

Aus der Abteilung für Parodontologie und Synoptische Zahnmedizin  
des Centrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
und  
der Medizinischen Klinik m.S. Rheumatologie und Klinische Immunologie  
der Medizinischen Fakultät Charité ó Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Zahn- und Parodontalstatus  
bei Patientinnen und Patienten  
mit systemischer Sklerose (Sklerodermie)**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité ó Universitätsmedizin Berlin

von

Sven Kurth

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. N. Pischon

2. Prof. Dr. Chr. Dörfer

3. Prof. Dr. T. Kocher

Datum der Promotion: 30.11.2012

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>5</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>9</b>
<b>2 WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND</b> .....	<b>11</b>
2.1 EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOPATHOGENESE DER PARODONTALERKRANKUNGEN .....	11
2.1.1 Terminologie und Definitionen.....	11
2.1.2 Epidemiologie .....	12
2.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren.....	13
2.1.4 Pathogenese .....	14
2.2 SYSTEMISCHE SKLEROSE .....	15
2.2.1 Definitionen und Nomenklatur.....	15
2.2.2 Epidemiologie .....	17
2.2.3 Ätiologie .....	17
2.2.4 Pathogenese und Morphologie.....	18
2.2.5 Klinisches Erscheinungsbild.....	19
2.2.6 Diagnostik.....	20
2.2.7 Therapeutische Konzepte .....	21
2.3 BISHERIGE STUDIEN ZUR ASSOZIATION VON SYSTEMISCHER SKLEROSE UND PARODONTITIS.....	22
<b>3 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT</b> .....	<b>26</b>
<b>4 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>27</b>
4.1 REKRUTIERUNG VON PATIENTEN UND KONTROLLPROBANDEN .....	27
4.2 ZAHNÄRZTLICHE BEFUNDERHEBUNG.....	27
4.2.1 Zahnärztliche und medizinische Anamneseerhebung .....	28
4.2.2 Beurteilung der Kiefergelenke .....	28
4.2.3 Erhebung des Zahn- und Parodontalstatus .....	28
4.3 ERHEBUNG DER RHEUMATOLOGISCHEN DATEN.....	29
4.3.1 Klinische und Laborbefunde.....	29
4.3.2 Medikation .....	30
4.4 STATISTISCHE DATENAUSWERTUNG .....	30
<b>5 ERGEBNISSE</b> .....	<b>32</b>

5.1	STICHPROBENBESCHREIBUNG.....	32
5.1.1	<i>Basisdaten</i> .....	32
5.1.2	<i>Rheumatologische Befunde</i> .....	32
5.2	UNIVARIATER VERGLEICH VON PATIENTEN UND KONTROLLPROBANDEN.....	35
5.2.1	<i>Basisdaten</i> .....	36
5.2.2	<i>Zahnärztliche Befunde</i> .....	37
5.3	ERGEBNISSE DER LOGISTISCHEN REGRESSION.....	40
5.4	SUBGRUPPENANALYSEN.....	41
5.4.1	<i>Frauen</i> .....	42
5.4.1.1	Allgemeine Merkmale.....	42
5.4.1.2	Dentale und parodontale Befunde.....	43
5.4.2	<i>Männer</i> .....	44
5.4.2.1	Allgemeine Merkmale.....	44
5.4.2.2	Dentale und parodontale Befunde.....	45
5.5	ZUSAMMENHÄNGE INNERHALB DER GRUPPE DER PATIENTEN MIT SKLERODERMIE.....	46
5.6	KASUISTISCHE BETRACHTUNGEN.....	50
5.6.1	<i>Patient 1, männlich, 45 Jahre</i> .....	50
5.6.2	<i>Patient 2, männlich, 37 Jahre</i> .....	52
<b>6</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>54</b>
6.1	DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	54
6.2	DISKUSSION DER METHODIK.....	59
6.3	SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	61
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>62</b>
<b>8</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>64</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>65</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>83</b>
<b>11</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>84</b>
<b>12</b>	<b>EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG</b> .....	<b>85</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AAP	American Academy of Periodontology
ACR	American College of Rheumatology
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Aggressive Parodontitis
BMI	Body Mass Index
BOP	Bleeding on probing
CAL	Clinical attachment loss (klinischer Attachmentverlust)
CP	Chronische Parodontitis
CPI	Community Periodontal Index (of Treatment Needs)
CREST	Calcinosis, Raynaud phenomenon, Esophageal dysfunction, Sclerodactyly, Telangiectasis
CRST	Calcinosis, Raynaud phenomenon, Sclerodactyly, Telangiectasis
CTGF	Connective Tissue Growth Factor
DGP	Deutsche Gesellschaft für Parodontologie
DMF	Decayed, missing, filled
DMS	Deutsche Mundgesundheitsstudie
DNSS	Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie
ET	Endothelin
EULAR	European League Against Rheumatism
GI	Gingivaindex

MCTD..... Mixed connective tissue disease

MeSH..... Medical Subject Heading

(a)OR..... (adjusted) Odds ratio

PAH..... Pulmonalarterielle Hypertonie

PANDAS ..... Pediatric autoimmune neurodegenerative disorders associated  
with streptococcal infection

PI..... Plaque-Index

RA..... Rheumatoide Arthritis

RNA ..... Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)

SHIP..... Study of Health in Pomerania

(p)SSc..... (progressive) Systemic sclerosis (systemische Sklerose)

SZG..... Schmelz-Zement-Grenze

TGF..... Transforming growth factor

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: KLINISCHER TYP DER ERKRANKUNGS .....	33
ABBILDUNG 2: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER ERKRANKUNGSDAUER BEI DEN PATIENTEN MIT SSC ..	33
ABBILDUNG 5: FORREST-PLOT ZU DEN DATEN AUS TABELLE 10 .....	40
ABBILDUNG 6: PATIENT 1, AUFNAHME DER HÄNDE, S. DEUTLICHE BLÄSSE UND ZYANOSE DER FINGERMITTEL- UND -ENDGLIEDER.....	51
ABBILDUNG 7: PATIENT 1 IN MAXIMALER AKTIVER MUNDÖFFNUNG (MIT SAUERSTOFF-NASEN- SONDE), S. ERHEBLICH EINGESCHRÄNKTE AKTIVE MUNDÖFFNUNG .....	51
ABBILDUNG 8: PATIENT 1, PARODONTALSTATUS, S. DEUTLICHE ZEICHEN DER PARODONTITIS, GINGIVAREZSSIONEN UND ZAHNVERLUSTE AM UNTERKIEFER.....	52
ABBILDUNG 9: PATIENT 2, AUFNAHME DER HÄNDE, S. ULZERA AN DEN STRECKSEITEN DER FINGERGRUND- UND -MITTELGELENKE.....	53
ABBILDUNG 10: PATIENT 2 IN MAXIMALER AKTIVER MUNDÖFFNUNG, S. ULCUS AN DER NASEN- SPITZE UND DENUDIERTER ZAHNHÄLSE IM ANTERIOREN UNTERKIEFER .....	53

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: PRÄVALENZ DER PARODONTITIS IM VERGLEICH VON DMS III UND DMS IV [3, 4].....	12
TABELLE 2: KLINISCHE EINTEILUNG DER SSC-FORMEN [111].....	20
TABELLE 3: ORGANBEFALL (47 PATIENTEN MIT ANGABEN) .....	34
TABELLE 4: AKTUELLE MEDIKATION (52 PATIENTEN MIT ANGABEN, MEHRFACHNENNUNGEN MÖGLICH, SUMME DAHER > 100 %).....	35
TABELLE 5: FRÜHERE BASISMEDIKATION (32 EINGESCHLOSSENE PATIENTEN MIT ANGABEN, MEHRFACHNENNUNGEN MÖGLICH, SUMME DAHER > 100 %) .....	35
TABELLE 6: ALLGEMEINE MERKMALE DER PATIENTEN MIT SKLERO- DERMIE UND DER KONTROLLPROBANDEN (AN 100 % FEHLENDE: KEINE ANGABEN).....	36
TABELLE 7: DENTALE UND PARODONTALE BEFUNDE DER PATIENTEN MIT SKLERO- DERMIE UND DER KONTROLLPROBANDEN (AN 100 % FEHLENDE: KEINE ANGABEN) ES IST BEI DISKRETE VARIABLEN JEWEILS SOWOHL DER P-WERT DES $\chi^2$ -TESTS (OBEN) ALS AUCH DES U-TESTS (UNTEN) ANGEZEIGT. ....	37
TABELLE 8: KIEFERGELENKSSYMPTOME .....	38

TABELLE 9: UNIVARIATE BEZIEHUNGEN DER MERKMALE VON PATIENTEN UND PROBANDEN ZUM VORHANDENSEIN EINER PARODONTITIS (KRITERIUM: CAL > 4 MM) .....	39
TABELLE 10: AORS UND $\beta$ -KOEFFIZIENTEN FÜR DIE ASSOZIATION DER SKLERODERMIE MIT DER PARODONTITIS MIT UND OHNE WEITERE ADJUSTIERUNG FÜR PI UND GI.....	41
TABELLE 11: ALLGEMEINE MERKMALE DER WEIBLICHEN PATIENTEN MIT SKLERODERMIE UND DER WEIBLICHEN KONTROLLPROBANDEN (AN 100 % FEHLENDE: KEINE ANGABEN).....	42
TABELLE 12: DENTALE UND PARODONTALE BEFUNDE DER WEIBLICHEN PATIENTEN MIT SKLERODERMIE UND DER WEIBLICHEN KONTROLLPROBANDEN (AN 100 % FEHLENDE: KEINE ANGABEN) .....	43
TABELLE 13: ALLGEMEINE MERKMALE DER MÄNNLICHEN PATIENTEN MIT SKLERODERMIE UND DER MÄNNLICHEN KONTROLLPROBANDEN (AN 100 % FEHLENDE: KEINE ANGABEN) .....	44
TABELLE 14: DENTALE UND PARODONTALE BEFUNDE DER MÄNNLICHEN PATIENTEN MIT SKLERODERMIE UND DER MÄNNLICHEN KONTROLLPROBANDEN (AN 100 % FEHLENDE: KEINE ANGABEN) .....	45
TABELLE 15: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DENTALLEN BZW. PARODONTALLEN BEFUNDEN UND DER ERKRANKUNGSDAUER .....	47
TABELLE 16: DENTALE UND PARODONTALE BEFUNDE BEI PATIENTEN MIT DIFFUSER ODER LIMITIERTER SYSTEMISCHER SKLEROSE (MW $\pm$ SD).....	47
TABELLE 17: DENTALE UND PARODONTALE BEFUNDE BEI PATIENTEN MIT UND OHNE GELENKBEFALL	48
TABELLE 18: DENTALE UND PARODONTALE BEFUNDE BEI PATIENTEN MIT UND OHNE OESOPHAGUSBEFALL .....	48
TABELLE 19: DENTALE UND PARODONTALE BEFUNDE BEI PATIENTEN MIT UND OHNE SICCA- SYNDROM .....	49
TABELLE 20: DENTALE UND PARODONTALE BEFUNDE BEI PATIENTEN MIT UND OHNE PULMONAL- ARTERIELLE HYPERTONIE.....	49

# 1 Einleitung

Entzündliche Erkrankungen des Parodonts sind vor allem im fortgeschrittenen Alter (>60 Jahre) eine wesentliche Ursache für Zahnverluste [1-4]. Im Gegensatz zur Karies, die in Deutschland und anderen entwickelten Ländern mit entsprechenden Prophylaxeprogrammen erheblich zurückgedrängt werden konnte, ist die Prävalenz der Parodontitis besonders bei den über 60-Jährigen zunehmend; in Deutschland ist deutlich über die Hälfte der Bevölkerung von einer Parodontitis betroffen, und aktuell weisen bis zu 40 % der Bevölkerung schwere Verlaufsformen auf [3-8]. Entsprechend dieser Prävalenz und den daraus resultierenden volkswirtschaftlichen Kosten (finanzieller Aufwand für Zahnersatz sowohl beim Patienten selbst als auch beim Kostenträger) sind die wirtschaftlichen Implikationen der Parodontitis erheblich [7, 9-11].

Die Auswirkungen der Parodontitis sind darüber hinaus keineswegs auf die Mundhöhle begrenzt: In den letzten 2 Dekaden hat vielmehr ein Paradigmenwechsel stattgefunden, in dessen Rahmen das Verständnis der Parodontitis zahlreiche Wechselwirkungen zwischen Parodont und Gesamtorganismus mit extrinsischen, genetischen und epigenetischen Faktoren umfasst [12-14]. Im Verlauf dieser Entwicklung hat die Fokustheorie, nach der systemische Erkrankungen Folge eines entzündlichen Infektionsherdes sind, neuen Auftrieb erhalten [14, 15]; im Rahmen dieses Konzeptes sind parodontale Bakterien bzw. inflammatorische Mediatorsubstanzen, die bei der Parodontitis freigesetzt werden, an der Entstehung und Progression von zahlreichen systemischen Erkrankungen beteiligt. Neben den klassischen mit der Parodontitis assoziierten Krankheiten wie Diabetes mellitus werden seit einigen Jahren auch systemische Erkrankungen der Binde- und Stützgewebe (Sarkoidose, rheumatoide Arthritis) mit der Parodontitis in Verbindung gebracht [14-19]. In den letzten Jahren sind deutliche Assoziationen der Parodontitis mit der rheumatoiden Arthritis (RA) nachgewiesen worden [17, 19-23]; die Wechselwirkung zwischen parodontalem Status und Gesundheit des Gesamtorganismus scheint eine bilaterale zu sein, d. h. beide beeinflussen sich wechselseitig, wobei die Mechanismen, die diesen Wechselbeziehungen zugrunde liegen, komplex und heute noch nicht bis ins Detail geklärt sind [23]. Die Assoziationen zu entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sind nur teilweise durch motorische Beeinträchtigungen und daraus resultierende Mängel in der Mundhygiene verursacht, werden aber dadurch nicht hinreichend erklärt [17, 19, 20, 22, 24-26].

Ähnlich wie bei der RA handelt es sich auch bei der systemischen Sklerose (SSc) um ein primär inflammatorisches Geschehen, das auf eine frühe Immunaktivierung zurückzuführen ist [27]. Die SSc ist eine Systemerkrankung derzeit unklarer Ursache, die primär inflammatorische, im Verlauf dagegen eher fibrotische Zeichen aufweist, die sich in der Haut (daher der früher gebräuchliche Name Sklerodermie) sowie in unterschiedlicher Verteilung den inneren Organen (Lunge, Gastrointestinaltrakt, Nieren und Herz) sowie dem Gefäßsystem manifestiert. Die letztere Manifestation limitiert dabei maßgeblich die insgesamt sehr ungünstige Prognose [27-30]. Es gibt Hin-

weise auf eine ätiologische Bedeutung infektiöser Krankheiten in der Vorgeschichte [31], und daher wäre eine Assoziation mit der Parodontitis durchaus denkbar. Die derzeit diesbezüglich vorliegende Evidenz ist dürftig und in sich widersprüchlich [20, 32-35] (Näheres dazu siehe Kapitel 2.3, Seite 22ff).

In der vorliegenden Arbeit wird vor diesem Hintergrund das Vorhandensein einer Assoziation von SSc und Erkrankungen des Parodonts anhand eines Vergleichs parodontaler Parameter in einer Stichprobe von Patientinnen und Patienten mit SSc mit einer altersentsprechenden gesunden Kontrollgruppe geprüft.

## 2 Wissenschaftlicher Hintergrund

### 2.1 Epidemiologie und Ätiopathogenese der Parodontalerkrankungen

Die Vorstellungen zur Ätiopathogenese der Parodontalerkrankungen haben in den letzten Jahrzehnten einen Wandel erfahren. Zwar ist die ätiologische Bedeutung des intraoralen Biofilms ó und damit die überragende präventive Bedeutung der Mundhygiene ó im Prinzip nach wie vor unbestritten; es hat sich aber gezeigt, dass einzelne Individuen gegenüber den parodontalen bakteriellen Noxen sehr unterschiedlich reagieren, was Fehlregulierungen der Wirtsantwort in den Blickpunkt rückt. Darüber hinaus wurden zunehmend Assoziationen mit Allgemein- und Systemerkrankungen festgestellt, die die Frage nach einem gemeinsamen ätiopathogenetischen Hintergrund ó wie z. B. einer Infektion ó aufwerfen.

#### 2.1.1 Terminologie und Definitionen

Gegenwärtig werden die Parodontalerkrankungen nach dem Modell der šAmerican Academy of Periodontologyö (AAP) eingeteilt, das auf dem šInternational Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditionsö 1999 festgelegt [36] und im Jahr 2002 von der šDeutschen Gesellschaft für Parodontologieö (DGP) als Standard akzeptiert wurde [37]. Nach diesem System werden folgende Erkrankungen unterschieden:

1. Gingivale Erkrankungen (durch Plaque induziert oder nicht durch Plaque induziert)
2. Parodontitiden
  - Chronische Parodontitis (CP) in den Ausprägungen leicht (1-2 mm CAL), moderat (3-4 mm CAL) und schwer ( $\times$  5 mm CAL) sowie lokalisiert (Ö0 % der Flächen betroffen), generalisiert ( $>$ 30 % der Flächen betroffen) und rezidivierend
  - Aggressive Parodontitis (AP), Ausprägungen wie CP
  - Andere Formen wie Parodontitis als Manifestation einer Systemerkrankung (hämatologisch oder genetisch bedingt), nekrotisierende Parodontalerkrankung, Parodontalabszesse, Parodontitis im Zusammenhang mit endodontalen Läsionen oder entwicklungsbedingte oder erworbene Deformationen

Unter den genannten Formen ist die chronische Parodontitis klinisch und epidemiologisch am bedeutendsten; ist im internationalen Sprachgebrauch von „Parodontitis“ die Rede, ist in der Regel die chronische Parodontitis (CP) gemeint, auch was Aussagen zur Häufigkeit betrifft [38].

### 2.1.2 Epidemiologie

Die derzeit aktuellsten verfügbaren Informationen zur Prävalenz der CP in Deutschland stammen aus der Vierten Deutschen Mundgesundheitsstudie (DMS IV) [4, 5, 38] sowie der SHIP-Studie [6]. Während die Kariesprävalenz durch gruppen- und individualprophylaktische Programme deutlich zurückgedrängt werden konnte, zeigt die DMS IV [4] bei der Parodontitis keine Besserung, sondern im Gegenteil eine erhebliche Zunahme gegenüber der DMS III [3]. Diese Zunahme betrifft alle Altersgruppen, aber in besonderer Weise die Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren, bei denen sich der Anteil von Patienten mit einer Sondierungstiefe von 6 mm oder mehr (CPI = 4) von 24,4 auf 39,8 % annähernd verdoppelt hatte, während der Anteil von Patienten ohne Taschen (CPI 0/2) von 36,0 auf 12,2 % abfiel (Tabelle 1).

Bezogen auf den Attachmentverlust hingegen ergab eine Nachauswertung der Daten aus den DMS III und IV keine nennenswerte Zunahme [5, 38], allerdings wiesen rund 80 % der Erwachsenen und über 90 % der Senioren einen CAL von über 3 mm auf, der bei den Senioren überdies typischerweise generalisiert war. In einer entsprechenden Auswertung der SHIP-Studie [6] war die Tendenz gerade umgekehrt, d. h. die Taschentiefe blieb im Zeitverlauf konstant und der CAL nahm zu; beiden Studien gemeinsam ist aber das besorgniserregend hohe Niveau der CP-Prävalenz in Deutschland.

Tabelle 1: Prävalenz der Parodontitis im Vergleich von DMS III und DMS IV [3, 4]

Zeitpunkt	Erwachsene (35-44 Jahre)		Senioren (65-74 Jahre)	
	DMS III (1997)	DMS IV (2005)	DMS III (1997)	DMS IV (2005)
CPI = 0 keine Blutung	15,1 %	0,5 %	5,7 %	1,4 %
CPI = 1 Blutung	10,2 %	11,8 %	7,9 %	4,0 %
CPI = 2 Konkremente	28,5 %	14,4 %	22,4 %	6,8 %

Zeitpunkt	Erwachsene (35-44 Jahre)		Senioren (65-74 Jahre)	
	DMS III (1997)	DMS IV (2005)	DMS III (1997)	DMS IV (2005)
CPI = 3 Taschen 4-5 mm	32,2 %	52,7 %	39,7 %	48,0 %
CPI = 4 Taschen >5 mm	14,1 %	20,5 %	24,4 %	39,8 %

Auch im internationalen Vergleich ist der Anteil der mittelschweren Parodontitiden in Deutschland sowohl bei Erwachsenen als auch bei Senioren eher hoch und liegt im innereuropäischen Vergleich an zweiter Stelle nach Großbritannien.

