

Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde,  
Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

# **Zahn- und Parodontalstatus bei Patientinnen und Patienten mit Rheumatoider Arthritis**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von  
Jörn Kröger  
aus Hagenow

Gutachter:       1. Prof. Dr. Dr. J.-P. Bernimoulin  
                      2. Prof. Dr. med. T. Hoffmann  
                      3. Priv.-Doz. Dr. med. St. Hägewald

Datum der Promotion: 05.06.2011

## Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
	Tabellenverzeichnis	8
	Abbildungsverzeichnis	9
1	Einleitung	10
2	Wissenschaftlicher Hintergrund	11
2.1	Gingivitis	11
2.1.1	Einteilung der Gingivitiden	12
2.1.2	Pathomechanismus der Gingivitis	12
2.2	Parodontitis	13
2.2.1	Einteilung der Parodontitiden	13
2.2.2	Epidemiologie	14
2.2.3	Pathomechanismus der Parodontitis	15
2.2.4	Symptome der Parodontitis	16
2.2.5	Diagnostik der parodontalen Erkrankung	16
2.2.6	Risikofaktoren der Parodontitis	18
2.3	Rheumatoide Arthritis	24
2.3.1	Definition und Epidemiologie	24
2.3.2	Ätiologie	25
2.3.3	Pathogenese	25
2.3.4	Pathophysiologie	27
2.3.5	Klinisches Erscheinungsbild und Verlauf der RA	28
2.3.6	Laborbefunde bei Rheumatoider Arthritis	34
2.3.7	Bildgebende Verfahren zur Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis	38
2.3.8	Therapie der Rheumatoiden Arthritis	40
2.4	Assoziation zwischen RA und Parodontitis	42
2.5	Bisherige Studien zur Assoziation von Parodontitis und RA	44
3	Zielstellung der Arbeit	48
4	Material und Methoden	49
4.1	Probandenrekrutierung	49
4.2	Erhebung der zahnmedizinischen Daten	49
4.2.1	Erhebung ausgewählter Risikofaktoren mittels Fragebogen	50
4.2.2	Beurteilung der Kiefergelenke	52
4.2.3	Zahnstatus	52
4.2.4	Plaqueindex (PI)	52
4.2.5	Gingivalindex (GI)	53

4.2.6	Taschentiefenmessung	53
4.2.7	Sondierungsblutung (SB)	54
4.2.8	Rezessionen und Hyperplasien der Gingiva	54
4.2.9	Klinischer Attachmentverlust (CAL)	54
4.3	Erhebung der rheumatologischen Daten	54
4.3.1	Laborparameter	54
4.3.2	Klinische Untersuchung der RA - Probanden	56
4.3.3	Medikation	57
4.4	Statistische Auswertung	58
5	Ergebnisse	60
5.1	Charakterisierung der Studienpopulation	60
5.2	Rheumatologische Daten	62
5.2.1	Klinische Untersuchung	62
5.2.2	Labormedizinische Untersuchungen	63
5.2.3	Medikation	65
5.3	Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchung	66
5.3.1	Parodontale und dentale Befunde	66
5.3.2	Kiefergelenksbefunde	68
5.4	Univariate Assoziationen	69
5.5	Logistische Regressionsmodelle	71
5.6	Subgruppenanalysen	72
5.6.1	Probanden jünger als 40 Jahre	72
5.6.2	Altersgruppe 40 bis 49 Jahre	73
5.6.3	Altersgruppe 50 bis 59 Jahre	74
5.6.4	Altersgruppe 60 Jahre und älter	75
5.7	Analysen innerhalb der RA - Gruppe	76
5.7.1	Assoziation der Gesamtdauer der Basistherapie zur dentalen und parodontalen Gesundheit	76
5.7.2	Vergleich zwischen RF - positiven und RF - negativen RA Patienten	77
5.7.3	Einfluss der Medikation auf die dentale und parodontale Gesundheit bei RA - Patienten	78
5.7.4	Vergleich zwischen RA - Patienten mit und ohne Glukokortikosteroidtherapie	79
5.7.5	Vergleich der rheumatologischen Parameter bei RA - Patienten mit Parodontitis und ohne Parodontitis	80
6	Diskussion	81
6.1	Parodontitis und Rheumatoide Arthritis	81
6.1.1	Assoziation von Parodontitis und Rheumatoider Arthritis	81
6.1.2	Erhebung von Risikofaktoren für Parodontitis	83

6.1.3	Untersuchungen innerhalb der RA - Gruppe	85
6.2	Zahnstatus und Rheumatoide Arthritis	88
6.3	Studiendesign	89
7	Zusammenfassung	92
8	Danksagung	94
9	Lebenslauf	95
10	Publikationsverzeichnis	97
11	Eidesstattliche Erklärung	98
12	Literaturverzeichnis	99

## Abkürzungsverzeichnis

AAP	American Academy of Periodontology
ACP	Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid
ACR	American Collage of Rheumatology
AGE	Advanced glycated endproducts
AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAL	Clinical attachment loss, klinischer Attachmentverlust
CPITN	Community Periodontal Index of Treatment Needs
CRP	C - reaktives Protein
CVD	Cardiovascular diseases
DAS 28	Disease Activity Score auf Basis von 28 Gelenken
DM	Diabetes mellitus
DMARD	Disease Modifiing Antirheumatic Drugs
DMF - T	Decayed Missed Filled Teeth (Index)
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
GC	Glukokortikosteroide
GI	Gingivalindex
GSF	Gingivale Sulkusflüssigkeit
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HLA	Human Lymphocytenantigen
IFN	Interferon
IG	Immunglobulin
IL	Interleukin
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
LJP	Lokalisierte juvenile Parodontitis
LPS	Lipopolysaccaride
MHC	Major histocompatibility complex
MMP	Matrix - Metalloproteasen
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds ratio

PAI - 2	Plasminogen activator inhibitor 2
PD	Pocket depth, Taschentiefe
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E2
PI	Plaqueindex
PMN	Polymorphkernige Granulozyten
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RPP	Rapid progressive Parodontitis
SB	Sondierungsblutung
SS	Sjögren Syndrom
TGF	Transforming growth factor
TMD	Temporomandibuläre Dysfunktion
T - PA	Tissue - type plasminogen activator
TNF	Tumornekrosefaktor

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Kategorisierung der plaqueinduzierten Gingivitis.....	12
Tabelle 2 Klassifikation der Parodontitis .....	14
Tabelle 3 Graduierung der röntgenologischen Veränderungen bei Rheumatoider Arthritis nach Larsen .....	39
Tabelle 4 Assoziation von Rheumatoider Arthritis und Parodontitis .....	44
Tabelle 5 bisherige Studien zur Assoziation von Rheumatoider Arthritis und Parodontitis .....	46
Tabelle 6 Referenzwerte BSG [126] .....	55
Tabelle 7 Charakterisierung der Studienpopulation.....	61
Tabelle 8 Deskriptive Statistik der Variablen Erkrankungsdauer, HAQ, DAS28 bei RA Patienten ..	62
Tabelle 9 Häufigkeitsverteilung für die Variablen Erkrankungsdauer, HAQ, DAS28.....	62
Tabelle 10 Deskriptive Statistik der Variablen BSG, CRP, RF, ACP und ANA bei RA Patienten ....	63
Tabelle 11 Häufigkeitsverteilungen für die Variablen BSG, CRP, RF, ACP und ANA .....	64
Tabelle 12 Einteilung der RA – Patienten nach Medikamentengruppen .....	65
Tabelle 13 Aufschlüsselung der DMARD.....	65
Tabelle 14 Aufschlüsselung der unterschiedlichen TNF- $\alpha$ -Antagonisten .....	66
Tabelle 15 Ergebnisse der parodontalen und dentalen Befundung .....	67
Tabelle 16 Ergebnisse der Kiefergelenksbefundung .....	69
Tabelle 17 Risiko für das Vorliegen einer Parodontitis .....	70
Tabelle 18 Multivariable adjustierte Odd ratios für die Assoziation von Rheumatoider Arthritis mit Parodontitis mit und ohne zusätzliche Adjustierung für Plaqueindex und Gingivalindex .....	71
Tabelle 19 Multivariable adjustierte Odd ratios für die Assoziation von Rheumatoider Arthritis mit Parodontitis mit und ohne Adjustierung für Osteoporose .....	71
Tabelle 20 Ergebnisse der dentalen und parodontalen Untersuchung in der Gruppe der unter 40 - jährigen.....	72
Tabelle 21 Ergebnisse der dentalen und parodontalen Untersuchungen in der Gruppe der 40 bis 49 jährigen.....	73
Tabelle 22 Ergebnisse der dentalen und parodontalen Untersuchungen in der Gruppe der 50 bis 59 jährigen.....	74
Tabelle 23 Ergebnisse der dentalen und parodontalen Untersuchungen in der Gruppe der über 60 - jährigen.....	75
Tabelle 24 Vergleich der dentalen und parodontalen Ergebnisse mit der Gesamtdauer der Basistherapie .....	76
Tabelle 25 Vergleich der dentalen und parodontalen Ergebnisse zwischen RF - positiver und RF - negativer Rheumatoider Arthritis .....	77
Tabelle 26 Vergleich der dentalen und parodontalen Ergebnisse mit der Medikation der RA - Patienten .....	78
Tabelle 27 Vergleich der dentalen und parodontalen Ergebnisse mit dem Vorliegen einer Glukokortikosteroidtherapie .....	79
Tabelle 28 Vergleich der rheumatologischen Parameter zwischen RA Patienten mit Parodontitis und ohne Parodontitis .....	80



## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 RA Proband mit Ulnardeviationen in den Fingergrundgelenken II - IV .....	30
Abbildung 2 RA Proband mit 90° - 90° Deformation des Daumens.....	31
Abbildung 3 Schema der zu beurteilenden Gelenke für die Ermittlung des DAS28.....	56
Abbildung 4 RA Proband mit einer Parodontitis, Ansicht von frontal.....	81
Abbildung 5 RA Proband mit einer Parodontitis, Ansicht von rechts .....	82
Abbildung 6 RA Proband mit einer Parodontitis, Ansicht von links .....	82

## 1 Einleitung

Die häufigsten Erkrankungen des Zahnhalteapparates mit einer Prävalenz von 80 bis 90 % in der deutschen Bevölkerung sind plaqueassoziierte, chronisch entzündliche Prozesse der Gingiva und des Parodontiums [1-9]. Die Gingivitis ist eine primär bakteriell verursachte Entzündung des marginalen Parodontiums, die bei guter Mundhygiene und professioneller Plaque- und Zahnsteinentfernung reversibel ist [10]. Aus einer ausgeprägten Gingivitis kann sich eine Parodontitis entwickeln, die durch den Abbau des alveolären Knochens und des desmodontalen Faserapparates, zum Teil bis hin zum Zahnverlust gekennzeichnet ist. Die Hauptursache der Parodontitis ist die bakterielle Infektion des Parodontiums mit parodontalpathogenen Keimen wie z.B. *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Prevotella intermedia* (P.i.), *Tannerella forsythia* (T.f.) oder *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), die sowohl eine direkte Schädigung durch ihre Virulenzfaktoren als auch durch eine überschießende Immunantwort eine indirekte Schädigung des Parodontiums induzieren können [11-13].

Zu den Risikofaktoren der Parodontitis zählen genetische (Interleukin [IL] - 1 und HLA Gen Assoziationen) und Umweltfaktoren (Rauchen, Alter, Body Mass Index [BMI], Alkoholkonsum, sozioökonomischer Status, Ernährungsfaktoren) [14-19]. Außerdem werden verschiedene systemische Erkrankungen als Risikofaktoren für die Entstehung und Progression einer Parodontitis angesehen. So können Erkrankungen wie Diabetes mellitus (DM), Osteoporose und Adipositas mit fortgeschrittenen Parodontitiden assoziiert werden [19-24]. In neueren Studien wurde gezeigt, dass auf der anderen Seite auch die Parodontitis ein Risikofaktor für systemische Erkrankungen sein kann. So kann eine erhöhte Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen wie Atherosklerose, Myokardinfarkt und Apoplexie bei Parodontitispatienten nachgewiesen werden [25] [26].

In den letzten Jahren wiesen Studien darauf hin, dass die Parodontitis möglicherweise auch mit der rheumatoiden Arthritis (RA) assoziiert ist [27-38]. Die RA ist eine destruktive inflammatorische Gelenkerkrankung, bei der chronisch entzündliche Infiltrate in der Synovialmembran der Gelenke (Synovitis) zur Zerstörung der bindegewebigen und knöchernen Strukturen führen [39]. Die Ätiologie der RA ist nicht vollständig geklärt, dennoch wird sie heute vornehmlich

als eine Autoimmunerkrankung diskutiert [40]. Die Parodontitis und die RA weisen in ihren Pathomechanismen Parallelen auf. Sowohl bei der Parodontitis als auch bei der RA spielen v.a. chronisch entzündliche Prozesse eine entscheidende Rolle bei der Bindegewebs- und Knochenmatrixdestruktion. Bei beiden Erkrankungen liegt dabei eine unverhältnismäßig starke Immunantwort auf den jeweiligen Entzündungsreiz vor [41]. Bei der RA führen insbesondere inflammatorische Zytokine wie IL - 1, IL - 6 und Tumornekrosefaktor (TNF) -  $\alpha$ , als primäre Produkte der Makrophagen und Monozyten, aber auch der Fibroblasten der Synovialmembran zur Freisetzung von Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) und Matrix destruierenden Kollagenasen und Elastasen (v.a. Matrix – Metalloproteasen [MMP]) [42]. Bei der Parodontitis sieht man ein sehr ähnliches Zytokinmuster [43, 44]. Die Parodontitis ist ebenfalls mit hohen Titern von proinflammatorischen Zytokinen wie IL - 1, IL - 6 und TNF -  $\alpha$  assoziiert. Ebenso finden sich hohe Konzentrationen von PGE<sub>2</sub> und MMPs im parodontalen Gewebe im Verlauf der aktiven Phasen der Parodontitis. Diese Parallelen wurden als mögliche Ursachen für eine Assoziation zwischen RA und Parodontitis diskutiert [41, 45]. Inwieweit begleitende Risikofaktoren für Parodontitis und Folgeerscheinungen der RA (Funktionseinschränkungen der Gelenke, Osteoporose, Sicca – Symptome, etc.) bei den Probanden für diese Assoziation verantwortlich sind, wurde bisher kaum untersucht.

## **2 Wissenschaftlicher Hintergrund**

Neben dem kariösen Zahn ist der Zahnhalteapparat (Parodontium) der am häufigsten erkrankte Teil der Mundhöhle [9]. Zum Parodontium gehören die Gingiva, das Desmodont, das Wurzelzement und der Alveolarknochen. Die vorrangigen Erkrankungen des Parodontiums sind die Gingivitis und die Parodontitis.

### **2.1 Gingivitis**

80 - 90 % der Erwachsenen in Deutschland leiden unter einer Gingivitis [9]. Die Gingivitis ist eine meist bakteriell verursachte Entzündung des marginalen Parodontiums [46]. Hauptursache der Gingivitis ist eine Akkumulation von Plaque

in Form eines Biofilms [47].

### 2.1.1 Einteilung der Gingivitiden

Plaquesinduzierte gingivale Erkrankungen können in vier Kategorien eingeteilt werden [48, 49] (Tabelle 1). Die weitaus häufigste Form ist die ausschließlich plaqueinduzierte Gingivitis. Die anderen drei Formen sind Veränderungen der Gingiva, die durch systemische Faktoren, Medikamente bzw. Mangelernährung modifiziert werden.

Tabelle 1 Kategorisierung der plaqueinduzierten Gingivitis

	<b><i>Plaquesinduzierte gingivale Erkrankungen</i></b>
1.	Gingivitis, ausschließlich plaqueinduziert a) ohne lokal modifizierende Faktoren b) mit lokal modifizierenden Faktoren
2.	Gingivitis, modifiziert durch systemische Faktoren a) hormonelle Einflüsse (Pubertät, Menstruationszyklus, Schwangerschaft, Diabetes mellitus) b) Bluterkrankungen (Leukämie, u.a.)
3.	Gingivitis, modifiziert durch Medikamente a) Gingivawucherungen b) durch Medikamente verursachte Gingivitis (orale Kontrazeptiva, u.a.)
4.	Gingivitis infolge Mangelernährung a) Vitamin C Mangel b) andere

### 2.1.2 Pathomechanismus der Gingivitis

Die supragingivale Plaque ist in Form eines Biofilmes organisiert und kann bei Aussetzen der Mundhygiene eine Gingivitis hervorrufen. Die pathohistologische Entwicklung der Gingivitis wird in drei Phasen eingeteilt [11]. Zunächst bildet sich eine „initiale“ Gingivitis, die in der Regel 2 - 4 Tage nach Aussetzen der Mundhygiene auftritt und durch verstärkte Migration von polymorphkernigen Granulozyten in das Saumepithel und den Sulcus gingivalis gekennzeichnet ist. In diesem Stadium sind bereits ein Kollagenverlust und erste Saumepithelproliferationen zu beobachten. Für die folgende „frühe Läsion“ ist die

Präsenz von T - Zellen im entzündlichen Infiltrat charakteristisch. In der dritten Phase, der „etablierten Läsion“, dominieren die B - lymphoiden Zellen und Plasmazellen. Es kommt zu einer Bindegewebsdestruktion und zu einer lateralen Proliferation der Basalzellen des Saumeithels mit Ablösung von der Zahnoberfläche und der Bildung einer gingivalen Tasche. Die „etablierte“ Gingivitis kann über Jahre bestehen, ausheilen oder sie kann sich weiter zur Parodontitis entwickeln. Nach mechanischer Eliminierung der bakteriellen Plaque stellen sich wieder gesunde gingivale Verhältnisse ein [10], d.h. die Gingivitis ist reversibel.

## **2.2 Parodontitis**

Parodontitis ist eine chronisch bakterielle Infektion des Zahnhalteapparates (parodontales Attachment), die durch den progressiven Verlust an bindegewebigen und knöchernen Strukturen gekennzeichnet ist. Dieser Attachmentverlust, bis hin zum Zahnverlust, ist eines der Hauptsymptome der Parodontitis. Hauptursache für den Knochenabbau während der Parodontitis ist die bakterielle Infektion in Form eines mikrobiellen Biofilms (der Plaque), der eine unverhältnismässige Immunabwehr des Wirtes gegenübersteht [47].

### **2.2.1 Einteilung der Parodontitiden**

Nach dem „International Workshop for classification of periodontal diseases“ (1999) der American Academy of Periodontology (AAP) werden acht Parodontitistypen unterschieden (Tabelle 2) [49]. Die gingivalen Erkrankungen wurden als Typ I in die Klassifikation aufgenommen.

Typ II ist die Erwachsenenparodontitis (chronische Parodontitis), die sich von den aggressiven, früh beginnenden Parodontitiden bei jungen Erwachsenen im Alter bis 40 Jahren als Typ III unterscheidet. Die Progression der Parodontitis ist zyklisch - progredient. Kurzen aktiven Phasen (bursts) mit Stützgewebeverlust stehen längere nicht aktive Phasen gegenüber [50]. Bei der Erwachsenenparodontitis dominieren lange inaktive Phasen, bei den rapid progressiven Formen hingegen die aktiven Phasen der Entzündung mit raschem und starkem Knochenverlust. Die aggressive Parodontitis wird weiter unterteilt in lokalisierte und generalisierte Formen.

Außerdem werden die mit systemischen Erkrankungen assoziierte Parodontitis (Typ IV), die nekrotisierende Parodontitis (Typ V), Parodontalabszesse (Typ VI), die mit endodontischen Läsionen assoziierte Parodontitis (Typ VII) und entwicklungsbedingte oder erworbene Deformitäten und Zustände (Typ VIII) definiert. Diese Formen spielen aufgrund ihrer geringen Prävalenz eine eher untergeordnete Rolle.

Tabelle 2 Klassifikation der Parodontitis

	<b><i>Einteilung der Parodontitiden</i></b>
Typ I	Gingivale Erkrankungen
Typ II	Chronische Parodontitis
Typ III	Aggressive Parodontitis a) Lokalisierte Form b) Generalisierte Form
Typ IV	Parodontitis assoziiert mit systemischen Erkrankungen
Typ V	Nekrotisierende Parodontitis
Typ VI	Parodontalabszesse
Typ VII	Parodontitis im Zusammenhang mit endodontalen Läsionen
Typ VIII	Entwicklungsbedingte oder erworbene Deformationen und Zustände

### 2.2.2 Epidemiologie

Nach der Deutschen Mundgesundheitsstudie DMS IV (2006) findet man in Deutschland bei 52,7 % der 35- bis 44- Jährigen eine mittelschwere Parodontitis und bei 20,5 % eine schwere Form [9]. Bei den 65- bis 74- Jährigen sind 48 % von einer mittelschweren, und 39,8 % von einer schweren Ausprägung der Parodontitis betroffen. Als mittelschwere Parodontitis wurden hierbei vorhandene Taschentiefen von 4 - 5 mm definiert. Um eine schwere Parodontitis handelte es sich bei messbaren Taschentiefen von 6 mm und mehr. Die Taschentiefe ist definiert als Distanz vom Rand der freien Gingiva bis zum Boden der gingivalen bzw. parodontalen Tasche.

Longitudinale Studien über das natürliche Vorkommen von unbehandelter Parodontitis zeigen, dass drei Progressionstypen der Parodontitis unterschieden werden können: 10 - 15 % zählen zu den rapid fortschreitenden oder aggressiven Parodontitiden, 80 % zu den moderaten und bei 5 - 10 % kann kaum eine

Progression beobachtet werden [8].

### 2.2.3 Pathomechanismus der Parodontitis

Es kommt während der Parodontitis zur direkten Schädigung des parodontalen Gewebes durch Bakterien und ihre Metabolite (Virulenzfaktoren) wie z.B. Proteasen, Lipopolysaccharide (LPS), Lipoteichonsäuren, Toxine, Formylpeptide oder kurzkettige Fettsäuren wie Butan- und Propansäure. Außerdem erfolgt eine indirekte Schädigung durch eine überschießende Immunantwort. Dabei wird eine verstärkte, v.a. durch Monozyten und Makrophagen verursachte, Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren wie TNF -  $\alpha$ , IL - 1 $\alpha$ , IL - 6, PGE<sub>2</sub> und MMP induziert. Weiterhin kommt es zur Freisetzung von chemotaktischen Zytokinen wie IL - 8, die zu einer Leukozytenrekrutierung aus den erweiterten postkapillären Venolen ins umgebende Bindegewebe führen [50].

Durch die Rekrutierung und Aktivierung von Leukozyten nimmt die lokale Konzentration von Entzündungsmediatoren stark zu. Die vaskuläre Reaktion bewirkt einen Übertritt von Serumproteinen, wie Komplementfaktoren und Akute - Phase - Proteine (z.B. C - reaktives Protein [CRP]) ins parodontale Bindegewebe. Über eine MHC - Molekül vermittelte Antigenpräsentation der aktivierten Makrophagen kommt es zunehmend zur Aktivierung von T - Lymphozyten. Diese aktivieren das Fortschreiten der Entzündung durch ihre Zytokine (IL - 4, Interferon [IFN] -  $\gamma$ ). Reife B - Lymphozyten wandeln sich unter Zytokineinfluß zu Plasmazellen und setzen Immunglobulin (Ig) - Moleküle frei. Das entzündliche Infiltrat wird nun von Lymphozyten dominiert [51].

Durch vermehrte Zytokinproduktion werden gewebsabbauende Proteine, wie MMPs, freigesetzt. Weiterhin hemmen die Zytokine die Proliferation und Differenzierung der Osteoblasten und gleichzeitig wird die Osteoklastenaktivität gefördert. Durch die gestörte Gewebshomöostase, d.h. das Gleichgewicht zwischen Bindegewebsabbau und -anbau, resultiert eine Verschiebung hin zum verstärkten Abbau von parodontalem Attachment [50].

#### 2.2.4 Symptome der Parodontitis

Klinische Symptome der Parodontitis sind zunächst die Rötung, Schwellung und Blutung der marginalen Gingiva. Sie sind Zeichen einer akuten Entzündung, wie bei der Gingivitis. Dabei gilt die Blutung als Kardinalsymptom für eine aktive Parodontitis und ist ein Zeichen für Gefäßveränderungen im Bereich der marginalen Gingiva [47]. Sie tritt durch Provokation beim Sondieren der parodontalen Tasche auf. Bei einer fortgeschrittenen Parodontitis können auch Spontanblutungen auftreten.

Im weiteren Erkrankungsverlauf kommt es bei der Parodontitis zu einem Verlust von parodontalem Attachment und alveolären Knochen. Dieser Attachmentverlust erfolgt schubweise. Auf Phasen der Exazerbation folgen Phasen der Remission [52]. In aktiven Erkrankungsphasen kann es zu Exsudation und Pusbildung kommen [50]. Es bilden sich parodontale Taschen. Bedingt durch den Attachmentverlust sieht man bei der fortgeschrittenen Parodontitis häufig unphysiologische Zahnlockerungen, sowie Zahnwanderungen und Zahnkippen [50]. Schließlich kann es zum Zahnverlust kommen.

#### 2.2.5 Diagnostik der parodontalen Erkrankung

##### 2.2.5.1 *Klinische Verfahren*

Zur parodontalen Befunderhebung gehört zunächst die Inspektion der Gingiva. Veränderungen der Farbe (z.B. Rötung), der Textur (z.B. glasig, glänzend oder ulzeriert) und des Gewebstonus (z.B. ödematös) geben Hinweise auf pathologische Veränderungen der marginalen Gingiva. Desweiteren können Taschensekretionen in Form von Sekretabfluß aus dem Sulkus, Abszesse und Fistelungen bestimmt werden [50].

Mit Plaque- und Gingivitisindizes ist die Bewertung der gingivalen Entzündung möglich. Häufig werden hierbei der Plaqueindex nach Silness und Loe [53] und der Gingivalindex nach Loe [54] verwendet.

Zur Beurteilung des parodontalen Attachmentverlustes erfolgen Taschensondierungen mittels kalibrierter Parodontalsonde und die Ermittlung von Gingivarezessionen oder –hyperplasien. Aus diesen Angaben ergibt sich der



parodontale Attachmentverlust. Zuletzt geben auch die Untersuchungen von Furkationsbefall und Zahnmobilität Rückschlüsse auf den Grad der parodontalen Erkrankung.

#### *2.2.5.2 Bildgebende Verfahren*

Ein wesentlicher Bestandteil der Parodontaldiagnostik ist die Erstellung eines Röntgenbefundes. Hierzu wird in aller Regel eine Panoramaschichtaufnahme oder ein Röntgenstatus angefertigt. Zur Beurteilung der Röntgenbilder dienen Bezugspunkte wie die Schmelz – Zement - Grenze, der Limbus alveolaris, der Desmodontalspalt und die Lamina dura. Beim gesunden Parodont verläuft der Limbus alveolaris ca. zwei Millimeter apikal und parallel zur Schmelz – Zement - Grenze [47]. Eine Verschiebung des Limbus alveolaris nach apikal ist ein Zeichen für einen Verlust des alveolären Knochens. Weiterhin ist die Verteilung und Lokalisation der Hartgewebsdefekte erkennbar. Um metrische Informationen über den Knochenverlust zu erhalten, ist ein Abgleich über kalibrierte Meßkörper nötig. Hierdurch können Verzerrungen im Röntgenbild herausgerechnet werden [55]. Andernfalls ist lediglich eine prozentuale Schätzung des alveolären Knochenverlustes möglich. Die Lamina dura zeigt sich in entzündungsfreien Verhältnissen in Form einer deutlich sichtbaren, verdichteten Begrenzungslinie. Veränderungen deuten hier auf einen entzündlichen Prozess im Parodontium hin. Auch die Vergrößerung des Desmodontalspalt im Röntgenbild kann ein Zeichen für eine parodontale Erkrankung sein [47].

#### *2.2.5.3 Labordiagnostik*

Bei progressiven Parodontalerkrankungen und prognostisch schwer einzustufenden Fällen kann eine weiterführende Labordiagnostik durchgeführt werden, z.B. Tests zur Identifizierung der verursachenden parodontalpathogenen Mikroorganismen. Einfache Tests sind die direkte Mikroskopie der Plaqueproben oder das Züchten von Bakterienkulturen auf Nährmedien. Genauere und damit aussagekräftigere Methoden sind molekularbiologische (Nachweis bakterieller DNA/RNA) und immunologische (Bestimmung spezifischer Oberflächenmarker über Antigen – Antikörper - Reaktion) Nachweisverfahren [50].

Die Labordiagnostik mit dem Nachweis von Markern und Mediatoren des Entzündungsgeschehens im peripheren Blut oder im Sulkusfluid bietet des Weiteren Möglichkeiten, die Wirtsantwort zu testen. Ebenso sind Gentests zur Identifizierung von IL – 1 - Genpolymorphismen möglich.

