

Aus der Poliklinik für Parodontologie und Zahnerhaltung
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einfluss der rheumatoiden Arthritis auf die Entwicklung apikaler Knochenläsionen
nach suffizient erfolgter endodontischer Behandlung

Inauguraldissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Julia Cristin Wilk
aus Mainz

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 09. März 2023

Meiner Familie und meinen Freunden sowie ... und ...

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	8
Diagrammverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	10
1 Einleitung.....	12
2 Literaturdiskussion.....	14
2.1. Rheumatoide Arthritis.....	14
2.1.1 (Knorpel-) und Knochendestruktion.....	15
2.1.2 Beteiligung anderer Organe.....	16
2.1.3 Beteiligung der Mundhöhle.....	17
2.2 Apikale Parodontitis.....	20
2.2.1 Zusammenhang zwischen der Rheumatoiden Arthritis und Apikalen Parodontitis.....	22
3 Zielsetzung.....	25
4 Material und Methoden.....	27
4.1 Material.....	27
4.1.1 Auswahlkriterien und Vorbereitung des Patientenkollektivs.....	27
4.2 Methoden.....	31
4.2.1 Vermessen der apikalen Läsionen.....	31
5 Ergebnisse.....	35
5.1 Deskriptiver Teil.....	35
5.1.1 Altersverteilung.....	35
5.1.2 Geschlechterverteilung.....	38
5.1.3 Verteilung der Zahngruppen.....	38
5.1.4 Verteilung der Zähne.....	41
5.1.5 Einzelheiten zum behandelten Zahn.....	43

5.2 Analytische Ausarbeitung	52
5.2.1 Darstellung der metrischen und skalierten Messwerte.....	52
5.2.2 Hat die RA einen Einfluss auf die Größe der apikalen Knochenläsionen? Sowohl vor als auch nach endodontischer Behandlung?.....	55
5.2.3 Inwieweit haben sich die Werte im Verlauf verändert?	58
5.2.4 Hat die RA einen Einfluss auf die Entwicklung einer AP nach suffizient erfolgter endodontischer Behandlung?	62
6 Diskussion der Ergebnisse	64
6.1 Wichtigste Eckdaten dieser Studie	64
6.2 Studien mit ähnlicher Fragestellung.....	65
6.3 Mutmaßliche Einflussfaktoren.....	66
7 Schlussfolgerung	73
8 Zusammenfassung	74
8 Literaturverzeichnis	76
9 Danksagung	87
10 Curriculum Vitae	88

Abkürzungsverzeichnis

RA	Rheumatoide Arthritis
PA	Parodontitis
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
AP	Apikale Parodontitis
PGE-2	Prostaglandin E2
IL-8	Interleukin-8
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
WKB	Wurzelkanalbehandlung
Wf	Wurzelfüllung
HLA	Humanes Leukozytenantigensystem
MHC	engl. major histocompatibility complex
PAD	Peptidylarginin Deiminase
ACPA	engl. anti-citrullinated protein antibody
RF	Rheumafaktor
NK	Natürliche Killerzellen
Th	T-Helferzellen
Treg	regulatorische T-Zellen
M-CSF	engl. macrophage colony-stimulating factor
RANKL	engl. receptor activator of NF-κB ligand
NF-κB-Liganden	engl. nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
EAM	Extraartikuläre Manifestationen
IFN	Interferon
NETs	engl. neutrophil extracellular traps
EULAR	engl. European League Against Rheumatism
FRS	Framingham Risk Score
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
RA-ILD	engl. rheumatoid arthritis-interstitial lung disease
NSIP	engl. nonspecific interstitial pneumonia

UIP	engl. usual interstitial pneumonia
P. gingivalis	Porphyromonas gingivalis
LPS	Lipopolysaccharide
LTS	Lipoteichonsäure
PAI	Periapikaler Index
CBCT	engl. Cone Beam Computed Tomography
DMARDs	engl. Disease-modifying anti-rheumatic drugs
NSAIDs	engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vorgehen bei der Auswahl der Patienten der RA-Gruppe.....	29
Abbildung 2: Schematische Darstellung einer Einzelzahnaufnahme inkl. Vermessung der Läsion	32
Abbildung 3: übersetzt aus „Ein neuer periapikaler Index basierend auf der Digitalen Volumentomographie“ (A New Periapical Index Based on Cone Beam Computed Tomography; Estrela, Bueno, Azevedo, Azevedo & Pécora, 2008).....	33

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Altersverteilung im Gruppenvergleich	37
Diagramm 2: Verteilung der Zahngruppen bei den RA-Patienten	39
Diagramm 3: Verteilung der Zahngruppen bei den RA- und Patienten ohne systemische Erkrankungen	40
Diagramm 4: Verteilung der Zähne bei den RA-Patienten	41
Diagramm 5: Verteilung der Zähne bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen	43
Diagramm 6: Recall-Intervall bei den RA-Patienten	44
Diagramm 7: Recall-Intervall bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen ...	45
Diagramm 8: Verteilung Versorgungen vor WKB bei den RA-Patienten	48
Diagramm 9: Verteilung Versorgungen nach WKB bei Patienten ohne systemische Erkrankungen	49
Diagramm 10: Verteilung Versorgungen vor WKB bei RA-Patienten.....	49
Diagramm 11: Verteilung Versorgungen nach WKB bei Patienten ohne systemische Erkrankungen	50

Diagramm 12: Mittelwerte der absoluten Werte Baseline & Follow-Up Länge im Gruppenvergleich	59
Diagramm 13: Mittelwerte der absoluten Werte Baseline & Follow-Up Breite im Gruppenvergleich	60
Diagramm 14: Mittelwerte der PAI Werte Baseline & Follow-Up Länge im Gruppenvergleich	61
Diagramm 15: Mittelwerte der PAI Werte Baseline & Follow-Up Breite im Gruppenvergleich	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigenes Scoring-System als Periapikalen Index (PAI) angelehnt an Estrela et al.	34
Tabelle 2: Altersverteilung inkl. Mittelwert bei den RA-Patienten	35
Tabelle 3: Altersverteilung in Häufigkeiten und Prozenten bei den RA-Patienten.....	35
Tabelle 4: Altersverteilung inkl. Mittelwert bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen	36
Tabelle 5: Altersverteilung in Häufigkeiten und Prozenten bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen	36
Tabelle 6: Geschlechterverteilung inkl. Mittelwert bei den RA-Patienten	38
Tabelle 7: Geschlechterverteilung inkl. Mittelwert bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen	38
Tabelle 8: Verteilung der Zahngruppen in Häufigkeiten & Prozenten bei den RA-Patienten	39
Tabelle 9: Verteilung der Zahngruppen in Häufigkeiten und Prozenten bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen	40
Tabelle 10: Verteilung der Zähne in Häufigkeiten und Prozenten bei den RA-Patienten	41
Tabelle 11: Verteilung der Zähne in Häufigkeiten und Prozenten bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen	42
Tabelle 12: Verteilung Apikale Läsionen in Häufigkeiten und Prozenten bei den Patienten mit RA und ohne systemische Erkrankungen	43
Tabelle 13: Recall-Intervall bei den RA-Patienten.....	44
Tabelle 14: Recall-Intervall bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen.....	45
Tabelle 15: Verteilung Revisionen in Häufigkeiten und Prozenten bei den Patienten mit RA und ohne systemische Erkrankungen.....	46
Tabelle 16: Verteilung Abszesse in Häufigkeiten und Prozenten bei den Patienten mit RA und ohne systemische Erkrankungen	46

Tabelle 17: Verteilung Karies in Häufigkeiten und Prozenten bei den RA-Patienten	47
Tabelle 18: Verteilung Karies in Häufigkeiten und Prozenten bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen	47
Tabelle 19: Verteilung Versorgungungen vor WKB bei RA-Patienten.....	48
Tabelle 20: Verteilung Versorgungungen nach WKB bei Patienten ohne systemische Erkrankungen	49
Tabelle 21: Verteilung Versorgungungen vor WKB bei RA-Patienten.....	49
Tabelle 22: Verteilung Versorgungungen nach WKB bei Patienten ohne systemische Erkrankungen	50
Tabelle 23: Verteilung Lokalisation der Läsion bei RA-Patienten.....	50
Tabelle 24: Verteilung Lokalisation der Läsion bei Patienten ohne systemische Erkrankungen	51
Tabelle 25: Metrische Messwerte der RA-Patienten	53
Tabelle 26: Metrische Messwerte der Patienten ohne systemische Erkrankungen ..	53
Tabelle 27: PAI-Werte der RA-Patienten.....	55
Tabelle 28: PAI-Werte der Patienten ohne systemische Erkrankungen.....	55
Tabelle 29: Exakte Sig. >0,05 Metrische Werte Baseline.....	56
Tabelle 30: Exakte Sig. >0,05 PAI Baseline	56
Tabelle 31: Exakte Sig. >0,05 Metrische Werte Follow-Up	57
Tabelle 32: Exakte Sig. >0,05 PAI Follow-up	57
Tabelle 33: Mittelwert Metrische Werte des „Change Scores“ der RA-Patienten	58
Tabelle 34: Mittelwert Metrische Werte des „Change Scores“ der Patienten ohne systemische Erkrankungen	59
Tabelle 35: Mittelwert PAI Werte des „Change Scores“ der RA-Patienten	60
Tabelle 36: Mittelwert Metrische Werte des „Change Scores“ der Patienten ohne systemische Erkrankungen	61
Tabelle 37: Exakte Sig. >0,05 Metrische Werte „Change Score“	63
Tabelle 38: Exakte Sig. >0,05 PAI Werte „Change Score“	63

1 Einleitung

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine Autoimmunerkrankung, die 1% der Bevölkerung betrifft und neben geschwollenen Gelenken, Schmerzen und Steifigkeit außerdem mit vielen weiteren Manifestationen im ganzen Körper einhergeht (Bergot, et al. 2019; Smolen et. al. 2016). Dazu gehören u.a. Manifestationen in der Mundhöhle und hier vor allem die der Parodontitis (PA) (Joseph et al. 2013). Nicht unüblich für RA-Patienten ist ein auf den generalisierten Entzündungsprozessen basierender systemischer Knochenverlust. Ist ein Patient an einer RA erkrankt, so lassen sich erhöhte Werte der Zytokine Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha), Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6) feststellen. Es werden vermehrt Osteoklasten gebildet, was wiederum zu Knochenabbau auch im Bereich des Alveolarknochens führt (Walsh et al. 2005) .

Obwohl es sich bei der PA um eine parodontale und bei der apikalen Parodontitis (AP) um eine endodontische Erkrankung handelt, gibt es nicht nur Parallelen, was den embryologischen Ursprung der betroffenen Gewebe, sondern ebenso, was die Pathogenese betrifft (Jalali et al. 2017, Rupf et al. 2000; Vidal et al. 2016). So basieren sie auf ähnlichen mikrobiologischen Merkmalen wie einer komplexen Mikroflora aus überwiegend anaeroben Bakterien und sorgen für ähnliche Entzündungsreaktionen (Silva et al. 2007). Es können auch hier bei beiden Erkrankungen erhöhte Spiegel des entzündungsfördernden Zytokins IL-6 und ferner TNF-alpha, IL-1 beta, Prostaglandin E2 (PGE-2), Interleukin-8 (IL-8) , Immunglobulin A (IgA) und Immunglobulin G (IgG) festgestellt werden (Gomes et al. 2013, Matsushima et al. 1998), die Anzahl an Osteoklasten steigt an und die Knochenresorption wird angetrieben (Abdolsamadi et al. 2008).

Es stellte sich nun, wenn es einen bewiesenen Zusammenhang zwischen der RA und der PA gibt, die Frage, ob ebenso eine Korrelation zwischen der RA und einer AP existiert. Mit der Expression der besagten Zytokine im Rahmen der RA könnten also auch eine erhöhte Knochenresorption und vermehrte Entzündungsprozesse in Verbindung mit einer AP angenommen werden (Azuma et al. 2014, Karataş et al. 2020; Márton und Kiss 2014, Yang et al. 2018).

Aufgrund der zur Verfügung stehenden geringen Datenmenge, lässt sich keine klare Aussage bezüglich einer möglichen signifikanten Korrelation zwischen der RA und einer AP treffen. In der Studie von Karataş et. al. (2020) wurde das Vorhandensein einer AP bei RA- und Patienten ohne systemische Erkrankungen verglichen und es

stellte sich heraus, dass die Erkrankung der RA signifikant häufiger zur Ausbildung einer AP führte.

In der Studie von Jalali et al. (2017) wurde zum einen genauso wie bei Karataş et. al. das Vorhandensein einer AP bei RA-Patienten den Patienten ohne systemische Erkrankungen gegenüber gestellt und zum anderen das Ausheilen einer AP im Zusammenhang mit der RA erforscht, indem man beleuchtete, ob die AP bei RA-Patienten überdurchschnittlich zur Durchführung einer Wurzelkanalbehandlung (WKB) führte. Das Ergebnis beider Fragestellungen war, dass kein signifikanter Unterschied vermerkt werden konnte.

In der Studie von Karataş et al. auf der einen und der Studie von Jalali et. al auf der anderen Seite wurden somit konträre Aussagen getroffen. Diese Überlegung ebnete letztendlich die Überleitung zu der eigentlichen Fragestellung dieser Studie.

Bei der Annahme, dass es eine Korrelation zwischen der RA und einer AP gibt, stellte sich die Frage, inwieweit dieser Einfluss konkret aussehen könnte. Also ganz speziell, ob sich eine Aussage treffen lässt, inwiefern die Erkrankung der RA inklusive der damit einhergehenden erhöhten Zytokinspiegel und dem vermehrten Knochenabbau auch in Strukturen des Parodonts, den Ausheilungsprozess der AP beeinflussen könnte. Eine AP wird in der Regel durch die Durchführung einer endodontischen Behandlung, also durch eine Wurzelkanalbehandlung mit anschließender Wurzelfüllung (WF) behandelt. Ziel dabei ist es, den Wurzelkanal weitestgehend von Bakterien zu befreien und den Kanal so zu versiegeln, dass es im Nachhinein nicht erneut zur Besiedlung durch Bakterien kommt (Vera et al. 2012, Wolf et al. 2021). Wenn die Behandlung lege artis durchgeführt wird, kommt es zur Regeneration des umliegenden Knochens, die sich durch eine Verringerung der Strahlendurchlässigkeit auf Nachsorge-Röntgenaufnahmen (Follow ups) auszeichnet (Nair 2006, Sundqvist et al. 1998). Die erfolgte endodontische Behandlung war in dieser Studie also Voraussetzung für die Beurteilung des darauffolgenden Ausheilungsprozesses.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, herauszufinden, ob sich das Vorliegen einer RA auf das Ausheilen einer AP nach bereits erfolgter endodontischer Behandlung auswirkt.

2 Literaturdiskussion

2.1. Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung der Gelenke. Neben den typischen geschwollenen und steifen Gelenken kommt es ebenso zu Manifestationen in der Lunge, dem Herzen, Gefäßen und in der Mundhöhle in Form des sekundären Sjögren Syndroms oder der PA (Burmester und Pope 2017 Dissick et al. 2010, Mavragani und Moutsopoulos 2019 Sokka et al. 2009). Die Inzidenz liegt bei 0,5-1% und Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer (Smolen et al. 2016).

Die RA ist eine Autoimmunerkrankung, deren genaue Ursache bislang nicht geklärt ist. Die bisherigen Erkenntnisse und Zusammenhänge werden im Folgenden beschrieben.

Grundsätzlich gilt das Zusammenspiel aus äußeren Einflüssen und genetischen Faktoren als Voraussetzung für die RA. Wichtige Umweltfaktoren sind beispielsweise Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum, das Mikrobiom, Diabetes mellitus oder Parodontitis. Die genetische Disposition wird mit dem HLA-(MHC-)-System (Humanes Leukozytenantigenensystem (Haupthistokompatibilitätskomplex)), genauer dem HLA-DRB1-System assoziiert. In 70% der Fälle ist dieses Merkmal positiv (Klareskog et al. 2011, McInnes und Schett 2011).

Man geht davon aus, dass die Wechselwirkung dieser beiden Mediatoren zur in sekundär lymphatischen Organen oder im Knochenmark lokalisierten sogenannten Citrullinierung führt. Dabei tauscht das Enzym Peptidylarginin Deiminase (PAD) den Arginin-Aminosäurerest eines Peptids gegen einen Citrullinrest ein, wodurch sich die Ladung des Peptids verändert. Folglich werden körpereigene Peptide als fremd erkannt und Antikörper gebildet (ACPA = anti-citrullinated protein antibody). Zu den citrullinierten Peptiden gehören beispielsweise alpha-Enolase, Fibrinogen, Fibronectin, Kollagen oder Vimentin. Der Schritt zwischen dem Verlust der Toleranz gegenüber diesen zur Synovitis, ist unklar. Denkbar wären neurologische, biomechanische, mikrovaskuläre oder Mikrotrauma-bedingte Einflussfaktoren (De Rycke et al. 2004, Mahdi et al. 2009, McInnes und Schett 2011, van der Woude et al. 2010).

In vielen Fällen lässt sich bereits Jahre vor ersten klinischen Anzeichen eine Seropositivität für den Rheumafaktor (RF) und/oder Antikörper gegen ACPA nachweisen (Barra et al. 2011, Nell et al. 2005, Nell-Duxneuner et al. 2010, Nielen et al. 2005). Sie sind die beiden ausschlaggebenden Marker in der entsprechenden Diagnostik. Schmerzende und geschwollene Gelenke sind die Folge einer chronischen Entzündung der Synovialis, der Gelenkschleimhaut. Zunächst wird hier das angeborene Immunsystem in Form von Makrophagen, Mastzellen, dendritischen Zellen und NK-Zellen (Natürlichen Killerzellen) aktiv und es kommt zur Ausschüttung von Chemokinen und proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- alpha, IL-1 und IL-6. Reicht diese Immunantwort nicht aus, wird das erworbene Immunsystem (B- und T-Lymphozyten) aktiviert und es kommt zu einer Verstärkung der Entzündungsreaktion. Hierfür, genauso wie bei der Knochendestruktion sind die *Th*-Zellen (T-Helferzellen) und eine gestörte Funktion der *Treg* (regulatorische T-Zellen), die normalerweise für die Kontrolle der Immunantwort verantwortlich sind, ausschlaggebend (Smolen et al. 2016).

2.1.1 (Knorpel-) und Knochendestruktion

Wo die ersten degenerativen Prozesse stattfinden, ist bisher nicht geklärt. Eine Variante wäre, dass die RA im Knochenmark beginnt und sich dann weiter auf den Knorpel ausbreitet. Die andere wäre der Ursprung im Knorpel, genauer gesagt in der hyperplastischen Synovia, der Gelenkflüssigkeit. Hier verändern sich die Proteinbindungseigenschaften der Knorpeloberfläche und es kommt sowohl zur Auflösung der Kollagen Typ-II Struktur, als auch zur Retention von Wasser und somit zur biochemischen Funktionsstörung. Der durch bestimmte Matrixenzyme ausgelöste Abbau vom im Knorpel enthaltenen Aggrecan, sorgen für den weiteren Abbau dessen. Knorpel an sich hat keine besonderen regenerativen Fähigkeiten. Bedingt durch die in der Synovia enthaltenen Zytokine IL-1 und 17A, gehen die Chondrozyten durch Apoptose zugrunde. Im physiologischen Zustand sind Chondrozyten für die Produktion der extrazellulären Matrix verantwortlich, was im Umkehrschluss bedeutet, dass hier Knorpelgewebe weiter abgebaut wird (McInnes und Schett 2011).

Synoviale Zytokine wie der Makrophagenkolonie-stimulierende Faktor (M-CSF) und der Rezeptoraktivator (RANKL) des NF-κB-Liganden (nuclear factor 'kappa-light-

chain-enhancer' of activated B-cells) stimulieren die Ausbildung von Osteoklasten und fördern die Oberflächenbesiedlung des Periosts (Goldring 2002, Gravallesse et al. 1998, Schett und Gravallesse 2012, Tanaka 2019). Bei der Differenzierung der Osteoklasten zusätzlich unterstützend wirken der TNF-alpha und Interleukin-1 und 6. Die Aufgabe der Osteoklasten ist der Knochenabbau. Sie hinterlassen Resorptionsgruben, in denen im Anschluss entzündliches Gewebe enthalten ist. Prädilektionsstellen sind mechanisch belastete Bereiche, wie -für die RA klassisch- der zweite und dritte Mittelhandknochen. Durch einen Bruchspalt ist es der Synovia möglich, zum Knochenmark zu gelangen, wo eine Entzündung dessen, eine Osteitis, ausgelöst werden kann. Im Gegensatz zu anderen degenerativen Gelenkerkrankungen, werden bei der RA die Differenzierung von Chondrozyten und Osteoblasten und somit auch die regenerativen Prozesse gehemmt (McInnes und Schett 2011).