### 2.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Seit der richtungweisenden experimentellen Untersuchung von Loe et al. 1965 [39] ist eine kausale Beziehung zwischen dem Einstellen der Mundhygiene, der Akkumulation bakterieller Plaque und ó nach 10-21 Tagen ó der Entwicklung von entzündlichen Krankheiten des Zahnhalteapparats bekannt. Die bakterielle Besiedlung der Zahnoberflächen, d. h. die Bildung und Organisation des sogenannten šBiofilmsö, führt zur entzündlichen Reaktion des Zahnfleisches, der klinisch manifesten Gingivitis, die bei Fortbestehen der Noxe und entsprechender Dysregulation der Immunlage in eine Parodontitis übergeht. Grundsätzlich ist eine nichtspezifische Hypothese der Parodontisentstehung durch die Plaque [40] bis heute gültig, allerdings seit geraumer Zeit aus mehreren Gründen nicht mehr hinreichend. Zum einen ist die Zusammensetzung der Mundflora außerordentlich variabel; bis vor Kurzem werden ihr 619 Taxa in 19 Phyla (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Chlamydiae*, *Chloroflexi*, *Euryarchaeota*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes*, SR1, *Synergistetes*, *Tenericutes*, und TM7) zugeordnet [41, 42], und es wird vermutet, dass nach neueren Untersuchungen die Zahl der Taxa eher im fünfstelligen Bereich liegt [43], wodurch sich einfache monokausale Modelle ausschließen.

Zum anderen ist die Zusammensetzung nicht statisch, sondern verändert sich deutlich im zeitlichen Verlauf der Biofilmbildung [44]; das Spektrum verschiebt sich von nicht oder nur fakultativ pathogenen Gram-positiven Kokken hin zu virulenten Spezies wie Aktinomyzeten, Gram-negativen Kokken, Stäbchen und Spirochäten, die schließlich den als šPlaqueö bezeichneten reifen Biofilm bilden. Als am besten untersuchte Parodontal-Pathogene gelten derzeit *Porphyromonas gingivalis* (P. g.), *Prevotella intermedia* (P. i.), *Tannerella forsythia* (T. f.) und *Aggregatibacter* (früher *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans* (A. a.). Grundsätzlich stellen alle Faktoren, die

eine Plaqueakkumulation begünstigen, ein Parodontitisrisiko dar; in diesem Zusammenhang sind neben Mundhygienemängeln auch iatrogene Faktoren, z. B. Restaurationen mit Randspalten, eine kieferorthopädische Behandlung mit festsitzenden Apparaten und Zahnersatz mit mangelhafter Hygienefähigkeit, zu nennen. Zudem ist die individuelle Reaktion des Menschen auf die mikrobielle „Challenge“ in Form der Plaque sehr unterschiedlich [43] (siehe Kapitel 2.1.4). Wichtige Risikofaktoren der Parodontitis, die zusätzlich zur Plaque eine epidemiologisch gesicherte kausale Rolle spielen, sind höheres Lebensalter, Nikotin- und Alkoholkonsum, Allgemeinerkrankungen (besonders *Diabetes mellitus*), Adipositas, Sozialstatus, körperliche (In-)Aktivität, Geschlecht und Ernährungsgewohnheiten [1, 11, 12, 38, 45-53].

Einer der wichtigsten Forschungsschwerpunkte der Parodontologie in den vergangenen Jahren ist die Bedeutung genetischer und epigenetischer Faktoren in der Prädisposition von bestimmten Individuen für die Ausbildung und Progression einer Parodontitis. Hinweise auf eine genetische Komponente ergaben sich bereits frühzeitig aus epidemiologischen Studien: So zeigten etwa Loe et al. in einer Population in Sri Lanka, dass trotz fehlender Mundhygiene nur ein Teil der Probanden eine Parodontitis entwickelte und dass dieser Teil darüber hinaus konstant war [54].

Bei der Untersuchung der zugrunde liegenden genetischen Mechanismen der veränderten Immunantwort stehen Polymorphismen derjenigen Gene im Vordergrund, die an der Entstehung und Unterhaltung inflammatorischer Prozesse beteiligt sind, z. B. von Interleukinen (IL-1, IL-6, IL-8), Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- und dem Monozyten-Chemotaktischen Protein (MCP), den Zelloberflächenantigenen CD16 und CD32, dem COX-1-Gen sowie dem Vitamin D-Rezeptor [55-57]. Die Evidenz für einen Einfluss dieser Faktoren ist allerdings nicht in allen Fällen überzeugend.

Nach neueren Untersuchungen ist auch die Risikoerhöhung durch den Einfluss extrinsischer Faktoren – wie z. B. Biofilm, Rauchen und Diabetes mellitus – auf die genetische Determinierung zurückzuführen; in diesem Fall handelt es sich um epigenetische Änderungen [12].

#### 2.1.4 Pathogenese

Bakterien des parodontalen Biofilms und deren Virulenzfaktoren initiieren eine inflammatorische Reaktion des parodontalen Gewebes und führen bei weiterem Fortbestehen des bakteriellen Stimulus und entsprechender Immunlage schließlich zur manifesten Entzündung des marginalen Parodonts [44].

Die Pathogene triggern eine Freisetzung proinflammatorischer Zytokine aus zunächst unspezifischen, später spezifischen Immunzellen. Es kommt zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren und gewebedestruierenden Proteinen, die zu inflammatorischen Abbauvorgängen führen. Der

Übergang der grundsätzlich reversiblen Gingivitis in die destruktive, irreversible Parodontitis geht mit einer plasmazellulären Infiltration, Verlust von Attachment und schließlich einer Destruktion des alveolären Knochens einher; der Prozess der Destruktion und die subgingivale bakterielle Besiedlung dehnen sich nach apikal aus, was letztlich zur Lockerung und zum Verlust des Zahnes führt [58-64].

## 2.2 Systemische Sklerose

### 2.2.1 Definitionen und Nomenklatur

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine primär inflammatorische, mit Fibrosierung einhergehende Systemerkrankung, die neben der Haut in unterschiedlicher Verteilung auch innere Organe (Lunge, Gastrointestinaltrakt, Nieren und Herz) sowie arterielle, arterioläre und afferent kapilläre Gefäße betrifft; die Gefäßmanifestation ist klinisch und prognostisch in aller Regel ausschlaggebend, wobei die pulmonale Hypertonie meist dasjenige Kriterium ist, das die Überlebensprognose der Patienten entscheidend beeinflusst [27-30].

Nach der aktuellen Klassifikation des American College of Rheumatology (ACR) liegt eine SSc dann vor, wenn ein Hauptkriterium oder zwei von drei Nebenkriterien erfüllt sind [27, 65]:

1. Hauptkriterium: Typische sklerodermiforme Hautveränderungen (verfestigte, verdickte, nicht eindrückbare Hautverhärtung) proximal der Metakarpophalangeal- und/oder der Metatarsophalangealgelenke. Lokalisierte Sklerodermieformen (Morphea, lineare Sklerodermie) müssen ausgeschlossen sein.
2. Nebenkriterien:
  - Sklerodaktylie: Typische sklerodermiforme Hautveränderungen nur an den Fingern;
  - Narben von Fingerkuppenulzera oder Gewebeverlust der Fingerbeere infolge Ulzera, exogene Ursachen inkl. Trauma müssen ausgeschlossen sein;
  - Bilaterale, basale Lungenfibrose: Lineare oder linear-noduläre Aufhellungen mit Betonung der basalen Abschnitte in der Röntgen-Thoraxübersicht, primäre Lungenerkrankungen müssen ausgeschlossen sein.

Ein erheblicher Nachteil dieser Klassifikation ist, dass nur klinisch schon relativ fortgeschrittene Fälle davon erfasst werden, während die gesamte therapeutische Strategie darauf abzielt, weitere Organschäden zu verhüten [66] (siehe Kapitel 2.2.7, Seite 21ff); aus diesem Grund werden die Diagnosekriterien derzeit vom ACR und der EULAR (European League Against Rheumatism) überarbeitet. Nach einem vorläufigen Delphi-Konsens der EULAR [67] wird der Kriterienkatalog drei Domänen umfassen:

1. Haut: Aufgetriebene, geschwollene Finger mit Übergang in eine Sklerodaktylie
2. Gefäße: Raynaud-Phänomen, abnormaler Kapillaroskopiebefund mit Sklerodermie-Muster
3. Labor: Antinukleäre, Antizentromere und Antitopoisomerase-I-Antikörper

Im Interesse einer zuverlässigeren Diagnose der SSc im präklinischen Stadium wird derzeit intensiv nach zuverlässigen, validierten Biomarkern zur Ergänzung der o. g. Antikörper gesucht [68].

Die früher übliche Bezeichnung „Sklerodermie“<sup>1</sup> ist heute streng genommen obsolet, da sie zwei (wahrscheinlich) unterschiedliche Entitäten umfasst: Die SSc als eine durch Fibrosierung gekennzeichnete inflammatorische Systemerkrankung, bei der zusätzlich zwischen generalisierter und umschriebener Manifestation unterschieden wird [69-71], sowie die zirkumskripte Sklerodermie (im englischen Sprachraum auch als „Morphea“ bezeichnet), bei der weder Organmanifestationen noch Übergänge zur systemischen Sklerose auftreten [72, 73]; die Bezeichnung „Sklerodermie“ für die SSc, wie sie heute durchaus noch praktiziert wird [z. B. 27], sollte im Interesse nomenklatorischer Klarheit daher vermieden werden. In diesem Zusammenhang ist auch die Bezeichnung „Deutsches Netzwerk für Systemische Sklerodermie“<sup>2</sup> (DNSS) für das führende nationale Forum für Konsensusbeschlüsse und Empfehlungen nicht unproblematisch und zudem in sich widersprüchlich.

Ebenfalls zu vermeiden ist die Verwendung der Akronyme CREST („Calcinosis, Raynaud phenomenon, Esophageal dysfunction, Sclerodactyly, Telangiectasis“) bzw. CRST („Calcinosis, Raynaud phenomenon, Sclerodactyly, Telangiectasis“), da sie rein phänomenologisch orientiert sind und nur ein typisches, aber keinesfalls obligatorisches Manifestationsmuster der SSc beschreiben [27]; die Tatsache, dass das „CREST syndrome“ als „Medical Subject Heading“ (MeSH) in der Datenbank MEDLINE<sup>3</sup> verwendet wird, ist in diesem Zusammenhang durchaus kritisch zu betrachten.

---

1 Aus dem Griechischen ἄσκληρο δερμαῖον=harte Haut

2 <http://www.sklerodermie.info/DNSSContent/m1/k2/index.aspx>

3 Siehe [http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2011/MB\\_cgi?mode=&index=16574](http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2011/MB_cgi?mode=&index=16574)

### 2.2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der SSc liegt bei 1-20 Fällen pro 100.000 (in Deutschland ca. 2.000-10.000 Erkrankte), und die jährliche Inzidenz beträgt 1-10/100.000/Jahr [27]. Es gibt ó wie bei den meisten Bindegewebserkrankungen mit autoimmunologischer Ätiologie ó eine deutliche Bevorzugung des weiblichen Geschlechts (Relation etwa 3-14/1), und das bevorzugte Erkrankungsalter liegt in der dritten bis sechsten Lebensdekade [27, 74-76]. Wegen der oben erwähnten diagnostischen Unschärfe der derzeit geltenden Klassifikation ist mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass die echte Prävalenz und Inzidenz um einen unbekanntem Betrag höher sind.

Bei 21 % der Patienten mit SSc fanden Avouac et al. [77] eine oder mehrere zusätzliche Autoimmunerkrankungen.

Erhebliche regionale und ethnische Unterschiede in der Epidemiologie deuten darauf hin, dass in die Ätiologie der SSc eine genetische Komponente involviert ist; so ist etwa in der Population der Choctaw-Indianer im US-Bundesstaat Oklahoma die Prävalenz ca. 20-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung [78-80]. Das Risiko ist innerhalb der US-amerikanischen Bevölkerung für Menschen afrikanischer Abstammung erhöht, und in den USA sowie Australien ist das Erkrankungsrisiko höher als in Europa, wo es wiederum ein deutliches Nord-Süd-Gefälle gibt [27, 81]. Ist ein Familienmitglied erkrankt, so steigt das Risiko einer Neuerkrankung auf 1,4-2,5 %, d. h. auf das 10- bis 100-Fache, und zudem gibt es Hinweise auf eine Assoziation von bestimmten HLA-Allelen und Genpolymorphismen mit der SSc [82-85]. Andererseits haben Zwillingsstudien gezeigt, dass die Konkordanz der SSc bei homozygoten Zwillingen sehr niedrig ist, was eine größere Bedeutung von Vorerkrankungen und/oder extrinsischen Faktoren nahelegt [86].

### 2.2.3 Ätiologie

Grundsätzlich ist die Ätiologie der SSc bis heute ungeklärt. Allerdings können drei verschiedene, aufgrund von epidemiologischen Untersuchungen relativ sicher identifizierte Ursachenkomplexe unterschieden werden [87-89]:

- Mikrovaskuläre Schäden und Dysfunktionen, d. h. eine *Minderperfusion*;
- Störungen der zellulären und/oder humoralen Immunität mit dem Resultat einer *Inflammation*;
- Überproduktion extrazellulärer Matrixproteine, die zu *Vernarbungen und Gewebsfibrosen* führen oder führen könnten.

Es gibt sicher eine genetische Determination für die Entwicklung einer SSc [82, 83, 90], allerdings nicht im Sinne einer Mendelschen Erbllichkeit [86]. Das genetische Risiko dürfte vielmehr in einer höheren Suszeptibilität gegenüber ó vorläufig noch unklaren ó krankheitsauslösenden Faktoren bestehen, für die es heute im Wesentlichen 3 Theorien gibt [69, 73, 89, 91-97]:

1. Die švaskuläre Theorieö von LeRoy [98], nach der die Krankheit durch eine gestörte endotheliale und kontraktile Gefäßfunktion ausgelöst wird,
2. die Vorstellung eines primären dekompenzierten Entzündungs- oder Immunprozesses sowie
3. eine durch Mikrochimärismus (Persistenz fetaler Zellen im mütterlichen Organismus) ausgelöste šGraft-versus-Hostö-Reaktion.

Nach dem aktuellen Kenntnisstand ist eine Entscheidung darüber, ob eine dieser Theorien zutrifft und, wenn ja, welche dies ist, nicht möglich.

#### 2.2.4 Pathogenese und Morphologie

Die Erkenntnisse zur Pathogenese der SSc sind ähnlich unvollständig wie die zur Ätiologie, und es ist bislang nicht gelungen, experimentell die gesamten vaskulopathischen, inflammatorischen und fibrotischen Komponenten der SSc nachzubilden [99]; es ist aber eine Reihe von Bindegliedern der manifesten Erkrankung zum vorläufig unbekanntem ätiologischen Agens geklärt worden.

Die Manifestation der SSc ist außerordentlich divers; Hauptmanifestation ist aber sicherlich die für den historischen Namen der Erkrankung verantwortliche Fibrosierung der Haut, für die eine Deposition und Akkumulation von überschüssigem extrazellulärem Matrixprotein, hauptsächlich Typ 1-Kollagen, verantwortlich ist. Kultivierte Hautfibroblasten von Patienten mit SSc zeigen typischerweise eine gesteigerte Kollagensynthese und eine reduzierte Kollagenaseaktivität, die den Phänotyp der Erkrankung zwanglos erklären; vermutlich wird diese noch verstärkt durch eine Balancestörung zwischen Matrix-Metalloproteinasen und deren Inhibitoren [100].

In die Signaltransduktionskette, an deren Ende die Fibrose verschiedener Gewebe steht, sind an zentraler Stelle mehrere Mediatorssubstanzen (Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren) involviert, unter denen nach momentaner Auffassung das TGF-β eine Hauptrolle spielt [100-104]; dieser Faktor ist dabei nach einer Untersuchung von Derrett-Smith et al. [105] auch in die Genese der SSc-assoziierten Vaskulopathie, der neben der Hautfibrose zweiten Hauptexpression der Krankheit, involviert.

Die Matrix-Überproduktion wiederum resultiert aus einer komplexen und ebenfalls noch nicht vollständig verstandenen Interaktion von Endothelzellen, Makrophagen, Lymphozyten, Fibroblasten und Myofibroblasten [104, 106].

In der Frühphase der Erkrankung kommt es zunächst zu einer Infiltration der Haut oder der anderen Zielgewebe mit T-Lymphozyten und einer abnormalen Aktivierung von Fibroblasten [107]; gleichzeitig oder zeitversetzt kann es zur Verengung von Gefäßen durch Intimaproliferation und Inflammation der Gefäßwände kommen [108-110].

### 2.2.5 Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild des Patienten mit SSc wird in unterschiedlicher Ausprägung von den kutanen und vaskulären Manifestationen der Erkrankung geprägt. In der Hauptsache sind dabei folgende Symptome und Zeichen zielführend:

#### 1. Fibrotische Manifestationen:

- Fibrose des Stromas innerer Organe mit variabler Verteilung
- Verhärtung und Verdickung der Haut, die von distal nach proximal fortschreitet
- Tabaksbeutelmund mit erheblicher Einschränkung der Mundöffnung

#### 2. Vaskuläre Manifestationen:

- Vaskulopathie an den Organgefäßen mit teilweise gravierenden Manifestationen (renale Krise, PAH)
- Raynaud-Phänomen
- Ulzerationen, vor allem an den Akren und der Nase

Das Raynaud-Phänomen ist mit Abstand das wichtigste Frühsymptom und wird katamnestisch bei mehr als 90 % der Patienten als *Erstmanifestation* bewertet; als passagere Erscheinung ist es aber längst nicht in allen Fällen bei der *Erstkonsultation* zu sehen [92]. Weitere wichtige Symptome und Zeichen sind Ulzera an den Akren und der Nase bzw. entsprechende Narben, Sehnenkontrakturen und tastbare Friktionen in den Sehnenscheiden, Dysphagie, Reflux, Mikrostomie und Frenulumkontraktur sowie eine Lungenfibrose [69].

Die gravierendste Manifestation der SSc ist die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH); ihre Inzidenz bei SSc-Patienten liegt bei 0,61 Fällen pro 100 Patientenjahre, und insgesamt wird ihr Anteil

an der Gesamtzahl der Fälle mit PAH auf mindestens 10 (bis 30) % geschätzt. Gleichzeitig ist die Prognose der SSc-assoziierten PAH mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von nur 60 % deutlich schlechter als die der idiopathischen Formen, was auf die Grunderkrankung mit ihren vielfältigen Komorbiditäten zurückgeführt wird [30].

Nach aktuellen Empfehlungen des Deutschen Netzwerks für Systemische Sklerodermie (DNSS) werden nach dem klinischen Erscheinungsbild derzeit folgende Untergruppen der SSc unterschieden [111]:

Tabelle 2: Klinische Einteilung der SSc-Formen [111]

<b>Organbeteiligung (%)</b>	<b>Begrenzte kutane SSc</b>	<b>Diffuse kutane SSc</b>	<b>Overlap-Syndrom</b>	<b>Undifferenzierte Sklerodermie</b>	<b>Sclerosis sine scleroderma</b>
<b>Haut</b>	91,5	97,6	82,3	60,0	63,6
<b>Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)</b>	14,9	18,5	8,2	4,1	13,6
<b>Lungenfibrose</b>	20,8	56,1	30,6	18,2	59,1
<b>Bewegungsapparat</b>	44,9	56,6	67,6	44,6	45,4

## 2.2.6 Diagnostik

Neben dem typischen klinischen Befund sind für die Diagnosestellung hauptsächlich die Zeichen des typischerweise aktivierten Immunstatus der Patienten mit SSc zielführend; im Serum von fast allen Patienten lassen sich unterschiedliche Autoantikörper nachweisen. Die wichtigsten und typischsten Autoantikörper, die bei der SSc exprimiert werden, sind dabei antinukleäre Antikörper (ANA), antizentromere Antikörper sowie Antikörper gegen die Topoisomerase-1 [29, 88, 93, 112]; zumindest für diese ist die Assoziation so ausgeprägt, dass Träger dieser Merkmale als Hochrisikofälle gelten und entsprechend überwacht werden sollten [113, 114]. Die Expression weiterer Autoantikörper ist häufig und wird dabei folgenden Untergruppen der SSc zugeordnet [69]:

- ANA: alle Formen

- Anti-Topoisomerase-1: diffuse SSc, interstitielle Lungenfibrose
- Anti-Zentromer: umschriebene kutane SSc, Ösophagusbeteiligung, PAH
- Anti-RNA-Polymerase (SCL 70): diffuse SSc, Nieren- und Hautbeteiligung
- Anti-To: umschriebene kutane SSc, Dünndarmbeteiligung, PAH
- Anti-Fibrillarin: umschriebene kutane SSc, Muskelbeteiligung, PAH
- Anti-PM-Scl: Overlap-Syndrom, Polymyositis
- Anti-U1-RNA: Overlap-Syndrom, MCTD
- Anti-Angiotensin-Rezeptor, Anti-Endothelin-Rezeptor: alle Formen
- AMA-Typ M2: alle Formen, primäre biliäre Zirrhose
- SS-A (Ro): alle Formen, Sjögren-Syndrom

Weitere wertvolle diagnostische Hinweise liefert die Kapillaroskopie, mit deren Hilfe sich die mikrovaskulären Veränderungen bei der SSc direkt sichtbar machen lassen [67, 115-117].

Aufgrund der fakultativ auftretenden SSc-assoziierten Myopathie kann die Differentialdiagnose zu Myositiden problematisch sein [77, 118, 119], u. U. problematisch ist zudem die Abgrenzung gegen die *šIgG4-related systemic sclerosing disease* [120, 121].

