

Pathogenese der Parodontitis bei rheumatologisch erkrankten Patienten

In letzter Zeit wurde immer deutlicher, dass eine Assoziation zwischen Parodontitis (PD) und dem Risiko von systemischen Erkrankungen besteht. PD und rheumatologische Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis (RA) weisen gemeinsame pathogenetische und immunpathologische Aspekte auf. Von Jacqueline Detert*, Nicole Pischon** und Frank Buttgerit*, Berlin.

80 bis 90 Prozent der Bevölkerung weisen chronische, plaqueassoziierte Entzündungen der Gingiva und des Parodonts auf.¹⁻⁹ Somit gehören diese Entzündungen zu den häufigsten Erkrankungen des Zahnhalteapparates.¹⁻⁹ Dabei entwickelt sich zunächst eine primär bakteriell verursachte Entzündung des marginalen Parodontiums, die Gingivitis. Einerseits ist die Menge und Virulenz der Mikroorganismen und andererseits der Immunstatus des Betroffenen Grundlage dafür, ob sich die Gingivitis bis zur parodontalen Destruktion als Parodontitis (PD) weiterentwickelt.^{3,10,11}

Wichtigste Risikofaktoren

Neben allgemeinen Funktionsunterschieden im angeborenen sowie erworbenen Immunsystem zur Abwehr pathogener Bakterien spielen neben der Mundhygiene nach gegenwärtigem Wissensstand noch weitere Risikofaktoren eine Rolle für die Entwicklung einer PD und deren Erscheinungsbild. Als Risikofaktoren wurden Adipositas,



* Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik m.S. Rheumatologie und Klinische Immunologie
** Charité – Universitätsmedizin Berlin, Centrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abt. für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie

Unterschiede in der Ernährungsform als auch alterstypische Veränderungen identifiziert, aber auch Stress, Nikotin- und Alkoholabusus, der sozioökonomische Status,

eine Reihe genetischer Faktoren (u.a. Polymorphismen, HLA-Gen-Assoziationen) als auch systemische Erkrankungen (u.a. Diabetes mellitus, Osteoporose, Atheroskle-

rose, Myokardinfarkt, Apoplex) identifiziert werden.^{12,140,141} Aber auch Patienten mit einer PD weisen ein erhöhtes Risiko für systemische Erkrankungen auf.²³

Die „parodontale Medizin“ beschäftigt sich mit der Untersuchung dieser Zusammenhänge. In den vergangenen Jahren ist auch eine Assoziation zwischen der PD und rheumatologischen Erkrankungen (RA, Sjögren-Syndrom) bekannt.

Chronische PD

Entzündliche Parodontalerkrankungen wurden lange Zeit als unspezifische Infektionskrankheit angesehen. Inzwischen wird davon ausgegangen, dass nicht primär die Quantität bakterieller Plaques,²⁵ sondern qualitative Plaqueveränderungen sowie das Überwuchern von parodontalpathogenen Keimen die Entzündungsreaktion verursachen.²⁶ Insbesondere gramnegative, anaerobe Bakterien bilden auf der Zahnoberfläche als bakterielle Plaque einen Biofilm,²⁷ wobei derzeit 20 Bakterienspezies bekannt sind, die eine PD auslösen können. Dazu gehören *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* oder *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.²⁸⁻³⁰ Die Bakterien erhalten mit dieser Biofilmbildung einen Schutz vor immunologischen Abwehrmechanismen des Wirtes als auch vor antibiotischen Wirkstoffen³³ und Mundhygienemaßnahmen, wodurch deren Pathogenität enorm gesteigert wird.³²

Unter Umgehung der Abwehrmechanismen mit Leukotoxinen und immunoglobulinsplattende Sub-

stanzen³² synthetisieren sie eine Reihe toxischer Substanzen (LPS; Zytokine), und Enzyme (neutrale Phosphatasen, Kollagenasen), die gewebedestruierend wirken^{34,35} und die Immunantwort mit der Bildung von verschiedenen Abwehrzellen und Antikörperbildungen provozieren.³¹⁻³⁴

Die Unterbrechung des Entzündungskreislaufes mit Progress der PD ist nun abhängig von der Immunreaktion des Wirtes und therapeutischer Möglichkeiten.