2.1.2 Beteiligung anderer Organe

Die Rheumatoide Arthritis ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Erkrankungen. Sie betrifft in erster Linie die Gelenke, sollte jedoch als Syndrom betrachtet werden, welches extraartikuläre Manifestationen (EAMs) wie Rheumaknoten, Lungenbeteiligung oder Vaskulitis und systemische Komorbiditäten umfasst (Marcucci et al. 2018, Smolen et al. 2016). Diese EAMs wurden vor allem bei denjenigen Patienten festgestellt, welche einen hohen Titer des RF aufweisen (Kishore et al. 2017). Zusätzlich wird die RA mit einer erhöhten Rate von Herz-Kreislaufkrankungen in Zusammenhang gebracht (Choy et al. 2014). Dazu zählen Myokardinfarkte und Herzinsuffizienz (Holmqvist et al. 2010). Eine gemeinsame genetische Veranlagung sowie ähnliche entzündliche und immunvermittelte Mechanismen könnten an der Pathogenese beider Krankheiten beteiligt sein (Choy et al. 2014). Ausschlaggebend sind hier die erhöhten systemischen Spiegel der Zytokine IL-1 β , IL-6, des TNF-alpha und Interferon (IFN)-gamma, welche endothelaktivierend wirken (Beinsberger et al. 2014, Ku et al. 2009). Daraus folgen wiederum die Bindung und Aktivierung von Neutrophilen, Monozyten sowie Blutplättchen. Die Aktivierung der Blutplättchen unterliegt gleichzeitig dem Einfluss durch ACPA (Habets et al. 2015). Neben der Schaffung eines proinflammatorischen Milieus kommt es zur

intravaskulären Bildung von extrazellulären Neutrophilenfallen (engl. neutrophil extracellular traps (NETs)) (Carestia et al. 2016), welche endothelaktivierende Proteasen, Histone (Zhang et al. 2016) und den Gewebefaktor exprimieren und somit zur entzündungs- und gerinnungsfördernden Umgebung beitragen (Stakos et al. 2015).

Die Lunge zählt ebenso zu den typischen EAMs-Stellen der RA. Diese äußern sich im Zusammenhang mit den Atemwegen und sind auf parenchymaler, vaskulärer und pleuraler Ebene erkennbar. Die vermutete Prävalenz der Lungenbeteiligung liegt bei 50%. Diese Zahl ist jedoch aufgrund von unterschiedlichen Studienmodellen, einer häufigen Asymptomatik und der Tatsache, dass sie nur durch bildgebende Verfahren nachweisbar ist, variabel (O'Dwyer et al. 2013).

2.1.3 Beteiligung der Mundhöhle

Für unsere Fragestellung von großer Bedeutung war vor allem der Zusammenhang zwischen der RA und Erkrankungen der Mundhöhle. So ist beispielsweise die sekundäre Form des Sjögren Syndroms in 20-32% der Fälle eine Manifestation der RA (Mavragani und Moutsopoulos 2019, Stefanski et al. 2017). Das Leitsymptom ist die sogenannte Sicca-Symptomatik, welche sich in der Xerostomie sowie der Xerophthalmie äußert, also in der verminderten Speichel- und Tränensekretion. Die betroffene Patientengruppe ist meistens älter und weist außerdem schwere Verläufe von Arthritis inklusive radiologisch erkennbaren Gelenkschäden und Antikörper gegen citrullinierte Antigene auf. Außerdem leiden sie oftmals unter einer Lungenbeteiligung.(Brown et al. 2015, He et al. 2013)

In diversen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der RA und PA vermutet (Dissick et al. 2010, Joseph et al. 2013, Miranda et al. 2007).

Die PA an sich ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Zahnhalteapparates, die sich durch sukzessive degenerative Prozesse des parodontalen Ligaments und Alveolarknochens auszeichnet (Białowąs et al. 2020, Caton et al. 2018, Hajishengallis 2015, Yucel-Lindberg und Båge 2013). Sie ist vermutlich die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des Menschen (de Pablo et al. 2009, Morris et al. 2001). Den Ursprung findet die chronische PA in einem pathogenen Biofilm, der sich entlang des

Gingivalsaumes ansiedelt (Müller et al. 2021). Auf die darin enthaltene Mikroflora reagieren prädisponierte Patienten mit einer überschießenden Immunreaktion, die in der Zerstörung des umliegenden Gewebes gipfelt. (de Pablo et al. 2009, Page und Kornman 1997, Socransky et al. 1998)

Dissick et al. (2010) stellte ein vermehrtes Auftreten von Parodontalerkrankungen bei RA-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe fest und Mercado et al. (2000) berichtete sogar von einer sehr hohen Prävalenz (62,5%) einer fortgeschrittenen Parodontitis bei Patienten, die an einer RA erkrankt. In Bezug auf die Frage, inwiefern die RA und die PA miteinander in Verbindung stehen, wurden verschiedene Thesen aufgestellt (de Pablo et al. 2009). Genauso wie die RA eine PA bedingen kann, kann eine PA ebenso eine RA entfachen. Im Zusammenhang unserer Studie war die These von Interesse, in welcher die RA einen ursächlichen Faktor für die Pathogenese der PA darstellt und dadurch zum einen die Inzidenz der PA erhöht ist und zum anderen das Fortschreiten der PA negativ beeinflusst ist.

Die RA und PA sind multifaktorielle komplexe Erkrankungen, die sich durch die gleichen pathogenen Mechanismen in Bezug auf Entzündung und Knochenzerstörung auszeichnen (Eriksson et al. 2016, Janssen et al. 2013, Khantisopon et al. 2014, Klareskog et al. 2009). Ein systemischer Knochenverlust ist beispielsweise aufgrund der generalisierten Entzündungsprozesse nicht unüblich bei RA-Patienten und sorgt sogar für ein erhöhtes Risiko für Osteoporose. Zusätzlich werden vermehrt Osteoklasten gebildet, was wiederum zu Knochenabbau auch im Bereich des Alveolarknochens führt (Deodhar und Woolf 1996, Walsh et al. 2005).

In weiteren Studien wurde eine Verbindung zu der Parodontitis über das Bakterium *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) festgestellt (de Pablo et al. 2009, Disale et al. 2020, Gómez-Bañuelos et al. 2019). *P. gingivalis* verfügt über das Enzym PAD. Wie wir bereits erfahren haben, ist dieses für die Citrullinierung von Peptiden verantwortlich und spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der RA (Mangat et al. 2010, McGraw et al. 1999, Wegner et al. 2010). Außerdem haben die RA und die PA ähnliche Risikofaktoren, so wie das Rauchen (Karlson et al. 1999, Rutger Persson 2012, Stabholz et al. 2010), und bei beiden Krankheiten sind die proinflammatorischen Zytokine, einschließlich des TNF-alpha, im Zusammenhang mit der Knochendestruktion ein entscheidender Faktor (Bartold et al. 2005, Li et al. 2017).

An dieser Stelle ist jedoch auch zu erwähnen, dass es Studien gibt, die keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der RA und der PA bestätigen konnten, beziehungsweise sogar berichteten, dass weniger schwere parodontale Gewebeerstörung bei Patienten mit RA vorliegen (Arkema et al. 2010; Bozkurt et al. 2000, Kobayashi et al. 2007, Mirrielees et al. 2010, Okada et al. 2011, Sjöström et al. 1989, Susanto et al. 2013).

2.2 Apikale Parodontitis

Nun stellte sich also die Frage, ob die apikale Parodontitis als eine weitere Erkrankung des Zahnbettes genauso unter dem Einfluss der RA stehen könnte.

Bei der AP handelt es sich (im Gegensatz zur marginalen Parodontitis) um eine endodontische Infektion, jedoch können bei parodontalen und endodontischen Erkrankungen Parallelen in Bezug auf die Pathogenese festgestellt werden (Vidal et al. 2016). Diese äußern sich einerseits in Form von ähnlichen mikrobiologischen Merkmalen wie einer komplexen Mikroflora, die überwiegend aus anaeroben gramnegativen Stäbchen besteht. Andererseits liegen ihnen ähnliche Entzündungsreaktionen zugrunde (Silva et al. 2007). Es können bei beiden Erkrankungen erhöhte Spiegel des entzündungsfördernden Zytokins IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta, Prostaglandin E2 (PGE-2), Interleukin-8 (IL-8), Immunglobulin A (IgA) und Immunglobulin G (IgG) festgestellt werden (Gomes et al. 2013, Matsushima et al. 1998), die Anzahl an Osteoklasten steigt an und die Knochenresorption wird gefördert (Abdolsamadi et al. 2008). Außerdem ist neben der engen Lagebeziehung bzw. anatomischen Verbindung zwischen Pulpa und dem parodontalen Ligament zu beachten, dass sie den gleichen embryologischen Ursprung besitzen (Jalali et al. 2017).

Die AP ist eine Infektion, die durch eine Entzündung und Zerstörung des periradikulären Gewebes infolge der Interaktion zwischen mikrobiellen Faktoren und der Immunantwort des Wirts gekennzeichnet ist (Cotti et al. 2014, Gomes und Herrera 2018). Man stellte fest, dass hierbei der Infektionsweg über eine Exposition der Pulpa, sei es durch Karies, Trauma, klinische Eingriffe oder eine durch Mikrorisse im Schmelz entstandene Freilegung der Dentinkanälchen, die entscheidende Rolle spielt (Baumgartner et al. 1999, Gomes und Herrera 2018, Nair 2004). Die in die Pulpa eingedrungenen Bakterien breiten sich entlang der Wurzel aus und je nach Abwehrlage auch über die Zahnschmelz und das Foramen physiologicum hinaus (Colić et al. 2009). Zunächst kommt es zu einer Reaktion des parodontalen Ligaments und schließlich aller parodontalen Gewebe in Form von Resorption des Wurzelzements und Abbauprozessen des Alveolarknochens (de Sá et al. 2003). Genauer gesagt werden als Reaktion auf die bakterielle Infektion zelluläre und humorale Wirtsabwehrmechanismen ausgelöst. Entzündungsfördernde Zytokine wie IL-1 beta, IL-6, IL-11, IL-17 und TNF-alpha werden von verschiedenen Zellen ausgeschieden,

die an der periapikalen Immunantwort beteiligt sind (Nokhbehaim et al. 2019). Diese Zellen und Entzündungsmediatoren spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der chronischen apikalen Parodontitis (Ajuz et al. 2014, Nokhbehaim et al. 2019). Mit fortschreitender Knochenresorption wird der Bereich zu einem Reservoir für Entzündungsmarker wie Zytokine, Antikörper und CRP (Gomes et al. 2013).

Was die genannten Bakterien anbelangt, hat sich gezeigt, dass eine spezielle Gruppe der oralen Mikroflora für die Entzündung des Wurzelkanals verantwortlich ist. Dies sind die Anaerobier, zu denen *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Eubacterium* und *Peptostreptococcus* zählen. *Porphyromonas gingivalis* ist also wie oben beschrieben (s. Absatz 2.1.3) nicht nur ein wichtiger parodontaler, sondern auch ein hervorzuhobender endodontischer Krankheitserreger. Er besitzt die Fähigkeit, die erste Immunantwort des Wirts zu unterdrücken und selbst davor zu entfliehen, um sich dann zu vervielfältigen (Nair 2004).

Der Pathogenität und dem Überleben der Bakterien liegen unterschiedliche Faktoren zugrunde.

Dazu gehören

- die synergetische Wechselwirkung mit anderen Mikroorganismen im Wurzelkanal,
- die Möglichkeit, der Abwehr des Wirts zu entkommen,
- das Freisetzen von Mediatoren wie Lipopolysacchariden (LPS) oder Lipo-teichonsäure (LTS), welche indirekt durch die Aktivierung der Immunantwort zur Verletzung des umliegenden Gewebes führt und
- die Synthese von Enzymen, die das Wirtsgewebe schädigen
(Nair, 2004, p. 351).

Apikale Läsionen lassen sich zum einen nach ihrer anatomischen Lage (zum Beispiel intraradikulär oder extraradikulär) und zum anderen nach der Zeit, die die Mikroorganismen gebraucht haben, um den Wurzelkanal zu erreichen (primär, sekundär, chronisch) klassifizieren. Primäre und sekundäre/chronische Infektionen befinden sich üblicherweise intraradikulär und breiten sich dann infolge von unzureichender oder nicht durchgeführter Behandlung nach extraradikulär aus. Primäre Infektionen betreffen unbehandelte Wurzelkanäle, die durch Mikroorganismen erobert und besiedelt werden konnten, wodurch es letztendlich zu

Funktionseinschränkungen kommt (Gomes und Herrera 2018, Siqueira und Rôças 2005). Sekundäre bzw. chronische Infektionen stehen mit einer erfolgten Behandlung in Verbindung. Entweder sind nach der Behandlung Bakterien im Kanal verblieben, dieser konnte also nicht komplett bereinigt werden, so spricht man von einer chronischen Infektion. Oder es konnten im Nachhinein durch eine insuffiziente Wurzelfüllung Bakterien in das Wurzelkanalsystem gelangen, dann reden wir von einer Sekundärinfektion (Gomes et al. 2004, Pinheiro et al. 2003). Als Folge einer chronischen Infektion können sich radikuläre Zysten entwickeln. Die Inzidenzwerte belaufen sich dabei auf 6-55% (Nair 2004).

2.2.1 Zusammenhang zwischen der Rheumatoiden Arthritis und Apikalen Parodontitis

Was den Zusammenhang zwischen der RA und der AP angeht gibt es zweierlei Ausführungen an Studien. Die einen beschäftigten sich mit der Fragestellung, ob die AP die RA beeinflussen, während die anderen Studien sich mit der Fragestellung auseinandersetzten, ob die RA die AP beeinflussen kann.

Die einen erörterten, inwieweit das Vorhandensein einer chronisch entzündlichen Erkrankung der Mundhöhle (in diesem Zusammenhang die AP) den systemischen Spiegel an Entzündungsmediatoren beeinflussen kann. Da die PA bekanntermaßen im Zusammenhang mit diversen systemischen Erkrankungen wie z.B. dem Diabetes Mellitus steht und die AP, wie bereits erwähnt, auf einer ähnlichen Pathogenese wie die der PA basiert, lässt sich vermuten, dass auch die AP mit ihren erhöhten Spiegeln an Entzündungsmediatoren in Verbindung mit systemischen Erkrankungen steht (Gomes et al. 2013, Jepsen et al. 2020, Wolf et al. 2021). Aufgrund der anatomischen Nähe von endodontischen und parodontalen Infektionen mit der Blutbahn, besteht die Gefahr einer Bakteriämie (Tomás et al. 2012). Im Gegensatz zu parodontalen Infektionen befindet sich bei der Infektion endodontischen Ursprungs zwischen dem nekrotisch infizierten Wurzelkanal und dem stark vaskulären granulomatösen Gewebe keine epitheliale Barriere (Gomes et al. 2013).

Diverse Studien beleuchteten im Detail die Immunreaktion in Verbindung mit der AP und die damit einhergehenden Botenstoffe. In der Studie von Azuma et. al (2014) war es das Ziel, die Rolle von IL-6 in der Pathogenese der AP als entzündliches oder proinflammatorisches Zytokin zu untersuchen. Es wurde erforscht, ob IL-6 als Marker für das Fortschreiten der Knochenresorption betrachtet werden kann.

Márton und Kiss (2014) untersuchten die Immunreaktion, die sich periapikal bei einer AP abspielt und dabei sowohl schützend, als auch destruktiv auswirken kann und Yang et al. (2018) beleuchtete den Einfluss der Zytokine IL-1 α und IL-1 β im Rahmen einer AP. Die genannten Studien besagen, dass die bekannten Zytokine für knochenresorptive Vorgänge und entzündungsfördernde Prozesse im Zusammenhang mit der apikalen Parodontitis verantwortlich sind, jedoch nicht, ob sich ein erhöhter Spiegel dieser Zytokine, wenn er durch die RA verursacht wurde, auch auf die Prozesse im Bereich der Wurzelspitze ausüben kann. Dies ließe sich allerdings vermuten. (Azuma et al. 2014, Karataş et al. 2020, Márton und Kiss 2014, Yang et al. 2018).

Die anderen Studien beschäftigten sich nun mit der Fragestellung, ob die RA die AP beeinflussen kann. Für die vorliegende Ausarbeitung war diese Fragestellung von größerem Interesse.

Es steht fest, dass chronisch-entzündliche Prozesse, die sich in Form von Zerstörung von Bindegewebe und Knochen darstellen, sowohl bei RA als auch bei der AP eine Rolle spielen. Die bei beiden Erkrankungen vorherrschenden Zytokine sind TNF alpha, IL-1, IL-6 und IL-17, die die Osteoklastogenese fördern, indem sie die Expression vom RANKL aktivieren (Cotti et al. 2014). Ein konkreter immunologisch begründeter Einfluss der RA auf die AP wird jedoch nicht festgestellt bzw. untersucht.

Bezüglich der Frage, ob ein Einfluss der RA auf die AP besteht, ist die vorhandene Datenmenge sehr gering. Jalali et al. untersuchte diesen Themengebiet bereits 2017 in Form einer retrospektiven Studie. Es wurde zum einen das Vorhandensein einer AP bei RA-Patienten Patienten ohne systemische Erkrankungen gegenüber gestellt und zum anderen das Ausheilen einer AP im Zusammenhang mit der RA erforscht, indem man beleuchtete, ob die AP bei RA-Patienten überdurchschnittlich zur Durchführung einer WKB führt. Hierbei wurden die Orthopantomogramme (OPG) von 131 Patienten mit RA untersucht und mit denen von 131 Patienten ohne RA verglichen. Dabei stimmten Geschlecht und Alter der Patienten überein. Es zeigte sich, dass die Prävalenz der Zähne mit AP 4,0 % in der erkrankten Gruppe und 3,5 % in der Kontrollgruppe betrug. Die Prävalenz wurzelkanalbehandelter Zähne betrug 6,2 % in der RA-Gruppe und 5,6 % in der Kontrollgruppe. Man verzeichnete keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den RA-Patienten und der Kontrollgruppe. Die Studie von Jalali et. al ist insofern für unsere Fragestellung von großem Interesse, da

sie ein besonderes Augenmerk auf die durchgeführten WKB warf und somit ebenso den Aspekt der Entwicklung der AP im Verlauf betrachtete.

Die zweite in dem Kontext dieser Ausarbeitung hervorzuhebende Studie ist die von Karatas et. al (2020). Es wurden 48 Patienten mit diagnostizierter RA und 48 ohne RA alters- und geschlechtsangepasste Patienten in die Studie einbezogen. Insgesamt wurden 1026 Zähne in der RA-Gruppe untersucht und 45 davon als AP diagnostiziert. In der Kontrollgruppe wurden 1025 Zähne untersucht und 21 Zähne als AP diagnostiziert. Es wurde festgestellt, dass die Prävalenz von Zähnen mit AP (4,3 %) in der RA-Gruppe signifikant höher ist als in der Kontrollgruppe (2 %). Es zeigte sich, dass die RA signifikant mit der AP assoziiert ist und somit geschlussfolgert werden kann, dass Patienten mit RA anfälliger für die Entwicklung einer AP sein können.

Den Recherchen nach zu urteilen existiert neben dieser Studie keine weitere, die dieses Thema behandelt.

3 Zielsetzung

Wie bereits in Abschnitt 2.1.3 beschrieben, ist der Zusammenhang zwischen einer Erkrankung an der RA und dem Vorliegen einer Parodontitis bekannt. Genauso lässt sich vermuten, dass solch ein Zusammenhang zwischen der RA und einer AP besteht (s. Abschnitt 2.2.1). Nur wenige Studien behandelten diesen Zusammenhang und sie wiesen teils konträre Ergebnisse auf. So wurde in der Studie von Karataş et al. ein Zusammenhang bestätigt, während in der von Jalali et al. keine Korrelation festgestellt werden konnte.

Den Recherchen zufolge hat zu diesem Themenbereich nur eine weitere Studie stattgefunden. Dennoch unterscheidet sich die Fragestellung in der Studie von Jalali et al. insofern, dass sie zwar den Verlauf einer AP unter dem Einfluss der RA beleuchtete, jedoch nur anhand der Beurteilung, ob im Verlaufe einer AP eine endodontische Intervention in Form einer WKB notwendig wurde. Zum einen wurde die Häufigkeit des Vorliegens einer AP bei RA-Patienten und schließlich die Häufigkeit einer im Verlauf durchgeführten WKB bei RA-Patienten herausgestellt.

Die Untersuchungen dieser Studie hingegen beschäftigten sich mit einem Vergleich zweier Zustände (unmittelbar vor/während/unmittelbar nach der WKB und mindestens 6 Monate nach der erfolgten WKB), das heißt letztendlich mit der Veränderung oder der Entwicklung, die sich nach Abschluss der suffizient erfolgten Wurzelkanalbehandlung darstellt. Dies bildete die **Hauptfragestellung** dieser Studie. Es wurde sich die Frage gestellt, ob sich nach der WKB, die im besten Fall ohnehin zum Ausheilen der AP führen sollte, Einflüsse der Autoimmunerkrankung RA bemerkbar machen. Wie groß ist die Läsion zu Beginn und inwieweit heilt sie nach regelrechter WKB aus bzw. schreiten die Entzündungsprozesse eventuell sogar fort und die Läsion vergrößert sich? Da sich bei dem Vorliegen einer RA beispielsweise erhöhte Spiegel TNF-alpha, IL-1, IL-6 sowie eine vermehrte Osteoklastenaktivität feststellen lassen (Azuma et al. 2014, Gierut et al. 2010, Márton und Kiss 2014, Yang et al. 2018) und gehäuft eine fortgeschrittene PA festgestellt werden konnte (Mercado et al. 2000), ließe sich auch eine negative Beeinträchtigung des Ausheilungsprozesses der AP vermuten. Dementsprechend würde sich die Läsion in ihrer Größe ausdehnen. Andererseits wurde bewiesen, dass die Einnahme der Medikamente bei einer RA den Verlauf einer PA positiv beeinflussen können (Di Paola et al. 2007, Howell 1993, Pers et al. 2008, Pischon et al. 2008), also wäre hier demzufolge eventuell auch mit einer

positiven Beeinflussung des Ausheilungsprozesses der AP zu rechnen und die Läsion würde sich verkleinert abbilden.

Als **Nebenfragestellung** wurde die Größe der Läsionen als solche im Vergleich zwischen den Patienten, die an der RA erkrankt sind, und denjenigen, die keine systemische Erkrankung aufweisen, beleuchtet. Unterscheiden sich die ursprünglichen Läsionen deutlich in ihrer Größe? Inwiefern unterscheidet sich die Größe der Läsionen nach suffizient erfolgter endodontischer Behandlung?