### 2.2.7 Therapeutische Konzepte

Die SSc hat mit deutlichem Abstand die höchste fallspezifische Mortalität der Autoimmunerkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis und verursacht zudem eine hoch signifikante Komorbidität; ihre Behandlung hat daher eine außerordentlich hohe Priorität [71]. Der über Jahrzehnte herrschende *štherapeutische Nihilismus* [71], der als Reaktion auf die weitgehende Wirkungslosigkeit der verfügbaren therapeutischen Optionen anzusehen war, ist heute obsolet, da mittlerweile durchaus wirksame Strategien zur Verfügung stehen [27, 71, 108, 122].

Dabei richten sich die therapeutischen Bemühungen gemäß der Pathogenese und Klinik im Wesentlichen an drei Zielen aus [108, 122]:

- Unterdrückung der Immunantwort und/oder der inflammatorischen Reaktion auf dieselbe;
- Prophylaxe und Behandlung der vaskulären Komplikationen;

- Maßnahmen zur Reduktion der Kollagensynthese und/oder Stimulation der Kollagenolyse.

Die *Immunsuppression* ist der nach dem gegenwärtigen Verständnis der Pathogenese plausibelste therapeutische Ansatz. Dabei kommen im Prinzip ähnliche Substanzen zum Einsatz, die auch unter anderen Indikationen verabreicht werden, nämlich Azathioprin [123, 124], Mycophenolat-Mofetil [123-127], D-Penicillamin [127-132], Ciclosporin A [126], Tacrolimus [125, 133] und Glukokortikoide [111, 134]; letztere spielen aber heute eher eine Nebenrolle, da das Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Wirkungen gegenüber neueren Modalitäten eher ungünstig ist [122]. Dem Azathioprin wird über die Immunsuppression hinaus häufig ein Effekt auf die Lungenfunktion attestiert [122, 124].

Darüber hinaus werden auch klassische Zytostatika wie Cyclophosphamid [123, 124, 126, 130, 134] und Methotrexat [123, 125, 130, 133, 135] zur Behandlung der SSc eingesetzt.

Immunsuppressive Behandlungen mit verschiedenen monoklonalen Antikörpern (z. B. Rituximab, Infliximab oder Basiliximab) sind derzeit in Erprobung [123, 126, 136-141], können aber noch nicht evidenzbasiert beurteilt werden.

Die Elimination der entsprechenden Autoantikörper durch eine šdialyseartigeõ Austauschbehandlung des Blutplasmas (Plasmapherese) kann zwar durchaus wirksam sein, kommt aber aufgrund des hohen Aufwandes und der relativ starken Belastung des Patienten für die Routine eher nicht in Frage [123, 130]. Das Gleiche gilt für die Stammzelltransplantation, die momentan nur in Einzelfällen in Frage kommt [108, 130, 142-145].

Zur Behandlung der vaskulären Symptome der SSc ist derzeit am ehesten die Blockade von Endothelinrezeptoren als Erfolg versprechend anzusehen, da sie gleichzeitig auch eine Wirkung bezüglich der PAH verspricht [101, 108, 109, 130, 142, 144, 146-149]. Eine Behandlung mit dem vasodilatatorisch wirkenden Phosphodiesterase-5-Hemmer Sildenafil (Handelsname für den Einsatz gegen PAH ist Revatio<sup>®</sup>, bei Einsatz gegen erektile Dysfunktion Viagra<sup>®</sup>) unter dieser Indikation ist zwar Erfolg versprechend, aber derzeit ungenügend untersucht [108, 150].

Antifibrotische Therapiemodalitäten sind derzeit in ihrer Wirksamkeit ebenfalls nicht abschließend zu beurteilen [108, 122]: Bei der Bewertung therapeutischer Strategien ist allerdings der hohe Leidensdruck von Patienten mit SSc zu bedenken, so dass Therapieversuche mit Substanzen von (noch) nicht nachgewiesener Wirksamkeit durchaus gerechtfertigt sein können.

### **2.3 Bisherige Studien zur Assoziation von systemischer Sklerose und Parodontitis**

Bisher liegen nur relativ wenige Studien zur Assoziation von SSc und Parodontitis vor; dies ist möglicherweise der relativen Seltenheit des Krankheitsbildes und seiner ernsten Prognose geschuldet, vor deren Hintergrund dem Parodontalstatus der Patienten bislang eher wenig Aufmerksamkeit gewidmet wurde. Mittlerweile stehen therapeutische Modalitäten zur Verfügung, die die bei unbehandelten Patienten stark limitierte Überlebenszeit verlängern, so dass der Aspekt der Lebensqualität zunehmende Beachtung findet.

Die bislang vorliegenden Studien basieren nur selten auf systematischen parodontologischen Untersuchungen. Sie deuten allerdings auf einen Zusammenhang zwischen SSc und Parodontitis, ohne dabei aber bislang schlüssige Erklärungskonzepte ergeben zu haben.

Ebenso wie bei der rheumatoiden Arthritis [17, 19, 151-154] werden bei der Auslösung der SSc chronisch entzündliche bzw. immunologische Prozesse als (mit-) ursächlich diskutiert [31, 69, 89, 93]; die bakterielle Plaque ist dabei lediglich als Auslöser, nicht aber als Ursache, von Belang, da bei der Mehrzahl der Individuen mit einer identischen infektiösen Belastung keine pathologische systemische Reaktion stattfindet.

Die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen der Parodontitis und der SSc ist daher naheliegend [20]; die vorliegende Evidenz zu dieser Frage ist allerdings spärlich, und die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen sind widersprüchlich (siehe folgende Abschnitte). Dabei zeichnet sich ein Trend dergestalt ab, dass neuere Untersuchungen eher einen Zusammenhang nahelegen [z. B. 155, 156], während ältere ihn eher verneinen [z. B. 33, 35]. Die Literatur bezüglich des Zahn- und Parodontalstatus bei Patienten mit SSc ist insgesamt nicht eindeutig, legt aber einen Zusammenhang zwischen SSc und Parodontitis nahe. In einer Studie von Leung et al. [32] wurden die parodontalen Befunde von 36 Patienten mit SSc (ohne Sjögren-Syndrom) in einem *matched pairs*-Design mit Kontrollprobanden verglichen; dabei wiesen die Kontrollen signifikant weniger Blutungen beim Sondieren und einen signifikant geringeren Attachmentverlust auf. Die derzeit aktuellste Studie [155] wurde im November 2011 von der gleichen Gruppe vorgelegt; in dieser ebenfalls nach dem *matched pairs*-Design angelegten Untersuchung gab es in der Gruppe von 42 Patienten keinen, der nicht Symptome einer Parodontitis aufwies.

Eversole et al. [33] untersuchten 19 Patienten mit SSc, von denen 10 über orale Symptome wie Xerostomie, eingeschränkte Mundöffnung, wunde Stellen und/oder Dysphagie klagten. Vier Patienten berichteten davon, dass ihnen wegen der eingeschränkten Mundöffnung eine zahnärztliche Behandlung verweigert worden war. Lediglich bei drei der Patienten fanden sich signifikante gingivale Rezessionen aufgrund von fibrösen Strikturen und einer Ablösung der befestigten Gingiva; ein systematischer Zusammenhang mit den gingivalen Rezessionen oder ein Hinweis auf andere stomatologische Folgen der Xerostomie fand sich in dieser Untersuchung nicht.

In einer Fall-Kontroll-Studie an 30 weiblichen SSc-Patientinnen und altersentsprechenden Kontrollprobandinnen fanden Wood und Lee [34] neben den typischen Veränderungen ó Reduktion des interinzisalen und interkommissuralen Abstandes sowie der Mundöffnung ó auch eine signifikante Häufung von Karies und Parodontitis bei den Patientinnen mit SSc.

Eine weitere Studie, die auf der Untersuchung von 32 Patienten basiert, wurde Mitte der 1990er Jahre von Nagy et al. [35] vorgelegt. Dabei fanden sich zwar Unterschiede in Bezug auf das Vorhandensein einer Teleangiektasie und des interinzisalen Abstandes, aber keine signifikante Häufung von Zeichen einer Parodontitis bei den SSc-Patienten.

In einer Fallstudie beschrieben Ahathya et al. [156] einen Patienten mit SSc, bei dem gleichzeitig eine ausgeprägte Parodontitis bestand (Taschentiefe 4-6 mm an den Seiten- und 3-5 mm an den Frontzähnen), das marginale Parodont wurde als straff, gerötet und entzündlich verändert beschrieben. Zusätzlich war das Desmodont stark verbreitert und gelockert. Leider geht aus der Publikation nicht hervor, ob die Erstmanifestation der Parodontitis vor oder nach dem Auftreten der SSc stattgefunden hatte.

Ebenfalls kasuistisch ist ein Bericht von Auluck et al. [157] über eine Resorption des mandibulären alveolaren Knochens bei SSc, der in dieser Publikation insgesamt als šseltene apostrophiert wird. Diese Einschätzung ist allerdings skeptisch zu bewerten, da die Mandibularresorption in anderen Arbeiten [158-162] eher als typisch, wenn auch nicht pathognomonisch, bewertet wird.

Scardina et al. [116] demonstrierten kapillaroskopisch eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation des marginalen Parodonts, die für eine höhere Prävalenz der Parodontitis bei Patienten mit SSc verantwortlich sein könnte.

Nach einer Übersicht von Gonzales und Coleman [163] sowie diversen Originalarbeiten [34, 159, 160, 162, 164-166] ist die Verbreiterung und Lockerung des Zahnhalteapparats, die früher eher als sporadisches Symptom angesehen wurden, mit gezielter Bildgebungsdiagnostik bei der Mehrzahl der Patienten nachweisbar und damit typisch für die SSc, da die Zähne keine Mobilität aufwiesen.

Jackowski et al. [167] untersuchten, allerdings unter der Fragestellung einer möglichen diagnostischen Verwertbarkeit, die Gefäß-Mikromorphologie im marginalen Parodont bei 13 Patienten mit SSc und 8 Patienten mit Parodontitis; dabei zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede in der mit Hilfe von PECAM-1 untersuchten Mikrogefäßdichte, so dass eine diagnostische Verwertbarkeit von Gingivalbiopsien bei der SSc verneint wurde. Nach Ansicht der Autoren lassen sich die kutanen und viszerale Gefäßveränderungen demnach nicht ohne Weiteres auf die Gingivalgefäße übertragen, was in deutlichem Widerspruch zu den kapillaroskopischen Ergebnissen von Scardina et al. [116] steht.

Vorliegende Studien diskutieren im Wesentlichen zwei Risikofaktoren, die Patienten mit einer SSc für die Entwicklung einer Parodontitis prädestinieren: Die häufig eingeschränkte Mundöffnung mit entsprechender Beeinträchtigung der Mundhygiene und die Xerostomie [z. B. 161, 168-170]; Letztere allerdings stellt für sich allein betrachtet nach einer Reihe von Untersuchungen keinen unabhängigen Risikofaktor für die Parodontitis dar [171-173], während nur eine einzige Studie für einen Zusammenhang spricht [174].

Während vorliegende Untersuchungen mit einiger Deutlichkeit eine Assoziation der rheumatoiden Arthritis mit der Parodontitis gezeigt haben [19, 23, 25], ist der Befund bezüglich der SSc weniger eindeutig. Dabei wäre der Nachweis eines Zusammenhanges auch für die SSc potentiell wichtig; aus der zu dieser Frage bislang publizierten Evidenz lässt sich aber keine eindeutige Schlussfolgerung ableiten (siehe Kapitel 2.3, Seite 22ff).

### **3 Fragestellung der Arbeit**

In der vorliegenden Untersuchung wurden folgende Fragen untersucht:

1. Haben Patienten mit SSc einen gegenüber Gesunden veränderten Zahn- und Parodontalstatus?
2. Beeinflussen bekannte Risikofaktoren der Parodontitis (z. B. Rauchen, BMI) eine eventuell bestehende Assoziation zwischen SSc und Parodontitis?
3. Beeinflussen die Dauer der SSc, Medikation, Schweregrad und laborchemische bzw. serologische Parameter eine eventuell bestehende Assoziation zwischen SSc und Parodontitis?

Die SSc-Patienten wurden in der rheumatologischen Fachambulanz der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie (Charité, Campus Mitte) rekrutiert, die gesunden Kontrollprobanden in drei zahnärztlichen Privatpraxen in Berlin und Umgebung. Alle Studienteilnehmer wurden durch einen approbierten Zahnarzt untersucht, und von den Patienten mit SSc wurden die rheumatologischen Untersuchungs- und Laborbefunde sowie Angaben zur Behandlung aus den ambulanten Krankenakten der Fachambulanz entnommen.

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Rekrutierung von Patienten und Kontrollprobanden**

Die Studienpopulation bestand aus 58 Patienten mit einer nach den Kriterien des ſAmerican College of Rheumatologyſ (ACR) [27, 65] gesicherten systemischen Sklerose (SSc), die in der rheumatologischen Fachambulanz der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie (Charité, Campus Mitte) behandelt wurden. Bei der Rekrutierung kamen folgende Ausschlusskriterien zur Anwendung:

- Weniger als fünf natürliche Zähne (führte in 7 Fällen zum Ausschluss)
- Parodontaltherapie in der Anamnese (führte in keinem Fall zum Ausschluss)
- Einnahme von Antibiotika innerhalb von sechs Monaten vor der Untersuchung (führte in keinem Fall zum Ausschluss)
- Schwangerschaft (führte in keinem Fall zum Ausschluss)

Als Kontrollgruppe wurden 52 gesunde, freiwillige Probanden aus drei zahnärztlichen Privatpraxen in Berlin und Umgebung 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 (EA 1/244/08). Alle Teilnehmer dokumentierten ihr Einverständnis zur Studienteilnahme nach ausführlicher Aufklärung und Bedenkzeit von mindestens 24 Stunden mit ihrer Unterschrift und dem Datum.

### **4.2 Zahnärztliche Befunderhebung**

Alle Studienteilnehmer wurden in der rheumatologischen Fachambulanz oder im stationären Bereich der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie (Charité, Campus Mitte), von einem approbierten Zahnarzt untersucht.

#### 4.2.1 Zahnärztliche und medizinische Anamneseerhebung

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

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

#### 4.2.2 Beurteilung der Kiefergelenke

Bei allen Probanden wurden Beschwerden im orofazialen Bereich erfragt und die Kiefergelenke auf pathologische Befunde wie Knacken, Krepitationen oder Störungen der Mundöffnung untersucht. Eine limitierte Mundöffnung gemeinsam mit einem weiteren Symptom (Schmerz oder Knacken) wurde als behandlungsbedürftiger Befund definiert.

#### 4.2.3 Erhebung des Zahn- und Parodontalstatus

Der Zahn- und Parodontalstatus wurde mit einem gängigen Befundschema erfasst. Darauf wurden folgende Befunde dokumentiert:

1. Fehlende Zähne
2. Füllungen, Inlays, Teilkronen
3. Festsitzender (Kronen und Brücken) und herausnehmbarer Zahnersatz

4. Kariöse Läsionen
5. Aus 1.-4. ermittelt der DMF/T- und DMF/S-Index (šDecayed, Missing, Filledö)
6. Plaque-Index (PI) nach Silness und Løe sowie Gingivaindex (GI) nach Løe [175, 176] an jedem Zahn fazial, oral, mesial und distal; aus den Einzelwerten der Zahnflächen wurde für jeden Studienteilnehmer ein Mittelwert errechnet, der in die Auswertung einging.
7. Taschentiefe: Die Messung der Taschentiefe (Distanz vom Rand der freien Gingiva bis zum Boden der gingivalen bzw. parodontalen Tasche) erfolgte mit einer farbkodierten Parodontalsonde (PCP 11; HU-Friedy®) in Millimetern. Die Messung erfolgte pro Zahn an 6 Punkten (mesial ó fazial ó distal ó distal ó oral ó mesial), und der Mittelwert aller Messungen pro Proband wurde für die weitere Auswertung verwendet.
8. Sondierungsblutung: Zehn Sekunden nach der Taschentiefemessung wurden alle Taschen > 3 mm auf Blutungen inspiziert und ein Index ermittelt, der zwischen 0 (keine Sondierungsstelle mit Blutung) und 1 (alle Sondierungsstellen mit Blutung) liegen konnte.
9. Gingivahyperplasien bzw. -rezessionen (Abstand des freien Gingivarandes zur SZG) an den gleichen Messpunkten der Taschentiefemessung
10. Klinischer Attachmentverlust (CAL) als Summe der Sondierungstiefe und des Abstandes vom Gingivarand zur SZG

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

Die rheumatologische Befunderhebung erfolgte ebenfalls in der rheumatologischen Fachambulanz und im stationären Bereich der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie (Charité, Campus Mitte) durch einen in der Diagnostik und Behandlung der SSc erfahrenen Rheumatologen.

#### **4.3.1 Klinische und Laborbefunde**

Die klinische Evaluation der Patienten umfasste folgende Punkte:

1. Klassifikation der Form der SSc (diffuse SSc, limitierte SSc, Overlap-Kollagenose), Dauer der Erkrankung

2. Organmanifestationen (Lunge, Oesophagus, Dünndarm, Kolon, Niere, Herz, Myositis, Gelenke, Sicca-Symptomatik, pulmonale arterielle Hypertonie [PAH], große extrapulmonale Gefäße, periphere Nerven)
3. Vorliegen akraler Ulzerationen
4. Modifizierter Rodnan-Skin-Score [177, 178]
5. Vorliegen weiterer immunologischer Erkrankungen

An Laborbefunden wurden die antinukleären (ANA), die extrahierbaren (ENA) und die Anti-RNA-Polymerase- (SCL 70)-Antikörper erfasst.

#### 4.3.2 Medikation

Erfasst wurde in diesem Zusammenhang sowohl die aktuelle medikamentöse Behandlung als auch die bisherige Basistherapie.

### 4.4 **Statistische Datenauswertung**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programmpaket Statistica (StatSoft, Tulsa OK, USA). Für intervallskalierte und rangskalierte Variablen (im Folgenden als *kontinuierliche* Variablen bezeichnet) werden als Kennwerte Mittelwert, Median und Standardabweichung berechnet. Für kategoriale Variablen wird die Anzahl der Werte in jeder Kategorie und deren Anteil an der Gesamtzahl (in Prozent) ermittelt.

Für den Gruppenvergleich kontinuierlicher Variablen kam der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test, für die kategorialen Variablen der  $\chi^2$ -Test zur Anwendung. Als Schwellenwert für die statistische Signifikanz wurde  $p < 0,05$  festgelegt.

Das relative Risiko (*Odds Ratio*) für das Vorliegen einer Parodontitis (definiert als ein CAL von mehr als 4 mm) in nach unterschiedlichen Kriterien gebildeten Untergruppen der Studienpopulation wurde mit Hilfe der univariaten logistischen Regressionsanalyse ermittelt. Eine statistische Signifikanz für dieses Verhältnis liegt dann vor, wenn das 95 %-Konfidenzintervall den Wert 1 nicht umfasst.

Der Zusammenhang zwischen SSc und Parodontitis wurde anschließend durch multivariate logistische Regressionsanalyse auf statistische Unabhängigkeit überprüft; das logistische Regressionsmodell wurde für die Kovariablen Alter, Geschlecht, BMI, Bildung, Tabakkonsum und Alkohol-

konsum adjustiert. Um einen sekundären Einfluss durch Mundhygienemängel bei den Patienten mit SSc zu identifizieren, wurde zusätzlich eine Auswertung nach Adjustierung für PI und GI durchgeführt.

Abschließend erfolgten eine Analyse in nach Alter und Geschlecht gebildeten Subgruppen sowie eine Prüfung auf Zusammenhänge innerhalb der Gruppe der Patienten mit SSc.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Stichprobenbeschreibung

#### 5.1.1 Basisdaten

Eingeschlossen wurden 110 Probanden, davon 84 Frauen (76,4 %) und 26 Männer (23,6 %). Es handelte sich um 58 Patienten und 52 Kontrollen im Alter von 19 bis 75 Jahren, im Mittel  $53,7 \pm 13,3$  Jahren.

Von den eingeschlossenen Probanden waren 8 Probanden (7,3 %) ungelernete Arbeitskräfte, 53 Probanden (48,2 %) hatten eine Lehre abgeschlossen und 43 Probanden (39,1 %) ein Studium absolviert.

Der BMI lag zwischen 15,8 und 34,9 kg/m<sup>2</sup>, im Mittel bei  $24,4 \pm 4,1$  kg/m<sup>2</sup>. 63 Probanden (57,3 %) wiesen einen BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> auf, bei 36 Probanden (32,7 %) lag der BMI zwischen 25 und 30 kg/m<sup>2</sup>. 10 Probanden (9,1 %) waren mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> übergewichtig, bei einem Probanden fehlte die Angabe.

56 Probanden (50,9 %) hatten nie geraucht, 32 Probanden (29,1 %) waren Exraucher. Nur 17 Probanden (15,5 %) rauchten zum Zeitpunkt der Studie, bei 5 Probanden (4,5 %) fehlte die Angabe. Eine ähnliche Verteilung ergab sich zum Alkoholkonsum. 56 Probanden (50,9 %) gaben an, keinen oder wenig Alkohol zu trinken. Bei 39 Probanden (35,5 %) wurde der Alkoholkonsum anhand der Angaben als *šmoderatō* eingestuft. 9 Probanden (8,2 %) gaben an, täglich Alkohol zu trinken. Bei 6 Probanden (5,5 %) fehlte die Angabe.

