

Diplomarbeit

**Patient*innen mit primärem Raynaud-Syndrom und
limitierter systemischer Sklerose: besteht ein Unter-
schied in der Parodontitisinzidenz?**

eingereicht von

Lisa Marie Laber

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Zahnmedizin

(Dr.ⁱⁿ med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit

Klinische Abteilung für Zahnerhaltung, Parodontologie und
Zahnersatzkunde

unter der Anleitung von

Univ. ZA Dr.scient.med. Dr.med.dent. MSc Behrouz Arefnia

Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Gernot Wimmer

Graz, am 09.07.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 09.07.2022

Lisa Marie Laber eh.

Inhalt

<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	II
Abkürzungen	V
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis.....	IX
Zusammenfassung.....	X
Abstract.....	XI
1 Einleitung	1
1.1 Parodontitis	1
1.1.1 Ätiologie.....	1
1.1.2 Pathogenese.....	3
1.2 Parodontitis und Autoimmunität	6
1.2.1 Mechanismen der Autoimmunität:	7
1.3 Grundlagen Raynaud-Syndrom.....	12
1.3.1 Einführung: primäres und sekundäres Raynaud-Syndrom	12
1.4 Pathogenese des Raynaud-Syndroms.....	13
1.4.1 Normale, physiologische Thermoregulation.....	13
1.4.2 Thermoregulation im Falle des Raynaud-Syndroms.....	13
1.5 Primäres Raynaud-Syndrom (PRP)	14
1.6 Sekundäres Raynaud-Syndrom (SRP).....	15
1.6.1 Ätiologie: Zustände mit Assoziation zum SRP (u. a.).....	15
1.6.2 Systemische Sklerose (SSc)/Sklerodermie	16
1.6.3 Literatursuche: Parodontitis und Raynaud-Syndrom	29
2 Material und Methoden.....	32
2.1 Patienten- und Patientinnenauswahl.....	32
2.2 Die retrospektive Studie	32
2.3 Bemerkungen zur Auswertung.....	33

2.3.1	Einwurzelige Zähne	34
2.3.2	Mehrwurzelige Zähne	35
2.3.3	Zähne mit Kronenversorgung	36
2.3.4	Implantate	37
3	Ergebnisse	38
3.1	Übersicht über Ergebnisse der Auswertung	38
3.2	Geschlechterverteilung.....	42
3.3	Altersverteilung der Studienteilnehmer*innen	42
3.4	Unterschied des prozentuellen Anteils der erniedrigten BSR Gruppen1 und 2	43
3.5	Knochenverlust - Unterschied innerhalb der Gruppen.....	44
3.6	Knochenverlust – Unterschied zwischen den Gruppen.....	44
4	Diskussion.....	45
5	Konklusion.....	48
6	Literaturverzeichnis	49

Abkürzungen

ACA	Anti-centromere antibodies
AK	Antikörper
ALARA	As low as reasonably achievable
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody
APOs	Adverse pregnancy outcomes
ATA	Anti-topoisomerase antibodies
BMI	Body-Mass-Index
BOP	Bleeding on probing
Breg	Regulatory b cell
BSR	Bone support ratio
CAL	Clinical attachment loss
CCL	CC-chemokine ligand
CD	Cluster of differentiation
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CTGF	Connective tissue growth factor
DAMP	Damage-associated molecular pattern
Fc	Fragment crystallisable
fMLP	Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanin
GBI	Gingivaler Blutungsindex
GERD	Gastroesophageal reflux disease
GI-Trakt	Gastrointestinal-Trakt
GPI	Glykosylphosphatidylinositol
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ILD	Interstitial lung disease
IRF	Interferon regulatory factor
KDO	2-Keto-3-desoxyoctonat
LBP	Lipopolysaccharid bindendes Protein
LPS	Lipopolysaccharid

LT	Leukotrien
M	Mittelwert
Max	Maximal
MD-2	Myeloid differentiation factor 2
Min	Minimal
MMP	Matrix-Metalloproteinasen
N	Anzahl
NET	Neutrophil Extracellular Traps
NF-κB	Nuclear factor kappa B
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Nitric oxide synthase
O ₂ ⁻	Dioxid(1-)-Anion
OH	Hydroxid
OPG	Orthopantomogramm
PAD4	Protein arginine deiminase 4
PAH	Pulmonale Hypertonie
Pg	Porphyromonas gingivalis
PMN	Polymorphonuclear leukocytes
PRP	Primäres Raynaud-Syndrom
PRR	Pattern recognition receptor
RANK	Receptor Activator of NF-κB
RANKL	Receptor Activator of NF-κB Ligand
ROS	Reactive oxygen species
SD	Standardabweichung
SRP	Sekundäres Raynaud-Syndrom
SSc	Systemische Sklerose
STAT	Signal transducer and activator of transcription
S-Z-Grenze	Schmelz-Zement-Grenze
T. denticola	Treponema denticola
TGF	Transforming growth factor
TH(x)	Typ-(x)-T-Helferzelle
TLR	Toll-like receptor
Treg	Regulatory t cell
TRP	Transient receptor potential

TRPM8	transient receptor potential melastin 8
TRPV ₁	Transient receptor potential vanilloid 1
u. a.	Unter anderem
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese parodontaler Erkrankungen (12).....	3
Abbildung 2: IL-23/IL-17-Achse (38).....	9
Abbildung 3: Längenmessung Apex zu S-Z-Grenze	34
Abbildung 4: Längenmessung Apex zu krestalstem Knochenniveau	34
Abbildung 5: Längenmessung Apex zu S-Z-Grenze	34
Abbildung 6: Längenmessung Apex zu krestalstem Knochenniveau	34
Abbildung 7: Längenmessung Apex zu S-Z-Grenze	35
Abbildung 8: Längenmessung Apex zu krestalstem Knochenniveau	35
Abbildung 9: Längenmessung Apex zu S-Z-Grenze	35
Abbildung 10: Längenmessung Apex zu krestalstem Knochenniveau	35
Abbildung 11: Apex zu Kronenrand.....	36
Abbildung 12: Apex zu krestalstem Knochenniveau.....	36
Abbildung 13: Längenmessung Apex zu Kronenrand	36
Abbildung 14: Längenmessung Apex zu krestalstem Knochenniveau	36
Abbildung 15: Längenmessung kaudalster Punkt des Implantates zu „Implantat- Abutment-Grenze“	37
Abbildung 16: Längenmessung kaudalster Punkt des Implantates zu krestalstem Knochenniveau.....	37
Abbildung 17: Längenmessung kaudalster Punkt des Implantates zu „Implantat- Abutment-Grenze“.....	37
Abbildung 18: Längenmessung kaudalster Punkt des Implantates zu krestalstem Knochenniveau.....	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Limitierte vs. diffuse SSc (80)	23
Tabelle 2: Studienergebnisse Pischon et al. (2016)	29
Tabelle 3: Studienergebnisse Isola et al. (2017)	30
Tabelle 4: Studienergebnisse Gomes da Silva et al. (2019).....	30
Tabelle 5: Studienergebnisse Isola et al. (2021)	31
Tabelle 6: Auswertungsergebnisse	41
Tabelle 7: Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer*innen	42
Tabelle 8: Altersverteilung der Studienteilnehmer*innen	42
Tabelle 9: Prozentueller Anteil der erniedrigten BSR-Werte	43
Tabelle 10: Knochenverlust – Unterschied innerhalb der Gruppen 1 und 2	44
Tabelle 11: Knochenverlust – Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2	44

Zusammenfassung

Ziel: Ausgehend von 77 Studienteilnehmer*innen, mit primärem Raynaud-Syndrom (Kontrollgruppe) bzw. mit systemischer Sklerose, sollte radiographisch der Knochenverlust bestimmt werden. Der Knochenverlust als Symptom der Parodontitis sollte Rückschluss darauf liefern, ob Unterschiede in der Parodontitisinzidenz der Patienten und Patientinnen mit primärem Raynaud-Syndrom bzw. systemischer Sklerose bestehen.

Material und Methoden: Es wurden Orthopantomogramme der 77 Studienteilnehmer*innen angefertigt, wovon 67 auswertbar waren. Daraufhin wurde bei jedem Zahn mesial und distal die Länge vom Apex zur Schmelz-Zement-Grenze bzw. zum krestalsten Knochniveau bestimmt. Aus diesen Daten wurde eine Bone support ratio ermittelt. Lag diese unter 70%, wurde dieser Wert als „erniedrigte BSR“ betitelt und in ein Verhältnis mit den BSRs gesetzt, die über 70% lagen. War der Prozentsatz der erniedrigten BSR 0, wurde dies als periodontally „intact“ bezeichnet. Ein Prozentsatz unter-gleich 30% galt als „localized bone loss“, über 30% als „generalized bone loss“.

Ergebnisse: Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den erniedrigten BSRs bei Patienten und Patientinnen mit primärem Raynaud-Syndrom und mit systemischer Sklerose ermittelt werden.

Konklusion: Alle Studienteilnehmer*innen wiesen eine Raynaud-Symptomatik auf. Aus diesem Grund war das Ergebnis nicht überraschend.

Abstract

Objective: Based on 77 study participants with primary Raynaud's syndrome (control group) or systemic sclerosis, respectively, the radiographical bone loss was assessed. Bone loss as a symptom of periodontitis was used to evaluate if differences in the incidence of periodontitis between patients with primary Raynaud's syndrome or systemic sclerosis, respectively, exist.

Materials and Methods: 77 OPGs were made and it was possible to evaluate 67 of them. Using a tool for length measurement, every tooth was measured on its mesial and distal aspect. One measurement was undertaken from the apex to the cement-enamel junction and the other from the apex to the highest point of the alveolar bone.

This data was used to calculate a bone support ratio. If the numerical value was lower than 70%, it was called an "increased bone support ratio". The relationship between the increased bone support ratios and the bone support ratios higher than 70% were put into relation. If the calculated percentage was lower than or equal to 30%, it was called a "localized bone loss". If it was higher than 30%, it was called a "generalized bone loss".

Results: There was no significant difference between patients with primary Raynaud's syndrome and those with systemic sclerosis.

Conclusion: Every patient showed symptoms of Raynaud's syndrome. On this account the result was not surprising.

1 Einleitung

Eine Parodontitis ist nicht ausschließlich ein lokales Problem der Mundhöhle. Aus verschiedensten Studien der letzten Jahre lässt sich schließen, dass ein Wechselspiel zwischen Parodontitis und Allgemeinerkrankungen besteht. Zu diesen zählen unter anderem der Diabetes mellitus (1, 2), kardiovaskuläre Erkrankungen (3), chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (2), APOs (4, 5), neurodegenerative Erkrankungen (6, 7) und auch Autoimmunerkrankungen. Die rheumatoide Arthritis ist ein Beispiel für letztere und scheint in einer klaren epidemiologischen Beziehung mit einer Parodontitis zu stehen. Weitere Krankheitsbilder wären der systemische Lupus erythematodes, das Sjögren-Syndrom, die Psoriasis, der Morbus Bechterew und die systemische Sklerose. (8)

Man nimmt an, dass es zwei Mechanismen gebe, wodurch eine parodontologische Erkrankung auf Allgemeinerkrankungen Einfluss nimmt: direkt und/oder indirekt. Die direkte Variante besteht aus einer Bakteriämie, bei der Bakterien aus parodontalen Taschen in die Zirkulation gelangen, und sich in Organen festsetzen. Auf indirektem Weg können Entzündungsfaktoren, die bei einer Parodontitis entstehen, eine Rolle in der Pathogenese anderer entzündlicher Erkrankungen spielen. Die hyperinflammatorische Immunantwort des angeborenen Immunsystems als Reaktion auf steigende PMN-Zahlen könnte hierbei ein entscheidender Faktor sein. (9)

1.1 Parodontitis

1.1.1 Ätiologie

Eine Parodontitis ist eine chronische entzündliche Erkrankung, die zur Destruktion des parodontalen Halteapparates führt. Deren Ausbruch unterliegt einer Kombination unterschiedlicher Risikofaktoren. Beispielhaft zu nennen wären:

- eine übersteigerte Immunantwort des Wirtes auf das Vorliegen dentalen Biofilms
- eine Dysbiose des dentalen Biofilms. Dahingehend, dass der Prozentsatz gram-negativer und fakultativ-negativer Bakterien anwächst. Im

Umkehrschluss nimmt der Prozentsatz gram-positiver Bakterien ab. Zusätzlich wird die Vielfalt an bakterieller Spezies verringert.

- genetische und epigenetische Faktoren, die die Immunantwort und die Hämostase des Weichgewebes modulieren.
 - Inflamm-aging.
 - lifestyle factors. Unter anderem eine insuffiziente Mundhygiene, Rauchen, ein hohes Stresslevel und eine ungünstige Ernährung bestehend aus vermehrter Aufnahme raffinierter Zuckers und einer verringerten Aufnahme von Antioxidantien.
 - systemische Erkrankungen mit Auswirkungen auf das Immunsystem. Die treibenden Faktoren dahinter sind eine Bakteriämie, ausgehend vom dentalen Biofilm, und im Zuge dessen die Streuung bakterieller Antigene und metabolischer Faktoren in das Blutgefäßsystem. Man nimmt an, dass diese in weiterer Folge zu einer systemischen Entzündung, basierend auf einer Akute-Phase-Reaktion und eines Hervorrufens oxidativen Stresses, führt.
- (10, 11)

1.1.2 Pathogenese

Die nachfolgende Abbildung, erschienen in einem Artikel von Murakami et al. (12) porträtiert das gegenwärtige Modell der Interaktion zwischen Wirt und Mikrobiom im Rahmen der Pathogenese einer Parodontitis:

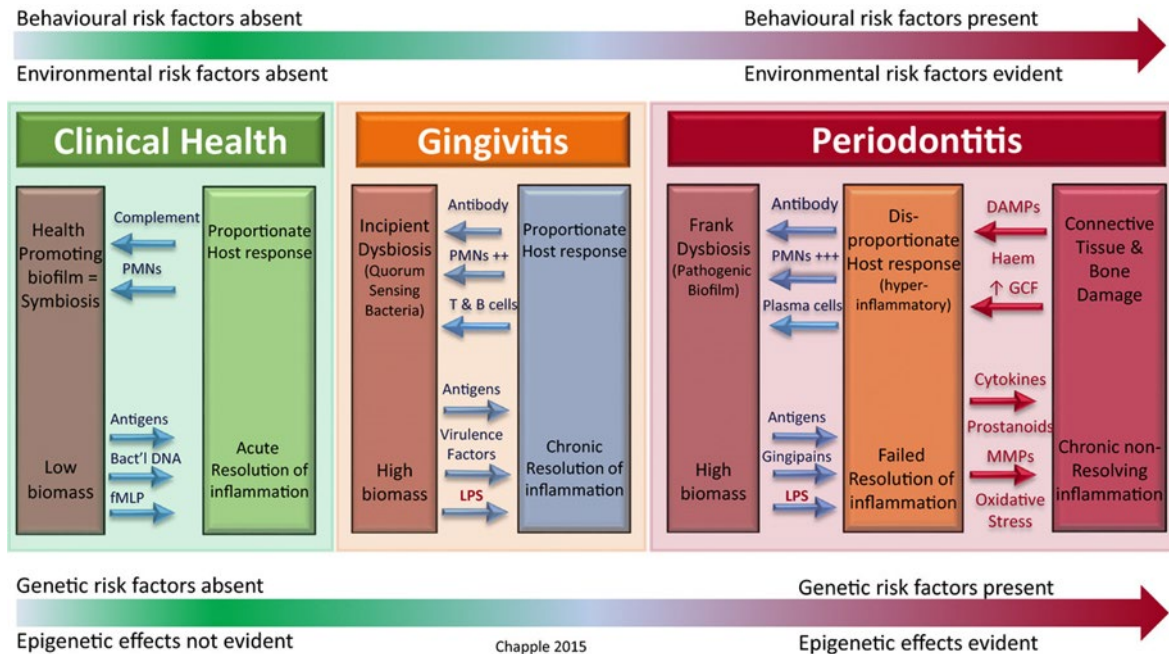


Abbildung 1: Pathogenese parodontaler Erkrankungen (12)

Bei adäquater häuslicher Mundhygiene befindet sich der Patient und die Patientin in einem Zustand der klinischen Gesundheit. Die Biomasse ist gering – nichtsdestotrotz sind Bakterien präsent, die vom Körper als fremd erkannt werden (Antigene) und eine Immunreaktion hervorrufen. (12) Diese sezernieren fMLP, das als chemotaktischer Lockstoff für PMNs fungiert. (13) Das System befindet sich in einem Zustand der Symbiose.

