehrfach in der Literatur beschrieben (Prahalad 2004, Thomson 2002, Murray 1999, Albert 1998). HLA-Moleküle präsentieren den T-Zellen Antigene, sie sind also mitbeteiligt an der Steuerung von Immunprozessen. Oligoarthritis ist mit HLA-A2 assoziiert (Murray 1999, Albert 1998). Rheumafaktor-positive JIA wird mit HLA-DR4 assoziiert, ähnlich wie bei den Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis (Albert 1998, Stastny 1991). Die Präsenz von HLA-B27 erhöht das Risiko, an Enthesitis-assoziierter Arthritis zu erkranken (Thomson 2002). Der zweite genetische Risikofaktor ist das Protein „Tyrosin Phosphatase Non-Rezeptor 22“ (PTPN22). Eine mutierte Variante dieses Gens wird mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie der RA, systemischer Lupus erythematosus, Diabetes mellitus Typ1 und JIA assoziiert (Hinks 2005).

1.1.3.2 Infektiöse Trigger

Verschiedene Studien haben versucht, einen Zusammenhang zwischen Virusinfektion und JIA herzustellen. Es wird angenommen, dass eine infektions-getriggerte Immunreaktion ein Auslöser der JIA sein kann. Zum Beispiel wird das Parvovirus B19 häufig mit JIA assoziiert, allerdings fehlt der direkte Nachweis (Oğuz 2002). Auch eine Infektion mit dem Herpesvirus (Wiersbitzky 1993) oder dem Eppstein-Barr-Virus (Massa 2002) wird als Auslöser vermutet. Bakterielle Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae* und/oder *Yersinia enterocolitica* werden ebenfalls als Ursache diskutiert (Postepski

2003, Sieper 1992). Diese Daten konnten jedoch bisher nicht klar bestätigt werden. Außerdem wurde in den Studien nur eine relative kleine Anzahl an Studienteilnehmer mit JIA (19 bzw. 39) untersucht, so dass deren Aussagekraft eingeschränkt ist.

1.1.3.3 Autoimmunprozesse

Im Gelenk und auch im Blut lässt sich eine Reihe von immunpathologischen Befunden nachweisen. Autoimmunprozesse sind gekennzeichnet durch das Auftreten autoreaktiver B-Zellen und zytotoxischer T-Zellklone. In der Synovia sind Populationen von hoch aktivierten T-Zellen (Helfer- und zytotoxischen T-Zellen) zu finden (Gattorno 2005, Martini 2005, Ruprecht 2005). Antigenspezifische T-Zellen scheinen eine zentrale Rolle bei der Entstehung der JIA zu spielen. T-Zell-Infiltrate bestehen hauptsächlich aus T-Helfer-1-Zellen, welche B-Zellen, Monozyten, Makrophagen und Synovialfibroblasten stimulieren, verschiedene Immunglobuline und entzündliche Mediatoren zu produzieren. Zum Beispiel produzieren aktivierte B-Zellen Immunglobuline wie Rheumafaktoren (RF) und antinukleäre Antikörper (ANA). RF sind Autoantikörper (Immunglobuline), die sich gegen den eigenen Organismus richten. Die genaue pathogenetische Funktion von RF ist noch unklar. Es gibt verschiedene Subklassen wie IgM, IgG, IgA. Im Unterschied zur rheumatoiden Arthritis findet sich bei der JIA nur in wenigen Patienten ein positiver RF. In der Studie von Ferreira et al. wurden bei JIA-Patienten zu 33% der IgM- und zu 44% der IgA-Rheumafaktor festgestellt im Vergleich zu 6,7% und 15,6% bei den Gesunden (Ferreira 2007). Besonders bei Patienten, die sich in einer aktiven Phase (Entzündungsphase) befanden, konnte der IgM-Rheumafaktor festgestellt werden. JIA-Patienten mit der polyartikulären Form hatten den IgM-Rheumafaktor zu 52% im Gegensatz zu der systemischen Form mit 21%. Rheumafaktoren finden sich in niedriger Konzentration auch bei entzündlichen Erkrankungen wie dem Sjögren-Syndrom und anderen Kollagenosen, bei Lebererkrankungen (z. B. Hepatitis B, C) oder chronischen Infektionskrankheiten und zu 6,7% bei gesunden Menschen (Ferreira 2007). Der RF gilt demnach nicht als spezifischer Marker der JIA.

Antinukleäre Antikörper (ANA) sind Autoantikörper, die sich gegen Zellkerne richten. ANA treten im Zusammenhang mit einer gestörten Funktion des Immunsystems auf und dienen als weiterer wichtiger Laborparameter zur Abklärung einer Autoimmunerkrankung. ANA konnten bei weiblichen JIA-Patienten zu 42% und bei männlichen zu

34% festgestellt werden (Berntson 2003). Patienten mit Autoimmunerkrankungen (u. a. JIA und Lupus erythematosis) haben einen höheren ANA-Titer als Gesunde, nämlich größer oder gleich 1:160 (Perilloux 2000).

Aktivierte Monozyten, Makrophagen und Synovialfibroblasten produzieren u. a. TNF-alpha und IL-1, welche als proinflammatorische Zytokine eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der JIA spielen. Diverse inflammatorische Zytokine wie IL-1, IL-6, TNF-alpha und IFN-gamma wurden vermehrt in der Synovialflüssigkeit und im Serum der JIA-Patienten gefunden (Yilmaz 2001, Kutukculer 1998, Mangge 1998, Madson 1994). Zytokine sind Botenstoffe, die über Rezeptoren an Zielzellen binden und dadurch eine Signalübertragung verursachen. Verschiedene Zellen können so reguliert und aktiviert werden. TNF-alpha und IL-1 stimulieren Mesemchymzellen wie Synovialfibroblasten, Osteoklasten und Chondrozyten, welche wiederum gewebezerstörende Matrixmetalloproteinasen abgeben (Shingu 1993).

Die neutrophilen Granulozyten spielen bei JIA und RA eine Rolle in der Entstehung der Erkrankung durch die Freisetzung von freien Radikalen und gewebezerstörenden Enzymen (Wright 2010, Jarvis 2007, Jarvis 2006, Kitsis 1991). Foell et al. konnten in ihrer Studie vermehrt das pro-inflammatorische Protein S100A12, das von Neutrophilen freigesetzt wird, in der Synovialflüssigkeit finden. Die erhöhte Serumkonzentration von S100A12 deutet auf eine vermehrte Aktivität von Neutrophilen und demnach auf einen akuten Erkrankungszustand hin (Foell 2004).

Die hypertrophierte und stark vaskularisierte Synovialmembran besteht vor allem aus aktivierten T- und B-Zellen, Plasmazellen und aktivierten Makrophagen, die über die vielen Gefäße antransportiert wurden. Die freigesetzten Zytokine bzw. aktivierte Zellen zerstören den Knorpel und den darunterliegenden Knochen durch u. a. gewebeabbauende Enzyme wie Metalloproteinasen (Gattorno 2002).

1.1.4 Laborbefunde

Die Diagnose der JIA ist eher eine klinische Beurteilung. Kein Labortest kann die Diagnose JIA sicher bestätigen. Die Bestimmung spezifischer Marker (wie RF und ANA) kann jedoch die Diagnosefindung unterstützen. Die Entzündungsaktivität und damit die Schwere der Krankheit können durch die labormedizinische Untersuchung von unspezifischen systemischen Entzündungsparametern wie der Blutsenkungsgeschwindigkeit

und dem C-reaktiven Protein (CRP), ein Akute-Phase-Protein, beurteilt werden. Akute-Phase-Proteine sind Eiweiße im Blut, deren Blutkonzentrationen während entzündlicher Erkrankungen erhöht sind. Das CRP wird in der Leber gebildet und ins Blut abgegeben. CRP kann das Komplementsystem aktivieren. Die CRP-Synthese wird durch IL-6 stimuliert (Heinrich 1990).

1.1.5 Therapie

Die Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis erfolgt in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit. Verschiedene Fachärzte wie Pädiater, pädiatrische Rheumatologen, Orthopäden und Ophthalmologen sowie Physio- und Ergotherapeuten arbeiten gemeinsam, um die Schmerzen zu lindern, die Gelenkfunktion zu erhalten und die Entzündung einzudämmen. Medikamente werden schnellstmöglich verabreicht, um die Destruktion der Gelenke einzuschränken. Die Therapie erfolgt dabei individuell und je nach JIA-Subtyp unterschiedlich, die Dosierung des jeweiligen Medikaments wird durch den Schweregrad der Erkrankung festgelegt. Zu Beginn wird mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) behandelt, die das Enzym Cyclooxygenase hemmen und meistens gut vertragen werden. Ibuprofen und Naproxen sind die gängigsten eingesetzten NSAR. Die Schmerzlinderung setzt sofort ein, doch die entzündungshemmende Wirkung beginnt erst nach vier Wochen (Weller 2005). Ist keine Besserung zu erzielen, müssen weitere Medikamente verabreicht werden (Boros 2010, Weller 2005). Besonders bei schwerwiegenden Verläufen werden Steroide eingesetzt. Leider treten häufig unerwünschte Nebenwirkungen auf wie z. B. das Cushing-Syndrom, Hemmung des Wachstums und Beeinträchtigungen des Knochenstoffwechsels (Osteoporose). Unerwünschte Nebenwirkungen können durch eine niedrige Dosierung (0,25 mg/kg pro Tag) gemildert werden. Meist werden Steroide auch als Überbrückung eingesetzt, bis ein anderes Medikament wie z. B. Methotrexat wirken kann. Basistherapeutika (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, kurz DMARD) werden als langsam wirkende Medikamente bezeichnet, da sie ihre Wirkung erst nach Wochen bzw. Monaten entfalten. DMARD verlangsamen die Erkrankung und führen sogar zur Teil- oder Vollremissionen; eine analgetische Komponente besitzen sie nicht. Zu den DMARD gehören beispielsweise Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Azathioprin, Ciclosporin A und Methotrexat (Weller 2005).

Methotrexat (MTX) ist ein Antagonist der Folsäure. Es wirkt überwiegend entzündungshemmend und reguliert fehlgesteuerte Immunsysteme (immunmodulatorisch), vermutlich durch eine Vermittlung von Adenosinen (Seitz 1999). MTX wird als Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit Polyarthritis angewendet (Weller 2005). Eine hohe Wirksamkeit konnte ebenfalls bei Patienten mit extendierender Oligoarthritis nachgewiesen werden (Woo 2000), hingegen konnte kein signifikanter Effekt bei Patienten mit systemischer Arthritis festgestellt werden (Woo 2000). MTX zeichnet sich durch eine gute, aber verzögerte Wirksamkeit bei niedrigem toxischem Potenzial aus (Weller 2005). Der volle Wirkungseintritt kann bis zu 6 Monate dauern, deshalb ist es wichtig, das Medikament direkt nach Diagnosestellung zu verabreichen (Albers 2009). Als Dosierung sollten 15 mg/m² pro Woche verabreicht werden (Ruperto 2004). JIA-Patienten können MTX 5 Jahre und länger tolerieren (Weinblatt 1994). Allerdings können auch Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden, toxische Leberfibrose und Stomatitis auftreten (Kalantzis 2005, Bauer 1999, Zachariae 1996).

Immunmodulatorische Therapieansätze ersetzen teilweise oder ergänzen die DMARD. Das Leflunomid ist zum Beispiel ein Immunsuppressivum, welches die Novo-Pyrimidin-Synthese blockiert und damit die Proliferation der T-Lymphozyten reduziert. Allerdings kommen Silverman et al. in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass MTX geringfügig besser wirkt als Leflunomid (Silverman 2005).

Biologische Therapien werden meist angewendet, wenn keine anderen Therapien wie z. B. MTX mehr anschlagen (Boros 2010). Ein TNF-α-Blocker (wie Etanercept) ist eine biologische Therapie, die die Zytokinhemmung bewirkt. Die Behandlung der JIA mit TNF-α-Blocker wurde durch kontrollierte Studien und positive Therapieerfahrungen belegt (Mori 2012, Horneff 2004, Lovell 2000). Weitere Biologika sind der humanisierte Antikörper Tocilizumab, der spezifisch die Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptoren hemmt, die TNF-Blocker Infliximab und Adalimumab sowie der Interleukin-1 Rezeptor-Antagonist Anakinra und Rituximab, der gegen CD20-positive B-Zellen wirkt.

Zur Unterstützung der medikamentösen Therapie wird z. B. Physiotherapie eingesetzt, um Muskeln zu strecken und Gelenke zu mobilisieren (Gualano 2011, Boros 2010). Gelenkkontrakturen und Fehlstellungen können teilweise durch Physiotherapie verhindert bzw. korrigiert werden (Gualano 2011). Aber auch Schienen und Hydrotherapien finden seine Anwendung (Boros 2010). Die ergänzenden Therapien sollen u. a. den

Schmerz lindern, die Entzündung hemmen und die Funktionen des Bewegungsapparates wiederherstellen. Die individuelle Prognose hängt weniger von den Medikamenten als von den rehabilitierenden Maßnahmen ab. Eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit kann dabei den Ausgang der Erkrankung positiv beeinflussen (Gerber 1991).

1.2 Gingivitis

Die Gingivitis ist eine Entzündung des marginalen Parodonts. Der häufigste Auslöser ist eine Ansammlung von Plaque in Form eines Biofilms (Löe 1965). Von den verschiedenen Parodontitisformen kann die Gingivitis röntgenologisch unterschieden werden, da sie durch Schwellung und Rötung des Zahnfleisches, jedoch ohne Knochenabbau charakterisiert ist. Außerdem tritt eine erhöhte Fließrate der Sulkusflüssigkeit in Erscheinung. Die ödematöse Schwellung kann zur Ausbildung von Pseudotaschen führen, in der sich wiederum gut Anaerobier etablieren können. Es kommt bei dieser sogenannten gingivalen Hyperplasie zu einer erhöhten Sondierungstiefe ohne Attachmentverlust. Außerdem sind die Berührungsempfindlichkeit und die Blutungsneigung der Gingiva erhöht (Page 1976). Gingivale Erkrankungen können in zwei Hauptkategorien eingeteilt werden (Armitage 1999):

Plaque-induzierte Varianten	**Nicht-plaque-induzierte Varianten**
1. nur durch dentale Plaque induziert: - ohne andere beeinflussende Faktoren - mit lokal beeinflussenden Faktoren	1. Erkrankungen durch Bakterien: - *Neisseria gonorrhea* - *Treponema pallidum* - *Streptococcus* - andere
2. modifiziert von systemischen Faktoren: - endokrines System - assoziiert mit Bluterkrankungen	2. Erkrankungen viralen Ursprunges: - Herpesvirus-Infektionen - andere
3. Medikamentös induzierte Gingivitis: - medikamentös induzierte Erkrankungen - andere	3. Erkrankungen durch Pilzinfektionen: - *Candida*-Infektionen - gingivales Erythem - Histoplasmose

	- andere
4. Erkrankung infolge Mangelernährung: - Ascorbinsäuremangel-induziert - andere	4. Läsionen genetischen Ursprunges: - hereditäre gingivale Fibromatose - andere
	5. Systemische Erkrankungen: - Mucocutaner Formenkreis - allergische Reaktionen
	6. Traumatische Läsionen: - chemische Verletzung - physische Verletzung - thermale Verletzung
	7. Fremdkörper-Reaktionen
	8. Nicht anderweitig spezifiziert

Tabelle 2: Einteilung gingivaler Erkrankungen

Neben der plaque-induzierten gingivalen Erkrankung spielt die Reaktion des Wirtsorganismus ebenfalls eine entscheidende Rolle bei der Entstehung einer Gingivitis (Listgarten 1986). Abwehrmechanismen verhindern zunächst ein Vordringen der Bakterien. Es gibt chemische und mechanische „Barrieren“ wie die Spül- und Abwehrfunktion des Speichels und der Sulkusflüssigkeit sowie intakte Schleimhautoberflächen. Zum anderen gibt es komplexe Entzündungsreaktionen, bei denen die erste Abwehrlinie von den neutrophilen Granulozyten und dem angeborenen Immunsystem getragen wird (Gefäßreaktionen, zelluläre Reaktionen, Komplementkaskade). Werden diese Abwehrlinien durchbrochen, wird das erworbene Immunsystem mit seinen spezifischen Reaktionen aktiv (zellvermittelte und humorale Immunität) und eine Abwehrreaktion wird auslöst.

Die pathohistologische Entwicklung der Gingivitis wird in drei Phasen eingeteilt (Page 1976). Zuerst bildet sich eine „initiale“ Gingivitis, die in der Regel 2 bis 4 Tage nach Einstellung der Mundhygiene auftritt. In dieser ersten Phase kommt es zu einer verstärkten Migration von polymorphkernigen Granulozyten in das Saumepithel und in den Sulcus

gingivalis. Zu diesem Zeitpunkt finden ein Kollagenverlust und erste Saumepithel-Proliferationen statt. In der darauffolgenden „frühen Läsion“ ist im entzündlichen Infiltrat eine Ansammlung von T-Zellen zu erkennen. Die letzte Phase der „etablierten Läsion“ ist charakterisiert durch B-lymphoide Zellen und Plasmazellen. Im Saumepithel dominiert nun die Bindegewebsdestruktion. Zusätzlich kommt es durch Proliferation der Basalzellen des Saumepithels zur Bildung einer gingivalen Tasche. Die „etablierte“ Gingivitis kann über Jahre bestehen, durch mechanische Reinigung ausheilen oder sich zur Parodontitis weiterentwickeln (Page 1976).

1.3 Parodontitis

Die Parodontitis ist eine bakteriell bedingte, entzündliche Erkrankung des Zahnhalteapparates (Parodont). Iniitiiert durch parodontalen Pathogene und ihre bakteriellen Stoffwechsel- und Zerfallsprodukte aus dem Biofilm und durch eine teils überschießende Immunreaktion des umliegenden Gewebes zum irreversiblen Abbau des Parodonts (parodontaler Attachmentverlust). Ohne therapeutische Maßnahmen können diese Schäden an knöchernen und bindegewebigen Strukturen zum Zahnverlust führen.

1.3.1 Klassifizierung

Die letzte Parodontitis-Klassifikation wurde auf dem „International Workshop for classification of periodontal diseases“ (1999) der American Academy of Periodontology (AAP) definiert (Armitage 1999, Wiebe 2000). Danach kann man die Parodontitis in 8 Klassen unterteilen:

I Gingivale Erkrankungen:	- plaque-induzierte gingivale Erkrankungen - nicht-plaque-induzierte gingivale Erkrankungen
II Chronische Parodontitis:	- lokalisiert - generalisiert
III Aggressive Parodontitis:	- lokalisiert - generalisiert
IV Parodontitis als Manifestation einer systemischen	- assoziiert mit hämatologischen Grunderkrankungen

Erkrankung:	- assoziiert mit genetischen Erkrankungen - nicht anderweitig definiert
V Nekrotisierende parodontale Erkrankungen:	- nekrotisierende ulzerierende Gingivitis (NUG) - nekrotisierende ulzerierende Parodontitis (NUP)
VI Parodontale Abszesse:	- gingivaler Abszess - parodontaler Abszess - perikoronaler Abszess
VII Parodontitis assoziiert mit endodontischen Läsionen:	- kombinierte parodontal-endodontische Läsionen
VIII Angeborene oder erworbene Missbildungen:	- lokalisierte zahnbezogene Faktoren, welche prädisponierend oder verändernd auf plaque-induzierte Gingivitiden/Parodontiden einwirken - mukogingivale Deformationen (zahnbezogen) - mukogingivale Deformationen (kieferbezogen) - okklusales Trauma

Tabelle 3: Parodontitisklassifikation der AAP

1.3.2 Aggressive Parodontitis

Die aggressive Parodontitis Typ III ist charakterisiert durch einen raschen und schubweisen Verlauf mit kraterförmigen Knocheneinbrüchen. Die lokalisierte Form beginnt meist schon in der Pubertät, indem sie die ersten Molaren und Schneidezähne befällt. Die generalisierte Form ist häufig bei Patienten zu finden, die jünger als 30 bis 40 Jahre alt sind. Sie befällt approximal mindestens drei Zähne außer den ersten Molaren und den Schneidezähnen. Dagegen tritt die chronische Parodontitis Typ II vermehrt bei Erwachsenen zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr auf, weshalb sie hier nicht näher betrachtet werden soll. Es findet bei dieser Infektionskrankheit eine langsame Progression des Knochenverlustes und des Attachmentverlustes statt, meist fungiert hierbei die bakterielle Plaque als ätiologischer Faktor. Dagegen liegt bei der aggressiven Parodontitis oft ein Missverhältnis zwischen der Menge an bakterieller Plaque und dem Ausmaß der Gewebedestruktion vor, so dass hier auch andere ätiologische Faktoren von Bedeutung sind (Wiebe 2000).

Aufgrund der neuesten Nomenklatur der „American Academy of Periodontology“ wird die veraltete Bezeichnung „juvenile Parodontitis“ bei den aggressiven Parodontiden eingeordnet, in älterer Literatur dagegen verständlicherweise die frühere Bezeichnung verwendet (Armitage 1999, Wiebe 2000).

1.3.2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der aggressiven Parodontitis liegt bei 0,1% bis 2% (Sadeghi 2010, Albandar 1993, van der Velden 1989, Saxby 1987, Kronauer 1986). In einigen Studien war die Prävalenz für aggressive Parodontitiden bei den Geschlechtern für Jungen und Mädchen gleich (Saxby 1987, Kronauer 1986). Andere fanden heraus, dass mehr Mädchen als Jungen betroffen sind (Sadeghi 2010, Albandar 1993, van der Velden 1989). In einer Studie von Sadeghi 2010 wurden 5.590 Studenten im Alter von 15 bis 18 Jahren hinsichtlich des Vorhandenseins einer aggressiven Parodontitis untersucht. Die Prävalenz in dieser Studie für eine aggressive Parodontitis betrug 0,13%.

1.3.2.2 Ätiologie und Pathomechanismus

In der Literatur wird von einer Funktionsstörung der neutrophilen Granulozyten mit deutlicher Einschränkung der Chemotaxis, Phagozytosefähigkeit und Bakterienabtötung bei frühen aggressiven Parodontiden berichtet (Scott 2012, Mizuno 2011, Fredman 2011). Die Wirtsabwehr ist somit geschwächt und es kommt zum schnellen Eindringen der Bakterien und zur raschen Zerstörung des Gewebes. In einigen Familien wurden eine lokalisierte aggressive Parodontitis gehäuft vorgefunden, man geht daher von einer genetischen Prädisposition aus (Saxén 1984).

