

Diplomarbeit

**Beeinflussung rheumatoider Erkrankungen durch parodontale
Erkrankungen**

**Zusammenhang von Parodontitis und rheumatoider Arthritis sowie
ankylosierender Spondylitis- eine systematische Übersicht**

eingereicht von

Anneliese Maria Hafellner

Geb. Dat.: 15.11.1983

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der Zahnheilkunde
(Dr. med. dent.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Prothetik, Restaurative Zahnheilkunde, Parodontologie und
Implantologie**

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. Gernot Wimmer

Priv.-Doz. Dr. Josef Hermann

Graz, am 05. 12. 2012

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 05. 12. 2012

Anneliese Maria Hafellner

Genderklausel:

Zur leichteren Lesbarkeit wurde auf eine geschlechtergerechte Schreibweise unter Verwendung sowohl des weiblichen als auch des männlichen Substantives verzichtet – es fand lediglich das männliche Substantiv Verwendung. Sofern keine geschlechtsspezifischen Unterschiede explizit erwähnt werden, gelten die Resultate sowohl für Frauen als auch für Männer.

Vorwort

Seit vielen Jahren werden die Zusammenhänge der entzündlichen Prozesse in der Mundhöhle mit allgemeinen Erkrankungen erforscht.

Das Bewusstsein für die Auswirkungen der Parodontitis auf den Gesamtorganismus wird in der heutigen Zeit immer größer und verlangt eine interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Ärztegruppen.

Durch die deutliche Zunahme der veröffentlichten Forschungsarbeiten in den letzten Jahren kann man erkennen, dass sich immer mehr Wissenschaftler mit den Zusammenhängen des rheumatischen Formenkreises und den parodontalen Erkrankungen beschäftigen.

Um feststellen zu können, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen und dem Ausmaß einer Parodontitis mit dem Vorliegen und der Aktivität der entzündlichen rheumatischen Erkrankungen besteht, gilt es, einen systematischen Überblick über die bisherigen Forschungsergebnisse zu erarbeiten.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich vielmals bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Gernot Wimmer für die freundliche Überlassung dieses interessanten Diplomarbeitthemas bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Priv.-Doz. Dr. Josef Hermann und Priv.-Doz. Dr. Gernot Wimmer für die umfassende wissenschaftliche Betreuung, die hilfreiche Unterstützung und die wertvollen Ratschläge während des gesamten Zeitraumes meiner Diplomarbeit.

Ich möchte mich auch bei meinen Eltern für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die Geduld und die finanzielle Ermöglichung meiner Ausbildung bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Familie, Freunden und besonders bei meinem Freund für die jahrelange Unterstützung.

Danke!

Zusammenfassung

In dieser Diplomarbeit wird einleitend ein Gesamtüberblick über die Parodontitis, die rheumatoide Arthritis und die ankylosierende Spondylitis geboten.

Ziel des Hauptteils der Arbeit ist es, einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen und dem Ausmaß einer Parodontitis mit dem Vorliegen und der Aktivität der entzündlichen rheumatischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und der ankylosierenden Spondylitis zu finden.

Mithilfe der Datenbanken PubMed und OvidSP wurde eine computerbasierte Literaturrecherche, von 1975 bis August 2012, durchgeführt. Fünfundfünfzig Humanstudien versuchen die Assoziation zwischen den Erkrankungen zu untersuchen und zu erläutern. Diese werden miteinander verglichen und die Zusammenhänge im Anschluss diskutiert.

Die Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit einer Parodontitis und dem Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis, jedoch konnte aufgrund der unzureichenden wissenschaftlichen Beweislagen, kein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit einer Parodontitis und dem Vorliegen einer ankylosierenden Spondylitis erkannt werden. Es besteht auch ein durchschnittlich höherer Schweregrad einer Parodontitis bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die Produktion gemeinsamer Entzündungsmediatoren und die bakterielle Besiedelung scheinen den Zusammenhang zwischen der Häufigkeit und dem Schweregrad einer Parodontitis und einer rheumatoiden Arthritis zu beeinflussen.

Aufgrund einer möglichen Assoziation parodontaler Erkrankungen und rheumatoider Erkrankungen, wie die rheumatoide Arthritis oder die ankylosierende Spondylitis, ergeben sich diagnostische und therapeutische Konsequenzen. Alle Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen sollten auf das Vorliegen einer Parodontitis untersucht werden. Dies erfordert die Notwendigkeit der Zusammenarbeit von Rheumatologen und Zahnärzten um eine frühzeitige Diagnose und rechtzeitige Therapie der Parodontitis einleiten zu können.

Abstract

At the beginning of this dissertation a comprehensive review about periodontitis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis will be provided.

The objective of this work is to find a connection between the frequency and the severity of periodontitis and the occurrence and activity of chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.

The main part of this work is a review of the current literature available online, using PubMed and OvidSP database. Fifty-five studies investigated the association between periodontitis and rheumatoid arthritis and only two studies looked an association between periodontitis and ankylosing spondylitis. Currently available studies are analysed and the findings are discussed in the final section.

The results indicate a correlation between the frequency of periodontitis and the occurrence of rheumatoid arthritis. In contrast, a significant correlation could not be found between the frequency of periodontitis and the occurrence of ankylosing spondylitis, probably due to insufficient science-based evidence.

The frequency and severity of periodontitis in patients with rheumatoid arthritis compared to healthy controls. The production of similar inflammatory mediators and the bacterial colonisation may influence the correlation between the frequency and the severity of periodontitis and the rheumatic diseases analysed.

Based on our findings, patients with rheumatoid arthritis should be examined for the presence of periodontitis. This requires the close cooperation between rheumatologists and dentists to initiate an early diagnosis of periodontitis and a timely therapy.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	III
Danksagung	IV
Zusammenfassung	V
Abstract.....	VI
Inhaltsverzeichnis	VII
Glossar und Abkürzungen	IX
Abbildungsverzeichnis	XIII
1 Einleitung	1
1.1 Parodontitis.....	2
1.1.1 Definition der Parodontitis	2
1.1.2 Epidemiologie der Parodontitis	3
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis.....	3
1.1.3.1 Risikofaktoren als Teil des Ursachenkomplexes.....	4
1.1.3.2 Bakterien als Teil des Ursachenkomplexes	6
1.1.3.3 Die Wirtsantwort als Teil des Ursachenkomplexes.....	8
1.1.4 Pathogenese der Parodontitis.....	8
1.1.5 Klinische Symptomatik und Diagnostik der Parodontitis	9
1.2 Rheumatoide Arthritis	11
1.2.1 Definition der rheumatoiden Arthritis	11
1.2.2 Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis	11
1.2.3 Ätiologie und Pathogenese der rheumatoiden Arthritis	12
1.2.4 Pathogenese der rheumatoiden Arthritis.....	12
1.2.5 Klinische Symptomatik der rheumatoiden Arthritis.....	14
1.2.6 Diagnostik der rheumatoiden Arthritis	15
1.3 Ankylosierende Spondylitis.....	17
1.3.1 Definition der ankylosierenden Spondylitis	17
1.3.2 Epidemiologie der ankylosierenden Spondylitis	18
1.3.3 Ätiologie und Pathogenese der ankylosierenden Spondylitis	18

1.3.3.1	Assoziation mit HLA B-27 und immunologischen Veränderungen	19
1.3.4	Pathogenese der ankylosierenden Spondylitis.....	19
1.3.5	Klinische Symptomatik der ankylosierenden Spondylitis.....	20
1.3.6	Diagnostik der ankylosierenden Spondylitis	22
2	Literaturrecherche.....	25
3	Resultate	26
3.1	Zusammenhang zwischen Parodontitis und rheumatoider Arthritis	26
3.1.1	Absolute Häufigkeit der Parodontitis bei rheumatoider Arthritis	26
3.1.2	Absolute Schwere der Parodontitis bei rheumatoider Arthritis.....	29
3.1.3	Assoziationen der Krankheitsaktivität der RA mit der Schwere der PD.....	32
3.1.4	Parodontopathogene Bakterien im Zusammenhang mit rheumatoider Arthritis	52
3.2	Zusammenhang zwischen Parodontitis und ankylosierender Spondylitis.....	60
4	Diskussion	62
5	Konklusion	68
6	Literaturverzeichnis.....	69
7	Curriculum Vitae	82

Glossar und Abkürzungen

AAG	Alpha-1-acid glycoprotein
AAP	American Academy of Periodontology
ABL	Alveolar bone loss (Alveolärer Knochenverlust)
ACR	American College of Rheumatology
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADA	American Dental Association
AGE	Advanced glycosylation end products (Endprodukte fortgeschrittener Glykolisierung)
AK	Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
API	Approximalraum-Plaque-index
ARA	American Rheumatism Association
AS	Ankylosierende Spondylitis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath ankylosierende Spondylitis Krankheitsaktivitäts Index)
BAS-G	Bath Ankylosing Spondylitis patient Global score
BMI	Body-Mass-Index (Körpermassindex)
BOP	Bleeding on probing (Blutung auf Sondierung)
BSG	Blutsenkgeschwindigkeit
CAL	Clinical attachment loss (klinischer Attachmentverlust)
CAD	Coronary artery disease (Koronare Arterienkrankheit)
CCP	Cyklische citrullinierte Peptide
CP	Chronische Parodontitis
CRA	Chronisch reumatoide Arthritis
CRL	Ceruloplasmin
C-MCP	Chemokine Monozyten Chemo-attractant Proteine
CPTIN	Community periodontal Index of Treatment needs
CRH	Corticotropes Releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score (Krankheitsaktivitätsindex)
DM	Diabetes mellitus

DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drugs (Anti-rheumatische Medikamente)
DMF-T	Decayed, missing and filled teeth (Erkrankte, fehlende, mit einer Füllung versehene Zähne)
EGF	Epidermal Growth Factor (Epidermaler Wachstumsfaktor)
ESR	Erythrozytensedimentationsrate (Blutsenkgeschwindigkeit)
EULAR	European League against Rheumatism
FGF	Fibroblast Growth Factor (Fibroblasten-Wachstumsfaktor)
GAgP	Generalisierte aggressive Parodontitis
GCF	Gingival crevicular fluid (Gingivale Sulkusflüssigkeit)
GI	Gingivaler Index
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor)
HAQ	Health assessment Questionnaire (Gesundheitsfragebogen)
HDL	High-density lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
HGF	Humane gingivale Fibroblasten
HLA	Humane Leukozyten Antigen
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein (ultrasensitives C-reaktives Protein)
HSF	Humane synoviale Fibroblasten
HWS	Halswirbelsäule
HIF	Hypoxieinduzierter Faktor
Ig	Immunglobulin (A, G, M)
IL	Interleukin
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
KO	Kontrollen
LAgP	Lokalisierte aggressive Parodontitis
LPS	Lipopolysaccharid
MCP	Metacarpophalangealgelenk
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor (Makrophagen koloniestimulierender Faktor)
MHC	Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
MHG	Mundhygiene

MIP	Macrophage Inflammatory Proteine (Makrophagen-Entzündungsprotein)
MMP	Matrixmetallprotein
MRT	Magnetresonanztherapie
NORA	Neu-aufgetretene rheumatoide Arthritis
NSAID	Non steroidal anti inflammatory drugs (Nichtsteroidale Antirheumatika)
RA	Rheumatoide Arthritis
RANTES	Regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted
RF	Rheumafaktor
RE	Rheumatoide Erkrankungen
OA	Osteoarthritis (Arthrose)
OHI-S	Simplified Oral Hygiene Index (Vereinfachter oraler Hygieneindex)
OR	Odds Ratio (Quotenverhältnis)
OSI	Oxidative Stress Index
PAD	Peptidylargininindeminase
PAI	Plaminogen activator inhibitor (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor)
PAN	Panoramaröntgen
PBDNA	Parodontale Bakterien DNA
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell (Periphere mononukleäre Blutzellen)
PD	Parodontitis
PDGF	Platelet-derived growth factor (Blutplättchen-Wachstumsfaktor)
PGE2	Prostaglandin E2
PGI	Pantomography index (Pantomografischer Index)
PGU	Parodontale Grunduntersuchung
PI	Plaque Index
PMN	Polymorphkernige neutrophile Granulozyten
PPD	Probing pocket depth (Parodontale Taschentiefe)
PSI	Parodontaler Screening Index
RR	Relatives Risiko
SBI	Subgingivaler Biofilm Index
SDP	Subgingivale dentale Plaque Proben
SF	Synovialflüssigkeit

SFC	Spot Forming Cells
SJ	Swollen Joint (geschwollene Gelenke)
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SpA	Spondyloarthritis
SRP	Scaling and root planing (Scaling und Wurzelglättung)
TAS	Totaler Antioxidativer Status
TC	Total cholesterol (Gesamtcholesterin)
TGF	Transforming Growth Factor (Transformierender Wachstumsfaktor)
TIMP	Tissue Inhibitors of Metallo- proteinase (Gewebeinhibitor für Metalloproteinasen)
TJ	Tender Joint (schmerzhafte Gelenke)
TMJ	Temporomandibular joint (Kiefergelenk)
TNF	Tumornekrosefaktor
TOS	Totaler Oxidativer Status
TP	Totalprothese
t-PA	Tissue-type plasminogen activator (Gewebspezifischer Plasminogenaktivator)
TR	Therapie
VAS	Visual analogue scale (Visuelle Analogskala)
WBS	White blood cell count (Menge an weißen Blutkörperchen)
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der genetischen Faktoren und der entzündlichen Assoziationen zwischen Parodontitis und rheumatoider Arthritis (Rutger Persson, 2012)	1
Abbildung 2: Bakterienkomplex der subgingivalen Plaque (modifiziert nach Socransky et al., 1998).....	7
Abbildung 3: Röntgenologisch und klinisch diagnostizierte Knochentasche von 9 mm (Rateitschak, 2003).....	11
Abbildung 4: Pathogenese der rheumatoiden Arthritis (Pezzutto, 2007).....	13
Abbildung 5: Befallmuster der rheumatoiden Arthritis (Schmitt, 2004).....	15
Abbildung 6: Typischer Habitus im fortgeschrittenen Stadium beim Morbus Bechterew (Manger, 2005).....	21
Abbildung 7: "Bambusstabwirbelsäule" mit Verknöcherung des vorderen Längsbandes und des Ligamentum supraspinale (Bohndorf, 2006)	23

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Veränderbare und unveränderbare Risikofaktoren.....	4
Tabelle 2: Absolute Häufigkeit der Parodontitis (PD) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) (Quelle: eigene Bearbeitung, 2012; in der unten angeführten Tabelle sind die Absolutzahlen veranschaulicht).....	28
Tabelle 3: Die parodontale Schwere, gemessen anhand der Taschentiefe (PPD) und des klinischen Attachmentverlustes (CAL) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und bei Kontrollen ohne rheumatoider Arthritis (KO) (Signifikant = $p < 0,05$).....	31
Tabelle 4: Korrelation der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis (gemessen am DAS-28) mit der Krankheitsschwere der Parodontitis	33
Tabelle 5: Studien über die Schwere der Parodontitis bei rheumatoider Arthritis.....	34
Tabelle 6: Studien über die Zusammenhänge zwischen parodontal nachweisbaren Bakterien und deren Antikörpernachweis mit rheumatoider Arthritis	55
Tabelle 7: Studien über den Zusammenhang zwischen Parodontitis und ankylosierender Spondylitis.....	61

1 Einleitung

Die rheumatoide Arthritis ist eine Autoimmunerkrankung. Die Parodontitis hat im Gegensatz dazu eine infektiöse Ätiologie. Beide Erkrankungen äußern sich in einer entzündlichen Immunantwort, welche unbehandelt zu entzündlichen Veränderungen und letztlich zur Gewebedestruktion im Zahnhalteapparat und in den peripheren Gelenken führt. Genetische Faktoren sind bei der Wirtsreaktion der chronischen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis und der Parodontitis von Bedeutung. Beide Erkrankungen teilen auch eine komplexe Pathogenese. Bei der Parodontitis geht eine Infektion der komplexen Pathogenese voraus. Bakterien spielen eine Schlüsselrolle bei der Erkrankung der Parodontitis. *Porphyromonas gingivalis* ist ein parodontopathogenes Bakterium, das durch das Enzym Peptidylarginindeminase zur Citrullination von Proteinen befähigt ist. In der Literatur wird die Parodontitis durch dieses Bakterium in Verbindung mit der rheumatoiden Arthritis gebracht. Des Weiteren entwickeln sich Autoantikörper, welche einen Zusammenhang zwischen der RA und der PD herstellen (Rutger Persson, 2012).

In der Abbildung 1 werden die möglichen Zusammenhänge der beiden Erkrankungen dargestellt.

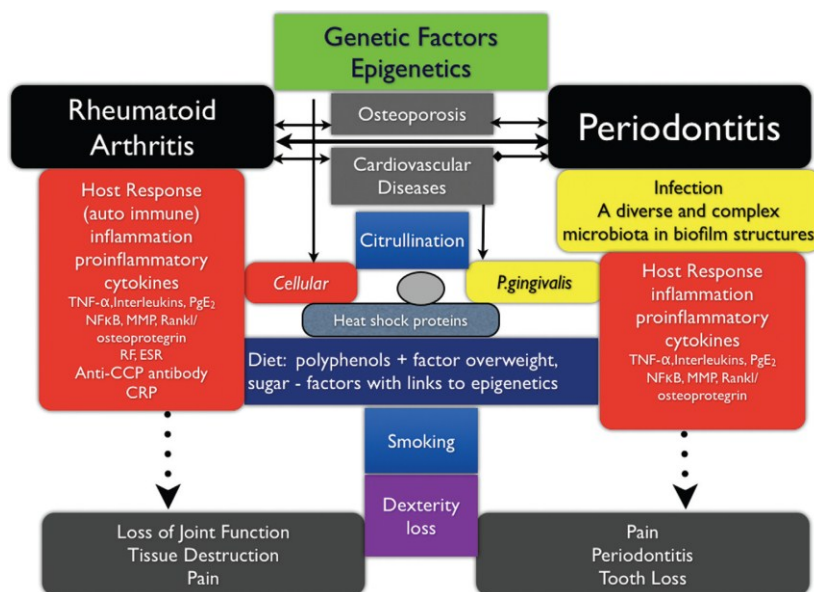


Abbildung 1: Darstellung der genetischen Faktoren und der entzündlichen Assoziationen zwischen Parodontitis und rheumatoider Arthritis (Rutger Persson, 2012)

1.1 Parodontitis

1.1.1 Definition der Parodontitis

„Die Parodontitis ist eine durch einen mikrobiellen Biofilm (Plaque) ausgelöste, multifaktorielle Erkrankung des Zahnhalteapparates.“ (Rateitschak, 2003, S. 95)

Sie entwickelt sich aus einer Gingivitis, wobei nicht jede Gingivitis zwingend zu einer Parodontitis führt (Rateitschak, 2003).

Bei der Parodontitis kommt es zur Bildung von eitrigem Exsudat, Parodontaltaschen, rezidivierenden Parodontalabszessen, Zahnlockerungen und zu Zahnwanderungen, Veränderungen die unbehandelt zu irreversiblen Destruktionen im Zahnhalteapparat, zu zunehmenden Knochenschwund bis hin zum Zahnverlust führen (Gängler, 2010).

Die Klassifikationen der American Academy of Periodontology erlaubt eine optimale Übersicht über die Parodontalerkrankungen (Armitage, 1999):

- Gingivitis
- Chronische Parodontitis
- Aggressive Parodontitis
- Parodontitis bei Systemerkrankungen
- NUG/NUP (nekrotisierende-ulzerierende Gingivitis/Parodontitis)
- Parodontalabszess
- Paro-Endoläsion
- Entwicklungsbedingte oder erworbene Veränderungen

Die chronische und die aggressive Parodontitis lassen sich des Weiteren in eine lokalisierte (< 30% der Zahnseiten) als auch in eine generalisierte (> 30% der Zahnseiten) Parodontitis einteilen. Durch das Ausmaß des Attachmentverlustes lassen sich die Hauptformen auch in eine leichte (1-2 mm), moderate (3-4 mm) und eine schwere (\geq 5 mm) Parodontitis unterteilen (Rateitschak, 2003).

1.1.2 Epidemiologie der Parodontitis

Die epidemiologischen Ergebnisse über die Häufigkeit der Parodontitis sind aufgrund der uneinheitlichen Untersuchungsmethoden der weltweit vorhandenen Studien schwer zu vereinheitlichen. Man versuchte den Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN) (Ainamo et al., 1982), welcher von der WHO entwickelt wurde, zu verwenden um epidemiologische Studien miteinander kalibrieren zu können.

Die Zusammenfassung von 42 Studien aus europäischen und amerikanischen Ländern von Miyazaki et al. zeigte trotz signifikanter Abweichungen, dass eine leichte Parodontitis weit verbreitet ist, jedoch 10-15% der Probanden an einer schweren Parodontitis leiden (Code 4) (Rateitschak, 2003).

In den letzten Jahren ist der durch Karies verursachte Zahnverlust, durch die konservative Zahnerhaltung immer geringer geworden. Zähne bleiben länger im Mund und das Risiko an einer Parodontitis zu erkranken ist dadurch erhöht.

2006 wurde eine Querschnittstudie, die Deutsche Mundgesundheitsstudie IV (DMS IV) durchgeführt. Die Studienpopulation umfasste 4500 Personen, welche auf mittelschwere (Taschentiefe von 4-5 mm) und schwere Parodontitis (Taschentiefe von über 6 mm) untersucht wurden. Bei den Jugendlichen im Alter von 15 Jahren wurde bei 12,6% eine mittelschwere und bei 0,8% eine schwere Parodontitis diagnostiziert. Bei den Erwachsenen im Alter von 35-44 Jahren hatten 52,7% eine mittlere und 20,5% eine schwere Parodontitis und bei den Senioren zwischen 65-74 Jahren stellte man bei 40,8% eine mittelschwere und bei 39,8% eine schwere Parodontitis fest. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Tatsache, dass das Risiko für Parodontitis im Alter zunimmt (Micheelis et al., 2006).

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis

Die Parodontitis ist eine multifaktorielle Erkrankung und wird von angeborenen, erworbenen und verhaltensbedingten Einflussfaktoren begünstigt. Verschiedene Risikofaktoren, der bakterieller Biofilm sowie die darauf reagierende Wirtsantwort werden als Ursachenkomplex beschrieben (Plagmann, 1998).

1.1.3.1 Risikofaktoren als Teil des Ursachenkomplexes

Es werden veränderbare Risikofaktoren von unveränderbaren Risikofaktoren gesondert betrachtet:

Veränderbar	Unveränderbar
Mundhygiene	Alter
Ernährung	Geschlecht
Rauchen	Ethnische Komponente
Stress	Systemische Erkrankungen
Nebenwirkung von Medikamenten	Genetik
Compliance	
Soziales Umfeld	

Tabelle 1: Veränderbare und unveränderbare Risikofaktoren

Mundhygiene und Ernährung

Bei Personen mit Mangelernährung oder Übergewicht werden durch die ungünstige Stoffwechselbilanz Gefäße und Organe in Mitleidenschaft gezogen, was sich negativ auf das Parodont auswirkt. Eine inadäquate Mundhygiene fördert die Entwicklung der Biofilmsammlung, und dessen Reifung (Buchmann, 2011).

Rauchen

Durch das Rauchen kommt es zur beschleunigten Destruktion des Zahnhalteapparates. Aufgrund des Nikotinabusus kommt es nicht nur zu Funktionsstörungen der Leukozyten sondern auch zur Hypoxie im Endstromgebiet im Sulcusbereich (Plagmann, 1998).

In der Folge wird das Immunsystem geschwächt. Die Fähigkeit zur Chemotaxis und Phagozytose der PMN (polymorphkernige neutrophile Granulozyten) wird gestört, Immunglobuline (IgG2) werden vermindert produziert, es kommt zur vermehrte Bildung proinflammatorischer Zytokine und Mediatoren (IL-1, IL-6, PGE2), Fibroblasten werden geschädigt und im subgingivalen Bereich wird eine erhöhte Anzahl an anaeroben Bakterien beobachtet (*Tannerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis*) (Rateitschak, 2003).

Stress

Durch Stress wird Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark ausgeschüttet. Des Weiteren kommt es zur Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Stressoren bewirken im Hypothalamus eine Freisetzung von Corticotropin Releasing Hormon (CRH) und von Vasopressin. Daraufhin bildet die Hypophyse das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH). ACTH gelangt nun über die Blutbahn zur Nebennierenrinde und stimuliert diese zur Freisetzung von Cortisol.

Durch diese Substanz kommt es zur Immunsuppression, die bei der Parodontitisentstehung von relevanter Bedeutung sein dürfte (Lautenbacher, 2010; Genco et al., 1998).

In einer Studie von Wimmer et al., (2002) wurden 89 Patienten mit parodontalen Erkrankungen und 63 Patienten ohne parodontale Erkrankungen auf die Auswirkungen von Stress untersucht. Resultate weisen darauf hin, dass unpassendes Stressverhaltensverhalten ein höheres Risiko für eine Verschlechterung des Parodontalzustandes darstellt und mit erhöhtem Attachmentverlust einhergeht.

Medikamente

Es gibt einige Medikamente, welche als Nebenwirkung mit einer Gingivahyperplasie vergesellschaftet sind. Bei einer Phenytoin (Hydantoin)-therapie (einem Antiepileptikum) als auch bei der Dihydropyridin- (Nifedipin-) therapie (einem Kalziumantagonisten) kommt es zur Vermehrung von Bindegewebe. Bei der Medikation mit dem Immunsuppressivum Ciclosporin kann es ebenfalls zu einer Gingivahyperplasie kommen (Rateitschak, 2003).

Genpolymorphismus

Bei Patienten mit einem IL-1 positiven Genotyp wird, auf Reiz durch Bakterien, eine Überproduktion von IL-1 ausgelöst. Diese Patienten sind somit einem höheren Risiko ausgesetzt an einer schweren Parodontitis zu erkranken (Kornman et al., 1997).

Es kommt beim IL-1 positiven Genotypen zu einer 4-fach stärkeren IL-1 Produktion. Bei jungen Menschen mit einem IL-1 positiven Genotyp kommt es hauptsächlich durch das Vorhandensein weiterer Risikofaktoren wie z.B.: Rauchen oder Diabetes mellitus zu einer erhöhten Entzündungsbereitschaft (Rateitschak, 2003).

Diabetes mellitus

Durch die auf Dauer vorhandene Hyperglykämie kommt es zur Bildung von AGE's (advanced glycated endproducts), welche zur Fehlreaktion an verschiedenen Zielzellen führen. Durch die veränderten glykosylierten Zellen kommt es zu einer vermehrten Produktion von proinflammatorischen und katabolen Mediatoren und somit zu einer überschießenden Entzündungsreaktion (Rateitschak, 2003).