Als Nebenerkrankung wurde von 47 Probanden (42,7 %) ein arterieller Hypertonus angegeben, von 7 Probanden (6,4 %) eine KHK, von 3 Probanden (2,7 %) ein Diabetes mellitus, von 24 Probanden (21,8 %) eine Hyperlipidämie und von 4 Probanden (3,6 %) eine Osteoporose.

#### 5.1.2 Rheumatologische Befunde

Bei den 58 eingeschlossenen Patienten mit SSc wiesen 31 Patienten (53,4 %) eine diffuse systemische Sklerose auf, bei 11 Patienten (19,0 %) bestand eine limitierte systemische Sklerose. 2 Patienten (3,4 %) zeigten Overlap-Kollagenosen, bei 14 Patienten (24,1 %) wurde die Diagnose SSc nicht weiter differenziert (Abbildung 1).

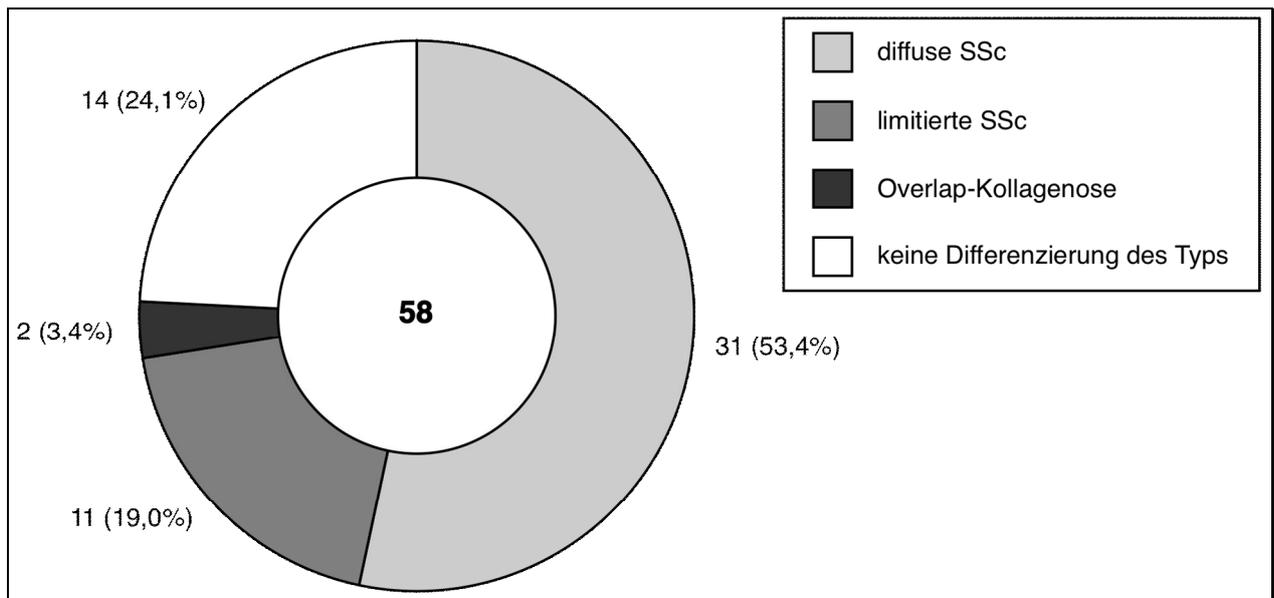


Abbildung 1: Klinischer Typ der Erkrankung

Die Krankheitsdauer konnte von 38 Patienten erhoben werden. Sie lag zwischen 0 und 24 Jahren, im Mittel bei  $6,1 \pm 5,3$  Jahren. Die größte Gruppe wies eine relativ kurze Dauer von bis zu 5 Jahren auf; die Interpretation dieser Variable ist allerdings dadurch limitiert, dass bei 20 Patienten die entsprechende Angabe nicht vorlag (Abbildung 2).

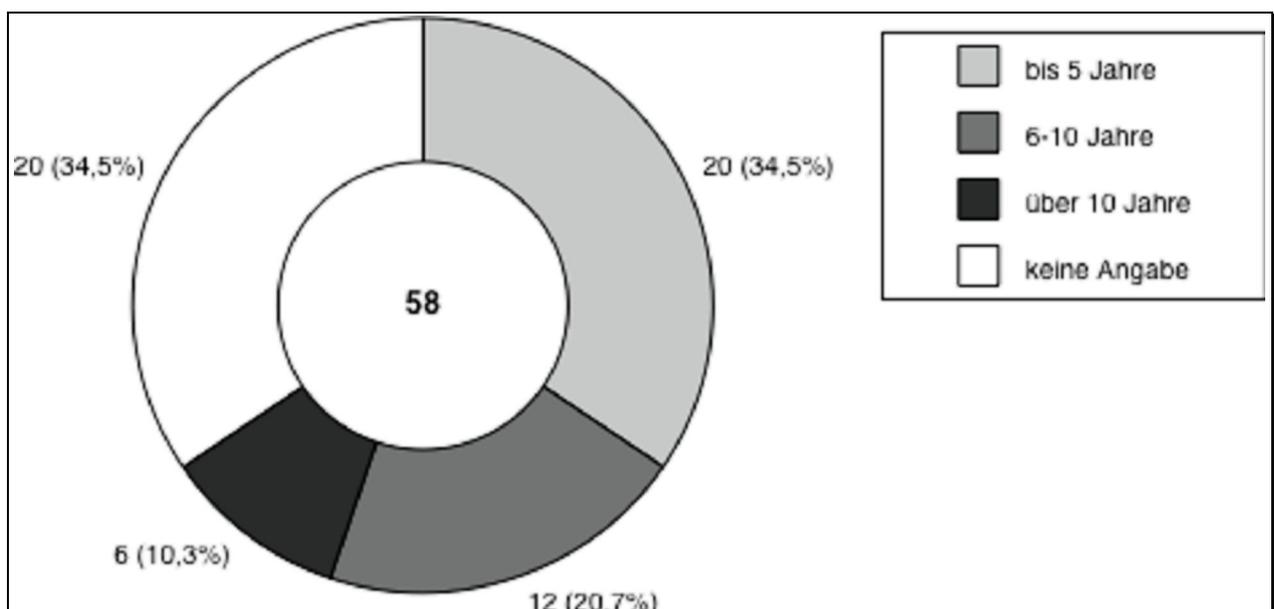


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Erkrankungsdauer bei den Patienten mit SSc

Bei 20 Patienten konnte die Bestimmung von ANA erhoben werden, davon waren 18 Patienten ANA-positiv (90,0 %). 24 Patienten gaben die Bestimmung von Sci70-Antikörper an, 15 Patienten waren Anti-Sci70-positiv (62,5 %).

17 Patienten (29,3) wiesen zum Zeitpunkt der Untersuchung akrale Ulzerationen auf. Es bestanden zwischen 1 und 5 Ulzerationen, im Mittel  $3,0 \pm 1,4$ . Der aktuelle modifizierte Rodnan-Skin-Score konnte bei 26 Patienten erhoben werden und lag zwischen 0 und 36, im Mittel bei  $12,9 \pm 9,9$ .

Die Häufigkeit des Befalls der verschiedenen Organe zum Zeitpunkt der Studie ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Organbefall (47 Patienten mit Angaben)

<b>Organbefall</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Lunge	37	78,7
Oesophagus	24	51,1
Gelenke	19	40,4
Sicca-Symptomatik	13	27,7
Pulmonale arterielle Hypertonie	11	23,4
Niere	6	12,8
Herz	5	10,6
Myositis	5	10,6
Große extrapulmonale Gefäße	3	6,4
Periphere Nerven	2	4,3
Dünndarm	1	2,1
Kolon	1	2,1

Eine weitere Erkrankung des Immunsystems bestand bei 13 Patienten (27,7 % der 47 Patienten mit Angaben), es handelte sich in 6 Fällen um eine Hashimoto-Thyreoiditis (davon ein Fall mit Vitiligo), in 3 Fällen um einen Morbus Basedow und in jeweils einem Fall um eine Sarkoidose, eine MGUS, einen Morbus Waldenström und um ein multiples Myelom.

Bei den 52 Patienten mit Angaben zur Medikation bestand bei 47 Patienten (90,4 %) eine aktuelle Medikation der Sklerodermie. Die Einzelheiten sind in Tabelle 4 aufgeführt. Es wurden

6 Patienten (11,5 %) mit einer der unten aufgeführten Medikamentengruppen, 15 Patienten (28,8 %) mit 2, 13 Patienten (25,0 %) mit 3, 12 Patienten (23,1 %) mit 4 und ein Patient (1,9 %) mit 5 der aufgeführten Medikamentengruppen therapiert. Die Einnahme von D-Penicillamin oder Imatinib wurde von keinem Patienten angegeben. Als Immunsuppressiva wurden in 5 Fällen Azathioprin, in je 3 Fällen Ciclosporin A bzw. Minocyclin, in je 2 Fällen Mycophenolsäure bzw. Hydroxychloroquin und in einem Fall Everolimus gegeben. Die Cortisongabe erfolgte in vielen Fällen im Rahmen der Nachbehandlung unmittelbar nach Cyclophosphamid- oder Methotrexat-Infusion.

Bei 3 Patienten (5,8 %) war bereits eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt worden.

Tabelle 4: Aktuelle Medikation (52 Patienten mit Angaben, Mehrfachnennungen möglich, Summe daher > 100 %)

Medikation	Anzahl	Prozent
Cortison	36	69,2
Cyclophosphamid	18	36,6
Bosentan <sup>4</sup>	11	21,2
Methotrexat	4	7,7
Iloprost <sup>5</sup>	16	30,8
Sonstige Vasodilatativa	27	51,9

Bei 32 Patienten war der gesamte bisherige Verlauf der Basistherapie dokumentiert. Die Einzelheiten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Frühere Basismedikation (32 eingeschlossene Patienten mit Angaben, Mehrfachnennungen möglich, Summe daher > 100 %)

Medikation	Anzahl	Prozent
Cortison	20	62,5
Cyclophosphamid	19	59,4
Methotrexat	11	34,4
Bosentan	9	28,1
Imatinib	3	9,4
D-Penicillamin	2	6,3

## 5.2 Univariater Vergleich von Patienten und Kontrollprobanden

<sup>4</sup> Substanz zur Behandlung der PAH, Handelsname Tracleer®

<sup>5</sup> Substanz zur Behandlung der fortgeschrittenen *Thrombangiitis obliterans*, Handelsname Ilomedin®

### 5.2.1 Basisdaten

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Basisdaten in der Patienten- und Kontrollgruppe (Tabelle 6). Der einzige signifikante Unterschied bestand bezüglich des BMI: Patienten wiesen einen um etwa 2,5 Punkte niedrigeren BMI auf als die Kontrollen.

Tabelle 6: Allgemeine Merkmale der Patienten mit Sklerodermie und der Kontrollprobanden (an 100 % fehlende: keine Angaben).

<b>Variable</b>	<b>Patienten (n=58)</b>	<b>Kontrollen (n=52)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (MW±SD)</b>	55,1 ± 12,9	52,1 ± 13,7	0,230
<b>Alter (Median)</b>	56,0	55,5	
<b>Geschlecht</b>			0,179
männlich	17 (29,3 %)	9 (17,3 %)	
weiblich	41 (70,7 %)	43 (82,7 %)	
<b>BMI (MW±SD)</b>	23,5±3,7	25,3±4,4	<b>0,027</b>
<b>BMI (Median)</b>	22,7	25,2	
<b>BMI Häufigkeiten</b>			<b>0,020</b>
<25	40 (69,0 %)	23 (44,2 %)	
25-30	14 (24,1 %)	22 (42,3 %)	
>30	3 (5,2 %)	7 (13,5 %)	
<b>Rauchverhalten</b>			0,117
Nie geraucht	25 (43,1 %)	31 (59,6 %)	
Ex-Raucher	21 (36,2 %)	11 (21,2 %)	
aktuell	7 (12,1 %)	10 (19,2 %)	
<b>Alkohol</b>			0,082
kein/wenig	33 (56,9 %)	23 (44,2 %)	
moderat	14 (24,1 %)	25 (48,1 %)	
täglich	5 (8,6 %)	4 (7,7 %)	
<b>Berufliche Bildung</b>			0,273

Variable	Patienten (n=58)	Kontrollen (n=52)	p-Wert
ungelernt	6 (10,3 %)	2 (3,8 %)	
Lehrberuf	27 (46,6 %)	26 (50,0 %)	
Akademiker	19 (32,8 %)	24 (46,2 %)	
<b>Hypertonie</b>	28 (48,3 %)	19 (36,5 %)	0,257
<b>KHK</b>	5 (8,6 %)	2 (3,8 %)	0,434
<b>Diabetes mellitus</b>	0 (0,0 %)	3 (5,8 %)	0,208
<b>Hyperlipidämie</b>	11 (19,0 %)	13 (25,0 %)	0,980
<b>Osteoporose</b>	3 (5,2 %)	1 (1,9 %)	0,620

### 5.2.2 Zahnärztliche Befunde

Bezüglich der Dental- und Parodontalbefunde ergaben sich deutliche Gruppenunterschiede dahingehend, dass der klinische Attachmentverlust (CAL) und der Plaqueindex (PI) bei den Patienten signifikant höher waren (Tabelle 7).

Tabelle 7: Dentale und parodontale Befunde der Patienten mit Sklerodermie und der Kontrollprobanden (an 100 % fehlende: keine Angaben) Es ist bei diskreten Variablen jeweils sowohl der p-Wert des  $\chi^2$ -Tests (oben) als auch des U-Tests (unten) angegeben.

Variable	Patienten (n=58)	Kontrollen (n=52)	p-Wert
<b>Klinischer Attachmentverlust (CAL) [mm]</b>			<b>0,0165</b>
m3	11 (19,0 %)	17 (32,7 %)	
> 3 m4	21 (36,2 %)	26 (50,0 %)	
> 4 m6	23 (39,7 %)	7 (13,5 %)	
> 6	3 (5,2 %)	2 (3,8 %)	
MW $\pm$ SD	4,01 $\pm$ 1,04	3,40 $\pm$ 0,89	<b>0,0014</b>
<b>Taschentiefe (mm)</b>			0,293
m3	32 (55,2 %)	21 (40,4 %)	
> 3 m4	23 (39,7 %)	28 (53,9 %)	
> 4 m5	3 (5,2 %)	3 (5,8 %)	
> 5	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
MW $\pm$ SD	2,99 $\pm$ 0,59	3,16 $\pm$ 0,58	0,131

Variable	Patienten (n=58)	Kontrollen (n=52)	p-Wert
<b>Fehlende Zähne</b>			0,196
Keine	6 (10,3 %)	13 (25,0 %)	
1 bis 6	28 (48,3 %)	20 (38,5 %)	
7 bis 12	14 (24,1 %)	9 (17,3 %)	
> 12	10 (17,2 %)	10 (19,2 %)	
MW±SD	6,90 ± 5,97	6,50 ± 7,10	0,75
<b>Plaque Index (PI)</b>			< 0,0001
< 0,3	8 (13,8 %)	19 (36,5 %)	
> 0,3 m0,6	11 (19,0 %)	21 (40,4 %)	
> 0,6 m0,9	10 (17,2 %)	7 (13,5 %)	
> 0,9	29 (50,0 %)	4 (7,7 %)	
MW±SD	1,19 ± 0,90	0,44 ± 0,28	< 0,0001
<b>Gingiva-Index (GI)</b>			0,0009
< 0,4	44 (75,9 %)	22 (42,3 %)	
> 0,4 m0,8	8 (13,8 %)	19 (36,5 %)	
> 0,8 m1,2	0 (0,0 %)	5 (9,6 %)	
> 1,2	6 (10,3 %)	5 (9,6 %)	
MW±SD	0,40 ± 0,67	0,57 ± 0,39	0,1164
<b>Bleeding on Probing (BOP)</b>	0,31 ± 0,25	0,41 ± 0,28	0,0617
<b>DMF/T</b>	17,66 ± 6,00	18,12 ± 6,85	0,710

Beschwerden am Kiefergelenk bei den Sklerodermiepatienten waren statistisch signifikant häufiger als bei den Kontrollprobanden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Kiefergelenkssymptome

Variable	Patienten (n=58)	Kontrollen (n=52)	p-Wert
<b>Störungen der Mundöffnung</b>	55 (94,8 %)		
<b>Kiefergelenksgeräusche</b>	10 (17,2 %)		
<b>Kiefergelenksschmerzen</b>	5 (8,6 %)		
<b>Therapie am Kiefergelenk erforderlich</b>	14 (24,1 %)		
<b>Kiefergelenkssymptome</b>	55 (94,8 %)	12 (23,1 %)	< 0,0001

Variable	Patienten (n=58)	Kontrollen (n=52)	p-Wert
<b>insgesamt</b>			

Es wurden alle erhobenen Kriterien in Bezug auf mögliche Zusammenhänge mit einer Parodontitis geprüft. Einziger signifikanter Risikofaktor für das Vorliegen einer Parodontitis war dabei die Gruppenzugehörigkeit mit einem (um etwa den Faktor 2) höheren Risiko der Patienten gegenüber den Kontrollen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Univariate Beziehungen der Merkmale von Patienten und Probanden zum Vorhandensein einer Parodontitis (Kriterium: CAL > 4 mm)

Variable	Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Gruppenzugehörigkeit</b>			
Kontrolle	1 (Referenz)		
Sklerodermie	1,97	1,27 . 3,07	<b>0,00268</b>
<b>Geschlecht</b>			
männlich	1 (Referenz)		
weiblich	0,66	0,42 . 1,04	0,077
<b>Alter (pro 1 Jahr)</b>	1,016	0,98 . 1,05	0,326
<b>Berufliche Bildung</b>			
ungelernt	1 (Referenz)		
Lehrberuf	0,34	0,07 . 1,80	0,203
Akademiker	0,26	0,05 . 1,37	0,109
<b>Rauchen</b>			
Nie geraucht	1 (Referenz)		
Ex-Raucher	1,34	0,83 . 2,14	0,219
aktuell	1,28	0,71 . 2,29	0,407
<b>Alkohol</b>			
kein/wenig	1 (Referenz)		
moderat	1,12	0,72 . 1,74	0,620
täglich	1,12	0,53 . 2,37	0,771
<b>BMI</b>			
<25	1 (Referenz)		
25-30	1,19	0,77 . 1,84	0,437

Variable	Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
>30	1,04	0,50 . 2,15	0,926

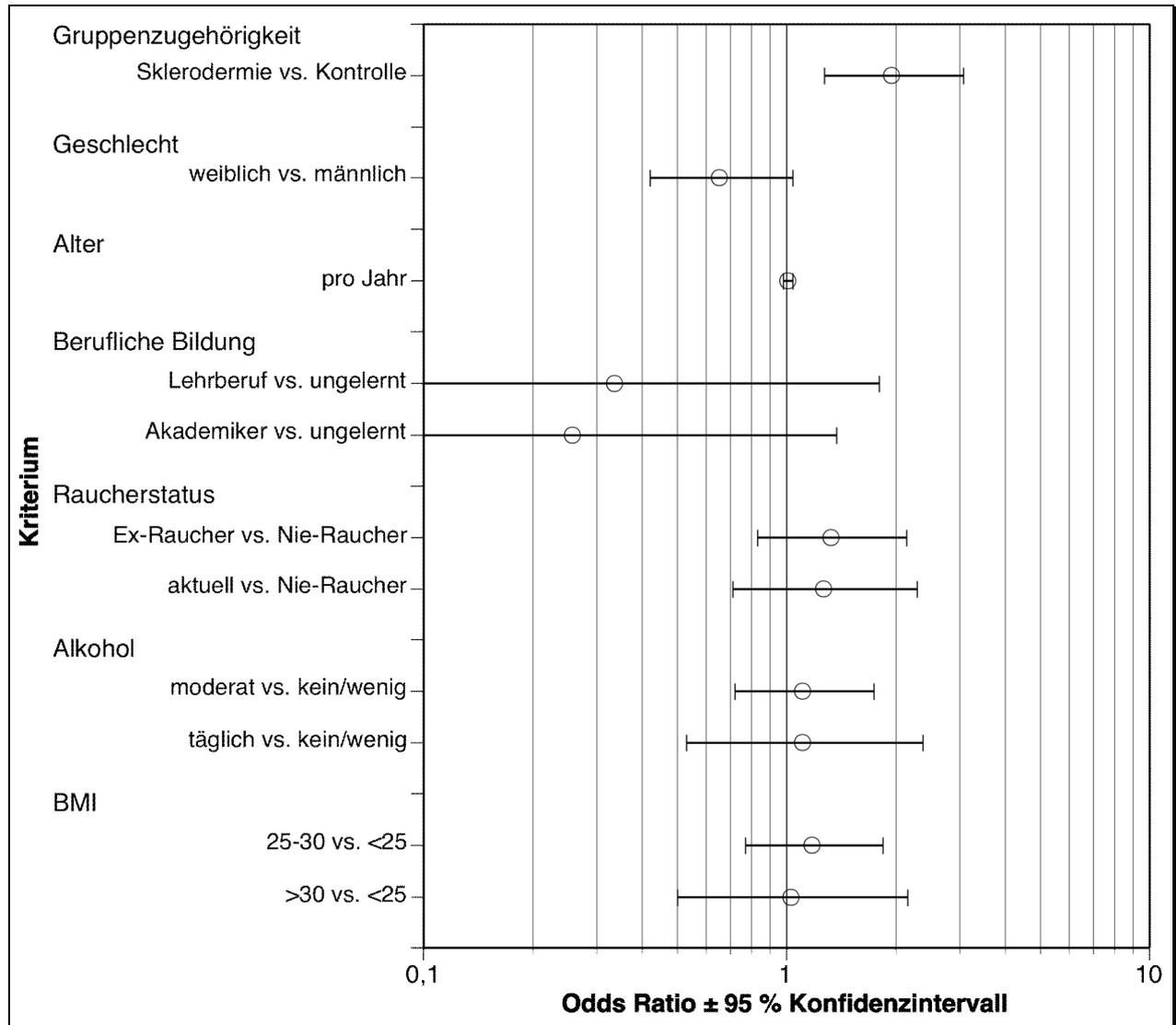


Abbildung 3: Forest-Plot zu den Daten aus Tabelle 9

### 5.3 Ergebnisse der logistischen Regression

Für die multifaktorielle logistische Regression wurde ein Modell mit folgenden unabhängigen Variablen gewählt (siehe auch [19]): Alter, Geschlecht, Nikotin, Alkohol, BMI und Patientenstatus (Sklerodermie / Kontrolle). Für den Parameter Berufsausbildung standen keine Einzeldaten zur Verfügung, dieser konnte deshalb nicht berücksichtigt werden. Zudem wurden in den Modellen 2 bis 4 zusätzlich PI und/oder GI als unabhängige Variablen berücksichtigt (wie in der Tabelle

angegeben). Die Modellbildung wurde in allen Fällen, analog zum Vorgehen in dem Artikel von Pischon et al. [19], als schrittweise logistische Regression durchgeführt, wobei die Einflussgrößen (CAL über 4 mm für die Sklerodermie-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen) sukzessive in das Modell aufgenommen wurden. Als Signifikanzgrenze für die Aufnahme und ggf. den Ausschluss eines Parameters wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,05$  gewählt. Damit verblieben im endgültigen Modell jeweils nur solche statistisch signifikanten Variablen, die einen Anteil an der Erklärungsleistung der Zielgröße aufwiesen. Die folgende Tabelle 10 zeigt die Resultate. Angegeben ist die Modellspezifikation (Berücksichtigung von PI / GI), die adjustierte Odds-Ratio (aOR) für den Einfluss der Sklerodermie auf die Zielgröße sowie das 95 %-Konfidenzintervall und der p-Wert. Zudem sind in der letzten Spalte die Parameter des durch die schrittweise Vorwärtsregression entstandenen endgültigen Regressionsmodells genannt.