Als potentielle Pathogene für die Entstehung der aggressiven Parodontitis sind die Bakterien *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Prevotella intermedia* (P.i.) und *Tannerella forsythia* (T.f.) hervorzuheben (Saygun 2011). Parodontalpathogene Keime verursachen eine bakterielle Entzündung des Parodontiums durch eine direkte Schädigung mit Virulenzfaktoren oder eine indirekte Schädigung des Parodonts durch eine überschießende Immunantwort (Page 1976, Slots 1984, Listgarten 1986). Besonders A.a. und P.g. konnten bei der aggressiven Parodontitis in der komplexen Mischflora nachgewiesen werden (Michalowicz 2000, Yuan 2001, Asikainen 1989). Im Serum und Gingivalfluid wurden Immunglobuline G, A und M (IgG, IgA, IgM) gegen A.a.-Antigene festgestellt (Genco 1985). A.a. besitzt

eine große Anzahl an Virulenzfaktoren, welche die Mundhöhle besiedeln, das parodontale Gewebe durchdringen, Gewebedestruktion initiieren und Gewebereparatur beeinträchtigen (Arowojolu 2002, Tsai 1979). Einige Studien berichten, dass Zytokine aufgrund der Interaktion von Gingivafibroblasten und A.a. freigesetzt werden (Dongari-Bagtzoglou 1996, Yamaguchi 1996, Kurita-Ochiai 1996).

Weitere Risikofaktoren der Parodontitis sind z. B. genetische Polymorphismen von Interleukin (IL)-1, humane Lymphozytenantigene (HLA) sowie Umweltfaktoren wie psychologischer Stress, Alter und Rauchen (Van Dyke 2005). Außerdem werden verschiedene systemische Erkrankungen als Risikofaktoren für die Entstehung und Progression einer Parodontitis angesehen (Van Dyke 2005). Die Einnahme von Medikamenten kann ebenfalls einen Einfluss auf das parodontale Gewebe ausüben. Die parodontale Destruktion kann z. B. über eine Beeinflussung der Immunabwehr durch Methotrexat begünstigt werden (Yoshinari 1994), was häufig bei rheumatischen Erkrankungen eingesetzt wird.

Hinsichtlich der parodontalen Destruktion werden drei Mechanismen genannt, die sich gegenseitig beeinflussen: enzymatische, zytotoxische und Entzündungsmechanismen. Zu den enzymatischen Mechanismen gehören die von Bakterien, aber auch wirtsseitig von Granulozyten und Makrophagen im Rahmen der Abwehr sowie von Gewebszellen (z. B. Fibroblasten) produzierten Hydrolasen und proteolytische Enzyme, wodurch die Gewebestrukturen aufgelockert werden und pathogene Einflüsse leichter ins Gewebe eindringen können. Bakterien wie z. B. A.a. bilden zytotoxische Substanzen wie das Leukotoxin, das die Funktion der neutrophilen Granulozyten und Monozyten beeinträchtigt und diese Zellen teilweise zerstört (Tsai 1981). Zudem haben die Stoffwechselprodukte der Bakterienzellen (Ammoniak, Schwefelwasserstoff, Indol, Fettsäuren u. a.) eine toxische Wirkung.

Die entzündliche Veränderung bei der Parodontitis wird durch die Bakterien der Plaque initiiert. Die Abwehrreaktionen auf die Bakterien verhindert ein weiteres tieferes Eindringen der Bakterien und ihrer Produkte, dabei kommt es aber zur Zerstörung parodontaler Strukturen. Eine indirekte Schädigung erfolgt durch eine überschießende Immunantwort, z. B. mittels erhöhten inflammatorischen Zytokinspiegeln. Zytokine sind von Zellen freigesetzte Mediatoren, die für die Kommunikation zwischen den Zellen nötig sind. Die wichtigsten Zytokine im Rahmen der Pathogenese der parodontalen Destruktion sind

die Interleukine (IL-)1, 4, 6, 8, Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF-α und -β), Interferon-γ (IFN-γ), sowie Matrixmetalloproteinasen (MMPs) der extrazellulären Matrix und Polypeptid-Wachstumsfaktoren (Alexander 1994, Shaddox 2011). Die von den Plaquebakterien produzierten Metabolite induzieren eine verstärkte, vor allem durch Monozyten und Makrophagen verursachte Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren wie TNF-α, IL-1α und PGE2 sowie IL-6 und Matrixmetalloproteinasen (Page 1991).

Die Freisetzung von Interleukinen und TNF aus Monozyten kann zur Knochenresorption beitragen (Chaudhari 2011, Alexander 1994). Bei Patienten mit einer aggressiven Parodontitis konnte ein erhöhter Level an IL-6 in den parodontalen Taschen nachgewiesen werden (Robati 2011). IL-1 z. B. beeinflusst den Knochenstoffwechsel durch Hemmung der Knochenbildung und die Stimulierung der Knochenresorption durch Osteoklasten via Osteoblasten über PGE2-abhängige, aber auch PGE2-unabhängige Mechanismen wie Interaktion mit osteotropen Hormonen (Parathormon) (Dewhirst 1987, Alexander 1994). MMPs sind Enzyme, die bei einem physiologischem pH-Wert Kollagen, Gelatin, Elastin und Fibronektin und andere Makromoleküle der extrazellulären Matrix abbauen können (Reynolds 1997) und damit zur parodontalen Gewebedestruktion beitragen (Reynolds 1996).

Bei Zellverletzungen entstehen als Metabolite der Arachidonsäure (Bestandteil der Zellmembranphospholipide) unter anderem Prostaglandine. Prostaglandin E2 (PGE2) ist durch seinen osteoklastenaktivierenden Einfluss in den Knochenabbau involviert (Norrdin 1990). TNF-α induziert die Sekretion von Kollagenase, PGE2 und IL-6 durch Fibroblasten und Knochenzellkulturen sowie die Freisetzung von IL-1 (Elias 1987, Meikle 1989, Chaudhary 1992). Durch eine gestörte Gewebshomöostase (Balance zwischen Bindegewebsabbau und -anbau) kommt es somit zum vermehrten Abbau von extrazellulärer Matrix bzw. parodontaler Knochenmatrix. Die Folge ist ein klinischer Verlust an parodontalen Attachment.

1.3.2.3 Immunglobuline

Makrophagen präsentieren antigenwirkende Plaquebakterien und deren Produkte den Lymphozyten, die sich im Gewebe und in den Lymphknoten befinden. B-Lymphozyten werden durch den Kontakt mit dem passenden Antigen aktiviert. Effektormoleküle wie z. B. Lymphokine werden freigesetzt. Die aktivierten B-Lymphozyten verdoppeln sich und

werden zu antikörperbildenen Plasmazellen und vereinzelt zu Gedächtniszellen. Es gibt fünf verschiedene Klassen von gebildeten Immunglobulinen (Antikörper): IgG, IgM, IgE, IgD und IgA. Die Wirkungsweise von sezernierten Immunglobulinen ist zum einen das Neutraliseren von Antigenen bzw. Enzymen, in dem sie sich an ein Antigen binden und inaktivieren. Zudem können Immunglobuline Bakterien markieren, indem sie sich an ein Antigen auf der Oberfläche des Bakteriums binden. Neutrophile Granulozyten und Makrophagen (Phagozyten) können nun das Bakterium erkennen und durch Phagozytose eliminieren. Desweiteren können Immunglobuline das Komplementsystem aktivieren (Plagmann 1998).

Immunglobuline werden mit dem Sulkusfluid an die Plaque mit den Bakterien herantransportiert. Vorhandene Bakterienproteasen vernichten einige Antikörper. Die überlebenden Immunglobuline binden sich mit dem Antigen zu einem Antigen-Antikörper-Komplex, der unter Anwesenheit von Komplement die neutrophilen Granulozyten zur Sekretion ihrer antibakteriell wirkenden Substanzen anregen und so ihre Schutzwirkung entfalten (Plagmann 1998).

1.3.3 Parodontitis als Manifestation einer systemischen Erkrankung

Die Parodontitis Typ IV wird mit verschiedenen systemischen Erkrankungen assoziiert wie z. B. Diabetes mellitus, Osteoporose, Adipositas und kardiovaskuläre Erkrankungen (Pischon 2007, Tervonen 1997, Pepelassi 2011, Reeves 2006, Thomopoulos 2011). Nur wenige Studien beschreiben die Beziehung der Parodontitis mit entzündlich rheumatoiden Erkrankungen (Pischon 2008, Pischon 2010, Detert 2010, Bozkurt 2006, Havemose-Poulsen 2006, Biyikoglu 2006, Tolo 1990, Mercado 2001) sowie mit der JIA (Miranda 2003, Reichert 2006, Havemose-Poulsen 2006, Leksell 2008). Die RA ist wie die JIA eine destruktive inflammatorische Gelenkserkrankung. Chronisch entzündliche Infiltrate in der Synovialmembran der Gelenke (Synovitis) führen letztendlich zur Zerstörung der bindegewebigen und knöchernen Strukturen.

1.3.4 Assoziation zwischen Parodontitis und JIA

Obwohl die JIA und die Parodontitis unterschiedliche Ätiologien aufweisen, sind die ablaufenden pathologischen Prozesse auffallend ähnlich, so dass angenommen wird,

dass beispielsweise Patienten mit einer Juvenilen idiopathischen Arthritis ein erhöhtes Risiko für eine Parodontitis aufweisen und umgekehrt. Auffallend ähnliche klinische und pathogenetische Merkmale sind beispielsweise die Lokaldestruktion von Hart- und Weichgeweben, die Freisetzung von Zytokinen (IL-1, IL-6 und TNF-α) und Matrix-metalloproteinasen aus inflammatorischen Zellen (Mangge 1998, Yilmaz 2001, Page 1991, Alexander 1994, Shaddox 2011). Auch die Neutrophile spielen bei beiden Erkrankungen bei der Krankheitsentstehung eine Rolle (Scott 2011, Mizuno 2011, Fredman 2011, Jarvis 2007, Jarvis 2006, Foell 2004). Zudem gibt es gleiche Entzündungsmarker wie der erhöhte Titer von CRP und BSG in den aktiven Entzündungsphasen (Havemose-Poulsen 2006, Kanaparthy 2012). Bei der JIA und der Parodontitis können zudem RF gefunden werden (Thé 1991, Minden 2007). HLA-Assoziationen bestehen ebenfalls bei beiden Erkrankungen (Prahalad 2004, Thomson 2002, Van Dyke 2005).

1.3.5 Studien zur Assoziation zwischen Parodontitis und JIA

Rheumatische Erkrankungen wie die JIA werden als Risikofaktor für eine Parodontitis genannt. Es gibt nur eine geringe Anzahl an Publikationen, die eine positive Korrelation zwischen JIA und Parodontitis aufzeigen. Über den zugrundeliegenden, pathogenetischen Zusammenhang wurden Modelle diskutiert, der aber bisher letztendlich ungeklärt ist. Einige Studien berichten, dass Kinder mit JIA vermehrt Gingivitis hatten als die Kontrollen (Ahmed 2004, Savioli 2004, Welbury 2003). Ein vermehrter Attachmentverlust wurde ohne die Anwesenheit von vermehrter Plaque und erhöhten Blutungsindex gefunden (Miranda 2003, Havemose-Poulsen 2006). Miranda et al. fanden einen erhöhten Attachmentverlust von ≥ 2 mm und eine erhöhte Taschentiefe von > 4 mm bei JIA-Patienten. Dahingegen konnte Leksell in seiner Studie bei JIA-Patienten zwar keinen Attachmentverlust feststellen, jedoch eine erhöhte Taschentiefe von ≥ 2 mm bei vermehrter Plaqueansammlung und Sondierungsblutung (Leksell 2008). Einige Studien beschreiben die Beziehung der Parodontitis mit der rheumatoiden Arthritis (Mercado 2000, Ribeiro 2005, Biyikoglu 2006, Bozkurt 2006, Havemose-Poulsen 2006) und zeigten ein erhöhtes Risiko für parodontale Destruktion (Mercado 2001, Pischon 2008); ältere Studien wie z. B. von Sjöström et al. dagegen nicht (Sjöström 1989).

Die oligoartikuläre Form der JIA ist der RA am ähnlichsten. Die Gelenkpathologie gleicht der Gelenkpathologie der RA (Ganser 2007). Bei der JIA und der RA kommt zur

Hyperplasie und Hypertrophie der Synovialis. Die chronischen entzündlichen Infiltrate in der Synovialmembran der Gelenke (Synovitis) führen letztendlich zur Zerstörung der bindegewebigen und knöchernen Strukturen.

1.3.6 Parodontitis und Ernährung

Es wird angenommen, dass die Ernährung einen Stellenwert bei der Entstehung von Parodontalerkrankungen einnimmt. Evidenzbasiert ist allerdings lediglich der Zusammenhang zur Skorbut, das bekannteste Beispiel für eine durch Mangelernährung verursachte Parodontalerkrankung mit Zahnfleischverlust, bei dem es durch das Fehlen von Vitamin C zu erheblichen Störungen im Bindegewebsstoffwechsel kommt. Diese Erkrankungen findet man in bestimmten Regionen der Dritten Welt, aber auch bei Suchterkrankungen oder Depressionen mit Mangelernährung. Bei einer nicht ausgewogenen Ernährung kommt es zu einer verminderten Versorgung des Körpers mit den zugehörigen Substanzen, die für einen normalen Zellstoffwechsel wichtig sind.Dies hat Auswirkungen auf alle Organe des Körpers und somit auch auf das Parodontium (Wilton 1988). Bei Kindern mit Mangel- und Unterernährung konnten vermehrt parodontale Erkrankung festgestellt werden (Meyle 2000, Sawyer 1985). In der Kindheit erfahrene Unterernährung erzeugt im jugendlichen Alter öfter parodontale Erkrankungen (Russell 2010).

Eine Eiweiß-Mangelernährung beeinträchtigt die zellvermittelte und humorale Immunabwehr, die Funktion der neutrophilen Granulozyten und die Aktivierung der Komplementkaskade (Wilton 1988). Auch wirkt sich eine Fehlernährung negativ auf die lokale Abwehr aus, insbesondere bei Weich- und Hartgewebsaufbau oder bei Reparaturleistungen nach einer parodontalen Destruktion (Enwonwu 1994). Ernährungsstörungen alleine können allerdings ohne die Anwesenheit von bakterieller Plaque keine Parodontitis verursachen. Studien deuten daraufhin, dass ein Mangel an bestimmten Mikro- und Makronährstoffen wie z. B. Omega-3/6-Fettsäuren, Magnesium oder Folsäure Entzündungsprozesse der Parodontitis beeinflussen können (Figueredo 2012, Staudte 2012). Eine Unterversorgung mit Eisen und Zink kann sich dagegen negativ auf eine JIA-Erkrankung auswirken (Strano 1995). Ein Calcium- und Magnesiummangel kann zudem zu Osteopenia bei JIA-Patienten führen (Rusu 2008).

Von mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren wird vermutet, dass sie positiv die Steifigkeit von Gelenken beeinflussen, Schmerzen lindern und Entzündungen verringern (Norling 2013, Kremer 2000, Hayashi 2012). Zudem kann es zu einer Abnahme des Entzündungsparameters CRP bei JIA-Patienten kommen (Alpigiani 1996). Allerdings ist der Mechanismus bisher nicht vollständig erforscht worden (Norling 2013). Es wird aber diskutiert, mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren als ergänzendes therapeutisches Mittel bei rheumatischen Erkrankungen einzusetzen (Norling 2013, Kremer 2000, Geusens 1994).

1.4 Karies

1.4.1 Ätiologie

Die Entstehung der Karies ist ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren. Keyes belegte, dass der Zahn, Mikroorganismen und ein Substrat nötig waren, um die Zahnkaries entstehen zu lassen (Keyes 1962). König ergänzte diese Faktoren um den Faktor Zeit (König 1987). Fehlt einer dieser vier Faktoren, kann die Zahnkaries nicht entstehen, auch wenn alle anderen Komponenten vorhanden sind. Das lange und ständige Einwirken des Substrates bzw. dessen Säure bewirkt letztendlich die Demineralisation des Zahnes.

1.4.1.1 Substrat und Zeit

In zahlreichen Tierexperimenten (Stephan 1966, Keyes 1962, Orland 1955) und in epidemiologische Studien (Gustafsson 1954, Sheiham 1983) konnte ein Zusammenhang zwischen oraler Aufnahme von Kohlenhydraten und dem Auftreten von Karies festgestellt werden. Die Konsistenz des Zuckers hat einen Einfluss auf die Entstehung der Karies. Klebriger und feinkörniger Zucker ist kariogener (König 1967). Je länger das Substrat an dem Zahn ist, desto mehr Mikroorganismen verweilen am Zahn und desto mehr Säure kann die Zahnhartsubstanz schädigen (Stephan 1966, Imfeld 1983). Die Häufigkeit und die Menge der Substrataufnahme beeinflusst die Entstehung kariöser Läsionen (Gustafsson 1954). Wird mehr Zucker als Zwischenmahlzeit verzehrt, tritt auch vermehrt Karies auf (Gustafsson 1954).

1.4.1.2 Mikroorganismen und Wirt

Die Plaque und deren Mikroorganismen sind Vorraussetzung für die Entwicklung der Karies (Axelsson 1978, Orland 1954, Orland 1955). Das Alter und die Zusammensetzung beeinflussen das kariogene Potential der Plaque (Imfeld 1980). Durch den vermehrten Abbau von Kohlenhydraten durch Mikroorganismen werden organische Säuren frei, die den pH-Wert verringern. Dies begünstigt vor allem säuretolerante Bakterien wie Mutans-Streptokokken und Laktobazillen. Die Streptokokken adhärieren auf der pellikelbedeckten Zahnoberfläche und stellen den Auslöser der Karies dar. Die organischen Säuren lösen Mineralien aus der Zahnhartsubstanz raus. Durch diesen anfänglichen Zahnhartsubstanzverlust können andere Bakterien leichter in das Zahnhartgewebe eindringen (Hamada 1980). Laktobazillen stehen im Zusammenhang mit hohen Zuckerkonsum und mit dem Fortschreiten der Kariesentwicklung (Featherstone 2000).

1.4.1.3 Wirtsabwehr

Im Speichel befinden sich verschiedene Abwehrmechanismen, um Karies zu verhindern, so z. B. die mechanische Spülwirkung des Speichels. Zudem gibt es Puffersysteme und antibakterielle Substanzen wie Lysozym, Laktoperoxidase, Laktoferrin und Immunglobuline (Ranadheer 2011), die eine wichtige Rolle in der Kariesbekämpfung spielen. Einige Patienten wiesen nach Entfernung einer submandibularen Speicheldrüse eine verringerte Speichelfließrate und erhöhte Mundtrockenheit auf (Cunning 1998). Bei Patienten mit extremer Mundtrockenheit (Xerostomie) weisen die Patienten in der Regel einen sehr hohen Kariesbefall auf (Guggenheimer 2003, Cassolato 2003).

1.4.2 Karies und JIA

In einigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass körperbeeinträchtigte Patienten eine schlechtere Mundgesundheit haben und damit ein erhöhtes Kariesrisiko aufweisen (Nitschke 2011, Nahar 2010). Storhaug und Holst untersuchten 415 körperbehinderte Patienten und fanden einen erhöhten DMFT-Wert besonders bei Kindern mit JIA (Storhaug 1987). Siamopoulou einen durchschnittlichen DMFT-Wert von 6 bei JIA-Patienten, die Kontrollgruppe hatte einen Mittelwert von 3,2 (Siamopoulou 1989). In der Studie von Welbury et al. zeigte sich bei Erwachsenen und Kindern mit JIA eine

statistisch erhöhte Anzahl an Karies und die Prävalenz, durch vermehrte Plaque-ansammlung eine Gingivitis zu entwickeln (Welbury 2003). In einer Studie von Savioli zeigte ebenfalls die JIA-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe einen erhöhten DMFT- sowie Plaque- und Blutungs-Index (Savioli 2004). Im Gegensatz dazu stellten Ahmed et al. keinen Unterschied in der Kariesprävalenz bei Kindern mit JIA fest, allerdings fand man bei ihnen vermehrt Gingivitiden (Ahmed 2004).

Ein Risikofaktor für eine verstärkte Kariesbildung bei JIA-Patienten ist die Xerostomie (Tschoppe 2010). Die Mundhöhle kann nicht mehr richtig befeuchtet werden und damit ist die Selbstreinigung der Mundhöhle eingeschränkt. Des Weiteren können die Speichelproteine und -elektrolyte ihre Funktion als Inhibitoren kariogener Mikroorganismen und als Säurepuffer nur noch eingeschränkt erfüllen (Sreebny 1992). Eine verringerte Speichelfließrate und reduzierte Menge des stimulierten Speichels wurden bei JIA-Patienten festgestellt (John 1994, Walton 2002). Auch die Speichelkonzentration von Kalzium, Phosphat, Kalium, Lysozym und IgA ist bei Patienten mit juveniler chronischen Arthritis bedeutend niedriger als bei Gesunden (Siamopoulou 1989). Außerdem konsumieren Xerostomiepatienten oftmals stark zuckerhaltige Süßwaren und Getränke, um die Speichelproduktion anzuregen (Guggenheimer 2003). Es ist anzunehmen, dass hier ein Zusammenhang zur Prävalenz der Karies besteht.

1.5 Kiefergelenkserkrankung

1.5.1 Anatomie

Das knöcherne Kiefergelenk (KG) besteht aus dem Caput mandibulae, das sich am Ende des Processus condylaris der Mandibula befindet, der Fossa mandibularis und dem Tuberculum articulare des Os temporale. Auf den Kiefergelenkflächen befindet sich eine hyalin-kartilaginäre Schicht. Zwischen den Gelenkflächen liegt ein bikonkaver fibro-kartilaginärer Diskus articularis, der das KG in ein unter dem Diskus liegendes Scharnier- und ein darüber liegendes Schiebegelenk unterteilt. Der Diskus gleicht den Größenunterschied zwischen Gelenkpfanne und Gelenkkopf aus und ist fast vollständig mit der Gelenkkapsel verwachsen. Innerviert wird die Gelenkkapsel von vielen Ästen des N. mandibularis, wodurch die hohe Schmerzempfindlichkeit zu erklären ist. Das Band Lig. temporomandibulare verstärkt die Gelenkkapsel. Zwei weitere Bänder (Lig.

stylomandibulare und spenomandibulare) dienen der Führung des Kiefergelenks (Moll 1995).