1.1.3.2 Bakterien als Teil des Ursachenkomplexes

In der Mundhöhle befinden sich mehr als 500 verschiedene Mikroorganismen welche mit dem Wirtsorganismus im Gleichgewicht stehen, jedoch bei Infektionen vermehrt zu finden sind. Die Parodontitis ist somit eine opportunistische Infektion (Socransky et al., 1992). Bakterien können sich nur dann an Zahn- und Wurzeloberflächen, sowie an Füllungen und Implantaten anhaften, wenn sie einen Biofilm bilden. Phasenartig entwickelt sich ein supragingivaler Biofilm in welchem sich in der Assoziations- und Adhäsionsphase grampositive (*Streptococcus species*, *Actinomyces species*) und später gramnegative Bakterien befinden (*Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*). Diese produzieren Stoffwechselprodukte und locken PMN- Leukozyten in den Sulcus. Durch weitere Vermehrung entstehen Mikrokolonien mit der von Streptokokken gebildeten extrazellulären Polysaccharidmatrix, bei gleichzeitiger Bildung einer gingivalen Tasche. Es kommt zum Biofilmwachstum und dessen Reifung, auch im subgingivalen Bereich. Anaerobe Bakterien (*Porphyromonas gingivalis*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Actinomyces israelii*) können nun Stoffwechselprodukte (z.B. Lipopolysaccharide), Virulenz und Resistenzfaktoren austauschen und geben so dem hoch organisierten Biofilmkomplex Schutz vor der körpereigenen Abwehr als auch vor bakterizid wirkenden Bakterien.

Virulenzfaktoren wie z.B. Endo- und Exotoxine oder Enzyme sind neben der Menge der pathogenen Bakterien für die destruktive Potenz der Parodontitis entscheidend. Mit den Virulenzfaktoren sind Mikroorganismen imstande, die körpereigene Abwehr zu umgehen, um so den Wirt rascher angreifen zu können (Rateitschak, 2003).

Stark parodontopathogene Mikroorganismen sind *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella*

forsythensis (*T. forsythensis*), *Treponema denticola* (*T. denticola*) und *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*).

Die für die Parodontitis entscheidenden pathogenen Bakterien kann man nach ihrer Pathogenität in 5 Komplexe unterteilen, wobei der rote Komplex gemeinsam mit *A. actinomycetemcomitans* und *P. gingivalis* bakterielle Risikofaktoren der Parodontitis darstellen (Rateitschak, 2003).

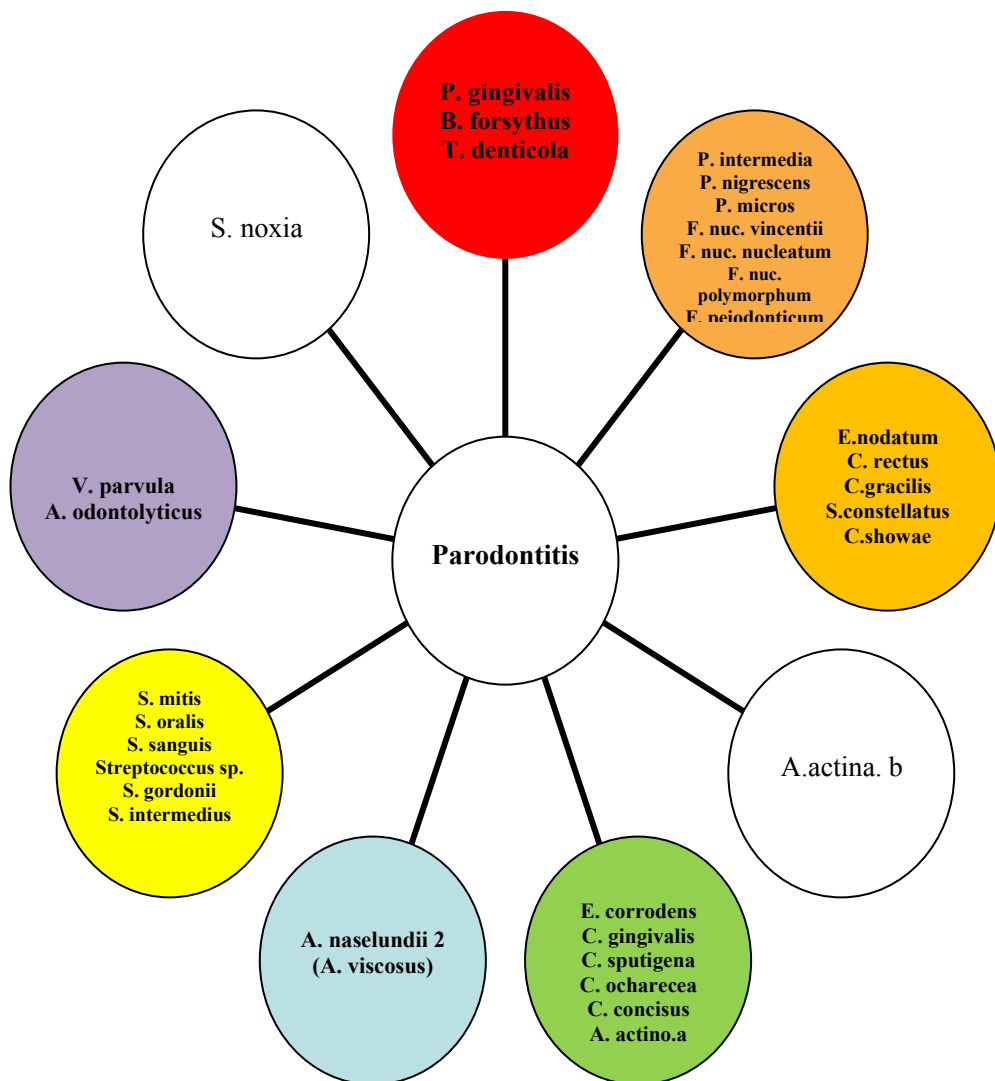


Abbildung 2: Bakterienkomplex der subgingivalen Plaque (modifiziert nach Socransky et al., 1998)

1.1.3.3 Die Wirtsantwort als Teil des Ursachenkomplexes

Die lokalen und allgemeinen Abwehrmechanismen auf den Biofilmkomplex sind neben den Bakterien entscheidend über den Beginn, das Ausmaß und die Aktivität der Parodontitis (Plagmann, 1998).

Durch die Bakterien, deren Bestandteile (z.B: Lipopolysaccharid, LPS) und ihrer Stoffwechselprodukte wie z.B. kurze Fettsäuren (z.B. Buttersäure, Propionsäure) wird eine Abwehrreaktion des Wirtes ausgelöst. Der Organismus „antwortet“ mit einer Entzündungs- und Immunreaktion (Rateitschak, 2003).

1.1.4 Pathogenese der Parodontitis

Bei der Entzündungsreaktion wird, durch ortsständige perivaskuläre Mastzellen, Histamin freigesetzt, was zur lokalen Gefäßreaktion (Durchblutungssteigerung und Gefäßpermeabilität) führt und das Endothel anregt IL-8 zu sezernieren, was wiederum zur Chemotaxis von PMN führt. Serumproteine wie Leukotriene B₄ und C_{5a} (aus dem Komplementsystem) treten ins Bindegewebe über und aktivieren ihrerseits die lokale Entzündungsreaktion.

Makrophagen sind antigenpräsentierende Zellen, die angeregt werden, Zytokine wie IL-1 α , IL-1 β , Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1ra), IL-6, Interleukin-10 (IL-10), Interleukin-12 (IL-12), Interferon- γ (INF- γ), TNF- α , PGE₂, MMP's und die Chemokine Monozyten Chemo-attractant Proteine (C-MCP), Macrophage Inflammatory Proteine (MIP) und RANTES (Regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted) zu sezernieren.

Durch Zellinfiltration kommt es zur Schwellung der Gewebe.

Mit der Zeit wandern immer mehr Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten ein, welche nun gewebsdominierend werden.

Durch Antigenpräsentation werden T-Zellen aktiviert um Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-3 (IL-3), Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-5 (IL-5), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-10 (IL-10), Interleukin-13 (IL-13), TNF- α , TGF- β , INF- γ und die Chemokine C-MCP, MIP und RANTES zu sezernieren. Fibroblasten bilden nun ihrerseits Kollagen, Matrixmetalloproteinasen (MMP), Tissue Inhibitors of Matrix-Metalloproteinases (TIMP), IL-1 β , IL-6, IL-8, PGE₂ und TNF- α .

Plasmazellen, welche sich aus B-Zellen differenzieren, können Zytokine (IL6 und TNF α) sowie Immunglobuline (IgG) produzieren und dominieren nun das Gewebe.

Unbehandelt kommt es letztlich zum Abbau von Kollagen, Matrix und Knochen und somit zur irreversiblen Schädigung des Zahnhalteapparates (Rateitschak, 2003; Kornman et al., 2000).

Die Entzündungsmediatoren haben unterschiedliche Wirkungen (Rateitschak, 2003)

- Proinflammatorische Wirkung
IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, INF- γ , TNF- α , PGE2
- Antiinflammatorische Wirkung
IL-1ra, IL-4, IL-10, TGF- α , TGF- β
- Chemokine Wirkung
IL-8

1.1.5 Klinische Symptomatik und Diagnostik der Parodontitis

Anamnese

Neben der allgemeinen medizinischen Anamnese mittels Gesundheitsfragebogen wird auch ein gezieltes zahnanamnestisches Gespräch durchgeführt. Mithilfe der Anamnese können neben Symptomaten wie z.B.: Blutung beim Zähneputzen, Spontanblutungen, Schmerzen, Schwellung oder bemerkter Zahnfleischschwund auch bekannte Risikofaktoren oder Indikatoren erkannt und festgehalten werden (Plagmann, 1998; Gängler, 2010).

Klinik

Die genaue Inspektion der gesamten Mundhöhle mit dem Mundspiegel ermöglicht die Feststellung von Mundhygiene, Plaquebefall, Schwellungen, Entzündungen, Rezessionen und auch Halitosis.

Mit Hilfe einer Parodontalsonde wird die Taschentiefe (PPD) an 6 Stellen jedes vorhandenen Zahnes ermittelt. Mit ihr kann auch eine Blutung auf Sondierung (BOP) festgestellt werden. Auch das Ausmaß einer Rezession (Distanz vom Gingivalrand zu einem Referenzpunkt am Zahn) und das Attachmentniveau (CAL) (ergibt sich aus Sondierungstiefe + Rezession) kann mit der Parodontalsonde erhoben werden.

Durch ein computerunterstütztes Chating-Florida-Probe-System wird eine softwareunterstützte Befunderhebung ermöglicht.

Für epidemiologische Studien wird, wie erwähnt der Community periodontal index of treatment needs (CPTIN) verwendet. Dieser wurde durch die AAP (American Academy of Periodontology) und die ADA (American Dental Association) 1992 weiterentwickelt. Seit 2002 ist er für die Deutsche Gesellschaft für Parodontologie als PSI (=Parodontale screening Index) für die Früherkennung und therapeutische Konsequenz der Parodontitis von wesentlicher Bedeutung. In Österreich wird die PGU (parodontale Grunduntersuchung) durchgeführt. Mit der PGU wird die Taschentiefe, das Vorhandensein von Zahnstein und Blutung auf Sondierung, sextantenweise und in 4 Graden festgehalten. Durch ein regelmäßiges Screening können parodontale Erkrankungen erkannt werden, um rechtzeitig eine Therapie einzuleiten.

Durch den Plaque Index nach O'Leary (PI) (Anfärben der Zähne mit einer Jodlösung) wird an 4 Stellen jedes Zahnes das Vorhandensein von Biofilm festgestellt. Prozentuell kann sowohl die Hygiene des Patienten als auch seine Mitarbeit während einer Therapie bestimmt werden.

Die Zahnbeweglichkeit wird mit 2 Instrumenten und dem modifizierten Millerindex festgestellt.

Eine Furkationssonde ermöglicht die Diagnose eines Furkationsbefalles an mehrwurzeligen Zähnen (Rateischak, 2003).

Radiologische Befunde

Durch das Orthopantomogramm (PAN) lässt sich die Verteilung und Lokalisation des parodontalen Knochenschwundes erkennen. Diese können generalisiert oder nur an einzelnen Zähnen auftreten. Bei Unklarheiten muss ein Röntgenstatus mit Einzelröntgenbildern angefertigt werden. Eine regelmäßige Röntgenkontrolle verdeutlicht die Krankheitsdynamik.

Labor

Mikrobielle Diagnostiken werden bei aggressiven Parodontitiden, refraktären Formen sowie bei einer Parodontitis mit einer systemischen Erkrankung durchgeführt (Plagmann, 1998; Gängler, 2010).

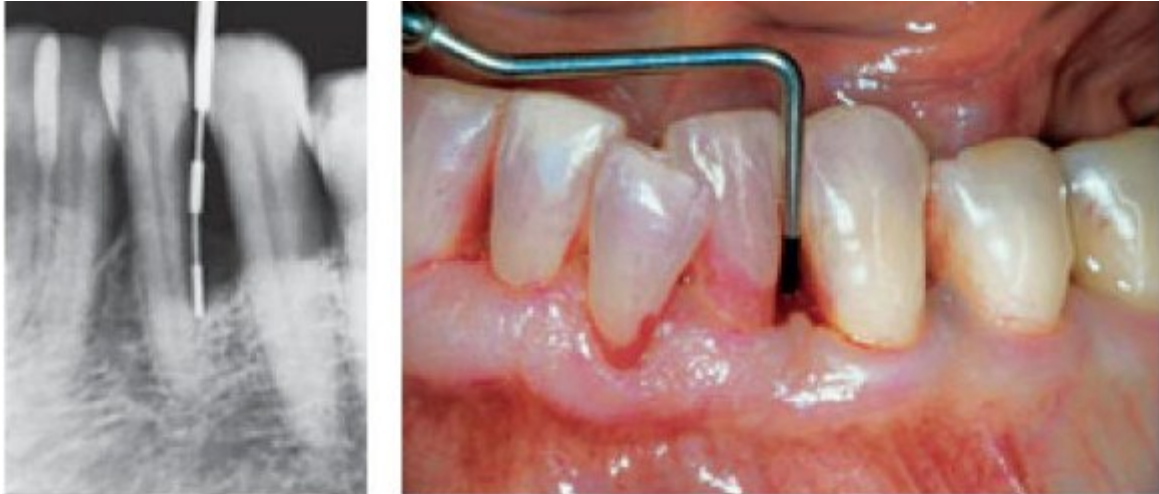


Abbildung 3: Röntgenologisch und klinisch diagnostizierte Knochentasche von 9 mm (Rateitschak, 2003)

1.2 Rheumatoide Arthritis

1.2.1 Definition der rheumatoiden Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (Synonym: chronische Polyarthritis (CP)) ist eine chronisch-entzündliche, systemische Autoimmunerkrankung des mesodermalen Gewebes, welche primär die Gelenke befällt. Zielorgane sind die Gelenksinnenhaut, Sehnenscheiden und Schleimbeutel. Seltener sind Speichel- und Tränendrüsen, sowie innere Organe (Perikard, Pleura) betroffen. Durch die Entzündung und die Pannusbildung kommt es über eine Knorpel- und Knochendestruktion zur Gelenkzerstörung mit Beteiligung der angrenzenden Weichteile. Charakteristisch sind weiters Autoantikörper, Rheumaknoten und Deformation der peripheren Gelenke. Die chronischen Entzündungen können kontinuierlich oder in Schüben verlaufen (Manager, 2005; Wollenhaupt, 2003;).

1.2.2 Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis

Die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis (RA) liegt bei etwa 1% (0,5-3%). Bei Frauen über 70 Jahren steigt die Prävalenz auf 5%. Frauen sind 2-3-mal häufiger betroffen. Das Hauptvorkommen liegt in der 4. bis 5. Lebensdekade.

Als Indikator für eine genetische Disposition zur RA steigt bei eineiigen Zwillingen die Häufigkeit der RA auf 15% und bei zweieiigen auf 4 % (Wollenhaupt, 2003; Villinger, 2006; Braun, 2008).

1.2.3 Ätiologie und Pathogenese der rheumatoiden Arthritis

Die Ätiologie ist noch nicht vollständig geklärt, jedoch sind genetische Dispositionen von relevanter Bedeutung. Das „Shared epitope“ auf dem HLA-DR β 1 -Molekül führt zu einem erhöhten genetischen Krankheitsrisiko, besonders bei Trägern der Allele DR β 1-0401 und DR β 1-0404.

Mögliche Auslösemechanismen sind Infektionen mit Viren (Epstein-Barr-Virus) oder Bakterien (*Mycobacterium* sp.). Durch eine Keimansiedlung im Gelenk könnte es zur dauerhaften Freisetzung von Antigenen oder zur Transformation ortsständiger Zellen kommen.

Auch Umweltfaktoren wie das Zigarettenrauchen sind beschriebene Risikofaktoren. Pathogenetisch haben CD4⁺ T-Lymphozyten eine Schlüsselrolle, auch Protooncogene und proinflammatorische Zytokine sind von zentraler Bedeutung. B-Lymphozyten spielen schon sehr früh eine wichtige Rolle, da Antikörper gegen CCP schon vor klinischer Manifestation im Serum nachweisbar sein können (Wollenhaupt, 2003; Straub, 2007).

1.2.4 Pathogenese der rheumatoiden Arthritis

In der gesunden Synovialmembran haben Synoviozyten (= Makrophagen und Fibroblasten) die Aufgabe, den Gelenkinnenraum und den Knorpel mit Sauerstoff, Plasmaproteinen und Hyaluronsäure zu versorgen und sind zur Antigenpräsentation befähigt.

Beim Krankheitsbild der RA wird das Synovium durch ortsständige und auch eingewanderte Zellen zu einem aggressiv proliferativen Gewebe. Es entwickelt sich eine Hyperplasie der Synovialzotten. Durch die Fehlregulation des Immunsystems werden T-Lymphozyten, Entzündungszellen wie Makrophagen/Monozyten und in weiterer Folge auch B-Zellen aktiviert (Wollenhaupt, 2003; Straub, 2007).

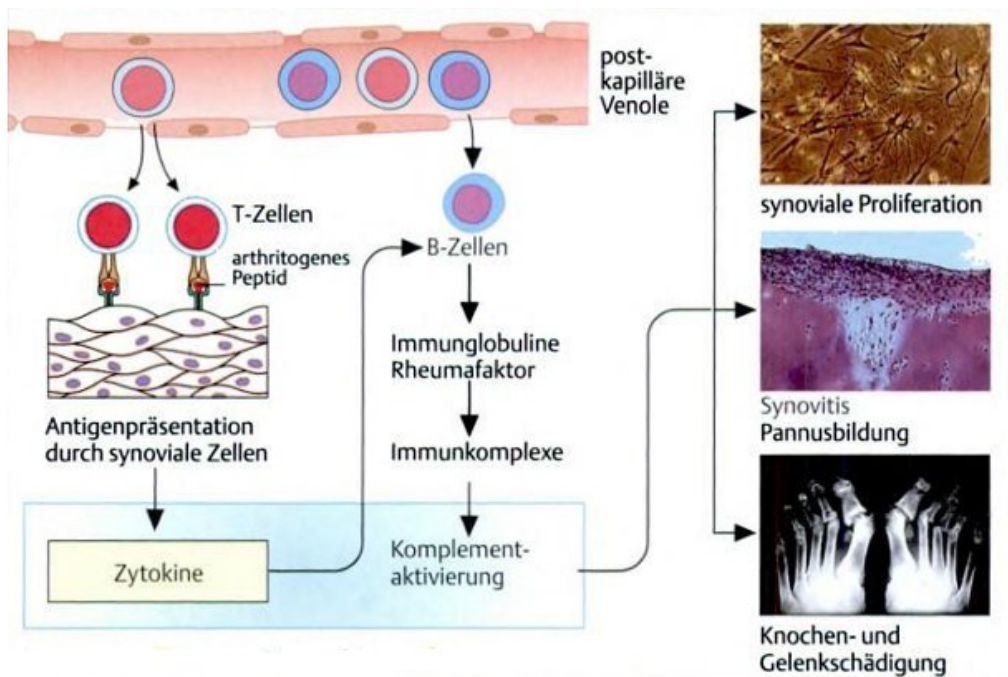


Abbildung 4: Pathogenese der rheumatoiden Arthritis (Pezzutto, 2007)

Im RA Synovium sind viele Zytokine wie zB: IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-11, IL-15, IL-16, IL-17, IL-21, IL-32, Interferon alpha, TNF- α und Wachstumsfaktoren wie IGF, TGF- β , PDGF, FGF, EGF, GM-CSF, M-CSF nachweisbar, welche die inflammatorische Aktivität im rheumatoiden Synovium fördern und weitere Entzündungszellen anlocken. Es kommt zur entzündlich- proliferativen Synovialisreaktion mit Gelenkspanusbildung. Makrophagen, Lymphozyten, Synovialzellen und Enzyme sind an dessen Bildung beteiligt und letztlich für die Gelenksdestruktion verantwortlich. Auf Entzündungsschübe folgen Reparationsvorgänge und Fibrosierung.

Autoantikörper (IgG) und Rheumafaktoren werden von B-Zellen und Ig- produzierenden Plasmazellen sezerniert, des Weiteren finden sich im inflammierten Stadium chemotaktisch angelockte neutrophile Leukozyten in der Synovialflüssigkeit.

Bei der RA sind neben den Makrophagen und Osteoklasten, die aktivierten und transformierten synovialen Fibroblasten für die Destruktion des Gelenkes verantwortlich. Diese produzieren entzündungsfördernde Moleküle und Matrixabbauende Enzyme wie MMPs (Matrixmetalloproteinase) und Kathepsine. In weiterer Folge kommt es zur IL-1 und TNF- α induzierten Aktivierung der Chondrozyten und Osteoklasten (Wollenhaupt, 2003; Straub, 2007).

1.2.5 Klinische Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

Die Klinik der RA hat ein vielgestaltiges Bild und wird in drei Stadien eingeteilt: (Wollenhaupt, 2003; Villinger, 2006)

Das Prodromalstadium

- Durch die im Körper ausgelöste Entzündungsreaktion kommt es zu Symptomen wie: Antriebslosigkeit, Appetitlosigkeit, Ermüdung, allgemeinem Krankheitsgefühl, Myalgien, Polyarthralgien, diffusen Muskel-Sehnen-Schmerzen, subfebrilen Temperaturen und flüchtigen Gelenkschmerzen.
- Im Einzelfall kommt es zu Parästhesien oder Morgensteifigkeit.

Das Frühstadium (akute Arthritis)

- Im Frühstadium kommt es zu regelmäßigem Auftreten von Morgensteifigkeit, spindelförmiger Auftreibung der Fingermittelgelenke, Kraftlosigkeit der Hände sowie deren Druckschmerzhaftigkeit (Gaenslen-Zeichen).
- Die Lokalisation der Symptome liegt großteils (70%) an den Metakarpophalangeal- und proximalen Interphalangealgelenken der Hände und Füße und
- ist typischerweise symmetrisch.

Das Stadium der fortschreitenden und fortgeschrittenen Gelenksveränderung

- Ist das Stadium der Gelenksveränderung erreicht ist der Schaden irreversibel.
- Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu Gelenksdeformierungen, wobei die Auswirkungen alle Gelenke betreffen können.
- Es kommt zur Schwellung, Achsenabweichung, Deformation, sowie Ankylosen,
- Ulnardeviation der Langfinger,
- Schwanenhalsdeformität,
- Knopflochdeformität und

- Z- Deformität des Daumens.
- Auch die Gelenksumgebung kann, durch Bursitiden Tendosynovitiden, Rheumaknoten und Muskelatrophie mitbetroffen sein.

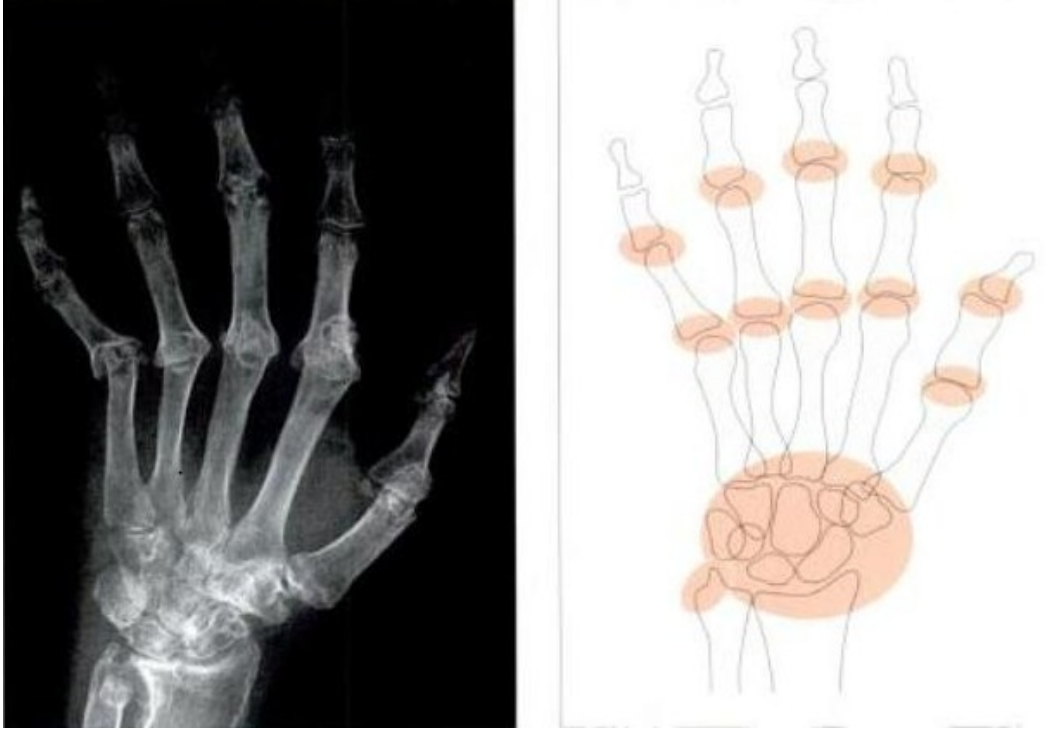


Abbildung 5: Befallmuster der rheumatoiden Arthritis (Schmitt, 2004)

Extraartikuläre Manifestationen an Haut (Nekrosen), Nägeln (vaskulitische Nagelfalzläsionen), Herz (Perikarditis), Gefäße (Vaskulitis, vaskulitische Ulcera), Lunge (Pleuritis), Nervensystem, Auge (Skleritis, Episkleritis, Keratitis oder auch Ulcus corneae), Niere und Muskulatur (Muskelatrophie, Myositis) sind seltener anzutreffen (Wollenhaupt, 2003; Villinger, 2006).

1.2.6 Diagnostik der rheumatoiden Arthritis

Anamnese:

Entzündlicher Gelenkschmerz symmetrisch an Haut-, Fingergrund-, Fingermittel- und Zehengrundgelenke sowie eine Morgensteifigkeit an den Händen ermöglichen eine frühzeitige Verdachtsdiagnose.

Klinik:

Durch den Nachweis einer Arthritis in den betroffenen Gelenken durch Palpation, Sonographie, pathologische Entzündungsparameter und eventuell Gelenkspunktion wird die Diagnose einer RA, nach Ausschluss eines systemischen Lupus erythematodes (SLE), viraler Infekte und einer Psoriasis durch eine Dauer von mehr als 6 Wochen erhärtet.