PD und rheumatoide Arthritis (RA)

Die RA weist ähnlich wie die PD als chronisch entzündliche Gelenkerkrankung einen Verlust von bindegewebigen und mineralisierten Strukturen auf. Klinisch und histologisch stellt sich das Bild einer Synovitis als Ausdruck der Akkumulation eines proinflammatorischen Zellinfiltrates dar. Diese wird als Ursache für den Abbau von Knochen- und Knorpelgewebe im Gelenk angesehen.

Die Ätiologie der RA ist unverändert unklar, wobei auch hier individuelle Faktoren, wie z. B. Alter und Geschlecht, genetische Faktoren (z.B. HLA-Genotyp) als auch Umweltfaktoren (Nikotin- und Alkoholkonsum) diskutiert werden.^{65-67, 90} Bei beiden Erkrankungen scheint die Reaktion auf einen Entzündungsreiz überschießend und möglicherweise fehlgesteuert zu sein. Auch für die RA konnten ebenso wie bei der PD hohe Anteile entzündungsfördernder Zytokine (IL-1, IL-6 und TNF- α) nachgewiesen werden. Eine PD kann möglicherweise den Verlauf einer RA beeinflussen, aber nicht den Schweregrad der Synovitis.⁹²⁻⁹⁴

Periodontale Infektionen und RA

Durch den Nachweis bakterieller anaerober DNA und hohem Antikörpertiter gegen Anaerobier im Serum als auch in der Synovialflüssigkeit^{68-70, 89, 91, 141} und die Behandlungserfolge mit verschiedenen Antibiotika bei RA-Patienten (z. B. Ornidazol, Levofloxacin und Clarithromycin)⁷⁸⁻⁸⁰ werden Infektionen, vor allem orale Infektionen,⁷¹⁻⁷³ immer wieder ursächlich für die Erkrankung diskutiert. Dabei wird angenommen, dass pathogene Bakterien der Mundhöhle eine chronische Bakteriämie unterhalten und zu einer potenziellen Schädigung anderer Organe (Gelenk, Endokard) führen können.^{74,75}

Vor allem weisen PD-Patienten ein höheres Risiko für eine Bakteriämie auf.⁷⁶ Insbesondere *P. gingivalis* scheint sowohl in der Entstehung und Progression der PD als auch im Prozess dieser Bakteriämie eine Rolle zu spielen.⁷⁷ Das Bakterium kann

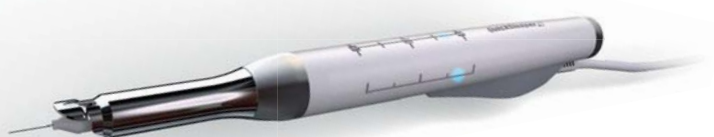
ANZEIGE

Während der IDS Messe 2013 Halle 11.2, Stand L052

Die beste mandibulare Molaranästhesie überhaupt!

Injizieren Sie sehr nahe der Apizes, um eine garantierte und unübertreffbare Wirkung zu erzielen.
Sofortwirkende, schmerzlose Anästhesie, sogar bei Pulpitis...

Entdecken Sie das **QuickSleeper⁴** Konzept



15 JAHRE INNOVATION IN DER DENTALEN ANÄSTHESIE

DENTAL HI TEC

www.dentalhitec.com

die Epithelintegrität beeinträchtigen⁷⁸ und in humane Endothelzellen eindringen als auch die Transkription und die Proteinsynthese beeinflussen.^{79, 80} Damit ist der systemische Zugang der Bakterien zum Blutkreislauf und anderen Organsystemen gewährleistet. Mit Hilfe der LPS sind sie in der Lage, den Abbau von extrazellulärer Knorpelmatrix in Knorpelimplantatkulturen zu initiieren.⁸¹⁻⁸⁴