1.5.2 Folgen der Temporomandibulargelenk-Arthritis

Die Kiefergelenke bei Kindern besitzen eine subchondral gelegene Wachstumsfuge. Da das Wachstumszentrum auf der Oberfläche des Kiefergelenkkondylus liegt, kann eine Entzündung im Gelenkraum die Proliferationszone negativ beeinflussen. Als Folge dessen kann es zu einer Wachstumshemmung und Unterentwicklung der Mandibula kommen (Kjellberg 1998). Eine unbehandelte bzw. unzureichend behandelte TMJ-Arthritis könnte zu Kondylusresorption bzw. zur Destruktion desselben führen und damit Einfluss auf die Entwicklung des Gesichtsschädels und des Gebisses nehmen (Twilt 2003). Polyartikuläre JIA und früh einsetzende Arthritis haben ein erhöhtes Risiko, eine TMJ-Arthritis mit schwerer Kondylusresorption zu entwickeln (Pedersen 2001). Im Kiefergelenk können folglich Mundöffnungseinschränkungen, Kauprobleme und auftreten. Kinder mit JIA haben öfter Kopf- und Nackenschmerzen sowie Kiefergelenks-dysfunktionen als gesunde Kinder, meist beim Zeitpunkt der Diagnose als langfristige Folge der Kiefergelenkserkrankung (Engstrom 2007). Aber nicht alle TMJ-Arthritis-Patienten weisen auch klinische Symptome auf (Twilt 2004). Als symptomatische Therapie gibt es verschiedene Möglichkeiten wie Medikation, Physiotherapie, Logopädie und Äquilibrierungsschienen (Twilt 2003).

1.5.3 Kiefergelenk und JIA

Bei Patienten mit einer JIA kommt es häufig zu einer Kiefergelenksbeteiligung (Jank 2003, Ahmed 2004, Twilt 2004, Savioli 2004), die oft nicht diagnostiziert wird (Küseler 2005). Die Beteiligung der Temporomandibulargelenke bei JIA-Patienten beschrieb Still schon 1897 in seiner ersten Serie von Patientenvorstellungen (Still 1897). Die Prävalenz der Beteiligung der TMJ (uni- oder bilateral) bei JIA variiert weltweit zwischen 54% und 94%, abhängig von der vorliegenden Subgruppe der JIA und des klinischen oder bildgebenden Untersuchungsverfahrens (Twilt 2006, Küseler 2005, Savioli 2004, Jank 2003, Pearson 1996). Dabei ist die subjektive Beschwerdefreiheit des Patienten kein sicheres Zeichen für eine Nichtbeteiligung des Kiefergelenks, da trotz fortschreitender

degenerativer Veränderung nicht immer Schmerzen oder andere Beeinträchtigungen bemerkt werden.

1.6 Ziel der Arbeit

Die Frage, die sich in dieser Studie stellt, ist: Haben Kinder und Jugendliche mit juveniler idiopathischer Arthritis eine schlechtere Mundgesundheit als gesunde Probanden der gleichen Altersgruppe? Das Ziel ist eine umfassende Untersuchung des Einflusses der JIA auf die orale und parodontale Gesundheit sowie mikrobiologische Parameter und kraniomandibuläre Dysfunktionen.

Daraus stellen sich die Arbeitshypothesen wie folgt dar:

- Es besteht ein erhöhter klinischer Verlust an Zahnhalteapparat bei JIA-Patienten.
- Bei JIA-Patienten sind vermehrt bakterielle parodontale Pathogene im Speichel zu finden.
- Die Ernährung hat einen Einfluss auf die Erkrankung Parodontitis.
- Es besteht ein erhöhtes Kariesrisiko bei JIA-Patienten.
- JIA-Patienten weisen vermehrt kraniomanibuläre Dysfunktion auf.

2 Methodik

Die Untersuchungsgruppe der Studie bestand aus 33 Patienten mit diagnostizierter JIA entsprechend den Diagnoserichtlinien der „International League of Associations for Rheumatology“ (ILAR). Diese wurden aus der rheumatologischen Sprechstunde von Frau Dr. Minden in der „Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin“ und aus der rheumatologischen Kiefergelenkssprechstunde von Frau Dr. Landau im „CharitéCentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin; Abteilung für Kieferorthopädie, Orthodontie mit dem Arbeitsbereich Kinderzahnmedizin“ rekrutiert. Weiterhin wurden 28 gesunde Probanden untersucht, die aus der zahnmedizinischen Sprechstunde am „CharitéCentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin“ rekrutiert wurden.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten ohne gesicherte JIA-Diagnose, solche mit nicht abgeschlossenem Wechselgebiss sowie Patienten, die sich in kieferorthopädischer Behandlung befanden. Durchbrechende Zähne wurden in die Messungen nicht mit einbezogen. Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 12 und 17 Jahren. Das Studienprotokoll wurde genehmigt durch die Ethikkommission der „Charité – Universitätsmedizin Berlin“ (Antragsnummer: EA1/245/05). Die Zustimmung zur Studienteilnahme erfolgte über den gesetzlichen Vertreter mit einer schriftlichen Einverständniserklärung. Die Teilnehmerinformation mit Patientenaufklärung erfolgte durch die beteiligten Prüfärzte wenige Tage vor der zahnmedizinischen Untersuchung.

2.1 Rheumatologische Daten

Die Dauer der Erkrankung wurde mit Hilfe des Datums der erstmaligen Diagnosestellung und dem Zeitpunkt der Untersuchung dieser Studie festgelegt. Die Bestimmung der Blutwerte (Blutsenkungsgeschwindigkeit und CRP/ANA/HLA-B-27) der JIA-Patienten erfolgte dem Untersuchungszeitraum zeitnah durch den behandelnden Arzt in der „Klinik für Kinderheilkunde und Kinderchirurgie, Otto-Heubner-Centrum Charite, Charité - Universitätsmedizin Berlin“ und im Helios-Klinikum Berlin-Buch. Die Medikamentenanamnese wurde erhoben, wobei besonders die anti-inflammatorische und die

spezifische antirheumatischen Therapien (z. B. Basistherapien, Biologikabehandlungen) beachtet wurden.

2.2 Parodontalstatus

2.2.1 Klinischer Attachmentverlust

Zur Aufzeichnung der Taschentiefen, der Gingivarezessionen und der Gingivahyperplasien wurde die Befundungs-Software „Florida Probe“ (FP 32 Software; Florida Probe Corporation, Gainesville, USA) verwendet. Dadurch war eine direkte Aufnahme der Werte in den Computer mittels einer elektronischen druckkalibrierten Sonde (15 Pond) möglich. Die Messung erfolgte jeweils mesial und distal an den bukkalen Flächen der Zähne. Die Taschentiefe bzw. Sondierungstiefe stellt dabei den Abstand vom Rand der freien Gingiva bis zum gingivalen Sulkusboden bzw. parodontalen Taschenboden dar. Der Abstand des Margo gingivalis bis zur Schmelz-Zement-Grenze wird als Gingivarezession bzw. -hyperplasie bezeichnet. Die Messungen der Taschentiefe hatten eine Genauigkeit von 0,2 mm, sie erfolgten jeweils eine Woche nach der professionellen Zahnreinigung. Aus den gewonnenen Daten der wurde für jeden Messpunkt der klinische Attachmentverlust berechnet. Dieser ergab sich aus der Summe von Sondierungstiefe und der Distanz vom Margo gingivalis zur Schmelz-Zement-Grenze (Hellwig 1999).

2.2.2 Sondierungsblutung

Bei der Sondierung von Taschen über 4 mm Tiefe wurden auftretende Blutungen als Sondierungsblutung aufgezeichnet. Die Sondierung wurde dabei jeweils 10 Sekunden nach der Taschentiefenmessung evaluiert (Ainamo 1975).

2.2.3 Plaque-Index

Um die Plaquemenge als Zahlenwert darzustellen, wurde bei den Probanden der Plaque-Index nach Silness und Löe erfasst (Sillness 1964). Es erfolgten vier Messungen pro Zahn (fazial, oral, mesial und distal), dabei wurde die Plaquemenge an jedem einzelnen Messpunkt in 4 Grade eingeteilt:

- Grad 0: keine Plaque vorhanden (visuell sowie beim Abstreichen der Zahnfläche mit einer Sonde)
- Grad 1: Existenz eines dünnen Plaquefilms, nur identifizierbar durch das Abstreichen der Zahnfläche mit einer Sonde
- Grad 2: mäßige Plaquemenge am Gingivalsaum, wobei die Interdentalräume frei von Plaque waren
- Grad 3: viel Plaque am Gingivalsaum und in den Interdentalräumen

Anschließend wurde für jeden Probanden ein durchschnittlicher Plaque-Index errechnet. Hierzu wurden die Bewertungsziffern der einzelnen Messpunkte addiert und durch die Gesamtanzahl der bewerteten Flächen dividiert.

2.2.4 Gingiva-Index

Für die Beurteilung der gingivalen Gesundheit der Probanden wurde der Gingiva-Index nach Silness und Löe (Löe 1967) ermittelt. Es wurden vier Messungen pro Zahn durchgeführt (fazial, oral, mesial, distal), unterscheidbar nach den folgenden vier Entzündungsgraden:

- Grad 0: normale Gingiva ohne Entzündung, ohne Verfärbung und ohne Sondierungsblutung
- Grad 1: leichte Entzündung, leichte Farb- oder Oberflächenveränderung (keine Sondierungsblutung)
- Grad 2: mäßige Entzündung mit Rötung und Schwellung der Gingiva, Blutung erfolgte bei vorsichtiger Sondierung oder Druck der Gingiva
- Grad 3: starke Entzündung mit Schwellung und Rötung der Gingiva, die bereits Tendenzen zur Spontanblutung aufwies; eventuell Ulzerationen erkennbar

Bei jedem Probanden wurde dann aus den einzelnen Bewertungsgraden ein durchschnittlicher Gingiva-Index ermittelt; dazu wurden wieder die einzelnen Bewertungsziffern addiert und durch die Anzahl der Bewertungsflächen dividiert.

2.3 Elisa-Test

Zur quantitativen Bestimmung der spezifischen IgG- und IgA-Antikörper gegen die parodontalpathogenen Bakterien *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Prevotella intermedia* (P.i.), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Fusobacterium nucleatum* (F.n.) und *Streptococcus mutans* (S.m.) und zur Bestimmung der Gesamtmenge an IgG und IgA im Speichel diente der ELISA-Test (Enzym-Linked Immunosorbent Assay). Dieser basiert auf dem Prinzip der Festphasenbindung zum Nachweis von Antigen-Antikörper-Reaktionen. Antikörper (Immunglobuline) oder Antigene wurden zunächst an die Festphase angelagert. Das Antigen bzw. der Antikörper wurde dann an die Kunststoffoberfläche (Festphase) adsorbiert. Nach Reaktion des Antigens mit einem homologen Antikörper (Patientenspeichel) wurde an den Immunkomplex ein enzymmarkierter sekundärer Antikörper (Konjugat) angelagert. Die Bindung des Konjugats an den Antikörper wurde anschließend über eine Farbreaktion nachgewiesen. Dem gründlich abgespülten Versuchsansatz wurde ein Entwicklungsreagenz (Substrat) in Gegenwart von Wasserstoffperoxid zugesetzt. Wenn ein gebundenes Enzym vorlag, oxidierte der naszierende Sauerstoff den Farbreagenz. Durch Zugabe einer Stopplösung wurde die Enzymreaktion irreversibel beendet und die Farbreaktion anschließend mit einem Photometer erfasst.

2.3.1 Bakteriengewinnung

Die verschiedenen Bakterien (F.n., P.g., P.i., A.a. und S.m.) wurden von der Firma „DSM Deutsche Sammlung für Mikroorganismen“ in Braunschweig als Lyophylisat käuflich erworben. Die Ampullen wurden wie vorgeschrieben geöffnet und nach der Zugabe von 1 ml sterilem destillierten Wasser in anaerober Atmosphäre für 10 min vorgequollen und zu je 100 µl auf Columbia Agar ausgespatelt, das Hämin und Vitamin K enthält. Nach dreitägiger anaerober Bebrütung bei 37 °C wurden die Bakterien begutachtet. Wenn ein ausreichendes Wachstum vorlag, konnte die gesamte Bakterienkultur von einer Agarplatte in 500 ml Brain Heart Infusion (BHI) überführt werden. In dieser Bouillon vermehrten sich die Bakterien, so dass im Idealfall nach drei bis vier Tagen eine starke Trübung der Bouillon eintrat. Davon wurde eine Färbung nach Gram angesetzt, womit die Reinheit des Keims kontrolliert wurde. Die Bakterien wurden unter einem Mikroskop bei 1000facher Vergrößerung betrachtet. Als Kontrolle wurde aus der

BHI jeweils eine Agarplatte beimpft, die nach drei Tagen mit einem dem jeweiligen Keim entsprechenden Teststreifen (Produkt API der Firma bioMérieux) einer biochemischen Testung unterzogen wurde. Wenn die biochemische Testung dem Keim entsprach, wurden die Bakterien in 1 % Formalin fixiert (1 ml konzentriertes Formalin auf 100 ml Flüssigkeit). 5 ml Formalin wurde in jede Bouillonflasche gegeben und wirkte über Nacht ein.

Die bewachsenen Flaschen wurden nun auf sterile Falconröhrchen à 50 ml aufgeteilt, gut verschlossen und bei 3000 Umdrehungen für 10 min zentrifugiert. Die Flüssigkeit wurde scharf abgegossen. Das Sediment wurde mittels Vortexen verflüssigt und bis 50 ml mit sterilem PBS (phosphatgepufferter Kochsalzlösung) als erstem Waschgang aufgegossen und zentrifugiert. Dieses wurde noch zweimal durchgeführt und der Überschuss scharf abgegossen. Das entstandene Sediment wurde bei -80 °C eingefroren und bei Bedarf aufgetaut. Die benötigte Menge Bakterien-Sediment zum Coating der 96-Wellplatten wurde aus dem Gefrierschrank entnommen und mit PBS zu einer optischen Dichte von 0,2 verdünnt. Dies wurde im Photometer bei einer Wellenlänge von 520 nm überprüft.

2.3.2 Agarplatten-Herstellung

Columbia-Agar wurde von der Firma „SIFIN Institut für Immunpräparate und Nährmedien GmbH Berlin“ gekauft und laut Rezeptur auf der Verpackung abgewogen sowie in 500 ml destilliertem Wasser aufgelöst. Das Gemisch wurde zum Kochen gebracht und bei 121 °C für 15 min autoklaviert. Nach Abkühlung auf 50 °C wurden 2,5 ml eines Cocktails hinzugegeben, der aus 50 mg Hämin, 1 ml Natronlauge und 100 ml destilliertem Wasser bestand. Dieser wurde dann 15 min lang bei 121 °C autoklaviert, nach dem Abkühlen wurden zwei Ampullen Vitamin K1 zugegeben. Von diesem Cocktail wurden 2,5 ml auf 500 ml Agar gegeben und 5%iges Schafblut hinzugefügt. Anschließend wurden mit dieser Menge 25 runde Platten mit dem Durchmesser 8,5 cm gegossen.

2.3.3 Immunglobulinbestimmung

In alle flachen Böden der 96-Wellplatten wurden 100 µl Ziege Anti-Human IgA oder IgG (IgA 1:4000 mit PBS-Verdünnung, IgG 1:2000 mit PBS-Verdünnung) hinein pipettiert

(Moen 2003). Zur Inkubation wurden die 96-Wellplatten mit einer Schutzfolie abgedeckt und auf einem Rüttelgerät IKA-Schuttler MTS 4 für eine Stunde bei Raumtemperatur gestellt. Eine Folie schützte vor Verschmutzung. Die nun gecoateten 96-Wellplatten wurden viermal mit PBST (PBS Tween 20) in dem Waschgerät Nunc-Immuno TM Wash 12 der Firma „Nunc TM“ gewaschen. Die Waschflüssigkeit diente der Entfernung aller nicht immunologisch gebundenen Reaktionspartner, welche zwischen den einzelnen Inkubationsschritten angewendet sowie anschließend ausgegossen und leicht ausgeklopft wurde. Der konzentrierte IgA-Standard wurde 1:1000 und der IgG-Standard 1:10.000 verdünnt und dann jeweils in sechs Polystyrol-Röhrchen als Verdünnungsreihe mit dem Faktor 5 gegeben. In die ersten Wells (Doppelwerte) der 96-Wellplatten wurden 100 µl von dem verdünnten Standard (Verdünnungsreihe) gegeben. In die darauffolgenden Wells wurden die verdünnten Speichelproben der Probanden (doppelt angelegtes Well pro Proband) hinein pipettiert und mit einer Folie abgedeckt. Die Speichelverdünnung betrug für IgA/IgG 1:10 in PBS. Die 96-Wellplatten wurden für eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur bzw. bei 4 °C über Nacht auf das Rüttelgerät gestellt.

Die 96-Wellplatten wurden nach eineinhalb Stunden viermal mit PBST gewaschen. Darauf folgte das Auftragen des verdünnten zweiten Antikörpers (für IgA 1:3000 verdünnt mit PBST, für IgG 1:2000 verdünnt mit PBST). Nachdem die 96-Wellplatten rüttelnd und mit jeweils einer Folie bedeckt für eine Stunde bei Raumtemperatur standen, wurden die 96-Wellplatten viermal mit PBST gewaschen. Anschließend wurden 100 µl des Substrats in jedes Well gegeben und die 96-Wellplatte für 10 min in einen dunklen Raum gestellt, die Flüssigkeiten färbten sich dabei blau. Mit 100 µl 1M-Schwefelsäure wurde die Reaktion gestoppt und fixiert, dabei fand ein Farbumschlag von blau nach gelb statt. Das Ablesen erfolgte im Microplate-Reader bei 490 nm Wellenlänge. Die 96-Wellplatte wurde in den Microplate-Reader hineingelegt und die optische Dichte der Flüssigkeiten mit Hilfe des Software-Programms „Microplate Manager ® Version 4.0“ gemessen.

2.3.4 Bakterienbestimmung

Jedes Well der 96-Wellplatten wurde jeweils mit 100 µl der bakterienhaltigen PBS-Lösung beschichtet. Diese wurde aus der Verdünnung der jeweiligen Bakterien mit einer optischen Dichte von 0,2 bei einer Wellenlänge von 520 nm hergestellt, die einer

Anzahl von 1,5 x 10^6 Zellen pro ml PBS entsprach. Für einen Durchgang wurde jeweils ein Bakterium (F.n., P.g., P.i., A.a., S.m.) genommen. Die gecoateten 96-Wellplatten wurden rüttelnd und jeweils mit einer Plastikfolie abgedeckt über Nacht im Kühlschrank bei 4 °C bzw. eine Stunde bei 37 °C inkubiert. Am nächsten Morgen wurden die 96-Wellplatten viermal mit PBST gewaschen. 100 µl des verdünnten Standards (Verdünnungsreihe mit dem Faktor 5) wurden in die ersten Wells (Doppelwerte) der 96-Wellplatten gegeben. In den darauffolgenden Wells wurde dann der verdünnte Speichel der Probanden (doppelt angelegtes Well pro Proband) hinein pipettiert und mit einer Folie abgedeckt für eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur auf das Rüttelgerät gestellt. Die Speichelverdünnung mit PBS betrug bei IgA/IgG 1:10.

Die 96-Wellplatten wurden viermal mit PBST gewaschen. Darauf folgte das Auftragen des verdünnten zweiten Antikörpers (für IgA 1:3000 verdünnt mit PBST, für IgG 1:2000 verdünnt mit PBST) (Moen 2003). 100 µl davon wurden in jedes Well pipettiert und man ließ die 96-Wellplatten rüttelnd mit jeweils einer Folie bedeckt für eine Stunde bei Raumtemperatur stehen. Dann wurden die 96-Wellplatten viermal mit PBST gewaschen und das PBST danach ausgegossen und leicht ausgeklopft. 100 µl des Substrates wurden in jedes Well aufgetragen und die 96-Wellplatte wurde für 10 min in einen dunklen Raum gestellt; dabei färbten sich die Flüssigkeiten blau. Mit 100 µl 1M-Schwefelsäure wurde die Reaktion gestoppt und fixiert, wobei ein Farbumschlag von blau nach gelb stattfand. Das Ablesen erfolgte im Microplate Reader bei 490 nm Wellenlänge. Die 96-Wellplatte wurden hineingelegt und die optische Dichte der Flüssigkeiten mit Hilfe des Software-Programms „Microplate Manager Version 4.0“ gemessen.

2.4 Ernährungsfragebögen

Für die Erhebung der Ernährungsgewohnheiten der Probanden stellte das „Deutsche Institut für Ernährungsforschung“ in Potsdam-Rehbrücke, Prof. Dr. Heiner Boeing, einen standardisierten Ernährungsfragebogen zur Verfügung, der mittels Barcode-Technik anonymisiert ist. Die Probanden mussten mit Hilfe vorgegebener Antwortmöglichkeiten die jeweils zugeführte Menge eines Lebensmittelprodukts aus den letzten 12 Monaten bestimmen. Der Fragebogen konnte dann in dem Institut eingelesen und in tabellarischer Form für weitere Auswertungen zur Verfügung gestellt werden. Die Auswertung

erfolgte sowohl in Form der allgemeinen Nahrungsbestandteile (z. B. Fette, Kohlenhydrate und Proteine) als auch mit detaillierter Analyse der Mikronährstoffe (z. B. Fettsäuren und Vitamine).

2.5 Kariesrisiko

2.5.1 Zahnstatus

Bei jedem Probanden wurde der Zahnstatus aufgenommen, bei der die Zahl der kariösen, fehlenden und gefüllten Zahnflächen erfasst wurde. Aus den so gewonnenen Daten wurde der „Decayed-Missing-Filled-Index“ (DMF-Index) ermittelt (Klein 1946). Hierbei wurden sowohl der zahnbezogene (DMFT) als auch der zahnflächenbezogene (DMFS) Wert notiert. Der DMF-Index stellt dabei die Summe aller

- in einem Gebiss gefundenen kariösen (D=decayed),
- auf Grund von Karies fehlenden (M=missing) und
- auf Grund von Karies gefüllten (F=filled)
- Zahnflächen (S=surfaces) bzw. Zähne (T=tooth)

dar. Die Weisheitszähne bleiben bei diesen Indizes unberücksichtigt. Beim DMFS gingen die Frontzähne mit vier Flächen (mesial, vestibulär, distal, oral) und alle übrigen Zähne mit fünf Flächen (zusätzlich okklusal) in die Bewertung ein.