Als Diagnosehilfe wurden bis vor zwei Jahren die ACR- Kriterien verwendet, seit 2010 werden die EULAR/ACR Klassifikationskriterien herangezogen (Alataha et al., 2010). Diese neuen Klassifikationskriterien berücksichtigen die Anzahl der betroffenen Gelenke, die Gelenkverteilung (je nach Art und Zahl der betroffenen Gelenke, 0-5 Punkte), die Serologie (je nach Höhe von RF und anti-CCP AK, 0-3 Punkte), die Symptombdauer (von < 6 Wochen oder \geq 6 Wochen, 0-1 Punkt) und die Akutphasereaktion (je nach Erhöhung von CRP und BSG, 0-1 Punkte). Eine RA wird ab einer Punkteanzahl von \geq 6 wahrscheinlich, wenn andere Ursachen einer Arthritis ausgeschlossen wurden.

Messverfahren zur Beurteilung von Krankheitsaktivität: (Manger, 2005)

- Disease Activity Score (= DAS)

Da der DAS mit der Einschränkung der Gelenkfunktion und der Gelenkszerstörung korreliert, ist dieser für die Routineuntersuchung essentiell.

Beim vereinfachten DAS-28 werden 28 Gelenke auf Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit untersucht. Des Weiteren wird die subjektive Einschätzung der Krankheitsaktivität der RA durch den Arzt sowie der Gesundheitszustand des Patienten als subjektive Empfindung auf einer visuellen Analogskala von 100 mm festgehalten und die Blutsenkgeschwindigkeit in der ersten Stunde oder das C-reaktive Protein notiert. Die aktuelle Krankheitsaktivität wird nun durch eine Formel aus diesen Parametern errechnet und ergibt einen Zahlenwert zwischen 0 und 9.

Bildgebende Verfahren (Villinger, 2006; Manager, 2005)

Röntgen:

Die radiologische Progression ist sehr variabel, jedoch in den ersten drei Krankheitsjahren besonders ausgeprägt.

Zu diagnostizieren sind Usuren (Erosionen) an MCP- Gelenken und am Processus styloideus ulnae, Subluxationen, Luxationen oder auch Ulnardeviationen, sowie eine gelenknahe Osteoporose.

Magnetresonanztomographie (MRT):

Um das Volumen der Gelenkkapsel zu bestimmen und die proliferative Aktivität zu messen ist ein MRT erforderlich. Das MRT wird jedoch vorwiegend zur frühzeitigen Detektion von Erosionen eingesetzt.

Sonographie

Die Sonographie wird zur Diagnostik der frühen Synovitis und auch zur frühen Erfassung von Erosionen verwendet, wenn diese im Röntgenbild noch nicht erkennbar sind.

Labor (Villinger, 2006; Manager, 2005)

Entzündungsparameter wie BSG (<10 mm) und CRP (<20 mg/l) sind meist erhöht.

Rheumafaktoren sind im Prodromalstadium selten, bei manifester Erkrankung jedoch zu 75-85% vorhanden.

Werden Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (CCP-Antikörper) im Serum gefunden, ist die Wahrscheinlichkeit eine RA zu entwickeln sehr hoch und der Krankheitsverlauf prognostisch ungünstig.

Antinukleäre Antikörper sind in 30% der Fälle im Blut nachweisbar.

1.3 Ankylosierende Spondylitis

1.3.1 Definition der ankylosierenden Spondylitis

Die ankylosierende Spondylitis (Synonyme: Morbus Bechterew; Spondylitis ankylosans; Spondylitis ankylopoetica; Strümpell-Marie-Bechterew-Erkrankung) gehört zur Familie der Spondyloarthritiden. Spondylarthritiden sind eine Gruppe von entzündlichen Wirbelsäulen- und Gelenkerkrankungen. Es kommt zum Befall der Sakroiliakalgelenke sowie der Gelenke der unteren Extremitäten. Auch extraartikuläre klinische Manifestationen an der Aortenklappe, im Lungenparenchym, an den Augen und an der Dermis sind anzutreffen (Hermann et al., 2006; Manger, 2005).

Die Ankylosierende spondylitis (AS) ist eine Spondyloarthritis, wobei die Hauptmanifestation im Sakroiliakalgelenk liegt. Sie führt durch eine fortschreitende Ossifikation aufsteigend zu einer vollständigen Ankylosierung der Sakroiliakalgelenke und der Wirbelsäule. Auch eine Beteiligung der Hüft- und Schultergelenke, Enthesitiden

(Sehnenansatzentzündungen) und extraskelettale Organbeteiligungen (Augen, Ileitis terminalis, Aortenklappe, Reizleitungssystem) sind anzutreffen (Wollenhaupt, 2003; Manger, 2005).

1.3.2 Epidemiologie der ankylosierenden Spondylitis

Die häufigste Spondyloarthritis (SpA) ist die Ankylosierende Spondylitis (AS) (Hermann et al., 2006). Die Prävalenz der AS in der Gesamtbevölkerung wird angegeben von 0,2 - 0,5 % (Manger, 2005; Wollenhaupt, 2003) bis zu unter 1 % (Villinger, 2005). Bei Haida-Indianern liegt eine Prävalenz von 4% vor und eine Prävalenz von 0,2-0,8% bei Kaukasiern in Westeuropa und in den USA.

Humane Leukozytenantigene (HLA)- Moleküle präsentieren dem zellulären Immunsystem körperfremde und auch körpereigene Antigene. HLA-Klasse I Moleküle (-A, -B, -C) präsentieren T-Zellen kurze Peptide CD8-positiven Zellen und HLA-Klasse 2 Moleküle (-DR, -DQ, -DP) präsentieren längere Peptide CD4-positiven T-Zellen.

Lymphozyten erkennen mit diesem HLA-Molekül/Antigen Komplex ob nun eine Immunreaktion ausgelöst werden soll oder ob es sich um ein präsentiertes, körpereigenes Antigen handelt (Falkenbach, 2005).

In der HLA-B27 positiven Bevölkerung steigt die Prävalenz der AS auf mehr als 2 % an und liegt bei HLA-B27 positiven Verwandten von AS-Patienten zwischen 10 und 30% (Hermann et al., 2006; Manger, 2005).

Aufgrund der Zwillingskonkordanz steigt die Häufigkeit der AS bei eineiigen Zwillingen auf über 65%, bei zweieiigen Zwillingen auf mehr als 20% (Hermann, 2006).

Männer sind 3-5 mal häufiger betroffen als Frauen und das Manifestationsalter liegt meist zwischen 16. und 40. Lebensjahr mit einem Maximum im 3. Lebensjahrzehnt (Manger, 2005; Villinger, 2005; Wollenhaupt, 2003).

1.3.3 Ätiologie und Pathogenese der ankylosierenden Spondylitits

Obwohl die Ätiologie unbekannt ist, sind genetische Prädispositionen (im Zusammenhang mit MHC-Klasse-1-Antigen-HLA-B27), Infektionen als mögliche Auslöser (Bakterien wie

Enterobakterien, Urogenitalbakterien) und immunologische Veränderungen (Mimikry-Phänomen: eventuelle Kreuzreaktion zwischen körpereigenen und bakteriellen Antigenen) von wesentlicher Bedeutung (Hermann et al., 2006; Manger, 2005).

1.3.3.1 Assoziation mit HLA B-27 und immunologischen Veränderungen

Das humane Leukozytenantigen -B27 (HLA-B 27) ist ein MHC Klasse I Molekül und ist bei über 90% der Patienten mit AS nachweisbar. Nur 5-15% der Gesamtbevölkerung sind HLA-B27 positiv und weniger als 5% entwickeln eine Spondyloarthritis (Braun, 2008).

1973 wurde die Assoziation der AS mit MHC-Antigen HLA-B 27 bekannt, wobei B2705 der häufigste zu assoziierende Subtyp ist (Hermann et al., 2006).

1.3.4 Pathogenese der ankylosierenden Spondylitis

Bei der AS kommt es zur Enthesitis. Der primäre Entzündungsort des fibrocartilaginären Typs liegt an der Grenzzone zwischen Knochen und Knorpel, wobei es sich vorwiegend um Faserknorpel handelt. Im Verlauf der Erkrankung hat der Faserknorpel die Tendenz zur enchondralen oder desmalen Ossifikation und führt somit in weiterer Folge zur Ankylosierung.

Dieser Faserknorpel ist im iliakalen Teil der Sakroiliakalgelenke, aber auch an den Entesen, Aortenklappe und in der Aortenwand, zu finden.

Mikroskopisch ist eine destruktive Entzündung eindeutig. Ein lymphozytäres Infiltrat mit CD4+ und CD8+ T-Zellen ist durch eine Biopsie nachweisbar. Auch Makrophagen und eine myxoide Degeneration des Knochenmarks sind vorhanden (Hermann et al., 2006).

Man geht davon aus, dass TNF- α als Effektor-Zytokin in der Pathogenese der AS eine große Bedeutung hat. Am Beginn der Erkrankung liegt bei Patienten mit AS jedoch ein relativer Mangel an TNF-alpha positiven T-Zellen vor. Dadurch können Bakterien möglicherweise länger persistieren und somit eine chronisch- rheumatische Manifestation herbeiführen (Rudwaleit et al., 2001). In weiterer Folge kommt es zu einer starken Expression von TNF- α , welches in Biopsien aus dem Sakroiliakalgelenk nachgewiesen

werden konnte (Braun et al., 1995). Daraus resultierend sprechen Patienten mit AS sehr gut auf eine TNF-alpha-Blocker-Therapie an (Braun et al., 2002).

1.3.5 Klinische Symptomatik der ankylosierenden Spondylitis

Anfangsstadium: (Hermann et al., 2006; Villinger, 2005)

- Das Leitsymptom ist bei 75% der Fälle ein tief sitzender entzündlicher Kreuzschmerz mit Zunahme der Beschwerden in Ruhe (Nachtschmerz; gestörter Schlaf). Die Schmerzen können bei Entzündung der Sakroiliakalgelenke dorsal ein- oder beidseitig ins Gesäß bis in den Kniekehlenbereich ausstrahlen.
- Die Schmerzen sind mit einem subjektiven Steifigkeitsgefühl und einer Bewegungseinschränkung in der Wirbelsäule, Thorax und Nacken verbunden (morgendliche Rückensteifigkeit; gürtelförmiger Thoraxschmerz; Husten, Nierenschmerz). Besserung kann durch Bewegung erzielt werden.
- Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, subfebrile Temperaturen, Müdigkeit und Appetitlosigkeit sind selten.
- „Die AS kann auch am thorakolumbalen Übergang, an den Gelenken der unteren Extremitäten als Mono- oder Oligoarthritis oder auch an Sehnenansätzen als Enthesitis beginnen.“ (Hermann et al., 2006, S. 44)

Fortgeschrittenes Stadium: (Hermann et al., 2006; Villinger, 2005)

- Durch die Entzündungsaktivität kommt es zuerst zu bindegewebigen und später zu knöchernen Ankylosierungen der Sakroiliakalgelenke, der Wirbelsäule und seltener der stammnahen Hüft- und Schultergelenke.
- Veränderung der Körperhaltung: Abflachung der Lendenwirbelsäule, Horizontalstellung des Beckens, Verstärkung der thorakalen Kyphose und Protraktion und Rotationseinschränkung der Halswirbelsäule (HWS-Lordose),

Lateraldrehen der Schulterblätter , dominierende Bauchatmung („Fußballbauch“), Atrophie und Überdehnung der Lumbalmuskulatur („Bügelbrettrücken“), Hypotonie der Gesäß- und Nackenmuskulatur, Mangel an Wirbelsäulenbewegung beim Gehen.



Abbildung 6: Typischer Habitus im fortgeschrittenen Stadium beim Morbus Bechterew (Manger, 2005)

Extraskelettal kann es zu Beteiligungen der Augen (akute anteriore Uveitis, Iritis, Iridozyklitis), Schleimbeuteln (Bursitis), Lungen (Oberlappenfibrose, Compliance), des Herzens (Compliance, Aorteninsuffizienz, atrio-ventrikuläre Überleitungsstörung), und der Gefäße kommen. Auch urogenitale Beteiligung, gastrointestinale Symptome, periphere Arthritis, Enthesitits im Fersenbereich, sowie eine Darmbeteiligung (Colitis) wurden postuliert (Manger, 2005; Wollenhaupt, 2003).

1.3.6 Diagnostik der ankylosierenden Spondylitis

Anamnese:

Durch die Anamnese ist anhand der klinischen Symptome wie z. B.: nächtlicher Rückenschmerzen (für eine Dauer von mehr als drei Monaten), Morgensteifigkeit und dem radiologischen Nachweis einer Sakroiliitis oder Spondylitis in der MRT eine frühzeitige Diagnosestellung möglich (Manger, 2005).

Messverfahren zur Beurteilung von Krankheitsaktivität: (Zochling, 2011)

- BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ist ein Fragebogen der vom Patienten ausgefüllt wird und ein krankheitsspezifischer Aktivitätsindex ist.
- BAS-G (Bath Ankylosing Spondylitis patient Global score) sind mehrere Skalen die vom Patienten an bestimmten Stellen markiert werden, welche das Wohlbefinden widerspiegeln sollen. Dieser Index dient als Maß für den allgemeinen Gesundheitszustand.

Diagnose- und Klassifikationskriterien:

Die Diagnose der AS stützt sich in der Regel auf die Modifizierte New York Kriterien von van der Linden et al., 1984.

Hierbei handelt es sich um Kriterien für eine definitive ankylosierende Spondylitis mit im konventionellen Röntgenbild nachweisbaren Veränderungen. Sie ist jedoch für die Frühdiagnostik ungeeignet, da die Sakroiliitis erst nach jahrelangem klinischen Verlauf nativradiologisch sichtbar wird (Rudwaleit et al., 2003).

Bildgebende Verfahren:

Röntgen:

Im Iliosakralgelenk finden sich erste Auffälligkeiten.

Im Frühstadium wird eine Pseudoerweiterung des Iliosakralgelenkspaltes beschrieben. Im weiteren Krankheitsverlauf kann man Erosionen, subchondrale Sklerosierungen, Brückenbildungen und Ankylosierungen als verwaschene Gelenkränder und fleckige Randsklerosen („Perlschnurbild“, „buntes Bild“) erkennen.

Im fortgeschrittenen Stadium sind umschriebene oder komplette Ankylosen, charakteristische Syndesmophyten (Verknöcherung des Anulus fibrosus), Spondylitis anterior oder vertebrale Osteitis („Tonnen-oder Kastenwirbel“), Erosion an den ventralen Wirbelkörperkanten (Romanus-Läsion) und Sklerosierungen der ventralen Wirbelkörperkanten („shiny corner“) zu finden.

Letztlich kommt es zur Ossifikation der Wirbelkörper über die Längsbänder, röntgenologisch als Bambusstab erkennbar.

Auch Arthritiszeichen an Rippen-, Wirbel- und Intervertebralgelenken sowie ossifizierende Enthesiopathien lassen sich nachweisen.

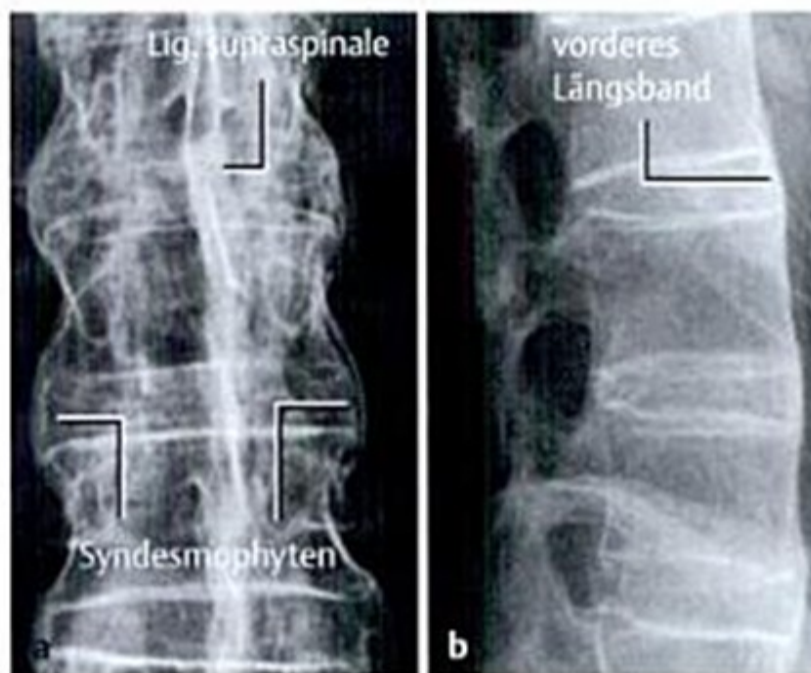


Abbildung 7: "Bambusstabwirbelsäule" mit Verknöcherung des vorderen Längsbandes und des Ligamentum supraspinale (Bohndorf, 2006)

Magnetresonanztomographie (MRT):

Das MRT dient, bei negativem Röntgenbild, der Frühdiagnose der Sakroiliitis. Die entzündlichen Veränderungen sind zu 70 % mit dem MRT nachweisbar.

Am Iliosakralgelenk sind subenchondrale Ostitiden als band- oder fleckförmige Ödeme sichtbar. Im postentzündlichen Stadium sind sie als Fettmarkdarstellung erkennbar.

Es kann auch an den dorsalen und ventralen Bereichen der Wirbelkörper Zeichen von Sklerosen und Ödemen bemerkbar werden.

Auch erosive Deckplattendestruktionen mit subchondralem Spongiosaödem (Anderson-Läsion) können dargestellt werden.

Labor:

Bei vorhandener Entzündungsaktivität liegen die Blutsenkungsgeschwindigkeit mit 25% und das C-reaktive Protein (CRP) mit 50% im Normalbereich. Daher ist die Diagnosestellung anhand von Laborbefunden, bis auf HLA-B27, nicht sehr aussagekräftig.

Bei über 90% der Patienten mit AS ist HLA-B27 nachweisbar.

(Hermann et al., 2006; Wollenhaupt, 2003; Manger, 2005)

2 Literaturrecherche

Um die Kernfrage dieser Diplomarbeit, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen und dem Ausmaß einer Parodontitis mit dem Vorliegen und der Aktivität der entzündlich rheumatischen Erkrankung wie die rheumatoide Arthritis und die ankylosierende Spondylitis, zu beantworten, ist eine kritische Überprüfung der aktuellen Literatur essentiell.

Mithilfe der Schlüsselwörter (Keywords): „periodontitis“ und „periodontal disease“ verbunden mit „rheumatoide arthritis“ und „ankylosing spondylitis“ wurde in den medizinischen Suchmaschinen, PubMed und OvidSP EMBASE eine Computer basierende Literaturrecherche durchgeführt. Daraufhin erfolgte eine Handsuche der betreffenden Literatur.

Die Studien erstrecken sich über einen Zeitraum von 1975 bis August 2012.

Es wurden ausschließlich jene Artikel berücksichtigt, welche in englischsprachiger Literatur zur Verfügung standen. Studien mit Tierversuchen und Reviews wurden ausgeschlossen.

3 Resultate

Dreiundfünfzig Studien haben sich mit Zusammenhängen von Parodontitis und der rheumatoiden Arthritis beschäftigt. Nur zwei Studien haben sich mit Zusammenhängen von Parodontitis und der ankylosierenden Spondylitis beschäftigt.

In dieser Literaturübersicht wurden relevante Ergebnisse von Humanstudien zusammengefasst. Die meisten Studien sind Fall-Kontroll-Studien.

Die Tabellen 5 bis 7 geben einen genauen Überblick über die fünfundfünfzig ausgewählten Studien von 1975 bis August 2012.

3.1 Zusammenhang zwischen Parodontitis und rheumatoider Arthritis

3.1.1 Absolute Häufigkeit der Parodontitis bei rheumatoider Arthritis

In 16 Studien konnte eine erhöhte Prävalenz der PD bei Patienten mit RA festgestellt werden.

Obwohl die Ergebnisse uneinheitlich sind, zeigen alle (Joseph et al., 2012; Ranade et al., 2012; Novo et al., 2010; Dissick et al., 2010; Kobayashi et al., 2010; Ziebolz et al., 2011; Nessie et al., 2010; Kobayashi et al., 2009; Pischon et al., 2008; Abou-Raya et al., 2008; Abou-Raya-Letter et al., 2008; Marotte et al., 2006) bis auf eine Studie (De Pablo et al., 2008) eine signifikant erhöhte Krankheitshäufigkeit der Parodontitis bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die Tabelle 2 stellt die absolute Häufigkeit der Parodontitis bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und in Kontrollgruppen dar.

Nur fünf Studien sind auch auf den Schweregrad der PD bei Patienten mit RA eingegangen.

In der Studie von Scher et al. (2012) konnte bei 78% der Patienten mit neu aufgetretener rheumatoider Arthritis und bei 85% der Patienten mit chronischer Arthritis eine mittlere bis schwere PD festgestellt werden, signifikant höher als in der Kontrollgruppe (39%). Auch in der Studie von Joseph et al. (2012) hatten in der RA Gruppe 42% eine leichte PD und 58% eine moderate bis schwere PD. Im Vergleich dazu hatten in der Kontrollgruppe 92,9% eine leichte und nur 7,1% eine moderate bis schwere PD.

Ranade et al. (2012) konnten bei fünf (12,5%) RA-Patienten eine milde, bei 30 (75%) eine moderate und bei vier (10%) eine schwere PD feststellen.

Ziebolz et al. (2011) diagnostizierten bei 18 von 66 RA Probanden eine moderate und bei 23 eine schwere PD. Auch Dissick et al. (2010) konnten bei 35 RA Patienten (51%) eine moderate bis schwere PD und bei 21 (30%) eine milde PD diagnostizieren. In der Kontrollgruppe (Patienten mit Arthrose) konnten bei neun Patienten (26%) eine moderate bis schwere PD und bei 13 (37%) eine milde PD festgestellt werden.

Weitere sieben Studien (Joseph et al., 2012; Demmer et al., 2011; Pischon et al., 2008; De Pablo et al., 2008; Abou-Raya et al., 2008; Al-Shammari et al., 2005; Dissick et al., 2010) befassten sich mit dem Risiko für das Vorliegen einer PD bei RA.

Die Odds ratio für die Prävalenz der PD in RA variierte zwischen 1,82 (Paolo de Pablo et al., 2008) und 8,1 (Pischon et al., 2008).

In der Studie von Dissick et al. (2010) hatten Frauen mit RA ein 7,03- fach höheres Risiko an einer PD zu erkranken als Männer. RA Patienten die Rauchen zeigten ein 2,9- fach höheres Risiko für eine PD.

Häufigkeit der Parodontitis bei rheumatoider Arthritis und Kontrollen

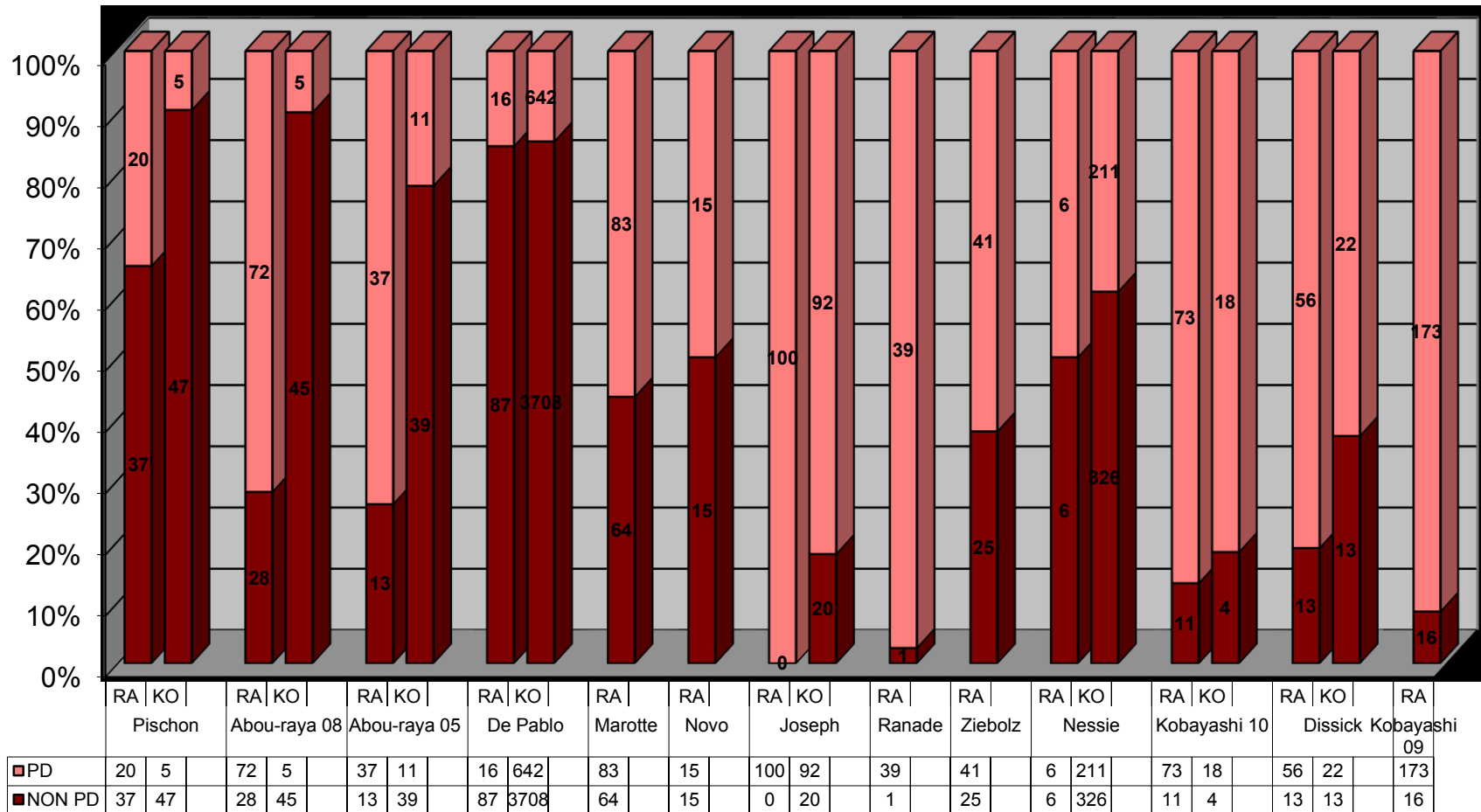


Tabelle 2: Absolute Häufigkeit der Parodontitis (PD) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) (Quelle: eigene Bearbeitung, 2012; in der unten angeführten Tabelle sind die Absolutzahlen veranschaulicht)

3.1.2 Absolute Schwere der Parodontitis bei rheumatoider Arthritis

Bisher beschäftigten sich 15 Studien mit dem Schweregrad der PD bei RA, welche in Tabelle 3 zusammengefasst sind.

14 Studien zeigten bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine signifikant höhere parodontale Taschentiefe (PPD) und auch einen signifikant höheren klinischen Attachmentverlust (CAL) als bei den jeweiligen Kontrollgruppen.