4 Material und Methoden

4.1 Material

4.1.1 Auswahlkriterien und Vorbereitung des Patientenkollektivs

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt (Antragsnummer: 2020-15180-retrospektiv; Datum: 30.07.2020).

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Das bedeutet, dass ein bereits bestehendes Datenkollektiv von Patienten der Poliklinik für Parodontologie und Zahnerhaltung der Universitätsmedizin Mainz zur Datenerhebung verwendet wurde. Hierbei ist zu erwähnen, dass tatsächlich alle Patienten inkludiert wurden, sowohl die Behandlungen, die durch Studierende, Assistenzärzte, als auch die Behandlungen, die durch Oberärzte und Spezialisten der Endodontie durchgeführt worden sind. Für die Eingrenzung und Auswahl der entsprechenden Patienten wurde die Software Visident Programmversion 2.0 (BVD Branchen-Daten-Verarbeitung GmbH, Holzwickede, Deutschland) verwendet. Die genaue Auswahl der Patienten wurde dann wie im Folgenden beschrieben durchgeführt (Abbildung 1).

Untersucht wurden die Datensätze der Jahre 2011-2020. Dabei ergaben sich 103.385 Patienten. Zuallererst wurden diejenigen Patienten herausgefiltert, bei denen eine Wurzelkanalbehandlung durchgeführt wurde (2998 Patienten). Des Weiteren wurden die Anamnesebögen dieser durch zwei Studierende gesichtet und auf die Erkrankung der Rheumatoiden Arthritis geprüft (60 Patienten verbleibend). Anschließend konnten nur diejenigen Patienten in die Auswahl aufgenommen werden, die nicht nur ein Ausgangsbild (Baseline-Bild), sondern auch ein Kontrollbild (Follow-Up-Bild) in ihrer Akte enthielten (30 Patienten verbleibend).

Ferner konnten nur die Daten derjenigen Patienten genutzt werden, die den folgenden Kriterien entsprachen:

- das Kontrollbild musste mindestens 6 Monaten nach der Behandlung angefertigt worden sein (7 Patienten schieden aus)
- die Bilder mussten gut beurteilbar sein, also ohne Überlagerungen oder störende Artefakte (2 Patienten schieden aus)
- der entsprechende Zahn durfte im Verlauf nicht extrahiert worden sein (4 Patienten schieden aus)

- alle Behandlungsschritte mussten in der Poliklinik für Parodontologie und Zahnerhaltung der Universitätsmedizin und nicht extern durchgeführt worden sein (3 Patienten schieden aus)
- es musste eine regelrechte WKB inklusive suffizienter Wurzelfüllung (WF) festzustellen sein (kein Patient schied aus)

Letztendlich ergaben sich daraus 14 Patienten, die für die weiteren Recherchen in Frage kamen.

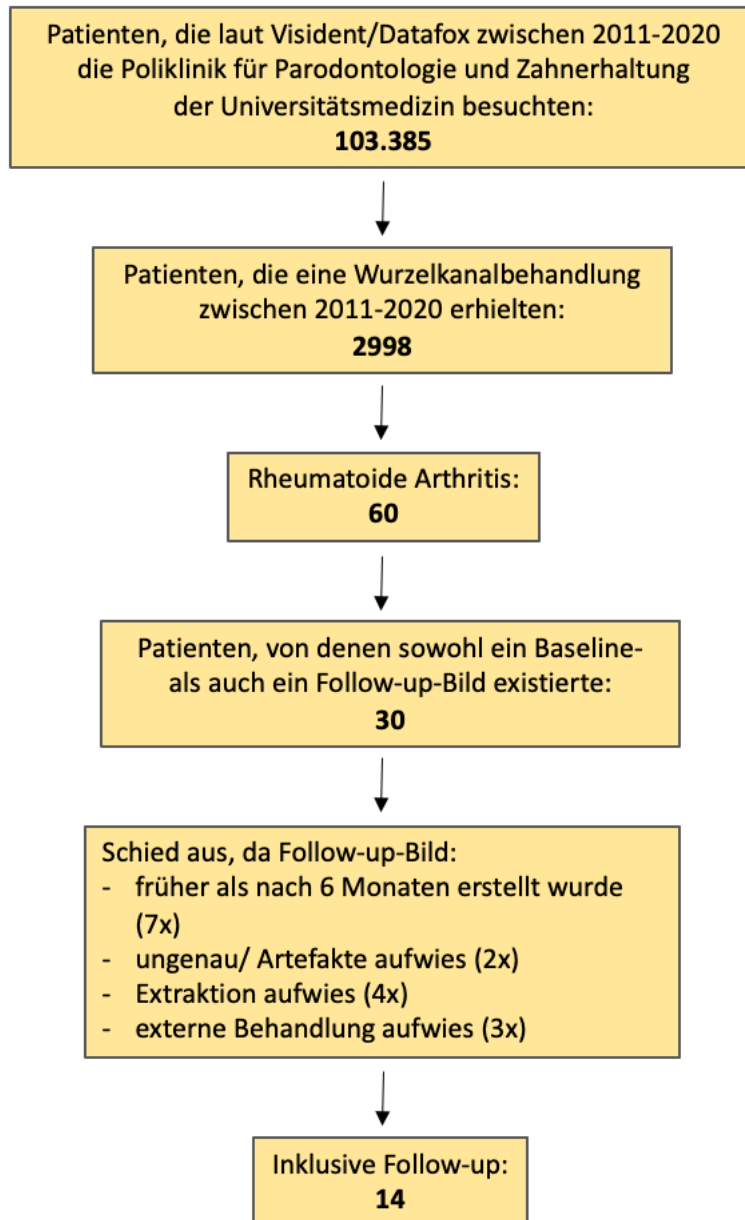


Abbildung 1: Vorgehen bei der Auswahl der Patienten der RA-Gruppe

Außerdem erhoben und dokumentiert wurden weitere wichtige Merkmale, die eventuell einen Einfluss auf das Ausheilen der Läsion haben konnten:

- Nebenerkrankungen
- Medikation der RA
- Medikation der Nebenerkrankung
- Gesamtanzahl der Wurzelkanäle des betroffenen Zahnes

- Ist eine Revision durchgeführt worden?
- War ein Abszess vorhanden?
- War eine kariöse Läsion vorhanden?
- Welche Versorgung wies der Zahn vor bzw. nach der Behandlung auf (Krone, Brücke, Stiftkrone, Teilkrone, Füllung, keine Versorgung)
- Wo exakt war die apikale Läsion an der Wurzel lokalisiert? (apikal, lateral, interradikulär)

Parallel erfolgte Gleiches für die entsprechende Kontrollgruppe. Diese beinhaltet ausschließlich Daten von Personen, die unter keiner systemischen Krankheit litten. Es wurden Patienten ausgewählt, die in puncto Altersgruppe, Zahngruppe und teils auch dem gleichen Zahn deckungsgleich zur Gruppe der Patienten waren, die an der Rheumatoiden Arthritis erkrankt sind.

Die Altersgruppe wurde dabei so gesteckt, dass der Patient aus der Kontrollgruppe höchstens 5 Jahre älter oder jünger sein durfte.

Die Zahngruppen wurde wie folgt festgelegt:

- Zahngruppe 1: Frontzähne Oberkiefer 13-23
- Zahngruppe 2: Prämolaren Oberkiefer 14-15, 24-25
- Zahngruppe 3: Molaren Oberkiefer 16-18,26-28
- Zahngruppe 4: Frontzähne Unterkiefer 33-43
- Zahngruppe 5: Prämolaren Unterkiefer 34-35, 44-45
- Zahngruppe 6: Molaren Unterkiefer 36-38, 46-48

Die bestehenden Daten wurden in Excel (Version 2016) notiert und anonymisiert verwertet.

4.2 Methoden

4.2.1 Vermessen der apikalen Läsionen

Zum Vermessen der apikalen Läsionen anhand der Röntgenbilder wurde ein Befundungsmonitor benötigt. Die Konstanz des Befundungsmonitors (Fujitsu, Fujitsu Technology Solutions GmbH, München Deutschland) wurde zuvor jeweils anhand einer visuellen Prüfung unter Zuhilfenahme eines SMPTE-Bildes gesichert. Zur Einhaltung der Qualitätssicherung erfolgte die Vermessung in einer Dunkelkammer. Bei den Röntgenbildern handelte es sich um klassische Einzelzahaufnahmen. In Ermangelung dieser vorhandenen Aufnahmetechnik in der Datenbank eines jeden Patienten, konnte auch auf eine Orthopantomogrammaufnahme ausgewichen werden. Die Röntgenbilder wurden am Computer mit dem Programm Sidexis XG 2.63 (Dentsply Sirona GmbH, Bensheim, Deutschland) von 2016 vermessen. Zuerst wurden sogenannte Benchmark-Messungen durchgeführt. Hierbei beurteilten vier Doktoranden sowie zusätzlich Herr Prof. Dr. med. dent. Briseno voneinander unabhängig dieselben 10 Röntgenbilder jeder für sich und dokumentierte die festgestellten Messwerte. Zwei Wochen später wurde dieser Vorgang wiederholt. Somit ergaben sich 100 Messwerte, die im Anschluss statistisch miteinander verglichen werden, um einen Maßstab festzulegen. Die Korrelation lag hier bei $>0,8$. Die für die Ergebnisse dieser Studie relevante Vermessung erfolgte durch zwei Doktoranden, woraufhin die Werte im Anschluss untereinander und letztendlich zusätzlich mit denen von Herrn Prof. Dr. med. dent. Briseno verglichen wurden. Zuerst wurde eines der vorhandenen Röntgenbilder vermessen, welches kurz vor (Diagnoseaufnahme), während der entsprechenden Wurzelkanalbehandlung (Mess- oder Masterpoint-Aufnahme) bzw. kurz nach Abfüllung des Kanals (Kontrollaufnahme) aufgenommen worden ist. Die Auswahl aus diesen Aufnahmen variiert je nach Qualität des Bildes und wurde dementsprechend mit „Baseline“ titulierte. Im Anschluss wurde ein Bild des gleichen Zahnes ausgewählt, welches mindestens 6 Monate nach der Baseline-Aufnahme erstellt worden ist und erhielt die Bezeichnung „Follow Up“.

Es wurden bei jeder Messung zwei Werte erhoben. Zum einen die Länge und zum anderen die Breite der Läsion.

Somit ergaben sich pro Zahn 4 Werte:

- Länge Baseline
- Breite Baseline
- Länge Follow Up
- Breite Follow Up

So wie in Abbildung 2 veranschaulicht, wurde bei Betrachtung der Läsion immer die Stelle des größten Durchmessers als „Länge“ und die dazu annähernd senkrecht verlaufende Stelle des wiederum weitesten Umfanges als „Breite“ vermessen.

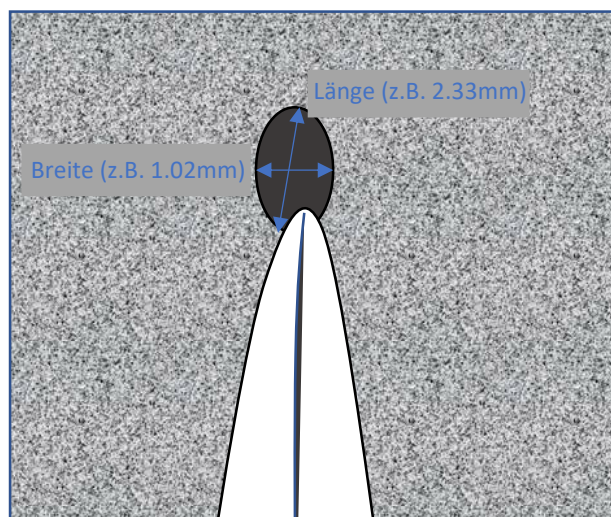


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer Einzelzahnaufnahme inkl. Vermessung der Läsion

Daraufhin wurden die Zahlen anhand einer Modifizierung des Skalierungssystems nach Estrela et al. (2008) veranschaulicht. In anderen Studien wurden zur Beurteilung von einer periapikalen Situation in einer zweidimensionalen Röntgendarstellung der Periapikale Index (PAI) (Orstavik et al. 1986), der ursprünglich durch Brynolf et al. (1967) veröffentlicht und schließlich durch Ørstavik et al. abgewandelt wurde (Brynolf 1967; Huuonen und Ørstavik 2002), verwendet. Estrela et al. entwarf für die zunehmende Präsenz von dreidimensionalen Bildgebungstechniken wie die Cone

Beam Computed Tomography (CBCT) einen neuen PAI (Estrela et al. 2008), welcher der Abbildung 3 zu entnehmen ist.

Score	Quantitative Knochenveränderung
0	intakte periapikale Knochenstrukturen
1	Durchmesser der periapikalen Strahlendurchlässigkeit > 0.5-1mm
2	Durchmesser der periapikalen Strahlendurchlässigkeit > 1-2 mm
3	Durchmesser der periapikalen Strahlendurchlässigkeit > 2-4 mm
4	Durchmesser der periapikalen Strahlendurchlässigkeit > 4-8 mm
5	Durchmesser der periapikalen Strahlendurchlässigkeit > 8mm
Score (n) + E*	Expansion des periapikalen kortikalen Knochens
Score (n) + D*	Zerstörung des periapikalen kortikalen Knochens

* die Variablen E (Expansion des periapikalen kortikalen Knochens) und D (Zerstörung des periapikalen kortikalen Knochens) wurden bei jedem Score ergänzt, wenn eine der beiden Gegebenheiten vorlag

Abbildung 3: übersetzt aus „Ein neuer periapikaler Index basierend auf der Digitalen Volumentomographie“ (A New Periapical Index Based on Cone Beam Computed Tomography; Estrela, Bueno, Azevedo, Azevedo & Pécora, 2008)

Da es sich bei den zur Verfügung stehenden Abbildungen um zweidimensionale Aufnahmen handelte, jedoch jede einzelne Läsion anhand ihrer jeweiligen Ausdehnung in Länge und Breite zu beurteilen war, bat sich eine Vereinbarung von zweidimensionaler Darstellung und kategorisierten Längen-/Breitenangaben an. Darum wurde entschieden, das „Scoring-System“ nach Estrela et al. in einer eigenen Interpretationsweise zu nutzen.

Hier in Tabelle 1 zu sehen:

Score	Durchmesser der Läsion
0	Keine Läsion erkennbar
1	0.5-1mm
2	1-2mm
3	2-4mm
4	4-8mm
5	>8mm

Tabelle 1: Eigenes Scoring-System als Periapikalen Index (PAI) angelehnt an Estrela et al.

Da es aufgrund der fehlenden dritten Dimension nicht möglich war, den Score E und D (Abbildung 3) zu beurteilen, spielte er für die Auswertungen im weiteren Verlauf keine Rolle und konnte vernachlässigt werden.

Letztendlich ergaben sich für jeden untersuchten endodontisch behandelten Zahn vier wichtige Werte, die dann hinsichtlich des Punktes „kurz vor/während/unmittelbar nach der WKB“ (2 Baseline-Werte) und „ein halbes Jahr nach erfolgter WKB“ (2 Follow-Up-Werte) verglichen werden konnten.

Für die statistische Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics v23 (Fa. IBM, Armonk, New York, USA) verwendet.

5 Ergebnisse

5.1 Deskriptiver Teil

5.1.1 Altersverteilung

Splittet man die Patienten in ihre entsprechenden Gruppen auf, so erhielt man in der RA-Gruppe einen Mittelwert von 62,43 Jahren (Tabelle 2). Das niedrigste Alter war 36, während die älteste Person 84 Jahre alt war.

Alter – an der RA erkrankt

Anzahl der Patienten	14
Mittelwert	62,43
Minimum	36
Maximum	84

Tabelle 2: Altersverteilung inkl. Mittelwert bei den RA-Patienten

Häufigkeiten und Prozente – an RA erkrankt

Alter	Häufigkeit	Prozent
36	2	14,3
49	1	7,1
52	1	7,1
54	1	7,1
61	1	7,1
65	2	14,3
68	1	7,1
72	1	7,1
74	1	7,1
78	1	7,1
80	1	7,1
84	1	7,1
Gesamt	14	100,0

Tabelle 3: Altersverteilung in Häufigkeiten und Prozenten bei den RA-Patienten

Betrachtet man die Gruppe derjenigen ohne systemische Erkrankungen, so erhielt man einen Mittelwert von exakt 62 Jahren (Tabelle 4). Hier war die jüngste Person 34 und die älteste war ebenso 84 Jahre alt.

Alter – ohne systemische Erkrankungen

Anzahl der Patienten	14
Mittelwert	62
Minimum	34
Maximum	84

Tabelle 4: Altersverteilung inkl. Mittelwert bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen

Häufigkeiten und Prozente - ohne systemische Erkrankungen

Alter	Häufigkeit	Prozent
34	1	7,1
36	1	7,1
43	1	7,1
53	1	7,1
56	1	7,1
59	1	7,1
63	1	7,1
66	1	7,1
67	1	7,1
68	1	7,1
76	1	7,1
81	1	7,1
82	1	7,1
84	1	7,1
Gesamt	14	100,0

Tabelle 5: Altersverteilung in Häufigkeiten und Prozenten bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen

Der Veranschaulichung der Altersverteilung dient Diagramm 1. Es wird erkennbar, dass das Alter der Patienten aufgrund der geringen Abweichung vergleichbar war.

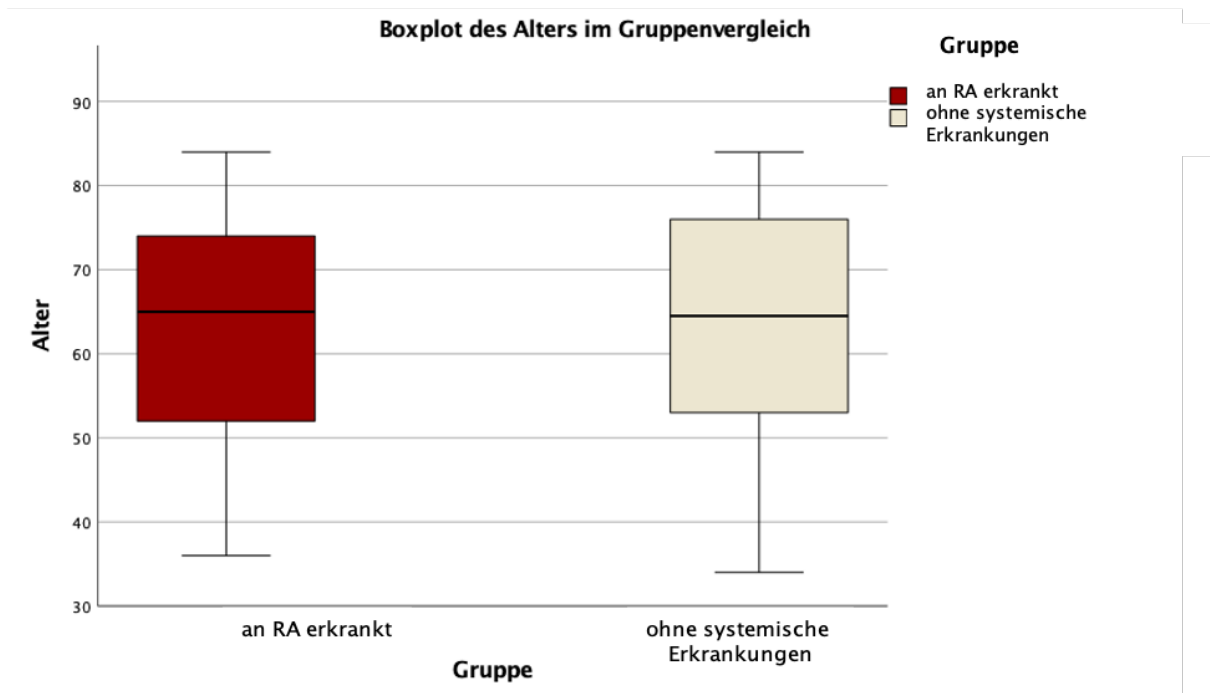


Diagramm 1: Altersverteilung im Gruppenvergleich

5.1.2 Geschlechterverteilung

Unter den Patienten waren exakt die Hälfte (50%) weiblich, die andere Hälfte männlich. Dies galt sowohl für die RA- als auch für die Kontrollgruppe (Tabelle 6 und 7). Es wurden also 14 Frauen und 14 Männer mit in die Studie einbezogen.

Geschlecht – an RA erkrankt

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent
weiblich	7	50,0
männlich	7	50,0
Gesamt	14	100,0

Tabelle 6: Geschlechterverteilung inkl. Mittelwert bei den RA-Patienten

Geschlecht – ohne systemische Erkrankungen

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent
weiblich	7	50,0
männlich	7	50,0
Gesamt	14	100,0

Tabelle 7: Geschlechterverteilung inkl. Mittelwert bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen

5.1.3 Verteilung der Zahngruppen

In der RA- und Kontrollgruppe war am häufigsten die Zahngruppe „Frontzähne Oberkiefer (OK)“ vertreten. 28,6% der Patienten (Tabelle 8, 9) wiesen eine Läsion an einem der oberen Frontzähne 13-23 auf. Die anderen Zahngruppen waren mit jeweils 14,3% (Tabelle 8, 9) gleichermaßen betroffen. Dies wird auch im Diagramm 2 und 3 dargestellt.

