

Aus der Allgemein- und Viszeralchirurgie

Klinikum Krefeld

Direktor: Prof. Dr. med. P.R. Verreet

Zahnmedizinisch relevante Aspekte
des
Morbus Crohn

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Zahnmedizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich - Heine - Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Dr. med. Ingo Braun

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez. Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. P. R. Verreet

Korreferent: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. G. Bull

Inhaltsverzeichnis

Vorwort		1
Kapitel I:	Einleitung	2
I. 1.	Allgemeine Einführung in das Krankheitsbild des Morbus Crohn	2
I. 1. 1.	Historischer Überblick	2
I. 1. 2.	Definition	3
I. 1. 3.	Epidemiologie	4
I. 1. 4.	Ätiologie und Pathogenese	4
I. 1. 5.	Pathologie	5
I. 1. 6.	Klinik	6
I. 1. 7.	Diagnostik	7
I. 1. 8.	Differentialdiagnosen	7
I. 1. 9.	Komplikationen	8
I. 1.10.	Therapie	9
I. 1.11.	Verlauf und Prognose	11
I. 2.	Einführung zu oralen Manifestationen des Morbus Crohn und orofazialen Granulomatosen	12
I. 2. 1.	Historischer Überblick	12
I. 2. 2.	Nomenklatur und Definition	13
I. 2. 3.	Epidemiologie	13
I. 2. 4.	Ätiologie und Pathogenese	14
I. 2. 5.	Pathologie	15
I. 2. 6.	Klinik	16
I. 2. 7.	Diagnostik	19
I. 2. 8.	Differentialdiagnosen	20
I. 2. 9.	Therapie	22
I. 2.10.	Verlauf und Prognose	23
I. 3.	Einführung in die Kariologie	24
Kapitel II:	Ziele der Arbeit	32
Kapitel III:	Material und Methoden	33
III 1.	Patienten	33
III.2.	Material	33
III.3.	Methoden der Auswertung	34
III.3.1.	Stammdaten	34
III.3.2.	Anamnestische Daten	35
III.3.2.1.	Krankheitsverlauf des Morbus Crohn	35
III.3.2.2.	Allgemeinerkrankungen und allgemeine Beschwerden	35

III.3.2.3.	Nikotinabusus	35
III.3.2.4.	Medikamentöse Behandlung	36
III.3.2.5.	Ernährungszustand	36
III.3.2.6.	Ernährungsverhalten	36
III.3.2.7.	Orofaziale Beschwerden und Crohn-Manifestationen	36
III.3.2.8.	Orale Hygiene	36
III.3.3.	Allgemeine Befunde zum Morbus Crohn	37
III.3.3.1.	Lokalisation des Morbus Crohn	37
III.3.4.	Spezielle Untersuchungsbefunde	37
III.3.4.1.	Untersuchungsmaterialien	37
III.3.4.2.	Körperliche Untersuchung	38
III.3.4.2.1.	Extraorale Untersuchung	38
III.3.4.2.2.	Intraorale Untersuchung	39
III.3.4.2.3.	Hygiene- und Entzündungsindizes	41
III.3.4.3.	Speicheluntersuchungen	42
III.3.4.3.1.	CRT® buffer	43
III.3.4.3.2.	CRT® bacteria	44
III.3.4.3.3.	Speichelfliessrate	47
Kapitel IV:	Ergebnisse	48
IV.1.	Patienten	48
IV.2.	Stammdaten	48
IV.2.1.	Altersstruktur	48
IV.2.2.	Geschlechtsverteilung	49
IV.3.	Anamnestiche Daten	49
IV.3.1.	Krankheitsverlauf des Morbus Crohn	49
IV.3.2.	Allgemeinerkrankungen und allgemeine Beschwerden	51
IV.3.3.	Nikotinabusus	53
IV.3.4.	Medikamentöse Behandlung	53
IV.3.5.	Ernährungszustand	54
IV.3.6.	Ernährungsverhalten	55
IV.3.7.	Orofaziale Beschwerden und Morbus-Crohn-Manifestationen	59
IV.3.8.	Orale Hygiene	61
IV.4.	Allgemeine Befunde zum Morbus Crohn	72
IV.4.1.	Lokalisation des Morbus Crohn	72
IV.5.	Spezielle Untersuchungsbefunde	73
IV.5.1.	Körperliche Untersuchung	73
IV.5.1.1.	Extraorale Untersuchung	73
IV.5.1.2.	Intraorale Untersuchung	74
IV.5.1.3.	Hygiene- und Entzündungsindizes	82
IV.5.2.	Speicheluntersuchungen	87
IV.5.2.1.	CRT® buffer	87
IV.5.2.2.	CRT® bacteria	87
IV.5.2.3.	Speichelfliessrate	89

Kapitel V:	Diskussion	92
V.1.	Patienten	93
V.2.	Krankheitsverlauf des Morbus Crohn	94
V.3.	Nikotinabusus, Medikation und Ernährung	98
V.4.	Orofaziale Beschwerden und Crohn-Manifestationen	102
V.5.	Kariesrisiko und Parodontitis marginalis bei Morbus Crohn	107
V.6.	Schlussfolgerung	122
Kapitel VI:	Zusammenfassung	123
Kapitel VII:	Literaturverzeichnis	124
Kapitel VIII:	Anhang	154
VIII.1.	Patientenfragebogen I und II	
VIII.2.	Patientenuntersuchungsbogen	
VIII.3.	Druckgenehmigung der Firma Vivadent	
VIII.4.	Lebenslauf	
VIII.5.	Danksagungen	
VIII.6.	Abstract	

Vorwort

- A pathology primer in verse -

Inflammation is meant to be good
That's the way it would be if it would
Remain in proportion
Avoid all distortion
Resolve at the time that it should.
Inflammation may last and turn chronic
Situation that is most ironic
Instead of defending
Result is offending
Protractive destruction demonic.

L. H. Sobin, 1978 (51)

1932 stellten Crohn und seine Mitarbeiter erstmals die klinischen und pathologischen Charakteristika einer klinischen Entität vor, welcher ein solcher „aus dem Ruder gelaufener“ chronischer Entzündungsprozess, wie er in dem oben aufgeführten Limerick in so vortrefflicher Weise beschrieben wird, zugrunde liegt: die „Ileitis regionalis“.

Nicht nur, dass bis zum heutigen Tage die genaue Ätiologie und Pathogenese dieser chronischen entzündlichen „Darmerkrankung“ noch auf weiten Strecken unbekannt ist, bald musste man auch erkennen, dass es sich um einen weitaus ausgedehnteren intestinalen Krankheitsprozess handelt. Diesen Erkenntnissen Rechnung tragend, wurde 1959 der Terminus Morbus Crohn eingeführt.

Spätestens 1969, mit der Erstbeschreibung oraler Manifestationen des Morbus Crohn, war klar, dass die Krankheit jeden Abschnitt des Gastrointestinaltraktes – von Mund bis zum Anus – befallen kann. Vielmehr muss der Morbus Crohn als systemische Krankheit aufgefasst werden, denn bei tiefgründigem Studium der Literatur hat es den Anschein, dass kaum ein Organ seinem Befall entrinnen kann.

Während einer Studie (52) von 77 Patienten, welche zwischen 1988 und 1998 in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Klinikum Krefeld im Rahmen eines Morbus Crohn operiert worden waren, fielen mir 3 Aspekte besonders auf:

- 10 Patienten des Kollektivs wiesen anamnestisch Crohn-typische Veränderungen in der Mundhöhle auf
- ein in mehreren Berichten beschriebener erhöhter Zuckerkonsum von Crohn-Patienten
- die fragliche Rolle von Veränderungen der bakteriellen Mikroflora bei Morbus-Crohn-Patienten im Rahmen der Ätiologie und Pathogenese der Grunderkrankung

Da ich zu diesem Zeitpunkt gerade mein Studium der Zahnmedizin aufgenommen hatte, war mein Interesse an den zahnärztlichen Aspekten des Morbus Crohn schnell geweckt. Eine Literaturrecherche fiel umso enttäuschender aus, da das seit 1969 dokumentierte Wissen zu oralen Manifestationen des Morbus Crohn grösstenteils auf Einzelfallberichten basiert, Fragen zur Stellung bezüglich anderer orofazialer Granulomatosen alles andere als klar beantwortet erscheinen und es selbst zur Nomenklatur keinen einheitlichen Konsens gibt. Noch weitaus weniger scheinen der Zahnstatus und das Kariesrisiko der Morbus-Crohn-Patienten, gerade vor dem Hintergrund eines anscheinend erhöhten Risikos - Zucker und bestimmte Bakterien gelten als primäre Risikofaktoren in der Kariesentstehung - Beachtung gefunden zu haben.

Aus dieser Notwendigkeit heraus entstand die Inspiration zur genaueren Beleuchtung jener 10 Crohn-Patienten bezüglich zahnmedizinisch relevanter Gesichtspunkte.

Kapitel I

Einleitung

I. 1. Allgemeine Einführung in das Krankheitsbild des Morbus Crohn

I. 1. 1. Historischer Überblick

Das genaue Jahr der Erstbeschreibung des Krankheitsbildes, welches uns als Morbus Crohn bekannt ist, wird sich wahrscheinlich nie mit Sicherheit feststellen lassen; doch aus heutiger Sicht bestehen wenig Zweifel daran, dass die Krankheit schon vor ihrer ausführlichen Beschreibung anno 1932 existierte (20, 23, 109, 200, 268).

Schilderungen von Krankheitsbildern, welche gut mit einem Morbus Crohn in Einklang zu bringen wären, lassen sich bis auf Hippokrates (um 460 bis 380/370 v.Chr.) zurückdatieren (23, 268).

In den letzten drei Jahrhunderten tauchten eine Vielzahl sehr wahrscheinlicher Morbus-Crohn-Fälle unter den verschiedensten Synonymen in der medizinischen Literatur auf. So beschrieb Morgagni 1769 einen Fall, bei dem ein Morbus Crohn als Diagnose durchaus in Frage gekommen wäre. Weitere Darstellungen stammen unter anderem von Combe und Saunders 1813, Abercrombie 1828, Wilks und Moxon 1859, Moore 1882, Lesniowski 1903 oder Moynihan 1907 (23, 109, 136, 200, 257, 268, 366).

1913 schilderte Sir Kennedy Dalziel neun Fälle, bei denen, von der heutigen Warte aus betrachtet, mit grösster Sicherheit ein Morbus Crohn vorlag. Dalziel war schon damals darauf bedacht, einen tuberkulösen Befall des Darmes sorgfältig auszuschliessen (20, 23, 78, 109, 136, 200, 232, 257, 268, 319, 366).

Im frühen 20. Jahrhundert erschienen eine Vielzahl von Veröffentlichungen zu Crohn-ähnlichen Veränderungen, wobei stellvertretend die Arbeiten von Lawen 1914, Tietze 1920, Frohlick 1922, Moschowitz und Wilensky 1923, Horsley 1925, Cabot 1926 und Razzaboni 1927 zu nennen sind (23, 77, 109, 200, 232, 268, 357, 366).

Leon Ginzburg und Gordon David Oppenheimer untersuchten seit 1925 zwölf Fälle mit entzündlichen granulomatösen Darmerkrankungen. Burrill Bernard Crohn präsentierte 1930 zwei ähnliche Fälle. Die drei Forscher arbeiteten im Mount Sinai Hospital in New York zusammen und stellten diese 14 Fälle gemeinsam in dem Meilenstein-Artikel „Regional Ileitis – A pathologic and clinical entity“ (36) vor, welcher im Oktober 1932 im JAMA veröffentlicht wurde (20, 23, 109, 136, 184, 200, 220, 257, 319, 366, 396).

Zwar liefert dieser klassische Artikel demnach wohl nicht die Erstbeschreibung des Krankheitsbildes, doch kennzeichnet er den Wendepunkt in der Geschichte des Morbus Crohn, welcher seitdem eine eigenständige klinische Entität darstellt (23, 77, 184, 257, 305, 314, 333, 420). Die Bezeichnung der Krankheit als „Morbus Crohn“ ist auf den englischen Chirurgen Brooke zurückzuführen, der damit 1959 das weit ausgedehntere Befallsmuster der „Ileitis regionalis“ unterstreichen wollte (23, 136, 184, 200, 232, 268, 366).

Das Management des Morbus Crohn war über viele Jahre fest in chirurgischer Hand, da eine medikamentöse Therapie nur sehr begrenzt möglich war und als rein palliativ angesehen wurde. Dr. A. A. Berg, der leitende Chirurg, welcher alle 14 Fälle im Mount Sinai Hospital operiert hatte, empfahl zur „Heilung“ für gewöhnlich eine Resektion der betroffenen Darmabschnitte. Das postoperative Rezidiv stellte schon in dieser ersten Patientenreihe ein

zentrales chirurgisches Problem dar, wurde jedoch auf eine zu geringe Radikalität der Resektion zurückgeführt, weshalb von vielen Chirurgen in den frühen Jahren - teilweise noch in der jüngsten Vergangenheit - eine aggressive, radikale Resektion mit Einhaltung von Sicherheitsabständen gefordert wurde (20, 23, 77, 109, 136, 146, 209, 291, 421).

1939 wurde von Colp, Ginzburg und Sussmann ein zweizeitiges Operationsverfahren vorgestellt, welches die Anlage eines Bypasses zwischen Ileum und Transversum vor einer späteren Resektion vorsah (Berg- oder Mount-Sinai-Operation). In den 50er Jahren wurde das Bypass-Verfahren jedoch wegen zahlreicher Komplikationen als Routineoperation verlassen und durch die Darmresektion als Methode der Wahl für die überwiegende Mehrheit der Patienten abgelöst. Auch der US-amerikanische Präsident Eisenhower, welcher 1956 aufgrund seines Crohn-Leidens operiert werden musste, wurde mittels Resektion und kontinuierliche Ileotransversostomie chirurgisch versorgt (31, 94, 99, 109, 146, 265, 289, 291, 406).

Frühe medikamentöse Therapieansätze beschränkten sich auf verschiedene Sulfonamide, von denen sich Sulfasalazin im Laufe der Zeit am besten bewährte. Die Einführung von Kortikosteroiden in das medikamentöse Therapieregime Anfang der 60er Jahre brachte entscheidende Fortschritte. Ende der 60er Jahre kamen Azathioprin und 6-Mercaptopurin für die Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen hinzu, später folgten Methotrexat und Cyclosporin. Metronidazol wurde 1975 in das Behandlungskonzept des Morbus Crohn eingegliedert. In den 90er Jahren wurden verschiedene, auf Sulfonamiden basierende, 5-Aminosalizylsäurepräparate entwickelt (209, 331, 350).

I. 1. 2. Definition

Der Morbus Crohn ist eine chronische, entzündliche Erkrankung unklarer Genese, welche den gesamten Verdauungstrakt befallen kann, wobei vorwiegend das terminale Ileum und das Kolon betroffen sind. Charakteristisch ist eine diskontinuierliche, granulomatöse, transmurale, ulzeröse, fibrosierende Entzündung einzelner Segmente des Magen-Darm-Kanals, welche mit einer Beteiligung der regionären Lymphknoten einhergeht. Die betroffenen Segmente neigen typischerweise zu Stenosierungen und Fistelbildungen. Der Morbus Crohn gilt als unheilbar, sein schubweiser Verlauf zeichnet sich durch abwechselnde Exazerbations- und Remissionsphasen aus (9, 12, 15, 43, 47, 71, 77, 94, 108, 110, 115, 123, 153, 171, 198, 200, 212, 219, 224, 240, 268, 286, 300, 312, 314, 329, 395, 413, 440).

I. 1. 3. Epidemiologie

Die Inzidenzraten des Morbus Crohn sind seit seiner Entdeckung weltweit um das 5- bis 10-fache angestiegen, seit den 80er Jahren scheint sich jedoch teilweise eine Plateaubildung abzuzeichnen. Geografisch fällt ein deutliches Nord – Süd – Gefälle auf, doch südliche Länder scheinen in den letzten Jahren aufzuholen. In den wirtschaftlich entwickelten Staaten Nordamerikas und Westeuropas liegen die Inzidenzraten zwischen 4 und 14,6 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Die Prävalenz des Morbus Crohn ist ebenfalls ansteigend und wird heutzutage für westliche Industrienationen mit durchschnittlich 55 Morbus-Crohn-Erkrankungen pro 100.000 Einwohner angegeben (9, 13, 22, 36, 37, 43, 44, 46, 119, 123, 124, 153, 180, 190, 194, 222, 223, 227, 231, 236, 238, 250, 252, 264, 267, 278, 281, 283, 286, 290, 295, 318, 325, 332, 349, 368, 369, 380, 387, 388, 389, 393, 397, 399, 413).

Der Morbus Crohn zeigt hinsichtlich seines Erkrankungsbeginnes oftmals ein bimodales Verteilungsmuster. Ein deutlicher Gipfel ist in der Altersgruppe der 15- bis 30-jährigen, ein kleinerer teilweise unter 60- bis 80-jährigen Personen zu finden. Doch befällt der Morbus Crohn nicht ausschliesslich Erwachsene, 6 bis 15 % der Erkrankungen beginnen im Kindesalter (9, 13, 30, 36, 40, 43, 44, 46, 49, 119, 123, 125, 141, 153, 167, 190, 222, 223, 231, 238, 279, 292, 380, 393, 407, 413, 422).

Weltweit wird ein Überwiegen weiblicher Crohn-Patienten beschrieben, wobei das Frauen-zu-Männer-Verhältnis zwischen 1,1 bis 1,8 zu 1 schwankt (9, 35, 43, 119, 413).

I. 1. 4. Ätiologie und Pathogenese

„Ich kann es nur bedauern, dass die Ätiologie dieser Erkrankung in Dunkelheit verbleibt, jedoch bin ich zuversichtlich, dass weitere Ergründung diese Widerstände schon bald forträumen wird.“

T. K. Dalziel 1913 (78)

Seitdem sind fast 90 Jahre vergangen, doch die Ätiologie des Morbus Crohn ist noch immer auf weiten Strecken ungeklärt (9, 15, 29, 36, 38, 50, 51, 90, 141, 171, 190, 220, 242, 264, 268, 285, 300, 320, 327, 333, 346, 358, 366, 378, 391, 399, 413, 422, 440).

Erhöhte Inzidenzraten in bestimmten ethnischen Gruppen, gehäuftes familiäres Auftreten der Erkrankung, Beobachtungen identischer HLA-Haplotypen unter Verwandten ersten Grades und Funde von Genloci auf den Chromosomen 1, 3, 4, 6, 7, 10, 12 sowie vor allem 16 (IBD1), welche mit einer gewissen Erkrankungsdisposition einhergehen sollen, weisen auf eine Rolle genetischer Faktoren hin. Zur Zeit scheint das Vorhandensein eines Verwandten ersten Grades, welcher an einem Morbus Crohn leidet, der höchste unabhängige Risikofaktor (bis zu 35-faches Risiko) dafür zu sein, ebenfalls hieran zu erkranken (9, 36, 49, 82, 120, 123, 124, 142, 149, 166, 185, 190, 191, 193, 200, 220, 227, 245, 256, 286, 290, 317, 366, 391, 402, 407, 413).

Andererseits lassen die oben beschriebenen geografischen Trends, die über die Jahre rapide und kontinuierlich gestiegene Inzidenz des Morbus Crohn oder das gehäufte Auftreten in urbanen und sozioökonomisch höher gestellten Bevölkerungsgruppen auf wichtige, bisher unidentifizierte Umwelteinflüsse schliessen. Als Risikofaktoren werden unter anderem verschiedene Ernährungseinflüsse, Zigarettenkonsum, orale Kontrazeptiva, Zahnpastabestandteile, ein niedriger häuslicher Hygienestatus, eine intestinale Dysbakteriose oder Infektionen mit unbekanntem übertragbaren Agenzien. Durch den radikalen Wandel der Lebensgewohnheiten während des letzten Jahrhunderts („modern life-style“) „aktiviert“, könnten solche Faktoren beispielsweise eine Veränderung der Darmflora oder eine Beeinträchtigung der Neutrophilen-Funktion bewirkt haben (9, 30, 36, 43, 44, 73, 81, 82, 90, 119, 123, 153, 166, 173, 180, 185, 190, 194, 200, 210, 227, 230, 234, 236, 245, 251, 252, 267, 271, 278, 279, 281, 286, 290, 300, 302, 317, 319, 326, 327, 357, 358, 366, 368, 378, 386, 387, 389, 391, 399, 413, 425).

Um den enormen Antigengehalt des Darminhaltes tolerieren zu können, bedarf es im Bereich der Darmmukosa einer durch verschiedene Immunozyten und Entzündungsmediatoren sehr fein abgestimmten, ausgewogenen Abwehrlage. Beim Morbus Crohn ist diese sehr empfindliche Homöostase in Richtung eines unkontrollierten, chronischen Entzündungsgeschehen verschoben, dessen unumkehrbare Kaskade schliesslich zur entzündlichen Destruktion führt. Eine herausragende Bedeutung innerhalb der Vielzahl beim Morbus Crohn vorgefundener immunologische Abnormitäten soll hierbei einer andauernden Überstimulation von CD4+ T-Helferzellen (TH1-Zellen) mit konsekutiver Cytokinproduktion, insbesondere des Tumornekrosefaktors α (TNF- α) und verschiedener

Interleukine (z.B. Il-6), zukommen. Neuere Studien gehen von einer Schlüsselrolle des Knochenmarks, insbesondere der neutrophilen Granulozyten, aus (51, 82, 94, 153, 166, 185, 190, 195, 210, 219, 233, 245, 286, 293, 341, 357, 358, 399, 413, 415).

Vielfach wird heute von einer multifaktoriellen, poligenen Erkrankung mit genetischer Heterogenität ausgegangen, bei der unterschiedliche Erkrankungsmuster durch genetische und Umgebungseinflüsse determiniert werden. Exogene Noxen könnten in einem genetisch empfänglichen Organismus mittels dessen veränderter Immunantwort das mannigfaltige Bild des Morbus Crohn erzeugen (120, 124, 166, 190, 210, 268, 279, 286, 397, 413).

Auch die dem postoperativen Rezidiv zugrunde liegende Pathophysiologie und die Gründe für eine Lokalisation im neoterminalen Ileum bleiben bis heute weitgehend unverstanden. Ähnliche Pathomechanismen, wie sie für die initiale Manifestation vermutet werden, sind jedoch auch für das Anastomosenrezidiv des Morbus Crohn denkbar. Diskutiert werden Störungen der Darmmotilität und -passage, des ileokolischen Fäkal(rück)fluss, der intestinalen Barrierefunktion und der Mikrozirkulation (1, 22, 25, 47, 55, 56, 81, 85, 86, 185, 219, 245, 282, 352, 401, 406, 421, 432, 434, 435).

I. 1. 5. Pathologie

Der Morbus Crohn kann jede Stelle des Verdauungstraktes vom Mund bis zum Anus befallen; er kommt jedoch am häufigsten in den unteren Abschnitten des Dünndarms, vor allem im terminalen Ileum und im Dickdarm vor. Die meisten Patienten weisen ein ileokolisches Befallsmuster auf (41 bis 51 %), seltener findet man eine ausschliessliche Dickdarm- (13 bis 35 %) oder eine alleinige Dünndarmbeteiligung (18 bis 36 %). Obwohl der Morbus Crohn den dominierenden Schwerpunkt seiner klinischen Erscheinung im Gastrointestinaltrakt findet, ist er als systemische Allgemeinerkrankung aufzufassen, welche durch extrem variable Manifestationsformen einen schier unendlichen Facettenreichtum mit immer wieder anderen Extravaganzen zeigen kann (9, 25, 38, 42, 50, 51, 54, 69, 92, 99, 108, 110, 113, 114, 124, 131, 146, 164, 170, 190, 198, 199, 214, 219, 220, 224, 240, 261, 262, 264, 275, 286, 298, 304, 305, 307, 312, 314, 316, 320, 344, 346, 354, 367, 369, 395, 396, 398, 399, 400, 402, 407, 410, 413, 414, 415, 416, 420, 440).

Die granulomatöse Entzündung beim Morbus Crohn zeigt eine segmentale, diskontinuierliche Verteilung. Häufig finden sich mehrere räumlich voneinander getrennte und recht scharf begrenzte erkrankte Darmabschnitte (sogenannte „skip lesions“) (48, 51, 77, 84, 94, 110, 124, 146, 153, 190, 200, 264, 300, 340, 367, 380, 391, 402, 413, 440).

Der Entzündungsprozess beim Morbus Crohn zeigt einen chronischen, dynamischen Verlauf. Zu Beginn kommt es zur Ausbildung von Erosionen, aphtoiden Ulzerationen, Kryptenabszessen sowie einer Hyperplasie des lymphatischen Gewebes. Im weiteren Verlauf alternieren grössere, landkartenartige, scharf begrenzte Ulzerationen und fissurale Gewebsdefekte mit intakter, ödematös verdickter Schleimhaut, wodurch der Eindruck eines „Pflastersteinreliefs“ („cobblestone appearance“) erweckt wird. Die Entzündung greift auf immer tiefere Wandschichten über, sodass es zu Abszedierungen, Fistelbildungen und Perforationen kommen kann. Späte Crohn-Stadien sind vor allem durch eine zunehmende Fibrosierung und narbige Schrumpfung der Darmwand charakterisiert, wodurch die typischen segmentalen Stenosierungen, aber auch langstreckigere „Gartenschlauchdärme“ bedingt sind (12, 48, 51, 77, 78, 84, 94, 110, 123, 125, 190, 200, 261, 300, 316, 337, 340, 367, 380, 391, 397, 402, 413, 440).

In histologischen Präparaten fällt die transmurale, disproportionierte Ausbreitung der chronischen granulomatösen Entzündung innerhalb der gesamten Darmwand, unter Mitbeteiligung regionärer Lymphknoten, auf. Nicht-verkäsende Epitheloidzellgranulome im

Bereich der Darmwand oder in den regionären Lymphknoten sind das einzige sichere Kriterium für die Diagnose eines Morbus Crohn – sie sind jedoch nur in bis zu 70 % der Operationspräparate und nur in 20 bis 30 % der Biopsien anzutreffen und können auch nicht als Crohn-spezifisch angesehen werden (48, 77, 78, 123, 124, 125, 144, 146, 153, 188, 190, 200, 240, 261, 264, 298, 300, 329, 337, 367, 376, 380, 391, 396, 399, 402, 409, 413, 421, 422, 440).

I. 1. 6. Klinik

Der Morbus Crohn beginnt klassischerweise mit subtilen, uncharakteristischen Beschwerden wie dumpfen, krampfartigen Unterbauchschmerzen, schleimigen, teilweise blutigen Diarrhöen, leichtem Fieber und Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust oder leichtgradiger Anämie. Verzögerungen des Körperwachstums und der pubertären Entwicklung können bei Kindern das einzig auffällige Merkmal darstellen. Etwa 20 % bis 25 % sollen sich initial mit akuten abdominalen Symptomen ähnlich einer akuten Appendizitis vorstellen (30, 31, 38, 40, 43, 46, 48, 50, 77, 78, 99, 123, 153, 190, 200, 220, 222, 300, 305, 316, 325, 349, 380, 390, 393, 396, 397, 402, 410, 411, 413, 415, 440).

Bei bis zu 35 % der Patienten finden sich schon bei Erkrankungsbeginn extraintestinale Manifestationen – teilweise auch als einziger Anhaltspunkt (13, 29, 43, 153, 413).

Bei der klinischen Untersuchung, vor allem bei fortgeschrittenen Prozessen, können druckschmerzhaft abdominale Resistenzen, perianale Abszesse oder diverse Fistelbildungen auffallen (12, 77, 78, 108, 153, 190, 349, 390, 411).

Ist die Stenosierung eines Darmabschnittes im Verlauf des Morbus Crohn so weit fortgeschritten, dass ein Subileus oder gar Ileus resultiert, klagen die Patienten über heftige kolikartige Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation. Ein fulminanter Kolitisverlauf ist durch klinische Symptome wie Abdominalkoliken, Abwehrspannung und blutige Diarrhö gekennzeichnet, welche dann mit Dehydratation, Anämie, Fieber und Tachykardie einhergehen (77, 78, 108, 349, 410).

Aufgrund des unterschiedlichen klinischen Verhaltens wird der Morbus Crohn teilweise in drei Subtypen unterteilt: einen aggressiveren perforierenden Typ, einen indolenteren stenosierenden Typ und einen inflammatorischen Typ (1, 2, 20, 22, 126, 145, 219, 272, 369, 436).

Nach „kurativer“ Resektion macht ein postoperatives Rezidiv anfänglich keine Beschwerden. Erneute Symptome treten meist erst mit langsam zunehmender Intensität, nach mehrjähriger Beschwerdefreiheit durch den fibrotischen und stenosierenden Prozess eines fortgeschrittenen Ileumrezidivs auf (94, 160, 341, 376).

I. 1. 7. Diagnostik

Da der Morbus Crohn oftmals schleichend oder unspezifisch beginnt, eine grosse Variabilität des Erscheinungsbildes zeigen kann und keines der Krankheitskriterien spezifisch oder pathognomonisch ist, kann der Zeitraum bis zur Diagnosestellung im Einzelfall recht lang sein (9, 153, 261, 298).

Einen diagnostischen „Goldstandard“ gibt es bislang für die Diagnose eines Morbus Crohn nicht. Sie ergibt sich vielmehr interdisziplinär aus einer Kombination anamnestischer, klinischer, labordiagnostischer, radiologischer sowie endoskopischer Kriterien bei einem Patienten und wird histologisch mittels tiefer Biopsien oder anhand von Operationspräparaten gesichert (13, 30, 35, 108, 123, 153, 190, 222, 240, 261, 298, 299, 304, 305, 325, 344, 349, 370, 373, 378, 413).

Für das Management des Morbus Crohn ist es wichtig, die genaue Erkrankungslokalisierung, den Schweregrad und das Vorhandensein von Komplikationen richtig einzuschätzen. Sowohl für die Diagnose als auch die Bestimmung der Ausdehnung der Krankheit sind bildgebende Verfahren (Sonographie und Endosonographie, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), radiologische Kontrastmitteluntersuchungen des Dünndarms wie das Enteroklysm nach Sellink oder Barium- bzw. Gastrografinkontrasteinläufe des Kolon) und die Endoskopie (mit und ohne Biopsie) von Bedeutung. Als weiteres Instrumentarium steht neuerdings die abdominale Szintigraphie mit Indium-111 oder Technetium-99m markierten Leukozyten zur Verfügung (49, 59, 84, 94, 108, 123, 132, 153, 165, 190, 238, 240, 261, 305, 349, 369, 370, 409).

Laborchemisch können auffällige Entzündungsparameter wie eine Leukozytose, erhöhte Werte für das C-reaktive Protein (CRP) oder eine gesteigerte Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG) vorkommen. Bei Vorliegen einer Anämie findet man zusätzlich erniedrigte Hämoglobin- (Hb) und Hämatokrit-Werte (Hkt). Veränderte Werte des Serum-Kalziums und Albumins sowie ein Folsäure- und Eisenmangel können bereits auf eine Malabsorption hinweisen (67, 77, 153, 349).

Der Aktivitätsgrad des Morbus Crohn kann primär anhand der klinischen Symptomatik und der Laborwerte (BSG, CRP, Hb/Hkt, Thrombozyten, Leukozyten) bestimmt werden. Als Instrument eignet sich hierbei der Crohn's Disease Activity Index nach Best. Neuere Fragebögen, wie der „Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ (IBDQ), können zur Einschätzung der Crohn-bezogenen Lebensqualität der Patienten angewendet werden (39, 59, 137, 349, 370, 413).

I. 1. 8. Differentialdiagnosen

Früher waren intestinale oder mesenteriale Tuberkulosen die wahrscheinlich wichtigsten Differentialdiagnosen zu den „granulomatösen“ Darmerkrankungen. Sie haben jedoch heutzutage weitestgehend ihre Bedeutung verloren (20, 23, 77, 78, 144, 199, 232, 268, 349, 378, 414).

Von jeher gilt die Colitis ulcerosa als wichtigste Differentialdiagnose des Morbus Crohn. Die beiden häufigsten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Histopathologie, dem Darmbefallsmuster und dem Krankheitsverlauf. Die 10 % bis 15 % der Fälle mit ausschliesslichem Kolonbefall, bei denen eine Differenzierung jedoch misslingt, werden unter dem Begriff der „indeterminanten Kolitis“ zusammengefasst. In bis zu 5 % bis 10 % muss die Diagnose Colitis ulcerosa postoperativ in Morbus Crohn revidiert werden (14, 23, 44, 47, 51, 77, 80, 108, 123, 144, 190, 197, 200, 223, 227, 232, 238, 241, 255, 299, 304, 325, 349, 388, 411, 413, 440).

Infektiöse Enteritiden, hervorgerufen durch Bakterien wie Yersinien, Salmonellen, Shigellen oder auch Parasiten wie Entamoeba histolytica, können der Symptomatik eines Morbus Crohn ähneln, weshalb eine Stuhldiagnostik zum Ausschluss infektiöser Darmerkrankungen durchgeführt werden sollte. Eine zunehmende Bedeutung kommt opportunistischen Infektionen zu, welche im Rahmen einer HIV-Infektion bei AIDS-Patienten auftreten. Auch die antibiotikaassoziierte, pseudomembranöse Kolitis durch Clostridium difficile muss ausgeschlossen werden. Weiterhin muss auch die Aktinomykose erwähnt werden; sie ist jedoch in unseren Breiten, vor allem in dieser Lokalisation, sehr selten (23, 43, 44, 77, 144, 153, 195, 232, 255, 268, 292, 325, 329, 349, 378, 388, 414).

An nichtinfektiöse Kolitiden, wie etwa die ischämische Kolitis, muss - gerade bei älteren Patienten - immer gedacht werden (13, 14, 44, 144, 255, 276, 292, 411).

Ebenso können akut entzündliche Darmerkrankungen, wie die akute Appendizitis oder die akute Divertikulitis, mit ähnlichen Symptomen wie der Morbus Crohn einhergehen (77, 123, 255, 292, 411).

Weitere Differentialdiagnosen sind peptische und Helikobakter-assoziierte Erkrankungen des Magens und Duodenums, gynäkologische Erkrankungen, eine intestinale Sarkoidose oder ein Reizdarmsyndrom (153, 261, 349, 414).

Da eine langsam zunehmende Stenosesymptomatik - oftmals in Verbindung mit Gewichtsverlusten und einer Anämie - auch beim kolorektalen Karzinom oder Lymphomen, Sarkomen und Karzinoiden des Dün- oder Dickdarms vorkommt, müssen diese neoplastischen Erkrankungen sorgfältig ausgeschlossen werden (23, 77, 144, 195, 232, 411).

I. 1. 9. Komplikationen

Unter den akuten Komplikationen treten perianale, intraabdominelle und retroperitoneale Abszesse am häufigsten auf (31, 123, 174, 242, 413).

Darmobstruktionen, welche bis hin zu kompletten Ileuszuständen führen können, zählen zu den häufigsten Komplikationen, vor allem bei Dünndarbefall des Morbus Crohn. Sie werden durch akute entzündliche Veränderungen oder durch eine chronische Fibrose und Strikturen hervorgerufen (31, 94, 108, 123, 153, 174, 219, 242, 260, 390, 413).

Unter den seltenen akuten Komplikationen finden sich gastrointestinale Blutungen, freie Darmperforationen oder die Ausbildung eines toxischen Megakolon (2, 13, 31, 33, 55, 94, 107, 123, 145, 153, 156, 167, 174, 198, 241, 254, 255, 408).

Bedingt durch das chronische, transmurale Entzündungsgeschehen beim Morbus Crohn, treten bei 20 % bis 60 % der Crohn-Patienten sowohl externe als auch interne Fisteln auf (12, 123, 144, 163, 242, 261, 262, 337, 347, 391, 409, 413, 426).

Kommt es zu perforierenden Ereignissen, wie Abszessen, Fistelbildungen oder freien Darmperforationen, werden diese häufig von septischen Komplikationen begleitet, welche für einen entscheidenden Anteil an der Crohn-Mortalität verantwortlich sind. In diesem Zusammenhang sind auch postoperative Komplikationen (etwa 19 %) nicht zu vergessen. Die postoperative Mortalität wird in neueren Studien mit etwa 1 % angegeben, mit den höchsten Mortalitätsraten bei Notfalleingriffen (bis zu 22 %) und ausgedehnten Dickdarmresektionen (um 3,3 %) (4, 31, 55, 62, 64, 71, 72, 99, 110, 115, 123, 127, 140, 151, 156, 158, 164, 165, 167, 171, 174, 176, 198, 239-242, 244, 253, 255, 260, 291, 292, 305, 308, 312, 362, 439).

Aufgrund des typischen Darmbefallsmusters beziehungsweise als Folge chirurgischer Darmresektionen kommt es bei vielen Patienten zu einem Malabsorptionssyndrom. Durch Mangelzustände an Vitamin D und B12, Folsäure, Eisen und Kalzium kann es zu anämischen Zuständen und Osteoporose kommen. Auch Auswirkungen auf den Zahnstatus werden vermutet. Weiterhin entsteht durch einen vermehrten enteralen Gallensäureverlust in bis zu 35 % der Patienten nach 20 Jahren ein Gallensteinleiden. Durch eine gesteigerte Oxalatesorption im Dickdarm mit konsekutiver Hyperoxalurie bilden bis zu 15 % der Crohn-Patienten ein Nierensteinleiden aus. Zu einem früher gefürchteten Kurzdarmsyndrom kommt es bei einem modernen Therapieregime heute nur noch selten (0,15 % bis 1,5 %). Nach Kolektomie stehen Wasser-, Elektrolyt- und Spurenelementverluste ganz im Vordergrund. Ein im Kindesalter beginnender Morbus Crohn geht in bis zu 50 % mit Wachstumsretardierung und Entwicklungsstörungen einher (7, 9, 30, 31, 40, 94, 140, 144, 153, 174, 219, 225, 233, 239, 242, 266, 288, 291, 312, 379, 380, 395, 428).

Unter den extraintestinalen Symptomen im Rahmen eines Morbus Crohn kommen Manifestationen hauptsächlich am Auge (Konjunktivitis, Uveitis, Iridozyklitis), an der Haut (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum), orofazial (siehe unten), an den Gelenken

(Polyarthrit, Arthralgien, Spondylitis ankylosans, Sakroiliitis), in der Leber (primär sklerosierende Cholangitis, chronisch aktive Hepatitis, Pericholangitis), in den Nieren (Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis), im Pankreas (Pankreatitis), zerebrovaskulär (periphere Venenthrombose, apoplektischer Insult, Polyneuropathie) oder in den Lungen (Alveolitis, Lungenfibrose) vor – doch bei eifrigem Literaturstudium scheinen insgesamt nur sehr wenige Organe der Beteiligung eines Morbus Crohn zu entrinnen (9, 29, 43, 48, 50, 59, 97, 99, 113, 114, 128, 144, 153, 158, 190, 199, 219, 233, 287, 298, 383, 399, 407, 411, 413, 440).

Nach langjährigem Verlauf kann es in einigen Fällen zur Ausbildung einer Amyloidose kommen. Weitere Spätkomplikationen eines Morbus Crohn sind Malignome, vor allem Karzinome des Gastrointestinaltraktes (9, 10, 94, 99, 144, 158, 190, 237).

I. 1. 10. Therapie

Eine kausale Therapie des Morbus Crohn ist derzeit nicht möglich, da die verfügbaren Behandlungsansätze die der Erkrankung zugrunde liegenden Pathomechanismen nicht korrigieren (71, 82, 240, 255, 350, 370, 380). Interdisziplinäres therapeutisches Ziel ist es, eine Remission zu erzielen, diese zu erhalten und ein postoperatives Rezidiv zu vermeiden, um den Patienten eine optimale Lebensqualität zu ermöglichen (195, 296, 310, 385, 392, 409).

Die symptomatische Behandlung erfolgt primär internistisch-konservativ mittels medikamentöser Therapie, totaler parenteraler Ernährung oder Elementardiäten, führt jedoch meist nur zu begrenzten, vorübergehenden Erfolgen (15, 30, 71, 94, 173, 185, 219, 255, 283). 25 % bis 80 % der Morbus-Crohn-Patienten weisen Zeichen einer Mangelernährung auf; bei ihnen ist eine Ernährungstherapie sinnvoll und indiziert. Enterale Formuladiäten können auch in der Schubtherapie wirksam sein, spielen aber ebenso wie eine totale parenterale Ernährung (TPN) nur eine adjuvante Rolle. Eine spezifische Diät für den Crohn-Patienten ist bislang nicht bekannt (30, 59, 94, 173, 185, 190, 195, 218, 219, 230, 244, 245, 293, 302, 362, 413).

Zur Behandlung eines akut-entzündlichen Crohn-Schubes eignen sich Kortikosteroide am besten. Zur Steroideinsparung oder bei therapierefraktären Fällen kommen Immunsuppressiva wie Azathioprin, dessen metabolisches Produkt 6 – Mercaptopurin oder Methotrexat zum Einsatz. Cyclosporin ist als Reservetherapeutikum bei besonders schweren Schüben anzusehen. Die Antibiotika Metronidazol oder Ciprofloxacin eignen sich vor allem zur Therapie bei Kolonbeteiligung oder perianalem Morbus-Crohn-Befall. 5-Aminosalicylsäure-Präparate können bei milden Verlaufsformen initial angewendet werden, von grösserer Bedeutung ist ihr Einsatz jedoch in der Erhaltungstherapie bei Patienten in Remissionsstadien (47, 59, 107, 118, 125, 153, 161, 190, 195, 208, 209, 230, 245, 296, 331).

Bis zu 90 % aller Crohn-Patienten bedürfen 20 bis 30 Jahre nach Erkrankungsbeginn einer chirurgischen Intervention aufgrund ihrer Erkrankung. Obwohl ein chirurgischer Eingriff heutzutage oftmals pharmakologisch hinausgezögert werden kann, bleibt das absolute Risiko einer Darmoperation unverändert hoch (9, 11, 31, 71, 108, 123, 198, 218, 224, 238, 255).

Die Operationsindikation ergibt sich meist durch die im Erkrankungsverlauf auftretenden lokalen stenosierenden oder perforierenden Komplikationen oder aufgrund einer maximal ausgeschöpften medikamentösen Entzündungstherapie (9, 11, 30, 35, 59, 71, 80, 94, 123, 161, 167, 198, 239, 255, 259, 289, 296, 310, 333, 340, 370, 385, 392).

Gefordert wird derzeit ein Konzept der Frühoperation - der Operationszeitpunkt sollte wegen dann gehäuft zu erwartender Komplikationen nicht zu weit hinausgezögert werden (94, 123, 146, 164, 167, 198, 239, 242, 255, 289, 291, 349, 385).

In den letzten ein bis zwei Jahrzehnten wird eine minimal-chirurgische, darmerhaltende Operationsstrategie gewählt, da der Morbus Crohn ein panenterisches Befallsmuster aufweist,

und anfänglich geforderte radikale Resektionen den Patienten nicht vor einem Rezidiv schützen konnten, jedoch zu schwerwiegenden Funktionsstörungen des Darmes führen können. Ein „kurativer“ Resektionsansatz bezieht sich nach heutiger Meinung vielmehr auf die operative Beseitigung der makroskopisch befallenen Darmabschnitte und aller Komplikationen (2, 6, 25, 31, 35, 80, 81, 94, 108, 109, 123, 146, 151, 164, 211, 217, 218, 224, 239, 296, 312-314, 330, 340, 371, 372, 418, 421, 430, 438).

Die limitierte chirurgische Resektion des erkrankten Darmsegmentes ist die am häufigsten durchgeführte Operation bei Morbus Crohn. Wegen des Hauptbefallsmusters ist die Ileozökalresektion der klassische und zugleich wohl auch häufigste Eingriff (bis zu 83 % der Primäreingriffe). In Abhängigkeit des Erkrankungsausmasses können Dünndarmsegmentresektionen und ileokolische Resektionen verschiedener Länge indiziert sein. In den 60er Jahren wurden viele der für die Colitis ulcerosa gebräuchlichen Operationen für die Dickdarmchirurgie des Morbus Crohn übernommen. Eine Nachresektion im Sinne einer Anastomosenresektion ist auch das Standardverfahren für operationspflichtige Anastomosenrezidive (70 % bis 100 % aller Rezidive). Obwohl meist eine Kontinenzresektion möglich ist, muss teilweise ein temporäres oder definitives Enterostoma angelegt werden (6, 15, 25, 31, 94, 96, 108, 109, 164, 198, 253, 259, 262, 282, 285, 291, 296, 299, 307-309, 311, 314, 329, 352, 360, 362, 370, 427, 429, 431-433, 436, 437).

Während im Falle enterokutaner Fisteln ein mehrphasiges Vorgehen mit Resektion des fisteltragenden Darmabschnittes empfohlen wird, muss bei inneren Fisteln erst beim Auftreten von Komplikationen chirurgisch interveniert werden. Die Inzision oder Drainage von perianalen Abszessen oder Fisteln schafft oft nur vorübergehende Linderung, da häufig komplizierte „Fuchsbau“-artige Veränderungen vorliegen. Teilweise ist eine selektive Fistulotomie erfolgreich, ein radikales Vorgehen wird aufgrund des damit behafteten Inkontinenzrisikos meist abgelehnt (12, 59, 94, 108, 109, 123, 163, 218, 261, 296, 309, 337, 347, 433).

Im Rahmen eines modernen Operationskonzeptes gewinnen darmerhaltende Verfahren wie die Strikturenplastik nach Heineke-Mikulicz beziehungsweise nach Finney oder die Ballondilatation von kurzen Darmstenosen immer mehr an Bedeutung. Auch minimal-invasive chirurgische Eingriffe werden bei Morbus-Crohn-Patienten zunehmend angewendet. Eine Vielzahl der Crohn-Operationen an Dün- und Dickdarm sind bereits laparoskopisch oder laparoskopisch-assistiert praktikabel. Auch eine Sono- oder CT-gesteuerte, transkutane, interventionelle Drainage von grösseren intraabdominellen oder retroperitonealen Abszessen ist heute möglich (5, 6, 31, 53, 59, 81, 94, 108, 109, 123, 146, 164, 165, 167, 174, 218, 219, 255, 261, 265, 266, 276, 291, 307, 339, 340, 342, 390, 421, 428-430, 437, 438).

Eine postoperative medikamentöse Therapie scheint das Risiko eines Rezidives teilweise zu reduzieren, wirklich überzeugende Resultate stehen jedoch noch immer aus. 5-Aminosalicylsäure-Präparate und das Antibiotikum Metronidazol sollen hierbei einen, wenn auch begrenzten, protektiven Effekt aufweisen; generell kann derzeit aber keine medikamentöse Rezidivprophylaxe als gesichert empfohlen werden (1, 22, 47, 59, 107, 153, 161, 168, 195, 230, 249, 265, 313, 335, 350, 406, 409).

I. 1. 11. Verlauf und Prognose

Der Morbus Crohn ist eine chronische Krankheit, deren klinischer Verlauf durch unberechenbare, sich abwechselnde Krankheitsschübe und Phasen der Remission gekennzeichnet ist. Über die Zeit besteht die Tendenz zur fortschreitenden Ausbreitung im gesamten Gastrointestinaltrakt. Der Morbus Crohn gilt bis zum heutigen Tage als unheilbar - der natürliche Krankheitsverlauf scheint auf lange Sicht durch die zur Zeit zur Verfügung stehenden Mittel nur wenig beeinflussbar zu sein und einem fast vorhersehbaren Kurs zu

folgen (9, 38, 40, 45, 47, 82, 123, 124, 212, 218, 220, 224, 229, 242, 249, 255, 262, 283, 335, 341, 349, 369, 413, 440).

80 % bis 90 % der Crohn-Patienten müssen innerhalb von 20 Jahren operiert werden, und sehr häufig führt der Kurs des Morbus Crohn zu einer, oftmals auch mehreren Darmresektionen; doch auch durch eine radikale Resektion der erkrankten Darmabschnitte können die Patienten – im Gegensatz zur Colitis ulcerosa - nicht endgültig geheilt werden. Vielmehr ist eines der wichtigsten und wohl auch frustrierendsten Charakteristika des Morbus Crohn seine unerbittliche Neigung zum Rezidivieren (25, 56, 94, 110, 123, 171, 198, 218, 219, 230, 239, 242, 255, 260, 263, 282, 285, 295, 305, 309, 313, 329, 340, 341, 370, 372, 376, 390, 401, 418, 422, 430, 438).

Das fast unvermeidlich scheinende postoperative Rezidiv ist somit eines der zentralen Probleme bezüglich des chirurgischen Managements des Morbus Crohn. Es kann, je nach Definition, in ein endoskopisches, ein klinisches und ein chirurgisches Rezidiv untergliedert werden, wobei die Rezidivhäufigkeit einerseits von der Definition selbst, andererseits aber auch vom Beobachtungszeitraum und der Berechnungsmethode abhängt. Als spezifischer prädisponierender Risikofaktor konnte nur Rauchen allgemein eine Signifikanz bescheinigt werden. Viele andere fragliche Einflussfaktoren wurden grösstenteils nicht bestätigt oder werden kontrovers diskutiert und bedürfen weiterer Klärung (1, 15, 25, 35, 47, 56, 62, 80, 81, 84, 85, 110, 123, 148, 153, 156, 168, 169, 171, 185, 218, 230, 249, 251, 263, 265, 282, 291, 312, 313, 326, 329, 330, 333, 334, 360, 371, 372, 376, 386, 401, 406, 409, 411, 417, 418, 421, 422, 425, 430).

Aufgrund seines chronisch-rezidivierenden Verlaufes und seiner Symptomatik ist der Morbus Crohn mit einer hochgradigen Morbidität verbunden, welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) der Patienten hinsichtlich sozialer, zwischenmenschlicher und beruflicher Aktivitäten deutlich einzuschränken vermag (6, 29, 46, 72, 106, 120, 154, 159, 167, 181, 190, 201, 206, 208, 213, 230, 243)

Über eine Dysplasie-Karzinom-Sequenz birgt der Morbus Crohn, in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer, ein neoplastisches Potential – die Patienten haben ein erhöhtes Risiko sowohl für Karzinome des Dünn- als auch des Dickdarmes (9, 94, 123, 151, 190, 237, 261, 273, 285, 296, 318, 349, 361, 391, 433).

Insgesamt ist der Morbus Crohn, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, mit einer bis zu 6-fach erhöhten Sterblichkeit assoziiert, welche heutzutage in den meisten Fällen malignen Darmtumoren im Erkrankungsverlauf zuzuschreiben ist. Durch moderne medikamentöse und chirurgische Behandlungsansätze konnte die Prognose Crohn in den letzten 20 bis 25 Jahren insgesamt verbessert werden (9-11, 80, 94, 175, 237, 239, 250, 285, 295).

Auf lange Sicht müssen Studien abgewartet werden, welche die Ätiologie und Pathogenese definieren, da das Verständnis der zugrunde liegenden Ursache(n) der erste Schritt Richtung kausaler und somit möglicherweise auch kurativer Behandlungsansätze ist. Hoffnung in diese Richtung versprechen neuere immunmodulatorische Therapieansätze mit Infliximab, einem monoklonalen Antikörper gegen TNF- α , Antikörper gegen das Integrin $\alpha 4\beta 7$, den IL-6 Rezeptor sowie gegen IL-12 oder rekombinante antiinflammatorische Cytokine wie Interferon α (IFN- α) und Interleukin 10 (IL-10) (82, 96, 146, 153, 195, 210, 219, 230, 233, 258, 286, 334, 341, 413, 421).

I. 2. Einführung zu oralen Manifestationen des Morbus Crohn und orofazialen Granulomatosen

I. 2. 1. Historischer Überblick

1703 führte Dr. Archibald Pitcairne (1652-1713) aus Edinburgh die Symptome einer Patientin, welche gleichzeitig unter blutigen Durchfällen und einer Schwellung ihrer Lippen litt, auf nur eine Krankheit zurück und verschrieb nur ein Medikament, welches damals sowohl für verschiedene Arten einer Diarrhö als auch zur Behandlung verschiedener oraler Läsionen eingesetzt wurde (257).

Seit Ende des 19. Jahrhunderts werden granulomatösen Veränderungen im Mund-Gesichtsbereich in der Literatur regelmässig beschrieben (162, 257, 316, 419).

1928 etablierte der schwedische Neurologe Melkersson die Assoziation transientscher Gesichtsschwellungen und periodischer Paresen des Nervus facialis. 1931 berichtete Rosenthal von 3 Fällen, bei denen zusätzlich eine fissurierte Zunge auffiel – die Trias wurde ab 1949 als Melkersson-Rosenthal-Syndrom bekannt. 1945 beschrieb Miescher 6 Patienten mit chronischen granulomatösen Entzündungen der Lippen. Hierfür wurde fortan der Begriff Cheilitis granulomatosa verwendet. Ein Jahr nach Auftreten der Cheilitis kam es bei einer Patientin zur perianalen Fistelung, welche als „tuberkulös“ interpretiert wurde – hierbei handelte es sich wahrscheinlich um einen Morbus Crohn, ohne dass diese Assoziation damals erkannt worden ist. Beziehungen zwischen dem Melkersson-Rosenthal-Syndrom und der granulomatösen Cheilitis Miescher wurden bereits in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts von Ritcher et al. und Gahlen et al. bemerkt (54, 61, 112, 114, 143, 162, 181, 187, 199, 207, 277, 301, 316, 321-323, 381, 396, 419, 420).

Nach der Veröffentlichung des Meilensteinartikels „Regional Ileitis – A pathologic and clinical entity“ (77) 1932 musste bereits 1933 und 1934 der Befall des Morbus Crohn auf den gesamten Dünndarm erweitert werden (111, 232). 1934 wurden perianale Fisteln als Komplikation des Morbus Crohn erkannt (20, 232). 1950 wurde das mögliche Befallsmuster des Morbus Crohn auf den Magen und das Duodenum ausgedehnt (232, 76, 178). Dass eine granulomatösen Kolitisform als Teil des Morbus Crohn von einer Colitis ulcerosa abgegrenzt werden muss, wurde endgültig 1959 von Morson und Lockhart-Mummery belegt (23, 109, 184, 224, 232, 241, 268, 366). 1965 wurden als erste Veränderungen ausserhalb des Verdauungstraktes Manifestationen an der Haut beschrieben (258, 373). Noch später wurden Manifestationen am Ösophagus (1968) mit einem Morbus Crohn assoziiert (76, 93, 111, 373, 384) Auch 1965 war in einem Review von Crohn, welches sich mit über 1000 Fällen der vergangenen 35 Jahre befasste, nicht von einer oralen Manifestation des Morbus Crohn die Rede (178). Erst 4 Jahre später – 1969 – stellten Dudeney und Todd (89) „erstmalig“ einen Morbus-Crohn-Patienten mit oraler Symptomatik vor und assoziierten diese mit seiner Grunderkrankung. Der Patient wies eine 16 Jahre zurückreichende Anamnese eines Morbus Crohn auf und zeigte Crohn-typische Veränderungen in der Mundhöhle (42, 48-50, 61, 70, 76, 97, 98, 111, 114, 117, 131, 152, 177, 178, 214, 220, 221, 257, 275, 280, 301, 319, 320, 345, 348, 363, 364, 367, 373, 391, 396, 397, 400, 414, 420). Der erste Fall oraler Morbus-Crohn-Läsionen ohne nachweisbaren gastrointestinalen Befall wurde 1972 von Varley beschrieben (114, 402).

Wiesenfeld et al (419) führten 1985 den Begriff „Orofaziale Granulomatosen“ für Symptomkonstellationen ein, welche an einen Morbus Crohn erinnern, jedoch keine Abnormitäten an anderen Stellen des Verdauungstraktes aufwiesen (16, 61, 67, 69, 87, 95, 114, 131-134, 141, 143, 157, 162, 182, 190, 207, 258, 277, 294, 297, 301, 316, 319, 321, 323, 336).

I. 2. 2. Nomenklatur und Definition

Der Überbegriff „orofaziale Granulomatosen“ (OFG) fasst heutzutage ein Spektrum bereits zuvor beschriebener klinischer Krankheitsbilder zusammen:

1. Melkersson-Rosenthal-Syndrom (MRS), auch partielle und mono-symptomatische Formen,
2. Chronische granulomatöse Cheilitis / Cheilitis granulomatosa (Miescher) (CG),
3. Orale Morbus Crohn (OCD), orofaziale Manifestationsformen des Morbus Crohn,
4. Sarkoidose,
5. Atypisch verlaufende mykobakterielle Infektionen (Tuberkulose),

welche in erster Linie den Mund-Gesichts-Bereich betreffen und ein sich überlappendes, ähnliches oder gar identisches klinisches sowie histologisches Erscheinungsbild bei möglicherweise unterschiedlicher Ätiologie aufweisen. Letztendlich scheint nicht geklärt, ob es sich nicht – zumindest teilweise - um eine einheitliche Entität mit unterschiedlichen klinischen Ausprägungsgraden handelt (16, 54, 61, 67, 69, 79, 95, 112, 114, 124, 157, 162, 182, 183, 190, 207, 247, 258, 264, 277, 294, 297, 301, 315, 316, 321-323, 336, 381, 396, 419, 420).

„Orofaziale Granulomatose“ (OFG) ist somit ein rein deskriptiver Begriff für ein klinisches Erscheinungsbild, welches sich in erster Linie mit

- persistierenden Schwellungen des Gesichtes und / oder der Mundhöhle,
- intraoralen Schleimhautveränderungen und
- einer histologisch nachweisbaren nicht-verkäsenden granulomatösen Entzündung

präsentiert. Weniger häufige Manifestationsformen beinhalten unter anderem eine anguläre und granulomatöse Cheilitis, mandibuläre Lymphadenopathien, periphere Paralyse des Nervus facialis oder eine Lingua plicata (16, 17, 61, 67, 69, 87, 112, 114, 124, 130, 132, 134, 157, 162, 182, 183, 207, 247, 277, 297, 315, 321, 336, 381, 419).

Wie so oft bei Syndromen, müssen weder alle Anzeichen zwingend vorhanden sein noch sind sie obligatorisch für die Diagnose einer orofazialen Granulomatose. Orofaziale Granulomatosen können mit systemischen Abnormitäten verknüpft sein, müssen dies aber nicht (69, 247, 258, 277, 321).

I. 2. 3. Epidemiologie

Klassische orofaziale Granulomatosen sollen alles in allem eher selten auftreten. Sie scheinen mit einer weiten geografischen Variationsbreite vorzukommen. Insgesamt wird von einer zunehmenden Inzidenz ausgegangen; verlässliche epidemiologische Daten stehen jedoch weitestgehend aus. Orofaziale Granulomatosen kommen typischerweise bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen vor; eine Geschlechtsprädisposition scheint nicht zu bestehen (61, 67, 112, 132, 133, 183, 190, 247, 277, 316, 321, 323, 336, 419).

Die häufigste mit orofazialen Granulomatosen assoziierte systemische Krankheit ist der Morbus Crohn. Die Angaben hinsichtlich OFG-Patienten, welche an einem Morbus Crohn leiden, schwanken zwischen 0 % und 50 % (69, 112, 114, 130-133, 207, 247, 258, 277, 297, 316, 336, 381, 394, 419, 420, 423, 441).

Warum eine granulomatöse Cheilitis erst seit 1945 und orale Manifestationen eines Morbus Crohn erst nach 1969 beschrieben werden, ist fraglich. Denkbar wäre, dass sie erst nach der Erstbeschreibung gesteigerte Aufmerksamkeit erhielten. Doch ein echter Anstieg ihrer Inzidenz durch einen Wandel in der Ätiologie - inklusive neu hinzugekommener

Umweltfaktoren - wäre ebenso möglich (42, 111, 214, 396). Auch nach 1969 erschienen zunächst wenige Veröffentlichungen zu oralen Mitbeteiligungen im Rahmen eines Morbus Crohn – bis 1978 sammelten Bernstein et al. (38) lediglich 22 Fallbeschreibungen hinsichtlich Crohn-spezifischer oraler Läsionen. Schon 1974 hatten Fedotin et al. (111) den Verdacht, dass die oralen Manifestationen eines Morbus Crohn nicht ausreichend bekannt seien und forderten die sorgfältige orale Untersuchung jedes Morbus-Crohn-Patienten. Laut Coenen et al. (70) sollen bis 1987 62 Fälle präsentiert worden sein. Plauth et al. (306) zufolge sollen bis 1991 in 56 Berichten 111 Patienten mit oralen Morbus-Crohn-Manifestationen beschrieben worden sein. Gibson et al. (133) berichteten 2000, dass orofaziale Läsionen bei Patienten mit nachgewiesenem Morbus Crohn heutzutage häufig angetroffen werden und einige Hundert Fälle in der Literatur bekannt seien. Eine Assoziation von orofazialen Läsionen mit einem gastrointestinalen Morbus Crohn ist somit heutzutage eindeutig belegt, doch diesbezügliche Manifestationsraten variieren in den verschiedenen Serien stark und werden zwischen 0 % und 80 % angegeben, je nach Studiendesign, Art der Untersuchungsgruppe und Einschlusskriterien seltener oder häufiger (16, 24, 26, 27, 29, 42, 45, 50, 54, 57, 61, 70, 74, 92, 95, 105, 106, 111, 113, 121, 122, 128, 133, 135, 152, 187, 188, 190, 214, 246, 258, 280, 298, 304, 316, 319, 324, 344, 348, 363, 365, 373, 382, 400, 407, 414-416, 420).

Das Alter, in dem die orofazialen Manifestationen bei den Morbus-Crohn-Patienten auftreten, ist recht variabel (2 bis 56 Jahre); meist sind jedoch Jugendliche und junge Erwachsene betroffen. 51 % dieser Patienten sind jünger als 20 Jahre, 70 % nicht älter als 30 Jahre. Die Geschlechtsverteilung in der Gruppe mit orofazialen Crohn-Manifestationen ist, im Gegensatz zu anderen Morbus-Crohn-Patienten ohne orale Läsionen, zulasten männlicher Patienten verschoben: in 179 nachvollzogenen Fällen findet sich ein Männer-zu-Frauen-Verhältnis von 1,52 zu 1 (38, 42, 45, 46, 48-50, 54, 57, 60, 68, 70, 74, 76, 79, 87, 89, 91-93, 97, 98, 105, 111, 113, 121, 122, 124, 125, 128, 135, 141, 154, 170, 177, 178, 187, 188, 190-192, 199, 235, 247, 258, 264, 280, 287, 293, 306, 320, 336, 344-346, 348, 353, 354, 363, 364, 367, 373, 382-384, 394, 396, 400, 402, 407, 414-416, 419, 420).

I. 2. 4. Ätiologie und Pathogenese

Die meisten granulomatösen Veränderungen der Mundhöhle lassen sich drei ätiologischen Gruppen zuordnen:

- ideopathisch z.B. orofaziale Granulomatosen, Riesenzell-Arteriitis, Wegner Granulomatose
- Fremdkörperreaktionen z.B. durch Amalgam, Zahnpastabestandteile, Pflanzenbestandteile
- infektiös z.B. tiefe Mykosen, Tuberkulose, Syphilis (106).

Der Begriff der „orofazialen Granulomatosen“ soll keine einheitliche Ätiologie implizieren. Vielmehr muss von einer - zumindest teilweise - heterogenen Natur der darunter subsummierten klinischen Erscheinungsbilder ausgegangen werden; doch bis heute bleibt die Ätiologie der orofazialen Granulomatosen – einmal von spezifischen Infektionen abgesehen – ungeklärt (16, 17, 29, 61, 69, 79, 87, 90, 95, 112, 114, 132, 154, 162, 182, 188, 190, 207, 247, 294, 297, 301, 321, 323, 336, 346, 381, 419, 423).

Orale Läsionen bei Morbus-Crohn-Patienten können prinzipiell

- charakteristische Veränderungen im Rahmen des Morbus Crohn,
 - sekundäre Mangelerscheinungen des Morbus Crohn,
 - Nebenwirkungen einer Crohn-Medikation oder
 - zufällig gleichzeitig auftretende Läsionen
- beinhalten (367, 382).

Dass die Mundhöhle zu den Manifestationsorten des Morbus Crohn zählt, ist eigentlich nicht verwunderlich, da sie von verschiedenen gastrointestinalen und dermalen Krankheiten befallen werden kann und Ähnlichkeiten im Antigen-Muster der intestinalen und oralen Schleimhäute bestehen. Auch die histologischen Befunde sprechen für eine einheitliche Ätiologie der oralen und intestinalen Morbus-Crohn-Läsionen (29, 38, 365, 367).

Als ätiologische Faktoren für die Genese orofazialer granulomatöser Veränderungen stehen unter anderen Mikroorganismen und deren Produkte, infektiöse Agentien oder fokale odontogene Prozesse zur Diskussion; Untersuchungen in diese Richtung blieben jedoch weitestgehend erfolglos (16, 17, 61, 63, 90, 112, 114, 157, 162, 182, 247, 294, 297, 301, 315, 321, 322, 381, 419).

Obwohl einige Fälle mit familiärer Häufung, vor allem beim Melkersson-Rosenthal-Syndrom, beschrieben wurden, scheinen erbliche Faktoren keine entscheidende Rolle zu spielen (16, 17, 87, 95, 112, 162, 247, 294, 301, 316, 321, 322).

Die Bedeutung von Umwelteinflüssen, wie eine Intoleranz gegenüber verschiedener Nahrungsmittel (beispielsweise Zimt, Schokolade) und Nahrungsmittelzusätze (beispielsweise Benzoate, Mononatrium-Glutamat) oder Zahnpastabestandteile ist nicht geklärt (16, 17, 67, 95, 106, 114, 130, 157, 162, 182, 190, 247, 294, 297, 301, 315, 316, 321-323, 336, 381).

Insgesamt bleiben die Störungen auf immunologischer Ebene weitgehend unverstanden. Bei den OFG- (bis zu 60 %) und Morbus-Crohn-Patienten wird eine gehäufte klinische atopische Veranlagung (z.B. Asthma, eine allergische Rhinitis oder ein infantiles Ekzem) beschrieben. Diese soll durch eine genetisch determinierte Verminderung der T-Suppressorzellfunktion mit vermehrter Produktion von Immunglobulinen, vor allem IgE, gegen Umweltallergene bedingt sein (16, 17, 67, 95, 106, 112, 157, 182, 183, 247, 280, 294, 297, 301, 315, 316, 321, 336, 381). Auch Beeinträchtigungen der Funktion neutrophiler Granulozyten oder eine verminderte Chemotaxis bei einigen Crohn-Patienten sowie abnorme Werte für zirkulierende T-Lymphozyten und das Verhältniss der CD4 / CD8 T-Lymphozyten-Unterpulationen bei manchen OFG-Patienten lassen auf eine Rolle des zellulären Immunsystems schliessen (112, 116, 162, 183, 187, 220, 221, 301). Andererseits wurden bei Morbus-Crohn-Patienten Autoantikörper und kleine zirkulierende Immunkomplexe gefunden. Teilweise wird davon ausgegangen, dass derartige Ablagerungen an Gefässwänden durch lokale Immunreaktion extraintestinale Manifestationen an den entsprechenden Lokalisationen hervorrufen können (26, 29, 187, 188, 220, 221, 269, 382, 412). Auch Immunglobulinveränderungen, vor allem erniedrigte IgA-Werte, wie sie sowohl im Speichel von Patienten mit oralen Läsionen als auch in der Darmmukosa von Patienten mit intestinalem Morbus Crohn angetroffen wurden, könnten für das Auftreten oraler Läsionen verantwortlich sein, da es hierdurch zu einer Schwächung der mukosalen Abwehr gegen Fremdanigene kommt, wodurch das Eindringen relevanter oraler Antigene in die Mukosa erleichtert werden könnte (28, 29, 48, 75, 122, 187, 188, 382).

Insgesamt scheinen Typ-III- (Immunkomplex-vermittelte) und Typ-IV- (Zell-vermittelte) Überempfindlichkeitsreaktionen für die oralen Schleimhautschädigungen und die daraus resultierenden oralen Morbus-Crohn-Läsionen verantwortlich zu sein (29, 188, 319); für eine Typ-I-Reaktion (Sofortreaktion) liegen keine Anhaltspunkte vor (183, 297, 301).

I. 2. 5. Pathologie

Histologisch und auch makroskopisch lassen sich die oralen Manifestationen des Morbus Crohn nur sehr schwer – wenn überhaupt – von anderen Formen der orofazialen Granulomatose unterscheiden (79, 95, 124, 128, 154, 162, 258, 274, 277, 297, 301, 321, 336, 346, 419, 423).

Je nach Schweregrad und Dauer des Bestehens der jeweiligen Läsion kann das histologische Bild eine grosse Variationsbreite aufweisen (16, 105).