Nur Okada et al. (2011) konnten keine signifikanten Unterschiede feststellen und in der Studie von Torkzaban et al. (2012) wurde der Unterschied des CAL zwischen der RA und der KO Gruppe erst nach der Anpassung anderer Variablen signifikant.

In acht Studien wurde die parodontale Taschentiefe (PPD) in der RA und der KO Gruppe, mit einem Mittelwert angegeben und reichte in der RA Gruppe von 2,2 mm - 7,1 mm und in der Kontrollgruppe von 1,57 mm - 3,16 mm. In fünf Studien wurden bei RA Patienten signifikant häufiger eine PPD von > 4 mm gefunden als bei den jeweiligen Kontrollgruppen (4,7% - 72% vs. 1,25% - 38%), zwei Studien zeigten signifikant häufiger eine PPD > 5 mm (1,7% - 26,3% vs. 0,2% - 8,5%) und eine Studie zeigte signifikant häufiger eine PPD > 6 mm (74,5% vs. 55,4%).

Der klinische Attachmentverlust (CAL) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und den jeweiligen Kontrollgruppen wurden in neun Studien mit einem Mittelwert angegeben und reichte von 1,03 mm - 5,3 mm vs. 0,4 mm - 3,4 mm. In zwei Studien wurde bei RA Patienten signifikant mehr CAL > 2 mm gefunden als bei den jeweiligen Kontrollen (3% - 3,4% vs. 0,8% - 2,7%), in drei Studien signifikant mehr CAL > 4 mm (22,8% - 56% vs. 2 - 6%) und in einer Studie signifikant mehr CAL > 6 mm (12,3% vs. 3,8%).

In der Studie von Havemose-Poulsen et al. (2006) konnte bei RA Patienten ein signifikant größerer alveolärer Knochenverlust ≥ 2 mm (ABL) gefunden werden als bei systemisch gesunden Kontrollpersonen ($11,9 \pm 11,3$ vs. $4,6 \pm 7,2$).

In der Studie von Abou-Raya et al. (2005) wurde auch noch der Pantomographische Index gemessen. Dieser war bei Patienten mit RA signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($4,90 \text{ mm} \pm 3,25 \text{ mm}$ vs. $2,88 \text{ mm} \pm 2,75 \text{ mm}$).

Studien	RA PPD	RA CAL	KO PPD	KO CAL	Signifikant (S)
Torkzaban et al., 2012 RA: 53, KO: 53	Keine Angaben	Mittelwert (mm): 1,05	Keine Angaben	Mittelwert (mm): 0,90	Ja, nach Korrektur für Kofaktoren
Cetinkaya et al., 2012 RA: 17, KO: 16	Mittelwert (mm): 2,21 ± 0,75	Mittelwert (mm): 2,8 ± 1,16	Mittelwert (mm): 1,57 ± 0,27	Mittelwert (mm): 1,57 ± 0,68	Ja
Joseph et al., 2012 RA: 100, KO: 112	Mittelwert (mm): 2,48 ± 0,65	Mittelwert (mm): 2,88 ± 1,10	Mittelwert (mm): 1,95 ± 0,48	Mittelwert (mm): 0,98 ± 1,04	Ja
Ranade et al., 2012 RA: 40, KO: 40	Mittelwert (mm): 4,0	Mittelwert (mm): 5,3	Mittelwert (mm): 1,57	Mittelwert (mm): 1,6	Ja
Abdelsalam et al., 2011 RA: 80, KO: 80	> 4 mm: 10%	Mittelwert (mm): 1,03 ± 0,95	>4 mm: 1,25%	Mittelwert (mm): 0,56 ± 0,62	Ja
Okada et al., 2011 RA: 80, KO: 38	Mittelwert (mm): 2,8 ± 0,1	Mittelwert (mm): 3,0 ± 0,1	Mittelwert (mm): 2,8 ± 0,1	Mittelwert (mm): 3,1 ± 0,1	Nein
Mirrieles et al., 2010 RA: 35, KO: 35	≥ 4 mm: 4,9 ± 8,6 ≥ 5 mm: 1,7 ± 3,4	≥ 2 mm: 3,4 ± 6,7	≥ 4 mm: 1,8 ± 2,3 ≥ 5mm: 0,2 ± 0,5	≥ 2 mm: 2,7 ± 5,9	Ja
Kobayashi et al., 2009 RA: 153, KO: 108	Mittelwert (mm): 7,1 ± 0,6	Mittelwert (mm): 3,1 ± 0,1	Mittelwert (mm): 1,9 ± 0,1	Mittelwert (mm): 2,0 ± 0,1	Ja
Biyikoğlu et al., 2009 RA: 25, KO: 24	Mittelwert (mm): 2,4 ± 0,6	Mittelwert (mm): 2,5 ± 0,8	Mittelwert (mm): 1,2 ± 0,2	Mittelwert (mm): 0,4 ± 0,7	Ja

Abou-Raya et al., 2008 RA: 50, KO: 50	> 4 mm: 58% (29/50)	> 4 mm: 48% (24/50)	> 4 mm: 6% (3/50)	> 4 mm: 6% (3/50)	Ja
Pischoon et al., 2008 RA: 57, PD: 52	$\leq 3,0$ mm: 8 (13,6) > 3 bis ≤ 4 mm: 31 (54,4) > 4 bis ≤ 5 mm: 15 (26,3) > 5 mm :3 (5,3) Mittelwert (mm): $3,71 \pm 0,73$	$\leq 3,0$ mm: 3 (5,3) > 3 bis ≤ 4 mm: 34 (59,6) > 4 bis ≤ 6 mm: 13 (22,8) > 6 mm: 7 (12,3) Mittelwert (mm): $4,37 \pm 1,30$	$\leq 3,0$ mm: 18 (34,6) > 3 bis ≤ 4 mm: 31 (59,6) > 4 bis ≤ 5 mm: 3 (8,5) > 5 mm: 0 (0,0) Mittelwert (mm): $3,16 \pm 0,58$	$\leq 3,0$ mm: 15 (28,8) > 3 bis ≤ 4 mm: 32 (61,5) > 4 bis ≤ 6 mm: 3 (5,8) > 6 mm: 2 (3,8) Mittelwert (mm): $3,40 \pm 0,89$	Ja
Havemose-Poulsen et al., 2006 RA: 23, KO: 25	≥ 4 mm: $4,7 \pm 4,3$	≥ 2 mm: $3,0 \pm 3,4$	≥ 4 mm: $1,6 \pm 2,2$	≥ 2 mm: $0,8 \pm 1,3$	Ja
Abou-Raya et al., 2005 RA: 50, KO: 50	≥ 4 mm: 72% (36/50)	> 4 mm: 56% (28/50)	≥ 4 mm: 38% (19/50)	> 4 mm: 2% (1/50)	Ja
Mercado et al., 2001 RA: 65, KO: 65	< 6 mm: 74,5% > 6,2 mm: 44,6%	1/3: 30,82% $\geq 2/3$: 69,2%	< 6 mm: 55,4% > 6,2 mm: 24,6%	1/3: 66,18% $\geq 2/3$: 33,8%	Ja
Kässer et al., 1997 RA: 50, KO: 101	Mittelwert (mm): $2,9 \pm 0,8$	Mittelwert (mm): $2,6 \pm 1,7$	Mittelwert (mm): $2,3 \pm 0,4$	Mittelwert (mm): $0,95 \pm 0,7$	Ja

Tabelle 3: Die parodontale Schwere, gemessen anhand der Taschentiefe (PPD) und des klinischen Attachmentverlustes (CAL) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und bei Kontrollen ohne rheumatoider Arthritis (KO) (Signifikant = $p < 0,05$)

3.1.3 Assoziationen der Krankheitsaktivität der RA mit der Schwere der PD

Acht Studien haben sich bisher mit dieser Fragestellung beschäftigt, welche in Tabelle 4 zusammengefasst sind.

In einer Studie konnte eine Korrelation gefunden werden:

Nur die Studie von Abou-Raya et al. (2008) zeigte eine signifikante Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität und der Schwere der PD. In dieser Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Schwere der PD und dem DAS-28, sowie der Konzentration von TNF- α , ESR und hsCRP als Entzündungsparameter gefunden werden.

In vier Studien konnten keine signifikanten Zusammenhänge gefunden werden:

In der Studie von Joseph et al. (2012) konnte bei 42 RA-Patienten eine milde PD festgestellt werden, davon hatten 24 Personen (57,1%) eine geringe und 18 (42,8%) eine moderate Krankheitsaktivität. Bei 48 RA-Patienten konnte eine moderate PD festgestellt werden, davon hatten 32 Patienten (66,6%) eine geringe, 12 (25%) eine moderate und vier (8%) eine hohe Krankheitsaktivität. Von den zehn RA Patienten mit schwerer PD konnte bei 8 Patienten (80%) eine niedrige und bei 2 (20%) eine moderate Krankheitsaktivität festgestellt werden.

Dissick et al. (2012) konnten eine höhere Prävalenz von moderater bis schwerer PD bei RA Patienten feststellen, bei denen der RF oder anti-CCP Antikörper vorhanden waren. Jedoch konnte keine Assoziation zwischen der Schwere der Parodontitis und der Krankheitsaktivität der RA, gemessen am DAS-28, gefunden werden.

Pischon et al. (2008) konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer, der klinischen rheumatologischen Daten und der Laborparameter mit einem durchschnittlichen CAL von > 4 mm und mit einem durchschnittlichem CAL ≥ 4 mm bei der Studienpopulation mit RA feststellen.

Auch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der PD und dem DAS-28 oder der Höhe des RF in der Studie von Marotte et al. (2006) gefunden werden.

Bei 3 Studien wurde kein DAS-28 für die Definition der Krankheitsaktivität angegeben:

Havemouse-Poulsen et al. (2006) konnten eine signifikante Korrelation zwischen $CAL \geq 2$ mm und der Höhe der IgM-RF und IgA-RF feststellen.

Abou et al. (2005) konnten eine positive Korrelation zwischen der RA Krankheitsdauer, Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke, ESR, VAS und CRP bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis erkennen. Jedoch wurde in dieser Studie kein DAS-28 angegeben.

In der Studie von Mercado et al. (2001) konnte bei RA Patienten mit moderater bis schwerer PD signifikant mehr druckschmerzhaft und geschwollene Gelenke detektiert werden. Außerdem bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der beeinträchtigten Funktionsfähigkeit der RA Patienten und der Schwere der PD (OR 2,37). Es konnten auch signifikant höhere Konzentrationen des CRP und des ESR im Serum von RA Patienten bei moderater bis schwerer PD im Vergleich zu RA Patienten mit milder PD gefunden werden.

Studien	Korrelation
Joseph et al., 2012	Nein
Dissick et al., 2010	Nein
Pischon et al., 2008	Nein
Abou-Raya et al., 2008	Ja ($r = 0.688, p < 0.001$)
Havemouse Poulsen et al., 2006	Keine Angaben
Marotte et al., 2006	Nein
Abou-Raya et al., 2005	Keine Angaben
Mercado et al., 2001	Keine Angaben

Tabelle 4: Korrelation der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis (gemessen am DAS-28) mit der Krankheitsschwere der Parodontitis

Tabelle 5: Studien über die Schwere der Parodontitis bei rheumatoider Arthritis

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Sezer et al., 2012	Querschnittstudie <u>Thema:</u> Die Auswirkungen des Parodontalstatus auf den Oxidativen Stress bei RA Patienten.	Rheumatoide Arthritis (RA) Chronische Parodontitis (CP) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> • 20 RA/CP • 20 RA • 20 CP • 20 KO	<u>Definition der PD:</u> (Flemming, 1999) ≥ 4 Zähne: CAL ≥ 2 mm + PPD ≥ 5 mm <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1987) ARA Kriterien ≥ 4 <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> aktive RA: DAS-28 ≥ 5.1 <u>Untersuchung:</u> HAQ, ARA-Kriterien, DAS-28, PI, PPD, CAL, BOP, Blutproben (totale antioxidative Status (TAS), totale Oxidative Status (TOS), Oxidative Stress Index (OSI), Ceruloplasmin (CRL), totale sulfhydryl- Gruppen, Arylesterase + Paraxonase Aktivität, Lipid hydroperoxidase, Prolidaseaktivität)	<ul style="list-style-type: none"> • Der Oxidative Stress Index war signifikant höher in der RA/CP Gruppe als in der KO Gruppe, jedoch nur wenn RA und CP gemeinsam vorhanden waren. • In der RA/CP, RA und in der CP Gruppe sind im Vergleich zur KO Gruppe erhöhte Prolidase- Mengen gefunden worden. Diese können zur erhöhten oxidativen Gewebeerstörung führen. • PI, BOP, PPD und CAL waren signifikant höher in den PD Gruppen (RA/CP und CP) als in der KO und der RA Gruppe.
Esen et al., 2012	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Die Auswirkungen des lokalen und systemischen Antioxidantienstatus und Oxidativen Stress (OSI) Index bei RA und PD.	Rheumatoide Arthritis (RA) Chronische Parodontitis (CP) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> • 20 RA/CP • 20 RA • 20 CP • 20 KO	<u>Definition der PD:</u> CAL ≥ 4mm PPD ≥ 5 mm <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1987) ARA Kriterien ≥ 4 <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> DAS-28, VAS <u>Untersuchung:</u> HAQ, DAS-28, VAS, PI, GI, BOP, PPD, CAL, GCF- Proben und Blutproben (TOS, TAS, OSI).	<ul style="list-style-type: none"> • Die parodontalen Parameter (PI, GI, BOP, PD, CAL) und das GCF-Volumen waren signifikant höher bei den Parodontitis Gruppen (CP und RA/CP) als bei den Kontrollgruppen (KO und RA). • Der totale GCF oxidative Status ergab in CP und RA-CP einen höheren Wert als in RA. • In dieser Studie scheinen die lokalen und systemischen OSI- Werte, bei CP Patienten, durch die Anwesenheit der RA nicht beeinflusst zu sein.
Torkzaban et al., 2012	Kohortenstudie <u>Thema:</u> Die Effekte der RA auf die parodontalen Parameter.	Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> • 53 RA • 53 KO	<u>Definition der PD:</u> CAL <u>Definition der RA:</u> ≥ 3 Jahre RA + CRP > 5mg/L + > 1 geschwollenes Gelenk <u>Untersuchung:</u> HAQ, PI, BOP, CAL	<ul style="list-style-type: none"> • Statistisch signifikante Korrelation zwischen RA und BOP nach Anpassung der Kofaktoren. • Statistisch signifikante Korrelation zwischen RA und CAL nach Anpassung der Kofaktoren. • Signifikante Korrelation zwischen dem Alter und BOP, CAL und PI.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Cetinkaya et al., 2012	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Pro-und antiinflammatorische Zytokine in der gingivalen Sulkusflüssigkeit und im Serum von RA und PD Patienten.	Rheumatoide Arthritis (RA) Chronische Parodontitis (CP) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 17 RA • 16 CP • 16 KO 	<u>Definition der PD:</u> (Armitage, 2000) ≥3 Zähne: CAL > 5mm, PPD >3mm, Ausmaß und Schwere des alveolären Knochenverlustes: radiologisch. <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1987) ARA Kriterien ≥ 4 <u>Untersuchung:</u> PI, GI, CAL, GCF- Proben (IL- 1β, IL- 4, IL- 10, TNF- α), Blutproben (Il-1β und Il-10)	<ul style="list-style-type: none"> • Der PI war deutlich höher in der RA Gruppe, jedoch waren GI, PPD und CAL signifikant höher in der CP Gruppe. • Es konnte kein signifikanter Unterschied der untersuchten pro- und antiinflammatorischen Zytokine im GCF von RA und CP Patienten festgestellt werden. Hypothese: durch die medikamentöse Therapie der RA Gruppe bedingt (Antirheumatika, Basistherapeutika). • Serum IL-1β wurde signifikant niedriger in der RA Gruppe als bei der CP und KO Gruppe gefunden.
Joseph et al., 2012	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Häufigkeit und Schwere der PD bei Patienten mit RA.	Rheumatoide arthritis (RA) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 100 RA • 112 KO 	<u>Definition der PD:</u> (Armitage, 2000) CAL (gering, moderate, hoch) PPD (gering, moderat, hoch) <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1987) ARA Kriterien <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> Niedrig: DAS-28 ≤ 3,2 Moderat: DAS-28 ≤ 5,1 Hoch: DAS-28 > 5.1 <u>Untersuchung:</u> HAQ, OHI-S (oral hygiene Index- Greene and Vermillion), GI, Anzahl der vorhandenen Zähne, PPD, CAL, Serumproben (ESR, CRP)	<ul style="list-style-type: none"> • Das Vorkommen und die Schwere der Parodontitis war in der RA Gruppe bedeutend größer als in der KO Gruppe. • 100% der RA Gruppe hatte PD, davon 42% eine leichte und 58% eine moderate bis schwere PD. 82% der KO Gruppe hatte PD, davon 92,9% eine leichte und 7,1% eine moderate bis schwere PD. • GI, PPD, CAL, ESR und CRP zeigten signifikante Unterschiede zwischen der RA Gruppe und der KO Gruppe. • In dieser Studie errechnet, haben RA Patienten ein 3-mal höheres Risiko an einer moderaten bis schweren Parodontitis zu erkranken (OR: 3.055). • Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität und der Schwere der Parodontitis festgestellt werden. ESR und CRP Mengen waren zwischen leichter moderater und schwerer PD nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Ranade et al., 2012	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Das Vorhandensein von PD bei Patienten mit RA und Verbesserung der parodontalen Parameter bei RA Patienten nach parodontaler Behandlung.	Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> • 40 RA • 40 KO	<u>Definition der PD:</u> Keine Angaben <u>Definition der RA:</u> ARA Kriterien <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> DAS-28, <u>Untersuchung:</u> HAQ, GI, PI, BOP, Mobilität, PPD, CAL, alveolärer Knochenverlust, DAS-28, VAS, Serumproben, ESR	<ul style="list-style-type: none"> Die Prävalenz der PD in der RA Gruppe (97,5%) war signifikant höher als in der KO Gruppe (keine Angaben). Nur eine Person (2,5%) in der RA Gruppe hatte keine PD, 5 (12,5%) hatten eine leichte, 30 (75%) eine moderate und 4 (10%) eine schwere PD. Indizes wie PI, PPD, CAL, BOP und die Mobilität der Zähne zeigten signifikante höhere Ergebnisse bei der RA Gruppe im Vergleich zur KO Gruppe. ESR- und Leukozytenwerte waren deutlich höher in der RA Gruppe als in der KO Gruppe zu finden. Nach der parodontalen Therapie von RA Patienten, welche an PD erkrankt waren, konnte eine deutliche Reduktion der parodontalen Parameter (PPD, CAL, PI, BOP, Hämoglobinwerte, Mobilität der Zähne), als auch der rheumatologischen Parameter (Schmerzhafte und geschwollene Gelenke, VAS, Morgensteifigkeit, Greifkraft, Leukozytenwerte) festgestellt werden.
Abdelsalam et al., 2011	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Parodontalstatus bei RA Patienten aus dem Sudan und einer gesunde Kontrollgruppe	Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> • 80 RA • 80 KO	<u>Definition der PD:</u> Keine Angaben <u>Definition der RA:</u> Keine Angaben Patientengut stammt aus einer rheumatologischen Klinik; Krankheitsdauer wurde berücksichtigt <u>Untersuchung:</u> HAQ, CAL, PI, GI, PPD	<ul style="list-style-type: none"> Es konnten statistisch signifikante Unterschiede im CAL zwischen der RA und der KO Gruppe gefunden werden. Keine Assoziation zwischen den Gruppen bezüglich des PI oder GI konnten nachgewiesen werden. Auch keine Assoziation zwischen der Krankheitsdauer der RA und PI, GI oder CAL gefunden werden. Bei 10% in der RA Gruppe wurde eine durchschnittliche Taschentiefe von > 4 mm diagnostiziert, jedoch nur bei 1,25% der KO Gruppe. In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Medikamenteneinnahme in der RA (NSAIDs & DMARDs) und den parodontalen Parametern (PI, GI, CAL) festgestellt werden.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Ziebolz et al., 2011	Querschnittsstudie <u>Thema:</u> Klinisch parodontale und mikrobielle Parameter bei RA Patienten.	Rheumatoide Arthritis (RA) <u>Gruppen:</u> • 66 RA	<u>Definition der PD:</u> PSI 0-4 (Ainamo, 1982) Moderate PD: > 1 Sextant PSI 3 (PPD: 3,5mm - 5,5 mm) Schwere PD: > 1 Sextant PSI 4 (PPD: >5,5 mm) <u>Definition der RA:</u> (van Gestel, 1996) <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> DAS-28 <u>Untersuchung:</u> Allgemeiner HAQ, vorhandene Zähne, DMF-T, BOP, PPD, Pool Proben von der tiefsten Tasche (A.a., P. gingivalis, T. forsythensis, T. denticola, P. intermedia, P.m., F.n., C.r., E.n., E. corrodens, C.s.), Schleimhautabstrich (IL-1 Polymorphismus)	<ul style="list-style-type: none"> • 24 von 66 RA Probanden hatten eine Gingivitis. • 18 von 66 RA Probanden hatten eine moderate und 23 eine schwere PD (n=41; 63%). • 16 Patienten hatten einen PSI von 1 - 2 (25%), 18 Patienten einen PSI von 3 (28%) und 31 Patienten einen PSI von 4 (48%). • Ein parodontaler Behandlungsbedarf wurde bei 76% erkannt. • 46 RA Patienten (70%) waren Raucher, davon zeigte sich bei 35 RA Patienten (76%) eine moderate bis schwere Parodontitis. • Bei den 20 (30%) Nichtrauchern hatte nur 9 (45%) eine moderate bis schwere PD. • Vom orangen Komplex wurde in den tiefsten Taschen Fusobacterium nucleatum (98%) und Parvimonas micra (88%), vom grünen Komplex wurde Eikenella corrodens (91%) und vom roten Komplex: P. gingivalis (58%), B. forsythia (78%) und T. denticola (66%).diagnostiziert. • Weniger stark vorhanden waren Bakterien vom violetten Komplex: A. actinomycetemcomitans (16%). • Rheumafaktor Positivität bei 21 (32%) RA Patienten, zeigte keine signifikante Beeinflussung auf die parodontalen Parameter. • Es wurde kein Zusammenhang zwischen Rheumafaktor und dem parodontalen Status oder den mikrobiologischen Parametern gefunden.
Demmer et al., 2011	Kohortenstudie <u>Thema:</u> Die parodontale Infektion im Zusammenhang mit der rheumatoiden Arthritis.	Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> • 433 RA • 138 KO	<u>Definition der PD:</u> (Russell, 1956) ≥ 4 Zähne CAL <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien <u>Untersuchung:</u> HAQ, PI, GI, PPD, CAL, Zahnmobilität	<ul style="list-style-type: none"> • Die adjustierte Odds ratio für die Prävalenz der RA beträgt für die Gingivitis 1,09 und für die PD 1,85. • Die Odds ratio der Prävalenz und Inzidenz der RA ist bei Patienten mit parodontalen Erkrankungen oder ≥ 5 fehlender Zähne höher.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Okada et al., 2011	Kohortenstudie <u>Thema:</u> Antikörper gegen parodontale Bakterien bei RA Patienten aus Japan und einer gesunden Kontrollgruppe.	Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> • 80 RA • 38 KO	<u>Definition der PD:</u> ≥ 1 Stelle : PPD > 3 mm, CAL ≥ 3 mm <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1987) ARA Kriterien ≥ 4 <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> Niedrig: 2.6 ≤ DAS-28 CRP < 3.2 Moderat: ≤ 3.2 DAS-28 CRP < 5.1 Hoch: 5.1 ≤ DAS-28 CRP <u>Untersuchung:</u> Vorhandene Zähne, PPD, CAL, BOP, PI, Raucher- Status, ARA- Kriterien, DAS-28 CRP, Blutproben (Anti- CCP, RF, IgG-AK gegen parodontale Bakterien)	<ul style="list-style-type: none"> Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Gruppen bezüglich PPD, CAL, PI, BOP konnte gefunden werden. Im Vergleich zum Blutserum von KO Patienten konnten im Blutserum von RA Patienten höhere Mengen an anti P. gingivalis festgestellt werden. Mengen an IgG AK gegen A. actinomycetemcomitans und E. corrodens sind geringer als bei den Kontrollen entdeckt worden. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen anti P. gingivalis und anti A. actinomycetemcomitans IgG mit RA als auch anti P. gingivalis Titer mit PPD und CAL konnte gefunden werden.
Arkema et al., 2010	Prospektive Kohortenstudie über 12 Jahre <u>Thema:</u> Das Risiko an einer RA zu erkranken bei Patienten mit PD.	81,132 Frauen	<u>Definition der PD:</u> HAQ: Parodontale Behandlung in den letzten 2 Jahren, frühzeitiger Zahnverlust <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien <u>Untersuchung:</u> HAQ	<ul style="list-style-type: none"> Von der Studienpopulation hatten 292 Personen eine RA. Von 292 RA Probanden waren 56,8% RF seropositiv und 22% hatte radiologische Veränderungen. Keine signifikanten Unterschiede bei Studienteilnehmer mit Parodontaltherapie oder ohne vorherige Parodontaltherapie. Frauen mit parodontaler Vorbehandlung oder mit frühzeitigem Zahnverlust haben kein erhöhtes Risiko an einer RA zu erkranken.
Nesse et al., 2010	Querschnittsstudie <u>Thema:</u> Parodontitis bei Kardiovaskulären- und Autoimmunerkrankungen.	Parodontitis (PD) Kontrollen (KO) <u>Gruppen und Subgruppen:</u> 537 aus Dentalklinik: • 217 PD • 320 KO 671 PD aus Parodontalklinik	<u>Definition der PD:</u> (Bassani, 2006) CPITN ≥ 3 (PPD ≥ 4 mm) <u>Definition der RA:</u> HAQ <u>Untersuchung:</u> HAQ, PPD, BOP	<ul style="list-style-type: none"> Es konnte eine erhöhte Prävalenz von Hypertonie, DM und RA bei PD festgestellt werden. In beiden Kliniken zeigte sich eine Assoziation zwischen RA und PD. Bei den Patienten aus der Zahnklinik (n=537) hatten 217 Personen eine PD, davon hatten 6 (2,8%) eine RA. Im Vergleich dazu konnte von den 320 KO nur bei einer Person eine RA (0.3%) festgestellt werden. Von der PD Gruppe aus der Parodontalklinik (n=671) hatten 20 Personen (3%) eine RA. Nur 1 RA Patient (von 27) hatte keine Parodontitis.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Mirrieles et al., 2010	<p>Querschnittsstudie</p> <p><u>Thema:</u> Die Beeinflussung der RA auf die Speichelbiomarker bei parodontalen Erkrankungen.</p>	<p>Rheumatoide Arthritis (RA)</p> <p>Chronische Parodontitis (PD)</p> <p>Kontrollen (KO)</p> <p><u>Gruppen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 35 RA • 35 PD • 35 KO 	<p><u>Definition der PD:</u> BOP \geq 30% \geq 20% PPD \geq 4 mm \geq 10% CAL $>$ 2 mm \geq 30% krestaler Knochenverlust \geq 2 mm (in posterioren vertikalen Bissflügelröntgen)</p> <p><u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) \geq 3 Jahre aktive RA definiert durch die ARA Kriterien</p> <p><u>Untersuchung:</u> Allgemeine und zahnspezifische Anamnese (HAQ), PI, PPD, BOP, CAL, Speichelproben, VAS Medikation der RA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Die PD Gruppe zeigte die klinisch höchsten parodontalen Parameter. Es konnte aber festgestellt werden, dass RA Patienten höhere parodontale Entzündungswerte aufweisen als Studienteilnehmer in der KO Gruppe. • Die RA Gruppe hatte signifikant mehr BOP, einen höheren PI, mehr PPD \geq 4 mm und PPD \geq 5 mm als die KO Gruppe. • Mehr Raucher in der RA und PD Gruppe als in der KO Gruppe. • Systemische Entzündungen beeinflussen die Konzentration einzelner Speichelbiomarker bei der PD. Im Speichel der PD Patienten sind erhöhte Werte von MMP-8 und IL-1β gefunden worden. • Der Biomarker IL-1β war in der RA Gruppe im Vergleich zur KO Gruppe vermehrt zu finden. RA Patienten ohne anti-TNF-α Therapie zeigten höhere Mengen an IL 1β und TNF-α als die Kontrollgruppe und RA Patienten mit einer anti-TNF-α Therapie.
Kobayashi et al., 2010	<p>Fall-Kontroll-Studie</p> <p><u>Thema:</u> Die Beeinflussung der Krankheitsaktivität bei RA auf Serumzytokine und parodontale Parameter.</p>	<p>Rheumatoide Arthritis (RA)</p> <p>Kontrollen (KO)</p> <p><u>Gruppen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 84 RA • 22 KO 	<p><u>Definition der PD:</u> $>$5% CAL \geq5mm</p> <p><u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien \geq 4</p> <p><u>Krankheitsaktivität der RA:</u> Niedrig: $<$ 3.2 DAS-28 CRP Moderat: $3.2 \leq$ DAS-28 CRP $<$ 5.1 Hoch: DAS-28 CRP \geq 5.1</p> <p><u>Untersuchung:</u> PPD, CAL, BOP, vorhandene Zähne, ARA Kriterien, DAS-28 CRP, Blutproben (IL-1β, IL-6, IL-18, TNF-α, CRP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Die parodontal klinischen Parameter und die Häufigkeit der PD in der RA Gruppe und in der KO Gruppe sind vergleichbar (86,9% vs. 81,8%). • Von 84 RA Patienten haben 28 eine niedrige und 56 eine moderate bis hohe Krankheitsaktivität. Deutlicher Zusammenhang bestand zwischen DAS-28 CRP und BOP, sowie zwischen Mengen an TNF-α und BOP bei den Probanden mit moderater bis hoher Krankheitsaktivität. • Die Krankheitsaktivität korrelierte mit den Serumkonzentrationen von IL-6, TNF-α und CRP und kann somit den BOP bei Patienten mit moderater bis hoher Krankheitsaktivität beeinflussen.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Dissick et al., 2010	Pilotstudie <u>Thema:</u> Die Prävalenz und Schwere der PD bei Patienten mit RA und der Zusammenhang mit der RA Krankheitsaktivität.	Rheumatoide Arthritis (RA) Osteoarthritis (OA) <u>Gruppen:</u> • 69 RA • 35 OA als Kontrollgruppe	<u>Definition der PD:</u> (Armitage, 2003) Milde PD: < 30% Knochenverlust +/- BOP Moderate PD: < 50% Knochenverlust, BOP, Zahnmobilität < 2 Schwere PD: ≥ 50% Knochenverlust, BOP, Zahnmobilität ≥ 2 <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ACR- Kriterien <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> DAS-28: Niedrig: 2.6 - 3.2 Moderat: > 3.2 Hoch: > 5.1 <u>Krankheitsschwere der RA:</u> Anwesenheit von RF oder anti- CCP AK und radiographische Erosionen <u>Untersuchung:</u> GI, BOP, PPD, CAL, Eiterentleerung, Zahnmobilität (Miller-Index), PAN-Röntgen, alveolärer Knochenverlust, MD-HAQ (physical function), CRP, DAS-28, ESR, Serumproben: ESR, RF, anti-CCP	<ul style="list-style-type: none"> • PD ist häufiger und in einem stärkeren Ausmaß bei RA Patienten zu finden als bei OA Patienten. • Bei 35 (51%) RA Patienten konnte eine moderate bis schwere PD und bei 21 (30%) eine milde PD diagnostiziert werden. • In der OA Gruppe konnte bei 9 (26%) Patienten eine moderate bis schwere PD und bei 13 (37%) eine milde PD festgestellt werden. • RF positive RA Patienten (81%) hatten zu 59% (n=33) eine moderate bis schwere PD und zu 25% (n=14) eine leichte PD. • RF negative RA Patienten hatten zu 15% (n=2) eine moderate bis schwere PD und zu 54% (n=7) eine leichte PD. • Bei RA Patienten die positiv auf anti-CCP AK (87%) waren, konnte bei 56% (n=33) eine moderate bis schwere PD und bei 31% (n=18) eine leichte PD festgestellt werden. • Bei anti-CCP AK negative RA-Patienten konnte bei 22% (n=2) eine moderate bis schwere PD und bei 22% (n=2) eine leichte PD festgestellt werden. • Die OR für das Vorhandensein einer PD lag im Vergleich zur OA- Gruppe bei RA- Patienten bei 2.1 (95% CI: 1,1, 3,8 < 0.02). Die OR bei Frauen, RA und PD lag bei 7,03 (95%CI: 1,4, 36,1, p<0.02). Die OR für Raucher, RA und PD lag bei 2,87 (95%CI: 1,0, 8,5, p=0.06).