Zahngruppe – an RA erkrankt

Zahngruppe	Häufigkeit	Prozent
OK Frontzähne	4	28,6
UK Frontzähne	2	14,3
OK Prämolaren	2	14,3
UK Prämolaren	2	14,3
OK Molaren	2	14,3
UK Molaren	2	14,3
Gesamt	14	100,0

Tabelle 8: Verteilung der Zahngruppen in Häufigkeiten & Prozenten bei den RA-Patienten

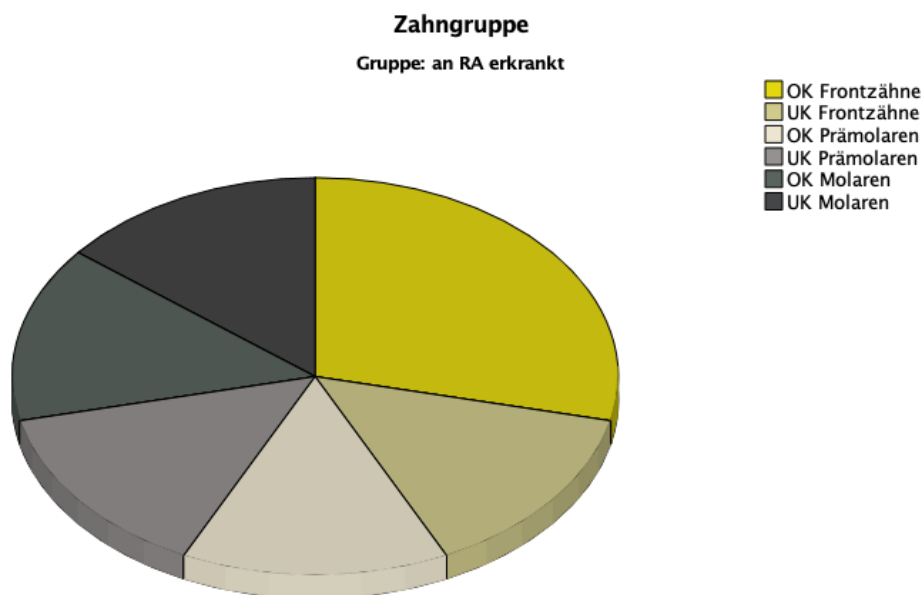


Diagramm 2: Verteilung der Zahngruppen bei den RA-Patienten

Zahngruppe - ohne systemischen Erkrankungen

Zahngruppe	Häufigkeit	Prozent
OK Frontzähne	4	28,6
UK Frontzähne	2	14,3
OK Prämolaren	2	14,3
UK Prämolaren	2	14,3
OK Molaren	2	14,3
UK Molaren	2	14,3
Gesamt	14	100,0

Tabelle 9: Verteilung der Zahngruppen in Häufigkeiten und Prozenten bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen

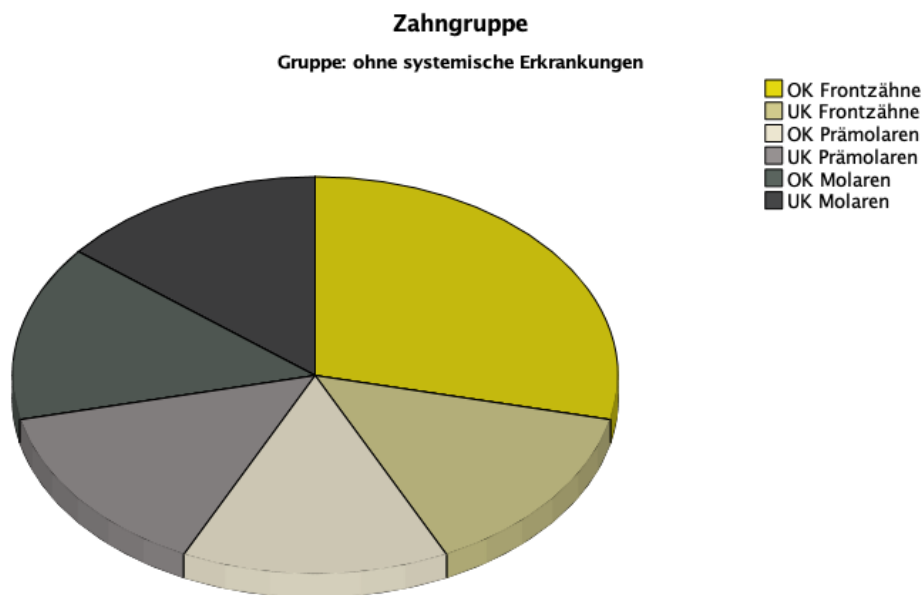


Diagramm 3: Verteilung der Zahngruppen bei den RA- und Patienten ohne systemische Erkrankungen

5.1.4 Verteilung der Zähne

Bei der Auswertung der einzelnen Zähne zeigte sich, dass in der RA-Gruppe mit jeweils 14,3% (Tabelle 10 und Diagramm 4) am häufigsten Zahn 21, 23, 26 und 45 vertreten waren.

Zahn – an RA erkrankt

Zahn	Häufigkeit	Prozent
21	2	14,3
23	2	14,3
24	1	7,1
25	1	7,1
26	2	14,3
33	1	7,1
43	1	7,1
45	2	14,3

Tabelle 10: Verteilung der Zähne in Häufigkeiten und Prozenten bei den RA-Patienten

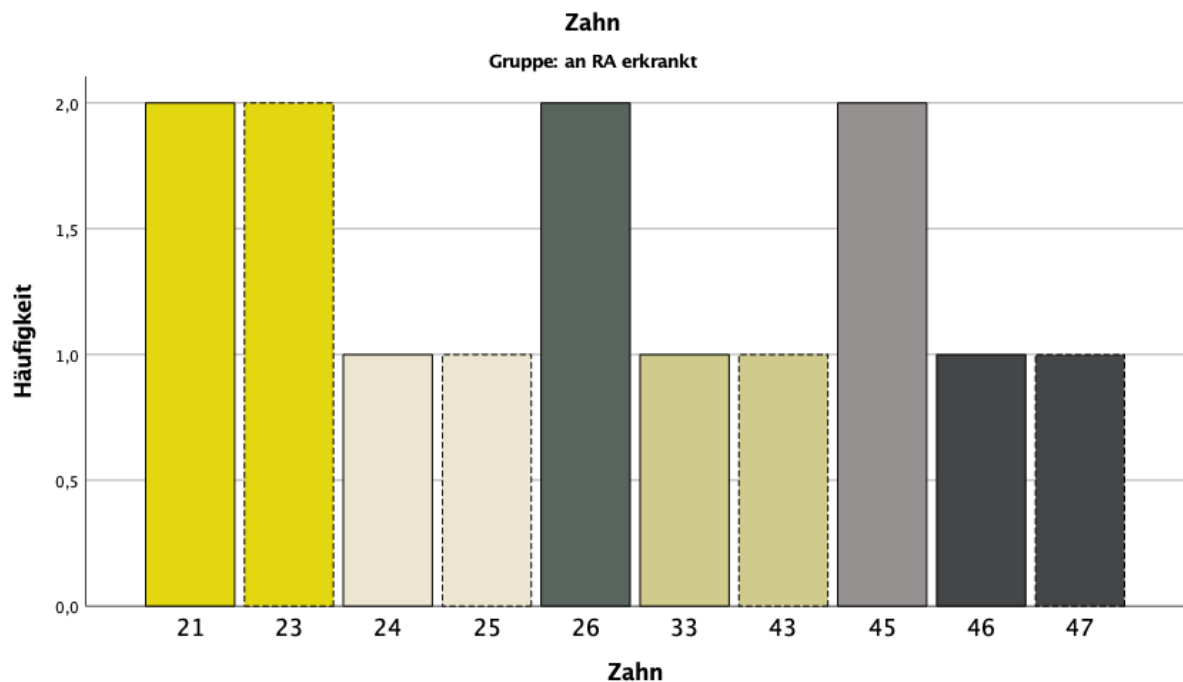


Diagramm 4: Verteilung der Zähne bei den RA-Patienten

Unter den Patienten ohne systemische Erkrankungen waren mit 14,3% (Tabelle 11 und Diagramm 5) am häufigsten die einzelnen Zähne 26 und 45 betroffen.

Zahn - ohne systemische Erkrankungen

Zahn	Häufigkeit	Prozent
12	1	7,1
13	1	7,1
21	1	7,1
22	1	7,1
24	1	7,1
25	1	7,1
26	2	14,3
42	1	7,1
43	1	7,1
45	2	14,3
46	1	7,1
47	1	7,1
Gesamt	14	100,0

Tabelle 11: Verteilung der Zähne in Häufigkeiten und Prozenten bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen

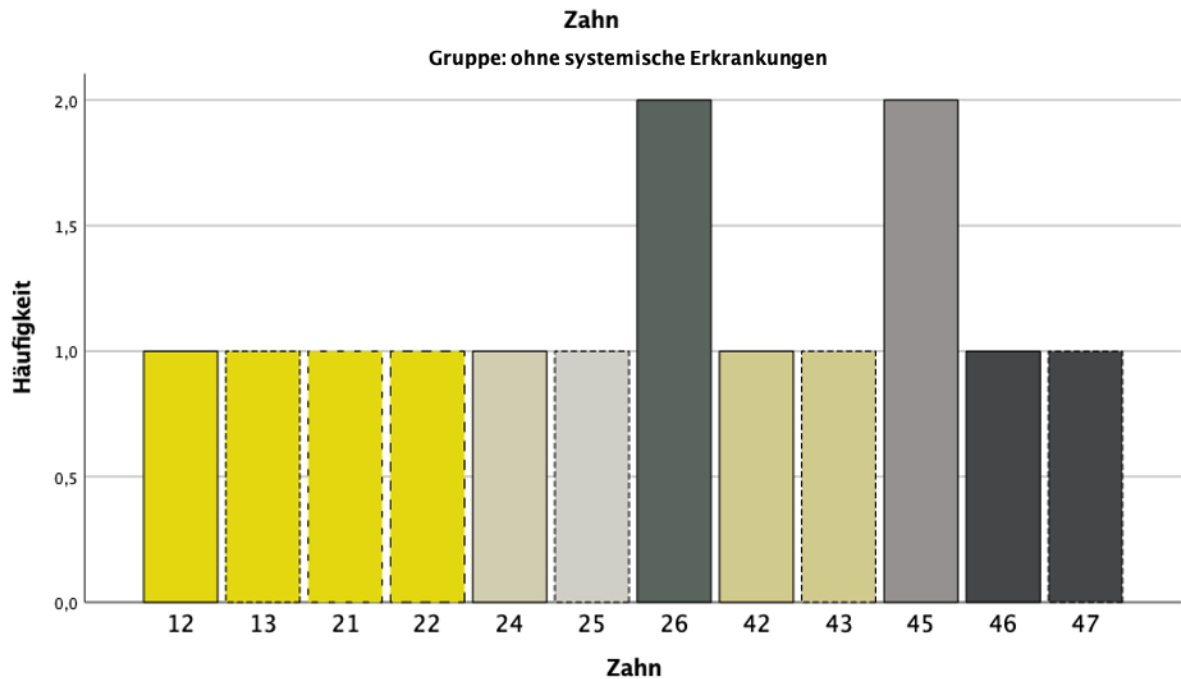


Diagramm 5: Verteilung der Zähne bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen

5.1.5 Einzelheiten zum behandelten Zahn

5.1.5.1 Vorhandensein einer Läsion

Es wurde beleuchtet, ob bei dem betroffenen Zahn eine apikale Läsion feststellbar war oder nicht. Es zeigte sich, dass unter allen RA-Patienten die entsprechenden Zähne eine Läsion aufwiesen. Bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen hingegen gab es eine(n) einzige(n) Patientin/en, bei der/dem der entsprechende Zahn (also 7,1% der Patienten) keine Läsion aufwies (Tabelle 12). Diese Information wurde der Patientenakte entnommen.

Apikale Läsion – an RA erkrankt und ohne systemische Erkrankungen

	Apikale Läsion	Häufigkeit	Prozent
an RA erkrankt	ja	14	100,0
ohne systemische Erkrankungen	ja	13	92,9
	nein	1	7,1

Tabelle 12: Verteilung Apikale Läsionen in Häufigkeiten und Prozenten bei den Patienten mit RA und ohne systemische Erkrankungen

5.1.5.2 Recall-Intervall

Von großem Interesse war das Intervall, nach dem die Kontrolle nach erfolgter WKB stattfand, will heißen wie groß der Zeitabstand zwischen den beiden Röntgenbildern war, also zwischen der Baseline- und der Follow-up Aufnahme war.

Bei der RA-Patienten fand das Follow-up Bild zu 50% (Tabelle 13) innerhalb von einem halben und einem ganzen Jahr statt. Der größte Zeitabstand lag hier bei 4 Jahren.

Recall-Intervall

Recall-Intervall	Häufigkeit	Prozent
0,5-1 Jahr	7	50,0
1 Jahr	2	14,3
2 Jahre	1	7,1
3 Jahre	2	14,3
4 Jahre	2	14,3
Gesamt	14	100,0

Tabelle 13: Recall-Intervall bei den RA-Patienten

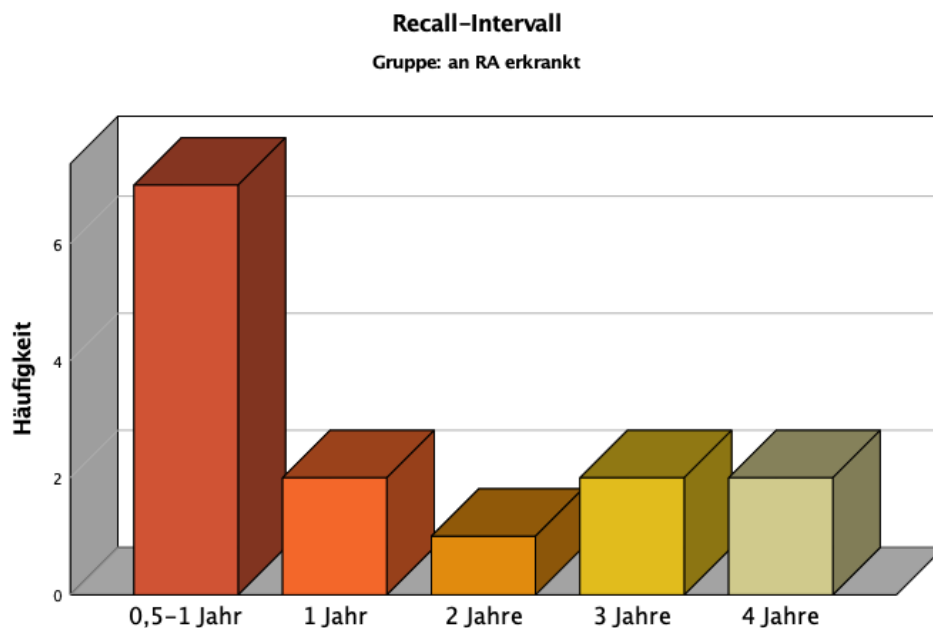


Diagramm 6: Recall-Intervall bei den RA-Patienten

Tabelle 14 zeigt, dass bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen das Follow-up Bild am häufigsten nach zwei Jahren stattfand (35,7%). Der größte Zeitabstand lag hier bei 5 Jahren.

Recall-Intervall

Recall-Intervall	Häufigkeit	Prozent
0,5-1 Jahr	1	7,1
1 Jahr	4	28,6
2 Jahre	5	35,7
3 Jahre	3	21,4
5 Jahre	1	7,1
Gesamt	14	100,0

Tabelle 14: Recall-Intervall bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen

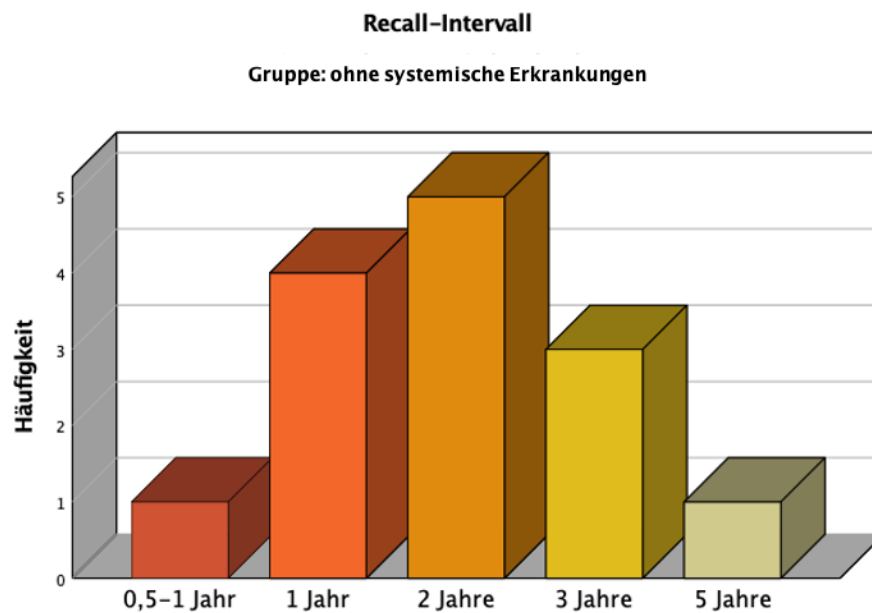


Diagramm 7: Recall-Intervall bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen

5.1.5.3 Vorhandensein einer Revision

Bei der Fragestellung, ob bei dem betroffenen Zahn eine Revision durchgeführt wurde, ergab sich bei den Erkrankten, dass dies bei keinem der Fall war. Bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen handelte es sich bei 2 Patienten, also 14,3%, (Tabelle 15) bei der Behandlung um eine Revision. Diese Information wurde der Patientenakte entnommen.

Revision – an RA erkrankt und ohne systemische Erkrankungen

	Revision	Häufigkeit	Prozent
an RA erkrankt	nein	14	100,0
ohne systemische Erkrankungen	ja	2	14,3
	nein	12	85,7

Tabelle 15: Verteilung Revisionen in Häufigkeiten und Prozenten bei den Patienten mit RA und ohne systemische Erkrankungen

5.1.5.4 Vorhandensein eines Abszesses

Die weitere Auswertung ergab, dass bei keinem der Fälle ein Abszess vorlag (Tabelle 16). Diese Information wurde der Patientenakte entnommen.

Abszess – an RA erkrankt und ohne systemische Erkrankungen

	Abszess	Häufigkeit	Prozent
an RA erkrankt	nein	14	100,0
ohne systemische Erkrankungen	nein	14	100,0

Tabelle 16: Verteilung Abszesse in Häufigkeiten und Prozenten bei den Patienten mit RA und ohne systemische Erkrankungen

5.1.5.5 Vorhandensein einer Karies

Außerdem von Interesse war die Fragestellung, wieviele der Zähne Karies aufweisen. Dies konnte anhand der Röntgenbilder diagnostiziert und durch die Patientenakte bestätigt werden. Wie Tabelle 17 zu entnehmen ist, zeigte sich, dass unter den Erkrankten 9 (64,3%) der beteiligten Zähne keine Karies aufwiesen, während an 5 (42,9%) Zähnen kariöse Stellen feststellbar waren.

Karies – an RA erkrankt

Karies	Häufigkeit	Prozent
ja	5	35,7
nein	9	64,3
Gesamt	14	100,0

Tabelle 17: Verteilung Karies in Häufigkeiten und Prozenten bei den RA-Patienten

Tabelle 18 zeigte, dass unter den Patienten ohne systemische Erkrankungen die Hälfte der Zähne Karies, die andere keine kariöse Stelle aufwiesen.

Karies - ohne systemischen Erkrankungen

Karies	Häufigkeit	Prozent
ja	7	50,0
nein	7	50,0
Gesamt	14	100,0

Tabelle 18: Verteilung Karies in Häufigkeiten und Prozenten bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen

5.1.5.6 Versorgung des Zahnes vor/nach der Wurzelkanalbehandlung

Außerdem von Interesse war der Status der Versorgung des entsprechenden Zahnes. Die vorhandenen Möglichkeiten bestanden vor sowie nach der Behandlung aus einer Krone (1), Brücke (2), Stiftkrone (3), Teilkrone (4), Füllung (5) oder keiner Versorgung (6).

Tabelle 19 und 20, sowie Diagramm 8 und 9 veranschaulichen folgenden Sachverhalt: In der RA-Gruppe wiesen 3 Patienten (21,4%) an den entsprechenden Zähnen vor der Behandlung noch eine Krone auf, nach der Behandlung waren es 5 (35,7%). Vor der Behandlung war bei 11 Patienten (78,6%) eine Füllung nachweisbar, während es nach der Behandlung 9 (64,3%) waren.

Versorgung vor der Wurzelkanalbehandlung – an RA erkrankt

Versorgung vor WKB	Häufigkeit	Prozent
Krone	3	21,4
Füllung	11	78,6
Gesamt	14	100,0

Tabelle 19: Verteilung Versorgung vor WKB bei RA-Patienten

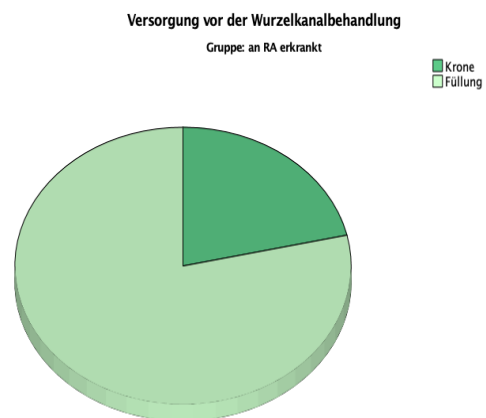


Diagramm 8: Verteilung Versorgung vor WKB bei den RA-Patienten

Versorgung nach der Wurzelkanalbehandlung – an RA erkrankt

Versorgung nach WKB	Häufigkeit	Prozent
Krone	5	35,7
Füllung	9	64,3
Gesamt	14	100,0

Tabelle 20: Verteilung Versorgungen nach WKB bei Patienten ohne systemische Erkrankungen

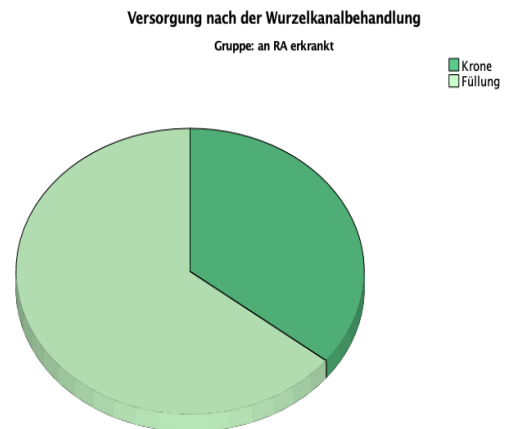


Diagramm 9: Verteilung Versorgungen nach WKB bei Patienten ohne systemische Erkrankungen

Tabelle 21 und 22 sowie Diagramm 10 und 11 zeigten folgendes:

Betrachtete man die Kontrollgruppe, so hatten vor der Behandlung 3 Patienten (21,4%) eine Krone am entsprechenden Zahn, 6 Patienten (42,9%) eine Füllung und 5 Patienten (35,7%) weder noch, also keine Versorgung. Nach der Behandlung waren es 5 Patienten mit einer Krone und 9 mit einer Füllung.