P. gingivalis ist das derzeit einzige bekannte Bakterium, welches die Peptidyl-Arginin-Deiminase (PAD) exprimieren kann und somit einen wichtigen Pathogenitätsfaktor der RA darstellt.⁸⁵⁻⁸⁸ Die PAD existiert beim Menschen in fünf Isoformen, wobei die Isoform 4 (PADI4) als die wichtigste für die Autoimmunität gilt. Die PADI4 findet sich in vielen Zellen, wie T- und B-Lymphozyten, Neutrophilen, Eosinophilen, Monozyten und natürlichen Killer(NK)-Zellen als auch in den Makrophagen der Synovia. Eigentlich ist das PADI4-Enzym inaktiv, aber bei oxidativem Stress oder während der Apoptose gelangt Kalzium in die Zellen und aktiviert dieses Enzym.⁹⁵ Es kommt zur Citrullinierung von Vimentin, Fibrin, Kollagen und der α -Enolase und somit zur Erhöhung der Antigenität.

Die Citrullinierung ist ein weit verbreitetes Phänomen in der normalen Physiologie und bei der Entzündung.⁸⁷ Daraus entstehende modifizierte Proteine (Anti-Protein-Citrullin-Antikörper; APCA) werden in mehr als 80 Prozent der RA-Patienten gefunden.^{96, 97} Die PAD von *P. gingivalis* weist keine vollständige Homologie zur humanen PAD auf,⁸⁸ aber die Fähigkeit von *P. gingivalis*, Proteine zu citrullinieren, ist einzigartig. Dabei generiert es citrullinierte Wirtspeptide durch proteolytische Spaltung von Arg-X-Peptidbindungen mit Arginin-Gingipainen, worauf die Citrullinierung der carboxy-terminalen Arginine durch die bakterielle PAD⁹⁷ folgt. Diese durch *P. gingivalis* vermittelte Citrullinierung von Bakterien- und Wirtsproteinen kann somit einen molekularen Mechanismus zur Erzeugung von Antigenen darstellen, der die autoimmune Antwort bei RA triggern könnte.⁹⁷ Möglicherweise fördern parodontale Infektionen mit Pathogenen wie *P. gingivalis* in Assoziation mit einer genetischen Prädisposition entzündliche Erkrankungen wie die RA bzw. wirken sich immunregulierend auf den RA-Verlauf aus.^{89, 98}

Rheumafaktor bei der PD

Interessanterweise konnte der Rheumafaktor in der Gingiva, der subgingivalen Plaque und im Serum von PD-Patienten nachgewiesen werden, der üblicherweise bei der RA und anderen chronischen Erkrankungen vorhanden ist.⁹⁹ Dabei lassen sich bei seropositiven PD-Patienten erhöhte IgG- und IgM-Antikörpertiter gegen orale Mikroorganismen nachweisen.¹⁰⁰ Des Weiteren zeigte der Rheumafaktor seropositiver Patienten eine Kreuzreaktion mit oralen bakteriellen Epitopen.¹⁰¹

Die *P. gingivalis* Proteinase als wichtigster Virulenzfaktor für das

Assoziation systemischer Erkrankungen mit PD

| Odds Ratios | | |
|-------------------------|-----|---------------------|
| Koronare Herzerkrankung | 1.2 | Matilla et al. 1995 |
| Diabetes mellitus | 1.6 | Taylor et al. 2002 |
| Schlaganfall | 2.1 | Wu et al. 2000 |
| Frühgeburten | 2.8 | Vergnes et al. 2007 |
| Adipositas | 1.7 | Genco et al. 2005 |
| Maligne Tumoren | 1.6 | Hujoel et al. 2003 |

Gemeinsamkeiten RA und PD

| | Rheumatoide Arthritis | Parodontitis |
|---------------------------|--|-----------------------------------|
| Ätiologie | u. a. Infektionen | Gram-negative, anaerobe Infektion |
| Gewebedestruktion | durch gestörte Immunantwort | |
| Risikofaktoren | Rauchen, BMI, Ernährung, ... | |
| Assoziation mit | Systemischen Folgeerkrankungen (u. a. Arteriosklerose) | |
| Genetische Prädisposition | HLA- Allel-Assoziation | |