#### 2.2.6 Risikofaktoren der Parodontitis

Die Parodontitis ist eine multifaktorielle Erkrankung, die durch eine bakterielle Infektion verursacht und durch genetische und Umweltfaktoren beeinflusst wird [56-58]. Zu diesen Faktoren zählen u.a. der Tabakkonsum [59-61], das Alter [62-65], der sozioökonomische Status [66-68], der Alkoholkonsum [69-73], der DM [22, 74-76], kardiovaskuläre Erkrankungen [25, 77-80], die Osteoporose [24, 81, 82] und die Adipositas [19, 83-85].

##### 2.2.6.1 Tabakkonsum

Einer der wichtigsten Risikofaktoren der Parodontitis ist der Tabakkonsum. Zahlreiche epidemiologische, klinische und in - vitro Studien belegen die starke Assoziation von Tabakkonsum und Parodontitis und untersuchen die Mechanismen der parodontalen Schädigung [60, 86-90]. Dabei scheint das Ausmaß der Schädigung dosisabhängig zu sein [89]. Die Odd Ratio für die Entwicklung einer Parodontitis als ein Resultat des Tabakkonsums reichen von 1,68 für Ex - Raucher und 3,25 für gelegentliche Raucher, bis zu 7,28 für starke Raucher [60, 89].

In einigen Studien wurde gezeigt, dass Tabakkonsum mit reduzierten gingivalen Blutungen einhergeht [91], obwohl die Plaquemenge nicht geringer, sondern teilweise deutlich erhöht waren [92]. Diese geringeren Gingivablutungen wurden auf die Konstriktion der gingivalen Blutgefäße zurückgeführt [93]. Nikotin als Sympathikomimetikum führt zu einem reduzierten Stoffwechsel in den parodontalen Geweben und beeinflusst die chemotaktischen Reaktionen der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) [94]. Weiterhin führt das Nikotin zu einer Erniedrigung des IgG<sub>2</sub> - Spiegels. IgG<sub>2</sub> ist ein Antikörper, der polysaccharidartige Antigene bindet und deshalb eine besondere Bedeutung für die Abwehr gram - negativer Bakterien hat. Ryder und seine Arbeitsgruppe wiesen in der Sulkusflüssigkeit veränderte Zytokinprofile bei Rauchern nach. Er fand eine

verstärkte Freisetzung von Gewebe schädigenden Superoxiden und Wasserstoffperoxid durch die PMN bei Rauchern [95]. Auch die Therapie der Parodontitis zeigt bei Rauchern geringere Erfolge als bei Nichtrauchern [96-99]. Die meisten therapierefraktären Patienten sind starke Raucher [94].

#### 2.2.6.2 *Alter*

Der parodontale Attachmentverlust steigt mit zunehmendem Alter. Die Assoziation von Alter, Parodontitis und Zahnverlust wurde in vielen Studien gezeigt. Die Interpretation dieser Assoziation hingegen ist kontrovers [63-65]. Sie könnte durch den Alterungsprozess selbst begründet sein. Bei älteren Menschen wird sowohl eine langsamere Gewebeheilung durch reduzierte und spätere Entzündungsprozesse als auch ein langsames Wachstum beobachtet. Es konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass der Alterungsprozess die Makrophagenaktivität, die Fibroblastenfunktion und die Remodellierung beeinflusst [100]. Andererseits könnten aber auch zunehmende Erkrankungen wie DM, Osteoporose und vaskuläre Erkrankungen der Grund für die zunehmende Parodontitisprävalenz im Alter sein. Medikamenteneinnahme und soziale Veränderungen können in diesem Zusammenhang auch eine Rolle spielen. Insofern stellt das Alter wahrscheinlich nur einen moderaten Risikofaktor für die Parodontitis dar.

#### 2.2.6.3 *Geschlecht*

Studien zeigen eine erhöhte Parodontitisprävalenz bei Männern [60, 101]. Ein Grund ist die im Durchschnitt schlechtere Mundhygiene [58]. Wenn die Faktoren Mundhygiene, sozioökonomischer Status und Alter in die Analysen einbezogen werden, verbleibt auch eine positive Assoziation zwischen dem männlichem Geschlecht und dem Vorliegen fortgeschrittener Parodontitiden [60]. Die Ursachen sind nicht geklärt. Als Erklärung wird u.a. eine protektive Wirkung des Hormons Östrogen im Bezug auf gingivale und parodontale Entzündungsprozesse diskutiert [102].

#### 2.2.6.4 Sozioökonomischer Status

Bei Personen mit niedrigem sozioökonomischen Status wurde eine erhöhte Prävalenz der Parodontitis beschrieben [66-68]. Diese Ergebnisse wurden sowohl für den Bildungsstand als auch für das Einkommen beobachtet. Oliver beschreibt eine deutlich erhöhte Prävalenz an fortgeschrittenen Parodontitiden bei nordamerikanischen Bürgern ohne High School Abschluss [66]. Borell fand bei Probanden mit geringem Einkommen ein 1,8 - fach erhöhtes Risiko für eine fortgeschrittene Parodontitis als bei Probanden mit einem hohen Einkommen [103]. Genco zeigte, dass ein niedriger sozioökonomischer Status mit erhöhtem Tabakkonsum und schlechterer Mundhygiene assoziiert ist und sah damit die erhöhte Prävalenz von Parodontitis begründet [58]. Nach Adjustierung für Rauchverhalten und Mundhygiene wurden keine signifikanten Unterschiede mehr bezüglich des Vorliegens einer Parodontitis bei unterschiedlichem sozioökonomischen Status gefunden [58].

#### 2.2.6.5 Alkoholkonsum

Einige wenige Studien zeigen eine positive Korrelation zwischen erhöhtem Alkoholkonsum und der Wahrscheinlichkeit eines Auftretens einer fortgeschrittenen Parodontitis [69-73]. Einige Autoren sehen die Ursache eher in der oftmals schlechten Mundhygiene, die regelmäßig mit hohem Alkoholkonsum verbunden ist [69, 104]. Aber auch biologische Ursachen für den schädigenden Effekt des Alkohols auf das Parodontium werden diskutiert. Alkohol scheint in hohen Konzentrationen die PMN -, Makrophagen- und T - Lymphozyten - Funktion zu verschlechtern und erhöht so die Wahrscheinlichkeit für inflammatorische Reaktionen [105]. Es wurde eine verminderte PMN - Phagozytoseaktivität beobachtet, die eine erhöhte bakterielle Penetration ins parodontale Bindegewebe begünstigt. Desweiteren wurde bei in - vitro Studien [106], in Tierversuchen [107, 108] und in klinischen Studien [109] festgestellt, dass Alkohol die Knochenresorption stimuliert und den Knochenumbau hemmt. Alkohol kann somit einen direkten toxischen Effekt auf das Parodontium haben [110, 111]. Wie beim Tabakkonsum zeigen sich auch für den Alkohol konzentrationsabhängige Effekte. Moderater Alkoholkonsum scheint die Freisetzung inflammatorischer Zytokine durch die Monozyten wie TNF -  $\alpha$ , IL - 1

und IL - 6 eher zu senken [112] und erst starker Alkoholkonsum diese zu erhöhen [105].

#### 2.2.6.6 *Diabetes mellitus*

Deutliche Korrelationen wurden zwischen DM und Parodontitis gefunden [22, 74-76], wobei es generell keine signifikanten Unterschiede zwischen DM Typ I und Typ II gab. In einem Review Artikel beschrieb Kinane, dass Patienten mit DM ein erhöhtes Risiko besitzen, an Parodontitis zu erkranken [113]. Zahlreiche Studien fanden bei schlecht eingestellten Blutzuckerwerten einen höheren Attachmentverlust gegenüber gut kontrollierten Blutzuckerspiegeln bei Patienten mit DM [21, 114-116]. Taylor beschrieb eine bi - direktionale Beziehung zwischen Parodontitis und DM [117, 118] mit dem Potenzial dieser beiden Erkrankungen, sich gegenseitig negativ zu beeinflussen. Schließlich wurde beschrieben, dass Parodontalthérapien weniger bei Patienten mit schlecht eingestellten Blutzuckerwerten als bei DM Patienten mit guter Blutzuckerkontrolle und bei gesunden Probanden erfolgreich sind [22, 119]. Andererseits wurde gezeigt, dass durch eine effektive Parodontalthérapie die Kontrolle der DM - bedingten Komplikationen und der glykämische Status bei Typ II Diabetikern verbessert werden kann [120]. Nach Genco korreliert das Ausmaß der parodontalen Schädigung mit der DM - Erkrankungsdauer [121].

Diese Befunde können dadurch erklärt werden, dass beim DM regelmäßig PMN - Defekte in Form einer verminderten Phagozytosefähigkeit nachgewiesen werden können [122]. Weiterhin kommt es durch die Hyperglykämie zu einer verstärkten Anhäufung von Advanced Glycated Endproducts (AGE). Diese sind heterogene Verbindungen, die bei der Reaktion des Blutzuckers mit Serumproteinen entstehen. AGE binden an Rezeptoren der Makrophagen und regen diese somit zur verstärkten Sezernierung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF -  $\alpha$ , IL - 1 $\beta$  und IL - 6 an [50]. Es wird auch diskutiert, dass Angiopathien im Bereich der parodontalen Gefäße eine Progression der Parodontitis begünstigen [123].

#### *2.2.6.7 Assoziation mit kardiovaskulären Erkrankungen*

Kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) sind in den westlichen Industrienationen die Systemerkrankungen mit der höchsten Prävalenz- [124] und Mortalitätsrate [124, 125]. Ursache für die CVD ist die Atherosklerose als progressiver Krankheitsprozess, der zu Ischämien des Gehirns, des Herzens sowie der Extremitäten und letztendlich zu Thrombosen und Infarkten der betroffenen Gefäße führen kann. Die Hauptrisikofaktoren für CVD sind arterielle Hypertonie, Hypercholesterolemie und Tabakkonsum [126]. Aber auch chronische Infektionen werden derzeit als weitere Risikofaktoren diskutiert [127]. In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass die Parodontitis, als orale Infektion, mit einem erhöhten Risiko für Atherosklerose, koronarer Herzerkrankung, Herzinfarkt und Schlaganfall assoziiert ist [25, 77-80, 128-130].

Die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen sind bisher nicht abschließend geklärt. Möglicherweise gelangen parodontalpathogene Bakterien, deren Toxine und induzierte Entzündungsmediatoren in den Blutkreislauf und tragen hier direkt zur Verletzungen des Gefäßendothels bei [79].

Desweiteren wird eine individuelle Prädisposition für eine hyperinflammatorische Reaktion auf einen bakteriellen Reiz als verursachender Mechanismus angenommen [77]. Hierbei werden übermäßig große Mengen an proinflammatorischen Zytokinen wie IL - 1, PGE<sub>2</sub>, TNF - α [77] und dem Adhäsionsmolekül E - Selektin [19] produziert, die einerseits lokal im Parodontium, andererseits aber auch systemisch im Blutkreislauf gefunden werden. Diese biologischen Mediatoren haben einen direkten lokalen Effekt sowohl auf das parodontale Gewebe als auch auf die Gefäßendothelien und die glatte Gefäßmuskulatur. Somit könnte erklärt werden, dass Individuen mit genetischer Prädisposition für eine verstärkte proinflammatorische Antwort sowohl ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Parodontitis als auch für das Vorliegen einer CVD haben [131].

#### *2.2.6.8 Osteoporose*

Die Osteoporose ist eine chronisch, progressive Reduktion der Mineraleichte und der Matrixstruktur des Knochens, die in einem Verlust von Knochenmasse und

einer Veränderung der Mikroarchitektur des Knochens mit der Folge einer erhöhten Frakturanfälligkeit des Knochens resultiert [132, 133]. Vorwiegend sind Frauen des mittleren und fortgeschrittenen Alters betroffen. Nach epidemiologischen Studien erkranken in der Altersgruppe über 65 Jahre weltweit 325 Millionen Menschen an Osteoporose [134].

Man unterscheidet die primäre Osteoporose mit weitgehend ungeklärter Ätiologie von der sekundären Osteoporose als Folge endokrinologischer, metabolischer oder immunologischer Grundkrankheiten oder medikamentöser Nebenwirkungen. Die Entwicklung einer Osteoporose wird von verschiedenen Risikofaktoren beeinflusst. Der bedeutendste ist der postmenopausale Östrogenmangel, der durch die Zunahme der Osteoklastenfunktion infolge eines erniedrigten Östrogenspiegels gekennzeichnet ist. Weitere Risikofaktoren sind Immobilisation, Rauchen, hoher Alkoholkonsum, Mangel an Calcium, Vitaminmangel (B - Gruppe, C, D und K) und langjährige Medikamenteneinnahme (Glukokortikosteroide [GC], Immunsuppressiva, Antikonvulsiva, etc.) [135].

Die RA ist mit einer sekundären Osteoporose assoziiert, deren Prävalenz 20% beträgt. Bei RA - Patientinnen steigt postmenopausal das Risiko auf 40 - 50%. Der Grund für diese erhöhte Prävalenz ist die häufig langjährige Therapie mit GC [136].

Eine Assoziation der Osteoporose mit der ebenfalls von Verlust an alveolärer Knochenmatrix gekennzeichneten Parodontitis wurde in der Vergangenheit diskutiert und in einigen Studien nahe gelegt [135, 137, 138]. Der postmenopausale Östrogenmangel könnte eine gemeinsame zugrunde liegende Ursache darstellen [24, 81, 82]. Studien an Frauen mit Osteoporose zeigten, dass Probandinnen mit einer Östrogensubstitution einen deutlich geringeren parodontalen Attachmentverlust aufwiesen als Probandinnen ohne Östrogensubstitution.

#### *2.2.6.9 Body Mass Index*

Der BMI korreliert mit dem Körperfettgehalt und ist relativ unbeeinflusst von der Körpergröße. Das Vorhandensein einer Adipositas scheint ein signifikanter Risikofaktor für die Parodontitis zu sein [19]. Studien zeigen eine Korrelation

zwischen der Adipositas, der Parodontitis und auch anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen wie DM Typ II und der koronaren Herzerkrankung [83-85]. Pro - inflammatorische Zytokine könnten hierbei die entscheidende Ursache für diese Beobachtungen sein [139]. Die Adipozyten des Fettgewebes sezernieren Zytokine wie TNF -  $\alpha$  und IL - 6. Diese induzieren die Produktion von Akute Phase Proteinen, wie dem CRP [140]. Auch Adipokine wie Leptin, Resitin und Adiponektin konnten bei Infektionen und Entzündungen in erhöhtem Maß nachgewiesen werden [141]. Diese Adipositas assoziierten Entzündungen könnten auch die Entstehung einer Parodontitis begünstigen.

Die Risikofaktoren DM, CVD und Adipositas (BMI) treten bei den Patienten oftmals kombiniert als metabolisches Syndrom auf und zeigen eine kumulierende Wirkung [19].

#### *2.2.6.10 Rheumatische Erkrankungen*

Neuere Publikationen zeigen eine positive Korrelation zwischen RA und Parodontitis [28, 29, 31, 33-38, 41, 45, 142-145]. Der zugrunde liegende pathogenetische Zusammenhang ist bisher ungeklärt.

## **2.3 Rheumatoide Arthritis**

### **2.3.1 Definition und Epidemiologie**

Die RA ist eine systemische chronisch - entzündliche Erkrankung und ähnlich wie die Parodontitis von dem Verlust von bindegewebigen und mineralisierten Strukturen gekennzeichnet [43]. Die typischen Charakteristika dieser Erkrankung sind symmetrische, chronische Entzündungen der Synovialmembranen, bevorzugt in den kleinen Gelenken der oberen und unteren Extremitäten, die zu Destruktionen des Gelenkknorpels und – knochens und dadurch schließlich zu Funktionsverlust der betroffenen Gelenke führen [40]. Die Prävalenz der RA liegt bei ca. 0,5 bis 1 % der Bevölkerung in den westlichen Industrienationen [146]. Frauen sind etwa viermal häufiger betroffen als Männer [39, 147]. Der Erkrankungsgipfel liegt im vierten Lebensjahrzehnt. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter zu und erreicht bei Frauen bzw. Männern über 55 Jahren etwa fünf bzw. zwei



Prozent [148, 149].

### 2.3.2 Ätiologie

Die Ursache der RA ist nicht vollständig bekannt. Jedoch scheint es sich um eine multifaktorielle Erkrankung zu handeln. Infektiöse, genetische, endokrinologische und immunologische Faktoren werden in der Ätiologie diskutiert [148-150]. Hinweise auf eine genetische Disposition wurden durch eine familiäre Häufung der RA und die Assoziation zum Humanen Leukozytenantigen (HLA) - DR4 gezeigt [151]. Beispielsweise ist das relative Risiko eines DR4 - Merkmalsträgers, an einer RA zu erkranken, fünfmal höher als das Risiko für einen DR4 - negativen. Für die Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) – II - Genprodukte, zu denen HLA - DR4 gehört, ist ein ausgeprägter Polymorphismus charakteristisch. Von insgesamt 11 Allelen des HLA - DR4 - Haplotyps sind nur drei mit einer erhöhten Prädisposition für die RA assoziiert. Ihr Vorhandensein ist im Hinblick auf den Verlauf bedeutsam: Patienten, die zwei dieser Allele besitzen, zeigen einen aggressiveren Krankheitsverlauf. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer RA werden auch höheres Alter, weibliches Geschlecht, Tabakkonsum [152, 153], Übergewicht und Infektionen [154] angesehen.

### 2.3.3 Pathogenese

Man geht davon aus, dass Autoimmunerkrankungen, wie die RA, durch die Kombination einer genetischen Disposition (z.B. durch das Vorhandensein bestimmter MHC – Molekül – Varianten) und dem Einwirken ungünstiger Umweltfaktoren, wie z.B. Infektionen, entstehen. Autoantigene, die durch Verlust der Immuntoleranz oder auch durch molekulare Mimikry infolge von Infektionen entstehen, werden durch die T - Lymphozyten und andere Immunzellen fälschlicherweise als fremd erkannt. Molekulare Mimikry bedeutet, dass Krankheitserreger zum Schutz vor immunkompetenten Zellen Oberflächenmoleküle tragen, die körpereigenen Molekülen ähneln. Werden sie trotzdem als Antigen erkannt, richtet sich die folgende Immunantwort nicht nur gegen den Erreger, sondern auch gegen körpereigene Moleküle [155]. Wie bei einer natürlichen Immunantwort werden bei der Autoimmunreaktion Zytokine

ausgeschüttet und somit wird die Zell – Zell - Kommunikation gefördert. B - Lymphozyten differenzieren sich zu Plasmazellen und beginnen mit der Produktion von Autoantikörpern (Autosensibilisierung), die ins Blut abgegeben werden. Mit dem Blut gelangen sie in den gesamten Körper und binden sich an ihre spezifischen Antigene. Dort lagern sich die Antikörper an die Zielstrukturen der Autoimmunreaktion an und markieren diese Zellen für Makrophagen und CD8 T - Zellen. Das führt zur Schädigung des betroffenen Organs.

Über die Art des die Autoimmunreaktion auslösenden Antigens gibt es verschiedene diskutierte Modelle. Denkbar wäre das Eindringen eines externen Agens, das nicht im Körper persistiert, in das Gelenk mit der Folge der Freisetzung der abgeschlossenen Autoantigene und der Auslösung einer Autoimmunantwort.

Ebenso könnte eine transiente Infektion mit einem Erreger, der gelenkknorpelähnliche Strukturen enthält, auf diese Weise einen Immunprozess auslösen. Diese sind insbesondere exogene Agenzien, Viren, Bakterien, veränderte Immunglobuline und Hitzeschockproteine bakteriellen, viralen und parasitären Ursprungs [148]. Für die Bakterien wurden besonders Borrelien, diptheroide Bazillen, Clostridien und verschiedene Mykoplasmen bezüglich ihrer ätiologischen Bedeutung für die RA diskutiert. Bei den Viren wurden insbesondere Picornaviren, parvovirusartige Erreger, Zytomegalievirus und das Epstein – Barr - Virus als mögliche Auslöser in Betracht gezogen. Ebenso könnten Superantigene bakteriellen oder viralen Ursprungs als Antigene wirken. Superantigene binden direkt an HLA – Klasse – II - Moleküle und an T – Zell - Rezeptoren, ohne vorher von antigenpräsentierenden Zellen prozessiert werden zu müssen. Sollten Viren oder andere Mikroorganismen die Entwicklung einer RA triggern, wäre ein Zeit - Ort - Zusammenhang in der Prävalenz der RA zu vermuten. Untersuchungen hierzu konnten den Verdacht bisher aber nicht bestätigen [156].

Auch wurde postuliert, dass die Möglichkeit der Aktivierung eines endogenen Virus im Chondrozyten besteht und somit die Zerstörung der Zelle und die Freisetzung von Antigenen resultiert. Antigen Substanzen können hierbei Kollagen, Proteoglykan des Knorpels und Hitzeschockproteine sein [157].

Aktuelle Untersuchungen gehen der Theorie nach, dass modifizierte Proteine die

Ursache für die Auslösung und Aufrechterhaltung der RA sind. Citrullin ist eine atypische Aminosäure, die durch posttranslationelle Modifikation der Aminosäure Arginin entsteht. So werden Strukturproteine, wie z.B. Vimentin, in entzündetem Gelenkgewebe vermehrt citrulliniert und regen bei RA - Patienten die Autoantikörperproduktion an. Quantitative Bestimmungen der Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Protein (ACP) ergaben deutlich höhere Spiegel im Pannus als in der Synovialflüssigkeit und im Serum. Auch scheinen B - Zellen aus der Synovialflüssigkeit von RA - Patienten im Vergleich zu B - Zellen aus dem Serum von gesunden Probanden spontan ACP zu bilden [158]

#### 2.3.4 Pathophysiologie

Im Rahmen der chronischen Synovialitis durch die chondroosteolytische Wirkung des Gelenkergusses und die proliferierende Synovialmembran kommt es im Gelenk zur Knorpel- und Knochendestruktion. Durch die Zytokinfreisetzung von Makrophagen (z.B. heparin - binding growth factor) wird die Einsprossung neuer Gefäße gefördert. Erleichtert wird der Vorgang durch die endotheliale Expression von Plasminogenaktivatoren und MMPs. Ein nächster Schritt ist die Adhäsion von zirkulierenden Lymphozyten an Endothelzellen postkapillärer Venolen in der Synovialis. Die T - Zellen migrieren durch das Endothel und die Basalmembran und reichern sich im perivaskulären Bindegewebe an. Während sich in der normalen Synovialmembran keine lymphozytären Zellelemente finden, kommt es somit bei der RA zu einer starken, diffusen, z.T. auch Lymphfollikel - ähnlichen Infiltration. Die T - Zellen gehören vorwiegend der Antigen - erfahrenen T - Helferzellfraktion (CD4+) an. Durch die Freisetzung von IL - 2 aus den T - Helfer - Zellen werden in der Synovialis B - Zellen zur Proliferation und zur Differenzierung zu Antikörper (AK) - produzierenden Plasmazellen angeregt [148, 157].

Auch die Rheumafaktoren (RF) werden durch diese Plasmazellen gebildet. RF sind AK gegen IgG. Der IgM - AK mit Bindungsaffinität zum Fc - Fragment von IgG, kurz Anti - IgG - IgM - RF, ist ein „Seromarker“ der RA. Er findet sich bei ca. 70 % der Patienten und ist bei hohen Titern mit einem aggressiven Verlauf (rapid - progressive Gelenkdestruktionen, extraartikuläre Manifestationen) assoziiert. Bei den Anti - IgG - IgM - negativen Patienten („seronegative RA“) finden sich häufig RF anderer Isotypen. RF erscheinen aber auch bei anderen entzündlich -

rheumatischen Erkrankungen oder bei Krankheitsbildern wie z.B. Sarkoidose, Tuberkulose, Hepatitis - B/ - C - Virusinfektion, subakute bakterielle Endokarditis und gelegentlich bei Gesunden. RF sind damit nicht spezifische Marker der RA. Die Rolle der RF beim Krankheitsprozess der RA ist nicht vollständig geklärt. Vermutet wird u.a. eine Erleichterung der Antigenpräsentation. Ebenso können Immunkomplexe aus RF und IgG durch Komplementaktivierung und Stimulation der Zytokinsynthese zur Krankheitsaktivität beitragen [159].

Durch die inflammatorischen Zytokine IL - 1 und TNF -  $\alpha$  werden Monozyten in die betroffenen Gelenke gelockt und sie differenzieren sich dort zu gewebständigen Makrophagen, die wiederum inflammatorische Mediatoren ausschütten. Das führt zur Proliferation von Synoviozyten, die vermehrt Metalloproteasen sezernieren. Beim Krankheitsbild der RA ist die Balance zwischen destruktiven und protektiven Faktoren deutlich zugunsten der Destruktion verschoben. INF -  $\gamma$  als Antagonist von TNF -  $\alpha$  ist z.B. im rheumatoiden Gelenk nur in geringen Mengen vorhanden. Auch wurde ein vermindertes Ansprechen der T - Zellen auf die aktivitätshemmende Wirkung von Transforming growth factor (TGF) -  $\beta$  festgestellt [157]. Die freigesetzten Proteasen sind in der Folge in der Lage, die Makromoleküle der Extrazellulärschicht abzubauen und somit das Gelenk in seiner Struktur zu zerstören.

Der charakteristische morphologische Befund ist die Synovialitis. Resultierend aus den intensiven Umbauvorgängen zeigen sich mikroskopisch eine Hyperplasie und eine intensive Vaskularisation. Die so verdickte Synovialmembran (Pannus) überwächst und zerstört den Knorpel, unterminiert diesen und führt dabei zum Knochensubstanzverlust mittels der o.g. Zytokine bzw. der aktivierten Zellen.

### 2.3.5 Klinisches Erscheinungsbild und Verlauf der RA

#### 2.3.5.1 Allgemeines klinisches Erscheinungsbild

Initial liegen oft unspezifische Krankheitszeichen und atypische oligoartikuläre Gelenkbefallsmuster vor. Aufgrund des komplexen klinischen Bildes hat das American College of Rheumatology (ACR) bereits im Jahr 1987 folgende Klassifikationskriterien aufgestellt, von denen vier Kriterien für die RA erfüllt sein müssen:

1. Morgensteifigkeit der Gelenke (mindestens eine Stunde Dauer)
2. Arthritis mit tastbarer Schwellung in drei oder mehr Gelenkregionen
3. Arthritis an Hand- oder Fingergelenken
4. Symmetrische Arthritis (gleichzeitig, beidseits dieselbe Gelenkregion)
5. subkutane Knoten (Rheumaknoten)
6. RF - Nachweis im Blut
7. radiologische Erosionen und / oder periartikuläre Osteopenie von Finger- und / oder Handwurzelgelenken

Die Kriterien eins bis vier müssen seit mindestens sechs Wochen bestehen [160]. Kennzeichnend für die RA ist das symmetrische polyartikuläre Befallsmuster. Typisch ist vor allem die entzündliche Schwellung der Fingergrund- und Fingermittelgelenke sowie der Zehengrundgelenke. Häufig sind die Handgelenke schon früh betroffen. Nahezu jedes periphere Gelenk kann betroffen sein. Ausgespart bleiben in der Regel die distalen Interphalangealgelenke II - V der Finger und Zehen [126].

#### 2.3.5.1.1 Frühsymptome

Initial klagen die Patienten vor allem über Morgensteifigkeit und Bewegungseinschränkungen. Die entzündliche (synovitische) Gelenkschwellung ist palpatorisch weich oder infolge massiver Gelenkergüsse prall elastisch und fluktuierend. Die Haut über den betroffenen Gelenken ist nur selten gerötet und nur wenig überwärmt. Druck- und Bewegungsschmerz sind individuell sowie in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität variabel. Ein frühes Zeichen der RA ist der inkomplette Faustschluss. An den Fingergelenken zeigt sich das typische Bild spindelförmiger Schwellungen mit verstrichenen Querfalten. Der Befall der Fingergrundgelenke ist initial oft nur durch die Schmerzhaftigkeit bei seitlicher Kompression festzustellen (Gänslen - Zeichen). Auch der Kompressionsschmerz der Zehengrundgelenke ist ein typisches Frühzeichen; die Patienten klagen bei einer Zehenbeteiligung über Schmerzen beim Abrollen der Füße. Zervikalsyndrome bei einem Patienten mit RA können Folge eines entzündlichen Befalls der Halswirbelsäule sein [155].

#### 2.3.5.1.2 Charakteristische Befunde einer fortgeschrittenen RA

Rheumaknoten sind subkutane Granulome, die vorwiegend bei RF - positiver RA in ca. 20 % der Fälle auftreten. Prädilektionsstellen sind die Streckseiten über den Gelenken, in erster Linie an den Finger- und Ellenbogengelenken. Rheumaknoten sind nicht absolut pathognomonisch. Vaskulitis und mechanische Reize, aber auch Medikamente wie Methotrexat tragen zu ihrer Entstehung bei [161].

