
Cross-sectional evaluation of periodontal status, microbiological and rheumatoid parameters in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. dent.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von: Jan Schmickler

geboren am: 18.06.1985 in Bad Neuenahr-Ahrweiler

angefertigt an: Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie des
Universitätsklinikums Leipzig

Betreuer: PD Dr. med. dent. Dirk Ziebolz, M.Sc.

Ko-Betreuer: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Rainer Haak, MME

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 14.11.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung.....	1
1.1	Parodontitis - Ätiologie und Pathogenese.....	1
1.2	Parodontitis und Allgemeinerkrankungen - Zusammenhänge.....	3
1.3	Rheumatoide Arthritis (RA).....	6
1.4	Assoziation von Parodontitis und rheumatoider Arthritis.....	9
1.5	Zielsetzung und Fragestellung der vorliegenden Studie	13
2	Publikationsmanuskript.....	14
3	Zusammenfassung der Arbeit.....	27
4	Ausblick.....	30
5	Literatur	34
6	Wissenschaftliche Präsentationen.....	42
7	Darstellung des eigenen Beitrags.....	43
8	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	45
9	Lebenslauf.....	46
10	Danksagung	47

1 Einführung

1.1 Parodontitis - Ätiologie und Pathogenese

Bei der Parodontitis handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung, die sich als chronische, schubweise verlaufende und primär polybakteriell bedingte Entzündung des Zahnhalteapparates darstellt (Hassell 1993, Page und Kornman 1997). Klinisch manifestiert sich eine Parodontitis durch die Ausbildung von Zahnfleischtaschen, Tiefenproliferation und Ulzeration des Saumepithels und damit einhergehendem Attachmentverlust. Bei Ausbleiben therapeutischer Intervention führt der progrediente Verlust der bindegewebigen Aufhängung des Zahnes in der Alveole zu Zahnlockerung und Zahnverlust (Brown und Loe 1993). Im Gegensatz zu klassischen Infektionserkrankungen, gemäß den Postulaten nach Henle und Koch, wird die Parodontitis als eine multifaktorielle, opportunistische Infektion verstanden (Socransky und Haffajee 1992). Die komplexe Pathogenese der Parodontitis wird durch das allgemein anerkannte Ätiologiemodell (Abb.1) nach Page & Kornman beschrieben (Page und Kornman 1997).

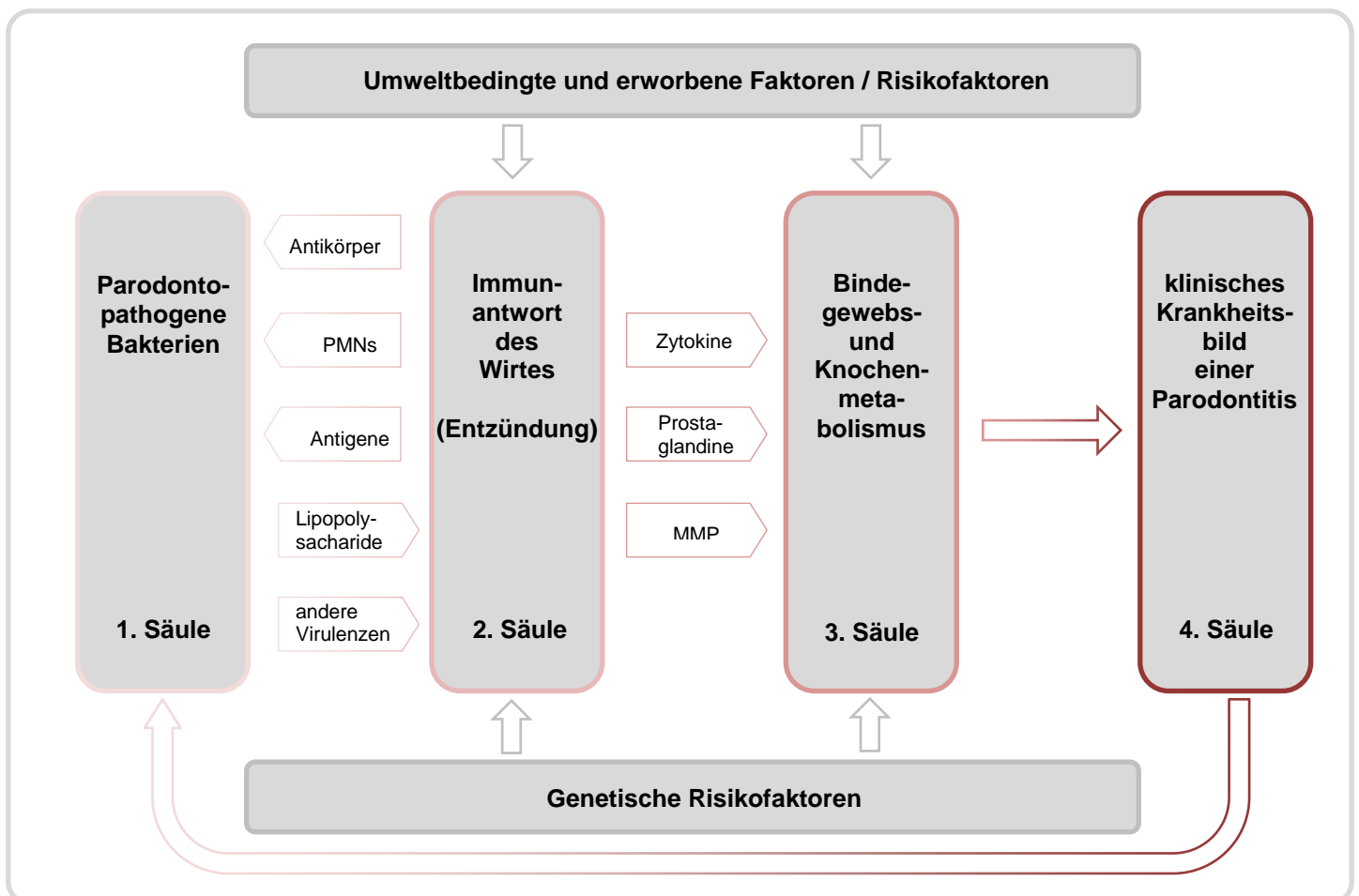


Abbildung 1: Ätiologie und Pathogenese der Parodontitis (erstellt nach Page und Kornman 1997)
 PMNs: polymorphkernige neutrophile Granulozyten
 MMP: Matrixmetalloproteinasen

Voraussetzung für die Manifestation einer Parodontitis ist demnach die Akkumulation potentiell parodontalpathogener Bakterien in Form eines Biofilms im Bereich des Zahnhalteapparates (1. Säule). Der Biofilm, verstanden als komplexes Ökosystem (Marsh und Martin 2009) interagiert mit dem Wirt (2. Säule) auf vielfältige Art. Physiologische Zustände sind dadurch gekennzeichnet, dass sich Biofilm und Wirt in einem dynamischen, aber stabilen Gleichgewicht gegenüberstehen. Dieser Zustand einer balancierten Homöostase ist als gesund zu bezeichnen, der Bindegewebs- und Knochenmetabolismus des Wirts (3. Säule) wird nicht beeinflusst. Erst die Dysbiose, also der Zusammenbruch der Homöostase führt zur Erkrankung (Marsh und Devine 2011). Der Übergang von parodontaler Gesundheit zur Parodontitis ist dabei durch Verschiebungen des Gleichgewichts innerhalb der Zusammensetzung des Biofilms gekennzeichnet. Während im physiologischen Zustand gram-positive, fakultativ anaerobe Mikroorganismen vorherrschen, etablieren sich mit Zusammenbruch der Homöostase zunehmend gram-negative, obligat anaerobe Mikroorganismen. Als potenzielle Vertreter dieser parodontalpathogenen Bakterien identifizierten Socransky et al. unter anderem die Bakterien *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*), *Tanarella forsythia* (*Tf*; früher *Tanarella forsythensis*) und *Treponema denticola* (*Td*), die als Bakterien des sogenannten roten Komplexes zusammengefasst werden (Socransky et al. 1998). Unterschiedliche Virulenzfaktoren ermöglichen es diesen Keimen, die Immunabwehr des Wirtes zu unterwandern und eine Entzündungsreaktion zu induzieren (Hirschfeld und Kawai 2015, Hajishengallis 2014, Marsh und Martin 2009). Die nun einsetzende Beeinflussung des Bindegewebs- und Knochenmetabolismus des Wirts (3. Säule) führt zum klinischen Erscheinungsbild der Parodontitis (4. Säule) mit den eingangs beschriebenen Symptomen.

Parodontale Erkrankungen sind allgegenwärtig. Weltweit zeigen nur 5 bis 15% der Bevölkerung gesunde parodontale Verhältnisse, während ebenfalls 5 bis 15% der Weltbevölkerung unter schweren Formen der Parodontitis leiden (Petersen 2003). In Deutschland sind aktuell 51,6% der erwachsenen Bevölkerung zwischen 35 und 44 Jahren von einer Parodontitis (moderate bis schwere Formen) betroffen. In der Gruppe der Senioren (65-74 Jahre) leiden 64,6% unter einer moderaten oder schweren Parodontitis. Zwar ist in den letzten zehn Jahren ein Rückgang insbesondere schwerer Parodontalerkrankungen zu verzeichnen, doch noch immer sind in Deutschland die meisten Personen zwischen 35 und 74 Jahren von parodontalen Erkrankungen betroffen (Jordan et al. 2016).