Die in Tabelle 9 dargestellte Korrelation blieb statistisch signifikant auch nach **Adjustierung für PI** sowie **PI und GI**, das Risiko verminderte sich lediglich moderat und blieb in der gleichen Größenordnung (Tabelle 10).

Tabelle 10: aORs und  $\beta$ -Koeffizienten für die Assoziation der Sklerodermie mit der Parodontitis mit und ohne weitere Adjustierung für PI und GI

Modell	Adjustierung		aOR	95 %- Konfidenzintervall	p	weitere Parameter im fertigen Modell
	PI	GI				
1	nein	nein	2,31	1,40-3,83	0,0011	BMI
2	ja	nein	1,87	1,10-3,18	0,021	BMI, PI
3	nein	ja	2,34	1,42-3,88	0,0009	BMI, GI
4	ja	ja	2,16	1,21-3,87	0,0095	BMI, PI, GI

## 5.4 Subgruppenanalysen

Aufgrund der Ergebnisse wurde eine Subgruppenanalyse nach Geschlechtern getrennt durchgeführt. Variablen, bei denen nur wenige positive Angaben vorlagen, wurden in der Subgruppenanalyse nicht berücksichtigt.

## 5.4.1 Frauen

### 5.4.1.1 *Allgemeine Merkmale*

Unter den Frauen waren die Patientinnen signifikant älter als die Probandinnen der Kontrollgruppe. Außerdem bestand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Rauchverhaltens. Patientinnen rauchten seltener und waren häufiger Exraucher. Ein tendenzieller Unterschied ergab sich zudem bezüglich des arteriellen Hypertonus; dieser war bei den Patientinnen häufiger (Tabelle 11).

Tabelle 11: Allgemeine Merkmale der weiblichen Patienten mit Sklerodermie und der weiblichen Kontrollprobanden (an 100 % fehlende: keine Angaben)

<b>Variable</b>	<b>Patienten (n=41)</b>	<b>Kontrollen (n=43)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (MW±SD)</b>	58,8 ± 11,3	51,5 ± 14,3	<b>0,012</b>
<b>Alter (Median)</b>	59,0	55,5	
<b>BMI (MW±SD)</b>	23,6±4,1	24,9±4,4	0,162
<b>BMI (Median)</b>	22,7	24,4	
<b>BMI Häufigkeiten</b>			0,215
<25	28 (70,0 %)	22 (51,2 %)	
25-30	9 (22,5 %)	16 (37,2 %)	
>30	3 (7,5 %)	5 (11,6 %)	
<b>Rauchverhalten</b>			<b>0,013</b>
Nie geraucht	20 (55,6 %)	26 (60,5 %)	
Ex-Raucher	15 (41,7 %)	8 (18,6 %)	
aktuell	1 (2,8 %)	9 (20,9 %)	
<b>Alkohol</b>			0,166
kein/wenig	24 (68,6 %)	21 (48,8 %)	
moderat	9 (25,7 %)	20 (46,5 %)	
täglich	2 (5,7 %)	2 (4,7 %)	
<b>Hypertonie</b>	23 (57,5 %)	16 (37,2 %)	0,064
<b>Hyperlipidämie</b>	10 (25,4 %)	9 (20,9 %)	0,614

### 5.4.1.2 Dentale und parodontale Befunde

Bezüglich der Dental- und Parodontalbefunde ergaben sich bei den Frauen ähnlich wie bei der Gesamtgruppe deutliche Gruppenunterschiede dahingehend, dass der klinische Attachmentverlust (CAL) und der Plaqueindex (PI) bei den Patientinnen statistisch signifikant höher waren. Außerdem war bei SSc der BOP-Wert statistisch signifikant niedriger (Tabelle 12).

Tabelle 12: Dentale und parodontale Befunde der weiblichen Patienten mit Sklerodermie und der weiblichen Kontrollprobanden (an 100 % fehlende: keine Angaben)

Variable	Patienten (n=41)	Kontrollen (n=43)	p-Wert
<b>Klinischer Attachmentverlust (CAL) [mm]</b>			<b>0,027</b>
m3	9 (22,0 %)	15 (34,9 %)	
> 3 m4	15 (36,6 %)	22 (51,2 %)	
> 4 m6	15 (36,6 %)	4 (9,3 %)	
> 6	2 (4,9 %)	2 (4,7 %)	
MW±SD	3,96 ± 1,05	3,35 ± 0,93	<b>0,0058</b>
<b>Taschentiefe (mm)</b>			0,279
m3	24 (58,5 %)	19 (44,2 %)	
> 3 m4	15 (36,6 %)	23 (53,5 %)	
> 4 m5	2 (4,9 %)	1 (2,3 %)	
> 5	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
MW±SD	2,94 ± 0,61	3,08 ± 0,52	0,248
<b>Fehlende Zähne</b>			0,156
Keine	3 (7,3 %)	11 (25,6 %)	
1 bis 6	19 (46,3 %)	17 (39,5 %)	
7 bis 12	10 (24,4 %)	7 (16,3 %)	
> 12	9 (22,0 %)	8 (18,6 %)	
MW±SD	7,66 ± 6,22	6,23 ± 7,19	0,970
<b>Plaque Index (PI)</b>			<b>0,0002</b>
< 0,3	6 (14,6 %)	17 (39,5 %)	
> 0,3 m0,6	10 (24,4 %)	17 (39,5 %)	
> 0,6 m0,9	5 (12,2 %)	6 (14,0 %)	
> 0,9	20 (48,8 %)	3 (7,0 %)	
MW±SD	1,11 ± 0,90	0,43 ± 0,28	<b>&lt; 0,0001</b>

Variable	Patienten (n=41)	Kontrollen (n=43)	p-Wert
<b>Gingiva-Index (GI)</b>			<b>0,0009</b>
< 0,4	32 (78,1 %)	18 (41,9 %)	
> 0,4 m0,8	5 (12,2 %)	16 (37,2 %)	
> 0,8 m1,2	0 (0,0 %)	5 (11,6 %)	
> 1,2	4 (9,8 %)	4 (9,3 %)	
MW±SD	0,38 ± 0,63	0,56 ± 0,38	0,121
<b>Bleeding on Probing (BOP)</b>	0,29 ± 0,24	0,40 ± 0,29	<b>0,049</b>
<b>DMF/T</b>	18,22 ± 6,30	18,02 ± 7,07	0,894

## 5.4.2 Männer

### 5.4.2.1 Allgemeine Merkmale

Bei den Männern waren die Patienten statistisch signifikant leichter ( $23,3 \pm 2,9$  versus  $27,0 \pm 4,5$ ) als die Probanden der Kontrollgruppe (Tabelle 13).

Tabelle 13: Allgemeine Merkmale der männlichen Patienten mit Sklerodermie und der männlichen Kontrollprobanden (an 100 % fehlende: keine Angaben)

Variable	Patienten (n=17)	Kontrollen (n=9)	p-Wert
<b>Alter (MW±SD)</b>	46,4 ± 12,9	54,9 ± 10,5	0,103
<b>Alter (Median)</b>	47,0	57,0	
<b>BMI (MW±SD)</b>	23,3±2,9	27,0±4,5	<b>0,018</b>
<b>BMI (Median)</b>	23,5	26,4	
<b>BMI Häufigkeiten</b>			<b>0,0072</b>
<25	12 (70,6 %)	1 (11,1 %)	
25-30	5 (29,4 %)	6 (66,7 %)	
>30	0 (0,0 %)	2 (22,2 %)	
<b>Rauchverhalten</b>			0,312
Nie geraucht	5 (29,4 %)	5 (55,6 %)	
Ex-Raucher	6 (35,3 %)	3 (33,3 %)	

Variable	Patienten (n=17)	Kontrollen (n=9)	p-Wert
aktuell	6 (35,3 %)	1 (11,1 %)	
<b>Alkohol</b>			0,298
kein/wenig	9 (52,9 %)	2 (22,2 %)	
moderat	5 (29,4 %)	5 (55,6 %)	
täglich	3 (17,7 %)	2 (22,2 %)	
<b>Hypertonie</b>	5 (29,4 %)	3 (33,3 %)	0,837
<b>Hyperlipidemie</b>	3 (17,7 %)	2 (22,2 %)	0,778

#### 5.4.2.2 Dentale und parodontale Befunde

Bezüglich der Dental- und Parodontalbefunde war bei den Männern für den Plaqueindex ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar ( $1,38 \pm 0,91$  versus  $0,5 \pm 0,31$ ), der PI war bei den Patienten höher (Tabelle 14).

Tabelle 14: Dentale und parodontale Befunde der männlichen Patienten mit Sklerodermie und der männlichen Kontrollprobanden (an 100 % fehlende: keine Angaben)

Variable	Patienten (n=17)	Kontrollen (n=9)	p-Wert
<b>Klinischer Attachmentverlust (CAL) [mm]</b>			0,720
m3	2 (11,8 %)	2 (22,2 %)	
> 3 m4	6 (35,3 %)	4 (44,4 %)	
> 4 m6	8 (47,1 %)	3 (33,3 %)	
> 6	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)	
MW $\pm$ SD	4,12 $\pm$ 1,04	3,66 $\pm$ 0,64	0,237
<b>Taschentiefe (mm)</b>			0,303
m3	8 (47,1 %)	2 (22,2 %)	
> 3 m4	8 (47,1 %)	5 (55,6 %)	
> 4 m5	1 (5,9 %)	2 (22,2 %)	
> 5	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	

Variable	Patienten (n=17)	Kontrollen (n=9)	p-Wert
MW±SD	3,10 ± 0,55	3,57 ± 0,69	0,072
<b>Fehlende Zähne</b>			0,589
Keine	3 (17,7 %)	2 (22,2 %)	
1 bis 6	9 (52,9 %)	3 (33,3 %)	
7 bis 12	4 (23,5 %)	2 (22,2 %)	
> 12	1 (5,9 %)	2 (22,2 %)	
MW±SD	5,06 ± 5,01	7,78 ± 6,91	0,259
<b>Plaque Index (PI)</b>			<b>0,033</b>
< 0,3	2 (11,8 %)	2 (25,0 %)	
> 0,3 m0,6	1 (5,9 %)	4 (50,0 %)	
> 0,6 m0,9	5 (29,4 %)	1 (12,5 %)	
> 0,9	9 (52,9 %)	1 (12,5 %)	
MW±SD	1,38 ± 0,91	0,50 ± 0,31	<b>0,015</b>
<b>Gingiva-Index (GI)</b>			0,534
< 0,4	12 (70,6 %)	4 (50,0 %)	
> 0,4 m0,8	3 (17,7 %)	3 (37,5 %)	
> 0,8 m1,2	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
> 1,2	2 (11,8 %)	1 (12,5 %)	
MW±SD	0,46 ± 0,77	0,61 ± 0,47	0,606
<b>Bleeding on Probing (BOP)</b>	0,38 ± 0,27	0,44 ± 0,28	0,574
<b>DMF/T</b>	16,29 ± 5,11	18,56 ± 6,91	0,259

## 5.5 Zusammenhänge innerhalb der Gruppe der Patienten mit Sklerodermie

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang der dentalen bzw. parodontalen Befunde mit der Erkrankungsdauer (Tabelle 15).

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen dentalen bzw. parodontalen Befunden und der Erkrankungsdauer

Variable	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Klinischer Attachmentverlust (CAL) [mm]	-0,077	0,742
Taschentiefe (mm)	-0,257	0,262
Fehlende Zähne	-0,255	0,264
Plaque Index (PI)	-0,215	0,350
Gingiva-Index (GI)	0,294	0,196
Bleeding on Probing (BOP)	0,171	0,458
DMF/T	-0,013	0,955

Patienten mit diffuser systemischer Sklerose unterschieden sich hinsichtlich der dentalen und parodontalen Befunde insgesamt statistisch nicht signifikant von Patienten mit limitierter systemischer Sklerose; Ausnahme war der PI, der bei Patienten mit limitierter SSc deutlich, aber (mit  $p=0,05$ ) ganz knapp nicht signifikant niedriger war (Tabelle 16).

Tabelle 16: Dentale und parodontale Befunde bei Patienten mit diffuser oder limitierter systemischer Sklerose (MW  $\pm$  SD)

Variable	Diffuse systemische Sklerose (n=31)	Limitierte systemische Sklerose (n=11)	p-Wert
Klinischer Attachmentverlust (CAL) [mm]	4,24 $\pm$ 0,96	3,58 $\pm$ 1,19	0,075
Taschentiefe (mm)	3,10 $\pm$ 0,60	2,77 $\pm$ 0,58	0,121
Fehlende Zähne	7,13 $\pm$ 6,40	5,64 $\pm$ 4,86	0,486
Plaque Index (PI)	1,45 $\pm$ 0,85	0,81 $\pm$ 1,02	0,050
Gingiva-Index (GI)	0,51 $\pm$ 0,80	0,15 $\pm$ 0,14	0,146
Bleeding on Probing (BOP)	0,38 $\pm$ 0,24	0,24 $\pm$ 0,29	0,122
DMF/T	16,03 $\pm$ 6,31	18,27 $\pm$ 5,42	0,301

Signifikante Unterschiede in den dentalen bzw. parodontalen Befunden ergaben sich für die ANA-positiven und ónegativen sowie für die Anti-SCL 70-positiven und ónegativen Patienten mit Sklerodermie nicht.

Bei den verschiedenen befallenen Organen ergaben sich für den Befall von Lunge, Niere, Akren, Herz, großen extrapulmonalen Gefáßen sowie für das Vorliegen von weiteren Erkrankungen des Immunsystems keine Zusammenhänge mit den dentalen und parodontalen Befunden.

Patienten mit Gelenkbefall zeigten einen signifikant niedrigeren BOP, einen höheren DMF/T und eine höhere Anzahl fehlender Zähne (Tabelle 17).

Tabelle 17: Dentale und parodontale Befunde bei Patienten mit und ohne Gelenkbefall

Variable	Ohne Gelenkbefall (n=28)	Mit Gelenkbefall (n=19)	p-Wert
Klinischer Attachmentverlust (CAL) [mm]	3,91 ± 1,11	4,18 ± 0,91	0,387
Taschentiefe (mm)	2,91 ± 0,61	3,17 ± 0,61	0,149
Fehlende Zähne	4,71 ± 4,04	9,37 ± 7,32	<b>0,007</b>
Plaque Index (PI)	1,34 ± 1,06	1,12 ± 0,75	0,433
Gingiva-Index (GI)	0,45 ± 0,68	0,39 ± 0,78	0,785
Bleeding on Probing (BOP)	0,39 ± 0,28	0,22 ± 0,18	<b>0,027</b>
DMF/T	15,57 ± 6,32	19,21 ± 4,97	<b>0,041</b>

Patienten mit Oesophagusbefall hatten eine signifikant niedrigere Taschentiefe und einen niedrigeren klinischen Attachmentverlust (Tabelle 18).

Tabelle 18: Dentale und parodontale Befunde bei Patienten mit und ohne Oesophagusbefall

Variable	Ohne Oesophagusbefall (n=23)	Mit Oesophagusbefall (n=24)	p-Wert
Klinischer Attachmentverlust (CAL) [mm]	4,39 ± 1,12	3,66 ± 0,81	<b>0,015</b>
Taschentiefe (mm)	3,23 ± 0,65	2,81 ± 0,52	<b>0,017</b>
Fehlende Zähne	6,00 ± 5,33	7,17 ± 6,62	0,510
Plaque Index (PI)	1,26 ± 0,89	1,24 ± 1,01	0,935

Variable	Ohne Oesophagusbefall (n=23)	Mit Oesophagusbefall (n=24)	p-Wert
Gingiva-Index (GI)	0,50 ± 0,74	0,35 ± 0,70	0,476
Bleeding on Probing (BOP)	0,34 ± 0,26	0,30 ± 0,26	0,539
DMF/T	17,43 ± 6,62	16,67 ± 5,53	0,667

Patienten mit Sicca-Syndrom zeigten einen signifikant niedrigeren PI, aber tendenziell eine höhere Zahl fehlender Zähne (Tabelle 19).

Tabelle 19: Dentale und parodontale Befunde bei Patienten mit und ohne Sicca-Syndrom

Variable	Ohne Sicca-Syndrom (n=33)	Mit Sicca-Syndrom (n=13)	p-Wert
Klinischer Attachmentverlust (CAL) [mm]	3,97 ± 0,96	4,22 ± 1,21	0,459
Taschentiefe (mm)	2,99 ± 0,66	3,12 ± 0,51	0,503
Fehlende Zähne	5,76 ± 5,77	9,23 ± 5,97	0,075
Plaque Index (PI)	1,37 ± 0,99	0,78 ± 0,47	<b>0,046</b>
Gingiva-Index (GI)	0,54 ± 0,82	0,17 ± 0,12	0,117
Bleeding on Probing (BOP)	0,32 ± 0,26	0,33 ± 0,26	0,974
DMF/T	16,70 ± 6,14	18,46 ± 5,70	0,376

Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie zeigten eine signifikant niedrigere Taschentiefe sowie tendenziell einen niedrigeren GI (Tabelle 20).

Tabelle 20: Dentale und parodontale Befunde bei Patienten mit und ohne pulmonal-arterielle Hypertonie

Variable	Ohne pulmonal-arterielle Hypertonie (n=39)	Mit pulmonal-arterieller Hypertonie (n=11)	p-Wert
Klinischer Attachmentverlust (CAL) [mm]	4,02 ± 0,96	3,76 ± 1,26	0,457
Taschentiefe (mm)	3,08 ± 0,58	2,68 ± 0,63	<b>0,049</b>
Fehlende Zähne	6,87 ± 5,63	7,00 ± 7,27	0,950

Variable	Ohne pulmonal-arterielle Hypertonie (n=39)	Mit pulmonal-arterieller Hypertonie (n=11)	p-Wert
Plaque Index (PI)	1,21 ± 0,87	1,05 ± 0,99	0,624
Gingiva-Index (GI)	0,53 ± 0,78	0,11 ± 0,12	0,088
Bleeding on Probing (BOP)	0,34 ± 0,26	0,20 ± 0,17	0,104
DMF/T	18,28 ± 6,10	15,36 ± 5,73	0,162

## 5.6 Kasuistische Betrachtungen

### 5.6.1 Patient 1, männlich, 45 Jahre

Die erste Bildserie (Abbildung 4 bis Abbildung 6) zeigt Befunde bei einem 45-jährigen Mann, bei dem die Diagnose der SSc 14 Monate vor dem Zeitpunkt der jetzigen Konsultation gestellt worden war, der aber schon mindestens ein Jahr länger Beschwerden im Sinne eines Raynaud-Phänomens gehabt hatte, die retrospektiv der Erkrankung zugeordnet wurden. Im Verlauf der rasch progredienten Erkrankung waren bereits mehrere Plasmapheresen und eine Stammzelltransplantation sowie mehrere Kurse einer Endoxan-Chemotherapie durchgeführt worden. An den Fingern fanden sich bei der Untersuchung deutliche Zeichen einer Minderdurchblutung und Hypoxigenisation (Blässe, Zyanose [Abbildung 4]).