Die chronisch erosiven Prozesse können zu Deformierungen, Achsenfehlstellungen, Instabilitäten oder Ankylosierungen der Gelenke führen [155]. Folgende charakteristische Befunde zeigen sich an den Fingern:

- Ulnardeviation in den Fingergrundgelenken II - IV
- Schwanenhalsdeformität (Überstreckung der Fingermittel- und Beugung der Endgelenke)
- Knopflochdeformität (Beugstellung des Mittelgelenks und Überstreckung des Endgelenkes)
- 90° - 90°-Deformität des Daumens (starke Flexion von Grund- und Überstreckung im Interphalangealgelenk)
- Bajonett-Stellung der Hand



Abbildung 1 RA - Proband mit Ulnardeviationen in den Fingergrundgelenken II - IV



Abbildung 2 RA - Proband mit 90° - 90° Deformation des Daumens

Synovitiden können sich auch in Sehnenscheiden und Bursen manifestieren und Ursache hartnäckiger periartikulärer Schmerzen sein. Massive Synovitiden der Sehnenscheiden unter dem Ligamentum carpi transversum komprimieren den Nervus medianus und führen zu einem Karpaltunnelsyndrom. Bei chronischen Tenosynovitiden besteht die Gefahr von Sehnenrupturen. Eine häufige Komplikation einer Kniegelenksarthritis (Gonarthrit) sind Baker - Zysten. Sie entstehen durch Entzündungen im Bereich der Kommunikationsstelle von Bursa gastrocnemiosemimembranosa und Kniegelenkshöhle.

Die RA kann mit extraartikulären Manifestationen einhergehen. Sie kommen in der Regel nur bei Patienten mit aggressiven Verlaufsformen als Vaskulitis, Pleuritis, interstitielle Fibrose, Perikarditis, Myokarditis, Episkleritis, und perforierende Skleromalazie vor. Symptome einer Xerostomie (Mundtrockenheit) und einer Xerophthalmie (Trockenheit der Augen) weisen auf ein sekundäres Sjögren - Syndrom (SS) hin. Bei dem Felty - Syndrom handelt es sich um die Befundkonstellation Neutropenie ( $< 2000/\text{mm}^3$ ), Splenomegalie und chronische Polyarthrit. Die RA ist hierbei meist RF - positiv und oft mit Organmanifestationen assoziiert [162].

#### 2.3.5.2 Verlauf

Typischerweise verläuft die RA schubweise. Phasen mit geringer Entzündung und geringen Schmerzen an den Gelenken wechseln sich mit Phasen eines

hochaktiven entzündlichen und schmerzhaften Krankheitsgeschehens ab. Der Krankheitsverlauf ist meist progredient. In 10 – 15 % der Fälle zeigt sich ein rapider, maligner Verlauf mit rascher Invalidität. Totalremissionen sind selten [132]. Durch eine frühe intensive Therapie der RA kann der Verlauf günstig beeinflusst werden [163].

Der klinische Verlauf lässt sich in vier Phasen einteilen:

#### Stadium 1 (auch Frühstadium)

Im Röntgenbild sind noch keine Gelenkdestruktionen zu erkennen. Leichte gelenknahe Demineralisierungen können vorhanden sein. Klinisch findet man häufig symmetrische, palpable Gelenkschwellungen aber keine Gelenkdeformitäten.

#### Stadium 2

Gelenknahe Demineralisationen im Röntgenbild sind obligat in diesem Stadium. Häufig sind leichte Knorpel- und Gelenkdestruktionen zu erkennen. Klinisch findet man auch hier noch keine Gelenkdeformitäten, aber erste Einschränkungen der Gelenkbeweglichkeit und beginnende Muskelatrophien. Weichteilveränderungen wie z.B. subkutane Knoten können vorkommen.

#### Stadium 3

Hier zeigen sich ausgeprägte Knorpel- und Knochendstruktionen und deutliche Demineralisationen. Neben Gelenkdeformitäten wie Subluxationen und Achsendeviationen liegen auch stärkere Muskelatrophien vor.

#### Stadium 4

Es liegen fibröse oder knöcherne Ankylosen der Gelenke vor. Der Patient ist in diesem Stadium in der Regel erwerbsunfähig.

### 2.3.5.3 Folgen für das orofaziale System

#### 2.3.5.3.1 Kiefergelenk

Viele Patienten mit einer RA erfahren im Verlauf der Erkrankung eine Beteiligung der Kiefergelenke mit einer Prävalenz von 20 bis 50 %, bevorzugt in einem



späteren Stadium der Erkrankung [161, 164-166]. Helenius fand bei 28 % der RA - Patienten eine symptomatische Beteiligung der Kiefergelenke. Dabei stehen die Kiefergelenksschmerzen, resultierend aus der Synovitis, im Vordergrund. Weitere Symptome sind Kiefergelenkssteifigkeit am Morgen, hör- und fühlbare Reibegeräusche und vor allem in den akuten Phasen der RA Schwellungen im Kiefergelenksbereich. Eine langjährige Kiefergelenksbeteiligung führt zur zunehmenden Arrosion und Destruktion der Kondylen, subchondralen Sklerosierung, Zystenbildung und osteoporotischen Veränderungen. Radiologisch sind dann häufig verschmälerte Gelenksspalten zu erkennen [167, 168].

#### 2.3.5.3.2 Sicca-Symptome und Sekundäres Sjögren Syndrom

Viele RA – Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf Sicca Symptome. So fand Russel in einer Studie mit 604 RA - Patienten bei 43 % der Probanden eine deutlich reduzierte Speichelflussrate [169]. Bei etwa 10 bis 15 % der Patienten mit RA entwickelt sich ein sekundäres SS [161, 170]. Sie leiden in der Folge unter chronischer Xerostomie. Das SS ist eine autoimmune Exokrinopathie, die durch verminderten Tränen- und Speichelfluss gekennzeichnet ist. Dadurch kommt es zu Keratokonjunktivitis sicca und Xerostomie. Während das primäre SS eine eigenständige Erkrankung ist, besteht das sekundäre SS aus der Kombination einer Sicca - Symptomatik mit RA oder anderen Erkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes, systemischer Sklerodermie, Polymyositis oder Panarteriitis nodosa. Das Risiko für die Entwicklung einer Xerostomie korreliert offenbar mit der Schwere der RA - Erkrankung. Die Ursache der Xerostomie wird in der progressiven Infiltration von Lymphozyten und Plasmazellen und der dadurch folgenden Zerstörung der sekretorischen Acini der großen und kleinen Speicheldrüsen gesehen [170]. Durch eine Inhibition der neuralen Stimulation der Speicheldrüsen scheint es zu einem glandulären Funktionsverlust zu kommen [171]. Die Folgen der Xerostomie sind für die RA - Patienten vielfältig: Schwierigkeiten beim Schlucken der Nahrung und beim Sprechen, Mundschleimhautbrennen, eine erhöhte Prävalenz für Candidiasis, Prothesenunverträglichkeit und eine erhöhte Kariesprävalenz wurden beschrieben [149, 172-175]. Insbesondere das verstärkte Auftreten von zervikalen kariösen Läsionen wird als ein frühes klinisches Zeichen des SS angesehen [176].

#### 2.3.5.3.3 Erhöhte Kariesprävalenz

Die unbehandelte RA resultiert in Fehlstellungen und damit in einem Funktionsverlust der Gelenke [161]. 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 [177]. Aber auch der Befall der Kiefergelenke durch die RA könnte durch fortschreitende Immobilisierung des Unterkiefers zur Beeinträchtigung der Zahnpflege führen. Ob die eingeschränkte Mobilität eine schlechtere Fähigkeit zur Mundhygiene bedingt und zu einer erhöhten Kariesprävalenz bei RA - Patienten führt, ist nicht belegt.

Ein nachgewiesener Risikofaktor bei RA - Patienten für eine verstärkte Kariesbildung ist die Xerostomie. Es kommt dabei zu einer verringerten Befeuchtung und einer schlechteren Selbstreinigung der Mundhöhle. Des Weiteren können die Speichelproteine und –elektrolyte ihre Funktion als Inhibitoren kariogener Mikroorganismen und als Säurepuffer nur noch eingeschränkt erfüllen [178]. Außerdem konsumieren Xerostomiepatienten oftmals stark zuckerhaltige Süßwaren und Getränke, um die Speichelproduktion anzuregen [179].

#### 2.3.6 Laborbefunde bei Rheumatoider Arthritis

Bereits nach kurzem Krankheitsverlauf kann die RA zu schweren irreversiblen Gelenkschäden führen. Da sich die Manifestation solch schwerer Symptome bei frühzeitiger Therapieeinleitung deutlich verzögern lässt, ist eine verlässliche Diagnostik bereits in den Frühstadien der RA sehr wichtig [180]. Das klinische Bild der RA ist im Frühstadium oft uncharakteristisch. Somit kann nach den ACR - Kriterien [160] häufig nur eine bereits ausgeprägte RA sicher diagnostiziert werden. Daher kommt der Labordiagnostik eine entscheidende Rolle bei der rheumatologischen Diagnosestellung zu, insbesondere bei der Zuordnung von Patienten ohne eindeutige Symptomatik in der Frühphase der Erkrankung. Die labormedizinischen Untersuchungen ermöglichen die nosologisch - ätiologische Zuordnung klinischer Symptome zu definierten Erkrankungen und tragen dazu bei,

die Krankheitsaktivität insbesondere entzündlicher Prozesse genauer zu bestimmen. Neben den unspezifischen, systemischen Entzündungsparametern wie der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und dem CRP werden spezifische serologische Krankheitsmarker der RA getestet. Dazu gehören Autoantikörper, insbesondere die RF und ACP. Zusätzlich werden häufig antinukleäre Antikörper (ANA) differentialdiagnostisch zum Ausschluss einer Kollagenose bzw. einer Overlap - Symptomatik bestimmt.

#### *2.3.6.1 Blutsenkungsgeschwindigkeit*

Die BSG misst die Sedimentationsrate von Erythrozyten im Zitratblut. Bei der unbehandelten RA kann eine erhöhte BSG vorliegen. Allerdings hat die BSG den Nachteil, eine unspezifische pathologische Veränderung zu sein, die auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen und bei Anämien erhöht vorzufinden ist. In der rheumatologischen Diagnostik ist sie für die Differenzierung zwischen entzündlichen Arthritiden und nicht entzündlichen Gelenkerkrankungen von Bedeutung. Hauptsächlich wird die BSG neben der Differentialdiagnostik für die Verlaufsbeobachtung eingesetzt [181].

#### *2.3.6.2 C-reaktives Protein*

Das CRP ist eines von zahlreichen Akute – Phase - Proteinen. Das CRP besitzt die Fähigkeit, das Komplementsystem zu aktivieren und damit Bakterien unspezifisch zu opsonieren [132, 182]. Das Ausmaß der CRP - Erhöhung kann das Ausmaß der Entzündung reflektieren. Geringe bis mäßige CRP - Erhöhungen zeigen sich häufig bei primär und sekundär entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. Bei aktiven Erkrankungsphasen findet man deutlich erhöhte CRP - Spiegel. Starke CRP - Erhöhungen finden sich auch bei hochaktiven Erkrankungen, wie der Polymyalgia rheumatica und der Riesenzellarteriitis. Die Erhöhung des CRP ist (wie die erhöhte BSG) ein unspezifisches Entzündungszeichen. Ein Fehlen dieser Entzündungszeichen macht eine RA unwahrscheinlich. Andererseits sind erhöhte CRP (und BSG) – Werte keinesfalls beweisend für eine RA [181].

### 2.3.6.3 Rheumafaktor

Patienten, die an einer RA erkranken, weisen häufig im Serum RF auf. Der RF ist der bekannteste diagnostische Marker bei der RA und gehört zu den sieben Klassifikationskriterien der RA. RF sind in die Pathogenese von Immunkomplex-vermittelten Erkrankungen wie der RA einbezogen. Eine Ablagerung auch innerhalb des Synovialgewebes bei der RA ist beschrieben worden [183]. Bis zu 80 % der RA - Patienten können RF aufweisen. RF können einige Jahre vor dem Auftreten von klinischen Manifestationen der RA nachgewiesen werden. RF - positive, augenscheinlich gesunde Individuen besitzen ein 5 - 40 fach höheres Risiko hinsichtlich des Auftretens einer RA [184]. Das Vorliegen von RF der IgM - und IgA - Klasse bei Personen ohne klinische Symptome einer RA kann als Risikofaktor für eine spätere Manifestation der Erkrankung angesehen werden [185].

RF können allen Subklassen (IgM, IgG, IgA) angehören, wobei IgM - RF die häufigste anzutreffende Subklasse bei RA - Patienten ist. Der Nachweis von IgM - RF ist international standardisiert und am weitesten verbreitet. Allerdings sind RF dieser Klasse bei Erkrankungsbeginn selten positiv und erst nach einer Krankheitsdauer von über einem Jahr mit einer diagnostischen Sensitivität von 70 – 80 % bei der RA nachweisbar [186, 187]. Zunehmend gewinnt auch der IgA - RF für die diagnostische Wertigkeit aufgrund seiner hohen Sensitivität besonders bei Frühmanifestationen und erosiven Krankheitsverläufen der RA an Bedeutung [188, 189].

Aufgrund der hohen Empfindlichkeit und der Verfügbarkeit von international ausreichend standardisierten Tests hat sich der Einsatz der Enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA) - Methode in der Routinediagnostik durchgesetzt. Dadurch ist es möglich, vollautomatisierte und quantitative Nachweise von IgM - und IgA - RF durchzuführen.

RF können sowohl bei anderen autoimmunen (z.B. Kollagenosen), infektiösen (z.B. Hepatitis C) als auch bei B - Zell - lymphoproliferativen Erkrankungen und bei Gesunden auftreten. Daher besitzt der IgM - RF eine eingeschränkte diagnostische Spezifität. Auch hängt die Aussagekraft des IgM - RF vom Alter der

untersuchten Patienten ab, da die Prävalenz in der Normalbevölkerung jenseits des 60. Lebensjahres bis zu zehn Prozent betragen kann. Darüber hinaus sind RF mit dem Auftreten extraartikulärer Manifestationen, wie z.B. von Rheumaknoten und Vaskulitis assoziiert [190].

#### *2.3.6.4 Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid*

Einen weiteren serologischen Parameter zur Diagnostik der RA stellen die ACP dar. Die Citrullinierung ist eine posttranslationale Modifikation von Proteinen durch katalytische Umwandlung der Aminosäure Arginin in die atypische Aminosäure Citrullin. Dieses wird durch eine Familie von kalziumbindenden Enzymen, den Peptidylarginin Deiminasen induziert [191]. Deren Isoenzyme finden sich reichlich in Makrophagen und Granulozyten von entzündlichen Infiltraten. Die Citrullinierung von Proteinen ist zum einen ein physiologischer Prozess, der u.a. in der Keratinozytendifferenzierung oder bei Apoptosevorgängen beobachtet wurde [192, 193]. Citrullinierte Antigene konnten zum anderen innerhalb des entzündeten Synovialgewebes als zirkulierendes Antigen in der Synovialflüssigkeit und in synovialen Exosomen von RA Patienten erhöht gefunden werden [194-196]. Ebenso ist die Konzentration der Autoantikörper gegen citrullinierte Proteine in der Synovia und Synovialis deutlich höher als im Serum.

ACP weisen bezüglich der RA eine außerordentlich hohe Spezifität auf und stellen damit einen geeigneten Parameter zur serologischen Differenzialdiagnose der RA dar. Mit einer Spezifität von > 95 % und einer Sensitivität bis zu 87 % [197] sind ACP heute der beste serologische Diagnoseparameter der RA in Kombination mit dem RF. Bei gleichzeitiger Bestimmung der RF und ACP steigt die Spezifität auf bis zu 99 % [198]. Da ACP die derzeit höchste diagnostische Spezifität für die RA darstellen, wurden sie in die offizielle Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Diagnostik der RA aufgenommen [181].

Besonders in der Frühdiagnostik und bei RF - negativen Fällen spielen die ACP eine große Rolle, da sie bereits in uncharakteristischen frühen Erkrankungsstadien nachweisbar sind [199]. Zum Teil finden sich bereits mehrere Jahre vor dem Auftreten klinischer Symptome ACP im Serum der Probanden [185]. Die ACP scheinen auch mit dem Auftreten erosiver Gelenkveränderungen bei der RA

assoziiert zu sein. ACP erlauben daher eine Prognose progressiver Krankheitsverläufe [200]. Ebenso dient die ACP - Bestimmung der differenzialdiagnostischen Abgrenzung der RA von erosiven Gelenkmanifestationen bei systemischem Lupus erythematodes, von anderen Arthritiden und Polymyalgia rheumatica. Demgegenüber ist eine Korrelation zwischen ACP - Titer und der Krankheitsaktivität der RA nicht eindeutig gegeben. Daher eignen sich diese Antikörper nicht als Verlaufspareter.

#### *2.3.6.5 Antinukleäre Antikörper*

Ein weiterer Laborpareter für die Diagnostik im Rahmen der Abklärung einer Autoimmunerkrankung ist die Bestimmung von Autoantikörpern gegen Zellkerne auch ANA genannt. Es sind Proteine, die im Zusammenhang mit einer gestörten Funktion des Immunsystems gegen die Zellkerne produziert werden. Die ANA gehören zu den Immunglobulinen der Klasse G (IgG). ANA findet man häufig bei Patienten mit RA, vor allem wenn sie eine starke „autoimmune“ Prägung aufweisen und Überlappungstendenzen zu den Kollagenosen zeigen.

Niedrige ANA - Titer kommen auch bei Gesunden vor (bis zu 30 %) [201-203]. Andererseits schließt ein niedriger ANA - Titer bzw. ein negativer Befund eine Autoimmunerkrankung nicht gänzlich aus. Die erhobenen Laborergebnisse sollen deshalb immer im Zusammenhang mit dem klinischen Bild beurteilt werden.

### **2.3.7 Bildgebende Verfahren zur Diagnostik der Rheumatoiden Arthritis**

#### *2.3.7.1 Konventionelles Röntgen*

Bei der RA treten in zwar unvorhersehbaren Zeiträumen, aber letztlich doch unabdingbar Knorpel- und Knochenerosionen auf. Der heutige Referenzstandard zur Beurteilung des Ausmaßes und des Verlaufes der RA ist der Röntgenbefund. Das Vorhandensein von röntgenologischen Veränderungen (Erosionen oder gelenknahe Osteoporose) an den Händen oder Füßen ist eines der ACR – Kriterien für die RA. Zur objektiven Beurteilung der röntgenologischen Befunde wird häufig der Score nach Larsen verwendet [204]. Dabei wird das zu untersuchende Gelenk semiquantitativ mittels einer Graduierung von null bis fünf

(im Vergleich mit einer Standardreferenzaufnahme) beurteilt.

Tabelle 3 Graduierung der röntgenologischen Veränderungen bei Rheumatoider Arthritis nach Larsen

<b>Schweregrad</b>	<b>Radiologische Veränderungen</b>
Grad 0	Kein pathologischer Befund
Grad 1	Geringe unspezifische Veränderungen (periartikuläre Weichteilschwellung, gelenknahe Demineralisation, Gelenkspaltverschmälerung < 25 %)
Grad 2	Geringe, aber sicher destruierende Veränderungen (Erosionen, Gelenkspaltverschmälerungen)
Grad 3	Mäßig destruierende Veränderungen (deutliche Erosionen, deutliche Gelenkspaltverschmälerung)
Grad 4	Schwer destruierende Veränderungen (erhebliche Erosionen, erhebliche Gelenkspaltverschmälerung, Knochendeformierungen an den gewichttragenden Gelenkenden)
Grad 5	Mutilierende Veränderungen (Gelenkflächen zerstört, eventuell Dislokation, knöcherner Ankylose)

### 2.3.7.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Knochenerosionen lassen sich mittels MRT wesentlich früher als durch konventionelles Röntgen nachweisen [205]. Das MRT ist dadurch gerade in der Differentialdiagnose der frühen undifferenzierten Arthritis sehr hilfreich. Im klinischen Alltag wird es jedoch nur in Ausnahmefällen herangezogen.

### 2.3.7.3 Gelenksonographie

Die Gelenksonographie kann heute als Standardmethode in der Rheumatologie angesehen werden. In der Erfassung synovialer Entzündungsprozesse ist die Gelenksonographie sensitiver als die klinische Untersuchung [206]. Auch in der Darstellung von Knochenerosionen in den Fingergelenken scheint es dem konventionellen Röntgen überlegen zu sein [207]. Haupteinsatzgebiet der Sonographie in der rheumatologischen Diagnostik ist die Detektion von Weichteilveränderungen. Allerdings ist die Sonographie sehr

untersucherabhängig.

### 2.3.8 Therapie der Rheumatoiden Arthritis

Es gibt für die RA bisher keine kausale Therapie, eine Heilung ist nach derzeitigem Wissensstand nicht möglich. Der Krankheitsverlauf kann jedoch durch verschiedene Therapieansätze günstig beeinflusst werden. Ziele der Therapie sind die Schmerzlinderung, die Suppression der Entzündung und der Erhalt der Gelenkfunktion.

Für die medikamentöse Therapie der RA gibt es verschiedene Medikamentengruppen. Eine erste Gruppe sind die nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Diese sind schnell wirkende Medikamente, die über analgetische und antiphlogistische Eigenschaften verfügen. Sie unterscheiden sich vor allem hinsichtlich ihrer Kinetik [208].

Disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) sind eine weitere wichtige Medikamentengruppe. Zu den DMARD zählen Chloroquin, Hydrochloroquin, Auranofin, Sulfasalazin, parenteral verabreichtes Gold, D-Penicillamin, Azathioprin, Cyclophosphamid, Ciclosporin und Methotrexat (MTX) [161, 209-211]. DMARD sind Substanzen, die das Potential besitzen, eine Remission der RA zu induzieren und somit die Progression der RA aufzuhalten [210]. Eine analgetische Komponente besitzen DMARD nicht. Die Medikamente dieser Gruppe werden als slow acting drugs bezeichnet, da sich ihre Wirkung erst nach Wochen und Monaten aufbaut. Auch ist eine protrahierende Wirkdauer nach Absetzen dieser Medikamente zu sehen. Diese Medikamente haben zum Teil gravierende Nebenwirkungen, so dass bei vielen Patienten nach wenigen Jahren Umstellungen auf andere Basistherapeutika vorgenommen werden müssen [212] [213].

MTX ist aufgrund seiner guten Wirksamkeit und seiner vergleichsweise guten Verträglichkeit, insbesondere bei Supplementierung von Folsäure, ein häufig eingesetztes Medikament. Etwa zwei Drittel der Patienten tolerieren MTX fünf Jahre und länger [214] [215].

Die DMARD wurden in den vergangenen Jahren durch neue



Medikamentengruppen ergänzt. Hierzu zählt das Leflunomid, welches durch die Hemmung der Pyrimidinsynthese die Proliferation der T - Lymphozyten reduziert. Zunehmend gewinnen biologische Substanzen in der Therapie der RA an Bedeutung. Hierbei handelt es sich um Medikamente, die gezielt in den komplexen pathogenetischen Prozess eingreifen. Eine wichtige Medikamentengruppe sind die TNF –  $\alpha$  – Antagonisten (Infliximab, Etanercept, Adalimumab). Sie reduzieren durch die Blockade des proinflammatorischen Zytokin TNF -  $\alpha$  das aktive Krankheitsgeschehen und führen so zur gewünschten Remission der RA. Sie finden Anwendung bei ungenügendem Ansprechen oder Kontraindikation auf konventionelle Basistherapeutika und bei sehr rasch progredienter RA [216, 217]. Anakinra ist ein weiteres Medikament der Biologika - Gruppe. Es ist ein Antagonist des IL – 1 - Rezeptors und verhindert somit die Wirkung von IL - 1. Es wird bei Versagen konventioneller Basistherapeutika in Kombination mit MTX angewendet. Ein neues Medikament ist Tocilizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen lösliche und membrangebundene IL – 6 - Rezeptoren. Es hemmt die Wirkung des proinflammatorischen Schlüsselzytokins IL - 6 und ist in Kombination mit MTX bei Versagen sowohl konventioneller Basistherapeutika als auch von TNF –  $\alpha$  - Blockern zugelassen. Schließlich stehen auch Biologika zur Blockierung der B - und T - Lymphozyten zur Verfügung. Rituximab ist ein Antikörper gegen CD20 auf der Oberfläche von B - Lymphozyten. Seine Anwendung unterdrückt die Bildung autoantikörperproduzierender Plasmazellen. Das Fusionsprotein Abatacept moduliert die rheumatische Immunreaktion, indem es Rezeptoren auf den T - Lymphozyten blockiert und somit deren Aktivität unterdrückt.

Oft werden parallel GC für die medikamentöse Therapie verwendet. GC sind die potentesten antiphlogistischen Mittel bei der Therapie der RA. Sie senken die Anzahl der zirkulierenden Monozyten und reduzieren die Phagozytoseaktivität der Makrophagen und deren Zytokinsekretion. Ebenso vermindern die GC die Freisetzung von Kollagenasen und lysosomalen Enzymen und verringern die Prostaglandin- und Leukotrien - Synthese. Die mehr oder weniger vorhersehbaren unerwünschten Nebenwirkungen limitieren die Anwendung der GC. Andererseits haben GC in niedriger Dosierung (etwa fünf mg Prednisolon pro Tag) unter Dauertherapie eine hohe Wirksamkeit, ohne dass in der Regel wesentliche Nebenwirkungen auftreten.

Kombinationstherapien werden insbesondere dann eingesetzt, wenn abzusehen ist, dass die Wirkung von Einzelsubstanzen alleine nicht ausreicht. Je nach Krankheitsaktivität und Schwere der Erkrankung werden unterschiedliche Kombinationstherapien eingesetzt, in der Regel unter Einschluss von MTX.

Die Strategie der medikamentösen Therapie besteht heute darin, besonders zu Beginn der Erkrankung an RA, in der Phase der stärksten, destruktivsten Entzündung [218-220] und der höchsten Chance auf klinische Verbesserung mit hochpotenten Medikamenten zu therapieren. Bei Ansprechen der Therapie ist in der Folge ein sogenanntes step - down zu milderen Medikamenten möglich. Grundlage dieser Strategie war die Erkenntnis, dass die Risiken einer unbehandelten RA höher einzuschätzen sind als die Toxizität der DMARD. Des Weiteren sind die milderen NSAR den DMARD bezüglich ihrer Wirkung unterlegen [221]. In diversen Studien fanden sich durchgehend bessere Ergebnisse bei den Patientengruppen, die mit DMARD beginnend behandelt wurden im Vergleich zu Patientengruppen, die dem historischen Schema folgend zunächst mit NSAR therapiert wurden [222-224].

Essentieller Teil des Behandlungskonzeptes sind weiterhin physikalische Therapien. Hierzu zählen die Thermo- und Kryotherapie, die Elektrotherapie, die Balneotherapie, Massagen, Krankentherapie und Ergotherapie. Das Ziel ist eine Schmerzlinderung, Entzündungshemmung, Aufrechterhaltung und Wiederherstellung von Funktionen des Bewegungsapparates sowie Förderung von Reparationsvorgängen [225]. In fortgeschrittenem Verlauf der Erkrankung kann eine operative Wiederherstellung der Gelenkfunktion indiziert sein. Dabei unterscheidet man zwischen entlastenden, korrigierenden, mobilisierenden und versteifenden Eingriffen [226].

Eine gezielte Ernährungslenkung kann den Erkrankungsverlauf der RA ebenfalls günstig beeinflussen [227].

#### **2.4 Assoziation zwischen RA und Parodontitis**

Die ablaufenden pathologischen Prozesse sind bei der RA und der Parodontitis auffallend ähnlich, so dass postuliert wurde, dass RA - Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Parodontitis aufwiesen und vice versa [41]. Entzündliche

Erkrankungen wie die RA und die Parodontitis triggern die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie z.B. IL - 1 und TNF -  $\alpha$ . Damit werden entzündliche Mediatoren wie PGE<sub>2</sub>, Elastasen und MMP im überschießenden Maß systemisch freigesetzt. Daher wurde eine beiden Erkrankungen zugrunde liegende, heute noch unbekannt, Dysregulation der Immunantwort vermutet [45, 228].

Ebenso findet man bei der RA und der Parodontitis in den aktiven Erkrankungsphasen viele identische Entzündungsmarker wie z.B. eine erhöhte BSG und erhöhte Titer an CRP und Haptoglobin [229, 230]. Die Assoziation mit HLA - DRB ist eine Komponente, die sowohl der RA als auch der Parodontitis zugrunde zu liegen scheint [231]. Des Weiteren findet man bei beiden Erkrankungen IL - 1 $\beta$  und TNF -  $\alpha$  Polymorphismen [232-235].