1.2 Parodontitis und Allgemeinerkrankungen - Zusammenhänge

Gerade in den letzten Jahren wird die Parodontitis nicht mehr als isolierte Erkrankung des Zahnhalteapparates wahrgenommen, sondern als Co-Faktor systemischer Erkrankungen verstanden und untersucht (Kumar 2016). Eine Vielzahl von Studien konnte nachweisen, dass die Parodontitis als Risikofaktor bzw. modulierender Faktor für verschiedene Allgemeinerkrankungen in Frage kommt. Zu nennen sind hier z.B. kardio-vaskuläre Erkrankungen (Kebschull et al. 2010, Tonetti und van Dyke 2013), Diabetes mellitus (Chapple und Genco 2013), Erkrankungen des respiratorischen Traktes, chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder chronische Nierenerkrankungen (Scannapieco 1998).

Nicht eindeutig geklärt ist jedoch, ob der nachgewiesenen Koinzidenz von Parodontitis und verschiedenen Allgemeinerkrankungen auch kausale Zusammenhänge zu Grunde liegen. Die Parodontitis, als Zustand kompromittierter Mundgesundheit ist gekennzeichnet durch großflächig entzündete, funktionell beeinträchtigte Gewebe, die einer massiven bakteriellen Belastung ausgesetzt sind (Nesse et al. 2008, van Velzen et al. 1984). Davon ausgehend werden mehrere plausible biologische Mechanismen beschrieben, die den systemischen Einfluss der Parodontitis erklären können:

- direkter Einfluss oraler Mikroorganismen abseits der Mundhöhle durch Bakteriämien (Hirschfeld und Kawai 2015, Hajishengallis 2014, Horliana et al. 2014, Chiu 1999)
- systemische Entzündungsreaktionen, hervorgerufen durch lokal im Parodontium ausgeschüttete und über die Blutbahn verteilte Entzündungsmediatoren (Joshiyura et al. 2004, Hirschfeld und Kawai 2015, Hajishengallis 2014)
- Kreuzreaktionen durch bakteriell oder entzündlich hervorgerufene Dysregulierungen der Immunabwehr mit resultierender Autoaggressivität (Wegner et al. 2010, Lundberg et al. 2010, Hajishengallis 2014)
- Verschlucken großer Mengen von Mikroorganismen des oralen Biofilms transferiert Bakterien in den Magen-Darm-Trakt (Hajishengallis 2014, Arimatsu et al. 2014)

- Aspiration von Teilen des oralen Biofilms (Hajishengallis 2014, Paju und Scannapieco 2007, Awano et al. 2008, Hajishengallis 2014, Peter et al. 2013)

Die beschriebenen Mechanismen sind in Abbildung 2 dargestellt. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass sowohl die Parodontitis, als auch die Allgemeinerkrankungen gleichermaßen Erb- und Umwelteinflüssen unterliegen, die in der Abbildung nicht aufgeführt werden.

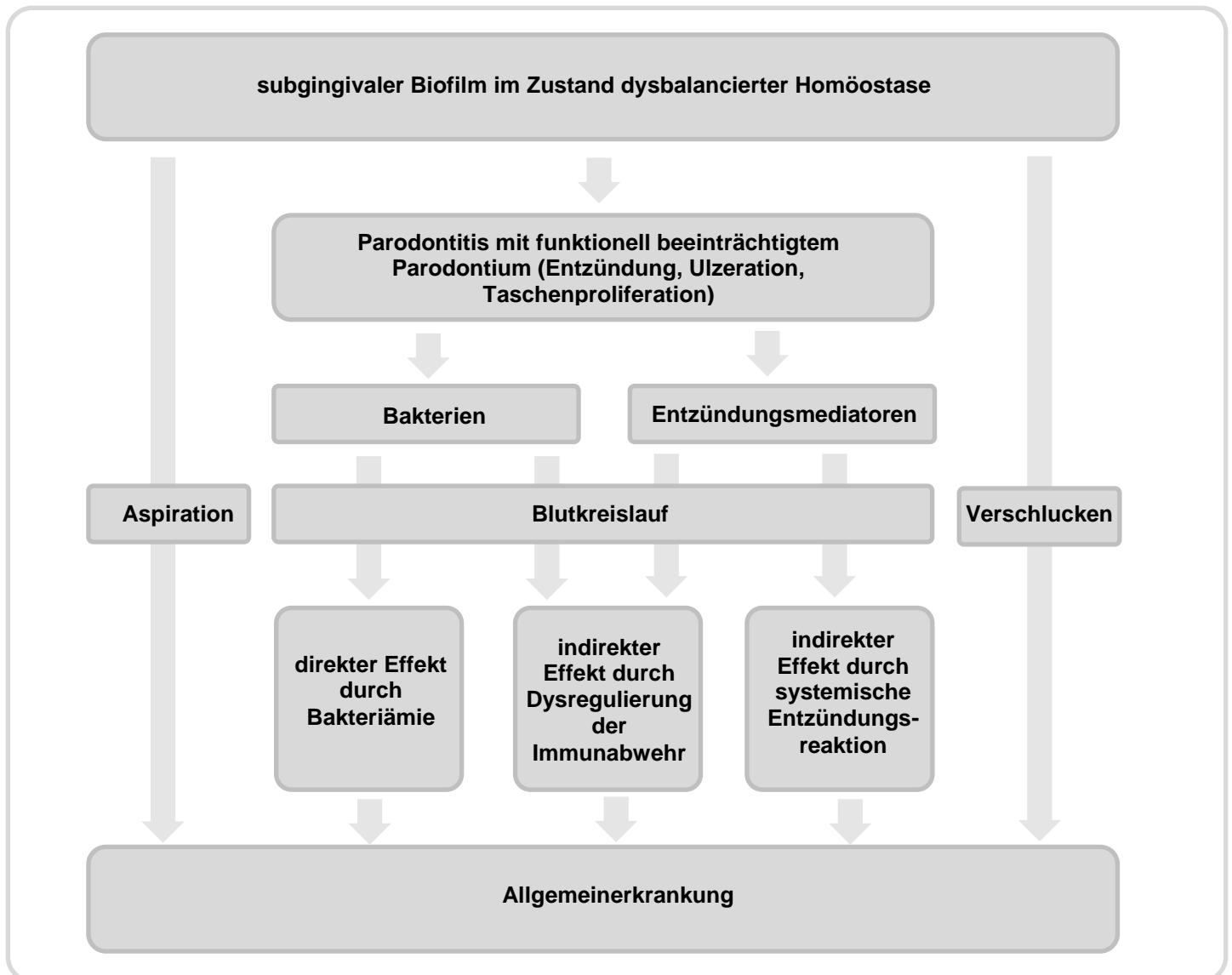


Abbildung 2: Der systemische Einfluss der Parodontitis – zu Grunde liegende biologische Mechanismen

Die Bakteriämie als Verbindung zwischen Parodontitis und systemischen Erkrankungen ist schon länger bekannt und führte bereits zu therapeutischen Konsequenzen (z.B. antibiotische Endokarditisprophylaxe bei zahnärztlichen Eingriffen). Inwieweit und auf welche Art und Weise Bakterien Einfluss auf das Immunsystem des Wirtes nehmen, ist hingegen noch überwiegend unklar. Es gilt als

nachgewiesen, dass orale Mikroorganismen eine Dysregulierung der Immunabwehr verursachen können (Hajishengallis 2014); daraus resultiert ein Verlust der Selbsttoleranz und es kommt zu einer Autoaggressivität (Wegner et al. 2010). In diesem Zusammenhang steht im Speziellen *Porphyromonas gingivalis* im Mittelpunkt der Betrachtung, da dieser Keim für die Bildung von Autoantikörpern im Falle einer RA mitverantwortlich gemacht wird (Scannapieco 1998, Hirschfeld und Kawai 2015). An diesen immunologisch-mikrobiologischen Zusammenhängen setzen vielversprechende Untersuchungen an, um einerseits die Parodontitis und ihre systemischen Einflüsse, andererseits jedoch auch Autoimmunerkrankungen selbst besser zu verstehen und im Idealfall neue Therapieansätze aufzeigen zu können (Hajishengallis 2014).