Charakteristische histologische Befunde der granulomatösen Entzündung sind oberflächliche Ödeme des Coriums, Ulzerationen, Lymphangiektasien sowie akute und chronische Entzündungsinfiltrate (lymphozytäre und plasmazelluläre Infiltrate, perivaskuläre Infiltrate lymphohistiozytärer Zellen, einzelne Epitheloid- und mehrkernige Riesenzellen vom Typ Langerhans) der Mukosa und vor allem der Submukosa, jedoch auch tieferer Muskelschichten. An unspezifischen Zeichen einer chronischen Entzündung finden sich weiterhin beispielsweise neuronale Hyperplasien, Fibrosierungen und Intimaverdickungen. Die als typisch anzusehenden nichtverkäsenden, epitheloidzelligen Granulome sind meist klein und vom nicht-verkäsenden Typus. Sie werden mit einer Häufigkeit zwischen 0 % und 90 % angetroffen, welche stark vom Untersuchungsaufwand abhängig ist (16, 27, 29, 32, 38, 45, 48, 50, 69, 74, 92, 95, 105, 106, 112-114, 121, 135, 154, 157, 183, 188, 190, 247, 280, 294, 297, 301, 304, 306, 316, 346, 354, 363, 367, 381, 382, 384, 400, 407, 416, 419, 420).

Faziale Veränderungen im Rahmen eines Morbus Crohn stellen sich als Schwellungen des Gesichtes dar, welche im Bereich der Lippen oftmals von Fissurierungen begleitet sind. Makroskopisch präsentieren sich orale Crohn-Manifestationen charakteristischerweise wie folgt: als Erythem, ödematöse Schwellung, Granulierung oder Erosion der Schleimhäute, als aphtöse Ulzerationen, persistierende lineare Ulzerationen mit hyperplastischem Randsaum, abgegrenzte Areale entzündlicher Schwellung mit Fissurierungen („Pflastersteinrelief“), diverse hyperplastische Schleimhautveränderungen oder Lymphadenopathien (16, 24, 27, 29, 32, 38, 45, 46, 48, 50, 54, 61, 69, 87, 91, 92, 95, 102, 105, 106, 112, 114, 117, 121, 124, 128, 133, 135, 141, 162, 177, 187, 188, 190, 191, 199, 207, 214, 246, 247, 264, 275, 277, 287, 298, 301, 304, 306, 316, 319, 320, 322, 324, 344, 348, 354, 355, 363, 365, 367, 381-384, 396, 397, 400, 402, 404, 407, 414-416, 419, 420, 423).

Das makroskopische und histologische Bild der oralen Veränderungen zeigt somit grosse Ähnlichkeit mit denen, welche im Darmtrakt der Patienten vorgefunden werden, obwohl die Strukturanatomie beider Regionen unterschiedlich ist (26-28, 50, 69, 92, 105, 114, 121, 124, 128, 135, 162, 264, 354, 367, 382, 391, 396, 400, 416, 420).

I. 2. 6. Klinik

Eine gewisse Verwirrung ergibt sich aus der Tatsache, dass sich die überlappenden klinischen Erscheinungsbilder im Einzelfall nur sehr schwer präzise zuordnen lassen, da sie sich mit sehr ähnlichen, teilweise identischen Merkmalen präsentieren (16, 17, 87, 190, 207, 277, 297).

Die komplette, klassische Ausprägungsform des Melkersson-Rosenthal-Syndroms soll nur in 8 % bis 25 % der Fälle vorkommen und besteht aus einer Trias rezidivierender fazialer und / oder labialer Schwellung, intermittierender uni- oder bilateraler peripherer Paralyse des Nervus facialis und einer Lingua plicata, wobei eine Signifikanz der Zungenfurchung heute angezweifelt wird. Häufiger sind oligo- oder monosymptomatische Verläufe, bei denen orofaziale Schwellungszustände das dominierende Merkmal darstellen. Die Symptome können zusammen oder in Intervallen auftreten. Mögliche orale Veränderungen ähneln den oralen Morbus-Crohn-Manifestationen. Auch neurovegetative, vasomotorische Symptome und sehr selten extrafaziale Manifestationen können vorkommen. Diese „Minor“-Symptome können jedoch nützliche Hinweise bei oligosymptomatischen Verläufen liefern (16, 17, 54, 79, 87, 92, 95, 106, 114, 141, 143, 154, 162, 181, 207, 247, 258, 274, 280, 294, 301, 316, 321-323, 346, 381, 419, 420, 423, 441).

Die Miescher'sche Cheilitis granulomatosa ist als rezidivierende, später teilweise persistierende, progrediente, chronische, granulomatöse Lippenschwellung definiert. Sie wird heute bei alleinigem Auftreten allgemein als monosymptomatische Erscheinungsform des

Melkersson-Rosenthal-Syndroms aufgefasst, kommt jedoch auch bei den anderen orofazialen Granulomatosen vor (16, 17, 54, 79, 87, 95, 106, 114, 141, 143, 154, 162, 182, 187, 191, 192, 199, 207, 247, 258, 274, 294, 316, 321-323, 346, 381, 383, 394, 419, 420, 423, 441).

Die Sarkoidose ist eine chronische granulomatöse Multisystemerkrankung. Die Patienten, vor allem solche mit ausgeprägter systemischer Beteiligung, können eine Mitbeteiligung des Gesichtes als häufige Lokalisation einer kutanen Beteiligung zeigen. Sie können auch Züge einer granulomatösen Cheilitis aufweisen. Klinisch auffällige orale Manifestationen werden bei bis zu einem Drittel der Patienten beschrieben. Es können sich unter anderem solitäre oder multiple, schmerzlose knotige Veränderungen, Erytheme, Oberflächenveränderungen, Schwellungszustände der Zunge, der Schleimhäute und der Lippen, regionale Lymphadenopathien oder Veränderungen der kleinen und grossen Speicheldrüsen ausbilden (16, 106, 316, 419).

Einzelne Fälle mykobakterieller Infektionen können ebenfalls verschiedene Merkmale einer orofazialen Granulomatose zeigen. Obwohl eine steigende Inzidenz der Tuberkulose auch in verschiedenen westlichen Ländern zu beklagen ist, bleiben orale tuberkulöse Manifestationen doch rar (weniger als 1 % der pulmonalen Fälle) und sind fast ausschliesslich bei „offenen“ pulmonalen Tuberkuloseverläufen anzutreffen. Die Manifestationen wurden an den verschiedensten intraoralen Lokalisationen beschrieben, betreffen oftmals die Zunge und präsentieren sich meist als solitäre, sternförmige, chronische Ulzerationen mit unterminierenden Rändern (16, 106, 182, 270, 419).

Die Assoziation von orofazialen Granulomatosen mit einem gastrointestinalen Morbus Crohn ist heutzutage eindeutig belegt, doch die Prävalenz der einzelnen Charakteristika hängt stark vom Untersuchungsaufwand und den klinischen Einschlusskriterien ab (16, 42, 45, 92, 122, 304, 402).

Orofaziale Läsionen eines Morbus Crohn haben ein breites klinisches Spektrum. Die vorherrschenden klinischen Anzeichen sind Schwellungen des Gesichtes und / oder der Lippen, kombiniert mit Läsionen der Mundschleimhaut, wobei das klinische Erscheinungsbild abhängig von der jeweiligen Lokalisation stark variieren kann (16, 38, 45, 46, 48, 50, 61, 69, 87, 91, 95, 102, 112, 114, 117, 121, 124, 133, 177, 187, 188, 207, 247, 264, 301, 306, 316, 319, 320, 324, 344, 348, 354, 363, 382, 396, 400, 404).

Sehr häufig – bei MRS-Patienten in bis zu 100 % der Fälle - werden Schwellungen und Indurationen, auch in asymmetrischer Weise, einer oder beider Lippen beschrieben. Die Schwellung kann sehr variabel ausgeprägt sein: weich, fest, begrenzt, diffus, erythematös. Diese Schwellungen können von schmerzhaften vertikalen Fissuren, vor allem in der Mittellinie der Unterlippe, Ulzerationen oder einer angulären beziehungsweise granulomatösen Cheilitis begleitet sein. Schwellungen des Gesichtes, meistens der unteren Gesichtshälfte, sollen in etwa der Hälfte der Fälle zu beobachten sein. Die Schwellungen können zu Beginn intermittierend sein, tendieren jedoch mit der Zeit zu einem chronischen Verlauf wechselnden Schweregrades (16, 32, 38, 45, 46, 54, 61, 69, 87, 105, 106, 112, 114, 121, 124, 128, 133, 162, 187, 188, 190, 191, 199, 207, 264, 277, 301, 306, 316, 320, 322, 344, 381-383, 396, 397, 416, 419, 423).

Orale Manifestationen des Morbus Crohn betreffen am häufigsten die bukkale Mukosa, das Vestibulum, die Gingiva und die Lippen, weniger häufig die Alveolarmukosa, den Gaumen, die Zunge oder den Rachen (32, 38, 45, 50, 69, 91, 106, 112, 121, 133, 177, 280, 306, 384).

Eine „spezifische“ – besser typische - orale Schleimhautbeteiligung kann sich als ödematöse Schwellung, Erythem, Fissur, Erosion, Ulzeration oder als diverse hyperplastische Schleimhautveränderungen zeigen, doch ist keine der Läsionen pathognomonisch für den Morbus Crohn. Ein Patient kann unterschiedliche Läsionsformen aufweisen, wobei diese entweder simultan oder sequentiell auftreten können. Die einzelnen Läsionen können entweder schmerzhaft, empfindlich oder auch asymptomatisch sein.

Ihr zeitlicher Verlauf kann stark variieren; sie können teilweise über Monate und Jahre andauern, aber auch spontan abheilen (16, 27, 29, 32, 38, 45, 48, 50, 87, 92, 95, 105, 106, 114, 117, 121, 135, 187, 214, 247, 287, 306, 320, 324, 344, 355, 383, 394, 396, 400, 402, 407, 420).

Der diskontinuierliche, fleckförmige Befall, welcher tendenziell eher in den vorderen Abschnitten des Cavum oris, besonders bukkal, labial und im Bereich des Vestibulums anzutreffen ist, kann im Verlauf das Bild breiter gelappter Falten oder hypertrophierter, ödematöser, fissurierter Areale im Sinne eines charakteristischen „Kopfsteinpflaster“-Reliefs zeigen. Das progressive Unterminieren der kleinen Fissuren kann dann zu linearen Ulzerationen führen (16, 27, 32, 38, 45, 46, 48, 54, 61, 69, 92, 102, 105, 112, 114, 121, 124, 128, 133, 141, 187, 188, 190, 199, 264, 306, 320, 344, 382, 384, 397, 402, 407, 414, 416).

Die Gingiva und die Alveolarmukosa zeigen meist eine eher diffuse oder fleckförmige, granulierte, erythematöse Schwellung mit oder ohne Ulzerationen. Eine verdickte, gerötete Gingiva kann die einzige orale Manifestation darstellen (38, 45, 48, 61, 102, 105, 112, 117, 121, 190, 301, 306, 320, 407, 414, 416).

Im Gefolge der chronischen Entzündung kann es zu fibrotischen Veränderungen kommen, welche sich als polypoidale oder papulöse Schleimhautvergrößerungen, Knötchen oder Schleimhautzipfel darstellen (114, 187, 188, 190, 306, 382, 407, 416).

Bei den in bis zu 40 % der Fälle anzutreffenden oralen aphtösen Ulzerationen soll es sich eher um unspezifische Läsionen handeln. Sie sind die bei Morbus-Crohn-Patienten wohl am häufigsten angetroffene orale Läsion, doch rezidivierende Aphten sollen auch bei etwa 20 % der Normalbevölkerung vorkommen. Die bei Crohn-Patienten angetroffenen Ulzerationen sind jedoch im Gegensatz zu einfachen Aphten oftmals tiefere, ausgedehntere, teilweise längliche, schmerzhaftere und persistierende Läsionen mit hyperplastischem Randsaum und werden auch an anderen Lokalisationen, wie in Resektionspräparaten oder perianal, bei den Patienten beobachtet. Vielfach wird von einem krankheitsbegleitenden, nicht zufälligen Auftreten ausgegangen, welches jedoch eher eine unspezifische Komplikation als eine Primärläsion sein soll (16, 24, 32, 38, 45, 46, 48, 50, 54, 69, 91, 102, 105, 112, 114, 117, 121, 124, 128, 187, 188, 190, 246, 264, 275, 298, 304, 316, 320, 344, 363, 365, 367, 382, 384, 404, 407, 414-416).

Die Pyostomatitis vegetans ist sehr selten, gilt jedoch als spezifischer Marker für entzündliche Darmerkrankungen, sowohl für die Colitis ulcerosa als auch den Morbus Crohn. Anfänglich kleine, oberflächliche, miliare, gelbliche Pusteln neigen zur Konfluenz und Ulzeration, wodurch zusammen mit Schleimhauthyperplasien ein plastersteinartiges Bild entsteht. Die Läsionen tendieren zur Ausbreitung in der gesamten Mundhöhle und können von einer schleimigen Membran bedeckt sein, sodass der Eindruck von „Schleimstrassen“ erweckt werden kann. Granulomatöse Veränderungen sollen in der Histologie fehlen (32, 46, 91, 113, 121, 124, 190, 248, 264, 287, 316, 416).

Periphere Paralysen des Nervus facialis sollen bei 13 % bis 50 % der Patienten mit orofazialen Granulomatosen auftreten, vor allem bei Patienten mit einem Melkersson-Rosenthal-Syndrom. Sie treten meist unilateral auf, verschwinden wieder spontan, können vor allen anderen Symptomen anzutreffen sein und einen rezidivierenden Verlauf zeigen. Auch neurologische Defizite des Nervus okulomotorius, des Nervus trigeminus oder des Nervus glossopharyngeus wurden vereinzelt beschrieben (16, 69, 87, 112, 162, 183, 301, 321, 381, 419, 423).

Eine Fissurierung der Zunge wird mit hoher Variabilität bei 1,7 % bis 77 % der Fälle orofazialer Granulomatosen, insbesondere dem Melkersson-Rosenthal-Syndrom, beschrieben. Da eine Lingua plicata jedoch auch sehr häufig bei völlig gesunden Personen angetroffen wird, erscheint die klinische Bedeutung zweifelhaft (16, 69, 87, 112, 141, 162, 301, 321, 381, 419, 423, 441).

Weitere Merkmale einer orofazialen Granulomatose beziehungsweise oraler Morbus-Crohn-Manifestationen können submandibuläre und zervikale Lymphadenopathien, eine Glossitis, Geschmacksstörungen, eine rapid progressive Parodontitis marginalis, ein periorales Erythem, eine granulomatöse Tonsillitis, ein Befall des Oropharynx, eine Mitbeteiligung der grossen und kleinen Speicheldrüsen, orale Abszesse und Fisteln oder Schleimhautblutungen sein (16, 32, 46, 50, 69, 91, 102, 105, 106, 112-114, 117, 121, 124, 133, 177, 182, 188, 190, 246, 264, 306, 344, 348, 416).

I. 2. 7. Diagnostik

Ein mangelnder Kenntnisstand über orale Manifestationen im Zusammenhang mit einem Morbus Crohn soll sowohl zu ihrer verzögerten Diagnose und Komplikationen, als auch zu Fehldiagnosen führen, welche bei oralen Morbus-Crohn-Manifestationen häufig sein sollen (258, 280, 420).

Da eine Vielzahl unterschiedlicher Krankheiten zum klinischen Erscheinungsbild einer orofazialen Granulomatose führen kann, ist eine besonders sorgfältige diagnostische Einschätzung der zugrunde liegenden Ursache erforderlich. Gegebenenfalls kann erst eine sich über die Zeit stärker herausbildende individuelle klinische Ausprägung eine präzisere Klassifikation ermöglichen. Einige Fälle mögen sich einer derartigen Differenzierung jedoch auch entziehen. Uneinigkeit herrscht jedoch über das Ausmass des Untersuchungsaufwandes, der bei Patienten, welche sich mit granulomatösen Entzündungen im Mund-Gesichts-Bereich vorstellen, bezüglich des Vorhandenseins einer systemischen Beteiligung betrieben werden sollte (16, 38, 67, 87, 128, 141, 154, 190, 247, 274, 277, 321, 336, 346, 423).

In bis zu 60 % der Morbus-Crohn-Patienten sollen die oralen Symptome den intestinalen Anzeichen vorausgehen, sodass orale Läsionen auch zur Früherkennung eines Morbus Crohn dienen können. Von besonderem Nutzen hierbei ist auch die Tatsache, dass die Mundhöhle sowohl einer direkten visuellen Untersuchung leicht zugänglich ist als auch hervorragende Möglichkeiten zur Entnahme von Biopsien ermöglicht (16, 29, 38, 46, 50, 67, 69, 91, 122, 124, 125, 141, 170, 177, 178, 192, 214, 247, 258, 270, 274, 298, 304, 306, 344, 354, 363, 382, 397, 407). Doch sind Fälle, bei denen die intestinale Symptomatik oder gar die Crohn-Manifestation fehlt, besonders problematisch und die Diagnose eines oralen Morbus Crohn kann oftmals erst nach dem Nachweis eines intestinalen Crohn-Befalls konkretisiert werden. Umgekehrt mögen orale Crohn-Manifestationen beim Etablieren einer zuvor unsicheren Diagnose eines intestinalen Morbus Crohn helfen (57, 93, 122, 125, 170, 258, 274, 298, 304, 316, 346, 354, 363, 367, 383, 384, 402). Da auch die Koexistenz eines asymptomatischen gastrointestinalen Morbus Crohn möglich ist, sollte bei Vorliegen einer orofazialen Granulomatose eine gastrointestinale Beteiligung sorgfältig ausgeschlossen beziehungsweise diagnostiziert werden (16, 38, 50, 67, 68, 70, 91, 95, 112, 114, 125, 132, 141, 154, 170, 177, 178, 187, 191, 192, 235, 258, 277, 298, 306, 315, 336, 344, 354, 367, 382, 394, 396, 416, 419).

Neben einer detaillierten Anamnese, welche auch unbedingt auf eine systemische Beteiligung abheben muss, und einer sorgfältigen klinischen Untersuchung, einschliesslich der Perianalregion, kommen Laboruntersuchungen, radiologischen und endoskopischen Verfahren mit Biopsien zur histologischen Untermauerung, eine entscheidende Bedeutung zu. Die Biopsie sollte von einer repräsentativen Stelle entnommen werden (16, 38, 50, 54, 95, 112, 114, 125, 128, 141, 247, 277, 280, 306, 336, 346, 354, 382, 419).

Die epitheloidzelligen Granulome liegen oftmals in den tieferen Schleimhautschichten oder der darunter liegenden Muskulatur, sodass sie einer zu oberflächlichen Biopsie entgehen können. Deshalb sollte auf eine ausreichend grosse Entnahmemenge und –tiefe geachtet werden und wenn möglich, labial oder bukkal entnommen werden, um auch

Skelettmuskelanteile mit zu erfassen. Auch multiple Biopsien einer Region und Serienschnitte können hilfreich sein. Der differentialdiagnostische Stellenwert epitheloidzelliger Granulome ist für extraintestinale Krankheitsmanifestationen noch ungleich höher als für intestinale Crohn-Läsionen, obwohl sie auch hier weder krankheitsspezifisch noch pathognomonisch sind (106, 112, 114, 124, 170, 190, 297, 298, 346, 367, 396, 419, 420).

Verschiedene hämatologische und biochemische Laboruntersuchungen können Rückschlüsse auf eine mögliche Malabsorption oder entzündliche Aktivität im Rahmen eines Morbus Crohn liefern (16, 67, 114, 157, 277, 315, 354, 396, 397). So können beispielsweise niedrige Folsäure-, Vitamin-B12-, Eisen- oder Albumin-Werte auf einen Morbus Crohn hinweisen (54, 98, 182, 354, 396, 419).

Eine spezielle Leukozyten-Szintigrafie (Tc99m-HMPAO) soll heutzutage bei OFG-Patienten Aufschluss über einen okkulten intestinalen Morbus-Crohn-Befall geben können und so ein einfaches, nicht-invasives Screening ermöglichen (132, 190).

Eine Tuberkulose kann durch Tuberkulin-Tests (Mantoux-Test, Tine-Test), Sputumkulturen und eine Röntgen-Thorax-Aufnahme bestätigt werden. Sie ist histologisch durch zentral verkäsende Granulome mit alkohol- und säurefesten Stäbchen charakterisiert, welche entweder durch eine Ziehl-Neelsen-Färbung oder eine Immunfluoreszenz angefärbt werden können (16, 67, 70, 106, 112, 170, 182, 270, 277, 336, 381, 384, 402, 407).

Wegen der Möglichkeit einer Sarkoidose sollte auch eine Röntgen-Thorax-Aufnahme erfolgen. Hiermit kann gegebenenfalls eine bilaterale hiläre Lymphadenopathie gezeigt oder eine pulmonale Beteiligung beurteilt werden. Zur Diagnose einer Sarkoidose können auch die hierbei häufig erhöhten Serum-ACE-Werte beitragen. Weiterführende Untersuchungen können einen Kveim-Test, Lungenfunktionstests und eine Bronchoskopie beinhalten. Bis zu 60 % der Patienten sollen subklinische granulomatöse Veränderungen kleiner labialer Speicheldrüsen zeigen (16, 67, 95, 106, 112, 114, 143, 157, 162, 170, 181, 182, 270, 277, 297, 316, 336, 381, 384, 396, 402, 407, 419, 420, 424).

Werden Allergene wie Zahnpasta, Mundspüllösungen, Nahrungsmittel und Nahrungsmittelzusätze, Geschmacksverstärker, Metalle oder Kosmetika als Auslöser einer orofazialen Granulomatose des Patienten anamnestisch vermutet, sollte eine entsprechende Testung (IgE-Werte, RAST, Patch-Test) durchgeführt werden (67, 106, 112, 130, 277, 297, 301, 315, 316, 321, 323, 355, 381).

I. 2. 8. Differentialdiagnosen

Eine sehr grosse Bandbreite granulomatöser Erkrankungen kann die orofazialen Gewebe befallen. Der Begriff der orofazialen Granulomatosen beinhaltet a priori eine Anzahl unterschiedlicher Krankheiten, welche alle ein ähnliches oder identisches Erscheinungsbild hervorrufen können:

1. Melkersson-Rosenthal-Syndrom
2. Chronische granulomatöse Cheilitis (Miescher-Syndrom)
3. Orofaziale Manifestationsformen des Morbus Crohn
4. Sarkoidose (Morbus Besnier-Boeck-Schaumann)
5. Atypische Lokalisationen mykobakterieller Infektionen wie Tuberkulose oder Lepra

(16, 17, 38, 45, 50, 54, 67, 69, 70, 79, 87, 90-92, 95, 106, 112-114, 124, 141, 143, 154, 162, 170, 182, 188, 190, 192, 207, 247, 258, 270, 274, 277, 280, 297, 298, 315, 316, 320, 321, 336, 344, 346, 355, 381, 382, 384, 396, 402, 416, 419, 420, 423, 441).

Hinsichtlich eines Morbus Crohn müssen die oralen Läsionen auch von sekundären Erscheinungen eines Eisen-, Zink-, Folsäure- oder Vitamin B12-Mangels abgegrenzt werden. Unspezifische Läsionen aufgrund einer allgemeinen Mangelernährung oder eine Malabsorption im Rahmen der Zöliakie sind ebenfalls möglich (29, 32, 69, 92, 106, 113, 124, 182, 188, 214, 367, 397, 416).

Auch an seltene Nebenwirkungen von Medikamenten, welche zur Therapie der Darmerkrankung eingesetzt werden - wie das Stevens-Johnson-Syndrom - muss gedacht werden (29, 69, 92, 382, 416).

Ulzerationen sind die häufigsten oralen Schleimhautveränderungen. Die wichtigste Form hierbei sind rezidivierende aphtöse Ulzerationen (RAU). Sie kommen in verschiedenen Ausprägungsgraden vor und betreffen mindestens 20 % der Bevölkerung. Verläufe mit Fieber, gingivalem Erythem und herpetiform anmutenden aphtösen Ulzerationen können durchaus den Eindruck einer initialen primären Gingivostomatitis herpetica erwecken. Orale aphtöse Ulzerationen kommen auch bei fast jedem Patienten mit Morbus Behcet vor. Vor allem monosymptomatische Formen, in denen andere typische klinische Symptome an den Augen, der Haut oder den Genitalien fehlen, müssen differentialdiagnostisch abgegrenzt werden. Ausgehend von der Häufigkeit und Bedeutung, muss bei jedem asymptomatischen Ulkus der Mundhöhle primär an ein Plattenepithel-Karzinom gedacht werden. Aphtöse Ulzerationen mögen auch als paraneoplastische Symptome beispielsweise bei Glukagonomen oder gross-zelligen Bronchialkarzinomen auftreten. Auch verschiedene tiefe mykotische Infektionen, wie sie vor allem in tropischen Ländern vorkommen, müssen ausgeschlossen werden, da sie sich typischerweise mit asymptomatischen, ausgedehnten, chronischen, indurierten Ulzerationen präsentieren. Der harte Schanker – Ulkus durum – ist ein meist schmerzloses, induriertes Schleimhautulkus mit aufgewölbten Rändern, welches in der Mundhöhle vorkommen kann und die initiale Eintrittsstelle von *Treponema pallidum*, dem Erreger der Syphilis / Lues, darstellt (32, 38, 45, 50, 69, 88, 91, 93, 105, 106, 112, 114, 121, 124, 188, 190, 214, 270, 277, 298, 304, 316, 320, 344, 365, 367, 382).

Bei lokalisiertem Vorkommen von nicht-verkäsenden Granulomen müssen auch Fremdkörpergranulome (beispielsweise durch Zahnpastabestandteile, Amalgam, Kobalt, Beryllium, Myiasis, Pflanzenbestandteile) und eine Aktinomykose ausgeschlossen werden (32, 106, 188, 190, 277, 315, 320, 336, 344, 382, 402).

Da entzündliche Veränderungen der Lippen und eine Cheilitis granulomatosa bei orofazialen Granulomatosen sehr häufig anzutreffen sind, ist es von besonderer Bedeutung, diese von anderen labialen Erkrankungen wie einer angulären Cheilitis anderer Genese, einer allergischen oder phototoxischen Kontakt-Cheilitis, einer idiopathischen Plasmazell-Cheilitis, einer auf autodestruktiven Handlungen beruhenden exfoliativen Cheilitis, einer Cheilitis glandularis und einer präkanzerösen aktinischen Cheilitis abzugrenzen (54, 322).

Schwellungszuständen des Gesichtes, der Lippen oder der oralen Schleimhäute können auch ein erworbenes oder angeborenes C1-Inhibitorprotein-bezogenes Angioödem oder allergische Überempfindlichkeitsreaktionen zugrunde liegen (162, 277, 316, 321, 355, 441).

Nach Ausschluss anderer ätiologischer Faktoren (Mundatmung, Hormonveränderungen, Vitaminmangel, lokale odontogene Entzündungsprozesse, Leukämie, Medikamente, gingivale Fibromatose) für eine hyperplastische Gingivitis, muss auch eine orofaziale Granulomatose als Ursache vom behandelnden (Zahn)Arzt in Betracht gezogen werden (49, 69, 112, 182, 258, 277, 316, 321-323, 355, 441).

Auch eine Histiozytosis X, ein Morbus Sutton (Periadenitis Mucosa necrotica recurrens), eine Riesenzellerteritis, eine Wegnersche Granulomatose, die progressive Granulomatose, das Anderson-Fabry-Syndrom (Angiokeratoma corporis diffusum universale), das Asher-Syndrom, Infektionskrankheiten wie Toxoplasmose und Kokzidiose oder maligne Erkrankungen wie Lymphome rufen durchaus vergleichbare klinische Erscheinungsbilder hervor (38, 45, 50, 67, 69, 91, 106, 162, 207, 316, 320, 322, 344, 424, 441).

I. 2. 9. Therapie

Patienten mit sehr milder Symptomatik benötigen teilweise keinerlei therapeutische Massnahmen. Im Allgemeinen ist jedoch eine Therapie der orofazialen Granulomatosen nötig, doch das Management der Veränderungen im Mund-Gesichts-Bereich ist problematisch, da die Läsionen oftmals nicht auf eine Standard-Therapie ansprechen, sodass die Ergebnisse vielfach nicht befriedigend sind. Insgesamt finden hauptsächlich symptomatische, medikamentöse Therapieansätze Anwendung. Eine Einschätzung der therapeutischen Effizienz ist auch aufgrund des rezidivierenden Verlaufs mit spontanen Remissionen und Rückfällen extrem schwierig (16, 60, 67, 92, 95, 112, 124, 235, 258, 277, 293, 297, 301, 321, 336, 338, 345, 381, 382, 415, 416, 419, 420).

Die Elimination odontogener Infektionsherde führte bei einigen Patienten mit orofazialen Granulomatosen zum Rückgang oder sogar Verschwinden der Schwellungszustände und sollte zu den primären Behandlungsschritten zählen (69, 95, 112, 182, 258, 316, 321, 322, 323).

Einige Erfolge bei OFG, vor allem bei nachgewiesenen Intoleranzen gegen verschiedene Nahrungsmittel oder Nahrungsmittelzusätze, Zahnpastabestandteile, Metalle und Kosmetika, konnten mit verschiedenen niedrig-allergenen beziehungsweise Eliminations-Diäten oder eine Vermeidung der auslösenden Agentien erzielt werden, doch nicht alle Patienten reagieren auf solche Massnahmen oder tolerieren sie teilweise nicht (16, 67, 106, 112, 130, 157, 277, 297, 301, 315, 316, 321, 336, 338, 381, 420).

Eine medikamentöse Therapie der orofazialen Granulomatosen ist die Zugangsart der Wahl. Intraläsional, topisch oder systemisch applizierte Kortikosteroidpräparate sind die allgemein primär empfohlenen Medikamente, sowohl für OFG allgemein als auch speziell für orofaziale Morbus-Crohn-Manifestationen. Sie zeigen jedoch eine unvorhersehbare, recht variable Effizienz. Für Erfolge ist vielfach eine hochdosierte, langfristige oder wiederholte Behandlung nötig, wobei die Läsionen nach dem Ausschleichen der Medikation häufig rezidivieren. Lokal applizierten Kortikosteroid-Präparaten (Triamcinolon-, Prednison-, Hydrokortison- und Prednisolon-haltige Salben, Steroidpellets oder lokale submuköse Injektionen von Triamcinolon bei der Cheilitis) sollte, vor allem bei Patienten mit asymptomatischem intestinalen Morbus Crohn, initial der Vorzug gegeben werden. Nach einem Versagen oder in besonders schweren Fällen mit schmerzhaften Ulzerationen und labialen oder fazialen Schwellungen kann auf systemische Präparate zurückgegriffen werden. Zusätzlich sollen topisch-analgesierende, lokalanästhetische Präparate oder Zusätze wie Xylocain oder Lidocain, orale Pflegemassnahmen zur Optimierung der Mundhygiene, topische antifungale Substanzen zur Vermeidung einer sekundären Candidiasis sowie antiseptische Mundspüllösungen mit Chlorhexidin 0,2 % von adjuvantem Nutzen sein (16, 38, 48, 69, 87, 92, 98, 105, 114, 121, 122, 124, 135, 187, 190, 207, 258, 277, 301, 306, 316, 320, 336, 338, 382, 384, 416, 420).

In einzelnen therapierefraktären Fällen orofazialer Morbus-Crohn-Manifestationen wurden positive Resultate einer Behandlung mit Infliximab, einem monoklonalen Antikörper gegen TNF- α , Thalidomid (α -N-Phthalimidoglutaramid) oder Tacrolimus beschrieben (60, 258, 293, 328, 415). Berichte zu Erfolgen mit Medikamenten wie Sulfasalazin, Azathioprin, Metronidazol oder Cyclosporin A, welche sonst erfolgreich in der Behandlung des Morbus Crohn eingesetzt werden, fallen sehr kontrovers aus (16, 114, 190, 258, 382, 416).

Beim Melkersson-Rosenthal-Syndrom und der Cheilitis granulomatosa wurden teilweise Besserungen durch die antilepromatöse Substanz Clofazimin, Substanzen aus der Tuberkulose-Therapie wie Isoniazid oder Rifampizin und das Antimalaria-Mittel Hydroxychloroquin berichtet. Weiterhin wurde verschiedenen Vitaminen, Antihistaminika, Dapson, Sulfapyridin, Danazol, Azathioprin, 6-Mercaptopurin und Breitspektrum-Antibiotika

wie Tetrazyklin, Metronidazol oder Trimethoprim-Sulfamethoxazid bei Einzelfällen eine Effektivität zugeschrieben (16, 182, 190, 192, 207, 247, 258, 321, 322).

Chirurgische Eingriffe haben einen geringen Stellenwert im Therapiekonzept, da es nach initialer Besserung oftmals zu einem Rezidiv kommt. Für manche Fälle wird jedoch eine Gingivektomie mittels CO₂-Laser empfohlen und bei der granulomatösen Cheilitis bleibt als letzte Instanz oft nur der chirurgische Ansatz mittels reduzierender Cheiloplastik (16, 69, 112, 124, 135, 190, 247, 258, 277, 301, 321, 322, 382, 419).

I. 2. 10. Verlauf und Prognose

Orofaziale Granulomatosen zeigen einen im Schweregrad variierenden, meist chronischen, schubweise rezidivierenden, protrahierten Krankheitsverlauf mit der Tendenz einer graduellen Besserung über die Jahre. Schwellungszustände des Gesichtes werden jedoch oftmals persistieren oder es finden sich Residualzustände. Spontane Heilungen werden beschrieben, bei fast 30 % der Morbus-Crohn-Patienten mit orofazialen Manifestationen soll sich nur ein sehr leichter Ausprägungsgrad finden oder die Läsionen sollen eine spontane Besserung zeigen (16, 29, 38, 67, 69, 92, 95, 105, 114, 133, 162, 277, 306, 315, 316, 320, 321, 323, 336, 338, 381-383, 419, 420).

Patienten, die an einer OFG leiden, haben eine recht unsichere Prognose, da zum einen der orofaziale Krankheitsverlauf nicht vorhergesehen werden kann, zum anderen 10 % bis 37 % eine intestinale Morbus-Crohn-Beteiligung haben oder diese im weiteren Verlauf entwickeln. Auch ist nicht klar, wie viele der Patienten, welche sich initial mit einem ausschliesslich oralen Morbus-Crohn-Befall vorstellen, später eine intestinale Mitbeteiligung zeigen, da intestinale Symptome auch erst viele Jahre nach der oralen Erstmanifestation auftreten können. Langfristig regelmässige Nachuntersuchungen sind deshalb anzuraten. Ein besonders einfühlsames Vorgehen ist unabdingbar, da die Patienten hinsichtlich einer möglichen Morbus-Crohn-Diagnose nicht unnötig beunruhigt werden sollen, jedoch auch keine wichtigen Befunde übersehen oder hinausgezögert werden dürfen. Beim Umgang mit den Patienten kann deshalb die deskriptive Bezeichnung „orofaziale Granulomatose“ hilfreich sein (57, 67, 68, 114, 128, 170, 187, 188, 190, 191, 193, 235, 247, 277, 306, 315, 336, 354, 355, 367, 382, 383, 394, 396, 397, 402, 414, 419, 420).

Die typischen oralen Läsionen können zu jedem Zeitpunkt im Verlauf eines Morbus Crohn auftreten; sie können einer symptomatischen oder asymptomatischen intestinalen Crohn-Erkrankung vorangehen, gleichzeitig vorkommen (synchron) oder sich erst später (metachron) manifestieren (29, 32, 38, 48-50, 54, 57, 67-70, 87, 92, 95, 102, 105, 106, 113, 117, 121, 125, 128, 135, 144, 152, 162, 170, 187, 182, 191, 235, 247, 258, 277, 280, 298, 306, 316, 320, 344, 354, 355, 363, 367, 381-384, 400, 402, 407, 414-416, 419, 420, 423).

Teilweise soll der orale Verlauf mit dem des intestinalen Morbus Crohn in enger Verbindung stehen (26-29, 38, 61, 111, 121, 320), andere beschreiben den klinischen Verlauf der orofazialen Crohn-Manifestationen als unabhängig vom Schweregrad und Ausmass der intestinalen Krankheit (235, 320, 420).

Orofaziale Granulomatosen stellen aufgrund der damit oftmals assoziierten fazialen Dyskonfigurationen für die meist heranwachsenden oder jungen erwachsenen Patienten eine besondere psychische Belastung dar. Die kosmetischen Beeinträchtigungen sind vielfach der Grund für eine ärztliche Konsultation. In ausgeprägten Fällen können sie zu sozialen Ausgrenzungen bis hin zum Suizid führen. Auch hiermit einhergehende funktionelle Behinderungen beim Essen oder Sprechen und die teilweise erheblichen Schmerzen der oralen Läsionen sind nicht zu unterschätzen (16, 54, 60, 67, 112, 114, 178, 294, 301, 306, 322, 328, 336, 338, 400, 415, 420).

I. 3. Einführung in die Kariologie

Die Karies ist seit Beginn der menschlichen Evolution Teil der humanen Lebensumstände. Sie ist neben den Parodontalerkrankungen die Haupterkrankung innerhalb der Mundhöhle (8, 18, 155).

Heutzutage wird die dentale Karies als chronische Infektionskrankheit angesehen, wobei spezifische Mikroorganismen von einem Wirt auf den nächsten übertragen werden können und die Ätiologie und Pathogenese multifaktoriellen Einflüssen unterliegt. Die opportunistische Krankheit entsteht, wenn der bakterielle Einfluss in dem Masse zunimmt, dass der resultierende Reizzustand die körpereigene Abwehrschwelle übersteigt, sodass letztendlich die chemische Balance zwischen Demineralisation und Remineralisation gestört wird (8, 18, 101, 104, 189, 228).

Die Ansicht, dass die Karies eine Bakterien-vermittelte Krankheit ist, kam erst vor etwas mehr als 100 Jahren auf, als Dr. W. D. Miller erstmals eine chemoparasitäre Theorie der Zahnkaries entwickelte. Es konnten in Ermangelung suffizienter Methoden keine speziellen kariogenen Keime nachgewiesen werden, sodass die gesamte Masse der Zahnplaque als odontopathisch betrachtet wurde - es entstand die unspezifische Plaque-Hypothese. Diese Betrachtungsweise führte zu dem traditionellen, handwerklichen Verständnis zahnmedizinischer Versorgung, in deren Mittelpunkt lediglich die Plaqueentfernung und die restaurative Versorgung stand. Bereits 1924 isolierte Clarke erstmals *Streptococcus mutans* aus kariösem Dentin und assoziierte den Keim mit der Zahnkaries. Verbesserte Untersuchungsmethoden und die Entdeckung, dass Zucker erst in Verbindung mit speziellen Streptokokken kariogen wirkt, veränderte das mikrobiologische Konzept der dentalen Karies vollkommen. So wurde 1976 die spezifische Plaque-Hypothese von Loesche eingeführt, um zu unterstreichen, dass nur eine begrenzte Anzahl ganz bestimmter Mikroorganismen der Plaque die Hauptrolle in der Kariesentstehung spielen. Diese Sichtweise liefert auch die Basis für ein modernes, mehr medizinisch orientiertes Versorgungsmodell, welches sowohl die Versorgung der Läsionen als auch alle kausalen Faktoren beachtet (8, 101, 138, 189, 201).

Rückblickend führten Erkenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese der Karies, die Einführung immer besserer Zahnpflegemittel sowie Fortschritte in der Therapie und Prävention der Karies im Verlauf der letzten Jahrzehnte zu einem kontinuierlichen Rückgang der Kariesinzidenz und -prävalenz in den meisten westlichen Populationen. Die Auswirkungen zeigten sich angefangen von einer stetigen Zunahme kariesfreier Kinder und Jugendlicher bis hin zu einer wachsenden Abnahme zahnloser älterer Patienten (21, 172, 215, 405).

Die bei der Karies für den initialen Säureangriff verantwortlichen Mikroorganismen sind in der Zahnplaque lokalisiert und zeichnen sich allgemein durch die Synthese saurer Endprodukte - vor allem Milchsäure, bei entsprechender Substratzufuhr (Kohlenhydrate der Nahrung), besonders unter anaeroben Bedingungen - und eine grosse Säuretoleranz aus. Der resultierende pH-Abfall führt schliesslich zu einer Demineralisation der Zahnhartsubstanzen (19, 104, 201).

Als typische, kariesrelevante Leitkeime sind vor allem Bakterien aus der Gruppe der Mutans-Streptokokken (8 verschiedene Serotypen von *Streptococcus mutans* und *Streptococcus sobrinus*, wobei vor allem Serotyp-c-Stämme weltweit dominieren) und Lactobazillen zu nennen (8, 34, 41, 100, 101, 104, 155, 186, 189, 201, 202, 206, 215, 226, 228, 284, 351, 374, 377).

Es besteht eine eindeutige Assoziation zwischen Mutans-Streptokokken und der Zahnkaries (8, 21, 100, 101, 138, 186, 189, 215, 216, 374):

- Übertragbarkeit der Mutans-Streptokokken, wobei Mütter die Hauptinfektionsquelle für Kinder darstellen.
- Eine Infektion mit Mutans-Streptokokken geht der Entstehung einer kariösen Läsion voraus. Bis zum 4. Lebensjahr kommt es bei über 80 % der Kinder zu einer Infektion.
- Es sind höhere Keimzahlen in der Plaque kariöser Läsionen als in der gesunder Zahnoberflächen zu finden.
- Bei erhöhter Kariesprävalenz sind mehr Zahnoberflächen infiziert.
- Korrelation der Karies-Inzidenz und -prävalenz mit der Anzahl von Mutans-Streptokokken in der Plaque und im Speichel, Existenz von Grenzwerten.
- Der Grad und die Dauer einer Infektion korrelieren mit der Karies-Inzidenz.
- Korrelation zwischen Mutans-Streptokokken und der Fissurenkaries, der Progression kariöser Läsionen und atypischen Kariesläsionen.

Das enorme kariogene Potential von Mutans-Streptokokken ist auf die einzigartige Kombination von Fähigkeiten, mit welchen diese Bakterien ausgestattet sind, zurückzuführen: (8, 19, 21, 101, 138, 186, 201, 203-206, 351):

- Kolonisation der Zahnflächen anhand eines bestimmten Befallsmusters, da Plaqueansammlungen besonders retentive Lokalisationen bevorzugen. Solche Kariesprädispositionsstellen sind unter anderem Fissuren, Approximal- und Zervikalbereiche.
- Glukosyltransferase-abhängige Produktion extrazellulärer Polysaccharide aus Saccharose. Diese Glukane bilden die Grundlage zur Formation adhärenter Kolonien auf Zahnoberflächen. Die spätere Koaggregation anderer Bakterien ist möglich.
- Auch Zucker-unabhängige Adhäsionsmechanismen mittels elektrostatischer, Lektin-ähnlicher, hydrophober Wechselwirkungen sowie hydrogener Bindungen.
- Hochgradig azidogenes Potential. Mutans-Streptokokken sind in der Lage mehr und schneller Säuren, besonders Laktat, aus Saccharose zu metabolisieren als alle anderen Plaquebakterien.
- Relative Resistenz gegenüber hohen Konzentrationen von Saccharose.
- Mutans-Streptokokken können auch bei sehr niedrigem Umgebungs-pH-Wert noch Säuren produzieren und ausschleusen. Ein Komplex aus Lipoteichonsäure und Glukanen verhindert die Diffusion der Säuren aus der Plaque.
- Sie produzieren intrazelluläre Polysaccharide, welche bei externem Kohlenhydratmangel als Substrat der Säureproduktion dienen.
- Sie metabolisieren eine Vielzahl an Hydroxylapatit absorbiertes Speichelglykoproteine.
- Sie produzieren saure Phosphatase, welche die Schmelzmatrix auflösen und Phosphat vom Schmelz in die Bakterienzelle translozieren kann.

Diese Fähigkeiten gewähren den Mutans-Streptokokken einen ökologischen Vorteil gegenüber anderen Plaquebakterien bei einer saccharosehaltigen Ernährung.

Auch erhöhte Laktobazillen-Anzahlen werden bei Patienten mit Karies angetroffen. Sie gehören zur Standortflora der Mundhöhle, befallen den Zahn erst sekundär, bevorzugen Retentionsnischen und werden eher mit einer Kariesprogression in Verbindung gebracht, nachdem Mutans-Streptokokken primär ein geeignetes Milieu geschaffen haben, da sie selbst nicht über derartig ausgefeilte Adhäsionsmechanismen verfügen. Sie sind vor allem bei Personen mit erhöhter Saccharosezufuhr und erhöhter Kariesaktivität anzutreffen, sind für den kariösen Prozess im Allgemeinen aber von geringerem prädiagnostischen Wert als die Mutans-Streptokokken (3, 8, 34, 41, 101, 201, 215, 226, 351, 374).

Ein spezifisches Ökosystem, bestehend aus verschiedenen Mikroorganismen, mit ähnlichen biochemischen Eigenschaften, könnte ebenso kariöse Läsionen verursachen, doch scheinen Korrelationen zwischen der Karies und anderen oralen Mikroorganismen weniger evident (101, 226).

Neben Mikroorganismen als Schlüsselfiguren bei der Entstehung und dem Fortschreiten der Karies hängt die Zahngesundheit beziehungsweise die Entstehung und das Ausmass kariöser Läsionen von einer komplexen Wechselwirkung zwischen verschiedenen schädlichen und schützenden Kofaktoren ab (101, 215, 228, 374, 377):

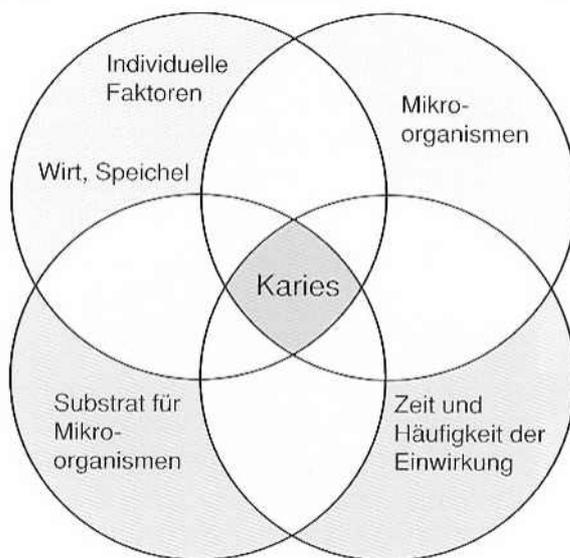


Abbildung 1: Faktoren für die Entstehung kariöser Defekte (nach König, 1971)

Aus kariologischer Sicht ist vor allem das Puffersystem des Speichels und seine Funktion als primäre Remineralisationslösung der Zähne von Bedeutung, doch wirkt der Speichel auch als ein wichtiger Regulator der oralen Mikroflora. Betrachtet man diesbezügliche negative Speichelveränderungen als Kariesrisikofaktoren, kommt vor allem der Quantität, also der Speichelfliessrate, eine besondere Bedeutung zu. Eine Vielzahl an Allgemeinerkrankungen (beispielsweise Anämien, rheumatische Erkrankungen, Diabetes mellitus, Hypothyreose, Psychosen), kauinaktives Verhalten, Erkrankungen der Speicheldrüsen, eine Radiatio-Therapie im Kopf-Hals-Bereich oder Medikamente (beispielsweise Antihistaminika, Anticholinergika, Thyreostatika, Antipsychotika, Sedativa, Spasmolytika, Antihypertensiva) können durch eine Reduzierung des Speichelflusses das Kariesrisiko erhöhen. Selbst Ernährungsfaktoren und temporäre Zustände, wie etwa der vegetative Tonus oder der Hydratationszustand der Patienten, können die Speichelfliessrate beeinflussen (8, 19, 104, 215, 228, 351, 374).

Normwerte:	- unstimulierter Speichel:	- normal:	0,25 bis 0,35 ml/min
		- erniedrigt:	unter 0,10 ml/min
	- stimulierte Speichel:	- normal:	1,00 bis 3,00 ml/min
		- erniedrigt:	unter 0,70 ml/min (104)

Die Speichelpufferkapazität ist, ebenso wie andere Speichelparameter, eng mit der Speichelfliessrate verbunden. Sie stellt per definitionem die Fähigkeit des Speichels pH-Veränderungen entgegenzuwirken dar, sodass theoretisch ein protektiver Einfluss gegen

pathologische kariöse Prozesse, denen eine säurebedingte Auflösung anorganischer Salze der Zahnhartsubstanzen zugrunde liegen, zu erwarten wäre. In den meisten Untersuchungen wird eine inverse Beziehung zwischen der Pufferkapazität und dem Auftreten kariöser Läsionen belegt. Den grössten Anteil an der Pufferkapazität hat das Bikarbonat-Puffersystem, während anorganische Phosphate und Proteine als Puffersubstanzen nur untergeordnete Rollen spielen. Insgesamt scheinen jedoch nur grössere Abweichungen der Pufferkapazität von den Normalwerten von diagnostischer oder prognostischer Bedeutung zu sein und im Vergleich zu lokalen Interaktionen zwischen Kohlenhydraten und den Plaquebakterien einen geringeren Stellenwert zu haben (8, 34, 103, 104, 215, 228).

Normwerte:	- unstimulierter Speichel:	- normal:	4,25 bis 4,75 End-pH
		- erniedrigt:	unter 3,50 End-pH
	- stimulierte Speichel:	- normal:	5,75 bis 6,50 End-pH
		- erniedrigt:	unter 4,00 End-pH (104)

Andere Speichelfaktoren wie die Viskosität, der Kalzium- oder Phosphatgehalt und antibakterielle Bestandteile scheinen - wenn überhaupt - nur einen schwachen Karies-relevanten Einfluss auszuüben (103, 104, 228).

Viele Studien zeigen eine klare Beziehung zwischen verschiedenen Ernährungsgewohnheiten und dem Auftreten und Zuwachs der dentalen Karies. Als kariogener Ernährungsfaktor sollte der Konsum niedermolekularer Kohlenhydrate bei diätetischen Empfehlungen besonders berücksichtigt werden. Vor allem die Frequenz und Dauer der Aufnahme fermentierbarer Kohlenhydrate - hier ganz besonders Saccharose - weniger die absolute Menge, spielen eine entscheidende Rolle und gelten als dominierende Kariesfaktoren. Kohlenhydrate stellen nicht nur das Substrat für die bakterielle Produktion kariogener Säuren dar, sie beeinflussen auch direkt die Komposition der oralen Mikroflora und die Akkumulationsfähigkeit der Keime an den Zähnen. Auch Nahrungsmittelsäuren können den Mund-pH herabsetzen und so als Risikofaktoren wirken. Proteine oder Vegetabilien sollen hingegen einen günstigen Einfluss ausüben (19, 21, 103, 104, 201, 215, 226, 228, 351, 374, 377).

In den Minuten direkt nach einer Nahrungsaufnahme kommt es zunächst zu einem Anstieg des Speichel-pH aufgrund der Speichelflussstimulation. Nach 10 bis 15 Minuten kommt es dann wegen in der Mundhöhle von Mikroorganismen gebildeter Säuren zu einem pH-Abfall unterhalb kritischer Grenzwerte (pH 5,2 bis 5,7) über einen Zeitraum von einer halben bis einer Stunde postprandial, vor allem nach zuckerreichen Mahlzeiten und Getränken. Während dieser Zeitspanne kann der kariöse Prozess fortschreiten, wenn das Substrat nicht im Anschluss an die Nahrungsaufnahme durch orale Selbstreinigungsfunktionen oder Mundhygienemassnahmen wieder entfernt wird. Dieser in der Regel kurzen Phase der Demineralisation folgen längere Remineralisationszeiträume, in denen der pH-Wert wieder ansteigt (19, 103, 104).

Unter den Karies-protectiven Faktoren kommt der auf verschiedenen Wegen erreichbaren, regelmässigen Fluorid-Applikation der Zahnhartsubstanzen eine hervorstechende Bedeutung zu. Umgekehrt stellt ein niedriges Fluoridangebot im Trinkwasser (unter 0,7 mg F/l) bei schlechter Mundhygiene, und daher fast keiner Benutzung fluoridhaltiger Zahnpasta, einen deutlichen Kariesrisikofaktor dar (8, 19, 21, 104, 374).

In vielen Fällen scheint die Zucker- und / oder Fluoridzufuhr die kausale Balance zwischen Kariesentstehung und -progression beziehungsweise Kariesprotektion zu dominieren, die orale Hygiene des Patienten scheint hingegen ein weit weniger wichtiger kariogener Faktor, als dies oftmals angenommen wird, zu sein (104).

Obwohl das tägliche Zähneputzen infrage gestellt wurde, verhütet eine regelmässige häusliche Zahnpflege mit fluoridhaltigen Zahnpasten kombiniert mit professionellen Zahnreinigungen als Massnahmen gegen den ätiologischen Kariesfaktor Zahnbelag die Entwicklung neuer kariöser Defekte und das Voranschreiten von Schmelzläsionen. Mundhygienemassnahmen direkt nach der Nahrungsaufnahme sollen dabei den grössten Erfolg haben. Insgesamt soll eine gute Mundhygiene mit niedrigeren Keimzahlen für Mutans-Streptokokken und Laktobazillen einhergehen (21, 100, 228, 243, 377).

Grundlage einer effektiven modernen Kariespräventionstrategie und –therapie bildet die akkurate verfeinerte Diagnose des jeweils aktuellen kariösen Zahnbefalls und des individuellen Kariesrisikos mit Differenzierung der für den einzelnen Patienten besonders einflussreichen Risikofaktoren. Hierzu dienen sowohl die allgemeine medizinische und die spezielle zahnmedizinische Anamnese als auch der soziale und familiäre Hintergrund des Patienten. Von entscheidender Bedeutung ist die eingehende klinische Untersuchung der Mundhöhle, welcher sich radiologische Untersuchungen, spezielle Kariesrisikotests und die Erhebung eines spezifischen Ernährungsfragebogens anschliessen (8, 19, 104, 228, 374, 405). Der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten kann einen Einfluss auf dentale und parodontale Strukturen und ihre flüssige Umgebung, den Speichel, orale Hygienemassnahmen oder die Ernährung ausüben und somit Veränderungen der Kariesanfälligkeit und –inzidenz bewirken. Wichtig ist auch eine detaillierte Medikamentenanamnese, da verschiedene Wirkstoffe, vor allem über eine Reduktion der Speichelfliessrate, das Kariesrisiko erhöhen können (8, 104).

Verschiedene hereditäre und konstitutionelle Charakteristika, welche eine verstärkte dentale Kariesanfälligkeit mit sich bringen, können als sekundäre Kariesrisikofaktoren wirken. Wesentlich wichtiger scheinen jedoch soziale und Umweltfaktoren zu sein, wobei bestimmten Ernährungsgewohnheiten, sprich dem Konsum fermentierbarer Kohlenhydrate („Zucker“), eine besonders starke Rolle zuzuschreiben ist, sodass der Erhebung eines spezifischen Ernährungsfragebogens eine wesentliche Bedeutung gleichermassen für die Diagnose und auch die spätere kariespräventive Beratung zukommt (19, 104).

Veränderungen des Verlaufes der Kariesaktivität oder Kariesrezidive in der speziellen zahnmedizinischen Anamnese können sowohl auf einen Wandel diätetischer, allgemeiner gesundheitlicher, hygienischer oder umweltbedingter Faktoren, als auch auf insuffiziente Restaurationen hinweisen (104).

Bei der klinischen Untersuchung werden kariöse und andere dentale Läsionen, restaurierte und extrahierte Zähne, gingivale und parodontale Befunde, Malokklusionen und dentale Abnormitäten sowie ungünstige Gewohnheiten („habits“) erhoben. Frühen kariösen Läsionen und speziellen Mustern der Kariesinitiation muss besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Zur Untersuchung gehört auch die Erfassung der Mundhygienesituation. Eine auch für den Patienten sichtbare Darstellung der vorhandenen Zahnplaque durch Anfärbung mittels Plaquerelevatoren liefert nicht nur diagnostische Erkenntnisse, sondern kann gleichzeitig zur Mundhygieneinstruktion und –motivation im Rahmen der Kariesprävention genutzt werden. Es sollte eine Dokumentation mittels spezieller Indizes, zum Beispiel dem Quigley-Hein-Index, erfolgen (19, 104).

Verschiedene mikrobiologische Kariesrisikotests, welche dem selektiven Kulturnachweis der pathogenetisch entscheidenden säurebildenden Bakterien wie Streptococcus mutans oder Laktobazillen aus dem Speichel oder der Zahnplaque dienen, haben eine recht gute Korrelation mit der klinischen Kariesaktivität und -progressionsrate. Die Keimanzahl ist von Bedeutung, da kritische Level existieren, welche zu kariösen Läsionen führen: so werden Keimzahlen von Mutans-Streptokokken über 100000 pro Milliliter Speichel als hohes Kariesrisiko gewertet. Andererseits indizieren niedrigere Keimzahlen pro Milliliter ein niedriges Kariesrisiko. Der Nachweis erhöhter Anzahlen beider Keime ist vor allem als

Funktion offener kariöser Läsionen und eines erhöhten Zuckerkonsums zu werten. Kariesrisikotests dienen somit neben der Identifikation von Hochrisikopatienten, welche besonders auf kariespräventive Massnahmen angewiesen sind, auch der Planung und Kontrolle ihrer Therapie (8, 21, 34, 41, 100, 104, 138, 155, 186, 189, 201, 215, 216, 226, 228, 284, 374).

Spezielle klinische Tests von Speichelmerkmalen können wichtige Informationen zum individuellen Kariesrisiko liefern und werden heute als wertvolles Instrument bei der Kariesprognose und –beratung eingesetzt, wobei der Erhebung der Speichelfliessrate und der Pufferkapazität des unstimulierten sowie stimulierten Speichels die grösste Bedeutung zufällt (104, 215, 228).

Das Wissen von einer Assoziation spezifischer Mikroorganismen und einer Krankheit kann zu diagnostischen, therapeutischen und präventiven Zwecken verwendet werden. Dementsprechend steht auch in der restaurativen Zahnheilkunde ein Paradigmenwechsel unmittelbar bevor. Die Erkenntnis, dass die Zahnhartsubstanz unter bestimmten Voraussetzungen nicht erkranken muss, führt dazu, dass in der modernen Zahnmedizin die Prävention eine immer grösser werdende zentrale Rolle einnimmt. Sie ist Voraussetzung einer modernen minimal-invasiven Restaurationstechnik. Eine Identifikation von Hochrisikopatienten für Karies kann auf verschiedenen präventiven Ebenen nützlich sein (8, 19, 21, 101, 186, 201, 215, 228):

- Durch Erkennung von werdenden Müttern, welche erhöhte Keimzahlen aufweisen, können diese pränatal behandelt werden und somit das Risiko einer kindlichen Infektion mit kariogenen Mikroorganismen, also konsekutiv deren Kariesrisiko gesenkt werden (Primär-Primär-Prophylaxe).
- Infizierte Personen können erkannt und beraten werden, noch ehe kariöse Läsionen entstehen (Primär-Prophylaxe).
- Risikopatienten können frühzeitig im kariösen Prozess erkannt werden, wodurch die Anzahl manifester Kariesläsionen reduziert werden kann, da initiale kariöse Läsionen des Zahnschmelzes bei adäquater Prävention reversibel sind (Sekundär-Prophylaxe).
- Mikrobiologische Kontrollen können auch helfen, entsprechende Patienten einer stadiengerechten Therapie zuzuführen und Kariesrezidive zu vermeiden (Tertiär-Prophylaxe).

Aufgrund des multifaktoriellen Hintergrundes der Karies führen unidirektionale Präventions- und Therapiemassnahmen selten zum Erfolg. Vielmehr muss eine entsprechende Beratung und Therapie auf die unterschiedlichen Bedürfnisse und Fähigkeiten jedes einzelnen Patienten individuell zugeschnitten werden (8, 19, 21, 104). In ein spezielles Behandlungsprogramm sollten nur Patienten aufgenommen werden, welche eine geringe Kariesresistenz (vorhandene kariöse Läsionen) und erhöhte Keimzahlen für Mutans-Streptokokken und / oder Laktobazillen im Speichel aufweisen. Bei allen anderen Patienten genügt ein Basisprophylaxeprogramm (8, 228).

Als erster Schritt sollten vorhandene kariöse Läsionen mittels stadiengerechter minimal-invasiver Behandlungsmassnahmen restaurativ behandelt werden, um diese infektiösen Foki und retentive Nischen zu beseitigen. Initiale kariöse white-spot Läsionen, bei denen die äussere Oberfläche intakt scheint, sollten nicht exkaviert werden, da sie durch geeignete Therapiemassnahmen remineralisiert werden können. Da demineralisierter Zahnschmelz mehr Fluorid als gesunder aufnimmt und sich hier ein stärkeres kalziumfluorid-ähnliches Präzipitat ausbildet, können derartige Oberflächen mit hochkonzentrierten Fluoriden regelrecht versiegelt werden. Gefährdete Fissuren und Grübchen können durch eine Fissurenversiegelung geschützt beziehungsweise behandelt werden (8, 19, 21, 228).

Dem Patienten sollten so wenige Massnahmen wie möglich empfohlen werden. Diese sollten nur ein Minimum an Kooperation erfordern, möglichst einfach, miteinander kompatibel und auf das individuelle Kariesrisiko abgestimmt sein (19, 21, 104):

1. Allgemeiner Gesundheitszustand, Medikamente:

Werden hierbei wichtige kariogene Risikofaktoren entdeckt, sollte die Möglichkeit einer positiven Beeinflussung mit dem behandelnden Arzt abgesprochen werden. Möglichkeiten wie das Kauen zuckerfreier Xylit-haltiger Kaugummis, um den Speichelfluss anzuregen, können erwogen werden (8, 104).

2. Antimikrobielle Therapie:

Um einen kausalen Behandlungsansatz des kariösen Prozesses zu ermöglichen, muss die zugrunde liegende Infektion bei Hochrisikopatienten auch antimikrobiell therapiert werden. Hierzu eignet sich der kurzfristige intensive Einsatz des Biguanides Chlorhexidin (CHX), meist als Mundspüllösung über einen Zeitraum von 14 Tagen (8, 19, 21, 228, 403).

3. Ernährungsberatung:

Die Ausschaltung schädlicher Ernährungsgewohnheiten ist ein effektiver Ansatz zur Kariesprävention. Hauptziel muss eine Reduzierung des „Zucker“-Konsums, vor allem der Frequenz („süsse kariogene Zwischenmahlzeiten“) der Aufnahme sein, da hierdurch den säurebildenden Bakterien das Substrat entzogen wird. Auch sollte eine Reduktion saurer Speisen und Getränke angestrebt werden. Weiterhin sollten Nahrungsmittel zugeführt werden, welche durch kräftige Mastikation die Selbstreinigung der Zähne und den Speichelfluss fördern, es sollte auf besonders retentive Speisen, auf versteckte Zucker und Alternativen hingewiesen werden oder auf Lebensmittel wie etwa Käse verwiesen werden, welche den Mund-pH-Wert günstig beeinflussen können. Eine Kariesprävention durch den Einsatz von Zuckeraustauschstoffen wie etwa Xylit, deren Erfolg zum Beispiel in der Turku-Studie belegt wurde, sollte angesprochen werden (8, 19, 21, 104, 228).

4. Fluorid-Anwendung:

Die Fluoridapplikation stellt einen Eckstein innerhalb der Kariesprävention dar, da Fluoride einerseits den Remineralisationsprozess des Zahnschmelzes und seine Säureresistenz durch eine Stabilisierung der Apatit-Struktur fördern sowie Demineralisationsprozesse abbremsen und verkürzen und andererseits hochwirksame bakterizide Agentien sind. Die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten müssen diagnostisch und prognostisch beurteilt und auf die Fluoridanamnese und das Kariesrisiko des Patienten abgestimmt werden. So hat eine systemische Fluoridanwendung vor allem während der präeruptiven Periode der primären Zahnmineralisation Sinn und die Dosis muss so angepasst werden, dass zwar der maximale kariesprotektive Nutzen erzielt wird, eine Fluorose der Zähne jedoch vermieden wird. Als Möglichkeiten finden beispielsweise die Tabletten-, Trinkwasser-, Salz- oder Milchfluoridierung Anwendung. Mehr Bedeutung wird jedoch dem direkten, lokalen, regelmässigen Kontakt der Zähne mit Fluorid beigemessen. Zur topischen Applikation ionisch gebundener Fluoride (Natriumfluorid, Aminfluorid, Zinnfluorid) stehen die verschiedensten Möglichkeiten und Präparate zur Verfügung wie fluoridhaltige Gele, Lacke, Mundspüllösungen oder Zahnpasten (8, 19, 21, 104, 172, 228).

5. Mundhygienemassnahmen:

Eine Anleitung und Motivation zur Verbesserung der Mundhygiene ist oftmals indiziert, gründliches und regelmässiges Zähneputzen stellt jedoch nur ein Hilfsmittel gegen die Karies dar. Trotzdem sollte die Bedeutung für das Zahnfleisch und die allgemeine orale Sauberkeit betont und der zusätzliche kariesprotektive Effekt fluoridhaltiger Zahnpflegemittel hervorgehoben werden. Zur Reinigung der Interdentalräume sollte der Gebrauch von Zahnseide oder anderer Hilfsmittel empfohlen werden. Durch eine derartige regelmässige mechanische Plaquebeseitigung mittels häuslicher Selbstpflege, kombiniert mit professionellen Zahnreinigungen in bedarfsabhängigen regelmässigen Abständen, als Basis einer hygienefähigen Mundsituation, kann die Karies fast vollständig zum Stillstand gebracht werden. Massnahme gegen den ätiologischen Kariesfaktor Zahnbelag verhütet auch die Entwicklung neuer kariöser Defekte und das Voranschreiten von Schmelzläsionen (8, 19, 21, 104, 172, 228).

6. Mundhygienemotivation und –instruktion, Recall:

Da der Erfolg präventiver Massnahmen und damit auch die Prognose der Karies fast ausschliesslich von der Kooperation der Patienten abhängig ist, ist deren Motivation ausschlaggebend. Ist das Interesse erst geweckt, sollte der Erfolg der durchgeführten Massnahmen und Empfehlungen während regelmässiger Recall-Terminen - je nach Risiko alle 3 bis 12 Monate - kontrolliert und die Patienten remotiviert werden (8, 19, 104, 172, 226, 228).

Durch Anwendung präventiver Massnahmen im Rahmen gezielter Vorbeugeprogramme kann die Kariesinzidenz und -prävalenz um bis zu 90 Prozent gesenkt werden. Langzeitstudien wecken die Hoffnung, dass durch geeignete Präventionskonzepte der Mundgesundheitszustand von 19- bis 20-jährigen mit fast 100-prozentigem Erfolg lebenslang erhalten werden kann (21).

Kapitel II

Ziele der Arbeit

Die vorliegende Dissertation soll als erstes einen Einblick in die zahnmedizinisch relevanten Aspekte des Morbus Crohn vermitteln. Aus zahnmedizinischer Sicht sind hierbei die beiden folgenden Gesichtspunkte von herausragender Bedeutung:

1. *Klinische Ausprägung und Stellenwert von Manifestationen des Morbus Crohn im orofazialen Bereich:*

Eine Beteiligung der Mundhöhle im Rahmen des Morbus Crohn wurde erstmals 1969 von Dudeney und Todd (89) beschrieben. Bis heute basiert das Wissen zu orofazialen Manifestationen des Morbus Crohn grösstenteils auf Einzelfallberichten. Es gibt keine einheitliche Nomenklatur, epidemiologische Angaben weisen eine grosse Spannweite auf und über die Art und Häufigkeit der klinischen Erscheinungsformen des Morbus Crohn im Mund-Gesichts-Bereich herrscht Uneinigkeit. Auch die Stellung des Morbus Crohn bezüglich anderer orofazialer Granulomatosen ist nicht geklärt.

2. *Einschätzung des individuellen Kariesrisikos bei Morbus-Crohn-Patienten:*

Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten, wie etwa ein erhöhter Zuckerkonsum, sowie der intestinalen Mikroflora wurden in der Vergangenheit immer wieder bei Morbus-Crohn-Patienten beschrieben und mit der Krankheitsätiologie und – pathogenese in Verbindung gebracht. Eine häufige Saccharosezufuhr bei veränderter oraler Mikroflora, das heisst Anwesenheit kariogener Bakterien, stellen auch die zwei wesentlichen Hauptrisikofaktoren der Zahnkaries dar. Gezielte Untersuchungen der Kariessituation bei Morbus-Crohn-Patienten sind jedoch bisher kaum durchgeführt worden, doch wird teilweise von einem erhöhten Kariesrisiko bei den Patienten berichtet. In Anbetracht der multifaktoriellen Kariesgenese und der fraglichen Morbus-Crohn-Ätiologie ergeben sich hierdurch eine Reihe von Fragen bezüglich Risikofaktoren, welche bislang nicht ausreichend beantwortet werden konnten.