Schließlich wurden bei der Parodontitis und der RA citrullinierte Proteine und Peptide [228] und RF [228, 236, 237] gefunden. Einige parodontalpathogene Bakterien (z.B. P.g.) scheinen das Enzym Peptidylarginindeiminase zu synthetisieren [228]. Dieses Enzym ist für die Citrullinierung von Peptiden verantwortlich. Dabei ist interessant, dass citrullinierte Peptide auch als RA assoziierte Antigene diskutiert werden [197]. Schließlich konnte auch DNA dieser Keime in der Synovialflüssigkeit und im Serum von RA - Patienten nachgewiesen werden [238]. Dabei war die Konzentration in der Synovialflüssigkeit sogar höher als im Serum der Probanden.

Einige Studien zeigten erhöhte Antikörperkonzentrationen gegen die anaeroben oralpathogenen Bakterien T.f., P.i. und P.g. im synovialen Gewebe [239] und im Serum [240]. Sie sahen hierin einen möglichen Faktor für die Ätiopathogenese der RA.

Eine Studie aus dem Jahr 2005 von Ramamurthy zeigte Hinweise auf eine Assoziation von Parodontitis und RA. Im Tierversuch wurde bei Lewis Mäusen eine Arthritis induziert. Die Mäuse zeigten in der Folge einen verstärkten parodontalen Attachmentverlust, erhöhte Zytokin- und MMP - Spiegel und einen Verlust von alveolärem Knochen [144].

Tabelle 4 Assoziation von Rheumatoider Arthritis und Parodontitis

	<b><i>Rheumatoide Arthritis</i></b>	<b><i>Parodontitis</i></b>
Pathogenese	Entzündlicher Gewebeabbau durch gestörte Immunabwehr	Entzündlicher Gewebeabbau durch gestörte Immunabwehr
Ätiologie	Ätiologie unklar (bakterielle Infektionen werden diskutiert)	Gram neg., anaerobe Bakterien
Risikofaktoren	Zigarettenkonsum, Adipositas, höheres Alter, u.a.	Zigarettenkonsum, Adipositas, höheres Alter, u.a.
Genetik	Genetische Prädisposition (HLA Allel - Assoziation)	Genetische Prädisposition (HLA Allel - Assoziation)
Systemische Assoziationen	Assoziation mit systemischen Erkrankungen (z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen)	Assoziation mit systemischen Erkrankungen (z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen)
Autoimmunität	RF, ACP	P.g. synthetisiert Peptidylarginindeiminase, ein RA - Suszeptibilitätsfaktor

## 2.5 Bisherige Studien zur Assoziation von Parodontitis und RA

Bisher existieren nur wenige Studien bei kleinen Patientengruppen, die eine Assoziation zwischen der RA und der Parodontitis untersuchen. Eine Assoziation wird bisher kontrovers diskutiert. Einige frühere Studien zeigten keinen Zusammenhang oder fanden sogar bessere parodontale und dentale Verhältnisse bei RA - Patienten [31, 32, 38]. Die Mehrheit der Publikationen weist aber auf eine positive Korrelation hin [28, 29, 31-38, 41, 45, 142-145].

Weiterhin gibt es in diesem Zusammenhang keine Daten zu den begleitenden Einflussfaktoren auf den parodontalen Status bei RA - Patienten, wie z.B. Rauchen, DM und Mundhygiene.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der bisherigen Querschnittstudien zur Assoziation von RA und Parodontitis zusammengefasst. Al-Katma zeigte 2007 in einer Interventionsstudie an 29 RA - Patienten mit Parodontitis, dass die RA acht Wochen nach einer Parodontaltherapie deutlich stärker an Aktivität verlor als in der Kontrollgruppe ohne Parodontaltherapie [36]. Zu ähnlichen Ergebnisse kam Ribeiro 2005 in einer weiteren Interventionsstudie [27].

Tabelle 5 bisherige Studien zur Assoziation von Rheumatoider Arthritis und Parodontitis

<b>Referenz</b>	<b>Studien-population</b>	<b>Alter</b>	<b>Definition Parodontitis</b>	<b>Parameter</b>	<b>Ergebnisse</b>
DePablo/ Dietrich, et al. 2007	103 RA 4358 Kontrollen	> 60	CAL $\geq$ 4 mm	PD, CAL, Zahnverlust, RF, ACR Kriterien, Knochendichte, Risikofaktoren für Parodontitis	RA mehr Parodontitis (OR 1,82), häufiger zahnlos (OR 2,27)  RF pos. mit mehr Parodontitis und häufiger zahnlos
Biyikoglu, et al.2006	23 RA 17 Parodontitis 17 Kontrollen			t - PA, PAI - 2, IL - 1, PGE2 in GSF	RA + Parodontitis erhöhtes t - PA, PAI - 2 und PGE2  t - PA bei RA höher als bei Parodontitis
Bozkurt, et al. 2006	17 RA 17 Parodontitis 17 Kontrollen		PD > 3 mm	IL - 4, IL - 10 in GSF	IL - 4 und IL - 10 niedriger in Parodontitis und RA
Havemos e- Poulsen, et al. 2006	18 LJP 27 RPP 10 JIA 23 RA 25 Kontrollen	$\leq$ 35	PD $\geq$ 4 mm CAL $\geq$ 2 mm	PI, SB, PD, CAL, BSG, CRP, RF, ACP	RA Gruppe mit größeren PD, CAL, Knochenverlust  Hoher CAL korreliert mit hohem RF-Titer  RPP Gruppe erhöhte Leukozyten, CRP
Helenius, et al. 2005	24 RA 77 Kontrollen		wie CPITN	CAL, radiologischer Knochenverlust	RA erhöhter Knochenverlust
Gleissner, et al. 2003	50 RA 101 Kontrollen	$\bar{\varnothing}$ 54		DMF - T, PI, GI, PD, CAL, ersetzte Zähne, Helkimo - Index, serologische Parameter, DAS28, radiologische Gelenkdestruktion, Handgriffstärke	GI, PD, CAL höher bei RA  Max. Mundöffnung, Kiefergelenksmobilität bei RA geringer  Handgriffstärke korreliert mit Mundöffnung  TMD-Prävalenz bei RA nicht erhöht
Mercado, et al. 2000	Gruppe1: 809 Parodontitis  Gruppe2: 603 $\bar{\varnothing}$ Parodontitis	20 - 70	1/3 Knochenverlust approximal	Prävalenz von RA, CVD und DM mittels Fragebogen	Gruppe 1: 3,95 % mit RA (Kontrolle 0,66 %)  Vermehrt CVD und DM bei RA

Kässer, et al. 1997	50 RA 101 Kontrollen	30 - 80	Messungen an Ramfjord Zähnen	RA Dauer, DAS28 , CRP, Keitel-Index, Medikation, PI, GI, PD, CAL	RA mit höherem Zahnverlust (29 %), GI (50 %), PD (26 %), CAL (173 %)  Je länger RA, desto stärker Parodontitis
Arneberg, et al. 1992	125 RA Vergleich mit Bevölkerungsdur chschnitt von Oslo gleichen Alters	44 - 56	1 Gesund 2 Gingivitis 3 Zahnlockerung 4 Zahnverlust durch Parodontitis	Soziodemographische Daten, RA Parameter , system. Erkrankungen, Zahnzahl, Kariöse Läsionen/Jahr, Parodontalzustand, Siccasympptome	kein Unterschied zur Osloer Bevölkerung  Siccasympptome bei über 50 % der RA Pat.
Tolo, et al. 1990	37 RA 37 Kontrollen	Ø 53	Approximaler Knochenverlust in % an den Frontzähnen	Zahnzahl, prozentualer Knochenverlust, Serum IgG und IgA, AK gegen P.g., Capnocytophaga ochracea, Eubacterium saburreum	RA weniger Zähne (17,9 vs. 22,6), verstärkter Knochenabbau (23,8 % vs. 18,9 %), höheres Serum IgG und IgA
Sjöström, et al. 1989	161 RA 122 Kontrollen	50-70	I gesund II Gingivitis III leichte Parodontitis IV moderate Parodontitis V schwere Parodontitis	Zahnzahl, PI, GI, PD, prozentualer röntgenologischerKnoc henverlust an den UK Prä- und Molaren	Geringerer PI in RA Gruppe (38 % vs.47 %),  RA Gruppe: 12% IV oder V (Kontrollgruppe: 16% IV oder V)

RA = Rheumatoide Arthritis; CAL = Clinical attachment loss; PD = pocket depth; RF = Rheumafaktor; ACR = American Collage of Rheumatology; OR = Odds Ratio; PA = Parodontitis; t-PA = tissue-type plasminogen activator; PAI-2 = Plasminogen activator inhibitor 2; IL-1 = Interleukin-1; PGE2 = Prostaglandin E2; GSF = gingivale Sulkusflüssigkeit; IL-4 = Interleukin 4; IL-10 = Interleukin 10; LJP = lokalisierte juvenile Parodontitis; RPP = rapid progressive Parodontitis; JIA = juvenile ideopathische Arthritis; PI = Plaqueindex; SB = Sondierungsblutung; BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP = c-reaktives Protein; ACP = Antikörper gegen zyklische citrullinierte Proteine; CPITN = Community Periodontal Index of Treatment Needs; DMF-T = Decayed Missed Filled Teeth (Index); GI = Gingivalindex; DAS28 = Disease Activity Score auf Basis von 28 Gelenken; TMD = Temporomandibuläre Dysfunktion; HAQ = Health Assessment Questionnaire; CVD = koronare Herzkrankheit; DM = Diabetes mellitus; IgG = Immunglobulin; AK = Antikörper

### **3 Zielstellung der Arbeit**

Die Betrachtung der RA und der Parodontitis unter Einbeziehung der Ergebnisse bisheriger Studien zum Zusammenhang dieser beiden Erkrankungen führen zu folgenden Arbeitshypothesen:

1. Es gibt eine Assoziation zwischen der RA und der Parodontitis, d.h. eine Erkrankung an RA fördert die Entwicklung einer Parodontitis.
2. Die Assoziation zwischen der RA und der Parodontitis ist zumindest teilweise auf bekannte Risikofaktoren der Parodontitis zurückzuführen.
3. Es gibt Unterschiede in der Parodontitisprävalenz bezüglich rheumatologischer Parameter, wie z.B. der Erkrankungsdauer und der Krankheitsaktivität.
4. RA – Patienten weisen einen schlechteren Zahnstatus auf als gesunde Kontrollprobanden.

Diese Hypothesen wurden in der vorliegenden Arbeit mittels einer Querschnittstudie bei einer Gruppe von RA – Patienten, die unter DMARD- und/oder anti – TNF -  $\alpha$  Therapie stehen, und einer Vergleichsgruppe gesunder Kontrollprobanden untersucht.

Die RA - Patienten wurden aus der rheumatologischen Sprechstunde der Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, die Kontrollprobanden aus drei Zahnarztpraxen rekrutiert. Bei jedem Probanden wurde eine allgemeine zahnärztliche Untersuchung mit Bestimmung des DMF - Indexes und des Kiefergelenkbefundes durchgeführt. Außerdem wurden parodontale Befunde und klinische und biochemische rheumatologische Parameter erfasst. Weiterhin wurde ein Patientenfragebogen zur Erfassung von Risikofaktoren für eine Parodontitis ausgewertet.



## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Probandenrekrutierung**

Die Studienpopulation bestand aus 57 Patienten mit einer gesicherten RA, entsprechend den Klassifizierungskriterien der American Rheumatism Association [160]. Die Patienten mit RA wurden aus der rheumatologischen Hochschulambulanz der Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin rekrutiert.

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Weniger als fünf natürliche Zähne
- Parodontaltherapie in der Vergangenheit
- Medikation von Antibiotika innerhalb von drei Monaten vor der Untersuchung
- Schwangerschaft

Weiterhin wurden 52 gesunde, freiwillige Probanden aus drei ambulanten Zahnpraxen rekrutiert, die sich zur Routinekontrolle vorstellten. Die Kontrollgruppe wurde nach Alter und Geschlecht der Untersuchungsgruppe zugeordnet.

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

### **4.2 Erhebung der zahnmedizinischen Daten**

Die zahnärztliche Untersuchung der Probanden fand in der Zahnklinik der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, Abteilung für Parodontologie und synoptische Zahnmedizin statt.

## 4.2.1 Erhebung ausgewählter Risikofaktoren mittels Fragebogen

### 4.2.1.1 *Bildung und beruflicher Hintergrund*

Der Bildungsstand der Probanden wurde anhand der erlernten und ausgeführten beruflichen Tätigkeit in drei Kategorien eingeteilt.

- Kategorie 1: ungelernete Probanden,
- Kategorie 2: Probanden mit Lehrberufen
- Kategorie 3: Probanden mit akademischer Ausbildung

### 4.2.1.2 *Rauchstatus*

Zur Beurteilung des Rauchverhaltens der Patienten wurden folgende Kriterien erfasst:

- Nichtraucher
- Ehemalige Raucher
- Raucher
- Höhe des Tabakkonsums pro Tag (weniger oder mehr als 1 Packung pro Tag)
- Dauer des Tabakkonsums in Jahren

### 4.2.1.3 *Alkoholkonsum*

Zur Angabe der Frequenz des Alkoholkonsums konnten die Teilnehmer zwischen folgenden Vorgaben wählen:

- kein Alkoholkonsum
- bis zu einmal pro Monat
- zwei bis drei mal pro Monat
- einmal pro Woche

- mehrmals pro Woche
- einmal pro Tag
- mehrmals pro Tag.

Diese Vorgaben wurden in drei Kategorien zusammengefasst:

- Kategorie 1: Probanden mit keinem oder geringem Alkoholkonsum. Dieser wurde definiert als maximal einmal pro Monat Alkoholkonsum
- Kategorie 2: Probanden mit moderatem Alkoholkonsum. Dieser wurde definiert als zweimalig pro Monat bis mehrfach pro Woche
- Kategorie 3: Probanden mit starkem Alkoholkonsum. Dieser wurde definiert als täglicher Alkoholkonsum.

#### *4.2.1.4 Medizinische Anamnese*

Es wurde alle Teilnehmer nach folgenden Erkrankungen befragt:

- hoher Blutdruck
- Angina pectoris
- Herzinfarkt
- Schlaganfall
- Diabetes mellitus
- hohe Blutfettwerte
- Mundtrockenheit
- Osteoporose

#### *4.2.1.5 Body-Mass-Index*

Die Probanden gaben ihre Körpergröße und ihr aktuelles Körpergewicht an. Aus diesen Angaben wurde der BMI errechnet. Er ist definiert als Körpergewicht in

Kilogramm dividiert durch die Körperhöhe in Meter zum Quadrat. Als Untergewicht ist ein BMI von  $< 20$  definiert, Normalgewicht besteht bei einem BMI zwischen 20 und 25, Übergewicht ist definiert als BMI zwischen 25 und 30. Bei einem BMI von über 30 liegt eine Fettsucht vor [241].

#### 4.2.2 Beurteilung der Kiefergelenke

Bei allen Probanden wurden die Kiefergelenke auf pathologische Befunde untersucht. Die temporomandibulären Dysfunktionen wurden unterteilt in Schmerzen bei der Mundöffnung, Krepitation und limitierte Mundöffnung [166]. Das Vorliegen von Schmerzen bei der Mundöffnung und/oder eine Limitation der Mundöffnung wurden als Indikation zur Kiefergelenkstherapie definiert.

#### 4.2.3 Zahnstatus

In einem Befundschema wurden folgende Zahnbefunde erhoben. Die fehlenden Zähne der Probanden wurden dokumentiert. Füllungen, Inlays, Teilkronen, Kronen und Brücken wurden in Schemata eingetragen, ebenso herausnehmbarer Zahnersatz und bei der Untersuchung festgestellte kariöse Läsionen. Aus den so gewonnenen Daten wurde der Decayed Missing Filled Index (DMF) [242] ermittelt. Hierbei wurden sowohl der zahnbezogene DMF - T Wert, als auch der zahnflächenbezogene DMF - S Wert notiert.

#### 4.2.4 Plaqueindex (PI)

Für die Quantifizierung der Plaquemenge wurde bei den Probanden der PI nach Sillness und Loe [53] erfasst. An jedem Zahn wurden vier Messungen vorgenommen. Diese erfolgten jeweils fazial, oral, mesial und distal.

Die Plaquemenge an jedem einzelnen Messpunkt wurde in vier Grade eingeteilt.

- Grad 0: keine Plaque vorhanden, sowohl visuell und auch bei Abstreichen der Zahnfläche mit einer Sonde
- Grad 1: dünner Plaquefilm, nur erkennbar durch das Abstreichen der Zahnfläche mit einer Sonde

- Grad 2: mäßige Plaquemenge am Gingivalsaum, Interdentalräume sind frei von Plaque
- Grad 3: viel Plaque am Gingivalsaum, Interdentalräume mit Plaque gefüllt

Für jeden Probanden wurde ein durchschnittlicher PI errechnet. Hierzu wurden die Bewertungsziffern der einzelnen Messpunkte addiert und durch die Gesamtanzahl der bewerteten Flächen dividiert.

#### 4.2.5 Gingivalindex (GI)

Für die Einschätzung der gingivalen Gesundheit der Probanden wurde der GI nach Loe [54] ermittelt. Es erfolgten vier Messungen an jedem Zahn (fazial, oral, mesial, distal).

Der GI erfasst die Entzündung der Gingiva in vier Graden.

- Grad 0: gesunde Gingiva ohne Entzündung, Verfärbung und Blutung auf Sondierung
- Grad 1: leichte Entzündung, leichte Farb- oder Oberflächenveränderung, jedoch keine Blutung auf Sondierung
- Grad 2: mäßige Entzündung, Rötung und Schwellung der Gingiva, Blutung bei vorsichtiger Sondierung der Gingiva
- Grad 3: starke Entzündung, Schwellung und Rötung der Gingiva, die bereits Tendenzen zur Spontanblutung aufweist, eventuell Ulzerationen erkennbar

Bei jedem Probanden wurde aus den einzelnen Bewertungsgraden ein durchschnittlicher GI ermittelt. Hierzu wurden die einzelnen Bewertungsziffern addiert und durch die Anzahl der Bewertungsflächen dividiert.

#### 4.2.6 Taschentiefenmessung

Die Taschentiefe ist definiert als Distanz vom Rand der freien Gingiva bis zum Boden der gingivalen bzw. parodontalen Tasche. Die Messungen erfolgten mit einer farbkodierten Parodontalsonde (PCP 11; HU-Friedy®) in Millimetern. An jedem Zahn wurden sechs Meßpunkte festgelegt. Diese befanden sich jeweils

mesial, fazial, distal auf der fazialen Seite der Zähne und jeweils mesial, oral, distal auf der oralen Seite der Zähne.

#### 4.2.7 Sondierungsblutung (SB)

Bei der Sondierung von Taschen über drei mm Tiefe wurden auftretende Blutungen als SB aufgezeichnet. Sie wurden zehn Sekunden nach der Taschentiefenmessung evaluiert [243]. Für jeden Probanden wurde ein durchschnittlicher SB - Index ermittelt, der bezogen auf alle Messpunkte zwischen null (kein Messpunkt mit SB) und eins (alle Messpunkte mit SB) lag.

#### 4.2.8 Rezessionen und Hyperplasien der Gingiva

An jedem Zahn wurden vorhandene Gingivarezessionen bzw. Gingivahyperplasien in Millimetern gemessen. Die Messungen erfolgten entsprechend den Taschentiefenmessungen an jeweils sechs Messpunkten pro Zahn, jeweils mesial, fazial, distal an den fazialen Flächen der Zähne und mesial, oral, distal an den oralen Flächen der Zähne. Die Gingivarezessionen bzw. – hyperplasien werden definiert als Distanz des Margo gingivalis bis zur Schmelz-Zement-Grenze.

#### 4.2.9 Klinischer Attachmentverlust (CAL)

Aus den gewonnenen Daten der Taschensondierungen und den Messungen der Gingivarezessionen bzw. der Gingivahyperplasien wurde für jeden Messpunkt der CAL berechnet. Dieser ergab sich aus der Summe der Sondierungstiefe und der Distanz vom Margo gingivalis zur Schmelz-Zement-Grenze.

### **4.3 Erhebung der rheumatologischen Daten**

#### 4.3.1 Laborparameter

Den RA – Probanden wurden im Rahmen der vorliegenden Studie Blutproben entnommen. Diese wurden im Labor auf folgende Parameter untersucht:

- BSG

Die Bestimmung erfolgte nach der Methode nach Westergren [244]. Die Referenzwerte sind in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 6 Referenzwerte BSG [126]

<i>Alter</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Werte für die erste Stunde (mm)</i>
unter 50. Lebensjahr	weiblich	<20
	männlich	<15
über 50. Lebensjahr	weiblich	<30
	männlich	<20

BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit; mm = Millimeter

- CRP

Der Nachweis erfolgte nephelometrisch [197]. Der Referenzwert liegt bei < 0,50 mg/dl.

- RF

Die Bestimmung der IgM – RF und IgA - RF erfolgte mittels ELISA.

- ACP

Die Bestimmung erfolgte mittels ELISA. Die Antikörper wurden quantitativ in U/ml bestimmt. Ein Testergebnis unter 25 U galt als negativ, über 50 U lag ein positives Testergebnis vor [197].

- ANA

Die Bestimmung erfolgte durch einen indirekten Immunfluoreszenstest. Dabei wurden Hep – 2 - Zellen und Rattenleber, -nieren und –magen Gefrierschnitte mit dem verdünnten Patientenserum inkubiert [245]. Der Referenzwert liegt bei einem ANA Immunfluoreszenstiter bis 1: < 80. [246]

## 4.3.2 Klinische Untersuchung der RA - Probanden

### 4.3.2.1 Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer ist definiert als Zeitraum zwischen Diagnosestellung der RA und dem Zeitpunkt der Untersuchung im Rahmen der vorliegenden Studie.

### 4.3.2.2 Disease Activity Score (DAS28)

Bei den RA - Patienten wurde der Disease Activity Score (DAS28) [247] auf der Basis von 28 Gelenken zur Bestimmung der Aktivität der RA erhoben. Die 28 Gelenke beinhalten die Interphalangealgelenke und die Metacarpophalangealgelenke der Finger, die Handgelenke, die Ellenbogengelenke, die Schultergelenke und die Kniegelenke (siehe Abbildung). Bei den Probanden wurde mit Hilfe der Variablen druckschmerzhafte Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, BSG und subjektives Urteil zur Krankheitsaktivität in den letzten sieben Tagen (mit Hilfe einer 100 mm langen visuellen Analogskala) die aktuelle Krankheitsaktivität ermittelt. Dieses erfolgte unter Verwendung folgender Formel:

$$\text{Formel: DAS28} = (0,56 * \sqrt{TJC}) + (0,28 * \sqrt{SJC}) + (0,70 * \ln(\text{BSG})) + 0,014 * \text{VASmm}$$

TJC = Zahl der druckschmerzhafte Gelenke; SJC = Zahl der geschwollenen Gelenke; BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit; VAS = visuelle Analogskala

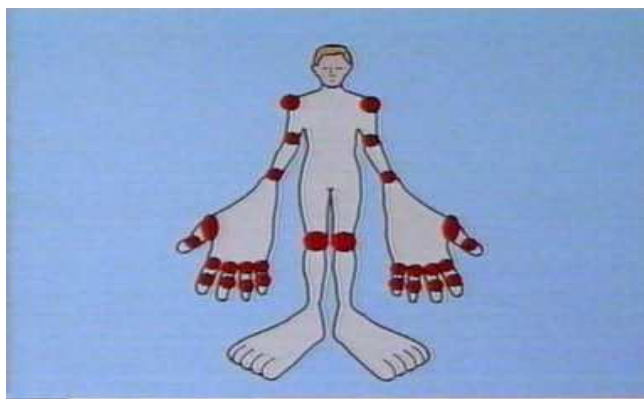


Abbildung 3 Schema der zu beurteilenden Gelenke für die Ermittlung des DAS28



#### 4.3.2.3 Health activity questionnaire (HAQ)

Von den RA - Patienten wurde dieser Fragebogen zur subjektiven Beurteilung der Funktionseinschränkung im Alltag durch die RA ausgefüllt. Der HAQ [248] ist ein standardisierter Fragebogen zur Erfassung der Behinderung durch eine entzündlich - rheumatische Gelenkerkrankung (RA). Der HAQ ist ein evaluiertes und weltweit am meisten eingesetztes Instrument zur Messung der Funktionskapazität bei einer RA und wird international praktisch in allen klinischen Studien zur RA verwendet. Der Patient füllt diesen Fragebogen selbst aus und bewertet dabei seine Fähigkeiten, Tätigkeiten in alltäglichen Funktionsbereichen durchzuführen. Es wird dabei durch graduierte Antwortmöglichkeiten der Aktivitätsgrad der RA erhoben.

- Stadium 0: Die Tätigkeiten sind vom Patienten ohne Schwierigkeiten zu verrichten.
- Stadium 1: Eine diskrete Funktionsbeeinträchtigung der täglichen Abläufe liegt vor.
- Stadium 2: Eine schwere Beeinträchtigung mit fakultativer Unterstützung in einigen Bereichen liegt vor.
- Stadium 3: Eine Inanspruchnahme fremder Hilfe ist obligat [161].

Der HAQ - Behinderungsindex (functional disability index) ist der Mittelwert aus den höchsten Zahlenwerten, die jeweils für die acht unterschiedlichen Bereiche angegeben wurden. Hohe HAQ - Werte entsprechen einem hohen Grad von Behinderung. Dem HAQ wurde eine prädiktive Bedeutung in Bezug auf die Progression der RA zugesprochen [249-251].

#### 4.3.3 Medikation

Neben der aktuellen Medikation wurde die Medikamentenanamnese erhoben. Im Mittelpunkt standen dabei die antiinflammatorische und die spezifische anti-rheumatische Therapie (z.B. Basistherapien, Biologikabehandlungen).

#### **4.4 Statistische Auswertung**

Alle Analysen wurden mit SPSS Software Version 11.51 durchgeführt.

Die deskriptive Analyse erfolgte durch die Darstellung von Häufigkeitsverteilungen, Mittelwerten und Standardabweichungen sowie Medianwerten.

Der Gruppenvergleich wurde mit dem ungepaarten Student T - Test für die kontinuierlichen Variablen und dem Chi – Quadrat - Test für die kategorialen Variablen durchgeführt.

Die univariate logistische Regressionsanalyse diente zur Ermittlung der Assoziation zwischen den individuellen Charakteristika und dem Risiko des Vorliegens einer Parodontitis bei den Probanden. Für die Parodontitis wurde dabei ein durchschnittlicher CAL > 4 mm definiert.

Die multivariable logistische Regressionsanalyse beschreibt die Assoziation zwischen RA und Parodontitis. Diese Analyse stellt dar, ob Unterschiede in der Parodontitisprävalenz zwischen den Untersuchungsgruppen durch andere Parameter bedingt sind. Die abhängige Variable ist das Vorliegen einer Parodontitis (CAL > 4 mm). Das logistische Regressionsmodell (Model 1) wurde adjustiert für die Kovariaten RA - Status, Alter, Geschlecht, BMI, Bildung, Tabakkonsum und Alkoholkonsum.

Unterschiede in der Mundhygiene repräsentieren die Parameter PI und GI. Für die Klärung der Fragestellung, ob diese Parameter ein zusätzliches Parodontitisrisiko für die RA - Patienten bedingen, wurde für beide Werte adjustiert: Adjustierung für PI = Model 2, Adjustierung für GI = Model 3 und Adjustierung für beide Parameter = Model 4.

Für den Einfluss der Osteoporose lässt sich ebenfalls die Regressionsanalyse heranziehen.

Die Probanden dieser Studie wurden im Rahmen einer Subgruppenanalyse in vier Gruppen entsprechend ihres Alters eingeteilt, um zu untersuchen, ob signifikante Unterschiede zwischen der RA - Gruppe und der Kontrollgruppe in allen Altersgruppen der Studienpopulation vorhanden sind oder ob diese Unterschiede sich auf einzelne Altersgruppen beschränken. Dazu wurden folgende Kategorien gewählt.

- Gruppe 1 beinhaltet die Probanden, die unter 40 Jahre alt sind.
- Gruppe 2 sind die 40 bis 49 jährigen,
- Gruppe 3 die 50 bis 59 jährigen und
- Gruppe 4 die 60 jährigen und älteren Probanden.

Es erfolgte für jede Gruppe der Vergleich der allgemeinen Charakteristika wie Alter, Geschlecht, Bildung, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, BMI, die Vorerkrankungen der Probanden und der zahnärztlichen Untersuchungsergebnisse.

P - Werte, als zweiseitige Werte, kleiner als 0,05, gelten als statistisch signifikant.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Charakterisierung der Studienpopulation**

Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse für die Charakterisierungsvariablen der Studienpopulation.

Ein signifikanter Unterschied konnte hier in der Osteoporoseprävalenz gefunden werden. 21 RA - Probanden aber nur ein Kontrollproband litten an einer Osteoporose.