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Kobayashi et al., 2009	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Verteilung des Zytokingenotyps in RA und PD Patienten.	Rheumatoide Arthritis (RA) Parodontitis (PD) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 153 RA • 117 PD • 108 KO 	<u>Definition der PD:</u> (Armitage, 1999) >5% CAL \geq 5 mm <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien \geq 4 <u>Untersuchung:</u> Anzahl der fehlenden Zähne, PPD, CAL, PI, BOP, Serumproben (IL-1, -2, -4, -6, -10, TNF- α , transforming growth factor- β 1)	<ul style="list-style-type: none"> • PPD, CAL und BOP waren in der RA Gruppe geringer vorhanden als in der PD Gruppe, jedoch signifikant höher als bei der KO Gruppe. • Die RA Gruppe zeigte mehr fehlende Zähne als die PD und KO Gruppe. • Häufigkeit der PD in RA liegt bei 89,5% (n=137). • Es konnte kein Zusammenhang für die Häufigkeit des Zytokingenotyps zwischen den Gruppen festgestellt werden und auch keine polymorphen Allele in IL-6-174 oder TGF β1 + 915 konnten identifiziert werden. • Nach einer Regressionsanalyse konnte ein signifikanter Unterschied in der Verteilung von IL-1β + 3954 Genotyp zwischen RA + PD und PD und zwischen RA + PD und KO Gruppen festgestellt werden. • Patienten mit RA + PD (n = 137) weisen eine unterschiedliche Verteilung von IL-1β + 3954 Genotyps auf als KO und PD alleine.
Biyikoğlu et al., 2009	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Gingivale Sulkusflüssigkeit (GCF), MMP-8 und -13 und TIMP-1 Levels bei RA und PD Patienten.	Rheumatoide Arthritis (RA) Parodontitis (PD) Gingivitis (GI) Kontrollen (KO) <u>Gruppen und Subgruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 25RA: (12 RA + GI; 13 RA + PD) • 25 PD: (12 KO + GI; 13 KO + PD) • 24 KO 	<u>Definition der PD:</u> (Armitage 1999) <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> RF, ESR, CRP <u>Untersuchung:</u> BOP, PPD, CAL, ARA-Kriterien, RF, CRP, ESR, GCF-Proben und Blutproben (MMP-8, MMP-13, TIMP-1)	<ul style="list-style-type: none"> • Konzentrationen von Gesamt MMP-8 und -13 im GCF sind in der KO Gruppe geringer als in der RA und der PD Gruppe. • GCF MMP -8 Levels sind mit parodontalen Entzündungen erhöht.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Ortiz et al., 2009	Verlaufs-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Effekte der parodontalen Therapie auf die Schwere und die Aktivität der RA.	Rheumatoide Arthritis (RA) Parodontitis (PD) <u>Gruppe und Subgruppen:</u> 40 RA + PD: 1. 10 PD-Therapie 2. 10 keine Therapie 3. 10 TNF- α + PD-Therapie 4. 10 TNF- α Therapie	<u>Definition der PD:</u> Keine Angaben <u>Definition der RA:</u> Keine Angaben <u>Untersuchung:</u> zu Beginn und nach 6 Wochen: HAQ, PPD, CAL, BOP, GI, PI, DAS-28, ESR Blutproben (TNF- α)	<ul style="list-style-type: none"> Gruppe 1 und 3 zeigte eine signifikante Reduktion der durchschnittlichen DAS-28, ESR und Serum TNF-α als auch im PPD, BOP, PI und GI und eine Verbesserung in der Anzahl der SJs, TJs und VAS nach der parodontalen Therapie. Gruppe 2 zeigte keine bedeutenden Veränderungen. Die parodontale Therapie zeigte eine Verbesserung der Schwere der RA, ungeachtet der Medikamente. Anti-TNF-α Therapie zeigt eine Verbesserung in ESR, CAL, PPD, BOP und GI.
Pinho et al., 2009	Verlaufs-Kontroll-Studie <u>Ziel:</u> Effekte der parodontalen Behandlung auf die parodontalen und rheumatologischen Parameter bei Patienten mit RA und PD.	Rheumatoide Arthritis (RA) Parodontitis (PD) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> 1. 15 RA + PD + TR 2. 15 RA + PD 3. 15 RA + TP 4. 15 PD + TR 5. 15 KO TR= Treatment TP= Totalprothese	<u>Definition der PD:</u> (Machtei, 1992) ≥ 2 Zähne CAL ≥ 6 mm ≥ 1 Zahn PPD ≥ 5 mm <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> Stanford HAQ, DAS-28, Short-Form Health Survey (SF 36) <u>Untersuchung:</u> Klinische Parameter und Laborparameter wurden zu Beginn der Studie, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten erhoben (PPD, BOP, PI, HAQ, DAS-28, RF,SF-36, AAG, ESR, CRP)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Gruppe 1:</u> Nach 6 Monaten konnte eine Reduktion von PPD und PI festgestellt werden, jedoch nicht bei BOP, AAG, ESR und CRP. In <u>Gruppe 2:</u> Keine Unterschiede bei PPD, PI, BOP, nur ESR war nach 6 Monaten signifikant reduziert. <u>Gruppe 4:</u> Alle Variablen wie PPD, PI, BOP, AAG, PCR waren zu allen untersuchten Zeitpunkten signifikant reduziert. <u>Gruppe 1 und 4:</u> Zwischen dem 3. und 6. Monat konnte im Vergleich zur Gruppe 4 (PD + TR) eine statistisch signifikante Verbesserung in Gruppe 1 (RA + PD + TR) bei dem PI erkannt werden, jedoch nicht bei den Parameter PPD und BOP. Auch AAG, ESR, CRP zeigten signifikante Verbesserung in Gruppe 4. <u>Gruppe 1 und 5:</u> AAG, BOP, PPD, PI statistisch signifikant besser für Gruppe 5. CRP und ESR zeigten jedoch keine Unterschiede. <u>Gruppe 1 und 3:</u> Am Beginn und nach 3 Monaten zeigte sich eine Verbesserung in Gruppe 3 für DAS-28, aber nicht nach 6 Monaten. Fazit: Parodontale Behandlung bei RA und PD ist wichtig.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Nilsson et al., 2008	Fall Kontroll Studie <u>Thema:</u> Zirkulierende proinflammatorische Mediatoren und die Auswirkung auf das Parodont bei RA Patienten.	Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 19 RA • 30 KO 	<u>Parodontale Parameter</u> CAL \geq 3 mm PPD \geq 3 mm <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien <u>Untersuchung:</u> HAQ, Zahnanzahl, CAL, PPD, BOP, Furkationsbefall, Zahnmobilität, Blutproben: TNF- α , ESR, CRP, RA Faktor, IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra, PGE2, 5-HT Serotonin	<ul style="list-style-type: none"> • RA Patienten mit hohen Mengen an TNF-α haben mehr BOP, mehr CAL und tiefere PPD im Vergleich zu den Kontrollen mit niedrigeren Plasamengen an TNF-α. • Die Gingivitis und Parodontitis korreliert mit einer höheren Menge an zirkulierenden TNF-α bei RA Patienten, was zu Gewebeerstörung und Gefäßreaktion führt.
Pers et al., 2008	Querschnittstudie <u>Thema:</u> Effekte der anti-TNF- α Immuntherapie bei RA Patienten auf die parodontale Erkrankung.	Rheumatoide Arthritis (RA) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 20 RA (Infliximab-Therapie) • 20 RA (keine Infliximab-Therapie) 	<u>Definition der PD:</u> Mittelwert PPD \geq 4 mm <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> DAS-28 <u>Untersuchung:</u> MGI (modified gingival index), PBI, AL, PPD, DAS-28	<ul style="list-style-type: none"> • Infliximab scheint die gingivale Entzündung zu verschlechtern. • Methotrexat hatte keinen Effekt auf den parodontalen Status. • Entzündungen und Destruktionen stellen zwei zusammenhängende aber dennoch getrennte Komponenten der Parodontitis bei Patienten mit RA dar. • TNF-α Blocker könnten zur Verbesserung in der Behandlung der Parodontitis beitragen.
Pischon et al., 2008	Querschnittstudie <u>Thema:</u> Mundhygiene, Parodontitis und rheumatoide Arthritis.	Rheumatoide Arthritis (RA) Parodontitis (PD) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 57 RA + PD • 52 KO 	<u>Definition der PD:</u> Mittelwert CAL $>$ 4 mm <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien \geq 4 <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> Geringe: DAS-28 $<$ 3.2 Hoch: DAS-28 $>$ 5.1 <u>Untersuchung:</u> HAQ, PI, GI, PPD, BOP, DMFT, KG-Beschwerden, CAL, DAS-28, VAS, Blutproben, ESR, IgM, IgG, RF, CCP-AK, Rauchen, Alkohol, BMI	<ul style="list-style-type: none"> • RA Patienten zeigten einen höheren CAL, PPD, BOP, PI und GI auf als die KO Gruppe. • Die eindimensionale Analyse zeigte für RA Patienten ein 5,7-fach höheres Risiko an einer Parodontitis zu erkranken als die KO. • In der Regressionsanalyse zeigte sich eine Odds ratio von 8,05. • Das Chancenverhältnis für den Zusammenhang von RA und PD liegt bei der Abgleichung auf PI bei einem Wert von 6,21, auf GI bei einem Wert von 6,39. • Bei der Abgleichung von GI und PI gemeinsam liegt der Wert nur noch bei 6,09.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Paola de Pablo et al., 2008	Fall-Kontroll-Studie (NHANES III) <u>Thema:</u> Assoziation zwischen Parodontitis und Zahnlosigkeit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.	Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> 103 RA 4358 KO 	<u>Definition der PD:</u> ≥ 1 Zahn PPD ≥ 4 mm ≥ 1 Zahn CAL ≥ 4 mm <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ACR Kriterien ≥ 4 <u>Untersuchung:</u> HAQ, CAL, PPD, CRP, RF	<ul style="list-style-type: none"> RA Patienten hatten eine höhere Prävalenz (16% vs. 10%) der PD und Zahnlosigkeit (56% vs. 34%) als die KO Gruppe. Signifikanter Unterschied der fehlenden Zähne in der RA Gruppe im Vergleich zur KO Gruppe (durchschnittlich 20 vs. 16 fehlende Zähne). Die OR für Zahnlosigkeit liegt bei RA Patienten bei 2,27 (95% CI: 1,56, 3,31; $p < 0,05$). Die OR für PD bei RA Patienten liegt bei 1,82 (95% CI: 1,04, 3,20; $p < 0,05$). Nach Abgleichung der Kofaktoren stellte sich bei RA Patienten für Zahnlosigkeit eine OR von 2,13 und für PD eine OR von 1,74 dar. Die CRP Werte waren in der RA Gruppe höher als in der KO Gruppe (OR: 1,8:1; 95% CI: 1,04, 3,2, ($p < 0,05$)).
Abou-Raya et al., 2008	Fall-Kontroll Studie <u>Thema:</u> Zusammenhang zwischen Parodontitis rheumatoide Arthritis und Erkrankungen der Herzkranzgefäße (CAD) und deren Einfluss auf systemisch-entzündliche Parameter.	Rheumatoide Arthritis (RA) Koronare Herzkrankheit (CAD) Parodontitis (PD) Kontrollen (KO) <u>Gruppen und Subgruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> 50 KO 100 RA: 50 RA + CAD 50 RA 	<u>Definition der PD:</u> PPD ≥ 4 mm CAL ≥ 4 mm <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> DAS-28 ≥ 3.2 <u>Untersuchung:</u> PPD, BOP, CAL, PGI (Pantomographischer Index), DAS-28, Blutproben, hs-CRP, WBS, ESR, TNF- α , Cholesterin (TC), HDL	<ul style="list-style-type: none"> 72% (n= 72) der RA Patienten und 5% (n= 5) der KO Probanden hatten eine PD. RA Patienten mit CAD hatten signifikant mehr PD (84%) als RA Patienten ohne CAD (60%). Die PD bei Patienten mit RA erwies sich als bedeutsamer Risikofaktor für CAD. Es besteht ein 3,5-fach (OR= 3,5 CI 1,6-17,9) erhöhtes Risiko an einer CAD zu erkranken, wenn eine RA mit einer PD vorliegt. Die oralen Parameter standen eng im Zusammenhang mit der RA und waren bei den RA Patienten wesentlich höher als in der KO Gruppe. Die entzündlichen Marker hsCRP, ESR, WBC Fibrinogen, und TNF-α, waren bei allen RA Patienten, im Vergleich zu den KO erhöht, jedoch bedeutend höher bei RA + CAD. Die Schwere der Parodontitis korrelierte positiv mit der RA Krankheitsdauer, DAS-28, ESR, Mengen an Fibrinogen, HDL, TNF-α, und hsCRP. Auch eine bedeutende Korrelation bestand zwischen dem Ausmaß des alveolären Knochenverlustes und dem Anteil an Erosionen bei RA Patienten.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Scardina et al., 2007	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Parodontale Mikrozirkulation bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.	Rheumatoide Arthritis (AR) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> • 30 RA • 30 KO	<u>Definition der PD:</u> Keine Angaben <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien <u>Untersuchung:</u> HAQ, Kapillaroskopie: Sichtbarkeit, Bahn, Gewundenheit, Anwesenheit von Mikroblutungen, Durchmesser der Kapillarschlingen und Anzahl der sichtbaren Kapillarschlingen pro mm	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Studienteilnehmer waren Nichtraucher und hatten einen GI und PI von 0. • Die Architektur der Mikrozirkulation in beiden Gruppen war charakteristisch durch ein polygonales Kapillarschlingennetzwerk mit paralleler Ausrichtung bezüglich der Fläche. • Eine komplette Gewundenheit der Kapillarschlingen war signifikant bei 10 Personen der RA Gruppe. • Einen bedeutenden Unterschied im Durchmesser und in der Länge der sichtbaren Kapillarschlingen konnte bei der RA Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden.
Al-Katama et al., 2007	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Verbesserung der Schwere der rheumatoiden Arthritis durch Reduktion der parodontalen und gingivalen Entzündungen.	Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollen (KO) <u>Gruppe und Subgruppen:</u> 29 RA + PD 1. 17 PD-Therapie 2. 12 keine PD-Therapie	<u>Definition der PD:</u> Keine Angaben <u>Definition der RA:</u> keine Angaben <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> DAS-28 <u>Untersuchung:</u> Rheumatologische und parodontale Parameter zu Beginn der Studie und nach 8 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • 10 von 17 Patienten (58,8%) in Gruppe 1 und 2 von 12 Patienten (16,7%) in Gruppe 2 zeigten eine Verbesserung der rheumatologischen Parameter. • Statistisch signifikante Verbesserung des DAS-28 und ESR in Gruppe 1. • Parodontale Therapie wie Scaling und Wurzelglättung und Mundhygieneinstruktionen bei PD Patienten wirken sich positiv auf die Schwere der RA aus.
Biyikoğlu et al., 2006	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Parodontale Verhältnisse bei Patienten mit RA.	Rheumatoide Arthritis (RA) Parodontitis (PD) Gingivitis (GI) Kontrollen (KO) <u>Gruppen und Subgruppen:</u> • 23 RA • 7 PD • 10 GI • 17 KO	<u>Definition der PD:</u> (Mariotti, 1999) <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> ESR, CRP, RF <u>Untersuchung:</u> PPD, CAL, BOP, GCF-Proben, Blutserum (PGE2, PAI-2, t-PA, IL-1 β , ESR, CRP, RF)	<ul style="list-style-type: none"> • 10 von 23 RA Patienten hatten eine Parodontitis und 13 eine Gingivitis. • Die Enzyme t-PA (tissue-type plasminogen activator), PAI-2 (plasminogen activator inhibitor-2) und Prostaglandin E2 (PGE2) waren im GCF der KO Gruppe am signifikant geringsten. • In der RA Gruppe zeigte sich signifikant mehr t-PA im GCF als in der PD Gruppe. PAI-2, IL1β und PGE2 sind in RA + PD ähnlich verteilt. • In dieser Studie zeigten sich ähnlich hohe Entzündungsparameter bei RA und PD, trotz der Medikamenteneinnahme (Prednisolon, Methotrexat) in der RA Gruppe. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Entzündungsparameter bei RA gegenüber der PD überproduziert werden.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Havemose-Poulsen et al., 2006	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Vergleiche von parodontalen und hämatologischen Parametern bei Parodontitis und Arthritis Patienten.	Lokalisierte aggressive PD (LAgP) Generalisierte aggressive PD (GAgP) Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 18 LAgP • 27 GAgP • 10 JIA • 23 RA • 25 KO 	<u>Definition der PD:</u> (Armitage, 1999) LAgP: <ul style="list-style-type: none"> • Interproximales AL ≥ 2 Zähne, ≥ 1 Zahn BOP GAgP: <ul style="list-style-type: none"> • Interproximales AL ≥ 3 Zähne, ≥ 10 Zähne BOP <u>Definition der JIA:</u> (Petty, 1997) <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien <u>Untersuchung:</u> Anamnese, Blutproben (ESR Leukozyten, CRP, IgMRF, IgARF, CCP-AK), PI, BOP, PD, CAL, ABL (alveolar bone loss), Röntgen	<ul style="list-style-type: none"> • RA Patienten haben einen signifikant höheren prozentuellen Wert an Zähnen mit ≥ 4 PPD, CAL ≥ 2 mm, ABL ≥ 2 mm als die Kontrollgruppe, jedoch ähnliche hohe Werte an PI und BOP. • Alle Stellen mit PPD ≥ 4 mm waren bei RA Patienten im Interproximalbereich bei durchschnittlich 6 Zähnen zu finden. In der KO Gruppe jedoch nur bei durchschnittlich 2 Zähnen. • Bei RA: CAL ≥ 2 mm korreliert signifikant mit IgM-RF und IgA-RF. • Einer der GAgP Patienten war IgM-RF positiv, 2 weitere IgA-RF positiv und weitere 2 anti-CCP positiv. • GAgP zeigte mehr Leukozyten und CRP Levels als die KO Gruppe.
Marotte et al., 2006	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Zusammenhang zwischen Gelenkszerstörung und parodontaler Destruktion bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.	Rheumatoide Arthritis (RA) <u>Gruppen und Subgruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 147 RA • 94 destruktive Arthritis (right Larsen wrist score ≤ 2) • 53 nicht-destruktive Arthritis (right Larsen wrist score < 2) 	<u>Definition der PD:</u> (Hugoson, 1982) Panoramaröntgen, alveolären Knochenverlust und horizontale Alveolyse $> 1/3$ der normalen Knochenhöhe <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ACR Kriterien (1987) <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> DAS-28 <u>Untersuchung:</u> Blutproben (ESR, RF, TNF- α , IL β , shared Epitope), Speicheldrüsenbiopsie	<ul style="list-style-type: none"> • Von 147 RA Patienten hatten 83 (56,5%) eine PD. • Handgelenks- und parodontale Knochendestruktion: 63 (42,9%) Patienten hatten beide Zerstörungen, 31 (21,1%) nur im Handgelenk, 20 (13,6%) nur im Parodont und 33 (22,4%) hatten keine Knochendestruktion. • Trockener Mund und PD (RR: 1,51) oder Handgelenksdestruktion (relative Risiko, RR: 1,45). Labiale Speicheldrüsenbiopsie mit parodontale Knochendestruktion (RR: 2,73, n=41) und Handgelenkszerstörung (RR: 4,52, n=41). SE (shared epitope) mit Handgelenkszerstörung (OR: 2,5) und parodontale Knochendestruktion (OR: 2,2). • Keine Assoziation wurde zwischen Zytokingenpolymorphismus (betreffend TNF-α und IL1β) mit Knochendestruktionen gefunden. • Kein Zusammenhang wurde im Bezug auf die Schwere der PD und Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Zahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, ESR, DAS-28 und RF gefunden.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Havemose-Poulsen et al., 2005	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Zytokinverteilung bei Patienten mit PD und RA und die Unterschiede zu gesunden Individuen.	Lokalisierte aggressive Parodontitis (LAgP) Generalisierte aggressive Parodontitis (GAgP) Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 18 LAgP • 27 GAgP • 10 JIA • 23 RA • 25 KO 	<u>Definition der PD:</u> (Armitage, 1999) LAgP: <ul style="list-style-type: none"> • Interproximales AL \geq 2 Zähne, \geq 1 Zahn BOP GAgP: <ul style="list-style-type: none"> • Interproximales AL \geq 3 Zähne, \geq 10 Zähne BOP <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ACR Kriterien <u>Definition der JIA:</u> (Petty, 1997) JIA Kriterien <u>Untersuchung:</u> Blutproben(IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-10, TNF- α , LT- α (Lymphotoxin - α))	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte IL-10 Levels bei GAgP und RA und in unstimulierten Kulturen für GAgP, RA und JIA. • In unstimulierten Kulturen sind höhere TNF-α Werte für GAgP, RA und JIA gefunden worden. • Ähnliche Zytokinverteilung im Blut bei RA + PD als bei KO.
Al-shammari et al., 2005	Querschnittstudie <u>Thema:</u> Zusammenhang einiger Risikoindikatoren für die Schwere der Parodontitis mit dem Risiko für Zahnverlust aufgrund der Parodontitis.	1775 Patienten (Extraktion von 3694 Zähnen in einem Zeitraum von 30 Tagen)	<u>Definition der PD:</u> Zahnextraktion aufgrund einer Parodontitis: \geq 2 Kriterien <ul style="list-style-type: none"> • > 50% alveolärer Knochenverlust im Röntgen • CAL \geq 7 mm • Zahnmobilität Grad 2 oder 3, • Eiterung Klasse 3 Furkation <u>Definition der RA:</u> Keine Angaben <u>Untersuchung:</u> HAQ	<ul style="list-style-type: none"> • Von 1775 Patienten haben 30,5% ihre Zähne aufgrund der PD verloren. • Von 1775 Patienten hatten 112 eine RA, davon wurden bei 97 (56,6%) Personen aufgrund der PD die Zähne extrahiert, nur Patienten mit einem Herzinfarkt (95%) verloren mehr Zähne aufgrund der PD. • RA Patienten haben ein 4,19-fach höheres Risiko aufgrund einer PD ihre Zähne zu verlieren als gesunde Personen.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Abou-Raya et al., 2005	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Häufigkeit und Schwere der PD bei Patienten mit RA.	Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 50 RA • 50 KO 	<u>Definition der PD:</u> PPD \geq 4 mm CAL $>$ 4 mm <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> DAS-28 <u>Untersuchung:</u> HAQ, Blutproben: WBC (white blood cell count), ESR, CRP, DAS-28, BOP, Rezessionen, Zahnstein, PPD CAL, fehlende Zähne, PGI von 1-10 (PAN-Röntgen)	<ul style="list-style-type: none"> • Von 50 RA Patienten hatten 37 (74%) eine PD und von den 50 Personen in der KO hatten 11 (22%) eine PD. • BOP, Zahnstein, PPD, CAL, fehlende Zähne haben eine signifikante Assoziation mit der RA. • Die Schwere der PD korrelierte positiv mit der RA Krankheitsdauer, der ESR, dem VAS, dem CRP und der Anzahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke. • Positive Assoziation zwischen dem Ausmaß des Knochenverlustes und Prozent der Erosionen bei RA Patienten.
Ribeiro et al., 2005	Pilot Studie <u>Thema:</u> Auswirkungen auf die klinischen und biochemischen Marker nach parodontaler Therapie bei RA-Patienten.	Rheumatoide Arthritis (RA) <u>Gruppen und Subgruppen</u> 42 RA <ul style="list-style-type: none"> • 16 G1 (MHG-instruktionen und professionelle Zahnreinigung) • 26 G2 (Full-mouth scaling and root planning, SRP) 	<u>Definition der PD:</u> (Machtei, 1992) \geq 2 Zähne PPD \geq 5 mm CAL \geq 6 mm <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> ESR \geq 28 mm ³ , IgMRF <u>Untersuchung:</u> Zu Beginn und nach 3 Monaten Untersuchung der parodontalen Parameter: CAL, PPD; HAQDI (Disability Index (Wolfge et al. 1988)), RF, ESR	<ul style="list-style-type: none"> • Beide Gruppen zeigten posttherapeutisch eine signifikante Verbesserung der klinischen parodontalen Messwerte, mit Ausnahme von CAL, welche nur in G2 signifikant verbessert war. • G2 zeigte eine signifikant bessere Reduktion des Biofilms, der BOP und der PPD $>$ 4 mm im Vergleich zur G1. • ESR war signifikant reduziert in G2 nach SRP. • Keine signifikante Verbesserung von RF.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Mercado et al., 2001	Fall Kontroll Studie <u>Thema:</u> Paradontaler Knochenverlust bei RA Patienten.	Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> 65 RA 65 KO 	<u>Definition der PD:</u> Taschentiefe (PPD): <ul style="list-style-type: none"> PD1: 3.2-6 mm, PD2: 6.2-8 mm, PD3: < 8,2 mm Knochenverlust (CAL): <ul style="list-style-type: none"> P1: 1/3 (mild), P2: 2/3 (moderat), P3: > 2/3 (schwer) <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ACR- Kriterien <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> DAS-28, <u>Untersuchung:</u> PPD,CAL, BOP, PI, HAQ DAS-28, VAS, CRP, ESR	<ul style="list-style-type: none"> Kein bis milder Knochenverlust bei RA: 30,82 % vs. KO: 66,81%. Moderater bis schwerer Knochenverlust bei RA: 69,2% vs KO: 33,8%. RA Patienten haben ein 2,27-fach höheres Risiko für schweren Knochenverlust. Keine signifikanten Unterschiede von BOP und PI zwischen den Gruppen. PPD < 6 mm: 55,4 % bei RA versus 75,4% KO. PPD > 6,2 mm: 44,6% bei RA und 24,6% bei KO. RA Patienten mit moderater bis schwerer PD haben mehr geschwollene Gelenke (OR von 4,371). Signifikante Assoziation mit dem Ausmaß der Funktionsschwäche aufgrund der RA und der Schwere der PD (OR: 2,37). ESR Werte sind signifikant höher bei Patienten mit schwerer PD. CRP Mengen waren höher bei RA Patienten mit moderater bis schwerer PD. Jede Erhöhung von 1mg/l des CRP Gehaltes erhöht das Risiko an einer moderaten bis schweren PD zu erkranken auf 1,14. CRP, geschwollenen Gelenke, HAQ und ESR scheinen die Parameter zu sein, welche mit der PD assoziiert sind.
Thornton et al., 2000	In-vitro-Studie <u>Thema:</u> Hochregulation von HIF-1 α mRNA durch IL-1, TNF- α und LPS.	<u>Kulturen:</u> HSF (Humane synoviale Fibroblasten) und HGF (Humane gingivale Fibroblasten)	<u>Untersuchung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Humane synoviale Gewebeproben (Gelenkersatz oder rekonstruktive Chirurgie) Human gingivale Gewebeproben (parodontale Chirurgie) 	<ul style="list-style-type: none"> Hypoxie-induzierter Faktor 1 (HIF-1) ist ein heterodimerer Transkriptionsfaktor welcher durch Hypoxie moduliert wird. HIF-1 bindet und induziert mehrere Gene, welche einen HIF-1 Konsensbindungsart aufweist (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor und mehrere glykolytische Enzyme). Nach dreistündiger Zellinkubation in Anwesenheit von IL-1, TNFα und LPS wurde festgestellt, dass es zu einer 3- 4 fachen Erhöhung der mRNA für HIF-1 subunits kam. IL-1 erhöht die Bindung der Heterodimeren HIF-1 mit der HIF Konsens Sequenz in gingivalen, sowie synovialen Fibroblasten. Dieses Ergebnis zeigt, dass das HIF-1 eine Rolle bei der Entzündung spielen kann, vielleicht beim Versuch der Neugründung der Homöostase.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Bozkurt et al., 2000	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Vergleich von Mengen an Interleukin- 6 im GCF und der parodontalen Parameter zwischen RA und PD Patienten.	Rheumatoide Arthritis (RA) Generalisierte moderate Parodontitis (PD) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 15 RA + PD • 15 PD • 15 KO 	<u>Definition der PD:</u> Keine Angaben <u>Definition der RA:</u> Keine Angaben Krankheitsdauer der RA: 1 bis 8 Jahre <u>Untersuchung:</u> PI, GI, SBI, PPD, CAL, GCF- Proben: IL-6	<ul style="list-style-type: none"> • GCF IL-6 Levels war in der RA Gruppe am höchsten, jedoch nicht signifikant. • Starke negative Korrelation zwischen GCF IL-6 Levels und GI wurde in RA Gruppe entdeckt. • Es konnten erhöhte lokale Gewebsdestruktionen und höhere PI Werte in der RA Gruppe im Vergleich zur PD Gruppe gefunden werden.
Novo et al., 1999	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Verteilung von Antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) bei SLE und RA Patienten mit oder ohne PD.	Systemischer Lupus Erythematoses (SLE) Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 30 SLE • 30 RA • 20 KO (Blutserum) 	<u>Definition der PD:</u> (Ranney, 1991) ≥ 3 Zähne PPD > 4 mm BOP an betroffenen Stellen CAL > 2 mm <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ACR Kriterien <u>Untersuchung:</u> Blutserum(ANCA), HAQ, BOP, PPD, CAL	<ul style="list-style-type: none"> • Von den 30 SLE Patienten hatten 18 (60%) eine Parodontitis. 19 von 30 Personen und 15 von 18 (83%) waren ANCA positiv. • Von den 30 RA Patienten konnte bei 15 (50%) eine Parodontitis diagnostiziert werden und 5 von 30 waren ANCA positiv. Drei von den 15 RA Patienten mit PD waren ANCA positiv. • Es konnte eine gleichmäßige Verteilung von ANCA zwischen PD und keiner PD festgestellt werden.
Kässer et al., 1997	Fall-Kontroll- Studie <u>Thema:</u> Korrelation zwischen den parodontalen Indizes und der RA.	Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 50 RA • 101 KO 	<u>Definition der PD:</u> (Ainamo, 1985) CPTIN <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ACR Kriterien <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> DAS-28 CRP: > 5 mg/liter Inflamed joint count > 1 Larsen score > 8 (radiologische Zerstörung) <u>Untersuchung:</u> CAL, SBI, PPD, API, CPTIN	<ul style="list-style-type: none"> • RA Patienten hatten ein um: 50% höheres Ausmaß an gingivalen Entzündungen (SBI (%): RA = 66+/-27, KO = 44+/-20), 26% verstärkte PPD (RA = 2,9 mm+/-0,8; KO = 2,3 mm+/-0,4), 173% mehr CAL (RA = 2,6 mm+/-1,7; KO = 0,95 mm+/-0,7), 29% höhere Anzahl an verlorenen Zähnen (RA = 7,2 Zähne+/-4,4; KG = 5,6 Zähne +/-4,4). • Keine signifikante Korrelation zwischen Funktionsstatus oder Griffstärke und API, SBI, CAL oder PPD konnte gefunden werden.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Malmstöm et al., 1975	Fall- Kontroll- Studie <u>Thema:</u> Freier IgG RF in dentalen periapikalen Läsionen von RA Patienten.	Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 26 RA • 14 KO 	<u>Definition der PD:</u> Keine Angaben <u>Definition der RA:</u> Keine Angaben <u>Untersuchung:</u> Biopsie von periapikalen Läsionen bei RA-Patienten und einer systemisch gesunden Kontrollgruppe	<ul style="list-style-type: none"> • Freier RF wurde nur in 1 RA Gewebe entdeckt. • Nach Pepsindigestion wurde 1 Hidden RF- Faktor im Gewebe der KO Gruppe entdeckt. • 9 RA Gewebe banden stark an heat-aggregated IgG nach dem Digestionprozedere, davon haben 6 auch an nativem IgG gebunden. • Die Anwesenheit von IgG RF korrelierte positiv mit der Anwesenheit der RA.
Malmström et al., 1975	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Rheumafaktor in periapikaler Läsion und in der Gingiva von Patienten mit RA.	Rheumatoide Erkrankungen (RE) Parodontitis (PD) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 50 RE (33 seronegativ) • 38 RA, 8 AS, 4 Rheumatoide Arthritis „post infection“ • 25 KO 	<u>Definition der PD:</u> Keine Angaben <u>Definition der RA:</u> (Ropes, 1959) ARA Kriterien <u>Untersuchung:</u> Biopsie der dentalen periapikalen Läsion , Biopsien der am meisten entzündlichen marginalen Gingiva	<ul style="list-style-type: none"> • Periapikale Läsion: Rheumafaktor-produzierende Plasmazellen: 3/50 (6%) der RE Patienten. • Rheumafaktor-produzierende Plasmazellen: 1/25 (4%) der KO Gruppe. • Es konnten keine Beweise für RF in der marginalen Gingiva in der RE Gruppe gefunden werden.