Aufgrund des geschilderten raren und lückenhaften Informationsangebotes sollen diese zahnärztlich interessanten Schwerpunkte des Morbus Crohn detailliert beleuchtet werden:

Ad 1. Die Probanden sollen hinsichtlich Morbus-Crohn-Manifestationen im Mund-Gesichts-Bereich systematisch untersucht werden, um konkretere Aussagen bezüglich des klinischen Erscheinungsbildes, der Ausprägungsfrequenz und des Stellenwertes der orofazialen Veränderungen sowohl für den Morbus-Crohn-Patienten als auch seinen Behandler zu ermöglichen.

Ad 2. Anhand des Zahnstatus der Probanden, einer Ernährungs- und Mundhygiene-einschätzung, einer Bestimmung der Speichelfliessrate, der Speichelpufferkapazität und der Anzahl von Mutans-Streptokokken und Laktobazillen im Speichel soll eine möglichst exakte Bewertung des individuellen Kariesrisikos der Untersuchungsgruppe erfolgen. Es soll ermittelt werden, inwieweit sich das Kariesrisiko der Morbus-Crohn-Patienten von dem gesunder Personen unterscheidet. Bei erhöhtem Kariesrisiko sollen die zugrunde liegenden, möglicherweise Crohn-spezifischen Kariesrisikofaktoren herausgestellt werden und ein möglicher Bezug zu allgemeinen ätiologischen Faktoren des Morbus Crohn abgeleitet werden. Hieraus sollen spezielle Kariespräventionsmassnahmen für Morbus-Crohn-Patienten erarbeitet werden.

Um die Aussagekraft zu erhöhen, wird ein prospektives Studiendesign gewählt und 4 nach Alter und Geschlecht gematchte Untersuchungsgruppen miteinander verglichen, bei denen jedoch unterschiedliche Risikoprofile anzunehmen sind, da sie sich aufgrund der Manifestation sowohl eines Morbus Crohn als auch orofazialer Veränderungen unterscheiden.

Kapitel III

Material und Methoden

III. 1. Patienten

Die Gesamtheit der Probanden in der vorliegenden prospektiven Studie setzt sich aus 4 gematchten Untergruppen zusammen:

- Gruppe 1: Morbus-Crohn-Patienten, anamnestisch vorhandene Morbus-Crohn-Manifestationen im orofazialen Bereich.
Bei einer früheren Studie von 77 Patienten (52), welche im Zeitraum vom 01.01.1988 bis zum 31.12.1998 in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Klinikums Krefeld operiert worden waren, fiel bei den Patienten der Gruppe 1 in von ihnen ausgefüllten und zurückgesandten Fragebögen (Patientenfragebogen I, siehe Anhang VIII. 1) ein Morbus-Crohn-Befall im Mund-Gesichts-Bereich auf.
- Gruppe 2: Morbus-Crohn-Patienten, anamnestisch keine Morbus-Crohn-Manifestationen im orofazialen Bereich.
Diese Morbus-Crohn-Patienten wiesen in der oben genannten Studie keinen Morbus-Crohn-Befall im Mund-Gesichts-Bereich auf. Die Auswahl der Patienten in Gruppe 2 erfolgte anhand von Match-Kriterien: jedem Patienten aus Gruppe 1 wurde ein Patient ohne anamnestischen orofazialen Crohn-Befall mit gleichem Geschlecht und gleichem beziehungsweise möglichst ähnlichem Alter zugeteilt.
- Gruppe 3: Alle Morbus-Crohn-Patienten, das heisst, die Patienten aus Gruppe 1 und Gruppe 2 zusammen.
- Gruppe 4: Gesunde Probanden, anamnestisch kein Anhalt für einen Morbus Crohn.
Die Gruppe 3 setzt sich ausschliesslich aus Probanden zusammen, welche nicht an einem Morbus Crohn leiden. Ihre Auswahl erfolgte ebenfalls nach den Match-Kriterien Geschlecht und Alter: sie sollten jeweils das gleiche Geschlecht und das gleiche beziehungsweise möglichst ähnliche Alter wie ihre zugewiesenen Studienpartner der Gruppe 1 und 2 aufweisen.

III. 2. Material

Als Datengrundlage dienten die Krankenakten der teilnehmenden Patienten aus dem Archiv des Klinikums Krefeld und die von ihnen im Rahmen einer früheren, oben beschriebenen Untersuchung zurückgesandten Fragebögen (Patientenfragebogen I, siehe Anhang VIII.1.). Darauf aufbauend wurde für die vorliegende Studie sowohl ein Fragebogen (Patientenfragebogen II, siehe Anhang VIII. 1.) als auch ein Untersuchungsbogen (Patientenuntersuchungsbogen, siehe Anhang VIII. 2.) entworfen, welche beide speziell auf orofaziale Manifestationen des Morbus Crohn und eine Kariesrisikoeinschätzung abheben. Die Daten der gesunden Probanden stammen ausschliesslich aus diesen Frage- und Befundbögen.

III. 3. Methoden der Auswertung

Aus den Krankenakten, den Fragebögen (Patientenfragebögen I und II), sowie den Patientenuntersuchungsbögen wurden die Stammdaten sowie die folgenden studienrelevanten Rohdaten erhoben und mithilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft[®] Excel 2000 katalogisiert und gespeichert:

- Anamnestische Daten (bisheriger Krankheitsverlauf des Morbus Crohn; allgemeine Beschwerden und Allgemeinerkrankungen; Nikotinabusus; medikamentöse Behandlung; Ernährungszustand; Ernährungsverhalten; orofaziale Beschwerden und Morbus-Crohn-Manifestationen; orale Hygiene)
- Allgemeine Befunde zum Morbus Crohn (Lokalisation des Morbus Crohn; Labordaten)
- Spezielle Untersuchungsbefunde (klinische extra- und intraorale körperliche Untersuchung; Röntgenuntersuchungen; Speicheluntersuchungen)

Die unterschiedlichen Häufigkeiten und Ausprägungen der in den vier Untersuchungsgruppen jeweils erhobenen Merkmale wurden mit dem statistischen Analyseprogramm SPSS[®] für Windows, Version 11.0, der Firma SPSS.Inc auf Signifikanz hin ausgewertet:

- Geordnete und nicht geordnete numerische kategoriale Variablen (nominales oder ordinales Niveau der Messwerte) wurden mittels Chi-Quadrat-Statistik berechnet. Bei diesem Anpassungstest werden die beobachteten und erwarteten Häufigkeiten in allen Kategorien miteinander verglichen. Für den Chi-Quadrat-Test nach Pearson muss die erwartete Häufigkeit in jeder Kategorie mindestens 1 betragen und bei höchstens 20 % der Kategorien darf die erwartete Häufigkeit unter 5 liegen. Waren die gesamte Stichprobe oder die erwarteten Werte zu klein, wurde der exakte Test nach Fischer angewendet.
- Numerische Variablen, welche geordnet werden können (metrisches Niveau der Messwerte) wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet. Mit dem Test wird überprüft, ob zwei beobachtete Grundgesamtheiten die gleiche Lage besitzen. Der Test arbeitet mit Rangverteilungen und findet deshalb beim Vergleich kleinerer Gruppen, bei denen nicht von einer Gauß'schen Normalverteilung ausgegangen werden kann, Anwendung.
- Der Ordnungsstatistik entsprechend wurde als Lagemass der Verteilung jeweils der empirische Median berechnet. Zur Darstellung der Ähnlichkeit beziehungsweise Unähnlichkeit der Werte wurden jeweils die Streuungsmasse Minimum, Maximum, Spannweite, oberes und unteres Quartil sowie der empirische Quartilabstand errechnet.

Bei einem Signifikanzniveau von $1 - \alpha = 0,95$ (95 % Konfidenzintervall) wurden mithilfe der oben beschriebenen Tests ermittelte Unterschiede der Häufigkeitsausprägung von Merkmalen zwischen den Gruppen von $p < 0,05$ als statistisch signifikant erachtet.

III. 3. 1. Stammdaten

Erfasst wurden der Patientennamen, der Vorname, das Geburtsdatum, das Geschlecht, die Adresse (Strasse, Hausnummer, Wohnort) und die Telefonnummer.

Aus diesen Daten wurde eine Übersicht über die Altersstruktur und die Geschlechtsverteilung der Untersuchungsgruppen zusammengestellt.

III. 3. 2. Anamnestische Daten

III. 3. 2. 1. Krankheitsverlauf des Morbus Crohn

Das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose „Morbus Crohn“ wurde aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen ermittelt. Es wurde das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung errechnet und in Jahren angegeben.

Das Intervall zwischen Beschwerdebeginn und Datum der Erstdiagnose wurde ermittelt und in Monaten angegeben.

Eventuelle Arbeitsdiagnosen vor endgültiger Stellung der Diagnose eines Morbus Crohn wurden registriert.

Die bisherige Erkrankungsdauer wurde aus dem anamnestischen Beschwerdebeginn und dem Ende des Untersuchungsfensters errechnet und in Monaten angegeben.

III. 3. 2. 2. Allgemeinerkrankungen und allgemeine Beschwerden

Unter dem Begriff „Allgemeinerkrankungen“ wurden anamnestische Angaben zu Erkrankungen aus dem Herz-Kreislauf-, dem pulmonalen, intestinalen, hepatobiliären, okulären, urogenitalen, neurologischen, gynäkologischen und dem dermalen Bereich, zu Erkrankungen des Bewegungsapparates, Stoffwechselerkrankungen sowie hämatopoetischen Erkrankungen dokumentiert, welche neben dem Morbus Crohn bei den Patienten aus Gruppe 1 und 2 bestanden.

Bei den Morbus-Crohn-Patienten wurden auch Fragen zur Ermittlung des aktuellen CDAI (Crohn's disease activity index nach Best (39)) gestellt: Vorhandensein von Diarrhö und Bauchschmerzen, Einschätzung des Allgemeinbefindens, Beschwerden wie eine Arthritis oder Arthralgie, eine Iritis oder Uveitis, ein Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum oder eine Stomatitis aphthosa, Temperaturen über 38°C, dem Vorhandensein von Fisteln oder Abszessen, einer derzeitigen symptomatischen Durchfalltherapie und abdominalen Resistenzen. Weiterhin wurden der aktuelle Hämatokrit und das aktuelle Körpergewicht erfragt.

Nach Multiplikation der einzelnen Variablen mit einem jeweiligen Gewichtungsfaktor (siehe Fragebogen Anhang VIII.1.) kann anhand des Gesamtwertes des CDAI der aktuelle klinische Schweregrad des Morbus Crohn abgeschätzt werden (39, 137):

- Indexwerte unter 150: ruhender Morbus Crohn,
- Indexwerte zwischen 150 und 450: moderater bis hochaktiver Morbus Crohn,
- Indexwerte über 450: extrem hohe Krankheitsaktivität des Morbus Crohn.

Die Befragung der Kontrollgruppe (Gruppe 3), welche nicht an einem Morbus Crohn leidet, beschränkte sich auf die Feststellung von Allgemeinerkrankungen in der Anamnese dieser Personen.

III. 3. 2. 3. Nikotinabusus

Es wurde ermittelt, ob der Patient zum Erhebungszeitpunkt Nichtraucher oder Raucher war. Die Gruppe der Nichtraucher wurde weiterhin auf ehemalige Raucher untersucht. Im Falle eines Nikotinabusus wurde die Anzahl der pro Tag konsumierten Zigaretten verzeichnet und die Dauer des bisherigen Konsums in Monaten ermittelt.

III. 3. 2. 4. Medikamentöse Behandlung

Es wurde dokumentiert, ob die Probanden zum Erhebungszeitpunkt medikamentös behandelt wurden oder nicht. Im Falle einer Therapie wurden sämtliche Medikamentennamen und die jeweilige Dosierung erfasst.

III. 3. 2. 5. Ernährungszustand

Das Gewicht des Patienten in Kilogramm (kg) und die Körpergröße in Zentimeter (cm) wurden festgestellt. Über die Formel $(\text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körperlänge [m]})^2)$ wurde der Body-Mass-Index (BMI) errechnet.

Der BMI wurde als normal (Männer 20 bis 25, Frauen 19 bis 24), erniedrigt (Männer unter 20, Frauen unter 19) oder erhöht (Männer über 25, Frauen über 24) eingestuft.

III. 3. 2. 6. Ernährungsverhalten

Das Ernährungsverhalten aller Patienten und der Personen der Kontrollgruppe wurde mittels eines speziellen standardisierten 24-Stunden-Ernährungsfragebogens (siehe Anhang VIII.1.) erhoben. Hierbei wurde sowohl die allgemeine tägliche Ernährungsweise als auch spezielle diätische Besonderheiten hinterfragt. Besondere Aufmerksamkeit wurde der Zufuhr potentiell kariogener Lebensmittel geschenkt.

III. 3. 2. 7. Orofaziale Beschwerden und Morbus-Crohn-Manifestationen

Es wurde eine Anamnese der Beschwerden oder Morbus-Crohn-Manifestationen, welche den Patienten im orofazialen Bereich aufgefallen waren, erhoben. Hierbei wurde die genaue Art der Symptome, der Zeitpunkt ihres erstmaligen Auftretens, der weitere Verlauf und ihre Lokalisation hinterfragt. Es wurde weiterhin festgestellt, ob den Patienten ein besonderer Zusammenhang mit dem Auftreten aufgefallen sei und inwieweit bisher therapeutische Massnahmen ergriffen wurden.

III. 3. 2. 8. Orale Hygiene

Es wurde festgestellt, wann und womit die Patienten ihre Zähne reinigen, wie lange sie sich für das Zähneputzen Zeit nehmen, welche Zahnputztechnik sie dabei anwenden und welche zusätzlichen Zahnpflegemittel verwendet werden. Des Weiteren wurde die Regelmässigkeit der Zahnarztbesuche anhand der zwischen den einzelnen Terminen liegenden Intervalle erhoben. Zusätzlich wurde nach vorhandenen zahnmedizinisch relevanten Röntgenaufnahmen gefragt.

III. 3. 3. Allgemeine Befunde zum Morbus Crohn

III. 3. 3. 1. Lokalisation des Morbus Crohn

Das intestinale Befallsmuster des Morbus Crohn und extraintestinale Begleitmanifestationen wurden durch Inspektion, histologische Bestätigungen, endoskopische Untersuchungsmethoden (Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, Koloskopie, Rektoskopie), radiologische Untersuchungen (Magen-Darm-Passage nach Sellink, Kolon-Kontrast-Einlauf, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Abdomen-Übersichtsaufnahmen, Fisteldarstellungen), Sonographie und die intraoperative Befundkonstellation festgestellt und dokumentiert.

Die Festlegung des endgültigen Darmbefallsmusters und der aufgetretenen extraintestinalen Crohn-Manifestationen erfolgte aus der Gesamtheit der erarbeiteten Daten.

III. 3. 4. Spezielle Untersuchungsbefunde

Die klinische Untersuchung aller Patienten wurde von mir persönlich in einer ambulanten Untersuchungseinheit des Klinikums Krefeld mithilfe des im Folgenden aufgeführten zahnärztlichen Untersuchungsinstrumentariums unter optimalen Lichtbedingungen anhand eines speziellen Untersuchungsbogens (siehe Anhang VIII.2.) durchgeführt.

III. 3. 4. 1. Untersuchungsmaterialien

Folgende Materialien wurden für die körperliche Untersuchung verwendet:

- Steriles zahnärztliches Grundbesteck auf Instrumenten-Tray:
 - Zahnärztliche Sonde, gerade (Orbis[®])
 - 2 Mundspiegel, plan, entspiegelt (Rhodium #4 und plan #8, Orbis[®])
 - Zahnärztliche Pinzette, lang, gerieft (Hu-Friedy[®])
- Weitere sterile zahnärztliche Instrumente:
 - Häkchensonde (Orbis[®])
 - Parodontalsonde (Univ. North Carolina, Hu-Friedy[®])
 - Furkationssonde (Hu-Friedy[®])
- Zusätzliche Materialien:
 - 2 Mundspatel (Holz, Einmalartikel)
 - Pinselhalter (Kunststoff), Pinselaufsätze (Einmalartikel)
 - Watterollen (3.5 x 1.0 cm)
 - Wattepellets (Kügelchen, Ø 6 mm)
 - Zahnseide (gewachst, FRISCOdent[®])
 - Kältespray (Orbis dental[®], -50°C)
 - Plaquetfärbemittel (Mira-2-Ton[®], Hager & Werken[®])
 - Dappenglas
 - Skalierte Messbecher (Einmalartikel)
 - Paraffinpellets (8 x 8 x 20 mm)
 - Nierenschale (Edelstahl, Aesculap[®])
 - Standgefäß, Instrumentierungspinzette (Martin[®], Hu-Friedy[®])
 - Instrumentendesinfektionsmittel (Septanin[®], Gaba GmbH)
 - Einmalhandschuhe
 - Mund-Nasen-Schutz



Abbildung 2: Aufgebautes Untersuchungsinstrumentarium und verwendete Arbeitsmaterialien (beispielhaft)

III. 3. 4. 2. Körperliche Untersuchung

Die extraorale und intraorale Untersuchung der Patienten wurde nach einem methodischen Ablauf durchgeführt, welcher nicht variiert wurde, um zu vermeiden, dass möglicherweise wichtige Befunde übersehen werden. Zur Befunddokumentation diente ein speziell entworfener Patientenbefundbogen (siehe Anhang VIII. 2.).

III. 3. 4. 2. 1. Extraorale Untersuchung

Die extraorale Untersuchung umfasste die Inspektion und die Palpation des Gesichts-Hals-Bereiches, die Einschätzung der Mundöffnung und die Befundung des Lippenrotes der Ober- und Unterlippe.

III. 3. 4. 2. 2. Intraorale Untersuchung

Die Untersuchung der oralen Schleimhäute erfolgte systematisch anhand der aus dem Jahre 1999 stammenden Empfehlung von Reichart und Philipsen:

1. Mukosa der Unterlippe und Sulkus
2. Mukosa der Oberlippe und Sulkus
3. Kommissuren, Wangenschleimhaut und Sulkus im Ober- und Unterkiefer
4. Alveolarfortsätze: bukkal, oral und frontal
5. Zunge: in Ruhestellung und herausgestreckt; Dorsalfläche, Zungenränder und Ventralfläche
6. Mundboden bei weit geöffnetem Mund
7. Harter und weicher Gaumen bei weit geöffnetem Mund und zurückgeneigtem Kopf

Danach wurden die Speicheldrüsen, die Speicheldrüsenausführungsgänge und der Speichel visuell bewertet.

Zur Erhebung des Zahnstatus wurden folgende Parameter dokumentiert:

- Karies, vorhandene Restaurationen, fehlende Zähne:
Nach adäquater Positionierung, optimaler Ausleuchtung der Mundhöhle und Trocknung der Zähne wurden alle Zähne systematisch vom ersten bis zum vierten Quadranten mit einem Spiegel und einer zahnärztlichen Sonde untersucht. Die Zähne wurden hinsichtlich kariöser Läsionen, vorhandener Restaurationen und anderer Auffälligkeiten begutachtet. Fehlende Zähne wurden ebenfalls notiert. Die einzelnen Zahn- beziehungsweise Restaurationsflächen wurden visuell befundet, suspekte Stellen und Restaurationsränder zusätzlich taktil durch vorsichtiges Abtasten mit der Sonde. Alle kariösen Läsionen, alle intakten und insuffizienten Restaurationen sowie alle anderen pathologischen Veränderungen wurden im Zahnstatus vermerkt.

Anhand des Befundes wurde der DMF-S-Index der Patienten ermittelt:

D: „Decayed“, kariös

M: „Missing“, fehlend

F: „Filled“, gefüllt, restauriert

Da der ganze Zahn (T, „Teeth“) sich als zu grobes Raster erwiesen hat, wurde eine Bewertung der einzelnen Zahnflächen (S, „Surfaces“) vorgenommen. Jedem Seitenzahn wurden hierzu 5 Zahnflächen (okklusal, vestibulär, oral, mesial und distal), jedem Frontzahn 4 Zahnflächen (vestibulär, oral, mesial und distal) zugeordnet. In den DMF-S-Index unserer Erwachsenengebisse wurden maximal 28 Zähne einbezogen, da Weisheitszähne nicht berücksichtigt wurden, sodass maximal 128 Flächen in den Index einfließen konnten. Der DMF-S-Wert der Patienten ergibt sich durch Dividieren der Anzahl aller vorhandenen Zahnflächen durch die Summe aller nicht mehr gesunden Zahnflächen (D+M+F). Der DMF-S-Indikator gilt als ausreichend genaues Prinzip zur Darstellung des Kariesbefalls und Behandlungsbedarfs einer Population.

- **Sensitivität der Zähne:**
Die Sensitivität der Zahnpulpen aller vorhandenen Zähne wurde mittels einer thermischen Sensitivitätsprüfung untersucht. Für den Kältetest wurde ein spezielles, handelsübliches Kältetestspray verwendet (Orbis dental[®], -50°C). Das Kältespray wurde auf einen Watteträger appliziert und dieser dann mittels einer zahnärztlichen Pinzette an die vestibuläre Fläche der Zähne gehalten. Eine Antwort des Patienten auf die Frage, ob und wie er den einwirkenden Reiz empfinde, wurde als normal (+), überempfindlich (++) oder unempfindlich (-) eingestuft.
- **Perkussionsempfindlichkeit der Zähne:**
An Zähnen, welche bei der Sensitivitätsprobe negativ reagiert haben, wurde zusätzlich die Perkussionsempfindlichkeit getestet. Hierzu wurde mit dem Griffende eines Mundspiegels der Zahn sowohl in horizontaler als auch in axialer Richtung perkutiert, wobei der Patient nach hierbei auftretenden Missempfindungen - im Vergleich zu gesunden Zähnen - befragt wurde und die Angaben mit normal (-), perkussionsempfindlich (+) oder stark perkussionsempfindlich (++) eingestuft wurden.
- **Sondierungstiefe des Zahnsulkus:**
Bei der Zahnfleischtaschenmessung wird mit einem speziellen Parodontometer (Univ. North Carolina, Hu-Friedy[®]) die Tiefe der Zahnfleischtasche gemessen. Hierzu wurde der Boden des Sulkus jedes vorhandenen Zahnes an 6 Stellen (oral, vestibulär sowie mesial und distal jeweils oral und vestibulär) mit der Parodontalsonde ohne Druck ausgelotet. Der tiefste Befund in Millimetern (mm) wurde für jeden Zahn notiert.
- **Bestimmung des CPITN:**
Der CPITN-Index (Community Periodontal Index of Treatment Needs) wurde von der WHO zur Feststellung des Schweregrades und Behandlungsbedarfs von Parodontalerkrankungen eingeführt. Das Gebiss Erwachsener wird in 6 Abschnitte eingeteilt (Front- und Seitenzähne). Es werden alle Zähne eines Sextanten untersucht, wobei der Zahn mit dem schwerwiegendsten Befund einer Zahngruppe den Grad für die Schädigung und den Behandlungsbedarf des ganzen Sextanten definiert. Anhand der Sondierungstiefe in Millimetern (mm), einer Sondierungsblutung, von Zahnstein oder überstehenden Restaurationsrändern werden 5 Grade unterschieden:
 - Grad 0: Gesundes parodontales Gewebe, kein Zahnstein
 - Grad 1: Blutung bei Sondierung, Sondierungstiefe bis 3 mm
 - Grad 2: Zahnstein und / oder überstehende Füllungsänder, Sondierungstiefe bis 3 mm
 - Grad 3: Pathologisch vertiefte Zahnfleischtaschen von 3,5 mm bis 5,5 mm
 - Grad 4: Pathologisch vertiefte Zahnfleischtaschen von mehr als 5,5 mm

Die CPITN Grade 1 und 2 entsprechen formal der Diagnose einer Gingivitis, die Grade 3 und 4 der Diagnose einer Parodontitis marginalis.

Den einzelnen parodontalen Schädigungsgraden (CPI 0-4) können dann entsprechende Einstufungen des Behandlungsbedarfs (TN 0-III) zugeordnet werden.

- Lockerungsgrad der Zähne:
Die Messung der statischen Zahnbeweglichkeit, das heisst, die Auslenkung eines Zahnes in Millimetern (mm) nach Einwirkung einer Kraft, wurde durch den Untersucher manuell durchgeführt, visuell beurteilt und in folgende Grade eingeteilt:
 - Grad 0: Physiologische Zahnbeweglichkeit
 - Grad 1: Erhöhte Zahnbeweglichkeit, spürbar oder sichtbar bis 1 mm horizontal
 - Grad 2: Erhöhte Zahnbeweglichkeit, sichtbar über 1 mm horizontal
 - Grad 3: Erhöhte Zahnbeweglichkeit, beweglich auf Lippen- oder Zungendruck und / oder in axialer Richtung

III. 3. 4. 2. 3. Hygiene- und Entzündungsindizes

Zur Einschätzung der Mundhygiene wurden der API (Approximal-Plaque-Index nach Lange) und der QHI (Plaqueindex nach Quigley und Hein), zur Überprüfung der gingivalen Entzündungssituation der SBI (Sulkus-Blutungs-Index nach Mühlemann und Son, modifizierte Version) und der PBI (Papillen-Blutungs-Index nach Saxer und Mühlemann) erhoben:

- Beim API werden alle Zähne ausser die Weisheitszähne auf das Vorhandensein oder Fehlen mikrobieller Plaque in den Approximalräumen als Bewertungsgrundlage für den oralen Hygienestatus der Patienten untersucht.
- Beim QHI werden alle Zähne ausser die Weisheitszähne auf das Vorhandensein oder Fehlen mikrobieller Plaque auf den koronalen Zahnoberflächen als Bewertungsgrundlage für den oralen Hygienestatus der Patienten untersucht.
- Beim SBI werden alle Zähne ausser die Weisheitszähne nach schonender Sondierung des Sulkusbereichs auf das Vorhandensein oder Fehlen einer Blutung als frühes Anzeichen für eine Entzündung bewertet.
- Beim PBI werden alle Zähne ausser die Weisheitszähne nach vorsichtiger Sondierung im Papillbereich auf das Vorhandensein oder Fehlen einer Blutung als frühes Anzeichen für eine Entzündung bewertet.

Die Untersuchungen werden alternierend quadrantenweise durchgeführt, wobei der API und der PBI im ersten und dritten Quadranten oral und im zweiten und vierten Quadranten vestibulär, der SBI und der QHI im zweiten und vierten Quadranten oral und im ersten und dritten Quadranten vestibulär erhoben werden.

Zuerst werden die beiden Entzündungsindizes (SBI und PBI) erhoben. Danach erfolgt zur Sichtbarmachung und besseren Beurteilung der Zahnplaque eine Anfärbung mit Plaquerelevatoren (leicht entfernbare Lebensmittelfarbstoffe Erythrosin und Patentblau V, Mira-2-Ton[®] Firma Hager & Werken).

Beim API und beim SBI werden die jeweiligen Testkriterien nach einer Ja (+) / Nein (-) Entscheidung beurteilt. Die Bestimmung der Index-Werte wird durch Dividieren der Summe aller Messwerte (+ und -) durch die Anzahl positiver Messungen (+) ermittelt und in Prozent (%) ausgedrückt.

Für eine langfristig klinisch ausreichende Mundhygiene sprechen Index-Werte unterhalb von 30 % für beide Indizes.

Beim QHI und beim PBI erfolgt eine differenziertere Begutachtung des Plaquevorkommens beziehungsweise einer Blutung. Für die jeweiligen Parameter werden verschiedene Schweregrade unterschieden:

- QHI: Grad 0: keine Plaque
 Grad 1: vereinzelte Plaqueinseln
 Grad 2: deutlich zusammenhängende Plaquelinie am Gingivalrand
 Grad 3: Plaqueansammlung im zervikalen Kronendrittel
 Grad 4: Plaqueansammlung bis ins mittlere Zahndrittel
 Grad 5: Plaqueansammlung bis ins koronale Zahndrittel
- PBI: Grad 0: keine Blutung
 Grad 1: einzelne Blutpunkte
 Grad 2: Blutpunkte verlaufen zu einer Linie
 Grad 3: Approximalraum füllt sich langsam mit Blut
 Grad 4: sofort starke Blutung, Blut fließt

Der jeweilige Indexwert ergibt sich durch Dividieren der Summe aller Messwerte durch die Summe aller Messpunkte.

III. 3. 4. 3. Speicheluntersuchungen

Bei den Crohn-Patienten und der Kontrollgruppe 3 wurden die im Folgenden aufgeführten Speicheltests zur individuellen Kariesrisikobestimmung durchgeführt.

Um Verfälschungen der Testergebnisse zu vermeiden, wurden alle Probanden vor der Untersuchung angewiesen:

- Mindestens eine Stunde vor der Durchführung des Testes nichts zu essen und zu trinken, nicht Kaugummi zu kauen, nicht zu rauchen, nicht Zähne zu putzen und keine Mundspüllösungen anzuwenden.
- Mindestens 12 Stunden vor der Untersuchung keine antibakteriellen Mundspüllösungen zu verwenden.
- Eine Antibiotikabehandlung sollte mindestens 14 Tage zurückliegen.

III. 3. 4. 3. 1. CRT® buffer

CRT® buffer, Firma Ivoclar Vivadent GmbH:

Der CRT® buffer (Caries Risk Test) dient zur Bestimmung der Pufferkapazität des Speichels mithilfe eines Teststreifens, der mit einem speziellen Indikatorsystem versehen ist.

- Vorgehen:
1. Der Patient sitzt aufrecht und entspannt.
 2. Stimulieren der Speichelproduktion mittels Kauen eines Paraffinpellets (8x8x20 mm) durch den Patienten.
 3. Auffangen des Speichels in einem kalibrierten Kunststoffgefäß.
 4. Den CRT® buffer Teststreifen ohne das gelbe Testfeld zu berühren aus der Verpackung nehmen.
 5. Den Teststreifen mit dem gelben Feld nach oben auf eine stabile, saugfähige Unterlage legen.
 6. Mithilfe einer Pipette das gesamte gelbe Testfeld mit Speichel benetzen.
 7. Nach genau 5 Minuten Einwirkzeit die Farbe der Testfläche mit dem Farbmuster vergleichen, um die Pufferkapazität des Speichels zu ermitteln.

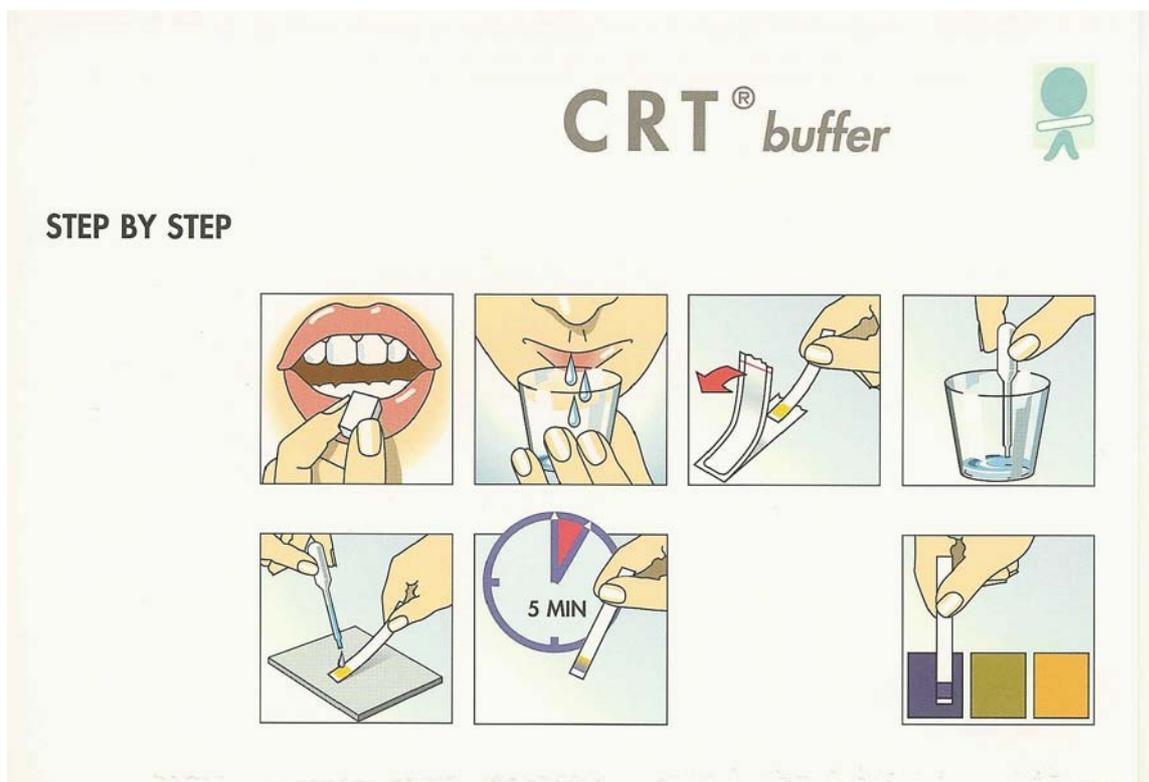


Abbildung 3: Step by Step Vorgehensweise bei der Durchführung des CRT® buffer Testes
(Mit freundlicher Genehmigung der Firma Ivoclar Vivadent, siehe Anhang VIII.3.)

Die Speichelpufferkapazität beschreibt per definitionem die Fähigkeit des Speichels pH-Veränderungen entgegenzuwirken.

Die normale Pufferkapazität liegt beim Ruhespeichel zwischen 4,25 und 4,75 End-pH und beim stimulierten Speichel zwischen 5,75 und 6,5 End-pH. Von einer erniedrigten Pufferkapazität spricht man beim Ruhespeichel bei einem End-pH von < 3,5 und beim stimulierten Speichel von < 4,0 (103, 104).

Interpretation des Farbumschlages der Testfelder:

- Farbe blau: hohe Pufferkapazität des Speichels
- Farbe grün: mittlere Pufferkapazität des Speichels
- Farbe gelb: niedrige Pufferkapazität des Speichels

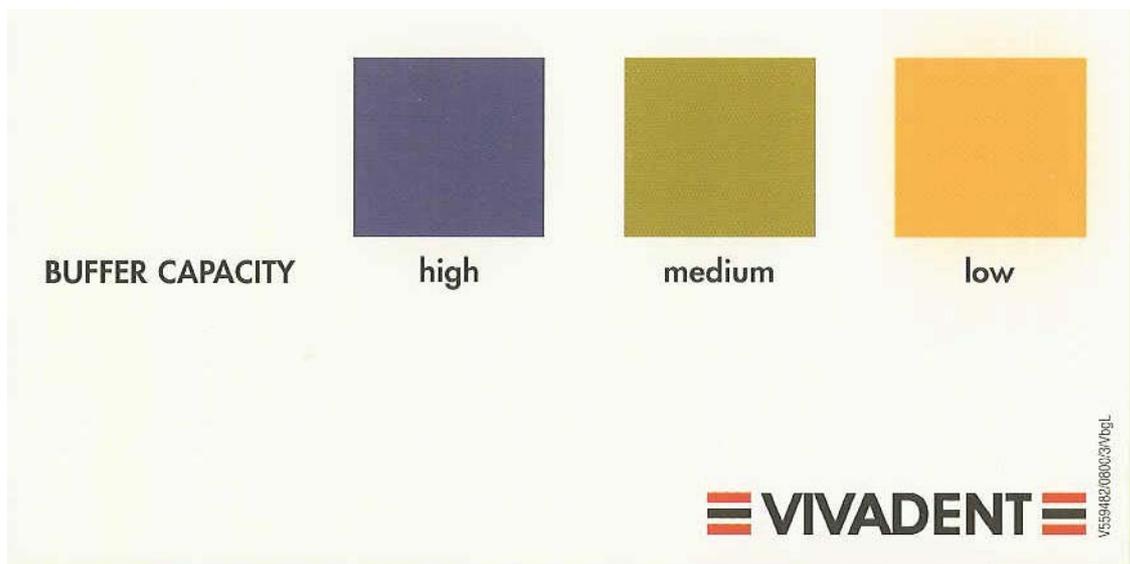


Abbildung 4: Model Chart zum Vergleich der Farbe des Testfeldes mit einem Referenzfarbmuster
(Mit freundlicher Genehmigung der Firma Ivoclar Vivadent, siehe Anhang VIII.3.)

III. 3. 4. 3. 2. CRT® bacteria

CRT® bacteria, Firma Ivoclar Vivadent GmbH:

Der CRT® bacteria (Caries Risk Test) ist seit 1998 kommerziell verfügbar. Der Doppeltest dient als gleichzeitiges Kulturnachweisverfahren zur Bestimmung der Keimzahl von Mutans-Streptokokken und Laktobazillen im Speichel mithilfe jeweils selektiver Nährböden. Zum Kultivieren von Mutans-Streptokokken wird hierzu ein mit Bacitracin versetzter, Saccharosegehalt-optimierter Mitis-Salivarius-Agar (MSB-Agar, blau) und zum Anzüchten der Laktobazillen ein Rogosa-Agar (hell) verwendet.

- Vorgehen:
1. Der Patient sitzt aufrecht und entspannt.
 2. Stimulieren der Speichelproduktion mittels Kauen eines Paraffinpellets (8x8x20 mm) durch den Patienten.
 3. Auffangen des Speichels in einem kalibrierten Kunststoffgefäß.
 4. Den Agarträger aus dem Probenröhrchen entnehmen.
 5. Eine NaHCO₃-Tablette auf den Boden des Röhrchens geben. Diese setzt nach Kontakt mit Feuchtigkeit CO₂ frei, das eine günstige Atmosphäre für das Bakterienwachstum schafft.
 6. Schutzfolien von beiden Agarflächen vorsichtig abziehen; Agarflächen nicht berühren.
 7. Beide Agarflächen mithilfe einer Pipette vollständig mit Speichel benetzen, ohne diese zu zerkratzen.
 8. Überschüssigen Speichel abtropfen lassen.
 9. Den Agarträger ins Röhrchen zurückgeben und fest verschliessen.
 10. Mit einem wasserfesten Stift das Röhrchen mit dem Namen des Patienten und dem Datum kennzeichnen.
 11. Das Röhrchen 48 Stunden bei 37°C im Brutschrank aufrechtstehend aufbewahren.
 12. Nach Entnahme des Röhrchens aus dem Brutschrank die Koloniedichte der Mutans-Streptokokken und der Laktobazillen jeweils mit der entsprechenden Abbildung der Model Chart vergleichen.

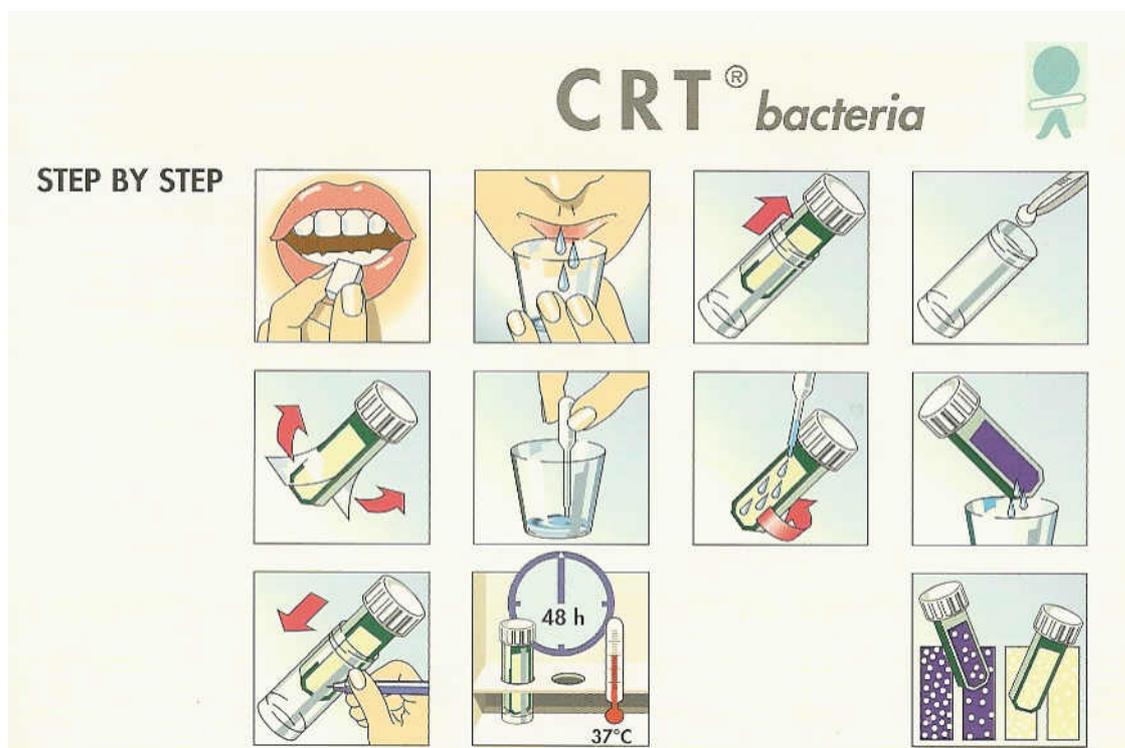


Abbildung 5: Step by Step Vorgehensweise bei der Durchführung des CRT® bacteria Testes
(Mit freundlicher Genehmigung der Firma Ivoclar Vivadent, siehe Anhang VIII.3.)

Interpretation des vorgefundenen Bakterienwachstums:

- Ein Befund unter 100.000 ($< 10^5$) koloniebildenden Einheiten (KbE) Laktobazillen beziehungsweise Mutans-Streptokokken spricht für ein normales Kariesrisiko.
- Ein Befund über 100.000 ($\geq 10^5$) koloniebildenden Einheiten (KbE) Laktobazillen beziehungsweise Mutans-Streptokokken spricht für ein erhöhtes Kariesrisiko.

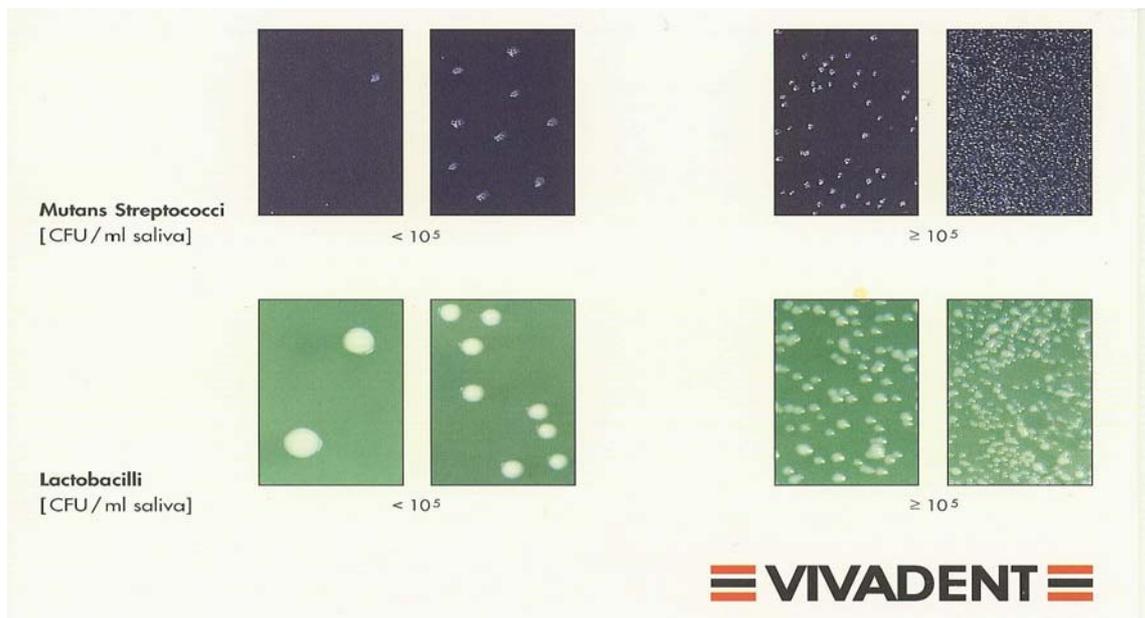


Abbildung 6: Model Chart zum Vergleich der Koloniedichte des Testfeldes mit einem Referenzkoloniemuster (Mit freundlicher Genehmigung der Firma Ivoclar Vivadent, siehe Anhang VIII.3.)

Trotz Verwendung selektiver Nährböden kann es gelegentlich zum Auftreten anderer Mikroorganismen kommen. Angezüchtete Enterokokken oder Hefen müssen aufgrund ihrer Koloniemorphologie ausgegrenzt werden:

- Mutans-Streptokokken: kleine, erhabene, blassblaue Kolonien (189, 206).
- Laktobazillen: kleine, weisse Kolonien (41, 226).
- Enterokokken: flache dunkelblaue bis braune Kolonien (138, 189).
- Hefen: grosse weisse bis matt hellblaue Kolonien (41, 138, 226).

III. 3. 4. 3. 3. Speichelfliessrate

Die Speichelfliessrate (in Milliliter [ml] pro Minute [min]) wurde wie folgt bestimmt:

- unstimuliert:

Nach einmaligem Ausspucken sammeln des Speichels in einem speziellen kalibrierten Auffanggefäss über einen definierten Zeitraum von 5 Minuten: Angabe in ml/min.

- stimuliert:

Stimulieren der Speichelproduktion durch Kauen des Patienten auf einem Paraffin-Blöckchen (8x8x20 mm). Der während den ersten 30 Sekunden sezernierte Speichel wird verworfen. Danach wird der stimulierte Speichel in einem speziellen kalibrierten Auffanggefäss über einen definierten Zeitraum von 5 Minuten gesammelt: Angabe in ml/min.

Die Auffanggefässe werden vor und nach der Probengewinnung mit einer Präzisionswaage gewogen, um eine möglichst exakte Bestimmung der gesammelten Speichelmenge zu erreichen. Hierbei wird von einem mittleren spezifischen Gewicht des Speichels von 1,007 (1,002 bis 1,012) als Berechnungsgrundlage ausgegangen (Roche Lexikon Medizin V3.5, 1995).

Interpretation der gemessenen Sekretionsraten (ml/min):

- Ruhespeichel:	- normal:	0,25 – 0,35 ml/min
	- erniedrigt:	< 0,1 ml/min
- stimulierter Speichel:	- normal:	1 – 3 ml/min
	- erniedrigt:	< 0,7 ml/min (40, 104)

Kapitel IV

Ergebnisse

IV. 1. Patienten

In der Zeit vom 01.01.1988 bis zum 31.12.1998 wurden in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Klinikum Krefeld 77 Patienten im Rahmen eines Morbus Crohn operiert.

10 dieser Patienten (12,99 %) wiesen in ihrer Anamnese eine orale Mitbeteiligung im Rahmen des Morbus Crohn auf.

Auf einen zugesandten Fragebogen antworteten insgesamt 35 der 77 Patienten, was einer Rücklaufquote von 45,50 % entspricht. Von den 10 Patienten mit oraler Crohn-Beteiligung antworteten 7 (70,00 %).

Von diesen 7 Patienten nahmen 6 Morbus-Crohn-Patienten (85,71 %) an dieser Studie teil und bilden im weiteren Verlauf die Gruppe 1 (Morbus-Crohn-Patienten, anamnestisch vorhandene Morbus-Crohn-Manifestationen im orofazialen Bereich).

Jedem in dieser Gruppe wurde anhand von Alters- und Geschlechtskriterien ein Partner in der Match-Gruppe 2 zugewiesen. Diese 6 Probanden sind ebenfalls Morbus-Crohn-Patienten, welche wie die Gruppe 1 auf den Fragebogen geantwortet haben, anamnestisch jedoch keine Morbus-Crohn-Manifestationen im orofazialen Bereich aufwiesen.

Jedem dieser 12 Morbus-Crohn-Patienten wurde nun wiederum alters- und geschlechtsentsprechend ein gesunder Partner zugeteilt, sodass die Match-Gruppe 3 aus 12 Probanden besteht, bei denen sich in der Anamnese kein Anhalt für einen Morbus Crohn abzeichnet.

IV. 2. Stammdaten

IV. 2. 1. Altersstruktur

Der empirische Altersmedian in Gruppe eins und drei betrug zum Erhebungszeitpunkt jeweils 48 Jahre, in Gruppe zwei 45 Jahre und in Gruppe vier 43 Jahre. Der jüngste Proband in Gruppe eins sowie Gruppe drei war jeweils 33 Jahre alt, in Gruppe zwei 35 Jahre und in Gruppe vier 32 Jahre alt. Der älteste Proband in Gruppe eins und Gruppe drei war jeweils 54 Jahre alt, in Gruppe zwei 52 Jahre und in Gruppe vier 56 Jahre alt. Dies ergibt eine Altersspannweite von jeweils 21 Jahren für die Gruppen eins und drei, von 17 Jahren für die Gruppe zwei sowie von 24 Jahren für die Gruppe vier.

Entsprechend dem Mann-Whitney-U-Test waren die Altersunterschiede zwischen Gruppe eins und zwei ($p = 1,00$), zwischen Gruppe eins und vier ($p = 0,778$), Gruppe zwei und vier ($p = 0,742$) und den Gruppen drei und vier ($p = 0,707$) nicht signifikant.

IV. 2. 2. Geschlechtsverteilung

In den Gruppen eins und zwei befanden sich jeweils 1 Mann (16,67 %) und 5 Frauen (83,33 %), in den Gruppen drei und vier jeweils 2 Männer (16,67 %) und 10 Frauen (83,33 %).

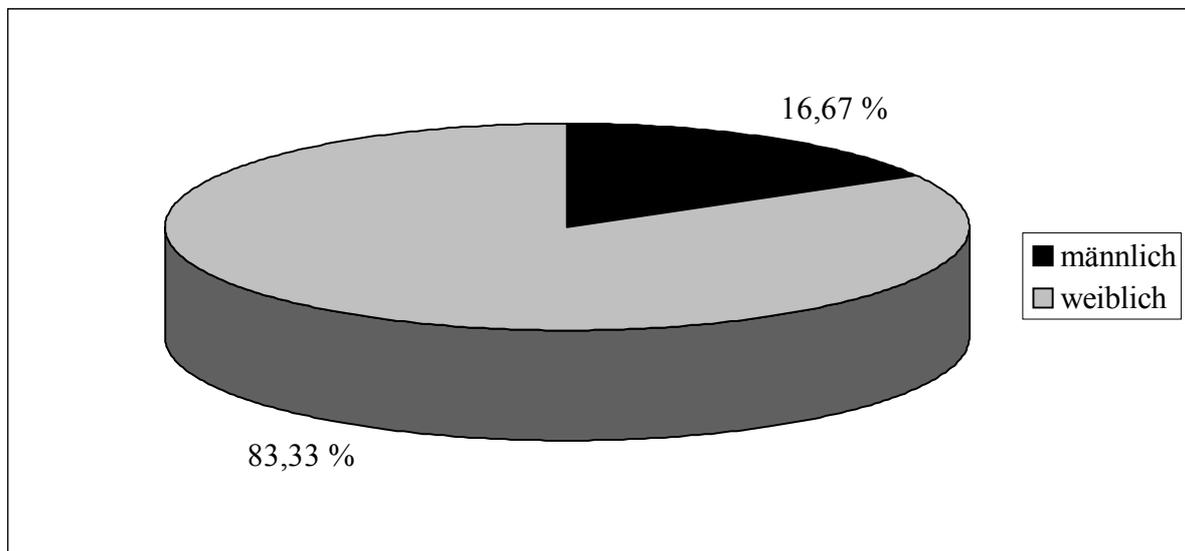


Abbildung 7: Geschlechtsverteilung der Probanden in den Gruppen eins bis vier

Diese Verteilung entspricht somit in allen vier Gruppen einem Geschlechtsverhältnis (weiblich zu männlich) von 5 : 1.

IV. 3. Anamnestische Daten

IV. 3. 1. Krankheitsverlauf des Morbus Crohn

Das Alter der Probanden zum Zeitpunkt des Beschwerdebegins des Morbus Crohn stellt sich in der Gruppe der Morbus-Crohn-Patienten mit anamnestisch vorhandenen Morbus-Crohn-Manifestationen im orofazialen Bereich (Gruppe 1) wie folgt dar: der jüngste war 18 Jahre, der älteste 34 Jahre alt. Das ergibt eine Altersspannweite von 16 Jahren. Der empirische Altersmedian beträgt 24 Jahre.

In der Gruppe der Morbus-Crohn-Patienten ohne anamnestische Morbus-Crohn-Manifestationen im orofazialen Bereich (Gruppe 2) war der jüngste Proband zu Beginn der Morbus-Crohn-Beschwerden 18 Jahre, der älteste 47 Jahre alt. Hieraus resultiert eine Altersspannweite von 29 Jahren. Der empirische Altersmedian liegt bei 28,5 Jahren.

Der jüngste Proband in der Gruppe aller untersuchten Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe 3) war somit 18 Jahre alt, der älteste 47 Jahre alt. Es ergibt sich eine Altersspannweite von 29 Jahren. Der empirische Altersmedian beträgt 24,5 Jahre.

Eine detaillierte Übersicht über das Alter der Morbus-Crohn-Patienten in den einzelnen Gruppen zum Zeitpunkt des Beschwerdebegins liefert Tabelle 3.

Demnach waren jeweils 50 % der Patienten in den Gruppen eins bis drei zu Beginn des Morbus Crohn jünger als 25 Jahre alt.

Berechnungen mit dem Mann-Whitney-U-Test zufolge beträgt die asymptotische Signifikanz $p = 0,295$; die Altersunterschiede zu Beginn der Morbus-Crohn-Beschwerden zwischen den Gruppen eins und zwei sind demnach nicht signifikant.

Zwischen dem Beginn der Morbus-Crohn-Beschwerden und der endgültigen Diagnosestellung „Morbus Crohn“ vergingen bei den Patienten unterschiedlich lange Zeitintervalle.

In Gruppe eins vergingen zwischen Beschwerdebeginn und Diagnose mindestens 12 Monate und maximal 96 Monate. Hieraus resultiert eine Spannweite von 84 Monaten. Der empirische Median liegt bei 22,5 Monaten.

Das Intervall zwischen dem Beginn der Crohn-Beschwerden und der Diagnosestellung betrug in Gruppe zwei minimal 4 Monate und maximal 66 Monate, sodass eine Spannweite von 62 Monaten vorliegt. Der empirische Median beträgt 21 Monate.

In Gruppe drei vergingen somit zwischen Beschwerdebeginn und Diagnose des Morbus Crohn mindestens 4 Monate, höchstens 96 Monate. Die Spannweite beläuft sich auf 92 Monate, der empirische Median liegt bei 22,5 Monaten.

Demnach kam es bei fast 67 Prozent der Probanden aller drei Gruppen zu einer Verzögerung der korrekten Diagnose eines Morbus Crohn ab dem Beginn der Beschwerden von 1,5 Jahren oder mehr.

Der Zeitraum der Verzögerung der Diagnose eines Morbus Crohn nach dem Beschwerdebeginn der Patienten war zwischen Gruppe eins und Gruppe zwei nicht signifikant ($p = 0,688$) verschieden.

Bevor bei den Patienten die endgültige Diagnose eines Morbus Crohn gestellt werden konnte, kam es bei 5 Probanden (83,33 %) der Gruppe eins und bei 4 Probanden der Gruppe zwei (66,67 %) zu folgenden vorläufigen Arbeitsdiagnosen:

Vorläufige Arbeitsdiagnosen	Gruppe 1 (Prozent)	Gruppe 2 (Prozent)	Gruppe 3 (Prozent)
Colitis ulcerosa	20%	50%	33,33%
Psychosomatisches Problem	20%	25%	22,22%
Appendizitis	20%	0%	11,11%
Ulkusperforation	20%	0%	11,11%
Gastritis	20%	0%	11,11%
Nierenentzündung	0%	25%	11,11%

Tabelle 1: Arbeitsdiagnosen vor endgültiger Diagnosestellung eines Morbus Crohn

Bei $\frac{3}{4}$ aller Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe 3) wurde somit zunächst eine andere Diagnose gestellt, welche später in „Morbus Crohn“ revidiert werden musste.

IV. 3. 2. Allgemeinerkrankungen und allgemeine Beschwerden

Eine Übersicht zu den Allgemeinerkrankungen, welche bei den Patienten der Gruppen eins und zwei neben dem Morbus Crohn vorlagen beziehungsweise denen, welche in der Kontrollgruppe vier anamnestisch zu erheben waren, liefert Tabelle 2.

Kategorie	Erkrankung	Anzahl (n)		
		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 4
Herz und Kreislauf	Herzrhythmusstörungen	1	0	1
	Arterielle Hypertonie	2	1	3
Magen-Darm-Trakt	Refluxkrankheit	1	0	0
	Ulkus ventrikuli	0	0	1
Urogenital-Trakt	Niereninsuffizienz	1	0	0
	Nephrolithiasis	1	0	0
Neurologie	Tinnitus	1	0	1
	Migräne	0	0	1
	Z.n. Apoplex	0	0	1
Bewegungsapparat	Lumboischialgie	1	0	2
	Arthralgien	2	1	0
Stoffwechsel	Diabetes mellitus	1	0	0
	Hypercholesterinämie	0	1	2
	Euthyreote Struma	1	0	1
Andere	Alopezie	1	0	0
	Chronische Tonsillitis	1	0	0
	Pollinose	0	1	0

Tabelle 2: Übersicht der anamnestisch erhobenen Allgemeinerkrankungen unter den Probanden

Eine leere Anamnese bezüglich Allgemeinerkrankungen wiesen 66,67 % der Patienten in Gruppe zwei und 50 % der Probanden in Gruppe vier, jedoch keiner der Patienten in Gruppe eins auf. Den Chi-Quadrat-Tests zufolge wiesen die Patienten aus Gruppe eins somit signifikant seltener eine leere Anamnese als die Patienten der Gruppe zwei ($p = 0,030$ (1-seitig)), sowie die Patienten der Kontrollgruppe vier ($p = 0,050$ (1-seitig)) auf.

Die für alle Morbus-Crohn-Patienten errechneten Gesamtwerte des Crohn's disease activity index (CDAI) zur Einschätzung des aktuellen klinischen Schweregrades des Morbus Crohn zeigen in den Gruppen eins bis drei folgende Ergebnisse:

Der kleinste CDAI-Wert in Gruppe eins lag bei 62 Punkten, der grösste bei 194 Punkten. Die Spannweite betrug demnach 132 Punkte, der empirische Median 106 Punkte.

In Gruppe zwei betrug das Minimum aller CDAI-Werte 0 Punkte, das Maximum 180 Punkte und die Spannweite somit ebenfalls 180 Punkte. Der empirische Median lag bei 30,5 Punkten.

Der niedrigste CDAI-Wert unter allen Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) belief sich dementsprechend auf 0 Punkte, der höchste auf 194 Punkte. Für die Spannweite ergaben sich ebenso 194 Punkte. Der empirische Median betrug 63 Punkte.

Bei 75 % aller Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe eins 66,67 %, Gruppe zwei 83,33 %) lag zum Erhebungszeitpunkt ein ruhender Morbus Crohn (unter 150 Punkten) vor. Bei 25 % aller Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe eins 33,33 %, Gruppe zwei 16,67 %) wurde ein moderater bis aktiver Morbus Crohn (150 bis 450 Punkte) angetroffen. Eine extrem hohe Krankheitsaktivität (über 450 Punkte) wies keiner der Crohn-Patienten auf.

Eine detaillierte Übersicht über die Verteilung der CDAI-Werte innerhalb der Gruppen eins bis drei enthält Tabelle 3.

Anzahl (n)	Gruppe 1 (Punkte)	Gruppe 2 (Punkte)	Gruppe 3 (Punkte)
1	62	0	0
2	64	3	3
3	81	25	25
4	131	36	36
5	152	46	46
6	194	180	62
7			64
8			81
9			131
10			152
11			180
12			194

Tabelle 3: Errechnete CDAI-Werte der einzelnen Crohn-Patienten in den Gruppen eins bis drei

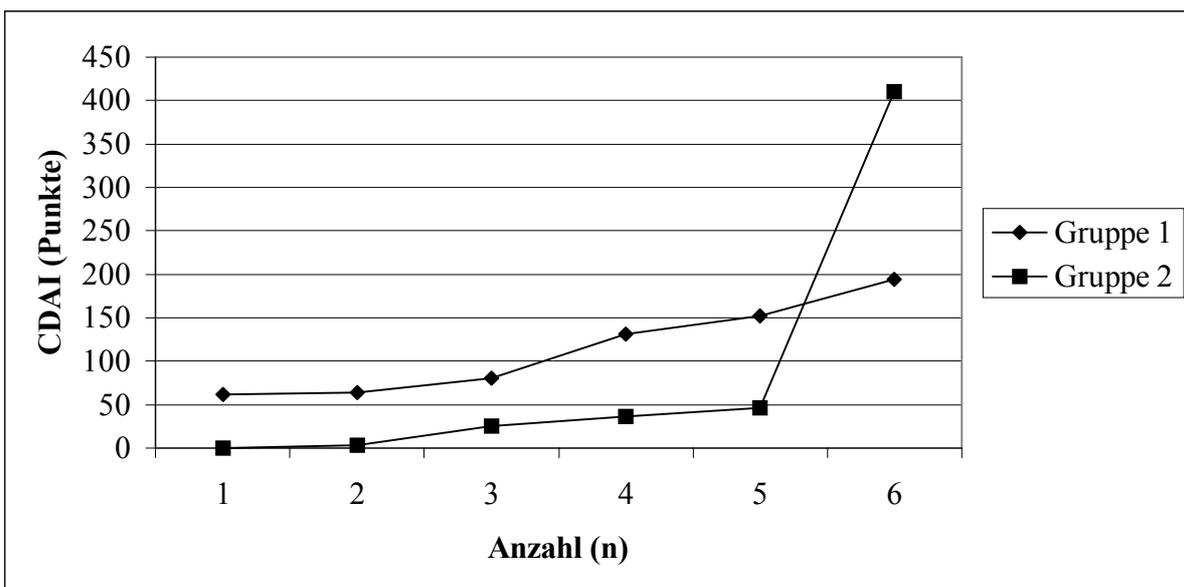


Abbildung 8: Liniendiagramm zur grafischen Veranschaulichung der CDAI-Werte in den Gruppen eins und zwei

Die Morbus-Crohn-Patienten aus Gruppe eins hatten zum Erhebungszeitpunkt eine, am Crohn's disease activity index (CDAI) gemessen, signifikant höhere Krankheitsaktivität als die Patienten der Gruppe zwei. Die mit dem Mann-Whitney-U-Test errechnete asymptotische Signifikanz liegt bei $p = 0,037$.

IV. 3. 3. Nikotinabusus

Unter den Patienten in Gruppe eins waren zum Erhebungszeitpunkt jeweils die Hälfte Raucher und Nichtraucher, unter den Patienten in Gruppe zwei befanden sich 66,67 % Raucher und 33,33 % Nichtraucher. Somit waren 58,33 % aller Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) Raucher und 41,67 % Nichtraucher. Unter den gesunden Probanden (Gruppe vier) war das Ergebnis genau entgegengesetzt: 41,67 % waren Raucher und 58,33 % Nichtraucher.

Unter den Nichtrauchern befanden sich in Gruppe eins ein ehemaliger Raucher (33,33 %), in Gruppe zwei keiner und daher unter allen Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) ein Nichtraucher, welcher früher Zigaretten konsumiert hatte (20 %). In der Kontrollgruppe (Gruppe vier) waren unter den Nichtrauchern drei ehemalige Raucher anzutreffen (42,86 %).

Die Anzahl der rauchenden und nicht rauchenden Gruppenmitglieder war, berechnet mit dem Chi-Quadrat-Test (exakter Test nach Fischer), in Gruppe eins im Vergleich zu Gruppe zwei ($p = 1,00$), in Gruppe eins im Vergleich zu Gruppe vier ($p = 1,00$) und in Gruppe zwei im Vergleich zu Gruppe vier ($p = 0,620$) nicht signifikant unterschiedlich.

Der empirische Median der pro Tag konsumierten Zigaretten beträgt in Gruppe eins, drei und vier 20 Zigaretten pro Tag, in Gruppe zwei 22,5 Zigaretten pro Tag. In Gruppe vier lag das Minimum bei 8 Zigaretten pro Tag, in den Gruppen eins und drei bei jeweils 10 Zigaretten pro Tag und in Gruppe zwei bei 15 Zigaretten pro Tag. In den Gruppen eins bis drei rauchten die Patienten maximal 30 Zigaretten pro Tag, in der Kontrollgruppe vier konsumierten die Probanden höchstens 40 Zigaretten pro Tag. Die Spannweite lag dementsprechend in Gruppe zwei bei 15 Zigaretten pro Tag, in den Gruppen eins und drei bei 20 Zigaretten pro Tag und in Gruppe vier bei 32 Zigaretten pro Tag.

Mit dem Mann-Whitney-U-Test waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Anzahlen der pro Tag von den Probanden aus den Gruppen eins und zwei ($p = 0,711$), den Gruppen eins und vier ($p = 1,00$) oder den Gruppen zwei und vier ($p = 1,00$) gerauchten Zigaretten festzustellen.

IV. 3. 4. Medikamentöse Behandlung

In den Gruppen eins bis drei wurden jeweils die Hälfte der Morbus-Crohn-Patienten medikamentös therapiert. Von den Probanden der Kontrollgruppe (Gruppe vier) wurden nur 16,67 % mit einer Dauermedikation behandelt, 83,33 % dieser Probanden nahmen zum Erhebungszeitpunkt keinerlei Medikamente ein.

Dem Chi-Quadrat-Test (exakter Test nach Fischer) zufolge waren die Unterschiede zwischen den Morbus-Crohn-Patienten und den gesunden Probanden (Gruppe vier) bezüglich einer allgemeinen Medikamententherapie nicht signifikant ($p = 0,193$).

Tabelle 4 gibt einen Überblick inwieweit Crohn-typische Medikamente wie Kortikosteroiden, Aminosalicylsäurederivaten oder Azathioprin, in den einzelnen Patientengruppen und der Kontrollgruppe zum Erhebungszeitpunkt appliziert wurden.

Crohn-typische Medikationen (Präparat)	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Kortikosteroide lokal	0	0	2	33,33
	2	33,33	1	16,67
Aminosalicylsäurederivate	2	33,33	2	33,33
Azathioprin	0	0	1	16,67

Crohn-typische Medikationen (Präparat)	Gruppe 3		Gruppe 4	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Kortikosteroide lokal	2	16,67	0	0
	3	25	0	0
Aminosalicylsäurederivate	4	33,33	0	0
Azathioprin	1	8,33	0	0

Tabelle 4: Anwendung Crohn-typischer Arzneimittel zum Erhebungszeitpunkt in den Untersuchungsgruppen eins bis vier

Jeweils 50 % der Morbus-Crohn-Patienten der Gruppen eins bis drei nahmen eine oder mehrere Crohn-typische Präparate zum Zeitpunkt der Datenerhebung als Dauermedikation ein. Keiner (0 %) der Probanden ohne einen Morbus Crohn (Gruppe vier) nahm ein Präparat der oben aufgeführten Crohn-typischen Arzneimittelgruppen zum Erhebungszeitpunkt ein – nach Ergebnissen des Chi-Quadrat-Testes (exakter Test nach Fischer) ist dieser Unterschied signifikant ($p = 0,014$ zweiseitige exakte Signifikanz).

IV. 3. 5. Ernährungszustand

Der empirische Median für den Body-Mass-Index (BMI) liegt in Gruppe vier bei 23,13, in Gruppe zwei bei 23,28, in Gruppe drei bei 23,91 und in Gruppe eins bei 24,99. Der kleinste erhobene BMI-Wert war in Gruppe vier 18,78, in den Gruppen zwei und vier jeweils 19,14 und in der ersten Gruppe 21,16. Das Maximum lag in Gruppe eins bei 28,57, in Gruppe vier bei 30,76 und in den Gruppen zwei und drei lagen die höchsten BMI-Werte bei jeweils 31,1. Hieraus ergibt sich eine Spannweite für den BMI in Gruppe eins von 7,41, in den Gruppen zwei und drei von 11,96 und in der Kontrollgruppe (Gruppe vier) von 11,98.

Es waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Body-Mass-Indizes der Probanden aus den Gruppen eins und zwei ($p = 0,423$), den Gruppen eins und vier ($p = 0,779$) oder den Gruppen zwei und vier ($p = 0,925$) mittels Mann-Whitney-U-Test festzustellen.