Des Weiteren waren signifikant mehr Exraucher in der RA – Gruppe zu finden.

Es konnte kein Unterschied bei den Variablen Alter und Geschlecht zwischen der RA – Gruppe und der Kontrollgruppe gefunden werden, da sie gematcht wurden.

Die Parameter BMI, Alkoholkonsum, Bildung, Hypertonie, CVD, DM, Hyperlipidämie und SS zeigen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 7 Charakterisierung der Studienpopulation

<b>Variable</b>	<b>RA - Patienten N=57</b>	<b>Kontrollgruppe N=52</b>	<b>p - Wert</b>
Alter (MW ± SD)	52,14 ± 13,00	52,08 ± 13,66	0,980
Alter (Median)	53,00 (44,00 - 62,50)	55,50 (42,50 - 62,00)	0,903
Geschlecht			0,638
Männlich	8 (14,0 %)	9 (17,3 %)	0,639
Weiblich	49 (86,0 %)	43 (82,7 %)	
BMI (MW ± SD)	24,42 ± 4,46	25,29 ± 4,40	0,307
BMI (Median)	23,51	25,17	0,165
BMI Häufigkeiten			0,132
< 25	36 (63,2 %)	23 (44,2 %)	0,136
25 – 30	15 (26,3 %)	22 (42,3 %)	0,052
>30	6 (10,5 %)	7 (13,5 %)	0,329
Rauchverhalten			0,90
Nichtraucher	23 (40,4 %)	31 (59,6 %)	0,095
Exraucher	22 (38,6 %)	11 (21,2 %)	0,031
Raucher	12 (21,1 %)	10 (19,2 %)	0,345
Alkoholkonsum			0,128
Kein/gering	32 (56,1 %)	23 (44,2 %)	0,133
Moderat	17 (29,8 %)	25 (48,1 %)	0,086
hoch	8 (14,0 %)	4 ( 7,7 %)	0,588
Bildung			0,101
Ungelernt	7 (12,3 %)	2 ( 3,8 %)	0,116
Ausbildungsberuf	33 (57,9 %)	26 (50,0 %)	0,229
Akademiker	17 (29,8 %)	24 (46,2 %)	0,064
Hypertonie	18 (31,6 %)	19 (36,5 %)	0,585
Koronare Herzkrankheit	3 ( 5,3 %)	2 ( 3,8 %)	0,724
Diabetes mellitus	1 ( 1,8 %)	3 ( 5,8 %)	0,265
Hyperlipidämie	10 (17,5 %)	11 (21,2 %)	0,808
Osteoporose	21 (36,8 %)	1 ( 1,9 %)	0,001
Sjögren Syndrom	4 ( 7,0 %)	0 ( 0,0 %)	0,052

RA = Rheumatoide Arthritis; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; BMI = Body Mass Index

## 5.2 Rheumatologische Daten

### 5.2.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung der RA - Patienten erfasste die Parameter Erkrankungsdauer, HAQ und DAS28. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 8 und 9 zusammengefasst.

Tabelle 8 Deskriptive Statistik der Variablen Erkrankungsdauer, HAQ, DAS28 bei RA Patienten

<b>Variable</b>	<b>Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung</b>	<b>Median (25.-75.Perzentile)</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
Erkrankungsdauer	10,93 $\pm$ 7,80	10,50 (4,25 - 15,50)	1	34
HAQ	0,76 $\pm$ 0,58	0,69 (0,25 - 1,25)	0	2,0
DAS 28	3,67 $\pm$ 1,54	3,28 (2,60 - 4,81)	1,2	8,7

HAQ = Health Assessment Questionnaire; DAS28 = Disease Activity Score auf Basis von 28 Gelenken; RA = Rheumatoide Arthritis

Tabelle 9 Häufigkeitsverteilung für die Variablen Erkrankungsdauer, HAQ, DAS28

<b>Variable</b>	<b>Anzahl der RA-Patienten</b>
Erkrankungsdauer	
$\leq$ 5 Jahre	19 (33,9 %)
6 bis 10 Jahre	9 (16,1 %)
11 bis 15 Jahre	14 (25,0 %)
$\geq$ 16 Jahre	14 (25,0 %)
HAQ	
$\leq$ 0,5	24 (42,9 %)
$>$ 0,5 $\leq$ 1,0	16 (28,6 %)
$>$ 1,0 $\leq$ 1,5	10 (17,9 %)
$\geq$ 1,5	6 (10,7 %)
DAS28	
$\leq$ 3,2 (inaktive RA)	24 (45,3 %)
$>$ 3,2 $\leq$ 5,1 (mäßig aktive RA)	20 (37,7 %)
$>$ 5,1 (sehr aktive RA)	9 (17,0 %)

HAQ = Health Assessment Questionnaire; DAS28 = Disease Activity Score auf Basis von 28 Gelenken; RA = Rheumatoide Arthritis

## 5.2.2 Labormedizinische Untersuchungen

Die labormedizinischen Untersuchungen umfassten die Variablen BSG, CRP, RF, ACP und ANA. Die Ergebnisse sind in den beiden folgenden Tabellen zusammengefasst.

Tabelle 10 Deskriptive Statistik der Variablen BSG, CRP, RF, ACP und ANA bei RA Patienten

<b>Variable</b>	<b>Mittelwert ± Standardabweichung</b>	<b>Median (25.-75.Perzentile)</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
BSG	20,83 ± 17,28	16,00 (8,00 – 29,00)	1	70
CRP	0,46 ± 0,95	0,16 (0,09 – 0,48)	0,02	6,63
RF	310,67 ± 787,21	97,00 (23,50 – 310,50)	0	5304
ACP	421,94 ± 533,21	188,00 (15,00 – 740,00)	0	1600
ANA (1/x)	340,39 ± 528,93	160,00 (80,00 – 320,00)	0	2560

BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP = c – reaktives Protein; RF = Rheumafaktor; ACP = Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid; ANA = Antinukleäre Antikörper; ELISA = Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

Tabelle 11 Häufigkeitsverteilungen für die Variablen BSG, CRP, RF, ACP und ANA

<b>Variable</b>	<b>Anzahl der RA-Patienten</b>
<b>BSG</b>	
≤10 (Referenzbereich)	17 (32,1 %)
11 ≤ 20	16 (30,2 %)
21 ≤ 40	12 (22,6 %)
>40	8 (15,1 %)
<b>CRP</b>	
≤ 0,5 (Referenzbereich)	40 (75,5 %)
> 0,5 ≤ 1,0	6 (11,3 %)
> 1,0	7 (13,2 %)
<b>RF</b>	
0 (negativ)	5 ( 9,6 %)
1 ≤ 10 (grenzwertig)	5 ( 9,6 %)
>10 (positiv)	42 (80,8 %)
<b>ACP</b>	
≤ 25 (negativ)	13 (26,5 %)
> 25 ≤ 50 (grenzwertig)	4 ( 8,2 %)
> 50 (positiv)	32 (65,3 %)
<b>ANA (1/x)</b>	
≤ 80 (Referenzbereich)	23 (45,1 %)
> 80	28 (54,9 %)

BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP = c – reaktives Protein; RF = Rheumafaktor; ACP = Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid; ANA = Antinukleäre Antikörper



### 5.2.3 Medikation

Zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielten 53 (93,0 %) RA - Patienten eine Basistherapie. Vier (7,0 %) RA - Patienten nahmen lediglich NSAR ein und kein Basismedikament.

Tabelle 12 Einteilung der RA – Patienten nach Medikamentengruppen

<b>Medikamente</b>	<b>RA Patienten</b>
DMARD (Monotherapie)	19 (33,3 %)
TNF- $\alpha$ -Antagonist (Monotherapie)	15 (26,3 %)
DMARD + TNF- $\alpha$ -Antagonist (Kombination)	19 (33,3 %)
NSAR	4 ( 7,0 %)
<b>Gesamt</b>	<b>57 (100,0 %)</b>

RA = Rheumatoide Arthritis; DMARD = Disease Modifying Antirheumatic Drugs; TNF- $\alpha$  = Tumornekrosefaktor  $\alpha$

#### 5.2.3.1 Disease modifying antirheumatic drugs

38 (66,7 %) RA - Patienten wurden mit einem oder mehreren DMARD behandelt.

Tabelle 13 Aufschlüsselung der DMARD

<b>Medikamente</b>	<b>RA Patienten (% der RA – Gruppe)</b>	<b>davon Monotherapie</b>
Leflunomid (Arava®)	8 (14,0 %)	1
Azulfidine	3 ( 5,3 %)	3
Ciclosporin	2 ( 3,5 %)	0
Methotrexat	29 (50,9 %)	9
Hydroxychloroquin (Quensyl®)	2 ( 3,5 %)	1

DMARD = Disease Modifying Antirheumatic Drugs; RA = Rheumatoide Arthritis

### 5.2.3.2 TNF – $\alpha$ - Antagonisten, Biologika

34 (59,6 %) RA - Patienten nahmen TNF -  $\alpha$  - Antagonisten ein.

Tabelle 14 Aufschlüsselung der unterschiedlichen TNF- $\alpha$ -Antagonisten

<b>Medikamente</b>	<b>RA Patienten (% der RA – Gruppe)</b>	<b>davon Monotherapie</b>
Etanercept (Enbrel®)	15 (26,3 %)	9
Adalimumab (Humira®)	14 (24,6 %)	7
Infliximab (Remikade®)	5 ( 8,8 %)	0

RA = Rheumatoide Arthritis; TNF -  $\alpha$  = Tumornekrosefaktor  $\alpha$

### 5.2.3.3 Nichtsteroidale Antirheumatika

Zum Zeitpunkt der Untersuchung nahmen insgesamt 37 (64,9%) RA - Patienten NSAR ein. Vier (7,0%) Patienten davon wurden ausschließlich mit NSAR therapiert.

### 5.2.3.4 Glukokortikosteroide

38 (66,7 %) RA – Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung GC ein.

## 5.3 Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchung

### 5.3.1 Parodontale und dentale Befunde

Die RA - Gruppe zeigte bei den parodontalen Variablen durchgehend schlechtere Werte als die Kontrollgruppe. Der PI, der GI, das SB, die Taschentiefen und der CAL waren signifikant größer in der RA - Gruppe.

Die dentalen Variablen Zahl der verlorenen Zähne, DMF - T und DMF - S zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

Tabelle 15 Ergebnisse der parodontalen und dentalen Befundung

<b>Variable</b>	<b>Patienten mit Rheumatoider Arthritis</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>p - Wert</b>
Taschentiefe	3,71 ± 0,73	3,16 ± 0,58	0,001
MW ± SD			
Median ± 25. / 75. Perzentile	3,52 (3,20 - 4,10)	3,08 (2,75 - 3,50)	0,001
Häufigkeiten			
≤ 3 mm	8 (14,0 %)	18 (34,6 %)	0,002
> 3,0 ≤ 4,0 mm	31 (54,4 %)	31 (59,6 %)	0,101
> 4,0 ≤ 5,0 mm	15 (26,3 %)	3 ( 5,8 %)	0,001
> 5,0 mm	3 ( 5,3 %)	0 ( 0,0 %)	1
Attachmentverlust	4,37 ± 1,30	3,40 ± 0,89	0,001
MW ± SD			
Median ± 25. / 75. Perzentile	4,08 (3,40 - 5,03)	3,28 (2,81-3,72)	0,001
Häufigkeiten			
≤ 4,0 mm	26 (45,6 %)	43 (82,7 %)	0,001
> 4,0 mm ≤ 4,5 mm	11 (19,3 %)	4 ( 7,7 %)	0,017
> 4,5 mm	20 (35,1 %)	5 ( 9,6 %)	0,001
Sondierungsbluten	0,60 ± 0,26	0,41 ± 0,28	0,001
MW ± SD			
Median ± 25. / 75. Perzentile	0,64 (0,43 - 0,80)	0,41 (0,23 - 0,59)	0,001
Plaqueindex	0,71 ± 0,46	0,44 ± 0,28	0,001
MW ± SD			
Median ± 25. / 75. Perzentile	0,58 (0,40 - 0,96)	0,35 (0,20 - 0,58)	0,001
Häufigkeiten			
≤ 0,3	7 (12,3 %)	19 (37,3 %)	0,007
> 0,3 - ≤ 0,6	22 (38,6 %)	21 (41,2 %)	0,052
> 0,6 - ≤ 0,9	13 (22,8 %)	7 (13,7 %)	0,012
> 0,9	15 (26,3 %)	4 ( 7,8 %)	0,001
Gingivalindex	0,83 ± 0,48	0,57 ± 0,39	0,002
MW ± SD			
Median ± 25. / 75. Perzentile	0,79 (0,50 - 1,05)	0,49 (0,26 - 0,73)	0,001

<b>Variable</b>	<b>Patienten mit Rheumatoider Arthritis</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
Gingivalindex			
≤ 0,4	9 (15,8 %)	22 (43,1 %)	0,003
> 0,4 - ≤ 0,8	20 (35,1 %)	19 (37,3 %)	0,063
> 0,8 - ≤ 1,2	18 (31,6 %)	5 ( 9,8 %)	0,001
> 1,2	10 (17,5 %)	5 ( 9,8 %)	0,019
Verlorene Zähne	6,58 ± 6,94	6,50 ± 7,10	0,953
MW ± SD			
Median ± 25. / 75. Perzentile	4,00 (1,00 - 10,00)	5,00 (0,25 - 8,75)	
Häufigkeiten			0,875
0	11 (19,3 %)	13 (25,0 %)	0,875
1 bis 6	24 (42,1 %)	20 (38,5 %)	0,493
7 bis 12	9 (15,8 %)	9 (17,3 %)	0,789
13 und mehr	13 (22,8 %)	10 (19,2 %)	0,465
DMF-T	18,54 ± 6,58	18,12 ± 6,85	0,740
MW ± SD			
Median ± 25. / 75. Perzentile	19,00 (14,50 - 24,00)	18,50 (12,25 - 22,75)	0,708
DMF-S	68,74 ± 35,29	67,52 ± 38,62	0,864
MW ± SD			
Median ± 25. / 75. Perzentile	67,0 (37,00 - 101,50)	65,0 (33,75 - 104,00)	0,837

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; DMF-T = Decayed Missed Filled Teeth (Index); DMF-S = Decayed Missed Filled Surfaces (Index)

### 5.3.2 Kiefergelenksbefunde

20 Patienten der RA - Gruppe (35,1%) gaben Kiefergelenksgeräusche, Kiefergelenkschmerzen oder Mundöffnungsschwierigkeiten an. In der Kontrollgruppe gaben 12 Probanden (23,1%) diese Symptomatik des Kiefergelenkes an. Es lagen damit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen vor ( $p = 0,208$ ).

Die Befunde schlüsseln sich wie folgt auf:

Tabelle 16 Ergebnisse der Kiefergelenksbefundung

	<b>RA Gruppe ( % der Gruppe)</b>	<b>Kontrollgruppe ( % der Gruppe)</b>
Kiefergelenksgeräusche	13 (25,0 %)	12 (21,1 %)
Kiefergelenksschmerzen	7 (13,5 %)	4 (7,0 %)
Mundöffnungsschwierigkeiten	6 (11,5 %)	1 (1,8 %)
Indikation zur KG - Therapie	9 (17,3 %)	5 (8,8 %)

RA = Rheumatoide Arthritis; KG = Kiefergelenk

#### **5.4 Univariate Assoziationen**

Das Vorliegen einer Parodontitis bei den Probanden der vorliegenden Studie wurde definiert als mittlerer CAL von mehr als vier Millimetern. Somit lag bei insgesamt 40 Probanden (36,7 %) der Studie eine Parodontitis vor. 31 Probanden gehörten zur RA – Gruppe (54,4 %) und 9 Probanden zur Kontrollgruppe (17,3 %).

Zunächst wurde das relative Risiko für das Vorhandensein einer Parodontitis in Abhängigkeit vom RA - Status der Probanden und von den individuellen Charakterisierungen der Probanden untersucht. Dabei zeigte sich eine stark erhöhte Prävalenz für eine Parodontitis bei den RA - Patienten mit einer Odds Ratio (OR) von 5,7. Ebenso waren die Faktoren erhöhtes Alter, Tabakkonsum, hoher Alkoholkonsum, hoher BMI - Wert mit erhöhten Prävalenzen für eine Parodontitis assoziiert. Eine höhere Bildung der Probanden zeigte eine negative Assoziation mit Parodontitis. Die systemischen Erkrankungen arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und CVD waren mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen einer Parodontitis assoziiert.

Tabelle 17 Risiko für das Vorliegen einer Parodontitis

<b>Faktor</b>		<b>Odds Ratio</b>	<b>95 % Konfidenzintervall</b>	
Rheumatoide Arthritis	nein	1 (Referenz)		
	ja	5,70	2,35	13,84
Geschlecht	männlich	1 (Referenz)		
	weiblich	0,45	0,16	1,29
Alter	pro 1 Jahr	1,07	1,03	1,11
Bildung	ungelernt	1 (Referenz)		
	Lehrberuf	0,51	0,12	2,10
	Akademiker	0,33	0,08	1,45
Tabakkonsum	Nieraucher	1 (Referenz)		
	Exraucher	2,17	0,87	5,37
	Raucher	2,17	0,77	6,06
Alkoholkonsum	kein/ gering	1 (Referenz)		
	moderat	0,35	0,14	0,88
	stark	1,81	0,51	6,41
Body Mass Index	< 25	1 (Referenz)		
	25 - < 30	1,55	0,66	3,67
	≥ 30	2,66	0,78	9,03
Hypertonie	nein	1 (Referenz)		
	ja	2,15	0,95	4,87
Hyperlipidämie	nein	1 (Referenz)		
	ja	1,38	0,52	3,63
Koronare Herzerkrankung	nein	1 (Referenz)		
	ja	1,16	0,19	7,24

## 5.5 Logistische Regressionsmodelle

Die zu untersuchende, abhängige Variable war das Vorliegen einer Parodontitis, definiert als CAL von durchschnittlich über vier Millimetern. Das logistische Regressionsmodell (Model 1) wurde adjustiert für die Kovariaten Alter, Geschlecht, BMI, Bildung, Tabakkonsum und Alkoholkonsum und ergab ein stark erhöhtes Risiko für die RA – Probanden, an einer Parodontitis zu leiden.

Die Assoziation von Parodontitis und RA nahm nach Adjustierung für PI, GI und für beide Parameter (Modelle 2 – 4) ab. Sie blieb aber statistisch signifikant.

Nach Adjustierung für den Parameter Osteoporose (Modell 5) nahm die Assoziation von Parodontitis und RA ab, blieb aber statistisch signifikant.

Tabelle 18 Multivariable adjustierte Odds ratios für die Assoziation von Rheumatoider Arthritis mit Parodontitis mit und ohne zusätzliche Adjustierung für Plaqueindex und Gingivalindex

	<i>Plaquesindex</i>	<i>Gingivalindex</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>95% Konfidenzintervall</i>	<i>p-Wert</i>
Model 1	nein	nein	7,97	2,63 – 24,12	< 0,001
Model 2	ja	nein	6,81	1,92 – 24,19	0,003
Model 3	nein	ja	4,24	1,21 – 14,92	0,024
Model 4	ja	ja	5,17	1,32 – 20,26	0,018

Tabelle 19 Multivariable adjustierte Odds ratios für die Assoziation von Rheumatoider Arthritis mit Parodontitis mit und ohne Adjustierung für Osteoporose

	<i>Adjustierung für Osteoporose</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>95% Konfidenzintervall</i>	<i>p - Wert</i>
Model 1	nein	7,97	2,63 – 24,12	< 0,001
Modell 5	ja	5,39	1,62 – 18,00	0,006

## 5.6 Subgruppenanalysen

### 5.6.1 Probanden jünger als 40 Jahre

#### 5.6.1.1 Charakterisierung der Subgruppenpopulation

Die RA - Gruppe und die Kontrollgruppe zeigten keine signifikanten Unterschiede.

#### 5.6.1.2 Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchung

In der Subgruppe der unter 40 - jährigen Probanden zeigen sich signifikante Unterschiede beim PI, dem GI, der durchschnittlichen Taschentiefen und dem CAL zwischen der RA - Gruppe und der Kontrollgruppe. Wie bei den Analysen der Gesamtpopulation zeigten sich auch hier bei den RA - Patienten deutliche Unterschiede bei den Mundhygienedaten und parodontalen Daten.

Tabelle 20 Ergebnisse der dentalen und parodontalen Untersuchung in der Gruppe der unter 40 - jährigen

<b>Variable</b>	<b>Patienten mit RA N = 9</b>	<b>Kontrollgruppe N = 10</b>	<b>p - Wert</b>
Taschentiefe (mm)	3,43 ± 0,66	2,70 ± 0,57	0,020
Attachmentverlust (mm)	3,44 ± 0,72	2,75 ± 0,56	0,033
Attachmentverlust			0,115
≤ 4 mm	7 (77,8 %)	10 (100,0 %)	
> 4 mm	2 (22,2 %)	0 (0,0 %)	
Plaqueindex	0,62 ± 0,48	0,23 ± 0,11	0,028
Gingivalindex	0,77 ± 0,53	0,31 ± 0,23	0,031
Sondierungsblutung	0,47 ± 0,38	0,36 ± 0,36	0,529
Verlorene Zähne	0,89 ± 1,62	1,4 ± 2,84	0,641
DMF - T	13,2 ± 7,6	10,4 ± 5,5	0,362
DMF - S	38,11 ± 28,73	29,6 ± 26,93	0,514

RA = Rheumatoide Arthritis; DMF - T = Decayed Missed Filled Teeth (Index); DMF - S = Decayed Missed Filled Surfaces (Index); Attachmentverlust ist als Mittelwert mit Standardabweichung und als Häufigkeitsverteilung angegeben; alle anderen Variablen sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben



## 5.6.2 Altersgruppe 40 bis 49 Jahre

### 5.6.2.1 Charakterisierung der Subgruppenpopulation

Die RA - Gruppe und die Kontrollgruppe zeigten keine signifikanten Unterschiede.

### 5.6.2.2 Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchung

In dieser Subgruppe gab es signifikante Unterschiede zwischen der RA - Gruppe und der Kontrollgruppe. Es zeigten sich in den Parametern Taschentiefe, CAL und SB deutlich höhere Werte bei den Patienten mit RA.

Tabelle 21 Ergebnisse der dentalen und parodontalen Untersuchungen in der Gruppe der 40 bis 49 jährigen

<b>Variable</b>	<b>Patienten mit RA N = 15</b>	<b>Kontrollgruppe N = 9</b>	<b>p - Wert</b>
Taschentiefe (mm)	3,71 ± 0,70	3,05 ± 0,59	0,026
Attachmentverlust (mm)	4,31 ± 1,41	3,09 ± 0,58	0,024
Attachmentverlust			0,132
≤ 4 mm	9 (60,0 %)	8 (88,9 %)	
> 4 mm	6 (40,0 %)	1 (11,1 %)	
Plaqueindex	0,81 ± 0,60	0,47 ± 0,29	0,093
Gingivalindex	0,85 ± 0,50	0,50 ± 0,35	0,075
Sondierungsblutung	0,64 ± 0,22	0,32 ± 0,32	0,008
Verlorene Zähne	7,8 ± 7,45	3,67 ± 6,91	0,190
DMF - T	18,87 ± 6,47	15,78 ± 6,36	0,267
DMF - S	71,33 ± 36,61	48,89 ± 35,53	0,156

RA = Rheumatoide Arthritis; DMF - T = Decayed Missed Filled Teeth (Index); DMF - S = Decayed Missed Filled Surfaces (Index); Attachmentverlust ist als Mittelwert mit Standardabweichung und als Häufigkeitsverteilung angegeben; alle anderen Variablen sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben

### 5.6.3 Altersgruppe 50 bis 59 Jahre

#### 5.6.3.1 Charakterisierung der Subgruppenpopulation

Die RA - Gruppe und die Kontrollgruppe zeigten lediglich beim Parameter Osteoporose einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,031$ ). Vier RA – Patienten, aber kein Proband der Kontrollgruppe gaben eine Osteoporose im Fragebogen an.

#### 5.6.3.2 Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchung

Die durchschnittliche Taschentiefe und der durchschnittliche CAL waren in dieser Subgruppe bei den RA - Patienten signifikant größer als bei den Kontrollprobanden.

Tabelle 22 Ergebnisse der dentalen und parodontalen Untersuchungen in der Gruppe der 50 bis 59 jährigen

<b>Variable</b>	<b>Patienten mit RA N = 14</b>	<b>Kontrollgruppe N = 14</b>	<b>p - Wert</b>
Taschentiefe (mm)	3,98 ± 0,96	3,17 ± 0,49	0,010
Attachmentverlust (mm)	4,66 ± 1,42	3,32 ± 0,53	0,003
Attachmentverlust			0,002
≤ 4 mm	4 (28,6 %)	12 (85,7 %)	
> 4 mm	10 (71,4 %)	2 (14,3 %)	
Plaqueindex	0,76 ± 0,50	0,49 ± 0,33	0,102
Gingivalindex	0,94 ± 0,54	0,58 ± 0,44	0,065
Sondierungsblutung	0,67 ± 0,26	0,46 ± 0,30	0,062
Verlorene Zähne	6,86 ± 6,55	5,14 ± 2,74	0,375
DMF - T	18,86 ± 5,67	19,29 ± 4,01	0,820
DMF - S	69,36 ± 32,48	70,14 ± 26,27	0,944

RA = Rheumatoide Arthritis; DMF - T = Decayed Missed Filled Teeth (Index); DMF - S = Decayed Missed Filled Surfaces (Index); Attachmentverlust ist als Mittelwert mit Standardabweichung und als Häufigkeitsverteilung angegeben; alle anderen Variablen sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben

## 5.6.4 Altersgruppe 60 Jahre und älter

### 5.6.4.1 Charakterisierung der Subgruppenpopulation

Bei den Studienprobanden über 60 Jahre zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich des Vorliegens einer Osteoporose ( $p < 0,005$ ). 12 RA - Patienten und lediglich ein Proband der Kontrollgruppe gaben diese Erkrankung an. Auch der Alkoholkonsum der beiden Gruppen unterschied sich deutlich ( $p = 0,012$ ). Die Kontrollgruppe zeigte einen durchschnittlich höheren Alkoholkonsum.

### 5.6.4.2 Ergebnisse der zahnärztlichen Untersuchung

Auffällig ist in der Subgruppe der über 60 - jährigen Probanden, dass zwischen der RA - Gruppe und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede in den zahnmedizinisch erfassten Parametern vorlagen. Tendenziell zeigten aber auch hier die RA – Probanden schlechtere parodontale Ergebnisse.