Unter den Patienten gab es generell niemanden, der eine Brücke, Stiftkrone oder Teilkrone aufwies.

Versorgung vor der Wurzelkanalbehandlung – ohne systemische Erkrankungen

Versorgung vor WKB	Häufigkeit	Prozent
Krone	3	21,4
Füllung	6	42,9
Keine Versorgung	5	35,7
Gesamt	14	100,0

Tabelle 21: Verteilung Versorgungen vor WKB bei RA-Patienten



Diagramm 10: Verteilung Versorgungen vor WKB bei RA-Patienten

Versorgung nach der Wurzelkanalbehandlung – ohne systemische Erkrankungen

Versorgung nach WKB	Häufigkeit	Prozent
Krone	5	35,7
Füllung	9	64,3
Gesamt	14	100,0

Tabelle 22: Verteilung Versorgungungen nach WKB bei Patienten ohne systemische Erkrankungen

Versorgung nach der Wurzelkanalbehandlung

Gruppe: ohne systemische Erkrankungen

■ Krone
■ Füllung

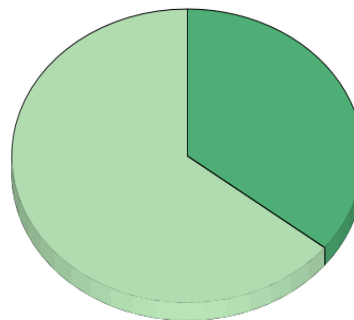


Diagramm 11: Verteilung Versorgungungen nach WKB bei Patienten ohne systemische Erkrankungen

5.1.5.7 Lokalisation der Läsion

Bei der Untersuchung ergaben sich drei Möglichkeiten, was die Lokalisation der Läsion angeht. Zum einen apikal (1), lateral (2) und zum anderen interradikulär (3). Unter den Patienten der RA-Gruppen wiesen alle Zähne eine Läsion auf. Von denen befanden sich 12 (85,7%) apikal und 2 (14,3%) lateral (Tabelle 23).

Lokalisation der Läsion – an RA erkrankt

Lokalisation der Läsion	Häufigkeit	Prozent
apikal	12	85,7
lateral	2	14,3
Gesamt	14	100,0

Tabelle 23: Verteilung Lokalisation der Läsion bei RA-Patienten

In der Kontrollgruppe befanden sich alle Läsionen apikal (s. Tabelle 24).

Lokalisation der Läsion - ohne systemische Erkrankungen

Lokalisation der Läsion	Häufigkeit	Prozent
apikal	14	100,0

Tabelle 24: Verteilung Lokalisation der Läsion bei Patienten ohne systemische Erkrankungen

5.2 Analytische Ausarbeitung

Nun ging es darum, die für diese Studie markanten Werte zunächst darzustellen, um sie dann letztendlich, im Sinne der Haupt- und Nebenfragestellung, miteinander zu vergleichen. Hierzu wurde die Signifikanz zwischen den beiden Gruppen bestimmt, sprich der Unterschied zwischen der RA- und der Kontrollgruppe in Bezug auf die Messwerte herausgestellt.

5.2.1 Darstellung der metrischen und skalierten Messwerte

Letztendlich galt es, die erhobenen Messwerte, sowohl die absoluten, also metrischen als auch die skalierten darzustellen und zu vergleichen. So wurden die Messwerte der Gruppe der Patienten, die an der RA erkrankt sind, zusammengefasst, genauso wie die der Gruppe der Patienten, die an keiner systemischen Krankheit erkrankt sind. In beiden Gruppen befanden sich 14 Patienten.

Die Werte der RA-Patienten sind in Tabelle 25, die Werte der Patienten ohne systemische Erkrankungen in Tabelle 26 dargestellt. Was die RA-Patienten betrifft, lagen die Baseline-Werte, also die der Ursprungsläsionen, im Minimum bei 0,57cm (in der Breite). Auf der Seite der Patienten ohne systemische Erkrankungen lagen die Baseline Werte im Minimum bei 0cm. Dies bedeutet, dass es hier auch Patienten gab, bei denen in der Ausgangssituation keine Läsion feststellbar war. Bei beiden Kollektiven lag der Follow up-Wert im Minimum bei 0cm. Das bedeutet bei beiden Gruppen gab es Patienten, bei denen die Läsionen im Verlauf komplett verschwunden waren.

Was die Maximum-Werte betrifft, umfasste die größte Ursprungsläsion in der Länge 16,56cm in der RA-Gruppe. In der Gruppe ohne systemische Erkrankungen betrug der größte Wert 8,66cm. Der maximale Follow up Wert war bei den RA-Patienten 15,52cm (in der Länge), bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen 7,82cm (in der Länge).

Betrachtet man die Mittelwerte, so veränderte sich bei der RA-Gruppe der Baseline Länge-Wert von 5,64mm zu 2,92mm im Follow up.

Der Breite-Wert sank von 3,3mm auf 1,63mm.

In der Kontrollgruppe lag der Baseline Länge Wert im Mittel bei 3,91mm und sank im Follow up auf 2,79mm. Bei der Breite lag der Baseline Wert im Mittel bei 3mm und sank schließlich im Follow up auf 2,06mm.

Es konnte also festgehalten werden, dass sowohl die Ausgangsläsionen als auch die Läsionen nach erfolgter endodontischer Behandlung in der Kontrollgruppe minimal kleiner waren als in der RA-Gruppe.

Metrische Messwerte – an RA erkrankt

	Minimum	Maximum	Mittelwert
Baseline Länge	1,08	16,56	5,6386
Baseline Breite	,57	8,23	3,3043
Follow-up Länge	,00	15,52	2,9207
Follow-up Breite	,00	6,09	1,6300

Tabelle 25: Metrische Messwerte der RA-Patienten

Metrische Messwerte - ohne systemische Erkrankungen

	Minimum	Maximum	Mittelwert
Baseline Länge	,00	8,66	3,9171
Baseline Breite	,00	6,29	3,0079
Follow-up Länge	,00	7,82	2,7907
Follow-up Breite	,00	4,37	2,0657

Tabelle 26: Metrische Messwerte der Patienten ohne systemische Erkrankungen

Betrachtet man die Auswertungen beider Gruppen als PAI (RA-Gruppe in Tabelle 27, Gruppe ohne systemische Erkrankungen in Tabelle 28 veranschaulicht), also vereinfacht in einem Wertungssystem dargestellt, so lag in der RA-Gruppe der minimale Baseline Wert bei 1 (in der Breite). In der Gruppe ohne systemische Erkrankungen lag der minimale Baseline Wert bei 0, wie sich durch die vorausgegangen metrischen Messwerte schon vermuten ließ. Sprich der Knochen war intakt. Die minimalen Follow up Werte lagen bei beiden Gruppen bei 0.

Der maximale Baseline Wert betrug 5 sowohl bei den RA-, als auch bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen. Der maximale Follow up Wert betrug im RA-Kollektiv 5, im Kollektiv ohne systemische Erkrankungen hingegen 4.

PAI - an RA erkrankt

	Minimum	Maximum
PAI Baseline Länge	2	5
PAI Baseline Breite	1	5
PAI Follow-up Länge	0	5
PAI Follow-up Breite	0	4

Tabelle 27: PAI-Werte der RA-Patienten

PAI - ohne systemische Erkrankungen

	Minimum	Maximum
PAI Baseline Länge	0	5
PAI Baseline Breite	0	4
PAI Follow-up Länge	0	4
PAI Follow-up Breite	0	4

Tabelle 28: PAI-Werte der Patienten ohne systemische Erkrankungen

5.2.2 Hat die RA einen Einfluss auf die Größe der apikalen Knochenläsionen? Sowohl vor als auch nach endodontischer Behandlung?

Im Folgenden fand der Mann-Whitney-U Test Verwendung, um die Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven auf ihre Signifikanz hin zu prüfen. In der Darstellung der Messwerte wurde festgestellt, dass die Ausgangsläsionen genauso wie die Läsionen nach erfolgter Behandlung seitens der Kontrollgruppe kleiner waren als die der RA-Gruppe. Die Nullhypothese lautete jedoch zunächst, dass kein signifikanter Unterschied bezüglich der Größe der Läsionen festgestellt werden kann. Diese bestätigte sich letzten Endes. Da in der Testdurchführung eine Patientenzahl von 28 vorlag (also $N < 30$) (Walther, 2022) wurde der Wert der Exakten Signifikanz betrachtet. Zuerst wurden die Baseline-Werte beleuchtet. Der Wert lag sowohl bei den metrischen (Tabelle 29) als auch bei den PAI-Werten (Tabelle 30) und genauer gesagt bei der Länge sowie bei der Breite über 0,05 (PAI Baseline Länge 0,265; PAI Baseline

Breite 0,910; Metrische Werte Baseline Länge 0,164; Metrische Werte Baseline Breite 0,769).

Somit konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, was bedeutet, dass die RA aus statistischer Sicht keinen Einfluss auf die Größe der apikalen Knochenläsionen, sowohl vor als auch nach endodontischer Behandlung hat. Es galt jedoch festzuhalten, dass die Läsionen der RA-Patienten im Ursprung eine größere Ausdehnung im Vergleich zu denen der Patienten ohne systemische Erkrankungen aufwiesen und sich im Anschluss in jedem Fall verkleinerten.

Signifikanz Metrische Werte Baseline

	Metrisch Baseline Länge	Metrisch Baseline Breite
Mann-Whitney-U-Test	67,000	91,000
Wilcoxon-W	172,000	196,000
Z	-1,424	-,322
Asymp. Sig. (2-seitig)	,154	,748
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	,164	,769

Tabelle 29: Exakte Sig. >0,05 Metrische Werte Baseline

Signifikanz PAI Baseline

	PAI Baseline Länge	PAI Baseline Breite
Mann-Whitney-U-Test	73,500	95,500
Wilcoxon-W	178,500	200,500
Z	-1,203	-,119
Asymp. Sig. (2-seitig)	,229	,905
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	,265	,910

Tabelle 30: Exakte Sig. >0,05 PAI Baseline

Gleiches zeigte sich bei den Follow-up-Werten (Tabelle 31 und 32). Auch hier lagen die Werte über 0,05 (PAI Follow-up Länge 0,401; PAI Follow-up Breite 0,285; Metrische Werte Follow-up Länge 0,571; Metrische Werte Follow-up Breite 0,454).

Signifikanz Metrische Werte Follow-up

	Metrisch Follow-up Länge	Metrisch Follow-up Breite
Mann-Whitney-U-Test	85,000	81,000
Wilcoxon-W	190,000	186,000
Z	-,607	-,794
Asymp. Sig. (2-seitig)	,544	,427
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	,571	,454

Tabelle 31: Exakte Sig. >0,05 Metrische Werte Follow-Up

Signifikanz PAI Follow-up

	PAI Follow-up Länge	PAI Follow-up Breite
Mann-Whitney-U-Test	79,000	74,000
Wilcoxon-W	184,000	179,000
Z	-,920	-1,147
Asymp. Sig. (2-seitig)	,358	,251
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	,401	,285

Tabelle 32: Exakte Sig. >0,05 PAI Follow-up

5.2.3 Inwieweit haben sich die Werte im Verlauf verändert?

Dies wurde anhand des „Change Scores“ ermittelt, und zwar zum einen anhand des „Change Scores“ der metrischen Messwerte (Tabelle 33, 34) und zum anderen des PAIs (Tabelle 35, 36). Hierzu wurden die Baseline Werte von den Follow up Werten abgezogen. Dabei ergaben sich hauptsächlich negative Werte, da die Baseline Werte in der Regel die größeren und die Follow up Werte die kleineren Werte waren. In der RA-Gruppe zeigte sich hier bei der Länge ein Wert von -2,7, was bedeutet, dass die Läsionen sich im Durchschnitt um 2,7mm verkleinerten. Bei der Breite waren es hier -1,6.

Bei der Kontrollgruppe ergab sich bei der Länge der Wert -1,3 und bei der Breite -0,94. Das würde bedeuten, dass sich bei den Metrischen Werten, die Läsionen der Erkrankten nach der WKB eher verkleinerten als die der Patienten ohne systemische Erkrankungen.

Der Veranschaulichung dienen hier die Diagramme, auf denen jeweils der Mittelwert der Baseline- und Follow-Up Werte dargestellt ist, sowohl für die Länge (Diagramm 12) als auch für die Breite (Diagramm 13). Die Differenz stellt hier sehr schön den „Change Score“, also die Verkleinerung der Läsion im Vergleich zur Ausgangssituation dar. Es kann also festgestellt werden, dass sich die Läsionen sowohl in der RA- als auch in der Kontrollgruppe verkleinerten.

Mittelwert Metrische Werte „Change Score“ – an RA erkrankt

	Metrische Werte Länge „Change Score“	Metrische Werte Breite „Change Score“
Mittelwert	-2,7179	-1,6743

Tabelle 33: Mittelwert Metrische Werte des „Change Scores“ der RA-Patienten

Mittelwert Metrische Werte „Change Score“ – ohne systemische Erkrankungen

	Absolute Werte Länge „Change Score“	Absolute Werte Breite „Change Score“
Mittelwert	-1,3864	-,9421

Tabelle 34: Mittelwert Metrische Werte des „Change Scores“ der Patienten ohne systemische Erkrankungen

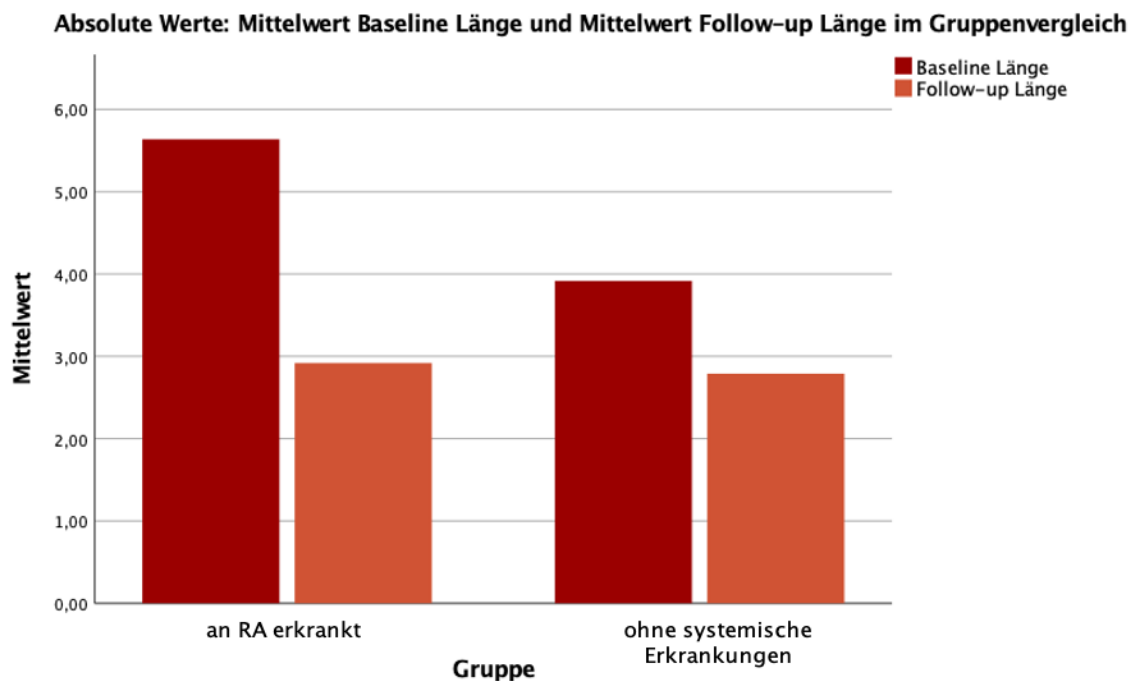


Diagramm 12: Mittelwerte der absoluten Werte Baseline & Follow-Up Länge im Gruppenvergleich

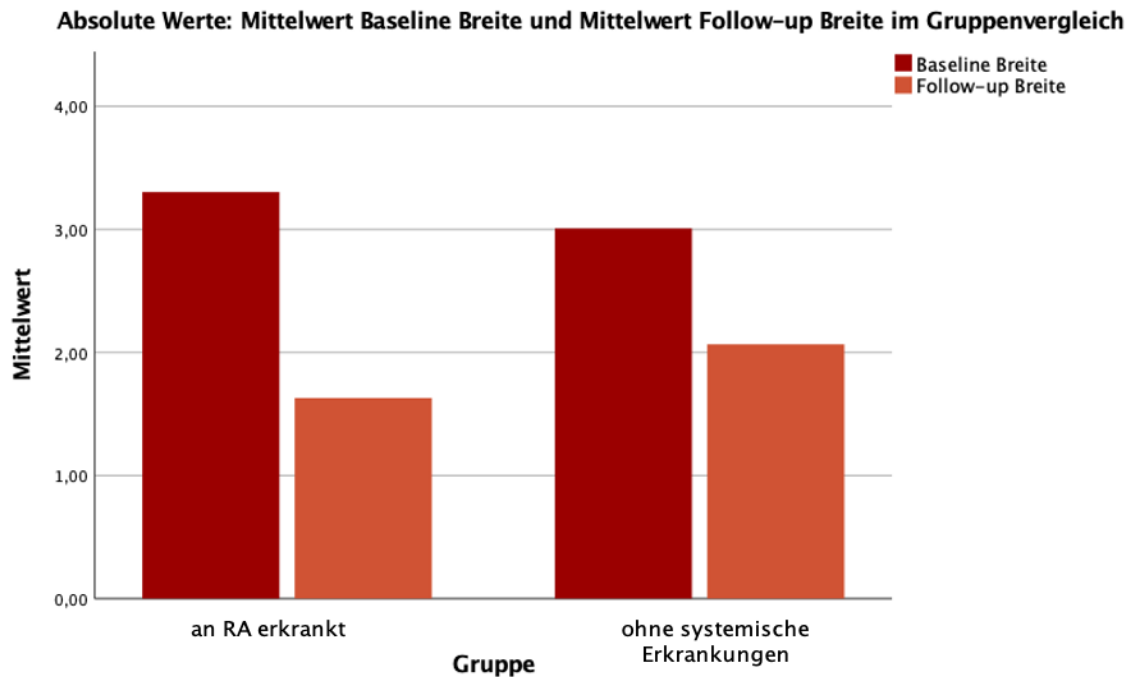


Diagramm 13: Mittelwerte der absoluten Werte Baseline & Follow-Up Breite im Gruppenvergleich

Gleiches wurde zu dem PAI durchgeführt. Hier zeigte sich ein ähnliches Bild. Bei der RA-Gruppe ergab sich für die Länge ein Wert von -1,71, für die Breite -1,36 (Tabelle 35).

Bei den Patienten ohne systemische Erkrankung ergab sich für die Länge der Wert -0,79 und für die Breite -0,57 (Tabelle 36).

Also zeigte sich auch hier, dass sich die Läsionen der RA-Gruppe verkleinerten. Der Veranschaulichung dienen hier die Diagramme 14 und 15.