Wird der dentale Biofilm über Tage oder Wochen unzureichend oder gar nicht entfernt, bildet sich das Zustandsbild der Gingivitis aus. Die Symbiose zwischen Biofilm und Immunantwort des Wirtes wurde geschädigt und eine beginnende Dysbiose bildet sich aus. Verschiedene systemische Faktoren, einschließlich metabolischer Erkrankungen, oder Medikamente, können die Immunantwort beeinflussen. Der Zustand der Gingivitis ist reversibel – durch wiederaufgenommene adäquate häusliche Mundhygiene kann der gesunde Zustand wieder hergestellt werden. Dementsprechend wichtig ist die Behandlung der Gingivitis, damit es zu keiner Ausbildung einer Parodontitis mit Bindegewebs- und Knochenabbau kommt.

Im Zustandsbild der Gingivitis nimmt das spezifische Immunsystem mit T- und B-Lymphozyten seine Aktivität auf, die Biomasse ist hoch und die Bakterien aktivieren das Immunsystem über ihre Virulenzfaktoren. (12)

Genauer gesagt koordinieren aktivierte T-Zellen die Immunantwort mit der Ausschüttung von Zytokinen und chemotaktisch wirksamen beta-Chemokinen, während Plasmazellen IgGs und Zytokine produzieren. In gleicher Folge sezernieren aktivierte PMNs an sich ebenfalls Zytokine, ebenso wie LT-B4s, zur Chemotaxis weiterer PMNs, und MMPs. (14) MMPs sind zinkabhängige Endopeptidasen, eingeteilt in Kollagenasen, Gelatinasen, Stromelysine und zur Vollständigkeit: membranassoziierte MMPs. MMPs sind für die Destruktion des bindegewebigen Anteils des Parodonts verantwortlich. (15)

Ein entscheidender Faktor in der Phase der Gingivitis ist das LPS. Dieser Virulenzfaktor bildet das äußere Blatt der äußeren Membran gram-negativer Bakterien. Den innersten Teil des LPS stellt das Lipid-A (Endotoxin) dar, gefolgt von der „Kernregion“ (u. a. bestehend aus Heptosen und KDO) und dem äußersten Anteil: dem O-Antigen (Polysaccharide). Die Kern-Oligosaccharide können an sich in zwei „Kernregionen“ geteilt werden: die innere Kernregion, die an das Lipid-A bindet und die äußere Kernregion, die an das O-Antigen bindet. Die genaue Struktur des LPS variiert von Bakterium zu Bakterium. (16, 17)

LPS wird im Serum durch LBP gebunden und zu CD14 transferiert, das entweder in freier oder gebundener Form (über einen GPI-Anker mit der Zelloberfläche verbunden) vorliegt. LPS wird daraufhin von CD14 dem TLR4-MD-2-Komplex präsentiert und von diesem gebunden, was u. a. zu einer vermehrten Aktivität von NF-κB und IRF3 führt und die anschließende Produktion pro-inflammatorischer Zytokine zur Folge hat. (17)

Werden keine Schritte zur Behandlung der Gingivitis eingeleitet, kann es zur Ausbildung einer Parodontitis mit chronischem Entzündungszustand und Bildung eines irreversiblen Schadens am Zahnhalteapparates kommen:

Durch den nun auftretenden Zellschaden bis zum Zelluntergang werden DAMPs, ausgeschüttet, die zusätzlich das Immunsystem anregen, indem sie mit PRRs (z. B. TLRs) interagieren. (18) Es macht sich eine überschießende Wirtsantwort mit final ausgebildeter Dysbiose bemerkbar.

Gingipains (Cysteinproteasen) sind Virulenzfaktoren des Bakteriums Pg. Unterteilt werden diese in das Arginin-abhängigen Gingipain R (Rgp; genauer: RgpA und

RgpB) und das Lysin-abhängigen Gingipain K (Kgp). Gingipains bestreiten unterschiedliche Aufgaben, u. a. tragen sie zur Bildung des pathogenen Biofilms bei: Um die Kolonisation von Pg zu fördern, agieren Gingipains als Liganden zur Co-Aggregation von Pg mit anderen Bakterien (beispielsweise *T. denticola*).

Zusätzlich besitzen sie proteolytisches Potential: sie spalten eine Vielzahl an Wirtsproteinen (u. a. immunmodulierende Proteine) bzw. bauen diese ab, um der Immunabwehr zu entgehen. (19)

Gingipains dürften zusätzlich eine Rolle als Transpeptidasen (Peptide als Akzeptor-Moleküle) spielen. Beispielsweise verwenden sie Hämoglobin für ihre Tätigkeit, was eine Dysregulation der Immunantwort zur Folge haben könnte. (19, 20)

Zytokine, Prostaglandine und MMPs und ROS werden vermehrt ausgeschüttet, was schlussendlich zur Gewebsdestruktion führt.

Im Gesundheitszustand helfen ROS bei der Vernichtung eindringender pathogener Mikroorganismen. Besteht jedoch ein Überangebot an ROS, dass durch das antioxidative System nicht ausreichend reduziert werden kann, entwickeln diese eine zytotoxische Wirkung auf die Wirtszellen. Dies führt zu einem Zustand des oxidativen Stresses im betroffenen Gewebe, was zu pathologischen Gewebsveränderungen und daraufhin zur Destruktion dessen führt. (21, 22). Dieses Überangebot kann sich durch den oxidativen Burst in polymorphkernigen Neutrophilen, der während der Phagozytose auftritt, ergeben. Dabei werden freie Radikale (v. a. O_2^- , H_2O_2 und $\bullet OH$) als Endprodukte frei. Diese entfalten ihre schädliche Wirkung hauptsächlich durch Lipidperoxidation, aber zusätzlich schädigen sie auch Proteine und DNA. Das führt zu einer oxidativen Dysbalance, was wiederum proinflammatorische Mechanismen, aber auch eine Osteoklastogenese zur Folge hat.

Bei Patienten und Patientinnen mit Diabetes Typ II, Adipositas, rheumatoider Arthritis und bei Rauchern kommt es ebenfalls zu einer Überproduktion an ROS und zur Ausbildung eines Zustandes oxidativen Stresses. (22)

Nicht außer Acht zu lassen ist der Effekt von genetischen Risikofaktoren (beispielsweise IL-1-Genpolymorphismus), Lebensstil und Umweltfaktoren auf die Entwicklung einer manifesten Parodontitis.

1.2 Parodontitis und Autoimmunität

Der Begriff Autoimmunität kann definiert werden als Zustand, in dem der Körper die Fähigkeit verliert, ungefährliche Moleküle und Strukturen von schädlichen zu unterscheiden. (8) Die Produktion von Autoantikörpern folgt als Konsequenz der geschädigten Immuntoleranz. Das Versagen jener führt zu einer erhöhten Anzahl von selbstreaktiven B-Zellen im System, was das Entstehen einer Autoimmunerkrankung begünstigt. Auch die Aktivität autoreaktiver T-Helfer-Zellen trägt dazu bei. (23) Die Immuntoleranz an sich kann unterteilt werden in eine zentrale Immuntoleranz und eine periphere Immuntoleranz. Bei der zentralen Immuntoleranz gehen unreife, Autoantigen-erkennende Lymphozyten in primär lymphatischen Organen (B-Zellen im Knochenmark, T-Zellen im Thymus) durch Apoptose zugrunde. Die periphere Toleranz betrifft, wie der Name schon sagt, periphere Gewebe. Dort begegnen sich Autoantigene und ausgereifte, selbstreaktive Lymphozyten. Diese werden in Folge vernichtet oder blockiert. Die zugrundeliegenden Mechanismen der peripheren Immuntoleranz sind Anergie, apoptotischer Zelltod und Suppression durch regulatorische T-Zellen. (24, 25)

Autoimmunerkrankungen kann man in zwei Kategorien unterteilen: in organspezifische (z. B. Diabetes mellitus Typ I oder Multiple Sklerose) und systemische Autoimmunerkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematoses). Allen gemeinsam ist die Anwesenheit von Autoantikörpern und/oder autoreaktiven T-Zellen, die ihre Aktivität gegen Autoantigene richten. (8)

Man geht davon aus, dass die Entwicklung einer Autoimmunerkrankung ein jahrelanger Prozess ist, der vielen Schritten unterliegt, die bis dato noch nicht alle zur Gänze verstanden werden. Mit derzeitigem Wissensstand nimmt man an, dass es sich hierbei um ein Zusammenspiel aus genetischen Variablen und erworbenen umweltbezogenen Triggerfaktoren, wie Infektionen, handelt. (8, 25)

Charakteristische Merkmale wären:

- eine verstärkte Autoantigen-Präsentation
- eine veränderte T-Zell-Funktion
- eine B-Zell-Aktivierung, was zur Produktion von Autoantikörpern führt

- bakterielle oder virale Gemeinsamkeiten mit Autoantigenen (als molekulare Mimikry bezeichnet), die zur Produktion von kreuzreagierenden Antikörpern führen (8, 25)

Gegenwärtig sind eine Parodontitis und (u. a.) folgende Erkrankungen mit Link zur Autoimmunität Themen von Studien: Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, Psoriasis, ankylosierende Spondylitis, Pemphigus, Systemische Sklerose und Multiple Sklerose. Während man beim Diabetes mellitus und der rheumatoiden Arthritis eine positive Assoziation zur Parodontitis festgestellt hat, fehlt für sämtliche weitere Immunerkrankungen die entsprechende Quantität und Qualität an Studien. (8)

1.2.1 Mechanismen der Autoimmunität:

1.2.1.1 Komponenten des angeborenen Immunsystems:

Im Zuge einer Parodontitis wird eine überhöhte Menge an ROS, ausgelöst durch die Anwesenheit von parodontalen Pathogenen, freigesetzt. Einerseits von hyperreaktiven Neutrophilen und bei bereits bestehendem Gewebsschaden in großen Mengen von Makrophagen, Mastzellen und Fibroblasten. (8, 26) Der dadurch entstehende oxidative Stress ist der Schlüsselfaktor vieler entzündlicher und autoimmuner Erkrankungen. ROS binden an Proteine und Lipide, oxidieren diese und verändern dadurch deren Aufbau, was sie zu möglichen neuen Epitopen werden lässt. In Folge löst dies eine Reaktion des adaptiven Immunsystems aus oder beeinflusst auf direkte Weise weitere immunologische Phänomene. Beispiele dafür wären das molekulare Mimikry und kryptische Selbstepitope. Dies führt in weiterer Folge zu einem Zusammenbruch der Immuntoleranz (8, 27, 28) Inwieweit sich dieser Mechanismus auf den Schweregrad einer Parodontitis auswirkt bzw. inwieweit eine Parodontitis auf diesem Weg eine Autoimmunität verstärkt, ist noch nicht belegt. (8)

Aktivierte Neutrophile können Pathogene durch Degranulation, Phagozytose und durch das Freisetzen von neutrophil extracellular traps unschädlich machen. (29)

Die Freisetzung von NETs aus Neutrophilen wird durch Mikroorganismen (Bakterien – LPS) und endogene Reize, wie DAMPs und Immunkomplexe, getriggert. (8, 30)

Bei der Bildung von NETs (NETose) dekondensiert das Chromatin. Man nimmt an, dass dies durch posttranslationale Modifikationen an Histonen möglich wird. (29)

Diese beinhalten das Ausführen einer Citrullination, die durch PAD4 gesteuert wird (31), und den Vorgang der Spaltung von Histonen (32) Da das Bakterium Porphyromonas gingivalis ebenfalls eine Citrullination von Proteinen durchführen kann, versucht man auf diesem Weg einen Link zur Parodontitis zu generieren. Citrullinierte Proteine regen die Produktion von anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) an und scheinen eine große Rolle bei der rheumatoiden Arthritis zu spielen. (33) NETs beschleunigen entzündliche Prozesse durch das Freisetzen von DAMPs, Histonen und aktiven lytischen Enzymen in den extrazellulären Raum, was zu weiteren immunologischen Prozessen führt. Auf diesem Weg können ebendiese Moleküle in Form von Auto-Antigenen als potenzielle Quelle für Autoantikörper dienen, gegen die multiple Autoimmunerkrankungen gerichtet sein können. (34, 35)

1.2.1.2 Mechanismen des erworbenen Immunsystems

Die Aktivierung von T- und B- Lymphozyten durch Mikroorganismen spielt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen. Das Angebot an Bakterien, das sich in einer parodontalen Tasche befindet, könnte somit nicht nur die Bildung von Antikörpern anregen, sondern auch die Autoreaktivität von B- und T-Zellen. Zusätzlich haben parodontale Pathogene Superantigene in ihrem Repertoire. Diese können unabhängig von antigenpräsentierenden Zellen eine enorme Aktivierung und Ausbreitung von T-Zellen veranlassen. (8)

1.2.1.2.1 T-Zellen:

TH1 und TH2 als Subgruppe der T-Helfer-Zellen standen für lange Zeit im Mittelpunkt des Interesses. Während TH1-Zellen primär IFN- μ und Lymphotoxin zur Aktivierung der zellulären Immunantwort sezernieren, schütten TH2-Zellen vor allem IL-4, IL-5 und IL-13, mit dem Ziel die humorale Immunantwort zu aktivieren, aus. (36,37) Mittlerweile erregt eine weitere Untergruppe Aufsehen: die TH17-Zellen, die in der Entstehung von Autoimmunerkrankungen eine wichtige Rolle zu spielen scheinen. (38, 39) Ihr Schlüsselenzym ist das IL-17, das gemeinsam mit dem IL-23 die IL-23/IL-17-Achse bildet. Das folgende pathophysiologische Modell immunmodulierter entzündlicher Erkrankungen veranschaulicht diese (38):

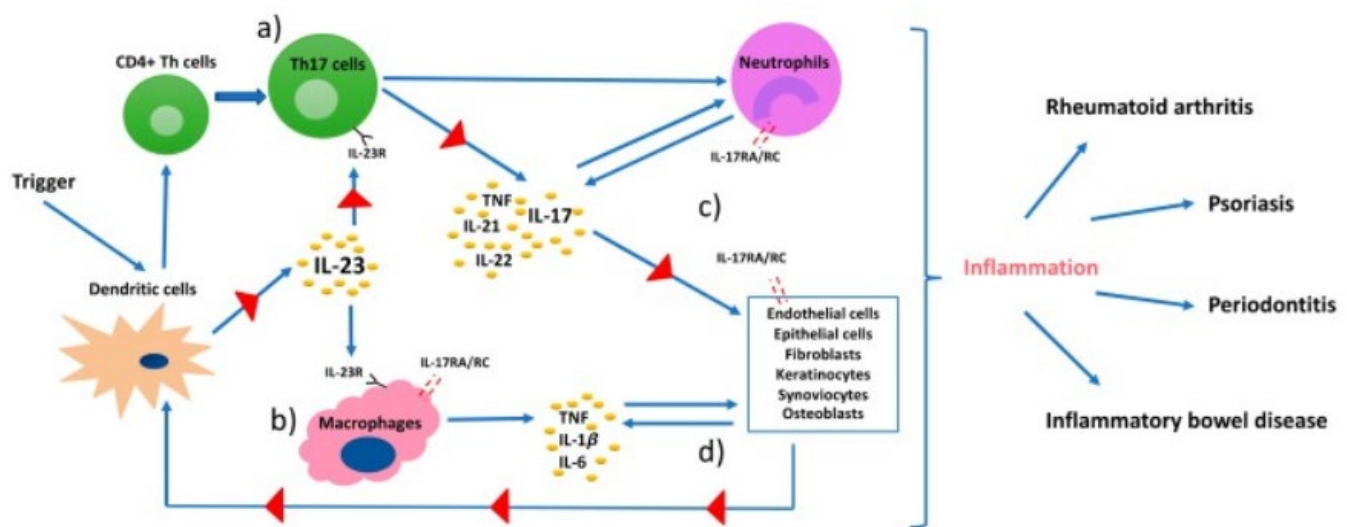


Abbildung 2: IL-23/IL-17-Achse (38)

Getriggerte dendritische Zellen präsentieren ein Antigen, was zur Differenzierung von T-Helferzellen und zur Ausschüttung von IL-23 führt. In weiterer Folge werden durch das Interleukin TH-17-Zellen und Makrophagen veranlasst, proinflammatorische Enzyme zu bilden. IL-17 bindet an Zellen (z. B. Endothelzellen, Fibroblasten, usw.), die den ihm entsprechenden Rezeptor besitzen, und produzieren in Folge ebenfalls entzündliche Mediatoren. Diese stellen die anhaltende Funktionalität der dendritischen Zellen sicher, die wiederum IL-23 sezernieren, wodurch sich der Kreislauf von selbst aufrechterhält. (38)