Die meisten Morbus-Crohn-Patienten ohne anamnestische Manifestationen im orofazialen Bereich (83,33 %) und auch die meisten Crohn-Patienten insgesamt (58,33 %) wiesen einen Body-Mass-Index im Normbereich auf. In der Kontrollgruppe der Probanden ohne einen Morbus Crohn konnte jeweils gleich häufig (41,67 %) ein normaler beziehungsweise erhöhter BMI erhoben werden. Die meisten Crohn-Patienten mit anamnestischen Manifestationen im orofazialen Bereich (66,67 %) hatten einen über die Norm erhöhten BMI. Einen unter die Norm erniedrigten Body-Mass-Index wiesen nur 2 Probanden (16,66 %) der Kontrollgruppe (Gruppe vier) auf.

IV. 3. 6. Ernährungsverhalten

Die Befragung der Probanden nach der Grösse der verzehrten Mahlzeiten ergab folgende Ergebnisse: eine grosse Portion verspeisen nur 8,33 % der Probanden aus Gruppe vier. Eine mittlere Portion gaben 83,33 % der Patienten aus Gruppe eins, 66,67 % der Patienten der zweiten Gruppe und somit 75 % aller Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) an zu essen. 16,67 % aus Gruppe eins, 25 % aus Gruppe drei und jeweils 33,33 % aus den Gruppen zwei beziehungsweise vier erklärten, sie essen kleine Portionen.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen eins und zwei ($p = 1,00$), den Gruppen eins und vier ($p = 0,529$), sowie den Gruppen zwei und vier ($p = 0,761$) sind den Ergebnissen der Chi-Quadrat-Tests zufolge nicht signifikant.

Jeweils zwei Drittel der Patienten aus den Gruppen eins und zwei berichteten, drei Hauptmahlzeiten pro Tag einzunehmen. Jeweils ein Crohn-Patient (16,67 %) aus Gruppe eins nehme eine beziehungsweise zwei Hauptmahlzeiten am Tag ein. In der zweiten Gruppe nehme ein Drittel der Patienten zwei Hauptmahlzeiten am Tag ein. Dementsprechend würden 8,33 % aller Morbus-Crohn-Patienten eine, 25 % zwei und 66,67 % drei Hauptmahlzeiten am Tag zu sich nehmen. Die Angaben in der Kontrollgruppe lauten wie folgt: ein Viertel der Probanden nehme zwei und drei Viertel von ihnen nehme drei Hauptmahlzeiten pro Tag ein. Zwischen den einzelnen Gruppen bestanden bezüglich der Anzahl der pro Tag eingenommenen Hauptmahlzeiten keine signifikanten ($p < 0,05$) Unterschiede.

Zu den Hauptmahlzeiten kommen in Gruppe eins bei 16,67 % der Patienten eine und bei 83,33 % zwei Zwischenmahlzeiten am Tag. In der zweiten Gruppe berichten 16,67 % der Patienten von vier, ein Drittel von einer und die Hälfte der Patienten von zwei Zwischenmahlzeiten pro Tag. Für die Gruppe vier ergab sich folgende Verteilung: 16,67 % der Probanden nehmen keine, ein Drittel eine und die Hälfte zwei Zwischenmahlzeiten täglich ein. Die Unterschiede in den Häufigkeiten der pro Tag eingenommenen Zwischenmahlzeiten waren unter den Untersuchungsgruppen nicht signifikant ($p < 0,05$).

Die Anzahl der insgesamt eingenommenen Mahlzeiten pro Tag war in den Gruppen eins und zwei ($p = 0,604$), den Gruppen eins und vier ($p = 0,442$) und den Gruppen zwei und vier ($p = 0,160$) gemäss Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant verschieden.

Der empirische Median für den Abstand zwischen den einzelnen Mahlzeiten betrug in Gruppe eins 3,25 Stunden, in Gruppe zwei 4 Stunden, in Gruppe drei 3,75 Stunden und in der vierten Gruppe 3,25 Stunden. In der ersten Gruppe lag das Minimum bei 2 Stunden, das Maximum

bei 5,5 Stunden und die Spannweite entsprechend bei 3,5 Stunden. Zwischen den Mahlzeiten in Gruppe zwei liegen bei einer Spannweite von 2,5 Stunden mindestens 1,5 Stunden und höchstens 4 Stunden. Für alle Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) ergibt sich demnach ein Minimum von 1,5 Stunden, ein Maximum von 5,5 Stunden und eine Spannweite von 4 Stunden. In der Kontrollgruppe lagen zwischen den einzelnen Tagesmahlzeiten mindestens 2,5 Stunden und höchstens 7 Stunden. Die Spannweite beträgt demzufolge 4,5 Stunden.

Die Abstände zwischen den einzelnen Mahlzeiten waren zwischen Gruppe eins und Gruppe zwei ($p = 0,935$), Gruppe eins und vier ($p = 0,631$) und Gruppe zwei und Gruppe vier ($p = 0,598$) nach Berechnung mit dem Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant verschieden.

Der empirische Median bezüglich der Häufigkeit des Zuckergenusses am Tag lag in der Gruppe eins bei 7,5-mal pro Tag, in Gruppe zwei bei 14,75-mal, in der dritten Gruppe bei 10-mal und in Gruppe vier bei 8-mal pro Tag. Das Minimum in der ersten Gruppe betrug 2-mal, das Maximum 15,5-mal am Tag. In der zweiten Gruppe wurde mindestens 7-mal, höchstens 23,5-mal am Tag Zucker konsumiert. Für alle Morbus-Crohn-Patienten zusammen (Gruppe drei) ergab sich ein entsprechendes Minimum einer 2-maligen und ein Maximum einer 23,5-maligen Zuckerzufuhr pro Tag. In der Kontrollgruppe fand sich ein sehr ähnliches Minimum (3-mal am Tag) und ein identisches Maximum (23,5-mal am Tag).

Anhand der Häufigkeit des täglichen Zuckerkonsums konnte mittels Mann-Whitney-U-Test sowohl zwischen den Morbus-Crohn-Patienten und den gesunden Probanden (Gruppe eins zu Gruppe vier $p = 0,705$, Gruppe zwei zu Gruppe vier $p = 0,109$ und Gruppe drei zu Gruppe vier $p = 0,451$) als auch unter den beiden Crohn-Gruppen (Gruppe eins zu Gruppe zwei $p = 0,078$) keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Nach Einteilung aller Probanden in vier Kategorien ihres Zuckerkonsumes (sehr häufig, häufig, mässig, selten), welche entsprechend dem Zuckerkonsum aller 24 Probanden (Median 9,75, Minimum 2, Maximum 23,5, erstes Quartil 4, drittes Quartil 13,88) festgelegt worden waren, ergab sich die in Tabelle 14 dargestellte Verteilung:

Bewertung des Zuckerkonsums	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
sehr häufig (über 15-mal / Tag)	1	16,67	3	50
häufig (11- bis 15-mal / Tag)	1	16,67	1	16,67
mässig (6- bis 10-mal / Tag)	2	33,33	2	33,33
selten (0- bis 5-mal / Tag)	2	33,33	0	0

Bewertung des Zuckerkonsums	Gruppe 3		Gruppe 4	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
sehr häufig (über 15-mal / Tag)	4	33,33	1	8,33
häufig (11- bis 15-mal / Tag)	2	16,67	4	33,33
mässig (6- bis 10-mal / Tag)	4	33,33	2	16,67
selten (0- bis 5-mal / Tag)	2	16,67	5	41,67

Tabelle 5: Häufigkeit des Zuckerverzehres pro Tag in den einzelnen Untersuchungsgruppen

Keiner der 12 Morbus-Crohn-Patienten gab an, eine bestimmte Diät bei der Ernährung einzuhalten. Lediglich einer der Probanden aus der Kontrollgruppe berichtete, sich entsprechend einer speziellen Weight-Watchers-Diät zu ernähren.

Alle Patienten der ersten Gruppe und 66,67 % der zweiten Gruppe berichteten, dass sich ihr Ernährungsmuster nach Beginn des Morbus Crohn geändert hätte. Somit erklärten insgesamt 83,33 % aller Morbus-Crohn-Patienten, es hätte nach Beginn der Erkrankungen Veränderungen bezüglich ihrer Ernährungsweise gegeben. Nur halb so viele Probanden (41,67 %) der Kontrollgruppe berichteten demgegenüber von einschneidenden Veränderungen ihrer Ernährungsgewohnheiten in der Vergangenheit.

Berechnungen mit dem Chi-Quadrat-Test (exakter Test nach Fischer) entsprechend sind die Angaben der Gruppen eins und zwei ($p = 0,455$), der Gruppen zwei und vier ($p = 0,620$) und der Gruppen drei und vier ($p = 0,089$) nicht signifikant verschieden. Gruppe eins berichtete jedoch signifikant häufiger über Veränderungen der Ernährungsweise in der Vergangenheit ($p = 0,038$) als Gruppe vier.

Besonders auffällig ist, dass viele Morbus-Crohn-Patienten von einer entscheidenden Reduktion der Zucker- und Süßsüßigkeitenzufuhr nach Erkrankungsbeginn berichteten. Den Angaben der Patienten aus Gruppe eins zufolge nehmen sie heute im Vergleich zu früher signifikant häufiger weniger Zucker oder andere Süßigkeiten zu sich als die gesunden Probanden der Gruppe vier (Chi-Quadrat, exakter Test nach Fischer: $p = 0,038$). Der Vergleich zwischen allen Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) und den gesunden Probanden verfehlte nur knapp ($p = 0,089$) das Signifikanzniveau. Zwischen den Gruppen eins und zwei ($p = 0,455$) und den Gruppen zwei und vier ($p = 0,620$) bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Veränderungen	Gruppe 1 (Anzahl)	Gruppe 2 (Anzahl)	Gruppe 3 (Anzahl)	Gruppe 4 (Anzahl)
weniger Zucker / Süßigkeiten	6	4	10	5
regelmässige Ernährung	1	0	1	0
weniger Fett	0	0	0	2
mehr Vollwertkost	0	0	0	1
mehr Obst / Salat	0	0	0	1

Tabelle 6: Ernährungsverhalten nach Beginn des Morbus Crohn (Gruppe eins bis drei) beziehungsweise in der Vergangenheit (Gruppe 4)

5 der Patienten aus Gruppe eins und alle Patienten aus Gruppe zwei berichteten von Unverträglichkeiten beziehungsweise Allergien gegenüber einem oder mehreren Lebensmitteln. Somit wiesen insgesamt 11 von 12 Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) eine oder mehrere Lebensmittelunverträglichkeiten auf. In der Kontrollgruppe erklärten lediglich die Hälfte der gesunden Probanden, dass eine Unverträglichkeit gegenüber einem oder mehreren Lebensmitteln bestünde.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen eins und zwei ($p = 1,00$), den Gruppen eins und vier ($p = 0,316$), den Gruppen zwei und vier ($p = 0,054$) sowie den Gruppen drei und vier ($p = 0,069$) erreichten nach Berechnungen mit dem Chi-Quadrat-Test (exakter Test nach Fischer) nicht ganz das Signifikanzniveau ($p < 0,05$).

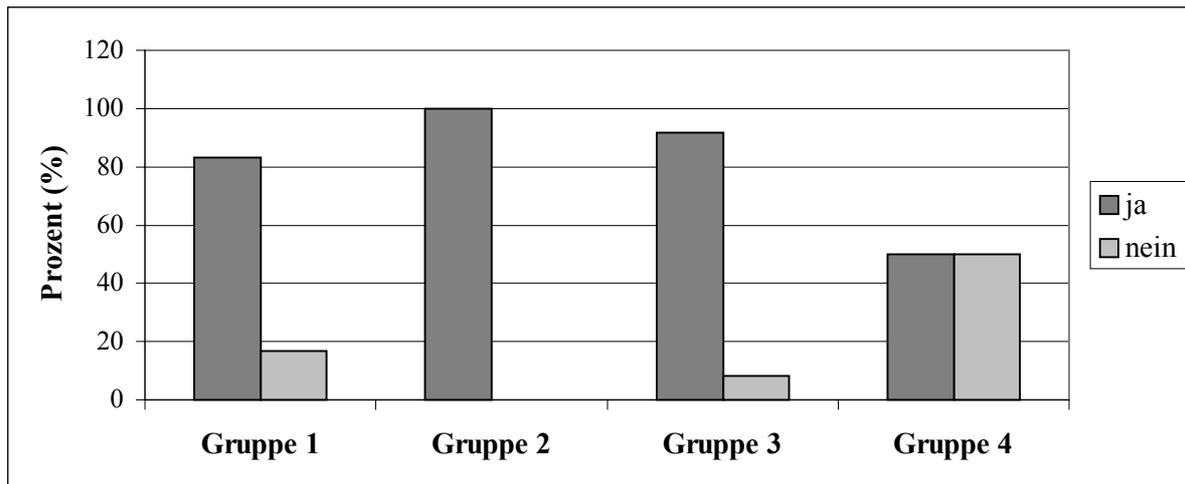


Abbildung 9: Verteilung der anamnestischen Lebensmittelunverträglichkeiten in den einzelnen Untersuchungsgruppen

Eine detaillierte Aufstellung der Lebensmittel im Einzelnen, gegenüber welchen Unverträglichkeiten beziehungsweise Allergien geschildert wurden, liefert die Tabelle 7.

Lebensmittel	Gruppe 1 (Anzahl)	Gruppe 2 (Anzahl)	Gruppe 3 (Anzahl)	Gruppe 4 (Anzahl)
Tomaten	1	1	2	0
Zwiebel	2	1	3	1
Tiefkühlgemüse	1	0	1	0
Paprika	0	1	1	1
Kohl	0	1	1	1
Knoblauch	0	1	1	1
Gurke	0	0	0	1
Äpfel	1	2	3	0
Erdbeeren	1	0	1	0
Haselnüsse	0	2	2	2
Jogurt	1	0	1	0
Milch / Milchprodukte	1	1	2	1
Eis	0	1	1	0
Eier	0	1	1	1
Sahne	0	0	0	1
Fisch	1	1	2	0
schwer Verdauliches / Faserkost	1	1	2	0
viel Säure	2	0	2	0
scharfe Speisen	0	2	2	0
viel Zucker	1	0	1	0
Fruchtsäfte	0	1	1	0
Rotwein	0	0	0	1

Tabelle 7: Häufigkeit von Unverträglichkeiten gegenüber bestimmten Lebensmitteln in den Gruppen eins bis vier

IV. 3. 7. Orofaziale Beschwerden und Morbus-Crohn-Manifestationen

Bei genauer Erhebung der Anamnese gaben alle Morbus-Crohn-Patienten sowohl der Gruppe eins als auch ihre Match-Partner der Gruppe zwei Beschwerden beziehungsweise Morbus-Crohn-Manifestationen im orofazialen Bereich an. In der Kontrollgruppe (Gruppe vier) wurden lediglich von drei Viertel der gesunden Probanden Beschwerden im Mund-Gesichts-Bereich geäußert.

Eine Übersicht zur Anzahl der in der jeweiligen Gruppe genannten Beschwerden beziehungsweise Morbus-Crohn-Manifestationen gibt Tabelle 8.

Angegebene orofaziale Beschwerden	Gruppe 1 (n = 6)	Gruppe 2 (n = 6)	Gruppe 3 (n = 12)	Gruppe 4 (n = 12)
Anzahl (n) insgesamt	20	11	31	15

Tabelle 8: Anzahl der orofazialen Beschwerden / Morbus-Crohn-Manifestationen in den Untersuchungsgruppen

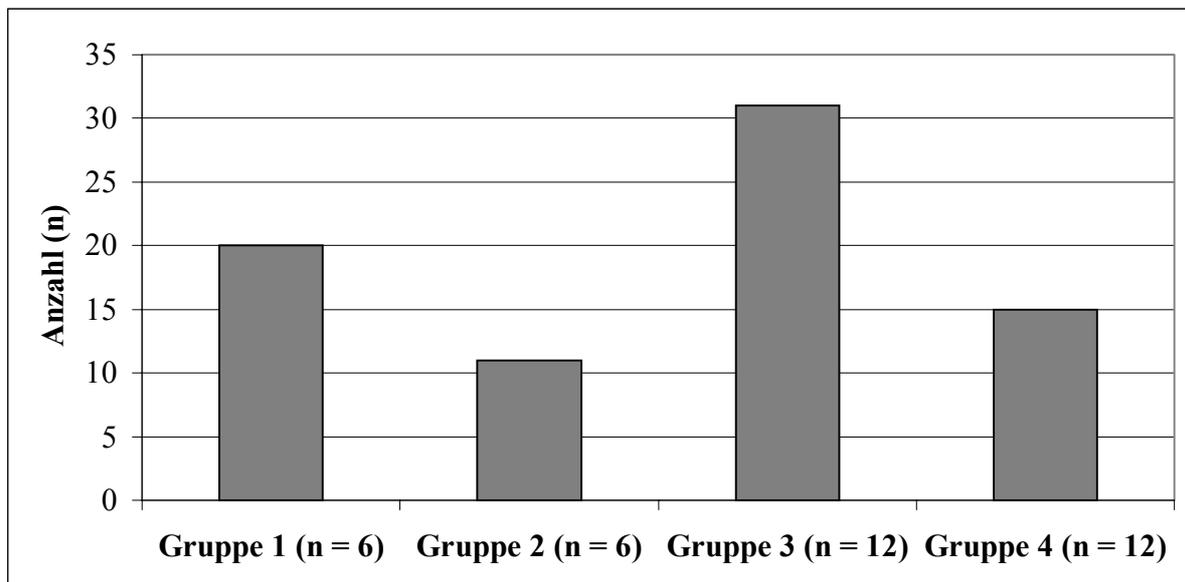


Abbildung 10: Säulendiagramm zur Gesamthäufigkeit der genannten orofazialen Beschwerden beziehungsweise Morbus-Crohn-Manifestationen in den vier Untersuchungsgruppen

Die Morbus-Crohn-Patienten aus Gruppe eins ($p = 0,01$) sowie alle Crohn-Patienten zusammen (Gruppe drei, $p = 0,025$) hatten anamnestisch signifikant mehr Beschwerden im Mund-Gesichts-Bereich als die gesunden Probanden der Kontrollgruppe (Gruppe vier). Zwischen den Gruppen eins und zwei ($p = 0,116$) und den Gruppen zwei und vier ($p = 0,281$) zeigte der Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Differenzen auf.

In Tabelle 9 sind alle orofazialen Beschwerden beziehungsweise Morbus-Crohn-Manifestationen, welche bei den Probanden der vier Untersuchungsgruppen anamnestisch erhoben wurden, aufgelistet.

Beschwerden / MC-Manifestationen	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Mundwinkelrhagaden	4	2	6	1
Vertikale Lippenfissuren	2	0	2	0
Lippenschwellungen	1	0	1	0
Intraorale hyperplastische Veränderungen	2	0	2	0
Aphtöse Ulzerationen	4	0	4	4
Gesichtshautveränderungen	1	0	1	0
Herpes labialis	1	1	2	5
Empfindliche Zähne	1	1	2	0
Kariesanfälligkeit	2	1	3	0
Gingivitis	1	1	2	0
Parodontitis marginalis	1	2	3	1
Mundtrockenheit	0	1	1	3
Zungenbrennen (Lebensmittelallergie)	0	1	1	0
Morsicatio buccarum et labiorum	0	1	1	1

Tabelle 9: Auflistung aller geäußerten orofazialen Beschwerden beziehungsweise Morbus-Crohn-Manifestationen

Die intraoralen hyperplastischen Schleimhautveränderungen der beiden Patienten in Gruppe eins befanden sich jeweils zur Hälfte im Bereich des Planum bukkale beziehungsweise der Rachenwand.

Die Aphten der Patienten aus Gruppe eins waren zu 20 % im Bereich des Planum bukkale und zu jeweils 40 % im Bereich des Palatum beziehungsweise des Vestibulum lokalisiert. In der Kontrollgruppe (Gruppe vier) waren die anamnestisch eruierten Aphten ebenfalls zu 40 % im Mundvorhof lokalisiert, zu 60 % sollen sie sich im Bereich der Schleimhaut der Wangeninnenseite befunden haben.

Die flechtenartigen Gesichtshautveränderungen der Patientin aus der Gruppen eins war im Bereich der Regio mentalis lokalisiert.

Nach Hinterfragen von Faktoren, welche mit dem Auftreten der Aphten in Zusammenhang stehen könnten, gab die Hälfte der Patienten aus Gruppe eins an, es konnte ein Zusammenhang mit der Aufnahme von einigen Lebensmitteln wie Obst oder Tomaten beobachtet werden. Die andere Hälfte der Patienten konnte keinerlei Bezüge erkennen. Auch keiner der Probanden aus der Kontrollgruppe (Gruppe vier) konnte irgendwelche Zusammenhänge mit dem Auftreten der Aphten beschreiben.

Ein Patient (50 %) mit hyperplastischen intraoralen Veränderungen beschrieb einen Zusammenhang des Schleimhautprozesses mit der allgemeinen Krankheitsaktivität des Morbus Crohn, wobei ein Krankheitsschub zum Auftreten beziehungsweise zur Verschlimmerung führte.

Der Patient aus Gruppe eins mit vertikalen Lippenfissuren und Lippenschwellungen, sah einen Zusammenhang mit dem Auftreten und dem Konsum von verschiedenen Nahrungsmitteln. Der andere mit Fissuren der Lippe führte das Auftreten auf eine erhöhte Crohn-Aktivität im Rahmen von Krankheitsschüben zurück.

Der Patient aus Gruppe eins beschrieb das Auftreten beziehungsweise eine Verschlimmerung der flechtenartigen Gesichtshautveränderungen bei Aktivitätszunahme des Morbus Crohn.

Patienten, bei denen die orofazialen Beschwerden beziehungsweise Morbus-Crohn-Manifestationen im Zusammenhang mit einem Crohn-Schub auftraten oder sich verschlimmert, berichteten über eine Besserung dieser im Rahmen der Schubtherapie des Morbus Crohn mit Kortikosteroiden. Die Hautveränderungen reagierten bei der Patientin auch positiv auf eine lokale Kortikosteroidapplikation. Die anderen Patienten behandelten sich symptomatisch mit Mundspüllösungen oder Salbenpräparaten.

IV. 3. 8. Orale Hygiene

Die meisten Probanden (Gruppe eins 66,67 %, Gruppe zwei 83,33 %, Gruppe drei und vier jeweils 75 %) aller Gruppen putzten ihre Zähne zweimal am Tag. In Gruppe eins putzte jeweils ein Patient (16,67 %) seine Zähne einmal beziehungsweise dreimal pro Tag. In der zweiten Gruppe reinigte ein Patient (16,67 %) sein Zähne dreimal am Tag. Unter allen Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) führten demnach zwei Patienten (16,67 %) dreimal täglich und ein Patient (8,33 %) einmal am Tag eine Zahnreinigung durch. In der Kontrollgruppe (Gruppe vier) putzten drei Probanden (25 %) ihre Zähne dreimal täglich. Nach Berechnungen mit dem Mann-Whitney-U-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der täglichen Zahnputzfrequenz zwischen den Gruppen eins und zwei ($p = 0,598$), den Gruppen eins und vier ($p = 0,370$) oder den Gruppen zwei und vier ($p = 0,697$).

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Zahnreinigungsgewohnheiten - also wann die Zähne im Verlauf des Tages geputzt wurden - der Probanden in den einzelnen Untersuchungsgruppen.

Reinigung der Zähne	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Vor dem Frühstück	4	66,67	4	66,67
Nach dem Frühstück	2	33,33	2	33,33
Nach dem Mittagessen	1	16,67	1	16,67
Vor der Nachtruhe	5	83,33	6	100
Nach Zwischenmahlzeiten	0	0	0	0

Reinigung der Zähne	Gruppe 3		Gruppe 4	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Vor dem Frühstück	8	66,67	9	75
Nach dem Frühstück	4	33,33	3	25
Nach dem Mittagessen	2	16,67	2	16,67
Vor der Nachtruhe	11	91,67	12	100
Nach Zwischenmahlzeiten	0	0	1	8,33

Tabelle 10: Zahnreinigungsgewohnheiten in den einzelnen Untersuchungsgruppen

Die beobachteten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sind lediglich marginal und erreichten keine statistische Signifikanz ($p < 0,05$).

In der ersten Gruppe putzten alle Patienten ihre Zähne in konventioneller Art und Weise manuell. In Gruppe zwei putzte die eine Hälfte der Patienten mit einer Handzahnbürste, die andere Hälfte verwendete eine elektrische Zahnbürste. Somit verwendeten drei Viertel der Crohn-Patienten (Gruppe drei) eine Handzahnbürste, ein Viertel putzte mit einer elektrischen Zahnbürste. In der Kontrollgruppe (Gruppe vier) reinigten jeweils die Hälfte der Probanden ihre Zähne manuell beziehungsweise elektrisch.

Die Crohn-Patienten der ersten Untersuchungsgruppe putzten sich signifikant häufiger ($p = 0,050$ 1-seitig, $p = 0,054$ 2-seitig) ihre Zähne manuell mit konventionellen und nicht mit elektrischen Zahnbürsten als die Probanden aus Gruppe vier. Zwischen den anderen Gruppen zeigte die Berechnung mit dem Chi-Quadrat-Test (exakter Test nach Fischer) keine signifikanten (Gruppe eins zu Gruppe zwei $p = 0,182$, Gruppe zwei zu Gruppe vier $p = 1,00$, Gruppe drei zu Gruppe vier $p = 0,400$) Unterschiede.

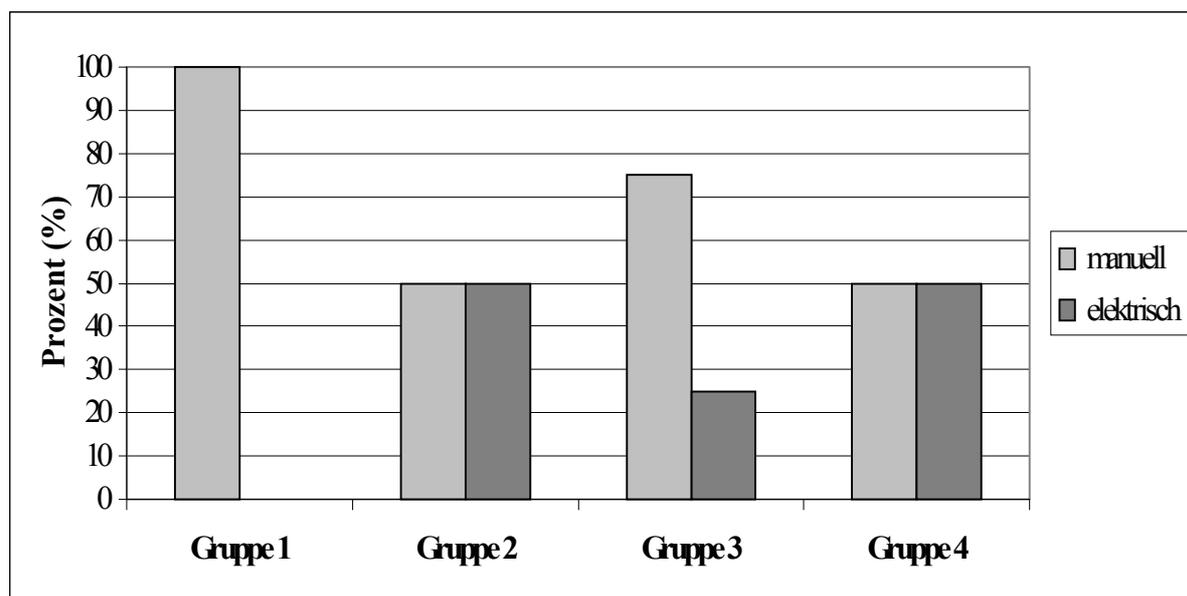


Abbildung 11: Benutzte Zahnbürstenart (manuell versus elektrisch) in den vier Untersuchungsgruppen

Der empirische Median der Verwendungsdauer einer Zahnbürste betrug in Gruppe eins 12 Wochen. Mindestens wurden die Bürsten 6 Wochen, maximal 26 Wochen benutzt. Hieraus resultiert eine Spannweite von 20 Wochen. Das untere Quartil betrug 10 Wochen, das obere 14 Wochen und der Quartilabstand 4 Wochen.

Der empirische Median für die Verwendungsdauer der Zahnbürsten belief sich in der zweiten Gruppe auf 8 Wochen, das Minimum lag bei 4 Wochen, das Maximum bei 10 Wochen. Die Spannweite beträgt demnach 6 Wochen. Für das erste Quartil ergaben sich 6 Wochen, für das dritte Quartil 8 Wochen, für den Quartilabstand 2 Wochen.

In der dritten Gruppe betrug der empirische Median 9 Wochen. Mindestens wurden die Zahnbürsten 4 Wochen, höchstens 26 Wochen verwendet. Für die Spannweite resultierten 22 Wochen. Das untere Quartil lag bei 6,5 Wochen, das obere bei 13 Wochen, der Quartilabstand bei 6,5 Wochen.

Die Kontrollgruppe verwendete ihre Zahnbürsten mindestens 2 Wochen, maximal 14 Wochen lang. Der empirische Median lag bei 8 Wochen, die Spannweite bei 12 Wochen. Das erste Quartil betrug 4,25 Wochen, das dritte 9,75 Wochen, der Quartilabstand demnach 5,5 Wochen.

Die Patienten aus Gruppe eins verwendeten ihre Zahnbürsten sowohl signifikant länger als die Patienten aus Gruppe zwei ($p = 0,042$) als auch signifikant länger als die gesunden Probanden aus Gruppe vier ($p = 0,029$). Die Unterschiede zwischen den Gruppen zwei und vier ($p = 0,855$) und den Gruppen drei und vier ($p = 0,206$) waren dem angewendeten Mann-Whitney-U-Test zufolge nicht signifikant.

Eine detaillierte Auflistung, wie lang die einzelnen Probanden ihre Zahnbürsten verwendeten, liefert die Tabelle 11 und Abbildung 12.

n	Gruppe 1 (Wochen)	Gruppe 2 (Wochen)	Gruppe 3 (Wochen)	Gruppe 4 (Wochen)
1	6	4	4	2
2	10	6	6	2
3	10	8	6	4
4	14	8	8	5
5	14	8	8	8
6	26	10	8	8
7			10	8
8			10	8
9			10	9
10			14	10
11			14	10
12			26	14

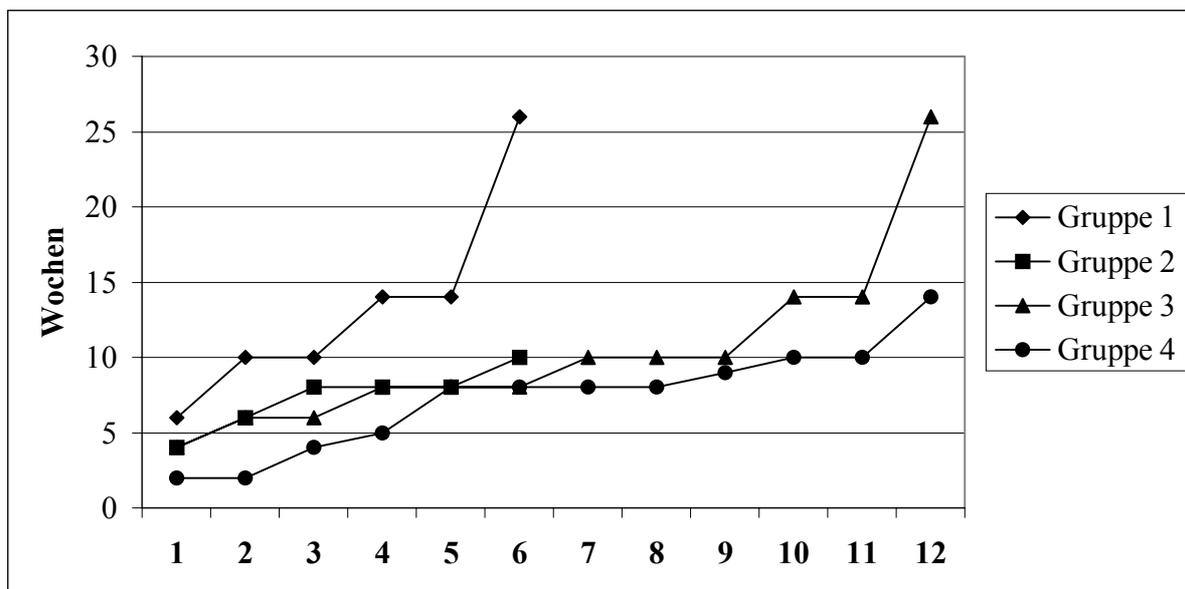


Tabelle 11 und Abbildung 12: Verwendungsdauer der Zahnbürsten aller Probanden in den vier Untersuchungsgruppen

Die Zahnpastaprodukte, welche von den Patienten in den Gruppen eins und zwei verwendet wurden, waren breit gestreut. Unter allen Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) waren Odol med 3[®] und Theramed[®] (jeweils 25 %) am beliebtesten. In der Kontrollgruppe fiel auf, dass die meisten Probanden (75 %) ihre Zähne mit der Zahnpasta Elmex[®] putzten.

In Tabelle 12 sind die einzelnen Zahnpastapräparate, welche von den Probanden der Untersuchungsgruppen eins bis vier benutzt wurden, in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet.

Präparat	Gruppe 1 (Anzahl)	Gruppe 2 (Anzahl)	Gruppe 3 (Anzahl)	Gruppe 4 (Anzahl)
Aronal [®]	0	0	0	2
Blend-a-med classic [®]	0	0	0	1
Blendax Anti-Belag [®]	0	1	1	0
Colgate total [®]	1	0	1	0
Elmex [®]	0	2	2	9
Lavera Basis [®]	1	0	1	0
Meridol [®]	0	1	1	0
Odol med3 [®]	2	1	3	1
Oral B Zendium [®]	0	0	0	1
Sensodyne C [®]	1	1	2	0
Signal [®]	0	1	1	0
Theramed [®]	2	1	3	0

Tabelle 12: Auflistung der von den Probanden verwendeten Zahnpastapräparate in alphabetischer Reihenfolge

Der empirische Median für die Kosten von 100ml Zahnpasta in Gruppe eins lag bei 2,04 Euro. Das Minimum betrug 1,35 Euro, das Maximum 3,00 Euro und die Spannweite 1,65 Euro. Das erste Quartil lag bei 1,55 Euro, das dritte Quartil bei 2,39 Euro und der Quartilabstand bei 0,84 Euro.

Die zweite Gruppe hat mindestens 1,15 Euro und höchstens 3,27 Euro für 100ml Zahnpasta ausgegeben. Der empirische Median betrug 2,19 Euro, die Spannweite 2,12 Euro. Das untere Quartil lag bei 1,35 Euro, das obere Quartil bei 3,00 Euro und der Quartilabstand bei 1,65 Euro.

Alle Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) gaben somit bei einer Spannweite von 2,12 Euro mindestens 1,15 Euro und höchstens 3,27 Euro für 100ml Zahnpasta aus. Für den empirischen Median ergaben sich 2,04 Euro. Das erste Quartil betrug 1,36 Euro, das dritte Quartil 3,00 Euro, der Quartilabstand somit 1,64 Euro.

Der empirische Median lag in der Kontrollgruppe (Gruppe vier) bei 3,00 Euro. Die gesunden Probanden gaben für 100ml Zahnpasta bei einer Spannweite von 1,74 Euro mindestens 1,53 Euro und höchstens 3,27 Euro aus. Das untere Quartil betrug 2,70 Euro, das obere Quartil 3,27 Euro, der Quartilabstand demnach 0,57 Euro.

Eine genaue Aufstellung der Ausgaben, welche die Probanden der vier Untersuchungsgruppen für 100ml Zahnpasta jeweils ausgaben, ist in Tabelle 13 enthalten.

n	Gruppe 1 (Preis)	Gruppe 2 (Preis)	Gruppe 3 (Preis)	Gruppe 4 (Preis)
1	1,35	1,15	1,15	1,53
2	1,55	1,35	1,35	1,75
3	1,75	1,38	1,35	2,6
4	2,33	3	1,38	3
5	2,39	3	1,55	3
6	3	3,27	1,75	3
7			2,33	3
8			2,39	3
9			3	3,27
10			3	3,27
11			3	3,27
12			3,27	3,27

Tabelle 13: Preise in Euro, welche die Probanden für 100ml Zahnpasta ausgaben

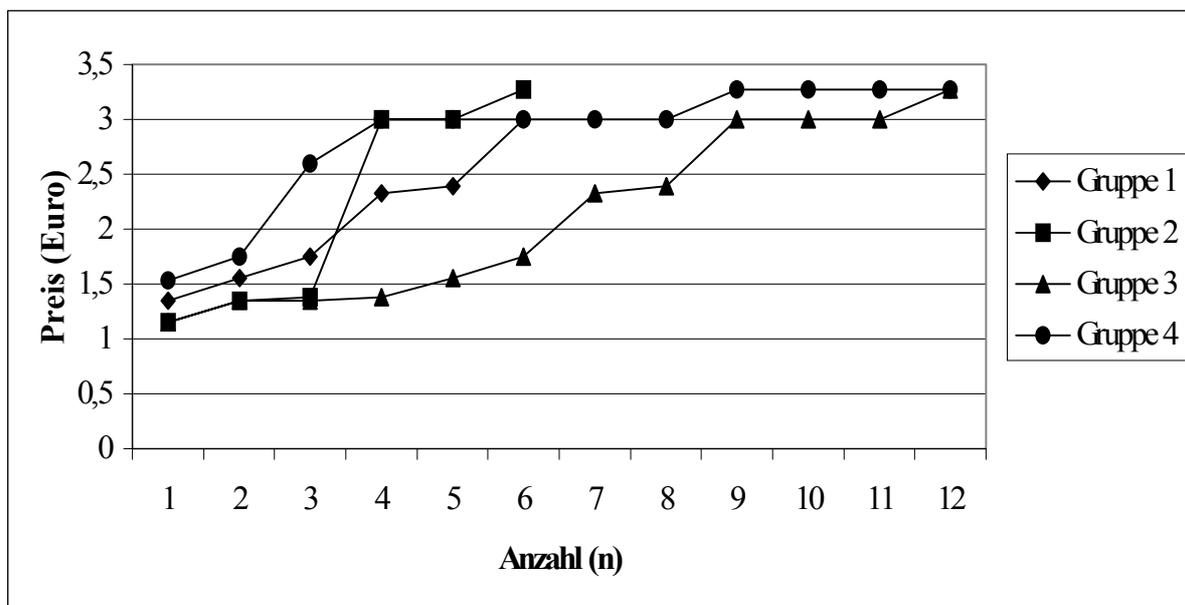


Abbildung 13: Grafische Darstellung zur Verteilung der Ausgaben für 100ml Zahnpasta in den vier Untersuchungsgruppen

Sowohl die Patienten aus Gruppe eins ($p = 0,021$) als auch alle Morbus-Crohn-Patienten zusammen (Gruppe drei, $p = 0,021$) gaben für ihre Zahnpasta signifikant weniger Euro aus, als die Probanden der Gruppe vier. Für die Gruppen eins und zwei ($p = 0,936$) beziehungsweise zwei und vier ($p = 0,143$) ergab der Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Differenzen.

66,67 % der Patienten aus Gruppe eins benutzten fluoridhaltige Zahnpastapräparate. In Gruppe zwei verwendeten 83,33 % der Patienten eine fluoridhaltige Zahnpasta. Somit war bei drei Viertel der Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) die angewendete Zahnpasta fluoridhaltig. Demgegenüber waren die Zahnpastaprodukte aller Probanden der Kontrollgruppe (Gruppe vier) fluoridhaltig.

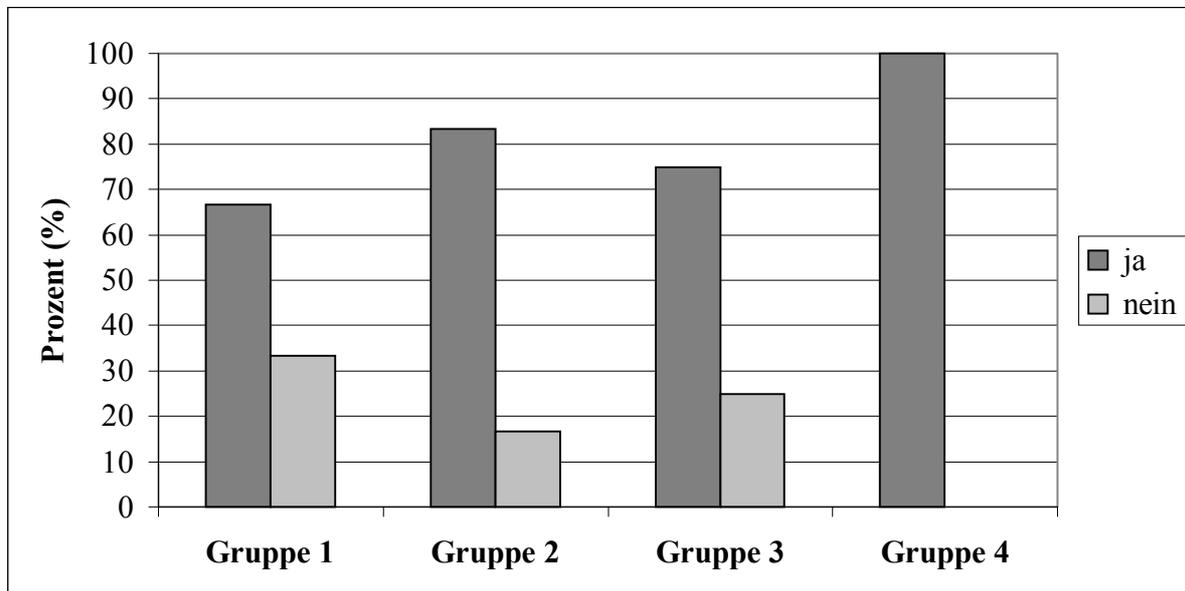


Abbildung 14: Säulendiagramm zur Darstellung der Verteilung fluoridhaltiger (ja) und fluoridfreier (nein) Zahnpasta unter den Probanden der Untersuchungsgruppen eins bis vier

Die Unterschiede zwischen verwendeter fluoridhaltiger und fluoridfreier Zahnpasta waren nach Ergebnissen des Chi-Quadrat-Testes (exakter Test nach Fischer) in den einzelnen Gruppen nicht signifikant (Gruppe eins zu Gruppe zwei $p = 1,00$, Gruppe zwei zu Gruppe vier $p = 0,333$ und Gruppe drei zu Gruppe vier $0,217$), wobei zumindest zwischen den Patienten der Gruppe eins und den Probanden der Gruppe vier eine deutliche Tendenz ($p = 0,098$) dahingehend zu erkennen war, dass die Crohn-Patienten verstärkt fluoridfreie Zahnpasta benutzten.

Auffällig ist, dass die Mehrheit der Morbus-Crohn-Patienten (58,33 %) Natriumfluoridhaltige Zahnpasta, die meisten gesunden Probanden (75 %) jedoch Aminfluoridhaltige Zahnpasta verwenden.

Gemäss Berechnungen mit dem Chi-Quadrat-Test (exakter Test nach Fischer) gebrauchen sowohl die Patienten aus Gruppe eins ($p = 0,019$) als auch alle Morbus-Crohn-Patienten zusammen (Gruppe drei, $p = 0,030$) weniger häufig Zahnpasta mit Aminfluoriden, sondern vermehrt Zahnpasta mit anderen Fluoriden, als die Probanden der Gruppe vier. Die Unterschiede zwischen den Gruppen eins und zwei ($p = 0,444$) sowie den Gruppen zwei und vier ($p = 0,280$) waren statistisch nicht signifikant.

Eine komplette Übersicht über die in der Zahnpasta der Probanden enthaltenen Fluorid-Typen enthält Abbildung 15.

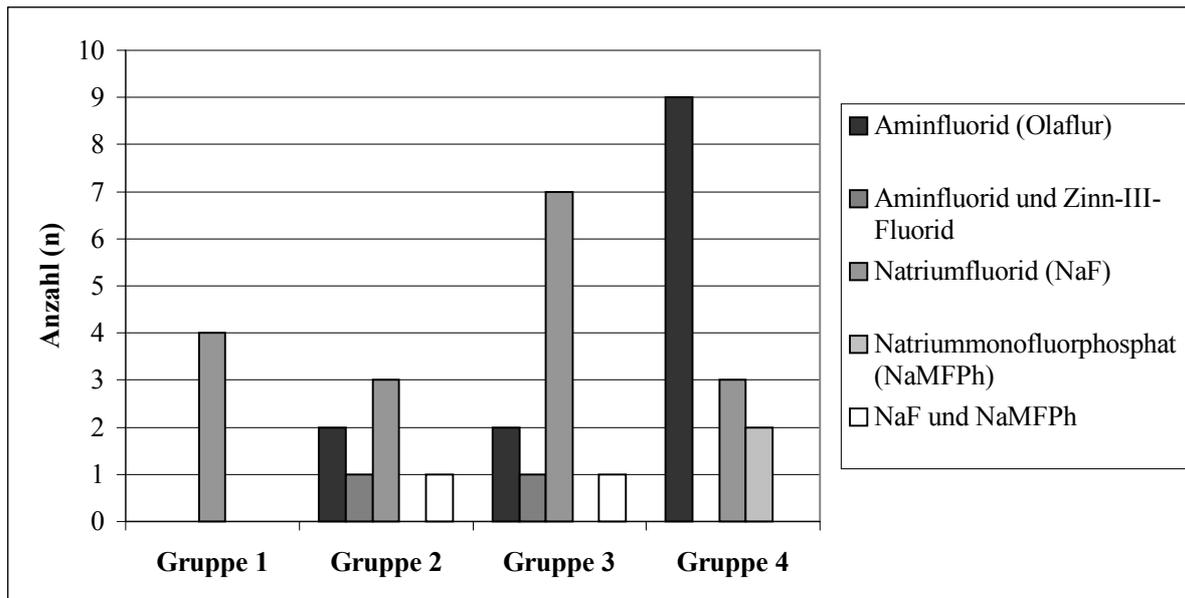


Abbildung 15: Verteilung verschiedener Fluoridtypen in der Zahnpasta der Probanden aus den Untersuchungsgruppen

Der empirische Median des Fluoridgehaltes der fluoridhaltigen Zahnpastaprodukte betrug in Gruppe eins 1425 parts per million (ppm). Bei einer Spannweite von 100 ppm lag das Minimum bei 1350 ppm und das Maximum bei 1450 ppm. In den Gruppen zwei und drei war in der Zahnpasta mindestens 1250 ppm und maximal 1450 ppm Fluorid enthalten. Die Spannweite betrug 150 ppm, der empirische Median 1400 ppm. In der Kontrollgruppe (Gruppe vier) lag der empirische Median bei 1300 ppm Fluorid. Bei einer Spannweite 350 ppm war in der Zahnpasta mindestens 1100 ppm Fluorid und höchstens 1450 ppm Fluorid enthalten.

Den Ergebnissen des Mann-Whitney-U-Testes zufolge war in der Zahnpasta der Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant ($p = 0,028$) mehr Fluorid (ppm) enthalten. Der Unterschied zwischen den Gruppen der Morbus-Crohn-Patienten war nicht signifikant ($p = 0,794$), auch der Vergleich der Gruppen eins ($p = 0,072$) beziehungsweise zwei ($p = 0,092$) mit der Gruppe vier, verfehlte das Signifikanzniveau ($p < 0,05$).

In Gruppe eins nahmen sich die Patienten mindestens 1 Minute und höchstens 3,5 Minuten für das Zähneputzen Zeit. Der empirische Median lag bei 2 Minuten, die Spannweite bei 2,5 Minuten. Das erste Quartil betrug 2 Minuten, das dritte Quartil 2,5 Minuten und der Quartilabstand 0,5 Minuten.

Der empirische Median für die Zahnputzzeit lag in Gruppe zwei bei 2,5 Minuten, das Minimum bei 2 Minuten, das Maximum bei 3 Minuten und die Spannweite bei 1 Minute. Das untere Quartil betrug 2 Minuten, das obere Quartil 3 Minuten und der Quartilabstand 1 Minute.

Für alle Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) betrug bei einer Spannweite von 2,5 Minuten das Minimum für die Zeit des Zähneputzens 1 Minute, das Maximum 3,5 Minuten und der empirische Median 2,25 Minuten. Das erste Quartil lag bei 2 Minuten, das dritte Quartil bei 2,88 Minuten und der Quartilabstand bei 0,88 Minuten.

Auch in der Kontrollgruppe (Gruppe vier) betrug der empirische Median 2,25 Minuten. Die gesunden Probanden putzten ihre Zähne mindestens 1 Minute und höchstens 3,5 Minuten,

was eine Spannweite von 2,5 Minuten ergibt. Das untere Quartil lag bei 2 Minuten, das obere bei 3 Minuten, der Quartilabstand bei 1 Minute.

Die Zeit, welche die Probanden der vier Untersuchungsgruppen für die Zahnpflege aufwendeten, war zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant verschieden (Mann-Whitney-U-Test, Gruppe eins zu Gruppe zwei $p = 0,315$, Gruppe eins zu Gruppe vier $p = 0,489$ und Gruppe zwei zu Gruppe vier $p = 0,844$).

In Tabelle 14 werden die Angaben der Probanden zu den Putztechniken, mit welchen sie ihre Zähne reinigen, aufgelistet.

Putztechnik	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
ungeeignet ("schrubbend")	3	50	2	33,33
einfach: auswischend (Stillman)	1	16,67	0	0
kreisend (Fones)	2	33,33	1	16,67
elaboriert (modifizierte Bass-Technik)	0	0	0	0
elektrische Bürste (führend)	0	0	3	50

Putztechnik	Gruppe 3		Gruppe 4	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
ungeeignet ("schrubbend")	5	41,67	2	16,67
einfach: auswischend (Stillman)	1	8,33	1	8,33
kreisend (Fones)	3	25	1	8,33
gut: elaboriert (modif.Bass-Technik)	0	0	2	16,67
elektrische Bürste (führend)	3	25	6	50

Tabelle 14: Aufstellung der Zahnputztechniken, mit denen die Probanden der Gruppen eins bis vier ihre Zähne reinigen

Zusammenfassend praktizieren somit jeweils 50 % der Patienten aus Gruppe eins eine ungeeignete beziehungsweise lediglich eine einfache Zahnputztechnik. In der zweiten Gruppe putzen sich 16,67 % der Patienten ihre Zähne mit einer einfachen Technik. Ein Drittel putzt mit ungeeigneter, die Hälfte der Patienten mit einer guten Technik. Nur ein Viertel aller Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) hat eine gute Zahnputztechnik, ein Drittel praktiziert eine einfache Putztechnik, jedoch 41,67 % „schrubben“ ihre Zähne und verfügen somit nur über eine ungeeignete Technik der Zahnreinigung. In der Kontrollgruppe haben jeweils nur 16,67 % der Probanden eine ungeeignete oder einfache Zahnputztechnik, immerhin zwei Drittel putzen ihre Zähne mit einer guten Methode.

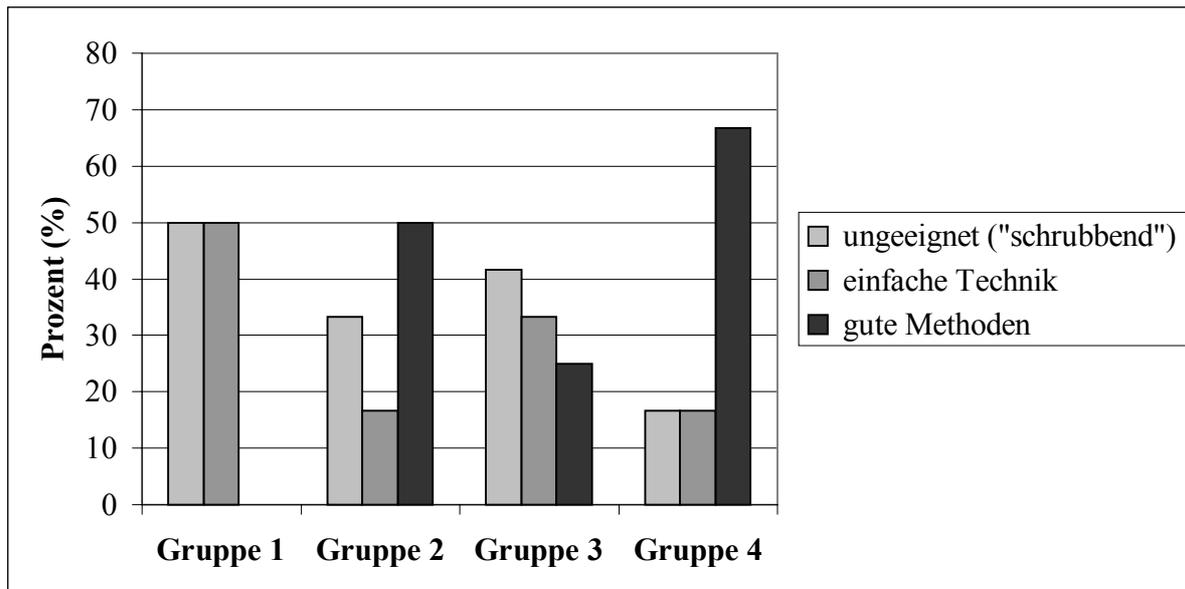


Abbildung 16: Grafischer Vergleich der praktizierten Zahnputztechniken in den einzelnen Untersuchungsgruppen

Berechnungen des Chi-Quadrat-Testes (nach Pearson) zufolge, sind die Unterschiede bezüglich der von den einzelnen Probanden angewendeten Zahnputztechniken zwischen den Gruppen eins und vier signifikant ($p = 0,027$). Zwischen allen anderen Gruppen (Gruppe eins zu Gruppe zwei $p = 0,122$, Gruppe zwei zu Gruppe vier $p = 0,711$ und Gruppe drei zu Gruppe vier $p = 0,121$) erreichen die aufgezeigten Differenzen nicht das Signifikanzniveau ($p < 0,05$).

In Gruppe eins benutzten nur ein Drittel der Patienten zusätzliche Zahnpflegemittel, in Gruppe zwei immerhin zwei Drittel der Patienten. Insgesamt verwendeten also die Hälfte aller Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe vier) zusätzlich zu Zahnbürste und Zahnpasta noch weitere Pflegeartikel. In der Kontrollgruppe verwendeten nur 8,33 % der Probanden keine zusätzlichen Produkte, 91,67% benutzten weitere Zahnpflegemittel.

Entsprechend den Berechnungen mit dem Chi-Quadrat-Test (exakter Test nach Fischer) benutzten die Patienten der Untersuchungsgruppe eins signifikant weniger ($p = 0,022$) zusätzliche Hilfsmittel neben der Zahnbürste zur Durchführung der Mundhygiene als die Probanden aus Gruppe vier. Die Unterschiede zwischen den Gruppen eins und zwei ($p = 0,567$) sowie den Gruppen zwei und vier ($p = 0,245$) waren nicht signifikant, die Differenzen zwischen Gruppe drei und Gruppe vier ($p = 0,069$) verfehlten knapp das erforderliche Signifikanzniveau ($p < 0,05$).

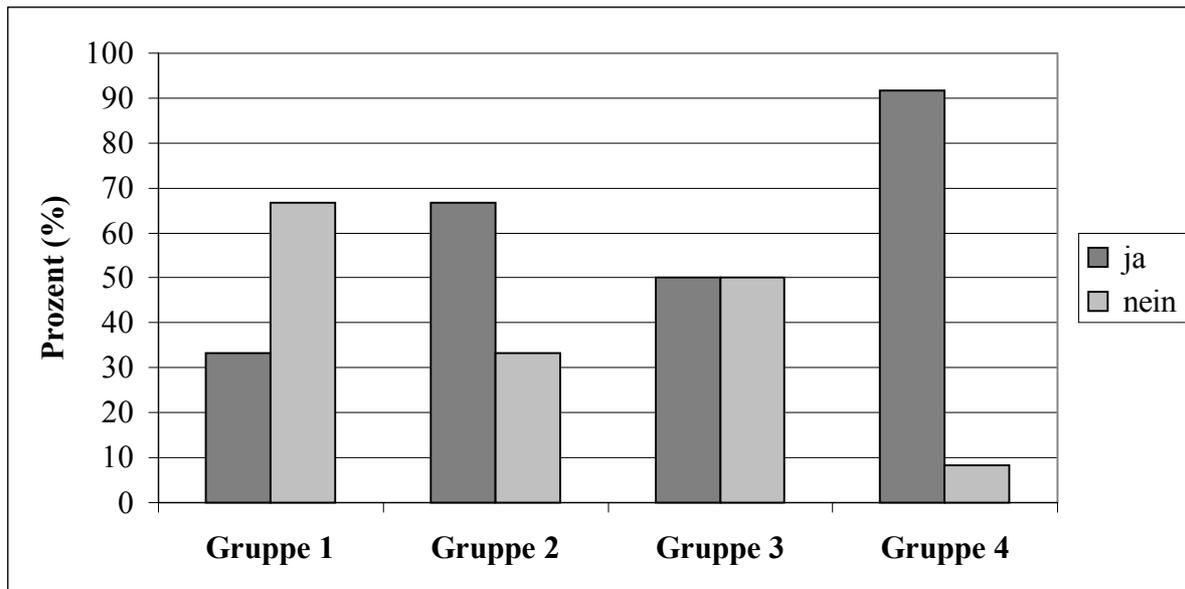


Abbildung 17: Darstellung der prozentualen Verteilung der Probanden mit (ja) und ohne (nein) Gebrauch von zusätzlichen Zahnpflegemitteln in den einzelnen Untersuchungsgruppen

Tabelle 15 listet die zusätzlichen Zahnpflegeprodukte auf, welche von den Probanden in den vier Untersuchungsgruppen im Einzelnen neben Zahnbürste und Zahnpasta verwendet wurden.

Zusätzliche Zahnpflegemittel	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Mundspüllösungen	0	0	0	0
Fluoridgel	0	0	1	16,67
Zahnseide	2	33,33	3	50
Superfloss	0	0	0	0
Interdentalbürstchen	0	0	2	33,33

Zusätzliche Zahnpflegemittel	Gruppe 3		Gruppe 4	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Mundspüllösungen	0	0	5	41,67
Fluoridgel	1	8,33	2	16,67
Zahnseide	5	41,67	9	75
Superfloss	0	0	1	8,33
Interdentalbürstchen	2	16,67	0	0

Tabelle 15: Zusätzlich verwendete Zahnpflegemittel in den vier Untersuchungsgruppen

Besonders auffällig sind die Unterschiede bezüglich der Anwendung von Mundspüllösungen (Gruppe 1, 2 und 3 jeweils 0 %, Gruppe 4 41,67 %) und der Interdentalhygiene mit Zahnseide (Gruppe 1 33,33%, Gruppe 2 50%, Gruppe 3 41,67% und Gruppe 4 75%).

Für die einzelnen Pflegeprodukte wie Zahnseide oder Mundspüllösungen konnten mit dem Chi-Quadrat-Test (exakter Test nach Fischer) jedoch keine das Signifikanzniveau ($p < 0,05$) erreichenden Differenzen bestätigt werden.

66,67 % der Patienten aus Gruppe eins suchten regelmässig ihren Zahnarzt auf. In Gruppe zwei wurden von 83,33 % der Patienten regelmässige Zahnarztbesuche durchgeführt. Somit besuchten drei Viertel der Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) ihren Zahnarzt regelmässig. In der Kontrollgruppe gingen nur 8,33 % der Probanden nicht regelmässig zum Zahnarzt, 91,67 % führten regelmässige Zahnarztbesuche durch.

Den Ergebnissen des Chi-Quadrat-Testes (exakter Test nach Fischer) zufolge sind die Unterschiede bezüglich der Regelmässigkeit der Zahnarztbesuche zwischen den Gruppen eins und zwei ($p = 1,00$), den Gruppen eins und vier ($p = 0,245$), den Gruppen zwei und vier ($p = 1,00$) sowie den Gruppen drei und vier ($p = 0,590$) als nicht signifikant zu werten.

Die Patienten der Gruppe eins besuchten höchstens alle 6 Monate, mindestens alle 24 Monate ihren Zahnarzt. Die Spannweite betrug 18 Monate, der empirische Median 12 Monate. Das untere Quartil lag bei 9 Monaten, das obere Quartil bei 18 Monaten, der Quartilabstand bei 9 Monaten.

Der empirische Median für das Intervall zwischen zwei Zahnarztbesuchen lag in Gruppe zwei bei 12 Monaten. Bei einer Spannweite von 12 Monaten betrug das Minimum 12 Monate und das Maximum 24 Monate. Für das erste und dritte Quartil ergaben sich jeweils 12 Monate.

Alle Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) suchten demnach höchstens halbjährlich, mindestens alle zwei Jahre ihren Zahnarzt auf. Die Spannweite betrug 18 Monate, der empirische Median 12 Monate. Das untere Quartil lag bei 12 Monaten, das obere Quartil lag bei 16,5 Monaten, der Quartilabstand entsprechend bei 4,5 Monaten.

In der Kontrollgruppe (Gruppe vier) gingen die Probanden bei einer Spannweite von 30 Monaten höchstens alle 6 Monate, mindestens alle 36 Monate zum Zahnarzt. Der empirische Median lag bei 9 Monaten. Das erste Quartil betrug 6 Monate, das dritte Quartil 12 Monate und der Quartilabstand 6 Monate.

Nach Überprüfung mit dem Mann-Whitney-U-Test sind die Intervalle zwischen 2 Zahnarztbesuchen in den Gruppen eins und zwei ($p = 0,655$) sowie den Gruppen eins und vier ($p = 0,232$) nicht signifikant verschieden. Die Tendenzen zu längeren Intervallen in den Gruppen zwei ($p = 0,066$) und drei ($p = 0,065$) im Vergleich zu Kontrollgruppe vier verfehlen jedoch ebenfalls das Signifikanzniveau ($p < 0,05$).

IV. 4. Allgemeine Befunde zum Morbus Crohn

IV. 4. 1. Lokalisation des Morbus Crohn

In Tabelle 16 findet sich eine Übersicht zum intestinalen Befallsmuster aller untersuchten Morbus-Crohn-Patienten.

Lokalisation des Morbus Crohn	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Dünndarm	0	0	2	33,33	2	16,67
Jejunum und/oder Ileum	0	0	1	16,67	1	8,33
Terminales Ileum	0	0	1	16,67	1	8,33
Dünn- und Dickdarm	5	83,33	3	50	8	66,67
Ileum und rechtes Kolon	0	0	0	0	0	0
Ileum und linkes Kolon	2	33,33	2	33,33	4	33,33
Ileum und Gesamtkolon	3	50	1	16,67	4	33,33
Dünndarm und Kolon	0	0	0	0	0	0
Dickdarm	1	16,67	1	16,67	2	16,67
Rechtes Kolon	0	0	0	0	0	0
Linkes Kolon	0	0	1	16,67	1	8,33
Gesamtkolon	1	16,67	0	0	1	8,33

Tabelle 16: Intestinales Befallsmuster der 12 untersuchten Morbus-Crohn-Patienten

Auffällig ist, dass die Patienten mit orofazialen Beschwerden (Gruppe eins) einen ausgedehnteren Darmbefall als die Patienten ohne orofaziale Beschwerden (Gruppe zwei) aufzuweisen scheinen. So zeigten 83,33 % der Patienten aus Gruppe eins einen Befall von Dünn- und Dickdarm, wobei bei 50 % der Patienten der gesamte Dickdarm befallen ist. Auch der Patient mit ausschliesslichem Kolonbefall zeigte eine ausgedehntere Beteiligung. Demgegenüber wies ein Drittel der Patienten aus Gruppe zwei einen reinen, begrenzten Dünndarmbefall auf.

Tabelle 17 stellt den Morbus-Crohn-Befall des restlichen Verdauungstraktes bei den einzelnen Patienten der Untersuchungsgruppen dar.

Lokalisation des Morbus Crohn	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Mundhöhle	5	83,33	0	0	5	41,67
Pharynx	1	16,67	0	0	1	8,33
Oesophagus	2	33,33	1	16,67	3	25
Magen, Duodenum	2	33,33	1	16,67	3	25
Analregion	4	66,67	3	50	7	58,33

Tabelle 17: Crohn-Befall verschiedener Abschnitte des Verdauungstraktes bei den Morbus-Crohn-Patienten

Auch andere Bereiche des Verdauungstraktes wie der Oesophagus, der Magen, das Duodenum oder die Analregion scheinen bei den Patienten aus Gruppe eins häufiger einen Crohn-Befall aufzuweisen.

Eine Übersicht zu den extraintestinalen Morbus-Crohn-Manifestationen ist in Tabelle 18 zusammengestellt:

Lokalisation des Morbus Crohn	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Haut	3	50	1	16,67	4	33,33
Augen	2	33,33	0	0	2	16,67
Arthritiden	5	83,33	3	50	8	66,67

Tabelle 18: extraintestinale Manifestationen bei den 12 untersuchten Morbus-Crohn-Patienten

Bei den Morbus-Crohn-Patienten der Gruppe eins scheinen Lokalisationen wie die Haut (50 % versus 16,67 %), der Augen (33,33 % versus 0 %) oder Gelenke (83,33 % versus 50 %) durchweg häufiger durch die Grundkrankheit in Mitleidenschaft gezogen zu werden.

Insgesamt erreichten die Unterschiede zwischen den Gruppen eins und zwei, bis auf die signifikant häufigere oropharyngeale Beteiligung ($p = 0,002$) bei den Patienten aus Gruppe eins, bei den zugrunde liegenden Fallzahlen für die Differenzen bezüglich einzelner Befallsmuster für keine Lokalisation das Signifikanzniveau ($p < 0,05$).

IV. 5. Spezielle Untersuchungsbefunde

IV. 5. 1. Körperliche Untersuchung

IV. 5. 1. 1. Extraorale Untersuchung

Bei der extraoralen Untersuchung fielen bei einer Patientin der Gruppe eins zwei etwa 4 mal 5 Millimeter grosse, erhabene, rötliche, flechtenartige Hautveränderungen beidseitig in der Regio mentalis auf. Eine andere Patientin wies eine Facies lunata als Begleiterscheinung der Kortikosteroid-Dauermedikation auf. Eine Patientin aus Gruppe eins zeigte im Bereich des Lippenrotes der Unterlippe linksseitig eine etwa 5 mal 7 Millimeter grosse Schwellung mit Rötung und Fissurierung. An der Oberlippe bestand rechtsseitig ein etwa 2 mal 3 mm grosser, geröteter und erhabener Befund. Bei einer anderen Patientin war eine in Abheilung befindliche, mit Schorf belegte, beidseitig lokalisierte anguläre Cheilitis zu beobachten. Eine dritte Patientin zeigte im Bereich des Lippenrotes eine kleine Narbe als Residualzustand eines Herpes labialis. Im Bereich des Lippenrotes befand sich bei einem Patienten median eine Narbe als Residualzustand einer Fissur der Unterlippe.

In der Untersuchungsgruppe zwei fielen bei einer Patientin zahlreiche Narben im Bereich der Gesichtshaut und des Lippenrotes als Folge von Hundebissen auf. Bei drei Patientinnen war ein beidseitiges, reziprokes Kiefergelenksknacken festzustellen. Eine andere Patientin bot beidseitige, in Abheilung begriffene Mundwinkelrhagaden.

Eine Patientin der Kontrollgruppe (Gruppe vier) hatte beidseits gerötete Wangen mit feiner Kapillarzeichnung. Bei drei Probanden konnte der Befund eines beidseitigen, reziproken Knackens der Kiefergelenke erhoben werden. Im Bereich des Lippenrotes fielen keinerlei Veränderungen bei den Probanden der Kontrollgruppe auf.

IV. 5. 1. 2. Intraorale Untersuchung

Jeweils alle 6 Patienten der Gruppen eins und zwei - also jeder der 12 Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) - zeigten bei der intraoralen Untersuchung einen auffälligen Schleimhautbefund. In der Kontrollgruppe wiesen nur 5 Probanden (41,67 %) Schleimhautveränderungen auf. Die Mehrheit (58,33 %) hatte einen unauffälligen Schleimhautbefund.

Anhand der Berechnung mit dem Chi-Quadrat-Test (exakter Test nach Fischer) sind die Unterschiede zwischen den Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe eins bis drei) und den gesunden Probanden (Gruppe vier) als signifikant (jeweils $p = 0,038$) zu bewerten.