1.3 Rheumatoide Arthritis (RA)

Ziehende Schmerzen und Funktionseinschränkungen des Stütz- und Bewegungsapparates werden historisch bedingt als *Rheuma* bezeichnet. Dabei verursachen Erkrankungen ganz unterschiedlicher Ätiologie und Pathogenese *rheumatoide* Symptome (Parish 1963). So ergibt sich die Situation, dass unter dem Sammelbegriff *Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises* Krankheiten zusammengefasst werden, die sich zwar in ihrer Symptomatik ähneln, bezüglich Ätiologie und Pathogenese jedoch grundverschieden sind. Bei der RA handelt es sich um eine auto-aggressive, chronisch-entzündliche Erkrankung, die sich in den Gelenken manifestiert (Culshaw et al. 2011). Das rheumatoid veränderte Gelenk ist initial gekennzeichnet von einer Synovitis. Die vormals dünne Synovialmembran wird von immunkompetenten Zellen infiltriert und die nachfolgende vermehrte Teilung der Synoviozyten führt zu einer Hyperplasie der synovialen Deckschicht. Dieses, als Pannus bezeichnete Gewebe, zeigt eine zunehmende Vaskularisation bei aggressivem Wachstum: Gelenkknorpel und Knochen werden abgebaut, das Gelenk verliert zunehmend seine Funktion bis hin zur vollständigen und irreversiblen Destruktion (Smolen und Steiner 2003, Choy und Panayi 2001). Zusätzlich sind extraartikuläre Manifestationen im Bereich der Haut, der Augen, der Lunge, des Herzens, des Magen-Darm-Traktes, der Nieren und des Nervensystems möglich (Bartold et al. 2005). Die Ursachen für die RA sind bis heute ungeklärt (Weyand 2000). In der Literatur werden im Wesentlichen drei unterschiedliche mögliche Erklärungen diskutiert:

- 1) Für das Entstehen der RA wird eine exogene Infektion in Erwägung gezogen (Ebringer und Wilson 2000). Diese Annahme wird einerseits durch den Nachweis bakterieller DNA in der Synovia betroffener Gelenke gestützt (Moen et al. 2006, Ogrendik et al. 2005), andererseits durch den erfolgreichen therapeutischen Einsatz von Antibiotika (Rosenstein et al. 2004). Auch eine virale Infektion wird diskutiert (Stransky et al. 1993). Während jedoch beispielsweise bei der Lyme-Arthritis, die ebenfalls zum rheumatoiden Formenkreis zählt, spezifische Bakterien (*Borellia burgdorferi*) als Krankheitsauslöser identifiziert werden konnten (Burmester et al. 1995), konnte für die RA bisher kein spezifischer, pathognomonischer Erreger gefunden werden. Stattdessen geht man davon aus, dass viele unterschiedliche Stimuli die typischen Entzündungskaskaden einer RA anstoßen können, sodass die

RA nicht alleinig als klassische Infektionserkrankung verstanden werden kann (Bartold et al. 2005).

2) Die RA wird als Autoimmunerkrankung verstanden. Die oben beschriebenen destruktiven Vorgänge in den betroffenen Gelenken resultieren aus einer fehlerhaften Regulierung des körpereigenen Immunsystems. Die für eine physiologische Immunantwort unverzichtbare Selbsttoleranz geht verloren und es kommt zu einer überschießenden, autoaggressiven Reaktion (Choy und Panayi 2001). Charakteristisch für Autoimmunerkrankungen ist das Vorhandensein von Autoantikörpern, die an Autoantigene binden und damit sowohl die humorale, als auch die zelluläre Abwehr gegen körpereigene Gewebe richten. Im Falle der RA sind bereits seit langem unterschiedliche Autoantikörper gegen Immunglobuline der Klasse G bekannt, die in ihrer Gesamtheit als Rheumafaktoren bezeichnet werden (Lindqvist et al. 2005). Darüber hinaus sind inzwischen Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide (Anti Citrullinated Peptid Antibodies = ACPA) bekannt, die bereits im frühen, ggf. sogar präklinischem Stadium der RA nachgewiesen werden können (Luime et al. 2010). Die Citrullinierung ist eine Form der posttranslationalen Proteinmodifikation, bei der die Aminosäure Arginin durch Desaminierung in Citrullin umgewandelt wird (Goulas et al. 2015). Die Reaktion wird durch das körpereigene Enzym Peptidylarginin-Desaminase (PAD) katalysiert und ist Bestandteil der physiologischen Proteinbiosynthese. Allerdings konnten citrullinierte Proteine auch als Autoantigene bei unterschiedlichen Erkrankungen (u.a. multiple Sklerose und Alzheimer) identifiziert werden (Wegner et al. 2010, Goulas et al. 2015). Im Falle der RA werden ACPA gegen die citrullinierten Proteine Fibrinogen, α -Enolase, Vimentin und Fillagrin gebildet. Zunächst war durch den Einsatz cyclischer citrullinierter Proteine lediglich ein unspezifischer Nachweis dieser Antikörper möglich (aCCP), inzwischen können auch spezifische Antikörper gegen citrulliniertes Vimentin (antiMCV) detektiert werden. Die Tatsache, dass sich ACPA, im Gegensatz zu den Rheumafaktoren, als hochspezifische Biomarker für das Vorliegen einer RA herausstellten (Nishimura et al. 2007), verdeutlicht, dass es sich bei der RA um eine Autoimmunerkrankung handelt. Hinzu kommt, dass in rheumatoid veränderten Gelenken die Citrullinierung körpereigener Proteine nachgewiesen werden konnte (Luime et al. 2010, Schellekens et al. 2000, Schellekens et al. 1998, Girbal-Neuhauser et al. 1999). Zwar tragen diese Erkenntnisse dazu bei, die Pathogenese

der RA besser zu verstehen, dennoch bleibt unklar, wodurch die pathologische Citrullinierung körpereigener Proteine letztendlich ausgelöst wird.

3) Zusätzlich wird eine genetische Komponente der RA diskutiert. Die Tatsache, dass die Erkrankung familiär gehäuft auftritt und deutlich mehr Frauen als Männer betroffen sind, spricht für eine genetische Prädisposition (Symmons 2002). Genetische Analysen konnten bereits vor einigen Jahrzehnten eine Gruppe von Genen identifizieren, die mit der RA in Zusammenhang stehen. Es handelt sich dabei um das humane Leukozyten-Antigen-System (HLA), das auf dem sechsten Chromosom lokalisiert ist und die *major histocompatibility complex* – Moleküle (MHC-Moleküle) codiert, die essentiell für die T-Zell basierte Immunabwehr sind (MacGregor et al. 1995). Eine bestimmte Variante dieses Gens begünstigt demnach die überschießende Aktivierung von T-Zellen und damit die Induktion einer Autoaggressivität, die zum klinischen Erscheinungsbild der RA führt (MacGregor et al. 1995). 20-30% der Patienten mit RA zeigen diese auffällige Variante der HLA-Gene allerdings nicht, sodass auch hier wieder davon ausgegangen werden muss, dass es sich lediglich um einen Co-Faktor handelt, der die Entstehung einer RA beeinflusst (Feldmann 2001).

Schlussendlich ist festzuhalten, dass keiner der drei beschriebenen Aspekte alleine die Entstehung einer RA erklären kann. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei der RA um eine Autoimmunerkrankung handelt, die durch das Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren induziert wird. Dabei ist bisher nicht eindeutig bekannt, welche Faktoren dies im Einzelnen sind. Zusätzlich scheinen bestimmte genetische Konfigurationen die Manifestation einer RA zu begünstigen. Für die RA werden Prävalenzraten zwischen 0,1% und 1,5% angegeben (Guillemin et al. 2005).

1.4 Assoziation von Parodontitis und rheumatoider Arthritis

Die Assoziation von Parodontitis und RA wird in der Literatur intensiv diskutiert. Vorliegende Erkenntnisse aus klinischen Studien zeigen, dass Patienten mit RA häufiger und unter schwereren Formen einer Parodontitis leiden. Im Vergleich zu gesunden Patienten geht die RA zusätzlich mit einer höheren Anzahl fehlender Zähne einher. Vieles deutet darauf hin, dass es sich um wechselseitige Beziehungen zwischen beiden Erkrankungen handelt (de Pablo et al. 2009, Persson 2012, Kaur et al. 2013, da Silva und Bissada 2015). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die medikamentöse Behandlung der RA mit IL-6 Antagonisten einen positiven Einfluss auf den Parodontalzustand nehmen kann (Kobayashi et al. 2014), während eine Parodontitistherapie im Stande ist, die Krankheitsaktivität einer RA zu reduzieren (Silvestre et al. 2016, Kaur et al. 2014). Zudem sind die Gemeinsamkeiten beider Erkrankungen beachtlich (Bartold et al. 2005): Es handelt sich in beiden Fällen um chronisch-entzündliche Erkrankungen, die schubweise verlaufen und denen ein multifaktorielles Geschehen zu Grunde liegt (Gabriel 2001, Page und Kornman 1997, Lindhe et al. 1989). Sowohl bei der RA, als auch bei der Parodontitis kommt es durch eine autoaggressive Reaktion des Immunsystems zu Schäden an Weich- und Hartgeweben (Page und Kornman 1997, Weissmann 2004). Die Gemeinsamkeiten beider Erkrankungen werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Gemeinsamkeiten von rheumatoider Arthritis und Parodontitis

rheumatoide Arthritis	Parodontitis
chronisch-entzündliche Erkrankung	chronisch-entzündliche Erkrankung
schubweiser Verlauf	schubweiser Verlauf
Ausgangsgewebe: Membrana synovialis	Ausgangsgewebe: Parodontium
multifaktorielle Pathogenese	multifaktorielle Pathogenese
bakterielle Infektion als Auslöser wird diskutiert	bakterielle Infektion mit gram-negativen, anaeroben Keimen ist Voraussetzung für die Erkrankung
Gewebedestruktion durch autoaggressive Immunreaktion	Gewebedestruktion durch autoaggressive Immunreaktion
Risikofaktoren sind bekannt (z.B. Nikotinabusus, Übergewicht)	Risikofaktoren sind bekannt (z.B. Nikotinabusus, Übergewicht, Stress, Medikamenteneinnahme, Mundhygiene)
Assoziation mit systemischen Erkrankungen (z.B. koronare Herzerkrankungen, Nierenerkrankungen, Osteoporose)	Assoziation mit systemischen Erkrankungen (z.B. koronare Herzerkrankungen, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen)
genetische Prädisposition ist bekannt	genetische Prädisposition wird diskutiert

Die RA ist zwar die häufigste Erkrankung des rheumatoiden Formenkreises, dennoch ist sie sehr viel seltener als die Parodontitis. Aufgrund der hohen Prävalenz der Parodontitis ist jedoch davon auszugehen, dass ein Großteil der RA-Patienten unter parodontalen Erkrankungen leidet. So konnten verschiedene Studien zeigen, dass RA-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, häufiger unter schweren Formen der Parodontitis leiden (Pischon 2008, Kaur 2013). Gleichzeitig wurde gezeigt, dass parodontal erkrankte Patienten häufiger an RA leiden, als parodontal gesunde Personen (Nesse et al. 2010). Darüber hinaus wird sowohl für die RA, als auch für die Parodontitis eine Assoziation mit dem Auftreten unterschiedlicher systemischer Erkrankungen beschrieben: Während die RA mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten zahlreicher Autoimmunerkrankungen einhergeht (z.B. Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes und Hashimoto-Thyreoiditis), stellt die Parodontitis einen Risikofaktor für das Auftreten von systemischen Erkrankungen dar, wie z.B. Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Artherosklerose und Aspirations-Pneumonien (Hajishengallis 2014, Hemminki et al. 2009).