Interessanterweise hängt die tatsächliche inflammatorische Antwort von TH-17-Zellen von den spezifischen Zytokinen ab, die in unmittelbarer Umgebung exprimiert werden. (38) Beispielsweise produzieren diese Zellen das entzündungshemmende Zytokin IL-10, wenn sie von IFN α/β angeregt werden. (40) Werden sie jedoch von IL-23 stimuliert, wird das pro-inflammatorische IL-17 exprimiert. (41)

Eine weitere Untergruppe der T-Helferzellen sind die regulatorischen T-Zellen (Treg-Zellen), die eine Toleranz gegenüber Autoantikörpern aufrechterhalten. (38) Entsteht eine Dysbalance zwischen TH-17- und Treg-Zellen, wird vermehrt Knochen über den RANKL/RANK-Pfad abgebaut. (42, 43) Die Balance zwischen TH-17- und Treg-Zellen spielt auch im Rahmen von Autoimmunerkrankungen eine entscheidende Rolle. (39)

TH-17-Zellen und Treg-Zellen scheinen eine gewisse Plastizität zu besitzen, der durch die Differenzierung von TH-17-Zellen in Treg-Zellen und umgekehrt, Ausdruck verliehen wird. Findet die Differenzierung von T-Helferzellen zu Treg-Zellen in einer Umgebung mit einer hohen Konzentration an pro-inflammatorischen Zytokinen, besonders IL-6, statt, differenzieren diese zu TH-17-Zellen. (44, 45, 68) Außerdem besteht die Möglichkeit, dass sich TH-17-Zellen zu Treg-Zellen umwandeln. (44, 46)

Es bestehen außerdem Hinweise darauf, dass die körpereigene Reaktion auf Virulenzfaktoren des *P. gingivalis* zu einer vermehrten Bildung von TH-17-Zellen führen. (8, 47, 48) Zusätzlich besteht die Möglichkeit, dass durch eine vermehrte Aktivität von TH-17-Zellen im parodontalen Gewebe vermehrt Neutrophile rekrutiert werden. (8)

1.2.1.2.2 B-Zellen + Autoantikörper

Natürliche Autoantikörper werden bereits bei der Geburt, ohne Exposition mit fremden Antigenen gebildet. Diese gehören typischerweise, aber nicht nur (IgM>IgG) dem Typ Immunglobulin-M an, sind nicht-pathogen und scheinen an der Aufrechterhaltung der immunologischen Hämostase, u. a. durch die Beseitigung apoptotischen Materials, beteiligt zu sein. Ebenfalls sind sie polyreaktiv. Pathogene Autoantikörper werden im Gegensatz zu natürlichen Autoantikörpern durch somatische Mutation gebildet, besitzen dadurch eine höhere Antigen-Spezifität und daraus folgend das Potential an einer Autoimmunerkrankung beteiligt zu sein. Ihr vorrangiger Immunglobulin-Typ ist das IgG. (49, 50, 51, 52)

Unter anderem scheinen Autoantikörper vom IgM-Typ eine Kreuzreaktion mit Epitopen auf dem Bakterium *Porphyromonas gingivalis* eingehen zu können. (53)

1.2.1.2.3 Fcγr-Polymorphismus:

IgGs binden an Fcγ-Rezeptoren und modulieren hierdurch das adaptive Immunsystem, was für die Kontrolle pro-inflammatorischer, anti-inflammatorischer und immunmodulierender Prozesse von Wichtigkeit ist. Man findet diesen Rezeptor-Typ u. a. auf Neutrophilen, Makrophagen, natürlichen Killerzellen, B-Zellen und dendritischen Zellen. (8, 54) Eine Änderung an diesen Rezeptoren kann die Autoimmunität durch folgende drei Mechanismen beeinflussen:

- Unmöglichkeit des Abbaus von Immunkomplexen aus der Zirkulation bzw. aus dem Gewebe
- Hyperreaktivität gegenüber zirkulierenden Immunkomplexen durch eine Interaktion mit Fc μ -Rezeptoren, was intrazellulär das Auslösen pro-inflammatorischer Signalkaskaden zur Folge hat
- eine übermäßige Antikörper-Produktion durch Plasmazellen, was zu einer erhöhten Bildung von Immunkomplexen führt (8, 55)

Fc μ -Rezeptoren auf Leukozyten bilden eine essenzielle Komponente der humoralen und zellulären Immunantwort und sind somit Teil des Abwehrsystems gegen Bakterien. (56) Wenn durch den genetischen Polymorphismus des Fc μ -Rezeptors die Leukozyten weniger effektiv oder übermäßig effektiv arbeiten, ist es vorstellbar, dass sich die Anfälligkeit für das Entwickeln einer Parodontitis bzw. der Schweregrad einer Parodontitis beeinflusst wird. (57)

Ein funktioneller biallelischer Polymorphismus konnte für folgende Fc μ -R Subklassen eruiert werden: Fc μ -RIIa, Fc μ -RIIc (je nach Quelle), Fc μ -RIIIa und Fc μ -RIIIb. (56, 58, 59)

Während bereits verschiedenste Studien zum Fc μ -R-Polymorphismus bestehen, muss eine cause-effect relationship noch etabliert werden. (u. a. 58, 60, 61, 62)

1.3 Grundlagen Raynaud-Syndrom

1.3.1 Einführung: primäres und sekundäres Raynaud-Syndrom

Das Raynaud-Syndrom tritt in einer primären, idiopathischen Form oder als Teil einer Begleiterkrankung als sekundäres Raynaud-Syndrom auf. Während bei der primären Form keine organischen Veränderungen im Bereich der Gefäße zu finden sind, treten beim sekundäres Raynaud-Syndrom meist organische Veränderungen im Bereich der Digitalarterien auf – bedingt durch verschiedenste Systemerkrankungen, Traumen oder Medikamente.

Charakteristisch für das Raynaud-Syndrom ist das Trikolore-Phänomen: zuerst tritt ein schmerzhaftes Abblassen der Haut auf (Ursache: Vasokonstriktion; weiße Haut), gefolgt von einer Zyanose (Ursache: Desoxygenierung des Blutes; blaue Haut) mit darauffolgender reaktiver Hyperämie (rote Haut). (63) Es ist jedoch nicht so, dass alle drei Phasen auftreten bzw. für die Diagnosestellung auftreten müssen. (64) Nichtsdestotrotz besteht die Tendenz dazu, zumindest das Bestehen von zwei Farbänderungen („biphasisch“) als Voraussetzung für die Diagnose „Raynaud-Syndrom“ oder zur Klassifikation des Raynaud-Syndroms anzusehen. (65)

Die Ischämie der Haut kann zu Schmerzen, zu einem Taubheitsgefühl, zu einem Kältegefühl oder auch zu einer Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit führen.

Die Finger sind praktisch immer betroffen, grundsätzlich können aber auch die Zehen, die Ohren oder auch die Nase in Mitleidenschaft gezogen werden. (65)

1.4 Pathogenese des Raynaud-Syndroms

1.4.1 Normale, physiologische Thermoregulation

Bei Kälteexposition vermindert die Vasokonstriktion der Hautgefäße den Temperaturverlust des Körpers durch Konvektion. Blutgefäße der Haut werden doppelt innerviert: von sympathischen, noradrenergen und parasympathischen, cholinergen Nerven, die die Vasokonstriktion bzw. Vasodilatation regulieren. In der Haut der Finger (Leistenhaut) befinden sich viele dickwandige arteriovenöse Anastomosen mit geringem Strömungswiderstand, die einen hohen Blutfluss zwischen Arteriolen und Venolen ermöglichen. Kälteexposition bei Patienten und Patientinnen ohne Raynaud-Syndrom führt zu einem reduzierten Blutfluss in den arteriovenösen Anastomosen. Der Blutfluss auf „normalem“ Weg durch die Kapillaren wird nicht beeinflusst. Im Gegensatz dazu ist bei Patienten und Patientinnen mit Raynaud-Syndrom der Blutfluss in beiden Systemen reduziert. (66)

1.4.2 Thermoregulation im Falle des Raynaud-Syndroms

Während beim primären Raynaud-Syndrom eine Störung in der Thermoregulation zu einer überschießenden Antwort auf Kälteeinwirkung führt, ist die Ursache für das Auftreten des sekundären Raynaud-Syndroms ein Krankheitsprozess, der zu strukturellen Alterationen (Hyperplasie der Intima, Fibrose) und Verletzungen an den Gefäßen und dadurch zu einer Änderung der vaskulären Reaktivität geführt hat. (66, 67)

Warum es zu einer überschießenden Antwort auf Kälteeinwirkung bei Patienten und Patientinnen mit primärem Raynaud-Syndrom kommt, ist noch nicht vollständig geklärt, aber es besteht Evidenz dafür, dass eine selektive Zunahme an Alpha-2-Adrenorezeptoren in der glatten Muskulatur der Gefäße (vor allem Alpha-2B-Rezeptoren) besteht. Die Kälteexposition führt auch zu einer vermehrten Expression von Alpha-2C-Rezeptoren, die vor allem im zentralen Nervensystem zu finden sind. Diese steigern die Vasokonstriktion, durch zentral gesteuerte Ausschüttung von Noradrenalin, noch zusätzlich. (66, 68)

Die Zunahme an Alpha-2-Rezeptoren erklärt zumindest teilweise die übermäßige Vasokonstriktion bei Patienten und Patientinnen mit primärem Raynaud-Syndrom und umso mehr bei bestehenden Schäden oder bei Obstruktion der Gefäße bei Patienten und Patientinnen mit sekundärem Raynaud-Syndrom. (66)

Weiters besteht der Verdacht, dass ein Defekt in der Biologie des CGRP zu einer abnormalen vaskulären Reaktivität führen könnte. Während bei Umgebungskälte eine Vasokonstriktion, wie bereits erwähnt, durch das ZNS gesteuert wird, führt eine lokal induzierte Kälte der Haut über vielfältige Mechanismen zu einer Vasokonstriktion. Beispiele dafür wären das Triggern von TRP-Kanälen oder die Ausschüttung von vasoaktiven Neuropeptiden, wie das CGRP, aus sensiblen Nerven. TRPM8 ist an der Reaktion der Haut auf Kälte und Kälte-nachahmenden Substanzen wie zum Beispiel Menthol beteiligt. Der TRPV₁-Rezeptor wird bei gesundheitsschädigender Hitze oder durch Vanilloide wie Capsaicin aktiviert, wodurch das vasodilatative CGRP (lokalisiert in perivaskulären sensiblen Nerven) ausgeschüttet wird, was in einer erhöhten Aktivität von NO gipfelt. Ein vererbter oder erworbener Defekt der TRPM8- bzw. TRPV₁-Funktion könnte die gestörte Thermoregulation, die wir klinisch als Raynaud-Syndrom bemerken, erklären. (66)

1.5 Primäres Raynaud-Syndrom (PRP)

Typischerweise präsentiert es sich als symmetrischer Vasospasmus, der beide Hände zugleich befällt. Das Auftreten wird durch verschiedene Stimuli wie Kälte oder Stress provoziert. Es tritt neun Mal häufiger bei Frauen als bei Männern auf – mit einer Prävalenz von durchschnittlich 5% - wobei es klassischerweise bei jungen Frauen in der Pubertät bzw. rund um das 20.-30. Lebensjahr erstmals auftritt. Eine familiäre Prädisposition (Variation im NOS1-Gen) kann gegeben sein. (64, 69) Risikofaktoren für das PRP wären somit das weibliche Geschlecht, eine positive Familienanamnese, und weitere Faktoren, wie Migräne, ein geringer BMI und eine Hormonersatztherapie (Östrogen). (69) Eine Assoziation zu einer Parodontitis wurde bis dato noch nicht ermittelt.

1.6 Sekundäres Raynaud-Syndrom (SRP)

Das SRP wird bei 10-20% aller Patienten und Patientinnen mit einem Raynaud-Syndrom diagnostiziert und kann u. a. assoziiert sein mit folgenden Komplikationen: Gewebsatrophie, Ulcera oder Gangrän der Finger. (69)

1.6.1 Ätiologie: Zustände mit Assoziation zum SRP (u. a.)

Bindegewebserkrankungen:

- Systemische Sklerose (SSc)
- Systemischer Lupus erythematodes
- Sjögren-Syndrom
- Dermatomyositis/Polymyositis (64)

Berufsbezogen:

- vibrationsbedingtes vasospastisches Syndrom
- Vinylchlorid-Exposition (64)

Medikamente:

- Antimigränika
- unselektive Betablocker
- Cyclosporin
- Bromocriptin
- Interferon α und β (64)

Endokrinologisch:

- Hypothyreodismus
- Phäochromozytom (64)

Paraneoplastisch (64)

Sonstiges:

- Thrombangiitis obliterans
- komplexes regionales Schmerzsyndrom
- als Folge einer Verletzung der Finger (64)

1.6.2 Systemische Sklerose (SSc)/Sklerodermie

Die systemische Sklerose ist eine immun-medierte, rheumatische Erkrankung. Typisch für eine SSc sind eine Fibrose der Haut und der inneren Organe und das Entstehen einer Vaskulopathie. Es besteht ein hoher Grad an Morbidität und Mortalität. (70) Daraus ergibt sich, dass eine möglichst frühe Diagnostik und das Erkennen von Faktoren, die die Prognose der Krankheit bestimmen, wichtig sind. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, frühzeitig therapeutisch intervenieren zu können, um die Progression der Erkrankung zu verzögern. (71)

Es wird eine limitiert-kutane SSc von einer diffus-kutanen SSc unterschieden. Davon abzugrenzen ist die zirkumskripte/lokalisierte Sklerodermie - bei dieser tritt keine Raynaud-Symptomatik auf. (71, 72)

Epidemiologie

Exemplarische Auflistung von Studien

Bergamasco et al.:

- Prävalenz:
11 Studien mit epidemiologischen Daten zu Europa, 7 zu Nordamerika
 - Europa:
 - Spanne zwischen 72/1 Mio. Einwohner in Norwegen (2009) und 339/1 Mio. Einwohner in Italien (2004) (74)
 - Nordamerika:
 - Spanne zwischen 135/1 Mio. Einwohner in den USA (2003) und 443/1 Mio. Einwohner in Quebec (Kanada) (2003) (74)

- Prävalenz - Geschlechterunterschiede:
 - 1 Studie in Norwegen (2009):
 - Männer: 42/1 Mio.
 - Frauen: 156/1 Mio.
 - Männer:Frauen=1:3,7 (74)

 - 3 Studien in 3 Provinzen Kanadas:
Quebec (2003):
 - Männer: 133/1 Mio.
 - Frauen: 744/1 Mio.
 - Männer:Frauen=1:5,6 (74)
Alberta (2007):
 - Männer: 98/1 Mio.
 - Frauen: 577/1 Mio.
 - Männer:Frauen=1:5,9 (74)

British Columbia (2007):

- Männer: 64/1 Mio.
- Frauen: 356/1 Mio.
- Männer:Frauen=1:5,6 (74)

Royle et al. (2018) bzw. Pauling et al. (2020):

Vereinigtes Königreich – Kohortenstudie mit Daten des Clinical Practice Research Datalink (CPRD)

- Prävalenz:
 - 2013:
 - 307/1 Mio. Einwohner
 - Männer: 105/1 Mio.
 - Frauen: 503/1 Mio.
 - Männer:Frauen=1:4,8 (75)
 - 2016:
 - 226,5/1 Mio. Einwohner
 - Männer: 59/1 Mio.
 - Frauen: 463/1 Mio.
 - Männer:Frauen=1:7,8 (76)
- Inzidenz:
 - 1994-2013:
 - 19,4/1 Mio. Einwohner pro Jahr
 - Männer: 6,5/1 Mio. Einwohner pro Jahr
 - Frauen: 32,0/1 Mio. Einwohner pro Jahr
 - Männer:Frauen=1:4,9 (75)
 - 1999-2017:
 - 10,7/1 Mio. Einwohner pro Jahr
 - Männer: 3,6/1 Mio. Einwohner pro Jahr
 - Frauen: 17,7/1 Mio. Einwohner pro Jahr
 - Männer:Frauen=1:4,9 (76)

Ciaffi et al.: Italien (2016)