Wachstum und die Gewebeerstörung ist für die Epitop-Entwicklung in der RF-Fc-Region verantwortlich.¹⁰² Der Rheumafaktor hat allerdings keinen Einfluss auf die parodontale Situation und auf die Mikroorganismen.¹⁰³

Genetische Assoziation, Virulenzfaktoren und PD

• **HLA-DR:** Wie bei der RA gibt es Kandidatengene, HLA-DR-Polymorphismen, die möglicherweise mit einer erhöhten wirtsgebundenen erhöhten Anfälligkeit des Immunsystems für eine PD verbunden sind, insbesondere HLA-DR4 codierende DRB1*04-Allele.¹⁰⁴ Dabei wurde insbesondere ein Zusammenhang zwischen HLA-DRB1 Shared Epitope (SE) und schwerer PD (chronische/aggressive), stratifiziert nach ethnogeografischer Herkunft gefunden.¹⁰⁵ Bei PD-Patienten wurde mit einem Anteil von 42 Prozent häufiger einer der DRB1-Subtypen *0401, *0404, *0405 oder *0408¹⁰⁵ nachgewiesen, wobei diese Subtypen auch bei anderen Entzündungskrankheiten (unter anderem RA) vorkommen.¹⁰⁶ Beim Subtypus HLA-DRB1*0401 kommt es zur CD4+-T-Zellen-Aktivierung, die ihrerseits den Prozess der ACPA-Bildung initiieren,¹⁰⁷ wobei Vimentin ein Kandidatenprotein für die T-Zell-Erkennung ist.¹⁰⁸

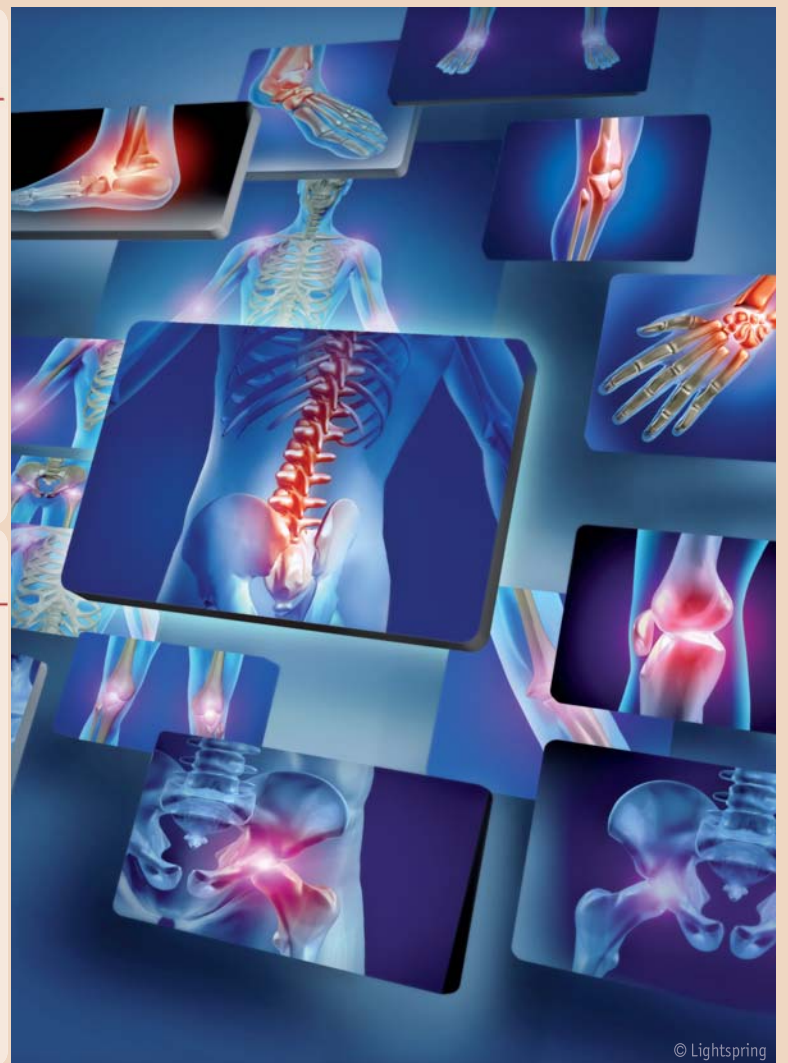
• **Protein Tyrosin Phosphatase Gen – PTPN22:** Das Gen kodiert die Tyrosin-Phosphatase mit einer wichtigen Funktion in der Regulation der T- und B-Zellaktivierung. Insbesondere beim Rauchen, das vor allem für die ACPA-positive RA mitverursachend scheint und einen nachweisbaren Zusammenhang zu HLA-DRB1-Allele – SE zeigt,¹⁰⁹ liegt offenbar eine additive Interaktion zu PTPN22 vor.¹¹⁰