Im Falle der Parodontitis wurde der orale Biofilm als primärer Ausgangspunkt (Ursachenkomplex) der Erkrankung und somit als zentraler Ansatzpunkt für eine (symptomatische) Therapie identifiziert (Marsh 2009). Bei der RA hingegen ist bisher unklar, welche Faktoren zum Ausbruch führen; eine bakterielle Beteiligung scheint jedoch ebenfalls von Bedeutung zu sein (Ebringer und Wilson 2000, Hirschfeld und Kawai 2015, Hajishengallis 2014, Marsh und Martin 2009). Mikrobiologische Aspekte werden in der Literatur zunehmend als mögliche Verbindung beider Erkrankungen diskutiert: In einer Studie der Arbeitsgruppe Ziebolz et al. (2011) wurden Proben subgingivalen Biofilms von RA-Patienten untersucht. Erwartungsgemäß litten die Teilnehmer dieser Studie alle unter einer moderaten bis schweren Parodontitis und alle typischen Parodontalpathogene konnten bei einer entsprechenden Varianz der Prävalenz und Konzentration nachgewiesen werden (Ziebolz et al. 2011). Weitere Studien, die mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen, konnten zum Teil Unterschiede in der Zusammensetzung des subgingivalen Biofilms von RA-Patienten und gesunden Kontrollpatienten finden; jedoch war eine eindeutige Interpretation dieser Ergebnisse bezüglich einer mikrobiellen Beeinflussung der RA-Pathogenese nicht möglich (Wolff et al. 2014, Hashimoto et al. 2015).

In der Annahme, dass es sich bei der Bakteriämie um die entscheidende Verbindung zwischen Parodontitis und RA handeln könnte, untersuchten weitere Studien, ob parodontalpathogene Keime bzw. deren DNA oder spezifische Antikörper in Serum und Synovia nachzuweisen sind. Im Vergleich zu gesunden Patienten, konnte bei RA-Patienten, sowohl im Serum, als auch in Synovia vermehrt DNA oraler Bakterien nachgewiesen werden, insbesondere das Bakterium *Porphyromonas gingivalis* (Moen et al. 2006). In vitro konnte nachgewiesen werden, dass *Porphyromonas gingivalis* im Stande ist, humane Chondrozyten zu invadieren, deren Zellzyklus zu beeinflussen und die Apoptose einzuleiten (Pischon et al. 2009, Röhner et al. 2010). Auf Grund dessen erscheint es zunehmend wahrscheinlich, dass *Porphyromonas gingivalis* eine Schlüsselfunktion einnimmt und unmittelbar für rheumatisch bedingte Gelenkdegenerationen mitverantwortlich gemacht werden kann. Studien, die sowohl den subgingivalen Biofilm, als auch Serum und/oder Synovia betrachten, untermauern dies: So konnte gezeigt werden, dass *Porphyromonas gingivalis* in RA-Patienten sowohl im subgingivalen Biofilm, als auch in der Synovia in höheren Konzentrationen auftritt, als bei gesunden Kontrollpatienten (Martinez-Martinez et al. 2009, Reichert et al. 2013). Eine orale Infektion mit *Porphyromonas gingivalis* und die bakteriämisch bedingte systemische Streuung scheinen demnach wichtige Faktoren der RA-Pathogenese zu sein. Damit ist jedoch noch nicht geklärt, auf welche Art und Weise *Porphyromonas gingivalis* in die Pathogenese der RA eingreift und die Ausbildung einer Autoimmunreaktion anstoßen kann.

Einen vielversprechenden Erklärungsansatz stellt die bei einer RA nachgewiesene Citrullinierung körpereigener Proteine dar. Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass *Porphyromonas gingivalis* selbst im Stande ist, Proteine zu citrullinieren (McGraw et al. 1999, Goulas et al. 2015). Dies gelingt dem Bakterium durch Expression einer eigenen bakteriellen Peptidylarginin-Desaminase (PPAD). Damit ist *Porphyromonas gingivalis* in der Lage, Autoantigene zu synthetisieren, die nachweislich bei der Entstehung einer RA von großer Bedeutung sind (Lundberg et al. 2010). Vor diesem Hintergrund beschäftigten sich einige Studien gezielt mit der Citrullinierung als pathobiologischer Verbindung beider Erkrankungen. Dabei stellt sich heraus, dass citrullin-spezifische Antikörper im Serum sowohl bei RA- als auch bei Parodontitis-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen erhöht sind (Shimada et al. 2016, Mikuls et al. 2009). Eine Assoziation von citrullin-spezifischen

Antikörpern und der Krankheitsaktivität der RA konnte ebenfalls bereits aufgezeigt werden (Lee et al. 2015).

Nur wenige Studien betrachten die citrullin-induzierte Autoimmunität im Zusammenhang mit der konkreten Mundgesundheitsituation. Insbesondere die parodontale Situation einschließlich des subgingivalen Biofilms, sowie die immunsuppressive Medikation der RA-Patienten werden in diesem Zusammenhang in der Regel nicht berücksichtigt. Laugisch et al. konnte zwar generalisiert PPAD-Aktivität in der Sulkusflüssigkeit nachweisen, dies allerdings unabhängig von der Konzentration von *Porphyromonas gingivalis*. Zudem wurden erhöhte Konzentrationen von aCCP bei RA-Patienten im Serum nachgewiesen, jedoch waren diese unabhängig vom Mundgesundheitszustand. Auch eine Assoziation zwischen oraler *Porphyromonas gingivalis*-Infektion und aCCP im Serum konnte nicht festgestellt werden und bleibt weiterhin unklar (Laugisch et al. 2016). Reichert et al. untersuchte gesunde Probanden, sowie Patienten, die an einer Parodontitis, nicht jedoch an RA litten. Hier wurden Proben des subgingivalen Biofilms, sowie Serumproben analysiert. Ein Zusammenhang zwischen der subgingivalen Konzentration von *Porphyromonas gingivalis* und dem Auftreten von aCCP im Serum konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden (Reichert et al. 2015).

Die aktuelle Studienlage führt zu der Erkenntnis, dass die RA oft von einer Immunantwort gegen *Porphyromonas gingivalis* begleitet wird. *Porphyromonas gingivalis* ist in der Lage Autoantigene zu synthetisieren, die nachweislich bei der Ausbildung einer Autoimmunreaktion beteiligt sind (Bender et al. 2016). Demnach ist davon auszugehen, dass *Porphyromonas gingivalis* eine Schlüsselrolle in der Assoziation von RA und Parodontitis spielt. Trotz aller bereits vorliegenden Erkenntnisse bleibt schlussendlich unklar, welche pathobiologischen Mechanismen die Verbindung zwischen RA und Parodontitis herstellen, insbesondere unter klinischen Bedingungen und der größtenteils bereits eingeleiteten immunsuppressiven Therapie. Viele der zur Verfügung stehenden Studien betrachten entweder isoliert die rheumatologischen oder parodontalen Parameter. Hinzu kommt die Tatsache, dass oft nur relativ wenige Patienten untersucht wurden. Um die Zusammenhänge beider Erkrankungen zu klären, ergibt sich somit die Notwendigkeit weiterer Studien, die unter Einschluss einer möglichst großen Patientenzahl sowohl die Gesamtheit der parodontalen / mikrobiologischen als auch rheumatologischen Befunde berücksichtigen.

1.5 Zielsetzung und Fragestellung der vorliegenden Studie

Ziel dieser Studie war es, den parodontalen Zustand und das subgingivale Keimspektrum ausgewählter potenziell parodontalpathogener Bakterien bei Patienten mit RA im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zu untersuchen. Darüber hinaus sollte verifiziert werden, ob die parodontale Situation, sowie der detektierte subgingivale Biofilm im Zusammenhang mit rheumatologischen Krankheitsparametern stehen. Dabei war das Bakterium *Porphyromonas gingivalis* im Zusammenhang mit dem Blutparameter aCCP von besonderem Interesse. Hinsichtlich dieser speziellen Fragestellung wurden folgende Arbeitshypothesen aufgestellt:

- Die untersuchten RA-Patienten leiden häufiger und unter schwereren Formen der Parodontitis, als die Teilnehmer der Kontrollgruppe.
- Innerhalb der RA-Gruppe ist ein Zusammenhang der Konzentration von *Porphyromonas gingivalis* im subgingivalen Biofilm mit dem Nachweis von Antikörpern gegen zyklische citrullinierte Proteine (aCCP) im Serum festzustellen.