3.1.4 Parodontopathogene Bakterien im Zusammenhang mit rheumatoider Arthritis

Nur wenige Studien untersuchten die Prävalenz von parodontalen Pathogenen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, wobei die Resultate uneinheitlich sind.

P. gingivalis ist ein parodontopathogenes Bakterium des roten Komplexes und zeigt in der Literatur die häufigste Assoziation mit der rheumatoiden Arthritis. Dieses parodontopathogene Bakterium konnte in der Studie von Martinez et al. (2009) an einer Gruppe von 19 Patienten mit rheumatoider Arthritis im Serum (42,1%), in der Synovialflüssigkeit (57,8%) und im GCF (78,9%) nachgewiesen werden. Auch in der Studie von Scher et al. (2012) zeigten die subgingivalen Biofilmproben ein doppelt so hohes Vorkommen von *P. gingivalis* bei rheumatoider Arthritis als bei gesunden Kontrollen.

Drei Studien berichteten über eine erhöhte Menge an Antikörpern gegen *P. gingivalis* im Serum bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zu gesunden Individuen (Okada et al., 2011; Mikuls et al., 2009; Ogrendik et al., 2005). Mikuls et al. (2009) fanden im Serum AK gegen *P. gingivalis* bei 67% der RA Patienten, jedoch nur in 50% der Kontrollen. Es konnte auch eine Korrelation zwischen dem *P. gingivalis* Titer mit CRP, anti-CCP IgM und IgG2 gefunden werden. Ogrendik et al. (2005) konnten eine positive Korrelation zwischen IgG AK gegen *P. gingivalis* und dem Serum CRP feststellen.

Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen der RF Titer und dem Gehalt an IgA AK als auch IgG AK gegen *P. gingivalis* festgestellt werden (Moen et al. 2003).

Okada et al. (2011) konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Anti-*P. gingivalis* und Anti-*A. actinomycetemcomitans* IgG mit RA als auch einen Anti-*P. gingivalis* Titer mit RF, PPD und CAL feststellen.

Durch die Inkubation von humanen Chondrozyten mit *P. gingivalis* kann deren Apoptose begünstigt werden. Einige Studien konnten einen Abbau von Laktatdehydrogenase durch Inkubation mit *P. gingivalis* feststellen (Ranade et al., 2012; Röhner et al., 2010, Pischon et al., 2008).

P. gingivalis ist zur Proteincitrullination befähigt. Noch bei keinem anderen parodontopathogenen Bakterium konnte diese Fähigkeit erkannt werden (Wegner et al. 2010). In der Studie von Okada et al. (2011) konnten erhöhte Mengen (82%) von Antikörpern gegen citrullinierte cyclische Peptide (CCP-AK) im Serum von RA Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden (0%) festgestellt werden. Auch Dissick et al. (2010) konnten bei 87% von 69 RA Patienten anti-CCP-AK feststellen, wobei 56% davon an einer moderaten bis schweren PD und nur 31% an einer leichten PD erkrankt waren. Im Vergleich dazu konnten bei den CCP-AK negativen RA Patienten bei 22% eine moderate bis schwere PD und bei 22% eine leichte PD diagnostiziert werden.

Mikuls et al. (2009) konnten erhöhte Konzentrationen von Anti-CCP IGM, CRP und IgG2 bei RA Patienten mit einem *P. gingivalis* Titer > 800, nicht aber bei RA Patienten mit einem *P. gingivalis* Titer von < 800 nachweisen.

Ballini et al. (2010) konnten keinen Zusammenhang mit dem Vorhandensein der Häufigkeit von CCP-AK in der Diagnose der PD finden.

Auch andere parodontopathogene Keime konnten bei RA Patienten gefunden werden.

In der Studie von Ziebolz et al. (2010) wurden in subgingivalen Plaque Proben von 66 RA Probanden *Fusobacterium nucleatum* (98%), *Parvimonas micra* (88%), *Eikenella corrodens* (91%), *A. actinomycetemcomitans* (16%), *Tannerella forsythia* (78%) und *T.denticola* (66%) festgestellt. Martinez et al. (2009) konnte in der Synovialflüssigkeit *P.intermedia* in 89%, *T. denticola* in 31,5 %, *P. nigrescens* in 21% und *T. forsythensis* in 10% und *A. actinomycetemcomitans* in 15% finden.

Moen et al. (2003) konnten im Serum geringere Mengen von spezifischen IgG und IgA AK-Gehalt gegen *B. forsythus* bei RA Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen. Im Serum und in der Synovialflüssigkeit korrelierte der gesamte IgG-AK-Gehalt mit dem IgG-AK-Gehalt gegen *P. intermedia* und *B. forsythus*. Auch ein erhöhter Gehalt an IgG und IgA-AK Mengen gegen *B. forsythus* korrelierten mit erhöhtem gesamten IgG und IgA-Gehalt. Eine positive Korrelation konnte zw. CRP Gehalt und Gehalt von IgG-AK gegen *B. forsythus*, dem Gehalt von IgG AK gegen *P. intermedia*, sowie dem IgA AK Gehalt gegen *B. forsythus* festgestellt werden.

Einige Studien untersuchten das Vorkommen bakterieller DNA in der Synovialflüssigkeit, in der dentalen Plaque oder auch im Blutserum.

Themoin et al. (2012) konnten bakterielle DNA in der Synovialflüssigkeit von zwei RA (n=11) und von drei OA (n=25) Patienten finden. Von diesen 5 Probanden konnte bei zwei identische Bakterien-Klone (*Fuðobakterium nucleatum* und *Serratia proteamaculans*) in der Synovialflüssigkeit sowie in der dentalen Plaque festgestellt werden. Parodontale Bakterien DNA konnte auch in der Studie von Martinez et al. (2009) zu 100% in der subgingivalen Plaque und in der Synovialflüssigkeit und zu 83,5% im Serum gefunden werden. *P. intermedia* und *P. gingivalis* konnten am häufigsten in der subgingivalen und in der Synovialflüssigkeit diagnostiziert werden.

Es gibt nur wenige Studien die sich mit dem antigenspezifischen Rheumafaktor (RF) im Serum von PD Patienten auseinandergesetzt haben.

The et al. (1996) konnten feststellen, dass *C. gingivalis* und *F. nucleatum* Kreuzreaktives IgM-RF induzieren können, da IgMRF an Oberflächenkomponenten von den beiden parodontopathogenen Bakterien binden kann. Dies könnte die Autoimmunreaktion der RA verursachen. Dissick et al. (2012) konnten bei RF positive RA Patienten zu 25% eine leichte und zu 59% eine moderate bis schwere PD feststellen. Im Vergleich dazu hatten RF negative RA Patienten zu 54% eine leichte und zu 54% eine moderate bis schwere PD.

Ziebolz et al. (2011) fanden keine Zusammenhänge mit dem Vorliegen von Rheumafaktoren und den mikrobiologischen Parametern.

Tabelle 6: Studien über die Zusammenhänge zwischen parodontal nachweisbaren Bakterien und deren Antikörpernachweis mit rheumatoider Arthritis

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Scher et al., 2012	Querschnittstudie <u>Thema:</u> Anwesenheit von subgingivalen Bakterien bei rheumatoider Arthritis.	New-onset rheumatoide Arthritis (NORA) Chronische rheumatoide Arthritis (CRA) Kontrollgruppe (KO) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 31 NORA • 34 CRA • 18 KO 	<u>Definition der PD:</u> (Armitage, 1999) ≥ 2 Zähne Leicht: CAL 1-2 mm, PPD ≥ 4 mm Moderat: CAL 3-4 mm, PPD ≥ 4 mm Schwer: CAL ≥ 5 mm, PPD ≥ 5 mm <u>Definition der RA:</u> ACR/EULAR Kriterien + RF <u>Definition der NORA:</u> Krankheitsdauer > 6 Wochen + Keine Medikation mit DMARD oder Steroiden <u>Definition der CRA:</u> Krankheitsdauer ≥ 6 Monate <u>Untersuchung:</u> HAQ, PPD, CAL, BOP, Entnahme: subgingivaler Biofilm (aus tiefsten Taschen), Blutproben	<ul style="list-style-type: none"> • 88% der NORA und der 91% CRA hatten eine PD, signifikant höher als bei der KO Gruppe (39%). • In der NORA Gruppe hatten 10% eine leichte, 16% eine moderate und 62% eine schwere PD. In der CRA Gruppe hatten 6% eine leichte, 32% eine moderate und 53% eine schwere PD. In der KO Gruppe hatten 5% eine leichte, 17% eine moderate und 22% eine schwere PD. • Trotz der Abwesenheit von parodontalen Risikofaktoren konnte eine vermehrte Anwesenheit von PD bei NORA Patienten die jünger als 30 Jahre waren festgestellt werden. Prevotella und Leptotrichia Spezies sind die einzigen charakteristischen Taxa in der NORA Gruppe unabhängig vom Parodontalstatus und sind in der KO Gruppe nicht zu finden. • Doppelt so hohes Vorkommen von P. gingivalis im subgingivalen Biofilm der RA Gruppe im Vergleich zu jenem der KO Gruppe, folglich aufgrund der höheren Prävalenz der PD bei RA.
Témoïn et al., 2012	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Identifikation von oraler Bakterien-DNA in der Synovialflüssigkeit bei Arthritispatienten.	Rheumatoide Arthritis (RA) Osteoarthritis (OA) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 11 RA • 25 OA 	Keine Angaben <u>Untersuchung:</u> Entnahme: Synovialflüssigkeit vom Hüft- und Kniegelenk, dentale Plaque Proben	<ul style="list-style-type: none"> • Bei 2 von 11 RA Patienten und bei 3 von 25 OA Patienten konnte bakterielle DNA in der Synovialflüssigkeit festgestellt werden. • Von diesen 5 Patienten hatten 2 eine Parodontitis mit identischen Bakterien-Klone (Fusobacterium nucleatum und Serratia proteamaculans) in der Synovialflüssigkeit und in der dentalen Plaque. • In 4 von 5 Proben konnte das Bakterium Fusobacterium nucleatum nachgewiesen werden.
Röhner et al., 2012	In-vitro-Studie <u>Thema:</u> Auswirkung der Lipide von P. gingivalis auf die Apoptose von primären humanen Chondrozyten.	Keine Angaben	Keine Angaben <u>Untersuchung:</u> Primäre Chondrozytenkultur, P. gingivalis	<ul style="list-style-type: none"> • Ein signifikanter Abbau von Laktatdehydrogenase konnte nach Inkubation mit P.gingivalis erkannt werden. • P.gingivalis Lipide fördern die Apoptose von primären humanen Chondrozyten und können somit bei der Zerstörung der Gelenke in der Pathogenese der RA mitwirken.

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Röhner et al., 2010	In-vitro-Studie <u>Thema:</u> Auswirkung von P. gingivalis auf die Apoptose primärer humaner Chondrozyten.	Keine Angaben	Keine Angaben <u>Untersuchung:</u> Chondrozyten wurden mit P. gingivalis infiziert; Gewebebiopsie: Knorpelentnahme von arthrotischem Kniegelenk, Bakterienkultur: P. gingivalis	<ul style="list-style-type: none"> P. gingivalis begünstigt die frühe und späte Phase der Apoptose von humanen Chondrozyten. Dies kann bei der Zerstörung der Gelenke in der Pathogenese der RA mitwirken.
Wegner et al., 2010	In-vitro-Studie <u>Thema:</u> Die Auswirkung der Protein Citrullination durch P.gingivalis in der Autoimmunität der RA.	Keine Angaben	Keine Angaben <u>Untersuchung:</u> Expression von endogenen citrullinierenden Proteinen durch Immunblot von Zellextrakten aus: 10 orale Bakterien, P.gingivalis	<ul style="list-style-type: none"> P.gingivalis ist als einziges untersuchtes Bakterium befähigt zur Proteincitrullination. Endogene Proteincitrullination ist bei P. gingivalis überschüssig vorhanden, jedoch nicht in den anderen untersuchten oralen Bakterien. <u>Hypothese:</u> Die Ergebnisse zeigen ein neues Model in welchem, durch P.gingivalis- vermittelnde Citrullination von Bakterien und Wirtsproteine, die molekularen Mechanismen von generierten Antigenen gefördert werden. Diese treiben die Autoimmunreaktion der RA an.
Ballini et al., 2010	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Anwesenheit von Anti-CCP Antikörper im Serum von RA Patienten die eine Parodontitis aufweisen.	Rheumatoide Arthritis (RA) Parodontitis (PD) <u>Gruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> PD (n= keine Angaben) RA + PD (n= keine Angaben) 	Keine Angaben <u>Untersuchung:</u> Serumproben	<ul style="list-style-type: none"> Im Serum von 21 RA Patienten wurden keine Anti-CCP AK gefunden. Nur ein Patient mit chronischer PD und einer PPD von 7,1 mm war positiv auf anti-CCP. Dies zeigt keine Beeinflussung der anti-CCP in der Diagnose der PD.
Pischon et al., 2008	In-vitro-Studie <u>Thema:</u> Effekte von P. gingivalis auf die Zellzyklusprogression und Apoptose von primären humanen Chondrozyten.	Keine Angaben	Keine Angaben <u>Untersuchung:</u> Knorpel von degenerativ erkranktem Knie, primäre humane Chondrozytenkultur, P. gingivalis	<ul style="list-style-type: none"> P. gingivalis ist befähigt sich an primäre humane Chondrozyten anzuhaften und diese zu infizieren. Durchflusszytometrieanalysen zeigen eine angegriffene Zellzyklusprogression mit einer erhöhten G1 Phase und einer signifikanten Abnahme der G2 Phase nach der Infektion. Somit konnte eine erhöhte Apoptose der P. gingivalis infizierten Chondrozyten und eine Hochregulation der Kaspase 3 – Protein Expression festgestellt werden.

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Mikuls et al., 2009	Fall Kontroll Studie <u>Thema:</u> Antikörper gegen P. gingivalis bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Parodontitis.	Rheumatoide Arthritis (RA) Parodontitis (PD) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> • 78 RA • 39 PD • 40 KO	<u>Definition der PD:</u> ≥ 2 Zähne mit PPD ≥ 5 mm ABL: Bissflügelröntgen <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ACR Kriterien <u>Untersuchung:</u> Blutproben (RF, anti-CCP AK, CRP, Shared Epitop (SE))	<ul style="list-style-type: none"> • AK Titer gegen P. gingivalis werden in höchster Konzentration in der PD Gruppe (77%) gefunden, dann in der RA Gruppe (67%) und in geringster Konzentration in der KO Gruppe (40%), wobei man den parodontalen Status der RA und KO Gruppe nicht kannte. • CRP, anti-CCP-IgM und -IgG2 Konzentrationen waren höher in der RA Gruppe mit einem P. gingivalis Titer ≥ 800 im Vergleich zu solchen mit einem Titer von < 800.
Martinez et al., 2009	Querschnittstudie <u>Thema:</u> Das Vorkommen parodontaler Bakterien DNA (PBDNA) im Biofilm, Serum und in der Synovialflüssigkeit von RA Patienten und deren möglicher Transportweg vom Mund ins Gelenk.	Rheumatoide Arthritis (RA) Parodontitis (PD) <u>Gruppen:</u> • 19 RA + PD	<u>Definition der PD:</u> (Davila-Perez, 2007) ≥ 10 Stellen: PPD ≥ 3 mm + CAL ≥ 2 mm <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien <u>Untersuchung:</u> HAQ, PPD, CAL, ARA Kriterien, Serumproben, Synovialflüssigkeit (SF) vom betroffenen Gelenk, subgingivale Plaque Proben (SDP)	<ul style="list-style-type: none"> • 100% der Patienten in dieser Studie zeigten PBDNA in SDP und SF und 83,5% im Serum. P. intermedia und P. gingivalis kamen am häufigsten im SDP und SF vor. • In SDP sind 4,05 verschiedene Bakterienspezies vorhanden, im Serum 1,19 und im SF 2,26. • PBDNA könnte eine Rolle in der RA Ätiologie haben. Der Transport von PBDNA vom Mund ins Gelenk könnte über freie Form der DNA passieren. • Die Anwesenheit von P. gingivalis in der SF stützt die Hypothese von Anti-CCP und Citrullination.
Ogrendik et al., 2005	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Serumantikörper gegen orale Bakterien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis.	Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> • 30 RA • 20 KO	<u>Definition der PD:</u> Keine Angaben <u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ACR Kriterien <u>Krankheitsaktivität der RA:</u> DAS-28 <u>Untersuchung:</u> HAQ, Blutproben, RF, ESR, VAS, CRP, IgG AK auf P. gingivalis, P. intermedia, P. melaninogica, A. actinomycetemcomitans, B. forsythus, P. intermedia	<ul style="list-style-type: none"> • IgG Konzentrationen von P. gingivalis, P. intermedia, P. melaninogica, und B. forsythus sind signifikant höher bei RA Patienten als bei der KO Gruppe diagnostiziert worden. • IgG Konzentrationen von A. actinomycetemcomitans zeigten vergleichbare Werte zwischen den Gruppen. • Bei RA: Positive Korrelation zwischen Serum IgG AK Levels gegen P. gingivalis und Serum CRP. Auch eine positive Korrelation zwischen Serum IgG AK gegen P. intermedia und ESR konnte gefunden werden.