Infolge der erheblich eingeschränkten Mundöffnung (Abbildung 5) ließen sich keine intraoralen und nur sehr begrenzt extraorale Aufnahmen vom dentalen und parodontalen Status anfertigen.



Abbildung 4: Patient 1, Aufnahme der Hände, s. deutliche Blässe und Zyanose der Fingermittel- und -endglieder



Abbildung 5: Patient 1 in maximaler aktiver Mundöffnung (mit Sauerstoff-Nasensonde), s. erheblich eingeschränkte aktive Mundöffnung

Dennoch ließ sich die Parodontitis auch bei der begrenzten Mundöffnung eindeutig dokumentieren: Es fanden sich Zahnverluste, Blutungen, Gingivarezessionen und Konkremete an den Front- und Seitenzähnen (Abbildung 6).



Abbildung 6: Patient 1, Parodontalstatus, s. deutliche Zeichen der Parodontitis, Gingivarezessionen und Zahnverluste am Unterkiefer

### 5.6.2 Patient 2, männlich, 37 Jahre

Der zweite Patient, dessen Befunde in Abbildung 7 und Abbildung 8 dokumentiert sind, zeigte an den Akren (Finger und Nasenspitze) ausgeprägte Ulzerationen. Die Mundöffnung war ebenfalls stark eingeschränkt, und die Frontalaufnahme des Gesichts ließ deshalb Zeichen der Parodontitis nur in Form der deutlich denudierten Zahnhälsen der Unterkiefer-Frontzähne erkennen.



Abbildung 7: Patient 2, Aufnahme der Hände, s. Ulzera an den Streckseiten der Fingergrund- und -mittelgelenke



Abbildung 8: Patient 2 in maximaler aktiver Mundöffnung, s. Ulcus an der Nasenspitze und denudierte Zahnhälsen im anterioren Unterkiefer

## 6 Diskussion

### 6.1 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Untersuchung ist eine erhöhte Prävalenz der Parodontitis bei Patienten mit SSc im Vergleich mit systemisch gesunden Kontrollprobanden zu verzeichnen. Bei den Patienten mit SSc war in der vorliegenden Untersuchung der klinische Attachmentverlust signifikant höher. Im Gegensatz zum *Parodontalstatus* fand sich bezüglich des *Zahnstatus* dagegen kein signifikanter Unterschied; allerdings war der Anteil von Patienten ohne Zahnverlust mit 25,0 vs. 10,3 % in der Kontrollgruppe etwas höher und der Anteil von Patienten mit mehr als 6 fehlenden Zähnen entsprechend niedriger (36,5 vs. 41,3 %), was trotz der fehlenden statistischen Signifikanz mit einem kausalen Einfluss des Attachmentverlustes auf den Zahnverlust in Einklang zu bringen ist.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung stehen dabei eher im Widerspruch zu bisher publizierten Daten und sind damit besonders wichtig; sie beruhen zudem auf dem bisher umfangreichsten in einschlägigen Studien untersuchten Patientenkollektiv. Leung et al. [32] fanden in ihrer *šmatched pairs*-Analyse an 36 chinesischen Patienten mit SSc ebenfalls Zeichen einer Parodontitis, allerdings gerade in umgekehrter Konstellation: Hier fand sich kein signifikanter Unterschied im Plaque-Index und dem Attachmentlevel, aber eine signifikant gesteigerte Blutungsneigung und Taschentiefe bei Patienten mit SSc. Möglicherweise ist die Erklärung für diese Diskrepanzen darin zu sehen, dass die SSc in dieser Stichprobe insgesamt milder war: So wurden stationär behandelte Patienten von der Untersuchung ausgeschlossen, und eine diffuse SSc lag in der vorliegenden Studie bei der deutlichen Mehrheit nur bei 30,6 % der Patienten vor. Die spätere Untersuchung der gleichen Gruppe [155] ist nicht vergleichbar, da mit dem CPI gearbeitet wird; es ist aber anzunehmen, dass die 36 Patienten der ersten Arbeit Teil der hier untersuchten Stichprobe von 42 Patienten sind, so dass gravierende Unterschiede nicht bestehen dürften.

Auch in der *šmatched pairs*-Untersuchung von Wood und Lee [34] an 30 Patientinnen fand sich die beschriebene Konstellation von signifikant erhöhter Blutungsneigung und Taschentiefe ohne Unterschiede im Plaque-Index; hier wurde der Attachmentverlust allerdings leider nicht gemessen, so dass ein direkter Vergleich mit den eigenen Ergebnissen nicht möglich ist.

Andere publizierte Untersuchungen [33, 35] sind wegen abweichender diagnostischer Methoden ebenfalls in ihren Ergebnissen nicht mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichbar.

Generell sind für einen Attachmentverlust bei Patienten mit SSc drei Ursachenkomplexe zu diskutieren:

1. Störungen des Kollagen- bzw. Knochenstoffwechsels: Die ausgeprägte Quervernetzung des Kollagens, die maßgeblich durch Lsyaloxylase mediert wird [179], führt zu einem gestörten Gewebsremodeling und kann die immunologische Reaktion auf Entzündungsreize beeinträchtigen. Sie ist in die Pathogenese der SSc an zentraler Stelle involviert [180], und in der Tat wurde in befallener Haut von Patienten mit SSc eine verstärkte Expression der Lsyaloxylase beschrieben [181].
2. Störung der Mikrozirkulation: Durch Kollageneinlagerung wird bei der SSc die Basalmembran des Gefäßendothels fibrotisch verdickt, was in befallenen Arealen zu einer chronischen Minderperfusion mit Ischämie und reduzierter Bereitstellung humoraler und zellulärer Immunfaktoren führt [87, 91, 92, 182].
3. Immunologische Gründe: Bei SSc wurden deutliche Alterationen der Funktion von Mediatorsubstanzen (z. B. Interleukine, TGF- $\beta$  und PDGF) beschrieben [89, 101, 183, 184], die sämtlich in die Destruktions- und Reparationsvorgänge bei der Parodontitis involviert sind [22, 59, 185-190].

Bemerkenswert ist in der vorliegenden Untersuchung die Befundkonstellation eines erhöhten klinischen Attachmentverlustes mit gesteigerter Plaqueakkumulation einerseits und keiner signifikanten Erhöhung von GI und BOP als Ausdruck akuter Entzündung andererseits, die im Gegensatz etwa zur Studie von Leung et al. [32] steht. Die reduzierte Mundöffnung zählt zu den etablierten Zeichen der SSc und wurde bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung auch bei fast allen (55 von 58, 94,8 %) Patienten klinisch verifiziert; sie führt unweigerlich zu einer Einschränkung der Mundhygiene. Entsprechend zeigte sich in der vorliegenden Studie ein signifikant erhöhter PI, der zu einem gesteigerten Entzündungsreiz und Abbau von parodontalem Gewebe führt, was sich in dem erhöhten Attachmentverlust zeigt. Akute Entzündungszeichen wie Blutung auf Sondierung und ein erhöhter GI bleiben allerdings aus. Es ist daher davon auszugehen, dass die Wirtsreaktion auf die bakterielle Plaque beeinträchtigt ist; dies kann zum einen morphologische Ursachen haben: Bei der SSc liegt ein faserreiches narbenartiges Gewebe mit reduzierter Vaskularisierung (chronische Ischämie) vor, und in der Literatur wurden auch Mikrozirkulationsstörungen im marginalen Parodont bei SSc-Patienten nachgewiesen [116].

Nach der vorliegenden Literatur scheinen allerdings lokale Faktoren, d. h. vor allem Störungen der Mikroperfusion, von Bedeutung zu sein: Während die Heilungsprobleme von SSc-assoziierten Ulzera häufig sind und Lebensqualität und sogar Überlebenszeit der Patienten limitieren können [191], finden sich nach elektiven chirurgischen Eingriffen mit Inzision in nicht betroffenen Hautarealen keine Hinweise auf häufigere Wundheilungsstörungen [192]. Dies deutet darauf hin, dass ó ähnlich wie bei Rauchern ó die Parodontopathie der Patienten mit SSc bei relativ spärlichen Entzündungszeichen durch schwere Attachmentverluste, die als Ausdruck der Störung lokaler Reparationsvorgänge aufzufassen sind, gekennzeichnet ist. Offensichtlich ist bei der

SSc das Remodeling der extrazellulären Matrix ó und damit auch die Gewebsreaktion auf Entzündungsreize ó gestört, und es kommt zu einer Akkumulation von Matrixproteinen; an welcher Stelle der Signaltransduktion, über die TGF- $\beta$  die fibrotische Reaktion initiiert, diese Störung lokalisiert ist und welche Rolle profibrotische Eiweiße wie Endothelin-1 (ET-1) und der Connective Tissue Growth Factor (CTGF) sowie zelluläre Elemente wie die Myofibroblasten dabei spielen, ist derzeit noch unklar [101, 106, 193, 194].

Die Befundkonstellation, die in der vorliegenden Studie an Patienten mit SSc gefunden wurde, dürfte am ehesten so zu erklären sein, dass die unbestreitbar vorhandenen Behinderungen der Mundhygienefähigkeit durch eingeschränkte Mundöffnung bei Patienten mit SSc zu einer Plaqueakkumulation führen. Der resultierende Entzündungsreiz ist bei diesen Patienten ebenfalls vorhanden, führt aber aufgrund lokaler Faktoren (vorbestehende fibrotische Veränderungen mit Rarefizierung der Mikrogefäße und/oder pathologisch [ent-]regulierte Reparationsvorgänge nach Mikroläsionen des Gewebes) *nicht* zu den klassischen Zeichen einer chronischen Parodontitis (wie Taschenbildung und Blutungsneigung). Damit tritt eine charakteristische Konstellation klinischer Parodontitiszeichen bei Patienten mit SSc auf: Ausgeprägter Attachmentverlust mit weniger ausgeprägter akuter Entzündung.

Im Zusammenhang mit der in der Literatur beschriebenen weitgehend normalen Wundheilung nach elektiven chirurgischen Eingriffen in nicht fibrotisch veränderten Gewebsarealen [192] sprechen unsere Ergebnisse primär für eine lokale und eher nicht für eine systemische Beeinträchtigung der Gewebsreaktion auf den entzündlichen Stimulus der Plaque. Am wahrscheinlichsten ist der schlechtere Parodontalstatus der SSc-Patienten dabei Ausdruck mikrovaskulärer Pathologien, die das Entstehen der Parodontitis begünstigen. Mikrovaskuläre und Perfusionsstörungen gehören zu den Kardinalkriterien der SSC [87-89], und eine Beteiligung dieser Störungen an der Entstehung der SSc-assoziierten Parodontitis ist zumindest wahrscheinlich [116, 117]. Scardina et al. [116] demonstrierten in diesem Zusammenhang kapillaroskopisch eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation des marginalen Parodonts, die für eine höhere Prävalenz der Parodontitis bei Patienten mit SSc verantwortlich sein könnte. Ein nachteiliger Einfluss von Systemerkrankungen, die mit einer Beeinträchtigung der Sauerstoff- und/oder Substratversorgung des Zahnhalteapparates einhergehen, auf die parodontalen Hart- und Weichgewebe ist in der Literatur beschrieben worden [195].

Die Xerostomie und die typischerweise eingeschränkte Mundöffnung scheinen nicht ursächlich mit der Parodontitis assoziiert zu sein. Es findet sich zwar bei den SSc-Patienten ein höherer Plaque-Index als Ausdruck der schlechteren Pflegefähigkeit, dieser ist aber statistisch nicht mit der Schwere des Attachmentverlustes assoziiert.

Auch die Verbreiterung des bindegewebigen Zahnhalteapparats, die bei Patienten mit SSc bei gezielter Radiographie sehr häufig zu beobachten ist, ist als pathogenetisches Bindeglied zwischen

einer SSc und einer sich konsekutiv entwickelnden Parodontitis letztlich nicht überzeugend, da sie in der Regel nicht mit einer klinischen Mobilität der Zähne einhergeht [163].

Wie auch bei anderen fibrosierenden Systemerkrankungen sind in die Pathogenese zwar inflammatorische Mediatorsubstanzen und Wirtsreaktionen involviert; eine rein entzündliche Pathogenese dieser Erkrankungen ist aber bereits deshalb unwahrscheinlich, da auch eine konsequente Immunsuppression ihre Progression typischerweise lediglich verzögert. Während bei der SSc [139] und z. B. auch der idiopathischen retroperitonealen Fibrose [196] eine ó allerdings nur begrenzte ó Wirksamkeit immunsuppressiver Behandlungsstrategien gegeben ist, sind diese bei der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) praktisch völlig unwirksam [197-199]

Der fehlende Zusammenhang mit akut-entzündlichen Zeichen der Parodontitis erklärt, warum in früheren Untersuchungen, in denen die Parodontitis lediglich aufgrund dieser Parameter beurteilt wurde, ein Zusammenhang zwischen SSc und Parodontitis häufig abgelehnt wurde [35, 163]. Während das Auftreten einer Verbreiterung der keratinisierten Gingiva bei Patienten mit SSc annähernd gesetzmäßig zu sein scheint, ist das Auftreten parodontaler Taschen und einer gingivalen Blutungsneigung nicht gehäuft zu finden [32].

Auch eine Beteiligung der Parodontitis an der *Entstehung* der SSc ist aber keineswegs auszuschließen. Die genetische Prädisposition [90] ist eine wesentliche Komponente, erklärt allerdings nicht das Auftreten der SSc, sondern erworbene oder extrinsische Ursachen stellen bedeutende Kofaktoren dar [86].

Fibrosierende Systemerkrankungen weisen als gemeinsames Kennzeichen eine Entregulierung von Reparationsvorgängen des Körpers auf, die als Reaktion auf Verletzungen oder Entzündungen aufzufassen sind; die an und für sich physiologischen Prozesse der Wundheilung mit Narbenbildung sind šüberschießendō, d. h. finden ohne adäquaten Stimulus und ohne physiologische Limitierung statt. Allerdings sind für keine der Erkrankungen, für die solche Zusammenhänge bislang postuliert worden sind, die exakten zugrunde liegenden Mechanismen bislang aufgeklärt worden.

Relativ gründlich untersucht wurde die Schlüsselrolle entregulierter Reparationsvorgänge für die Pathogenese der idiopathischen Lungenfibrose: Diese ist nach heutiger Auffassung als pathologische Reaktion auf Läsionen des Alveolarendothels anzusehen, die sich durch eine überschießende und chronifizierende šNarbenbildungō im Sinne einer interstitiellen Deposition extrazellulärer Matrixproteine auszeichnet. Die Organisation dieser Depots resultiert schließlich in der manifesten Fibrose mit Gasaustauschstörungen und Bildung von Traktionsatelektasen [200-202]. Andere Organe, in denen entregulierte Reparationsvorgänge eine pathogenetische Rolle bei der Entstehung von Fibrosen spielen, sind Leber und Niere [203, 204]. Für die Haut wurde eine Beteiligung solcher Entgleisungen der physiologischen Heilungsvorgänge nicht nur für an sich harmlose, äs-

thetische problematische Narbenbildung, sondern auch für Keloide, hypertrophe Narbenbildung mit Kontrakturen und auch für die systemische Sklerose festgestellt [205].

Interessant ist auch die von Kristinsson et al. [206] beschriebene Tatsache, dass sowohl bei Patienten mit einer SSc in der Eigen- wie auch einer Parodontitis in der Familienanamnese eine Häufung des M. Waldenström (lymphoplasmazytische Makroglobulinämie) gefunden wurde. Die Analyse beruht auf 2470 Patienten und 9698 Kontrollen; allerdings gibt es derzeit ö abgesehen von der Vermutung einer šgemeinsamen genetischen Suszeptibilitätö ö keine plausiblen Theorien über das pathogenetische Bindeglied.

Bis auf einen signifikanten Unterschied beim BMI, der in der Patientengruppe niedriger war als bei den Kontrollen, konnten keine Unterschiede bezüglich der etablierten Risikofaktoren einer Parodontitis verzeichnet werden.

Die Assoziation der SSc mit einer Parodontitis wurde zusätzlich auf mögliche Zusammenhänge mit klinischen Aspekten der Erkrankung untersucht. Dabei unterschieden sich Patienten mit diffuser bzw. limitierter SSc bezüglich der dentalen und parodontalen Befunde zwar nicht signifikant, es gab aber einen konsistenten nicht signifikanten Trend dahingehend, dass die Befunde bei diffuser SSc etwas ungünstiger waren.

Das Muster des Organbefalls und die Behandlung zeigten keine verwertbaren Zusammenhänge mit den intraoralen Befunden: Es gab zwar sporadische Unterschiede (größere Zahl fehlender Zähne bei Gelenkbefall, niedrigerer CAL und Taschentiefe bei Oesophagusbefall, niedrigerer PI bei Sicca-Syndrom, niedrigere Taschentiefe bei PAH), die aber angesichts der Vielzahl statistischer Tests als zufällig anzusehen sind.

Die Subgruppenanalyse ergab keine verwertbaren Auffälligkeiten. Der CAL war zwar bei den Männern in der SSc-Gruppe nicht signifikant ausgeprägter als bei den Kontrollen; dies ist aber in Anbetracht des quantitativ nur geringfügig weniger deutlichen Unterschiedes am ehesten der geringeren Zahl männlicher Patienten zuzuschreiben. Bezüglich der gruppenbezogenen Differenzen des PI unterschieden sich Männer und Frauen nicht.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die SSc mit einem erhöhten Attachmentverlust einhergeht; die erste einleitend formulierte Frage (siehe Seite 26) lässt sich somit zumindest für das eigene Patientengut deutlich bestätigen. Die zweite und die dritte einleitend gestellte Frage sind dagegen, abgesehen von einem nicht signifikanten Trend zu ungünstigeren parodontalen Befunden bei Patienten mit diffuser SSc, eher zu verneinen.

Bezüglich der Basisdaten und damit der Vergleichbarkeit der eigenen Ergebnisse mit der einschlägigen Literatur sind insgesamt eher unbedeutende Unterschiede festzustellen [27, 74-76, 111]:

- Das Verhältnis von Frauen zu Männern lag bei ca. 2,5:1 (Literatur 4-14:1).
- Das Erkrankungsalter ist nicht direkt ermittelt worden, aber aus der Differenz von aktuellem Alter und Erkrankungsdauer ergibt sich in etwa die Mitte der 5. Lebensdekade (Literatur 3.-5. Dekade).
- Auch rheumatologische Befunde, Befallsmuster und Therapie entsprechen denen in vorliegenden Quellen.

Somit kann die Studie für Patienten mit SSc als repräsentativ gelten, und auch im Vergleich mit der Literatur ergeben sich eher geringfügige Unterschiede.

Die Parodontitis ist mit verschiedenen Systemerkrankungen, insbesondere Diabetes mellitus und Arteriosklerose, assoziiert [43, 175-178, 207]. Studien zeigen eine Assoziation der Parodontitis mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises [17-20, 23, 25]. Auch die vorliegenden Untersuchungen an Patienten mit SSc ergaben Hinweise in dieser Richtung [z. B. 155, 156], die allerdings bis dato noch nicht konklusiv waren; daher wurden entsprechende Zusammenhänge in der vorliegenden Untersuchung an einer relativ umfangreichen Patientengruppe detailliert untersucht.

## 6.2 Diskussion der Methodik

Dem gezeigten Zusammenhang zwischen SSc und Parodontitis kann eine Kombination aus folgenden Verknüpfungen zugrunde liegen:

1. SSc ist Folge der Parodontitis, d. h. sie wird durch zirkulierende parodontale Pathogene bzw. entzündliche Mediatoren verursacht.
2. Die Parodontitis ist ó unmittelbare oder mittelbare ó Folge der SSc.
3. Parodontitis und SSc sind Resultate einer gemeinsamen, dritten Ursache.

Unter der Vorstellung, dass die SSc Folge einer Parodontitis ist, könnte eine solche Assoziation Anlass geben, bei Patienten mit identifizierten Risikofaktoren besonders intensive Primär- und Sekundärprophylaxe sowie ggf. Therapie von Parodontalerkrankungen zu betreiben, um die Manifestation der rheumatischen Erkrankung zu verhüten bzw. zu verzögern. Wäre die Kausalbeziehung umgekehrt, dann wäre die Konsequenz, Patienten mit einer manifesten SSc besonders engmaschig zu überwachen, um Zahnverlusten vorzubeugen.