2 Publikationsmanuskript

Schmickler J, Rupprecht A, Patschan S, Patschan D, Müller GA, Haak R, Mausberg RF, Schmalz G, Kottmann T, Ziebolz D

Cross-sectional evaluation of periodontal status, microbiologic and rheumatoid parameters in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis

Journal of Periodontology 2017; 88(4), S. 368-3790 doi: 10.1902/jop.2016.160355.

ISI Impact factor (2015): 2,844

3 Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med. dent.

Cross-sectional evaluation of periodontal status, microbiological and rheumatoid parameters in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis

eingereicht von: Jan Schmickler

angefertigt am: Universitätsklinikum Leipzig, in der
Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie,

betreut von: PD Dr. med. dent. Dirk Ziebolz, M.Sc.
Univ.-Prof. Dr. med. dent. Rainer Haak, MME

eingereicht: April 2017

Parodontitis und rheumatoide Arthritis (RA) haben eine Vielzahl gemeinsamer pathologischer Merkmale. Bedingt durch die hohe Prävalenz der Parodontitis, ist davon auszugehen, dass beide Erkrankungen häufig gemeinsam auftreten. Zahlreiche Studien, darunter umfangreiche Übersichtsarbeiten, konnten bei RA-Patienten im Vergleich zu gesunden Patienten eine erhöhte Prävalenz parodontaler Erkrankungen nachweisen. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass RA-Patienten vermehrt unter schweren Formen der Parodontitis leiden und eine höhere Anzahl an fehlenden Zähnen aufweisen. Während bei der Parodontitis die Pathogenese inzwischen gut verstanden wird, sind die Ursachen der RA bis heute weiterhin unklar. Nach heutigen Erkenntnissen gelten Zusammenhänge zwischen Parodontitis und RA als nachgewiesen und sehr wahrscheinlich. Dabei scheint eine Wechselbeziehung vorzuliegen: Zum einen leiden RA-Patienten häufiger unter (schweren Formen der) Parodontitis. Zum anderen nimmt das parodontalpathogene

Bakterium *Porphyromonas gingivalis* scheinbar eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der RA ein. Allerdings ist noch unklar, welche pathobiologischen Mechanismen dieser Wechselbeziehung zu Grunde liegen.

Mögliche Zusammenhänge beider Erkrankungen werden zunehmend unter der Berücksichtigung mikrobiologischer Aspekte betrachtet. Besonders vielversprechend ist die Betrachtung des parodontalpathogenen Keims *Porphyromonas gingivalis*. Dieser besitzt die einzigartige Fähigkeit, eine bakterielle Peptidylarginin-Desaminase zu exprimieren, die es ihm erlaubt, Proteine des Wirts zu citrullinieren. Da Antikörper gegen solche citrullinierten Proteine als hoch spezifische Biomarker für das Vorliegen einer RA identifiziert werden konnten, wird angenommen, dass *Porphyromonas gingivalis* eine Schlüsselrolle bei der Assoziation beider Erkrankungen spielen könnte.

Folglich sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Mundgesundheitsituation, insbesondere der parodontale Zustand, von Patienten mit RA erfasst und einer gesunden Kontrollgruppe gegenübergestellt werden. Darüber hinaus sollten rheumatologische Krankheitsparameter erfasst werden, um qualitative Zusammenhänge mit parodontalen und mikrobiologischen Befunden zu detektieren. Insbesondere standen das subgingivale Keimspektrum (u.a. *Porphyromonas gingivalis*) sowie der citrullin-spezifische Blutparameter aCCP im Fokus der Betrachtung.

Zu diesem Zwecke wurden Patienten mit RA und gesunde Probanden zahnärztlich untersucht. Hierbei wurden der zahnärztliche Befund (DMF-T), der Parodontalstatus mit Erfassung der Sondierungstiefe und Blutung auf Sondierung, dem Attachmentverlust sowie die gingivale Entzündung (PBI) erfasst. Zusätzlich erfolgte die Entnahme und mikrobiologische Untersuchung von Proben des subgingivalen Biofilms hinsichtlich elf ausgewählter (potenzieller) parodontalpathogener Bakterien. Aus den Krankenakten der RA-Patienten wurden spezifische Krankheitsparameter dokumentiert, z.B. Krankheitsdauer, Krankheitsaktivität und Rheumamedikation, sowie die Blutparameter Rheumafaktoren (RF) und Antikörper gegen citrullinierte Proteine (aCCP).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe wiesen die Patienten mit RA eine signifikant schlechtere Mundgesundheitsituation hinsichtlich der Anzahl fehlender Zähne und der parodontalen Situation auf: Es wurden erhöhte Sondierungstiefen, erhöhter klinischer Attachmentverlust und vermehrt schwere Formen der Parodontitis

nachgewiesen. Die erste Arbeitshypothese (RA-Patienten leiden häufiger und unter schwereren Formen der Parodontitis, als die Teilnehmer der Kontrollgruppe) konnte somit bestätigt werden. Die Untersuchung des subgingivalen Biofilms hingegen zeigte bei beiden Gruppen ähnliche Prävalenzen der elf untersuchten parodontalpathogenen Bakterien. Innerhalb der RA-Gruppe konnte gezeigt werden, dass der Nachweis von aCCP im Serum tendenziell mit höheren subgingivalen Konzentrationen von *Porphyromonas gingivalis* und *Fusobacterium nucleatum* einherging. Eine statistische Signifikanz hierfür war jedoch nicht festzustellen. Darüber hinaus konnten die Faktoren Alter, PBI und Anwesenheit von *Treponema denticola* als unabhängige Einflussgrößen des parodontalen Zustandes identifiziert werden. Die zweite Arbeitshypothese (Innerhalb der RA-Gruppe ist ein Zusammenhang der Konzentration von *Porphyromonas gingivalis* im subgingivalen Biofilm mit dem Nachweis von Antikörpern gegen zyklische citrullinierte Proteine (aCCP) im Serum festzustellen) konnte nicht abschließend bestätigt werden.

Die vorliegende Studie lässt folgende Schlussfolgerungen zu:

- Die in der Literatur beschriebenen Zusammenhänge zwischen Parodontitis und RA konnten durch die vorliegende Studie bestätigt werden: Die RA-Patienten wiesen im Vergleich zur Kontrolle eine schlechtere Mundgesundheit auf (höhere Anzahl fehlender und zerstörter Zähne, häufiger (schwere Formen der) Parodontitis).
- Die Vermutung, dass *Porphyromonas gingivalis* eine pathobiologische Verbindung zwischen beiden Erkrankungen darstellt, erscheint auf Grund der vorliegenden Ergebnisse weiterhin plausibel, konnte jedoch nicht abschließend nachgewiesen werden.
- Zur Klärung der kausalen Zusammenhänge zwischen Parodontitis und RA bedarf es weiterer Studien.
- Eine Verbesserung des Mundgesundheitszustandes von Patienten mit RA ist zwingend erforderlich. Mit einer meist unkomplizierten Parodontitistherapie kann die Entzündungslast, sowie die bakterielle Belastung u.a. mit *Porphyromonas gingivalis* deutlich reduziert werden, sodass verbesserte Voraussetzungen für eine medikamentöse Rheumatherapie geschaffen werden können. Patienten mit RA sollten daher routinemäßig einem parodontologisch tätigen Zahnarzt vorgestellt werden.

4 Ausblick

Die vorliegende Studie wird als Grundlage weiterer Untersuchungen dienen. Es ist vorgesehen, die gewonnenen Daten erneut statistisch auszuwerten unter Berücksichtigung der unterschiedlichen antirheumatischen Medikationen: Die eingeschlossenen RA-Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der zahnärztlichen Untersuchung bereits in rheumatologischer Behandlung. Ziel der eingesetzten Medikamente ist es, die autoaggressive Immunreaktion zu bremsen, wobei unterschiedliche Angriffspunkte genutzt werden, um das Immunsystem zu beeinflussen. Die Medikation jedes Patienten wurde erfasst; der mögliche Einfluss der verschiedenen eingesetzten Medikamente auf die Untersuchungsparameter wurde jedoch bisher nicht differenziert berücksichtigt. Eine spezifische Analyse des Medikamenteneinflusses auf die untersuchten Parameter wird in Kürze folgen.

Darüber hinaus ist vorgesehen, die eingeschlossenen RA-Patienten im Sinne einer prospektiven Verlaufsstudie nachzuuntersuchen. Eine solche Nachuntersuchung verspricht Erkenntnisse darüber, wie sich die parodontale Situation unter der immunsuppressiven Therapie entwickelt. Gegebenenfalls kann geklärt werden, inwieweit mit der oralen Manifestation von Nebenwirkungen der antirheumatischen Therapie zu rechnen ist. Des Weiteren soll überprüft werden, ob eine parodontale Rehabilitation, bzw. deren Ausbleiben, Einfluss auf das rheumatologische Krankheitsgeschehen nimmt. Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine Reduktion der parodontal bedingten Entzündungs- und Bakterienlast einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf der RA, sowie auf die therapeutische Wirksamkeit der eingesetzten antirheumatischen Medikamente haben kann. Eine prospektive Nachuntersuchung der Patienten soll diese naheliegenden Vermutungen konkretisieren.