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Moen et al., 2003	<p>Fall-Kontroll Studie</p> <p><u>Thema:</u> Untersuchung von IgG und IgA Antikörper gegen P. gingivalis, P. intermedia, B. forsythus und C. albicans im Serum von RA Patienten und in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit RA und ohne RA.</p>	<p>Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollen(KO)</p> <p>Entzündliche Arthritiden (ohne-RA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osteoarthritis (OA 9), Psoriasis Arthritis (14), Morbus Bechterew (10), Reaktive Arthritis (9), Morbus Reiter (2), Arthritis mit Colitis (8) <p><u>Gruppen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 116 RA (Blutproben) • 100 KO (Blutproben) • 52 RA-SF (Synovialflüssigkeit) • 43 ohne-RA-SF • 9 OA-SF 	<p><u>Parodontale Parameter</u></p> <p>Keine Angaben</p> <p><u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien</p> <p><u>Untersuchung:</u> Serumproben, Synovialflüssigkeit von großen Gelenken, IgG und IgA AK gegen P. gingivalis, A. actinomycetemcomitans, P. intermedia, P. melaninogica, T. forsythensis, B. forsythus</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikant geringere Mengen von spezifischen IgG und IgA AK Gehalt gegen B. forsythus im RA Serum als im KO Serum. • Höhere Mengen an IgG und IgA AK gegen B. forsythus in RA-SF und ohne-RA-SF im Vergleich zu OA-SF. IgG AK gegen P. intermedia höher in RA-SF und non-RA-SF als in OA-SF. • Im RA Serum: der gesamte IgG AK-Gehalt korreliert mit dem spezifischen IgG AK-Gehalt gegen P. intermedia und B. forsythus. Korrelation zwischen gesamten IgA AK-Gehalt und dem spezifischen IgA AK-Gehalt gegen B. forsythus. • In RA-SF Proben: Korrelation zwischen spezifischen IgG AK und gesamten IgG AK-Gehalt gegen P. intermedia. Erhöhte IgG und IgA AK Mengen gegen B. forsythus korrelierten mit erhöhtem gesamten IgG und IgA-Gehalt. Positive Korrelation zw. CRP Gehalt und Gehalt von IgG AK und IgA AK-Gehalt gegen B. forsythus und dem Gehalt von IgG AK gegen P. intermedia. • Korrelation zwischen RF Titer und gesamten IgA AK und IgG AK Gehalt gegen P. gingivalis.
Nakano et al., 2001	<p>Fall-Kontroll-Studie</p> <p><u>Thema:</u> Die Reaktivität der Antikörper im Serum von RA Patienten gegen DNAJ Proteinen von A. actinomycetemcomitans.</p>	<p>Rheumatoide Arthritis (RA) Kontrollgruppe (KO)</p> <p>Infektiöse Erkrankungen (ohne-RA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enteronitis (9), Pneumonitis (8), maxilläre Sinusitis (2), Zellulitis (1) <p><u>Gruppen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 RA • 20 KO • 20 ohne RA 	<p><u>Definition der PD:</u></p> <p>Keine Angaben</p> <p><u>Definition der RA:</u> (Arnett, 1988) ARA Kriterien</p> <p><u>Untersuchung:</u> Blutproben</p>	<ul style="list-style-type: none"> • IgG Titer der „N-terminal conservative region“ von DNAJ sind signifikant höher bei RA Patienten im Vergleich zur KO und ohne-RA Gruppe. • In dieser Studie wurde eine Immundominante Region von dem Bakterium A. actinomycetemcomitans bei Patienten mit RA gefunden. Die N-terminale Region bei dem DNAJ vom A. actinomycetemcomitans kann an der Ursache der RA mitbeteiligt sein.

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Thé et al., 1996	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Antigenspezifischer Rheumafaktor (RF) im Serum von PD Patienten.	Rheumatoide Arthritis (RA) Parodontitis (PD) <u>Gruppen:</u> • 5 RF- seropositive RA • 14 RF- seropositive PD	<u>Definition der PD:</u> Keine Angaben <u>Definition der RA:</u> Keine Angaben <u>Untersuchung:</u> Blutproben von RA und PD Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • IgM-RF reagiert mit polyklonalen humanen IgG. • Durch die Inkubation mit IgG welches an AK gegen C. gingivalis, F. nucleatum oder A. actinomycetemcomitans bindet kommt es zur erhöhten Reaktivität von IgM-RF. • IgM-RF Präparate binden an Oberflächenkomponenten von C. gingivalis und F. nucleatum. • „Blocking studies“ zeigten, dass Fc- gamma und nicht IgG inhibierende IgM-RF an beiden Mikroorganismen bindet. • C. gingivalis und F. nucleatum können Oberflächenantigenepitope exprimieren, was antigenähnlich zu Determinaten von IgG zu sein scheint. C. gingivalis und F. nucleatum können Kreuzreaktives IgM-RF induzieren.
Ogawa et al., 1989	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Verteilung von IgM, IgG und IgA sezernierenden Zellen mit dem Schwerpunkt der IgG und IgA Subklassen bei mononukleären Zellpopulationen, welche von gingivalem Gewebe bei PD Patienten isoliert wurde.	Rheumatoide Arthritis (RA) Parodontitis (PD) <u>Gruppen:</u> • 16 PD • 4 RA	<u>Definition der PD:</u> Keine Angaben <u>Definition der RA:</u> Keine Angaben <u>Untersuchung:</u> Blutproben (IgM, IgG, IgA), Synovialflüssigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • PD: Ig-positive Zellen erhöhen sich mit dem Schweregrad der PD. • PD: Erhöhte SFC (spot forming cells) bei PD. Haupt-Isotypen von SFC sind IgG gefolgt von IgA. • PD: IgA1 wurde predominant in moderaten Stadien entdeckt, während eine selektive Erhöhung in IgA2 SFC bei fortgeschrittenen Stadien analysiert wurde. • PD + RA: Haupt- IgG Subklasse SFC ist IgG1 gefolgt von IgG2 während ähnliche Mengen von IgG3 und IgG4 SFC beobachtet wurden. • Reaktionen von IgG Subklassen in der Gingiva sind ähnlich zu jenen, welche im RA Synovium entdeckt wurden.

3.2 Zusammenhang zwischen Parodontitis und ankylosierender Spondylitis

Bisher haben sich nur zwei Studien (Sezer et al., 2012; Pischon et al., 2010) mit diesem Thema befasst. In der Tabelle 5 werden die Studien im Detail aufgelistet.

In einer Studie von Sezer et al. (2012) konnte bei AS kein gehäuftes Auftreten der PD gefunden werden. Auch die Schwere der PD, gemessen anhand der Parameter PPD und CAL, war bei Patienten mit AS nicht höher als bei systemisch gesunden Kontrollpersonen. Jedoch fand sich eine Korrelation zwischen der Höhe des Serum IL-6 Spiegels, als Ausdruck der Inflammation, und des CAL.

Im Unterschied dazu konnte in der Studie von Pischon et al. (2010) bei AS-Patienten eine erhöhte Prävalenz der PD gefunden werden (OR= 2,93 bzw. 6,81 bei univarianter bzw. multivarianter Regressionsanalyse).

Tabelle 7: Studien über den Zusammenhang zwischen Parodontitis und ankylosierender Spondylitis

Studie	Studiendesign	Erkrankung	Krankheits- und Aktivitätsdefinition	Resultate
Sezer et al., 2012	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Zusammenhang von ankylosierender Spondylitis und Parodontitis.	Ankylosierende Spondylitis (AS) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> • 48 AS • 48 KO	<u>Parodontale Parameter</u> (Armitage, 1999) ≥ 4 Zähne PPD ≥ 5 mm + CAL ≥ 2 mm <u>Definition der AS:</u> (van der Linden,1984) New York Kriterien <u>Krankheitsaktivität der AS:</u> BASDAI <u>Untersuchung:</u> PPD, CAL, BOP, PI BASDI, Blutserum: CRP, TNFα, IL-6	<ul style="list-style-type: none"> Bei 18/48 (37.5%) Patienten mit AS und 14/48 (29.2%) der KO konnte eine PD festgestellt werden. Keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit und in PPD, CAL und PI bei den beiden Gruppen, nur BOP war signifikant höher in der AS- Gruppe. Signifikant höhere Konzentrationen von IL-6, TNFα, und CRP in der AS als in der KO Gruppe. In der AS Gruppe fand sich eine Korrelation zwischen Serum IL-6 Levels und CAL.
Pischon et al., 2010	Fall-Kontroll-Studie <u>Thema:</u> Das Vorkommen von Parodontitis bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis.	Ankylosierende Spondylitis (AS) Kontrollen (KO) <u>Gruppen:</u> • 48 AS • 48 KO	<u>Definition der PD:</u> CAL >3 mm <u>Definition der AS:</u> (van der Linden,1984) New York- Kriterien <u>Krankheitsaktivität der AS:</u> BASDAI, Wirbelsäulenmobilität: BASMI <u>Untersuchung:</u> PPD, CAL, PI, BOP, DMF-T, TMJ, HAQ, Blutplasma: CRP, ESR	<ul style="list-style-type: none"> Von 48 AS Patienten hatten 23 (47,9%) eine PD, im Vergleich dazu hatten 14,6% der KO eine PD. <p>Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Univariate logistische Regressionsanalyse: Patienten mit AS haben ein 2,93- fach höheres Risiko an einer PD zu erkranken als die KO. Schrittweise logistische Regressionsanalyse: Patienten mit AS haben ein 6,8 -fach höheres Risiko an einer PD zu erkranken als gesunde Personen. Nach Adjustierung für die Plaque- Akkumulation war die Odds-ratio gemildert, aber ergab dennoch einen Wert von 5,48. CAL, PPD, PI, BOP und DMF-T waren signifikant höher bei AS Patienten als in der KO.

4 Diskussion

Der Zusammenhang der parodontalen Erkrankungen mit der rheumatoiden Arthritis wird seit zwei Jahrzehnten intensiv erforscht. Die rheumatoide Arthritis und die Parodontitis sind chronisch-entzündliche Erkrankungen mit charakteristischen immunogenetischen Befunden, entsprechender zellulärer Immunreaktion und pathologischen und klinischen Gemeinsamkeiten. Bei beiden Erkrankungen kommt es in unterschiedlich starkem Ausmaß ohne Therapie, zur Gewebedestruktion. Die rheumatoide Arthritis hat möglicherweise einen negativen Einfluss auf die Parodontitis und vice versa.

Da in vielen Studien verschiedene Untersuchungen mit unterschiedlichen Parametern und Krankheitsdefinitionen verwendet werden, ist es schwierig diese Studien zu vergleichen. Auch die unterschiedlichen Studiendesigns und die durchgeführten Therapien bei der rheumatoiden Arthritis und der Parodontitis, welche oft nicht erwähnt oder miteinbezogen wurden, stellen ein Problem bei der Auswertung der Studien dar.

Die Studienresultate zeigen einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Parodontitis und dem Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis.

Einige Studien (Joseph et al., 2012; Ranade et al., 2012; Ziebolz et al., 2011; Novo et al., 2010; Nessie et al., 2010; Dissick et al., 2010; Kobayashi et al., 2010; Kobayashi et al., 2009; Pischon et al., 2008; Abou-Raya et al., 2008, Abou-Raya-Letter et al., 2008; Marotte et al., 2006) berichten über eine hohe Prävalenz der Parodontitis bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zu Personen ohne rheumatische Erkrankungen, wobei nicht alle (Ranade et al., 2012; Ziebolz et al., 2011; Novo et al., 2010; Kobayashi et al., 2010; Marotte et al., 2006) eine Kontrollgruppe miteinbezogen. Nur wenige davon (Ranade et al., 2012; Joseph et al., 2012; Ziebolz et al., 2011; Dissick et al., 2010; Scher et al., 2010) haben auch den unterschiedlichen Schweregrad der Parodontitis bei rheumatoider Arthritis berücksichtigt. Auch eine erhöhte Odds Ratio der Parodontitis bei rheumatoider Arthritis wurde in einigen Studien errechnet. Sie variierte von 1,8:1 (De Pablo et al., 2008) bis 8,0:1 (Pischon et al., 2008).

De Pablo et al. (2008) zeigten, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für einen Zahnverlust haben als gesunde Kontrollen.

Die Assoziation ist abhängig von demographischen Charakteristiken und Lebensstil, wobei Alter, Geschlecht, Bildung, Rauchstatus, Alkoholkonsum und BMI als Variablen inkludiert werden sollten (De Pablo et al., 2008; Pischon et al., 2008). Nicht in allen Studien wird auf diese Faktoren eingegangen.

Rauchen ist ein Risikofaktor der Parodontitis und rheumatoider Arthritis. Patienten mit rheumatoider Arthritis die rauchen, zeigen eine noch größere Neigung an einer moderaten bis schweren Parodontitis zu erkranken als Patienten mit rheumatoider Arthritis welche Nichtraucher sind (Ziebolz et al., 2011; Dissick et al., 2010).

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis findet sich ein durchschnittlich höherer Schweregrad der Parodontitis (gemessen am klinischen Attachmentverlust (CAL) und an der parodontalen Taschentiefe (PPD)), als bei Patienten ohne chronisch entzündliche Erkrankung (Cetinkaya et al., 2012; Joseph et al., 2012; Ranade et al., 2012; Torkzaban et al., 2011; Abdelsalam et al., 2011; Kobayashi et al., 2009; Biyikoğlu et al., 2009; Pischon et al., 2008; Havemose-Pousen et al., 2006; Abou-Raya et al., 2005; Abou-Raya et al., 2005; Mercado et al., 2001; Kässer et al., 1997). Nur in einer Studie (Okada et al., 2011) konnten keine höheren Schweregrade der Parodontitis gefunden werden.

Der Zusammenhang zwischen der Häufigkeit und dem Schweregrad einer Parodontitis mit der rheumatoiden Arthritis wird von der Produktion verschiedener Entzündungsmediatoren und von der bakteriellen Besiedelung beeinflusst (Sørensen et al., 2009).

In einigen Studien (Mercado et al., 2003; Bozkurt et al., 2000) konnten auffallend viele Mediatoren der Entzündung, wie Prostaglandine, Zytokine und MMPs gefunden werden. Erhöhte parodontale Parameter (CAL, PPD, BOP) könnten in einer erhöhten Sekretion proinflammatorischer Mediatoren bei beiden Erkrankungen resultieren. Trotz der unterschiedlichen Ätiologie der rheumatoiden Arthritis und der Parodontitis ist ein Zusammenhang zwischen dem gehäuftem gemeinsamen Auftreten und dem Schweregrad beider Erkrankungen durch die gemeinsame Dysregulation der immunmedierten entzündlichen Antwort vorstellbar (Joseph et al., 2011).

Große Aufmerksamkeit wurde dem proinflammatorischen Zytokin TNF- α geschenkt, da dieses eine Kaskade von entzündlichen Mechanismen reguliert (Rutger Persson, 2012). Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis sind hohe Konzentrationen von TNF- α mit gingivalen BOP, erhöhtem CAL, und tieferen Taschen assoziiert. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Entzündung im parodontalen Gewebe im Zusammenhang mit der Konzentration an TNF- α

im Serum steht (Nilsson et al., 2008). Im Gegensatz dazu kann eine bestehende Parodontitis durch die entzündlichen Mediatoren zu einer Verschlechterung der Krankheitsaktivität einer bestehenden rheumatoiden Arthritis beitragen (Pischon et al., 2008).

Nur in einer Studie (Abou-Raya et al., 2008) konnte ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis (gemessen am DAS-28) und der Krankheitsschwere der Parodontitis gefunden werden. Beide Erkrankungen sind chronisch entzündliche Erkrankungen und bei beiden sind die Entzündungsmediatoren erhöht. BSG und CRP erhöhen sich mit der Krankheitsschwere der rheumatoiden Arthritis. Die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis gemessen anhand der BSG oder dem CRP zeigt keine Assoziation der Krankheitsschwere der Parodontitis (Joseph et al., 2012;). Die fehlende Assoziation könnte durch die Verminderung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) verursacht sein (Pischon et al., 2008).

Eine Therapie mit TNF- α Blockern und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs) vermag zu einer Verbesserung des parodontalen Status führen. (Soory et al., 2007; Howell et al., 1993). Bei den meisten Studien stellt die notwendige Medikation bei Patienten mit rheumatoider Arthritis jedoch ein Problem bei der Bewertung der proinflammatorischen Faktoren in der rheumatoiden Arthritis und der Parodontitis dar. Durch die antiinflammatorische Medikation bei RA Patienten könnte erklärt werden, dass in einigen Studien (Ziebolz et al., 2011; Dissick et al., 2010; Biyikoğlu et al., 2009; Nilsson et al., 2008) kein erhöhter Gehalt an TNF- α und CRP im Blutserum festgestellt werden konnte.

Ungeachtet der medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis kann eine parodontale Therapie zu einer Verbesserung der Schwere der rheumatoiden Arthritis führen (Ranade et al., 2012; Ortitz et al., 2008; Al-Katama et al., 2007). Andere Medikamente für die rheumatoide Arthritis wirken nicht (z.B.: Methotrexat) auf den parodontalen Status (Pers et al., 2008). Eine genaue Analyse der medikamentösen Auswirkungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis auf den Zahnhalteapparat könnte Aufschluss über weitere Mechanismen und mögliche Zusammenhänge zwischen den Erkrankungen geben.

Ein weiterer Zusammenhang der Parodontitis mit der rheumatoiden Arthritis besteht in der Hypersekretion von inflammatorisch aktivierten Entzündungszellen, welche die Sekretion

von proinflammatorischen Zytokinen, wie PGE₂, IL-1 β , TNF- α , und IL-6 als Antwort auf bakterielle Lipopolysaccharide (LPS) induzieren, was letztlich die Freisetzung von Enzymen stimuliert und zur Gewebeerstörung führt. (Abdelsalam et al., 2011; Joseph et al., 2012).

Die Infektion mit parodontopathogenen Bakterien stellt eine primäre Ätiologie für die Parodontitis dar. Citrullinierte Proteine sind mit der rheumatoiden Arthritis assoziiert und werden großteils im Zytoskelett (Keratin und Filaggrin) aber auch in der Haut und der oralen Mucosa nachgewiesen (Rutger Persson, 2012; Manger, 2005). Citrullinierte Proteine werden auch in der entzündlichen Synovialschleimhaut exprimiert und können Ziele der Autoimmunreaktion darstellen. Somit könnten diese Proteine an der Entzündungsreaktion und Gewebedesdrückung mitbeteiligt sein (Ballini et al., 2010; Gressner et al., 2007).

Die Studienergebnisse zeigen, dass citrullinierte Proteine auch in der Gingiva von Patienten mit Parodontitis gefunden werden können. *Porphyromonas gingivalis* ist das einzige Bakterium, welches zur Expression von endogenen citrullinierenden Proteinen befähigt ist (Wegner et al., 2010). Eine andere Studie zeigte (Dissick et al., 2010), dass höhere Mengen an Antikörpern gegen citrullinierte Peptide bei RA Patienten mit fortgeschrittener PD vorkommen als bei RA Patienten ohne PD.

Das Enzym PAD (Peptidylargininendeminase) wandelt die Aminosäure Arginin in Citullin um. Diese Citullinierung könnte durch eine veränderte Proteinfaltung die immunologische Toleranz brechen, die bakterielle citrullinierte Enolase könnte andererseits durch ein molekulares Mimikry an der Auslösung der rheumatoiden Arthritis beteiligt sein (Wegner et al., 2010). Andere Parodontitis-assoziierte orale Bakterien, welche die Citrullination induzieren, sind noch nicht erforscht worden.

Die Fähigkeit von *Porphyromonas gingivalis* zur Citrullination von Peptiden und der Entwicklung von spezifischen Autoantikörpern mag eine primäre Assoziation zwischen der rheumatoiden Arthritis und der Parodontitis herstellen (Rutger Persson, 2012).

Im Serum konnten vermehrt Antikörper gegen *Porphyromonas gingivalis* (Mikuls et al., 2009; Ogrendik et al., 2005; Moen et al., 2003; Okada et al., 2011) und gegen citrullinierte Proteine bei Patienten mit rheumatoider Arthritis gefunden werden (Dissick et al., 2010; Mikuls et al., 2009, Okada et al., 2011).

Das erhöhte Vorkommen von *P.gingivalis* bei Patienten mit rheumatoider Arthritis könnte aufgrund der erhöhten Prävalenz der Parodontitis bei Patienten mit rheumatoider Arthritis begründet sein.

Lipide von *P. gingivalis* können die Apoptose von primären humanen Chondrozyten fördern und dadurch bei der Zerstörung der Gelenke in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis mitwirken. (Röhner et al., 2012).

Auch in der Synovialflüssigkeit konnten *Porphyromonas gingivalis* (Ogrendik et al., 2012; Martinez et al., 2009) und parodontale Bakterien DNA (Martinez et al., 2009) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nachgewiesen werden. Die am häufigsten vorkommenden Bakterienarten waren *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* und *Porphyromonas gingivalis* (Martinez et al., 2009). Auch signifikant höherer Mengen an AK gegen *B. forsythus* konnte im SF von Patienten mit rheumatoider Arthritis gefunden werden (Moen et al., 2003). Dies deutet darauf hin, dass eine stärkere Aktivierung von Bakterien spezifischen B-Lymphozyten, mit anschließender Bildung von Antikörpern gegen parodontopathogene Bakterien in den Gelenken von Patienten mit rheumatoider Arthritis vorhanden ist.

Parodontale Bakterien DNA könnte eine Rolle in der Ätiologie der rheumatoiden Arthritis haben. Der Transport von PBDNA vom Mund ins Gelenk könnte über freie Form von DNA passieren (Martinez et al., 2009).

In einigen Studien konnten seropositive Rheumafaktoren (RF) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Parodontitis festgestellt werden (Dissick et al., 2012; Ziebolz et al., 2011). Die erhobenen Daten liefern keine Information über einen möglichen Zusammenhang des Auftretens der Parodontitis mit dem Nachweis von RF bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. In einer Gruppe von 26 Patienten mit rheumatoider Arthritis konnte nur bei einem Probanden ein freier RF in der dentalen periapikalen Läsion gefunden werden (Malmström et al., 1975). In der Studie von Ribeiro et al. (2005) konnten nach einer parodontalen Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Parodontitis keine Abnahme der Konzentration des Rheumafaktors nachgewiesen werden. Die Anwesenheit des Rheumafaktors scheint nicht mit einer größeren Häufigkeit von Parodontitis bei der rheumatoiden assoziiert zu sein (Ziebolz et al., 2011).

Um in Zukunft wissenschaftliche Studien über den Zusammenhang der Parodontitis und der rheumatoiden Arthritis vergleichen und erläutern zu können, sollten zusätzlich sozioökonomische Daten erhoben, sowie kalibrierte Messmethoden und Krankheitsdefinitionen herangezogen werden.

Bisher beschäftigten sich nur 2 Studien mit einem möglichen Zusammenhang der ankylosierenden Spondylitis und der Parodontitis (Sezer et al., 2012; Pischon et al., 2010).

Nur eine Studie (Pischon et al., 2010) konnte einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit einer Parodontitis und dem Vorliegen einer ankylosierenden Spondylitis herstellen. In dieser Studie konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit einer ankylosierenden Spondylitis, ein 6,8-fach höheres Parodontitisrisiko im Vergleich zu systemisch gesunden Personen besteht. Bei der ankylosierenden Spondylitis werden durch den entzündlichen Prozess Schmerzen und Steifigkeitsgefühl mit resultierender Bewegungseinschränkung ausgelöst. Man könnte meinen, dass dadurch die Mundhygiene beeinträchtigt die Entstehung einer Parodontitis gefördert werden könnte. Nach Adjustierung der Plaque Akkumulation reduzierte sich jedoch die Odds Ratio für eine Parodontitis bei ankylosierender Spondylitis nur auf 5,5, weshalb die Hypothese nur von untergeordneter Bedeutung sein dürfte.

Weiters fanden sich in beiden Studien auch keine einheitlichen Ergebnisse der parodontalen Parameter. Nur in der Studie von Pischon konnten signifikant höhere parodontale Parameter bei Patienten mit einer ankylosierenden Spondylitis festgestellt werden.

In beiden Studien konnte ein erhöhter Prozentsatz an BOP diagnostiziert werden.

Dies könnte durch die erhöhte Entzündungsbereitschaft der Patienten mit einer ankylosierenden Spondylitis begründet werden (Rutger Persson, 2012).

In der Studie von Sezer wurden in der AS-Gruppe erhöhte Konzentrationen von IL-6 und TNF- α gefunden, wobei die Parodontitis nur mit einer erhöhten IL-6-Konzentration korrelierte. Dieses Ergebnis wurde von den Autoren mit der bei den Patienten durchgeführten anti-TNF- α Therapie begründet, aus der Literatur ist jedoch eine unterschiedliche Beeinflussung der inflammatorischen Zytokine auf eine anti-TNF- α Therapie nicht belegt (Petersen et al., 2011).

In beiden Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Parodontitis und der ankylosierenden Spondylitis untersuchten, wurde nur eine geringe Zahl an

Studienteilnehmern einbezogen, sodass eine schlüssige Aussage über einen Zusammenhang der ankylosierenden Spondylitis mit parodontalen Erkrankungen anhand der vorliegenden Literatur nicht möglich ist.