2.5.2 Speicheluntersuchung kariesrelevanter Keime

Zur semiquantitativen Bestimmung der Laktobazillen und Mutans-Streptokokken wurde der Speicheltest „CRT bacteria“ der Firma Ivoclar Vivadent GmbH verwendet. Er ermöglicht die gleichzeitige Bestimmung der Streptokokken- und Laktobazillenzahl im Speichel mit Hilfe selektiven Agars. Der blaue Mitis-Salvarius-Agar mit Bacitracin diente der Erfassung der Streptokokken, der helle Nährboden (Rogosa-Agar) diente der Laktobazillenbewertung. Folien schützten die Agare vor Eintrocknen und Kontamination. Die tiefe Ausbuchtung der Träger verhinderte das Herausrutschen der Nährböden.

Beim Kariesrisikotest wurde eine Natriumhydrogencarbonat-Tablette auf dem Boden des Probenbehälters gelegt, diese setzte in Verbindung mit Feuchtigkeit Kohlendioxid frei. Dadurch entstand eine günstige Atmosphäre für das Bakterienwachstum. Die Schutzfolien auf der Agarplatte wurden mit einer sterilen Pinzette entfernt und der Speichel mit Hilfe einer vom Hersteller mitgelieferten Pasteurpipette (0,75 ml Fassungsvermögen) aufgetragen, so dass die Agarplatten vollständig benetzt waren. Der Agarträger wurde in das Probenröhrchen zurückgesteckt und fest verschlossen.

Die Bakterienkolonien wuchsen 48 h bei 37 °C im Brutschrank. Die Streptokokken traten als kleine (Durchmesser < 1 mm) in blauen Kolonien auf dem blauen Agar auf, während Laktobazillen als weiße Kolonien auf dem transparenten Agar wuchsen. Mit Hilfe der entsprechenden Referenzmusters konnte dann das Kariesrisiko beurteilt werden. Dabei ist die Unterscheidung „niedriges“ bzw. „hohes Kariesrisiko“ von klinischer Bedeutung; ein Befund ab 10^5 KBE (koloniebildende Einheiten) Streptokokken bzw. Laktobazillen pro Milliliter Speichel deutete dabei auf ein hohes Kariesrisiko hin.

2.5.3 Speichelfließrate und Pufferkapazität

In einem Plastik-Röhrchen mit Milliliter-Skalierung wurde Speichel gesammelt, der Speichelfluss wurde vorher durch Paraffinkauen stimuliert. Hierbei wurde gleichzeitig die Speichelfließrate bestimmt. Um die Latenzzeit des Überganges zwischen Ruhespeichelsekretion und stimulierter Speichelsekretion zu berücksichtigen, wurden die Probanden instruiert, das Paraffinstück zunächst 30 Sekunden vorzukauen und den gebildeten Speichel abzuschlucken. Unmittelbar danach wurde der stimulierte Speichel für eine Minute in der Mundhöhle gesammelt. Die fortlaufende Kaufrequenz und Kauintensität wurde von dem jeweiligen Probanden selbst bestimmt. Nach Ablauf der einminütigen Sammelphase wurde die gebildete Speichelmenge in den Messzylinder (Plastikröhrchen) entleert. Die normale stimulierte Speichelfließrate liegt über 1 ml pro Minute (Dawes 1987, Hellwig 1999).

Die Pufferkapazität wurde anschließend mit dem „CRT buffer“-Test der Firma Ivoclar Vivadent GmbH bestimmt. Um die Pufferkapazität zu bestimmen, wurde der Speichel mit einer Pipette auf den Teststreifen aufgetragen und nach 5 min die farbliche Veränderung abgelesen. Fast keine Verfärbung (d. h. gelbliche Ausgangsfarbe) des Puffers bedeutete eine niedrige Pufferkapazität des Speichels. Eine grünliche Verfärbung stand

für eine mittlere und eine bläuliche Veränderung für eine hohe Pufferkapazität des Speichels.

2.6 Kiefergelenksbefunde

Das Kiefergelenksscreening – ursprünglich von Dworkin (Dworkin 1992), modifiziert nach Ahlers und Jakstat (Ahlers 2001) – wurde verwendet, um eine mögliche kranio-mandibuläre Dysfunktion (CMD) festzustellen. Die folgenden Befunde wurden dabei erhoben:

- Mundöffnung asymmetrisch
- Mundöffnung eingeschränkt (Angabe in mm)
- Gelenkgeräusche
- okklusale Geräusche
- Muskelpalpation schmerzhaft
- Exzentrik traumatisch

Die Anzahl der erhobenden Befunde wurde dann anschließend mit dem folgendem Schema ausgewertet:

- höchstens 1 Befund: CMD negativ
- 2 Befunde: CMD wahrscheinlich, Funktionsanalyse empfohlen
- mehr als 2 Befunde: CMD sicher, Funktionsanalyse zwingend

2.7 Statistische Auswertung

Zur Analyse der Ergebnisse wurden Häufigkeitsverteilungen, Mittelwerte und Standard-abweichungen sowie Medianwerten genutzt. Die Daten der JIA- und Kontrollgruppe wurden mit dem ungepaarten Wilcoxon-Rangsummentest für die kontinuierlichen Variablen und dem Chi-Quadrat-Test für die kategorischen Variablen verglichen. Die multivariable logistische Regressionsanalyse beschreibt die Assoziation zwischen JIA und Parodontitis. Diese Analyse stellt dar, ob Unterschiede in der Parodontitisprävalenz zwischen den Untersuchungsgruppen durch andere Parameter bedingt sind. Die zu

untersuchende abhängige Variable war das Vorliegen einer Parodontitis, die einem klinischen Attachmentverlust von durchschnittlich über 2,5 mm entspricht.

Das logistische Regressionsmodel wurde adjustiert für die Kovarianten Alter und Geschlecht sowie für den Plaque- und Gingiva-Index, die ein verändertes Risiko der JIA-Probanden für eine Parodontitis bedingen. Zusätzlich wurde untersucht, ob sich für Patienten mit über- oder unterdurchschnittlichem Attachmentverlust die Vergleichs-merkmale (Erkrankungsdauer, -aktivität und Medikamenteneinnahme) unterscheiden. Alle p-Werte wurden als zweiseitige Werte angegeben, wobei Werte kleiner als 0,05 als statistisch signifikant angesehen wurden. Alle Analysen wurden mit der Software SPSS Statistics und Microsoft Excel durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Zunächst wurden die demografischen Daten erhoben; dabei war kein statistisch signifikanter Unterschied bei den Variablen Alter und Geschlecht zwischen der JIA- und der Kontrollgruppe vorhanden.

Merkmal	**JIA-Patienten**	**Kontrollgruppe**	**p-Wert**
Geschlecht männlich [Anzahl (Prozent)]	9 (27,3)	13 (46,4)	0,125
Alter (in Jahren) [Median (Interquartilsabstand)]	15,5 (13,1-16,2)	14,7 (13,5-16,1)	0,580

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation

3.2 Rheumatologische Daten

3.2.1 JIA-Subtypen

Bei den JIA-Probanden lagen verschiedene Subtypen der Erkrankung vor. Als häufigste Form trat die Polyarthritis auf, gefolgt von Oligoarthritis und Enthesitis-Arthritis; nur zwei Patienten litten an Psoriasis-Arthritis.

JIA-Subtyp	**männlich**	**weiblich**	**Gesamt**
Polyarthritis	3 (9,1 %)	12 (36,4 %)	15 (45,5 %)
Oligoarthritis	1 (3,0 %)	9 (27,3 %)	10 (30,3 %)
Enthesitis-Arthritis	4 (12,1 %)	2 (6,1 %)	6 (18,2 %)
Psoriasis-Arthritis	1 (3,0 %)	1 (3,0 %)	2 (6,1 %)

Tabelle 5: Subtypen der JIA-Patienten

3.2.2 Erkrankungsdauer

45 % aller Probanden wiesen eine Erkrankungsdauer von 1 bis 3 Jahren auf. Mehr als ein Drittel aller Patienten war noch länger (bis zu 15 Jahren) an JIA erkrankt, der Rest weniger als 1 Jahr.

Erkrankungsdauer (in Jahren)	**Anzahl der JIA-Patienten**
• ≤ 1	5 (15,2 %)
• 1 bis 3	15 (45,4 %)
• > 3	13 (39,4 %)

Tabelle 6: Erkrankungsdauer

3.2.3 Blutwerte

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Blutwertanalyse. Dabei wurden die Menge an C-reaktivem Protein und die Blutsenkungsgeschwindigkeit quantitativ gemessen und in Klassen eingeteilt; ANA gegen Hep-2-Zellen, HLA-B-27-Protein und der Rheumafaktor wurden dagegen nach „positiv“ und „negativ“ unterschieden.

Merkmal	**Anzahl der JIA-Patienten**
C-reaktives Protein (in mg/l):	
• ≤ 1,0	22 (66,7 %)
• > 1,0	5 (15,2 %)
• Unbekannt	6 (18,2 %)
Blutsenkungsgeschwindigkeit (in mm/h):	
• ≤ 10	18 (54,5 %)
• > 10	5 (15,2 %)
• Unbekannt	10 (30,3 %)
ANA gegen Hep-2-Zellen:	
• negativ	16 (48,5 %)
• positiv	10 (30,3 %)
• unbekannt	7 (21,2 %)

HLA-B-27-Protein: • negativ • positiv • unbekannt	 20 (60,6 %) 7 (21,2 %) 6 (18,2 %)
Rheumafaktor (IgM): • negativ • positiv • unbekannt	 19 (57,6 %) 8 (24,2 %) 6 (18,2 %)

Tabelle 7: Ergebnisse der Blutwertanalyse

3.2.4 Medikation

42,4 % der JIA-Patienten erhielten DMARD und 45,5 % NSAR, wobei einige Patienten auch mit mehreren Wirkstoffen behandelt wurden; daneben kamen TNF-α-Antagonisten und Glukokortikoide zum Einsatz.

Medikamente	**Anzahl der JIA-Patienten**
DMARD	14 (42,4 %)
TNF-α-Antagonisten	6 (18,2 %)
NSAR	15 (45,5 %)
Glukokortikoide	1 (3,0 %)

Tabelle 8: Ergebnisse der Medikationsanalyse

3.3 Parodontalstatus

3.3.1 Klinische Befunde

Bei den JIA-Patienten lag ein signifikant höherer Attachmentverlust im Vergleich zur Kontrollgruppe vor. Dies zeigte sich einerseits bei der Messung des mittleren Attachmentverlusts je Proband (2,44 mm bzw. 2,29 mm) und außerdem bei der Zählung der Probanden mit einem mittleren Attachmentverlust von mehr als 2,5 mm (39,4 % bzw.

14,3 %). Beim Plaque-Index ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen JIA-Patienten und Kontrollgruppe, der Gingiva-Index war in der JIA-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die positive Sondierungsblutung tritt bei 27,3 % der JIA-Gruppe signifikant auf.

Merkmal	**JIA-Patienten**	**Kontrollgruppe**	**p-Wert**
Mittlerer Attachmentverlust (in mm) [Median (Interquartilsabstand)]	2,44 (2,29-2,70)	2,29 (2,20-2,47)	0,046
Mittlerer Attachmentverlust > 2,5 mm [Anzahl (Prozent)]	13 (39,4)	4 (14,3)	0,030
Plaque-Index [Median (Interquartilsabstand)]	0,44 (0,36-0,68)	0,38 (0,28-0,50)	0,150
Gingiva-Index [Median (Interquartilsabstand)]	0,23 (0,13-0,46)	0,11 (0,06-0,19)	0,003
Sondierungsblutung positiv [Anzahl (Prozent)]	9 (27,3)	1 (3,6)	0,013

Tabelle 9: Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchung

Bei der logistischen Regressionsanalyse wiesen im nicht-angepassten Modell die JIA-Patienten eine 3,9fach erhöhte Wahrscheinlichkeit gegenüber der Kontrollgruppe auf, an Parodontitis zu erkranken. Wenn man Alter und Geschlecht einbezieht, ergab sich eine Wahrscheinlichkeit von 6,0 und inklusive Plaque-/Gingiva-Index ein Wert von 5,6.

Modell	**Anpassung**	**Wahrscheinlichkeit (Konfidenzintervall)**	**p-Wert**
0		3,9 (1,1-13,9)	0,03
1	Alter/Geschlecht	6,0 (1,4-25,0)	0,01
2	Alter/Geschlecht/PI/GI	5,6 (1,2-26,1)	0,03

Tabelle 10: Ergebnisse der Regressionsanalyse

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Auswertung der rheumatologischen Daten von JIA-Patienten mit einem durchschnittlichen Attachmentverlust ≤ 2,5 mm verglichen mit denen > 2,5 mm. Die Krankheitsdauer, Laborwerte und Medikation hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Parodontitis.

Merkmal	**Attachmentverlust ≤ 2,5 mm (n = 20)**	**Attachmentverlust > 2,5 mm (n = 13)**	**p-Wert**
Alter (in Jahren) [Median (Interquartilsabst.]	16 (14-17)	15 (12-16)	0,12
Geschlecht männlich [Anzahl (Prozent)]	4 (20,0)	5 (38,5)	0,24
Krankheitsdauer (in Jahren) [Median (Interquartilsabst.)]	2,3 (1,9-3,7)	1,6 (0,5-3,7)	0,38
C-reakt. Protein < 3 mg/dl [Anzahl (Prozent)]	13 (65,0)	9 (69,3)	0,49
ANA-Antikörper [Anzahl (Prozent)]	7 (35,0)	3 (23,1)	0,26
Rheumafaktoren [Anzahl (Prozent)]	4 (20,0)	4 (30,8)	0,48
HLA-B27 [Anzahl (Prozent)]	4 (20,0)	3 (23,1)	0,16
DMARD-Einnahme [Anzahl (Prozent)]	10 (71,4)	4 (28,6)	0,13
TNF-α-Antagonisten [Anzahl (Prozent)]	4 (66,7)	2 (33,3)	0,70
NSAR-Einnahme [Anzahl (Prozent)]	8 (53,3)	7 (46,7)	0,20

Glukokortikoid-Einnahme [Anzahl (Prozent)]	-	1 (10)	-

Tabelle 11: Ergebnisse des Attachmentverlust-Vergleichs

3.3.2 Antikörper

Die statistische Auswertung der Antikörper bei den JIA-Patienten und der Kontrollgruppe ergab die nachfolgenden Ergebnisse. JIA-Patienten hatten signifikant mehr IgA gegen P.i. und IgG gegen F.n. sowie mehr IgA und IgG im Speichel als die Kontrollen. Die Kontrollen hatten signifikant mehr IgG gegen P.i. im Speichel im Vergleich zu den JIA-Patienten.

Anti-körper	**JIA-Patienten [Median (Interquartilsabst.)]**	**Kontrollgruppe [Median (Interquartilsabst.)]**	**p-Wert**
IgA-A.a.	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,300
IgA-P.i.	0,29 (0,10-0,67)	0,00 (0,00-0,04)	0,001
IgA-P.g.	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,494
IgA-S.m.	0,95 (0,12-2,07)	2,53 (0,80-6,13)	0,078
IgA-F.n.	0,23 (0,03-1,37)	0,03 (0,00-0,30)	0,064
IgA-ges.	0,74 (0,38-3,62)	0,01 (0,00-0,41)	0,001
IgG-A.a.	14,03 (0,00-101,82)	20,35 (0,00-66,40)	0,497
IgG-P.i.	0,01 (0,00-0,02)	0,20 (0,01-0,81)	0,002
IgG-P.g.	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,364
IgG-S.m.	0,01 (0,00-0,35)	0,16 (0,01-0,54)	0,086
IgG-F.n.	1,59 (0,84-2,40)	0,22 (0,09-0,78)	0,003
IgG-ges.	1,93 (0,02-3,35)	0,03 (0,00-0,77)	0,002

Tabelle 12: Ergebnisse der Antikörperbestimmung

3.3.3 Ernährungsfragebögen

Die Auswertung der Ernährungsfragebögen ergab keine Signifikanzen. JIA-Patienten nahmen tendenziell weniger Zink, Vitamin A und Lebensmittel allgemein zu sich als die Kontrollenpersonen.

Merkmal	JIA-Gruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
	Mittel-wert	Std.-abw.	Mittel-wert	Std.-abw.	
Cholesterin [mg/Tag]	0,34	0,14	0,36	0,15	0,57
Alkohol [g/Tag]	1,67	2,65	2,65	3,77	0,35
Fette [g/Tag]	96,8	36,4	107,3	35,7	0,17
Kohlenhydrate [g/Tag]	254,6	124,2	304,4	160,7	0,28
Kalorienzufuhr [kJ/Tag]	9384	3783	10989	4677	0,21
Lebensmittel (gesamt) [g/Tag]	2732	1328	3488	1825	0,06
Glycerin [mg/Tag]	6,30	2,27	6,92	2,22	0,20
kurzkettige Fettsäuren [mg/Tag]	1,98	0,96	2,16	0,89	0,35
mittelkettige Fettsäuren [mg/Tag]	1,81	0,76	1,92	0,68	0,31
langkettige Fettsäuren [mg/Tag]	86,7	32,7	96,4	32,2	0,16
einf. ungesätt. Fettsäuren [g/Tag]	33,8	13,0	38,7	14,1	0,13
mehrf. unges. Fettsäuren [g/Tag]	16,9	6,8	17,4	5,1	0,53
gesättigte Fettsäuren [g/Tag]	39,8	15,9	44,4	15,7	0,13
Glukose [g/Tag]	54,6	46,6	85,2	87,0	0,17
Polysaccharide [g/Tag]	117,0	53,9	116,3	41,6	0,73
Calcium [g/Tag]	0,86	0,31	0,99	0,41	0,22

Eisen [mg/Tag]	12,6	4,4	15,1	6,0	0,14
Magnesium [g/Tag]	0,30	0,08	0,34	0,11	0,17
Zink [mg/Tag]	10,7	3,5	12,7	4,3	0,06
Vitamin A (Retinoläquiv.) [mg/Tag]	1,37	0,47	1,37	0,39	0,99
Vitamin A (ß-Carotin) [mg/Tag]	3,64	1,57	3,19	1,34	0,24
Vitamin A (Retinol) [mg/Tag]	0,63	0,30	0,74	0,27	0,07
Vitamin B3 (Niacin) [mg/Tag]	11,2	3,4	12,7	4,7	0,35
Vitamin B3 (Niacinäquiv.) [mg/Tag]	25,5	8,3	29,4	11,1	0,19
Vitamin B9 (Folsäureäq.) [mg/Tag]	0,09	0,02	0,10	0,03	0,35
Vitamin B9 (freie Fols.) [mg/Tag]	0,07	0,02	0,07	0,02	0,49
Vitamin B9 (ges. Fols.) [mg/Tag]	0,20	0,05	0,22	0,07	0,23
Vitamin B12 (Cobalam.) [mg/Tag]	0,00	0,00	0,01	0,00	0,16
Vitamin C (Ascorbins.) [mg/Tag]	131	44	159	86	0,51
Vitamin D (Calciferole) [mg/Tag]	0,00	0,00	0,00	0,00	0,70
Vitamin E (Tocopherol) [mg/Tag]	13,3	4,6	14,4	4,1	0,29
Vitamin E (Alpha-Toc.) [mg/Tag]	10,4	3,1	11,7	3,4	0,18
Vitamin K (Phyllochinon) [mg/Tag]	0,30	0,08	0,31	0,08	0,48

Tabelle 13: Ergebnisse der Ernährungsfragebögen

3.4 Kariesrisiko

Die Variablen DMF-T und DMF-S zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen. Die Speicheluntersuchung mittels Kariesrisikotest ergab, dass die Anzahl an Streptokokken und Laktobazillen in beiden Untersuchungs-

gruppen statistisch nicht signifikant war. Die Speichelfließrate und Pufferkapazität in der JIA-Gruppe sind dagegen statistisch signifikant erhöht.

Merkmal	**JIA-Patienten**	**Kontrollgruppe**	**p-Wert**
DMFT-Index [Median (Interquartilsabstand)]	8,0 (5,0-10,0)	6,5 (4,0-8,0)	0,070
DMFS-Index [Median (Interquartilsabstand)]	9,0 (6,0-13,0)	8,0 (4,0-10,0)	0,150
Streptokokken im Speichel ≥ 10^5 [Anzahl (Prozent)]	19 (57,6)	11 (39,3)	0,158
Laktobazillen im Speichel ≥ 10^5 [Anzahl (Prozent)]	17 (51,5)	11 (39,3)	0,343
Speichelfließrate < 1 ml/min [Anzahl (Prozent)]	10 (30,3)	2 (7,1)	0,025
Pufferkapazität verringert [Anzahl (Prozent)]	16 (48,5)	5 (17,9)	0,013

Tabelle 14: Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchung

Bei der Analyse des DMFT- und DMFS-Index gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der JIA- und Kontrollgruppe. Auch bei den Laktobazillen und Streptokokken zeigten sich ähnliche Ergebnisse für beide Gruppen. Bei der Untersuchung der Speichelfließrate gab es signifikant mehr Patienten mit verringertem Speichelfluss als bei den gesunden Probanden. Bei etwa der Hälfte der JIA-Patienten war die Pufferkapazität verringert im Gegensatz zu einem Fünftel in der Kontrollgruppe.

3.5 Kiefergelenksbefunde

Bei der Untersuchung der Kiefergelenke zeigte sich sowohl beim Kiefergelenk-Screening nach Ahlers und Jakstat als auch bei der gemessenen Mundöffnungsweite ein signifikanter Unterschied zwischen den JIA-Patienten und der Kontrollgruppe.

Merkmal	**JIA-Patienten**	**Kontrollgruppe**	**p-Wert**
Kiefergelenksbeschwerden [Anzahl (Prozent)]	11 (33,3)	0 (0,0)	0,001
Mundöffnungsweite (in mm) [Median (Interquartilsabstand)]	43,0 (40,0-50,0)	48,5 (46,0-52,0)	0,005

Tabelle 15: Ergebnisse der Kiefergelenksbefunde

Ein Drittel der JIA-Patienten wiesen mindestens zwei Symptome von Kiefergelenksbeschwerden auf, was auf eine kraniomandibuläre Dysfunktion hindeutet. In der Kontrollgruppe dagegen fand sich dagegen kein positiver Befund von Kiefergelenksbeschwerden. Die Mundöffnungsweite war bei den JIA-Patienten gegenüber den gesunden Probanden signifikant verringert.