• **Terminaler Galaktosemangel des IgG RF:** Immunglobuline der Klasse IgG fungieren als Antigene, wobei bei RA-Patienten das IgG anders glykolysiert vorliegt. Bei 60 Prozent fehlt in den Kohlenhydratgruppen des Fc-Teils die terminale Galaktose im Vergleich zu Gesunden und geht mit einer schlechteren Prognose im Krankheitsverlauf einher.¹¹¹ *Prevotella*

melaninogenica kann als saccharolytisches Bakterium an der Fc-Region des IgG-Moleküls binden und Galaktose mit seinem Enzym metabolisieren.¹¹² Andererseits gibt es auch Bakterien, die durch Galaktose (Gal) oder Nacetylgalaktosamine (GalNAc), unter anderem Kohlehydrate, gehemmt werden.¹¹³ Untersuchungen zeigen, dass hypogalaktosylierte Gly-

koformen vor allem im Stadium der Gingivitis vorkommen¹¹¹ und Patienten schwerer PD ebenfalls weniger Galaktose in ihren Zuckerketten enthalten.¹¹²

• **Superantigene und Hitzeschockproteine:** Am variablen Teil der beta-Kette des T-Zellrezeptors (TCR) befindet sich die Region V beta ($V\beta$), die als Bindungsstelle



© Lightspring

ANZEIGE

New!

Mit fruchtigem Geschmack

Tiefenfluorid® junior

Zwei Schritte zum Erfolg

- sichere Kariesprophylaxe durch Depot-Effekt
- Langzeit-Remineralisation auch an schwer erreichbaren Stellen
- White Spots verschwinden
- zur mineralischen Fissurenversiegelung*
- fruchtig-süß ohne Zucker, für alle Altersklassen

Machen Sie den Geschmackstest auf der IDS
Halle 11.3, Gang D, Stand 38

* ZMK 1-2/99

HUMANICHEMIE GmbH
D-31061 Alfeld
Tel. 0 51 81 72 41 33
Fax 0 51 81 70 12 26

Besuchen Sie uns!
Visit us!
Halle 11.3,
K030/L031



easy-graft®CRYSTAL



easy-graft®
CRYSTAL

Genial einfaches Handling!
beschleunigte Osteo-
konduktion, nachhaltige Volu-
menstabilität

Vertrieb Deutschland:

Sunstar Deutschland GmbH
Aiterfeld 1
DE-79677 Schönau
Telefon: 07673 885108-0
service@de.sunstar.com

easy-graft® Hotline: 0180 13 73 368
easy-graft® Bestellfax: 07673 885108-44

SUNSTAR
GUIDOR®

Degradable Solutions AG
A Company of the Sunstar Group
Wagistrasse 23
CH-8952 Schlieren/Zürich
www.easy-graft.com



für Superantigene identifiziert wurde. Superantigene als hitzestabile, hydrophile Moleküle sind imstande, TCR und MHC II-Molekül quasi miteinander zu „verkleben“,¹¹³ wodurch ein Dauersignal in der T-Zelle ausgelöst wird.¹¹⁴ T-Zellrezeptoren des V β -Genes (V β -6, -8, -14, -17) sind bei RA-Patienten häufiger als in der Kontrollgruppe.^{115, 116} *P. intermedia* kann ähnlich die Expression von V β -8 und V β -17 Gene in CD4(+)-T-Zellen spezifisch stimulieren.¹¹⁷ *P. gingivalis* und *P. intermedia* steigern die Expression von V β -6 und V β -8 (Superantigene bei RA).¹¹⁸