Mittelwert PAI „Change Score“ – an RA erkrankt

	PAI Länge „Change Score“	PAI Breite „Change Score“
Mittelwert	-1,71	-1,36

Tabelle 35: Mittelwert PAI Werte des „Change Scores“ der RA-Patienten

Mittelwert PAI „Change Score“ – ohne systemische Erkrankungen

	PAI Länge „Change Score“	PAI Breite „Change Score“
Mittelwert	-,79	-,57

Tabelle 36: Mittelwert Metrische Werte des „Change Scores“ der Patienten ohne systemische Erkrankungen

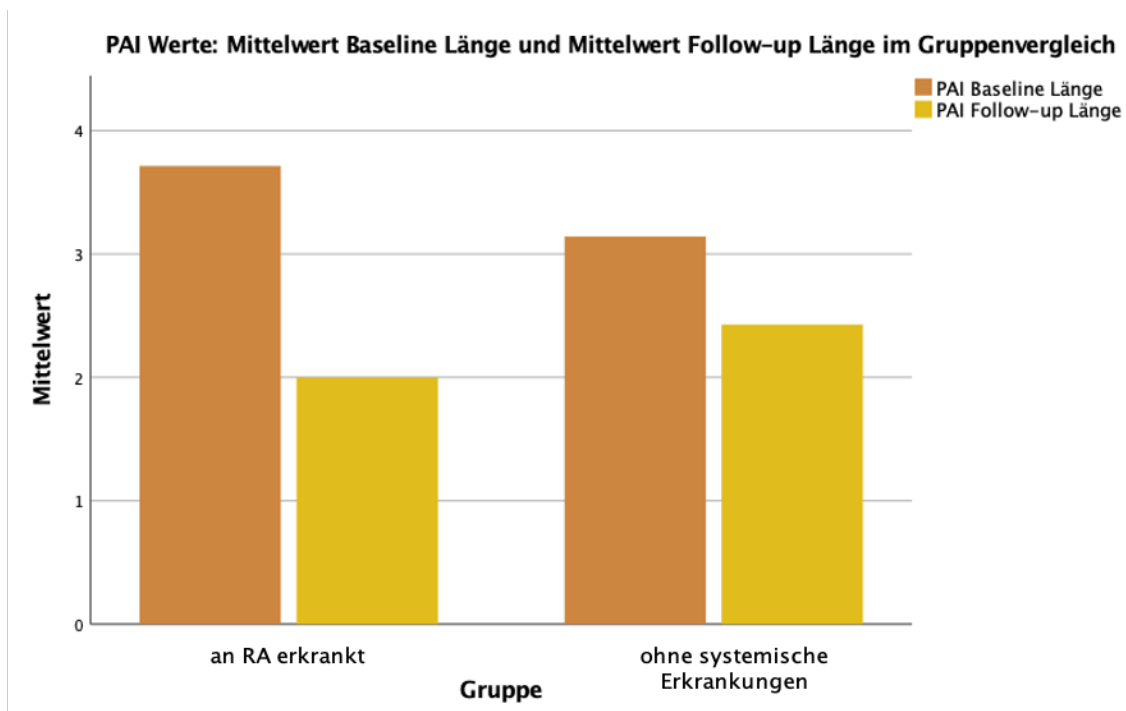


Diagramm 14: Mittelwerte der PAI Werte Baseline & Follow-Up Länge im Gruppenvergleich

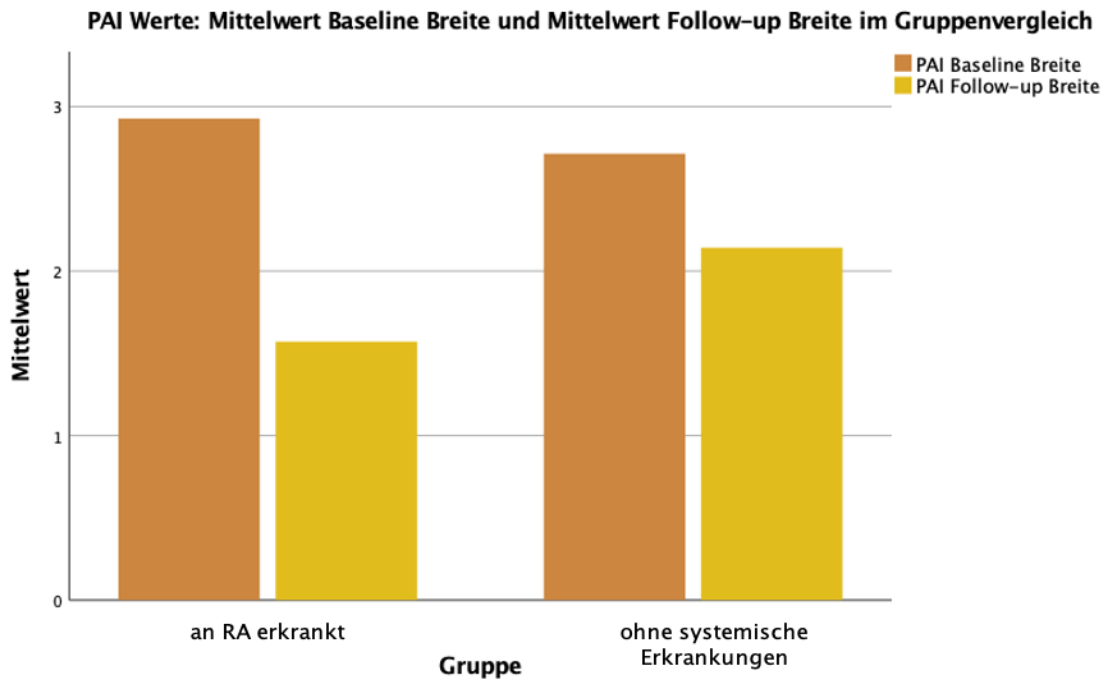


Diagramm 15: Mittelwerte der PAI Werte Baseline & Follow-Up Breite im Gruppenvergleich

5.2.4 Hat die RA einen Einfluss auf die Entwicklung einer AP nach suffizient erfolgter endodontischer Behandlung?

Diese Frage wurde anhand der Signifikanz des „Change Scores“ beleuchtet. Im deskriptiven Teil wurde bereits festgestellt, dass sich die Läsionen grundsätzlich verkleinerten. Dies taten sie seitens der RA-Gruppe noch eher als bei der Kontrollgruppe. Dieser Verdacht ist statistisch betrachtet jedoch nicht signifikant. Die Nullhypothese, dass kein nennenswerter Unterschied nachweisbar ist, fand hier also Bestätigung.

Bei den Metrischen Werten ergab sich eine exakte Signifikanz von 0,285 ($p > 0,05$) bei der Länge und 0,427 bei der Breite (Tabelle 37).

Bei den PAI Werten zeigte sich eine exakte Signifikanz von 0,246 bei der Länge und 0,401 bei der Breite (Tabelle 38).

Statistisch betrachtet hat die RA also keinen Einfluss auf die Entwicklung einer AP nach suffizient erfolgter endodontischer Behandlung.

Signifikanz Metrische Werte „Change Score“

	Metrische Werte Länge „Change Score“	Metrische Werte Breite „Change Score“
Mann-Whitney-U-Test	74,000	80,000
Wilcoxon-W	179,000	185,000
Z	-1,103	-,827
Asymp. Sig. (2-seitig)	,270	,408
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	,285	,427

Tabelle 37: Exakte Sig. >0,05 Metrische Werte „Change Score“

Signifikanz PAI „Change Score“

	PAI Länge „Change Score“	PAI Breite „Change Score“
Mann-Whitney-U-Test	72,500	79,500
Wilcoxon-W	177,500	184,500
Z	-1,191	-,860
Asymp. Sig. (2-seitig)	,234	,390
Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	,246	,401

Tabelle 38: Exakte Sig. >0,05 PAI Werte „Change Score“

6 Diskussion der Ergebnisse

6.1 Wichtigste Eckdaten dieser Studie

Die RA nimmt auf unterschiedliche Art und Weise Einfluss auf den menschlichen Körper. Unter anderem konnte ein Zusammenhang zwischen der RA und Erkrankungen der Mundhöhle festgestellt werden und in Verbindung mit der vorliegenden Fragestellung insbesondere auf die PA bzw. AP. Sowie in einigen Studien ein negativer Einfluss auf die Entwicklung der PA festgestellt werden konnte, ließ sich dies auch für die Entwicklung der AP vermuten (Karataş et al. 2020, Rodríguez-Lozano et al. 2019).

Diese Ausarbeitung untersuchte also, ob es einen Unterschied zwischen der Ausdehnung der Läsion als solche bei Patienten, die an der RA erkrankt sind und Patienten, die unter keiner systemischen Erkrankung leiden, gibt. Und vor allem aber, inwieweit sich die RA auf die Ausheilung apikaler Knochenläsionen nach einer suffizient erfolgten WKB auswirken könnte. Also, ob sich die Läsion im Verlauf im Sinne einer Ausheilung verkleinert oder im Sinne einer Verschlechterung der Situation vergrößert.

Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass die Ausgangswerte der Läsionen (Baseline) bei der RA-Gruppe in Bezug auf die Länge im Mittel bei 5,64mm und in Bezug auf die Breite bei 3,3mm lagen. Bei der Kontrollgruppe ergab sich im Durchschnitt ein Baseline-Länge-Wert von 3,91mm und ein Baseline-Breite-Wert von 3mm. Das zeigte, dass die Läsionen in der Kontrollgruppe, also den Patienten ohne eine systemische Erkrankung, grundsätzlich kleiner waren, es konnte allerdings kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Exakte Sig. > 0.05).

Betrachtet man nun die Follow-up-Werte, stellte sich eine Verkleinerung der Werte, also der Läsionen nach erfolgter WKB dar. Sowohl bei der RA- als auch bei der Kontrollgruppe. Bei der RA-Gruppe verkleinerten sich die Läsionen in der Länge im Durchschnitt um 2,7mm, in der Breite um 1,6. Bei der Kontrollgruppe verkleinerten sich die Läsionen in der Länge um 1,3mm und bei der Breite um 0,94mm. Betrachtet man hier also die absoluten Werte, so konnte man annehmen, dass die Läsionen sich nach suffizient erfolgter WKB bei den RA-Patienten deutlicher verkleinerten als bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen. Ein weiterer Ansatz war, dass die

Ausgangsläsionen in der RA-Gruppe größer waren als die der Kontrollgruppe, sich jedoch im gleichen Verhältnis verkleinerten.

Es konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Einfluss der RA auf die Ausheilung der apikalen Knochenläsion nach suffizient erfolgter WKB festgestellt werden (Exakte Sig. > 0.05).

Grundsätzlich sollte festgehalten werden, dass sich die Werte nach einer erfolgten WKB verkleinerten, bzw. die größeren Ausgangsläsionen der RA-Patienten letzten Endes vergleichbar ausheilten wie die der Patienten ohne systemische Erkrankung.

6.2 Studien mit ähnlicher Fragestellung

Die Recherchen ergaben, dass im vorliegenden Themenbereich nur zwei weitere Studien existieren. Die Studie von Jalali et al. ist dieser Ausarbeitung am ähnlichsten, da sie die Entwicklung einer AP unter dem Einfluss der RA insofern beleuchtete, ob im Verlauf eine endodontische Intervention in Form einer WKB notwendig wurde. Zum einen stellte die Studie die Häufigkeit des Vorliegens einer AP bei RA-Patienten und der Kontrollgruppe gegenüber und zum anderen verglich sie schließlich die Häufigkeit einer im Verlauf durchgeführten WKB bei RA-Patienten und im Kontrast dazu bei der Kontrollgruppe. Mit 131 untersuchten RA-Patienten wies sie im Vergleich (hier 14 Patienten) ein deutlich größeres Patientenkollektiv auf. Es zeigte sich, dass die Prävalenz der Zähne mit AP 4,0 % in der erkrankten Gruppe und 3,5 % in der Kontrollgruppe betrug. Die Prävalenz wurzelkanalbehandelter Zähne beträgt 6,2 % in der RA-Gruppe und 5,6 % in der Kontrollgruppe. Man verzeichnete also auch hier, dass die RA-Patienten eher zu der Ausbildung einer AP neigten und es vermehrt zu der Durchführung einer WKB kam, allerdings nicht im signifikanten Ausmaß. Die Studie kam somit bei beiden Punkten zu der Schlussfolgerung, dass es keinen signifikanten Unterschied gibt, was letzten Endes mit dem Ergebnis der vorliegenden Ausarbeitung übereinstimmt.

Die zweite hervorzuhebende Studie von Karatas et. al ist die jüngste Ausarbeitung in diesem Themenbereich und umfasste mit 48 Patienten, die mit in die Auswertung einfließen, ebenfalls ein nennenswert größeres Patientenkollektiv. Es wurde festgestellt, dass die Prävalenz von Zähnen mit AP (4,3 %) in der RA-Gruppe signifikant höher war als in der Kontrollgruppe (2 %). Es ergab sich, dass die RA

signifikant mit der AP assoziiert ist und somit konnte geschlossen werden, dass Patienten mit RA anfälliger für die Entwicklung einer AP sein können. Dieses Ergebnis war insofern von besonderer Bedeutung, da es als einziges einen signifikanten Einfluss der RA feststellte.

Die zwei genannten Studien beleuchteten beide den Aspekt, inwiefern das Vorliegen einer Erkrankung an der RA vermehrt zu der Ausbildung einer AP führte. Die RA-Patienten wiesen eine AP auf, während die Patienten ohne systemische Erkrankungen, weder eine systemische Erkrankung, noch einer AP aufwiesen. Dies war in dieser Studie nicht der Fall. Hier galt das Vorhandensein einer AP als Voraussetzung.

6.3 Mutmaßliche Einflussfaktoren

Es ist zu bedenken, dass es sich, wie auch der Vergleich mit anderen Studien zeigte, bei der vorliegenden Studie um ein kleines Patientenkollektiv handelte und dadurch die Ergebnisse eventuell beeinflusst wurden und sich somit nicht verallgemeinern lassen. Für zukünftige Studien sollte für eine ähnliche Fragestellung ein größeres Patientenkollektiv angestrebt werden.

Beim Vergleich der Größen der Läsionen ist zu bedenken, dass bei den Ausgangswerten nicht klar war, wie lange die Läsion im Voraus schon bestanden hat, also ob der Patient früh die Klinik aufsuchte, oder die Läsion die Möglichkeit hatte, sich im Verlauf einer gewissen Zeit zu vergrößern. Es sollte bedacht werden, dass die Größe der Ausgangsläsion einen signifikanten Einfluss auf den Erfolg der WKB hat (Chugal et al. 2001, Hoskinson et al. 2002, Ng et al. 2011). Frühere Studien besagten noch das Gegenteil, nämlich, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen kleinen (<5mm) und großen (>5mm) Läsionen im Einfluss auf die Erfolgchance gibt (Sjögren et al. 1997, Sjogren et al. 1990).

Genauso wurde bei den Werten, die nach der WKB erhoben wurden, nicht speziell darauf geachtet, wieviel Zeit nach der WKB bereits verstrichen war, lediglich darauf, dass zwischen der ersten und zweiten Aufnahme mindestens 6 Monate liegen sollten. Es wurde jedoch nicht untersucht, ob die Läsion nun ein halbes Jahr oder sogar länger die Möglichkeit hatte, zu verheilen, sich also im besten Fall zu verkleinern. Die kürzeste

Periode innerhalb der in der Studie verwendeten Aufnahmen lag bei 6 Monaten und die längste bei 5 Jahren.

In der Wissenschaftlichen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) und der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung (DGZ) wird empfohlen einen Recall-Plan von mindestens 4 Jahren, in denen Kontrollintervalle von 6 Monaten, 1 Jahr, 2 Jahren und 4 Jahren stattfinden, einzuhalten (DGZ 2005).

In diversen Studien wurde diskutiert, welcher Zeitraum der optimale ist, nach dem eine Kontrolle stattfinden sollte. Bei Zähnen, die keine apikale Läsion aufweisen, zeigte sich, dass die erste Kontrolle nach 18-24 Monaten am sinnvollsten war (Cheung 2002; Friedman et al. 1995, Imura et al. 2007), während bei Zähnen mit apikalen Läsionen noch länger zugewartet werden sollte (2-5 Jahre) (Imura et al. 2007, Kvist und Reit 1999), um die Erfolgsrate bewerten zu können. In der Studie von Ng et. al (2011) stellte sich heraus, dass die Mehrheit der apikalen Läsionen innerhalb eines Jahres ausheilten (ca. 71-72%). Etwa 19-24% brauchten zwei Jahre, um komplett auszuheilen.

Fast ausnahmslos (bis auf einen einzigen Patienten), wiesen alle Patienten bei Beurteilung eine apikale Läsion auf. Der voran genannten Feststellung nach zu urteilen waren die Kontrollperioden mancher der in dieser Studie inkludierten Patienten, zu kurz gewählt worden. In der RA-Gruppe waren es 35,7%, bei denen das Follow-up nach mindestens 2 Jahren durchgeführt wurde. Hier konnte man demnach davon ausgehen, dass die Läsionen noch weiter ausgeheilt wären, wenn man noch länger zugewartet hätte. Überträgt man diese Annahme auf die statistischen Ergebnisse dieser Studie, bestand die Möglichkeit, dass die Läsionen der RA-Gruppe noch stärker abgeheilt wären, sofern man die Follow-up Bilder mit einem größeren Zeitabstand gewählt hätte.

In der Gruppe derjenigen ohne systemische Erkrankungen waren es 64,2%. Hier hatte man bei der deutlichen Mehrheit ein Intervall gewählt, bei dem die Läsionen über einen längeren Zeitraum abheilen konnten.

Bei der Auswahl der Patienten wurden die von den Patienten selbst ausgefüllten Anamnesebögen ausgewertet, wodurch man sich auf die Aussage jedes einzelnen Patienten verlassen hatte. Dabei wird auch der Oberbegriff „Rheuma“ gezählt, der unter Umständen auch mit anderen Erkrankungen des Rheumatischen Formenkreises

in Verbindung gebracht wird. Die Aussagen der Patienten wurden hier nicht individuell erneut durch einen Arzt bestätigt. Somit floss beispielsweise auch der Schweregrad der Erkrankung nicht mit in die Studie ein. Ob der Schweregrad der RA einen Einfluss auf die Ausdehnung einer apikalen Läsion haben könnte, wird den Recherchen nach zu urteilen bisher noch in keiner Studie untersucht. Dies steht vermutlich im Zusammenhang mit der noch generell geringen Datenmenge bezüglich des Zusammenhangs zwischen der RA und der AP. Dadurch, dass man wiederum über die Korrelation von der RA und der PA schon eine bessere Datenlage hat, existieren auch Studien, die den Einfluss der RA auf den Schweregrad und die Ausdehnung der PA hinterfragen. So wie beispielsweise die Studie von De Smit et al. (2012), die hier einen signifikanten Unterschied bezeugt. Die Ausprägung der RA wurde dabei anhand des Disease Activity Scores (DAS) ermittelt, während der Schweregrad der PA unter Zuhilfenahme des Dutch Periodontal Screening Indexes (DPSI), der einige parodontale Parameter wie Bleeding on probing (BOP) und das Messen der Taschentiefen (TT) beinhaltet, herausgestellt. Patienten, die beim DAS eine höhere Punktzahl erreichten, litten signifikant verstärkt unter einer schweren PA (de Smit et al., 2012). Gleiches zeigte auch die Studie von Rodríguez-Lozano et al. (2019). Der Schweregrad der RA wurde hier neben dem DAS unter anderem anhand des Rheumafaktors und der Blutsenkungsgeschwindigkeit ermittelt (Rodríguez-Lozano et al. 2019). Was das Ausmaß der PA angeht, wurde wie in der Studie von De Smit et al. vorgegangen.

Andere Studien hingegen konnten die Auswirkungen des Schweregrades der RA in Bezug auf die PA-Aktivität nicht bestätigen (Joseph et al. 2013, Moura et al. 2021). Aufgrund der Vorgehensweise bei den genannten Studien, also aufgrund der Verwendung der für die PA typischen Parameter wie BOP und TT, die sich nicht auf die AP übertragen lassen, ließen sich auch die gewonnenen Erkenntnisse in Bezug auf die Fragestellung, ob der Schweregrad der RA auch das Ausmaß der AP beeinflusst, übertragen. Hierauf sollten zukünftige Studien näher eingehen.

Aufgrund der doppelten Sichtung der Akten, also durch den Doktoranden selbst und durch eine weitere Person, konnte eine Fehlinterpretation oder ein Flüchtigkeitsfehler bei der Auswahl der Patientengruppe bis auf ein sehr geringes Risiko ausgeschlossen werden.

Zusätzlich konnten häufige Nebenerkrankungen (wie z.B. Diabetes mellitus) sowie die damit einhergehende Medikation einen weiteren Einfluss auf die Ausheilung der apikalen Knochenläsion genommen haben (Jiao et al. 2015). Gleiches galt im Speziellen für die Patienten unserer Studie, die häufig Medikamente wie Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) (die konventionellen wie Methotrexat auf der einen und biologischen wie die TNF-alpha-Inhibitoren auf der anderen Seite), Immunsuppressiva wie Glukokortikoide oder non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) einnahmen. Einige Studien berichteten, dass die Einnahme dieser Medikamente den Verlauf der PA positiv beeinflusste (Di Paola et al. 2007, Howell 1993, Oh et al. 2008, Pers et al. 2008, Pischon et al. 2008)., während andere Studien das Gegenteil bezeugten (Rodríguez-Lozano et al. 2019).

In der Studie von Di Paola et al. (2007) wurde anhand von Ratten der Einfluss des Biologikums Etanercept, einem TNF-alpha-Inhibitor, auf die durch das Einlegen von Ligaturen herbeigeführte PA untersucht. Die PA äußerte sich bei den Ratten durch entzündliche Prozesse wie Ödeme, Infiltration von Neutrophilen und Zytokinproduktion, was letzten Endes zur Gewebeschädigung und Apoptose führte. Die Behandlung durch Etanercept reduzierte merklich das Ausmaß der genannten Reaktion, was typische Ereignisse im Zusammenhang mit der PA sind.

In der Studie von Delima et al. (2001) wurde ebenso unter Verwendung eines Tiermodells, hier allerdings anhand der Javaneraffen (*Macaca fascicularis*), herausgefunden, dass der Verlust des parodontalen Attachements um 51 % und der Höhenverlust des Alveolarknochens um fast 91 % reduziert wurde, wenn die Tiere mit IL-1- und TNF-alpha-Inhibitoren behandelt wurden (Delima et al., 2001).

In einer weiteren und ähnlichen Studie von Dilema et al. (2002) beobachtete man, dass die Menge an Entzündungszellen im Alveolarknochen sowie in der Tiefe des Bindegewebes unter der Verabreichung von IL-1-Blockern um 50–70 % reduziert wurde (Delima et al. 2002).

All diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Biologika einen positiven Einfluss auf die PA haben. Ein ähnlicher Einfluss wäre denkbar für die AP (Cotti et al. 2014), also dass sich die Unterdrückung von proinflammatorischen Zytokinen auch bei der AP als vorteilhaft erweisen könnte.