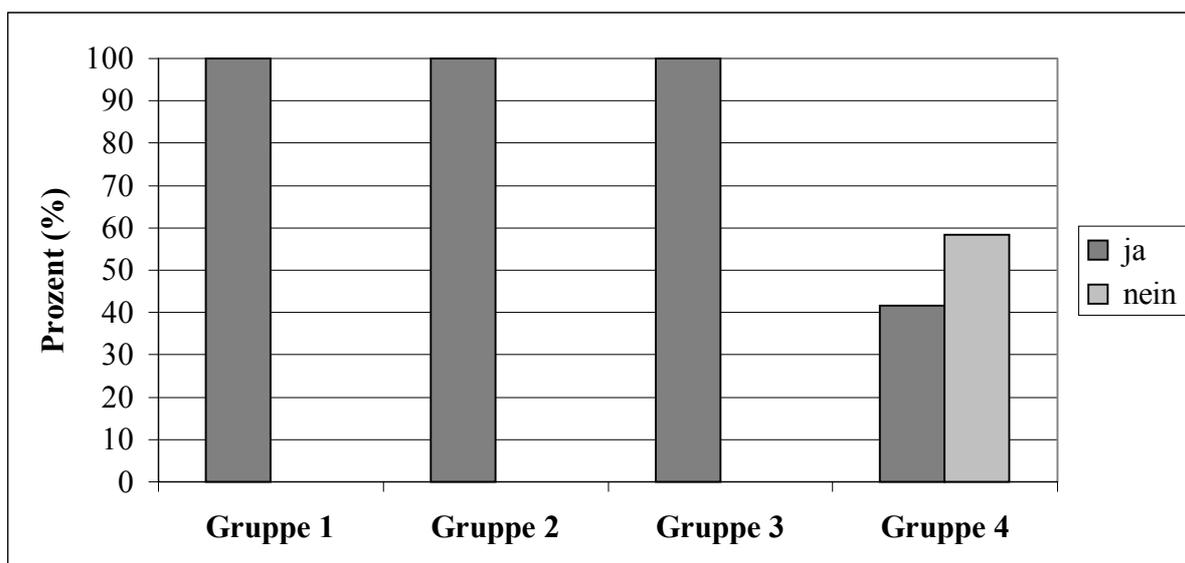


Abbildung 18: Verteilung der Probanden mit (ja) und ohne (nein) auffälligen intraoralen Schleimhautbefunden

In Tabelle 19 sind alle bei den Probanden der Untersuchungsgruppen eins bis vier erhobenen auffälligen intraoralen Schleimhautbefunde im Einzelnen aufgelistet.

Schleimhautveränderungen	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Hyperplastische Veränderungen	4	0	4	0
Aphtöse Ulzerationen	3	0	3	0
Fibrom / Schleimhautzipfel (tags)	2	3	5	0
Periphere symmetrische Kieferfibrome	0	1	1	0
Prothesenreizhyperplasie	2	1	3	0
Extraktionswunde	1	0	1	0
Narbe (n.WSR, Zysten-Op...)	4	1	5	0
Heterotope Talgdrüsen	2	1	3	1
Morsicatio buccarum et labiorum	0	1	1	1
Amalgamtätowierung	1	0	1	1
Prothesendruckstelle	1	0	1	2
Traumatische Schleimhautverletzung	1	1	2	1
Traumatischer Einbiss	1	0	1	1
Torus mandibulae	1	0	1	1
Ankyloglosson	0	1	1	0

Tabelle 19: Bei den Probanden der vier Untersuchungsgruppen erhobene auffällige Schleimhautveränderungen

Die überwiegende Mehrheit (75 %) der hyperplastischen Mundschleimhautveränderungen waren im Bereich des Planum bukkale lokalisiert. Einer der hyperplastischen Befunde befand sich an der vestibulären Unterlippenschleimhaut.

Jeweils einer der drei aphtösen Schleimhautbefunde war im Bereich des Planum bukkale, des Vestibulums (Regio 41) beziehungsweise palatinal am Hartgaumen lokalisiert.

Die Speicheldrüsen sowie deren Ausführungsgänge waren bei allen 24 untersuchten Probanden klinisch unauffällig. Bei fast allen Probanden (91,67 %) war der Speichel augenscheinlich ohne Besonderheiten. Nur bei einem Patienten (8,33 %) aus Gruppe eins fiel ein blutig tingierter Speichel auf (Chi-Quadrat-Test, kein Signifikanzniveau $p < 0,05$).

Der empirische Median für die Anzahl aller – inklusive der Weisheitszähne – noch vorhandener Zähne betrug 24,5 Zähne in Gruppe eins. Bei einer Spannweite von 19 Zähnen hatten die Patienten mindestens noch 8 Zähne, höchstens noch 27 eigene Zähne. Das erste Quartil lag bei 17 Zähnen, das dritte Quartil bei 25 Zähnen und der Quartilabstand bei 8 Zähnen.

In Gruppe zwei betrug der empirische Median aller noch vorhandenen Zähne 28, das Minimum 15, das Maximum 31 und die Spannweite 16 Zähne. Das untere Quartil lag bei 28 Zähnen, das obere Quartil bei 29 Zähnen, der Quartilabstand lag bei 1 Zahn.

Somit hatten alle Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) bei einer Spannweite von 23 Zähnen noch mindestens 8 Zähne und höchstens 31 Zähne. Das erste Quartil lag bei 18,75 Zähnen das dritte Quartil bei 28 Zähnen und der Quartilabstand erstreckte sich über 9,25 Zähne.

In der Kontrollgruppe (Gruppe vier) betrug der empirische Median 27 Zähne, das Minimum 0 Zähne und das Maximum 30 Zähne, womit sich eine Spannweite von 30 Zähnen ergab. Das untere Quartil lag bei 23,25, das obere bei 28 und der Quartilabstand bei 4,75 Zähnen.

Die Morbus-Crohn-Patienten aus Gruppe eins hatten eine signifikant ($p = 0,036$) geringere Anzahl aller noch vorhandenen Zähne als die Patienten aus Gruppe zwei. Die Unterschiede zwischen den Gruppen eins und vier ($p = 0,186$), den Gruppen zwei und vier ($p = 0,154$) und den Gruppen drei und vier ($p = 0,954$) waren entsprechend den durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests nicht als signifikant anzusehen.

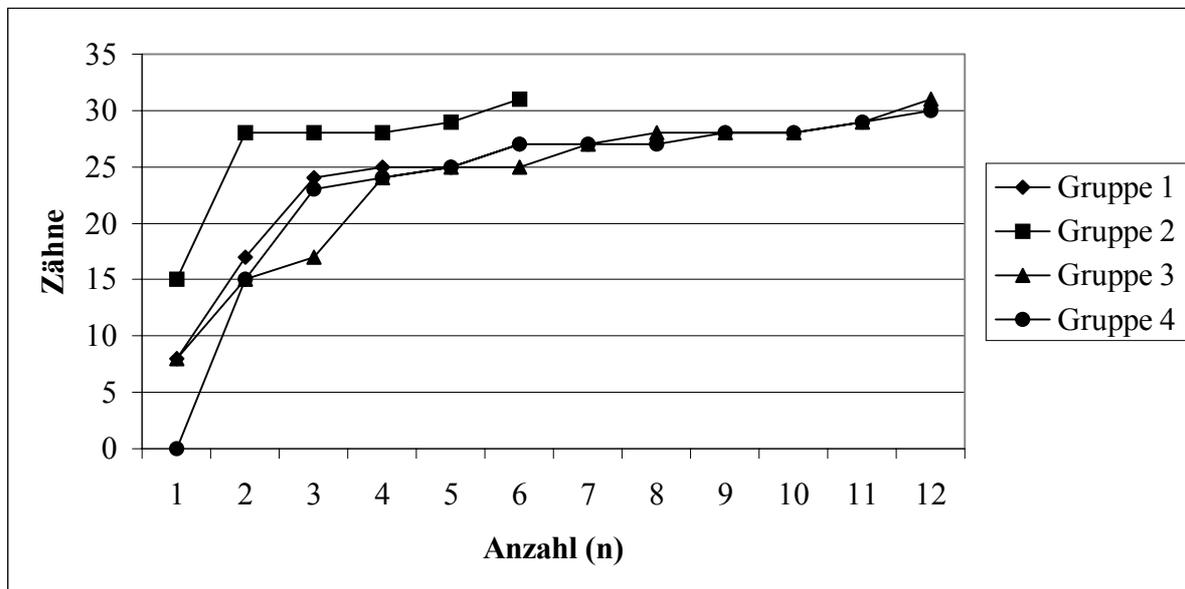


Abbildung 19: Anzahl aller noch vorhandenen Zähne (inklusive 8er) bei den Probanden der vier Untersuchungsgruppen

In Tabelle 20 sind die genauen Anzahlen aller bei den einzelnen Probanden der vier Untersuchungsgruppen noch vorhandenen Zähne aufgeführt.

n	Gruppe 1 (Zähne)	Gruppe 2 (Zähne)	Gruppe 3 (Zähne)	Gruppe 4 (Zähne)
1	8	15	8	0
2	17	28	15	15
3	24	28	17	23
4	25	28	24	24
5	25	29	25	25
6	27	31	25	27
7			27	27
8			28	27
9			28	28
10			28	28
11			29	29
12			31	30

Tabelle 20: Anzahl aller noch vorhandenen Zähne bei den Probanden der Gruppen eins bis vier

Der empirische Median für die Gesamtzahl aller vorhandenen Zahnflächen, wobei die Flächen der dritten Molaren (8er) nicht gewertet wurden, betrug in Gruppe eins 108 Flächen. Bei einer Spannweite von 83 waren mindestens 32 und höchstens 115 Zahnflächen vorhanden. Das erste Quartil lag bei 74, das dritte Quartil bei 113 und der Quartilabstand somit bei 39 Flächen.

In der zweiten Gruppe betrug das Minimum 64, das Maximum 128, die Spannweite 64 und der empirische Median 123 Zahnflächen. Das untere Quartil lag bei 113 Flächen, das obere Quartil bei 128 Flächen, der Quartilabstand erstreckte sich über 15 Flächen.

Von den möglichen 128 Zahnflächen waren demnach bei allen Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) mindestens noch 32 und höchstens noch 128 Zahnflächen vorhanden. Die Spannweite betrug 96, der empirische Median 113 Flächen. Das erste Quartil lag bei 81,35 Flächen, das dritte Quartil bei 123 und der Quartilabstand bei 41,75 Zahnflächen.

In der Kontrollgruppe waren noch 0 bis 123 Zahnflächen vorhanden. Die Spannweite betrug dementsprechend 123 Flächen, der empirische Median 116 Flächen. Das untere Quartil lag bei 99,25, das obere Quartil bei 123 und der Quartilabstand lag bei 23,75 Zahnflächen.

Der Vergleich zwischen den Probanden der Gruppen eins und vier ($p = 0,171$), der Gruppen zwei und vier ($p = 0,166$) sowie der Gruppen drei und vier ($p = 1,00$) ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der noch vorhandenen Zahnflächen. Am ehesten zeigte der Mann-Whitney-U-Test eine Tendenz ($p = 0,075$) zu geringeren Anzahlen an Zahnflächen bei den Patienten aus Gruppe eins im Vergleich zu denen aus Gruppe zwei.

Zur Beurteilung des Zahnstatus wurden bei allen Probanden die kariösen ($d = decayed$), die fehlenden ($m = missing$) und die restaurierten ($f = filled$) Zahnflächen ($s = surface$) dokumentiert und zum DMF-S-Indexwert summiert.

Der empirische Median für den DMF-S-Index betrug in Gruppe eins 95,5 Flächen. Bei einer Spannweite von 37 war das Minimum bei 71 und das Maximum bei 108 Zahnflächen zu finden. Das erste Quartil lag bei 85, das dritte Quartil bei 107 und der Quartilabstand bei 22 Flächen.

In Gruppe zwei kamen DMF-S-Indexwerte zwischen 28 und 99 Flächen vor. Die Spannweite betrug 71, der empirische Median 62,5 Zahnflächen. Das untere Quartil lag bei 43 Flächen, das obere Quartil bei 68 Flächen und der Quartilabstand umfasste 25 Zahnflächen.

Danach hatten alle Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) mindestens einen DMF-S von 28 und höchstens von 108. Die Spannweite betrug also 80 Flächen, der empirische Median 78 Flächen. Das erste Quartil lag bei 60,75 Zahnflächen, das dritte Quartil bei 99,75 und der Quartilabstand bei 39 Flächen.

In der Kontrollgruppe (Gruppe vier) betrug bei einer Spannweite von 107 der kleinste DMF-S-Indexwert 21, der grösste 128 und der empirische Median 50 Flächen. Das untere Quartil lag bei 36,5, das obere Quartil bei 79,5 Flächen. Der Quartilabstand erstreckte sich über 43 Zahnflächen.

Die Patienten aus Gruppe eins hatten sowohl signifikant ($p = 0,016$) höhere Indexwerte für den DMF-S-Index als die Patienten aus Gruppe zwei als auch signifikant ($p = 0,019$) höhere Index-Scores als die gesunden Probanden der Kontrollgruppe vier. Den Ergebnissen der Mann-Whitney-U-Tests nach, erreichten die Unterschiede zwischen den Gruppen zwei und vier ($p = 0,743$) und den Gruppen drei und vier ($p = 0,100$) nicht das Signifikanzniveau ($p < 0,05$).

n	Gruppe 1 (Flächen)	Gruppe 2 (Flächen)	Gruppe 3 (Flächen)	Gruppe 4 (Flächen)
1	71	28	28	21
2	85	43	43	34
3	91	59	59	35
4	100	66	66	41
5	107	68	68	41
6	108	99	71	50
7			85	50
8			91	66
9			99	72
10			100	82
11			107	97
12			108	128

Tabelle 21: Übersicht über die Verteilung der DMF-S-Indexwerte unter den Probanden der vier Untersuchungsgruppen

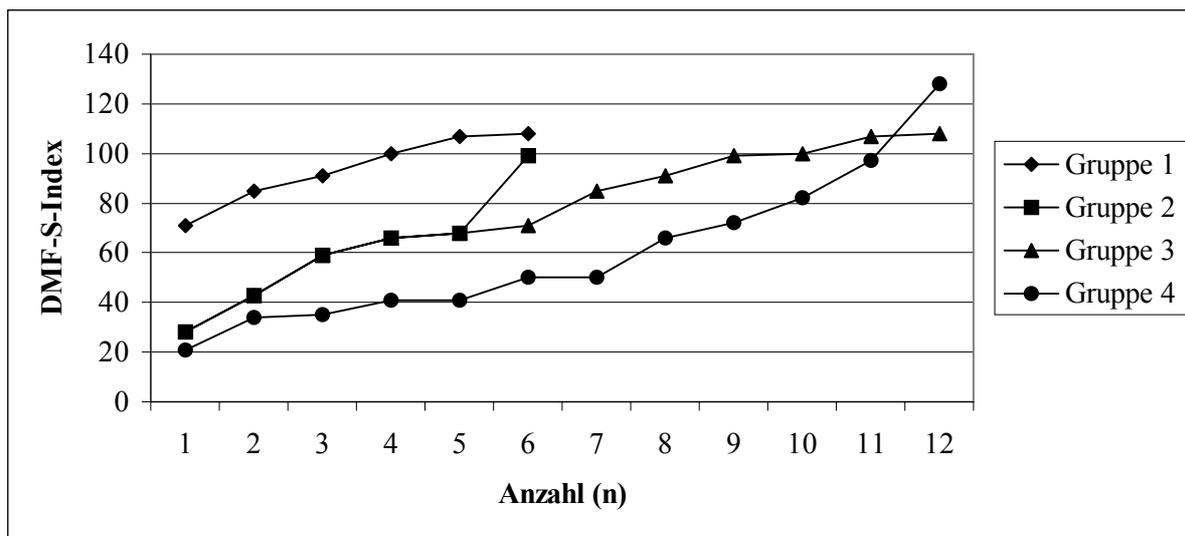


Abbildung 20: Liniendiagramm zur Veranschaulichung der unterschiedlichen DMF-S-Indexwerte in den vier Gruppen

Eine Analyse der Einzelfaktoren D, M und F des DMF-S-Index ergaben für die Untersuchungsgruppen eins bis vier folgende Ergebnisse:

Die vier Untersuchungsgruppen wiesen untereinander bezüglich der Anzahl kariöser (D) Flächen keine auch nur annähernd das Signifikanzniveau ($p < 0,05$) erreichende Unterschiede in den Mann-Whitney-U-Tests auf.

Die Patienten aus Gruppe eins zeigten gegenüber den Patienten aus Gruppe zwei eine Tendenz ($p = 0,075$) zu grösseren Anzahlen fehlender Zahnflächen (M), das Signifikanzniveau ($p < 0,05$) wurde jedoch nicht erreicht. Die Unterschiede zwischen den Gruppen eins und vier ($p = 0,171$), den Gruppen zwei und vier ($p = 0,166$) und den Gruppen drei und vier ($p = 1,00$) waren ebenfalls nicht signifikant.

Den Ergebnissen der Mann-Whitney-U-Tests zufolge, waren in den Gruppen eins ($p = 0,025$) und drei ($p = 0,028$) signifikant mehr restaurierte Zahnflächen (F) anzutreffen als in der Kontrollgruppe vier. Zwischen den Gruppen eins und zwei ($p = 0,173$) sowie den Gruppen zwei und vier ($p = 0,190$) waren keine signifikanten Differenzen festzustellen.

F: restaurierte Zahnflächen	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Median	57,5	43	50,5	31,5
Minimum	10	11	10	0
Maximum	84	60	84	61
Spannweite	74	49	74	61
erstes/unteres Quartil	50	32	33	15,75
drittes/oberes Quartil	68	51	62,25	41
emp.Quartilabstand	18	19	29,25	25,25

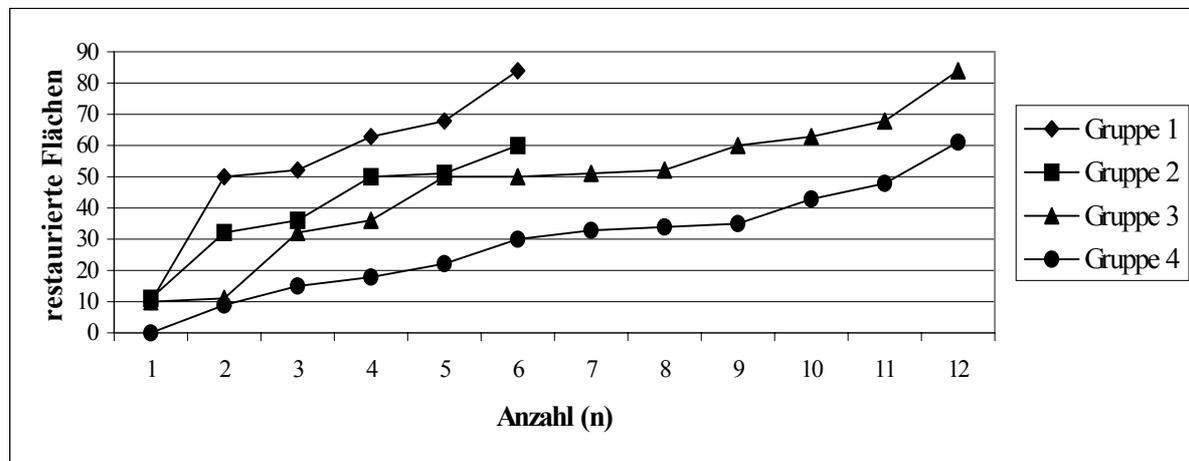


Tabelle 22 und Abbildung 21: Häufigkeit restaurierter Zahnflächen bei den Probanden der vier Untersuchungsgruppen

Bei über 90 % der Zähne aller Probanden aus den Untersuchungsgruppen eins bis vier fiel die Sensitivitätsprobe mit Kältespray positiv aus. 6,29 % bis 8,73 % aller Zähne in den vier Gruppen reagierten nicht auf thermische Reize. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind gemäss Mann-Whitney-U-Tests nicht signifikant zum Niveau $p < 0,05$.

Von den Sensitivitäts-negativen Zähnen waren alle ausser ein Zahn bei einem Patienten aus Gruppe zwei endodontisch vorbehandelt.

Alle Zähne mit negativer Sensitivitätsprobe reagierten jedoch auch bei einer konsekutiv durchgeführten Perkussionsprobe negativ.

Die überwiegende Mehrheit aller Zähne der Probanden aus den Gruppen eins (74,6 %), zwei (91,49 %), drei (83,85 %) und der Gruppe vier (90,81 %) wiesen unauffällige Sondierungstiefen zwischen 1 bis 3 Millimeter auf. An mehr als einem Viertel (25,4 %) aller Zähne der Patienten aus Gruppe eins, an 8,51 % der Zähne in Gruppe zwei, an 16,15 % der Zähne in Gruppe drei und an 9,19 % aller Zähne der Probanden aus der Kontrollgruppe (Gruppe vier) waren zwischen 4 und 6 Millimeter pathologisch vertiefte Parodontaltaschen zu sondieren. Die Unterschiede waren laut Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant (Niveau $p < 0,05$).

Auf die einzelnen Patienten beziehungsweise Probanden bezogen zeigte sich, dass jeweils alle (100 %) Mitglieder der Gruppe eins bis vier Sondierungstiefen von 2 mm und mehr aufwiesen. Eine Tiefe der Zahnsulci von 4 mm und mehr lag bei 66,67 % der Patienten aus Gruppe eins, 83,33 % der Patienten aus Gruppe zwei und 63,64 % der Probanden aus der Kontrollgruppe vier vor.

Bei den Morbus-Crohn-Patienten mit anamnestischen orofazialen Beschwerden beziehungsweise Crohn-Manifestationen (Gruppe eins) scheint jedoch im Vergleich zu den übrigen Gruppen eine Tendenz zu erhöhten Sondierungstiefen zu bestehen

Eine detaillierte Übersicht zu den bei den einzelnen Probanden der vier Untersuchungsgruppen erhobenen Sondierungstiefen beinhaltet Tabelle 23.

Sondierungstiefe	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
1 mm	15	11,9	58	36,48
2 mm	38	30,16	56	35,22
3 mm	41	32,54	31	19,49
4 mm	14	11,11	10	6,29
5 mm	12	9,52	4	2,52
6 mm	6	4,76	0	0

Sondierungstiefe	Gruppe 3		Gruppe 4	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
1 mm	73	25,61	89	31,45
2 mm	94	32,98	117	41,34
3 mm	72	25,26	51	18,02
4 mm	24	8,42	21	7,42
5 mm	16	5,61	4	1,41
6 mm	6	2,11	1	0,35

Tabelle 23: In den einzelnen Untersuchungsgruppen erhobene Sondierungstiefen aller Zahnsulci der Probanden

Eine Analyse der mittleren Sondierungstiefen aller Untersuchungsteilnehmer ergab, dass die Morbus-Crohn-Patienten aus Gruppe eins wirklich signifikant ($p = 0,035$) höhere mittlere Sondierungstiefen (Mittelwert für die Gruppe 1: 2,87 mm) als die Probanden aus Gruppe vier (Mittelwert für Gruppe vier: 2,06 mm) aufwiesen. Die Unterschiede zwischen Gruppe zwei (Mittelwert für Gruppe zwei: 2,14 mm) und Gruppe vier ($p = 0,650$), zwischen Gruppe eins und Gruppe zwei ($p = 0,149$) und Gruppe drei und Gruppe vier ($p = 0,309$) waren nicht signifikant.

Eine grafische Darstellung der detaillierten mittleren Sondierungstiefen in den einzelnen Untersuchungsgruppen liefert Abbildung 22.

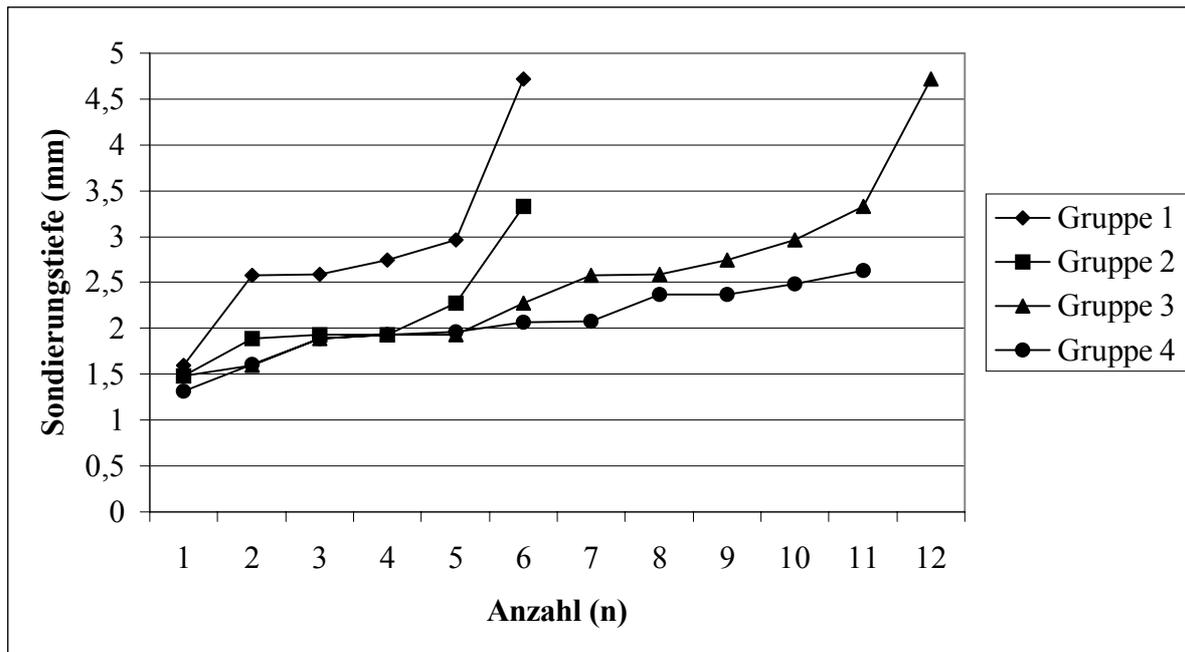


Abbildung 22: Mittlere Sondierungstiefen (mm) der Zahnsulci in den einzelnen Untersuchungsgruppen

Für den Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN), welcher der Einschätzung des parodontalen Gesundheitszustandes und der entsprechenden Behandlungsnotwendigkeit dient, wurden in den Untersuchungsgruppen folgende Ergebnisse beobachtet:

Unter allen 24 Probanden fand sich kein Gebiss mit einer CPITN Grad 0 Bewertung aller Quadranten. Nur in 3,12 % der Quadranten in Gruppe eins, 6,06 % in Gruppe zwei, 4,62 % in Gruppe drei und in 7,94 % der Quadranten in Gruppe vier fand sich gesundes parodontales Gewebe ohne Zahnstein (CPITN Grad 0).

Für die Mehrheit aller Quadranten in den vier Untersuchungsgruppen (Gruppe eins 56,25 %, Gruppe zwei 60,60 %, Gruppe drei 58,46 % und Gruppe vier 65,08 %) bestand Behandlungsbedarf im Sinne von Mundhygieneinstruktionen (Grad 1) beziehungsweise Zahnsteinentfernung und Beseitigung überstehender Füllungsänder (zusätzlich Grad 2), da hier formal die Diagnose einer Gingivitis zu stellen war.

In 40,63 % der Quadranten in Gruppe eins, einem Drittel in Gruppe zwei, 36,92 % in Gruppe drei und in 26,98 % der Quadranten in Gruppe vier war zusätzlich zu den oben geschilderten Massnahmen eine komplexere Parodontalbehandlung indiziert, da hier eine Parodontitis marginalis superficialis (Grad 3) beziehungsweise profunda (Grad 4) vorlag.

Die Häufigkeiten einer reinen Gingivitis (CPITN Grad 1 oder 2), einer Parodontitis marginalis superficialis (CPITN Grad 3) beziehungsweise einer Parodontitis marginalis profunda (CPITN Grad 4) waren in den vier Untersuchungsgruppen Berechnungen mit dem Chi-Quadrat-Test (exakter Test nach Fischer) entsprechend nicht signifikant ($p < 0,05$) verschieden.

Die Verteilung der CPITN-Bewertung der Sextanten in den Untersuchungsgruppen eins bis vier ist übersichtlich in Tabelle 24 dargestellt.

CPITN	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Grad 0	1	3,12	2	6,06
Grad 1	8	25	11	33,33
Grad 2	10	31,25	9	27,27
Grad 3	10	31,25	11	33,33
Grad 4	3	9,38	0	0

CPITN	Gruppe 3		Gruppe 4	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Grad 0	3	4,62	5	7,94
Grad 1	19	29,23	33	52,38
Grad 2	19	29,23	8	12,7
Grad 3	21	32,3	16	25,4
Grad 4	3	4,62	1	1,58

Tabelle 24: Verteilung der CPITN-Grade 0 bis 4 in den einzelnen Untersuchungsgruppen

Unter den 568 insgesamt untersuchten Zähnen war bei 6 Zähnen (1,06 %) - 2 Zähne bei einem Patienten aus Gruppe eins und 4 Zähne eines Probanden der Gruppe vier - ein erhöhter Lockerungsgrad (Grad I) festzustellen. Alle anderen Zähne (98,94 %) hatten einen physiologischen Lockerungsgrad (Grad 0). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen waren Ergebnissen der Mann-Whitney-U-Tests zufolge nicht signifikant ($p < 0,05$).

IV. 5. 1. 3. Hygiene- und Entzündungsindizes

Zur Einschätzung der kurzfristigen Mundhygiene wurden die beiden Hygieneindizes Approximal-Plaque-Index nach Lange (API) und Plaque-Index nach Quigley und Hein (QHI) erhoben:

In Gruppe eins betrug der empirische Median für den Approximal-Plaque-Index (API) 94 %. Bei einer Spannweite von 20 % betrug das Minimum 80 % und das Maximum 100 %. Das erste Quartil lag bei 82,61 %, das dritte Quartil bei 100 % und der Quartilabstand bei 17,39 %.

Der maximale API-Wert betrug in der zweiten Untersuchungsgruppe 100 %, der minimale Wert 82,14 %, die Spannweite dementsprechend 17,86 % und der empirische Median 92,3 %. Das untere Quartil lag bei 88,89 %, das obere Quartil bei 100 % und der Quartilabstand lag bei 11,11 %.

Unter allen Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) betrug der empirische Median für den API ebenfalls 92,3 %. Bei einer Spannweite von 20 % betrug der kleinste Wert 80 % und der grösste Wert 100 %. Das erste Quartil lag bei 83,96 %, das dritte Quartil bei 100 % und der Quartilabstand bei 16,04 %.

In der Kontrollgruppe (Gruppe vier) betrug das Maximum 100 %, das Minimum 73,91 %, die Spannweite 26,09 % und der empirische Median 84 %. Bei einem Quartilabstand von 8,27 % lag das untere Quartil bei 76,92 % und das obere Quartil bei 85,19 %.

Die Crohn-Patienten aus Gruppe zwei ($p = 0,030$) und alle Morbus-Crohn-Patienten zusammen (Gruppe drei, $p = 0,017$) hatten im Vergleich zu den gesunden Probanden (Gruppe vier) signifikant höhere Werte für den Approximal-Plaque-Index nach Lange (API); der Vergleich zwischen den Patienten aus Gruppe eins alleine und der Kontrollgruppe verfehlte nur knapp ($p = 0,085$) das Signifikanzniveau ($p < 0,05$). Die Unterschiede zwischen den Morbus-Crohn-Patienten aus Gruppe eins und Gruppe zwei waren dem Mann-Whitney-U-Test zufolge nicht signifikant ($p = 0,868$).

Eine detaillierte Aufstellung der API-Werte unter den einzelnen Probanden der Untersuchungsgruppen eins bis vier findet sich in Tabelle 25 und Abbildung 23.

n	Gruppe 1 (Prozent)	Gruppe 2 (Prozent)	Gruppe 3 (Prozent)	Gruppe 4 (Prozent)
1	80	82,14	80	73,91
2	82,61	88,89	82,14	74,07
3	88	92	82,61	76,92
4	100	92,59	88	77,27
5	100	100	88,89	80
6	100	100	92	84
7			92,59	84,62
8			100	85,19
9			100	85,19
10			100	92
11			100	100
12			100	

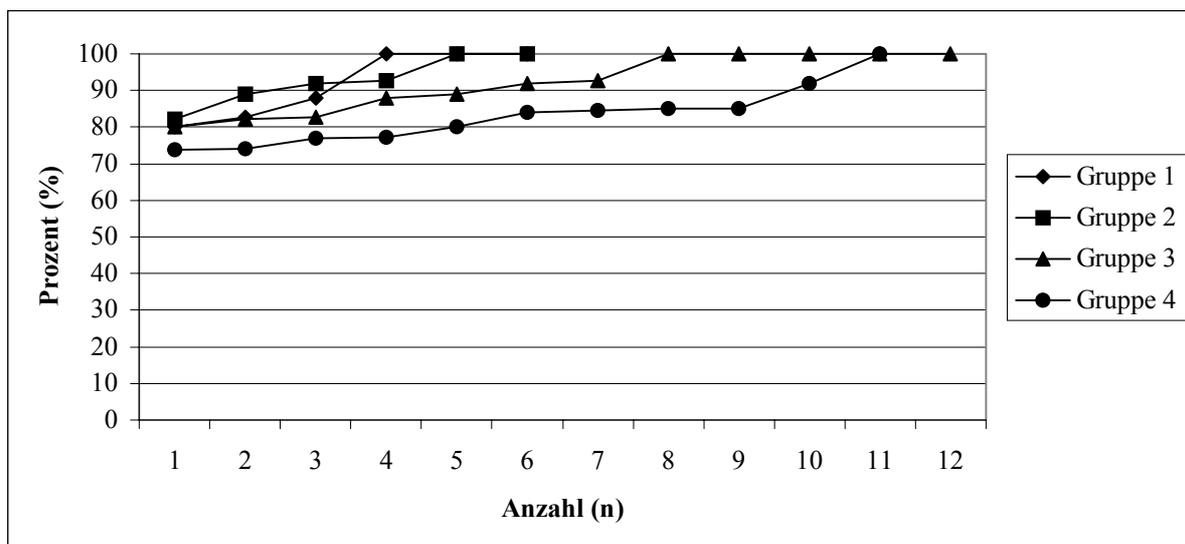


Tabelle 25 und Abbildung 23: Ergebnisse des Approximal-Plaque-Index (API) in den vier Untersuchungsgruppen

Der empirische Median für den Plaque-Index nach Quigley und Hein (**QHI**) betrug in Gruppe eins 2,07. Bei einem Maximum von 3,13 und einem Minimum von 1,61 betrug die Spannweite 1,52. Das erste Quartil lag bei 2,00, das dritte Quartil bei 2,20 und der Quartilabstand bei 0,20.

In der zweiten Gruppe betrug der kleinste QHI-Wert 1,56, der grösste 2,32, die Spannweite 0,76 und der empirische Median 1,66. Das untere Quartil lag bei 1,60, das obere Quartil bei 2,25 und der Quartilabstand erstreckte sich auf 0,65.

Alle Morbus-Crohn-Patienten zusammen (Gruppe drei) hatten einen empirischen Median für den Plaque-Index nach Quigley und Hein von 2,03. Bei einer Spannweite von 1,57 betrug das Maximum 3,13 und das Minimum 1,56. Das erste Quartil lag bei 1,62, das dritte Quartil bei 2,24 und der Quartilabstand bei 0,62.

Unter den gesunden Probanden der Kontrollgruppe (Gruppe vier) fand sich ein minimaler QHI-Wert von 1,15, ein maximaler Wert von 2,72. Die Spannweite betrug 1,57 und der empirische Median 1,78. Das untere Quartil lag bei 1,42, das obere Quartil bei 2,33 und der Quartilabstand bei 0,91.

Den Ergebnissen der Berechnung mit dem Mann-Whitney-U-Tests zufolge waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen eins und zwei ($p = 0,337$), den Gruppen eins und vier ($p = 0,315$), den Gruppen zwei und vier ($p = 0,920$) sowie den Gruppen drei und vier ($p = 0,498$) bezüglich der erhobenen Plaque-Indizes nach Quigley und Hein (QHI) zu erkennen.

Zur langfristigen Beurteilung der Mundhygiene wurden die Entzündungsindizes Sulkus-Blutungs-Index nach Mühlemann und Son (SBI) und Papillen-Blutungs-Index nach Saxer und Mühlemann (PBI) bei den Probanden erhoben:

Der kleinste Sulkus-Blutungs-Index-Wert (**SBI**) in Gruppe eins war 24 %, der grösste 75 %. Die Spannweite betrug 51 %, der empirische Median 42,33 %. Das erste Quartil lag bei 32 %, das dritte Quartil bei 44 % und der Quartilabstand umfasste 12 %.

In der zweiten Untersuchungsgruppe betrug der empirische Median für die SBI-Werte 31,48 %. Bei einer Spannweite von 24,34 % betrug das Maximum 42,86 % und das Minimum 18,52 %. Das untere Quartil lag bei 20 %, das obere Quartil bei 39,29 % und der Quartilabstand bei 19,29 %.

Alle Morbus-Crohn-Patienten zusammen (Gruppe drei) hatten somit einen kleinsten SBI-Wert von 18,52 % und einen grössten von 75 %. Der empirische Median betrug 36,31 % und die Spannweite 56,48 %. Das erste Quartil lag bei 25,41 %, das dritte Quartil bei 43,33 % und der Quartilabstand lag bei 17,92 %.

In der Kontrollgruppe (Gruppe vier) betrug der minimale SBI-Wert 0 %, der maximale 74,07 %, die Spannweite 74,07 % und der empirische Median 22,22 %. Das untere Quartil lag bei 7,41 %, das obere Quartil bei 40 % und der empirische Quartilabstand bei 32,59 %.

Die Crohn-Patienten aus Gruppe eins hatten signifikant ($p = 0,039$) höhere Werte für den Sulkus-Blutungs-Index nach Mühlemann und Son (SBI) im Vergleich zu den Probanden der Kontrollgruppe vier. Ein Vergleich der SBI-Werte aller Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) mit der Kontrollgruppe verfehlte ($p = 0,060$) nur knapp das Signifikanzniveau. Der Vergleich der SBI-Werte von Gruppe eins und zwei ($p = 0,109$) und Gruppe zwei und vier ($p = 0,315$) mittels Mann-Whitney-U-Tests zeigte keine signifikanten Differenzen.

Die bei den Probanden der vier Untersuchungsgruppen im Einzelnen erhobenen Werte des Sulkus-Blutungs-Index sind in Tabelle 26 und Abbildung 24 dargestellt.

n	Gruppe 1 (Prozent)	Gruppe 2 (Prozent)	Gruppe 3 (Prozent)	Gruppe 4 (Prozent)
1	24	18,52	18,52	0
2	32	20	20	0
3	41,18	29,63	24	7,41
4	43,48	33,33	29,63	11,54
5	44	39,29	32	16
6	75	42,86	33,33	22,22
7			39,29	25,93
8			41,18	27,27
9			42,86	40
10			43,48	43,48
11			44	74,07
12			75	

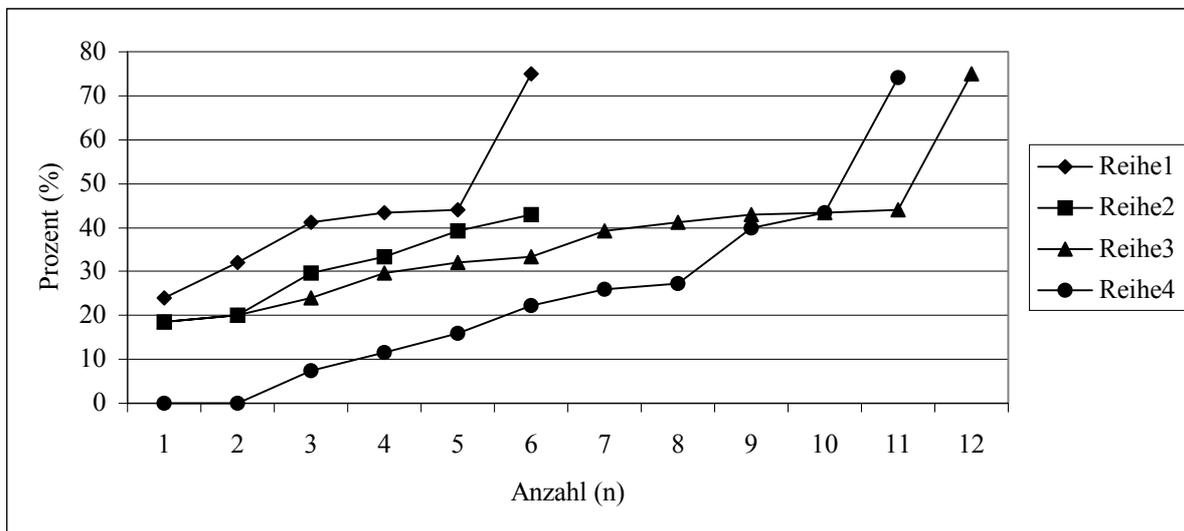


Tabelle 26 und Abbildung 24: SBI-Werte der einzelnen Probanden aus den Untersuchungsgruppen eins bis vier

Für den Papillen-Blutungs-Index nach Saxer und Mühlemann (**PBI**) ergab sich in Gruppe eins ein empirischer Median von 0,88. Das Minimum betrug 0,48, das Maximum 1,35 und die Spannweite 0,87. Das erste Quartil lag bei 0,60, das dritte Quartil bei 1,13 und der Quartilabstand lag bei 0,53.

In Gruppe zwei betrug bei einer Spannweite von 0,63 der kleinste PBI-Wert 0,12 und der grösste 0,75. Der empirische Median betrug 0,49. Das untere Quartil lag bei 0,37, das obere bei 0,71 und der empirische Quartilabstand bei 0,34.

Für alle Morbus-Crohn-Patienten zusammen (Gruppe drei) ergab sich so ein empirischer Median von 0,66. Der minimale PBI-Wert betrug 0,12, der maximale 1,35 und die Spannweite betrug 1,23. Das erste Quartil lag bei 0,43, das dritte Quartil bei 0,92 und der Quartilabstand lag bei 0,49.

In der Kontrollgruppe wurde ein Maximum von 1,48 und ein Minimum von 0,13 vorgefunden. Der empirische Median der PBI-Werte betrug 0,41 und die Spannweite 1,35. Das untere Quartil lag bei 0,26, das obere Quartil bei 0,74 und der Quartilabstand bei 0,48.

Die Morbus-Crohn-Patienten der Untersuchungsgruppe eins hatten den Ergebnissen der Mann-Whitney-U-Tests entsprechend sowohl signifikant ($p = 0,037$) höhere Papillen-Blutungs-Indizes (PBI) als die Patienten aus Gruppe zwei als auch signifikant ($p = 0,050$) höhere PBI-Werte als die Probanden der Gruppe vier. Die Vergleiche zwischen Gruppe zwei und vier ($p = 0,801$) sowie Gruppe drei und vier ($p = 0,175$) brachten keine signifikant unterschiedlichen Resultate.

Die bei den Probanden der einzelnen Untersuchungsgruppen erhobenen Werte des Papillen-Blutungs-Index sind in Tabelle 27 und Abbildung 25 dargestellt.

n	Gruppe 1 (Index-Wert)	Gruppe 2 (Index-Wert)	Gruppe 3 (Index-Wert)	Gruppe 4 (Index-Wert)
1	0,48	0,12	0,12	0,13
2	0,6	0,37	0,37	0,2
3	0,8	0,41	0,41	0,26
4	0,96	0,57	0,48	0,27
5	1,13	0,71	0,57	0,27
6	1,35	0,75	0,6	0,41
7			0,71	0,48
8			0,75	0,55
9			0,8	0,74
10			0,96	1
11			1,13	1,48
12			1,35	

Tabelle 27: Ergebnisse des Papillen-Blutungs-Index (PBI) bei den einzelnen Probanden der Untersuchungsgruppen

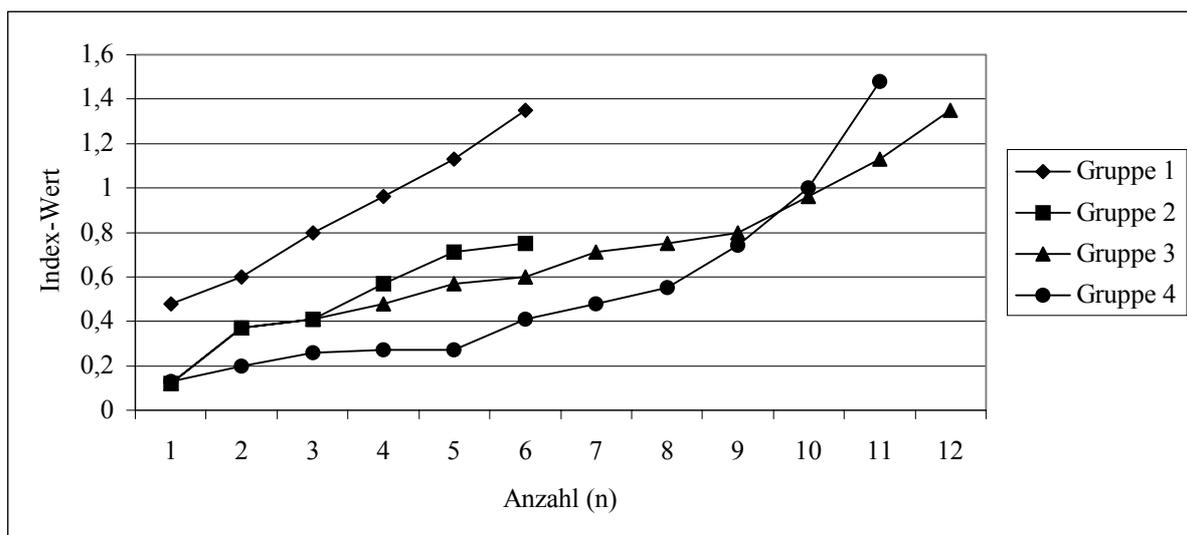


Abbildung 25: Liniendiagramme zur Verteilung der PBI-Werte jeweils in den vier Untersuchungsgruppen

IV. 5. 2. Speicheluntersuchungen

IV. 5. 2. 1. CRT[®] buffer

In Gruppe eins hatte ein Drittel der Patienten eine hohe Speichelpufferkapazität, zwei Drittel wiesen eine mittlere Speichelpufferkapazität auf. In der zweiten Untersuchungsgruppe hatten jeweils ein Drittel der Patienten eine hohe, eine mittlere beziehungsweise eine niedrige Pufferkapazität des Speichels. Unter allen Morbus-Crohn-Patienten (Gruppe drei) hatten somit 33,33 % eine hohe, 50 % eine mittlere und 16,67 % eine niedrige Pufferkapazität. In der Kontrollgruppe (Gruppe vier) hatte der Speichel von zwei Dritteln der gesunden Probanden eine hohe und von einem Drittel eine mittlere Pufferkapazität. Eine niedrige Pufferkapazität wurde in der vierten Untersuchungsgruppe nicht vorgefunden.

Die Pufferkapazitäten der Patienten aus den Gruppen eins und zwei ($p = 0,264$), den Gruppen eins und vier ($p = 0,180$), den Gruppen zwei und vier ($p = 0,091$) sowie den Gruppen drei und vier ($p = 0,155$) wiesen Berechnungen mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson zufolge keine signifikanten Differenzen auf.

IV. 5. 2. 2. CRT[®] bacteria

In den Gruppen eins bis drei zeigten jeweils 83,33 % der Proben von den Morbus-Crohn-Patienten ein Wachstum (++) oder (+) von **Mutans-Streptokokken** auf der blauen Seite des CRT[®] bacteria Testes an. In jeweils 16,67 % der Fälle konnte das Wachstum als negativ (-- oder -) eingestuft werden.

In der Kontrollgruppe (Gruppe vier) fand sich nur in jeweils der Hälfte der Fälle ein positives Bakterienwachstum (++) oder (+) für Mutans-Streptokokken. Bei den anderen 50 % der gesunden Probanden wurde ein negatives (-- oder -) Wachstum für Streptokokkus mutans festgestellt.

Entsprechend den Ergebnissen der Chi-Quadrat-Tests (exakte Tests nach Fischer) zeigte Gruppe eins im Vergleich zu Gruppe zwei ($p = 1,00$), Gruppe eins im Vergleich zu Gruppe vier ($p = 0,316$), Gruppe zwei im Vergleich zu Gruppe vier ($p = 0,316$) sowie die Gruppe drei im Vergleich zu Gruppe vier ($p = 0,193$) keine Unterschiede bezüglich des Wachstums von Mutans-Streptokokken, welche das Signifikanzniveau ($p < 0,05$) erreicht hätten.

Eine detaillierte Übersicht, wie viele Probanden der einzelnen Untersuchungsgruppen jeweils ein sehr hohes (++) , hohes (+) , niedriges (-) beziehungsweise sehr niedriges (--) Wachstum für Mutans-Streptokokken aufwiesen, gibt Tabelle 28.

Aber auch die Differenzierung des Bakterienwachstums der Mutans-Streptokokken ergab Berechnungen mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson zufolge keine signifikanten ($p < 0,05$) Unterschiede zwischen den Gruppen eins und zwei ($p = 0,494$), den Gruppen eins und vier ($p = 0,535$), den Gruppen zwei und vier ($p = 0,308$) oder den Gruppen drei und vier ($p = 0,317$).

Mutans-Streptokokken Wachstum	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
sehr hoch	2	33,33	3	50
hoch	3	50	2	33,33
niedrig	0	0	1	16,67
sehr niedrig	1	16,67	0	0

Mutans-Streptokokken Wachstum	Gruppe 3		Gruppe 4	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
sehr hoch	5	41,67	2	16,67
hoch	5	41,67	4	33,33
niedrig	1	8,33	2	16,67
sehr niedrig	1	8,33	4	33,33

Tabelle 28: Verteilung des Bakterienwachstums von Mutans-Streptokokken in den vier Untersuchungsgruppen

Der jeweils überwiegende Anteil der Morbus-Crohn-Patienten aus den Gruppen eins (83,33 %), zwei (66,67 %) und drei (75 %) zeigte ein positives Wachstum (++) oder (+) für **Laktobazillen** auf dem Rogosa-Agar. Nur 16,67 % (Gruppe eins), 33,33 % (Gruppe zwei) beziehungsweise 25 % (Gruppe drei) zeigten ein negatives Bakterienwachstum (-- oder -) für Laktobazillen.

Demgegenüber fand sich bei 58,33 % der gesunden Probanden (Gruppe vier) ein negatives Wachstum für Laktobazillen auf der hellen Seite des CRT® bacteria Testes. Bei 41,67 % der Kontrollgruppe musste das Wachstum für Laktobazillen als positiv eingestuft werden.

Gemäss den Resultaten der Chi-Quadrat-Tests (exakte Tests nach Fischer) zeigte Gruppe eins im Vergleich zu Gruppe zwei ($p = 1,00$), Gruppe eins im Vergleich zu Gruppe vier ($p = 0,152$), Gruppe zwei im Vergleich zu Gruppe vier ($p = 0,620$) sowie die Gruppe drei im Vergleich zu Gruppe vier ($p = 0,214$) keine das Signifikanzniveau ($p < 0,05$) erreichenden Unterschiede bezüglich des Wachstums von Laktobazillen.

Das detaillierte Wachstumsprofil (sehr hoch ++ bis sehr niedrig --) für Laktobazillen in den vier Untersuchungsgruppen ist in Tabelle 29 zusammengefasst.

Die Differenzierung des Bakterienwachstums der Laktobazillen ergab entsprechend den Berechnungen mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson jedoch ebenfalls keine signifikanten ($p < 0,05$) Unterschiede zwischen den Gruppen eins und zwei ($p = 0,788$), den Gruppen eins und vier ($p = 0,297$), den Gruppen zwei und vier ($p = 0,522$) sowie den Gruppen drei und vier ($p = 0,192$).

Laktobazillen Wachstum	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
sehr hoch	4	66,66	3	50
hoch	1	16,67	1	16,67
niedrig	1	16,67	2	33,33
sehr niedrig	0	0	0	0

Laktobazillen Wachstum	Gruppe 3		Gruppe 4	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
sehr hoch	7	58,33	3	25
hoch	2	16,67	2	16,67
niedrig	3	25	4	33,33
sehr niedrig	0	0	3	25

Tabelle 29: Verteilung des Bakterienwachstums von Laktobazillen in den vier Untersuchungsgruppen

IV. 5. 2. 3. Speichelfliessrate

In Gruppe eins betrug der empirische Median für die **unstimulierte Speichelfliessrate** 0,50 Milliliter (ml) pro Minute (min). Das Maximum betrug 1,02 ml/min, das Minimum 0,38 ml/min und die Spannweite 0,64 ml/min. Das erste Quartil lag bei 0,40 ml/min, das dritte Quartil bei 0,56 ml/min und der Quartilabstand bei 0,16 ml/min.

Bei einer Spannweite von 0,34 ml/min betrug das Maximum in Gruppe zwei 0,52 ml/min, das Minimum 0,18 ml/min und der empirische Median 0,29 ml/min. Das untere Quartil für die unstimulierte Speichelflussrate lag bei 0,22 ml/min, das obere Quartil bei 0,42 ml/min und der Quartilabstand lag bei 0,2 ml/min.

Alle Morbus-Crohn-Patienten zusammen (Gruppe drei) hatten demnach einen empirischen Median für die unstimulierte Speichelfliessrate von 0,41 ml/min. Der kleinste Wert betrug 0,18 ml/min, der grösste Wert 1,02 ml/min und die Spannweite erstreckte sich über 0,84 ml/min. Das erste Quartil lag bei 0,27 ml/min, das dritte Quartil bei 0,52 ml/min und der Quartilabstand bei 0,25 ml/min.

In der Kontrollgruppe (Gruppe vier) wurden unstimulierte Speichelfliessraten zwischen 0,10 und 1,76 ml/min erhoben. Die Spannweite betrug 1,66 ml/min und der empirische Median 0,60 ml/min. Das untere Quartil lag bei den gesunden Probanden bei 0,45 ml/min, das obere Quartil bei 0,88 ml/min und der empirische Quartilabstand bei 0,43 ml/min.

Die Morbus-Crohn-Patienten der Gruppe zwei hatten signifikant ($p = 0,028$) niedrigere unstimulierte Speichelfliessraten (ml) als die Probanden aus Gruppe vier. Der Vergleich zwischen Gruppe eins und zwei ($p = 0,054$) sowie Gruppe drei und vier ($p = 0,088$) verfehlte den Mann-Whitney-U-Tests zufolge nur sehr knapp beziehungsweise knapp das erforderliche Signifikanzniveau ($p < 0,05$), der Unterschied zwischen Gruppe eins und Gruppe vier war nicht signifikant ($p = 0,574$).

n	Gruppe 1 (ml/min)	Gruppe 2 (ml/min)	Gruppe 3 (ml/min)	Gruppe 4 (ml/min)
1	0,38	0,18	0,18	0,1
2	0,4	0,22	0,22	0,3
3	0,5	0,24	0,24	0,44
4	0,5	0,34	0,34	0,46
5	0,56	0,42	0,38	0,48
6	1,02	0,52	0,4	0,52
7			0,42	0,68
8			0,5	0,68
9			0,5	0,82
10			0,52	0,9
11			0,56	1,26
12			1,02	1,76

Tabelle 30: Übersicht über die einzelnen unstimulierten Speichelfliessraten der Probanden aus den Gruppen eins bis vier

Bei einer Spannweite von 1,06 Milliliter (ml) pro Minute (min) betrug das Maximum für die durch Paraffin-Pellets **stimulierte Speichelflussrate** in Gruppe eins 1,86 ml/min, das Minimum 0,80 ml/min und der empirische Median 1,38 ml/min. Das untere Quartil lag bei 1,10 ml/min, das obere Quartil bei 1,62 ml/min und der Quartilabstand lag bei 0,52 ml/min.

In Gruppe zwei betrug der empirische Median für die stimulierte Speichelfliessrate 0,99 ml/min. Das Maximum betrug 2,70 ml/min, das Minimum 0,80 ml/min und die Spannweite 1,90 ml/min. Das erste Quartil lag bei 0,86 ml/min, das dritte Quartil bei 1,08 ml/min und der Quartilabstand bei 0,22 ml/min.

Für alle Morbus-Crohn-Patienten zusammen (Gruppe drei) ergab sich demnach ein empirischer Median für die stimulierte Speichelfliessrate von 1,09 ml/min. Der kleinste Wert betrug 0,80 ml/min, der höchste Wert 2,70 ml/min und die Spannweite erstreckte sich über 1,90 ml/min. Das erste Quartil lag bei 0,88 ml/min, das dritte Quartil bei 1,58 ml/min und der empirische Quartilabstand bei 0,70 ml/min.

Die in der Kontrollgruppe (Gruppe vier) ermittelten stimulierten Speichelflussraten bewegten sich zwischen minimal 1,04 ml/min und maximal 3,10 ml/min. Die Spannweite betrug 2,06 ml/min und der empirische Median 1,90 ml/min. Das untere Quartil lag bei den gesunden Probanden bei 1,08 ml/min, das obere Quartil bei 2,46 ml/min und der Quartilabstand lag bei 1,38 ml/min.

Auch die stimulierten Speichelfliessraten (ml) der Morbus-Crohn-Patienten aus Gruppe zwei waren dem Mann-Whitney-U-Test nach zu urteilen signifikant ($p = 0,044$) niedriger als die der Probanden aus Kontrollgruppe vier. Die Unterschiede zwischen allen Crohn-Patienten (Gruppe drei) und der Kontrollgruppe vier verfehlten nur knapp ($p = 0,064$) das Signifikanzniveau ($p < 0,05$), die Differenzen zwischen den Gruppen eins und zwei ($p = 0,229$) sowie den Gruppen eins und vier ($p = 0,325$) waren nicht signifikant.

Die Speichelfliessraten ohne und mit Stimulation durch ein Paraffin-Blöckchen, welche bei den Probanden der Untersuchungsgruppen eins bis vier gemessen wurden, werden in den Abbildungen 26 und 27 grafisch veranschaulicht.

n	Gruppe 1 (ml/min)	Gruppe 2 (ml/min)	Gruppe 3 (ml/min)	Gruppe 4 (ml/min)
1	0,8	0,8	0,8	1,04
2	1,1	0,86	0,8	1,06
3	1,3	0,92	0,86	1,08
4	1,46	1,06	0,92	1,08
5	1,62	1,08	1,06	1,3
6	1,86	2,7	1,08	1,76
7			1,1	1,84
8			1,3	2
9			1,46	2,1
10			1,62	2,58
11			1,86	2,82
12			2,7	3,1

Tabelle 31: Speichelfliessraten in den Untersuchungsgruppen bei Stimulation des Flusses mit Paraffin-Blöckchen

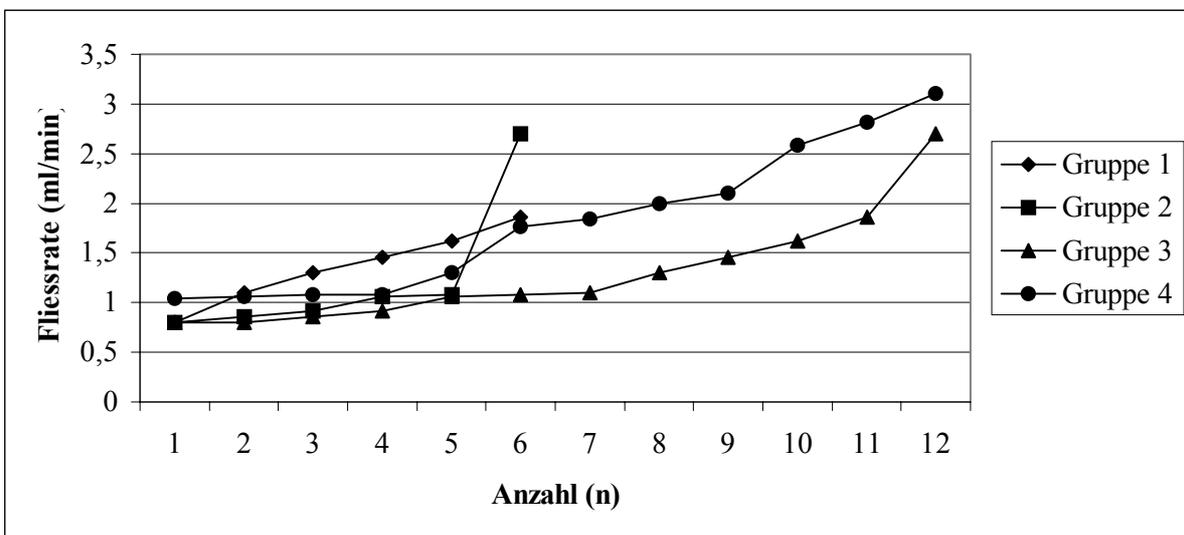
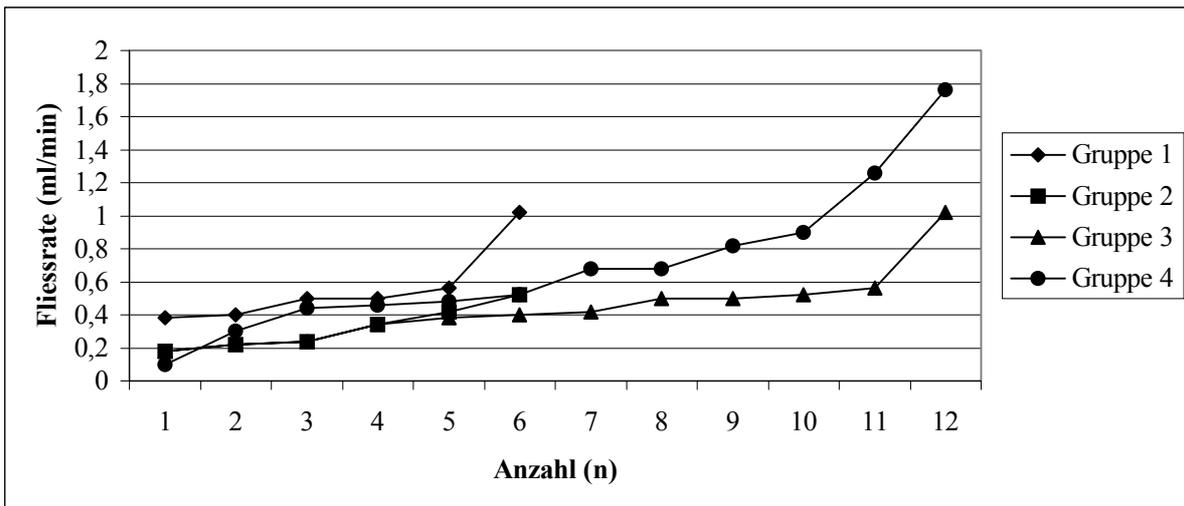


Abbildung 26 und Abbildung 27: Grafische Darstellung der Speichelfliessraten ohne Stimulation (Abbildung 27) und nach Stimulation mit Paraffin-Pellets (Abbildung 28) in den einzelnen Gruppen

Kapitel V

Diskussion

Zwischen der Beschreibung der „Ileitis regionalis“, wie die Krankheitsentität aufgrund damaliger (Un)Kenntnisse zur Lokalisation bezeichnet wurde, durch Crohn, Ginzburg und Oppenheimer (77) im Jahre 1932 und der Erstbeschreibung orofazialer Manifestationen eines Morbus Crohn im Jahre 1969 durch Dudeney und Todd (89) lagen mehr als drei Dekaden. Seither sind wiederum über 30 Jahre vergangen, doch das Wissen über orofaziale Manifestationen des Morbus Crohn stützt sich noch immer weitestgehend auf Einzelfallbeschreibungen (38, 42, 45, 46, 48-50, 54, 57, 68, 70, 79, 87, 89, 91, 93, 97, 98, 105, 111, 113, 121, 122, 124, 125, 128, 135, 141, 177, 178, 187, 188, 191, 192, 199, 235, 247, 258, 264, 280, 287, 293, 320, 336, 344, 346, 348, 353, 363, 364, 367, 373, 382-384, 394, 400, 402, 414, 415). Wichtige Fragen zur Art und Häufigkeit dieser klinischen Erscheinungsformen des Morbus Crohn, zur Einordnung dieser Manifestationen bezüglich anderer orofazialer Granulomatosen und nicht zuletzt gar zu einer einheitlichen Nomenklatur, bleiben unbeantwortet. Das Probleme im Mund-Gesichts-Bereich keinesfalls so selten sind, wie beispielsweise von Fedotin et al. (111) oder Scharf et al. (344) in den 70er- und 80er-Jahren des letzten Jahrhunderts behauptet wurde, unterstreichen die Ergebnisse aus dem Patientengut des Klinikums Krefeld: 10 von 77 Morbus-Crohn-Patienten (12,99 %), welche im Zeitraum vom 01.01.1988 bis zum 31.12.1998 in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie operiert worden waren, wiesen in Ihrer Anamnese Crohn-typische Veränderungen in diesem Bereich auf.

Die Ätiologie und Pathogenese des Morbus Crohn bleiben auf weiten Gebieten bis in die heutige Zeit unverstanden. Immer wieder wurden die verschiedensten möglichen Auslöser für die Krankheit in Augenschein genommen. So sahen Kasper und Sommer einen Zusammenhang mit dem teilweise exzessiven Konsum von Süßigkeiten, Konditorwaren und zuckerhaltigen Getränken der Patienten und der Ätiologie des Morbus Crohn (194). Andere Autoren wie etwa Guslandi (150) oder Keighley et al. (196) knüpften Verbindungen zu den teilweise profunden Veränderungen der intestinalen Mikroflora der Morbus-Crohn-Patienten. Häufige Saccharosezufuhr bei gleichzeitig veränderter oraler Bakterienflora stellt auch zwei der Hauptrisikofaktoren in dem uns bekannten pathogenetischen Prozess der Zahnkaries dar. Gezielte Untersuchungen des Zahnstatus von Morbus-Crohn-Patienten gibt es bislang jedoch kaum und die vorhandenen Studien liefern kontroverse Ergebnisse (40, 275, 324, 379, 380). Viele Patienten der vorliegenden Untersuchung gaben bei meinem ersten telefonischen Kontakt mit ihnen nach Erläuterung der Fragestellung dieser Studie spontan an, unter „schlechten Zähnen“ zu leiden.

Da die geschilderte Problematik also einen nicht zu unterschätzenden Stellenwert in der Gesundheit der Morbus-Crohn-Patienten einzunehmen scheint, bedürfen die offenen Fragen zu orofazialen Manifestationen und zum Kariesrisiko dieser Patientengruppe dringender Klärung und die Ergebnisse müssen mehr als bislang in das Bewusstsein der behandelnden Ärzte und Zahnärzte eindringen, als dass dies in der Vergangenheit geschehen zu sein scheint – schon Börner et al. (45) hielten es 1983 für möglich, dass eine oropharyngeale Beteiligung höher als angenommen sei, da bekanntlich eine Krankheit nur diagnostiziert werden könne, wenn man an sie denkt.

V. 1. Patienten

Von den 10 Patienten mit anamnestisch erhebaren Crohn-typischen Veränderungen aus dem 77 Patienten starken Gesamtkollektiv derer, welche im Klinikum Krefeld aufgrund eines Morbus Crohn operiert werden mussten, antworteten 7 Patienten auf einen ihnen im Rahmen einer Untersuchung zum postoperativen Rezidiv bei Morbus Crohn (52) zugesandten Fragebogen. Dies entspricht für diesen Teil der Crohn-Patienten einer Rücklaufquote von 70 %. Diese ist besser als die Quote aller zurückgesandten Fragebögen (45,50 %) und auch höher (57 % bis 63 %) als in anderen Studien, in welchen ebenfalls schriftliche Fragebögen zur Datenerhebung verwendet wurden (36, 72, 300, 310). 6 Patienten (85,71 %), welche den Fragebogen beantwortet hatten, konnten zur Teilnahme an der vorliegenden Studie zu zahnmedizinisch relevanten Aspekten des Morbus Crohn motiviert werden.

Meiner Medline-Recherche zufolge wurden bislang 158 Fälle mit orofazialen Manifestationen im Zusammenhang mit einem Morbus Crohn in der medizinischen Literatur veröffentlicht. Wie bereits geschildert, handelte es sich bei der Mehrheit der Veröffentlichungen um Einzelfallberichte. Untersuchungen grösserer Fallzahlen zwischen 6 und 29 Patienten wurden jedoch nur von einer Hand voll Autoren wie Dupuy et al. (92), Scully et al. (354), Williams et al. (420), Cosnes et al. (74) oder Wiesenfeld et al. (419) publiziert.

Vor diesem Hintergrund erscheint die vermeintlich kleine Gruppengrösse von 6 Patienten mit orofazialen Morbus-Crohn-Manifestationen als Basis der vorliegenden Untersuchung eher als relativ grosse Fallzahl.