Hitzeschockproteine (HSPs), die die Zelle vor Stress schützen, werden ebenfalls mit der Pathogenese der RA in Verbindung gebracht¹¹⁹⁻¹²³ und im Serum als auch der Synovia von RA-Patienten ein hoher Level oraler bakterieller 70 kDa-HSP gefunden.^{90, 124} *P. melaninogenica*-HSP und *P. intermedia*-HSP wurden ebenfalls im periodontalen Erkrankungsprozess nachgewiesen.¹²⁶ Allerdings sind Superantigene und HSP nicht spezifisch für orale Bakterien.¹²⁵

Neben diesen genannten Virulenzfaktoren gibt es eine Reihe weiterer Enzyme und genetischer Polymorphismen, die sowohl den Entzündungsprozess bei RA und PD unterhalten als auch für den Abbau der Interzellularsubstanzen und des kollagenen Stützgerüsts ursächlich sind und im Zusammenhang beider Erkrankungen weiter erforscht werden müssen.

Autoimmunerkrankungen und parodontale Mikrozirkulation

Bei vielen Autoimmunerkrankungen sind mikrovaskuläre Veränderungen oft die ersten Veränderungen im Erkrankungsverlauf. So zeigte sich bei RA-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden kaliberreduzierte und elongierte Kapillaren als auch eine erhöhte Anzahl,¹²⁷ im Gegensatz zu Patienten mit einer progressiven Sklerodermie mit einer reduzierten Kapillaranzahl, einem größeren Kapillardurchmesser und einer vermehrten Schlingelung.¹²⁸ Mit dem Sjögren-Syndrom ist eine Änderung an den Kapillaren und die Beschaffenheit der interdentalen Mikrozirkulation in Form von reduzierten Kapillarkalibern mit einer größeren Anzahl an Kapillaren und eine vermehrte Schlingelung der Kapillarschlingen verbunden.¹²⁹

Eine aktuelle Untersuchung zeigte bei Patienten mit einem systemischen Lupus erythematoses eine vermehrte Kapillardichte.¹³⁰ Bei den bisher untersuchten Erkrankungen gibt es zu dieser nachweisbaren veränderten Mikrozirkulation deutliche Zusammenhänge im Auftreten von PD.

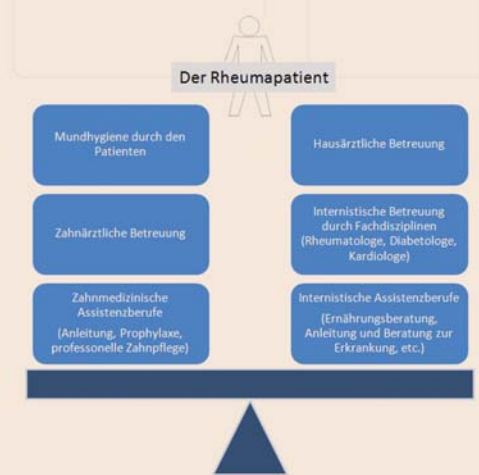
PD und weitere Autoimmunerkrankungen

• **Sjögren-Syndrom:** Im Verlauf des Sjögren-Syndroms akkumulieren die Patienten sehr schnell bakterielle Zahnplaque aufgrund der abnehmenden Speicheldrüsensekretion.¹³¹ Dabei zeigen sich häufig



© Yuni Arcus

Interdisziplinäre Behandlungsstrategie beim Rheumapatienten „Parodontale Medizin“