4 Diskussion

4.1 Material und Methode

4.1.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie ist eine Pilotstudie, in der aus dem gesamten Patientenstamm der rheumatologischen Sprechstunde in der Kinderklinik Berlin JIA-Erkrankte aufgenommen wurden, die ein Alter von 12 bis 17 Jahren aufwiesen und sich nicht in kieferorthopädischer Behandlung befinden durften. Es ergab sich daher eine relativ kleine Probandengruppe von 33 Patienten. Die Kontrollgruppe musste dieselben Voraussetzungen hinsichtlich Alter und Behandlung erfüllen, so dass eine Kontrollgruppe von 28 Kindern aus der zahnärztlichen Sprechstunde aufgenommen wurde.

4.1.2 Datenerfassung

Vor Beginn der Studie wurde eine Kalibrierung durchgeführt, die der Reduzierung der individuellen Abweichungen und somit der Reliabilität dient. Die Reliabilität beschreibt, mit welcher Sicherheit eine Messung bei Wiederholung zu identischen Ergebnissen führt. Fünf Personen wurden ausgewählt, die nicht zur Studienpopulation gehörten. An diesen Personen wurden durch die Untersucherin mehrfache Messungen der einzelnen Parameter durchgeführt, die in der Studie erhoben werden sollten. Hierzu wurde ausschließlich das in der Studie verwendete Instrumentarium benutzt, und die Patientenuntersuchungen wurden jeweils von derselben Person durchgeführt.

Für die klinische Untersuchung wurden nur oberflächenverspiegelte, kratzerfreie Mundspiegel verwendet. Der zahnärztliche Behandlungsstuhl wies eine künstliche Lichtquelle, eine Absaugvorrichtung und einen Luftbläser auf. Für alle Probanden wurden gleiche äußere Untersuchungsverhältnisse geschaffen. Durch Verwendung einer elektronischen Sonde war eine direkte Aufnahme der Werte von Taschentiefen in den Computer möglich. Mittels eines standardisierten Drucks von 15 Pond (0,15 N) konnte gewährleistet werden, dass die Messergebnisse unabhängig vom Untersucher sind und vergleichbare Befunde ergeben.

Die Messdaten wurden zuerst handschriftlich in einen Untersuchungsbogen eingetragen. Die anschließende Übertragung der Daten von den Untersuchungsbögen in die Excel-Datei erfolgte ausschließlich durch die Untersucherin selbst. Durch dieses Vorgehen konnten mögliche interindividuelle Übertragungsfehler minimiert werden.

4.1.3 Parodontalstatus

4.1.3.1 Klinischer Attachmentverlust

Die Messung der Sondierungstiefen erfolgte mit Hilfe der elektronischen druckkalibrierten Sonde „Florida Probe“ (Gibbs 1988). Diese zeigt weniger Standardabweichungen als andere Sonden (Magnusson 1988, Osborn 1990, Osborn 1992). Neben dem Sondierungsdruck beeinflusst auch der Anstellwinkel der Sonde zum Zahn die Sondierungstiefe (Listgarten 1980), so dass dadurch Messungenauigkeiten auftreten können, die jedoch durch die Kalibrierung ausgeschlossen wurden. Da alle Messungen von ein und derselben Untersucherin ausgeführt wurden, waren die JIA- und die Kontrollgruppe gleichermaßen betroffen, so dass signifikante Messunterschiede zwischen den beiden Gruppen unwahrscheinlich sind.

4.1.3.2 Sondierungsblutung

Die Sondierungsblutung wurde im Anschluss an die Messung der Sondierungstiefe an denselben Messpunkten beurteilt. Die Sondierungsblutung tritt früher auf als äußere Anzeichen einer Entzündung wie Schwellungen und Rötungen (Greenstein 1984, Fu 1993, Van der Velden 1980) und hat sich als klinischer Index für die Beurteilung des parodontalen Gesundheitszustandes bewährt (Chaves 1990, Lang 1990, Joss 1994). Auch bei der Erhebung der Sondierungsblutung ist die Verwendung einer druckkalibrierten Sonde wie der Florida Probe wichtig, da durch ihre Druckkonstanz reproduzierbare Daten erhoben werden können (Van der Velden 1980).

4.1.3.3 Mundhygiene-Indizes

Indizes sind eine numerische Kenngröße zur einfacheren Bewertung komplexer Sachverhalte. Zur Beurteilung der Mundhygiene und der gingivalen Erkrankung wurden

in der vorliegenden Studie ein Plaque- und Gingiva-Index eingesetzt, welche häufig in epidemiologischen Studien verwendet werden. Ein guter Index ist aussagekräftig, objektiv, reproduzierbar und praktisch anzuwenden (Hellwig 1999). Alle nachfolgend genannten Indizes entsprechen diesen Anforderungen. Einige Indizes beurteilen die Plaque durch vorherige Einfärbung, andere differenzieren durch Bewertungsgrade. Beim Plaque-Index nach Silness und Löe wird die Plaque bewertet, die unmittelbar an die Gingiva angrenzt. Die Messungen werden an den vier Glattflächen jedes einzelnen Zahnes vorgenommen, dabei die Plaque-Dicke beurteilt und einem von vier Graden (0, 1, 2, 3) zugeordnet. Die Erhebung des Index erfolgt visuell ohne vorhergehende Anfärbung, was eine Zeitersparnis bei der Durchführung darstellt.

Auch zur Erfassung des Schweregrades einer Gingivitis gibt es eine ganze Reihe von Indizes. Bei einigen wird mit einer Sonde gereizt (Sulkus-Blutungs-Index nach Saxer und Mühlemann, Eastman-Interdental-Bleeding-Index), bei anderen anhand der Anzahl der Bewertungsgrade beurteilt. Mit zunehmendem Entzündungsgrad der Gingiva steigt die Blutungsneigung der Gingiva bei Sondierung an (Greenstein 1984). Ein Index, der verschiedene Bewertungsgrade unterscheidet und neben der Blutung auch die Farbe und die Oberfläche der Gingiva beurteilt ist der Gingiva-Index nach Silness und Löe (Löe 1963). Der Vorteil der Gradeinteilung liegt darin, dass der Entzündungsgrad differenzierter beurteilt werden kann; ein Nachteil ist allerdings der erhöhte Zeitaufwand.

4.1.4 Antikörper-Antigen-Bestimmung

Zur Quantifizierung des Gesamt-Immunglobulin A und G und der spezifischen Antikörper wurde der ELISA-Test („enzyme linked immunosorbant assay“) verwendet. Früher wurde häufig die bereits 1965 entwickelte „Radiale Immundiffusion“ nach Mancini angewandt (Mancini 1965); diese Methode ist heute aber veraltet, da sie Nachteile gegenüber ELISA aufweist. Der Gehalt an IgA-Molekülen wird unterschätzt, da IgA-Oligomonomere langsamer durch das Gel diffundieren als monomeres IgA und deshalb das Ergebnis mit einem Umrechnungsfaktor korrigiert werden muss. Der Vorteil des ELISA-Tests liegt außerdem in der Möglichkeit, auch größere Probenmengen in unterschiedlichen Verdünnungsstufen bei geringerem Zeitaufwand zu untersuchen. In vielen Studien findet daher fast ausschließlich der ELISA-Test Anwendung (Hägewald 1995, Seemann 2004).

4.1.5 Kariesrisiko

4.1.5.1 Zahnstatus

Zur Ermittlung der Kariesinzidenz bzw. Prävalenz hat sich der DMFT-/DMFS-Index international durchgesetzt (Hellwig 1999). Der DMF-Index allgemein wurde 1938 von Klein und Palmer eingeführt (Klein 1938), wobei der DMFT-Index Zähne ("teeth") und der DMFS-Index Zahnflächen ("surfaces") beschreibt, die eine kariöse Läsion besitzen („decayed"), aufgrund von Karies gezogen wurden („missing") oder nach restaurativer Therapie einer kariösen Läsion mit einer Füllung versorgt wurden („filled"). Für differenzierte Aussagen ist der DMFT-Index ein relativ grober Parameter und der DMFS-Index dagegen genauer, da er die einzelnen Zahnflächen anstelle eines einzigen Zahns beurteilt.

Die Kariesdiagnostik wurde mit Spiegel, Sonde und einer Behandlungsstuhlleuchte durchgeführt. Röntgenbilder standen für die Kariesdiagnostik nicht zur Verfügung, da die Eltern ihre Zustimmung zur Anfertigung von Bitewings verweigerten. Dadurch kann nur eine eingeschränkte Aussage zur „Kariesfreiheit" getroffen werden, da eventuell vorhandene Approximalkaries unentdeckt blieb (Hopcraft 2005, Bloemendal 2004). Die okklusale Karies kann hingegen auch ohne eine röntgenologische Aufnahme gut beurteilt werden (Bloemendal 2004).

4.1.5.2 Kariesrelevante Keime

Seit Anfang der 1970er-Jahre werden sogenannte „Chair-Side-Tests" angewendet, die die semiquantitative Bestimmung der Streptokokken und Laktobazillen im Speichel erlauben (Larmas 1975, Jensen 1989). Paraffin-stimulierter Speichel wird jeweils in Kontakt mit dem Nährmedium gebracht, nach Inkubation bei 37°C im Brutschrank erfolgt die Bewertung durch Vergleich mit den entsprechenden Chart-Vorlagen. Der Vergleich von CRT-bacteria mit anderen „Chair-Side-Tests" wie das Dentocult-System der Firma Orion Diagnostika zeigte große Übereinstimmungen (Kneist 1999). Ein Kariesrisikotest sollte problemlos durchführbar, zuverlässig sein und die Anforderung an Validität entsprechen. Außerdem sollte ein Prognosewert hinsichtlich der Erkrankungswahrscheinlichkeit vorhanden sein; all dies war bei dem CRT-bacteria-Test gegeben.

Der CRT-bacteria-Test wurde nach Gebrauchsanweisung durchgeführt, dabei wurde der Speichel mit der mitgelieferten Pipette gleichmäßig über den Agar verteilt. Die Auswertung der Testergebnisse erfolgte durch Vergleich mit der entsprechenden Abbildung der Chart-Vorlage. Dabei ist die Unterscheidung „niedriges bzw. hohes Kariesrisiko“ von klinischer Relevanz, wobei ein Befund ab 10^5 CFU (colony forming units) Streptokokken bzw. Laktobazillen pro Millimeter Speichel auf ein hohes Risiko hindeuten (Hellwig 1999). Die visuelle Beurteilung erfolgte nur durch die Untersucherin, so dass Fehlerquellen minimiert wurden. Eine Begleitflora tritt beim CRT-bacteria kaum auf (Kneist 1998). Allerdings stören sie bei der Auswertung der Befunde auch nicht, da sie gut von den typischen kleinen Streptokokken-Kolonien abzugrenzen sind.

4.1.5.3 Speichelfließrate und Pufferkapazität

Die Sialometrie ist das einzige objektive Verfahren zum Nachweis einer bestehenden Hyposalivation (Oligosialie) oder Xerostomie. Die Speichelflussmessung liefert Volumenwerte pro Zeiteinheit (ml/min). Eine Einteilung in Referenzbereiche ist sinnvoll, um die verminderten Fließraten von normalen Fließraten abzugrenzen. Der Normalwert für die Speichelfließrate liegt bei 1 ml/min (Hellwig 1999), der Referenzbereich für Hyposalivation liegt zwischen 0,5 und 1 ml/min und für Xerostomie bei unter 0,5 ml/min (Siedek 2008). In einer ähnlichen Studie von Leksell, in der ebenfalls JIA-Patienten mit einer Kontrollgruppe verglichen wurde, diente derselbe Standardwert für Speichelfluss als Referenz (Leksell 2008).

Der stimulierte Speichel ist der Speichel, der nach Stimulation der Drüsentätigkeit durch Geschmacks- und Geruchsreize oder mechanische Reize sezerniert wird (Hellwig 1999). Der Speichelfluß wurde mit einem geschmacksneutralen Paraffinstück angeregt, auch Kaugummi kann dazu dienen (Dawes 1992). Die Verwendung eines geschmacksneutralen Paraffinstücks wurde häufig auch in diversen anderen Untersuchungen verwendet (Sánchez 2011, Bayraktar 2002, Chambers 2008).

Zur Bestimmung der Pufferkapazität des Speichels wurde der CRT-buffer-Test verwendet. Er stellt eine einfache Methode dar, um die Pufferkapazität im Speichel zu bewerten. Die Teststreifen sind mit Säure und einem pH-Indikator präpariert, die Auswertung erfolgt durch Farbvergleich anhand einer Farbskala (drei Bewertungsfarben). Der Dentobuff-Test von Orion Diagnostika und der GC-Saliva-Check-Buffer-Test von GC

Europe sind ebenfalls kolorimetrische Tests, um die Pufferkapazität im Speichel anhand einer Farbskala zu bewerten. Eine Alternative ist die aufwändigere Messung nach Krasse (Krasse 1986), bei der 1 ml stimulierter Speichel mit 3 ml einer 0,005N-verdünnten Salzsäure vermengt und nach 5 min der pH-Wert der Probe mit einer pH-Elektrode bestimmt werden muss. Maldupa et al. verglichen die kolorimetrischen Tests mit der Säure-Titrationsmethode im Labor, wobei beide Testmethoden korrelierten und deshalb für die Bestimmung der Pufferkapazität im Speichel verwendbar sind (Maldupa 2011). Allerdings kann mit dem CRT-buffer nicht der exakte pH-Wert bestimmt werden, sondern nur eine qualitative Einstufung in die drei Klassen „niedrig“, „mittel“ und „hoch“. Vorteil dieser Tests ist jedoch die einfache und schnelle Handhabung bei epidemiologischen Untersuchungen wie der vorliegenden Querschnittsuntersuchung.

4.1.6 Klinische Funktionsanalyse

Das mehrstufige Untersuchungskonzept zur Diagnostik von Funktionsstörungen des Kiefergelenks ist heute als Standardverfahren etabliert. Allerdings weichen die Empfehlungen, wie diese Diagnostikkaskade auszusehen hat, voneinander ab (Ahlers 2007, Türp 2000). Eines der ersten Verfahren, das zum Screening von Funktionsstörungen des mastikatorischen Systems eingesetzt wurde, war der Helkimo-Index für anamnestische und klinische Dysfunktion. Er basiert auf einer numerischen Auswertung (Helkimo 1974). Ein weiteres Screening-Verfahren wurde von Bumann und Lotzmann erstellt (Bumann 2000), das auf einer manuellen Funktions- und Strukturanalyse (MFA/MSA) basiert und eher bei speziellen Fragestellungen im Sinne einer erweiterten Diagnostik eingesetzt wird (Türp 2006).

Der von Ahlers und Jakstat entwickelte CMD-Kurzbefund hat sich als geeignetes Instrument in der Praxis erwiesen und gilt als wissenschaftlich abgesichert (Ahlers 2001). Der CMD-Kurzbefund ist einfach und schnell durchzuführen, ausreichend validiert, es sind keine Spezialkenntnisse nötig und eine zahnärztliche Sonde oder Lineal ist als Untersuchungsinstrument ausreichend. Aus der Auswertung des CMD-Kurzbefundes ergibt sich die Entscheidung, ob eine weiterführende Diagnostik (MFA, instrumentelle Funtkionsanalyse, bildgebende Verfahren) notwendig ist oder nicht. Die Funktionsanalyse nach Ahlers und Jakstat ist eine kurze klinische Funktionsanalyse, die einen auf wenige Punkte (6 Fragestellungen) reduzierten Befund zusammenstellt und

bei geringem Zeitaufwand ein sicheres Urteil erlaubt, ob bei dem untersuchten Patienten eine Funktionsstörung vorliegt oder nicht. Eine CMD gilt als wahrscheinlich, wenn bei sechs Fragen zwei oder mehr positive Antworten gegeben werden. Wenn sich aus dem Kurzbefund ein Anfangsverdacht auf CMD ergibt, folgt eine ausführlichere klinische Funktionsuntersuchung.

4.1.7 Ernährungsfragebögen

Zur Erfassung der Ernährungsgewohnheiten werden oft Verzehrshäufigkeitsfragebögen in klinischen und epidemiologischen Studien eingesetzt. Sie zählen zu den retrospektiven Befragungsmethoden; ausgewählte Lebensmittel und Lebensmittelgruppen können so über einen definierten Zeitraum erfasst werden. Demgegenüber stehen prospektive Methoden wie Verzehrsprotokolle, die drei oder sieben Tage lang durchgeführt werden und Wiegeprotokolle, die zwar genauer sind aber die Probanden zeitintensiver belasten.

In dieser Studie wurde ein Verzehrprotokoll angewendet, das vom Institut für Ernährungsforschung entwickelt wurde. Die Probanden mussten dabei mit Hilfe vorgegebener Antwortmöglichkeiten die jeweils zugeführte Menge eines Lebensmittelprodukts aus den letzten 12 Monaten bestimmen. Durch die Barcode-Technik ist dieser Ernährungsfragebogen anonym, vergleichbar und randomisiert. Ein Nachteil ist, dass teilweise keine genauen Mengenangaben möglich waren, sondern häufig Schätzwerte als Maßangaben dienten. Auch ein langer Zeitraum von 12 Monaten ist für ein Gedächtnisprotokoll schwierig zu beurteilen, außerdem kann die subjektive Wahrnehmung einer verzehrten Menge von der tatsächlichen überschattet werden.

4.1.8 Statistik

Da es sich um ein relativ kleines Patientenkollektiv handelt und somit auch die Subgruppen der einzelnen Analysen relativ klein sind, kann in manchen Fällen lediglich eine Tendenz gezeigt werden, ohne dass eine statistische Signifikanz vorliegt. Dies könnte durch weitere Messungen mit größerem Kollektiv ggf. auch in einer multizentrischen Studie zwar erreicht werden, müsste dann jedoch mit gleichen Methoden und Instrumenten erfolgen.

4.2 Parodontitis und JIA

Entzündliche rheumatische und parodontale Erkrankungen haben mehrere gemeinsame Risikofaktoren und teilen pathogene Mechanismen einschließlich des Verlusts an Hart- und Bindegewebe (Bartold 2005). In beiden Krankheiten führen neben genetischen und Umwelteinflüssen auch dysregulierende Immunantworten zu massiver Sekretion von entzündlichen Mediatoren, wie IL-1, IL-6 und TNF-α, wodurch sich die lokale und systemische Entzündung ausbreitet (De Benedetti 1997, Mercado 2003, Miranda 2003, Gattorno 2007). In verschiedenen Studien wird darauf hingewiesen, dass orale Erkrankungen wie Parodontitis und Karies bei JIA-Patienten als Folge von physischen Einschränkungen und mangelnder Fingerfertigkeit im Umgang mit der Zahnbürste sein können, wenn bei JIA-Patienten die oberen Gelenke funktionell beeinträchtigt sind (Reichert 2006, Leksell 2008). In der vorliegenden Studie trat Parodontitis bei JIA-Patienten öfter auf als bei der Kontrollgruppe.

Zur Analyse der Assoziation von Parodontitis und JIA wurde ein durchschnittlicher klinischer Attachmentverlust von 2,5 mm gewählt. Dieser Schwellenwert ähnelt dem anderer Studien, die den Grenzpunkt für den klinischen Attachmentverlust zwischen 2 mm (Miranda 2003, Havemose-Poulsen 2006, Leksell 2008) und 3,5 mm (Reichert 2006) gelegt haben. Das Risiko, an Parodontitis zu erkranken, ist bei JIA-Patienten 3,9-mal so hoch; unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht erhöht sich dieser Wert auf 6,0. Werden auch Plaque- und Gingiva-Index hinzugenommen, verringert sich der Wert auf 5,6 – die Mundhygiene hat also keinen signifikanten Einfluss. In der JIA-Gruppe fand man außerdem einen signifikant höheren Prozentanteil (39,4 %) an Attachmentverlust als in der Kontrollgruppe (14,3 %), demnach kann man von einem vermehrten Auftreten von Parodontitis bei JIA-Kindern ausgehen. Auch die Blutungsneigung, ein Kennzeichen der Entzündung, war bei JIA-Patienten (27,3 %) signifikant stärker. In der Literatur findet man ähnliche Ergebnisse für einen erhöhten Attachmentverlust und stärkere Blutungsneigung (Miranda, 2003, Havemose-Poulsen 2006), andere fanden keinen Zusammenhang zwischen JIA und Parodontitis heraus (Reichert 2006, Leksell 2008). Leksell konnte allerdings eine schwach erhöhte Taschentiefe und eine stärkere gingivale Blutungsneigung bei JIA-Patienten erkennen.

Da in der vorliegenden Studie der Plaque-Index (0,44 bzw. 0,38) in beiden Gruppen ähnlich war und sich der Gingiva-Index (0,23 bzw. 0,11) im Gegensatz dazu signifikant

unterschied, ist zu vermuten, dass die Parodontitis nicht durch mangelnde Mundhygiene bedingt wurde, sondern die lokalisierte Parodontitis im Zusammenhang mit der JIA-Erkrankung steht. Andere Parameter außer der Mundhygiene wie z. B. entzündliche Zytokine als entscheidende Mediatoren, können für das vermehrte Auftreten von Parodontitis bei JIA-Patienten verantwortlich sein. Das kann mit einer früheren Studie bekräftigt werden, in der rheumatische Parameter sich über einen Zeitraum von 2 Jahren verbesserten und die Ansammlung von Plaque abnahm, sich aber der prozentuale Anteil an Zahnflächen mit tiefen parodontalen Taschen (> 4 mm) erhöhte (Miranda 2006).