- Prävalenz:
Für die Aufstellung der Prävalenz wurden Daten von 45,631,033 Einwohnern verwendet.
 - Durchschnittliche Prävalenz: 306,1/1 Mio. Einwohner
 - Männer: 67,8/1 Mio.
 - Frauen: 530,8/1 Mio.
 - Männer:Frauen=1:7,8 (77)

- Inzidenz:
Für die Aufstellung der jährlichen Inzidenz des Jahres 2016 wurden Daten von 25,934,569 Einwohnern verwendet.
 - Durchschnittliche Prävalenz: 18,5/1 Mio. Einwohner
 - Männer: 4,3/1 Mio.
 - Frauen: 31,0/1 Mio.
 - Männer:Frauen=1:7,2 (77)

Schlussfolgerungen zur Epidemiologie

Das Hauptmanifestationsalter ist das 30. – 50. Lebensjahr. (73) Die Prävalenz- bzw. Inzidenzzahlen unterscheiden sich von Studie zu Studie und von Region zu Region. Außerdem fällt auf, dass die Inzidenz- und Prävalenzzahlen bei Frauen deutlich höher als bei Männern sind. Dies sieht man darin begründet, dass es zu verschiedenen geschlechtsspezifischen Interaktionen zwischen (auf das X-Chromosom bezogenen-) genetischen Faktoren, hormonellen Faktoren und Einflüssen aus der Umwelt kommt. (78, 79)

Pathogenese

Die Pathogenese der SSc ist komplex und multifaktoriell. Weiterhin fehlt noch das definitive Verständnis der Prozesse, die einer SSc unterliegen. (70) Jedoch wird postuliert, dass bei einer variablen individuellen genetischen Prädisposition Umweltfaktoren (wie Mineralöle oder Benzolgasen) den Verlust der Immuntoleranz und den Ausbruch der Erkrankung triggern würden. (71) Die Rolle des Immunsystems scheint vor allem in der Depression von T-Lymphozyten und dem Auftreten antinukleärer Antikörper zu liegen. (80)

In der frühen Phase der Erkrankung scheinen inflammatorische und vaskulopathische (Intimaproliferation -> Gefäßverengung -> mikrovaskuläre Dysfunktion; mangelnde Gefäßneubildung) Mechanismen zu überwiegen, im weiteren Verlauf hingegen fibrosierende Prozesse. (70, 71, 80) Zur Fibrosierung von Haut und Organen scheint es durch die Aktivierung aberranter Fibroblasten zu kommen. Diese entwickeln sich zu Myofibroblasten weiter, die zu einer hohen Kollagenproduktion befähigt sind. (71, 81)

Th-17-Zellen

Th-17-Zellen ihrerseits verstärken bzw. initiieren Entzündungsreaktionen, die Fibrose und Autoimmunität. Treg-Zellen als Konterpart wirken immunsuppressiv. Eine Dysbalance zwischen Th-17- und Treg-Zellen dürfte zum Ausbruch einer systemischen Sklerose beitragen. Ob die Differenzierung in Richtung Th17-Zellen oder Treg-Zellen geht, hängt von den lokal exprimierten Zytokinen ab. Werden Th17-Zellen gebildet, sezernieren diese Zytokine, wie beispielsweise IL-17, IL-21 oder auch IL-22. Dies führt zu einer erhöhten Synthese von Kollagen und extrazellulärer Matrix, zur Migration glatter Muskelzellen und zu einer vermehrten Differenzierung zu Myofibroblasten. Das Versagen in der Produktion inhibitorischer Zytokine durch dysfunktionale Treg-Zellen vermindert deren immunsuppressive Wirkung auf Th17-Zellen und begünstigt dadurch die Bildung von Autoantikörpern. All dies dürfte zu einer chronischen Inflammation und zu einer Fibrose der Haut, Blutgefäße und inneren Organe beitragen. (90, 91, 92) Treg-Zellen an sich können sich zu pathogenen Effektor-T-Zellen entwickeln, wenn die Umgebung besonders reich an IL-6 ist. Dies findet ebenfalls in der Haut statt, dort wandeln sich Treg-Zellen in Th2-Zellen

um, mit entsprechender Produktion von inflammatorischen und profibrotischen Zytokinen. (92)

Der immunsuppressiven Wirkung von Treg-Zellen dürften sich Breg-Zellen durch ihre Produktion von IL-10 anschließen. Treg- und Breg- Zellen sind erheblich daran beteiligt, die periphere Immuntoleranz aufrechtzuerhalten. (93) Bei einer manifesten systemischen Sklerose scheinen Breg-Zellen nicht nur in ihrer Anzahl verringert, sondern auch ihre physiologische Funktion gestört sein. (94, 95, 96)

Genetische Polymorphismen

Genetische Polymorphismen dürften vielfältig Einfluss auf die Pathogenese der SSc nehmen: Sie scheinen durch ihre Aktivität die Endothelzellfunktion, die Aktivierung profibroblastischer Mechanismen, die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix (über Fibroblastenproliferation und vermehrte Kollagensynthese), und Zytokine (z. B. IL-1 β) bzw. Wachstums- und Transkriptionsfaktoren (wie: CTGF, IL23R, IRF5 oder auch STAT4) an sich, verändern zu können. (71, 80)

Antinukleäre Autoantikörper

Bei >90% der Patienten und Patientinnen mit SSc finden sich antinukleäre AK (Autoantikörper): zumeist Anti-Zentromer-AK (ACA), Anti-Polymerase-III-AK und Anti-Topoisomerase-I-AK (ATA). (71)

Anti-Zentromer-AK scheinen mit einer pulmonalen Hypertonie vergesellschaftet zu sein, Anti-Polymerase-III-AK mit einer renalen Krise, einer Hautfibrose und möglicherweise mit der Entstehung maligner Tumore, und ATAs mit der Bildung von Ulzerationen der Finger und interstitiellen Lungenerkrankungen. (81)

Die antinukleären AK aktivieren Rezeptoren auf den Immunzellen der unspezifischen und spezifischen Immunabwehr, auf Endothelzellen bzw. Fibroblasten, und verstärken auf diese Weise deren Effekte. (71) Ebenfalls scheinen sie eine abnorme TGF- β -Signaltransduktion und somit eine endothelial-mesenchymale Transformation (Endothelzelle -> mesenchymaler oder myofibroblastischer Phänotyp -> Produktion mesenchymaler Zellprodukte, wie z. B. Typ-I-Kollagen) induzieren zu können. (71, 80, 82)

Zusätzlich scheinen die Autoantikörper in Monozyten eine vermehrte Produktion profibrotischer Chemokine, wie CCL18 und IL-8, hervorzurufen. Weiters wurden

Autoantikörper gegen Endothelin- und Angiotensinrezeptoren beschrieben, was einen Einfluss auf die Gefäßfunktion haben könnte. (71)

Die Auswirkung von direkt gegen endotheliale Zellen gerichteten antinukleären Antikörpern bzw. die Auswirkung von NO auf die SSc muss noch weiter im Detail geklärt werden. (81)

Die SSc kann auch im Rahmen maligner Prozesse auftreten, besonders bei Vorhandensein von AK gegen die Polymerase III. (71)

Klinisches Bild

Überblick

Wie vorhin erwähnt lässt sich die SSc in zwei große Subtypen einteilen: die limitierte und die diffuse SSc. Während sich bei der limitierten SSc eine langsame, aber progrediente, Beteiligung der Finger, Füße und distalen Extremitäten zeigt, tritt bei der diffusen Form eine schnell fortschreitende Sklerose (v. a.) des Rumpfes, mit immer deutlicher werdender Beweglichkeitseinschränkung, auf. Sie unterscheiden sich auch deutlich durch das Einsetzen und das Ausmaß der Organbeteiligung. Während die Organbeteiligung bei der limitierten Form oft erst nach Jahren einsetzt, zeigt sich bei der diffusen Form eine frühe, rasch fortschreitende Beteiligung der inneren Organe. (81)

Klinik	Limitierte SSc	Diffuse SSc
Ausbreitung der Hautveränderungen	Distale Akren und Gesicht	Gesamte Haut
Raynaud-Syndrom	Oftmals bereits Jahre vor Manifestation der Hautläsionen	Zeitnahes Auftreten mit Beginn von Hautläsionen
Verlauf	Langsam und kontinuierlich, teilweise über Jahre konstant	Eher schubweise und rasch progredient
Weiterer Organbefall	Befall von GI-Trakt und Lunge (oft erst nach Jahren)	Befall von Gelenken, GI-Trakt, Herz, Lunge, Nieren
Labor	ACA häufig positiv	ATA ggf. positiv

Tabelle 1: Limitierte vs. diffuse SSc (80)

Für beide Formen typisch ist das Auftreten des Raynaud-Syndroms als Früh- und Erstsymptom, was in mehr als 90-95% der Fälle vorkommt. (73, 80, 81) Dieses wird durch Trigger wie Kälte, Stress oder Rauchen ausgelöst und präsentiert sich, wie bereits erwähnt, als dreifarbige Hautveränderung: Ischämie-bedingt weiß, Zyanose-bedingt blau und rot durch die reaktive Hyperperfusion. (81)

Weitere Hautveränderungen

- Sklerodaktylie:
 - Präsentiert sich anfangs in Form von Ödemen der Finger. Bei fortschreitender Sklerosierung entstehen Madonnenfinger (spindelförmige, lange Finger in fixierter, krallenartiger Beugstellung). (80, 81)
 - Nekrosen der Fingerkuppen mit Indurationen und Atrophie, sowie Läsionen am proximalen Nagelwall mit Punktblutungen und Schmerzempfindlichkeit können auftreten (80)

- Fibrose der großen Gelenke:
 - Schränkt, wie auch an den Fingern (Sklerodaktylie), durch immobilisierende bzw. (häufig) fixierte Kontrakturen die Beweglichkeit ein. (71)

- Progressive Hautfibrose:
 - Patienten und Patientinnen klagen häufig über Juckreiz. Hypo- bzw. Hyperpigmentierungen und inflammatorische Erytheme sind erkennbar. (71, 73)

- Gesichtsveränderungen:
 - Maskenhafter Gesichtsausdruck durch Amimie.
 - Mikrostomie (verkleinerte Mundöffnung -> erschwerte Zahnpflege) mit perioraler, radiärer Fältelung.
 - Eine spitze Nase.
 - Verkürztes, sklerotisches Zungenbändchen (charakteristisch, aber selten). (71, 73, 80, 81)

- Teleangiektasien:
 - Entstehen durch Dilatation postkapillärer Venolen.
 - Können sich am Stamm, auf der Gesichtshaut, auf den Händen, auf den Lippen und den Schleimhäuten manifestieren. (73, 80, 81, 83)

- Kalzinosen:
 - Eine Minderheit der Patienten und Patientinnen leiden unter dermalen und subkutanen Verkalkungen, vor allem über den Fingergelenken, Ellenbogen und Knien. Diese können stark schmerzhafte Entzündungen verursachen bzw. ulzerieren. (71, 73, 81)

Organmanifestationen

- Lunge:
 - Pulmonale Manifestationen bei SSc sind häufig und treten, je nach Quelle, bei 70-90% der Patienten und Patientinnen mit SSc auf. (80, 84, 85)
 - Interstitielle Lungenerkrankung (mit Alveolitis oder Lungenfibrose):
 - Ist häufiger bei Patienten und Patientinnen mit diffuser SSc zu finden
 - Die Progredienz der ILD ist üblicherweise langsam, jedoch entwickeln ungefähr 12% der Patienten und Patientinnen ein terminales Atemversagen.
 - Pulmonale Hypertonie (PAH):
 - Häufiger bei Patienten und Patientinnen mit limitierter SSc.
 - Bis zu 13% der Patienten und Patientinnen mit SSc entwickeln eine pulmonale Hypertonie und infolgedessen kann ein Rechts-herzversagen entstehen. (86)

- Herz:
 - Perikarderguss: Aufgrund einer entzündlichen Herzbeteiligung oder als Folge der veränderten Druckverhältnisse durch die PAH. (71)
 - Myokardfibrose (mit oder ohne Myokarditis), Perikardfibrose (71, 87)
 - Herzinsuffizienz:
 - Eine milde Form der diastolischen Dysfunktion kommt bei einem wesentlichen Anteil der Patienten und Patientinnen mit SSc vor. Eine restriktive Kardiomyopathie hingegen, die zu einer massiven diastolischen Dysfunktion führt, wurde nur selten dokumentiert.
 - Eine systolische Dysfunktion ist im Vergleich zur diastolischen Dysfunktion selten und kommt gewöhnlich als Folge einer koronaren Herzkrankheit oder (häufiger) im Zusammenhang mit einer Myokarditis und/oder einer Myokardfibrose vor. (87)
 - Erregungsleitungsstörungen (wie ventrikuläre/supraventrikuläre Arrhythmien und/oder AV-Block): sind assoziiert mit einer erhöhten Mortalität. (87)

- Nieren:
 - Häufiger bei Patienten und Patientinnen mit diffuser SSc und Anti-Polymerase-III-AK. (86, 88)
 - Im Vergleich zur pulmonalen Hypertonie, die durch eine langsam progrediente Vaskulopathie gekennzeichnet ist, entwickeln sich die Veränderungen an den renalen Gefäßen deutlich schneller. Die renalen Manifestationen tendieren dazu, bis zu späteren Stadien subklinisch zu verlaufen.
 - Renale Dysfunktion: manifestiert sich als Proteinurie, erhöhte Kreatinin-Konzentration und/oder Hypertonie. (88)
 - Renale Krise:
 - Entwickelt sich bei ungefähr 5% der Patienten und Patientinnen mit SSc. (89)
 - Gekennzeichnet durch ein akutes Einsetzen der Niereninsuffizienz und schwerer Hypertonie. (88)
 - Risikofaktor: medium-dose bzw. high-dose Therapie mit Corticosteroiden (89)
 - Weitere renale Manifestationen stellen eine ANCA-assoziierte Vaskulitis und eine Proteinurie dar. (88)
 - Eine milde chronische renale Insuffizienz dürfte durch eine Vaskulopathie ausgelöst werden und wird zudem vermutlich zu wenig oft erkannt. (88)

- GI-Trakt:
 - Symptome des GI-Trakts manifestieren sich bei einem Großteil der Patienten und Patientinnen, was eine massive Einbuße an Lebensqualität mit sich bringt. (89)
 - Symptome wären:
 - eine Hypomotilität des Ösophagus mit Dysphagie, Globusgefühl und Refluxösophagitis (80)
 - und eine Hypomotilität des Dünndarms mit Meteorismus, Obstipation und Bauchkrämpfen (auch Diarrhö möglich; die Symptome entstehen wahrscheinlich durch das vermehrte bakterielle

Wachstum, dass durch die eingeschränkte Darmmotilität möglich gemacht wird) (80, 89)

- GERD: tritt in 75-90% der Patienten und Patientinnen mit SSc auf. (86)

- Speicheldrüsen:
 - Sicca-Syndrom (Keratokonjunktivitis sicca, Xerostomie) (73, 80)

- Bewegungsapparat (Gelenke, Sehnen, Muskeln): u. a.
 - Arthritiden, Arthralgien
 - Tendosynovitis
 - Myalgien (80, 86)

1.6.3 Literatursuche: Parodontitis und Raynaud-Syndrom

Bevor in weiterer Folge die Auswertung der orthopantomographisch ermittelten Daten im Rahmen dieser Studie thematisiert wird, wird als sinnvoll erachtet, einen Blick in die internationale Literatur zu werfen, um bereits bestehende Publikationen zum Thema Parodontitis und Raynaud-Syndrom zu finden.