Der Altersmedian der 6 untersuchten Morbus-Crohn-Patienten mit Beschwerden im Mund-Gesichts-Bereich liegt mit 48 Jahren über dem anderer Studien von Morbus-Crohn-Patienten (28,5 Jahre bis 40 Jahre) (12, 64, 96, 158, 173, 276). Dies mag einem hochgradigen Selektionsbias, welcher zum einen durch die sehr spezielle Fragestellung dieser Untersuchung, zum anderen durch die bereits vorselektierte Grundpopulation von 77 Patienten mit operationspflichtig gewordenem Morbus Crohn einer chirurgischen Abteilung bedingt ist, zuzuschreiben sein. Auch weisen die 6 untersuchten Morbus-Crohn-Patienten teilweise sehr lange Krankheitsverläufe (12 Jahre bis 29 Jahre, Median 19 Jahre) auf. Das Alter liegt auch über dem in den anderen Studien (Median 14 Jahre bis 25 Jahre) grösserer Morbus-Crohn-Patientengruppen mit orofazialen Beteiligungen (76, 92, 354, 419, 420). Die Differenz kann dadurch erklärt werden, dass dabei, meist durch andere Fragestellungen bedingt, jedoch in allen Fällen Angaben zum Alter beim Beschwerdebeginn des Morbus Crohn allgemein oder beim Beschwerdebeginn der orofazialen Manifestationen gemacht wurden. Um homogene Vergleichsgruppen zu erzielen, wurden die Morbus-Crohn-Patienten ohne anamnestische Beschwerden im orofazialen Bereich und die gesunden Probanden den 6 Patienten mit Beschwerden im Mund-Gesichts-Bereich möglichst altersentsprechend zugeteilt, sodass hier intentionell eine fast identische Altersstruktur vorliegt.

Epidemiologische Daten zur Geschlechtsverteilung belegen meist einen leichten Überhang des weiblichen Geschlechtes unter allen Morbus-Crohn-Patienten. Der weibliche Anteil der Patienten wird in den meisten Studien zwischen 52 % und 60 % beziffert (35, 43, 55, 64, 82, 96, 107, 147, 151, 159, 169, 174, 198, 212, 223, 240, 241, 242, 244, 253, 259, 260, 262, 283, 308, 310, 312, 325, 326, 327, 332, 369, 398, 410, 438). Demgegenüber scheinen orofaziale Manifestationen überwiegend männliche Morbus-Crohn-Patienten zu betreffen. In der Literatur zu orofazialen Manifestationen bei Morbus Crohn finden sich unter den Einzelfallbeschreibungen 58,88 % Männer (m : w = 1,43 : 1) (38, 42, 45, 46, 48-50, 54, 57, 68, 70, 79, 87, 89, 91, 93, 97, 98, 105, 111, 113, 121, 122, 124, 125, 128, 135, 141, 177, 178, 187, 188, 191, 192, 199, 235, 247, 258, 264, 280, 287, 293, 320, 336, 344, 346, 348, 353, 363, 364, 367, 373, 382-384, 394, 400, 402, 414, 415), in den Untersuchungen grösserer Gruppen

sind sogar 62,50 % aller Morbus-Crohn-Patienten mit Beteiligung im Mund-Gesichts-Bereich Männer (m : w = 1,67 : 1) (76, 92, 354, 419, 420). In den Untersuchungsgruppen der vorliegenden Studie findet sich ein deutliches Überwiegen (83,33 %) des weiblichen Geschlechtes (m : w = 1 : 5). Dies wird zum einen darin begründet sein, dass schon in der Ausgangsgruppe der 77 Morbus-Crohn-Patienten überdurchschnittlich viele Frauen (68 %) zu finden waren. Zum anderen waren alle 3 der Patienten mit orofazialer Morbus-Crohn-Beteiligung, welche nicht auf den ihnen zugesandten Fragebogen geantwortet haben, männlichen Geschlechts, sodass eigentlich 40 % aller Patienten mit orofazialen Manifestationen Männer wären. Dies sind 8 % mehr als die 32 % in der 77 Patienten starken Ausgangsgruppe, was die Ergebnisse anderer Untersuchungen tendentiell unterstreicht. Da die Morbus-Crohn-Patienten beziehungsweise die gesunden Probanden der Vergleichsgruppen geschlechtsentsprechend zugeteilt wurden, fanden sich hier die selben Geschlechtsverteilungen.

V. 2. Krankheitsverlauf des Morbus Crohn

Der Beginn der Morbus-Crohn-Beschwerden liegt nach Lapidus et al. (224) überwiegend im jungen Erwachsenenalter, andere Untersucher beziffern das Alter der Morbus-Crohn-Patienten zum Zeitpunkt des Beschwerdebegins meist zwischen 15 und 30 Jahren (Mittel 24,93 Jahre) (2, 9, 15, 36, 99, 145, 159, 160, 175, 211, 295, 310, 312, 327, 393, 398, 410). Das mittlere Alter von 24,5 Jahren der Patienten in der vorliegenden Untersuchung bestätigt diese Ergebnisse.

Schiller et al. (345) zufolge sollen orofaziale Manifestationen in jedem Alter bei den Morbus-Crohn-Patienten vorkommen. Den meisten Untersuchern wie Bozkurt et al. (50), Frankel et al. (121), Kalmar (190) oder Weiss (416) zufolge soll das Alter der Patienten mit orofazialen Manifestationen zu Beschwerdebeginn in etwa der allgemeinen Altersverteilung beim Morbus Crohn entsprechen. Auch in dieser Untersuchung konnte bezüglich des Alters bei Beschwerdebeginn zwischen der Gruppe der Patienten mit orofazialen Beschwerden und der Gruppe ohne Beschwerden kein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Studien von Dupuy et al. (92), Scully et al. (354) oder Cosnes et al. (74), welche einen früheren Krankheitsbeginn bei Crohn-Patienten mit orofazialen Manifestationen beschreiben, konnten nicht bestätigt werden.

Insgesamt muss jedoch das „Alter bei Beschwerdebeginn“ kritisch gesehen werden, da es retrospektiv oftmals nur schwierig und relativ ungenau dokumentiert werden kann. Vielfach, wie auch in der Wiener Klassifikation (126), wird deshalb das „Alter bei Diagnosestellung“ als objektiverer Parameter verwendet. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass aufgrund der mitunter sehr subtilen und uncharakteristischen Anfangssymptomatik die korrekte Diagnose oftmals erst zu einem viel späteren Zeitpunkt gestellt werden kann. Hierdurch dürften die in der Literatur zur Zeitspanne der Verzögerung zwischen Beschwerdebeginn und Erstdiagnose eines Morbus Crohn vorgefundenen, sehr variablen Angaben zwischen 0 Monaten und 599 Monaten begründet sein (44, 99, 223, 227, 250, 262, 283, 305, 325, 410). Eine Verzögerung zwischen 4 Monaten und 96 Monaten unter den eigenen Patienten fügt sich sehr gut in diese Zeitspanne und ist fast identisch mit den Ergebnissen von Björnsson et al. (43) oder Corrao et al. (73).

Neben einer Verzögerung der Diagnose des Morbus Crohn wird zu Beginn der Krankheit häufig zunächst eine falsche Arbeitsdiagnose gestellt. Bei Norris et al. (292) wurden in 33 % der Fälle, bei Wagtmans et al. (411) in bis zu 51 % und in der vorliegenden Untersuchung sogar in bis zu 74 % der Fälle fehlerhafte Arbeitsdiagnosen vor der endgültigen Diagnose eines Morbus Crohn gestellt. Wie in den beiden anderen Studien war hierbei die Colitis ulcerosa jeweils die häufigste vorläufige Arbeitsdiagnose.

Aufgrund seiner typischen Lokalisation, des zumeist chronisch-rezidivierenden Verlaufs und der klassischen Abdominalsymptomatik kann mit steigender Krankheitsdauer mit dem Auftreten verschiedener Begleiterkrankungen bei den Patienten gerechnet werden. Das in der Literatur beschriebene gehäufte Auftreten einer Cholezystolithiasis (7, 9, 94, 140, 153, 225, 242) oder einer Nephrolithiasis (7, 9, 140) konnte bei den Patienten dieser Untersuchung nicht beobachtet werden. Auch die bei Morbus-Crohn-Patienten als Komplikation durchaus bekannten psychischen Probleme (30) konnten hier nicht nachgewiesen werden. Autoren wie Lindhagen et al. (240, 241) oder Wagtmans et al. (411) beschreiben bei einem Anteil von 8 % bis 15 % der Crohn-Patienten arthritische Beschwerden. Auch drei unserer Patienten (25 %) klagten über Gelenkbeschwerden; in einer früheren Studie im Klinikum Krefeld (52) beklagten sogar 46,8 % der Patienten Arthritiden oder Arthralgien. Insgesamt schienen die Morbus-Crohn-Patienten mit orofazialen Manifestationen im Vergleich zu den anderen Untersuchungsgruppen mehr Allgemeinerkrankungen aufzuweisen – sie hatten signifikant häufiger andere Allgemeinerkrankungen in ihrer Anamnese, als die Patienten aus Gruppe zwei oder die gesunden Probanden aus Gruppe vier.

Der 1976 von Best entwickelte Crohn's Disease Activity Index (CDAI) dient der Abschätzung der Krankheitsaktivität des Morbus Crohn (39). Untersuchungen von Goebell et al. (137) entsprechend stellt der CDAI vor allem ein Mass für die klinische Schwere der Erkrankung dar. In der vorliegenden Untersuchung wiesen die Patienten mit orofazialen Manifestationen signifikant höhere CDAI-Werte auf, als die Patienten ohne Manifestationen im Mund-Gesichts-Bereich, was demnach für einen klinisch schwereren Verlauf des Morbus Crohn zum Erhebungszeitpunkt spräche.

Zusammenfassend scheinen die Morbus-Crohn-Patienten mit orofazialen Manifestationen – den Ergebnissen der allgemeinen Anamnese und den Erhebungen des CDAI entsprechend – einen sowohl allgemein schlechteren Gesundheitszustand als auch im Speziellen eine höhere klinische Morbus-Crohn-Aktivität aufzuweisen. Dies unterstreicht die Ergebnisse von Basu et al. (26, 27), Simpson et al. (364) oder Weiss (416), welche eine Korrelation zwischen den oralen Läsionen und der Aktivität der Darmerkrankung erkannten. Auch Halme et al. (152) berichteten, dass Patienten mit aktivem intestinalen Morbus Crohn häufiger orale Schleimhautentzündungen und dentale Infektionen als Patienten mit inaktiven Krankheitsverläufen haben. Laut Otto (298) sollen generell synchron nachweisbare systemische Manifestationen häufig in direkter Verbindung zur entzündlichen Aktivität des intestinal manifestierten Krankheitsprozesses stehen. Gagoh et al. (124) sehen auch einen Zusammenhang mit ausgedehnteren intestinalen Krankheitsprozessen. Alle Ansätze wären gut mit der Idee einer auf einem chronischen Entzündungsprozess beruhenden Systemerkrankung in Einklang zu bringen, wobei eine kleine Gruppe von Crohn-Patienten mit aggressiverem Krankheitsverlauf einen ausgedehnteren Befall bei höherer systemischer Entzündungsaktivität zeigen würde. Andere Autoren hingegen sehen keine Verbindung orofazialer Beschwerden mit dem Schweregrad und der Ausdehnung des Morbus Crohn (69, 74, 235, 246, 258, 420). Zu beachten ist, dass der CDAI nur eine Momentaufnahme der Crohn-Aktivität widerspiegelt und nicht ohne weiteres auf den gesamten Krankheitsverlauf übertragen werden darf. Ähnliche Probleme birgt die Erhebung der allgemeinen Krankheitsanamnese.

Um das intestinale Befallsmuster der Morbus-Crohn-Patienten zu charakterisieren, wird gängigerweise zwischen einem reinen Dünndarmbefall, einer isolierten Crohn-Kolitis und einem kombinierten Befall des Dün- und des Dickdarmes unterschieden. Die in der Literatur zu den prozentualen Häufigkeiten der einzelnen Manifestationsmuster gemachten Angaben liegen für eine alleinige Lokalisation im Dünndarm meist zwischen 18 % und 36 % (43, 44, 115, 139, 151, 158-160, 163, 176, 229, 259, 260, 285, 291, 292, 305, 325-327, 356, 360, 369, 418), für einen gemeinsamen Befall von Dün- und Dickdarm grösstenteils zwischen 29 %

und 51 % (15, 44, 120, 139, 145, 148, 151, 158, 167, 169, 227, 229, 250, 255, 260, 263, 285, 291, 292, 295, 308, 312, 325-327, 356, 360, 369, 398) und für eine isolierte Crohn-Manifestation am Dickdarm überwiegend zwischen 10 % und 24 % (120, 145, 151, 159, 160, 163, 169, 174-176, 227, 231, 240, 255, 259, 260, 263, 290, 308, 312, 327, 356, 369, 398, 418), doch werden auch wesentlich niedrigere beziehungsweise höhere Angaben zu den jeweiligen Lokalisationen gefunden. Eine entscheidende Rolle hierbei dürfte der Zeitpunkt spielen, an dem die Ausdehnung des Morbus Crohn definiert wurde. Bei Diagnosestellung der Erkrankung liegt oftmals noch keine vollständige diagnostische Aufarbeitung vor. Auch ist bekannt, dass es während der zumeist langjährigen Krankheitsverläufe vielfach zu einer Progression des Morbus Crohn kommt. Aus dem Gesagten kann gefolgert werden, dass eine zu frühe Festlegung des Befallsmusters zu einer Unterschätzung führen kann. Dementsprechend fand die Definition der intestinalen Krankheitsausdehnung bei unseren Morbus-Crohn-Patienten als kumulative Bewertung erst am Ende des jeweiligen Untersuchungsfensters statt. Die in der Gruppe unserer Crohn-Patienten ohne orofaziale Manifestationen vorgefundenen prozentualen Anteile – reiner Dünndarbefall 33,33 %, kombinierter Befall von Dün- und Dickdarm 50 %, isolierte Kolitis 16,67 % - stimmen demnach hervorragend mit den oben aufgeführten Angaben anderer Arbeiten überein. Nach Meinung einiger Untersucher wie Basu et al. (29), Challacombe (61), Ficarra et al. (113), Talbot et al. (382) oder Johnson et al. (188) sollen orofaziale Krankheitsmanifestationen häufiger bei Morbus-Crohn-Patienten mit Crohn-Kolitis oder Ileokolitis sowie kombiniert zusammen mit anderen extraintestinalen Beschwerden auftreten. Auch bei unseren Morbus-Crohn-Patienten mit orofazialen Manifestationen fiel ein gehäufter kombinierter intestinaler Befall von Dün- und Dickdarm (83,33 %) auf. Keiner dieser Patienten wies einen isolierten Dünndarbefall auf, eine Beteiligung des Kolons lag letztendlich bei allen Patienten dieser Untersuchungsgruppe vor. Diese Befunde zeigen eine annähernd exakte Übereinstimmung mit den Ergebnissen – Dün- und Dickdarbefall 89 %, Kolitis 11 % - von Basu et al. (27). Um die Hypothese noch eingehender zu beleuchten, analysierte ich andere in der Literatur veröffentlichte Fälle (38, 42, 46, 48, 50, 54, 57, 68, 70, 89, 76, 91, 93, 97, 98, 105, 111, 113, 121, 122, 124, 125, 128, 135, 141, 170, 177, 178, 187, 191, 192, 235, 247, 258, 264, 280, 287, 306, 320, 344-346, 348, 353, 363, 364, 373, 383, 391, 400, 402, 414-416) von Morbus-Crohn-Patienten mit orofazialen Manifestationen, deren Beschreibung auch eine suffiziente Angabe zum intestinalen Befallsmuster lieferte.

Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 33 zusammengefasst.

Lokalisation		Anzahl	Häufigkeit
Intestinum	Dünndarm	20	22,47 %
	Dün- und Dickdarm	40	44,94 %
	Dickdarm	29	32,58 %
Oberer Verdauungstrakt	Oesophagus	7	7,87 %
	Magen, Duodenum	8	8,99 %
Perianalregion		31	34,83 %
Ausserhalb des Verdauungstraktes		13	14,61 %
	Arthritiden, Arthralgien	8	8,99 %
	Haut (Erythema nodosum)	6	6,74 %
	Augen	5	5,62 %

Tabelle 33: Befallsmuster des Morbus Crohn von 89 in der Literatur beschriebener Fälle

Auch bei den in der Literatur geschilderten Fällen scheint ein dominierender Befall des Dickdarms beziehungsweise Dünn- und Dickdarms erkennbar (Kolonbeteiligung in 77,52 % der Patienten), auch wenn die Unterschiede nicht ganz so markant sind. Hierbei gilt aber, wie bereits weiter oben dargestellt, zu beachten, dass unter diesen Patienten vielfach frisch diagnostizierte Fälle sind, deren intestinales Befallsmuster sich wahrscheinlich im weiteren Krankheitsverlauf als ausgedehnter herausstellen wird, und somit ein isolierter Dünnbeziehungsweise Dickdarmbefall eher über-, eine kombinierte Manifestation an Dünn- und Dickdarm jedoch eher unterschätzt sein dürfte.

In der Vergangenheit wurde bei den Patienten mit orofazialen Manifestationen vielfach ein gehäufter synchroner Befall der Perianalregion bei 60 % bis zu 88,9 % dieser Morbus-Crohn-Patienten beschrieben (27, 92, 420, 74). Auch unter den Crohn-Patienten mit Beteiligung des Mund-Gesichts-Bereiches in der vorliegenden Untersuchung fand sich in 66,67 % der Fälle eine perianale Mitbeteiligung im Rahmen des Morbus Crohn. Die Literaturrecherche ergab einen Befall, der mit 34,83 % niedriger ausfiel, wobei auch hier die gleichen Probleme wie bei der Beschreibung des intestinalen Befallsmusters greifen dürften. Auch muss beachtet werden, dass eine anale Beteiligung öfter bei Patienten mit Crohn-Kolitis vorkommen soll (296, 369), somit bei Annahme eines verstärkten Kolonbefalls auch von einem gehäuften Auftreten perianaler Probleme auszugehen wäre. Die Angaben zu einer perianalen Beteiligung bei Morbus-Crohn-Patienten allgemein zeigt eine enorme Spannweite zwischen 1,6 % (305) und 92 % (296), meist werden jedoch Häufigkeiten um 20 % genannt (153, 163, 250, 253, 312). Dupuy et al. (92) und Cosnes et al. (74) erklärten, dass ein gehäuftes Vorkommen perianaler Befunde bei Patienten mit orofazialen Manifestationen zu beobachten sei, und vermuteten, dass diese Crohn-Läsionen eine besondere Trophizität zu Plattenepithel haben. Hierzu würde auch eine vermehrte Beteiligung des Oesophagus bei dieser Patientengruppe passen, welche ansonsten allgemein als seltene Lokalisation des Morbus Crohn gilt. Unter den eigenen Patienten mit orofazialer Crohn-Beteiligung leiden ein Drittel auch an Veränderungen der Speiseröhre. Ähnliche Zahlen schildern auch Dupuy et al. (92) [33,33 %], Pittock et al. (304) [42 %] oder Cosnes et al. (74) [33,33 %]. Bei Durchsicht der gesamten Literatur erschien der Anteil geringer [7,87 %], jedoch immer noch fast viermal höher als die ansonsten angetroffenen 2 % (92).

Extraintestinale Manifestationen des Morbus Crohn können bei den Patienten in einer derart unglaublichen Vielfalt auftreten, dass fast der Eindruck erweckt wird, kein Organ des menschlichen Körpers bliebe von der Krankheit verschont. So soll Hyams in einer Arbeit aus dem Jahr 1994 107 extraintestinale Manifestationen entzündlicher Darmerkrankungen in 13 Organsystemen dokumentiert haben (91). Autoren wie Basu et al. (29), Challacombe (61), Cleary (69), Frankel et al. (121), Talbot et al. (382), Greenstein et al. (144) oder Johnson et al. (188) stimmen darin überein, dass Manifestationen im Mund-Gesichts-Bereich besonders häufig bei den Morbus-Crohn-Patienten vorkommen sollen, welche auch an anderen extraintestinalen Stellen wie Augen, Haut oder Gelenken Krankheitszeichen in ihrer Crohn-Anamnese aufweisen. Auch von unseren Crohn-Patienten mit orofazialen Manifestationen schienen Beschwerden im Bereich der Gelenke (83,33 %), der Haut (50 %) oder der Augen (33,33 %) häufiger beklagt zu werden, als von Crohn-Patienten ohne Manifestationen im Mund-Gesichts-Bereich, wobei die Unterschiede für keine der drei Lokalisationen das Signifikanzniveau ($p < 0,05$) erreichte. Die von mir durchgeführte Literaturrecherche brachte – ebenso wie die von Plauth et al. (306) – jedoch eher Ergebnisse, wie sie durchaus auch in „normalen“ Morbus-Crohn-Populationen angetroffen werden können [Arthritiden 8 % bis 15 %, Erythema nodosum 2,3 % bis 14,7 %, Iritis oder Episkleritis 2 % bis 6,3 %] (240-242, 411).

Letztendlich kann bei derzeitiger Datenlage ein Zusammenhang zwischen orofazialen Crohn-Manifestationen und einer ausgedehnteren intestinalen Erkrankung mit Beteiligung des Kolon, einem erhöhten Trophismus für Plattenepithel sowie gehäuft auftretenden extraintestinalen Morbus-Crohn-Befunden nicht eindeutig be- oder widerlegt werden sondern bedarf weiterer Klärung.

V. 3. Nikotinabusus, Medikation und Ernährung

Rauchen kann einen Erkrankungsprozess in vielfacher Hinsicht beeinflussen. Betroffen können beispielsweise die zelluläre und humorale Immunantwort, verschiedene Abschnitte von Entzündungskaskaden, die Darmmotilität, die Mukus-Produktion und Zusammensetzung, die Schleimhautpermeabilität, die Darmdurchblutung, die Sauerstoffsättigung des Blutes oder die Aktivität von Thrombozyten sein (359, 386). Dementsprechend ist es nicht verwunderlich, dass Rauchen als einer der signifikantesten Umweltfaktoren in der Pathogenese des Morbus Crohn gehandelt wird. Viele Untersuchungen belegen, dass Raucher ein bis zu 5-fach erhöhtes Risiko haben, einen Morbus Crohn zu entwickeln (9, 47, 73, 81, 230, 313, 376, 386) und dass das Risiko dosisabhängig ist (73, 168). Im Verlauf des Morbus Crohn sollen nach Berichten von Timmer et al. (393) Raucher ein signifikant ausgedehnteres Befallsmuster aufweisen und laut Russel et al. (326) sollen Raucher eine höhere Krankheitsaktivität haben.

Die einzigen Studien welche den Nikotinkonsum von Morbus-Crohn-Patienten mit orofazialen Manifestationen untersucht haben sind die von Dupuy et al. (92) und Williams et al. (420). Beide konnten hierbei keine Parallelen erkennen. Auch im eigenen Untersuchungsgut unterschieden sich die vier Gruppen bezüglich der Raucher und Nichtraucher nicht signifikant voneinander. Interessant scheint jedoch, dass in allen Untersuchungsgruppen der Anteil der Raucher über dem Bundesdurchschnitt lag. Denn gemäss Frauengesundheitsbericht der Bundesregierung rauchten 1995 in der BRD rund 28 % der über 15-Jährigen. Besonders auffällig sind hier die Unterschiede zu den Morbus-Crohn-Patienten, von denen die Hälfte bis zwei Drittel rauchten. Diese Werte liegen auch über denen anderer Studien von Morbus-Crohn-Patienten, in denen der Anteil der Raucher mit 29 % bis 54 % beziffert wird (73, 229, 231, 283, 326, 327, 369, 432, 434, 436), passen jedoch hervorragend zu den 61,5 % der 77 Patienten starken Krefelder Grundpopulation (52). Auch die Anzahl der pro Tag konsumierten Zigaretten unterschied sich zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant, lag mit 20 bis 22,5 Zigaretten pro Tag jedoch über dem durchschnittlich rauchenden Bundesbürger, welcher laut Berichten der Ärzte-Zeitung 1999 15 Zigaretten pro Tag „genoss“.

Die Therapie des Morbus Crohn erfolgt in Ermangelung eines kausalen Ansatzes noch immer rein symptomatisch, primär internistisch-konservativ, chirurgisch meist erst bei Auftreten von Komplikationen oder maximal ausgeschöpfter Entzündungstherapie. So ist es nicht verwunderlich, dass ein grosser Teil der Patienten medikamentös behandelt wird (15, 30, 71, 94, 173, 185, 219, 255, 283). Auch in dieser Studie wurden die Hälfte der Morbus-Crohn-Patienten medikamentös behandelt, jedoch nur 16,67 % der gesunden Probanden. Noch deutlicher wurde der Unterschied bei Betrachtung Crohn-typischer Präparate. Signifikant mehr Morbus-Crohn-Patienten (50 % versus 0 %) als gesunde Probanden nahmen Medikamente wie Kortikosteroide, Aminosalicylsäurederivate oder Azathioprin ein. Der prozentuale Anteil unserer Morbus-Crohn-Patienten, welcher Aminosalicylsäurederivate (33,33 %) beziehungsweise Kortikosteroide (41,67 %) einnahm, zeigte grosse Übereinstimmungen mit den Anteilen (10,8 % bis 77 % beziehungsweise 41 % bis 75 %) in anderen Studien (167, 249, 283, 308, 362, 369, 432, 438). Ein Unterschied zwischen den Crohn-Patienten mit und ohne orofaziale Manifestationen war in der vorliegenden Arbeit

nicht zu erkennen. Dies ist dadurch erklärbar, dass keiner der Patienten mit Beschwerden im Mund-Gesichts-Bereich eine Medikation nur aufgrund dieser Manifestation, sondern immer nur im Rahmen der allgemeinen Therapie des Morbus Crohn einnahm.

Aufgrund des typischen Darmbefallsmusters beziehungsweise als Folge chirurgischer Darmresektionen kommt es bei vielen Patienten zu einem Malabsorptionssyndrom mit konsekutivem Gewichtsverlust und Mangel verschiedener Vitamine und Mineralstoffe. Simi et al. (362) fanden bei 25 % ihrer Patienten Anzeichen für Ernährungsdefizite. Auch Tichansky et al. (390) bestätigen, dass Gewichtsverlust und Malnutrition unter den Morbus-Crohn-Patienten weit verbreitet zu sein scheinen. Auch wird immer wieder von einzelnen Fällen mit so schwerwiegenden orofazialen Manifestationen berichtet, dass eine Nahrungsaufnahme unmöglich war. Solche schmerzhaften, mit Dysphagie einhergehenden Veränderungen waren meist ausgedehnte orale Ulzerationen und wurden von Bornfreund und Gates (48), Dupuy et al. (92), Estrin und Hughes (105), Williams et al. (420), Croft und Wilkinson (76), Dyer et al. (93) oder Issa (178) beschrieben. Yamamoto et al. (428) zufolge spiegelt ein Gewichtszuwachs eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes, eine Abnahme der Schmerzen und die Fähigkeit wieder zu essen wider. In der vorliegenden Untersuchung konnten keine Ernährungsdefizite bei den Morbus-Crohn-Patienten festgestellt werden, die Body-Mass-Indizes (BMI) unterschieden sich nicht signifikant von denen der gesunden Probanden und auch unter den Crohn-Patienten waren keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Dies mag einerseits auf die zum Erhebungszeitpunkt insgesamt relativ niedrige Krankheitsaktivität des Morbus Crohn bei den Patienten zurückzuführen sein, andererseits waren zum Zeitpunkt der Untersuchung bei keinem der Patienten derartig schwerwiegende orale Veränderungen zu beobachten, welche die Nahrungsaufnahme unmöglich gemacht hätten. Solch schwere Manifestationen im Mund-Gesichts-Bereich scheinen jedoch, auch unter Patienten mit orofazialen Morbus-Crohn-Manifestationen, sehr selten zu sein; viel häufiger werden moderate bis milde Symptome oder gar asymptotische Verläufe geschildert (16, 38, 42, 152, 246, 402).

Nach Untersuchungen von Ericsson und Hardwick (104) scheinen soziale und Umweltfaktoren bezüglich des Kariesrisikos sehr wichtig zu sein, wobei bestimmten Ernährungsgewohnheiten eine besonders starke Rolle zukommen soll. Deshalb sollte eine detaillierte Erhebung der Ernährungsgewohnheiten - am besten anhand eines standardisierten Fragebogens - erfolgen. Der Fragebogen sollte Fragen zum Zeitpunkt und der Menge von Speisen und Getränken beantworten. Ein diesen Kriterien genügender, standardisierter Ernährungsfragebogen (siehe Anhang VIII.1.) wurde auch von allen 24 Probanden dieser Untersuchung ausgefüllt. Zwischen den Untersuchungsgruppen konnten bezüglich der Größe der zu den einzelnen Mahlzeiten verzehrten Portionen, der Anzahl der pro Tag eingenommenen Haupt- und Zwischenmahlzeiten sowie der Abstände zwischen den einzelnen Mahlzeiten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Häufige Mahlzeiten mit geringen interprandialen Abständen wären in Richtung eines erhöhten Kariesrisikos wegweisend, da es 10 bis 15 Minuten nach einer Nahrungsaufnahme aufgrund der in der Mundhöhle von Mikroorganismen gebildeter Säuren zu einem pH-Abfall kommt, welcher über einen Zeitraum von einer halben bis einer Stunde postprandial bestehen bleibt (103, 104). Während dieser Zeitspanne kann der kariöse Prozess fortschreiten, wenn das Substrat nicht im Anschluss an die Nahrungsaufnahme durch orale Selbstreinigungsfunktionen oder Mundhygienemaßnahmen wieder entfernt wird (104). In diesem Zusammenhang kommt laut Emilson und Krasse (101) einer häufigen Saccharosezufuhr eine ganz hervorstechende Bedeutung zu. Saccharose fördert zum einen die Ansiedlung von Mutans-Streptokokken, zum anderen erhöht eine derartig kariogene Diät bei Personen mit hohen Laktobazillen-Werten die Kariesaktivität. Die Ergebnisse zur Häufigkeit

des aktuellen Zuckerkonsums pro Tag zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen. Interessant ist jedoch, dass in der Ernährungsanamnese signifikant mehr Morbus-Crohn-Patienten mit orofazialen Beschwerden angaben, vor Beginn des Morbus Crohn wesentlich mehr Zucker beziehungsweise Süßigkeiten konsumiert zu haben, als dies die gesunden Probanden bei Befragung zum formaligen Zuckerkonsums machten. Dies gibt zum einen wichtige Hinweise in Richtung Kariesrisiko dieser Patientengruppe, da auch ein aktuell erhobener Index zum Zahngesundheitszustand (DMF-S) nur auf kariösen Läsionen, entfernten Zähnen und Restaurationen basiert, deren Ursachen jedoch in unterschiedlich weit in der Vergangenheit begründet liegenden Prozessen zu suchen sind. So erklären Axelsson et al. (21), dass bei Bevölkerungsschichten mit hoher Karieshäufigkeit und schlechter Mundhygiene eine Änderung des Zuckerkonsums einen mächtigen Änderungsfaktor zur Ausbreitung der Karies darstellen kann. Eine erhöhte, vor allen Dingen häufige Zuckierzufuhr vermag die bakterielle Infektionskrankheit Karies mittels 2 Mechanismen zu unterhalten beziehungsweise auszulösen. Zum einen indirekt über eine Veränderung der oralen Mikroflora durch Selektion von Bakterien mit entsprechenden ökologischen Vorteilen wie etwa Mutans-Streptokokken oder Laktobazillen, zum anderen stellt Saccharose das bevorzugte Substrat für diese Bakterien dar, sodass ein starker Konsum direkt zu einer erhöhten Produktion saurer Stoffwechselprodukte wie etwa Laktat führt, welche das auslösende Agens für die Zahndemineralisation und somit die Zahnkaries bilden (3, 8, 19, 21, 34, 41, 101, 103, 104, 138, 186, 201, 203-206, 215, 226, 228, 351, 374, 377).

Andererseits konnten einige Studien in den 70er- und 80er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts, wie etwa die von Kasper und Sommer (194), Martini und Brandes (267), Mayberry et al. (271) oder Thornton et al. (389), einen generell erhöhten, teilweise exzessiven Konsum von Zucker, zugeführt als Süßigkeiten, zuckerhaltige Getränke oder Konditorwaren, unter den Morbus-Crohn-Patienten nachweisen. Es ist jedoch unklar, ob es sich bei diesen Beobachtungen um echte ätiologisch relevante Faktoren oder nur um reaktive Ernährungsumstellungen als Begleiterscheinungen der Darmerkrankung handelt. Zum einen legt die steigende Inzidenz des Morbus Crohn, vor allem in westlichen Industrienationen, Umweltfaktoren nah. Unter Ernährungsfaktoren kämen neben einer erhöhten Fettzufuhr und einer erniedrigten Ballaststoffzufuhr auch der erhöhte Zuckerkonsum infrage. Die durch hohen Zuckerkonsum für die Mundhöhle bekannten Veränderungen der Mikroflora könnten ebenso für die intestinale Bakterienflora zutreffen und über eine Vielzahl möglicher Pathomechanismen den chronischen Entzündungsprozess des Morbus Crohn in Gang setzen (63, 194, 233, 245, 267, 271, 368, 389). Chen et al. (63) nehmen an, dass von der intestinalen Mikroflora eine entscheidende Rolle innerhalb der Pathogenese von entzündlichen Darmerkrankungen als anhaltender Antigenstimulus genetisch empfänglicher Wirte beziehungsweise als spezifische Pathogene für die Ätiologie ausgeht. Mehrfach, wie etwa von Giaffer et al. (129) oder Levitan und Marco (234), konnten bei Morbus-Crohn-Patienten hinsichtlich ihrer intestinalen Mikroflora profunde Veränderungen im Vergleich zu Kontrollgruppen nachgewiesen werden. So wiesen Keighley et al. (196) im Kolon von Crohn-Patienten signifikant erhöhte Bakterienzahlen an E.coli und Laktobazillen – ein Erreger, welcher uns bereits aus der Kariesätiologie bekannt ist und besonders bei Personen mit erhöhter Saccharosezufuhr anzutreffen ist – nach. Auf mögliche Pathomechanismen des Morbus Crohn, welche auf eine intestinale Dysbakteriose zurückzuführen wären, wird im weiteren Verlauf der Diskussion, wenn es um das Bakterienwachstum von Mutans-Streptokokken und Laktobazillen in den Untersuchungsgruppen geht, noch einzugehen sein. Zum anderen wäre es nach Sonnenberg (368) möglich, dass die Patienten den Zuckerkonsum reaktiv zur Kompensation des Energieverlustes durch den Morbus Crohn erhöht haben könnten. Es könnte zu einer Veränderung des Ernährungsmusters gekommen sein, da Zucker kaum einen Masseffekt hat, schnell absorbiert wird und kaum Beschwerden erzeugt.

Mayberry et al. (271) stehen dieser Argumentation jedoch kritisch gegenüber, da ihren Ergebnissen zufolge Patienten mit Colitis ulcerosa, einer chronischen entzündlichen Darmerkrankung mit diesbezüglich ähnlicher Problematik, keine derartigen Auffälligkeiten hinsichtlich ihres Zuckerkonsums zeigen. Dem Einsatz von Zucker-Austauschstoffen in der Ernährung der Morbus-Crohn-Patienten steht Bevenius (40) jedoch ablehnend gegenüber, da sie, vor allem bei übermässiger Dosierung, aufgrund einer möglichen Darmbeeinträchtigung kontraindiziert seien.

Abschliessend bleibt immer zu bedenken, dass es zumindest zweifelhaft ist, ob Patienten ihr Ernährungsverhalten nach längerer Zeit zuverlässig reproduzieren können und somit die Ergebnisse verschiedener Studien wirklich valide erscheinen (303, 389). Persson et al. (303) bestätigen diesbezüglich, dass der Gebrauch retrospektiver Informationen den vormaligen Konsum von Speisen eher unterschätzt, welche aktuell in geringerer Masse zugeführt wurden. Dies wäre auch in der vorliegenden Untersuchung zu beachten, würde jedoch einen vormalig hohen Zuckerkonsum der Morbus-Crohn-Patienten noch unterstreichen.

Ausserordentlich interessant erscheint auch der Aspekt, dass immer wieder Unverträglichkeiten gegenüber verschiedenen Nahrungsmitteln oder Nahrungsmittelzusätzen als ätiologische Krankheitsfaktoren allgemein bei Patienten mit einer orofazialen Granulomatose, aber auch speziell bei Morbus-Crohn-Patienten mit Manifestationen im Mund-Gesichts-Bereich, diskutiert werden (16, 194, 267, 301, 302, 336, 338, 381). Angeschuldigte Agentien sind beispielsweise Kakao, Schokolade, Weizenprodukte, Erdnüsse, Milch, Eier, Hühnerfleisch, verschiedene Früchte, verschiedene Gewürze wie Pfeffer, Curry oder Zimt, verschiedene Zusätze wie der Geschmacksverstärker Natriumglutamat, Farbstoffe oder Stabilisatoren (16, 194, 267, 301, 302, 336, 338, 381, 420). Auch unter den eigenen Morbus-Crohn-Patienten zeigten sich auffällig viele Fälle, welche Unverträglichkeiten verschiedenster Lebensmittel beklagten, doch unterschieden sich hier die Patienten mit orofazialen Manifestationen nicht von denen ohne Beschwerden im Mund-Gesichts-Bereich. Klarer hingegen war der Unterschied gegenüber den gesunden Probanden – diese wiesen, wenn auch knapp das Signifikanzniveau ($p < 0,05$) verfehlend, weniger Intoleranzen gegenüber Lebensmitteln als die Morbus-Crohn-Patienten in ihrer Anamnese auf. In der Literatur finden sich einige Hinweise, dass Patienten mit nachgewiesenen Unverträglichkeiten von einer Eliminationsdiät profitieren könnten. Dies soll besonders für Patienten mit orofazialen Granulomaten gelten (130, 294, 297, 301, 336, 338, 381), für Morbus-Crohn-Patienten liegen weniger fundierte Daten vor; doch soll bei ausgewählten Patienten ebenfalls teilweise eine Remission zu erzielen sein, was bei diesen Patienten den Einsatz einer Auslassdiät rechtfertigen würde (16, 235, 302, 336, 338, 420). Levine et al. (233) zufolge konnte an Tiermodellen bereits gezeigt werden, dass Elementardiäten einen Interleukin-6 abhängigen akuten Entzündungsprozess, wie dieser vielfach für den Morbus Crohn beschrieben wurde (51, 83, 166, 190, 286, 413), vermindern können und dass eine Reduktion von Nahrungsmittellipiden die Antigenität von Bakterien verändern kann. Auch ist der klinische Nutzen von gezielten therapeutischen Ernährungsmassnahmen in der allgemeinen konservativ-internistischen Crohn-Therapie bekannt, denn eine totale parenterale Ernährung (TPN) oder Elementardiäten sind hier schon etabliert und werden unter anderem zur Behandlung eines akuten Krankheitsschubes eingesetzt (30, 59, 173, 185, 195, 219, 230, 413).

V. 4. Orofaziale Beschwerden und Crohn-Manifestationen

Die genaue Anamnese zeigte, dass die Morbus-Crohn-Patienten aus Gruppe eins signifikant häufiger Probleme im Mund-Gesichts-Bereich beklagen, als dies bei den Probanden der Gruppe vier zu erheben wäre. Dies war aufgrund der Auswahlkriterien für die einzelnen Gruppen (Gruppe eins: Morbus-Crohn-Patienten mit orofazialen Manifestationen in der Anamnese; Gruppe vier: gesunde Probanden als Kontrollgruppe) zu erwarten. Der Unterschied zu den Morbus-Crohn-Patienten aus Gruppe zwei, welche anamnestisch keine orofazialen Morbus-Crohn-Manifestationen beklagten, erreicht hierbei zwar nicht das Signifikanzniveau, scheint jedoch, vor allem hinsichtlich spezifischer Morbus-Crohn-Manifestationen, erkennbar.

Die extra- und intraoralen Untersuchungen der 24 Studienteilnehmer bestätigten die anamnestisch erhobenen Unterschiede bezüglich der beklagten Probleme im Mund-Gesichts-Bereich. Die Morbus-Crohn-Patienten wiesen eindeutige Veränderungen im Bereich des Gesichtes sowie signifikant häufiger intraorale Schleimhautveränderungen als die gesunden Probanden auf. Obwohl dies auch für die Crohn-Patienten der Gruppe zwei generell zutrifft, welche anamnestisch keine Crohn-Manifestationen im Mund-Gesichts-Bereich angegeben hatten, konnten hier jedoch keine als Crohn-spezifisch geltenden Veränderungen orofazial festgestellt werden. Auch in einer Untersuchung von Lisciandrano et al. (246) wies eine Gruppe konsekutiv untersuchter Morbus-Crohn-Patienten signifikant häufiger nicht traumatische intraorale Läsionen als die Kontrollgruppe auf.

Die Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass unter allen Morbus-Crohn-Patienten eine kleine Gruppe anzutreffen ist, welche gehäuft Probleme, auch Crohn-spezifischer Natur, im Mund-Gesichts-Bereich aufweist. Weiterhin scheinen Morbus-Crohn-Patienten, auch die, welche nicht unter spezifischen orofazialen Veränderungen leiden, generell häufiger intraorale Schleimhautveränderungen verschiedener Natur aufzuweisen.

Den vorliegenden Ergebnissen zufolge befanden sich in der Ausgangsgruppe von 77 Morbus-Crohn-Patienten somit mindestens 6 mit orofazialen Manifestationen (7,79 %). Ginge man davon aus, dass auch die restlichen 4 Patienten mit einer auffälligen Anamnese bezüglich Veränderungen im Mund-Gesichts-Bereich, welche einer näheren Untersuchung leider nicht zur Verfügung standen, ebenfalls orofaziale Crohn-Manifestationen hätten, läge der Anteil bereits bei 12,99 %. Es ist jedoch sicherlich nicht auszuschliessen, dass auch unter den restlichen 67 Crohn-Patienten mittels sorgsam erhobener Anamnese und einer ausführlichen extra- und intraoralen Untersuchung nicht ebenfalls noch Patienten mit orofazialen Manifestationen entdeckt worden wären. Bishop et al. (42) erklärten schon 1972, dass eine orale Beteiligung bei Morbus Crohn vielleicht nur deshalb so selten beobachtet wird, weil sie einfach nicht erkannt werde. Auch Börner et al. (45) vermuteten, dass eine oropharyngeale Beteiligung möglicherweise höher als vielfach angenommen ist und begründeten dies damit, dass eine Krankheit bekanntlich nur diagnostiziert werden kann, wenn an sie auch gedacht wird. Varley (402) ging bereits 1972 soweit zu sagen, dass Läsionen im Mund von den behandelnden Ärzten leicht übersehen werden können, da sie zum einen ihr Hauptaugenmerk im Allgemeinen auf das Abdomen richten, wo ja auch meist die ausgeprägteren Symptome auftreten, und zum anderen nicht so geübt in oralen Untersuchungen und Diagnosen wie ihre zahnmedizinisch tätigen Kollegen sind. Bornfriend und Gates (48) empfehlen diesbezüglich, dass der Zahnarzt mit dem Morbus Crohn und den mit ihm assoziierten oralen Läsionen vertraut sein sollte, da nur so eine korrekte Einschätzung der sehr variablen Läsionen und die differentialdiagnostische Abgrenzung gewährleistet werden kann. Dupuy et al (92) wiesen darauf hin, dass kleinere Veränderungen übersehen werden können und so die 7 Fälle unter 1405 Patienten (0,5 %) unterrepräsentiert sein könnten. Die Erfahrungen von Pittock et al. (304) unterstreichen dies. In ihrem Patientengut konnten bei 12 von 25 Kindern mit Morbus Crohn orale Läsionen entdeckt werden und sie erklärten, dass eine entscheidende Rolle

hierbei die Untersuchung durch einen erfahrenen Zahnarzt gespielt haben dürfte, obgleich Manifestationen bei jüngeren Patienten teilweise häufiger vorkommen sollen (24, 60, 420). Nach Frost et al. (122) könnten die oralen Läsionen, welche oftmals nur eine milde bis asymptomatische Ausprägung aufweisen, von den Patienten nicht mit der Darmerkrankung in Zusammenhang gebracht werden und so gegenüber dem Gastroenterologen nicht angesprochen werden.

Insgesamt schwanken die Angaben zwischen 0 % (246) und 80 % (24) – abhängig vom jeweiligen Studiendesign, dem Untersuchungsaufwand, den Einschlusskriterien und dem Selektionsbias (16, 26, 27, 29, 42, 45, 50, 54, 57, 61, 70, 74, 92, 95, 105, 106, 111, 113, 121, 122, 128, 133, 135, 152, 187, 188, 190, 214, 258, 280, 298, 304, 316, 319, 324, 344, 348, 363, 365, 373, 382, 400, 407, 414-416, 419, 420).

Entsprechend den Ausführungen im vorangegangenen Abschnitt scheinen jedoch Angaben zwischen 4 und 20 Prozent, wie sie auch im überwiegenden Anteil der Literatur (26, 27, 50, 61, 76, 105, 113, 121, 122, 135, 152, 187, 188, 190, 258, 298, 348, 415, 416) zu finden sind, als durchaus realistisch. Recht zentral in diesem Bereich liegen mit den 7,79 % bis 12,99 % auch die Ergebnisse dieser Arbeit und bestätigen somit diese Zahlen.

Untersuchungen von Armstrong et al. (16) entsprechend, stellen Schwellungen des Gesichtes und / oder der Lippen kombiniert mit Läsionen der Mundschleimhaut die vorherrschenden klinischen Anzeichen bei allen Patienten mit einer orofazialen Granulomatose dar. In bis zu 70 % sollen Schwellungen einer oder beider Lippen auftreten, welche von schmerzhaften vertikalen Fissuren oder einer angulären Cheilitis begleitet sein können. Schwellungen des Gesichtes, meistens der unteren Gesichtshälfte, sollen in etwa der Hälfte der Fälle zu beobachten sein. Eine orale Beteiligung soll sich als Ödem, Erythem, Erosion, Ulkus oder hyperplastische Schleimhautveränderung zeigen können. In 30 % bis 40 % sollen orale Ulzerationen anzutreffen sein, welche im Gegensatz zu einfachen Aphten oftmals tiefere, schmerzhaftere und persistierendere Läsionen sein sollen. Hyperplastische Schleimhautveränderungen sollen vor allem bukkal, gingival und vestibulär vorkommen und als breite Fältelungen oder „Kopfsteinpflaster-Relief“ auftreten. Neurologische Defizite, meist In Form fazialer Paralysen, sollen bei bis zu einem Drittel der Patienten mit orofazialen Granulomatosen auftreten. Eine Lingua plicata wird in bis zu 50 % der Fälle beschrieben, jedoch auch sehr häufig bei völlig gesunden Personen angetroffen. „Orofaziale Granulomatosen“ (OFG) ist jedoch ein Überbegriff, welcher die klinischen Krankheitsbilder Melkersson-Rosenthal-Syndrom (MRS), Cheilitis granulomatosa Miescher (CG), Orofaziale Manifestationsformen des Morbus Crohn (OCD), Verlaufsformen der Sarkoidose sowie atypisch verlaufende mykobakterielle Infektionen zusammenfasst.

Um einen gezielteren Einblick speziell in die Problematik der orofazialen Manifestationen bei Patienten mit Morbus Crohn zu erhalten, habe ich zu dieser Thematik eine Literaturrecherche durchgeführt, in welche nur Fallbeschreibungen (46, 48-50, 54, 60, 68, 70, 79, 87, 89, 91, 93, 97, 98, 102, 105, 111, 113, 121, 122, 124, 125, 128, 135, 141, 170, 177, 178, 187, 188, 191, 192, 199, 235, 247, 258, 264, 280, 287, 293, 306, 320, 344-346, 348, 353, 367, 373, 382-384, 391, 394, 396, 400, 402, 407, 414, 415) von Patienten mit nachgewiesenem Morbus Crohn und detaillierter Darstellung der Beschwerden im Mund-Gesichts-Bereich eingeflossen sind.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse ist in Tabelle 32 auf der nächsten Seite dargestellt.

Befund	Wo ? / Wie ?	Häufigkeit
Orale (apthoide) Ulzerationen		41 Fälle, 50,25 %
	bukkal	30%
	Vestibulum	26,67%
	palatinal	23,33%
	Zunge	10%
	Lippen	3,33%
	pharyngeal	3,33%
	retromolar	3,33%
Hyperplastische Schleimhautveränderungen / Pflastersteinrelief		52 Fälle, 65 %
	bukkal	43,55%
	Gingiva	25,81%
	Vestibulum	24,19%
	palatinal	4,84%
	Zungenrand	1,61%
Veränderungen an den Lippen		40 Fälle, 50 %
	Schwellung	35 Fälle, 43,75 %
	oben	15,63%
	unten	37,50%
	beide	40,63%
	asymmetrisch	6,25%
	Anguläre Cheilitis	13 Fälle, 16,25 %
Vertikale Fissuren	7 Fälle, 8,75 %	
Veränderungen im Bereich des Gesichtes	Schwellungen	9 Fälle, 11,25 %
	Hautveränderungen	1 Fall, 1,25 %
Schleimhautrötungen		7 Fälle, 8,75 %
Schleimhautzipfel		6 Fälle, 7,5 %
Schwere Fälle einer Parodontitis marginalis profunda		2 Fälle, 2,5 %
Pyostomatitis vegetans		2 Fälle, 2,5 %
Rezidivierende Abszesse		2 Fälle, 2,5 %
Lingua plicata		2 Fälle, 2,5 %
Granulomatöse Tonsillitis		1 Fall, 1,25 %
Granulomatöse Entzündung kleiner Speicheldrüsen		1 Fall, 1,25 %
Beeinträchtigung der Funktion des Nervus facialis		1 Fall, 1,25 %

Tabelle 32: Orofaziale Manifestationen bei 80 in der Literatur beschriebenen Morbus-Crohn-Patienten

In der Literatur werden als häufigster oraler Befund bei den Morbus-Crohn-Patienten hyperplastische Schleimhautveränderungen (65 %) genannt. Während anamnestisch lediglich bei 2 Patienten intraorale hyperplastische Läsionen zu eruieren waren, stellten diese Schleimhautveränderungen den häufigsten (66,67 %) Crohn-typischen Schleimhautbefund bei unseren Patienten mit orofazialen Morbus-Crohn-Manifestationen dar. Dies stimmt zum einen hervorragend mit den Angaben anderer Untersuchungen überein, zeigt zum anderen jedoch auch, dass diese Läsionen den Patienten oftmals – da asymptomatisch – nicht bewusst sind, somit einer Diagnose entgehen und durchaus allgemein unterbewertet sein könnten. Auch die bei unseren Patienten bevorzugte Lokalisation der Veränderungen im Bereich des Planum bukkale wird in ähnlicher Weise so von anderen Untersuchern beschrieben.

Als zweithäufigste intraorale Schleimhautveränderung werden in anderen Untersuchungen apthoide Ulzerationen angegeben. Auch unter unseren Patienten mit orofazialen Crohn-Manifestationen wiesen 4 (66,67 %) Episoden solcher Ulzerationen in ihrer Anamnese auf. Bei drei (50 %) der Patienten wurden diese Läsionen auch bei der körperlichen Untersuchung vorgefunden und konnten somit verifiziert werden. Sowohl die Häufigkeit als auch die

Lokalisationen an der Wangenschleimhaut, im Mundvorhof sowie am Gaumen unterstreichen die in den Fallbeschreibungen der übrigen Literatur angetroffenen Zahlen. Auch in anderen Untersuchungen grösserer Gruppen von Morbus-Crohn-Patienten mit orofazialen Manifestationen, wie denen von Scully et al. (354) [42,1 %], Williams et al. (420) [37,9 %], Cosnes et al. (74) [88,9%] oder Wiesenfeld et al. (419) [66.7%] finden sich sehr ähnliche Angaben. Doch sind orale apthoide Ulzerationen als Charakteristikum einer oralen Manifestation des Morbus Crohn nicht unumstritten, da Veröffentlichungen von Basu et al. (27), Bernstein et al. (38) oder Flemming et al. (117) zufolge auch bis zu 20 % der Allgemeinbevölkerung an rezidivierenden Aphten leiden. Auch 4 der 12 gesunden Probanden (33,33 %) unserer Kontrollgruppe gaben Aphten in ihrer Anamnese an. Cleary (69) hält deshalb eine Stomatitis aphtosa nicht für einen verlässlichen Indikator einer oralen Beteiligung bei Morbus Crohn. Dupuy et al. (92), Lisciandrano et al. (246) oder Simpson et al. (363-365) differenzieren sogar aphtöse Ulzerationen als unspezifische Läsionen von spezifischen wie hyperplastischen Schleimhautveränderungen oder Befunden an der Lippe. Andererseits bleibt zu bedenken, dass die bei Morbus-Crohn-Patienten vorgefundenen Schleimhautulzerationen – im Gegensatz zu gewöhnlichen Aphten – vielfach als schwerwiegendere, bis hin zur Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme führende, oft multiple und langandauerndere sowie teilweise fissurale oder lineare Befunde beschrieben werden (76, 93, 105, 111, 124, 306, 320, 407, 420). Auch darf nicht vergessen werden, dass apthoide Ulzerationen zu den charakteristischen Befunden in der anfänglichen Entzündungsphase intestinaler Morbus-Crohn-Manifestationen zählen (48, 51, 84, 110, 190, 380, 391, 397, 413), welche schon Crohn, Ginzburg und Oppenheimer in ihrem Meilensteinartikel „Regional Ileitis – A Pathologic and Clinical Entity“ (77) aufführten. Dieser Argumentation entsprechend, sollten Ulzerationen, welche aufgrund ihrer charakteristischen Merkmale von einfachen Aphten abzugrenzen sind, schon als typische, wenn auch nicht ganz spezifische, orale Manifestationsform bei Morbus-Crohn-Patienten anerkannt werden.

Veränderungen an den Lippen, in den Fallberichten als Schwellungszustände einer oder beider Lippen, mit oder ohne vertikale Fissuren sowie als anguläre Cheilitis beschrieben, sind in der Literatur ebenfalls sehr häufig zu finden. Auch unter unseren 6 Patienten mit orofazialen Morbus-Crohn-Manifestationen befanden sich 4 (66,67 %) mit Beschwerden im Bereich der Lippen. Angegeben wurden von allen Patienten Mundwinkelrhagaden, von 2 Patienten vertikale Lippenfissuren und von einem Patienten asymmetrische Schwellungen beider Lippen. Die Fissuren, die Schwellungszustände sowie bei einem Patienten die Cheilitis angularis konnten bei der körperlichen Untersuchung verifiziert werden. Auch diese Ergebnisse sind durchaus mit denen anderer Arbeiten vergleichbar. Obgleich in der vorliegenden Studie im Durchschnitt häufiger Mundwinkelrhagaden und seltener Schwellungen der Lippen beobachtet wurden, wird ein gehäuftes Vorkommen einer Cheilitis angularis auch in Untersuchungsreihen von Dupuy et al. (92) [55,56 %], Wiesenfeld et al. (419) [50 %], Cosnes et al. (74) [44,4 %] oder Scully et al. (354) [36,8 %] beziehungsweise ein selteneres Vorkommen auch unter Patienten von Lisciandrano et al. (246) [0 %] oder Plauth et al. (306) [36,84 %] beschrieben.

Die bei der intraoralen Untersuchung von insgesamt 5 Morbus-Crohn-Patienten (41,67 %) angetroffenen polypoiden Schleimhautzipfel („tags“) sind in den Einzelfallberichten der Literatur seltener zu finden, in grösseren Untersuchungspopulationen wie denen von Pittock et al. (304) [66,7 %], Scully et al. (354) [52,6 %] oder Cosnes et al. (74) [33,3 %] werden derartige mukosale Anhängsel, wie in dieser Arbeit, bei den Morbus-Crohn-Patienten als häufige Befunde dokumentiert.

Von Schwellungszuständen des Gesichtes abgesehen, scheinen spezifische faziale Hautveränderungen bei den Morbus-Crohn-Patienten selten zu sein. Ähnliche Hautveränderungen, wie sie bei einem unserer 6 Morbus-Crohn-Patienten mit orofazialen

Manifestationen in der Regio mentalis vorgefunden wurden, fanden sich ansonsten nur in den beiden Fallbeschreibungen von Mahadevan und Sandborn (258) beziehungsweise Kint et al. (199).

Hinsichtlich orofazialer Beschwerden, wie generell bei einer Anamnese üblich, ist es immer von Belang zu hinterfragen, ob die Patienten einen Zusammenhang zwischen anderen Begebenheiten und dem Auftreten der Veränderungen im Mund-Gesichts-Bereich erkennen konnten, da dies sowohl von differentialdiagnostischem und therapeutischem Nutzen als auch bei der ätiologischen Klärung hilfreich sein kann. Insgesamt sahen die Crohn-Patienten bei jeweils einem Drittel der Beschwerden keinen Zusammenhang oder einen Zusammenhang mit der Aufnahme verschiedener Nahrungsmittel beziehungsweise der intestinalen Krankheitsaktivität des Morbus Crohn. Auch in der Literatur gehen die Meinungen hierzu weit auseinander: jeweils etwa die Hälfte der Autoren sehen (26, 27, 111, 152, 298, 346, 348, 364, 373, 416), beziehungsweise sehen keinen Zusammenhang (68, 74, 122, 235, 258, 344, 345, 363, 400, 420) mit der allgemeinen Krankheitsaktivität des Morbus Crohn. Bei derartig kontrovers diskutierten Aspekten scheint es jedoch eher ratsam, von keinem Zusammenhang auszugehen. Diese These wird dadurch unterstützt, dass der orofaziale Manifestationszeitpunkt eine sehr breite Variation zeigen kann: es werden orofaziale Manifestationen als initiale Krankheitssymptome viele Jahre vor (57, 93, 382, 394), parallel zu (346, 367) oder auch Jahrzehnte nach (79, 177, 199, 394) dem intestinalen Erkrankungsbeginn des Morbus Crohn beschrieben. Sogar isolierte orale Läsionen, ohne einen anderswo nachweisbaren Crohn-Befall, sollen möglich sein (384, 402). Wichtig ist jedoch, dass diejenigen unserer Patienten, welche einen Zusammenhang mit der intestinalen Crohn-Aktivität sahen, auch überzeugt waren, von der allgemeinen Schubtherapie des Morbus Crohn mit Kortikosteroiden auch im orofazialen Bereich zu profitieren. Auch lokale Steroidanwendungen brachten bei der Patientin mit den Veränderungen an der Gesichtshaut eine Besserung. Dies stimmt mit den therapeutischen Erfahrungen zu orofazialen Manifestationen von Morbus-Crohn-Patienten der meisten Veröffentlichungen überein. Angaben der Literatur zufolge sollen die überwiegende Mehrheit der Läsionen im Mund-Gesichts-Bereich gut auf eine gezielte lokale oder aber systemische Kortikosteroidtherapie ansprechen (16, 57, 68, 70, 91-93, 98, 105, 122, 125, 128, 141, 178, 187, 207, 287, 306, 320, 338, 346, 367, 384, 394, 400, 402, 407, 414, 420). Eine isolierte Therapie war bei unseren Patienten nicht notwendig, da es sich durchweg um recht milde Ausprägungsformen handelte, welche im Rahmen der allgemeinen Crohn-Therapie oder auch spontan remittierten, nicht als störend empfunden wurden beziehungsweise asymptomatisch, den Patienten also nicht bewusst, waren. Obwohl es sich bei den in der Literatur beschriebenen Fällen ebenfalls meist um leichte oder mässig schwere Verläufe, welche therapeutisch relativ gut zu beeinflussen sind, handelt, werden auch einzelne sehr schwere Verlaufsformen geschildert. Derartig komplizierte Fälle, wie sie beispielsweise von Mahadevan und Sandborn (258), Russell et al. (328), Schnitt et al. (348), Schiller et al. (345) oder Odeka (293) behandelt wurden, sprachen nur auf Medikamente wie Azathioprin, Infliximab, Tacrolimus beziehungsweise Thalidomid an oder erwiesen sich als gänzlich therapierefraktär. Wie bereits erwähnt, sind in der Literatur, genau wie in unserer Untersuchungsgruppe, immer wieder Crohn-Patienten mit positiven Nahrungsmittelanamnesen zu finden, doch ist hierbei die Datenlage sehr dünn. Konform gehend mit den Ergebnissen von Pearson et al. (302) scheint es jedoch angemessen, bei Patienten mit klar erkennbaren Sensitivitäten eine Eliminationsdiät zu versuchen.

Sowohl anhand der im Krefelder Patientengut angetroffenen 6 Fälle als auch anhand der Resultate der Literaturrecherche wird eine Datenlage untermauert, wonach

1. oralen Crohn-Manifestationen bislang zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt wurde und sie deshalb vielfach unterschätzt wurden,
2. die Häufigkeit der Veränderungen aufgrund weniger, oft einem hohen Selektions-Bias unterworfenen Studien auch nicht überschätzt werden sollte,
3. das Auftreten orofazialer Manifestationen in keinem Zusammenhang mit der intestinalen Morbus-Crohn-Aktivität stehen muss, dies aber kann,
4. die meisten Auffälligkeiten im Mund-Gesichts-Bereich leicht bis mässig schwer sind und überwiegend mittels lokaler oder systemischer Kortikosteroide zu behandeln sind,
5. das makroskopische Bild der oralen Veränderungen grosse Ähnlichkeit mit denen, welche im Darmtrakt der Patienten vorgefunden werden, zeigt und
6. die orofazialen Manifestationen des Morbus Crohn nur sehr schwer – wenn überhaupt – von anderen Granulomatosen in diesem Bereich differenziert werden können.

Für die histologischen Befunde soll dies in sehr ähnlicher Weise gelten (26, 27, 28, 50, 69, 79, 92, 95, 105, 114, 121, 124, 128, 135, 154, 162, 258, 264, 274, 277, 297, 301, 321, 336, 346, 354, 367, 382, 391, 396, 400, 416, 419, 420, 423).

V. 5. Kariesrisiko und Parodontitis marginalis bei Morbus Crohn

Bezüglich des Kariesrisikos von Morbus-Crohn-Patienten beklagt Bevenius (40), dass über die nachteiligen Auswirkungen des Morbus Crohn auf den Zahnstatus in der Literatur kaum berichtet wird und Zahnärzte die potentiell niederschmetternde Belastung von dentalen Komplikationen auf die Bewältigungsmechanismen und die Lebensqualität dieser Patienten noch nicht richtig einzuschätzen scheinen.

Durch eine suffiziente persönliche Mundhygiene kann die mikrobielle Plaque entfernt und die orale Mikroflora verändert werden, was der oralen Sauberkeit dient und so die orale Gesundheit erhält, da Plaque einen der primären ätiologischen Faktoren sowohl für die Gingivitis und Parodontitis marginalis als auch die Karies darstellt (65). Laut Axelsson et al. (21) konnte eine experimentelle Studie zeigen, dass die kariesprotektive Wirkung des Zähneputzens sowohl auf den Reinigungseffekt durch das Bürsten mit den Zahnputzmitteln als auch auf die Fluoridwirkung zurückzuführen ist. Durch das Zähneputzen kann also die Entwicklung neuer kariöser Defekte und das Voranschreiten von Schmelzläsionen verhütet werden.

Da durch eine regelmässige mechanische Plaquebeseitigung die Karies fast vollständig zum Stillstand gebracht werden könnte, kommt – neben einer professionellen Zahnreinigung durch den Zahnarzt – der täglichen häuslichen Zahnreinigung eine entscheidende Bedeutung zu (21). Gemäss Choo et al. (65) putzen sich Australier durchschnittlich 2-mal am Tag die Zähne, Angaben von Axelsson et al. (21) zufolge liegt die durchschnittliche Zahnputzfrequenz der Schweden bei 1 bis 3 Reinigungen täglich. Auch in den eigenen Untersuchungsgruppen putzten sowohl die Morbus-Crohn-Patienten als auch die gesunden Probanden zwischen ein- bis dreimal täglich ihre Zähne. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen, welche auf ein erhöhtes Kariesrisiko durch defizitäres Putzverhalten schliessen liessen, bestanden nicht. Die Empfehlungen der Zahnärzte sowohl zur Putzfrequenz als auch zum Wechsel der Zahnbürste sollen jedoch stark variieren und oftmals auch von eigenen Gewohnheiten beeinflusst werden. Nach Choo et al. sei es jedoch entscheidend, den Plaque zu entfernen, bevor er pathologisch wird: das hiesse mindestens in 48-stündigen Intervallen (65). Da sich eine komplette Entfernung der gesamten Zahnbeläge

durch eine Reinigung für den Normalbürger jedoch als sehr schwierig - wenn nicht unmöglich - gestaltet, wird meist eine häufigere Putzfrequenz empfohlen. So raten Iughetti et al. (179) mindestens 2-mal am Tag die Zähne zu putzen, Axelsson et al. (21) empfehlen für das Selbstpflegeprogramm ein- bis dreimal tägliches Zähneputzen mit fluoridhaltigen Zahnpasten, je nach mittels Plaquebildungsrate festgelegtem persönlichen Bedarf.

Gemäss Aussagen von Choo et al. (65) sei die mechanische Plaqueentfernung einfach und effektiv. Das Zähneputzen mittels Zahnbürsten und die Benutzung von Zahnseide seien die derzeit gängigsten Mundhygienemassnahmen. Zahnbürstendesigns werden stetig modifiziert. Heutzutage werden Kurzkopfbürsten mit abgerundeten multi-tufted Nylonborsten mit Borstenanordnungen, welche einen besseren Zugang zum Approximalraum erlauben, angeboten. Einige neue Studien sollen die Überlegenheit neuerer elektrischer Zahnbürsten gegenüber manuellen Putztechniken belegen. Iughetti et al. (179) bekräftigen, dass dem Erlernen einer korrekten Putztechnik eine besondere Rolle zukommt, denn insgesamt kann Plaque von Glattflächen leicht entfernt werden, wohingegen die Entfernung aus Grübchen oder Fissuren und aus den Approximalräumen entschieden schwieriger ist. Im eigenen Untersuchungsgut putzten sich die Morbus-Crohn-Patienten aus Gruppe eins signifikant weniger ihre Zähne mit einer modernen elektrischen Zahnbürste als die Patienten beziehungsweise Probanden der anderen Untersuchungsgruppen. Auch der Vergleich der angewendeten Zahnputztechniken zeigte, dass die Patienten der ersten Untersuchungsgruppe signifikant seltener über eine wirklich suffiziente Zahnputztechnik verfügen, sondern öfter nur eine einfache Putztechnik beherrschen oder nur eine ungeeignete, „schrubbende“ Technik anwenden. Zusammenfassend scheint bei diesen Patienten somit keine ausreichende Plaqueentfernung für eine optimale Kariesprotektion gegeben zu sein. Vielmehr könnte hieraus ein erhöhtes Kariesrisiko abgeleitet werden, da die von dieser Gruppe angewendeten Putztechniken vor allem die Plaque an den Kariesprädispositionsstellen nicht erreicht.

Choo et al. (65) entsprechend soll sich insgesamt ein zunehmendes öffentliches Bewusstsein für den Stellenwert der eigenen Mundhygiene bilden, nicht zuletzt wegen der steigenden gesellschaftlichen Betonung eines kosmetisch attraktiven Gebisses und industrieller Expansionen auf dem Markt für orale Pflegemittel. In der vorliegenden Untersuchung wurde der Stellenwert der eigenen Oralhygiene unter allen Studienteilnehmern mittels verschiedener Parameter bestimmt:

Zum einen wurde erfragt, wie viele Wochen jeder seine Zahnbürste verwendet, bis eine neue gekauft wird. Hier gehen Empfehlungen seitens der Zahnärzte sicherlich auseinander und auch die retrospektive, offene Fragestellung mag zu Fehleinschätzungen führen, doch konnte gezeigt werden, dass die Morbus-Crohn-Patienten aus Gruppe eins signifikant länger ihre einzelnen Zahnbürsten verwendeten.

Des Weiteren wurde errechnet, wie viel Geld von den einzelnen Untersuchungsteilnehmern für 100 ml Zahnpasta ausgegeben wurde. Auch hier zeigte sich, dass die Patienten aus Gruppe eins signifikant weniger Euro als die anderen für ihre Zahnpasta ausgaben.

Geht man also davon aus, dass sich das Oralhygienebewusstsein unter anderem im Kaufverhalten von Pflegeprodukten und der Bereitschaft, hierfür entsprechend mehr Geld auszugeben, niederschlägt, scheinen die Patienten der Gruppe eins gegenüber den anderen Studienteilnehmern ein entschieden geringer ausgeprägtes Bewusstsein für den Stellenwert der eigenen Mundhygiene zu haben. Einschränkend sei jedoch zu erwähnen, dass sich die Regelmässigkeit der Zahnarztbesuche und das Intervall zwischen zwei Zahnarztbesuchen unter den einzelnen Untersuchungsgruppen nicht signifikant unterschied. Auch lagen die Gruppen insgesamt bezüglich ihres Zahnbürstenverbrauches relativ gut, da laut Lindhe (243) die Deutschen durchschnittlich nur 1,9 Zahnbürsten pro Kopf und Jahr verbrauchen und somit im westeuropäischen Vergleich an vorletzter Stelle liegen.