Tabelle 23 Ergebnisse der dentalen und parodontalen Untersuchungen in der Gruppe der über 60 - jährigen

<b>Variable</b>	<b>Patienten mit RA N = 19</b>	<b>Kontrollgruppe N = 19</b>	<b>p - Wert</b>
Taschentiefe (mm)	3,67 ± 0,58	3,46 ± 0,48	0,248
Attachmentverlust (mm)	4,65 ± 1,19	3,96 ± 1,05	0,064
Attachmentverlust			0,023
≤ 4 mm	6 (31,6 %)	13 (68,4 %)	
> 4 mm	13 (68,4 %)	6 (31,6 %)	
Plaqueindex	0,63 ± 0,28	0,50 ± 0,27	0,143
Gingivalindex	0,76 ± 0,43	0,71 ± 0,38	0,713
Sondierungsblutung	0,58 ± 0,22	0,44 ± 0,21	0,054
Verlorene Zähne	8,11 ± 7,38	11,53 ± 8,09	0,182
DMF - T	20,58 ± 5,89	22,42 ± 5,61	0,330
DMF - S	80,74 ± 32,81	94,37 ± 32,63	0,207

RA = Rheumatoide Arthritis; DMF - T = Decayed Missed Filled Teeth (Index); DMF - S = Decayed Missed Filled Surfaces (Index); Attachmentverlust ist als Mittelwert mit Standardabweichung und als Häufigkeitsverteilung angegeben; alle anderen Variablen sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben

## 5.7 Analysen innerhalb der RA - Gruppe

### 5.7.1 Assoziation der Gesamtdauer der Basistherapie zur dentalen und parodontalen Gesundheit

Die Einteilung der RA - Patienten bezüglich der Dauer der Basistherapie ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Tabelle 24 Vergleich der dentalen und parodontalen Ergebnisse mit der Gesamtdauer der Basistherapie

<b>Variable</b>	<b>0 - 5 Jahre</b> <i>n = 16</i>	<b>6 – 10 Jahre</b> <i>n = 17</i>	<b>11-15 Jahre</b> <i>n = 9</i>	<b>≥ 16 Jahre</b> <i>n = 10</i>	<b>p - Wert</b>
Verlorene Zähne	6,63 ± 8,32	8,12 ± 6,71	5,89 ± 6,60	6,00 ± 6,45	0,634
DMF-T	18,13 ± 7,32	19,94 ± 6,20	18,33 ± 5,94	17,60 ± 7,49	0,802
DMF-S	63,56 ± 41,03	78,59 ± 30,64	66,67 ± 32,55	68,20 ± 37,12	0,644
Plaquesindex	0,74 ± 0,55	0,70 ± 0,47	0,78 ± 0,53	0,62 ± 0,28	0,938
Gingivalindex	0,77 ± 0,43	0,89 ± 0,54	0,83 ± 0,52	0,81 ± 0,55	0,959
Sondierungsblutung	0,60 ± 0,26	0,59 ± 0,28	0,68 ± 0,34	0,56 ± 0,34	0,887
Taschentiefe	3,58 ± 0,51	3,99 ± 0,87	3,76 ± 0,86	3,36 ± 0,64	0,164
Attachmentverlust	4,12 ± 0,96	4,83 ± 1,42	4,54 ± 1,56	3,95 ± 1,39	0,254

DMF - T = Decayed Missed Filled Teeth (Index); DMF - S = Decayed Missed Filled Surfaces (Index); alle Ergebnisse sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben

### 5.7.2 Vergleich zwischen RF - positiven und RF - negativen RA Patienten

Die Unterteilung der RA - Patienten in RF - positive und RF - negative Patienten ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 25 Vergleich der dentalen und parodontalen Ergebnisse zwischen RF - positiver und RF - negativer Rheumatoider Arthritis

<b>Variable</b>	<b>RF - positiv</b> <b>N = 42</b>	<b>RF - negativ</b> <b>N = 10</b>	<b>p - Wert</b>
Verlorene Zähne	7,2 ± 7,3	4,3 ± 5,3	0,164
DMF - T	19,3 ± 6,6	16,1 ± 6,6	0,187
DMF - S	71,6 ± 36,4	61,6 ± 32,1	0,404
Plaqueindex	0,72 ± 0,47	0,66 ± 0,50	0,768
Gingivalindex	0,79 ± 0,46	0,86 ± 0,48	0,676
Sondierungsblutung	0,60 ± 0,26	0,63 ± 0,35	0,767
Taschentiefe	3,61 ± 0,56	3,96 ± 1,05	0,150
Attachmentverlust	4,24 ± 1,11	4,83 ± 1,73	0,183

RF = Rheumafaktor; DMF - T = Decayed Missed Filled Teeth (Index); DMF - S = Decayed Missed Filled Surfaces (Index); alle Ergebnisse sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben

### 5.7.3 Einfluss der Medikation auf die dentale und parodontale Gesundheit bei RA - Patienten

Die Einteilung der RA - Patienten bezüglich der Medikamenteneinnahme ergab einen statistisch signifikanten Unterschied für den DMF - T Wert. RA - Patienten unter NSAR Therapie zeigten einen signifikant kleineren DMF - T Wert als RA - Patienten unter anderen medikamentösen Therapien.

Tabelle 26 Vergleich der dentalen und parodontalen Ergebnisse mit der Medikation der RA - Patienten

<b>Variable</b>	<b>DMARD N = 19</b>	<b>Biologika N = 15</b>	<b>Biologika + DMARD N = 19</b>	<b>NSAR Coxibe N = 4</b>	<b>p - Wert</b>
Verlorene Zähne	6,68 ± 7,19	9,20 ± 8,33	4,68 ± 5,29	5,25 ± 6,08	0,453
DMF - T	19,89 ± 6,36	21,33 ± 5,14	16,26 ± 6,04	12,50 ± 9,56	0,040
DMF - S	73,11 ± 36,14	82,53 ± 30,41	57,89 ± 31,97	47,75 ± 50,61	0,127
Plaquesindex	0,83 ± 0,61	0,67 ± 0,34	0,67 ± 0,41	0,48 ± 0,21	0,727
Gingivalindex	0,81 ± 0,48	0,91 ± 0,47	0,81 ± 0,54	0,71 ± 0,42	0,718
Sondierungs- blutung	0,52 ± 0,27	0,62 ± 0,22	0,63 ± 0,29	0,73 ± 0,20	0,308
Taschentiefe	3,51 ± 0,56	4,04 ± 0,76	3,72 ± 0,86	3,46 ± 0,47	0,173
Attachment verlust	4,37 ± 1,30	4,64 ± 1,26	4,29 ± 1,44	3,75 ± 0,75	0,476

RA = Rheumatoide Arthritis; DMARD = Disease modifying antirheumatic drugs; NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika; DMF - T = Decayed Missed Filled Teeth (Index); DMF - S = Decayed Missed Filled Surfaces (Index); alle Ergebnisse sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben

#### 5.7.4 Vergleich zwischen RA - Patienten mit und ohne Glukokortikosteroidtherapie

Es zeigte sich bei RA - Patienten, die unter GC - Therapie stehen, ein signifikant größerer DMF - T Wert.

Tabelle 27 Vergleich der dentalen und parodontalen Ergebnisse mit dem Vorliegen einer Glukokortikosteroidtherapie

<i>Variable</i>	<i>Glukokortikoid</i> <i>N = 38</i>	<i>Ø Glukokortikoid</i> <i>N = 19</i>	<i>p - Wert</i>
Verlorene Zähne	7,3 ± 7,0	5,2 ± 6,7	0,280
DMF-T	19,9 ± 6,0	15,8 ± 7,1	0,030
DMF-S	74,8 ± 34,6	56,7 ± 34,3	0,063
Plaqueindex	0,78 ± 0,52	0,56 ± 0,29	0,170
Gingivalindex	0,89 ± 0,53	0,71 ± 0,35	0,204
Sondierungsblutung	0,58 ± 0,27	0,63 ± 0,25	0,542
Taschentiefe	3,73 ± 0,76	3,69 ± 0,71	0,813
Attachmentverlust	4,36 ± 1,27	4,39 ± 1,40	0,761

DMF-T = Decayed Missed Filled Teeth (Index); DMF-S = Decayed Missed Filled Surfaces (Index); alle Ergebnisse sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben

### 5.7.5 Vergleich der rheumatologischen Parameter bei RA - Patienten mit Parodontitis und ohne Parodontitis

Die RA - Patienten mit einer Parodontitis zeigten keine signifikanten Unterschiede in den rheumatologischen Variablen Erkrankungsdauer, HAQ, DAS28, BSG, CRP, RF und ACP im Vergleich zu den RA - Patienten ohne Parodontitis.

Tabelle 28 Vergleich der rheumatologischen Parameter zwischen RA Patienten mit Parodontitis und ohne Parodontitis

<b>Variable</b>	<b>RA - Patienten mit Ø Attachmentverlust &lt; 4 mm N = 26</b>	<b>RA - Patienten mit Ø Attachmentverlust &gt; 4 mm N = 30</b>	<b>p - Wert</b>
Erkrankungsdauer	11,96 ± 9,19	10,10 ± 6,51	0,698
HAQ	0,71 ± 0,62	0,81 ± 0,55	0,433
DAS28	3,92 ± 1,75	3,47 ± 1,35	0,324
BSG	21,35 ± 17,33	20,43 ± 17,53	0,686
CRP	0,63 ± 1,34	0,33 ± 0,41	0,754
RF	486,09 ± 1126,45	171,54 ± 294,02	0,537
ACP	505,33 ± 615,45	359,39 ± 464,12	0,510

RA = Rheumatoide Arthritis; HAQ = Health assessment questionnaire; DAS28 = Disease activity score auf der Basis von 28 Gelenken; BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP = C-reaktives Protein; RF = Rheumafaktor; ACP = Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid; alle Ergebnisse sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben



## 6 Diskussion

### 6.1 Parodontitis und Rheumatoide Arthritis

Die Parodontitis ist eine multifaktorielle Erkrankung. Die Zusammenhänge mit Faktoren wie dem Rauchen, dem Alkoholkonsum, dem sozioökonomischen Status und mögliche Zusammenhänge mit anderen systemischen Erkrankungen wie dem DM, der CVD, der Osteoporose oder der Adipositas werden diskutiert. Es gibt heute wenig Kenntnis über die Assoziation zwischen der Parodontitis und der RA, eine der häufigsten systemischen Gelenkerkrankungen.

#### 6.1.1 Assoziation von Parodontitis und Rheumatoider Arthritis

In der vorliegenden Studie war die RA signifikant mit einem erhöhten Risiko für eine Parodontitis assoziiert. Es fand sich eine signifikant höhere Anzahl von Zahnflächen mit einem CAL von mehr als vier mm in der RA – Gruppe, als in der Kontrollgruppe (35,1 % gegenüber 9,6 %). Auch der durchschnittliche CAL war mit 4,37 mm in der RA – Gruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe mit 3,40 mm.



Abbildung 4 RA - Proband mit einer Parodontitis, Ansicht von frontal



Abbildung 5 RA - Proband mit einer Parodontitis, Ansicht von rechts



Abbildung 6 RA - Proband mit einer Parodontitis, Ansicht von links

Mit der univariaten Regressionsanalyse wurde eine signifikante OR von 5,7 für die Assoziation von RA mit Parodontitis gefunden. Vergleicht man diese OR mit ermittelten OR für bekannte Risikofaktoren der Parodontitis wie dem Rauchen (2,8 bis 6,7), dem DM (2 – 3) oder der Adipositas (1,37 – 8,6) so ist dieses Ergebnis bemerkenswert hoch. Parodontitis wurde in dieser Studie als ein durchschnittlicher CAL > vier mm definiert. Bei dieser Definition erfolgte eine Orientierung am Medianwert für CAL der gesamten Studienpopulation, da derzeit keine einheitliche Definition der Parodontitis existiert. CAL ist ein validierter, häufig verwendeter, reproduzierbarer Parameter zur klinischen Diagnose der Parodontitis. Bei ähnlichen Studien wurde ebenfalls ein CAL > vier mm als Definition der Parodontitis verwendet [252]. Aber auch bei der Wahl anderer Definitionswerte für das Vorliegen einer Parodontitis (getestet wurden weiterhin CAL > 3,0 mm, CAL > 3,5 mm und CAL > 4,5 mm) zeigte sich in der vorliegenden Studie eine vergleichbare starke Assoziation von RA und Parodontitis (diese Daten sind hier nicht aufgeführt).

Der Zusammenhang von RA und Parodontitis wurde bereits in wenigen vorherigen Studien mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. Frühe Studien fanden dabei meist keine positive Assoziation [30, 32, 38, 253]. So fand Sjöström sogar bessere parodontale Befunde in der RA - Gruppe gegenüber der gesunden Kontrollgruppe. Aktuellere Studien weisen daraufhin, dass die RA mit einem erhöhten Risiko für eine Parodontitis assoziiert ist [29, 33-35, 37, 252]. Die Ursache für diese unterschiedlichen Ergebnisse ist wahrscheinlich in den unterschiedlichen Klassifikationen und Definitionen von Parodontitis und RA zu suchen. Erst die aktuelleren Studien greifen in der Mehrzahl auf vergleichbare Meßmethoden und validierte Definitionswerte für die Erkrankungen zurück. So beruht z.B. bei Arneberg die Beurteilung der parodontalen Verhältnisse auf Selbstangaben der Probanden [30]. Für die RA wurden erst 1987 international einheitliche Klassifikationskriterien durch die ACR definiert [160], so dass in früheren Studien somit andere Erkrankungsdefinitionen zugrunde liegen.

Die Spannweite für das Alter der Probanden in dieser Studie war sehr groß (von 22 bis 75 Jahre). Deshalb wurden in einer weiteren Analyse die Probanden in vier Subgruppen eingeteilt. Ziel war es zu ermitteln, ob sich die erhöhte Parodontitisprävalenz bei den RA - Patienten nur in bestimmten Altersgruppen manifestiert. Geht man davon aus, dass der Verlust an parodontalem Attachment bei den RA - Patienten vor allem auf Folgeerscheinungen der RA, wie z.B. der sekundären Osteoporose, Bewegungseinschränkungen oder Siccasymptomen zurückzuführen ist und somit die RA indirekt die Parodontitis fördert, so ist eine Häufung in den älteren Probandengruppen aufgrund der längeren Erkrankungsdauer zu erwarten. Die Assoziation von RA und Parodontitis zeigte sich jedoch in allen Altersgruppen. In der Gruppe der über 60 - jährigen Probanden war die Assoziation erstaunlicherweise sogar am geringsten (nicht mehr statistisch signifikant). Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass nicht nur die Folgeerscheinungen der RA, sondern auch direkte biologische Faktoren (das rheumatische Entzündungsgeschehen) die Entwicklung einer Parodontitis fördern.

#### 6.1.2 Erhebung von Risikofaktoren für Parodontitis

Bisher untersuchten Studien kaum, ob begleitende Risikofaktoren und Charakteristika der Probanden die Assoziation zwischen RA und Parodontitis

beeinflussen oder sogar erklären. In der vorliegenden Studie war diese Assoziation unabhängig von bekannten Risikofaktoren für Parodontitis wie Alter, Geschlecht, Bildungsstand, Tabakkonsum, Alkoholkonsum und BMI.

Beim Vergleich der Parameter PI und GI, die als Gradmesser für die Mundhygiene der Probanden dienen, zeigten sich signifikant größere Werte in der RA – Gruppe. Dieses Ergebnis erklärt die Assoziation von RA und Parodontitis aber nur zum Teil. In der vorliegenden Studie wurde in einem multivariaten Regressionsmodell (Kovariaten Alter, Geschlecht, BMI, Bildung, Tabakkonsum und Alkoholkonsum) das Risiko für die RA - Patienten ermittelt, an einer Parodontitis zu erkranken. Die OR von 7,97 zeigte ein stark erhöhtes Risiko für die RA - Patienten verglichen mit den Kontrollprobanden. Bei der zusätzlichen Adjustierung für die Kovariaten PI und GI sank die OR von 7,97 auf 5,17. Damit wird deutlich, dass die schlechtere Mundhygiene bei den RA - Patienten einen Einfluss auf die gefundene Assoziation von RA und Parodontitis hat. Funktionelle Einschränkungen der Hände durch die Gelenkdestruktionen und damit ein erschwerter Umgang mit Zahnbürsten, Interdentalbürsten etc. können hierfür verantwortlich sein [142]. In der vorliegenden Studie hatten RA – Probanden mit einem hohen HAQ - Ergebnis signifikant größere PI und GI Werte als RA – Probanden mit niedrigen HAQ – Ergebnissen. Obwohl einige Studien konträre Ergebnisse zeigten [33, 37, 38], wurden in anderen Studien ebenfalls schlechtere Mundhygienedaten bei RA - Patienten gefunden [34, 35]. In der vorliegenden Studie war die Mundhygiene nur für 13,4 % der Assoziation verantwortlich. Somit müssen andere Faktoren für die erhöhte Prävalenz von Parodontitis bei RA – Patienten mit verantwortlich sein. In den vergangenen Jahren zeigte sich immer deutlicher, dass die Parodontitis, ebenso wie andere entzündliche Erkrankungen, einschließlich RA, nicht nur eine lokale Gewebereaktion auslöst, sondern auch systemische Auswirkungen hat [19, 80, 139, 254-256]. Beide Erkrankungen, die Parodontitis und die RA, sind durch eine gesteigerte Sekretion von proinflammatorischen Mediatoren charakterisiert. Das könnte die Assoziation von RA und Parodontitis erklären, die in dieser Studie gefunden wurde und die auch nach der Adjustierung der Ergebnisse für die Mundhygiene vorlag.

Eine weitere Annahme ist, dass die Osteoporose für einen Zusammenhang zwischen RA und Parodontitis verantwortlich sein könnte. Aufgrund der häufigen

Medikation mit GC entwickelt ein großer Teil der RA – Patienten im Erkrankungsverlauf eine sekundäre Osteoporose [136]. In der vorliegenden Studie war die Osteoporoseprävalenz in der RA – Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe stark erhöht. Durch die Analyse in einem logistischen Regressionsmodell wird deutlich, dass die Osteoporose für einen Teil der gefundenen Assoziation zwischen RA und Parodontitis verantwortlich ist, diese aber nicht vollständig erklären kann. Das Risiko für die RA - Probanden, an einer Parodontitis zu erkranken, sinkt nach Adjustierung für Osteoporose als intermediäre Variable von 7,97 auf 5,39 gegenüber den Kontrollprobanden. In vergleichbaren Studien wurde der Einfluss der medikamentenassoziierten, sekundären Osteoporose bei RA – Patienten auf die Assoziation von RA und Parodontitis kaum untersucht. Einige Studien erfassten den Parameter Osteoporose nicht [30, 31, 38], andere Untersuchungen schlossen Probanden mit Osteoporose aus der Studienpopulation aus [29, 37]. Lediglich eine Studie von DePablo und Dietrich untersuchte den Einfluss der Osteoporose auf die Assoziation von RA und Parodontitis und fand einen geringfügigen positiven Einfluss. Die OR sank nach Adjustierung für Osteoporose von 1,74 auf 1,43 [252].

### 6.1.3 Untersuchungen innerhalb der RA - Gruppe

In der vorliegenden Studie wurden RA – Patienten mit unterschiedlich langer Erkrankungsdauer und unterschiedlich starker Ausprägung (hinsichtlich der Krankheitsaktivität und Funktionseinschränkungen im Alltag) der RA untersucht.

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen Erkrankungsdauer und CAL zeigte keine signifikanten Ergebnisse. Bei den RA - Patienten mit Parodontitis lag keine längere Erkrankungsdauer an RA vor als bei RA - Patienten ohne Parodontitis. Dieses stützt die Annahme einer direkten Assoziation von RA und Parodontitis. Würde man die Ursache für die erhöhte Parodontitisprävalenz bei RA - Patienten in der verstärkten Komorbidität (sekundäre Osteoporose, SS, zunehmende Immobilität) dieser Patienten suchen, wäre eine Zunahme der Parodontitisprävalenz mit fortschreitender Erkrankungsdauer anzunehmen, da sich diese Begleiterkrankungen der RA häufig erst später manifestieren. Dieses Ergebnis deckt sich mit früheren Studien, die größtenteils ebenfalls keine Korrelation von Erkrankungsdauer der RA und der Größe des CAL fanden.

Lediglich Kässer beschrieb einen größeren CAL bei längerer Erkrankungsdauer der RA - Patienten [29].

In der vorliegenden Studie lag kein Zusammenhang zwischen der unterschiedlich starken Aktivität der RA und dem CAL vor. RA - Patienten mit Parodontitis zeigten keine signifikanten Abweichungen für die Entzündungsparameter BSG und CRP im Vergleich zu RA - Patienten ohne Parodontitis. Bezüglich des RA-Aktivitätsparameter DAS28 wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen RA - Patienten mit Parodontitis und RA - Patienten ohne Parodontitis gefunden. Auch die Ergebnisse des HAQ, als Maß für die Funktionseinschränkungen im Alltag der RA – Probanden, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den RA – Patienten mit und ohne Parodontitis. Allerdings könnten durch die antiinflammatorische Therapie der RA – Probanden Unterschiede in den Parametern BSG, CRP, DAS28 und HAQ zwischen den Untersuchungsgruppen maskiert sein. In Übereinstimmung mit den in dieser Studie dargestellten Ergebnissen fanden die meisten früheren Studien ebenfalls keine Assoziation zwischen diesen RA – Parametern und dem CAL. Abweichend hiervon zeigte Mercado bei erhöhter Krankheitsaktivität in Form von erhöhten HAQ -, CRP – und BSG – Werten stärkeren parodontalen Knochenverlust [37]. Ebenso wurde in dieser Studie eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der geschwollenen Gelenke und dem CAL gefunden.

Auch beim Vergleich der RA - Patienten mit Parodontitis gegenüber RA - Patienten ohne Parodontitis für die Parameter RF und ACP wurde in dieser Studie kein signifikanter Unterschied festgestellt. Die RA - Patienten wurden schließlich in einer weiteren Analyse unterteilt in RF - positive und RF - negative Patienten. RF - positive RA - Patienten zeigen oftmals aggressive Krankheitsverläufe und auch häufiger extraartikuläre Manifestationen der RA [190]. Über die damit verstärkte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen wäre auch eine Förderung des parodontalen Entzündungsgeschehens denkbar. Ebenso wurde beschrieben, dass LPS von parodontitisassoziierten Bakterien eine erhöhte RF - Produktion stimuliert [257]. Übereinstimmend mit diesen Überlegungen fanden frühere Studien erhöhte RF - Konzentrationen in der Gingiva, im Sulkusfluid und im Serum von Parodontitispatienten [236, 237]. Weiterhin fanden z.B. DePablo und Dietrich [252] bei RF - positiver RA doppelt so viele Parodontitispatienten und sogar 4,5 mal

häufiger zahnlose Patienten als bei RF - negativer RA. Auch Havemose-Poulsen fand in einer Studie 2006 eine Korrelation zwischen erhöhten RF - Titer und verstärktem CAL [33]. Konträr zu diesen Untersuchungen konnte in der vorliegenden Studie keine Assoziation zwischen RF - positiver RA und erhöhter Parodontitisprävalenz gefunden werden.

Es muss weiterhin bedacht werden, dass die RA - Patienten in der vorliegenden Studie mit Medikamenten behandelt wurden, die den Zusammenhang zur Parodontitisprävalenz beeinflussen könnten. Eine häufig verwendete Medikamentengruppe bei der Therapie der RA sind die NSAR. In der vorliegenden Studie nahmen 37 (64,9%) RA Patienten ein NSAR zum Zeitpunkt der Untersuchung ein. Es ist bekannt, dass NSAR einen positiven Effekt auf das parodontale Entzündungsgeschehen haben und somit die Entstehung und Progression der Parodontitis hemmen können [258]. Bei der Parodontitis und der RA werden im überschiessenden Maß proinflammatorische Mediatoren wie TNF -  $\alpha$  und IL - 1 freigesetzt [3]. Diese triggern die weitere Sekretion von Zytokinen, Eikosanoiden und gewebeabbauenden Enzymen (MMPs), woraus ein Abbau von parodontalem Bindegewebe und alveolärem Knochen resultiert. Die NSAR bewirken über eine Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase die Blockierung der Produktion des proinflammatorischen Zytokins PGE<sub>2</sub>. Somit wird das Entzündungsgeschehen unterdrückt und letztendlich der parodontale Attachmentverlust verringert.

Weiterhin nahmen 34 (59,6 %) RA - Patienten der vorliegenden Studie TNF -  $\alpha$  - Antagonisten ein. Diese Biologika führen über eine Blockierung des proinflammatorischen Zytokins TNF -  $\alpha$  zur Reduktion des gelenkdestruierenden Entzündungsprozesses bei der RA [259, 260]. TNF -  $\alpha$  spielt auch bei der parodontalen Entzündung eine herausragende Rolle. Die Parodontitis ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen, allen voran IL - 1 und TNF -  $\alpha$ . Diese aktivieren kaskadenartig die Freisetzung weiterer Zytokine wie IL - 6, von Entzündungsmediatoren wie PGE<sub>2</sub> und von Gewebe abbauenden Enzymen wie MMP. Außerdem vermittelt TNF -  $\alpha$  den Knochenabbau, indem es dessen Synthese hemmt und die Resorption unterstützt [261]. Daher ist anzunehmen, dass die TNF -  $\alpha$  - Antagonisten auch einen protektiven Effekt auf das Parodontium haben. Ergebnisse aus

tierexperimentellen Studien konnten diese Annahme unterstützen [262, 263].

Eine weitere Hauptgruppe der RA Medikamente sind die DMARD. 38 (66,7 %) RA - Patienten dieser Studie erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Medikament dieser Gruppe. Ob diese Medikamente Auswirkungen auf die Parodontitis zeigen, ist aufgrund der teilweise erheblichen Nebenwirkungen (z.B. Leber- oder Nierenversagen, mutagene Wirkungen, teratogene Wirkungen [132]) dieser Medikamente in humanen Studien nicht untersucht und daher nicht bekannt. Lediglich tierexperimentelle Studien deuten auf einen verstärkten Abbau von Alveolarknochen bei Langzeiteinnahme von MTX hin [264].

In der vorliegenden Studie wurden weiterhin 38 RA - Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung mit GC behandelt. Die häufig bei RA verwendeten GC können zu verschiedenen Auswirkungen führen. Zum einen führen sie zu einer Immunsuppression, was auch die parodontalen Entzündungsprozesse hemmen kann. Andererseits kann die langfristige GC - Einnahme eine medikamentenassoziierte sekundäre Osteoporose auslösen. Die dadurch verursachte generalisierte Knochendichtereduktion stellt möglicherweise auch eine Prädisposition für alveolären Knochenverlust und damit für eine Parodontitis dar [44, 265].

Um mögliche Einflüsse der unterschiedlichen Medikationen der RA - Patienten auf die Untersuchungen dieser Studie zu ermitteln, wurden die RA - Patienten in einer Subgruppenanalyse entsprechend ihrer Medikationen eingeteilt. Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Medikamenten und dem CAL gefunden werden. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die meisten RA - Patienten dieser Studie eine Kombination verschiedener Medikamente erhalten. Potentiell positive Effekte der TNF –  $\alpha$  - Antagonisten und NSAR könnten durch eine Osteopenie/Osteoporose aufgrund der zum Teil langjährigen Einnahme von GC überlagert werden. Um mögliche Einflüsse der Medikamente auf die Assoziation von RA und Parodontitis näher zu untersuchen, sind daher in der Zukunft randomisierte Studien mit größeren Fallzahlen notwendig.

## **6.2 Zahnstatus und Rheumatoide Arthritis**

Eine fortgeschrittene RA kann zu Gelenkdeformationen führen [161].



Insbesondere an den Händen zeigen sich typische Fehlstellungen, die zu Funktionseinschränkungen führen können. Auch die Mundhygiene kann für die RA – Patienten durch diese Einschränkungen erschwert sein. Daher wurde ein erhöhtes Risiko für die Bildung kariöser Läsionen vermutet [266]. Eine weitere häufige Folgeerscheinung einer langjährigen RA sind Sicca – Symptome bis hin zu einem sekundären SS [161, 169, 170]. Frühere Studien beschrieben eine Assoziation des SS mit einer erhöhten Kariesprävalenz, sowie einem erhöhten Zahnverlust [145, 267, 268]. Aufgrund dieser charakteristischen Folgen kann man RA – Patienten als eine Risikogruppe für erhöhte Kariesprävalenz und Zahnverlust vermuten.

Dennoch gibt es kaum Studien, die detailliert den Zahnstatus bei RA – Patienten untersuchten [29, 30, 252]. In keiner dieser Studien wurde eine signifikant höhere Kariesprävalenz bei RA gefunden. Bei DePablo und Dietrich zeigten sich sogar signifikant weniger kariöse Läsionen in der RA – Gruppe [252]. In Übereinstimmung mit diesen früheren Untersuchungen wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Zahnstatus zwischen der RA – und der Kontrollgruppe gefunden. Ermittelt wurden dazu die validierten Parameter DMF - T und DMF - S.

Die Anzahl der fehlenden Zähne unterschied sich in der vorliegenden Studie ebenfalls in den beiden Untersuchungsgruppen nicht. Interessanterweise fanden einige frühere Studien ebenfalls keinen Unterschied [30, 38], dagegen wurde in der Mehrzahl der bisherigen Untersuchungen ein erhöhter Zahnverlust bei den RA - Patienten nachgewiesen [29, 31, 37, 252]. Als Ursache wurde zumeist ein verstärkter parodontaler Attachmentverlust diskutiert, da keine erhöhte Kariesprävalenz messbar war. Lediglich DePablo und Dietrich äußerten die Vermutung, dass auch ein strengeres Behandlungskonzept in der zahnärztlichen Praxis in Form einer frühzeitigen Extraktion parodontal oder kariös geschädigter Zähne dem Zahnverlust zugrunde liegen könnte [252].

### **6.3 Studiendesign**

Die vorliegende Studie stellt einige Optimierungspotentiale für die Zukunft dar. Erstmals erfolgte eine sehr genaue Erfassung des parodontalen und dentalen

Status der Probanden durch einen approbierten Zahnarzt. Dabei wurden sowohl für die Erfassung der Mundhygieneindizes (PI, GI) als auch die Ermittlung des CAL Messwerte an jeweils vier Zahnflächen erhoben. Die dentalen Befunde wurden zahnflächenspezifisch erhoben, so dass der DMF - T und zusätzlich der genauere DMF - S als spezifische epidemiologische Indizes ermittelt werden konnten. Ähnliche frühere Studien untersuchten teilweise nur in einzelnen Quadranten oder an einzelnen ausgewählten Zähnen. Eine Studie an norwegischen Probanden [30] beruhte gar ausschließlich auf Selbstangaben der Studienteilnehmer.