Recherchemedium: Pubmed.gov

Suchbegriffe: „Raynaud phenomenon periodontitis“, „Raynaud syndrome periodontitis“, „Raynaud disease periodontitis“, „Raynaud phenomenon periodontal disease“, „Raynaud syndrome periodontal disease“, „Raynaud disease periodontal disease“ im Zeitraum von Jänner 2016 bis Februar 2022. Alle sechs Suchbegriffe führten, auch unter Erweiterung des zeitlichen Rahmens um weitere 5 Jahre (2011-2021), zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis. Daraus folgte die Erweiterung der Suche um die Begriffe „Scleroderma periodontitis“ und „Systemic sclerosis periodontitis“. Dies brachte im Zeitraum von 2016-2022 folgende Ergebnisse hervor:

Patientenkollektiv	Ø-Alter (Jahre)	Ergebnisse
58 SSc-Patient*innen + 52 Patient*innen in der Kontrollgruppe	53,7	Die Sondierungstiefe betrug in der Gruppe der Patient*innen mit SSc durchschnittlich $2,99 \pm 0,59$ mm, in der Kontrollgruppe durchschnittlich $3,16 \pm 0,58$ mm. Beim CAL ergaben sich durchschnittlich $4,01 \pm 1,04$ mm in der SSc-Gruppe und $3,40 \pm 0,89$ mm in der Kontrollgruppe. BOP wurde 10 Sekunden nach Sondierung an allen Stellen größer als 3mm evaluiert. Daraus ergaben sich in der Gruppe der Patient*innen mit SSc median 29% (20-45%) und in der Kontrollgruppe median 41% (23-58%). (97)

Tabelle 2: Studienergebnisse Pischon et al. (2016)

<p>54 Patient*innen mit SSc + 55 Patient*innen in der Kontrollgruppe</p>	<p>SSc-Gruppe: 48,7 + Kontroll- gruppe: 47,3</p>	<p>Sowohl die durchschnittlichen Werte für die Sondierungstiefe (SSc-Gruppe: 4,7mm vs. Kontrollgruppe: 2,81 mm), als auch für den CAL (SSc-Gruppe: 3,92mm vs. Kontrollgruppe: 2,59mm) waren signifikant erhöht. BOP: wurde so evaluiert, dass eine 10-sekündige Zeitspanne nach Sondierung abgewartet wurde, bis man die Untersuchung durchführte. Der Parameter BOP war bei der SSc.-Gruppe (77,6%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (40,3%) ebenfalls signifikant erhöht. (98)</p>
--	--	---

Tabelle 3: Studienergebnisse Isola et al. (2017)

<p>43 Patient*innen mit SSc + 43 Patient*innen in der Kontrollgruppe</p>	<p>SSc-Gruppe: 46 + Kontroll- gruppe: 44</p>	<p>Die durchschnittlichen Werte der Sondierungstiefe waren in der Gruppe der Patient*innen mit SSc leicht erhöht: $2 \pm 0,65$mm im Gegensatz zu $2 \pm 0,24$mm der Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bei den durchschnittlichen Werten für den CAL deutlicher zu sehen: $6 \pm 1,34$mm in der SSc-Gruppe, $2 \pm 0,43$mm in der Kontrollgruppe. Zur Evaluierung der Blutungsneigung wurde der GBI angewandt. Dabei zeigte sich ein stark gegenteiliges Bild im Gegensatz zu den zuvor bestimmten Werten: $7,05 \pm 7,25\%$ in der Gruppe der SSc-Patient*innen, $21,57 \pm 15,66\%$ in der Kontrollgruppe. (99)</p>
--	--	--

Tabelle 4: Studienergebnisse Gomes da Silva et al. (2019)

<p style="text-align: center;">35 Pat. mit SSc + 37 Pat. in der Kontroll- gruppe</p>	<p style="text-align: center;">SSc-Gruppe: 53,2 + Kontroll- gruppe: 52,9</p>	<p>Die Messung der paradontalen Parameter ergab in der SSc-Gruppe eine mediane Sondierungstiefe von 2,91mm und in der Kontrollgruppe von 1,48mm. Der mediane CAL lag in der Gruppe der Patient*innen mit SSc bei 2,78mm, in der Kontrollgruppe bei 1,40mm. Für den Wert des BOP wurden nach dem Bestimmen der Sondierungstiefe bis zu 30 Sekunden abgewartet. BOP betrug median in der SSc-Gruppe 11,8% (niedrigster Wert: 8,9%; höchster Wert: 29%), in der Kontrollgruppe 9,1% (niedrigster Wert: 8,5%; höchster Wert: 9,1%). (100)</p>
--	--	---

Tabelle 5: Studienergebnisse Isola et al. (2021)

Vergleicht man die vier Studien miteinander, ergibt sich nur für den CAL ein einheitliches Bild: dieser Wert war in allen Studien in der SSc-Gruppe größer als in der Kontrollgruppe. Die Sondierungstiefen und die Werte des BOP unterschieden sich von Studie zu Studie. Je nach Studie waren die Werte in der SSc-Gruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe entweder größer, annähernd gleich, oder kleiner.

Die Anzahl der bereits durchgeführten Studien ist zu gering, um daraus eine eindeutige Beziehung zwischen der SSc und der Parodontitis herauslesen zu können. Vorsichtig gesagt geht die Tendenz, zumindest wenn man die Werte des CAL betrachtet, in Richtung Wechselbeziehung der beiden Erkrankungen.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten- und Patientinnenauswahl

Im Rahmen einer Studie wurden insgesamt 77 Patienten und Patientinnen aus einem Pool der Ambulanz der Inneren Medizin ausgewählt. Patienten und Patientinnen der ersten Gruppe waren jene mit limitierter kutaner systemischer Sklerose. Die zweite Gruppe fungierte als Kontrollgruppe bestehend aus jenen Patienten und Patientinnen, die ein primäres Raynaud-Syndrom aufwiesen. Einschlusskriterien waren eine diagnostizierte limitierte kutane systemische Sklerose. Ausschlusskriterien für die Gruppe der PatientInnen waren u.a. ein Alter unter 18 Jahren, eine diffuse kutane systemische Sklerose und andere Kollagenosen, ein Diabetes mellitus, symptomatische Herz-Kreislauf-Erkrankungen, eine Schwangerschaft oder auch eine PAH. Ebenfalls musste eine Einnahme bestimmter Medikamente ausgeschlossen werden. Darunter fielen u. a. Calciumkanalblocker und Prostaglandine.

2.2 Die retrospektive Studie

Die Studie, welche in dieser Diplomarbeit präsentiert wird, stellt einen Teil der vorhin erwähnten größer angelegten Studie der Inneren Medizin dar und basiert auf der Auswertung von Orthopantomogrammen nach dem Vorbild der Arbeit von Messier et al.: „Radiographic Periodontal Bone Loss in Chronic Kidney Disease“. (101) Ebenjene ermittelten das Ausmaß des parodontal bedingten Knochenverlustes von Patienten und Patientinnen in den unterschiedlichen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz. Zur Ermittlung des Knochenverlustes zogen sie Orthopantomogramme der Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen heran. Unter Verwendung eines Vergrößerungs-Tools und eines Tools zur Optimierung der Schärfe wurde die Messung wie folgt durchgeführt: Bei einem einwurzeligen Zahn wurde mesial zuerst die Länge ausgehend vom Apex des Zahnes zur mesialen Schmelz-Zement-Grenze und anschließend die Länge vom Apex zum obersten Punkt des Knochenniveaus, der sozusagen an der Zementoberfläche anliegt, gemessen. Dasselbe wurde distal durchgeführt. Bei Molaren wurden die Messungen mesial an der mesialen Wurzel und distal an der distalen Wurzel durchgeführt. Im Anschluss daran wurde die „bone

support ratio“ ermittelt: damit gemeint ist das Verhältnis der Länge der Strecke Apex zu Schmelz-Zement-Grenze zu der Länge der Strecke Apex zu Knochenniveau. Diese wurde für jede einzelne Messgröße, das heißt mesial und distal jedes einzelnen Zahnes, ermittelt. Die entsprechende Länge wurde bis zur zweiten Dezimalstelle angegeben.

Die BSR wurde durch das Verhältnis der Länge vom Apex zum Knochenniveau zu der Länge vom Apex zur S-Z-Grenze ermittelt.

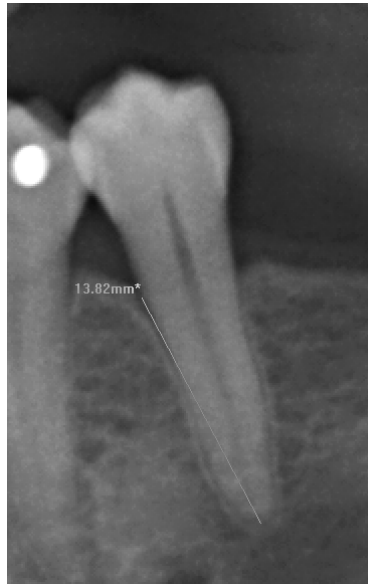
Ergab sich hierbei bei keiner der bone support ratios eines Patienten bzw. einer Patientin ein Wert von über 0,7 (entsprechend 70%), wurde der Patient bzw. die Patientin als „periodontally intact“ betitelt. Patienten und Patientinnen, bei denen unter bzw. gleich 30% ihrer bone support ratios über 0,7 lagen, galten als Patienten und Patientinnen mit „lokalisiertem Knochenverlust“. Bei mehr als 30% nahm man einen „generalisierten Knochenverlust“ an. (101)

2.3 Bemerkungen zur Auswertung

Die auszuwertenden OPGs standen innerhalb der „Sidexis XG“-Software von Sirona zur Verfügung. Bei der Auswertung wurde darauf geachtet, möglichst standardisiert vorzugehen: Das Zoom-Werkzeug wurde vom Ausgangsbild ausgehend 2x angeklickt. Das Tool „Scharfzeichnen Plus“ wurde angewandt, um die Präzision zu verbessern. Gemessen wurde mit dem „Länge-messen-Tool“. Der erste Messpunkt wurde am Apex fixiert und von dort aus wurden die vier Messungen ausgeführt, ohne weitere Punkte zu fixieren, um den ersten Messpunkt am Apex nicht zu verlieren.

Folgend werden Beispiele gebracht, wie die Auswertung bei einwurzeligen Zähnen, bei mehrwurzeligen Zähnen, bei Zähnen mit Kronenversorgung und bei Implantaten vonstatten ging:

2.3.1 Einwurzelige Zähne



Messung mesial

Abbildung 3: Längenmessung Apex zu S-Z-Grenze

Abbildung 4: Längenmessung Apex zu krestalstem Knochenniveau

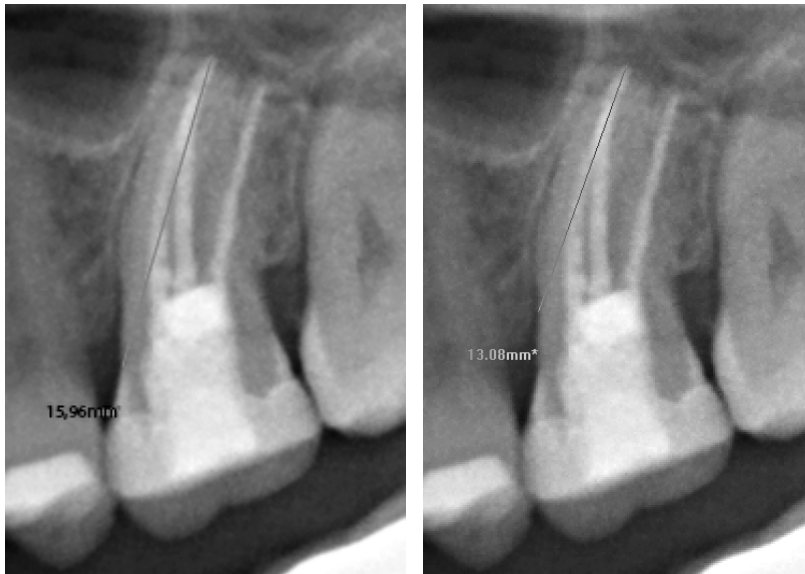


Messung distal

Abbildung 5: Längenmessung Apex zu S-Z-Grenze

Abbildung 6: Längenmessung Apex zu krestalstem Knochenniveau

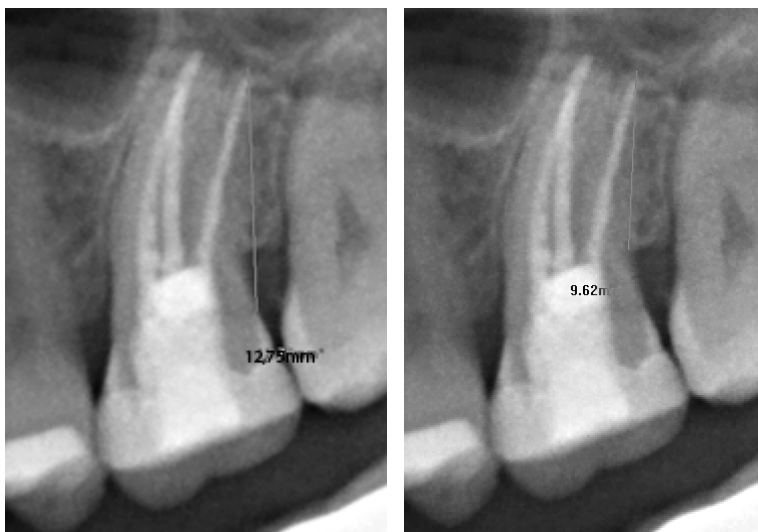
2.3.2 Mehrwurzelige Zähne



Messung mesial

Abbildung 7: Längenmessung Apex zu S-Z-Grenze

Abbildung 8: Längenmessung Apex zu krestalstem Knochenniveau

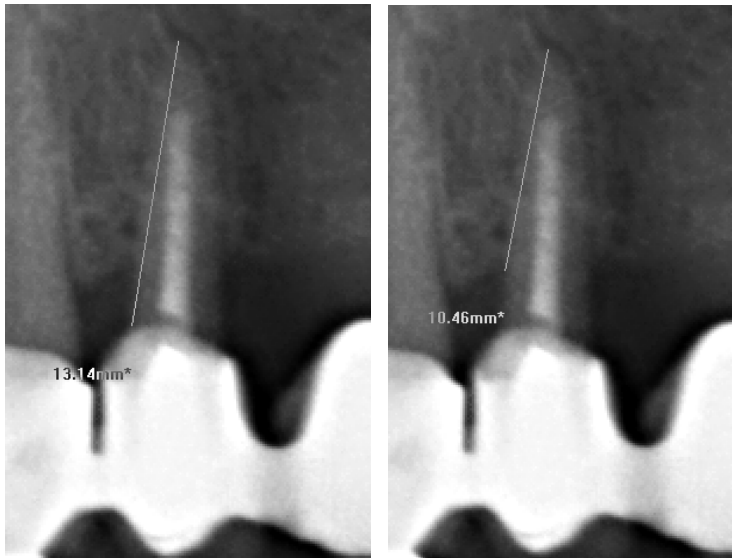


Messung distal

Abbildung 9: Längenmessung Apex zu S-Z-Grenze

Abbildung 10: Längenmessung Apex zu krestalstem Knochenniveau

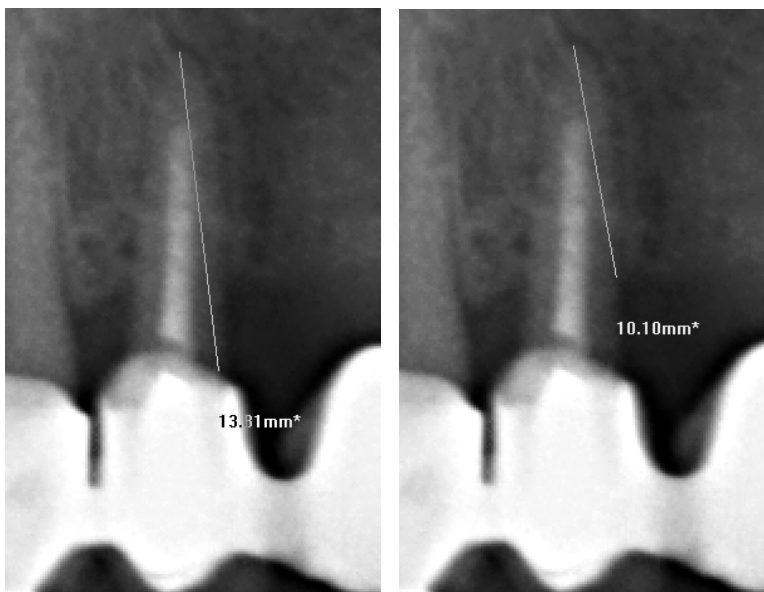
2.3.3 Zähne mit Kronenversorgung



Messung mesial

Abbildung 11: Apex zu Kronenrand

Abbildung 12: Apex zu krestalstem Knochenniveau

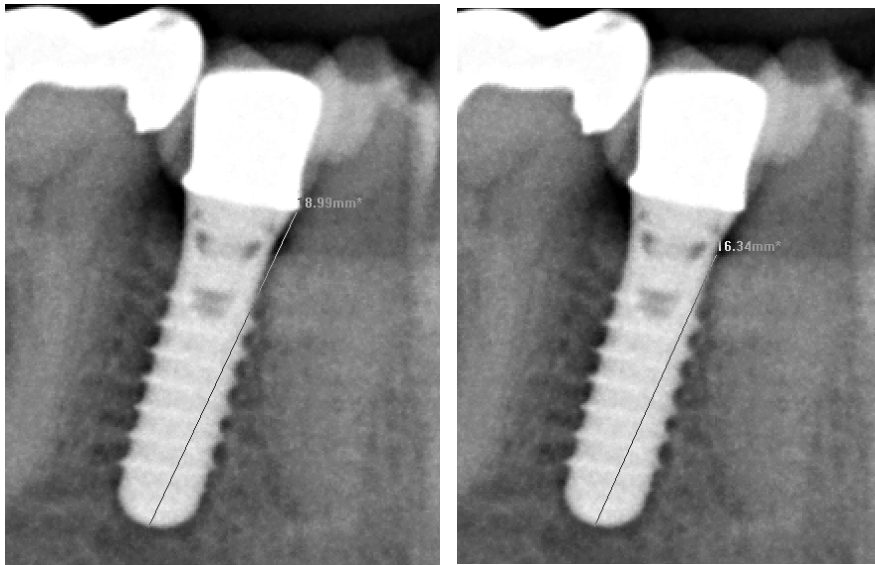


Messung distal

Abbildung 13: Längenmessung Apex zu Kronenrand

Abbildung 14: Längenmessung Apex zu krestalstem Knochenniveau

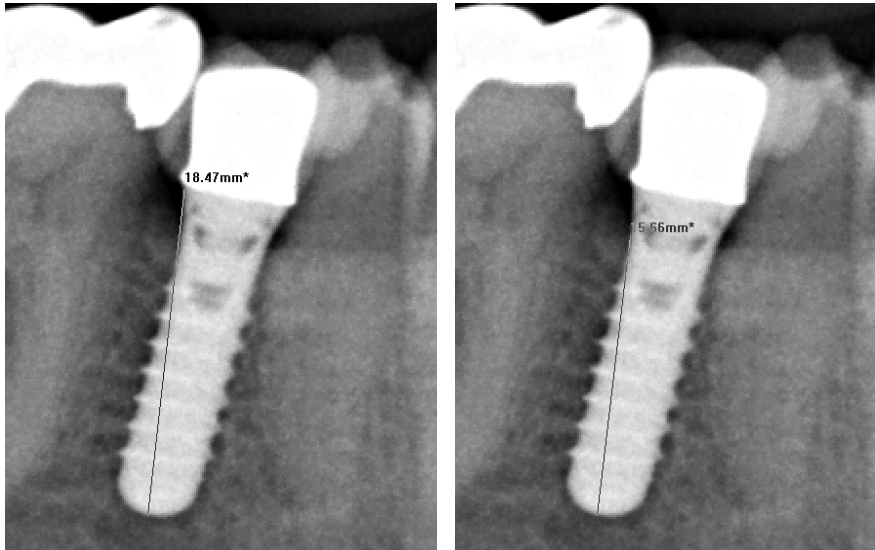
2.3.4 Implantate



Messung mesial

Abbildung 15: Längenmessung kaudalster Punkt des Implantates zu „Implantat-Abutment-Grenze“

Abbildung 16: Längenmessung kaudalster Punkt des Implantates zu krestalstem Knochniveau



Messung distal

Abbildung 17: Längenmessung kaudalster Punkt des Implantates zu „Implantat-Abutment-Grenze“

Abbildung 18: Längenmessung kaudalster Punkt des Implantates zu krestalstem Knochniveau

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht über Ergebnisse der Auswertung

Gruppe 1 bestand aus Patienten und Patientinnen mit limitierter systemischer Sklerose, Gruppe 2 aus denen mit einem primären Raynaud-Syndrom.

Nicht alle 77 Patienten und Patientinnen konnten ausgewertet werden, da sich in 10 Fällen nur gescante und im System gespeicherte OPGs bzw. OPGs von zahnlosen Patienten und Patientinnen finden ließen und die mm-Auswertung dadurch nicht möglich war. Dadurch minimierte sich die Patienten-und-Patientinnen-Auswahl auf 67: 34 in Gruppe 1, 33 in Gruppe 2. In der 1. Gruppe wurden insgesamt 706 Zähne abgemessen, in der 2. Gruppe 786 Zähne.

In nachfolgender Tabelle sind die Patienten- bzw. Patientinnen-Nummern, deren Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen, deren Geburtsdatum, deren Alter bei Anfertigung des Orthopantomogrammes und deren Geschlecht aufgelistet. Außerdem wurden die ausgewerteten Ergebnisse hinzugefügt: der prozentuelle Anteil der erniedrigten BSR-Werte und die BSR-Gruppe je Patient bzw. Patientin.

Nummer	Gruppe	Geburtsdatum	Alter	Geschlecht	Prozentueller Anteil erniedrigten BSR-Werte	BSR-Gruppe
1	1	22.12.1960	-	w	-	-
2	1	02.08.1960	58	w	0,00	periodontally "intact"
3	2	27.06.1959	59	w	0,00	periodontally "intact"
4	1	03.07.1972	46	m	1,92	localized bone loss
5	2	15.05.1960	58	w	20,00	localized bone loss
6	2	31.01.1962	-	w	-	-
7	1	08.04.1957	62	w	20,00	localized bone loss
8	1	12.03.1955	64	w	30,00	localized bone loss
9	1	09.01.1969	50	w	6,52	localized bone loss

10	1	26.12.1982	36	w	15,38	localized bone loss
11	1	22.03.1970	49	w	0,00	periodontally "intact"
12	1	02.10.1964	54	w	6,67	localized bone loss
13	1	30.06.1953	65	w	57,14	generalized bone loss
14	1	27.04.1969	50	w	39,29	generalized bone loss
15	1	07.03.1967	52	w	28,13	localized bone loss
16	1	19.05.1952	67	w	10,64	localized bone loss
17	1	19.03.1961	58	w	1,85	localized bone loss
18	1	09.02.1988	31	w	0,00	periodontally "intact"
19	1	26.10.1960	58	w	13,89	localized bone loss
20	1	14.12.1967	51	w	4,55	localized bone loss
21	1	23.09.1944	74	w	0,00	periodontally "intact"
22	2	26.04.1955	64	w	2,17	localized bone loss
23	1	11.09.1965	53	w	6,52	localized bone loss
24	1	04.03.1957	-	w	-	-
25	2	08.09.1971	47	w	0,00	periodontally "intact"
26	2	08.11.1944	74	w	14,29	localized bone loss
27	1	24.01.1957	62	w	5,71	localized bone loss
28	1	17.06.1962	57	w	20,00	localized bone loss
29	2	20.10.1968	-	w	-	-
30	1	16.04.1947	72	w	22,22	localized bone loss
31	2	01.10.1949	69	w	100,00	generalized bone loss
32	2	10.03.1964	55	w	16,98	localized bone loss
33	2	31.07.1963	56	w	10,00	localized bone loss

34	1	08.05.1958	61	w	4,26	localized bone loss
35	2	18.09.1982	36	w	0,00	periodontally "intact"
36	2	21.01.1958	61	w	30,00	localized bone loss
37	1	29.12.1960	58	w	17,65	localized bone loss
38	1	11.04.1953	-	w	-	-
39	2	08.05.1976	43	w	0,00	periodontally "intact"
40	2	07.08.1967	52	w	16,67	localized bone loss
41	1	16.03.1967	52	w	0,00	periodontally "intact"
42	1	29.03.1953	66	w	6,82	localized bone loss
43	1	12.06.1968	51	w	30,51	generalized bone loss
44	2	13.06.1966	53	w	5,56	localized bone loss
45	1	11.08.1942	68	w	8,33	localized bone loss
46	2	18.08.1945	74	w	24,49	localized bone loss
47	1	30.11.1961	57	w	7,69	localized bone loss
48	1	30.03.1968	-	w	-	
49	2	25.11.1968	51	w	0,00	periodontally "intact"
50	1	10.09.1960	59	w	19,15	localized bone loss
51	2	11.05.1959	60	w	100,00	generalized bone loss
52	2	31.07.1965	54	w	4,44	localized bone loss
53	2	19.02.1951	68	w	65,63	generalized bone loss
54	2	18.01.1956	63	w	20,00	localized bone loss
55	2	06.07.1962	57	w	7,89	localized bone loss
56	1	11.08.1959	61	w	44,74	generalized bone loss

57	2	26.11.1956	63	w	57,14	generalized bone loss
58	2	02.12.1956	-	w	-	
59	2	14.08.1968	51	w	25,81	localized bone loss
60	2	26.03.1953	66	w	2,63	localized bone loss
61	2	01.05.1963	56	w	10,20	localized bone loss
62	1	11.08.1961	58	w	66,67	generalized bone loss
63	1	27.12.1966	52	w	0,00	periodontally "intact"
64	2	19.05.1990	-	w	-	-
65	2	09.04.1962	57	w	50,00	generalized bone loss
66	1	26.01.1962	57	w	2,27	localized bone loss
67	1	08.04.1950	69	m	65,00	generalized bone loss
68	2	16.10.1966	53	w	2,13	localized bone loss
69	2	11.11.1960	59	w	0,00	periodontally "intact"
70	2	26.11.1964	55	w	27,27	localized bone loss
71	2	26.03.1949	-	m	-	-
72	2	24.01.1963	56	w	25,00	localized bone loss
73	2	12.04.1969	-	w	-	-
74	2	29.11.1968	51	w	12,50	localized bone loss
75	2	13.06.1962	57	w	9,30	localized bone loss
76	2	03.10.1969	50	m	14,29	localized bone loss
77	2	29.03.1968	51	w	2,27	localized bone loss

Tabelle 6: Auswertungsergebnisse

3.2 Geschlechterverteilung

In der 1. Gruppe waren 2 der 34 Studienteilnehmer*innen männlich, 32 weiblich. In der Gruppe 2 war nur 1 Studienteilnehmer männlich, die restlichen 32 Studienteilnehmerinnen weiblich.

	N	männlich	weiblich
Gruppe 1	34	2	32
Gruppe 2	33	1	32

Tabelle 7: Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer*innen

3.3 Altersverteilung der Studienteilnehmer*innen

Der jüngste Patient bzw. die jüngste Patientin aus der 1. Gruppe war 31 Jahre alt, der/die älteste 74 Jahre alt. In der 2. Gruppe reichte die Altersspanne von 36 bis hin zu 74 Jahren. Was in beiden Gruppen ungefähr 57 Jahre im Mittel ausmacht. Die Standardabweichung betrug in der Gruppe 1 zirka neun Jahre in der Gruppe 2 acht Jahre.

	N	Min	Max	M	SD
Gruppe 1	34	31	74	57,00	9,11
Gruppe 2	33	36	74	56,94	8,07

Tabelle 8: Altersverteilung der Studienteilnehmer*innen

3.4 Unterschied des prozentuellen Anteils der erniedrigten BSR Gruppen1 und 2

Der minimale Wert der erniedrigten BSR betrug in den Gruppen 1 und 2 0%, der Maximalwert in Gruppe 1 gerundet 66,67%, in Gruppe 2 100%. Der Wert 0 ergibt sich dadurch, dass bei diesen Patienten keine BSR kleiner als 70% gemessen wurde. Dies war in beiden Gruppen jeweils sechs Mal der Fall. In der Gruppe 2 (Patientin 31) wurde aufgrund der vier Restzähne mit starkem parodontalen Abbau ein Wert von 100% ermittelt.

Die Werte der Gruppe 1 ergaben im Mittel 16,57% mit einer Standardabweichung von 18,80%, in der Gruppe 2 20,50% bzw. 26,27%.

Die erniedrigten Bone support ratios beider Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,483$).

	N	Min	Max	M	SD
Gruppe 1	34	0	66,67	16,57	18,80
Gruppe 2	33	0	100,00	20,50	26,27

Tabelle 9: Prozentueller Anteil der erniedrigten BSR-Werte

3.5 Knochenverlust - Unterschied innerhalb der Gruppen

In Gruppe 1 und 2 unterscheiden sich *generalized* und *localized bone loss* signifikant voneinander (jeweils $p < 0,001$). In beiden Gruppen wurde vorrangig ein lokalisierter Knochenverlust festgestellt.

Gruppe	BSR-Gruppen	N	Min	Max	M	SD
1	generalized bone loss	6	30,51	66,67	50,56	14,66
	localized bone loss	21	1,85	28,13	10,96	7,65
2	generalized bone loss	5	50,00	100,00	74,55	23,88
	localized bone loss	21	2,13	27,27	13,04	8,42

Tabelle 10: Knochenverlust – Unterschied innerhalb der Gruppen 1 und 2

3.6 Knochenverlust – Unterschied zwischen den Gruppen

Im Falle des “generalized bone loss“ konnte zwischen beiden Gruppen ($p = 0,070$) kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Das gleiche Bild präsentierte sich beim “localized bone loss“ ($p = 0,407$).

BSR-Gruppen	Gruppe	N	Min	Max	M	SD
generalized bone loss	1	6	30,51	66,67	50,56	14,66
	2	5	50,00	100,00	74,55	23,88
localized bone loss	1	21	1,85	28,13	10,96	7,65
	2	21	2,13	27,27	13,04	8,42

Tabelle 11: Knochenverlust – Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2

4 Diskussion

Die Geschlechterverteilung innerhalb der beiden Gruppen präsentiert sich als ungleichmäßig. In der Gruppe 1 ist das Verhältnis Männer:Frauen 1:16. In der internationalen Literatur bewegt sich das geschlechterbezogene Verhältnis der Prävalenz für das sekundäre Raynaud-Phänomen (siehe Kapitel 1.6.2 „Epidemiologie“) zwischen 1:3,7 und 1:7,8. (74, 75, 76, 77) In der Gruppe 2 ist das Verhältnis Männer: Frauen 1:32. In einer Studie von Garner et al. wurden unter anderem die Ergebnisse bezogen auf die Prävalenz des Raynaud-Syndroms von 18 bereits publizierten Studien aufgelistet. Dabei ergab sich ein gemittelttes Prävalenz-Verhältnis zwischen Männern und Frauen von 1:2,4. (102) Daraus kann für beide Gruppen geschlussfolgert werden, dass das Prävalenz-Verhältnis zwischen Männern und Frauen mit Hinblick auf die internationale Literatur außergewöhnlich hoch ist, was auf die vergleichsweise geringe Studienteilnehmer*innenzahl bzw. die Studienteilnehmer*innenauswahl zurückgeführt werden könnte. Bei der Studienteilnehmer*innenauswahl wurde darauf geachtet, dass das Alter zwischen den beiden Gruppen regelmäßig verteilt ist.

Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2 bezüglich der erniedrigten BSR-Werte und auch bezüglich des „generalized“ and „localized“ bone loss festgestellt. Laut meiner Untersuchung wäre eine Autoimmunerkrankung kein höheres Risiko für eine Parodontitis, als ein primäres Raynaud-Syndrom. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass eine Raynaud-Symptomatik ein Vorläufersymptom einer sich später manifestierenden Autoimmunerkrankung sein kann.

Wenn man dieselbe Untersuchung an zufällig ausgewählten Patienten und Patientinnen als Kontrollgruppe durchführen würde, ließe sich ableiten, ob beide Patient*innen-Gruppen ein erhöhtes Parodontitisrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung haben. Sollten sie ein erhöhtes Risiko haben, wäre es zu empfehlen, die Recall-Intervalle dieser Patient*innen zu verkürzen.