In diesem Zusammenhang limitiert die Tatsache, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Querschnittsstudie handelt, die möglichen Schlussfolgerungen. Da die zeitliche Reihenfolge der

Ereignisse ‐Beginn der Parodontitis‐ und ‐Beginn der SSc‐ in diesem Studiendesign nicht zuverlässig bestimmt werden kann, ist ein Beitrag zur Klärung der bedeutsamen Frage nach dem kausalen Element im Rahmen der Assoziation zwischen SSc und Parodontitis hier nicht direkt möglich.

Das Design der vorliegenden Studie verhindert damit zwar den einfachsten Hinweis auf die Natur der Kausalverknufung; es ist allerdings unklar, ob ein weitaus aufwendigeres prospektives Studiendesign hier Abhilfe schaffen kann. Besonders für fibrosierende Erkrankungen im Allgemeinen und die SSc im Besonderen gilt nämlich, dass die Diagnosestellung in der Regel erst deutlich nach dem eigentlichen Beginn der Erkrankung erfolgt. Bei der SSc sind zudem die Symptome vielfältig und die diagnostischen Kriterien und Falldefinitionen nicht ganz einheitlich, was den Zeitpunkt der zuverlässigen Diagnosestellung zusätzlich verzögern kann [66, 67, 207, 208]. Es dürfte daher im Einzelfall schwierig sein, bei einem Patienten, bei dem die Erstdiagnose einer SSc gestellt und durch zahnärztliche Untersuchung eine Parodontitis festgestellt wird, zu entscheiden, welche der beiden Erkrankungen zuerst aufgetreten ist. So wurde bei allen Kontrollprobanden und Patienten der Zahn- und Parodontalstatus durch einen approbierten Zahnarzt erhoben, und alle Patienten mit SSc wurden vom gleichen Zahnarzt untersucht. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen, in denen häufig nur Befunde pro Quadrant oder gar Selbstbeurteilungen der Patienten verwendet wurden, erhöhet diese Vorgehensweise die Genauigkeit der zahnmedizinischen Beurteilung.

Das Gleiche gilt für die rheumatologischen Daten der SSc-Patienten und die Sicherung der Diagnose durch erfahrene Rheumatologen der Universitätsklinik Charité, Berlin.

Untersuchungen der Zusammenhänge von SSc und anderen Erkrankungen werden generell dadurch erschwert, dass die Rekrutierung suffizienter Stichproben nicht unproblematisch ist. Dies liegt zum einen an der Seltenheit der Erkrankung insgesamt (mit insgesamt nur etwa 2-10.000 Erkrankten in Deutschland [27]), aber auch am hohen Leidensdruck und der daher verständlicherweise begrenzten Motivation zur studienbedingten Teilnahme an aufwendigen körperlichen und apparativen Untersuchungen, die dem Patienten selbst keinen unmittelbaren Nutzen bringen. Die Stichprobe der vorliegenden Untersuchung ist mit 58 SSc-Patienten in Anbetracht dieses Hintergrundes hoch, und bisher liegen noch keine Untersuchungen an umfangreicheren Kollektiven vor: Chu et al. [155] untersuchten 42 Patienten, Leung et al. [32] 36 Patienten, Nagy et al. [35] 32 Patienten, Wood und Lee [34] 30 Patienten, Eversole et al. [33] 19 Patienten und Jackowski et al. [167] 13 Patienten mit einer SSc; andere Arbeiten sind lediglich Fallstudien [156, 157].

Die Daten der Kontrollgruppe bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung sowie der gängigen Risikofaktoren der Parodontitis entsprachen bis auf den in der Patientengruppe signifikant (um ca. 2 Punkte) niedrigeren BMI denen der Patientengruppe. Der Unterschied im BMI reflektiert lediglich den schlechteren Allgemein- und Ernährungszustand der SSc-Patienten als Ausdruck der Grunderkrankung; er liegt auch mit 23,5 vs. 25,3 Punkten im Durchschnitt nicht in ei-

ner Größenordnung, die mit einem erhöhten Parodontitisrisiko in Zusammenhang zu bringen wäre.

### 6.3 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein gegenüber gesunden Kontrollen deutlich erhöhter Attachmentverlust bei Patienten mit SSc.

Ungewöhnlich erscheint bei Patienten mit SSc und Parodontitis, dass  $\sigma$  ähnlich wie bei starken Rauchern  $\sigma$  weder die gingivale Blutungsneigung noch die Taschentiefe erhöht sind. Diese Befunde entsprechen dem Aspekt, und es sollte durch weitere morphologische Untersuchungen geklärt werden, ob Störungen des Kollagen- und Knochenstoffwechsels, immunologische und/oder vaskuläre Ursachen im Rahmen der Grunderkrankung hierfür verantwortlich sind.

Auch die Natur einer möglichen kausalen Verknüpfung sowie noch viel mehr deren exakte Mechanismen liegen derzeit noch weitgehend im Unklaren. Am wahrscheinlichsten scheint gegenwärtig, dass bei durch eine genetische Prädisposition gegenüber einer SSc suszeptiblen Individuen entzündliche Reize eine entregulierte Reparatur induzieren, die schließlich in einer systemischen fibrosierenden Krankheit mündet; diese und andere Hypothesen zur Entstehung der SSc sind aber derzeit noch spekulativ und bedürfen der Untermauerung durch weitere Studien.

Als praktische Konsequenz ergibt sich, dass die interdisziplinäre Betreuung von Patienten mit SSc von Beginn an eine engmaschige zahnärztliche Untersuchung und Behandlung umfassen sollte. Auch wäre es sinnvoll, bei der Diagnosestellung einer SSc eine eingehende spezielle Anamnese von Erkrankungen des Zahnhalteapparats zu erheben, um eventuell weitere Aufschlüsse über die zeitliche Sequenz des Auftretens parodontitischer bzw. fibrotischer Symptome und Zeichen zu erhalten.

Nach der gegenwärtig vorliegenden Evidenz sind Personen mit genetischer Suszeptibilität für eine SSc oder andere fibrosierende Erkrankungen durch chronische Entzündungen wahrscheinlich stärker gefährdet als Gesunde. Unter dieser Vorstellung erscheint es sinnvoll, bei Patienten mit SSc und deren Familienangehörigen, v. a. Kindern, eine besonders sorgfältige Primär- und Sekundärprophylaxe zu betreiben. Zudem sollte der Zahnarzt generell und besonders bei Patienten mit einer Parodontitis auf Zeichen einer undiagnostizierten SSc wie Tabaksbeutelmund oder Störungen der Mundöffnung achten.

## 7 Zusammenfassung

Entzündliche Erkrankungen des Parodonts sind grundsätzlich eine wesentliche Ursache für Zahnverluste und spielen heute vor allem im fortgeschrittenen Alter ( $\times$  60 Jahre) eine Hauptrolle. In den letzten Jahrzehnten hat sich dabei die Sichtweise der Parodontitis stark verändert, und Zusammenhänge mit entzündlichen Systemerkrankungen haben verstärkte Aufmerksamkeit erfahren.

Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang Erkrankungen, in deren Pathogenese chronisch-entzündliche Vorgänge eine Rolle spielen könnten, wie zahlreiche Krankheiten des rheumatischen Formenkreises und unter anderen auch die systemische Sklerose (SSc). Die bisher vorliegenden Daten zu einem möglichen Zusammenhang zwischen der SSc und der Parodontitis sind spärlich und zudem widersprüchlich; daher wurde in der vorliegenden Untersuchung die Beziehung geprüft. Ziel der Untersuchung war einerseits ein Beitrag zu einem besseren Verständnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen und andererseits die Entwicklung sinnvoller praktischer Konsequenzen für das Krankheitsmanagement der SSc.

In einer Querschnittsstudie an der Charité-Universitätsmedizin Berlin wurden 58 Patienten mit SSc mit einer bezüglich Alter, Geschlecht und parodontalen Risikofaktoren adjustierten Kontrollgruppe ( $n=52$ ) verglichen. Alle Studienteilnehmer wurden von einem approbierten Zahnarzt untersucht, und die rheumatologische Untersuchung erfolgte in der rheumatologischen Fachambulanz der Medizinischen Klinik.

Bezüglich der Basisdaten und Risikofaktoren unterschieden sich die beiden Untersuchungsgruppen nicht; Ausnahme war lediglich ein etwas niedrigerer BMI bei den Patienten mit SSc (Mittelwert  $23,5 \pm 3,7$  vs.  $25,3 \pm 4,4$ ;  $p < 0,05$ ).

Der klinische Attachmentverlust war dagegen bei den Patienten signifikant um 0,6 mm höher ( $4,01 \pm 1,04$  vs.  $3,40 \pm 0,89$ ;  $p < 0,01$ ), und auch der Plaque-Index war signifikant höher ( $1,19 \pm 0,90$  vs.  $0,44 \pm 0,28$ ;  $p < 0,0001$ ). Im Gegensatz dazu war der GI sogar signifikant *niedriger* als bei den Kontrollprobanden.

Die höhere Prävalenz einer Parodontitis bei Patienten mit SSc gegenüber Kontrollen bestätigte sich in der uni- und multivariaten logistischen Regressionsanalyse, und die Odds Ratio lag weitgehend unabhängig von der Adjustierung für PI, GI und Kovariablen jeweils bei ca. 2, d. h. das Risiko einer Parodontitis bei Patienten mit SSc gegenüber Gesunden ist in etwa verdoppelt.

Die Konstellation klinischer Befunde bei SSc spricht dafür, dass die Pathogenese des Attachmentverlustes bei diesen Patienten Unterschiede von der chronischen Parodontitis bei Patienten ohne fibrosierende Erkrankung aufweist, die in zukünftigen Untersuchungen näher charakterisiert werden müssten. Die nach den eigenen Untersuchungen und der Literatur derzeit wahr-

scheinlichste Erklärung für die ó an sich sehr wahrscheinlich vorhandene ó Beziehung zwischen SSc und Parodontitis ist eine (Mit-) Auslösung der SSc über entregulierte Reparationsvorgänge bei Personen mit einer genetischen Suszeptibilität. Dieser Ansatz ist aber momentan spekulativ und muss durch weitere Untersuchungen geprüft werden.

Als praktische Konsequenz ergibt sich, dass die interdisziplinäre Betreuung von Patienten mit SSc von Beginn an auch die sorgfältige und engmaschige Untersuchung und Behandlung durch speziell geschulte und in der Behandlung der SSc erfahrene Zahnärzte umfassen sollte. Auch wäre es sinnvoll, bei der Diagnosestellung einer SSc sowie bei Personen mit genetischen Risiken eine eingehende spezielle Anamnese von Erkrankungen des Zahnhalteapparats zu erheben und erforderlichenfalls eine intensive Primär- und Sekundärprophylaxe bzw. Therapie parodontaler Läsionen einzuleiten.

## 8 Summary

Periodontal diseases are a leading cause for tooth loss across age and gender groups and social strata. Recently, the understanding of periodontitis underwent a fundamental change, and interrelationships with systemic health and disease have gained attention. However, current understanding of the underlying pathways is sketchy.

Obviously, diseases in whose etiopathogenesis chronic inflammatory processes are implied ó such as rheumatic diseases in general and Systemic Sclerosis (SSc) in particular ó are of special interest as far as possible connections with periodontitis are concerned. Presently available data concerning interrelationships between SSc and periodontitis are sparse and contradictory; therefore, a possible connection was evaluated in the present study in order to improve the understanding of underlying pathways and develop practical recommendations for SSc disease management.

A cohort of 58 patients with SSc from the Rheumatological Department of the Berlin University Hospital Charité was compared with an age-, sex- and risk factor-matched control group (N=52) in a cross-sectional analysis with regard to rheumatological and dental/periodontal findings.

Baseline data showed no appreciable difference with the exception of a slightly lower BMI in the SSc patients (mean  $23.5 \pm 3.7$  vs.  $25.3 \pm 4.4$ ,  $p < 0.05$ ). The percentage of current smokers and alcohol consumption were also slightly lower, implying an at most lower risk for periodontal disease in patients.

In contrast, the clinical attachment loss was significantly more pronounced ( $4.01 \pm 1.04$  vs.  $3.40 \pm 0.89$ ,  $p < 0.01$ ), and the PI was also much higher ( $1.19 \pm 0.90$  vs.  $0.44 \pm 0.28$ ,  $p < 0.0001$ ) whereas the pocket depth showed no difference and the GI was even lower than in controls. The higher prevalence of periodontitis was confirmed in uni- and multivariate logistic regression with an odds ratio of approximately 2 largely irrespective of adjustment for confounding variables.

These findings appear to reflect a specific form of attachment loss in patients with SSc with probable differences to the pathogenesis of ordinary chronic periodontitis that ought to be elucidated in future trials. The most likely ó albeit speculative ó explanation for the relationship between SSc and periodontitis is a triggering of SSc development pathways by chronic inflammation via deregulated repair processes in genetically susceptible individuals, but this also needs confirmation by future study. Meanwhile, SSc disease management should tightly involve dental and periodontal care by trained dentists.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Eklund SA, Burt BA. Risk factors for total tooth loss in the United States; longitudinal analysis of national data. *J Public Health Dent* 1994;54:5-14.
2. Dolan TA, Gilbert GH, Duncan RP, Foerster U. Risk indicators of edentulism, partial tooth loss and prosthetic status among black and white middle-aged and older adults. *Community Dent Oral Epidemiol* 2001;29:329-40.
3. Micheelis W, Reich E. Dritte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS III). Berlin, Köln: Institut der Deutschen Zahnärzte im Auftrag von Bundeszahnärztekammer und Kassenzahnärztlicher Bundesvereinigung, 1999
4. Micheelis W, Schiffner U. Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Berlin, Köln: Institut der Deutschen Zahnärzte im Auftrag von Bundeszahnärztekammer und Kassenzahnärztlicher Bundesvereinigung, 2006
5. Holtfreter B, Kocher T, Hoffmann T, Desvarieux M, Micheelis W. Prevalence of periodontal disease and treatment demands based on a German dental survey (DMS IV). *J Clin Periodontol* 2010;37:211-9.
6. Holtfreter B, Schwahn C, Biffar R, Kocher T. Epidemiology of periodontal diseases in the Study of Health in Pomerania. *J Clin Periodontol* 2009;36:114-23.
7. König J, Holtfreter B, Kocher T. Periodontal health in Europe: future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services--position paper 1. *Eur J Dent Educ* 2010;14 Suppl 1:4-24.
8. Schiffner U, Hoffmann T, Kerschbaum T, Micheelis W. Oral health in German children, adolescents, adults and senior citizens in 2005. *Community Dent Health* 2009;26:18-22.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Total tooth loss among persons aged > or =65 years--selected states, 1995-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:206-10.

10. Gaunt F, Devine M, Pennington M, et al. The cost-effectiveness of supportive periodontal care for patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2008;35:67-82.
11. Pretzl B, Wiedemann D, Cosgarea R, et al. Effort and costs of tooth preservation in supportive periodontal treatment in a German population. *J Clin Periodontol* 2009;36:669-76.
12. Offenbacher S, Barros SP, Beck JD. Rethinking periodontal inflammation. *J Periodontol* 2008;79:1577-84.
13. Beikler T, Flemmig TF. Oral biofilm-associated diseases: trends and implications for quality of life, systemic health and expenditures. *Periodontol 2000* 2011;55:87-103.
14. Pizzo G, Guiglia R, Lo Russo L, Campisi G. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med* 2010;21:496-502.
15. Somma F, Castagnola R, Bollino D, Marigo L. Oral inflammatory process and general health. Part 1: The focal infection and the oral inflammatory lesion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14:1085-95.
16. Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *J Clin Periodontol* 2008;35:362-79.
17. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgerit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther* 2010;12:218.
18. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgerit F. Pathogenese der Parodontitis bei rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 2010;69:109-12, 14-6.
19. Pischon N, Pischon T, Kröger J, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol* 2008;79:979-86.
20. Pischon N. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. In: Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (DGP). ed, *Parodontitis 2010 - Das Riskokompodium*. Berlin: Quintessenz, 2011:157-63.

21. Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J Periodontol* 2005;76:2066-74.
22. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgerit F. Pathogenese der Parodontitis bei rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 2010;69:109-12, 14-6.
23. de Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:218-24.
24. Willershausen B, Kasaj A. Mundhygiene, Prophylaxe und Therapie bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 2010;69:117-20, 22-3.
25. Kröger J. Zahn- und Parodontalstatus bei Patientinnen und Patienten mit Rheumatoider Arthritis. Dissertation, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, 2011.
26. Pischon N, Pischon T, Gulmez E, et al. Periodontal disease in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:34-8.
27. Distler O, Gay S. Sklerodermie. *Internist (Berl)* 2010;51:30-8.
28. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1809-15.
29. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66:754-63.
30. Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1285-93.
31. Radić M, Martinović Kaliterna D, Radić J. Infectious disease as aetiological factor in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Neth J Med* 2010;68:348-53.
32. Leung WK, Chu CH, Mok MY, Yeung KW, Ng SK. Periodontal status of adults with systemic sclerosis: Case-control study. *J Periodontol* 2011;82:1140-5.
33. Eversole LR, Jacobsen PL, Stone CE. Oral and gingival changes in systemic sclerosis (scleroderma). *J Periodontol* 1984;55:175-8.

34. Wood RE, Lee P. Analysis of the oral manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:172-8.
35. Nagy G, Kovacs J, Zeher M, Czirjak L. Analysis of the oral manifestations of systemic sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:141-6.
36. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.
37. Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (Hrsg). *Klassifikationen der Parodontalerkrankungen*. Berlin: Quintessenz, 2002
38. Micheelis W. Prävalenz. In: Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (DGP). ed, *Parodontitis 2010 - Das Riskokompodium*. Berlin: Quintessenz, 2011:11-21.
39. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965;36:177-87.
40. Theilade E. The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1986;13:905-11.
41. Chen T, Yu WH, Izard J, Baranova OV, Lakshmanan A, Dewhirst FE. The Human Oral Microbiome Database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information. *Database (Oxford)* 2010;2010:baq013.
42. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol* 2010;192:5002-17.
43. Beikler T, Flemmig TF. Mikrobiologie. In: Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (DGP). ed, *Parodontitis 2010 - Das Riskokompodium*. Berlin: Quintessenz, 2011:31-8.
44. Bernimoulin JP. Recent concepts in plaque formation. *J Clin Periodontol* 2003;30 Suppl 5:7-9.
45. Bole C, Wactawski-Wende J, Hovey KM, Genco RJ, Hausmann E. Clinical and community risk models of incident tooth loss in postmenopausal women from the Buffalo Osteo Perio Study. *Community Dent Oral Epidemiol* 2010

46. Persson GR, Imfeld T. Parodontitis und Herz-Kreislaufkrankheiten. *Ther Umsch* 2008;65:121-6.
47. Bholá M, Cabanilla L, Kolhatkar S. Dental occlusion and periodontal disease: what is the real relationship? *J Calif Dent Assoc* 2008;36:924-30.
48. Harrel SK, Nunn ME. The association of occlusal contacts with the presence of increased periodontal probing depth. *J Clin Periodontol* 2009;36:1035-42.
49. Pirte A, Vaida L, Venter A, et al. Ultrastructural modifications at the level of marginal periodontium in the case of incorrect dental reconstruction. *Rom J Morphol Embryol* 2009;50:683-7.
50. Ramfjord SP, Ash MM, Jr. Significance of occlusion in the etiology and treatment of early, moderate, and advanced periodontitis. *J Periodontol* 1981;52:511-7.
51. Johnson NW. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases. *Int Dent J* 1989;39:33-47.
52. Nishimura F, Takahashi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann Periodontol* 1998;3:20-9.
53. Ellis PE, Benson PE. Potential hazards of orthodontic treatment--what your patient should know. *Dent Update* 2002;29:492-6.
54. Löe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol* 1986;13:431-45.
55. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2010;53:138-53.
56. Kocher T, Meisel P. Genetik. In: Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (DGP). ed, *Parodontitis 2010 - Das Riskokompéndium*. Berlin: Quintessenz, 2011:39-48.
57. Shao MY, Huang P, Cheng R, Hu T. Interleukin-6 polymorphisms modify the risk of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009;10:920-7.

58. Cox SW, Eley BM, Kiili M, Asikainen A, Tervahartiala T, Sorsa T. Collagen degradation by interleukin-1beta-stimulated gingival fibroblasts is accompanied by release and activation of multiple matrix metalloproteinases and cysteine proteinases. *Oral Dis* 2006;12:34-40.
59. Deo V, Bhongade ML. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response. *Dent Today* 2010;29:60-2, 4-6; quiz 8-9.
60. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:17-34.
61. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol* 2003;74:391-401.
62. Sorsa T, Tjaderhane L, Kontinen YT, et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med* 2006;38:306-21.
63. Takahashi K. Microbiological, pathological, inflammatory, immunological and molecular biological aspects of periradicular disease. *Int Endod J* 1998;31:311-25.
64. Vardar-Sengul S, Buduneli E, Turkoglu O, et al. The effects of selective COX-2 inhibitor/celecoxib and omega-3 fatty acid on matrix metalloproteinases, TIMP-1, and laminin-5gamma2-chain immunolocalization in experimental periodontitis. *J Periodontol* 2008;79:1934-41.
65. Hudson M, Taillefer S, Steele R, et al. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:754-7.
66. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Cziráj L, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1377-80.

67. Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011;70:476-81.
68. Castro SV, Jimenez SA. Biomarkers in systemic sclerosis. *Biomark Med* 2010;4:133-47.
69. Klein-Weigel P, Opitz C, Riemekasten G. Systemic sclerosis - a systematic overview: part 1 - disease characteristics and classification, pathophysiologic concepts, and recommendations for diagnosis and surveillance. *Vasa* 2011;40:6-19.
70. Black CM. Scleroderma--clinical aspects. *J Intern Med* 1993;234:115-8.
71. Khanna D, Denton CP. Evidence-based management of rapidly progressing systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:387-400.
72. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). Diagnostik und Therapie der zirkumskripten Sklerodermie. In: online A ed; 2008
73. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:217-28; quiz 29-30.
74. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.
75. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:239-54.
76. Mayes MD, Lacey JV, Jr., Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246-55.
77. Avouac J, Airò P, Dieude P, et al. Associated autoimmune diseases in systemic sclerosis define a subset of patients with milder disease: results from 2 large cohorts of European Caucasian patients. *J Rheumatol* 2010;37:608-14.
78. Arnett FC, Howard RF, Tan F, et al. Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype. *Arthritis Rheum* 1996;39:1362-70.

79. Harley JB, Neas BR. Oklahoma Choctaw and systemic sclerosis: the founder effect and genetic susceptibility. *Arthritis Rheum* 1998;41:1725-8.
80. Reveille JD. Ethnicity and race and systemic sclerosis: how it affects susceptibility, severity, antibody genetics, and clinical manifestations. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:160-7.
81. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:468-76.
82. Agarwal SK. The genetics of systemic sclerosis. *Discov Med* 2010;10:134-43.
83. Agarwal SK, Reveille JD. The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:133-8.
84. Allanore Y, Wipff J, Kahan A, Boileau C. Genetic basis for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2007;74:577-83.
85. Granel B, Bernard F, Chevillard C. Genetic susceptibility to systemic sclerosis from clinical aspect to genetic factor analyses. *Eur J Intern Med* 2009;20:242-52.
86. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Jr., Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;48:1956-63.
87. Abraham DJ, Krieg T, Distler J, Distler O. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii3-7.
88. Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:132-60.
89. Hunzelmann N, Brinckmann J. What are the new milestones in the pathogenesis of systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis* 2010;69 Suppl 1:i52-6.
90. Allanore Y, Dieude P, Boileau C. Genetic background of systemic sclerosis: autoimmune genes take centre stage. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:203-10.
91. Fleming JN, Nash RA, Mahoney WM, Jr., Schwartz SM. Is scleroderma a vasculopathy? *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:103-10.

92. LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:675-94.
93. Zuber JP, Spertini F. Immunological basis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45 Suppl 3:iii23-5.
94. Hunzelmann N, Krieg T. Scleroderma: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Exp Dermatol* 2010;19:393-400.
95. Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL, Gershwin ME. The implications of autoimmunity and pregnancy. *J Autoimmun* 2010;34:J287-99.
96. Cockrill T, del Junco DJ, Arnett FC, et al. Separate influences of birth order and gravidity/parity on the development of systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:418-24.
97. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res Ther* 2009;11:252.
98. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
99. Derrett-Smith EC, Denton CP, Sonnylal S. Animal models of scleroderma: lessons from transgenic and knockout mice. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:630-5.
100. Jinnin M. Mechanisms of skin fibrosis in systemic sclerosis. *J Dermatol* 2010;37:11-25.
101. Leask A. Signaling in fibrosis: targeting the TGF beta, endothelin-1 and CCN2 axis in scleroderma. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009;1:115-22.
102. Schieren G, Gambichler T, Skrygan M, et al. Balance of profibrotic and antifibrotic [corrected] signaling in nephrogenic systemic fibrosis skin lesions. *Am J Kidney Dis* 2010;55:1040-9.
103. Wei J, Ghosh AK, Sargent JL, et al. PPARgamma downregulation by TGFs in fibroblast and impaired expression and function in systemic sclerosis: a novel mechanism for progressive fibrogenesis. *PLoS One* 2010;5:e13778.
104. Yamamoto T. Animal model of systemic sclerosis. *J Dermatol* 2010;37:26-41.

105. Derrett-Smith EC, Dooley A, Khan K, Shi-wen X, Abraham D, Denton CP. Systemic vasculopathy with altered vasoreactivity in a transgenic mouse model of scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R69.
106. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, et al. Recent Developments in Myofibroblast Biology: Paradigms for Connective Tissue Remodeling. *Am J Pathol* 2012
107. Leroy EC. Connective tissue synthesis by scleroderma skin fibroblasts in cell culture. *J Exp Med* 1972;135:1351-62.
108. Opitz C, Klein-Weigel PF, Riemekasten G. Systemic sclerosis - a systematic overview: part 2 - immunosuppression, treatment of SSc-associated vasculopathy, and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Vasa* 2011;40:20-30.
109. Strange G, Nash P. The manifestations of vasculopathy in systemic sclerosis and its evidence-based therapy. *Int J Rheum Dis* 2009;12:192-206.
110. Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:453-60.
111. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1185-92.
112. Eggert M, Zettl UK, Neeck G. Autoantibodies in autoimmune diseases. *Curr Pharm Des* 2010;16:1634-43.
113. Heidrich H. Definition und Terminologie von Raynaud-Syndromen. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:1742-4.
114. Heidrich H. Functional vascular diseases: Raynaud's syndrome, acrocyanosis and erythromelalgia. *Vasa* 2010;39:33-41.
115. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:578-87.
116. Scardina GA, Pizzigatti ME, Messina P. Periodontal microcirculatory abnormalities in patients with systemic sclerosis. *J Periodontol* 2005;76:1991-5.

117. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis - an association with dynamics of processes of angio- and vasculogenesis. *Microvasc Res* 2010;80:534-9.
118. Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillevin L, Mouthon L. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:268-82.
119. Ranque B, Bérezné A, Le-Guern V, et al. Myopathies related to systemic sclerosis: a case-control study of associated clinical and immunological features. *Scand J Rheumatol* 2010;39:498-505.
120. Bateman AC, Deheragoda MG. IgG4-related systemic sclerosing disease - an emerging and under-diagnosed condition. *Histopathology* 2009;55:373-83.
121. Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:67-71.
122. Becker MO, Müller-Ladner U, Riemekasten G. Implementation von Leitlinien für eine Therapie der systemischen Sklerose (Sklerodermie): Wunsch und Wirklichkeit. *Z Rheumatol* 2010;69:310-7.
123. Quillinan NP, Denton CP. Disease-modifying treatment in systemic sclerosis: current status. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:636-41.
124. Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2011;10:248-55.
125. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:231-42; quiz 43-4.
126. Manno R, Boin F. Immunotherapy of systemic sclerosis. *Immunotherapy* 2010;2:863-78.
127. Le EN, Wigley FM, Shah AA, Boin F, Hummers LK. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011
128. Adnan ZA. Diagnosis and treatment of scleroderma. *Acta Med Indones* 2008;40:109-12.

129. Amjadi S, Maranian P, Furst DE, et al. Course of the modified Rodnan skin thickness score in systemic sclerosis clinical trials: analysis of three large multicenter, double-blind, randomized controlled trials. *Arthritis Rheum* 2009;60:2490-8.
130. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG, Selmi C, Moutsopoulos HM, Gershwin ME. Recent advances in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;36:176-200.
131. Khanna PP, Furst DE, Clements PJ, Maranian P, Indulkar L, Khanna D. Tendon friction rubs in early diffuse systemic sclerosis: prevalence, characteristics and longitudinal changes in a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:955-9.
132. Lo CY, Shyur SD, Chu SH, et al. Juvenile scleroderma: experience in one institution. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010;28:279-86.
133. Vilela FA, Carneiro S, Ramos-e-Silva M. Treatment of morphea or localized scleroderma: review of the literature. *J Drugs Dermatol* 2010;9:1213-9.
134. Carter JL, Rodriguez M. Immunosuppressive treatment of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1989;64:664-9.
135. Kowal-Bielecka O, Distler O. Use of methotrexate in patients with scleroderma and mixed connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:S160-3.
136. Arad U, Balbir-Gurman A, Doenyas-Barak K, Amit-Vazina M, Caspi D, Elkayam O. Anti-Neutrophil Antibody Associated Vasculitis in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2011
137. Becker MO, Bruckner C, Scherer HU, et al. The monoclonal anti-CD25 antibody basiliximab for the treatment of progressive systemic sclerosis: an open-label study. *Ann Rheum Dis* 2010
138. Leask A. B cell block: is rituximab a new possible treatment for systemic sclerosis? *J Cell Commun Signal* 2010;4:201-2.
139. Phumethum V, Jamal S, Johnson SR. Biologic therapy for systemic sclerosis: a systematic review. *J Rheumatol* 2011;38:289-96.

140. Scherer HU, Burmester GR, Riemekasten G. Targeting activated T cells: successful use of anti-CD25 monoclonal antibody basiliximab in a patient with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1245-7.
141. Townsend MJ, Monroe JG, Chan AC. B-cell targeted therapies in human autoimmune diseases: an updated perspective. *Immunol Rev* 2010;237:264-83.
142. Asano Y. Future treatments in systemic sclerosis. *J Dermatol* 2010;37:54-70.
143. Distler J, Distler O. Novel treatment approaches to fibrosis in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:145-59; vii.
144. Ong VH, Denton CP. Innovative therapies for systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:264-72.
145. Szodoray P, Kiss E. Progressive Systemic Sclerosis- from the molecular background to innovative therapies. *Front Biosci (Elite Ed)* 2010;2:521-5.
146. Dhillon S. Bosentan: a review of its use in the management of digital ulcers associated with systemic sclerosis. *Drugs* 2009;69:2005-24.
147. Lambova S, Müller-Ladner U. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9:761-70.
148. Ramos-Casals M, Fonollosa-Pla V, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A. Targeted therapy for systemic sclerosis: how close are we? *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:269-78.
149. Sweiss NJ, Hushaw L, Thenappan T, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:8-18.
150. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011;63:775-82.
151. Aoki S, Yoshikawa K, Yokoyama T, et al. Role of enteric bacteria in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: evidence for antibodies to enterobacterial common antigens in rheumatoid sera and synovial fluids. *Ann Rheum Dis* 1996;55:363-9.

152. Ogrendik M. Periodontopathic bacteria and rheumatoid arthritis: is there a link? *J Clin Rheumatol* 2008;14:310-1.
153. Ogrendik M. Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: etiological association. *Mod Rheumatol* 2009;19:453-6.
154. Ogrendik M, Kokino S, Ozdemir F, Bird PS, Hamlet S. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *MedGenMed* 2005;7:2.
155. Chu CH, Yeung CM, Lai IA, Leung WK, Mok MY. Oral health of Chinese people with systemic sclerosis. *Clin Oral Investig* 2011;15:931-9.
156. Ahathya RS, Deepalakshmi D, Emmadi P. Systemic sclerosis. *Indian J Dent Res* 2007;18:27-30.
157. Auluck A, Pai KM, Shetty C, Shenoi SD. Mandibular resorption in progressive systemic sclerosis: a report of three cases. *Dentomaxillofac Radiol* 2005;34:384-6.
158. Fischer DJ, Patton LL. Scleroderma: oral manifestations and treatment challenges. *Spec Care Dentist* 2000;20:240-4.
159. Mehra A. Periodontal space widening in patients with systemic sclerosis: a probable explanation. *Dentomaxillofac Radiol* 2008;37:183; author reply 4.
160. Robbins JW, Craig RM, Jr., Correll RW. Symmetrical widening of the periodontal ligament space in a patient with multiple systemic problems. *J Am Dent Assoc* 1986;113:307-8.
161. Vincent C, Agard C, Barbarot S, et al. Les manifestations buccofaciales de la sclerodermie systemique : etude de 30 patients consecutifs. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2010;111:128-34.
162. White SC, Frey NW, Blaschke DD, et al. Oral radiographic changes in patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma). *J Am Dent Assoc* 1977;94:1178-82.
163. Gonzales TS, Coleman GC. Periodontal manifestations of collagen vascular disorders. *Periodontol* 2000 1999;21:94-105.

164. Alexandridis C, White SC. Periodontal ligament changes in patients with progressive systemic sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;58:113-8.
165. Auluck A. Widening of periodontal ligament space and mandibular resorption in patients with systemic sclerosis. *Dentomaxillofac Radiol* 2007;36:441-2.
166. Marmary Y, Glaiss R, Pisanty S. Scleroderma: oral manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981;52:32-7.
167. Jackowski J, Straube F, Philippou S. Quantitative Gefäßanalyse im marginalen Parodont mit Hilfe von PECAM-1. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000;4:377-81.
168. Poole J, Conte C, Brewer C, et al. Oral hygiene in scleroderma: The effectiveness of a multi-disciplinary intervention program. *Disabil Rehabil* 2010;32:379-84.
169. Tolle SL. Scleroderma: considerations for dental hygienists. *Int J Dent Hyg* 2008;6:77-83.
170. Albilal JB, Lam DK, Blanas N, Clokie CM, Sandor GK. Small mouths ... Big problems? A review of scleroderma and its oral health implications. *J Can Dent Assoc* 2007;73:831-6.
171. Jorkjend L, Johansson A, Johansson AK, Bergenholtz A. Periodontitis, caries and salivary factors in Sjögren's syndrome patients compared to sex- and age-matched controls. *J Oral Rehabil* 2003;30:369-78.
172. Schiødt M, Christensen LB, Petersen PE, Thorn JJ. Periodontal disease in primary Sjögren's syndrome. *Oral Dis* 2001;7:106-8.
173. Tschoppe P, Wolgin M, Pischon N, Kielbassa AM. Etiologic factors of hyposalivation and consequences for oral health. *Quintessence Int* 2010;41:321-33.
174. Najera MP, al-Hashimi I, Plemons JM, et al. Prevalence of periodontal disease in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:453-7.
175. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. 3. Response to local treatment. *Acta Odontol Scand* 1966;24:747-59.
176. Løe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol* 1967;38:Suppl:610-6.

177. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22:1281-5.
178. Furst DE, Clements PJ, Steen VD, et al. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998;25:84-8.
179. Pischon N, Darbois LM, Palamakumbura AH, Kessler E, Trackman PC. Regulation of collagen deposition and lysyl oxidase by tumor necrosis factor-alpha in osteoblasts. *J Biol Chem* 2004;279:30060-5.
180. Brinckmann J, Neess CM, Gaber Y, et al. Different pattern of collagen cross-links in two sclerotic skin diseases: lipodermatosclerosis and circumscribed scleroderma. *J Invest Dermatol* 2001;117:269-73.
181. Chanoki M, Ishii M, Kobayashi H, et al. Increased expression of lysyl oxidase in skin with scleroderma. *Br J Dermatol* 1995;133:710-5.
182. Müller-Ladner U, Distler O, Ibba-Manneschi L, Neumann E, Gay S. Mechanisms of vascular damage in systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2009;42:587-95.
183. Baraut J, Michel L, Verrecchia F, Farge D. Relationship between cytokine profiles and clinical outcomes in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;10:65-73.
184. Lafyatis R, York M. Innate immunity and inflammation in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:617-22.
185. Abu-Saleh T. Interleukin-1 composite polymorphism as a risk factor for chronic periodontitis: a review. *SADJ* 2010;65:160-2, 4-6.
186. Kuru L, Griffiths GS, Petrie A, Olsen I. Changes in transforming growth factor-beta1 in gingival crevicular fluid following periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 2004;31:527-33.
187. Raja S, Byakod G, Pudakalkatti P. Growth factors in periodontal regeneration. *Int J Dent Hyg* 2009;7:82-9.

188. Sattari M, Fathiyeh A, Gholami F, Darbandi Tamijani H, Ghatreh Samani M. Effect of surgical flap on IL-1beta and TGF-beta concentrations in the gingival crevicular fluid of patients with moderate to severe chronic periodontitis. *Iran J Immunol* 2011;8:20-6.
189. Skaleric U, Kramar B, Petelin M, Pavlica Z, Wahl SM. Changes in TGF-beta 1 levels in gingiva, crevicular fluid and serum associated with periodontal inflammation in humans and dogs. *Eur J Oral Sci* 1997;105:136-42.
190. Wang L, Zhang R, Xiong H, Peng B. The involvement of platelet-derived growth factor-A in the course of apical periodontitis. *Int Endod J* 2011;44:65-71.
191. Wiesent F, Weinerth J. Digitale Ulzerationen bei Sklerodermie--eine interdisziplinäre Herausforderung. *Med Klin (Munich)* 2010;105:578-81.
192. Tagil M, Dieterich J, Kopylov P. Wound healing after hand surgery in patients with systemic sclerosis--a retrospective analysis of 41 operations in 19 patients. *J Hand Surg Eur Vol* 2007;32:316-9.
193. Cox TR, Erler JT. Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: implications for fibrotic diseases and cancer. *Dis Model Mech* 2011;4:165-78.
194. Fang F, Ooka K, Bhattacharyya S, et al. The early growth response gene Egr2 (Alias Krox20) is a novel transcriptional target of transforming growth factor-beta that is up-regulated in systemic sclerosis and mediates profibrotic responses. *Am J Pathol* 2011;178:2077-90.
195. Atar M, Körperich EJ. Systemic disorders and their influence on the development of dental hard tissues: a literature review. *J Dent* 2010;38:296-306.
196. Swartz RD. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a review of the pathogenesis and approaches to treatment. *Am J Kidney Dis* 2009;54:546-53.
197. Azuma A. Pirfenidone treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* 2012;6:107-14.
198. Chan AL, Rafii R, Louie S, Albertson TE. Therapeutic Update in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011

199. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD002880.
200. Datta A, Scotton CJ, Chambers RC. Novel therapeutic approaches for pulmonary fibrosis. *Br J Pharmacol* 2011;163:141-72.
201. King TE, Jr., Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011
202. King TE, Jr., Welte T. *Interstitielle Lungenerkrankungen*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2011
203. Lee SB, Kalluri R. Mechanistic connection between inflammation and fibrosis. *Kidney Int Suppl* 2010:S22-6.
204. Stramer BM, Mori R, Martin P. The inflammation-fibrosis link? A Jekyll and Hyde role for blood cells during wound repair. *J Invest Dermatol* 2007;127:1009-17.
205. Shaw TJ, Kishi K, Mori R. Wound-associated skin fibrosis: mechanisms and treatments based on modulating the inflammatory response. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2010;10:320-30.
206. Kristinsson SY, Koshiol J, Bjorkholm M, et al. Immune-related and inflammatory conditions and risk of lymphoplasmacytic lymphoma or Waldenstrom macroglobulinemia. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:557-67.
207. Bernatsky S, Linehan T, Hanly JG. The Accuracy of Administrative Data Diagnoses of Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *J Rheumatol* 2011
208. Hudson M, Fritzler MJ, Baron M. Systemic sclerosis: establishing diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:159-65.

## 10 Danksagung

Frau PD Dr. Nicole Pischon danke ich für die stets freundliche und professionelle Betreuung und die zahllosen Hinweise und Tipps über wissenschaftliches Arbeiten, Statistik und die Gestaltung des Studiendesigns.

Frau Prof. Dr. Riemekasten danke ich für die freundliche Überlassung von Untersuchungsräumen und -materialien und die intensiven Bemühungen bei der Patientenrekrutierung und die informativen Gespräche.

Herrn Dr. Udo Schneider danke ich für die überaus freundliche und geduldige Hilfestellung bei der Organisation der Patientenuntersuchung und die vielen Literaturhinweise bezüglich der spezifischen Besonderheiten der systemischen Sklerose.

Meinen Partnern, Frau Dr. Helga Kurth, Angela Marquardt und Herrn Dr. Jörn Kröger danke ich für die Nachsicht für den erhöhten Zeitaufwand durch die Promotionsarbeit und meine damit verbundene Abwesenheit in der Praxis. Ferner danke ich für die vielen wertvollen Tipps zur Durchführung meiner Promotion.

Dem gesamten Team von Dr. Kurth & Partner danke ich für die Hilfestellung bei der Patientenuntersuchung, der Terminorganisation, der Vorbereitung der Untersuchungsmaterialien und der Datenverarbeitung.

Herrn Paul Lee, meinem Ko-Doktoranden danke ich herzlich für die freundschaftliche und effektive Zusammenarbeit.

Meiner Frau Olivia und unseren Kindern gilt mein warmherziger Dank, denn sie haben nicht nur auf kostbare Zeit mit Ehemann und Vater verzichtet, sondern mich stets angespornt und motiviert und Verständnis für den erhöhten beruflichen Zeitaufwand gezeigt.

Meinen Eltern, Joachim und Dr. Helga Kurth, danke ich für ihre liebevollen Aufmunterungen und die moralische Unterstützung sowie für ihren festen Glauben an das erfolgreiche Gelingen dieser Studie.

## 11 Lebenslauf

## 12 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.

Sven Kurth

Berlin, den 1