Wie bereits beschrieben sind diverse Zytokine und Chemokine an der Immunantwort, die während der Entstehung und Heilung der AP stattfindet, beteiligt (Márton und Kiss 2014). Signifikant erhöhte TNF-alpha- (Henriques et al. 2011) sowie hohe IL-1b-

Spiegel sind mit symptomatischen periapikale Abszesse und endodontischen Misserfolgen verbunden (de Sá et al. 2007, Morsani et al. 2011). Aktivierte Makrophagen werden als Haupt-Ursprung von IL-1a, IL-1b und TNF-a in der Entwicklung der AP erachtet. Solange die Aktivierung der Makrophagen stattfindet, wird die Aktivität der Osteoklasten aufrechterhalten. Eine mögliche Behandlungsstrategie wäre die Inaktivierung der Makrophagen um somit die lokale Produktion von IL-1 und TNF-a in der AP zu senken (Metzger et al. 2009).

Aufgrund dieser genannten Studien kann man annehmen, dass die Modulation von Zytokinen eine periapikale Heilungsreaktion beeinflusst. Voraussetzung hierfür ist die lege artis Desinfektion des Wurzelkanals in Form einer WKB (Cotti et al. 2014).

Bei der Annahme, dass die Läsionen der Erkrankten schneller ausheilen als die der Patienten ohne systemische Erkrankungen, wäre die Beeinflussung der AP durch die Medikamenteneinnahme der Patienten beispielsweise eine Erklärung für diese Beobachtung. Die vorliegende Studie ließ es jedoch aufgrund der geringen Anzahl an Patienten innerhalb des Kollektivs nicht zu, Untergruppen auf Basis der verschiedenen Medikamentengruppe zu bilden und anhand derer den Einfluss der Medikamente zu untersuchen.

Ferner konnte der große Altersunterschied, bzw. das relativ hohe Durchschnittsalter innerhalb der Patientengruppe einen Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben. Im Durchschnitt waren die Patienten in beiden Gruppen etwa 62 Jahre alt, womit diese Studie vor allem repräsentativ für Menschen in höherem Alter ist. Wir wissen jedoch aus Studien, dass das angeborene Immunsystem im Alter abbaut (Dorshkind et al. 2009). Somit ist nicht auszuschließen, dass dies gewisse Auswirkungen auf die Ergebnisse hatte. Andererseits ist in diesem Zusammenhang auch zu erwähnen, dass die RA hauptsächlich eine Erkrankung der älteren Bevölkerung ist. Die Prävalenz steigt mit dem Alter und ist bei Frauen über 65 Jahren am höchsten (Scott et al. 2010), wodurch sich das hohe Durchschnittsalter der Patienten dieser Studie erklären lässt.

Ebenso ist zu bedenken, dass die konservative bzw. prothetische Versorgung vor als auch nach der WKB einen Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben konnte (Meirinhos et al. 2020). Zum einen konnte in der Ausgangssituation eine AP eher bei Patienten entstanden sein, die eine insuffiziente Füllung trugen, im Gegensatz zu Patienten mit intakten Zahnkronen. Zum anderen konnte die Ausheilung einer bereits

bestehenden AP negativ durch die Versorgung durch eine Füllung nach suffizient erfolgter WKB im Vergleich zu einer Versorgung durch eine Krone beeinflusst worden sein (Landys Borén et al. 2015). In diversen Studien zeigte sich, dass es bei wurzelkanalbehandelten Zähnen, die nicht mit einer definitiven Restauration versorgt wurden, eher zu Misserfolgen kam (Imura et al. 2007). Somit spielt die anschließende Versorgung des Zahnes eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit einer erfolgreichen WKB (Hommez et al. 2002, Lazarski et al. 2001, Ray und Trope 1995, Schwartz und Fransman 2005, Siqueira 2001). Andere Studien wiederum widersprachen dieser These (Ricucci und Bergenholtz 2003, Ricucci et al. 2000).

In der aktuellsten Wissenschaftlichen Stellungnahme der DGZMK wird ausgesagt, dass der Zahn nach erfolgter endodontischer Behandlung sobald wie möglich definitiv versorgt werden sollte, entweder durch Neuanfertigung oder durch Reparatur der vorherigen Restauration. Eine vorübergehende Lösung wie der Verschluss durch Adhäsivtechnik ist nur befristet vertretbar bis die definitive Versorgung eingegliedert wird (DGZ 2005).

Was die Thematik der definitiven Restauration vor bzw. nach endodontischer Behandlung betrifft, wurden aufgrund der geringen Anzahl des Patientenkollektives in der vorliegenden Ausarbeitung keine statistischen Tests durchgeführt.

Was die WKB an sich betrifft, konnte durch den Einschluss von Behandlungen, die sowohl durch Experten als auch durch Assistenzärzte und Studenten durchgeführt wurden, eine Gruppe an Patienten erstellt werden, deren Suffizienz der WKB und Wurzelfüllung repräsentativ für den Durchschnitt der Zahnärzte sind.

Grundsätzlich sollte beim Vermessen bzw. Auswerten von Röntgenbildern und Daten bedacht werden, dass es zu Fehlmessungen kommen konnte, da bei der zweidimensionalen Darstellung einer apikalen Läsion aufgrund der lingualen und palatinalen Knochenanteile Ungenauigkeiten nie ganz auszuschließen sind (Garcia de Paula-Silva et al. 2009).

Mess- und Übertragungsfehler können weitestgehend vernachlässigt werden, da bei den Benchmark-Messungen eine sehr hohe Korrelation festgestellt werden konnte, was deutlich für die Genauigkeit der Messungen spricht ($>0,8$).

Bei der Auswahl der Kontrollgruppe konnten die Patienten in Bezug auf die Altersgruppe und die Zahngruppe, bzw. sogar den exakten Zahn abgestimmt werden. Hierdurch waren die RA- und die Kontrollgruppe gut miteinander vergleichbar.

Es kann als Ergebnis festgehalten werden, dass zwar kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Einfluss der RA auf die Ausheilung der AP festgestellt werden konnte, was u.a. an dem kleinen Patientenkollektiv liegen könnte. Jedoch konnte auch die Studie von Jalali et. al. im Jahre 2017 trotz des deutlich größeren Patientenkollektivs keine statistische Signifikanz für seine Fragestellung feststellen. Aufgrund von mittlerweile aktuelleren Studien (Karatas et al. 2020) ist anzunehmen, dass es bei Patienten, die an der RA erkrankt sind, vermehrt zur Ausbildung einer AP kommt. Allerdings bleibt ungeklärt bzw. lassen diese und die Studie von Jalali et al. vermuten, dass die RA keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer AP aufweist.

7 Schlussfolgerung

- Hauptfragestellung: Die RA zeigt keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer AP nach suffizient erfolgter WKB
- Die Läsionen verkleinerten sich nach suffizient erfolgter WKB bei den RA-Patienten deutlicher als bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen, heilten also besser aus, dies jedoch ohne statistische Signifikanz. Ein weiterer Ansatz ist, dass die Ausgangsläsionen in der RA-Gruppe größer waren als die der Kontrollgruppe, sich jedoch im gleichen Verhältnis verkleinerten.
- Nebenfragestellung: Die ursprünglichen Läsionen der Patienten ohne eine systemische Erkrankung waren grundsätzlich kleiner als die der RA-Patienten, es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden
- Vergangene Studien, die der Fragestellung der vorliegenden Ausarbeitung am nächsten kommen, wiesen kontroverse Ergebnisse auf
- In zukünftigen Studien mit ähnlicher Fragestellung sollte ein größeres Patientenkollektiv gewählt und darauf geachtet werden, dass die genannten Einflussfaktoren bei der Auswertung stärker berücksichtigt und bestenfalls minimiert werden

8 Zusammenfassung

Einleitung

Hauptfragestellung: Zeigt die Rheumatoide Arthritis als Autoimmunerkrankung und den Einfluss auf Entzündungsprozesse sowie Knochenregeneration Auswirkungen auf das Ausheilen einer apikalen Knochenläsion nach suffizienter Wurzelkanalbehandlung und Wurzelfüllung?

Nebenfragestellung: Ist bei den Ursprungsläsionen ein Größenunterschied zwischen der Gruppe der RA-Patienten und der Gruppe derjenigen, die keine systemische Erkrankung aufweisen, erkennbar?

Material und Methoden

Die Maße der ursprünglichen Läsionen wurden erhoben (Baseline-Werte). Die Knochenläsion wurde in zweidimensionaler Ausdehnung anhand eines Röntgenbildes, welches unmittelbar vor bzw. während oder nach der WKB aufgenommen wurde, erhoben und dokumentiert, sowohl als absoluten als auch als Skalen-Wert (PAI).

Als nächstes wurden Verlaufsmessungen, die Follow-up-Werte, anhand eines weiteren Röntgenbildes durchgeführt, welches frühestens 6 Monate nach der ersten Aufnahme abgebildet wurde.

Anhand der vorliegenden Werte wurden die Größen der Läsionen vor und nach der WKB zwischen der Gruppe der Patienten, die an einer RA erkrankt sind, mit der Gruppe der Patienten, die keine systemische Erkrankung aufweisen, verglichen.

Im Anschluss wurde die Veränderung der Läsionen durch die Berechnung des „Change Scores“ aus den Baseline- und Follow-up-Werten verglichen.

Ergebnisse

Hauptfragestellung: Die Follow-up-Werte zeigten eine Verkleinerung der Läsion bei beiden Gruppen. Bei der RA-Gruppe verkleinerten sich die Läsionen in der Länge im Durchschnitt um 2,7mm, in der Breite um 1,6mm. Bei der Kontrollgruppe verkleinerten sich die Läsionen in der Länge um 1,3mm und bei der Breite um 0,94mm.

Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Einfluss der RA auf die Ausheilung der apikalen Knochenläsion nach suffizient erfolgter WKB festgestellt werden ($p > 0.05$).

Nebenfragestellung: Die Länge-Ursprungswerte der Läsionen (Baseline) bei der RA-Gruppe lagen im Mittel bei 5,64mm, die Breite-Ursprungswerte bei 3,3mm. Bei der Kontrollgruppe lag der Länge-Ursprungswert im Durchschnitt bei 3,91mm und der

Breite-Ursprungswert bei 3mm. Die ursprünglichen Läsionen in der Kontrollgruppe waren also kleiner. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p > 0.05$).

Schlussfolgerung

Hauptfragestellung: Die RA hat keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer AP nach suffizient erfolgter WKB. Die Läsionen verkleinerten sich nach der WKB bei den RA-Patienten deutlicher als bei den Patienten ohne systemische Erkrankungen, aber ohne statistische Signifikanz.

Nebenfragestellung: Die ursprünglichen Läsionen der Patienten ohne eine systemische Erkrankung waren grundsätzlich kleiner als die der RA-Patienten, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied.

8 Literaturverzeichnis

- Abdolsamadi HR, Vahedi M, Esmaeili F, Nazari S, Abdollahzadeh S (2008) Serum Interleukin-6 as a Serologic Marker of Chronic Periapical Lesions: A Case-control Study. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 2(2), 43-47. doi:10.5681/joddd.2008.009
- Ajuz NC, Antunes H, Mendonça TA, Pires FR, Siqueira JF Jr, Armada L (2014) Immunoexpression of interleukin 17 in apical periodontitis lesions. *J Endod*, 40(9), 1400-1403. doi:10.1016/j.joen.2014.03.024
- Arkema EV, Karlson EW, Costenbader KH (2010) A prospective study of periodontal disease and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 37(9), 1800-1804. doi:10.3899/jrheum.091398
- Azuma MM, Samuel RO, Gomes-Filho JE, Dezan-Junior E, Cintra LT (2014) The role of IL-6 on apical periodontitis: a systematic review. *Int Endod J*, 47(7), 615-621. doi:10.1111/iej.12196
- Barra L, Pope J, Bessette L, Haraoui B, Bykerk V (2011) Lack of seroconversion of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide in patients with early inflammatory arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*, 50(2), 311-316. doi:10.1093/rheumatology/keq190
- Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR (2005) Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J Periodontol*, 76(11 Suppl), 2066-2074. doi:10.1902/jop.2005.76.11-S.2066
- Baumgartner JC, Watkins BJ, Bae KS, Xia T (1999) Association of black-pigmented bacteria with endodontic infections. *J Endod*, 25(6), 413-415. doi:10.1016/s0099-2399(99)80268-4
- Beinsberger J, Heemskerk JW, Cossemans JM (2014) Chronic arthritis and cardiovascular disease: altered blood parameters give rise to a prothrombotic propensity. *Semin Arthritis Rheum*, 44(3), 345-352. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.06.006
- Bergot AS, Giri R, Thomas R (2019) The microbiome and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 33(6), 101497. doi:10.1016/j.berh.2020.101497
- Białowas K, Radwan-Oczko M, Duś-Ilnicka I, Korman L, Świerkot J (2020) Periodontal disease and influence of periodontal treatment on disease activity in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Rheumatol Int*, 40(3), 455-463. doi:10.1007/s00296-019-04460-z
- Bozkurt FY, Berker E, Akkuş S, Bulut S (2000) Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *J Periodontol*, 71(11), 1756-1760. doi:10.1902/jop.2000.71.11.1756
- Brown LE, Frits ML, Iannaccone CK, Weinblatt ME, Shadick NA, Liao KP (2015) Clinical characteristics of RA patients with secondary SS and association with joint damage. *Rheumatology (Oxford)*, 54(5), 816-820. doi:10.1093/rheumatology/keu400
- Brynolf I (1967) A histologic and roentgenologic study of the peri- apical region of human upper incisors. *Odontol Revy* 18, 1-176.

- Burmester GR, Pope JE (2017) Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 389(10086), 2338-2348. doi:10.1016/s0140-6736(17)31491-5
- Carestia A, Kaufman T, Rivadeneyra L, Landoni VI, Pozner RG, Negrotto S, Schattner M (2016) Mediators and molecular pathways involved in the regulation of neutrophil extracellular trap formation mediated by activated platelets. *J Leukoc Biol*, 99(1), 153-162. doi:10.1189/jlb.3A0415-161R
- Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Tonetti MS (2018) A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S1-s8. doi:10.1111/jcpe.12935
- Cheung GS (2002) Survival of first-time nonsurgical root canal treatment performed in a dental teaching hospital. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 93(5), 596-604. doi:10.1067/moe.2002.120254
- Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M (2014) Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*, 53(12), 2143-2154. doi:10.1093/rheumatology/keu224
- Chugal NM, Clive JM, Spångberg LS (2001) A prognostic model for assessment of the outcome of endodontic treatment: Effect of biologic and diagnostic variables. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 91(3), 342-352. doi:10.1067/moe.2001.113106
- Colić M, Gazivoda D, Vučević D, Vasilijić S, Rudolf R, Lukić A (2009) Proinflammatory and immunoregulatory mechanisms in periapical lesions. *Mol Immunol*, 47(1), 101-113. doi:10.1016/j.molimm.2009.01.011
- Cotti E, Schirru E, Acquas E, Usai P (2014) An overview on biologic medications and their possible role in apical periodontitis. *J Endod*, 40(12), 1902-1911. doi:10.1016/j.joen.2014.08.013
- de Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T (2009) Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 5(4), 218-224. doi:10.1038/nrrheum.2009.28
- De Rycke L, Peene I, Hoffman IE, Kruithof E, Union A, Meheus L, De Keyser F (2004) Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis*, 63(12), 1587-1593. doi:10.1136/ard.2003.017574
- de Sá AR, Moreira PR, Xavier GM, Sampaio I, Kalapothakis E, Dutra WO, Gomez RS (2007) Association of CD14, IL1B, IL6, IL10 and TNFA functional gene polymorphisms with symptomatic dental abscesses. *Int Endod J*, 40(7), 563-572. doi:10.1111/j.1365-2591.2007.01272.x
- de Sá AR, Pimenta FJ, Dutra WO, Gomez RS (2003) Immunolocalization of interleukin 4, interleukin 6, and lymphotoxin alpha in dental granulomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 96(3), 356-360. doi:10.1016/s1079-2104(03)00067-2

- de Smit M, Westra J, Vissink A, Doornbos-van der Meer B, Brouwer E, van Winkelhoff AJ (2012) Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Res Ther*, 14(5), R222. doi:10.1186/ar4061
- Delima AJ, Karatzas S, Amar S, Graves DT (2002) Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogens is reduced by interleukin-1 antagonists. *J Infect Dis*, 186(4), 511-516. doi:10.1086/341778
- Delima AJ, Oates T, Assuma R, Schwartz Z, Cochran D, Amar S, Graves DT (2001) Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol*, 28(3), 233-240. doi:10.1034/j.1600-051x.2001.028003233.x
- Deodhar AA, Woolf AD (1996) Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol*, 35(4), 309-322. doi:10.1093/rheumatology/35.4.309
- Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung, (2004). „Good clinical practice“: Die Wurzelkanalbehandlung [Internet] V 1.b [zitiert am 28.4.2022] URL: https://secure.owidi.de/documents/10165/1936443/Good_clinical_practice__Die_Wurzelkanalbehandlung.pdf/aa06fab7-9710-4523-8053-e8a69216bb5f
- Di Paola R, Mazzon E, Muià C, Crisafulli C, Terrana D, Greco S, Cuzzocrea S (2007) Effects of etanercept, a tumour necrosis factor-alpha antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats. *Br J Pharmacol*, 150(3), 286-297. doi:10.1038/sj.bjp.0706979
- Disale PR, Zope SA, Suragimath G, Varma AS, Pisal A (2020) Prevalence and severity of periodontitis in patients with established rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Family Med Prim Care*, 9(6), 2919-2925. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_398_20
- Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, Kerr GS (2010) Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol*, 81(2), 223-230. doi:10.1902/jop.2009.090309
- Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Signer RA (2009) The ageing immune system: is it ever too old to become young again? *Nat Rev Immunol*, 9(1), 57-62. doi:10.1038/nri2471
- Eriksson K, Nise L, Kats A, Luttrupp E, Catrina AI, Askling J, Yucel-Lindberg, T (2016) Prevalence of Periodontitis in Patients with Established Rheumatoid Arthritis: A Swedish Population Based Case-Control Study. *PLoS One*, 11(5), e0155956. doi:10.1371/journal.pone.0155956
- Estrela C, Bueno MR, Azevedo BC, Azevedo JR, Pécora JD (2008) A new periapical index based on cone beam computed tomography. *J Endod*, 34(11), 1325-1331. doi:10.1016/j.joen.2008.08.013
- Friedman S, Löst C, Zarrabian M, Trope M (1995) Evaluation of success and failure after endodontic therapy using a glass ionomer cement sealer. *J Endod*, 21(7), 384-390. doi:10.1016/s0099-2399(06)80976-3
- Garcia de Paula-Silva FW, Hassan B, Bezerra da Silva LA, Leonardo MR, Wu MK (2009) Outcome of root canal treatment in dogs determined by periapical

- radiography and cone-beam computed tomography scans. *J Endod*, 35(5), 723-726. doi:10.1016/j.joen.2009.01.023
- Gierut A, Perlman H, Pope RM (2010) Innate immunity and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 36(2), 271-296. doi:10.1016/j.rdc.2010.03.004
- Goldring SR (2002) Bone and joint destruction in rheumatoid arthritis: what is really happening? *J Rheumatol Suppl*, 65, 44-48.
- Gomes B, Herrera DR (2018) Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship with clinical symptomatology. *Braz Oral Res*, 32(suppl 1), e69. doi:10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0069
- Gomes BP, Pinheiro ET, Gadê-Neto CR, Sousa EL, Ferraz CC, Zaia AA, Souza-Filho FJ (2004) Microbiological examination of infected dental root canals. *Oral Microbiol Immunol*, 19(2), 71-76. doi:10.1046/j.0902-0055.2003.00116.x
- Gomes MS, Blattner TC, Sant'Ana Filho M, Grecca FS, Hugo FN, Fouad AF, Reynolds MA (2013) Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod*, 39(10), 1205-1217. doi:10.1016/j.joen.2013.06.014
- Gómez-Bañuelos E, Mukherjee A, Darrah E, Andrade F (2019) Rheumatoid Arthritis-Associated Mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *J Clin Med*, 8(9). doi:10.3390/jcm8091309
- Gravallese EM, Harada Y, Wang JT, Gorn AH, Thornhill TS, Goldring SR (1998) Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol*, 152(4), 943-951.
- Habets KL, Trouw LA, Levarht EW, Korporaal SJ, Habets PA, de Groot P, Toes RE (2015) Anti-citrullinated protein antibodies contribute to platelet activation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 17(1), 209. doi:10.1186/s13075-015-0665-7
- Hajishengallis G (2015) Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*, 15(1), 30-44. doi:10.1038/nri3785
- He J, Ding Y, Feng M, Guo J, Sun X, Zhao J, Li Z (2013) Characteristics of Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 52(6), 1084-1089. doi:10.1093/rheumatology/kes374
- Henriques LC, de Brito LC, Tavares WL, Vieira LQ, Ribeiro Sobrinho AP (2011) Cytokine analysis in lesions refractory to endodontic treatment. *J Endod*, 37(12), 1659-1662. doi:10.1016/j.joen.2011.08.007
- Holmqvist ME, Wedrén S, Jacobsson LT, Klareskog L, Nyberg F, Rantapää-Dahlqvist S, Askling J (2010) Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med*, 268(6), 578-585. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02260.x
- Hommez GM, Coppens CR, De Moor RJ (2002) Periapical health related to the quality of coronal restorations and root fillings. *Int Endod J*, 35(8), 680-689. doi:10.1046/j.1365-2591.2002.00546.x
- Hoskinson SE, Ng YL, Hoskinson AE, Moles DR, Gulabivala K (2002) A retrospective comparison of outcome of root canal treatment using two different protocols.

- Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 93(6), 705-715.
doi:10.1067/moe.2001.122822
- Howell TH (1993) Blocking periodontal disease progression with anti-inflammatory agents. *J Periodontol*, 64(8 Suppl), 828-833. doi:10.1902/jop.1993.64.8s.828
- Huomonen S, Ørstavik D (2002) Radiological aspects of apical periodontitis. *Endodontic Topics*, 1(1), 3-25. doi:<https://doi.org/10.1034/j.1601-1546.2002.10102.x>
- Imura N, Pinheiro ET, Gomes BP, Zaia AA, Ferraz CC, Souza-Filho FJ (2007) The outcome of endodontic treatment: a retrospective study of 2000 cases performed by a specialist. *J Endod*, 33(11), 1278-1282. doi:10.1016/j.joen.2007.07.018
- Jalali P, Glickman GN, Schneiderman ED, Schweitzer JL (2017) Prevalence of Periapical Rarefying Osteitis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Endod*, 43(7), 1093-1096. doi:10.1016/j.joen.2017.02.015
- Janssen KM, Vissink A, de Smit MJ, Westra J, Brouwer E (2013) Lessons to be learned from periodontitis. *Curr Opin Rheumatol*, 25(2), 241-247. doi:10.1097/BOR.0b013e32835d833d
- Jepsen S, Suvan J, Deschner J (2020) The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontol 2000*, 83(1), 125-153. doi:10.1111/prd.12326
- Jiao H, Xiao E, Graves DT (2015) Diabetes and Its Effect on Bone and Fracture Healing. *Curr Osteoporos Rep*, 13(5), 327-335. doi:10.1007/s11914-015-0286-8
- Joseph R, Rajappan S, Nath SG, Paul BJ (2013) Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case-control study. *Rheumatol Int*, 33(1), 103-109. doi:10.1007/s00296-011-2284-1
- Karataş E, Kul A, Tepecik E (2020) Association between Rheumatoid Arthritis and Apical Periodontitis: A Cross-sectional Study. *Eur Endod J*, 5(2), 155-158. doi:10.14744/ej.2019.52824
- Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH (1999) A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum*, 42(5), 910-917. doi:10.1002/1529-0131(199905)42:5<910::Aid-anr9>3.0.Co;2-d
- Khantisophon N, Louthrenoo W, Kasitanon N, Sivasomboon C, Wangkaew S, Sang-In S, Bandhaya P (2014) Periodontal disease in Thai patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*, 17(5), 511-518. doi:10.1111/1756-185x.12315
- Kishore S, Maher L, Majithia V (2017) Rheumatoid Vasculitis: A Diminishing Yet Devastating Menace. *Curr Rheumatol Rep*, 19(7), 39. doi:10.1007/s11926-017-0667-3
- Klareskog L, Catrina AI, Paget S (2009) Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 373(9664), 659-672. doi:10.1016/s0140-6736(09)60008-8
- Klareskog L, Malmström V, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L (2011) Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Immunol*, 23(2), 92-98. doi:10.1016/j.smim.2011.01.014

- Kobayashi T, Ito S, Kuroda T, Yamamoto K, Sugita N, Narita I, Yoshie H (2007) The interleukin-1 and Fcγ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol*, 78(12), 2311-2318. doi:10.1902/jop.2007.070136
- Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P (2009) Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J*, 73(6), 977-985. doi:10.1253/circj.cj-09-0274
- Kvist T, Reit C (1999) Results of endodontic retreatment: a randomized clinical study comparing surgical and nonsurgical procedures. *J Endod*, 25(12), 814-817. doi:10.1016/s0099-2399(99)80304-5
- Landys Borén D, Jonasson P, Kvist T (2015) Long-term survival of endodontically treated teeth at a public dental specialist clinic. *J Endod*, 41(2), 176-181. doi:10.1016/j.joen.2014.10.002
- Lazarski MP, Walker WA 3rd, Flores CM, Schindler WG, Hargreaves KM (2001) Epidemiological evaluation of the outcomes of nonsurgical root canal treatment in a large cohort of insured dental patients. *J Endod*, 27(12), 791-796. doi:10.1097/00004770-200112000-00021
- Li R, Tian C, Postlethwaite A, Jiao Y, Garcia-Godoy F, Pattanaik D, Li J (2017) Rheumatoid arthritis and periodontal disease: What are the similarities and differences? *Int J Rheum Dis*, 20(12), 1887-1901. doi:10.1111/1756-185x.13240
- Mahdi H, Fisher BA, Källberg H, Plant D, Malmström V, Rönnelid J, Lundberg K (2009) Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat Genet*, 41(12), 1319-1324. doi:10.1038/ng.480
- Mangat P, Wegner N, Venables PJ, Potempa J (2010) Bacterial and human peptidylarginine deiminases: targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*, 12(3), 209. doi:10.1186/ar3000
- Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, Leone MC, Cafaro G, Luccioli F, Gerli R (2018) Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*, 70(4), 212-224. doi:10.4081/reumatismo.2018.1106
- Márton IJ Kiss C (2014) Overlapping protective and destructive regulatory pathways in apical periodontitis. *J Endod*, 40(2), 155-163. doi:10.1016/j.joen.2013.10.036
- Matsushima K, Ohbayashi E, Takeuchi H, Hosoya S, Abiko Y, Yamazaki M (1998) Stimulation of interleukin-6 production in human dental pulp cells by peptidoglycans from *Lactobacillus casei*. *J Endod*, 24(4), 252-255. doi:10.1016/s0099-2399(98)80107-6
- Mavragani CP, Moutsopoulos HM (2019) Primary versus Secondary Sjögren Syndrome: Is It Time To Reconsider These Terms? *J Rheumatol*, 46(7), 665-666. doi:10.3899/jrheum.180392
- McGraw WT, Potempa J, Farley D, Travis J (1999) Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infect Immun*, 67(7), 3248-3256. doi:10.1128/iai.67.7.3248-3256.1999

- McInnes IB, Schett G (2011) The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 365(23), 2205-2219. doi:10.1056/NEJMra1004965
- Meirinhos J, Martins JNR, Pereira B, Baruwá A, Gouveia J, Quaresma SA, Ginjeira A (2020) Prevalence of apical periodontitis and its association with previous root canal treatment, root canal filling length and type of coronal restoration - a cross-sectional study. *Int Endod J*, 53(4), 573-584. doi:10.1111/iej.13256
- Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM (2000) Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol*, 27(4), 267-272. doi:10.1034/j.1600-051x.2000.027004267.x
- Metzger Z, Huber R, Slavescu D, Dragomirescu D, Tobis I, Better H (2009) Healing kinetics of periapical lesions enhanced by the apexum procedure: a clinical trial. *J Endod*, 35(2), 153-159. doi:10.1016/j.joen.2008.11.019
- Miranda LA, Islabão AG, Fischer RG, Figueredo CM, Oppermann RV, Gustafsson A (2007) Decreased interleukin-1beta and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, 78(8), 1612-1619. doi:10.1902/jop.2007.060520
- Mirrielees J, Crofford LJ, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR 3rd, Ebersole JL, Miller CS (2010) Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 37(12), 1068-1074. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01625.x
- Morris AJ, Steele J, White DA (2001) The oral cleanliness and periodontal health of UK adults in 1998. *Br Dent J*, 191(4), 186-192. doi:10.1038/sj.bdj.4801135
- Morsani JM, Aminoshariae A, Han YW, Montagnese TA, Mickel A (2011) Genetic predisposition to persistent apical periodontitis. *J Endod*, 37(4), 455-459. doi:10.1016/j.joen.2011.01.009
- Moura MF, Cota LO, Costa AM, Silva TA, Costa FO (2021) Rheumatoid arthritis associated with the occurrence, severity and extension of periodontitis: A case-control study. *J Clin Exp Dent*, 13(4), e389-e396. doi:10.4317/jced.57540
- Müller LK, Jungbauer G, Jungbauer R, Wolf M, Deschner J (2021) Biofilm and Orthodontic Therapy. *Monogr Oral Sci*, 29, 201-213. doi:10.1159/000510193
- Nair PN (2004) Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med*, 15(6), 348-381. doi:10.1177/154411130401500604
- Nair PN (2006) On the causes of persistent apical periodontitis: a review. *Int Endod J*, 39(4), 249-281. doi:10.1111/j.1365-2591.2006.01099.x
- Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, Steiner G (2005) Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 64(12), 1731-1736. doi:10.1136/ard.2005.035691
- Nell-Duxneuner V, Machold K, Stamm T, Eberl G, Heinzl H, Hoefler E, Steiner G (2010) Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis: a follow-up study. *Ann Rheum Dis*, 69(1), 169-174. doi:10.1136/ard.2008.100677
- Ng YL, Mann V, Gulabivala K (2011) A prospective study of the factors affecting outcomes of nonsurgical root canal treatment: part 1: periapical health. *Int Endod J*, 44(7), 583-609. doi:10.1111/j.1365-2591.2011.01872.x
- Nielen MM, van der Horst AR, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma IE, van de Stadt RJ, Aarden L, Hamann D (2005) Antibodies to citrullinated human

- fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis*, 64(8), 1199-1204. doi:10.1136/ard.2004.029389
- Nokhbehsaim M, Memmert S, Damanaki A, Nanayakkara S, Zh X, Jäger A, Deschner J (2019) Effect of interleukin-1 β on ghrelin receptor in periodontal cells. *Clin Oral Investig*, 23(1), 113-122. doi:10.1007/s00784-018-2417-y
- O'Dwyer DN, Armstrong ME, Cooke G, Dodd JD, Veale DJ, Donnelly SC (2013) Rheumatoid Arthritis (RA) associated interstitial lung disease (ILD). *Eur J Intern Med*, 24(7), 597-603. doi:10.1016/j.ejim.2013.07.004
- Oh WM, Hwang IN, Son HH, Hwang YC (2008) Rapid periapical bone destruction during endodontic treatment of a patient with rheumatoid arthritis. *J Endod*, 34(10), 1261-1263. doi:10.1016/j.joen.2008.07.009
- Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Komatsu Y, Abe A, Yoshie H (2011) Antibody responses to periodontopathic bacteria in relation to rheumatoid arthritis in Japanese adults. *J Periodontol*, 82(10), 1433-1441. doi:10.1902/jop.2011.110020
- Orstavik D, Kerekes K, Eriksen HM (1986) The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Endod Dent Traumatol*, 2(1), 20-34. doi:10.1111/j.1600-9657.1986.tb00119.x
- Page RC, Kornman KS (1997) The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*, 14, 9-11. doi:10.1111/j.1600-0757.1997.tb00189.x
- Pers JO, 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. *J Periodontol*, 79(9), 1645-1651. doi:10.1902/jop.2008.070616
- Pinheiro ET, Gomes BP, Ferraz CC, Sousa EL, Teixeira FB, Souza-Filho FJ (2003) Microorganisms from canals of root-filled teeth with periapical lesions. *Int Endod J*, 36(1), 1-11. doi:10.1046/j.1365-2591.2003.00603.x
- Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, Detert J (2008) Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol*, 79(6), 979-986. doi:10.1902/jop.2008.070501
- Ray HA, Trope M (1995) Periapical status of endodontically treated teeth in relation to the technical quality of the root filling and the coronal restoration. *Int Endod J*, 28(1), 12-18. doi:10.1111/j.1365-2591.1995.tb00150.x
- Ricucci D, Bergenholtz G (2003) Bacterial status in root-filled teeth exposed to the oral environment by loss of restoration and fracture or caries--a histobacteriological study of treated cases. *Int Endod J*, 36(11), 787-802. doi:10.1046/j.1365-2591.2003.00721.x
- Ricucci D, Gröndahl K, Bergenholtz G (2000) Periapical status of root-filled teeth exposed to the oral environment by loss of restoration or caries. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 90(3), 354-359. doi:10.1067/moe.2000.108802
- Rodríguez-Lozano B, González-Febles J, Garnier-Rodríguez JL, Dadlani S, Bustabad-Reyes S, Sanz M, Díaz-González F (2019) Association between severity of

- periodontitis and clinical activity in rheumatoid arthritis patients: a case-control study. *Arthritis Res Ther*, 21(1), 27. doi:10.1186/s13075-019-1808-z
- Rupf S, Kannengiesser S, Merte K, Pfister W, Sigusch B, Eschrich K (2000) Comparison of profiles of key periodontal pathogens in periodontium and endodontium. *Endod Dent Traumatol*, 16(6), 269-275. doi:10.1034/j.1600-9657.2000.016006269.x
- Rutger Persson G (2012) Rheumatoid arthritis and periodontitis - inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *J Oral Microbiol*, 4. doi:10.3402/jom.v4i0.11829
- Schett G, Gravallesse E (2012) Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*, 8(11), 656-664. doi:10.1038/nrrheum.2012.153
- Schwartz RS, Fransman R (2005) Adhesive dentistry and endodontics: materials, clinical strategies and procedures for restoration of access cavities: a review. *J Endod*, 31(3), 151-165. doi:10.1097/01.don.0000155222.49442.a1
- Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW (2010) Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 376(9746), 1094-1108. doi:10.1016/s0140-6736(10)60826-4
- Silva TA, Garlet GP, Fukada SY, Silva JS, Cunha FQ (2007) Chemokines in oral inflammatory diseases: apical periodontitis and periodontal disease. *J Dent Res*, 86(4), 306-319. doi:10.1177/154405910708600403
- Siqueira JF Jr (2001) Aetiology of root canal treatment failure: why well-treated teeth can fail. *Int Endod J*, 34(1), 1-10. doi:10.1046/j.1365-2591.2001.00396.x
- Siqueira JF Jr, Rôças IN (2005) Exploiting molecular methods to explore endodontic infections: Part 2--Redefining the endodontic microbiota. *J Endod*, 31(7), 488-498. doi:10.1097/01.don.0000157990.86638.49
- Siqueira JF Jr, Rôças IN (2009) Diversity of endodontic microbiota revisited. *J Dent Res*, 88(11), 969-981. doi:10.1177/0022034509346549
- Sjögren U, Figdor D, Persson S, Sundqvist G (1997) Influence of infection at the time of root filling on the outcome of endodontic treatment of teeth with apical periodontitis. *Int Endod J*, 30(5), 297-306. doi:10.1046/j.1365-2591.1997.00092.x
- Sjogren U, Hagglund B, Sundqvist G, Wing K (1990) Factors affecting the long-term results of endodontic treatment. *J Endod*, 16(10), 498-504. doi:10.1016/s0099-2399(07)80180-4
- Sjöström L, Laurell L, Hugoson A, Håkansson JP (1989) Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis. *Community Dent Oral Epidemiol*, 17(5), 234-236. doi:10.1111/j.1600-0528.1989.tb00623.x
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB (2016) Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 388(10055), 2023-2038. doi:10.1016/s0140-6736(16)30173-8
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr (1998) Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, 25(2), 134-144. doi:10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x
- Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Toloza S, da Rocha Castelar Pinheiro G, Lazovskis J, Yazici Y (2009) Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according

- to gross domestic product in 25 countries in the QUEST-RA database. *Ann Rheum Dis*, 68(11), 1666-1672. doi:10.1136/ard.2009.109983
- Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L (2010) Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*, 53, 138-153. doi:10.1111/j.1600-0757.2010.00340.x
- Stakos DA, Kambas K, Konstantinidis T, Mitroulis I, Apostolidou E, Arelaki S, Ritis K (2015) Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 36(22), 1405-1414. doi:10.1093/eurheartj/ehv007
- Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T (2017) The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*, 114(20), 354-361. doi:10.3238/arztebl.2017.0354
- Sundqvist G, Figdor D, Persson S, Sjögren U (1998) Microbiologic analysis of teeth with failed endodontic treatment and the outcome of conservative re-treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 85(1), 86-93. doi:10.1016/s1079-2104(98)90404-8
- Susanto H, Nesse W, Kertia N, Soeroso J, Huijser van Reenen Y, Hoedemaker E, Dijkstra PU (2013) Prevalence and severity of periodontitis in Indonesian patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, 84(8), 1067-1074. doi:10.1902/jop.2012.110321
- Tanaka S (2019) RANKL is a therapeutic target of bone destruction in rheumatoid arthritis. *F1000Res*, 8. doi:10.12688/f1000research.17296.1
- Tomás I, Diz P, Tobías A, Scully C, Donos N (2012) Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 39(3), 213-228. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01784.x
- van der Woude D, Rantapää-Dahlqvist S, Ioan-Facsinay A, Onnekink C, Schwarte CM, Verpoort KN, Pruijn GJ (2010) Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis. *Ann Rheum Dis*, 69(8), 1554-1561. doi:10.1136/ard.2009.124537
- Vera J, Siqueira JF Jr, Ricucci D, Loghin S, Fernández N, Flores B, Cruz AG (2012) One- versus two-visit endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: a histobacteriologic study. *J Endod*, 38(8), 1040-1052. doi:10.1016/j.joen.2012.04.010
- Vidal F, Fontes TV, Marques TV, Gonçalves LS (2016) Association between apical periodontitis lesions and plasmatic levels of C-reactive protein, interleukin 6 and fibrinogen in hypertensive patients. *Int Endod J*, 49(12), 1107-1115. doi:10.1111/iej.12567
- Walsh NC, Crotti TN, Goldring SR, Gravalles EM (2005) Rheumatic diseases: the effects of inflammation on bone. *Immunol Rev*, 208, 228-251. doi:10.1111/j.0105-2896.2005.00338.x
- Walther B (2022) Mann-Whitney-U-Test in SPSS rechnen [Internet] URL: <https://bjoernwalther.com/mann-whitney-u-test-in-spss-rechnen/>
- Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, Venables PJ (2010) Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human

- fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 62(9), 2662-2672. doi:10.1002/art.27552
- Wolf TG, Cagetti MG, Fisher JM, Seeberger GK, Campus G (2021) Non-communicable Diseases and Oral Health: An Overview. *Front Oral Health*, 2, 725460. doi:10.3389/froh.2021.725460
- Wolf TG, Willems L, Briseño-Marroquín B (2021) An in vitro endodontic model to quantify the accessory canal filling potential of the vertical and lateral condensation techniques. *Aust Endod J*, 47(2), 245-251. doi:10.1111/aej.12465
- Yang NY, Zhou Y, Zhao HY, Liu XY, Sun Z, Shang JJ (2018) Increased interleukin 1 α and interleukin 1 β expression is involved in the progression of periapical lesions in primary teeth. *BMC Oral Health*, 18(1), 124. doi:10.1186/s12903-018-0586-3
- Yucel-Lindberg T, Båge T (2013) Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med*, 15, e7. doi:10.1017/erm.2013.8
- Zhang Y, Guan L, Yu J, Zhao Z, Mao L, Li S, Zhao J (2016) Pulmonary endothelial activation caused by extracellular histones contributes to neutrophil activation in acute respiratory distress syndrome. *Respir Res*, 17(1), 155. doi:10.1186/s12931-016-0472-y

9 Danksagung

Zuallererst möchte ich mich an dieser Stelle bei ... bedanken, der alles daransetzte, uns Doktoranden im Sommer 2019 nach vorherigem plötzlichem Verlust unserer Doktorandenstelle übernehmen und ein neues Thema zur Verfügung stellen zu können.

Als nächstes danke ich herzlich ... , der uns auch trotz der Entfernung mit Rat und Tat bei Seite stand und immer wieder mit den Worten „konzentriert, motiviert und engagiert“ aufmunterte.

... danke ich für ihre treue und engagierte Unterstützung vor Ort. Wie eine Mama kümmerte sie sich um ihre „Hasen“.

Außerdem danke ich ... , der uns besonders in Sachen Röntgenbildvermessung voranbrachte und uns an seiner Erfahrung teilhaben ließ.

Ein besonderer Dank gilt auch ... und der gesamten Abteilung der „Kons“, die uns immer mit großer Freundlichkeit empfangen.

Ich bedanke mich bei den andere Doktoranden ... , ... und ... , die sehr viel Hell ins Dunkel gebracht haben und durch die die Doktorandenzeit oftmals auch eine sehr spaßige Zeit wurde.

Zu guter Letzt bedanke ich mich zum einen von Herzen bei meinen Eltern, die mir dieses Studium und meinen bisherigen Werdegang durch ihre finanzielle und emotionale Unterstützung ermöglicht haben und zum anderen bei ... , der mich nicht nur, was die Strukturierung anbelangt, unterstützte und mir immer versuchte meine Fragen zu beantworten, sondern es auch von Anfang schaffte, mich immer wieder aufzumuntern.

Ich danke ... , der den Wunsch, Zahnmedizin zu studieren in mir auslöste und ich danke ... , durch den sich dieser Wunsch immer mehr festigte.

10 Curriculum Vitae

Persönliche Angaben:

Name: Julia Cristin Wilk

Anschrift:

Geburtsdatum: 10.08.1990

Geburtsort: Mainz

Nationalität: deutsch

Eltern:

E-Mail:

Schulbildung:

2001 – 2007: Lina-Hilger-Gymnasium, Bad Kreuznach

2007 – 2010: Alfred-Delp-Schule, Hargesheim (Abitur)

Auslandsaufenthalte:

April – Oktober 2010: Sprachkurs und Praktikum in London, England

März 2013: Auslandspraktikum im Dentallabor Balle
Tannteknikk in Stavanger, Norwegen

November – Dezember 2014: Sprachkurs in Paris, Frankreich

Januar – Februar 2015: Sprachkurs in Mailand, Italien

Beruflicher Werdegang:

2011 – 2014:	Ausbildung zur Zahntechnikerin im Dentallabor Hobbach in Bad Kreuznach
2015 – 2016:	Zahntechnikerin im praxiseigenen Labor der Zahnärzte Dres. Henkel und Henkel-Gutjahr in Mainz-Weisenau
2016 – 2021:	Studium der Zahnmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz In den Semesterferien Aushilfskraft im Bereich Assistenz in der Praxis Dr. Schütte-Lichtenberg (ehemals Dr. Zimmerschitt) in Bad Kreuznach
April – Juli 2018:	Wissenschaftliche Hilfskraft in der makroskopischen Anatomie der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
2019 – 2020	Wissenschaftliche Hilfskraft in der Hautklinik der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
Seit November 2021	Assistenzärztin in der Praxis Dres. Kiefer in Saulheim