Die Auswertung anhand von Orthopantomogrammen spart dem Patienten bzw. der Patientin, im Gegensatz zu einer klinischen Untersuchung, Zeit. Die Zeit, die

sich dieser/diese erspart, muss dann der Behandler beim Ausmessen investieren. Die Zeitersparnis für den Behandler dürfte dementsprechend gering bzw. nicht existent sein. Ebenfalls muss angemerkt werden, da es sich bei dieser Art der röntgenologischen Aufnahme um eine Schichtaufnahme handelt, die stellenweise nicht die tatsächlichen Verhältnisse wiederzugeben vermag. Teilweise ist es auch schwer zu erkennen, wo genau sich das Knochenniveau befindet. Die Anfertigung von Kleinbildern könnte Abhilfe schaffen. Jedoch müsste in diesem Fall auf das ALARA-Prinzip geachtet werden. Handelt es sich um nur wenig auszuwertende Zähne, wäre es sinnvoll und durchaus möglich Kleinbilder anzufertigen. Nimmt man jedoch das Bestehen von 32 Zähnen an, bräuchte man im Optimalfall 8 Kleinbildaufnahmen pro Kiefer. In diesem Fall müsste man überlegen, ob dies auch strahlenhygienisch vertretbar ist. Naoual et al. publizierten 2021 u. a. eine Literatürübersicht über die effektiven Dosen von Panoramaaufnahmen basierend auf 6 internationalen Studien. Die effektive Dosis der Studien ergab einen Mittelwert von 22,16 μSv . (103) Für Kleinbilder schwankt der Wert je nach Studie von durchschnittlich 1,32 μSv (als Durchschnittswert von 6 Studien) (104) bis durchschnittlich 4,6 μSv (105). Das Röntgeninstitut müsste zudem die nötige personelle und ausstattungstechnische Kapazität haben, die nötigen Kleinbildaufnahmen pro Patient/Patientin durchführen zu können. Ebenfalls müssten die Patienten bzw. die Patientinnen ein entsprechendes Zeitpensum mitbringen.

Der Vorteil einer Kleinbildaufnahme wäre, dass sich die Nachbarzähne im Optimalfall nicht überlagern. Das Überlagern der Nachbarzähne verkompliziert und erschwert die Auswertung am Panoramaröntgen und führt zu einer gewissen Ungenauigkeit.

Auch der aufsteigende Unterkiefer-Ast stellt bei der Auswertung der Weisheitszähne im Unterkiefer ein gewisses Problem dar, das bei der klinischen Auswertung vermieden werden kann.

Man darf nicht außer Acht lassen, dass bei manifester limitierter systemischer Sklerose die Mundhygiene erschwert wird, und somit der Etablierung einer Gingivitis bzw. Parodontitis und kariöser Läsionen Tür und Tor geöffnet werden. Die Gründe hierfür sind eine Einschränkung der Mundöffnung (Mikrostomie) und ein verminderter Speichelfluss (Xerostomie), was die Lebensqualität der Patienten einschränkt. (106, 107) Die Mastikation ist durch den auftretenden Zahnverlust

eingeschränkt und ein verminderter Speichelfluss führt, neben dem erhöhten Risiko für Karies, zu einer oropharyngealen Dysphagie. Der Speisebolus kann durch die verminderte Sättigung mit Speichel nicht mehr effizient dem Verdauungstrakt zugeführt werden. (107, 108)

Nicht nur die eingeschränkte Mundöffnung erschwert die dentale Hygiene, auch die Deformationen der Hände tragen ihren Teil dazu bei. Eine suffiziente Interdentalhygiene wird dadurch besonders eingeschränkt. Aus diesem Grund verwenden Patient*innen vor allem Zahnseidesticks bzw. Interdentalbürstchen. Je schwieriger jedoch das Ausführen der Interdentalhygiene ist, desto geringer ist die Motivation der Patient*innen, diese täglich durchzuführen. Eine eventuell zusätzlich auftretende reaktive depressive Symptomatik verringert die Motivation ebenfalls. (109)
Diese Umstände dürften das Auftreten einer Parodontitis bei Patient*innen mit systemischer Sklerose fördern.

5 Konklusion

Anhand der Ergebnisse kann man schlussfolgern, dass eine SSc das Risiko für eine Parodontitis nicht erhöht, wenn man als Kontrollgruppe Patient*innen mit einem PRP heranzieht. Interessant wäre ein Vergleich mit einem zufällig ausgewähltem Patienten- und Patientinnen-Kollektiv, bei der man die BSR bzw. den Prozentsatz der erniedrigten BSRs ident mit meiner Untersuchung ermittelt. Das könnte Hinweise darauf liefern, ob Patienten und Patientinnen mit SSc bzw. mit PRP ein erhöhtes Risiko für eine Parodontitis haben, wenn sie mit einer Kontrollgruppe aus zufällig ausgewählten Probanden und Probandinnen verglichen werden.

Mit weiteren Forschungen, die über die Pathogenese der systemischen Sklerose angestellt werden, könnte man zukünftig klären, ob bei beiden Krankheiten dieselben pathologischen Prozesse stattfinden.

Sollte ein evidenter Zusammenhang zwischen diesen Krankheiten bestehen, wäre eine parodontale Therapie ein Faktor, der sich möglicherweise positiv auf eine SSc auswirken könnte.

6 Literaturverzeichnis

1. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, Herrera D, Jepsen S, Lione L, Madianos P, Mathur M, Montanya E, Shapira L, Tonetti M, Vegh D. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2018 Feb;45(2):138-149. doi: 10.1111/jcpe.12808. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29280174.
2. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, Demirel K, de Sanctis M, Ercoli C, Fan J, Geurs NC, Hughes FJ, Jin L, Kantarci A, Lalla E, Madianos PN, Matthews D, McGuire MK, Mills MP, Preshaw PM, Reynolds MA, Sculean A, Susin C, West NX, Yamazaki K. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S237-S248. doi: 10.1002/JPER.17-0733. PMID: 29926943.
3. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, Chapple I, Dietrich T, Gotsman I, Graziani F, Herrera D, Loos B, Madianos P, Michel JB, Perel P, Pieske B, Shapira L, Shechter M, Tonetti M, Vlachopoulos C, Wimmer G. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020 Mar;47(3):268-288. doi: 10.1111/jcpe.13189. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32011025; PMCID: PMC7027895.
4. Bobetsis YA, Graziani F, Gürsoy M, Madianos PN. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Periodontol 2000*. 2020 Jun;83(1):154-174. doi: 10.1111/prd.12294. PMID: 32385871.
5. Komine-Aizawa S, Aizawa S, Hayakawa S. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Jan;45(1):5-12. doi: 10.1111/jog.13782. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30094895.

6. Sureda A, Daglia M, Argüelles Castilla S, Sanadgol N, Fazel Nabavi S, Khan H, Belwal T, Jeandet P, Marchese A, Pistollato F, Forbes-Hernandez T, Battino M, Berindan-Neagoe I, D'Onofrio G, Nabavi SM. Oral microbiota and Alzheimer's disease: Do all roads lead to Rome? *Pharmacol Res.* 2020 Jan;151:104582. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104582. Epub 2019 Nov 30. PMID: 31794871.
7. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontol* 2000. 2020 Jun;83(1):242-271. doi: 10.1111/prd.12327. PMID: 32385876.
8. Hirschfeld J, Chapple ILC. *Periodontitis and systemic diseases: clinical evidence and biological plausibility.* Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH; 2021. S. 39 ff.
9. Lim G, Janu U, Chiou LL, Gandhi KK, Palomo L, John V. Periodontal Health and Systemic Conditions. *Dent J (Basel).* 2020 Nov 19;8(4):130. doi: 10.3390/dj8040130. PMID: 33227918; PMCID: PMC7711538.
10. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013 Jun;62(1):59-94. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00457.x. PMID: 23574464.
11. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev.* 2000 Oct;13(4):547-58. doi: 10.1128/CMR.13.4.547. PMID: 11023956; PMCID: PMC88948.
12. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S17-S27. doi: 10.1002/JPER.17-0095. PMID: 29926958.
13. Sato T, Hongu T, Sakamoto M, Funakoshi Y, Kanaho Y. Molecular mechanisms of N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine-induced superoxide generation and degranulation in mouse neutrophils: phospholipase D is dispensable. *Mol Cell Biol.* 2013 Jan;33(1):136-45. doi: 10.1128/MCB.00869-12. Epub 2012 Oct 29. PMID: 23109426; PMCID: PMC3536298.
14. Wolf HF, Rateitschak-Plüss EM, Rateitschak KH. *Parodontologie. Kartonierte Sonderausgabe der 3. Auflage.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.

15. Lindner D, Zietsch C, Becher PM, Karsten Schulze, Schultheiss HP, Tschöpe C, Westermann D, "Differential Expression of Matrix Metalloproteases in Human Fibroblasts with Different Origins", *Biochemistry Research International*, vol. 2012, Article ID 875742, 10 pages, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/875742>
16. Wang X, Quinn PJ. Lipopolysaccharide: Biosynthetic pathway and structure modification. *Prog Lipid Res.* 2010 Apr;49(2):97-107. doi: 10.1016/j.plipres.2009.06.002. Epub 2009 Oct 6. PMID: 19815028.
17. Park BS, Lee JO. Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes. *Exp Mol Med.* 2013 Dec 6;45(12):e66. doi: 10.1038/emm.2013.97. PMID: 24310172; PMCID: PMC3880462.
18. Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw.* 2018;18(4):e27. Published 2018 Aug 13. doi:10.4110/in.2018.18.e27
19. Jia L, Han N, Du J, Guo L, Luo Z, Liu Y. Pathogenesis of Important Virulence Factors of *Porphyromonas gingivalis* via Toll-Like Receptors. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Jul 18;9:262. doi: 10.3389/fcimb.2019.00262. PMID: 31380305; PMCID: PMC6657652.
20. Seers CA, Mahmud ASM, Huq NL, Cross KJ, Reynolds EC. *Porphyromonas gingivalis* laboratory strains and clinical isolates exhibit different distribution of cell surface and secreted gingipains. *J Oral Microbiol.* 2020 Dec 9;13(1):1858001. doi: 10.1080/20002297.2020.1858001. PMID: 33391630; PMCID: PMC7733959.
21. Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Front Physiol.* 2017 Nov 13;8:910. doi: 10.3389/fphys.2017.00910. PMID: 29180965; PMCID: PMC5693842.
22. Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N, Tenenbaum HC. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol 2000.* 2020 Oct;84(1):45-68. doi: 10.1111/prd.12342. PMID: 32844417.
23. Lleo A, Invernizzi P, Gao B, Podda M, Gershwin ME. Definition of human autoimmunity--autoantibodies versus autoimmune disease. *Autoimmun*

- Rev. 2010 Mar;9(5):A259-66. doi: 10.1016/j.autrev.2009.12.002. Epub 2009 Dec 4. PMID: 19963079.
24. Rioux JD, Abbas AK. Paths to understanding the genetic basis of auto-immune disease. *Nature*. 2005 Jun 2;435(7042):584-9. doi: 10.1038/nature03723. PMID: 15931210.
 25. Walker, L. S. & Abbas, A. K. The enemy within: keeping self-reactive T cells at bay in the periphery. *Nature Rev. Immunol.* 2, 11–19 (2002).
 26. Dahiya P, Kamal R, Gupta R, Bhardwaj R, Chaudhary K, Kaur S. Reactive oxygen species in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2013 Jul;17(4):411-6. doi: 10.4103/0972-124X.118306. PMID: 24174716; PMCID: PMC3800399.
 27. Di Dalmazi G, Hirshberg J, Lyle D, Freij JB, Caturegli P. Reactive oxygen species in organ-specific autoimmunity. *Auto Immun Highlights.* 2016 Dec;7(1):11. doi: 10.1007/s13317-016-0083-0. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27491295; PMCID: PMC4974204.
 28. Ryan BJ, Nissim A, Winyard PG. Oxidative post-translational modifications and their involvement in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Redox Biol.* 2014 May 28;2:715-24. doi: 10.1016/j.redox.2014.05.004. PMID: 24955328; PMCID: PMC4062766.
 29. Leshner M, Wang S, Lewis C, Zheng H, Chen XA, Santy L, Wang Y. PAD4 mediated histone hypercitrullination induces heterochromatin decondensation and chromatin unfolding to form neutrophil extracellular trap-like structures. *Front Immunol.* 2012 Oct 4;3:307. doi: 10.3389/fimmu.2012.00307. PMID: 23060885; PMCID: PMC3463874.
 30. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004 Mar 5;303(5663):1532-5. doi: 10.1126/science.1092385. PMID: 15001782.
 31. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018 Feb;18(2):134-147. doi: 10.1038/nri.2017.105. Epub 2017 Oct 9. PMID: 28990587.
 32. Thiam HR, Wong SL, Wagner DD, Waterman CM. Cellular Mechanisms of NETosis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2020 Oct 6;36:191-218. doi:

- 10.1146/annurev-cellbio-020520-111016. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32663035; PMCID: PMC8499668.
33. Wu CY, Yang HY, Lai JH. Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis: Biological Effects and Mechanisms of Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 4;21(11):4015. doi: 10.3390/ijms21114015. PMID: 32512739; PMCID: PMC7312469.
 34. Papayannopoulos V, Metzler KD, Hakkim A, Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol.* 2010 Nov 1;191(3):677-91. doi: 10.1083/jcb.201006052. Epub 2010 Oct 25. PMID: 20974816; PMCID: PMC3003309.
 35. Fousert E, Toes R, Desai J. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Take the Central Stage in Driving Autoimmune Responses. *Cells.* 2020 Apr 8;9(4):915. doi: 10.3390/cells9040915. PMID: 32276504; PMCID: PMC7226846.
 36. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). *Annu Rev Immunol.* 2010;28:445-89. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101212. PMID: 20192806; PMCID: PMC3502616.
 37. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000 Jul;85(1):9-18; quiz 18, 21. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62426-X. PMID: 10923599.
 38. Bunte K, Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 10;20(14):3394. doi: 10.3390/ijms20143394. PMID: 31295952; PMCID: PMC6679067.
 39. Lee GR. The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 3;19(3):730. doi: 10.3390/ijms19030730. PMID: 29510522; PMCID: PMC5877591.
 40. Guo B. IL-10 Modulates Th17 Pathogenicity during Autoimmune Diseases. *J Clin Cell Immunol.* 2016 Apr;7(2):400. doi: 10.4172/2155-9899.1000400. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27308096; PMCID: PMC4905582.
 41. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T, Cua DJ. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17

- and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol.* 2007 Dec;8(12):1390-7. doi: 10.1038/ni1539. Epub 2007 Nov 11. PMID: 17994024.
42. Deng J, Lu C, Zhao Q, Chen K, Ma S, Li Z. The Th17/Treg cell balance: crosstalk among the immune system, bone and microbes in periodontitis. *J Per-iodontal Res.* 2021 Dec 8. doi: 10.1111/jre.12958. Epub ahead of print. PMID: 34878170.
 43. Cafferata EA, Castro-Saavedra S, Fuentes-Barros G, Melgar-Rodríguez S, Rivera F, Carvajal P, Hernández M, Cortés BI, Cortez C, Cassels BK, Vernal R. Boldine inhibits the alveolar bone resorption during ligature-induced periodontitis by modulating the Th17/Treg imbalance. *J Periodontol.* 2021 Jan;92(1):123-136. doi: 10.1002/JPER.20-0055. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32490537.
 44. Liu ZZ, Sun GQ, Hu XH, Kwak-Kim J, Liao AH. The transdifferentiation of regulatory T and Th17 cells in autoimmune/inflammatory diseases and its potential implications in pregnancy complications. *Am J Reprod Immunol.* 2017 Aug;78(2). doi: 10.1111/aji.12657. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28251714.
 45. Koenen HJ, Smeets RL, Vink PM, van Rijssen E, Boots AM, Joosten I. Human CD25^{high}Foxp3^{pos} regulatory T cells differentiate into IL-17-producing cells. *Blood.* 2008 Sep 15;112(6):2340-52. doi: 10.1182/blood-2008-01-133967. Epub 2008 Jul 10. PMID: 18617638.
 46. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, Nakashima T, Oh-hora M, Kodama T, Tanaka S, Bluestone JA, Takayanagi H. Pathogenic conversion of Foxp3⁺ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nat Med.* 2014 Jan;20(1):62-8. doi: 10.1038/nm.3432. Epub 2013 Dec 22. PMID: 24362934.
 47. Zhang L, Gao L, Xu C, Li X, Wang P, Zhang C, Zhao C. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide promotes T-helper 17 cell differentiation from human CD4⁺ naïve T cells via toll-like receptor-2 in vitro. *Arch Oral Biol.* 2019 Nov;107:104483. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.104483. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31351339.
 48. Yang J, Wu J, Zhang R, Yao M, Liu Y, Miao L, Sun W. Porphyromonas gingivalis oral infection promote T helper 17/Treg imbalance in the

- development of atherosclerosis. *J Dent Sci.* 2017 Mar;12(1):60-69. doi: 10.1016/j.jds.2016.10.003. Epub 2016 Dec 24. PMID: 30895025; PMCID: PMC6395245.
49. Lobo PI. Role of Natural Autoantibodies and Natural IgM Anti-Leucocyte Autoantibodies in Health and Disease. *Front Immunol.* 2016 Jun 6;7:198. doi: 10.3389/fimmu.2016.00198. PMID: 27375614; PMCID: PMC4893492.
 50. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol.* 2017 Jun 20;18(7):716-724. doi: 10.1038/ni.3731. PMID: 28632714; PMCID: PMC5791156.
 51. Siloși I, Siloși CA, Boldeanu MV, Cojocaru M, Biciușcă V, Avrămescu CS, Cojocaru IM, Bogdan M, FolcuȚi RM. The role of autoantibodies in health and disease. *Rom J Morphol Embryol.* 2016;57(2 Suppl):633-638. PMID: 27833954.
 52. Palma J, Tokarz-Deptuła B, Deptuła J, Deptuła W. Natural antibodies - facts known and unknown. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(4):466-475. doi: 10.5114/ceji.2018.81354. Epub 2018 Dec 31. PMID: 30799995; PMCID: PMC6384419.
 53. Turunen SP, Kumm O, Harila K, Veneskoski M, Soliymani R, Baumann M, Pussinen PJ, Hörkkö S. Recognition of *Porphyromonas gingivalis* gingipain epitopes by natural IgM binding to malondialdehyde modified low-density lipoprotein. *PLoS One.* 2012;7(4):e34910. doi: 10.1371/journal.pone.0034910. Epub 2012 Apr 5. PMID: 22496875; PMCID: PMC3320647.
 54. Bournazos S, Wang TT, Dahan R, Maamary J, Ravetch JV. Signaling by Antibodies: Recent Progress. *Annu Rev Immunol.* 2017 Apr 26;35:285-311. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052433. PMID: 28446061; PMCID: PMC5613280.
 55. Masuda A, Yoshida M, Shiomi H, Morita Y, Kutsumi H, Inokuchi H, Mizuno S, Nakamura A, Takai T, Blumberg RS, Azuma T. Role of Fc Receptors as a therapeutic target. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009 Mar;8(1):80-6. doi: 10.2174/187152809787582525. PMID: 19275696; PMCID: PMC3990358.