Trotz noch vorhandener Unklarheiten, verlangt der aktuelle Wissensstand geradezu danach, Parodontitis und RA als eng verwandte Krankheitsbilder zu erkennen und zu therapieren. RA-Patienten stehen unter einem enormen Leidensdruck. Einerseits wegen der Krankheitssymptome selbst, andererseits wegen der teilweise gravierenden Nebenwirkungen der antirheumatischen Medikamente. Ganz im Gegensatz zur Therapie der RA, ist eine Behandlung der Parodontitis meistens unkompliziert. Daher rechtfertigt alleine die begründete Vermutung, dass RA-Patienten von einer parodontalen Sanierung profitieren können, die Forderung nach

einem interdisziplinären Behandlungskonzept. Neben einer Vielzahl anderer, lassen auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie vermuten, dass eine interdisziplinäre Herangehensweise an beide Erkrankungen weder auf zahnärztlicher noch auf rheumatologischer Seite in der Praxis umgesetzt wird. Ziel sollte daher sein, sowohl auf zahnärztlicher, als auch auf rheumatologischer Seite ein Bewusstsein für die Zusammenhänge beider Erkrankungen zu schaffen und interdisziplinäre Therapiestrategien in die tägliche Praxis zu implementieren. Ein denkbares Behandlungskonzept zeigt Abbildung 3.

In der rheumatologischen Praxis sollte routinemäßig mit geeigneten Hilfsmitteln (z.B. Parodontitis-Checkliste) die parodontale Erkrankungsgeschichte anamnestisch erfragt werden. Insbesondere, wenn der Patient nur unregelmäßig oder nur bei Beschwerden den Zahnarzt aufsucht, kann mittels weniger Fragen ermittelt werden, ob das Vorliegen einer Parodontitis wahrscheinlich ist. Wenn dies der Fall ist, sollte der Patient zum Hauszahnarzt oder zu einem parodontologisch tätigen Zahnarzt überwiesen werden, der nach vollständiger Befundung bei Bedarf eine systematische Parodontitistherapie einleitet. Von großer Bedeutung ist, dass sich der Patient nach einer solchen Therapie zeitlebens einer risikoorientierten Nachsorge unterwirft, um langfristig stabile, entzündungsfreie parodontale Verhältnisse zu gewährleisten. Ergeben sich Zweifel, sollte der Patient erneut aufgeklärt, remotiviert und zum Zahnarzt überwiesen werden.

In der zahnärztlichen Praxis hingegen stellt sich die Herausforderung, einen RA-Patienten zu erkennen. Im Gegensatz zu anderen Fachärzten wird der Zahnarzt von einem Großteil der Patienten zwecks Vorsorgeuntersuchungen aufgesucht. Daher hat der Zahnarzt die Möglichkeit, systemische Erkrankungen, wie die RA frühzeitig zu erkennen; im besten Falle lange Zeit bevor Beschwerden auftreten und der Patient auf Grund dessen den Hausarzt aufsucht. Insofern ist die zahnärztliche Praxis der optimale Ort für systematische Screenings zur Früherkennung systemischer Erkrankungen. Gerade im Falle der RA profitieren die Patienten sehr von einer frühzeitigen Erkennung und Überweisung zum Facharzt. Der frühzeitige Therapiebeginn kann die Progredienz der Erkrankung deutlich verlangsamen und den Patienten somit Lebensqualität, aber auch Erwerbsfähigkeit sichern. Daher sollte im Rahmen der zahnärztlichen Anamnese routinemäßig das Vorliegen einer RA und ggf. rheumatoider Beschwerden erfragt werden. Optimalerweise erfolgt dies mit einem validierten Fragebogen, der sowohl online, als auch in Papierform zur

Verfügung steht (z.B. Rheuma-Check Fragebogen des kooperativen Rheumazentrums Rhein-Ruhr e.V.). Sollte ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer RA festgestellt werden, folgt die Überweisung des Patienten an den Rheumatologen. Zusätzlich kann in einem solchen Falle mit Hilfe eines Chairside-Schnelltests das Vorliegen von Antikörpern gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin überprüft werden (rheumachec[®], Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz). Fällt dieser Befund positiv aus, ist von einer manifesten RA auszugehen und die Vorstellung bei einem Rheumatologen sollte so zeitnah wie möglich erfolgen. Bei bekannten RA-Patienten sollte in der zahnärztlichen Praxis auf eine ständige Aktualisierung der Anamnese geachtet werden. Insbesondere die Medikamentenanamnese ist von Relevanz, da immunmodulierende Medikamente nicht selten Nebenwirkungen zeigen, die sich in der Mundhöhle, z.B. in Form von Schleimhautveränderungen manifestieren. Darüber hinaus sollten RA-Patienten, bei denen eine Parodontitistherapie notwendig war, in der risikoorientierten Nachsorge stets als Hoch-Risiko-Patienten behandelt werden. Damit ist ein engmaschiges Recall zur Stabilisierung der parodontalen Verhältnisse verbunden.

Abschließend bleibt festzustellen, dass der Zahnarzt weitreichende Möglichkeiten hat, eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten: Einerseits durch eine gute zahnärztliche Versorgung einschließlich eines schlüssigen parodontalen Behandlungskonzepts, andererseits durch die Identifikation von Risikopatienten und deren gezielte Überweisung an den entsprechenden Facharzt. Im Rahmen der vorliegenden Studie etablierte sich eine enge Zusammenarbeit zwischen den beteiligten Zahnärzten und Rheumatologen. Dabei wurde deutlich, dass die Vernetzung und Kommunikation zwischen Ärzten der unterschiedlichen Fachrichtungen von größter Bedeutung sind, um Patienten interdisziplinär zu behandeln. Es sollte gerade in der Praxis ein Ziel sein, den kollegialen Kontakt zu benachbarten Ärzten und Fachärzten zu suchen und zu pflegen.

Interdisziplinäre Betreuung von Patienten mit rheumatoider Arthritis und/oder Parodontitis

Hauptdiagnose
rheumatoide Arthritis ± Parodontitis
-RHEUMATOLOGISCHE PRAXIS-

Hauptdiagnose
Parodontitis ± rheumatoide Arthritis
-ZAHNARZTPRAXIS-

PA-Status unbekannt

Anamnese durch den Rheumatologen:

- Blutung (beim Zähneputzen)?
- Rötung oder Schwellung des Zahnfleisches?
- Suppuration?
- Halitosis?
- Zahnlockerung, -wanderung, -verlust?

Überweisung zum Hauszahnarzt / Parodontologen zur Erhebung des vollständigen Parodontalbefundes

RA unbekannt

Anamnese durch den Zahnarzt:

- Gelenkschmerzen oder – schwellung?
- morgendliche Gelenksteifigkeit?
- Knötchen an Ellenbogen oder Knöchel?

Anwendung eines validierten Fragebogens online oder in Papierform:

Rheuma-Check*

keine PA

regelmäßige / jährliche Kontrolle durch Hauszahnarzt / Parodontologen mit Erhebung des PSI (Risikopatient)

PA

systematische PA-Therapie

PA ist bekannt

Sicherstellung der kontinuierlichen Kontrolle des PA-Zustandes. Im Zweifel erneute Überweisung

kein erhöhtes RA-Risiko

bei Beschwerden des Bewegungsapparates Überweisung zum Hausarzt

erhöhtes RA-Risiko

wie bei kein erhöhtes Risiko; zusätzlich rheumachec® Schnelltest**

RA ist bekannt

- ständige Aktualisierung der (Medikamenten-) Anamnese
- Sicherstellung entzündungsfreier PA-Verhältnisse
- Mit oralen Manifestationen von Nebenwirkungen der Rheumamedikamente rechnen, ggf. behandeln und Rücksprache mit Rheumatologen

Risikoorientierte Nachsorge einschließlich kontinuierlicher Kontrolle des PA-Zustandes (UPT/Recall)

Anti-MCV negativ
Überweisung an Rheumatologen

Anti-MCV positiv
Rücksprache mit Rheumatologen und zeitnahe Vorstellung

Abbildung 3: Flussdiagramm – Interdisziplinäres Behandlungskonzept der RA und der Parodontitis
 * Rheuma-Check Fragebogen des Kooperativen Rheumazentrums Rhein-Ruhr e.V.

** rheumachec®, Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz

5 Literatur

1. Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, Minagawa, T, Nakajima M, Ryder M et al. (2014): Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Scientific reports* 4, S. 4828.
DOI: 10.1038/srep04828.
2. Awano S, Ansai T, Takata Y, Soh I, Akifusa S, Hamasaki T et al. (2008): Oral health and mortality risk from pneumonia in the elderly. *Journal of Dental Research* 87 (4), S. 334–339.
3. Bartold, PM, Marshall RI, Haynes DR (2005): Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *Journal of Periodontology* 76, S. 2066–2074.
DOI: 10.1902/jop.2005.76.11-S.2066.
4. Bender P, Bürgin WP, Sculean A, Eick S (2016): Serum antibody levels against *Porphyromonas gingivalis* in patients with and without rheumatoid arthritis - a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*.
DOI: 10.1007/s00784-016-1938-5.
5. Brown LJ, Löe H (1993): Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontology 2000* 2, S. 57-71
6. Burmester GR, Daser A, Kamradt T, Krause A, Mitchison NA, Sieper J, Wolf N (1995): Immunology of reactive arthritides. *Annual review of immunology* 13, S. 229–250. DOI: 10.1146/annurev.iy.13.040195.001305.
7. Chapple IL, Genco R (2013): Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases *Journal of clinical periodontology* 40, Suppl. 14, S. 106-112
8. Chiu B (1999): Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *American heart journal* 138, S. S534-536.
9. Choy EH, Panayi GS (2001): Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New England journal of medicine* 344 (12), S. 907–916.
DOI: 10.1056/NEJM200103223441207.
10. Culshaw S, McInnes IB, Liew FY (2011): What can the periodontal community learn from the pathophysiology of rheumatoid arthritis? *Journal of clinical periodontology* 38, Suppl. 11, S.106–113.