Die Auswirkungen des bakteriellen Stoffwechsels auf das Zahnhartgewebe sind neben anderen Faktoren der Grund für die Entstehung einer parodontalen Erkrankung. Die Reaktion des Immunsystems und die bakteriellen Toxine zerstören das Parodont (Haffajee 1994), jedoch erzeugen nur vereinzelte Bakterien diesen Entzündungsprozess. Als Auslöser einer Parodontitis gelten allein oder in Kombination u. a. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Fusobacterium nucleatum* (F.n.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.) und *Prevotella intermedia* (P.i.), die alle mit einer fortschreitenden Parodontitis assoziiert sind (Bragd 1987, Kamma 1994, Slots 1986). Diese Studie zeigt, dass eine unterschiedliche Immunantwort gegen einige dieser parodontalen Antigene im Speichel im Vergleich der JIA-Patienten mit den Kontrollen existiert. Ein signifikant höherer Level an IgA-Antikörpern gegen P.i. und IgG-Antikörper gegen F.n. wurden im Speichel von JIA-Patienten gefunden. In einer Studie von Naito wurde bei Parodontitis-Patienten eine erhöhte Konzentration von IgG-Antikörpern gegen A.a. und F.n. gefunden (Naito 1984). Dies läßt vermuten, dass bei den untersuchten JIA-Patienten die Bakterien F.n. und P.i. an der Entstehung einer Parodontitis beteiligt sind. Zwar wurde in der vorliegenden Studie bei Kontrollprobanden auch vermehrt IgG gegen P.i. gefunden; allerdings konnten Naito et al. zeigen, dass dies sowohl bei Patienten mit als auch ohne Parodontitis gleichermaßen auftreten kann (Naito 1987).

A.a. herrscht besonders bei Patienten mit aggressiver Parodontitis vor, während P.g. eher bei einer chronischen Parodontitis zu finden ist (Genco 1985, Guentsch 2012). Genco 1985 konnten IgG, IgA und IgM gegen A.a.-Antigene u. a. im Serum und Gingivalfluid bei lokalisierter juveniler Parodontitis finden. In der vorliegenden Studie konnte in beiden Gruppen das Bakterium A.a. und P.g. nicht signifikant nachgewiesen werden, so dass bei den untersuchten JIA-Patienten die am stärksten für juvenile

Parodontitis verantwortlichen Keime A.a. und P.g. (Michalowicz 2000, Yuan 2001, Asikainen 1989) nicht mitverantwortlich für die Entstehung der hier vorhandenen Parodontitis bzw. dem Verlust an klinischen Zahnhalteapparat sind.

Das im Speichel vorhandene IgA stellt das erste Abwehrsystem der Mundhöhle dar (McNabb 1981). Immunglobuline neutralisieren bakterielle Noxen, Enzyme und Viren und agglutinieren Bakterien (Kilian 1988, McGhee 1994, Plagmann 1998). In der vorliegenden Studie lag ein signifikant erhöhter Level an IgA und IgG im Speichel der JIA-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe vor, demnach kam es bei JIA-Patienten zu einer verstärkten Abwehrreaktion auf vorherrschende Bakterien in der Mundhöhle. In der Studie von Lindström und Folke hatten Parodontitis-Patienten ebenfalls einen erhöhten Level an IgA im Speichel verglichen mit der Kontrollgruppe. Letztere hatte dagegen keine Anzeichen einer parodontalen Erkrankung (Lindström 1973).

Die unterschiedlichen Krankheitszustände der JIA-Patienten in Bezug auf Medikation sowie Dauer und Schwere der Erkrankung hatten keinen Einfluss auf den klinischen Attachmentverlust. Die Einnahme von Medikamenten könnte das Parodontitisrisiko beeinflussen, indem es u. a. den eigentlichen Erkrankungszustand der parodontalen Erkrankung maskiert. Beispielsweise hemmen TNF-α-Blocker die Zahnbettzerstörung und verringern den klinischen Attachmentverlust (Pers 2008). Zudem kann die parodontale Destruktion über eine Beeinflussung der Immunabwehr durch Methotrexat begünstigt werden (Yoshinari 1994). Durch die Einnahme von Cyclosporinen, Phenytoinen und diverser anderer Immunsuppressiva traten häufiger Hyperplasien der Gingiva auf (Bondon-Guitton 2012, Andrukhov 2010). Das erhöhte Risikopotential für Parodontitis bei den untersuchten JIA-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen ist aber in der vorliegenden Studie unabhängig von der Krankheitsdauer, Medikamenteneinnahme oder Schweregrad der Erkrankung.

4.3 Ernährungseinfluss

In der vorliegenden Studie nahmen die JIA-Patienten weniger Zink und Nahrung allgemein zu sich als die Kontrollen; allerdings konnten diese Ergebnisse nicht signifikant belegt werden. Bei anderen Studien konnten dagegen ungenügende Nahrungsmittelversorgung, Essstörungen und/oder Malabsorption von Nährstoffen bei JIA-Patienten beobachtet werden (Henderson 1991, Simon 2002, Shin 2010). In einer anderen

Untersuchung lag bei JIA-Patienten eine Unterernährung bis zu 16 % vor (Cleary 2004, Caetano 2009). Caetano et al. stellten bei JIA-Patienten ebenfalls eine niedrige Aufnahme von Mikronährstoffen wie Eisen, Zink und Vitamin A fest. Der Grund für die unzureichende Nahrungszufuhr könnten physikalische Schwierigkeiten sein wie z. B. Gelenkschwellungen an den Extremitäten und/oder Schmerzen im Kiefergelenk bei der Nahrungszerkleinerung (Harper 2000, Purdy 1996). JIA-Patienten nehmen außerdem oft an Diätprogrammen teil, um Symptome wie schmerzende Gelenke und Steifigkeit zu lindern (Haugen 1991). Allerdings stellten Caetano et al. fest, dass der Ernährungsstatus nicht von der Krankheitsaktivität beeinflusst wird. Die Folgen durch Ernährungsmangel können zum einen Wachstumsstörungen sowie ein verzögerter Verlauf der Pubertät sein (Purdy 1996, Simon 2002).

Im Mundbereich führen schlechtere physikalische Aktivität und eine Unterernährung mit Mangel an Makro- und Mikronährstoffen zu einem erhöhten Risiko an Parodontitis zu erkranken (Bawadi 2011, Enwonwu 1994, Enwonwu 1995). Durch Unterernährung wird die Immunantwort geschwächt, besonders die Akute-Phase-Protein-Funktion ist verringert (Enwonwu 1994, Enwonwu 1995). Spezifische Zellen des Immunsystems wie Zytokine, Phagozyten und sekretorische Antikörper werden nicht ausreichend hergestellt und sind in ihrer Funktion gehemmt (Enwonwu 1994, Enwonwu 1995, Enwonwu 2002). Zudem werden das Speichelvolumen und dessen Zusammensetzung durch Unterernährung beeinflusst (Enwonwu 1995). Allerdings konnte in der vorliegenden Studie kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Ernährungsstatus und einer Erkrankung an Parodontitis festgestellt werden.

4.4 Karies und JIA

Die unbehandelte JIA resultiert in Fehlstellungen und damit im Funktionsverlust von Gelenken. Im täglichen Leben sind Deformierungen der Hände für die Patienten besonders beeinträchtigend. Sie können in fortgeschrittenen Stadien u. a. die Mundhygiene der Patienten deutlich erschweren (Savioli 2004). Aber auch der Einfluss einer JIA auf die Kiefergelenke kann durch fortschreitende Immobilisierung des Unterkiefers zur Beeinträchtigung der Zahnpflege führen. Ob die allgemein eingeschränkte Mobilität bei JIA-Patienten eine schlechtere Fähigkeit zur Mundhygiene zur Folge hat und diese zu einer erhöhten Kariesprävalenz führt, ist umstritten. Eine schlechtere Mundgesund-

heit kann auch durch die komplexe Einnahme von Medikamenten über einen längeren Zeitraum bedingt sein. Zum Teil werden flüssige Medikamente eingenommen, welche Zucker enthalten können und damit als ständiges Substrat an den Zähnen vorbeigeführt wird (Welbury 2003, Walton 2000). Kinder mit einem zuckerhaltigen Medikament sind prädisponiert für die Entstehung von Karies (Maguire 1994). Zum anderen ist die heutige Medikation aggressiv, um schwerwiegende Gelenkveränderungen vorzubeugen und die Erkrankung einzudämmen. Als Medikamente dienen wie schon erwähnt Steroide, DMARD („disease modifying antirheumatic drugs“) sowie das Immunsupressivum Methotrexat (Lovell 2000). Einige JIA-Patienten nehmen oft kleine, häufige Mahlzeiten zwischendurch ein, demnach kommen sie öfter mit Zucker in Kontakt als Gesunde. Zudem werden an JIA erkrankte Kinder öfter mit Süßigkeiten beruhigt und belohnt (Tanchyk 1991). Dies lässt vermuten, dass JIA-Patienten ein erhöhtes Kariesrisiko aufweisen müssten.

Mit dem sogenannten DMFS/T-Index kann der Zerstörungsgrad der Zähne bzw. die Karieserfahrung des Patienten in einem vergleichbaren Wert ausgedrückt werden. In unserer Studie gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Karieserfahrung gemessen am DMFT- und DMFS-Index. Dieser war in der JIA-Gruppe und der Patientengruppe vergleichbar. Bei hohen Keimzahlen treten mehr kariöse Läsionen auf, die Anzahl an Strepptokokken korelliert mit der vorhandenen Anzahl an kariösen Stellen (Pollard 1992). Auch die ähnliche Keimzahl von Streptokokken und Laktobazillen im Speichel in beiden Gruppen deuten auf kein erhöhtes Kariesrisiko hin. Zudem konnte auch in der Laboruntersuchung im Speichel keine Antikörper gegen *Streptococcus mutans* signifikant nachgewiesen werden. Das bestätigt auch das Ergebnis des CRT-bacteria-Tests. Bei den Probanden lag demnach kein erhöhtes Kariesrisiko vor.

In der vorliegenden Studie scheint die leicht verringerte Speichelfließrate und die teilweise reduzierte Pufferkapazität keinen Einfluss auf die Anzahl an Streptokokken und Laktobazillen und damit auf das Kariesrisiko zu haben. Auch Walton et al. konnten eine reduzierte Speichelfließrate bei JIA-Patienten feststellen, ebenso Helenius et al. bei der Untersuchung von RA-Patienten (Walton 2002, Helenius 2005). Bei anderen Arbeitsgruppen konnte kein Unterschied zwischen der Speichelfließrate von JIA-Patienten und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Siamopoulo 1989, Leksell 2008). Häufig steht eine reduzierte Speichelfließrate und eine verringerte Pufferkapazität im Zusammenhang mit einem erhöhten Kariesbefund (Edgar 1995, Preethi

2010). Die Speichelfunktionen wie die Pufferung von Plaquesäuren, die Förderung von Remineralisation, Verdünnungseffekt bei Zuckeraufnahme und Hemmung des Wachstums kariogener Mikroorganismen sind bei reduzierter Speichelfließrate nur noch eingeschränkt möglich (Tenovuo 1998). Die Nahrungssäuren im Speichel und Plaquesäuren werden durch mehrere Puffersysteme wie z. B. Bicarbonate, Phosphate und einige Proteinsysteme reduziert (Hay 1995). Bei nicht ausreichenden Puffersystemen im Speichel können die von Bakterien produzierten Plaquesäuren den Zahnschmelz auflösen (Edgar 1995, Hay 1995). Entzündliche rheumatische Erkrankungen werden mit dem Sjögren-Syndrom und der verringerten Konzentration von Bikarbonaten im Speichel assoziiert (Helenius 2001). Als Konsequenz ist die Pufferkapazität des Speichels verringert und fördert damit die Schmelz- und Dentindemineralisation. Die Interaktion zwischen Speichelfließrate, Pufferkapazität, antimikrobieller Abwehr und Anzahl an Bakterien in der Mundhöhle beeinflusst die De- bzw. Remineralisation der Zahnoberflächen (Hicks 2003).

Der Plaque-Index war bei JIA-Patienten und Kontrollen ähnlich hoch. Dies weist demnach auf eine relativ gute Mundhygiene in beiden Gruppen hin. Die untersuchten JIA-Patienten hatten keine deformierten Hände und wiesen auch keine schweren Kiefergelenksbeschwerden auf, so dass die tägliche Mundhygiene problemlos durchgeführt werden konnte. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass in dieser Studie keine erhöhte Prävalenz für Karies vorliegt. In der Literatur wird ein erhöhtes Kariesrisiko bei JIA-Patienten kontrovers beschrieben, einige Studien berichten von einem signifikantem Kariesbefund (Welbury 2003, Walton 2002, Siamopoulou 1989, Savioli 2004, Zifer 1994, Storhaug1987), andere Arbeitsgruppen fanden keinen Unterschied zu den Kontrollgruppen heraus (Ahmed 2004, Leksell 2008). Bei erhöhten Kariesraten in einigen Studien wurde auch eine schlechtere Mundhygiene vorgefunden (Savioli 2004, Welbury 2003, Zifer 1994), die auf einer funktionellen Einschränkung der Gelenke der oberen Extremitäten begründet sein kann (Savioli 2004). Siamopoulou et al. stellten eine verringerte Konzentration an Kalzium, Phosphor, Kalium, Lysozymen und IgA im Speichel im Zusammenhang mit einer erhöhten Kariesrate fest (Siamopoulou 1989). Eine geringe Kariesindikation kann damit begründet werden, dass die Patienten schon früh in zahnärztlicher Betreuung waren, regelmäßig betreut werden bzw. zuckerfreie Medikamente einnehmen.

Es wird empfohlen, JIA-Patienten frühzeitig in einem Prophylaxeprogramm zu etablieren, um das Kariesrisiko von Anfang an gering zu halten (Waterhouse 2005, Barr 2008, Welbury 2003, Zifer 1994). Eltern sollten zudem durch den Zahnarzt über das mögliche Kariesrisiko aufgeklärt und beraten werden sowie ggf. angelernt werden, um die Mundhygiene selbst bei ihrem Kind durchzuführen (Savioli 2004). Eine Kariesprävention kann durch eine regelmäßige zahnärztliche Prophylaxe, eine zuckerarme Ernährung sowie die Anwendung von fluoridhaltigen Mitteln erfolgen, die das De- und Remineralisationsgleichgewicht wieder herstellen und die Struktur des Zahnschmelzes stärken (Edgar 1995, Featherstone 2000). Bei Patienten mit Hyposalivation kann der Speichelfluss durch Kaugummikauen angeregt werden (Ribelles Llop 2010). Weitere Vorteile sind zum Einen, dass sich der pH-Wert des Speichels reguliert und zum Anderen, dass sich die Keimzahl an Streptokokken im Speichel reduziert (Ribelles Llop 2010). Um stark erhöhte Keimzahlen zu reduzieren, stehen auch verschiedene Medikamente in Form von chlorhexidinhaltigen Spülungen, Gelen und Lacken zur Verfügung.

4.5 Kiefergelenk und JIA

Es ist ungewiss, was heutige Kiefergelenksbeschwerden bei Kindern für Folgen im Erwachsenenalter haben können, da sich die Symptomatik während des Wachstums bzw. mit zunehmendem Alter ändern kann (Pahkala 2000, Egermark 2001, Magnusson 2000). Die Daten zur Prävalenz einer Kiefergelenksbeteiligung bei JIA-Patienten variieren je nach Studie zwischen 54 % und 94 %, basierend auf Unterschieden in der angewendeten Diagnostik, der Therapie und der untersuchten Population (Twilt 2006, Küseler 2005, Savioli 2004, Jank 2003, Pearson 1996). In unserer Studie wiesen 33 % der JIA-Patienten zwei Symptome des CMD-Kurzbefundes nach Ahlers und Jakstat auf, was demnach auf eine CMD hindeutet. Diese Patienten wurden in der Rheumasprechstunde von Frau Dr. Landau betreut und bei Bedarf eine Kiefergelenkstherapie begonnen. Bei einigen Patienten war schon vor Studienbeginn wegen akuter Kiefergelenksbeschwerden eine Schienentherapie begonnen worden, was die relativ geringe Anzahl an CMD-Symptomen im Vergleich zu anderen Studien erklären könnte.

Zudem nahmen einige Patienten das Medikament MTX ein, das ebenfalls zu einer Verbesserung von Kiefergelenksbeschwerden beitragen kann. MTX minimiert die Kiefergelenksdestruktion und die kraniomandibuläre Dsymorphologie (Ince 1999). Im

Vergleich mit gesunden Kindern wird in der Literatur eine Prävalenz von 7 % bis 13 % für Kiefergelenkerkrankungen bei Kindern angegeben (Nielsen 1989, List 1999, Motegi 1992). Im Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen für JIA-Patienten kann man eine deutlich höhere Inzidenz von Kiefergelenkerkrankungen bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen als bei der Normalpopulation erkennen. In unserer Kontrollgruppe hatte kein Proband mehr als ein Kiefergelenks-Symptom, demnach liegt nach dem CMD-Kurzbefund auch keine CMD vor.

Die maximale Mundöffnungsweite wurde in vielen Studien nicht berücksichtigt. In der vorliegenden Studie war diese bei JIA-Patienten signifikant geringer als bei den Kontrollen. Die durchschnittliche Mundöffnungsweite der JIA-Patienten lag bei 43 mm und die der Kontrollgruppe bei 48,5 mm; Savioli et al. ermittelten Werte von 38,5 mm bzw. 47 mm (Savioli 2004). Die JIA-Patienten unserer Studie waren teilweise schon in kiefergelenkstherapeutischer Behandlung bei Frau Dr. Landau, so dass ein Zusammenhang mit der doch relativ großen durchschnittlichen Mundöffnungsweite hergestellt werden könnte. Die Mundöffnung kann außerdem stark vom Wachstum und der Entwicklungsrichtung der Schädelstrukturen abhängen, zudem wird sie sowohl von der Straffheit der ligamentären Gelenkstrukturen als auch vom Tonus der Kaumuskulatur beeinflusst. Aussagen über die absoluten Maßangaben der „normalen“ Öffnungsweite sind daher nur eingeschränkt zu treffen.

Durch Vergleiche mit der Literatur lässt sich demnach feststellen, dass Kinder mit einer rheumatischen Erkrankung häufiger zu Kiefergelenkserkrankungen neigen als solche ohne. Mit Fortdauer der Erkrankung steigt das Risiko für pathologische Kiefergelenksbefunde (Jank 2003, Pedersen 2001, Taylor 1993). Das Kiefergelenkköpfchen stellt das Wachstumszentrum dar und Entzündungen können schnell zu Störungen in der Proliferationszone führen. Funktions- und Wachstumsstörungen können entstehen, wenn nicht rechtzeitig eine Therapie begonnen wird (Kjellberg 1995, Stabrun 1988, Jank 2003). Als Folgen können dentoskeletalle morphologische Veränderungen wie z. B. Retrognathie, Mikrognathie und posteriore Rotation des Unterkiefers auftreten (Larheim 1981, Kjellberg 1995, Kjellberg 1998, Sidiropoulou-Chatzigianni 2001, Kitai 2002, Küseler 2005, Twilt 2006). Ist nur eine Seite des Kiefergelenks betroffen, kann dies zu asymmetrischem Unterkieferwachstum führen (Stabrun 1988). Funktionelle Veränderungen können durch eine schmerzbedingte Schonhaltung des Unterkiefers, welche zu einer Entlastung der Kiefergelenke führt, und aus einer entzündlich bedingten

Destruktion der Kiefergelenke resultieren. Die Schonhaltung des Unterkiefers führt zudem zur Hypotonie und Atrophie der für das Kiefergelenk relevanten Muskelgruppen sowie der perioralen Muskulatur (Larheim 1989, Kjellberg 1998). Durch diese Unterbeanspruchung der Kaumuskeln kommt es zu einer Wachstumshemmung des Unterkieferknochens (Larheim 1981, Kjellberg 1995, Kjellberg 1998).

Die letztgenannte sowie die vorliegende Studie zeigen, dass das Kiefergelenk regelmäßig kontrolliert werden sollte. Die Kiefergelenksdiagnostik sollte frühzeitig erfolgen (Taylor 1993, Twilt 2004, Küseler 2005), so dass früh erkannte Kiefergelenksbeschwerden durch eine schnelle Einleitung von konservativen therapeutischen Maßnahmen behandelt werden können. Die Kiefergelenkstherapie beinhaltet zum einen den Einsatz von gelenkorientierten Entlastungsschienen (Pedersen 1995), wodurch moderate Kiefergelenksbeschwerden ausheilen können. Bereits bestehende Veränderungen der Gesichtsmorphologie können häufig nur durch kombinierte kieferorthopädisch-kieferchirurgische Maßnahmen behandelt werden (Pedersen 1998). Eine standardisierte klinische Untersuchung von JIA-Patienten hinsichtlich einer möglichen Kiefergelenkbeteiligung sollte regelmäßig durch den behandelten Zahnarzt durchgeführt werden, zusätzlich ein entsprechendes Screening.

4.6 Schlussfolgerungen

Die in der Zielstellung aufgestellten Arbeitshypothesen zur Untersuchung des Einflusses der JIA auf die orale und parodontale Gesundheit sowie mikrobiologische Parameter und kraniomandibuläre Dysfunktionen können wie folgt beantwortet werden:

- Bei JIA-Patienten besteht ein erhöhter klinischer Verlust an Zahnhalteapparat.
- Einzelne bakterielle parodontale Pathogene können bei JIA-Patienten verstärkt auftreten.
- Die Ernährung hat keinen eindeutigen Einfluss auf die Parodontitis.
- Bei JIA-Patienten besteht kein erhöhtes Kariesrisiko.
- JIA-Patienten weisen häufiger Symptome einer kraniomandibulären Dysfunktion auf.

Allgemein kann man sagen, dass bei JIA-Patienten eine Tendenz zur schlechteren Mundgesundheit vorliegt, so dass dieser Personenkreis auch rechtzeitig vom behandelnden Zahnarzt auf eventuelle vorliegende Erkrankungen im Mundbereich untersucht werden sollte. Um die gewonnenen Untersuchungsergebnisse zu bestätigen und detaillierter zu beurteilen, sind weitere Studien mit größerem Patientenstamm notwendig.

5 Quellenverzeichnis

Ahlers M, Jakstat H, Fressmeyer W, et al. Vorschlag eines modernen Diagnoseschemas zur therapiespezifischen Erfassung von Anamnesen und Befunden bei CMD. 34. Jahrestagung der DGFDT 2001.

Ahlers M, Jakstat H. Klinische Funktionsanalyse. 3. Auflage, dentaConcept, Hamburg 2007.

Ahmed N, Bloch-Zupan A, Murray KJ, et al. Oral health of children with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2004;31:1639-1643.

Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. Int Dent J 1975;25:229-235.