Moderne Zahnputzmittel, als Pasten oder Gel erhältlich, sind Träger für Substanzen, welche die Zahnsteinbildung hemmen, Plaque reduzieren, Karies vorbeugen, Schmelz aufhellen und

freiliegende Zahnhäse gegen Reize unempfindlicher machen sollen. Milde Abrasivstoffe und Detergentien unterstützen die Plaqueentfernung. Bezüglich Karies sollen die so regelmässig zugeführten Fluoride den grössten Effekt, grösser als Putzen alleine, haben (65). Auch Ericsson und Hardwick (104) betonen den zusätzlich kariesprotektiven Effekt fluoridhaltiger Zahnpflegemittel. Lokal angewandte Fluoride sollen sowohl den Zahn vor einer Schmelzdemineralisation schützen als auch eine Remineralisierung früher kariöser Läsionen bewirken, was zusammen zu einer erhöhten Kariesresistenz des Schmelzes führen soll (179). Gemäss Ericsson und Hardwick (104) liefern fluoridhaltige Zahnputzmittel einen wertvollen Beitrag zur Kariesprävention, klinischen Studien nach 15 % bis 35 %. Angaben von Axelsson et al. (21) zufolge betrug der Marktanteil fluoridhaltiger Zahnpasten im Jahr 1991 in Schweden nahezu 100 %. Der Fluoridgehalt in den Zahnpasten der einzelnen Gruppen war in der vorliegenden Untersuchung insgesamt nicht signifikant verschieden. Durch das weiter oben beschriebene Kaufverhalten bedingt, zeigte sich jedoch bei den Morbus-Crohn-Patienten, vor allem denen der Gruppe eins, ein signifikantes Überwiegen von Natriumfluorid als Fluorbestandteil fluoridhaltiger Zahnpasten, wohingegen bei den gesunden Probanden Aminfluoride überwogen. Diesen wird ein schnellerer Wirkungseintritt nachgesagt, sodass sie ihre Wirkung auch bei kürzerer Zahnputzdauer voll entfalten können. Dies ist interessant, da die einzelnen Untersuchungsgruppen zwar insgesamt vergleichbare Zeiten bezüglich der täglichen Zahnputzdauer aufwiesen, die Crohn-Patienten, vor allem die aus Gruppe eins, jedoch durch einen relativ geringeren Effekt des Natriumfluorides gegebenenfalls schlechter geschützt und einem grösseren Kariesrisiko ausgesetzt wären. Als noch wesentlich negativer erscheint jedoch, dass unter den Morbus-Crohn-Patienten, vor allem bei denen aus Gruppe eins, eine häufigere Benutzung fluoridfreier Zahnpasten - also Pasten ohne kariesprotektive Bestandteile - im Vergleich zur Kontrollgruppe, auffiel. In einer Studie von Bevenius (40) benutzten sogar 9 von 15 Morbus-Crohn-Patienten (60 %) keinerlei Zahnputzmittel und begründeten dies mit dadurch hervorgerufener Übelkeit oder oralen Ulzerationen. Derartige Beschwerden wurden von unseren Patienten nicht beklagt.

An dieser Stelle scheint ein kleiner Einschub indiziert, denn seit langem wurden Zahnpastabestandteile immer wieder einmal als Faktoren mit der Ätiologie des Morbus Crohn in Verbindung gebracht. Zahnpasta ist keine einfache Substanz sondern besteht meist aus verschiedenen Inhaltsstoffen wie Schleifkörpern, Schaumbildnern, Geschmacksstoffen, Oberflächenbenetzern, Haltbarkeitsmachern und Bindemitteln, und die meisten enthalten auch Therapeutika wie Fluorverbindungen. Als Abrasivstoffe werden Phosphatsalze, Kalzium- und Magnesium-Karbonate, hydratisierte Aluminiumoxide, Silikate und dehydratisierte Silikatgele verwendet. Einige benutzen auch abrasivere Mittel wie Bimsstein, anhydriertes Dikalziumphosphat, Zirkoniumsilikat oder kristallines Silikat. Die meist verwendeten Bindemittel oder Verdicker beinhalten natürliche Gummiarten, Algenkolloide, synthetische Zellulose oder Mineralkolloide. Janowitz berichtet, dass der Gedanke einer möglichen Rolle von Zahnpasta in der Ätiologie des Morbus Crohn schon Libman in den 30er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts gekommen war, aber erst 1950 von Chess et al. wieder aufgenommen wurde. Diese vermuteten die Ingestion von Fremdkörpermaterial wie Silikaten aus Zahnpasta als eine ätiologische Ursache des Morbus Crohn. Ein Teil der Zahnpasta wird, gerade von Kindern, verschluckt. In Laborversuchen konnten potentiell darmschädigende Zahnpastabestandteile nachgewiesen werden (z.B. granulomatöse Fremdkörperreaktion durch Silikatpartikel). Shepherd et al. konnten ein dunkles körniges Pigment, bestehend aus Aluminium, Silikon und Titan bei Morbus-Crohn-Patienten in transmuralen Herden und Granulomen nachweisen. Sie sind deshalb der Meinung, dass Zahnpasta und Bestandteile von Lebensmitteln, einschliesslich Zusätzen wie Titandioxid [E171], als mögliche Verursacher des MC weiter untersucht werden sollten. Florence et al. fanden heraus, dass unlösliche Polystyrolpartikel (15 nm bis 3 µm) aus dem Darm von Ratten hauptsächlich über Peyersche Plaques aufgenommen, danach zur Serosa und von dort über mesenteriale Lymphgefässe zu

den Lymphknoten transportiert werden. Es konnte auch gezeigt werden, dass 500 nm grosse Titandioxidpartikel (oft als weisser Farbstoff z.B. in Tabletten) durch die gastrointestinale Mukosa transportiert werden und in Lymphgefässe und -knoten gelangen. Deshalb sollte derartigen unlöslichen Substanzen mehr Beachtung geschenkt werden, vor allem bei Krankheiten wie dem MC, bei denen die intestinale Permeabilität noch erhöht ist. Scott et al. betonen, dass Aluminium, Silikon und Titan mittels Rasterelektronenmikroskopie und Röntgenspektralanalyse sehr wohl in Peyerschen Plaques im terminalen Ileum von MC-Patienten und Gesunden nachgewiesen werden konnten. Makrophagen, denen eine besondere Rolle in der Pathogenese des MC nachgesagt wird, welche Metalle phagozytiert haben, werden wahrscheinlich keine normale Funktion mehr aufweisen. Evans et al. zufolge können anorganische Partikel, darunter Aluminiumsilikate als typische Vertreter, die Bildung von freien Radikalen in polymorphkernigen Leukozyten anregen. Fluoride können eine inadäquate und andauernde Aktivierung der NADPH-Oxidase in der Zelle fördern und so eine erhöhte Bildung von Peroxiden und anderen Oxidantien bewirken. Mittel zum Aufschäumen können zu Störungen der Zellmembran und zur Aktivierung von Phagozyten führen. Heatley berichtet, dass wiederholte Verabfolgung grosser Mengen Zahnpasta und Antacida in Tierversuchen keine Veränderungen hervorriefen, die mit typischen Befunden beim MC vergleichbar wären. Ghoda zufolge wirft eine „Zahnpasta-Hypothese“ in der Ätiologie mehrere Fragen auf. Erstens ist die Inzidenz des Morbus Crohn in Anbetracht der grossen Bevölkerungszahl, welche Zahnpasta benutzt, verschwindend gering. Auch würde man mit zunehmender Dauer der Benutzung einen linearen Häufigkeitsanstieg erwarten – dem ist nicht so. Zweitens müsste es nach der Hypothese zu einer nahezu generellen Mitbeteiligung der Mundschleimhaut kommen. Wenn ein verlangsamter Transport von Darminhalt entscheidend wäre, müsste das Colon transversum noch häufiger als das terminale Ileum befallen sein, da hier grosse Stuhlmengen am langsamsten transportiert werden. Drittens finden sich typische Granulome nur bei 35 % bis 60 % der Patienten, was sich schwer mit der wiederholten Exposition gegenüber Zahnpasta vereinbaren lässt. Braegger et al. sehen als Ursache des Morbus Crohn eine unspezifische Aktivierung einer kaskadenartigen zellvermittelten Immunantwort. Diese unspezifische Hyperaktivität könne durch jedes Antigen oder jeden Reiz, von Toxinen bis hin zur Zahnpasta, verschlimmert werden. Bisher konnte die „Zahnpasta-Hypothese“ somit weder klar belegt noch vollständig entkräftigt werden (358, 378). Hiervon klar abgegrenzt werden muss eine als „Zahnputzmittel-Stomatitis“ bezeichnete Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Zahnpasta, von welcher gelegentlich berichtet wird. In einigen Untersuchungen konnten orale Weichgewebereaktionen auf ätherische Öle, Geschmacksverstärker, Detergenzien und therapeutische Zusätze beobachtet werden (213).

Sehr wichtig für das Erreichen einer optimalen Mundhygiene sind Zahnpflegemittel, welche zusätzlich zu Zahnbürste und -pasta angewendet werden. Bei den Morbus-Crohn-Patienten der Gruppe eins fiel im Vergleich zu den anderen Untersuchungsgruppen jedoch auf, dass sie signifikant seltener zusätzliche Mundhygieneartikel verwenden. In den beiden nächsten Abschnitten möchte ich deshalb dieses Problem differenzierter beleuchten.

Die meisten parodontalen Erkrankungen, inklusive der Gingivitis, sowie die meisten kariösen Läsionen im Erwachsenenalter entstehen in den Approximalräumen. Eine mechanische Reinigung dieser „Schmutznischen“, welche durch alleiniges Zähneputzen nicht erreicht werden, ist also unabdingbar. Zahnseide ist das effektivste Mittel, um interdentale Plaque zu entfernen und so gingivale Entzündungen zu vermeiden oder bekämpfen und Kariesläsionen zu verhindern (65). Gemäss Choo et al. seien verschieden grosse Interdentalbürstchen und Zahnhölzchen einfacher als Zahnseide zu handhaben und sollen die Entfernung von Plaque und Nahrungsmittelrückständen aus weiten Interdentalräumen, von freiliegenden Wurzeloberflächen, Konkavitäten und Furkationen parodontal vorgeschädigter Gebisse ermöglichen (65). In einer normalen geschlossenen Zahnreihe mit engen Approximalräumen sind sie der Zahnseide jedoch unterlegen. Der Gebrauch von mechanischen

Interdentalraumreinigern, allgemein und speziell von Zahnseide, erfordert jedoch noch eine grössere Geschicklichkeit und Motivation als das reine Zähneputzen. Deshalb benutzen die meisten Leute leider die Zahnseide nicht regelmässig (65, 21). Dies war auch im eigenen Untersuchungsgut zu beobachten. Während drei Viertel der gesunden Probanden der Kontrollgruppe Zahnseide benutzten, war dies bei lediglich der Hälfte der Crohn-Patienten aus Gruppe zwei und sogar nur einem Drittel der Crohn-Patienten aus Gruppe eins der Fall. Auch hier scheint somit wieder ein Risikofaktor vorhanden zu sein, welcher das individuelle Kariesrisiko, vor allem das der Morbus-Crohn-Patienten der Gruppe eins, zu erhöhen vermag. Angaben von Axelsson et al. (21) zufolge soll nämlich die tägliche Anwendung von Zahnseide bei einer mit fluoridhaltiger Zahnpasta putzenden Population zu einer Kariesreduktion von mehr als 50 % führen können.

Lindhe (243) vertritt den Standpunkt, dass - da die mechanische Plaque-Entfernung durch Zahnbürste, Zahnseide etc bei den meisten Menschen ungenügend ist - eine zusätzliche Unterstützung in Form spezieller Wirkstoffe gegen Plaque und Bakterien sinnvoll erscheint. Choo et al. (65) bekräftigen, dass die mechanische Zahnreinigung durch chemotherapeutische Mundhygieneartikel, wie Zahnpasta, Mundwässer und Gele, unterstützt werden könne. Ein besonderer Vorteil sei, dass ihre Anwendung unabhängig von der individuellen Motivation oder Geschicklichkeit sei und keiner tiefgreifenden Kenntnisse bedürfe. Die Liste von Produkten enthält Präparate gegen Zahnsteinbildung, antibakterielle Substanzen, antikariogene Substanzen, zahnaufhellende Stoffe und empfindlichkeitsreduzierende Mittel. Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde festgestellt, inwieweit die einzelnen Gruppenmitglieder Hilfsmittel wie Mundspüllösungen oder Fluoridgele verwenden. Insgesamt 7 der 12 gesunden Probanden (58,33 %) verwendeten eines dieser Pflegeprodukte. Im Vergleich zu den Morbus-Crohn-Patienten stach wiederum hervor, dass die Untersuchungsteilnehmer aus Gruppe zwei wesentlich seltener und die aus Gruppe eins sogar keine der genannten zusätzlichen chemotherapeutischen Mundhygieneartikel verwendeten. Bei den Präparaten muss vor allem auf den in ihnen enthaltenen, kariesprotektiven Fluoridanteil abgehoben werden. Somit kann man auch aus dieser Perspektive, vor allem für die Patienten der Gruppe eins, von einem erhöhten Kariesrisiko ausgehen; denn laut Angaben von Attin et al. (19) soll eine regelmässige, häusliche Anwendung von Fluoridgel (z.B. Elmex gelée®) einmal wöchentlich zu einer Kariesreduktion von circa 40 % führen können. Besonders deutlich erscheint eine Erhöhung des Kariesrisikos der Patienten aus Gruppe eins vor dem Hintergrund der bereits oben beschriebenen vermehrten Anwendung fluoridfreier Zahnpasta in Kombination mit keiner Benutzung zusätzlicher Fluorpräparate, welche eine Remineralisierung des Schmelzes fördern beziehungsweise die Demineralisierung verhindern könnten. Zu gleichen Ergebnissen kommt auch eine Studie von Bevenius (40): auch keiner seiner 15 untersuchten Morbus-Crohn-Patienten verwendete ergänzende fluoridhaltige Zahnpflegepräparate. In diesem Zusammenhang muss auch hervorgehoben werden, dass in Deutschland eine gezielte Zufuhr von kariesprotektiven Fluoriden derzeit fast ausschliesslich über den individuellen Einsatz der beschriebenen Zahnpflegeprodukte möglich ist, da eine breite Bevölkerungsprophylaxe über eine Trinkwasserfluoridierung, wie sie in anderen Ländern seit den 50er- und 60er-Jahren des letzten Jahrhunderts erfolgreich – was Kariesrückgänge bis zu 50 % belegen - praktiziert wird, in Deutschland nicht durchgeführt wird. Axelsson et al. (21) unterstreichen, dass ein niedriges Fluoridangebot (unter 0,7 mg F⁻/l) bei schlechter Mundhygiene und daher fast keiner Benutzung fluoridhaltiger Zahnpasta einen deutlichen Kariesrisikofaktor darstellt.

Zur Objektivierung der Fähigkeiten der einzelnen Untersuchungsteilnehmer eine suffiziente häusliche Mundhygiene zu erzielen, wurden in der vorliegenden Untersuchung vier verschiedene Hygiene- beziehungsweise Entzündungsindizes erhoben. Laut Christersson et al. (66) können so in klinischen Studien auch geringgradige Veränderungen dokumentiert und

Daten zur statistischen Analyse erlangt werden. Andererseits kann das Ergebnis der Plaqueanfärbung und die durch gentle-probing erzeugten Blutungsstellen einfach und sehr eindrucksvoll den Patienten demonstriert werden und ihnen so ihre Pflegedefizite vor Augen geführt werden. Auch sind sie zur Dokumentation und Kontrolle der erlernten Hygienefähigkeiten über einen längeren Zeitraum gut geeignet.

Zur Kontrolle der kurzfristigen Mundhygiene wurden bei jedem Studienteilnehmer zwei Mundhygieneindizes, nach Kenntlichmachung der Zahnplaque mittels Plaquerelevatoren, erhoben. Zum einen der API (Approximal-Plaque-Index nach Lange), welcher auf einer dichotomen (ja / nein) Feststellung von bakterieller Plaque in den Approximalkäumen beruht. Diese Lokalisation ist sehr geeignet, da wir bereits wissen, dass einerseits der Approximalraum eine Kariesprädispositionsstelle ist, andererseits eine besondere Sorgfalt und eine gute Reinigungstechnik zur Plaqueentfernung in diesem Bereich vonnöten ist. Hierbei fiel auf, dass die Morbus-Crohn-Patienten, vor allem die der Gruppe zwei, signifikant höhere API-Indexwerte als die gesunden Probanden der Kontrollgruppe aufwiesen. Eine differenziertere Betrachtung mittels dem QHI (Plaqueindex nach Quigley und Hein) ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Nach Ainamo und Bay (4) beginnt eine Gingivitis als entzündliche Reaktion der Gingiva. Die Entzündung wird durch orale Bakterien, welche die Zahnoberflächen im Bereich der marginalen Gingiva kolonisieren, hervorgerufen. Eine durch „gentle-probing“ (schmerzloser Druck) hervorgerufene gingivale Blutung tritt sehr früh im Verlauf der entzündlichen Zahnfleischveränderungen auf und erscheint als suffizientes Kriterium zur Dokumentation längerfristig bestehender Hygienedefizite. In beiden erhobenen Entzündungsindizes, sowohl dem dichotom wertenden SBI (Sulkus-Blutungs-Index nach Mühlemann und Son, modifizierte Version) als auch dem differenzierter bewertenden PBI (Papillen-Blutungs-Index nach Saxer und Mühlemann), zeigten die Morbus-Crohn-Patienten aus Gruppe eins signifikant schlechtere Indexwerte. Diese Indexwerte sind bezüglich einer längerfristig suffizienten Mundhygiene besonders aussagekräftig, da sie nicht durch kurzfristiges Zähneputzen vor dem Zahnarztbesuch falsch negativ manipuliert werden können, wie dies bei den Mundhygieneindizes, welche nur die vorhandene Plaqueakkumulation beachten, möglich wäre.

Zusammenfassend scheinen die Ergebnisse der Hygiene- und Entzündungsindizes, als objektive Parameter zur Bewertung der Effektivität von Mundhygienepraktiken, die bereits aus den anamnestischen Erhebungen zu Mundhygienegewohnheiten der Morbus-Crohn-Patienten - in erster Linie denen aus Gruppe eins - abgeleiteten Vermutungen einer schlechteren Mundhygiene, mit konsekutiv erhöhtem Kariesrisiko, zu belegen.

Insgesamt scheint aus den Mundhygienegewohnheiten und dem Stellenwert der eigenen Oralhygiene für die Morbus-Crohn-Patienten der Untersuchungsgruppe eins ein erhöhtes Kariesrisiko ableitbar, da es hier zu einer doch deutlichen Summierung potentieller Risikofaktoren wie schlechterer Zahnputztechnik, vermindertem Hygienebewusstsein, Anwendung langsamer wirkender Natriumfluoride bei gleicher Putzdauer beziehungsweise Benutzung fluoridfreier Zahnpasta sowie weniger Anwendung zusätzlicher Zahnpflegeartikel kommt. Patienten mit derartig erhöhtem Risikoprofil bedürfen einer besonderen zahnärztlichen Fürsorge.

Eine gezielte Beeinflussung der einzelnen Faktoren zur langfristigen Reduzierung des Kariesrisikos einer solchen Hochrisikogruppe ist mittels folgender Strategie denkbar (8, 19, 21, 104, 172, 226, 228):

1. Es sollte eine speziell auf die Bedürfnisse der Patienten abgerichtete Mundhygieneinstruktion und –motivation erfolgen, um das defizitäre, über lange Jahre angewöhnte Zahnpflegeverhalten abzustellen beziehungsweise positiv zu beeinflussen.

2. Da eine gute Kooperation der Patienten bei ihrer persönlichen Mundhygiene zwar unabdingbar ist, ein Motivationserfolg jedoch meist nur von begrenzter Dauer ist, sind regelmässige, bei Risikopatienten entsprechend dem individuellen Risikograd auch recht kurzfristige Recall-Termine zur Kontrolle und Remotivation der Patienten angezeigt.
3. Da eine 100-prozentige Plaqueentfernung an allen Zahnflächen durch häusliche Hygienemassnahmen fast unmöglich erscheint, kommt der regelmässigen professionellen Zahnreinigung durch den Zahnarzt eine entscheidende Bedeutung zu. Kariesrückgänge von 70 bis 90 Prozent sollen hierauf zurückgeführt werden können.
4. Auch eine 2- bis 4-mal pro Jahr in der Praxis durchgeführte Anwendung höherdosierter Fluoridgele und -lacke soll, neben der täglichen Anwendung fluoridhaltiger Zahnpasta, eine Karieshemmung bis über 50 Prozent bewirken können.
5. Da viele Morbus-Crohn-Patienten, wie weiter oben geschildert, anamnestisch einen sehr hohen Zuckerkonsum aufweisen, sollte auch eine professionelle Ernährungsberatung in diese Richtung durchgeführt werden, da die Ausschaltung schädlicher Ernährungsgewohnheiten ein effektiver Ansatz zur Kariesprävention sein kann.

Ein vollständiges, speziell für Morbus-Crohn-Patienten geeignetes Prophylaxeprogramm wird nach Besprechung aller Risikofaktoren und dem Zahnstatus zu erarbeiten sein.

Eine derartig intensive prophylaktische Betreuung dürfte den Zahnarzt in einer normalen Praxis an die Grenzen seiner alltäglichen Leistungsfähigkeit bringen. Diesbezüglich wird von Attin et al. (19) kritisch angemerkt, dass die von den gesetzlichen Krankenkassen bisher bezahlten individualprophylaktischen Positionen aus wissenschaftlicher Sicht als völlig unzureichend erscheinen. Die zahnmedizinische Zukunft solcher Problempatienten dürfte sich jedoch eher noch düsterer gestalten, wenn – wie geplant – zahnärztliche Behandlungen gänzlich aus dem Katalog der Vertragsleistungen gesetzlicher Krankenkassen gestrichen werden sollten.

Bislang haben wir uns hinsichtlich der relevanten Faktoren für die Entstehung kariöser Läsionen - siehe Abbildung 1 nach König auf Seite 26 - lediglich mit dem Faktor Substrat (Zucker, kariogene Ernährung) und dem Faktor Einwirkung (Ernährungsgewohnheiten, Mundhygieneverhalten) beschäftigt. Mit den Schlüsselfiguren kariöser Prozesse, den Mikroorganismen, haben wir uns bislang nur indirekt, mittels Betrachtung ihrer Entfernung durch Bekämpfung des Reservoirs Zahnplaque über die mechanische Zahnreinigung oder die Vermeidung beziehungsweise Therapie der demineralisierenden Folgen ihrer sauren Stoffwechselprodukte an der Zahnhartsubstanz über fluoridhaltige Zahnpflegeprodukte, befasst. Dementsprechend muss sich der folgende Abschnitt eingehender direkt mit den typischen, kariesrelevanten Leitkeimen, insbesondere also den Mutans-Streptokokken und den Laktobazillen, welche hauptsächlich für den Säureangriff auf die Zähne verantwortlich sind, auseinandersetzen (8, 34, 41, 100, 101, 104, 155, 186, 189, 201, 202, 206, 215, 226, 228, 284, 351, 374, 377).

Viele Untersuchungen, wie die von Emilson und Krasse (101), Anderson et al. (8), Axelsson et al. (21) oder Jensen und Bratthall (186) belegen einen direkten Zusammenhang zwischen einer Infektion mit Mutans-Streptokokken und dem Kariesrisiko. Ab einer bakteriellen Belastung von über 100.000 (10^5) bis 1.000.000 (10^6) koloniebildenden Einheiten (KbE) pro Milliliter (ml) Speichel wird in der Regel von einem erhöhten Risiko der Zahnkaries ausgegangen (8, 21, 101). Dies soll in ähnlicher Weise auch für die Laktobazillen gelten, wobei eine gemeinsame Besiedlung der Zähne ein besonders hohes Kariesrisikopotential bergen soll (101, 104, 215, 228, 374). Während Mutans-Streptokokken eine besondere Rolle bei der Kariesinitiation zukommen soll, sollen Laktobazillen vor allem als Funktion offener

kariöser Läsionen und eines erhöhten Zuckerkonsums zu werten sein (3, 8, 34, 41, 101, 201, 215, 226, 351, 374). Untersuchungen von Mundorff et al. (284) oder Sullivan et al. (377) konnten zeigen, dass eine sehr gute Korrelation zwischen den Keimzahlen der Mikroflora in Plaque und Speichel besteht und die Anzahl von Mutans-Streptokokken oder Laktobazillen in der Plaque die Variation der Karies nicht besser als die Keimzahlen aus Proben stimulierten Speichels erklären. Laut einer Veröffentlichung von Kneist et al. (201) zu handelsüblichen Speicheltests ist die kulturelle Anzucht von Mutans-Streptokokken und Laktobazillen gegenwärtig für die Zahnarztpraxis noch die Methode der Wahl, obwohl sich die Keime heute auch mittels molekularbiologischer Methoden oder durch Immunoassays nachweisen lassen. Arbeiten von Krasse (215), Birkhed et al. (41), Jensen und Bratthall (186), Jordan et al. (189) oder Laurisch (228) belegen zudem, dass einfache, moderne Schnelltestverfahren wie der CRT[®], der Dentocult[®], der Strip-Mutans-Test[®], der CarioCheck[®] oder der Cariescreen[®] eine gute Korrelation mit konventionellen Kulturverfahren zeigen. In der vorliegenden Untersuchung habe ich mich deshalb zur Bestimmung sowohl der Mutans-Streptokokken als auch der Laktobazillen aus dem stimulierten Speichel der Studienteilnehmer mittels eines kommerziellen Schnelltestes entschieden. Speziell für den CRT[®] (Caries Risk Test), welcher seit 1998 verfügbar ist, sprachen mehrere Vorteile. Zum einen ist er ein Doppeltest, in dem in einem Arbeitsgang beide kariesrelevanten Leitkeime mit der gleichen Arbeitssystematik nachgewiesen werden können. Zum anderen besticht er durch ein alltagstaugliches Handling, von dem ich mich bereits während meines Studiums überzeugen konnte. Des Weiteren kann das Kultivieren ohne spezielle Laboreinrichtungen (keine Herstellung von Medien, Verdünnungsreihen, plating) und besonders mikrobiologisch geschultes Personal (Auszählung der Kolonien) durchgeführt werden.

Obwohl bei der Auswertung der kulturellen Testergebnisse keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungsgruppen festgestellt werden konnten, scheint bei den Morbus-Crohn-Patienten doch eine gewisse Verschiebung der angetroffenen Koloniedichte auf den Agarfeldern in Richtung eines gehäuft sehr starken und vermindert sehr niedrigen Bakterienwachstums gegenüber den Probanden der Kontrollgruppe nachvollziehbar zu sein. Auch in einer Untersuchung von Bevenius (40) bezüglich des Kariesrisikos bei Morbus-Crohn-Patienten wiesen jeweils 9 Patienten von 15 (60 %) sehr hohe Anzahlen von Laktobazillen und Streptokokkus mutans auf. Meurmann et al. (275) konnten zeigen, dass Patienten mit aktiveren Krankheitsverläufen des Morbus Crohn durch höhere Anzahlen der Kariesleitkeime, speziell der Mutans-Streptokokken, belastet waren. In diesem Zusammenhang seien auch nochmals die weiter oben beschriebenen, teilweise profunden Veränderungen der intestinalen Darmflora bei Morbus-Crohn-Patienten erwähnt. So konnten Keighley et al. (196) bei Morbus-Crohn-Patienten im Kolon unter anderem erhöhte Bakterienzahlen an Laktobazillen nachweisen. Eine parallele Veränderung der bakteriellen Mikroflora, mit Selektion und Verdrängung einzelner Bakterienarten sowohl oral als auch intestinal, bedingt durch gleiche Risikofaktoren, wie etwa ein erhöhter Zuckerkonsum, erscheint nicht allzu abwegig, zumal der Verdauungstrakt zwischen Mundhöhle und Anus ein zusammenhängendes System bildet, welches in seiner Gesamtheit, mit unterschiedlichen Häufungen der Lokalisation, vom Morbus Crohn befallen werden kann. Der Schwellenwert zwischen normalem und erhöhtem Kariesrisiko beträgt beim CRT[®] 100.000 Kbe/ml. Axelsson et al. (21) sowie Emilson und Krasse (101) erklären, dass eine Anzahl von mehr als 1.000.000 Keime pro ml Speichel mit einer dramatischen Erhöhung des Kariesrisikos einhergehe, vor allem, wenn beide Keimarten erhöht seien. Unter unseren Morbus-Crohn-Patienten sind jeweils mehr als doppelt so viele Patienten mit aus dem Schaubild ableitbaren sehr hohen Werten sowohl für Mutans-Streptokokken als auch für Laktobazillen anzutreffen, als unter den Probanden der Kontrollgruppe, was eher in Richtung eines erhöhten Kariesrisikos unter den Crohn-Patienten weisen würde. Laurisch (228) gibt auch zu bedenken, dass für die Interpretation der Ergebnisse die Gesamtoberfläche der tatsächlich für eine

Plaquesbesiedelung zur Verfügung stehenden Zahnoberfläche entscheidend sei. Wie wir später bei der Diskussion des Zahnstatus noch ausführlicher erörtern müssen, ist vor allem bei den Morbus-Crohn-Patienten die Tendenz zu einer geringeren Anzahl noch vorhandener Zahnflächen zu verzeichnen, die Belastung der einzelnen Zahnflächen und das damit potentiell einhergehende Kariesrisiko ist bei diesen Patienten also relativ höher einzuschätzen. Durch einen systematischen Fehler bei Transport oder Verarbeitung bedingte Abweichungen der Keimzahlen in den verschiedenen Gruppen scheinen nicht in Betracht zu kommen, da Bentley et al. (34) zeigen konnten, dass sich die Proben über eine breite Temperaturspanne (5 bis 37°C) über mindestens 72 Stunden sogar ohne Transportmedium als recht stabil erwiesen. Eine Beeinflussung durch den Untersuchungszeitpunkt sei eher möglich, doch sollen die Keimzahlen nach sehr hohen Werten direkt nach dem Aufstehen über den restlichen Tag relativ konstant sein – auch diese Fehlerquelle scheidet demnach für die vorliegende Untersuchung aus.

Insgesamt müssen die Ergebnisse von mikrobakteriellen Speicheluntersuchungen hinsichtlich des individuellen Kariesrisikos kritisch betrachtet werden. Zum einen erläutern Emilson und Krasse (101), dass dieselben Anzahlen und Typen von Mutans-Streptokokken bei gleicher Ernährungsweise sehr unterschiedliche Krankheitsschweregrade produzieren können, was auf Wirtsfaktoren wie Speichelparameter oder Zahnanfälligkeit zurückzuführen sein dürfte. Zum anderen erklären Meurmann et al. (275), dass erhöhte Raten azidogener Bakterien auf diätetische Gewohnheiten der Patienten zurückgeführt werden könnten, da ein erhöhter Konsum raffinierter Kohlenhydrate, wie er – wie bereits gesehen - vielfach bei Crohn-Patienten festgestellt werden kann, die Kolonisation und das Wachstum dieser Bakterien fördere. Ericsson und Hardwick (104) führen aus, dass der Nachweis erhöhter Anzahlen beider Keime vor allem als Funktion offener kariöser Läsionen und eines erhöhten Zuckerkonsums zu werten ist und deshalb eher den aktuellen Kariesstatus widerspiegeln und zur Abschätzung des Erfolges oraler Hygiene- und antibakterieller Massnahmen und der Patientendemonstration diene, als eine Prognose zukünftiger Kariesinzidenz zu liefern. Hier knüpfen auch Sullivan et al. (377) an: ein weiteres Problem sei die Tatsache, dass die Proben Keimzahlen der kariogenen Bakterien zu einem bestimmten Zeitpunkt widerspiegeln. Die Karies entstand jedoch in der Vergangenheit und entwickelte sich über einen beachtlichen Zeitraum, in dem die Bakterienanzahl wohl Schwankungen unterliege. Diesbezügliche Einflussfaktoren können die Ernährung, die Mundhygiene und Umgebungsumstände sein. Weiterhin gibt Krasse (215) zu bedenken, dass jeder prädikative Test zumindest 3 Charakteristika besitzen müsse: Validität, Reliabilität und Durchführbarkeit – wobei zumindest die ersten beiden Punkte bei den bakteriellen Kariesrisikotests nicht optimal erfüllt seien. Anderson et al. (8) und Stecksén-Blicks (374) bekräftigen, dass keiner der derzeit verfügbaren mikrobiologischen Kariesrisikotests alleine eine suffiziente Sensitivität (richtig-positive Ergebnisse) aufweise, welche ihn als alleinigen Kariesaktivitätstest brauchbar machen würde. Für Hochrisikogruppen sollten die Tests nicht als alleiniges Abschätzungskriterium eingesetzt werden, da sie nur einen von vielen Risikofaktoren repräsentieren, sondern mit anderen Informationen kombiniert werden. Auch Kristoffersson et al. (216) bestätigen, dass ihre wesentliche prädikative Stärke darin liegen soll, dass – durch eine recht hohe Spezifität (richtig-negative Ergebnisse) bedingt – vor allem ein niedriges Kariesrisiko bei Patienten mit niedrigen Keimzahlen vorhergesagt werden könne. Anderson et al. (8) folgern, dass nur Patienten in ein spezielles Behandlungsprogramm aufgenommen werden, welche gleichzeitig eine geringe Kariesresistenz und erhöhte Keimzahlen aufweisen.

Als letzte Kofaktoren in der Kariogenese bleiben noch die individuellen Wirtsfaktoren zu besprechen. Laut Iughetti et al. (179) sollen vor allem Speichelfaktoren einen erheblichen Einfluss auf die dentale und parodontale Gesundheit haben können. Von einem kariologischen Standpunkt aus ist vor allem das Puffersystem des Speichels, welches saure

Valenzen abzufangen vermag, und die Funktion des Speichels als primäre Remineralisationslösung der Zähne von Bedeutung. Jedoch soll der Speichel auch als ein wichtiger Regulator der oralen Mikroflora fungieren können. Betrachtet man diesbezügliche negative Speichelveränderungen als Kariesrisikofaktoren, soll vor allem seine Quantität, also die Speichelfliessrate, eine inverse Beziehung zum Auftreten kariöser Läsionen aufweisen, wobei die Pufferkapazität direkt mit der Fliessmenge korreliert sein soll (8, 19, 104, 215, 228, 351, 374). Ericsson und Hardwick (103, 104) schränken jedoch ein, dass die Pufferkapazität des Speichels zwar ein konstitutioneller, endogener Faktor in der Pathogenese der Zahnkaries zu sein scheint, doch das lokale Interaktionen zwischen Kohlehydraten und den Plaquebakterien diesen Faktor in den Schatten stellen. Demnach seien nur grössere Abweichungen der Pufferkapazität von den Normalwerten oder Veränderungen bei Fällen, in denen Kohlehydratkonsum oder Fluor als Faktoren einen geringen Einfluss zu haben scheinen, von diagnostischer oder prognostischer Bedeutung.

Im eigenen Untersuchungsgut wiesen die mittels dem Test CRT[®] buffer gemessenen Pufferkapazitäten der einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf, doch zeigten die Morbus-Crohn-Patienten der Gruppe zwei eine deutliche Tendenz zu niedrigeren Pufferkapazitäten des Speichels; diese Gruppe war auch die einzige, in welcher überhaupt eine unter die Norm erniedrigte Pufferkapazität des Speichels gemessen wurde. Die von Ericsson und Hardwick (103, 104) oder Bentley et al. (34) postulierte enge Korrelation von Pufferkapazität und Speichelfliessrate konnte in der vorliegenden Arbeit gut nachvollzogen werden: die bereits beim Speichelpuffer zu erniedrigten Kapazitäten tendierende Gruppe zwei wies sowohl für die unstimulierten als auch für die mittels Paraffinblöckchen stimulierten Speichelfliessraten signifikant niedrigere Milliliter-Werte pro Minute als die Kontrollgruppe der gesunden Probanden auf. Betrachtet man die absoluten Speichelfliessraten (ml/min), zeigen nur jeweils 3 Patienten der Gruppe zwei leicht unter die Norm [unstimuliert: 0,25 bis 0,35 ml/min; stimuliert: 1 bis 3 ml/min (40, 104)] erniedrigte unstimulierte beziehungsweise stimulierte Speichelfliessraten. Pathologisch unter die Norm erniedrigte Werte [unstimuliert: unter 0,1 ml/min; stimuliert: unter 0,7 ml/min (40, 104)] wies keiner dieser Patienten auf. In Gruppe eins zeigte nur ein Morbus-Crohn-Patient eine leicht erniedrigte stimulierte Speichelfliessrate, unter den gesunden Probanden der Gruppe vier hatte nur einer eine leicht erniedrigte unstimulierte Speichelfliessrate. Mit der vorliegenden Arbeit vergleichbare Untersuchungen sind in der Literatur sehr spärlich gesät und kommen bezüglich der Pufferkapazität und der Speichelfliessrate zu kontroversen Ergebnissen. Während in einer Untersuchung von Bevenius (40) bezüglich des Kariesrisikos von 15 Morbus-Crohn-Patienten unter die Norm erniedrigte Werte für den unstimulierten Speichelfluss sowie die Pufferkapazität und an der unteren Normgrenze liegende Werte für den stimulierten Speichel vorgefunden wurden, belegen Untersuchungen von Sundh und Hultén (379) und Sundh (380) zum Zahnstatus bei Morbus Crohn eher normale Werte für die Speichelparameter der Patienten. Halme et al. (152) stellten fest, dass keiner der Parameter Unterschiede bezüglich der Krankheitsaktivität des Morbus Crohn und in Relation zu gesunden Kontrollen zeigte. Auch Meurmann et al. (275) konnten keine Unterschiede zwischen Patienten mit aktivem MC und solchen in Remission hinsichtlich der Speichelflussrate und der Pufferkapazität erkennen. Laut Ericsson und Hardwick (104) muss gerade bei der Interpretation von Speichelparametern immer ihre starke, durch verschiedene Einflussfaktoren manipulierbare, Schwankungstendenz beachtet werden. So sollen schon diätetische Variationen die Speichelpufferkapazität beeinträchtigen können. Eine Vielzahl an Allgemeinerkrankungen oder Medikamenten sollen durch eine Reduzierung des Speichelflusses das Kariesrisiko erhöhen können. Selbst Ernährungsfaktoren und temporäre Zustände wie etwa der vegetative Tonus oder der Hydratationszustand sollen die Fliessrate beeinflussen können. Dies erscheint besonders bei Morbus-Crohn-Patienten von Bedeutung, da diese – wie wir bereits festgestellt haben – an einer schweren chronischen Krankheit leiden, welche in fast allen Fällen starken Einfluss auf

den Ernährungs- und Hydratationszustand nimmt, sowie signifikant häufiger einer langdauernden medikamentösen Therapie mit teilweise sehr hochpotenten und nebenwirkungsbehafteten Pharmaka bedarf. Der therapeutische Ansatz einer Speichelstimulation bei Risikopatienten durch Kauen von zuckerfreiem Kaugummi wird durch Bevenius (40) jedoch für Morbus-Crohn-Patienten wegen der damit assoziierten Sekretionsstimulation im Magen-Darm-Trakt ausgeschlossen.

Bislang haben wir uns lediglich mit der Untersuchung der verschiedenen Risikofaktoren wie Ernährungsgewohnheiten, Mundhygieneverhalten, Belastung mit kariesrelevanten Mikroorganismen oder Speichelparametern für die Entstehung einer Zahnkaries in den einzelnen Untersuchungsgruppen beschäftigt. Ob sich die Risikoprofile, aus denen teilweise ein erhöhtes Kariesrisiko für Morbus-Crohn-Patienten ableitbar schien, wie es bereits von einigen Untersuchern wie Rooney (324), Sundh und Hultén (379), Bevenius (40) oder Sundh (380) in der Vergangenheit propagiert wurde, bei dieser Patientengruppe auch in einem signifikant schlechteren Zahnstatus niederschlagen, muss nachfolgend erörtert werden.

Zur Orientierung über den Zahnstatus der Studienteilnehmer wurden zunächst die Unterschiede bezüglich der Anzahl aller noch vorhandenen Zähne beziehungsweise Zahnflächen zwischen den einzelnen Gruppen untersucht. Hierbei stach vor allem eine Heterogenität unter den Morbus-Crohn-Patienten hervor. Während bei den Crohn-Patienten aus Gruppe zwei noch sehr viele Zähne beziehungsweise Zahnflächen vorhanden waren, hatten die Patienten aus Gruppe eins, welche orofaziale Morbus-Crohn-Manifestationen aufwiesen und bereits mehrfach bei der Erstellung des Kariesrisikoprofils auffällig geworden waren, sowohl eine signifikant geringere Anzahl noch vorhandener Zähne als auch eine deutliche Tendenz zu einer niedrigeren Anzahl von Zahnflächen. Für eine normale schwedische Population geben Hugoson et al. (172) in der Altersklasse der 30-Jährigen 26,9, in der Altersklasse der 40-Jährigen 24,8 und in der Altersklasse der 50-Jährigen 21,9 noch vorhandene Zähne an, wobei die dritten Molaren nicht gewertet wurden. Axelsson et al. (21) berichten, dass die durchschnittliche Anzahl verbliebener Zähne bei 50-Jährigen mit niedrigem, mittlerem und hohem Bildungsniveau 19,4, 23,8 und 25 Zähne betrage, wobei auch hier die Weisheitszähne ausgenommen waren. Die Morbus-Crohn-Patienten in Gruppe eins weisen – inklusive der 8er – im Mittel noch 20,5 Zähne auf, was deutlich unter den vergleichbaren Angaben liegt. Zur detaillierteren Aufschlüsselung der Zahnstatus wurden nun die einzelnen Ergebnisse der DMF-S-Indexwerte, welche Auskunft über die Anzahl der kariösen (D), der fehlenden (M) sowie der restaurierten (F) Zahnflächen (S) geben, miteinander verglichen. Der DMF-S-Index hat gegenüber dem DMF-T-Index, welcher die gleichen Parameter (D, M und F) untersucht, sich jedoch lediglich auf den gesamten Zahn (T) bezieht, den Vorteil einer wesentlich feiner abgestuften Bewertung. Insgesamt ist der DMF wohl der am häufigsten gebrauchte Kariesindex und derzeit die einzige Möglichkeit, Ergebnisse internationaler epidemiologischer Studien miteinander zu vergleichen. Der Vergleich der DMF-S-Indexwerte der einzelnen Untersuchungsgruppen konnte die beim Vergleich der vorhandenen Zahnzahlen und Zahnflächen bereits vermutete Richtung bestätigen und unterstreichen. Die Morbus-Crohn-Patienten aus Gruppe eins wiesen sowohl signifikant schlechtere DMF-S-Indizes als die Patienten aus Gruppe zwei als auch signifikant höhere Indexwerte als die gesunden Probanden der Kontrollgruppe auf. Eine Analyse der einzelnen Parameter konnte zeigen, dass sich die Erhöhung der Gesamt-DMF-S-Indexwerte bei den Patienten der Untersuchungsgruppe eins vor allem auf eine signifikant höhere Anzahl restaurierter Zahnflächen zurückführen lässt. Dies ist von daher wichtig, da wohl die überwiegende Mehrheit aller Restaurationen durch die Karies oder ihre Folgeerscheinungen bedingt sein dürfte, das Fehlen von Zähnen jedoch auch durch andere Umstände wie Traumata, marginale Parodontitiden oder kieferorthopädische Indikationen in schlecht abschätzbarer Weise beeinflusst sein kann und dieser Parameter so den Index aus

kariologischer Sicht verfälschen kann. Eine Studie von Sundh (380) an einer von der Altersstruktur vergleichbaren (30 bis 59 Jahre) Kohorte von Morbus-Crohn-Patienten zeigte im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit sehr ähnliche Resultate: für die Patienten wurde ein mittlerer DMF-S-Indexwert von 86,1 am Ende der Untersuchung angegeben, was dem Median von 95,5 in unserer Untersuchungsgruppe eins sehr nahe kommt. Auch Bevenius (40) berichtet, dass bei seinen Morbus-Crohn-Patienten generell hohe DMF-S-Werte (Mittel 56, Spannweite 16 bis 93) beobachtet wurden. Diese sind durchaus vergleichbar mit den hohen, wenn auch nicht signifikant von der Kontrollgruppe verschiedenen, DMF-S-Indizes (Median 62,5, Spannweite 28 bis 99) unserer Morbus-Crohn-Patienten aus Gruppe zwei. Einer IDZ-Studie von 1989 zufolge, sollen 35- bis 45-Jährige Bundesbürger lediglich einen DMF-S von durchschnittlich 55,1 haben, was gut mit dem mittleren DMF-S von 50 in unserer Kontrollgruppe übereinstimmt. Klammert man die fehlenden Zahnflächen (M) aus dem Index aus und betrachtet nur die DF-S-Indexwerte, ergibt sich für die Morbus-Crohn-Patienten aus Gruppe eins ein Median von 61. Dies ist annähernd identisch mit dem DF-S-Wert von 62,8, welchen Sundh und Hultén (379) in der Untersuchung des Zahnstatus einer Gruppe von 27 Morbus-Crohn-Patienten (Alter 31 bis 40 Jahre) vorfanden. Sundh (380) berichtet, dass der DF-S-Wert bei 71 % seiner 21 untersuchten Crohn-Patienten höher als in einer Gruppe gesunder Probanden vergleichbaren Alters war und demnach eine im Mittel um 14 Zähler signifikant höhere Kariesprävalenz vorlag. Rooney (324), welcher die Zahnstatus von 21 Morbus-Crohn-Patienten mit denen von zwei gematchten Kontrollgruppen verglich, bestätigt, dass bei den Crohn-Patienten signifikant höhere DMF-T-Indexwerte vorlagen. Bei verschiedenen hohen Krankheitsaktivitäten des Morbus Crohn konnten sowohl Halme et al. (152) als auch Meurmann et al. (275) bezüglich der DMF-Indexwerte keine Unterschiede feststellen. Meurmann et al. (275) konnten auch keine schlechtere orale Situation bei den Morbus-Crohn-Patienten als bei einer normalen finnischen Erwachsenenpopulation feststellen, wobei jedoch bezüglich des Kariesrisikos lediglich die jeweiligen prozentualen Anteile mit Kariesbefall verglichen wurden. Dies erscheint eher als zu eindimensional, da so nur aktuelle Läsionen gewertet werden und eine möglicherweise lange Kariesanamnese, mit zu einem früheren Zeitpunkt möglicherweise gravierenderen aktiven Läsionen, welche bereits therapiert werden mussten und sich somit eher in fehlenden Zähnen oder Restaurationen niederschlagen würden, nicht beachtet und demnach das definitive Kariesrisiko unterbewertet würde. Auch unter unseren Patienten zeigten sich bezüglich aktueller kariöser Läsionen zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede, wobei die Differenzen im Zahnstatus, durch den DMF-Index objektiviert, doch erheblich waren. Eine Häufung ausgeprägter aktiver Kariesläsionen in einer der Untersuchungsgruppen ist auch deshalb nicht zu erwarten, da die Regelmässigkeit der Zahnarztbesuche in allen Untersuchungsgruppen vergleichbar war und derartige Veränderungen in diesem Rahmen einer restaurativen Therapie zugeführt worden wären.

Das in den meisten anderen Untersuchungen zur Zahngesundheit von Morbus-Crohn-Patienten beschriebene erhöhte Kariesrisiko kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation also bekräftigt werden. Unter unseren Morbus-Crohn-Patienten scheinen besonders Patienten, welche durch eine orofaziale Crohn-Manifestation auffallen und eine Reihe verschiedener Risikofaktoren aufweisen, mit einem erhöhten Kariesrisiko belastet zu sein. In Anbetracht der multifaktoriellen Kariesgenese und der weiterhin fraglichen Ätiologie des Morbus Crohn ergeben sich hinsichtlich der Verknüpfung eine Reihe von Fragen. Bevenius (40) erklärt, dass eine Anzahl von Risikofaktoren in unterschiedlicher Kombination das individuelle Kariesrisiko von Morbus-Crohn-Patienten zu erhöhen scheinen. Gemäss Rooney (324) kommen für die Kariogenese sowohl primäre Kariesursachen durch veränderte Stoffwechselprozesse im Gefolge des Morbus Crohn infrage, andererseits seien auch sekundäre äussere Einflussfaktoren, diätetischer oder oralhygienischer Natur, denkbar. Rooney (324), Sundh und Hultén (379) und Sundh (380) sind sich einig, dass ein verändertes,

über längere Zeiträume bestehendes Ernährungsmuster der Morbus-Crohn-Patienten als wahrscheinlichster primärer Risikofaktor gewertet werden sollte. Hierbei sollen häufigere Einnahmen kleiner Mahlzeiten, um gastrointestinale Symptome zu vermeiden, längerfristige parenterale Ernährungsphasen sowie vor allem der bei diesen Patienten vielfach dokumentierte hohe Feinzuckerkonsum die Hauptrolle spielen. Aussagen von Rooney (324) zufolge, scheint eine veränderte Zahnstruktur keine Rolle zu spielen, da keine radiologischen Veränderungen zu erkennen seien und die Patienten den Beginn der kariösen Zerstörung mit dem Beginn des Morbus Crohn in Verbindung brächten. Laut Sundh (380) und Rooney (324) könnten Veränderungen der Speicheleigenschaften und –zusammensetzungen als weitere mögliche Kariesrisikofaktoren bei den Patienten wirken. Während Rooney (324) es für unwahrscheinlich hält, dass es hinsichtlich der Oralhygiene in der Gruppe der Crohn-Patienten einen spezifischen Grund gäbe, welcher eine signifikant schlechtere Zahnpflege bedingen würde, mahnen Sundh und Hultén (379), dass auch eine Vernachlässigung der Mundhygiene in aktiven Krankheitsphasen, aufgrund des deutlich reduzierten physischen und psychischen Zustandes, nicht ausser Acht gelassen werden dürfe. Sundh (380) erklärt die vielfach nachgewiesenen, teilweise über längere Zeiträume konstant hohen Speichelanzahlen der Karies-assoziierten Keime Streptokokkus mutans und Laktobazillen, durch die anscheinend sehr stabilen Essgewohnheiten und die Tatsache, dass die Patienten keine speziellen Karies-präventiven Massnahmen erhielten. Die dauerhaft hohen Keimzahlen in Kombination mit einem langfristig erhöhten Zuckerkonsum stellten nicht nur hochgradig plausible Gründe für ein primär erhöhtes Kariesrisiko dar, sondern begründeten auch die besonders hohe Inzidenz der rezidivierenden Karies und die fortschreitende substantielle Kariesaktivität bei den Morbus-Crohn-Patienten. Aus den vorangegangenen Abschnitten zur Häufigkeit einzelner kariogener Risikofaktoren in den vier Untersuchungsgruppen der vorliegenden Arbeit wird ebenfalls klar, dass das erhöhte Kariesrisiko unserer Morbus-Crohn-Patienten aus Gruppe eins durch das kombinierte Vorliegen mehrerer verschiedener Risikofaktoren aus den Bereichen Ernährung, Oralhygiene, Speichelparameter und kariogene Keimbelastung begründet zu sein scheint.

Sundh und Hultén (379), Bevenius (40) sowie Sundh (380) fordern gleichermaßen, dass die betroffenen Morbus-Crohn-Patienten sorgfältig informiert und in ein umfassendes Prophylaxeprogramm aufgenommen werden sollten. Für den behandelnden Zahnarzt ist wichtig zu wissen, dass spezielle Kariespräventionsmaßnahmen notwendig sind, da viele der Routinemaßnahmen, welche für andere Risikopatienten empfohlen werden, für die Morbus-Crohn-Patienten als nicht geeignet erscheinen.

Ein für Morbus-Crohn-Patienten geeignetes Prophylaxeprogramm könnte folgende Bestandteile beinhalten:

1. Da viele Morbus-Crohn-Patienten, wie weiter oben geschildert, anamnestisch einen sehr hohen Zuckerkonsum aufweisen, sollte auch eine spezifische professionelle Ernährungsberatung in diese Richtung durchgeführt werden, da die Ausschaltung schädlicher Ernährungsgewohnheiten ein effektiver Ansatz zur Kariesprävention sein kann. Hauptziel muss eine Reduzierung des „Zucker“konsums, vor allem der Aufnahme Frequenz sein.
2. Zucker-Austauschstoffe sind, wenn überhaupt, nur eingeschränkt zu empfehlen, da sie, vor allem in höherer Dosierung, die Darmtätigkeit zusätzlich beeinträchtigen können.
3. Die Empfehlung von Milchprodukten, welche über eine orale pH-Anhebung und ihren Fluoridgehalt kariesprotektiv wirken können, ist ebenfalls auf den einzelnen Patienten abzustimmen, da viele Morbus-Crohn-Patienten eine Laktoseintoleranz aufweisen sollen.

4. Mundhygieneinstruktion und –motivation. Die Patienten sollten eine suffiziente Zahnputzmethode empfohlen und auch beigebracht bekommen. Betont werden sollte der Gebrauch fluoridhaltiger Zahnpasta in akzeptabler Form. Die Patienten sollten bei Unverträglichkeiten einzelner Produkte zum Austesten von Ausweichprodukten (z.B. mentholfreie Zahnpasta) animiert werden. Den Patienten sollte der Gebrauch von Zahnseide oder anderen für sie adäquaten Interdentalraumreinigern nahegelegt und erklärt werden. Es sollten zusätzliche fluoridhaltige Mundpflegeprodukte empfohlen werden.
5. Es sollten regelmässige Recalltermine vereinbart werden, in denen die bisherigen Erfolge zu kontrollieren und die Patienten zu remotivieren sind. In diesem Rahmen soll eine unzulängliche Hygienefähigkeit der Patienten durch eine professionelle Zahnreinigung kompensiert werden. Auch sollte die tägliche häusliche Fluoridanwendung durch 2- bis 4-mal jährliche Applikationen hochdosierter Fluoridpräparate unterstützt werden. Die Intervalle sind vom individuellen Kariesrisiko abhängig zu machen.
6. Da viele Patienten erhöhte Keimbelastungen mit kariesassoziierten Mikroorganismen aufweisen, liegt hier eine lokale antimikrobielle Therapie als kausaler Ansatz des kariösen Prozesses nahe. Entsprechenden Patienten sollte eine 14-tägige „Kur“ mittels Chlorhexidin-haltiger Mundspüllösungen angeraten werden.
7. Bei Xerostomieproblemen infolge erniedrigter Speichelflussraten sollte eine Beeinträchtigung des Flüssigkeitshaushaltes durch gastrointestinale Crohn-Symptome und –Komplikationen abgeklärt und gegebenenfalls ausgeglichen werden.
8. Die anderen Risikogruppen oftmals gegebene Empfehlung des Kauens zuckerfreier Kaugummis sollte bei den Morbus-Crohn-Patienten, wegen der damit assoziierten Sekretionssteigerung im Magen-Darm-Trakt, ebenfalls eher unterbleiben.

Angaben von Flemming et al. (117) zufolge sollen entzündliche Darmerkrankungen mit einer 11,9 % höheren Prävalenz von marginalen Parodontitiden einhergehen. Bei der gehäuft unter Morbus-Crohn-Patienten auftretenden Parodontitis marginalis solle es sich jedoch hinsichtlich des Attachment-Verlustes vorwiegend um geringere Schweregrade handeln (117, 133, 190). Einige Veröffentlichungen, wie die von Lamster et al. (220) oder Tiedemann und Wetzel (391) berichten jedoch auch von einer Assoziation schwerwiegender, progressiver Parodontalerkrankungen mit einem Morbus Crohn, doch solle das gleichzeitige Vorkommen einer progressiven parodontalen Zerstörung bei Morbus-Crohn-Patienten am ehesten als ein Auftreten zweier unabhängiger pathologischer Zustände in einem Individuum interpretiert werden (117, 190).

Auch bei unseren Morbus-Crohn-Patienten aus Gruppe eins schien sich durch den Vergleich der Sondierungstiefen und der CPITN-Bewertungen (Community Periodontal Index of Treatment Needs) der einzelnen Gebisssextanten bereits eine Tendenz zu einem schlechteren Parodontalstatus abzuzeichnen. Hierbei fiel, im Einklang mit den oben geschilderten Berichten, vor allem eine Häufung niedrigerer Schweregrade (Grad 2 und 3), jedoch auch eine Häufung von Sextanten, in denen eine Parodontitis marginalis profunda (Grad 4) vorlag, auf. Alle Patienten beziehungsweise Probanden der vier Untersuchungsgruppen zeigten mindestens eine Stelle mit Sondierungstiefen von 2 mm und mehr. Dies harmoniert gut mit den Ergebnissen von Flemming et al. (117), welche hierfür 93,5 % angeben. Sie schildern weiterhin, dass der Prozentsatz von Patienten mit parodontalen Taschen von 4 mm Tiefe oder mehr in ihrem Untersuchungsgut bei 28,3 % läge. Dieser Anteil ist unter unseren Untersuchungsteilnehmern deutlich höher (Gruppe eins: 66,67 %, Gruppe zwei: 83,33 %, Gruppe vier: 63,64 %), stimmt jedoch gut mit den Daten von Hugoson et al. (172) überein, welche bei einer Population in Schweden bei 65 % der 30-Jährigen, 80 % der 40-Jährigen und 89 % der 50-Jährigen Taschentiefern grösser oder gleich 4 mm notierten. Eine Analyse der

mittleren Sondierungstiefen bei unseren Untersuchungsteilnehmern zeigte signifikant tiefere Sondierungstiefen bei den Morbus-Crohn-Patienten aus Gruppe eins und bestätigte somit die Vermutung eines schlechteren Parodontalstatus im Vergleich zu den gesunden Probanden. Die im Mittel bei diesen Crohn-Patienten angetroffene Sondierungstiefe von 2,87 mm liegt im Vergleich zu dem von Flemming et al. (117) beschriebenen Wert (2,4 mm +/- 0,2 mm) leicht höher. Die Patientin mit dem schlechtesten parodontalen Befund aus Gruppe eins, welcher gleichzeitig den insgesamt schlechtesten Befund darstellte, wies an mehreren Zähnen Sondierungstiefen von 6 mm, teilweise mit Furkationsbeteiligung, auf. Der Fall zeigt somit grosse Übereinstimmungen mit dem, welchen Tiedemann und Wetzel (391) präsentiert haben. Laut Scully und Porter (355) soll der Parodontal-Status von einer Reihe von Faktoren abhängen; es bestünde jedoch kein Zweifel daran, dass Neutrophilen-Defekte zu einer chronischen Gingivitis, einer akuten ulzerierenden Gingivitis und einer Parodontitis prädisponieren. Auch sei sicher, dass Parodontalerkrankungen als Komplikation einer Reihe von genetisch-determinierten und erworbenen Immundefekten anzusehen wären. Aussagen von Kalmar (190) entsprechend sollen auch bei den Crohn-Patienten, welche an einer marginalen Parodontopathie leiden, eine Vielzahl immunologischer Dysfunktionen – welche, wie wir bereits einleitend festgestellt haben, auch in der Ätiologie und Pathogenese des Morbus Crohn selbst entscheidende Rollen spielen sollen – nachweisbar sein. Er weist weiterhin auf die auffälligen bioanatomischen Ähnlichkeiten parodontaler Taschen mit dem unteren Gastrointestinaltrakt, wie die dünne Schleimhautauskleidung, eine komplexe vorwiegend gram-negative Mikroflora und ausgeprägte immunozytäre Infiltrate, hin. Insgesamt scheinen somit starke Parallelen zwischen dem Morbus Crohn und der Parodontitis marginalis zu bestehen, welche ein gehäuftes kombiniertes Auftreten beider Krankheiten zusammen bei einem Patienten nicht verwunderlich erscheinen lassen. Auch müssen hinsichtlich der Oralhygiene die Parallelen zwischen der Zahnkaries und den marginalen Parodontopathien beachtet werden, da auch bei den überwiegend meisten entzündlichen Erkrankungen des parodontalen Gewebes der bakteriellen Plaque die Hauptrolle zukommt, in den restlichen Fällen, wie etwa einer Parodontitis marginalis bei systemischen Erkrankungen, diese den Prozess zumindest triggert.

Hinsichtlich der zahnärztlichen Betreuung der Morbus-Crohn-Patienten scheint eine regelmässige Überprüfung der parodontalen Gesundheit indiziert und empfehlenswert, um die bei zumindest einer Gruppe von ihnen gehäuft auftretenden marginalen Parodontitiden frühzeitig zu erkennen und zu therapieren, um so fortgeschrittene Befunde, wie sie immer wieder beschrieben werden, weitestgehend zu vermeiden. Eine suffiziente Prophylaxeunterweisung scheint deshalb auch aus diesem Blickwinkel sinnvoll und sollte die Grundlage der parodontalen Patientenbetreuung darstellen.

V. 6. Schlussfolgerung

Zahnmedizinisch relevante Aspekte für die Betreuung von Morbus-Crohn-Patienten:

Abschliessend sollen nun die wichtigsten Punkte als Leitfaden für die zahnärztliche Betreuung von Morbus-Crohn-Patienten zusammengestellt werden, um den Umgang mit dieser kleinen Gruppe von Risikopatienten, deren zahnmedizinische Probleme in der Vergangenheit in der Literatur kaum Beachtung fanden und unterschätzt wurden, zu erleichtern.

- Schon bei der Diagnosestellung sollte auch eine spezifische zahnmedizinische Betreuung eingeleitet werden, um zum einen vielfach verkannte Manifestationen des Morbus Crohn im Mund-Gesichts-Bereich abzuklären sowie zum anderen den dentalen und parodontalen Gesundheitszustand kontrollieren und gegebenenfalls unverzüglich prophylaktisch oder therapeutisch tätig werden zu können.
- Dem Zahnarzt muss bewusst sein, dass sich der Morbus Crohn initial auch ausschliesslich orofazial manifestieren kann. Dementsprechend sollte bei Verdachtsfällen mit typischen Läsionen in diesem Bereich, welche grosse Ähnlichkeit mit den intestinalen Veränderungen zeigen, auch immer eine Begutachtung durch einen gastroenterologisch tätigen Arzt eingeleitet werden. Dies kann sowohl differentialdiagnostisch wertvoll sein als auch eine vielfach verzögerte Diagnosestellung beschleunigen.
- Die meisten Manifestationen des Morbus Crohn im Mund-Gesichts-Bereich sind leicht bis mässig schwer und können überwiegend mittels lokaler oder systemischer Kortikosteroide behandelt werden. Vielfach ist auch keine spezifische Therapie notwendig oder die Läsionen heilen im Rahmen der systemischen Schubtherapie ab. Einzelne Verläufe können sich jedoch auch als sehr therapieresistent herausstellen. Eine Therapie sollte dann spezialisierten, mit der Materie vertrauten Zentren überlassen werden.
- Viele Morbus-Crohn-Patienten werden sowohl hinsichtlich ihres erhöhten Kariesrisikos als auch eines gesteigerten Risikos für marginale Parodontopathien von der Teilnahme an einem umfassenden Prophylaxeprogramm profitieren. Die Präventionsmaßnahmen müssen speziell auf die Bedürfnisse der Morbus-Crohn-Patienten ausgerichtet sein, da Routinemaßnahmen, wie sie für andere Risikopatienten empfohlen werden, für diese Gruppe oft nicht geeignet sind. Bestandteile sollten vor allem eine spezifische Ernährungsberatung sowie eine geeignete Mundhygieneinstruktion und –motivation sein. Eine lokale antimikrobielle Therapie, um eine erhöhte Keimbelastungen mit kariesassoziierten Mikroorganismen zu bekämpfen, kann supportiv helfend sein. Weiterhin müssen Xerostomieprobleme abgeklärt und angemessen behandelt werden.
- Es sollten regelmässige Recalltermine vereinbart werden, deren Intervalle vom individuellen Kariesrisiko abhängig zu machen sind. In den Sitzungen sollten die bisherigen Erfolge kontrolliert und die Patienten remotiviert werden. In diesem Rahmen sollten auch professionelle Zahnreinigungen durchgeführt und hochdosierte Fluoridpräparate appliziert werden.

Kapitel VI

Zusammenfassung

Orofaziale Manifestationen eines Morbus Crohn wurden erstmals im Jahre 1969 durch Dudeny und Todd (89) beschrieben, doch stützt sich das Wissen hierzu bis zum heutigen Tage noch immer weitestgehend auf Einzelfallbeschreibungen. Auch bezüglich der Mundgesundheit der Patienten wird in der Literatur kaum über die nachteiligen Auswirkungen des Morbus Crohn berichtet.

Die vorliegende Arbeit liefert einen breiten Einblick in die zahnmedizinisch relevanten Aspekte des Morbus Crohn, sowohl hinsichtlich seiner spezifischen Manifestationen im Mund-Gesichts-Bereich als auch der dentalen und parodontalen Gesundheit der Patienten.

Als Untersuchungsgruppe dienten 6 Morbus-Crohn-Patienten, bei denen in einer vorangegangenen Studie (52) Auffälligkeiten im Mund-Gesichts-Bereich hervorstachen. Als Kontrollgruppen konnten 6 Morbus-Crohn-Patienten, welche anamnestisch keine orofazialen Manifestationen aufwiesen, und 12 gesunde Probanden gewonnen werden.

Epidemiologische Gesichtspunkte und der bisherige Krankheitsverlauf des Morbus Crohn wurden beleuchtet. Crohn-Patienten mit orofazialen Manifestationen schienen sowohl einen allgemein schlechteren Gesundheitszustand als auch eine höhere klinische Morbus-Crohn-Aktivität aufzuweisen. Untersuchungen bezüglich Genussmittel und der Ernährung zeigten bei der Untersuchungsgruppe vor allem einen erhöhten Zuckerkonsum in der Vergangenheit und vermehrt Unverträglichkeiten gegenüber Lebensmitteln bei allen Morbus-Crohn-Patienten. Patienten mit orofazialen Manifestationen schienen intestinal gehäuft einen ileokolischen oder alleinigen Befall des Dickdarms aufzuweisen und auch öfter andere extraintestinale Manifestationen zu beklagen. Die extra- und intraoralen Untersuchungen der 24 Studienteilnehmer belegten, dass die Morbus-Crohn-Patienten der Untersuchungsgruppe signifikant häufiger Veränderungen im Mund-Gesichts-Bereich hatten und ausschliesslich bei ihnen orofazial als Crohn-spezifisch geltende Läsionen, wie hyperplastische Schleimhautveränderungen, Veränderungen im Bereich der Lippen oder des Gesichtes sowie orale aphthoide Ulzerationen, festgestellt werden konnten. Diese Charakteristika konnten durch eine Recherche von 80 in der Literatur beschriebenen Fällen verifiziert werden. Die meisten Auffälligkeiten im Mund-Gesichts-Bereich sind leicht bis mässig schwer und, wenn überhaupt, überwiegend mittels lokaler oder systemischer Kortikosteroide zu behandeln. Insgesamt wird ein orofazialer Crohn-Befall bislang vielfach unterschätzt worden sein. Eine Prävalenz der Manifestationen zwischen 4 % und 20 % scheint realistisch und wird durch die Daten dieser Arbeit (7,79 % bis 12,99 %) unterstrichen.

Die Ergebnisse zur dentalen und parodontalen Mundgesundheit in unseren Untersuchungsgruppen belegten, wie bereits von einigen anderen Autoren vermutet, für eine Gruppe von Morbus-Crohn-Patienten sowohl einen, mittels DMF-S-Index objektiviert, signifikant schlechteren Zahnstatus als auch einen, anhand signifikant tieferer mittlerer Sondierungstiefen letztlich bewiesen, schlechteren Parodontalstatus. Eine detaillierte Untersuchung relevanter Risikofaktoren zeigte das entsprechende Korrelat: die Befunde schienen durch eine Kombination aus schlechteren Mundhygienegewohnheiten, einem reduzierten Stellenwert der eigenen Oralhygiene, besonderen Ernährungsgewohnheiten, einer Akkumulation kariesrelevanter Mikroorganismen sowie veränderte Speichelparameter begründet. Aus den Resultaten konnte für diese Morbus-Crohn-Patienten der dringende Bedarf einer umfassenden spezifischen Prophylaxe, welche speziell auf die individuellen Bedürfnisse dieser Risikogruppe abgestimmt sein muss, abgeleitet und die wichtigsten Pfeiler eines solchen Präventionsprogramms erarbeitet werden.

Abschliessend wurde ein Leitfaden mit den wichtigsten Punkten zur zahnmedizinischen Betreuung der Morbus-Crohn-Patienten zusammengestellt.