Die rheumatologischen Daten wurden detailliert von einem in der Rheumatologie erfahrenen Arzt nach den Kriterien des ACR erfasst [160, 269]. Es wurden ausschließlich RA - Patienten in die vorliegende Studie einbezogen, bei denen eine gesicherte RA vorlag, diagnostiziert durch erfahrene Rheumatologen der Charité Berlin. Einige frühere Studien definierten die RA bei den Probanden weniger genau. So beruhte z.B. bei einer Studie von Mercado aus dem Jahr 2000 die Definition RA auf Selbstangaben der Probanden [28]. Bei der Studie von DePablo und Dietrich aus dem Jahr 2007 galt die RA als definiert beim Vorliegen von drei Klassifizierungskriterien des ACR [252]. Da nach dem ACR vier Kriterien erfüllt sein müssen zur Klassifizierung als RA, könnte bei einigen RA-Probanden dieser Studie fälschlicherweise eine RA definiert sein.

Die Studie wurde als Querschnittsstudie konzipiert, deren Aussagemöglichkeiten Grenzen haben. Es ist z.B. nicht möglich zu erkennen, ob die erhöhte Parodontitisprävalenz eine Folge der RA ist oder umgekehrt. Mercado beschrieb, dass sowohl die RA eine Parodontitis verursachen kann, als auch umgekehrt die Parodontitis die Entwicklung einer RA fördert [37].

Die Probandenzahl der präsentierten Studie ist relativ gering und könnte damit die Genauigkeit des ermittelten Risikos für die RA – Patienten, an einer Parodontitis zu leiden, beeinflussen. Sämtliche bisherige Studien zur Assoziation von RA und Parodontitis sowie der Zahngesundheit untersuchten jedoch ähnlich große Probandenkohorten [29-31, 33, 37, 38, 252]. Zudem lag bei etlichen Studien keine gesicherte Diagnose der RA vor [28, 252]. Die geringe Fallzahl in unserer Studie, der Fakt, dass die Kontrollprobanden lediglich nach Geschlecht und Alter zu den RA – Probanden ausgewählt wurden und die Rekrutierung aus den

Routinesprechstunden von drei Zahnarztpraxen führen dazu, dass die Kontrollprobanden möglicherweise nicht repräsentativ für den Bevölkerungsdurchschnitt sind. In der vorliegenden Studie sollte das Risiko für die Assoziation von RA und Parodontitis unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren für Parodontitis ermittelt werden. Um die Assoziation von RA und Parodontitis detaillierter zu beurteilen, sind in der Zukunft Studien mit größeren Fallzahlen und prospektivem Studiendesign notwendig.

Zusammenfassend weisen die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass bei RA – Patienten eine erhöhte Prävalenz für parodontalen Attachmentverlust vorliegt, verglichen mit gesunden Kontrollprobanden. Die Assoziation von RA und Parodontitis ist unabhängig von bekannten Risikofaktoren für Parodontitis. Die Mundhygiene und die sekundäre Osteoporose sind nur für einen Teil der Assoziation verantwortlich. Daher ist es wahrscheinlich, dass direkte biologische Mechanismen eine Rolle spielen. Trotz allem weisen die Ergebnisse auf die Notwendigkeit einer engen Zusammenarbeit von Ärzten, Zahnärzten und Dentalhygienikern bei der Behandlung von Patienten mit RA hin.

## 7 Zusammenfassung

Die Parodontitis ist eine multifaktorielle Erkrankung. Die Assoziation mit Risikofaktoren wie dem Rauchen, dem Diabetes mellitus, dem Alter, dem Geschlecht oder dem BMI sind heute durch zahlreiche Studien gut untersucht. Wenig ist über den Zusammenhang von Parodontitis und der chronisch entzündlichen Gelenkerkrankung Rheumatoider Arthritis (RA) bekannt, wobei die Mehrzahl dieser Untersuchungen auf eine erhöhte Prävalenz von Parodontitis bei RA – Patienten hinwies. Weiterhin ist unklar, ob begleitende Risikofaktoren für Parodontitis und Folgeerscheinungen der RA (eingeschränkte Mundhygiene durch Funktionsverlust der Gelenke, Sicca Symptome, Osteoporose) für die mögliche Assoziation verantwortlich sind. Weiterhin ist in der Vergangenheit kaum untersucht worden, ob die RA Auswirkungen auf den Zahnstatus der Patienten hat.

Ziel war es daher in der vorliegenden Querschnittstudie eine mögliche Assoziation von Parodontitis und RA sowie dem Zahnstatus und RA zu untersuchen. Hierzu wurden bei 57 RA – Patienten und 52 gesunden Kontrollprobanden, die nach Alter und Geschlecht gemacht waren, detaillierte zahnärztliche Untersuchungen vorgenommen. Es wurden jeweils der Mundhygiene- (Plaque- und Gingivalindex), Parodontal- (Taschentiefen, klinischer Attachmentverlust, Sondierungsblutungen) und Zahnstatus (fehlende Zähne, DMF-Index) erhoben. Weiterhin wurden potentielle Risikofaktoren der Parodontitis wie Rauchen, Bildungsstand, Alkoholkonsum, Body Mass Index, chronische Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, Osteoporose, Diabetes mellitus) mit einem Fragebogen ermittelt. Bei den RA – Patienten wurde desweiteren die Erkrankungsdauer, die Krankheitsaktivität (DAS 28), die Funktionskapazität (HAQ), eine Medikamentenanamnese und Laborparameter erhoben.

Im Gruppenvergleich zeigten die RA - Patienten höhere Werte bei den Variablen Plaqueindex, Gingivalindex, Sondierungsbluten, Taschentiefen und klinischer Attachmentverlust. Schrittweise logistische Regressionsanalysen, die Faktoren wie RA – Status, Alter, Geschlecht, Bildung, Rauchverhalten, Alkoholkonsum und BMI beinhalteten, zeigten ein 7,97 fach erhöhtes Risiko für RA – Patienten an einer Parodontitis zu erkranken, als für die Kontrollprobanden. Nach weiterer

Adjustierung für die Parameter Plaque- und Gingivalindex sank die Odds Ratio auf 5,17 ab. Die bei den RA – Patienten erhöhten Mundhygieneparameter sind also für einen Teil der Assoziation zwischen RA und Parodontitis verantwortlich, erklären diese aber nicht vollständig. Eine Subgruppenanalyse, in der die Probanden in vier Altersgruppen eingeteilt wurden zeigte, dass die schlechteren parodontalen Ergebnisse für die RA –Patienten in allen Altersgruppen zu finden waren.

Die Untersuchungen in der RA – Gruppe, ob unterschiedliche Erkrankungszeiten, Erkrankungsaktivitäten, Laborparameter oder Medikationen einen Einfluss auf die Parodontitisprävalenz bei RA – Patienten haben, zeigten keine signifikanten Unterschiede. Auch der Vergleich des Zahnstatus von RA – Patienten und Kontrollprobanden zeigte keine Unterschiede, was sich mit den Ergebnissen der wenigen früheren Studien deckt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine Assoziation von Parodontitis und RA, wobei dieser Zusammenhang unabhängig von bekannten Risikofaktoren der Parodontitis und der RA ist. Es ist daher anzunehmen, dass direkte biologische Mechanismen eine entscheidende Rolle spielen. Die auffallende Ähnlichkeit der Pathomechanismen bei der Parodontitis und der RA deuten hierauf hin und sollten in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

## 8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. Bernimoulin danke ich für die Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. Buttgerit möchte ich meinen Dank für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas und die freundliche und hilfsbereite Unterstützung meiner Promotion aussprechen.

Frau PD Dr. Nicole Pischon gilt mein Dank für ihre stets sehr freundliche, wissenschaftlich hervorragende und geduldige Betreuung meiner Promotion, ihre Motivation und ihre Hilfestellung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Frau Dr. Jaqueline Detert danke ich für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung und konstruktive Beratung.

Herrn PD Dr. Tobias Pischon danke ich für die freundliche und geduldige Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Analyse der Ergebnisse.

Den Mitarbeitern und Ärzten der Abteilung „Neue Therapien“ der Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie Charité – Universitätsmedizin Berlin danke ich für die Unterstützung bei der Rekrutierung der Patienten.

Bei meinen Eltern möchte ich mich für die Rekrutierung etlicher Kontrollprobanden, ihr Vertrauen in mich und ihre motivierende Unterstützung bedanken.

Meiner Schwester Janine danke ich für die Beratung zur Auswertung der Daten und zum Layout der Arbeit.

## **9 Lebenslauf**

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





## **10 Publikationsverzeichnis**

Teile der vorliegenden Dissertation wurden bereits publiziert.

Pischon, N., Pischon, T., Kröger, J., et al. Association among Rheumatoid Arthritis, oral hygiene and periodontitis. *Journal of Periodontology* 2008; Vol. 79, No. 6, pages 979 - 986

## **11 Eidesstattliche Erklärung**

Diese Dissertation ist von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst worden. Sie stellt auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dar und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben.

Jörn Kröger

Berlin, den 08.04.2010

## 12 Literaturverzeichnis

1. Hugoson, A., Koch, G., Rylander, H., *Prevalence and distribution of gingivitis-periodontitis in children and adolescents*. Swed Dent J, 1981. **5**: p. 91.
2. Hugoson, A., Jordan, T., *Frequency distribution of individuals aged 20-70 years according to severity of periodontal disease*. Community Dent Oral Epidemiol, 1982. **10**: p. 187.
3. Page, R.C., Schroeder, H. E., *Periodontitis in man and other animals. A comparative review*. 1982.
4. Cutress, T.W., *Periodontal health and periodontal disease in young people: global epidemiology*. Int Dent J, 1986. **36**: p. 146.
5. Murtomaa, H., Meurman, J.H., Rytömaa, I., Turtola, L., *Periodontal status in university students*. Journal of Clinical Periodontology, 1987. **14**: p. 462.
6. Pilot, T., Barmes, D.E., *An update on periodontal conditions in adult, measured by CPITN*. Int Dent J, 1987. **37**: p. 169.
7. Frentzen, M., Biewald, R., Nolden, R., *Untersuchung der Beziehung zwischen Kariesbefall und Parodontalzustand bei über 1000 Klinikpatienten*. Dtsch Zahnärztl Z, 1988. **43**: p. 283.
8. Loe, H., Anerud, A., Boysen, H., Morrison, E., *Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age*. Journal of Clinical Periodontology, 1986. **13(5)**: p. 431-45.
9. Micheelis, W., Schiffner, U., *Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV)*. 2006: Institut der deutschen Zahnärzte (IDZ).
10. Pihlstrom, B.L., Michalowicz, B.S., Johnson, N.W., *Periodontal diseases*. Center for Clinical Research, 2005. **366**: p. 1809-20.
11. Page, R.C., Schroeder, H. E., *Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work*. Lab Invest, 1976. **33**: p. 235-249.
12. Slots, J., Genco, R.J., *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**: p. 412-421.
13. Listgarten, M.A., *Pathogenesis of periodontitis*. J Clin Periodontol, 1986. **13**: p. 418-452.
14. Bergstrom, J., *Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease*. Odontology, 2004. **92(1)**: p. 1-8. Review.
15. Heasman L., S.F., Preshaw P.M., McCracken G.I., Hepburn S., Heasman P.A., *The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence*. Journal of Clinical Periodontology, 2006. **33(4)**: p. 241-53. Review.
16. Huynh-Ba, G., Lang, N.P., Tonetti, M.S., Salvi, G.E., *The association of the composite IL-1 genotype with periodontitis progression and/or treatment outcomes: a systematic review*. Journal of Clinical Periodontology, 2007. **34(4)**: p. 305-17.
17. Havemose-Poulsen, A., Sorensen, L.K., Bendtzen, K., Holmstrup, P., *Polymorphisms within the IL-1 gene cluster: effects on cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures of patients with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis*. Journal of Periodontology, 2007. **78(3)**: p. 475-92.
18. Lopez, N.J., Jara, L., Valenzuela, C.Y., *Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontal disease*. Journal of Periodontology, 2005. **76(2)**: p. 234-43.
19. Pischon, N., Heng, N., Bernimoulin, J.-P., Kleber, B., Willich, S., Pischon, T., *Obesity, inflammation, and periodontal disease*. J Dent Res, 2007. **86**: p. 400-409.
20. Yalda B, O.S., Collins JG., *Diabetes as a modifier of periodontal disease expression*. Periodontol 2000, 1994. **6**: p. 37-49. Review.
21. Cutler CW, M.R., Jotwani R, Iacopino AM., *Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia*. Journal of Periodontology, 1999. **70(11)**: p. 1313-21.
22. Tervonen T, K.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(7)**: p. 505-10.
23. Mealey BL, O.T., *Diabetes mellitus and periodontal diseases*. Journal of Periodontology,

2006. **77**(8): p. 1289-303.
24. Becker, A.R., Handick, K.E., Roberts, W.E., Garetto, L.P., *Osteoporosis risk factors in female dental patients*. J Indiana Dental Assoc., 1997. **76**: p. 15-19.
  25. DeStefano, F., Anda, R.F., Kahn, H.S., Williamson, D.F., Russell, C.M., *Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality*. BMJ, 1993. **306**: p. 688-91.
  26. Beck J, G.R., Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S., *Periodontal disease and cardiovascular disease*. Journal of Periodontology, 1996. **67**(10 Suppl): p. 1123-37. Review.
  27. Ribeiro, J., Leao, A., Novaes, A.B., *Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis*. Journal of Clinical Periodontology, 2005. **32**: p. 412-416.
  28. Mercado, F., Marshall, R.I., Klestov, A.C., Bartold, P.M., *Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease*. Journal of Clinical Periodontology, 2000. **27**: p. 267-272.
  29. Kässer, U., Gleissner, C., Dehne, F., Michel, A., Willershausen-Zönnchen, B., Bolten, W.W., *Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis*. Arthritis and Rheumatism, 1997. **40**: p. 2248-2251.
  30. Arneberg, P., Bjertness, E., Storhaug, K., Glennas, A., Bjerkhoel, F., *Remaining teeth, oral dryness and dental health habits in middle-aged Norwegian rheumatoid arthritis patients*. Community Dent Oral Epidemiol, 1992. **20**: p. 292-296.
  31. Tolo, K., Jorkjend, L., *Serum antibodies and loss of periodontal bone in patients with rheumatoid arthritis*. Journal of Clinical Periodontology, 1990. **17**: p. 288-291.
  32. Helminen-Pakkala, E., *Periodontal conditions in rheumatoid arthritis. A clinical and roentgenological investigation. Part two. The study in rheumatoids*. Proc Finnish Soc, 1971. **Suppl IV**: p. 1-108.
  33. Havemose-Poulsen, A., Westergaard, J., Stoltze, K. et al., *Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis*. Journal of Rheumatology, 2006. **77**: p. 280-288.
  34. Bozkurt, F.Y., Yetkin, A.Z., Berker, E., Tepe, E., Akkus, N., *Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A preliminary report*. Cytokines, 2006. **35**: p. 180-185.
  35. Biyikoglu, B., Buduneli, N., Kardesler, L., Aksu, K., Oder, G., Kütükcüler, N., *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**: p. 605-611.
  36. Al-Katma, M.K., Bissada, N.F., Bordeaux, J.M., Sue, J., Askari, A.D., *Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis*. Journal of Clinical Periodontology, 2007. **13**: p. 134-137.
  37. Mercado, F., Marshall, R.I., Klestov, A.C., Bartold, P.M., *Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis*. Journal of Periodontology, 2001. **72**(6): p. 779-787.
  38. Sjöström, L., Laurell, L., Hugoson, A., Hakansson, J.P., *Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis*. Community Dent Oral Epidemiol, 1989. **17**: p. 234-236.
  39. Lee, M.L., Weinblatt, M.E., *Rheumatoid arthritis*. The Lancet, 2001. **358**: p. 903-911.
  40. Fox, D.A., *Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis*. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology*. 2001, Baltimore: Lippincott, Williams & Williams.
  41. Mercado, F., Marshall, R.I., Bartold, P.M., *Inter-relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease*. Journal of Clinical Periodontology, 2003. **30**: p. 761-772.
  42. Miyasaka, N., Sato, K., Goto, M., Natsuyama, M., Inoue, K., Nishioka, K., *Augmented IL-1 production and HLA-DR expression in the synovium of rheumatoid arthritis patients: possible involvement in joint destruction*. Arthritis and Rheumatism, 1988. **31**: p. 480-486.
  43. Snyderman, R., McCarthy, G. A., *Analogous mechanism of tissue destruction in rheumatoid arthritis and periodontal disease*, in *Host-parasite interaction in periodontal disease*. 1982, Genco, R. J. & Mergenhagen, S. E.: Washington, DC: American Society for Microbiology. p. 354-362.
  44. Greenwald, R., Kirkwood, K., *Adult periodontitis as a model for rheumatoid arthritis*. Journal of Rheumatology, 1999. **26**: p. 1650-1653.

45. Barthold, P.M., Marshall, R.I., Haynes, D.R., *Periodontitis and rheumatoid arthritis: A review*. Journal of Rheumatology, 2005. **76**: p. 2066-2074.
46. Löe, H., Theilade, E., Jensen, S.B., *Experimental gingivitis in man*. J Periodontol, 1965. **36**: p. 177-187.
47. Plagmann, H.C., *Lehrbuch der Parodontologie*. 1998, München: Hansa.
48. Mariotti, A., *Dental plaque-induced gingival diseases*. Ann Periodontol, 1999. **4**: p. 7-17.
49. Armitage, G., *Development of a classification system for periodontal disease and conditions*. Ann Periodontol, 1999. **4**: p. 1-6.
50. Wolf, H.F., Rateitschak, E.M., Rateitschak, K.H., *Parodontologie*. Vol. 4. 2004, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
51. Page, R.C., *Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions*. Periodontol 2000, 1997. **14**: p. 216-248.
52. Flemming, T.F., *Parodontologie. Ein Kompendium*. 1993, Stuttgart: Thieme.
53. Silness, J., Löe, H., *Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition*. Acta Odontol Scand, 1964. **22**: p. 112-135.
54. Löe, H., *The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index system*. Journal of Periodontology, 1967. **38**: p. 610-616.
55. Hassfeld, S., Brief, J., Stein, W., et al., *Navigationsverfahren in der Implantologie - Stand der Technik und Perspektiven*. Implantologie, 2000. **4**: p. 373-390.
56. Socransky, S.S., Haffajee, A.D., *The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts*. Journal of Periodontology, 1992. **63**(4 suppl): p. 322-331.
57. Nakagawa, M., Kurihara, H., Nishimura, F., et al., *Immunological, genetic, and microbiological study of family members manifesting early-onset periodontitis*. Journal of Periodontology, 1996. **67**(3): p. 254-263.
58. Genco, R.J., *Current view of risk factors for periodontal diseases*. Journal of Periodontology, 1996. **67**(10 suppl): p. 1041-49.
59. Bergström, J., Preber, H., *Tobacco use as a risk factor*. Journal of Periodontology, 1994. **65**: p. 545-556.
60. Grossi, S.G., Genco, R.J., Machtei, E.E., et al., *Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss*. Journal of Periodontology, 1995. **66**(1): p. 23-29.
61. Haber, J., Wattles, J., Crowley, M., Mandell, R., Joshipura, K., Kent, RL., *Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis*. Journal of Periodontology, 1993. **64**(1): p. 16-23.
62. Ellen, R.P., *Periodontal disease among older adults: what is the issue?* Periodontol 2000, 1998. **16**: p. 7-8.
63. Beck, J.D., *Periodontal implications: older adults*. Ann Periodontol, 1996. **1**(1): p. 322-357.
64. Burt, B.A., *Periodontitis and aging: reviewing recent evidence*. JADA, 1994. **125**: p. 273-279.
65. Locker, D., Slade, G., Murray, H., *Epidemiology of periodontal disease among older adults: a review*. Periodontol 2000, 1998. **16**: p. 16-33.
66. Oliver, R.C., Brown, L.J., Loe, H., *Periodontal diseases in the United States population*. Journal of Periodontology, 1998. **69**: p. 269-278.
67. Elter, J.R., Beck, J.D., Slade, G.D., Offenbacher, S., *Etiologic models for incident periodontal attachment loss in older adults*. Journal of Clinical Periodontology, 1999. **26**: p. 113-123.
68. Borrell, L.N., Burt, B.A., Warren, R.C., Neighbors, H.W., *The role of individual and neighborhood social factors on periodontitis: the third National Health and Nutrition Examination Survey*. J Evid Based Dent Pract., 2007. **7**(1): p. 29-30.
69. Sakki, T.K., Knuuttila, M.L., Vimpari, S.S., Hartikainen, M.S., *Association of lifestyle with periodontal health*. Community Dent Oral Epidemiol, 1995. **23**: p. 155-158.
70. Shizukuishi, S., Hayashi, N., Tamagawa, H., et al., *Lifestyle and periodontal health status of Japanese factory workers*. Ann Periodontol, 1998. **3**: p. 303-311.
71. Tezal, M., Grossi, S.G., Ho, A.W., Genco, R.J., *The effect of alcohol consumption on periodontal disease*. Journal of Periodontology, 2001. **72**: p. 183-189.

72. Khocht, A., *The Influence of Gingival Margin Resession on Loss of Clinical Attachment in Alcohol-Dependent Patients without Medical Disorders*. Journal of Periodontology, 2003. **74**(4): p. 485-493.
73. Pitiphat, W., Merchant, A.T., Rimm, E.B., Joshipura, K.J., *Alcohol Consumption Increases Periodontitis Risk*. J Dent Res, 2003. **82**(7): p. 509-513.
74. Firatli, E., *The relationship between clinical periodontal status and insulin-dependent diabetes mellitus. Results after 5 years*. Journal of Periodontology, 1997. **68**(2): p. 136-40.
75. Salvi, G.E., Yalda, B., Collins, J.G., et al., *Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients*. Journal of Periodontology, 1997. **68**(2): p. 127-35.
76. Katz, J., *Elevated blood glucose levels in patients with severe periodontal disease*. Journal of Clinical Periodontology, 2001. **28**: p. 710-712.
77. Beck, J.D., Offenbacher, S., Williams, R., Gibbs, P., Garcia, P., *Periodontitis: a risk for coronary heart disease?* Ann Periodontol, 1998. **3**: p. 127-141.
78. Scannapieco, F.A., *Position paper of The American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases*. Journal of Periodontology, 1998. **69**: p. 841-850.
79. Garcia, R.I., Henshaw, M.M., Krall, E.A., *Relationship between periodontal disease and systemic health*. Periodontol 2000, 2001. **25**: p. 21-36.
80. Mattila, K.J., Pussinen, P.J., Paju, S., *Dental infections and cardiovascular diseases: a review*. Journal of Periodontology, 2005. **76**: p. 2085-2088.
81. Persson, R.E., Persson, G.R., Kiyak, H.A., Powel, L.V., *Oral health and medical status in dentate low-income older persons*. Spec care Dentist, 1998. **18**: p. 70-77.
82. Payne, J.B., Reinhardt, R.A., Nummikoski, P.V., Patil, K.D., *Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women*. Osteoporosis Int, 1999. **10**: p. 34-40.
83. Saito, T., Shimazaki, Y., Kiyohara, Y., Kato, I., Kubo, M., Iida, M., *Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study*. J periodont Res, 2005. **40**: p. 346-353.
84. Al-Zahrani, M.S., Bissada, N.F., Borawskit, E.A., *Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults*. Journal of Periodontology, 2003. **74**: p. 610-615.
85. Nishida, N., Tanaka, M., Hayashi, N., Nagata, H., Takeshita, K., Nakayama, K., *Determination of smoking and obesity as periodontitis risks using the classification and regression tree method*. Journal of Periodontology, 2005. **76**: p. 923-928.
86. Albandar, J.M., Streckfus, C.F., Adesanya, M.R., Winn, D.M., *Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss*. Journal of Periodontology, 2000. **71**: p. 1874-1881.
87. Arno, A., Waerhaug, J., Lovdal, A., Schei, O., *Incidence of gingivitis as related to sex, occupation, tobacco consumption, toothbrushing and age*. Oral surg Oral Med Oral Pathol, 1958. **11**(6): p. 587-595.
88. Ismail, A.I., Burt, B.A., Eklund, S.A., *Epidemiologic pattern of smoking and periodontal disease*. J Am Dent Assoc., 1983. **106**: p. 617-621.
89. Tomar, S.L., Asma, S., *Smoking-attributable periodontitis in the United States; findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey*. Journal of Periodontology, 2000. **71**: p. 743-751.
90. Bergstrom, J., *Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease*. Community Dentistry and Oral Epidemiology, 1989. **17**: p. 245-247.
91. Bergstrom, J., Bostrom, L., *Tobacco smoking and periodontal hemorrhagic responsiveness*. Journal of Clinical Periodontology, 2001. **28**: p. 680-685.
92. Bergstrom, J., *Tobacco smoking and supragingival dental calculus*. Journal of Clinical Periodontology, 1999. **26**: p. 541-547.
93. Mirbod, S.M., Ahing, S.I., Pruthi, V.K., *Immunohistochemical study of vestibular gingival blood vessel density and internal circumference in smokers and non-smokers*. Journal of Periodontology, 2001. **72**(10): p. 1318-23.
94. MacFarlane, G.D., Herzberg, M.C., Wolff, L.F., Hardie, N.A., *Refractory periodontitis associated with abnormal polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and cigarette*

- smoking*. Journal of Periodontology, 1992. **63**: p. 908.
95. Ryder, M.I., Fujitaki, R., Johnson, G., Hyun, W., *Alterations of neutrophil oxidative burst by in vitro smoke exposure: implications for oral and systemic diseases*. Ann Periodontol, 1998. **3**(1): p. 76-87.
  96. Bostrom, L., Linder, L.E., Bergstrom, J., *Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery. A 5-year follow-up*. Journal of Clinical Periodontology, 1998. **25**: p. 194-201.
  97. Ah, M.K., Johnson, G.K., Kaldahl, W.B., Patil, K.D., Kalkwarf, K.L., *The effect of smoking on the response to periodontal therapy*. Journal of Clinical Periodontology, 1994. **21**: p. 91-97.
  98. Grossi, S., Skrepcinski, F., DeCaro, T., Zambon, J., Cummins, D., Genco, R., *Response to periodontal therapy in diabetics and smoking*. Journal of Periodontology, 1996. **67**: p. 1094-1102.
  99. Rivera-Hidalgo, F., *Smoking and periodontal disease*. Periodontol 2000, 2003. **32**: p. 50-58.
  100. Gerstein, A.D., Phillips, T.J., Rogers, G.S., Gilchrest, B.A., *Woundhealing and aging*. Dermatol Clin, 1993. **11**: p. 749-757.
  101. Miller, A.J., Brunelle, J.A., Carlos, J.P., Brown, L.J., Loe, H., *Oral health of United States adults: national findings*. 1987, National Institut of Dental Research. p. 87-2868.
  102. Norderyd, O.M., Grossi, S.G., Machtei, E.E., *Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation*. Journal of Periodontology, 1993. **64**: p. 957-962.
  103. Borrell, L.N., Beck, J.D., Heiss, G., *Socioeconomic disadvantage and periodontal disease: the Dental Atherosclerosis Risk in Communities study*. Am J Public Health, 2006. **96**(2): p. 332-339.
  104. Movin, S., *Relationship between periodontal disease and cirrhosis of the liver in humans*. J Clin Periodontol, 1981. **8**: p. 450-458.
  105. Szabo, G., *Consequences of alcohol consumption on host defence*. Alcohol Alcohol, 1999. **34**: p. 830-841.
  106. Cheung, R.C., Gray, C., Boyde, A., Jones, S.J., *Effects of ethanol on bone cells in vitro resulting in increased resorption*. Bone, 1995. **16**(1): p. 143-7.
  107. Farley, J.R., Fitzsimmons, R., Taylor, A.K., Jorch, U.M., Lau, K.H., *Direct effects of ethanol on bone resorption and formation in vitro*. Arch Biochem Biophys, 1985. **238**: p. 305-314.
  108. Turner, R.T., Sibonga, J.D., *Effects of alcohol use and estrogen on bone*. Alcohol research & health, 2001. **25**(4): p. 276-81. Review.
  109. Pepersack, T., *Longitudinal study of bone metabolism after ethanol withdrawal in alcoholic patients*. Journal of bone and mineral research, 1992. **7**(4): p. 383-7.
  110. Maier, H., Weidauer, H., Zoller, J., et al., *Effect of chronic alcohol consumption on the morphology of the oral mucosa*. Alcohol Clin Exp Res., 1994. **18**(2): p. 387-91.
  111. Ogden, G.R., Wight, A.J., Rice, P., *Effect of alcohol on the oral mucosa assessed by quantitative cytomorphometry*. J Oral Pathol Med, 1999. **28**: p. 216-220.
  112. Szabo, G., Mandrekar, P., Girouard, L., Catalano, D., *Regulation of human monocyte functions by acute ethanol treatment: decreased tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta and elevated interleukin-10, and transforming growth factor-beta production*. Alcohol Clin Exp Res, 1996. **20**: p. 900-907.
  113. Kinane, D.F., Chestnutt, I.G., *Relationship of diabetes to periodontitis*. Current Opinion in Periodontology, 1997. **4**: p. 29-34.
  114. Guzman, S., Karima, M., Wang, H.Y., Van Dyke, T.E., *Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population*. Journal of Periodontology, 2003. **74**: p. 1183-1190.
  115. Tsai, C., Hayes, C., Taylor, G.W., *Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population*. Community Dentistry and Oral Epidemiology, 2002. **30**: p. 182-192.
  116. Tervonen, T., Oliver, R.C., Wolff, L.F., Bereuter, J., Anderson, L., Aeppli, D.M., *Prevalence of periodontal pathogens with varying metabolic control of diabetes mellitus*. Journal of