11. da Silva AP, Bissada NF (2015): Arthritis and Periodontitis: an association debated for over two centuries. *Current rheumatology reviews*. [published online ahead of print Oct 26, 2015].
12. Ebringer A, Wilson C (2000): HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *Journal of medical microbiology* 49 (4), S. 305–311. DOI: 10.1099/0022-1317-49-4-305.
13. Feldmann M (2001): Pathogenesis of arthritis: recent research progress. *Nature Immunology* 2 (9), S. 771–773. DOI: 10.1038/ni0901-771.
14. Gabriel SE (2001): The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 27 (2), S. 269–281. DOI: 10.1016/S0889-857X(05)70201-5.
15. Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M, Dalbon P, Sebbag M, Vincent C et al. (1999): The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues. *Journal of Immunology* 162 (1), S. 585–594.
16. Goulas T, Mizgalska D, Garcia-Ferrer I, Kantyka T, Guevara T, Szmigielski B et al. (2015): Structure and mechanism of a bacterial host-protein citrullinating virulence factor, *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase. *Scientific reports* 5, S. 11969. DOI: 10.1038/srep11969.
17. Guillemain F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E et al. (2005): Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Annals of the rheumatic diseases* 64 (10), S. 1427–1430. DOI: 10.1136/ard.2004.029199.
18. Hajishengallis G (2014): Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature reviews. Immunology* 15 (1), S. 30–44. DOI: 10.1038/nri3785.
19. Hashimoto M, Yamazaki T, Hamaguchi M, Morimoto, T, Yamori M, Asai K et al. (2015): Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in preclinical stage of arthritis patients. *PloS one* 10 (4), S. e0122121. DOI: 10.1371/journal.pone.0122121.
20. Hassell TM (1993): Tissues and cells of the periodontium. *Periodontology 2000* 3 (1), S. 9–38. DOI: 10.1111/j.1600-0757.1993.tb00230.x.
21. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K (2009): Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis and rheumatism* 60 (3), S. 661–668. DOI: 10.1002/art.24328.

22. Hirschfeld J, Kawai T (2015): Oral Inflammation and Bacteremia: Implications for Chronic and Acute Systemic Diseases Involving Major Organs. *Cardiovascular & hematological disorders drug targets* 15 (1), S. 70-84.
23. Horliana AC, Chambrone L, Foz AM, Artese HP, de Sousa Rabelo M, Pannuti CM, Romito GA (2014): Dissemination of periodontal pathogens in the bloodstream after periodontal procedures: a systematic review. *PloS one* 9 (5), S. e98271. DOI: 10.1371/journal.pone.0098271.
24. Jordan RA, Bodechtel C, Hertrampf K, Hoffmann T, Kocher T, Nitschke I, Schiffner U, Stark H, Zimmer S, Micheelis W (2016): Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V), Institut der deutschen Zahnärzte, Deutscher Zahnärzterverlag Köln
25. Jshipura KJ, Wand HC, Merchant AT, Rimm EB (2004): Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. *Journal of Dental Research* 83 (2), S. 151–155.
26. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM (2014): Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 44:113–122.
27. Kaur S, White S, Bartold PM (2013): Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *Journal of dental research* 5, S. 399-408.
28. Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN (2010): "Gum bug, leave my heart alone!"--epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *Journal of dental research* 89 (9), S. 879-902
29. Kobayashi T, Okada M, Ito S, Kobayashi D, Ishida K, Kojima A, Narita I, Murasawa A, Yoshier H (2014): Assessment of interleukin-6 receptor inhibition therapy on periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *Journal of periodontology* 85, S. 57–67.
30. Kumar PS (2016): From focal sepsis to periodontal medicine: A century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *The Journal of physiology*. DOI: 10.1113/JP272427.
31. Laugisch O, Wong A, Sroka A, Kantyka T, Koziel J, Neuhaus K et al. (2016): Citrullination in the periodontium-a possible link between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clinical oral investigations* 20 (4), S. 675–683. DOI: 10.1007/s00784-015-1556-7.

32. Lee JY, Choi IA, Kim JH, Kim KH, Lee EY, Lee EB et al. (2015): Association between anti-*Porphyromonas gingivalis* or anti- α -enolase antibody and severity of periodontitis or rheumatoid arthritis (RA) disease activity in RA. *BMC musculoskeletal disorders* 16, S. 190. DOI: 10.1186/s12891-015-0647-6.
33. Lindhe J, Okamoto H, Yoneyama T, Haffajee A, Socransky SS (1989): Longitudinal changes in periodontal disease in untreated subjects. *Journal of clinical periodontology* 16 (10), S. 662–670.
34. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T (2005): Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 64 (2), S. 196–201. DOI: 10.1136/ard.2003.019992.
35. Luime JJ, Colin EM, Hazes JM, Lubberts E (2010): Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review. *Annals of the rheumatic diseases* 69 (2), S. 337–344. DOI: 10.1136/ard.2008.103283.
36. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ (2010): Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nature reviews. Rheumatology* 6 (12), S. 727–730. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.139.
37. MacGregor A, Ollier W, Thomson W, Jawaheer D, Silman A (1995): HLA-DRB1*0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset, and disease severity. *The journal of rheumatology* 22 (6), S. 1032-1036
38. Marsh PD, Devine DA (2011): How is the development of dental biofilms influenced by the host? *Journal of clinical periodontology*, 38 (Suppl. 11): 28–35 doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01673.x
39. Marsh PD, Martin M (2009): *Oral microbiology*. 5. Aufl. Edinburgh, New York: Elsevier.
40. Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patiño-Marin N, Rizo-Rodríguez JC, Little JW, Loyola-Rodríguez JP (2009): Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *Journal of clinical periodontology* 36 (12), S. 1004–1010. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2009.01496.x.
41. McGraw WT, Potempa J, Farley D, Travis J (1999): Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas*

- gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infection and immunity* 67 (7), S. 3248–3256.
42. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannell AC et al. (2009): Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *International Immunopharmacology* 9 (1), S. 38–42. DOI: 10.1016/j.intimp.2008.09.008.
43. Moen K, Brun JG, Valen M, Skartveit L, Eribe EK, Olsen I, Jonsson R (2006): Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clinical and experimental rheumatology* 24 (6), S. 656–663.
44. Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A (2008): Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *Journal of clinical periodontology* 35 (8), S. 668–673. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2008.01249.x.
45. Nesse W, Dijkstra PU, Abbas F, Spijkervet FK, Stijger A, Tromp JA et al. (2010): Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study. *Journal of Periodontology* 81 (11), S. 1622–1628. DOI: 10.1902/jop.2010.100058.
46. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S et al. (2007): Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine* 146 (11), S. 797–808.
47. Ogrendik M, Kokino S, Ozdemir F, Bird PS, Hamlet S (2005): Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *Medscape general medicine* 7 (2), S. 2.
48. de Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T (2009): Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nature reviews. Rheumatology* 5 (4), S. 218–224. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.28.
49. Page RC, Kornman KS (1997): The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000* 14, S. 9–11.
50. Paju S, Scannapieco FA (2007): Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral diseases* 13 (6), S. 508–512. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2007.01410a.x.

51. Parish LC (1963): An historical approach to the nomenclature of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 6, S. 138-158
52. Persson GR (2012): Rheumatoid arthritis and periodontitis – inflammatory and infectious connections. Review of the literature *Journal of oral microbiology* 4, 11829 - DOI: 10.3402/jom.v4i0.11829
53. Peter KP, Mute BR, Doiphode SS, Bardapurkar SJ, Borkar MS, Raje DV (2013): Association between periodontal disease and chronic obstructive pulmonary disease: a reality or just a dogma? *Journal of Periodontology* 84 (12), S. 1717–1723. DOI: 10.1902/jop.2013.120347.
54. Petersen PE (2003): The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century – the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 31, S. 3–24. DOI: 10.1046/j.2003.com122.x.
55. Pischon N, Röhner E, Hocke A, N'Guessan P, Müller HC, Matziolis G et al. (2009): Effects of *Porphyromonas gingivalis* on cell cycle progression and apoptosis of primary human chondrocytes. *Annals of the rheumatic diseases* 68 (12), S. 1902–1907. DOI: 10.1136/ard.2008.102392.
56. Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, Landau H, Brinkmann PG, Schlattmann P, Zernicke J, Buttgerit F, Detert J (2008): Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 79 (6), S.979-986. DOI: 10.1902/jop.2008.070501
57. Reichert S, Haffner M, Keyßer G, Schäfer C, Stein JM, Schaller HG et al. (2013): Detection of oral bacterial DNA in synovial fluid. *Journal of clinical periodontology* 40 (6), S. 591–598. DOI: 10.1111/jcpe.12102.
58. Reichert S, Schlumberger W, Dähnrich C, Hornig N, Altermann W, Schaller HG, Schulz S (2015): Association of levels of antibodies against citrullinated cyclic peptides and citrullinated α -enolase in chronic and aggressive periodontitis as a risk factor of Rheumatoid arthritis: a case control study. *Journal of translational medicine* 13, S. 283. DOI: 10.1186/s12967-015-0625-7.
59. Röhner E, Detert J, Kolar P, Hocke A, N'Guessan P, Matziolis G et al. (2010): Induced apoptosis of chondrocytes by *Porphyromonas gingivalis* as a possible pathway for cartilage loss in rheumatoid arthritis. *Calcified tissue international* 87 (4), S. 333–340. DOI: 10.1007/s00223-010-9389-5.