Um eine Assoziation zwischen der parodontalen Erkrankungen und der ankylosierenden Spondylitis zu beurteilen werden deshalb weitere Studien mit größeren Studienpopulationen benötigt.

5 Konklusion

Die Ergebnisse vorhandener Studien sind inkonsistent, zeigen jedoch dass es einen möglichen Zusammenhang zwischen parodontalen Erkrankungen und dem Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis gibt. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis findet sich ein durchschnittlich höherer Schweregrad einer Parodontitis, als bei Patienten ohne rheumatoider Arthritis. Es bedarf jedoch weiterer Forschungen über gemeinsame Krankheitsmechanismen und weiterer klinischer Studien um eine Assoziationen untermauern zu können. Über dies sollten zukünftige Untersuchungen die Wechselseitigkeit der Erkrankungen mit möglichen gemeinsamen Risikofaktoren untersuchen, um die Richtung einer Beeinflussung respektive gemeinsame pathogenetische Ätiologie zu überprüfen.

Aufgrund der unzureichenden Anzahl an rezenten Studien, kann zurzeit keine eindeutige Aussage getroffen werden, ob eine Assoziation zwischen der Parodontitis und der ankylosierenden Spondylitis vorhanden ist.

Ein Zusammenhang chronisch entzündlicher Erkrankungen mit parodontalen Erkrankungen benötigt die interdisziplinäre Kooperation verschiedener Ärztegruppen. Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen sollten bereits im Rahmen der rheumatologischen Routineuntersuchung auf das Vorliegen einer Parodontitis untersucht werden. Eine parodontale Therapie und eine persönlich richtige Mundhygiene von betroffenen Patienten kann eine weitere Knochendestruktion des Zahnhalteapparates aufhalten und somit entzündliche Parameter im peripheren Blut (z. B: TNF- α) vermindern und damit eine positive Auswirkung auf die Entstehung respektive Verstärkung der Aktivität der rheumatoiden Arthritis haben.

6 Literaturverzeichnis

Abdelsalam, S. K., Hashim, N. T., Elsalamabi, E. M. & Gismalla, B. G. (2011): Periodontal status of rheumatoid arthritis patients in khartoum state, in: BMC Res Notes, 4, 460.

Abou-Raya, A., Abou-Raya, S. & Abuelkheir, H. (2005): Periodontal disease and rheumatoid arthritis: is there a link?, in: Scand J Rheumatol, 34, 408-10.

Abou-Raya, S., Abou-Raya, A., Naim, A. & Abuelkheir, H. (2008): Rheumatoid arthritis, periodontal disease and coronary artery disease, in: Clin Rheumatol, 27, 421-7.

Ainamo, J. & Ainamo, A. (1985): Partial indices as indicators of the severity and prevalence of periodontal disease, in: Int Dent J, 35, 322-6.

Ainamo, J., Barmes, D., Beagrie, G., Cutress, T., Martin, J. & Sardo-Infirri, J. (1982): Development of the World Health Organization (WHO) community periodontal index of treatment needs (CPITN), in: Int Dent J, 32, 281-91.

Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O. 3rd, Birnbaum, N. S., Burmeister, G. R., Bykerk, V. P., Cohen, M. D., Combe, B., Costenbader, K. H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J. M., Hobbs, K., Huizinga, T. W., Kavanaugh, A., Kay, J., Kvien, T. K., Laing, T., Mease, P., Menard, H. A., Moreland, L. W., Naden, R. L., Pincus, T., Smolen, J. S., Stanislawska-Biernat, E., Symmons, D., Tak, P. P., Upchurch, K. S., Vencovsky, J., Wolfe, F. & Hawker, G. (2010): Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative, in: Arthritis Rheum, 62, 2569-81.

Al-Katma, M. K., Bissada, N. F., Bordeaux, J. M., Sue, J. & Askari, A. D. (2007): Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis, in: J Clin Rheumatol, 13, 134-7.

- Al-Shammari, K. F., Al-Khabbaz, A. K., Al-Ansari, J. M., Neiva, R. & Wang, H. L. (2005): Risk indicators for tooth loss due to periodontal disease, in: *J Periodontol*, 76, 1910-8.
- Arkema, E. V., Karlson, E. W. & Costenbader, K. H. (2010): A prospective study of periodontal disease and risk of rheumatoid arthritis, in: *J Rheumatol*, 37, 1800-4.
- Armitage, G. C. (1996): Manual periodontal probing in supportive periodontal treatment, in: *Periodontol 2000*, 12, 33-9.
- Armitage, G. C. (1999): Development of a classification system for periodontal diseases and conditions, in: *Ann Periodontol*, 4, 1-6. Review
- Armitage, G. C. (2000): Development of a classification system for periodontal diseases and conditions, in: *Northwest Dent*, 79, 31-5.
- Armitage, G. C. (2004): Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases, in: *Periodontol 2000*, 34, 9-21.
- Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., McShane, D. J., Fries, J. F., Cooper, N. S., Healey, L. A., Kaplan, S. R., Liang, M. H., Luthra, H. S. & et al (1988): The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis, in: *Arthritis Rheum*, 31, 315-24.
- Ballini, A., Tete, S., Scartarella, A., Cantore, S., Mastrangelo, F., Papa, F., Nardi, G. M., Perillo, L., Crincoli, V., Gherlone, E. & Grassi, F. R. (2010): The role of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in periodontal disease, in: *Int J Immunopathol Pharmacol*, 23, 677-81.
- Bassani, D. G., Da Silva, C. M. & Oppermann, R. V. (2006): Validity of the "Community Periodontal Index of Treatment Needs" (CPITN) for population periodontitis screening, in: *Cad Saude Publica*, 22, 277-83.

- Biyikoglu, B., Buduneli, N., Kardesler, L., Aksu, K., Oder, G. & Kutukculer, N. (2006): Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1beta and PGE(2) in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease, in: *J Clin Periodontol*, 33, 605-11.
- Bikikoglu, B., Buduneli, N., Kardesler, L., Aksu, K., Pitkala, M. & Sorsa, T. (2009): Gingival crevicular fluid MMP-8 and -13 and TIMP-1 levels in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory periodontal disease, in: *J Periodontol*, 80, 1307-14.
- Bohndorf, K., Imhof, H. & Fischer, W. (2006): *Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke*, 2., erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart, 343.
- Bozkuri, F. Y., Berker, E., Akkus, S. & Bulut, S. (2000): Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis, in: *J Periodontol*, 71, 1756-60.
- Braun, J., Bollow, M., Neure, L., Seipelt, E., Seyrekbasan, F., Herbst, H., Eggens, U., Distler, A. & Sieper, J. (1995): Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis, in: *Arthritis Rheum*, 38, 499-505.
- Braun, J., Brandt, J., Listing, J., Zink, A., Alten, R., Golder, W., Gromnica-Ihle, E., Kellner, H., Krause, A., Schneider, M., Sörensen, H., Zeidler, H., Thriene, W. & Sieper, J. (2002): Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial, in: *Lancet*, 359, 1187-93.
- Braun, J. (2008): Ankylosing Spondylitis, B. Pathology and Pathogenesis, in: Klippel (Hrsg.), *Primer on the Rheumatic Diseases*, 13. Auflage, Springer, New York, 200-202.
- Buchmann, R. (2011): *Patientengerechte Parodontologie*, Thieme, Stuttgart, 156.
- Cetinkaya, B., Guzeldemir, E., Ogus, E. & Bulut, S. (2012): Pro- and Anti-inflammatory Cytokines in Gingival Crevicular Fluid and Serum of Rheumatoid Arthritis and Chronic Periodontitis Patients, in: *J Periodontol*.

Davila-Perez, C., Amano, A., Alpuche-Solis, A. G., Patino-Marin, N., Pontigo-Loyola, A. P., Hamada, S. & Loyola-Rodriguez, J. P. (2007): Distribution of genotypes of *Porphyromonas gingivalis* in type 2 diabetic patients with periodontitis in Mexico, in: *J Clin Periodontol*, 34, 25-30.

De Pablo, P., Dietrich, T. & McAlindon, T. E. (2008): Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population, in: *J Rheumatol*, 35, 70-6.

Demmer, R. T., Molitor, J. A., Jacobs, D. R., Jr. & Michalowicz, B. S. (2011): Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study, in: *J Clin Periodontol*, 38, 998-1006.

Deodhar, A. A. & Bennett, R. M. (1998): Periodontal health in patients with rheumatoid arthritis: comment on the article by Kasser et al., in: *Arthritis Rheum*, 41, 2081-3.

Detert, J., Pischon, N., Burmester, G. R. & Buttgereit, F. (2010): [Pathogenesis of periodontitis in rheumatic diseases], in: *Z Rheumatol*, 69, 109-12, 114-6.

Dissick, A., Redman, R. S., Jones, M., Rangan, B. V., Reimold, A., Griffiths, G. R., Mikuls, T. R., Amdur, R. L., Richards, J. S. & Kerr, G. S. (2010): Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study, in: *J Periodontol*, 81, 223-30.

Esen, C., Aalkan, B. A., Kirnap, M., Akgul, O., Isikoglu, S. & Erel, O. (2012): The effects of chronic periodontitis and rheumatoid arthritis on serum and gingival crevicular fluid total antioxidant/oxidant status and oxidative stress index, in: *J Periodontol*, 83, 773-9.

Falkenbach, A. (2005): *Morbus Bechterew, beratung, betreuung, behandlung*, Springer, Wien-New York, 15.

Gängler, P., Hoffmann, T., Willerhausen, B., Schwenzer, N. & Ehrenfeld, M. (2010): *Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie*, 3., unveränderte Auflage, Thieme, Stuttgart-New York, 249-276.

- Genco, R. J., Ho, A. W., Kopman, J., Grossi, S. G., Dunford, R. G. & Tedesco, L. A. (1998): Models to evaluate the role of stress in periodontal disease, in: *Ann Periodontol*, 3, 288-302.
- Havemose-Poulsen, A., Sørensen, L. K., Stoltze, K., Bendtzen, K. & Holmstrup, P. (2005): Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis, in: *J Periodontol*, 76, 2276-85.
- Havemose-Poulsen, A., Westergaard, J., Stoltze, K., Skjodt, H., Danneskiold-Samsoe, B., Locht, H., Bendtzen, K. & Holmstrup, P. (2006): Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis, in: *J Periodontol*, 77, 280-8.
- Hermann, J. & Graninger, W. (2006): Spondylarthropathien, in: *Wiener klinische Wochenschrift*, 41-56.
- Howell, T. H. & Williams, R. C. (1993): Nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression, in: *Crit Rev Oral Biol Med*, 4, 177-96.
- Hugson, A. & Jordan, T. (1982): Frequency distribution of individuals aged 20-70 years according to severity of periodontal disease, in: *Community Dent Oral Epidemiol*, 10, 187-92.
- Joseph, R., Rajappan, S., Nath, S. G. & Paul, B. J. (2012): Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case-control study, in: *Rheumatol Int*.
- Kässer, U. R., Gleissner, C., Dehne, F., Michel, A., Willershausen-Zonnchen, B. & Bolten, W. W. (1997): Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis, in: *Arthritis Rheum*, 40, 2248-51.
- Kobayashi, T., Murasawa, A., Ito, S., Yamamoto, K., Komatsu, Y., Abe, A., Sumida, T. & Yoshie, H. (2009): Cytokine gene polymorphisms associated with rheumatoid arthritis and periodontitis in Japanese adults, in: *J Periodontol*, 80, 792-9.

Kobayashi, T., Mursawa, A., Komatsu, Y., Yokoyama, T., Ishida, K., Abe, A., Yamamoto, K. & Yoshie, H. (2010): Serum cytokine and periodontal profiles in relation to disease activity of rheumatoid arthritis in Japanese adults, in: *J Periodontol*, 81, 650-7.

Kornman, K. S., Page, R. C. & Tonetti, M. S. (1997): The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players, in: *Periodontol 2000*, 14, 33-53.

Lautenbacher, S. & Gauggel, S. (2010): *Neuropsychologie psychischer Störungen*, 2. Auflage, Springer, Berlin-Heidelberg, 122.

Machtei, E. E., Christersson, L. A., Grossi, S. G., Dunford, R., Zambon, J. J. & Genco, R. J. (1992): Clinical criteria for the definition of "established periodontitis", in: *J Periodontol*, 63, 206-14.

Malmström, M. & Jokinen, E. J. (1975): Free rheumatoid factor in dental periapical lesions and gingivae of patients with rheumatoid disease, in: *Scand J Rheumatol*, 4, 121-4.

Malmström, M. & Natvig, J. B. (1975): IgG rheumatoid factor in dental periapical lesions of patients with rheumatoid disease, in: *Scand J Rheumatol*, 4, 177-85.

Manger, B. & Schmidt, K. L. (2005): *Checkliste XXL, Rheumatologie*, 3. Auflage. Thieme, Stuttgart, 137.

Mariotti, A. (1999): Dental plaque-induced gingival diseases, in: *Ann Periodontol*, 4, 7-19.

Marotte, H., Farge, P., Gaudin, P., Alexandre, C., Mougin, B. & Miossec, P. (2006): The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction, in: *Ann Rheum Dis*, 65, 905-9.

Martinez-Martinez, R. E., Abud-Mendoza, C., Patino-Marin, N., Rizo-Rodriguez, J. C., Little, J. W. & Loyola-Rodriguez, J. P. (2009): Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients, in: *J Clin Periodontol*, 36, 1004-10.

Mercado, F. B., Marshall, R. I., Klestov, A. C. & Bartold, P. M. (2001): Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis, in: *J Periodontol*, 72, 779-87.

Micheelis, W. & Schiffner, U. (2006): Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV), Institut der deutschen Zahnärzte (IDZ Materialreihe Band 31), Deutsche-Ärzte-Verlag, Köln.

Miehle, W., Fehr, K., Schattenkirchner, M. & Tillmann, K. (2000): *Rheumatologie in Praxis und Klinik*, 2. völlig neu bearbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart, 631.

Mikuls, T. R., Payne, J. B., Reinhardt, R. A., Thiele, G. M., Maziarz, E., Cannella, A. C., Holers, V. M., Kuhn, K. A. & O'Dell, J. R. (2009): Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis, in: *Int Immunopharmacol*, 9, 38-42.

Mirrielees, J., Crofford, L. J., Lin, Y., Kryscio, R. J., Dawson, D. R., 3rd, Ebersole, J. L. & Miller, C. S. (2010): Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease, in: *J Clin Periodontol*, 37, 1068-74.

Moen, K., Brun, J. G., Madland, T. M., Tynning, T. & Jonsson, R. (2003): Immunoglobulin G and A antibody responses to *Bacteroides forsythus* and *Prevotella intermedia* in sera and synovial fluids of arthritis patients, in: *Clin Diagn Lab Immunol*, 10, 1043-50.

Nesse, W., Dijkstra, P. U., Abbas, F., Spijkervet, F. K., Stijger, A., Tromp, J. A., van Dijk, J. L. & Vissink, A. (2010): Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study, in: *J Periodontol*, 81, 1622-8.

Nilsson, M. & Kopp, S. (2008): Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis, in: *J Periodontol*, 79, 1689-96.

- Novo, E., Garcia-MacGregor, E., Viera, N., Chaparro, N. & Crozzoli, Y. (1999): Periodontitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study, in: *J Periodontol*, 70, 185-8.
- Ogawa, T., Tarkowski, A., McGhee, M. L., Moldoveanu, Z., Mestecky, J., Hirsch, H. Z., Koopman, W. J., Hamada, S., McGhee, J. R. & Kiyono, H. (1989): Analysis of human IgG and IgA subclass antibody-secreting cells from localized chronic inflammatory tissue, in: *J Immunol*, 142, 1150-8.
- Ogrendik, M. (2012): Does periodontopathic bacterial infection contribute to the etiopathogenesis of the autoimmune disease rheumatoid arthritis?, in: *Discov Med*, 13, 349-55.
- Ogrendik, M., Kokino, S., Ozdemir, F., Bird, P. S. & Hamlet, S. (2005): Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis, in: *MedGenMed*, 7, 2.
- Okada, M., Kobayashi, T., Ito, S., Yokoyama, T., Komatsu, Y., Abe, A., Mursawa, A. & Yoshie, H. (2011): Antibody responses to periodontopathic bacteria in relation to rheumatoid arthritis in Japanese adults, in: *J Periodontol*, 82, 1433-41.
- Ortiz, P., Bissada, N. F., Palomo, L., Han, Y. W., Al-Zahrani, M. S., Panneerselvam, A. & Askari, A. (2009): Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors, in: *J Periodontol*, 80, 535-40.
- Pers, J. O., Saraux, A., Pierre, R. & Youinou, P. (2008): Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis, in: *J Periodontol*, 79, 1645-51.
- Petty, R. E., Southwood, T. R., Baum, J., Bhattay, E., Glass, D. N., Manners, P., Maldonado-Cocco, J., Suarez-Almazor, M., Orozco-Alcala, J. & Prieur, A. M. (1998): Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997, in: *J Rheumatol*, 25, 1991-4.

Pezzutto, A., Ulrichs, T., Burmester, G.-R. (2007): Taschenatlas der Immunologie. 2., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage, Thieme, Stuttgart, 185.

Pinho Mde, N., Oliveira, R. D., Novaes, A. B., JR. & Voltarelli, J. C. (2009): Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment, in: Braz Dent J, 20, 355-64.

Pischon, N., Pischon, T., Gulmez, E., Kroger, J., Purucker, P., Kleber, B. M., Landau, H., Jost-Brinkmann, P. G., Schaltmann, P., Zernicke, J., Burmeister, G. R., Bernimoulin, J. P., Buttgerit, F. & Detert, J. (2010): Periodontal disease in patients with ankylosing spondylitis, in: Ann Rheum Dis, 69, 34-8.

Pischon, N., Pischon, T., Kröger, J., Gülmez, E., Kleber, B. M., Bernimoulin, J. P., Landau, H., Brinkmann, P. G., Schlattmann, P., Zernicke, J., Buttgerit, F. & Detert, J. (2008): Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis, in: J Periodontol, 79, 979-86.

Pischon, N., Röhner, E., Hocke, A., N'Guessan, P., Müller, H. C., Matziolis, G., Kanitz, V., Purucker, P., Kleber, B. M., Bernimoulin, J. P., Burmester, G., Buttgerit, F. & Detert, J. (2009): Effects of Porphyromonas gingivalis on cell cycle progression and apoptosis of primary human chondrocytes, in: Ann Rheum Dis, 68, 1902-7.

Plagmann, H.-C. (1998): Lehrbuch der Parodontologie, Hanser, München-Wien, 39-79.

Ranade, S. B. & Doiphode, S. (2012): Is there a relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis?, in: J Indian Soc Periodontol, 16, 22-7.

Ranney, R. R. (1991): Diagnosis of periodontal diseases, in: Adv Dent Res, 5, 21-36.

Rateitschak, K. H. & Wolf, H. F. (2003): Parodontologie, 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Thieme, Stuttgart. 1-95, 171.

Ribeiro, J., Leao, A. & Novaes, A. B. (2005): Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis, in: J Clin Periodontol, 32, 412-6.

Röhner, E., Detert, J., Kolar, P., Hocke, A., N'Guessan, P., Matziolis, G., Kanitz, V., Bernimoulin, J. P., Kielbassa, A., Burmester, G. R., Buttgereit, F. & Pischon, N. (2010): Induced apoptosis of chondrocytes by *Porphyromonas gingivalis* as a possible pathway for cartilage loss in rheumatoid arthritis, in: *Calcif Tissue Int*, 87, 333-40.

Röhner, E., Hoff, P., Matziolis, G., Perka, C., Riep, B., Nichols, F. C., Kielbassa, A. M., Detert, J., Burmester, G. R., Buttgereit, F., Zahlten, J. & Pischon, N. (2012): The impact of *Porphyromonas gingivalis* lipids on apoptosis of primary human chondrocytes, in: *Connect Tissue Res*, 53, 327-33.

Ropes, M. W., Bennett, G. A., Cobb, S., Jacox, R. & Jessar, R. A. (1958): Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis, in: *Bull Rheum Dis*, 9, 175-6.

Rudawaleit, M. (2003): [Early diagnosis of ankylosing spondylitis], in: *Z Rheumatol*, 62, 106-7.

Rudawaleit, M., Siegert, S., Yin, Z., Eick, J., Thiel, A., Radbruch, A., Sieper, J. & Braun, J. (2001): Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism, in: *Ann Rheum Dis*, 60, 36-42.

Russell, A. L. (1956): A system of classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease, in: *J Dent Res*, 35, 350-9.

Rutger Persson G. (2012): Rheumatoid arthritis and periodontitis - inflammatory and infectious connections, in: *J Oral Microbiol*, 4, Review.

Scardina, G. A. & Messina, P. (2007); Microvascular periodontal alterations: A possible relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis, in: *Clin Hemorheol Microcirc*, 37, 229-35.

Scher, J. U., Ubeda, C., Equinda, M., Khanin, R., Buishi, Y., Viale, A., Lipuma, L., Attur, M., Pillinger, M. H., Weissmann, G., Littman, D. R., Pamer, E. G., Bretz, W. A. & Abramson, S. B. (2012): Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis, in: *Arthritis Rheum*, 64, 3083-94.

Schmitt, R. & Lanz, U. (2004): Bildgebende Diagnostik der Hand, 2., überarbeitete und erweiterte Auflage, Thieme, Stuttgart, 409.

Sezer, U., Eriçyas, K., Pehlivan, Y., Ustun, K., Tarakcioglu, M., Senyurt, S. Z. & Onat, A. M. (2012): Serum cytokine levels and periodontal parameters in ankylosing spondylitis, in: J Periodontal Res, 47, 396-401.

Sezer, U., Eriçyas, K., Ustun, K., Pehlivan, Y., Ziya Senyurt, S., Aksoy, N., Tarakcioglu, M., Taysi, S. & Onat, A. M. (2012): Effect of Chronic Periodontitis on Oxidative Status in Patients With Rheumatoid Arthritis, in: J Periodontol.

Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C. & Kent, R. L., JR. (1998): Microbial complexes in subgingival plaque, in: J Clin Periodontol, 25, 134-44.

Socransky, SS., Haffajee, AD., (1992): The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts, in: J Periodontol, 63, 322-31. Review.

Soory, M. (2007): Periodontal diseases and rheumatoid arthritis: a coincident model for therapeutic intervention?, in: Curr Drug Metab, 8, 750-7.

Sørensen, L. K., Havemose-Poulsen, A., Bendtzen, K. & Holmstrup, P. (2009): Aggressive periodontitis and chronic arthritis: blood mononuclear cell gene expression and plasma protein levels of cytokines and cytokine inhibitors, in: J Periodontol, 80, 282-9.

Straub, R. H. (Hrsg., 2006): Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie komplexer chronischer Erkrankungen, Band 2: Spezielle Pathophysiologie, Göttingen, 70-79.

Taurog, J. D., Richardson, J. A., Croft, J. T., Simmons, W. A., Zhou, M., Fernandez-Sueiro, J. L., Balish, E. & Hammer, R. E. (1994): The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats, in: J Exp Med, 180, 2359-64.

Temoin, S., Chakaki, A., Askari, A., El-Halaby, A., Fitzgerald, S., Marcus, R. E., Han, Y. W. & Bissada, N. F. (2012): Identification of oral bacterial DNA in synovial fluid of

patients with arthritis with native and failed prosthetic joints, in: *J Clin Rheumatol*, 18, 117-21.

The, J. & Ebersole, J. L. (1996): Rheumatoid factor from periodontitis patients cross-reacts with epitopes on oral bacteria, in: *Oral Dis*, 2, 253-62.

Thornton, R. D., Lane, P., Borghaei, R. C., Pease, E. A., Caro, J. & Mochan, E. (2000): Interleukin 1 induces hypoxia-inducible factor 1 in human gingival and synovial fibroblasts, in: *Biochem J*, 350 Pt 1, 307-12.

Torkzaban, P., Hjiabadi, T., Basiri, Z. & Poorolajal, J. (2012): Effect of rheumatoid arthritis on periodontitis: a historical cohort study, in: *J Periodontal Implant Sci*, 42, 67-72.

Rudwaleit, M. Siegert, S. Yin, Z. Eick, J. Thiel, A. Radbruch, A. Sieper, J. & Braun, J. (2001): Low T-cell production of TNFalpha and IFN gamma in ankylosing spondylitis: ist relation to HLA-B 27 and influence oft he TNF-308 gene polymorphism, in: *Ann Rheum Dis*, 60, 36-42

Van Der Lindern, S., Valkenburg, H. A. & Cats, A. (1984): Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria, in: *Arthritis Rheum*, 27, 361-8.

Van Gestel, A. M., Prevoo, M. L., van't Hof, M. A., van Rijswijk, M. H., van De Putte, L. B. & van Riel, P. L. (1996): Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria, in: *Arthritis Rheum*, 39, 34-40.

Villinger, P. M. & Seitz, M. (2006): *Rheumatologie in Kürze; Klinisches Basiswissen für die Praxis*, 2., komplett überarbeitet und erweiterter Auflage, Thieme, Stuttgart, 57-73.

Wegner, N., Lundberg, K., Kinloch, A., Fisher, B., Malmström, V., Feldmann, M. & Venables, P. J. (2012): Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis, in: *Immunol Rev*, 233, 34-54.

Wegner, N., Wait, R., Sroka, A., Eick, S., Nguyen, K. A., Lundberg, K., Kinloch, A., Culshaw, S., Potempa, J. & Venables, P. J. (2012): Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis, in: *Arthritis Rheum*, 62, 2662-72.

Wimmer, G., Janda, M., Wieselmann-Penkner, K., Jakse, N., Polansky, R. & Pertl, C. (2002): Coping with stress: its influence on periodontal disease, in: *J Periodontol*, 73, 1343-51.

Wollenhaupt, J. (2003): *Rheumatologie*, Thieme, Stuttgart, 67-73.

Ziebolz, D., Pabel, S. O., Lange, K., Krohn-Grimberghe, B., Hornecker, E. & Mausberg, R. F. (2011): Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with rheumatoid arthritis, in: *J Periodontol*, 82, 1424-32.

Zochling, J. (2011): Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S), in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63, 47-58.

7 Curriculum Vitae

persönliche Angaben :

Name/Vorname **Anneliese Maria Hafellner**
Geburtsdatum: 15.11.1983 (Leoben/Österreich)
Adresse: Abstallerstraße 11/31
Telefon +43/650/7151183
E-mail: anneliese.hafellner@gmx.at
Nationalität: Österreich



Arbeitserfahrung:

09/2008-11/2009 Angelernte zahnärztliche Assistentin
Dr.Dr med. Wolfgang Zemann

Ausbildung :

09/1990-07/1994 Volksschule in Lind (Steiermark)
09/1994-07/1998 Realschule Spielberg (Steiermark)
09/1998-07/2003 Höhere Bundeslehranstalt für
Land- und Ernährungswirtschaft Pitzelstätten (Kärnten)
seit Oktober 2004 Zahnmedizinstudium an der Medizinischen Universität Graz;
voraussichtlicher Studienabschluss: 02/2013

Sprachen: Deutsch (Muttersprache), Englisch (in Wort und Schrift),
Italienisch (Grundkenntnisse)