- Clinical Periodontology, 1994. **21**: p. 375–379.
117. Nishimura, F., Iwamoto, Y., Mineshiba, J., Shimizu, A., Soga, Y., Murayama, Y., *Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship*. Journal of Clinical Periodontology, 2003. **74**: p. 97–102.
  118. Taylor, G.W., *Bidirectional interrelationships between diabetes, and periodontal diseases: an epidemiologic perspective*. Annals of Periodontology, 2001. **6**: p. 99–112.
  119. Westfelt, E., Rylander, H., Blohme, G., Jonasson, P., Lindhe, J., *The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years*. Journal of Clinical Periodontology, 1996. **23**: p. 92–100.
  120. Nelson, R.G., Shlossman, M., Budding, L.M., et al., *Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians*. Diabetes Care, 1998. **13**: p. 836–840.
  121. Genco, R.J., *Assessment of risk of periodontal disease*. Comp Contin Educ Dent, 1994. **18 suppl**: p. 678-683.
  122. Manouchehr-Pour, M., Spagnuolo, P.J., Rodman, H.M., Bissada, N.F., *Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease*. Journal of Periodontology, 1981. **52**: p. 410-415.
  123. Rylander, H., Ramberg, P., Blohme, G., Lindhe, J., *Prevalence of periodontal disease in young diabetics*. Journal of Clinical Periodontology, 1987. **14**: p. 38-43.
  124. WHO, *The World Health Report 1995: bridging the gaps*. Geneva: World Health Organization, 1995. **16**: p. 377-385.
  125. Umino, M., Nagao, M., *Systemic diseases in elderly dental patients*. Int Dent J, 1993. **43**: p. 213-218.
  126. Herold, G., *Innere Medizin*. 1 ed. 2007: Herold. 895.
  127. Danesh, J., Collins, R., Petro, R., *Chronic infections and coronary heart disease: is there a link?* Lancet, 1997. **350**: p. 430-436.
  128. Wu, T., Trevisan, M., Genco, R.J., Dorn, J.P., Falkner, K.L., Sempos, C.T., *Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study*. Arch Intern Med, 2000. **160**: p. 2749-2755.
  129. Mendez, M.V., Scott, T., LaMorte, W., Vokonas, P., Menzoian, J.O., Garcia, R., *An association between periodontal disease and peripheral vascular disease*. Am J Surg, 1998. **176**: p. 153-157.
  130. Haraszthy, V.I., Zambon, J.J., Trevisan, M., Zeid, M., Genco, R.J., *Identification of pathogens in atheromatous plaques*. Journal of Periodontology, 2000. **71**: p. 1554-1560.
  131. Rose, L.F., Mealey, B., Minsk, L., Cohen, W., *Oral care for patients with cardiovascular disease and stroke*. JADA, 2002. **133**: p. 37-44.
  132. Pschyrembel, W., *Klinisches Wörterbuch*. 258. Auflage ed. 1998, Berlin, New York: De Gruyter-Verlag.
  133. Kanis, J.A., Melton, L.J., Christiansen, C., Johnston, C.C., Khaltsev, N., *The diagnosis of osteoporosis*. J bone min res, 1994. **9**: p. 1137–41.
  134. Krejci, C.B., *Osteoporosis and periodontal disease: is there a relationship?* J West Soc Periodontol Periodontal Abstr, 1996. **44**(2): p. 37-42.
  135. Hildebolt, C.F., *Osteoporosis and oral bone loss*. Dentomaxillofac Radiol, 1997. **26**: p. 3-15.
  136. DVO-Leitlinie, *Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der glukokortikoid-induzierten Osteoporose*. 2006.
  137. Tezal, M., Wactawski-Wende, J., Grossi, S.G., Ho, A.W., Dunford, R., Genco, R.J., *The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women*. Journal of Periodontology, 2000. **71**: p. 1492–1498.
  138. von Wowern, N., Klausen, B., Kollerup, G., *Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease*. Journal of Periodontology, 1994. **65**: p. 1134–1138.
  139. Beck, J.D., Offenbacher, S., *Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease*. Journal of Periodontology, 2005. **76**(11 s.): p. 2089-2100.
  140. Yudkin, J.S., Kumari, M., Humphries, S.E., Mohamed-Ali, V., *Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?* Atherosclerosis, 2000. **148**(2): p. 209-



- 214.
141. Otero, M., Lago, R., Lago, F., Casanueva, F.F., Dieguez, C., Gomez-Reino, J.J., *Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights*. FEBS Let., 2005. **579**: p. 295-301.
  142. Reichert, S., Machulla, H., Fuchs, C., John, V., Schaller, H.G., Stein, J., *Is there a relationship between juvenile idiopathic arthritis and periodontitis?* Journal of Clinical Periodontology, 2006. **33**: p. 317-323.
  143. Gleissner, C., Kaesser, U., Dehne, F., Bolten, W.W., Willershausen, B., *Temporomandibular joint function in patients with longstanding rheumatoid arthritis. Role of periodontal status and prosthetic care- a clinical study*. Eur J Med Res, 2003. **8**(3): p. 98-108.
  144. Ramamurthy, N.S., Greenwald, R.A., Celiker, M.Y., Shi, E.Y., *Experimental arthritis in rats induces biomarkers of periodontitis which are ameliorated by gene therapy with tissue inhibitor of matrix metalloproteinases*. Journal of Periodontology, 2005. **76**(2): p. 229-233.
  145. Helenius, L.M.J., Meurman, J.H., Helenius, I., et al., *Oral and salivary parameters in patients with rheumatic diseases*. Acta Odontol Scand, 2005. **63**(5): p. 284-293.
  146. Symmons, D., Turner, G., Webb, R., Asten, P., Barrett, E., Lunt, M., *The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom; new estimates for a new century*. Rheumatol, 2002. **41**(7): p. 793-800.
  147. Symmons, D.P.M., Barrett, E.M., Bankhead, C.R., Scott, D.G.I., Silman, A.J., *The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis register*. Br. J. Rheumatol., 1994. **33**: p. 735-739.
  148. Harris, E.D.J., *Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy*. N Engl J Med, 1990. **322**: p. 1277-89.
  149. Lipsky, P.E., *Rheumatoid arthritis*, in *Harrison's principles of international medicine.*, J.D. Wilson, Braunwald, E., Isselbacher, K.J., et al., Editor. 1998, McGraw-Hill: New York. p. 1880-8.
  150. Alamanos, Y., Drosos, A.A., *Epidemiology of adult rheumatoid arthritis*. Autoimmun Rev, 2005. **4**(3): p. 130-136.
  151. Turesson, C., Matteson, E.L., *Genetics of rheumatoid arthritis*. Mayo Clin. Proc., 2006. **81**(1): p. 94-101.
  152. Harrison, B.J., *Influence of cigarette smoking on disease outcome in rheumatoid arthritis*. Curr Opin Rheumatol, 2002. **14**(2): p. 93-97.
  153. Costenbader, K.H., Feskanich, D., Mandl, L.A., Karlson, E.W., *Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women*. Am J Med, 2006. **119**(6): p. 503-519.
  154. Symmons, D., *Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2002. **16**(5): p. 707-722.
  155. Villinger, P., Brühlmann, P., *Rheumatoide Arthritis*. 1999, Stuttgart: Thieme Verlag.
  156. Silman, A., Bankhead, C., Rowlingson, B., Brennan, P., Symmons, D., Gatrell, A., *Do new cases of rheumatoid arthritis cluster in time or in space*. Intern J of Epidemiology, 1997. **26**(3): p. 628-634.
  157. Wolfe, F., Pincus, T., *Rheumatoid Arthritis*. 1994, New York, Basel, Hong Kong: Marcel-Dekker-Verlag.
  158. Van Venrooij, W.J., Hazes, J.M., Visser, H., *Anticitrullinated protein/ peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis*. N J Med, 2002. **60**(10): p. 383-388.
  159. Feldmann, M., Brennan, F.M., Maini, R.N., *Rheumatoid Arthritis. Review*. Cell, 1996. **85**: p. 307-310.
  160. Arnett, F.C., Edworthy, S.M., Bloch, D.A., McShane, D.J., Fries, J.F., Cooper, N.S., *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis*. Arthritis and Rheumatism, 1988. **31**: p. 315-324.
  161. Miehle, W., *Chronische Polyarthritis*. 1994, Basel: Eular-Verlag.
  162. Gridley, G., Klippel, J.H., Hoover, R.N., Fraumeni, J.F., *Incidence of cancer among men with the Felty syndrome*. Ann Intern Med, 1994. **120**(35-39).

163. Wiles, N., Lunt, M., Barrett, E.M., Bukhari, M., Silman, A.J., Symmons, D., *Reduced disability at five years with early treatment of inflammatory polyarthritis; results from a large observational cohort, using propensity models to adjust for disease severity.* Arthritis and Rheumatism, 2001. **44**(5): p. 1033-1042.
164. Mittermayer, C., *Oralpathologie*. Vol. 3. Auflage. 1993, Stuttgart: Schattauer.
165. Treister, N., Glick, M., *Rheumatoid Arthritis: a review and suggested dental care considerations.* J Am Dent Assoc., 1999. **130**: p. 689-698.
166. Helenius, L.M.J., Tervahartiala, P., Helenius, I., et al., *Clinical, radiographic and MRI findings of the temporomandibular joint in patients with different rheumatic diseases.* Int J Oral Maxillofacial Surg, 2006. **35**: p. 983-989.
167. Kreutziger, K.L., Mahan, P.L., *Temporomandibular degenerative joint disease I: Anatomy, pathophysiology, and clinical description.* Oral surg Oral Med Oral Pathol, 1975. **40**: p. 165-169.
168. Goupille, P., Fouquet, B., Goga, D., Cotty, P., Valat, J., *The temporomandibular joint in rheumatoid arthritis: correlations between clinical and tomographic features.* J Dent Res, 1993. **21**: p. 141-146.
169. Russel, S.L., Reisine, S., *Investigation of xerostomia in patients with rheumatoid arthritis.* J Am Dent Assoc., 1998. **129**: p. 733-739.
170. Neville, B.W., Damm, D.D., Allen, C.M., Bouquot, J.E., *Oral and maxillofacial pathology.* 2nd ed. 2002, Philadelphia: W.B. Saunders.
171. Humphreys-Beher, M.G., Brayer, J., Yamachika, S., Peck, A.B., Jonsson, R., *An alternative perspective to the immune response in autoimmune exocrinopathy: induction of functional quiescence rather than destructive autoaggression.* Scand J Immunol, 1999. **49**: p. 7-10.
172. Fox, R.I., *Pathogenesis and treatment of Sjögren's syndrome.* Curr Opin Rheumatol, 1997. **9**: p. 393-399.
173. Newbrun, E., *Current treatment modalities of oral problems of patients with Sjögren's syndrome: caries prevention.* Adv Dent Res, 1996. **10**: p. 29-34.
174. Atkinson, J., Fox, P., *Sjögren's syndrome: oral and dental considerations.* J Am Dent Assoc., 1993. **124**: p. 74-86.
175. Niedermeier, W.H., Kramer, R., *Salivary secretion and denture retention.* J Prosthet Dent, 1992. **67**: p. 211-216.
176. Atkinson, J., Wu, A., *Salivary gland dysfunction: causes, symptoms, treatment.* J Am Dent Assoc., 1994. **125**: p. 409-416.
177. Montandon, A.A., Pinelli, L.A., Fais, L.M., *Quality of life and oral hygiene in older people with manual functional limitations.* J dent educ, 2006. **70**(12): p. 1261-1262.
178. Federation, I.D., *Working Group 10 of the Commission on Oral Health, Research and Epidemiology (CORE). Saliva: its role in health and disease.* Int Dent J, 1992. **42**(4 suppl 2): p. 287-304.
179. Guggenheimer, J., Moore, P.A., *Xerostomia: Etiology, recognition and treatment.* J Am Dent Assoc., 2003. **134**: p. 61-69.
180. Nell, V.P.K., et al., *Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying drugs in patients with early rheumatoid arthritis.* Rheumatol, 2004. **43**: p. 906-914.
181. Schneider, M., Lelgemann, M., Abholz, H.H., et al., *Interdisziplinäre Leitlinie, Management der frühen rheumatoiden Arthritis.* 2007, Darmstadt: Steinkopff Verlag Darmstadt.
182. Genth, E., *Labordiagnostische Diagnostik rheumatischer Erkrankungen.* Internist, 1993. **34**: p. 817-824.
183. Feist, E., Egerer, K, Burmeister, G.-R., *Autoantikörperprofile bei der rheumatoiden Arthritis.* Z Rheumatol, 2007. **66**: p. 212-218.
184. MacGregor, F.J., Silman, A.J., *Rheumatoid factors as predictors of rheumatoid arthritis.* Journal of Rheumatology, 1991. **18**: p. 1280-1281.
185. Rantapaa-Dahlqvist, S., Jong, B.A. de, Berglin, E. et al., *Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis.* Arthritis and Rheumatism, 2003. **48**: p. 2741-2749.

186. Dorner, T., Egerer, K., Feist, E., Burmeister, G.R., *Rheumatoid factor revisited*. *Curr Opin Rheumatol*, 2004. **16**: p. 246-253.
187. Visser, H., Gelinck, L.B., Kampfraath, A.H. et al., *Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assay in rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 1996. **55**: p. 157-161.
188. Berglin, E., Johansson, T., Sundin, U., et al., *Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**: p. 453-458.
189. Lindqvist, E., Eberhardt, K., Bendtzen, K. et al., *Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**: p. 196-201.
190. Turesson, C., Jacobsson, L.T., Sturfelt, G. et al., *Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**: p. 59-64.
191. Gyorgy, B., Toth, E., Tarcsa, E. et al., *Citrullination: A posttranslational modification in health and disease*. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006. **38**: p. 1662-1677.
192. Senshu, T., Kan, S., Ogawa, H. et al., *Preferential deimination of keratin K1 and filaggrin during the terminal differentiation of human epidermis*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996. **225**: p. 712-719.
193. Asaga, H., Yamada, M., Senshu, T., *Selective deimination of vimentin in calcium ionophore-induced apoptosis of mouse peritoneal macrophages*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998. **243**: p. 641-646.
194. Chapuy-Regaud, S., Sebbag, M., Baeten, D. et al., *Fibrin deimination in synovial tissue is not specific for rheumatoid arthritis but commonly occurs during synovitides*. *J Immunol*, 2005. **174**: p. 5057-5064.
195. Takizawa, Y., Suzuki, A., Sawada, T. et al., *Citrullinated fibrinogen detected as a soluble citrullinated autoantigen in rheumatoid arthritis synovial fluids*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**: p. 1013-1020.
196. Skriner, K., Adolph, K., Jungblut, P.R., Burmeister, G.R., *Association of citrullinated proteins with synovial exosomes*. *Arthritis and Rheumatism*, 2006. **54**: p. 3809-3814.
197. Hartung, K., Seelig, H.P., *Labordiagnostik der systemischen Autoimmunerkrankungen*. *Z Rheumatol*, 2007. **66**: p. 225-238.
198. Nielen, M.M.J., van Schaardenburg, D., Reesink, H.W., et al., *Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis*. *Arthritis and Rheumatism*, 2004. **50**: p. 380-386.
199. Valbracht, I., et al., *Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2004. **63**: p. 1079-1084.
200. Van Gaalen, F.A., et al., *Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis*. *Arthritis and Rheumatism*, 2004. **50**: p. 709-715.
201. Craig, W.Y., Ledue, T.B., Johnson, A.M., Ritchie, R.F., *The distribution of antinuclear antibody titers in "normal" children and adults*. *Journal of Rheumatology*, 1999. **24**(4): p. 914-919.
202. McGhee, J.L., Kickingbird, L.M., Jarvis, J.N., *Clinical utility of antinuclear antibody tests in children*. *BMC Pediatr.*, 2004. **9**(4): p. 13.
203. Tan, E.M., Feltkamp, T.E., Smolen, J.S., et al., *Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals*. *Arthritis and Rheumatism*, 1997. **40**(9): p. 1601-1611.
204. Larsen, A., Thoen, J., *Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an intervall of one year*. *Scand J Rheumatol*, 1987. **16**: p. 395-401.
205. Backhaus, M., Kamradt, T., Sandrock, D., et al., *Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging*. *Arthritis and Rheumatism*, 1999. **42**: p. 1232-1245.
206. Ostergaard, M., Szkudlarek, M., *Imaging in rheumatoid arthritis - why MRI and ultrasonography can no longer be ignored*. *Scand J Rheumatol*, 2003. **32**: p. 63-73.
207. Backhaus, M., Burmester, G.R., Gerber, T., et al., *Working group for Musculoskeletal*

- Ultrasound in the EULAR standing Committee on International Clinical Studies including Therapeutic Trials. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology.* Ann Rheum Dis, 2001. **60**: p. 641-649.
208. Wilske, K.R., Healey, L.A., *Challenging the therapeutic pyramid: a new look at treatment strategies for rheumatoid arthritis.* Journal of Rheumatology, 1990. **17**: p. 4-7.
209. Ward, J.R., *Earlier intervention with second line therapies.* Journal of Rheumatology, 1990. **17**: p. 18-23.
210. Guidelines, A.C.o.R.A.H.C.o.C., *Guidelines for the management of rheumatoid arthritis.* Arthritis and Rheumatism, 1996. **39**: p. 713-22.
211. Choy, E.H., Scott, D.L., *Drug treatment of rheumatic diseases in the 1990s.* Drugs, 1997. **53**(3): p. 337-348.
212. Pope, R., *Rheumatoid arthritis: pathogenesis and early recognition.* Am J Med, 1996. **100**: p. 3S-9S.
213. Guidelines, A.C.o.R.A.H.C.o.C., *Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis.* Arthritis and Rheumatism, 1996. **39**: p. 723-31.
214. Morgan, S.L., Baggott, J.E., Vaughn, W.H., et al., *Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a double-blind placebo-controlled trial.* Ann Intern Med, 1994. **121**: p. 833-41.
215. Weinblatt, M.E., Kaplan, H., Germain, B.F., et al., *Methotrexate in rheumatoid arthritis: a five year prospective multicenter study.* Arthritis and Rheumatism, 1994. **37**: p. 1492-8.
216. Bathon, J.M., Martin, R.W., Fleischmann, R.M., et al., *A comparison of Etanercept and Methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis.* N Engl J Med, 2000. **343**: p. 1586-1593.
217. Statement, C., *Updated consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis (May 2000).* Ann Rheum Dis, 2000. **59**(suppl1): p. i1-i2.
218. Fex, E., Jonsson, K., Johnson, U., Eberhardt, K., *Development of radiographic damage during the first 5-6 yr of rheumatoid arthritis, a prospective follow-up study of a swedish cohort.* Journal of Rheumatology, 1996. **35**: p. 1106-1115.
219. Plant, M.J., Jones, P.W., Saklatvala, J., Ollier, W.E., Dawes, P.T., *Pattern of radiological progression in early rheumatoid arthritis: result of an 8 year prospective study.* Journal of Rheumatology, 1998. **25**: p. 417-426.
220. Lindqvist, E., Jonsson, K., Saxne, T., Eberhardt, K., *Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis.* Ann Rheum Dis, 2003. **62**: p. 611-616.
221. Emery, P., Marzo, H., Proudman, S., *Management of patients with diagnosed rheumatoid arthritis.* Rheumatol, 1999. **38**(suppl2): p. 27-31.
222. Stenger, A., van Leeuwen, M.A., Houtman, P.M., et al., *Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression.* Br. J. Rheumatol., 1998. **37**: p. 1157-1163.
223. van der Heide, A., Jacobs, J., Bijlsma, J., et al., *The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs.* Ann Intern Med, 1996. **124**: p. 699-707.
224. Möttönen, T., Paimela, L., Ahonen, J., Helve, T., Hannonen, P., Leirisalo-Repo, M., *Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the "SAWTOOTH" strategy.* Arthritis and Rheumatism, 1996. **39**(6): p. 996-1005.
225. Mucha, C., *Zur physikalischen Therapie der rheumatoiden Arthritis.* Originalia, 2002: p. 599-607.
226. Miehke, R.K., *Die Rolle der operativen Therapie bei rheumatischen Erkrankungen.* Internist, 1993. **34**: p. 852-857.
227. Rennie KL, H.J., Lang R, Jebb SA, *Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence.* J Hum Nutr Diet, 2003. **16**(2): p. 97-109.
228. Rosenstein, E.D., Greenwald, R.A., Kushner, L.J., Weissmann, G., *Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis.* Inflammation, 2004. **28**(6): p. 311-318.
229. Wolfe, F., *Comparative usefulness of c-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis.* J Rheumatol, 1997. **24**(8): p. 1477-1485.

230. Ebersole, J.L., Machen, R.L., Steffen, M.J., Willmann, D.E., *Systemic acute-phase reactants, c-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis*. Clin Exp Immunol, 1997. **107**: p. 347-352.
231. Marotte, H., Farge, P., Gaudin, P., Alexandre, C., Mougin, B., Miossec, P., *The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(7): p. 905-909.
232. Brinkman, B.M., Huizinga, T.W., Kurban, S.S., et al., *Tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: assoziation with susceptibility to, or severity of, disease?* Br J Rheumatol, 1997. **36**(5): p. 516-521.
233. Kornman, K., Crane, A., Wang, H., *The interleukine-1 genotype as severity factor in adult periodontal disease*. Journal of Clinical Periodontology, 1997. **24**: p. 72-77.
234. Buchs, N., di Giovine, F.S., Silvestri, T., Vannier, E., Duff, G.W., Miossec, P., *IL-1B and IL-1Ra gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: interaction with their plasma levels*. Genes Immun, 2001. **2**(4): p. 222-228.
235. Soga, Y., Nishimura, F., Ohyama, H., Maeda, H., Takashiba, S., Murayama, Y., *Tumor necrosis factor-alpha gene - 1031/-863, -857 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese*. J Clin Periodontol, 2003. **30**(6): p. 524-531.
236. The, J., Ebersole, J.L., *Rheumatoid factor distribution in periodontal disease*. J Clin Immunol, 1991. **11**: p. 132-142.
237. Hirsch, H.Z., Tarkowski, A., Koopman, W.J., Mestecky, J., *Local production of IgA- and IgM-rheumatoid factors in adult periodontal disease*. J Clin Immunol, 1989. **9**: p. 273-278.
238. Moen, K., Brun, J.G., Valen, M., et al., *Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs*. Clin Exp Rheumatol, 2006. **24**(6): p. 656-663.
239. Moen, K., Brun, J.G., Madland, T.M., Tynning, T., Jonsson, R., *Immunglobulin G and A antibody responses to Bacteroides forsythus and Prevotella intermedia in sera and synovial fluid of arthritis patients*. Clinical and diagnostic laboratory Immunology, 2003: p. 1043-1050.
240. Ogrendik, M., Kokino, S., Ozdemir, F., Bird, P.S., Hamlet, S., *Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis*. MedGenMed, 2005. **7**(2): p. 2.
241. Björntorp, P., Brodoff, B.N., *Obesity*. 1992, Philadelphia: J.B. Lippincott Company.
242. Klein, H., *The family and dental disease. IV. Dental disease (DMF) experience in parents and offspring*. J Am Med Assoc, 1946. **33**: p. 735-737.
243. Ainamo, J., Bay, I., *Problems and proposals for recording gingivitis and plaque*. Int Dent J, 1975. **25**: p. 229-235.
244. Westergren, A., *The technique of the red cell sedimentation reaction*. Am Rev Tuberc., 1926. **14**: p. 94-101.
245. Wilk, A.S., *Diagnostische Strategien bei rheumatischen Autoimmunerkrankungen*. Z Rheumatol, 2007. **66**: p. 219-224.
246. Hellmich, B., *Frühdiagnostik chronisch entzündlicher Systemerkrankungen*. Internist, 2005. **46**: p. 421.
247. Smolen, J.S., Breedveld, F.C., Eberl, G., *Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity*. Arthritis and Rheumatism, 1995. **38**: p. 38-43.
248. Fries, J.F., Spitz, P., Kraines, R.G., et al., *Measurement of patient outcome in arthritis*. Arthritis and Rheumatism, 1980. **23**: p. 137-178.
249. van Zeben, D., Hazes, J.M.W., Zwindermann, A.H., Vandenbroucke, J.P., Breedveld, F.C., *Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: result of a follow-up study*. Journal of Rheumatology, 1993. **20**: p. 1288-1296.
250. Drossaers-Bakker, K.W., Zwindermann, A.H., Vlieland, T., et al., *Longterm outcome in rheumatoid arthritis: a simple algorithm of baseline parameters can predict radiographic damage, disability and disease course at 12-year followup*. Arthritis and Rheumatism, 2002. **47**(4): p. 383-390.
251. Molenaar, E.T., Voskuyl, A.E., Dijkmans, B.A., *Functional disability in relation to*

- radiological damage and disease activity in patients with rheumatoid arthritis in remission.* Journal of Rheumatology, 2002. **29**(2): p. 267-270.
252. DePablo, P., Dietrich, T., McAlindon, T.E., *Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population.* Journal of Rheumatology, 2007. **35**(1): p. 70-76.
253. Yavuzylmaz, E., Yamalik, N., Calguner, M., Ersoy, F., Baykara, M., Yeniay, I., *Clinical and immunological characteristics of patients with rheumatoid arthritis and periodontal disease.* J Nihon Univ Sch Dent, 1992. **34**: p. 89-95.
254. Kaplan, M.J., *Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis.* Curr Opin Rheumatol, 2006. **18**: p. 289-297.
255. Han, C., Robinson, D.W.J., Hackett, M.V., Paramore, L.C., Fraeman, M.H., Bala, M.V., *Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis.* Journal of Rheumatology, 2006. **33**: p. 2167-2172.
256. Maradit-Kremers, H., Nicola, P.J., Crowson, C.S., Ballman, K.V., Gabriel, S.E., *Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study.* Arthritis and Rheumatism, 2005. **52**: p. 722-732.
257. Hara, Y., Kaneko, T., Yoshimura, A., Kato, I., *Serum rheumatoid factor induced by intraperitoneal administration of periodontopathic bacterial lipopolysaccharide in mice.* J periodont Res, 1996. **31**(7): p. 502-507.
258. Howell, T.H., Williams, R.C., *Nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression.* Crit Rev Oral Biol Med, 1993. **4**: p. 177-196.
259. Maini, R.N., Breedvelt, F.C., Kalden, J.R., et al., *Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor nekrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 1998. **41**: p. 1552-1563.
260. Weinblatt, M.E., Kremer, J.M., Bankhurst, A.D. et al., *A trial of etanercept tumor nekrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate.* N Engl J Med, 1999. **340**: p. 253-259.
261. Rateitschak, K.H., Wolf, H.F., *Farbatlanten der Zahnmedizin, Band 1: Parodontologie.* 2003: Georg Thieme Verlag.
262. Assuma, R., Oates, T., Cochran, D., Amar, S., Graves, D.T., *IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis.* J Immunol, 1998. **160**: p. 403-409.
263. DiPaola, R., Mazzon, E., Muia, C., et al., *Effects of etanercept, a tumour necrosis factor-alpha antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats.* Br J Pharmacol, 2007. **150**: p. 286-297.
264. Yoshinari N, K.Y., Aoyama Y, Nishiyama H, Noguchi T., *Effect of long-term methotrexate-induced neutropenia on experimental periodontal lesion in rats.* J periodont Res, 1994. **29**(6): p. 393-400.
265. Golub, L.M., Payne, J.B., Reinhardt, R.A., Nieman, G., *Can systemic diseases coinduce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical "two-hit" model.* J Dent Res, 2006. **85**: p. 102-105.
266. Laurell, L., Hugoson, A., Hakansson, J., et al., *General oral status in adults with rheumatoid arthritis.* Community Dent Oral Epidemiol, 1989. **17**: p. 230-233.
267. Soto-Rojas, A.E., Villa, A.R., Sifuentes-Osornio, J., Alarcon-Segovia, D., Kraus, A., *Oral manifestation in patients with Sjogren's syndrome.* J Rheumatol, 1998. **25**: p. 906-910.
268. Christensen, L.B., Petersen, P.E., Thorn, J.J., Schiodt, M., *Dental caries and dental health behavior of patients with primary Sjogren syndrome.* Acta Odontol Scand, 2001. **59**: p. 116-120.
269. Khurana, R., Berney, S.M., *Clinical aspects of rheumatoid arthritis.* Pathophysiology, 2005. **12**: p. 153-165.