56. Chai L, Song YQ, Leung WK. Genetic polymorphism studies in perio-dontitis and Fc γ receptors. *J Periodontal Res.* 2012 Jun;47(3):273-85. doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01437.x. Epub 2011 Nov 27. PMID: 22117888.
57. Loos BG, Leppers-Van de Straat FG, Van de Winkel JG, Van der Velden U. Fc γ receptor polymorphisms in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2003 Jul;30(7):595-602. doi: 10.1034/j.1600-051x.2003.00355.x. PMID: 12834496.
58. Saremi L, Esmaeilzadeh E, Ghorashi T, Sohrabi M, Ekhlasmann Ker-mani M, Kadkhodazadeh M. Association of Fc γ receptor genes poly-morphisms with chronic periodontitis and Peri-Implantitis. *J Cell Biochem.* 2019 Mar 19. doi: 10.1002/jcb.28486. Epub ahead of print. PMID: 30887566.
59. Kim J, Lee JY, Kim HG, Kwak MW, Kang TH. Fc Receptor Variants and Disease: A Crucial Factor to Consider in the Antibody Therapeutics in Clinic. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 31;22(17):9489. doi: 10.3390/ijms22179489. PMID: 34502398; PMCID: PMC8431278.
60. Hans VM, Mehta DS, Hans M. Association of Fc γ receptors IIa, IIIa, and IIIb genetic polymorphism with susceptibility to chronic periodontitis in South Indian population. *Contemp Clin Dent.* 2015 Sep;6(Suppl 1):S141-6. doi: 10.4103/0976-237X.166831. PMID: 26604564; PMCID: PMC4632213.
61. Lavu V, Venkatesan V, Bhaskar LV, Priyanka V, Kumarasamy P, Du-rairaj Paul SF, Rao SR. Polymorphic Regions in Fc γ Receptor and Tu-mor Necrosis Factor- α Genes and Susceptibility to Chronic Periodontitis in a Cohort From South India. *J Periodontol.* 2016 Aug;87(8):914-22. doi: 10.1902/jop.2016.150743. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27063995.
62. Chai L, Song YQ, Zee KY, Leung WK. SNPs of Fc γ -receptor genes and chronic periodontitis. *J Dent Res.* 2010 Jul;89(7):705-10. doi: 10.1177/0022034510365444. Epub 2010 May 3. PMID: 20439936.
63. Amboss. Raynaud-Syndrom [Internet]. [zitiert am 06.12.2020]. URL: <https://www.amboss.com/de/wissen/Raynaud-Syndrom>
64. Belch J, Carlizza A, Carpentier PH, Constans J, Khan F, Wautrecht JC, Visona A, Heiss C, Brodeman M, Pécsvárady Z, Roztocil K, Colgan MP, Vasic D, Gottsäter A, Amann-Vesti B, Chraim A, Poredoš P, Olinic DM,

- Madaric J, Nikol S, Herrick AL, Sprynger M, Klein-Weigel P, Hafner F, Staub D, Zeman Z. ESVM guidelines - the diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *Vasa*. 2017 Oct;46(6):413-423. doi: 10.1024/0301-1526/a000661. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28895508.
65. Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon-an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol*. 2019 Dec;38(12):3317-3330. doi: 10.1007/s10067-019-04745-5. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31420815.
 66. Herrick AL, Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 Feb;34(1):101474. doi: 10.1016/j.berh.2019.101474. Epub 2020 Jan 29. PMID: 32007400.
 67. Adigun R, Goyal A, Bansal P, Hariz A. Systemic Sclerosis. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 28613625.
 68. Giovannitti JA Jr, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog*. 2015;62(1):31-39. doi:10.2344/0003-3006-62.1.31
 69. Lis-Świąty A. Recent advances in the workup and management of Raynaud phenomenon. *Pol Arch Intern Med*. 2019 Nov 29;129(11):798-808. doi: 10.20452/pamw.15008. Epub 2019 Oct 2. PMID: 31577265.
 70. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28413064.
 71. Schinke S, Riemekasten G. Systemische Sklerose [Systemic sclerosis]. *Internist (Berl)*. 2019 Dec;60(12):1251-1269. German. doi: 10.1007/s00108-019-00699-7. PMID: 31754753.
 72. Ferreli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Dec;53(3):306-336. doi: 10.1007/s12016-017-8625-4. PMID: 28712039.
 73. Bitsch T. Elsevier. *Klinikleitfaden Rheumatologie* [Internet]. [zitiert am 14.02.2021]. URL: https://www.elsevier.com/__data/assets/pdf_file/0004/1031863/978-3-437-41351-3_Leseprobe_Bitsch_KLF-Reheumatologie_4.A.pdf

74. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol.* 2019 Apr 18;11:257-273. doi: 10.2147/CLEP.S191418. PMID: 31114386; PMCID: PMC6497473.
75. Royle JG, Lanyon PC, Grainge MJ, Abhishek A, Pearce FA. The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clin Rheumatol.* 2018 Aug;37(8):2103-2111. doi: 10.1007/s10067-018-4182-3. Epub 2018 Jun 30. Erratum in: *Clin Rheumatol.* 2018 Sep;37(9):2601. PMID: 29961234; PMCID: PMC6061074.
76. Pauling JD, McGrogan A, Snowball J, McHugh NJ. Epidemiology of systemic sclerosis in the UK: an analysis of the Clinical Practice Research Data-link. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Nov 19:keaa680. doi: 10.1093/rheumatology/keaa680. Epub ahead of print. PMID: 33212504.
77. Ciaffi J, Morabito MF, Ruscitti P, D'Angelo S, Mancarella L, Brusi V, Abignano G, Pucino V, Giacomelli R, Meliconi R, Ursini F. Incidence, prevalence and mortality of systemic sclerosis in Italy: a nationwide population-based study using administrative health data. *Rheumatol Int.* 2021 Jan;41(1):129-137. doi: 10.1007/s00296-020-04720-3. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33052445.
78. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita.* 2016 Apr-Jun;52(2):205-12. doi: 10.4415/ANN_16_02_12. PMID: 27364395.
79. Hughes M, Pauling JD, Armstrong-James L, Denton CP, Galdas P, Flurey C. Gender-related differences in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2020 Apr;19(4):102494. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102494. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32062031.
80. Amboss. Systemische Sklerose [Internet]. [zitiert am 13.02.2021]. URL: <https://next.amboss.com/de/article/eT0xp2?q=systemische%20sklerose#Z29877720a36f4413f1a937f207f2f50f>
81. Sticherling M. Systemic sclerosis - the dermatological perspective. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019 Jul;17(7):716-728. doi: 10.1111/ddg.13887. PMID: 31364293.

82. Piera-Velazquez S, Li Z, Jimenez SA. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. *Am J Pathol.* 2011;179(3):1074-1080. doi:10.1016/j.ajpath.2011.06.001
83. Kavian N, Batteux F. Macro- and microvascular disease in systemic sclerosis. *Vascul Pharmacol.* 2015 Aug;71:16-23. doi: 10.1016/j.vph.2015.05.015. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26044180.
84. Prasse A, Bonella F, Müller-Ladner U, Witte T, Hunzelmann N, Distler J. Therapie der systemischen Sklerose-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung [Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease]. *Z Rheumatol.* 2020 Apr;79(3):294-303. German. doi: 10.1007/s00393-019-00724-y. PMID: 31754786.
85. Doskaliuk B, Zaiats L, Yatsyshyn R, Gerych P, Cherniuk N, Zimba O. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: exploring cellular, genetic and epigenetic mechanisms. *Rheumatol Int.* 2020 Oct;40(10):1555-1569. doi: 10.1007/s00296-020-04658-6. Epub 2020 Jul 26. PMID: 3271534
86. Odonwodo A, Badri T, Hariz A. Scleroderma. 2020 Aug 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 30726020.
87. Mavrogeni SI, Buch M, Markousis-Mavrogenis G, Dumitru B, Pugliese NR, Gargani L. The perpetual sword of Damocles: Cardiac involvement in systemic sclerosis and the role of non-invasive imaging modalities in medical decision making. *Eur J Rheumatol.* 2020 Oct;7(Suppl 3):S203-S211. doi: 10.5152/eurjrheum.2020.19110. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32697932; PMCID: PMC7647675.
88. Chrabaszc M, Małyszko J, Sikora M, Alda-Malicka R, Stochmal A, Matuszkiewicz-Rowinska J, Rudnicka L. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(4):532-548. doi: 10.1159/000507886. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32521536.
89. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018 Apr;32(2):223-240. doi: 10.1016/j.berh.2018.08.005. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30527428.
90. Mo C, Zeng Z, Deng Q, Ding Y, Xiao R. Imbalance between T helper 17 and regulatory T cell subsets plays a significant role in the pathogenesis

- of sys-temic sclerosis. *Biomed Pharmacother.* 2018 Dec;108:177-183. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.037. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30219674.
91. Yang X, Yang J, Xing X, Wan L, Li M. Increased frequency of Th17 cells in systemic sclerosis is related to disease activity and collagen overproduction. *Arthritis Res Ther.* 2014 Jan 7;16(1):R4. doi: 10.1186/ar4430. PMID: 24398084; PMCID: PMC3979142.
 92. Slobodin G, Rimar D. Regulatory T Cells in Systemic Sclerosis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017 Apr;52(2):194-201. doi: 10.1007/s12016-016-8563-6. PMID: 27318947.
 93. Dasgupta S, Dasgupta S, Bandyopadhyay M. Regulatory B cells in infection, inflammation, and autoimmunity. *Cell Immunol.* 2020 Jun;352:104076. doi: 10.1016/j.cellimm.2020.104076. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32143836.
 94. Melissaropoulos K, Daoussis D. B cells in systemic sclerosis: from pathophysiology to treatment. *Clin Rheumatol.* 2021 Jul;40(7):2621-2631. doi: 10.1007/s10067-021-05665-z. Epub 2021 Mar 21. PMID: 33745085.
 95. Mavropoulos A, Simopoulou T, Varna A, Liaskos C, Katsiari CG, Bogdanos DP, Sakkas LI. Breg Cells Are Numerically Decreased and Functionally Impaired in Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Feb;68(2):494-504. doi: 10.1002/art.39437. PMID: 26414243.
 96. Matsushita T, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K, Fujimoto M. Decreased levels of regulatory B cells in patients with systemic sclerosis: association with autoantibody production and disease activity. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Feb;55(2):263-7. doi: 10.1093/rheumatology/kev331. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26350483.
 97. Pischon N, Hoedke D, Kurth S, Lee P, Dommisch H, Steinbrecher A, Pischon T, Burmester GR, Buttgereit F, Detert J, Riemekasten G. Increased Periodontal Attachment Loss in Patients With Systemic Sclerosis. *J Periodontol.* 2016 Jul;87(7):763-71. doi: 10.1902/jop.2016.150475. Epub 2016 Feb 28. PMID: 26923473.
 98. Isola G, Williams RC, Lo Gullo A, Ramaglia L, Matarese M, Iorio-Siciliano V, Cosio C, Matarese G. Risk association between scleroderma disease characteristics, periodontitis, and tooth loss. *Clin Rheumatol.* 2017

- Dec;36(12):2733-2741. doi: 10.1007/s10067-017-3861-9. Epub 2017 Oct 7. PMID: 28988297.
99. Gomes da Silva GS, Maymone de Melo ML, Leão JC, Carvalho AT, Porter S, Duarte ALBP, Dantas AT, Gueiros LA. Oral features of systemic sclerosis: A case-control study. *Oral Dis.* 2019 Nov;25(8):1995-2002. doi: 10.1111/odi.13174. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31407451.
 100. Isola G, Palazzo G, Polizzi A, Murabito P, Giuffrida C, Lo Gullo A. Association of Systemic Sclerosis and Periodontitis with Vitamin D Levels. *Nutri-ents.* 2021 Feb 23;13(2):705. doi: 10.3390/nu13020705. PMID: 33672176; PMCID: PMC7926920.
 101. Messier MD, Emde K, Stern L, Radhakrishnan J, Vernocchi L, Cheng B, Angelopoulos C, Papapanou PN. Radiographic periodontal bone loss in chronic kidney disease. *J Periodontol.* 2012 May;83(5):602-11. doi: 10.1902/jop.2011.110306. Epub 2011 Nov 7. PMID: 22060047.
 102. Garner R, Kumari R, Lanyon P, Doherty M, Zhang W. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open.* 2015 Mar 16;5(3):e006389. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006389. PMID: 25776043; PMCID: PMC4368987.
 103. Naoual E, Oum Keltoum E. Radiation Dose and Risk in Dental Panoramic Radiography: literature review. *E3S Web of Conferences* 319, 010 (2021) VIGISAN 2021. doi: 10.1051/e3sconf/202131901031
 104. Lee H, Badal A. A Review of Doses for Dental Imaging in 2010-2020 and Development of a Web Dose Calculator. *Radiol Res Pract.* 2021 Dec 10;2021:6924314. doi: 10.1155/2021/6924314. PMID: 35070450; PMCID: PMC8767401.
 105. Tamam N, Almuqrin AH, Mansour S, Elnour A, Musa M, Omer H, Sulieman A, Bradley DA. Occupational and patients effective radiation doses in dental imaging. *Appl Radiat Isot.* 2021 Nov;177:109899. doi: 10.1016/j.apradiso.2021.109899. Epub 2021 Aug 15. PMID: 34438276.
 106. Zhang S, Zhu J, Zhu Y, Zhang X, Wu R, Li S, Su Y. Oral manifestations of patients with systemic sclerosis: a meta-analysis for case-controlled studies. *BMC Oral Health.* 2021 May 10;21(1):250. doi: 10.1186/s12903-021-01603-2. PMID: 33971854; PMCID: PMC8108335.

107. Smirani R, Truchetet ME, Poursac N, Naveau A, Schaeffer T, Devilard R. Impact of systemic sclerosis oral manifestations on patients' health-related quality of life: A systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2018 Oct;47(9):808-815. doi: 10.1111/jop.12739. Epub 2018 Jul 5. PMID: 29855076.
108. Recasens MA, Puig C, Ortiz-Santamaria V. Nutrition in systemic sclerosis. *Reumatol Clin.* 2012 May-Jun;8(3):135-40. doi: 10.1016/j.reuma.2011.09.006. Epub 2011 Dec 24. PMID: 22197834.
109. Yuen HK, Hant FN, Hatfield C, Summerlin LM, Smith EA, Silver RM. Factors associated with oral hygiene practices among adults with systemic sclerosis. *Int J Dent Hyg.* 2014 Aug;12(3):180-6. doi: 10.1111/idh.12056. Epub 2013 Oct 15. PMID: 24128049; PMCID: PMC3988272.