Albandar JM. Juvenile periodontitis pattern of progression and relationship to clinical periodontal parameters. Community Dental Oral Epidemiol 1993;21:185-189.

Albers HM, Wessels JA, van der Straaten RJ, et al. Time to treatment as an important factor for the response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2009:61:46-51.

Albert ED, Scholz S. Juvenile arthritis: genetic update. Baillieres Clin Rheumatol 1998;12:209-218.

Alexander MB, Damoulis PD. The role of cytokines in the pathogenesis of periodontal disease. Curr Opin Periodontol 1994:39-53.

Alpigiani MG, Ravera G, Buzzanca C, et al. The use of n-3 fatty acids in chronic juvenile arthritis. Pediatr Med Chir 1996;18:387-390.

Andersson-Gare B. Juvenile arthritis - who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. Clin Exp Rheumatol 1999;17:367-374.

Andrukhov O, Matejka M, Rausch-Fan X. Effect of cyclosporin A on proliferation and differentiation of human periodontal ligament cells. Acta Odontol Scand 2010;68: 329-334.

Armitage G. Development of a classification system for periodontal disease and conditions. Ann Periodontol 1999;4:1-6.

Arowojolu MO, Dosumu EB, Akingbola TS. The Association between juvenile and Non-juvenile periodontitis, ABO Blood group and Haemoglobin A. Afr J Med and med Sc 2002;31:249-252.

Asikainen S. Occurrence of Aa and Spirochaetes in relation to age in localized juvenile periodontitis. J Periodontol 1989;57:573-543.

Axelsson P, Lindhe J. Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. J Clin Periodontol 1978;5:133-151.

Barr T, Carmichael NM, Sándor GK. Juvenile idiopathic arthritis: a chronic pediatric musculoskeletal condition with significant orofacial manifestations. J Can Dent Assoc 2008;74:813-821.

Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: A review. J Periodontol 2005;76:2066-2074.

Bauer J, Fartasch M, Schuler G, et al. Ulzerierende Stomatitis als klinischer Hinweis auf eine unerkannte Überdosierung von Methotrexat. Der Hautarzt 1999;50:670-673.

Bayraktar G, Kazancioglu R, Bozfakioglu S, et al. Stimulated salivary flow rate in chronic hemodialysis patients. Nephron 2002;91:210-214.

Bawadi HA, Khader YS, Haroun TF, et al. The association between periodontal disease, physical activity and healthy diet among adults in Jordan. J Periodontal Res 2011;46:74-81.

Berntson L, Andersson Gäre B, Fasth A, et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. J Rheumatol 2003;30:2275-2282.

Biyikoglu B, Buduneli N, Kardesler L, et al. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1b and PGE2 in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. Journal of Clinical Periodontology 2006;33:605-611.

Bloemendal E, de Vet HC, Bouter LM. The value of bitewing radiographs in epidemiological caries research: a systematic review of the literature. J Dent 2004;32:255-264.

Bondon-Guitton E, Bagheri H, Montastruc JL. Drug-induced gingival overgrowth: A study in the French Pharmacovigilance Database. J Clin Periodontol 2012;39:513-518.

Boros C, Whitehead B. Juvenile idiopathic arthritis. Aust Fam Physician 2010; 39:630-636.

Bozkurt FY, Yetkin A Z, Berker E, et al. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A preliminary report. Cytokines 2006;35:180-185.

Bragd L, Dahlén G, Wikström M, et al. The capability of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Bacteroides gingivalis and Bacteroides intermedius to indicate progressive periodontitis; a retrospective study. J Clin Periodontol 1987;14:95-99.

Bumann A, Lotzmann U. Manuelle Funktionsanalyse. In: (Hrsg.) Funktionsdiagnostik und Therapieprinzipien. Farbatlanten der Zahnmedizin, Thieme Stuttgart 2000; Band 12: 53-119.

Caetano MC, Ortiz TT, Terreri MT, et al. Inadequate dietary intake of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. J Pediatr (Rio J). 2009;85:509-515.

Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. Gerodontology 2003;20:64-77.

Chambers MS, Tomsett KL, Artopoulou II, et al. Salivary flow rates measured during radiation therapy in head and neck cancer patients: a pilot study assessing salivary sediment formation. J Prosthet Dent 2008;100:142-146.

Chaudhari AU, Byakod GN, Waghmare PF, et al. Correlation of levels of interleukin-1β in gingival crevicular fluid to the clinical parameters of chronic periodontitis. J Contemp Dent Pract 2011;12:52-59.

Chaudhary LR, Spelsberg TC, Riggs BL. Production of various cytokines by normal human osteoblast-like cells in response to interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha: Lack of regulation by 17 beta-estradiol. Endocrinology 1992;130: 2528-2534.

Chaves ES, Caffesse RG, Morrison EC, et al. Diagnostic discrimination of bleeding on probing during maintenance periodontal therapy. Am J Dent 1990;3:167-170.

Cleary AG, Lancaster GA, Annan F, et al. Nutritional impairment in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2004;43:1569-1573.

Cunning DM, Lipke N, Wax MK. Significance of unilateral submandibular gland excision on salivary flow in noncancer patients. Laryngoscope 1998;108:812-815.

Dawes C, Macpherson LMD: Effect of nine different chewing-gums and lozenges on salivary flow rate and pH. Caries Res 1992;26:176.

Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. J Dent Res 1987;66:648-653.

De Benedetti F, Ravelli A, Martini A. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 1997;9:428-433.

Detert J, Pischon N, Burmester GR, et al. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. Arthritis Res Ther 2010;12:218.

Dewhirst FE, Ago JM, Peros WJ, et al. Synergism between parathyroid hormone and interleukin 1 in stimulating bone resorption in organ culture. J Bone Miner Res 1987;2:127-134.

Dongari-Bagtzoglou AL, Ebersole JL. Gingival fibroblast cytokine profiles in Actino-bacillus actinomycetemcomitans associated periodontitis. J Periodontol 1996; 67:871-878.

Dworkin SF and LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: Review, criteria, examinations and specifications, critiq-ue. J Cranio-mandib Disord 1992;6:301-355.

Edgar WM, Higham SM. Role of saliva in caries models. Adv Dent Res 1995;9:235-238.

Egermark I, Carlsson GE, Magnusson T. A 20-year longitudinal study of subjective symptoms of temporomandibular disorders from childhood to adulthood. Acta Odontol Scand 2001;59:40-48.

Elias JA, Gustilo K, Baeder W, et al. Synergistic stimulation of fibroblast prostaglandin production by recombinant interleukin 1 and tumor necrosis factor. J Immunol 1987;138:3812-3916.

Engstrom AL, Wanman A, Johansson A, et al. Juvenile arthritis and development of symptoms of temporomandibular disorders: A 15-year prospective cohort study. Orofac Pain 2007;21:120-126.

Enwonwu CO. Cellular and molecular effects of malnutrition and their relevance to periodontal disease. J Clin Periodontol 1994;21:643.

Enwonwu CO. Interface of malnutrition and periodontal diseases. Am J Clin Nutr 1995; 61:430-436.

Enwonwu CO, Phillips RS, Falkler WA Jr.Nutrition and oral infectious diseases: state of the science. Compend Contin Educ Dent 2002;23:431-434,436,438.

Featherstone JD. The science and practice of caries prevention. J Am Dent Assoc 2000;131:887-899.

Ferreira RA, Silva CH, Silva DA, et al. Is measurement of IgM and IgA rheumatoid factors (RF) in juvenile rheumatoid arthritis clinically useful? Rheumatol Int 2007;27:345-349.

Figueredo CM, Martinez GL, Koury JC, et al. Serum Levels of Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids in Patients with Periodontal Disease. J Periodontol. 2012 Jul 6.

Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. Arthritis Rheum 2004;50:1286-1295.

Fredman G, Oh SF, Ayilavarapu S, et al. Impaired phagocytosis in localized aggressive periodontitis: Rescue by Resolvin E1. PLoS One 2011;6:24422.

Fu E, Nieh S. Histometric analysis of cell populations in gingiva with bleeding on probing by immunohistochemistry. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 1993;52:355-362.

Ganser G, Minden K. Oligoartikuläre Verlaufsform. In: Pädiatrische Rheumatologie von Wagner und Dannecker 2007;5:194-210.

Gäre BA, Fasth A. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in southwestern Sweden: a 5-year prospective population study. Pediatrics 1992;90:950-958.

Gattorno M, Chicha L, Gregorio A, et al. Distinct expression pattern of IFN-alpha and TNF-alpha in juvenile idiopathic arthritis synovial tissue. Rheumatology (Oxford) 2007;46:657-656.

Gattorno M, Gerloni V, Morando A, et al. Synovial membrane expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor 1 in juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2002;29:1774-1779.

Gattorno M, Prigione I, Morandi F, et al. Phenotypic and functional characterisation of CCR7+ and CCR7- CD4+ memory T cells homing to the joints in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Res Ther 2005;7:256–267.

Genco RJ, Zambon JJ, Murray PA. Serum and gingival fluid antibodies as adjuncts in the diagnosis of Actinobacillus actinomycetemcomitans-associated periodontal disease. J Periodontol 1985;56:41-50.

Gerber NJ, Sauvain MJ . Juvenile chronic arthritis: therapeutic strategy 1990.Schweiz Med Wochenschr 1991;121:598-604.

Geusens P, Wouters C, Nijs J, et al. Long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A 12-month, double-blind, controlled study. Arthritis Rheum 1994;37:824-829.

Gibbs CH, Hirschfeld JW, Lee JG, et al. Description and clinical evaluation of a new computerized periodontal probe - the Florida probe. J Clin Periodontol 1988;15: 137-144.

Greenstein G. The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal disease. A literature review. J Periodontol 1984;55:684-688.

Gualano B, Pinto AL, Perondi MB, et al. Therapeutic effects of exercise training in patients with pediatric rheumatic diseases. Rev Bras Reumatol 2011;51:490-496.

Guentsch A, Hiese I, Puklo M, et al. Variables of host response in saliva of patients with periodontitis: A pilot study. Quintessence Int 2012;43:104-114.

Guggenheimer J, Moore, PA. Xerostomia: Etiology, recognation and treatment. J Am Dent Assoc 2003;134:61-69.

Gustafsson BE, Quensel CE, Lanke LS, et al. The Vipeholm dental caries study; the effect of different levels of carbohydrate intake on caries activity in 436 individuals observed for five years. Acta Odontol Scand 1954;11:232-264.

Haffajee AD, Socransky SS, Ebersole JL, et al. Clinical, microbiological and immunological features associated with the treatment of active periodontosis lesions. J Clin Periodontol 1984;11:600-618.

Hägewald S, Jancke M, Steinrücke M, et al. Secretions and IgA levels of glandwise collected saliva in rapidly progressive periodontitis. Eur J Oral Sci 1995;103:23.

Hamada S, Slade HD. Biology, immunology, and cariogenicity of Streptococcus mutans. Microbiol Rev 1980;44:331-384.

Harper RP, Brown CM, Triplett MM, et al. Masticatory function in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Pediatr Dent 2000;22:200-206.

Haugen M, Kjeldsen-Kragh J, Nordvåg BY, et al. Diet and disease symptoms in rheumatic diseases - results of a questionnaire based survey. Clin Rheumatol 1991;10:401-407.

Havemose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K, et al. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. J Periodontol 2006;77:280-288.

Hay DI. Salivary factors in caries models. Adv Dent Res 1995;9:239-243.

Hayashi H, Satoi K, Sato-Mito N, Kaburagi T, et al. Nutritional status in relation to adipokines and oxidative stress is associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Nutrition 2012;28:1109-1114.

Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. Biochem J 1990;265:621-636.

Helenius LM, Hietanen JH, Helenius I, et al. Focal sialadenitis in patients with ankylosing spondylitis and spondyloarthropathy: a comparison with patients with rheumatoid arthritis or mixed connective tissue disease. Ann Rheum Dis 2001;60:744-749.

Helenius LM, Meurman JH, Helenius I, et al. Oral and salivary parameters in patients with rheumatic diseases. Acta Odontol Scand 2005;63:284-293.

Helkimo, M. Studies on function and dysfunction of the masticatory system. II. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state. Swedish Dental Journal 1974;67:101-121.

Hellwig, E, Klimek, J und Attin, In: Einführung in die Zahnerhaltung. 2. Aufl., Urban und Fischer, München, Jena 1999; 18:330/17:322/3:31-33,67-69/2:20.

Henderson CJ, Lovell DJ. Nutritional aspects of juvenile rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1991;17:403-413.

Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). J Clin Pediatr Dent 2003;28:47-52.

Hinks A, Barton A, John S, et al. Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population: further support that PTPN22 is an autoimmunity gene. Arthritis Rheum 2005;52:1694-1699.

Hopcraft MS, Morgan MV. Comparison of radiographic and clinical diagnosis of approximal and occlusal dental caries in a young adult population. Community Dent Oral Epidemiol 2005;33:212-218.

Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum. Dis 2004;63:1638-1644.

Imfeld T, Lutz F. Intraplaque acid formation assessed in vivo in children and young adults. Pediatr Dent 1980;2:87-93.

Imfeld TN. Identification of low caries risk dietary components. Monogr Oral Sci 1983; 11:1-198.

Ince DO, Ince A, Moore TL. The effect of methotrexate on the temporomandibular joint in polyarticular juvenile rheumatoid arthritis patients. J Clin Rheumatol 1999;5:320-325.

Jank S, Schröder D, Haase S, et al. Kiefergelenkbeteiligung und Blutwerte bei juvenilen Patienten mit rheumatischen Erkrankungen. Mund Kiefer Gesichtschir 2003;7:214-219.

Jarvis JN, Jiang K, Petty HR, et al. Neutrophils: The forgotten cell in JIA disease pathogenesis. Pediatr Rheumatol Online J 2007;5:13.

Jarvis JN, Petty HR, Tang Y, et al. Evidence for chronic, peripheral activation of neutrophils in polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2006;8:154.

Jensen B, Bratthall D. A new method for the estimation of mutans streptococci in human saliva. J Dent Res 1989;68:468-471.

John A, Lauerwald A, John V, et al. The Produktion of salvia of patients with juvenile chronic arthritis (JCA). Acta Univ Carol 1994;87:9.

Jordan A, McDonagh JE. Juvenile idiopathic arthritis: the paediatric perspective. Pediatr Radiol 2006;36:734-742.

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

Kalantzis A, Marshman Z, Falconer DT, et al. Oral effects of low-dose methotrexate treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;100:52-62.

Kamma JJ, Nakou M, Manti FA. Microbiota of rapidly progressive periodontitis lesions in association with clinical parameters. J Periodontol 1994;65:1073-1078.

Kanaparthy R, Kanaparthy A, Mahendra M. C-reactive protein as a marker of periodontal disease. Gen Dent 2012;60:1-5.

Keyes PH. Recent advances in dental carious research. Bacteriology. Bacteriological findings and biological implications. Int Dent J 1962;12:443-464.

Kiessling U, Köring E, Listing J, et al. Incidence and prevalence of juvenile chronic arthritis in East Berlin 1980-88. J Rheumatol 1998;25:1837-1843.

Kilian M, Mestecky J, Russell MW. Defense mechanisms involving Fc-dependent functions of immunoglobulin A and their subversion by bacterial immunoglobulin A proteases. Microbiol Rev 1988;52:296-303.

Kitai N, Kreiborg S, Bakke M, et al. Three-dimensional magnetic resonance image of the mandible and masticatory muscles in a case of juvenile chronic arthritis treated with the Herbst appliance. Angle Orthod 2002;72:81-87.

Kitsis E, Weissmann G. The role of the neutrophil in rheumatoid arthritis. Clin Orthop Relat Res 1991;265:63-72.

Kjellberg H, Fasth A, Kiliaridis S, et al. Craniofacial structure in children with juvenile chronic arthritis (JCA) compared with healthy children with ideal or postnormal occlusion. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1995;107:67-78.

Kjellberg H. Craniofacial growth in juvenile chronic arthritis. Acta Odontol Scand 1998;56:360-365.

Klein H, Palmer C: Studies on dental caries. Pub Hlth Rep. 1938;53,1353-1364.

Klein H. The family and dental disease. IV. Dental disease (DMF) experience in parents and offspring. J Am Med Assoc 1946; 33:735-737.

Kneist S, Heinrich-Weltzien R, Fischer T, et al. Handelsübliche Speicheltests zum Mutans-Nachweis – Übersicht und Effizienzbewertung. Quintessenz 1999;20:33-43.

Kneist S. Begleitphänomene in der mikrobiologischen Speicheldiagnostik. Oralprophylaxe 1998;20:208-217.

König KG, Mühlemann HR. The cariogenicity of refined and unrefined sugar in animal experiments. Arch Oral Biol 1967;12:1297-1298.

König KG. Karies und Parodontopathien. Thieme, Stuttgart 1987.

Krasse B. Die Quintessenz des Kariesrisikos. Quintessenz, Berlin. 1986.

Kremer JM. n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. Am J Clin Nutr 2000;71: 349-351.

Kronauer E, Borsa G, Lang NP. Prevalence of incipient juvenile periodontitis at age 16 years in Switzerland. J Clin Periodontol 1986;13:103-108.

Kurita-Ochiai T, Ochiai K. Immunosupressive factor from Actinobacillus actinomycetemcomitans down regulates cytokine production. Infection and immunity 1996; 64:4-5.

Küseler A, Pedersen TK, Gelineck J, et al. A two year followup study of enhanced magnetic resonance imaging and clinical examination of the temporomandibular joint in children with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2005;32:162-169.

Kutukculer N, Caglayan S, Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF-alpha, IL-1alpha, IL-6) and T-cell-derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: Correlations with clinical and laboratory parameters. Clin Rheumatol 1998;17:288-292.

Lang NP, Adler R, Joss A, et al. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. J Clin Periodontol 1990;17:714-721.

Larheim TA, Haanaes HR. Micrognathia, temporomandibular joint changes and dental occlusion in juvenile rheumatoid arthritis of adolescents and adults. Scand J Dent Res 1981;89:329-338.

Larheim TA, Bjørnland T. Arthrographic findings in the temporomandibular joint in patients with rheumatic disease. J Oral Maxillofac Surg 1989;47:780-784.

Larmas M. A new dipslide technique for counting of salivary lactobacilli. Proc Finn Dent Soc 1975;71:31-35.

Leksell E, Ernberg M, Magnusson B, et al. Intraoral condition in children with juvenile idiopathic arthritis compared to controls. Int J Paediatr Dent 2008;18:423-433.

Lindström F, Folke L. Salivary IgA in periodontal disease. Acta Odont. Scand 1973;31:31-34.

List T, Wahlund K, Wenneberg B, et al. TMD in children and adolescents: prevalence of pain, gender differences, and perceived treatment need. J Orofac Pain 1999;13:9-20.

Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. J Clin Periodontol. 1986;13:418-430.

Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and Severity. Acta Odontol Scand 1963;21:533-551.

Löe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. J Periodontol 1965;36: 177-187.

Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index system. J Periodontol 1967;38:610-616.

Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;342:763-769.

Madson K, Moore T, Lawrence J, et al. Cytokine levels in serum and synovial fluid of patients with juvenile rheumatoid arthritis. Journal of Rheumatology 1994;21: 2359–2363.

Magnusson I, Fuller WW, Heins PJ, et al. Correlation between electronic and visual readings of pocket depths with a newly developed constant force probe. J Clin Periodontol 1988;15:180-184.

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

Maguire A, Rugg-Gunn AJ. Consumption of prescribed and over-the-counter (OTC) liquid oral medicines (LOMs) in Great Britain and the northern region of England, with special regard to sugar content. Public Health 1994;108:121-130.

Maldupa I, Brinkmane A, Mihailova A. Comparative analysis of CRT Buffer, GC saliva check buffer tests and laboratory titration to evaluate saliva buffering capacity. Stomatologija 2011;13:55-61.

Mancini G, Carbonara A, Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochem. 1965;2:235-254.

Mangge H, Schauenstein K. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis (JRA). Cytokine 1998;10:471-480.

Martini G, Zulian F, Calabrese F, et al. CXCR3/CXCL10 expression in the synovium of children with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Res Ther 2005;7:241–249.

Massa M, Mazzoli F, Pignatti P, et al. Proinflammatory responses to self HLA epitopes are triggered by molecular mimicry to Epstein-Barr virus proteins in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2002;46:2721-2729.

McGhee JR, Kiyono H. Effective mucosal immunity. Current concepts for vaccine delivery and immune response analysis. Int J Technol Assess Health Care 1994;10:93-106.

McNabb PC, Tomasi TB. Host defense mechanisms at mucosal surfaces. Annu Rev Microbiol 1981;35:477-496.

Meikle MC, Atkinson SJ, Ward RV, et al. Gingival fibroblasts degrade type I collagen films when stimulated with tumor necrosis factor and interleukin 1: evidence that breakdown is mediated by metalloproteinases. J Periodontal Res 1989;24:207-213.

Mercado F, Marshall R, Barthold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. J Clin Periodontol 2003; 30:761-772.

Mercado F, Marshall R, Klestov A, et al. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. J Periodontol 2001; 72:779-787.

Mercado F, Marshall R, Klestov A, et al. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease. J Clin Periodontol 2000; 27:267-272.

Meyle J, Gonzáles JR. Influences of systemic diseases on periodontitis in children and adolescents. Periodontol 2000. 2001;26:92-112.

Michalowicz BS, Ronderos M, Camara-Silva R, et al. Human herpesviruses and porphyromonas gingivalis are associated with juvenile periodontitis. J Periodontol 2000;71:981-988.

Minden K, Frosch M, Roth J, et al. Pädiatrische Rheumatologie von Wagner und Dannecker 2007;5:175-262.

Miranda LA, Braga F, Fischer RG, et al. Changes in periodontal and rheumatological conditions after 2 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. J Periodontol 2006;77:1695-1700.

Miranda LA, Fischer RG, Sztajnbok FR, et al. Periodontal conditions in patients wtih juvenile idiopathic arthritis. J Clin Periodontol 2003;30:969-974.

Mizuno N, Niitani M, Shiba H, et al. Proteome analysis of proteins related to aggressive periodontitis combined with neutrophil chemotaxis dysfunction. J Clin Periodontol 2011;38:310-317.

Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: A ten-year retrospective study. Clin Exp Rheumatol 1998;16:99-101.

Moen K, Brun JG, Madland TM, et al. Clin Diagn Lab Immunol 2003;10:1043-1050.

Moll K, Moll M. Anatomie - Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog 1. 1995;14:250-251.