Detert 2013

höhere Plaquewerte, Sulkusblutungen, höhere Sondierungstiefen und ein vermehrter Parodontalindex sowie ein damit verbundener erhöhter Attachmentverlust im Vergleich zu gesunden Probanden. Antikörper gegen *Streptococcus oralis* sind bei Sjögren-Patienten deutlich niedriger, dagegen zeigen sie höhere Antikörpertiter gegen *Actinobacillus actinomycescomitans* und *P. gingivalis*.^{132, 133} Auch für Sjögren-Patienten wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer parodontalen Erkrankung (Odds Ratio 5.5) nachgewiesen,¹³⁴ wobei die gingivale Inflammation beim primären Sjögren-Syndrom häufiger vorhanden ist.¹³⁵

• **Progressive systemische Sklerose (PSS):** Bei PSS-Patienten zeigt sich eine mangelhafte gingivale Durchblutung im Bereich der Gingiva, die sowohl in der Kapillarmikroskopie als auch durch einen verminderten vaskulären endothelialen Wachstumsfaktornachweis (insbesondere VEGF-A und VEGF-C) dargestellt werden kann. Als PD-Vorstufe zeigen sich häufig entzündliche Infiltrate.^{136, 137} Als Folge der Xerostomie und

Mikrostomie ist bei diesen Patienten mit weiteren entzündlichen Veränderungen und Verlusten des Zahnhalteapparates zu rechnen.¹⁶⁶

• **Spondyloarthritis ankylosans (AS):** Die AS gehört zu den bewegungseinschränkenden Erkrankungen, die in der Folge durch eine eingeschränkte Mundhygiene zu einer Plaqueakkumulation und somit zu einer PD führen kann.^{138, 139} DT



Kontakt

Dr. med. Jacqueline Detert
MBHA
Charité – Universitätsmedizin
Berlin, Klinik m. S. Rheumatologie
und Klinische Immunologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel.: 030 450-513133
Fax: 030 450-513982
jacqueline.detert@charite.de

Bessere Ergebnisse mit oder ohne Faden

Bessere Fadentechnik mit
GingiTrac™ oder Access® Edge



Wählen Sie die für Ihren Behandlungsprozess geeignete Retraktionspaste.

GingiTrac ist ein Material auf Silikonbasis in Automix-Einweg-Karpulen. Sanft und schonend für das Zahnfleisch – GingiTrac lässt sich als Ganzes aus dem retrahierten Sulkus entfernen und ist ideal für die Anwendung mit oder ohne Faden. Kontrolliert Blutung und Sekretfluss durch die adstringierende Wirkung von Aluminiumsulfat.

Access Edge ist eine pastöse Retraktionspaste, die die natürlichen trocknenden und blutstillenden Eigenschaften von Kaolin-Tonerde mit der adstringierenden Wirkung von Aluminiumchlorid kombiniert. Einweg-Karpulen für maximale Keimfreiheit – einmal verwenden und dann wegwerfen. Ideal zum Einsatz mit oder ohne Fadenlegen.



KOSTENLOSER Centrix Snap-Fit™-Karpuehalter* bei Bestellung von Access Edge oder GingiTrac. Bestellen Sie telefonisch unter **0800 236 8749** Stichwort: **IDS-Retraktionsaktion** Weitere Informationen unter www.centrixdental.de



Optimierte Fadenlegungstechnik: (Schneller, weniger Aufwand)

1. Einen einzelnen Retraktionsfaden in den Sulkus einlegen.
2. Access Edge oder GingiTrac um den Präparationsbereich herum injizieren. (Wirkt wie ein zweiter Faden.)
3. 2 Minuten warten. (Um den Faden in den Sulkus zu pressen, kann ein GingiTrac-Kompressionsaufsatz verwendet werden.)
4. Faden entfernen. Bei Bedarf spülen.



QR-Code für weitere Informationen zu GingiTrac



QR-Code für weitere Informationen zu Access Edge



Folgen Sie uns unter @CentrixInc

*Wert: 68,95 Euro. Angebot gültig bis 31. März 2013.



centrix®

Macht Zahnheilkunde einfacher.™

IDS
2013

Halle 10.2
Stand V064