60. Rosenstein ED; Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G (2004): Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 28 (6), S. 311–318. DOI: 10.1007/s10753-004-6641-z.
61. Scannapieco FA (1998): Position paper of The American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *Journal of Periodontology* 69 (7), S. 841–850.
62. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ (1998): Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *The Journal of clinical investigation* 101 (1), S. 273–281. DOI: 10.1172/JCI11316.
63. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ (2000): The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis and rheumatism* 43 (1), S. 155–163. DOI: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<155::AID-ANR20>3.0.CO;2-3.
64. Shimada A, Kobayashi T, Ito S, Okada M, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H (2016): Expression of anti-*Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidylarginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Journal of periodontal research* 51 (1), S. 103–111. DOI: 10.1111/jre.12288.
65. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Bagan L, Bagan JV (2016): Effect of nonsurgical periodontal treatment in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A systematic review. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*:e349–e354. doi: 10.4317/medoral.20974
66. Smolen JS, Steiner G (2003): Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2 (6), S. 473–488. DOI: 10.1038/nrd1109.
67. Socransky SS, Haffajee AD (1992): The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *Journal of Periodontology* 63 (4 Suppl), S. 322–331.
68. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL (1998): Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology* 25 (2), S. 134–144.

69. Stransky G, Vernon J, Aicher WK, Moreland LW, Gay RE, Gay S (1993): Virus-like particles in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology* 32 (12), S. 1044–1048.
70. Symmons DP (2002): Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 16 (5), S. 707–722. DOI: 10.1053/berh.2002.0257.
71. Tonetti MS, van Dyke TE (2013): Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of clinical periodontology* 40 Suppl. 14, S. 24-29.
72. van Velzen TS, Abraham-Inpijn L, Moorer WR (1984): Plaque and systemic disease: a reappraisal of the focal infection concept. *Journal of clinical periodontology* 11 (4), S. 209–220.
73. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K et al. (2010): Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 62 (9), S. 2662–2672. DOI: 10.1002/art.27552.
74. Weissmann G (2004): Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Journal of clinical rheumatology* 10 (3 Suppl), S. 26–31.
DOI: 10.1097/01.rhu.0000130687.75646.44.
75. Weyand CM (2000): New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 39 Suppl 1, S. 3–8.
76. Wolff B, Berger T, Frese C, Max R, Blank N, Lorenz HM, Wolff D (2014): Oral status in patients with early rheumatoid arthritis: a prospective, case-control study. *Rheumatology (Oxford, England)* 53 (3), S. 526–531. DOI: 10.1093/rheumatology/ket362.
77. Ziebolz D, Pabel SO, Lange K, Krohn-Grimberghe B, Hornecker E; Mausberg RF (2011): Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Periodontology* 82 (10), S. 1424–1432. DOI: 10.1902/jop.2011.100481.

6 Wissenschaftliche Präsentationen

Schmickler J, Rupprecht A, Patschan S, Müller GA, Haak R, Mausberg RF, Ziebolz D

Periodontal situation in patients with rheumatoid arthritis in dependence of immunosuppressive therapy – a clinical monocentric cohort study

EuroPerio 8, 03. - 06.06.2015, London, UK

Patschan S, Schmickler J, Rupprecht A, Patschan D, Müller GA, Ziebolz D

Parodontalstatus bei Patienten mit rheumatoider Arthritis in Abhängigkeit der immunsuppressiven Therapie, Erkrankungsdauer und -aktivität – Ergebnisse einer klinischen monozentrischen Kohorten-Studie

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, der Deutschen Gesellschaft für orthopädische Rheumatologie und der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, 02. – 05.09. 2015, Bremen

7 Darstellung des eigenen Beitrags

Erklärung über den wissenschaftlichen Beitrag des Promovenden zur Publikation

Name, Vorname: Schmickler, Jan

Institut: Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie

Angestrebter Doktorgrad: Dr. med. dent.

Thema der Dissertation: Cross-sectional evaluation of periodontal status, microbiological and rheumatoid parameters in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis

Hiermit erkläre ich, dass ich bei der Erstellung und Veröffentlichung der Publikation:

Schmickler J, Rupprecht A, Patschan S, Patschan D, Müller GA, Haak R, Mausberg RF, Schmalz G, Kottmann T, Ziebolz D

Cross-sectional evaluation of periodontal status, microbiologic and rheumatoid parameters in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis

Journal of Periodontology 2017; 88(4), S. 368-3790 doi: 10.1902/jop.2016.160355.

folgenden wissenschaftlichen Beitrag geleistet habe:

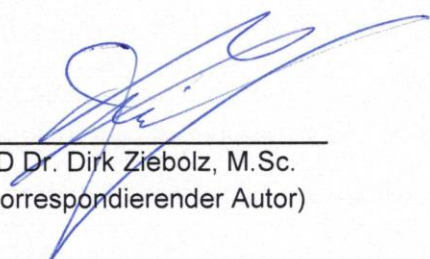
- Administrative Vorbereitung und Organisation der klinischen Studie
- Ausarbeitung des Studienprotokolls zur Beurteilung des Forschungsvorhabens durch die Ethik-Kommission
- Zahnärztliche Untersuchung der Studienteilnehmer
- Datenerfassung und Aufbereitung für die statistische Auswertung
- Erstellung des Manuskripts

Ort, Datum

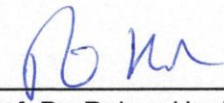
Jan Schmickler

Hiermit bestätige ich als Mitautor o.g. Publikation die von Herrn Jan Schmickler abgegebene Erklärung:

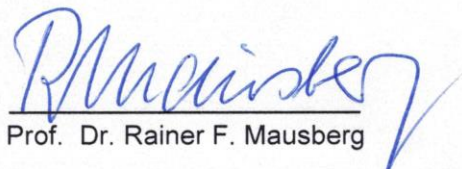
Nürnberg, 23.11.2016
Ort, Datum


PD Dr. Dirk Ziebolz, M.Sc.
(korrespondierender Autor)

Leipzig, 23.11.16
Ort, Datum


Prof. Dr. Rainer Haak

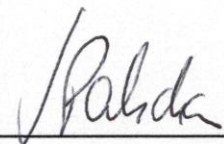
Göttingen, 18.12.2016
Ort, Datum


Prof. Dr. Rainer F. Mausberg

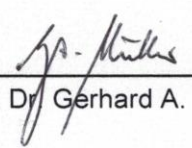
Leipzig, 23.11.16
Ort, Datum


Gerhard Schmalz

Göttingen 12.12.16
Ort, Datum


PD Dr. Susan Patschan

Göttingen, 13/12/2016
Ort, Datum


Prof. Dr. Gerhard A. Müller

8 Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Ort, Datum

Jan Schmickler

9 Lebenslauf

Jan Schmickler

Persönliche Daten

Geboren: 18.06.1985 in Bad Neuenahr-Ahrweiler
Staatsangehörigkeit: deutsch
Adresse: Neuenhöfer Allee 163, 50935 Köln

Ausbildung und Studium

1995 – 2004 Aloisiuskolleg Bonn - Bad Godesberg
Abschluss mit der allgemeinen Hochschulreife

2004 – 2007 Berufsausbildung zum Bankkaufmann bei der
Kreissparkasse Köln

2007 – 2012 Studium der Zahnmedizin an der Georg-August-
Universität Göttingen

07/2012 Approbation zum Zahnarzt

2012 – 2014 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Poliklinik für
Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie
an der Universitätsmedizin Göttingen

seit 09/2014 externer wissenschaftlicher Mitarbeiter der Arbeitsgruppe
PD Dr. Ziebolz in der Poliklinik für Zahnerhaltung und
Parodontologie des Universitätsklinikums Leipzig

11/2014 – 09/2015 Weiterbildung zum Fachzahnarzt für Kieferorthopädie in
der kieferorthopädischen Fachpraxis Dr. Meiritz in
Schlächtern

seit 10/2015 Weiterbildung zum Fachzahnarzt für Kieferorthopädie in
der Zahnklinik am Hansaring, Dr. Sistani in Köln

10 Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Dirk Ziebolz. Einerseits natürlich für die Möglichkeit, unter seiner hervorragenden Betreuung promovieren und die vorliegende Arbeit erstellen zu dürfen. Andererseits aber auch für die enge und vertrauensvolle Zusammenarbeit der letzten Jahre, die weit über die Dissertationsarbeit hinausgeht. Ich bedanke mich für die gemeinsame Zeit in Göttingen und das konsequente Heranführen an wissenschaftliches Arbeiten. Ich verbinde diesen Dank mit der Hoffnung auf noch viele weitere gemeinsame Projekte.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Rainer Mausberg für ein stets offenes Ohr und viele wertvolle Ratschläge.

Selbstverständlich danke ich den Mitautoren des zu dieser Arbeit gehörenden Manuskripts, durch deren Mitarbeit die Veröffentlichung erst möglich wurde. Hervorzuheben sind Frau Annegret Rupprecht, die mit mir die vielen Patienten zahnärztlich untersucht hat, Frau Dr. Tanja Kottmann, die mit außergewöhnlichem Engagement die statistische Auswertung der erhobenen Daten durchgeführt hat und Frau Dr. Susann Patschan für die unkomplizierte und angenehme Kooperation.

Für die jederzeit bedingungslose Unterstützung danke ich meinen Eltern.

Abschließend danke ich Laura für ihr Verständnis, ihren Humor und ihre liebevolle Art, mir jederzeit beizustehen und mich zu unterstützen.