Mori M, Takei S, Imagawa T, et al. Safety and efficacy of long-term etanercept in the treatment of methotrexate-refractory polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis in Japan. Mod Rheumatol 2012;22:720-726.

Motegi E, Miyazaki H, Ogura I, et al. An orthodontic study of temporomandibular joint disorders. Part 1: Epidemiological research in Japanese 6-18 year olds. Angle Orthod 1992;62:249-256.

Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P, et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA-Alleles. Arthritis Rheum 1999;42:1843-1853.

Nahar SG, Hossain MA, Howlader MB, et al. Oral health status of disabled children. Bangladesh Med Res Counc Bull 2010;36:61-63.

Naito Y, Okuda K, Takazoe I. Immunoglobulin G response to subgingival gram-negative bacteria in human subjects. Infect Immun 1984;45:47-51.

Naito Y, Okuda K, Takazoe I. Detection of specific antibody in adult human periodontitis sera to surface antigens of Bacteroides gingivalis. Infect Immun 1987;55:832-834.

Nielsen L, Melsen B, Terp S. Prevalence, interrelation, and severity of signs of dysfunction from masticatory system in 14-16-year-old Danish children. Community Dent Oral Epidemiol 1989;17:91-96.

Nitschke I, Kaschke I. Zahnmedizinische Betreuung von Pflegebedürftigen und Menschen mit Behinderungen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2011;54:1073-1082.

Norling LV, Perretti M. The role of omega-3 derived resolvins in arthritis. Curr Opin Pharmacol. 2013 Feb 21. pii: S1471-4892(13)00018-0. doi: 10.1016/j.coph. 2013.02.003.

Norrdin RW, Jee WS, High WB. The role of prostaglandins in bone in vivo. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1990;41:139-149.

Oğuz F, Akdeniz C, Unüvar E, et al. Parvovirus B19 in the acute arthropathies and juvenile rheumatoid arthritis. J Paediatr Child Health 2002;38:358-362.

Orland FJ, Blayney JR, Harrison RW, et al. Experimental caries in germfree rats inoculated with enterococci. J Am Dent Assoc 1955;50:259-272.

Orland FJ, Blayney JR, Harrison RW, et al. Use of the germfree animal technic in the study of experimental dental caries. I. Basic observations on rats reared free of all microorganisms. J Dent Res 1954;33:147-174.

Osborn J, Stoltenberg J, Huso B, et al. Comparison of measurement variability using a standard and constant force periodontal probe. J Periodontol 1990;61:497-503.

Osborn JB, Stoltenberg JL, Huso BA, et al. Comparison of measurement variability in subjects with moderate periodontitis using a conventional and constant force periodontal probe. J Periodontol 1992;63:283-289.

Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. J Periodontal Res 1991;26:230-242.

Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Lab Invest 1976;33:235-249.

Pahkala RH, Laine-Alava MT. Changes in TMD signs and in mandibular movements from 10 to 15 years of age in relation to articulatory speech disorders. Acta Odontol Scand 2000;58:272-278.

Pearson MH, Rönning O. Lesions of the mandibular condyle in juvenile chronic arthritis. Br J Orthod 1996;23:49-56.

Pedersen TK, Gronhoj J, Melsen B, et al. Condylar condition and mandibular growth during early functional treatment of children with juvenile chronic arthritis. Eur J Orthod 1995;17:385-394.

Pedersen TK, Jensen JJ, Melsen B, et al. Resorption of the temporomandibular condylar bone according to subtypes of juvenile chronic arthritis. J Rheumatol 2001;28:2109-2115.

Pedersen TK. Clinical aspects of orthodontic treatment for children with juvenile chronic arthritis. Acta Odontol Scand 1998;56:366-368.

Pepelassi E, Nicopoulou-Karayianni K, Archontopoulou A, et al. The relationship between osteoporosis and periodontitis in women aged 45-70 years. Oral Dis 2011 Nov 19.

Perilloux BC, Shetty AK, Leiva LE, et al. Antinuclear antibody (ANA) and ANA profile tests in children with autoimmune disorders: a retrospective study. Clin Rheumatol 2000;19:200-203.

Pers JO, Saraux A, Pierre R, et al. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. J Periodontol 2008;79:1645-1651.

Peterson LS, Mason T, Nelson AM, et al. Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960–1993. Is the epidemiology changing? Arthritis Rheum 1996;39: 1385-1390.

Pischon N, Pischon T, Gülmez E, et al. Periodontal disease in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2010;69:34-38.

Pischon N, Pischon T, Kröger J, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. J Periodontol 2008; 79:979-986.

Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, et al. Obesity, Inflammation, and Periodontal Disease. J Dent Res 2007; 86:400-409.

Plagmann HC. Ätiologie der entzündlichen Parodontalerkrankungen, Gingivitis und Parodontitis. In: Lehrbuch der Parodontologie 1998;3:39-79.

Pollard MA, Curzon ME. Dental health and salivary Streptococcus mutans levels in a group of children with heart defects. Int J Paediatr Dent 1992;2:81-85.

Postepski J, Opoka-Winiarska V, Kozioł-Montewka M, et al. Role of mycoplasma pneumoniae infection in aetiopathogenesis of juvenile idiopatic arthritis. Med Wieku Rozwoj 2003;7:271-277.

Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. Curr Opin Rheumatol 2004;16:588-594.

Preethi BP, Reshma D, Anand P. Evaluation of Flow Rate, pH, Buffering Capacity, Calcium, Total Proteins and Total Antioxidant Capacity Levels of Saliva in Caries Free and Caries Active Children: An In Vivo Study. Indian J Clin Biochem 2010;25:425-428.

Prieur AM, Le Gall E, Karman F, et al. Epidemiologic survey of juvenile chronic arthritis in France. Comparison of data obtained from two different regions. Clin Exp Rheumatol 1987;5:217-223.

Purdy KS, Dwyer JT, Holland M, et al. You are what you eat: Healthy food choices, nutrition, and the child with juvenile rheumatoid arthritis. Pediatr Nurs 1996;22: 391-398.

Ranadheer E, Nayak UA, Reddy NV, et al. The relationship between salivary IgA levels and dental caries in children. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2011;29:106-112.

Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet 2007;369:767-778.

Reeves AF, Rees JM, Schiff M, et al. Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescents in the United States. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:894-899.

Reichert S, Machulla H, Fuchs C, et al. Is there a relationship between juvenile idiopathic arthritis and periodontitis? J Clin Periodontol 2006; 33:317-323.

Reynolds JJ, Meikle MC. The functional balance of metalloproteinases and inhibitors in tissue degradation: Relevance to oral pathologies. J R Coll Surg Edinb 1997;42:154-160.

Reynolds JJ. Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: A functional balance in tissue degradation. Oral Dis 1996;2:70-76.

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

Ribelles Llop M, Guinot Jimeno F, Mayné Acién R, et al. Effects of xylitol chewing gum on salivary flow rate, pH, buffering capacity and presence of Streptococcus mutans in saliva. Eur J Paediatr Dent 2010;11:9-14.

Robati M, Ranjbari A, Ghafourian Boroujerdnia M, et al. Detection of IL-4, IL-6 and IL-12 serum levels in generalized aggressive periodontitis. Iran J Immunol 2011;8:170-175.

Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. Arthritis Rheum 2004;50:2191-2201.

Ruprecht CR, Gattorno M, Ferlito F, et al. Coexpression of CD25 and CD27 identifies FoxP3+ regulatory T cells in inflamed synovia. J Exp Med 2005;201:1793-1803.

Russell SL, Psoter WJ, Jean-Charles G, et al. Protein-energy malnutrition during early childhood and periodontal disease in the permanent dentition of Haitian adolescents aged 12-19 years: a retrospective cohort study. Int J Paediatr Dent 2010;20:222-229.

Rusu TE, Murgu A, Moraru E, et al. Osteopenia in children with juvenile idiopathic arthritis. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2008;112:88-93.

Sadeghi R. Prevalence of aggressive periodontitis in 15-18 year old school-children in Tehran, Iran. Community Dent Health 2010;27:57-59.

Sánchez GA, Miozza V, Delgado A, et al. Determination of salivary levels of mucin and amylase in chronic periodontitis patients. J Periodontal Res 2011;46:221-227.

Savioli C, Silva CA, Ching LH, et al. Dental and facial characteristics of patients with juvenile idiopathic arthritis. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 2004;59:93-98.

Sawyer DR, Nwoku AL.Malnutrition and the oral health of children in Ogbomosho, Nigeria. ASDC J Dent Child 1985;52:141-145.

Saxby MS. Juvenile periodontitis: an epidemiological study in the west Midlands of the United Kingdom. J Clin Periodontol 1987;14:594-598.

Saxén L, Nevanlinna HR. Autosomal recessive inheritance of juvenile periodontitis: test of a hypothesis. Clin Genet 1984;25:332-335.

Saygun I, Nizam N, Keskiner I, et al. Salivary infectious agents and periodontal disease status. J Periodontal Res 2011;46:235-239.

Scott DA, Krauss J. Neutrophils in periodontal inflammation. Front Oral Biol 2012; 15:56-83.

Seemann R, Hägewald SJ, Sztankay V, et al. Levels of parotid and submandibular/ sublingual salivary immunoglobulin A in response to experimental gingivitis in humans. Clin Oral Investig 2004;8:233-237.

Seitz M. Molecular and cellular effects of methotrexate. Curr Opin Rheumatol 1999; 11:226–232.

Shaddox LM, Wiedey J, Calderon NL,et al. Local inflammatory markers and systemic endotoxin in aggressive periodontitis. J Dent Res 2011;90:1140-1144.

Sheiham A. Sugars and dental decay. Lancet 1983;1:282-284.

Shin ST, Yu HH, Wang LC, Lee JH, et al. Nutritional status and clinical characteristics in children with juvenile rheumatoid arthritis. J Microbiol Immunol Infect 2010;43:93-98.

Shingu M, Nagai Y, Isayama T, et al. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells. Clin Exp Immunol 1993;94:145-149.

Siamopoulou A, Mavridis A, Vasakos S, et al. Sialochemistry in juvenile chronic arthritis. Br J Rheumatol 1989;28:383-385.

Sidiropoulou-Chatzigianni S, Papadopoulos MA, et al. Dentoskeletal morphology in children with juvenile idiopathic arthritis compared with healthy children. J Orthod 2008;28:53-58.

Siedek V, Zengel P, Berghaus A. Causes and diagnostics of chronic xerostomia. MMW Fortschr Med 2008;150:27-30.

Sieper J, Braun J, Döring E, Wu P, et al. Aetiological role of bacteria associated with reactive arthritis in pauciarticular juvenile chronic arthritis. Ann Rheum Dis 1992;51:1208-1214.

Silness, J., Löe, H., Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta Odontol Scand 1964;22:112-135.

Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al. Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Investigator Group. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2005;352:1655-1666.

Simon D. Puberty in chronically diseased patients. Horm Res 2002;57:53-56.

Sjöström L, Laurell L, Hugoson, A, et al. Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis. Community Dent Oral Epidemiol 1989;17:234-236.

Slots J, Bragd L, Wikström M, et al. The occurrence of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Bacteroides gingivalis and Bacteroides intermedius in destructive periodontal disease in adults. J Clin Periodontol 1986;13:570-577.

Slots J, Genco R. Black-pigmented Bacteroides species, Capnocytophaga species, and Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease: virulence factors in colonization, survival, and tissue destruction. J Dent Res 1984;63:412-421.

Sreebny LM, Banoczy J, Baum BJ. Saliva: Its role in health and disease. Int Dent J 1992;42: 287-304.

Stabrun AE, Larheim TA, Hoyeraal HM, et al. Reduced mandibular dimensions and asymmetry in juvenile rheumatoid arthritis. Pathogenetic factors. Arthritis Rheum 1988;31:602-611.

Stastny P, Gao XJ, Fernandez-Viña M. Immunogenetics of rheumatoid arthritis and juvenile arthritis. Recenti Prog Med 1991;82:409-416.

Staudte H, Kranz S, Völpel A, et al. Comparison of nutrient intake between patients with periodontitis and healthy subjects. Quintessence Int 2012;43:907-916.

Stephan RM Effects of different types of human foods on dental health in experimental animals. J Dent Res 1966;45:1551-1561.

Still GF. On a form of chronic joint disease in children. Med Chir Trans 1897;80:47-60.9.

Storhaug K, Holst D. Caries experience of disabled school-age children. Community Dent Oral Epidemiol 1987;15:144-149.

Strano CG, Polito C, Alessio M, Servodio Iammarrone C, Di Toro A, Todisco N, Marotta A. Nutritional status in active juvenile chronic arthritis not treated with steroids. Acta Paediatr 1995;84:1010-1013.

Tanchyk AP. Dental considerations for the patient with juvenile rheumatoid arthritis. Gen Dent 1991;39:330-332.

Taylor DB, Babyn P, Blaser S, et al. MR evaluation of the temporomandibular joint in juvenile rheumatoid arthritis. J Comput Assist Tomogr 1993;17:449-454.

Tenovuo J. Antimicrobial function of human saliva--how important is it for oral health? Acta Odontol Scand 1998;56:250-256.

Tervonen T, Karjalainen K. Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. Journal of Clinical Periodontology 1997; 24:505-510.

Thé J, Ebersole JL, Rheumatoid factor distribution in periodontal disease. J Clin Immunol 1991;11:132-142.

Thomopoulos C, Tsioufis C, Soldatos N, et al. Periodontitis and coronary artery disease: a questioned association between periodontal and vascular plaques. Am J Cardiovasc Dis 2011;1:76-83.

Thomson W, Donn R. Juvenile idiopathic arthritis genetics - what's new? What's next? Arthritis Res 2002;4:302-306.

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

Tsai CC, McArthur WP, Baehni PC, et al. Serum neutralizing activity against Actinobacillus actinomycetemcomitans leukotoxin in juvenile periodontitis. J Clin Periodontol 1981;8:338-348.

Tsai CC, McArthur WP, Baehni PC, et al. Extraction and partial characterization of a leukotoxin from a plaque-derived Gram-negative microorganism. Infect Immun 1979;25:427-439.

Tschoppe P, Wolgin M, Pischon N, et al. Etiologic factors of hyposalivation and consequences for oral health. Quintessence Int 2010;41:321-333.

Türp JC, Hugger A. Schmerzhafte Myoarthropathien des Kausystems. ZM 2000;10:42-47.

Türp JC, Hugger A, Nilges P, et al. Aktualisierung der Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik und Klassifikation von Kaumuskel- und Kiefergelenkschmerzen. Der Schmerz 2006;20:481-489.

Twilt M, Mobers SM, Arends LR, et al. Temporomandibular involvement in juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2004;31:1418-1422.

Twilt M, Schulten AJM, Nicolaas P, et al. Facioskeletal changes in children with juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:823-825.

Twilt M, van der Giesen E, Mobers SM, et al. Abrupt condylar destruction of the mandibula in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2003;62:366-367.

Van der Velden U, Abbas F, Van Steenbergen TJ, et al. Prevalence of periodontal breakdown in adolescents and presence of Actinobacillus actinomycetemcomitans in subjects with attachment loss. J Periodontol 1989;60:604-610.

Van der Velden U. Influence of periodontal health on probing depth and bleeding tendency. J Clin Periodontol 1980;7:129-139.

Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. J Int Acad Periodontol 2005;7:3-7.

Von Koskull S, Truckenbrodt H, Holle R, et al. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study. Ann Rheum Dis 2001;60:940-945.

Walton AG, Welbury RR, Foster HE, et al. Sialochemistry in juvenile idiopathic arthritis. Oral Dis 2002;8:287-290.

Walton AG, Welbury RR, Thomason JM, et al. Oral health and juvenile idiopathic arthritis: a review. Rheumatology (Oxford) 2000;39:550-555.

Waterhouse PJ, Thomason JM, Fitzgerald JF, et al. The dental attitudes, knowledge and health practices of patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. Eur J Paediatr Dent 2005;6:202-208.

Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: A five year prospective multicenter study. Arthritis and Rheumatism 1994;37:1492-1498.

Welbury RR, Thomason JM, Fitzgerald JL, et al. Increased prevalence of dental caries and poor oral hygiene in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2003;42:1445-1451.

Weller, Huppertz. The treatment of juvenile rheumatism: pharmacotherapy. Z Rheumatol 2005;64:308-316.

Wiebe C, Putins E. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology – An update. J Can Dent Assoc 2000;66:594-597.

Wiersbitzky S, Ratzmann GW, Bruns R, et al. Reactivation in children of juvenile chronic arthritis and chronic iridocyclitis associated with human herpesvirus-6 infection. Padiatr Grenzgeb 1993;31:203-205.

Wilton JM, Griffiths GS, Curtis MA, et al. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal disease. Systemic predisposition and markers of general health. J Clin Periodontol 1988;15:339.

Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis Rheum 2000;43:1849-1857.

Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC, et al. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. Rheumatology (Oxford) 2010;49:1618-1631.

Yamaguchi N, Yamashita Y, Ikoda D, et al. Actinobacillus actinomycetemcomitans serotype b-specific polysaccharide antigen stimulates production of chemotactic

actors and inflammatory cytokines by human monocytes. Infection and immunity 1996;64:2563-2570.

Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas D, et al. Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2001;20:30-35.

Yoshinari N, Kameyama Y, Aoyama Y, et al. Effect of long-term methotrexate-induced neutropenie on experimental periodontal lesion in rats. J Periodont Res 1994;29:393.

Yuan K, Hsu PC, Tseng CC, et al. Detection rate of Actinobacillus actinomycetem-comitans on the permanent 1st molars of primary school children in Taiwan by polymerase chain reaction. J Clinical periodontology 2001;28:348-352.

Zachariae H, Søgaard H, Heickendorff L. Methotrexate-induced liver cirrhosis. Clinical, histological and serological studies - A further 10-year follow-up. Dermatology 1996;192:343-346.

Zifer SA, Sams DR, Potter BJ, et al. Clinical and radiographic evaluation of juvenile rheumatoid arthritis: Report of a case. Spec Care Dentist 1994;14:208-211.

6 Anhang

Verwendete Zellkulturen:

Bakterien	A.a. (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*): DSM 11123
	P.g. (*Porphyromonas gingivalis*): DSM 20709
	P.i. (*Prevotella intermedia*): DSM 20706
	F.n. (*Fusobacterium nucleatum*): DSM 20482
	S.m. (*Streptococcus mutans*): DSM 6178/20523
HRP-Antikörper	IgA (HRP): Sigma A0295
	IgG (HRP): Sigma A0293
Ziege-Antikörper	IgA (goat anti human): Sigma I1261
	IgG (goat anti human): Sigma I3382
Standard-Antikörper	IgA (human): Sigma I1010
	IgG (human): Sigma I4506

Verwendete Instrumente:

Photometer	Novaspec II, Amersham Biosciences
Waschgerät	Nunc-Immuno TM Wash 12, Nunc Thermo Electron
Rüttelgerät	Schüttler MTS 4, IK-Werke
96-Wellplatte	Nunc-Immuno Module
Microplate Reader	Bio-Rad Laboratories
Mikroskop (1000fach)	Carl Zeiss Microscopy
Tween-20	Merck Chemicals
200µl-Spritzen (gelb)	Sarstedt
1000µl-Spritzen (blau)	Sarstedt
Eppendorf-Röhrchen (1500 µl)	Eppendorf
Falcon-Röhrchen (50 µl)	Becton Dickinson
Zentrifuge / Minifuge	Heraeus
Brutschrank	Incucell

Verwendete Rezepturen:

Agar	TN1118, SIFIN
API	API ID32A, BioMérieux (für P.g., P.i. und F.n.)
	API ID32STREP, BioMérieux (für S.m.)
	API 20A, BioMérieux (für A.a.)
Hämin	H-2250, Sigma-Aldrich
Vitamin K1	Konakion MM 1 ml Injektionslösung mit 10 mg Wirkstoff, Roche Products
BHI	TN1216FA, SIFIN
Vitamin-K-Cocktail	100 ml aqua dest. inkl. 100 mg Hämin + 0,1 ml NaOH, nach dem Abkühlen unter sterilen Bedingungen 5 Ampullen Vitamin K1 zugeben
PBS	1 l aqua bidest. inkl. 8 g NaCl + 0,2 g KCl + 0,1 g CaCl2 + 0,1 g MgCl2 X 6H2O + 1,15 g Na2HPO4 X 2H2O, 0,2 g KH2PO4
PBST (PBS-Tween)	PBS + 0,1 % Tween
TMB-Lösung	5 ml DMSO + 5 ml Ethanol + 240 mg TMB (T5513, Sigma-Aldrich)
Citrat-Puffer	2l aqua dest. inkl. 84 g Zitronensäure + 4 N KOH (ca. 143 ml)
Gallati-Puffer	200 ml Citrat-Puffer + 68 µl H2O2 (30%ig)
Substrat	200 ml Gallati-Puffer + 2 ml TMB-Lösung
Columbia-Agar	TN1118, SIFIN
Schafblut	SR51, Oxoid

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Katrin Hucke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Pilotstudie zum Zahnfleischstatus bei Patienten/innen mit juveniler idiopathischer Arthritis“ selbständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Lebenslauf

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

Danksagungen

Frau PD Dr. Nicole Pischon möchte ich für ihre allseits freundliche und konstruktive Hilfe bei der Durchführung der Studie danken sowie ihrer geduldigen und motivierenden Unterstützung während meiner gesamten Dissertationszeit.

Herrn Prof. Dr. Paul-Georg Jost-Brinkmann möchte ich für die Überlassung des überaus interessanten Promotionsthemas und den fachkundigen Rat bei der Umsetzung der Dissertation danken.

Frau Dr. Helga Landau danke ich für die Unterstützung bei der Patientenaquirierung sowie die stets hilfsbereite Betreuung meiner Dissertation.

Herrn PD Dr. Tobias Pischon danke ich für die zeitintensive Hilfe bei der statistischen Auswertung und Analyse der Studienergebnisse.

Frau Verena Kanitz danke ich für die freundliche Betreuung und Hilfestellung bei der Kultivierung der Bakterien sowie der Durchführung der Versuchsreihen im Labor.

Den Ärzten und Mitarbeitern der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin danke ich für die Unterstützung bei der Rekrutierung der Patienten.

Außerdem möchte ich meinem Mann Uwe Hucke für seine Geduld und Ausdauer danken, mich stets motivierend und liebevoll zu unterstützen und bei der Gestaltung des Layouts zu beraten.