Kapitel VII

Literaturverzeichnis

1. Achkar-JP; Hanauer-SB; Medical therapy to reduce postoperative Crohn's disease recurrence. *Am-J-Gastroenterol.* 2000 May; 95(5): 1139-46
2. Aeberhard-P; Berchtold-W; Riedtmann-HJ; Stadelmann-G; Surgical recurrence of perforating and nonperforating Crohn's disease. A study of 101 surgically treated Patients. *Dis-Colon-Rectum.* 1996 Jan; 39(1): 80-7
3. Ahrne S, Nobaek S, Jeppsson B, Adlerberth I, Wold AE, Molin G; The normal Lactobacillus flora of healthy human rectal and oral mucosa. *J Appl Microbiol.* 1998 Jul; 85(1): 88-94
4. Ainamo J, Bay I; Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975; 25: 229-235
5. Alabaz-O; Iroatulam-AJ; Nessim-A; Weiss-EG; Noguerras-JJ; Wexner-SD; Comparison of laparoscopically assisted and conventional ileocolic resection for Crohn's disease. *Eur-J-Surg.* 2000 Mar; 166(3): 213-7
6. Allan-A; Andrews-H; Hilton-CJ; Keighley-MR; Allan-RN; Alexander-Williams-J; Segmental colonic resection is an appropriate operation for short skip lesions due to Crohn's disease in the colon. *World-J-Surg.* 1989 Sep-Oct; 13(5): 611-4; discussion 615-6
7. Andersson-H; Bosaeus-I; Fasth-S; Hellberg-R; Hulten-L; Cholelithiasis and urolithiasis in Crohn's disease. *Scand-J-Gastroenterol.* 1987 Mar; 22(2): 253-6
8. Anderson MH, Bales DJ, Omnell KA; Modern management of dental caries: The cutting edge is not the dental bur. *J Am Dent Assoc* 1993; 124: 37-44
9. Andres-PG; Friedman-LS; Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol-Clin-North-Am.* 1999 Jun; 28(2): 225-81, vii
10. Andrews-HA; Lewis-P; Allan-RN; Mortality in Crohn's disease--a clinical analysis. *Q-J-Med.* 1989 May; 71(265): 399-405
11. Andrews-HA; Lewis-P; Allan-RN; Prognosis after surgery for colonic Crohn's disease. *Br-J-Surg.* 1989 Nov; 76(11): 1184-90
12. Annibali-R; Pietri-P; Fistulous complications of Crohn's disease. *Int-Surg.* 1992 Jan-Mar; 77(1): 19-27
13. Anseline-PF; Crohn's disease in the Hunter Valley region of Australia. *Aust-N-Z-J-Surg.* 1995 Aug; 65(8): 564-9

14. Anseline-PF; Wlodarczyk-J; Murugasu-R; Presence of granulomas is associated with recurrence after surgery for Crohn's disease: experience of a surgical unit. *Br-J-Surg.* 1997 Jan; 84(1): 78-82
15. Arima-S; Yoshimura-S; Futami-K; Yao-T; The postoperative recurrence of Crohn's disease: an analysis of 37 patients with Crohn's disease who underwent endoscopy during initial surgery. *Surg-Today.* 1992; 22(4): 346-50
16. Armstrong DK, Burrows D; Orofacial granulomatosis. *Int J Dermatol.* 1995 Dec; 34(12): 830-3.
17. Armstrong DK, Biagioni P, Lamey PJ, Burrows D; Contact hypersensitivity in patients with orofacial granulomatosis. *Am J Contact Dermat.* 1997 Mar; 8(1): 35-8
18. Asikainen S, Alaluusua S; Bacteriology of dental infections. *Eur Heart J.* 1993 Dec;14 Suppl K: 43-50
19. Attin T, Hellwig E; Fluoride in der Zahnarztpraxis: Anwendung, Effektivität und Toxikologie. *Prophylaxe Impuls* 1999; 1: 16-27
20. Aufses-AH Jr; The history of surgery for Crohn's disease at The Mount Sinai Hospital. *Mt-Sinai-J-Med.* 2000 May; 67(3): 198-203
21. Axelsson P, Paulander J, Svärdström G; Umfassende Kariesprävention – Ergebnisse nach 12 Jahren. *Phillip J* 1994; 11: 533-542
22. Bakkevold-KE; Nipple valve anastomosis for preventing recurrence of Crohn disease in the neoterminal ileum after ileocolic resection. A prospective pilot study. *Scand-J-Gastroenterol.* 2000 Mar; 35(3): 293-9
23. Banerjee-AK; Peters-TJ; The history of Crohn's disease. *J-R-Coll-Physicians-Lond.* 1989 Apr; 23(2): 121-4
24. Barnard KM, Walker-Smith JA; The prevalence of oral manifestations of inflammatory bowel disease in a paediatric population. *J Dent Res* 1994; 73: 835 (Abs 388)
25. Bartels-M; Nagel-E; Pichlmayr-R; Early morphological changes in Crohn disease as further evidence for conservative resection indications. *Chirurg.* 1998 May; 69(5): 546-51
26. Basu MK, Asquith P, Thompson RA, Cooke WT; Proceedings: Oral lesions in patients with Crohn's disease. *Gut.* 1974 Apr;15(4): 346
27. Basu MK, Asquith P, Thompson RA, Cooke WT; Oral manifestations of Crohn's disease. *Gut.* 1975 Apr;16(4):1249-54
28. Basu MK; Oral manifestations of Crohn's disease: studies in the pathogenesis. *Proc R Soc Med.* 1976 Oct; 69(10): 765-6

29. Basu MK, Asquith P; Oral manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol.* 1980 May; 9(2): 307-21
30. Beattie-RM; Therapy of Crohn's disease in childhood. *Paediatr-Drugs.* 2000 May-Jun; 2(3): 193-203
31. Becker-JM; Surgical therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol-Clin-North-Am.* 1999 Jun; 28(2): 371-90, viii-ix
32. Beitman RG, Frost SS, Roth JL; Oral manifestations of gastrointestinal disease. *Dig Dis Sci.* 1981 Aug; 26(8): 741-7
33. Belaiche-J; Louis-E; D'Haens-G; Cabooter-M; Naegels-S; De-Vos-M; Fontaine-F; Schurmans-P; Baert-F; De-Reuck-M; Fiasse-R; Holvoet-J; Schmit-A; Van-Outryve-M; Acute lower gastrointestinal bleeding in Crohn's disease: characteristics of a unique series of 34 patients. Belgian IBD Research Group. *Am-J-Gastroenterol.* 1999 Aug; 94(8): 2177-81
34. Bentley C, Crawford JJ, Broderius CA; Analytical and physiological variability of salivary microbial counts. *J Dent Res* 1988; 67: 1409-1413
35. Bernell-O; Lapidus-A; Hellers-G; Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann-Surg.* 2000 Jan; 231(1): 38-45
36. Bernstein-CN; Blanchard-JF; Rawsthorne-P; Wajda-A; Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am-J-Epidemiol.* 1999 May 15; 149(10): 916-24
37. Bernstein-CN; Blanchard-JF; The epidemiology of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1999 Jun; 116(6): 1503-4
38. Bernstein ML, McDonald JS; Oral lesions in Crohn's disease: report of two cases and update of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978 Aug; 46(2): 234-45
39. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F; Development of a Crohn's Disease Activity Index – National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-444
40. Bevenius J; Caries risk in patients with Crohn's disease: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 304-307
41. Birkhed D, Edwardsson S, Anderson H; Comparison among a dip-slide test (Dentocult®), plate count and Snyder test for estimating number of lactobacilli in human saliva. *J Dent Res* 1981; 60: 1832-1841
42. Bishop RP, Brewster AC, Antonioli DA; Crohn's disease of the mouth. *Gastroenterology.* 1972 Feb; 62(2): 302-6
43. Bjornsson-S; Johannsson-JH; Oddsson-E; Inflammatory bowel disease in Iceland, 1980-89. A retrospective nationwide epidemiologic study. *Scand-J-Gastroenterol.* 1998 Jan; 33(1): 71-7

44. Bjornsson-S; Johannsson-JH; Inflammatory bowel disease in Iceland, 1990-1994: a prospective, nationwide, epidemiological study. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 2000 Jan; 12(1): 31-8
45. Börner H, Scholtz HJ, Putzke HP; [Crohn disease of the oral and pharyngeal cavities]. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr.* 1983; 43(3): 137-40
46. Boraz RA; Oral manifestations of Crohn disease: update of the literature and report of case. *ASDC J Dent Child.* 1988 Jan-Feb; 55(1): 72-4
47. Borley-NR; Mortensen-NJ; Jewell-DP; Preventing postoperative recurrence of Crohn's disease. *Br-J-Surg.* 1997 Nov; 84(11): 1493-502
48. Bornfriend VK, Gates P; Oral lesions in Crohn's disease. *N Y State Dent J.* 1980 Dec; 46(10): 650-2
49. Bottomley WK, Giorgini GL, Julienne CH; Oral extension of regional enteritis (Crohn's disease). *Oral Surg* 1972; 34: 417-420
50. Bozkurt T, Langer M, Fendel K, Lux G; Granulomatous tonsillitis. A rare extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1992 Jul; 37(7): 1127-30
51. Brandtzaeg P; Inflammatory bowel disease: clinics and pathology. Do inflammatory bowel disease and periodontal disease have similar immunopathogeneses? *Acta Odontol Scand.* 2001 Aug; 59(4): 235-43
52. Braun-I; Postoperatives Rezidiv bei Morbus Crohn. Dissertation 2003, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
53. Breen-EM; Ashley-SW; Laparoscopic surgery for Crohn's disease?--a conditional yes. *Inflamm-Bowel-Dis.* 2000 Feb; 6(1): 43-5; discussion 46-7
54. Brook IM, King DJ, Miller ID; Chronic granulomatous cheilitis and its relationship to Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 56: 405-408
55. Cameron-JL; Hamilton-SR; Coleman-J; Sitzmann-JV; Bayless-TM; Patterns of ileal recurrence in Crohn's disease. A prospective randomized study. *Ann-Surg.* 1992 May; 215(5): 546-51; discussion 551-2
56. Caprilli-R; Corrao-G; Taddei-G; Tonelli-F; Torchio-P; Viscido-A; Prognostic factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Dis-Colon-Rectum.* 1996 Mar; 39(3): 335-41
57. Carr DR; Granulomatous cheilitis in Crohn's disease. *Br Med J* 1974; 4: 636
58. Casellas-F; Lopez-Vivancos-J; Badia-X; Vilaseca-J; Malagelada-JR; Impact of surgery for Crohn's disease on health-related quality of life. *Am-J-Gastroenterol.* 2000 Jan; 95(1): 177-82

59. Caspary-WF; Interdisciplinary guidelines: inflammatory bowel diseases--Crohn disease, ulcerative colitis. *Langenbecks-Arch-Chir-Suppl-Kongressbd.* 1997; 114: 100-8
60. Casson D, Eltumi M, Tomlin S; Topical Tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perianal Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 436-440
61. Challacombe SJ; Oro-facial granulomatosis and oral Crohns disease: are they specific diseases and do they predict systemic Crohns disease? *Oral Dis.* 1997 Sep; 3(3): 127-9
62. Chardavoigne-R; Flint-GW; Pollack-S; Wise-L; Factors affecting recurrence following resection for Crohn's disease. *Dis-Colon-Rectum.* 1986 Aug; 29(8): 495-502
63. Chen W, Li D, Paulus B, Wilson I, Chadwick VS; High prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls. *Dig Dis Sci.* 2001 Nov; 46(11): 2529-35
64. Chevalier-JM; Jones-DJ; Ratelle-R; Frileux-P; Tiret-E; Parc-R; Colectomy and ileorectal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Br-J-Surg.* 1994 Sep; 81(9): 1379-81
65. Choo A, Delac DM, Messer LB; Oral hygiene measures and promotion: review and considerations. *Aust Dent J.* 2001 Sep; 46(3): 166-73
66. Christersson LA, Zambon JJ, Genco RJ ; Dental bacterial plaques. Nature and role in periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1991 Jul; 18(6): 441-6
67. Clayden AM, Bleys CM, Jones SF, Savage NW, Aldred MJ; Orofacial granulomatosis: a diagnostic problem for the unwary and a management dilemma. Case reports. *Aust Dent J.* 1997 Aug; 42(4): 228-32
68. Clayton R, Feiweil M; Crohn's disease of the mouth. *Proc R Soc Med* 1975; 68: 650-651
69. Cleary KR, Batsakis JG; Orofacial granulomatosis and Crohn's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996 Feb; 105(2): 166-7
70. Coenen C, Borsch G, Muller KM, Fabry H; Oral inflammatory changes as an initial manifestation of Crohn's disease antedating abdominal diagnosis. Report of a case. *Dis Colon Rectum.* 1988 Jul; 31(7): 548-52
71. Coerper-S; Makowiec-F; Starlinger-M; Becker-HD; Surgery of Crohn disease in the course of time--a retrospective analysis of 1,044 operations. *Langenbecks-Arch-Chir-Suppl-Kongressbd.* 1997; 114: 1128-31
72. Cooper-JC; Jones-D; Williams-NS; Outcome of colectomy and ileorectal anastomosis in Crohn's disease. *Ann-R-Coll-Surg-Engl.* 1986 Sep; 68(5): 279-82

73. Corrao-G; Tragnone-A; Caprilli-R; Trallori-G; Papi-C; Andreoli-A; Di-Paolo-M; Riegler-G; Rigo-GP; Ferrau-O; Mansi-C; Ingrosso-M; Valpiani-D; Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). *Int-J-Epidemiol.* 1998 Jun; 27(3): 397-404
74. Cosnes A, Dupuy A, Revuz J, Delchier JC, Contou JF, Gendre JP; Longterm evolution of oral lokalisation of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998; 114: A956
75. Crama-Bohbouth G, Lems-Van Kan P, Weterman IT, Biemond I, Pena AS; Immunological findings in whole saliva and parotid saliva of patients with Crohn's disease and healthy controls. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 1089-1092
76. Croft CB, Wilkinson AR; Ulceration of the mouth, pharynx and larynx in Crohn's disease of the intestine. *Brit J Surg* 1972; 59: 249-252
77. Crohn-BB; Ginzburg-L; Oppenheimer-GD; Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. *JAMA.* 1984 Jan 6; 251(1): 73-9
78. Dalziel-TK; Thomas Kennedy Dalziel 1861-1924. Chronic interstitial enteritis. *Dis-Colon-Rectum.* 1989 Dec; 32(12): 1076-8
79. De Aloe G, Rubegni P, Mazzatenta C; Complete Melkersson-Rosenthal syndrome in a patient with Crohn's disease. *Dermatology* 1997; 195: 182
80. De-Jong-E; van-Dullemen-HM; Slors-JF; Dekkers-P; van-Deventer-SJ; Tytgat-GN; Correlation between early recurrence and reoperation after ileocolonic resection in Crohn's disease: a prospective study. *J-Am-Coll-Surg.* 1996 Jun; 182(6): 503-8
81. Del-Gaudio-A; Bragaglia-RB; Boschi-L; Del-Gaudio-GA; Fuzzi-N; Surgery in Crohn's disease: when, where and why the recurrences? *Hepatogastroenterology.* 1998 Jul-Aug; 45(22): 978-84
82. Del-Gaudio-A; Panettiere-P; Marchetti-L; Accorsi-D; Fuzzi-N; The impact of genetics on Crohn's disease. *Hepatogastroenterology.* 1999 Mar-Apr; 46(26): 784-9
83. Van-Deventer-SJ; Review article: targeting TNF alpha as a key cytokine in the inflammatory processes of Crohn's disease--the mechanisms of action of infliximab. *Aliment-Pharmacol-Ther.* 1999 Sep; 13 Suppl 4: 3-8; discussion 38
84. D'Haens-GR; Gasparaitis-AE; Hanauer-SB; Duration of recurrent ileitis after ileocolonic resection correlates with presurgical extent of Crohn's disease. *Gut.* 1995 May; 36(5): 715-7
85. D'Haens-GR; Rutgeerts-PJ; Postoperative recurrence of Crohn's disease: pathogenesis and prevention. *Acta-Gastroenterol-Belg.* 1994 Sep-Dec; 57(5-6): 311-3

86. D'Haens-GR; Geboes-K; Peeters-M; Baert-F; Penninckx-F; Rutgeerts-P; Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*. 1998 Feb; 114(2): 262-7
87. Diamond T, Patterson PG, Emerson TG; Oral Crohn's disease: the distinction from the Melkersson-Rosenthal syndrome. *Ulster Med J*. 1990 Oct; 59(2): 223-4
88. Donatsky O, Justesen T, Lind K, Vestergaard BF; Microorganisms in recurrent aphthous ulcerations. *Scand J Dent Res*. 1977 Sep; 85(6): 426-33
89. Dudeney TP; Crohn's disease of the mouth. *Proc R Soc Med*. 1969 Dec 12; 62(12): 1237
90. Dumonceau JM, Adler M, Cremer M, Van Gossum A; The role of infectious agents in Crohn's disease. *Acta Gastroenterol Belg*. 1994 Sep-Dec; 57(5-6): 301-5
91. Dunlap CL, Friesen CA, Shultz R; Chronic stomatitis: an early sign of Crohn's disease. *J Am Dent Assoc*. 1997 Mar; 128(3): 347-8
92. Dupuy A, Cosnes J, Revuz J, Delchier JC, Gendre JP, Cosnes A; Oral Crohn disease: clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases. *Arch Dermatol*. 1999 Apr; 135(4): 439-42.
93. Dyer NH, Cook PL, Kemp-Harper RA; Oesophageal stricture associated with Crohn's disease. *Gut* 1969; 10: 549-554
94. Ecker-KW; Hulten-L; Surgical concepts in Crohn disease of the terminal ileum and colon. *Zentralbl-Chir*. 1998; 123(4): 331-7
95. Editorial, anonymous; Orofacial granulomatosis. *Lancet* 1991; 338: 20-21
96. Edwards-CM; George-BD; Jewell-DP; Warren-BF; Mortensen-NJ; Kettlewell-MG; Role of a defunctioning stoma in the management of large bowel Crohn's disease. *Br-J-Surg*. 2000 Aug; 87(8): 1063-6
97. Eisenbud L, Katzka I, Platt N; Oral manifestations in Crohn's disease. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1972 Nov; 34(5): 770-3
98. Ellis JP, Truelove SC; Crohn's disease with mouth involvement. *Proc Roy Soc Med* 1972; 65: 1080
99. Ellis-L; Calhoun-P; Kaiser-DL; Rudolf-LE; Hanks-JB; Postoperative recurrence in Crohn's disease. The effect of the initial length of bowel resection and operative procedure. *Ann-Surg*. 1984 Mar; 199(3): 340-7
100. El-Nadeef I, Bratthall D; Intraindividual variations in counts of mutans streptococci measured by „strip mutans“ method. *Scand J Dent Res* 1991; 99: 8-12
101. Emilson CG, Krasse B; Support for and implications of the specific plaque hypothesis. *Scand J Dent Res* 1985; 93: 96-104

102. Engel LD, Pasquinelli KL, Leone SA, Moncla BJ, Nielson KD, Rabinovitch PS; Abnormal lymphocyte profiles and leukotriene B4 status in a patient with Crohn's disease and severe periodontitis. *J Periodontol.* 1988 Dec; 59(12): 841-7
103. Ericsson Y; Clinical investigations of the salivary buffering action. *Acta Odontol Scand* 1959; 17: 131-165
104. Ericsson Y, Hardwick L; Individual diagnosis, prognosis and counselling for caries prevention. *Caries Res* 1978; 12 (Suppl.1): 94-102
105. Estrin HM, Hughes RW Jr; Oral manifestations in Crohn's disease: report of a case. *Am J Gastroenterol.* 1985 May; 80(5): 352-4
106. Eveson JW; Granulomatous disorders of the oral mucosa. *Semin Diagn Pathol.* 1996 May; 13(2): 118-27
107. Ewe-K; Bottger-T; Buhr-HJ; Ecker-KW; Otto-HF; Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicentre randomized placebo-controlled trial. German Budesonide Study Group. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 1999 Mar; 11(3): 277-82
108. Farthmann-EH; Mappes-HJ; Ruf-G; Surgical treatment strategies in chronic inflammation of the lower digestive tract. *Internist-Berl.* 1998 Oct; 39(10): 1041-7
109. Fazio-VW; Aufses-AH Jr; Evolution of surgery for Crohn's disease: a century of progress. *Dis-Colon-Rectum.* 1999 Aug; 42(8): 979-88
110. Fazio-VW; Marchetti-F; Recurrent Crohn's disease and resection margins: bigger is not better. *Adv-Surg.* 1999; 32: 135-68
111. Fedotin MS, Grimmett GM, Shelburne J; Crohn's disease of the mouth. *Am J Dig Dis.* 1974 Apr; 19(4): 385-8
112. Ferguson MM, MacFadyen EE; Orofacial granulomatosis--a 10 year review. *Ann Acad Med Singapore.* 1986 Jul; 15(3): 370-7
113. Ficarra G, Cicchi P, Amorosi A, Piluso S; Oral Crohn's disease and pyostomatitis vegetans. An unusual association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993 Feb; 75(2): 220-4
114. Field-EA; Tyldesley-WR; Oral Crohn's disease revisited--a 10-year-review. *Br-J-Oral-Maxillofac-Surg.* 1989 Apr; 27(2): 114-23
115. Fielding-JF; Collins-PG; Lane-BE; Osborne-HD; Surgery for Crohn's disease in Ireland. *Dis-Colon-Rectum.* 1986 Apr; 29(4): 230-3
116. Fischer RG, Edwardsson S, Klinge B; Oral microflora of the ferret at the gingival sulcus and mucosa membrane in relation to ligature-induced periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 1994 Feb; 9(1): 40-9

117. Flemming TF, Shanahan F, Miyasaki KT: Prevalence and severity of periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Parodontol* 1991; 18: 690-697
118. Folwaczny-C; Endres-S; Fish oil to prevent recurrence of Crohn disease? *Z-Gastroenterol.* 1997 Aug; 35(8): 651-3
119. Fonager-K; Sorensen-HT; Olsen-J; Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. *Int-J-Epidemiol.* 1997 Oct; 26(5): 1003-8
120. Franchimont-D; Belaiche-J; Louis-E; Simon-S; GrandBastien-B; Gower-Rousseau-C; Fontaine-F; Delforge-M; Familial Crohn's disease: a study of 18 families. *Acta-Gastroenterol-Belg.* 1997 Apr-Jun; 60(2): 134-7
121. Frankel DH, Mostofi RS, Lorincz AL; Oral Crohn's disease: report of two cases in brothers with metallic dysgeusia and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1985 Feb; 12(2 Pt 1): 260-8
122. Frost SS, Elstein MP, Latour F, Roth JL; Crohn's disease of the mouth and ovary. *Dig Dis Sci.* 1981 Jun; 26(6): 568-71
123. Furst-H; Schildberg-FW Surgical treatment of inflammatory bowel diseases. *Radiologe.* 1998 Jan; 38(1): 8-14
124. Gagoh OK, Qureshi RM, Hendrickse MT; Recurrent buccal space abscesses: a complication of Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999 Jul; 88(1): 33-6
125. Gargiulo AV, Ladone JA, Toto PD, Logiudice J; Crohn's disease: early detection by gingival biopsy. *Periodontal Case Rep* 1989; 11: 20-22
126. Gasche-C; Scholmerich-J; Brynskov-J; D'Haens-G; Hanauer-SB; Irvine-EJ; Jewell-DP; Rachmilewitz-D; Sachar-DB; Sandborn-WJ; Sutherland-LR; A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm-Bowel-Dis.* 2000 Feb; 6(1): 8-15
127. Geoghegan-JG; Carton-E; O'Shea-AM; Astbury-K; Sheahan-K; O'Donoghue-DP; Hyland-JM; Crohn's colitis: the fate of the rectum. *Int-J-Colorectal-Dis.* 1998; 13(5-6): 256-9
128. Ghandour K, Issa M; Oral Crohn's disease with late intestinal manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991 Nov; 72(5): 565-7
129. Giaffer MH, Holdsworth CD, Duerden BI; The assessment of faecal flora in patients with inflammatory bowel disease by a simplified bacteriological technique. *J Med Microbiol* 1991, 35(4): 238-243
130. Gibson J, Forsyth A, Milligan KA ; Dietary and environmental allergens in patients with orofacial granulomatosis. *J Dent Res* 1996; 75: 334

131. Gibson J, Riggio M, McCreary C, Lennon A, Toner M; Looking for Mycobacterium paratuberculosis DNA by polymerase chain reaction (PCR) in orofacial granulomatosis (OFG) and oral Crohn's disease tissue in an Irish population. *Ir Med J.* 2000 Oct; 93(7): 218
132. Gibson J, Neilly JB, Wray AP, Evans TJ, MacKenzie JR, McKillop JH; 99Tcm-HMPAO leucocyte labelling in orofacial granulomatosis and gastrointestinal Crohn's disease in childhood and early adulthood. *Nucl Med Commun.* 2000 Feb; 21(2): 155-8
133. Gibson J, Wray D, Bagg J; Oral staphylococcal mucositis: A new clinical entity in orofacial granulomatosis and Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000 Feb; 89(2): 171-6
134. Gibson J, Wray D; Human leucocyte antigen typing in orofacial granulomatosis. *Br J Dermatol.* 2000 Nov; 143(5): 1119-21
135. Giller JP, Vinciguerra M, Heller A, Kunken FR, Kahn E; Treatment of gingival Crohn's disease with laser therapy. *N Y State Dent J.* 1997 May; 63(5): 32-5
136. Ginzburg-L; Leon Ginzburg 1899-1988. The road to regional enteritis. 1974. *Dis-Colon-Rectum.* 1992 Mar; 35(3): 273-6
137. Goebell H, Wienbeck M, Schomerus H, Malchow H; Evaluation of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) and the Dutch Index for severity and activity of Crohn's disease. *Med Klein* 1990; 10: 573-576
138. Gold OG, Jordan HV, Van Houte J; A selective medium for Streptococcus mutans. *Archs Oral Biol* 1973; 18: 1357-1364
139. Goldberg-PA; Wright-JP; Gerber-M; Claassen-R; Incidence of surgical resection for Crohn's disease. *Dis-Colon-Rectum.* 1993 Aug; 36(8): 736-9
140. Goligher-JC; The long-term results of excisional surgery for primary and recurrent Crohn's disease of the large intestine. *Dis-Colon-Rectum.* 1985 Jan; 28(1): 51-5
141. Gomez RS, Ozen IY, Peters KP, Simon M Jr, Hornstein OP; [Crohn disease--initial manifestation in the oral and anogenital area]. *Hautarzt.* 1989 Jul; 40(7): 451-5
142. Grandbastien-B; Peeters-M; Franchimont-D; Gower-Rousseau-C; Speckel-D; Rutgeerts-P; Belaiche-J; Cortot-A; Vlietinck-R; Colombel-JF; Anticipation in familial Crohn's disease. *Gut.* 1998 Feb; 42(2): 170-4
143. Gratton CE; Orofacial granulomatosis with positive Kveim test. *Clin Exp Dermatol.* 1988 Nov; 13(6): 419
144. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB; The extra-intestinal complications of Crohn's disease and Ulcerative colitis. A study of 700 patients. *Medicine* 1976; 55: 401-412

145. Greenstein-AJ; Lachman-P; Sachar-DB; Springhorn-J; Heimann-T; Janowitz-HD; Aufses-AH Jr; Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut*. 1988 May; 29(5): 588-92
146. Greenstein-AJ; Contrasting attitudes in the evolution of surgery for treating ulcerative colitis and Crohn's disease. *N-Y-State-J-Med*. 1991 Jul; 91(7): 307-10
147. Greenway-SE; Buckmire-MA; Marroquin-C; Jadon-L; Rolandelli-RH; Clinical subtypes of Crohn's disease according to surgical outcome. *J-Gastrointest-Surg*. 1999 Mar-Apr; 3(2): 145-51
148. Griffiths-AM; Wesson-DE; Shandling-B; Corey-M; Sherman-PM; Factors influencing postoperative recurrence of Crohn's disease in childhood. *Gut*. 1991 May; 32(5): 491-5
149. Gulwani-Akolkar-B; Akolkar-PN; Lin-XY; Heresbach-D; Manji-R; Katz-S; Yang-SY; Silver-J; HLA class II alleles associated with susceptibility and resistance to Crohn's disease in the Jewish population. *Inflamm-Bowel-Dis*. 2000 May; 6(2): 71-6
150. Guslandi M; The relationship between gut microflora and intestinal inflammation. *Can J Gastroenterol*. 2000 Jan; 14(1): 32
151. Halme-LE; Results of surgical treatment of patients with Crohn's disease. *Ann-Chir-Gynaecol*. 1992; 81(3): 277-83
152. Halme L, Meurman JH, Laine P, von Smitten K, Syrjanen S, Lindqvist C, Strand-Pettinen I; Oral findings in patients with active or inactive Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993 Aug; 76(2): 175-81
153. Hanauer-SB; Updating the approach to Crohn's disease. *Hosp-Pract-Off-Ed*. 1999 Aug 15; 34(8): 77-8, 81-3, 87-93; discussion 94
154. Haneke E; Cheilitis granulomatosa bei Morbus Crohn und Melkersson-Rosenthal-Syndrom. *Dtsch Zentralbl Mund Kiefer Gesichtschir* 1985; 9: 232-234
155. Hardie JM; Oral microbiology: current concepts in the microbiology of dental caries and periodontal disease. *Br Dent J*. 1992 Apr 11; 172(7): 271-8
156. Hashemi-M; Novell-JR; Lewis-AA; Side-to-side stapled anastomosis may delay recurrence in Crohn's disease. *Dis-Colon-Rectum*. 1998 Oct; 41(10): 1293-6
157. Haworth RJP, MacFadyen EE, Ferguson MM; Food intolerance in Patients with orofacial granulomatosis. *Hum Nutr Appl Nutr* 1986; 10: 447-456
158. Heen-LO; Nygaard-K; Bergan-A; Crohn's disease. Results of excisional surgery in 133 patients. *Scand-J-Gastroenterol*. 1984 Sep; 19(6): 747-54
159. Heimann-TM; Greenstein-AJ; Lewis-B; Kaufman-D; Heimann-DM; Aufses-AH Jr; Prediction of early symptomatic recurrence after intestinal resection in Crohn's disease. *Ann-Surg*. 1993 Sep; 218(3): 294-8; discussion 298-9

160. Heimann-TM; Greenstein-AJ; Lewis-B; Kaufman-D; Heimann-DM; Aufses-AH Jr; Comparison of primary and reoperative surgery in patients with Crohns disease. *Ann-Surg.* 1998 Apr; 227(4): 492-5
161. Hellers-G; Cortot-A; Jewell-D; Leijonmarck-CE; Lofberg-R; Malchow-H; Nilsson-LG; Pallone-F; Pena-S; Persson-T; Prantera-C; Rutgeerts-P; Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. The IOIBD Budesonide Study Group. *Gastroenterology.* 1999 Feb; 116(2): 294-300
162. Henry CH; Orofacial granulomatosis: Report of a case with decreased CD4/CD8 ratio. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52: 317-322
163. Hesterberg-R; Schmidt-WU; Muller-F; Roher-HD; Treatment of anovaginal fistulas with an anocutaneous flap in patients with Crohn's disease. *Int-J-Colorectal-Dis.* 1993 Mar; 8(1): 51-4
164. Hildebrandt-U; Ecker-KW; Feifel-G; Minimally invasive surgery and Crohn disease. *Chirurg.* 1998 Sep; 69(9): 915-21
165. Hildebrandt-U; Schiedeck-T; Kreissler-Haag-D; Lindemann-W; Ecker-KW; Bruch-HP; Feifel-G; Laparoscopically assisted surgery in Crohn disease. *Zentralbl-Chir.* 1998; 123(4): 357-61
166. Hodgson-HJ; Pathogenesis of Crohn's disease. *Baillieres-Clin-Gastroenterol.* 1998 Mar; 12(1): 1-17
167. Hofer-B; Junginger-T; Changes in the clinical picture and surgical therapy of Crohn disease. 10 years experiences. *Chirurg.* 1998 Jul; 69(7): 747-52
168. van-Hogezand-RA; Bemelman-WA; Management of recurrent Crohn's disease. *Neth-J-Med.* 1998 Dec; 53(6): S32-8
169. Hollaar-GL; Gooszen-HG; Post-S; Williams-JG; Sutherland-LR; Perioperative blood transfusion does not prevent recurrence in Crohn's disease. A pooled analysis. *J-Clin-Gastroenterol.* 1995 Sep; 21(2): 134-8
170. Holmes A, Smith CJ; Gingival swelling and the presenting feature of Crohn's disease in children. *J Paed Dent* 1985; 1: 65-69
171. Holzheimer-RG; Molloy-RG; Wittmann-DH; Postoperative complications predict recurrence of Crohn's disease. *Eur-J-Surg.* 1995 Feb; 161(2): 129-35
172. Hugoson A, Koch G, Bergendal T, Hallonsten AL, Laurell L, Lundgren D, Nyman JE ; Oral health of individuals aged 3-80 years in Jönköping, Sweden, in 1973 and 1983. *Swed Dent J* 1986; 10: 175-194
173. Hunter-JO; Nutritional factors in inflammatory bowel disease. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 1998 Mar; 10(3): 235-7

174. Hurst-RD; Molinari-M; Chung-TP; Rubin-M; Michelassi-F; Prospective study of the features, indications, and surgical treatment in 513 consecutive patients affected by Crohn's disease. *Surgery*. 1997 Oct; 122(4): 661-7; discussion 667-8
175. Iida-M; Yao-T; Okada-M; Long-term follow-up study of Crohn's disease in Japan. The Research Committee of Inflammatory Bowel Disease in Japan. *J-Gastroenterol*. 1995 Nov; 30 Suppl 8: 17-9
- 176.. Ikeuchi-H; Kusunoki-M; Yanagi-H; Yamamura-T; Fukuda-Y; Shimoyama-T; Effects of elemental diet (ED) on surgical treatment in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology*. 2000 Mar-Apr; 47(32): 390-2
177. Irvine GH, Fisher C; Crohn's disease of the tongue. *J Roy Coll Surg Edin* 1982; 27: 269-270
178. Issa MA; Crohn's disease of the mouth. *Brit Dent J* 1971; 130: 247-248
179. Iughetti L, Marino R, Bertolani MF, Bernasconi S; Oral health in children and adolescents with IDDM--a review. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999 Sep-Oct; 12(5): 603-10
180. James AH; Breakfast and Crohn's disease. *Br Med J*. 1977 Apr 9; 1(6066): 943-5
181. James DG; Mimics of sarcoidosis – orofacial granulomatosis. *Sarcoidosis* 1991; 8:84
182. James J, Ferguson MM. Orofacial granulomatosis presenting clinically as tuberculosis of cervical lymph nodes. *Br Dent J*. 1986 Jul 5; 161(1): 17-9
183. James J, Patton DW, Lewis CJ; Orofacial granulomatosis and clinical atopy. *J Oral Med* 1986; 41: 29-30
184. Janowitz-HD; Burrill B. Crohn (1884-1983). *Mt-Sinai-J-Med*. 2000 Jan; 67(1): 12-3
185. Janowitz-HD; Croen-EC; Sachar-DB; The role of the fecal stream in Crohn's disease: an historical and analytic review. *Inflamm-Bowel-Dis*. 1998 Feb; 4(1): 29-39
186. Jensen B, Bratthall D; A new method for estimation of mutans streptococci in human saliva. *J Dent Res* 1989; 68: 468-472
187. Jenss H, Plauth M, Weber P, Hoffmann R; Cheilitis granulomatosa als Erstmanifestation eines Morbus Crohn. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114: 1524-1527
188. Johnson DA, Cattau EL, Hancock JE; Primary Crohn's disease of the oropharynx. *Ear Nose Throat J* 1985; 64: 534-536
189. Jordan HV, Laraway R, Snirch R, Marmel M; A simplified diagnostic system for cultural detection and enumeration of *Streptococcus mutans*. *J Dent Res* 1987; 66: 57-61
190. Kalmar JR; Crohn's disease: orofacial considerations and disease pathogenesis. *Periodontol* 2000. 1994 Oct; 6: 101-15

191. Kano Y, Shiohara T, Yagita A, Nagashima M; Granulomatous cheilitis and Crohn's disease. *Br J Dermatol* 1990; 123: 409-412
192. Kano Y, Shiohara T, Yagita A, Nagashima M; Treatment of recalcitrant cheilitis granulomatosa with metronidazole. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Oct; 27(4): 629-30
193. Kano Y, Shiohara T, Yagita A, Nagashima M; Association between cheilitis granulomatosa and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 801-807
194. Kasper H, Sommer H; Dietary fiber and nutrient intake in Crohn's disease. *Am J Clin Nutr*. 1979 Sep; 32(9): 1898-901
195. Katz-S; Update in medical therapy in inflammatory bowel disease: a clinician's view. *Dig-Dis*. 1999; 17(3): 163-71
196. Keighley MR, Arabi Y, Dimock F, Burdon DW, Allan RN, Alexander-Williams J; Influence of inflammatory bowel disease on intestinal microflora. *Gut*. 1978; 19(12): 1099-1104
197. Keighley-MR; Allan-RN; Sanders-DS; Ileal pouch-anal anastomosis for Crohn's disease. *Gut*. 1999 Mar; 44(3): 440-1
198. Kim-NK; Senagore-AJ; Luchtefeld-MA; MacKeigan-JM; Mazier-WP; Belknap-K; Chen-SH; Long-term outcome after ileocecal resection for Crohn's disease. *Am-Surg*. 1997 Jul; 63(7): 627-33
199. Kint A, Brauwere D de, Weert J de, Hendrix R; Cheilitis granulomatosa und Crohnsche Krankheit. *Hautarzt* 1977; 28: 319-321
200. Kirsner-JB; Historical aspects of inflammatory bowel disease. *J-Clin-Gastroenterol*. 1988 Jun; 10(3): 286-97
201. Kneist S, Heinrich-Weltzien R, Fischer T, Klein C, Rupf S, Eschrich K; Handelsübliche Speicheltests zum Mutans-Nachweis – Uebersicht und Effizienzbewertung. *Quintessenz* 1999; 50: 33-43
202. Kneist S, Laurisch L, Heinrich-Weltzien R, Stösser L; A modified mitis salivarius medium for a caries diagnostic test. *J Dent Res* 1998; 77: 970 (Abstr.2712)
203. Könönen E; Oral colonization by anaerobic bacteria during childhood: role in health and disease. *Oral Dis*. 1999 Oct; 5(4): 278-85
204. Könönen E, Kanervo A, Takala A, Asikainen S, Jousimies-Somer H; Establishment of oral anaerobes during the first year of life. *J Dent Res*. 1999 Oct; 78(10): 1634-9
205. Könönen E; Development of oral bacterial flora in young children. *Ann Med*. 2000 Mar; 32(2): 107-12
206. Koga T, Asakawa H, Okahashi N, Hamada S; Sucrose-dependent cell adherence and cariogenicity of serotype c *Streptococcus mutans*. *J Gen Microbiol* 1986; 132: 2873-2883

207. Kolokotronis A, Antoniadis D, Trigonidis G, Papanagiotou P; Granulomatous cheilitis: a study of six cases. *Oral Dis.* 1997 Sep; 3(3): 188-92
208. Koop-I; Schreiber-S; Prevention of Crohn disease recurrence with azathioprine--for whom, how long? *Z-Gastroenterol.* 1997 Jan; 35(1): 47-8
209. Korelitz-BI; Immunosuppressive therapy of inflammatory bowel disease: a historical perspective. *Gastroenterologist.* 1995 Jun; 3(2): 141-52
210. Korzenik-JR; Dieckgraefe-BK; Is Crohn's disease an immunodeficiency? A hypothesis suggesting possible early events in the pathogenesis of Crohn's disease. *Dig-Dis-Sci.* 2000 Jun; 45(6): 1121-9
211. Kotanagi-H; Kramer-K; Fazio-VW; Petras-RE; Do microscopic abnormalities at resection margins correlate with increased anastomotic recurrence in Crohn's disease? Retrospective analysis of 100 cases. *Dis-Colon-Rectum.* 1991 Oct; 34(10): 909-16
212. Koveker-GB; Gaebel-G; Reichow-W; Loweg-C; Rezidivhaufigkeit nach Eingriffen wegen "perforierenden" und "nichtperforierenden" Komplikationen bei Morbus Crohn. *Helv-Chir-Acta.* 1989 Jun; 56(1-2): 19-22
213. Kowitz G, Lucatorto F, Bennett W; Effect of dentifrices on soft tissues of the oral cavity. *J Oral Med* 1973; 28: 105-109
214. Kraft SC; Crohn's disease of the mouth. *Ann Intern Med* 1975; 83(4): 570-571
215. Krasse B; Biological factors as indicators of future caries. *Int Dent J* 1988; 38: 219-225
216. Kristoffersson K, Gröndahl HG, Bratthall D; The more *Streptococcus mutans* the more caries on approximal surfaces. *J Dent Res* 1985; 64: 58-61
217. Kroesen-AJ; Runkel-N; Buhr-HJ; Risk factors for postoperative course after resection for Crohn disease. *Langenbecks-Arch-Chir-Suppl-Kongressbd.* 1998; 115: 991-3
218. Kroesen-AJ; Buhr-HJ; New aspects of surgical therapy of recurrent Crohn's disease. *Yonsei-Med-J.* 2000 Feb; 41(1): 1-7
219. Krupnick-AS; Morris-JB; The long-term results of resection and multiple resections in Crohn's disease. *Semin-Gastrointest-Dis.* 2000 Jan; 11(1): 41-51
220. Lamster M, Sonis S, Hannigan A, Kolodkin A; An association between Crohn's disease, periodontal disease and enhanced neutrophil function. *J Periodontol* 1978 (Sept.): 475-479
221. Lamster IB, Rodrick ML, Sonis ST, Falchuk ZM; An analysis of peripheral blood and salivary polymorphonuclear leukocyte function, circulating immune complex levels and oral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Periodontol* 1982; 53: 231-238

222. Langholz-E; Munkholm-P; Krasilnikoff-PA; Binder-V; Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scand-J-Gastroenterol.* 1997 Feb; 32(2): 139-47
223. Lapidus-A; Bernell-O; Hellers-G; Persson-PG; Lofberg-R; Incidence of Crohn's disease in Stockholm County 1955-1989. *Gut.* 1997 Oct; 41(4): 480-6
224. Lapidus-A; Bernell-O; Hellers-G; Lofberg-R; Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology.* 1998 Jun; 114(6): 1151-60
225. Lapidus-A; Bangstad-M; Astrom-M; Muhrbeck-O; The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *Am-J-Gastroenterol.* 1999 May; 94(5): 1261-6
226. Larmas M; A new dip-slide technique for counting of salivary lactobacilli. *Proc Finn Dent Soc* 1975; 71: 31-35
227. Latour-P; Louis-E; Belaiche-J; Incidence of inflammatory bowel disease in the area of Liege: a 3 years prospective study (1993-1996). *Acta-Gastroenterol-Belg.* 1998 Oct-Dec; 61(4): 410-3
228. Laurisch L; Die mikrobiologische Untersuchung des Speichels. *Quintessenz* 1999; 50: 343-356
229. Lautenbach-E; Berlin-JA; Lichtenstein-GR; Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1998 Aug; 115(2): 259-67
230. Leiper-K; London-I; Rhodes-JM; Adjuvant post-operative therapy. *Baillieres-Clin-Gastroenterol.* 1998 Mar; 12(1): 179-99
231. Letamendia-A; Burusco-Paternain-MJ; Borda-Celaya-F; Pueyo-Royo-A; Martinez-Echeverria-A; Jimenez-Perez-FJ; Epidemiological aspects of inflammatory bowel disease in the Pamplona area. *Rev-Esp-Enferm-Dig.* 1999 Nov; 91(11): 769-76
232. Levine-J; Where was Crohn's colitis in 1932? *J-Clin-Gastroenterol.* 1989 Apr; 11(2): 187-92
233. Levine JB, Lukawski-Trubish D; Extraintestinal considerations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1995 Sep; 24(3): 633-46
234. Levitan MC, Marco OP; Intestinal microflora in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Proctol.* 1976 Dec; 27(6): 49-54
235. Lim S, Dohil R, Meadows N, Domizio P, Sanderson IR; Treatment of orofacial and ileo-colonic Crohn's disease with total enteral nutrition. *J R Soc Med.* 1998 Sep; 91(9): 489-90
236. Linares-de-la-Cal-JA; Canton-C; Pajares-JM; Mate-Jimenez-J; Inflammatory bowel disease in Argentina and Panama (1987-1993). *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 1997 Nov; 9(11): 1129

237. Lind-E; Fausa-O; Gjone-E; Mogensen-SB; Crohn's disease. Treatment and outcome. *Scand-J-Gastroenterol.* 1985 Oct; 20(8): 1014-8
238. Lindberg-E; Lindquist-B; Holmquist-L; Hildebrand-H; Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden, 1984-1995. *J-Pediatr-Gastroenterol-Nutr.* 2000 Mar; 30(3): 259-64
239. Lindemann-W; Honig-A; Feifel-G; Ecker-KW; Surgical treatment of Crohn disease based on the inflammatory pattern. *Zentralbl-Chir.* 1998; 123(4): 344-51
240. Lindhagen-T; Ekelund-G; Leandoer-L; Hildell-J; Lindstrom-C; Wenckert-A; Crohn's disease in a defined population course and results of surgical treatment. I. Small bowel disease. *Acta-Chir-Scand.* 1983; 149(4): 407-13
241. Lindhagen-T; Ekelund-G; Leandoer-L; Hildell-J; Lindstrom-C; Wenckert-A; Crohn's disease in a defined population course and results of surgical treatment. Part II. Large bowel disease. *Acta-Chir-Scand.* 1983; 149(4): 415-21
242. Lindhagen-T; Ekelund-G; Leandoer-L; Hildell-J; Lindstrom-C; Wenckert-A; Pre- and post-operative complications in Crohn's disease with special reference to duration of preoperative disease history. *Scand-J-Gastroenterol.* 1984 Mar; 19(2): 194-203
243. Lindhe J; Triclosan bei der Prävention und Kontrolle von Parodontopathien. *Prophylaxe Impuls* 1998; 3: 138-139
244. Lindor-KD; Fleming-CR; Ilstrup-DM; Preoperative nutritional status and other factors that influence surgical outcome in patients with Crohn's disease. *Mayo-Clin-Proc.* 1985 Jun; 60(6): 393-6
245. Linskens RK, Huijsdens XW, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM, Meuwissen SG; The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and the influence of antibiotics and probiotics. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2001; (234): 29-40
246. Lisciandrano D, Ranzi T, Carrassi A, Sardella A, Campanini MC, Velio P, Bianchi PA; Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1996 Jan; 91(1): 7-10
247. Lloyd DA, Payton KB, Guenther L, Frydman W; Melkersson-Rosenthal syndrome and Crohn's disease: one disease or two? Report of a case and discussion of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 1994 Apr; 18(3): 213-7
248. Lobkowicz F, Eckert F, Braun-Falco O; [Pyostomatitis vegetans. A specific marker of Crohn disease and ulcerative colitis]. *Hautarzt.* 1991 Feb; 42(2): 92-5
249. Lochs-H; Mayer-M; Fleig-WE; Mortensen-PB; Bauer-P; Genser-D; Petritsch-W; Raithel-M; Hoffmann-R; Gross-V; Plauth-M; Staun-M; Nesje-LB; Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology.* 2000 Feb; 118(2): 264-73

250. Loftus-EV Jr; Silverstein-MD; Sandborn-WJ; Tremaine-WJ; Harmsen-WS; Zinsmeister-AR; Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology*. 1998 Jun; 114(6): 1161-8
251. Logan-RF; Smoking, use of oral contraceptives, and medical induction of remission were risk factors for relapse in Crohn's disease. *Gut*. 1999 Mar; 44(3): 311-2
252. Logan-RF; Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut*. 1998 Mar; 42(3): 309-11
253. Longo-WE; Oakley-JR; Lavery-IC; Church-JM; Fazio-VW; Outcome of ileorectal anastomosis for Crohn's colitis. *Dis-Colon-Rectum*. 1992 Nov; 35(11): 1066-71
254. Lorenz-D; Thiele-H; Reiter-J; Massive Blutung beim Morbus Crohn--eine seltene Komplikation. *Zentralbl-Chir*. 1987; 112(6): 373-8
255. Lorenz-D; Lorenz-U; Hagmuller-E; Saeger-HD; Morbus Crohn: Resektionstherapie im Verlauf von zwei Jahrzehnten. *Zentralbl-Chir*. 1993; 118(3): 127-33; discussion 133-4
256. Ma-Y; Ohmen-JD; Li-Z; Bentley-LG; McElree-C; Pressman-S; Targan-SR; Fischel-Ghodsian-N; Rotter-JI; Yang-H; A genome-wide search identifies potential new susceptibility loci for Crohn's disease. *Inflamm-Bowel-Dis*. 1999 Nov; 5(4): 271-8
257. MacFadyen EE, Ferguson MM; Pitcairne's disease: an historical presentation of oro-facial granulomatosis. *J R Soc Med*. 1996 Feb; 89(2): 77-8
258. Mahadevan U, Sandborn WJ; Infliximab for the treatment of orofacial Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001 Feb; 7(1): 38-42
259. Makowiec-F; Koveker-G; Weber-P; Jenss-H; Starlinger-M; Morbus Crohn: Krankheitsaktivitat und Rezidiv nach Operation. *Dtsch-Med-Wochenschr*. 1990 Nov 2; 115(44): 1659-64
260. Makowiec-F; Jehle-EC; Koveker-G; Becker-HD; Starlinger-M; Intestinal stenosis and perforating complications in Crohn's disease. *Int-J-Colorectal-Dis*. 1993 Dec; 8(4): 197-200
261. Makowiec-F; Starlinger-M; Gastroduodenal involvement and circumscribed intestinal stricture in Crohn disease. *Zentralbl-Chir*. 1998; 123(4): 338-43
262. Makowiec-F; Schmidtke-C; Paczulla-D; Lamberts-R; Becker-HD; Starlinger-M; Progression and prognosis of Crohn's colitis. *Z-Gastroenterol*. 1997 Jan; 35(1): 7-14
263. Malchow-H; Weidmann-B; Uhrberg-G; Vestweber-KH; Troidl-H; Das postoperative Rezidiv bei Morbus Crohn. *Z-Gastroenterol-Verh*. 1991 Mar; 26: 96-7
264. Malins TJ, Wilson A, Ward-Booth RP; Recurrent buccal space abscesses: a complication of Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991 Jul; 72(1): 19-21

265. Mamula-P; Baldassano-RN; Postsurgical recurrences in Crohn's disease: why, when and how to prevent them. *J-Pediatr-Gastroenterol-Nutr.* 2000 May; 30(5): 557-9
266. Mappes-HJ; Ruf-G; Baumgartner-U; Farthmann-EH; Darmerhaltende Chirurgie bei M. Crohn--Ergebnisse der limitierten Resektion und Strikturenplastik. *Helv-Chir-Acta.* 1994 Jul; 60(5): 717-21
267. Martini GA, Brandes JW; Increased consumption of refined carbohydrates in patients with Crohn's disease. *Klin Wochenschr.* 1976 Apr 15; 54(8): 367-71
268. Martini-GA; History of chronic inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn disease). *Internist-Berl.* 1991 Sep; 32(9): 505-10
269. Matthews N, Tapper-Jones L, Mayberry JF, Rhodes J; Buccal biopsy in diagnosis of Crohn's disease. *Lancet* 1979; i: 500-501
270. Mattingly G, Rodu B; Differential diagnosis of oral mucosal ulcerations. *Compendium.* 1993 Feb; 14(2): 136, 138, 140
271. Mayberry JF, Rhodes J, Newcombe RG; Increased sugar consumption in Crohn's disease. *Digestion.* 1980; 20(5): 323-6
272. McDonald-PJ; Fazio-VW; Farmer-RG; Jagelman-DG; Lavery-IC; Ruderman-WB; Easley-KA; Harper-PH; Perforating and nonperforating Crohn's disease. An unpredictable guide to recurrence after surgery. *Dis-Colon-Rectum.* 1989 Feb; 32(2): 117-20
273. Mellemkjaer-L; Johansen-C; Gridley-G; Linet-MS; Kjaer-SK; Olsen-JH; Crohn's disease and cancer risk (Denmark). *Cancer-Causes-Control.* 2000 Feb; 11(2): 145-50
274. Mesa M, Yan-xin Z, Worsaae N, Reibel J; Diagnostic problems between oral lesions of Crohn's disease and Melkersson-Rosenthal syndrome/cheilitis granulomatosa. *Clin Prev Dent.* 1985 Jan-Feb; 7(1): 23-5
275. Meurman JH, Halme L, Laine P, von Smitten K, Lindqvist C; Gingival and dental status, salivary acidogenic bacteria, and yeast counts of patients with active or inactive Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994 May; 77(5): 465-8
276. Michelassi-F; Balestracci-T; Chappell-R; Block-GE; Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patients. *Ann-Surg.* 1991 Sep; 214(3): 230-8; discussion 238-40
277. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Lo Muzio L; Orofacial granulomatosis with gingival onset. *J Clin Periodontol.* 2001 Jul; 28(7): 692-6
278. Mihailo-A; Crohn's disease epidemiology at the turn of the century-solving the puzzle. *Am-J-Gastroenterol.* 2000 Jan; 95(1): 321-3
279. Mihailo-A; Socioeconomics of Crohn's disease: a review of epidemiology and an etiological hypothesis. *Am-J-Gastroenterol.* 2000 Jan; 95(1): 324-6

280. Misra S, Ament ME; Orofacial lesions in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1996 Aug; 91(8): 1651-3
281. Montgomery-SM; Pounder-RE; Wakefield-AJ; Infant mortality and the incidence of inflammatory bowel disease. *Lancet.* 1997 Feb 15; 349(9050): 472-3
282. Moskovitz-D; McLeod-RS; Greenberg-GR; Cohen-Z; Operative and environmental risk factors for recurrence of Crohn's disease. *Int-J-Colorectal-Dis.* 1999 Nov; 14(4-5): 224-6
283. Moum-B; Ekbom-A; Vatn-MH; Aadland-E; Sauar-J; Lygren-I; Schulz-T; Stray-N; Fausa-O; Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990-93. *Scand-J-Gastroenterol.* 1997 Oct; 32(10): 1005-12
284. Mundorff SA, Eisenberg AD, Leverett DH, Espeland MA, Proskin HM; Correlation between numbers of microflora in plaque and saliva. *Caries Res* 1990; 24: 312-317
285. Munkholm-P; Langholz-E; Davidsen-M; Binder-V; Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1993 Dec; 105(6): 1716-23
286. Neurath-MF; Schurmann-G; Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Chirurg.* 2000 Jan; 71(1): 30-40
287. Neville BW, Smith SE, Maize JC, Laden SA, Denton WT; Pyostomatitis vegetans. *Am J Dermatopathol.* 1985 Feb; 7(1): 69-77
288. Nightingale-JM; Lennard-Jones-JE; Adult patients with a short bowel due to Crohn's disease often start with a short normal bowel. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 1995 Oct; 7(10): 989-91
289. Nissan-A; Zamir-O; Spira-RM; Seror-D; Alweiss-T; Beglaibter-N; Eliakim-R; Rachmilewitz-D; Freund-HR; A more liberal approach to the surgical treatment of Crohn's disease. *Am-J-Surg.* 1997 Sep; 174(3): 339-41
290. Niv-Y; Abuksis-G; Fraser-GM; Epidemiology of Crohn's disease in Israel: a survey of Israeli kibbutz settlements. *Am-J-Gastroenterol.* 1999 Oct; 94(10): 2961-5
291. Nordgren-SR; Fasth-SB; Oresland-TO; Hulten-LA; Long-term follow-up in Crohn's disease. Mortality, morbidity, and functional status. *Scand-J-Gastroenterol.* 1994 Dec; 29(12): 1122-8
292. Norris-B; Solomon-MJ; Eyers-AA; West-RH; Glenn-DC; Morgan-BP; Abdominal surgery in the older Crohn's population. *Aust-N-Z-J-Surg.* 1999 Mar; 69(3): 199-204
293. Odeka EB, Miller V; Thalidomide in oral Crohn's disease refractory to conventional medical treatment. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 250-251
294. Odukoya O; Orofacial granulomatosis: report of two Nigerian cases. *J Trop Med Hygiene* 1994; 97: 362-366

295. Okada-M; Sakurai-T; Yao-T; Iida-M; Okabe-N; Maeda-K; Matsui-T; Fuchigami-T; Yoshinaga-K; Imamura-K; Clinical course and long-term prognosis of Crohn's disease in Japan. *J-Gastroenterol.* 1994 Aug; 29(4): 406-14
296. Olaison-G; Sjodahl-R; Operations for Crohn's colitis: limited resection and preservation of anorectal function. *Eur-J-Surg.* 1998 Dec; 164(12): 917-25
297. Oliver AJ, Rich AM, Reade PC; Monosodium glutamate-related orofacial granulomatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 560-564
298. Otto HF; [Crohn disease: morphologic findings of extra-intestinal disease manifestations]. *Z Gastroenterol.* 1993 Apr; 31(4): 253-9
299. Panis-Y; Is there a place for ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's colitis? *Neth-J-Med.* 1998 Dec; 53(6): S47-51
300. Pardi-DS; Tremaine-WJ; Sandborn-WJ; Loftus-EV Jr; Poland-GA; Harmsen-WS; Early measles virus infection is associated with the development of inflammatory bowel disease. *Am-J-Gastroenterol.* 2000 Jun; 95(6): 1480-5
301. Patton DW, Ferguson MM, Forsyth A; Orofacial granulomatosis – a possible allergic basis. *BR J Oral Maxillofac Surg* 1985; 23: 235-242
302. Pearson M, Teahon K, Levi AJ, Bjarnason I; Food intolerance and Crohn's disease. *Gut* 1993; 34: 783-787
303. Persson PG, Ahlbom A, Norell SE; Retrospective versus original information on diet: implications for epidemiological studies. *Int J Epidemiol.* 1990 Jun; 19(2): 343-8
304. Pittock S, Drumm B, Fleming P, McDermott M, Imrie C, Flint S, Bourke B; The oral cavity in Crohn's disease. *J Pediatr.* 2001 May; 138(5): 767-71
305. Platell-C; Mackay-J; Collopy-B; Fink-R; Ryan-P; Woods-R; Crohn's disease: a colon and rectal department experience. *Aust-N-Z-J-Surg.* 1995 Aug; 65(8): 570-5
306. Plauth M, Jenss H, Meyle J; Oral manifestations of Crohn's disease. An analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol.* 1991 Feb; 13(1): 29-37
307. Poggioli-G; Stocchi-L; Laureti-S; Selleri-S; Marra-C; Magalotti-C; Cavallari-A; Conservative surgical management of terminal ileitis: side-to-side enterocolic anastomosis. *Dis-Colon-Rectum.* 1997 Feb; 40(2): 234-7; discussion 238-9
308. Post-S; Betzler-M; von-Ditfurth-B; Schurmann-G; Kuppers-P; Herfarth-C; Risks of intestinal anastomoses in Crohn's disease. *Ann-Surg.* 1991 Jan; 213(1): 37-42
309. Post-S; Schurmann-G; Herfarth-C; Das Enterostoma bei Morbus Crohn. *Chirurg.* 1991 Apr; 62(4): 306-13
310. Post-S; Kunhardt-M; Herfarth-C; Subjektive Einschätzung von Lebensqualität, Schmerzen und Operationserfolg nach Laparotomien wegen Morbus Crohn. *Chirurg.* 1995 Aug; 66(8): 800-6

311. Post-S; Herfarth-C; Schumacher-H; Golling-M; Schurmann-G; Timmermanns-G; Experience with ileostomy and colostomy in Crohn's disease. *Br-J-Surg.* 1995 Dec; 82(12): 1629-33
312. Post-S; Herfarth-C; Bohm-E; Timmermanns-G; Schumacher-H; Schurmann-G; Golling-M; The impact of disease pattern, surgical management, and individual surgeons on the risk for relaparotomy for recurrent Crohn's disease. *Ann-Surg.* 1996 Mar; 223(3): 253-60
313. Post-S; New data on recurrence rate of Crohn disease. *Chirurg.* 1998 Sep; 69(9): 903-7
314. Prabhakar-LP; Laramee-C; Nelson-H; Dozois-RR; Avoiding a stoma: role for segmental or abdominal colectomy in Crohn's colitis. *Dis-Colon-Rectum.* 1997 Jan; 40(1): 71-8
315. Pryce DW, King CM; Orofacial granulomatosis associated with delayed hypersensitivity to cobalt. *Clin Exp Dermatol.* 1990 Sep; 15(5): 384-6
316. Rees TD; Orofacial granulomatosis and related conditions. *Periodontol 2000.* 1999 Oct; 21: 145-57
317. Reif-S; Lavy-A; Keter-D; Fich-A; Eliakim-R; Halak-A; Broide-E; Niv-Y; Ron-Y; Patz-J; Odes-S; Villa-Y; Gilat-T; Lack of association between smoking and Crohn's disease but the usual association with ulcerative colitis in Jewish patients in Israel: a multicenter study. *Am-J-Gastroenterol.* 2000 Feb; 95(2): 474-8
318. Rieger-N; Collopy-B; Fink-R; Mackay-J; Woods-R; Keck-J; Total colectomy for Crohn's disease. *Aust-N-Z-J-Surg.* 1999 Jan; 69(1): 28-30
319. Riggio MP, Gibson J, Lennon A, Wray D, MacDonald DG; Search for Mycobacterium paratuberculosis DNA in orofacial granulomatosis and oral Crohn's disease tissue by polymerase chain reaction. *Gut.* 1997 Nov; 41(5): 646-50
320. Ritter RW; [A case of granulomatous stomatitis as the initial manifestation of Crohn disease]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg).* 1985 Jan; 64(1): 46-8
321. Rogers RS 3rd; Melkersson-Rosenthal syndrome and orofacial granulomatosis. *Dermatol Clin.* 1996 Apr; 14(2): 371-9
322. Rogers RS 3rd, Bekic M; Diseases of the lips. *Semin Cutan Med Surg.* 1997 Dec; 16(4): 328-36
323. Rogers RS 3rd; Granulomatous cheilitis, Melkersson-Rosenthal syndrome, and orofacial granulomatosis. *Arch Dermatol.* 2000 Dec; 136(12): 1557-8
324. Rooney TP; Dental caries prevalence in patients with Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984 Jun; 57(6): 623-4

325. Russel-MG; Dorant-E; Volovics-A; Brummer-RJ; Pop-P; Muris-JW; Bos-LP; Limonard-CB; Stockbrugger-RW; High incidence of inflammatory bowel disease in The Netherlands: results of a prospective study. The South Limburg IBD Study Group. *Dis-Colon-Rectum*. 1998 Jan; 41(1): 33-40
326. Russel-MG; Volovics-A; Schoon-EJ; van-Wijlick-EH; Logan-RF; Shivananda-S; Stockbrugger-RW; Inflammatory bowel disease: is there any relation between smoking status and disease presentation? European Collaborative IBD Study Group. *Inflamm-Bowel-Dis*. 1998 Aug; 4(3): 182-6
327. Russel-MG; Engels-LG; Muris-JW; Limonard-CB; Volovics-A; Brummer-RJ; Stockbrugger-RW; Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol*. 1998 Mar; 10(3): 243-9
328. Russell RK, Richardson N, Wilson DC; Systemic absorption with complications during topical tacrolimus treatment for orofacial Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001 Feb; 32(2): 207-8
329. Rutgeerts-P; Geboes-K; Vantrappen-G; Kerremans-R; Coenegrachts-JL; Coremans-G; Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut*. 1984 Jun; 25(6): 665-72
330. Rutgeerts-P; Geboes-K; Vantrappen-G; Beyls-J; Kerremans-R; Hiele-M; Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990 Oct; 99(4): 956-63
331. Rutgeerts-P; Hiele-M; Geboes-K; Peeters-M; Penninckx-F; Aerts-R; Kerremans-R; Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 1995 Jun; 108(6): 1617-21
332. Ru-yu-D; Li-SD; Huang-CT; Guo-QX; Shi-WM; Long-term results in surgical treatment of Crohn's disease. *Chin-Med-J-Engl*. 1984 May; 97(5): 317-21
333. Sachar-DB; The problem of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Med-Clin-North-Am*. 1990 Jan; 74(1): 183-8
334. Sachar-DB; Patterns of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Scand-J-Gastroenterol-Suppl*. 1990; 172: 35-8
335. Sahmoud-T; Hochtin-Boes-G; Modigliani-R; Bitoun-A; Colombel-JF; Soule-JC; Identifying patients with a high risk of relapse in quiescent Crohn's disease. The GETAID Group. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut*. 1995 Dec; 37(6): 811-8
336. Sainsbury CP, Dodge JA, Walker DM, Aldred MJ; Orofacial granulomatosis in childhood. *Br Dent J*. 1987 Sep 5; 163(5): 154-7
337. Saint-Marc-O; Tiret-E; Vaillant-JC; Frileux-P; Parc-R; Surgical management of internal fistulas in Crohn's disease. *J-Am-Coll-Surg*. 1996 Aug; 183(2): 97-100

338. Sakuntabhai A, MacLeod RI, Lawrence CM; Intralesional steroid injection after nerve block anesthesia in the treatment of orofacial granulomatosis. *Arch Dermatol.* 1993 Apr;129 (4): 477-80
339. Salky-B; Is laparoscopic surgery for most, a few, or no patients with Crohn's disease? *Inflamm-Bowel-Dis.* 2000 Feb; 6(1): 40-2
340. Sampietro-GM; Cristaldi-M; Porretta-T; Montecamozzo-G; Danelli-P; Taschieri-AM; Early perioperative results and surgical recurrence after strictureplasty and miniresection for complicated Crohn's disease. *Dig-Surg.* 2000; 17(3): 261-7
341. Sartor-RB; Postoperative recurrence of Crohn's disease: the enemy is within the fecal stream. *Gastroenterology.* 1998 Feb; 114(2): 398-400
342. Sayfan-J; Wilson-DA; Allan-A; Andrews-H; Alexander-Williams-J; Recurrence after strictureplasty or resection for Crohn's disease. *Br-J-Surg.* 1989 Apr; 76(4): 335-8
343. Scammell-B; Ambrose-NS; Alexander-Williams-J; Allan-RN; Keighley-MR; Recurrent small bowel Crohn's disease is more frequent after subtotal colectomy and ileorectal anastomosis than proctocolectomy. *Dis-Colon-Rectum.* 1985 Nov; 28(11): 770-1
344. Scharf RE, Weisser L, Peters U, Goerz G, Ganzer U, Schulz W; Stomatitis granulomatosa als ungewöhnliche Manifestation eines Morbus Crohn. *Med Welt* 1982; 33: 921-923
345. Schiller KFR, Golding PL, Peebles RA, Whitehead R; Crohn's disease of the mouth and lips. *Gut* 1971; 12: 864-865
346. Schlegel-Gomez R, Özen IY, Peters KP, Simon Jr M, Hornstein OP; Morbus Crohn-Erstmanifestation im oralen und anogenitalen Bereich. *Hautarzt* 1989; 40: 451-455
347. Schmidt-WU; Muller-FP; Wolmershauser-A; Hesterberg-R; Roher-HD; Verreet-PR; Therapy planning and surgical indications for Crohn-associated anal fistulas. *Langenbecks-Arch-Chir-Suppl-Kongressbd.* 1998; 115: 998-1001
348. Schnitt SJ, Antonioli DA, Jaffe B, Peppercorn MA; Granulomatous inflammation of minor salivary gland ducts: a new oral manifestation of Crohn's disease. *Hum Pathol.* 1987 Apr; 18(4): 405-7
349. Schober-E; Turetschek-K; Mostbeck-G; Radiologic evaluation of Crohn disease. *Radiologe.* 1998 Jan; 38(1): 15-22
350. Scholmerich-J; Prevention of Crohn disease recurrence. *Chirurg.* 1998 Sep; 69(9): 908-14
351. Schuster GS; Oral flora and pathogenic organisms. *Infect Dis Clin North Am.* 1999 Dec; 13(4): 757-74

352. Scott-AD; Uff-C; Phillips-RK; Suppression of macrophage function by suture materials and anastomotic recurrence of Crohn's disease. *Br-J-Surg.* 1993 Mar; 80(3): 387-91
353. Scott O; Crohn's disease of the upper lip. *Br J Dermatol* 1983; 109 (Suppl 2): 87-88
354. Scully C, Cochran KM, Russell RI, Ferguson MM, Ghouri MA, Lee FD, MacDonald DG, McIntyre PB; Crohn's disease of the mouth: an indicator of intestinal involvement. *Gut.* 1982 Mar; 23(3): 198-201
355. Scully C, Porter SR; Oral mucosal disease: a decade of new entities, aetiologies and associations. *Int Dent J.* 1994 Feb; 44(1): 33-43
356. Sedgwick-DM; Barton-JR; Hamer-Hodges-DW; Nixon-SJ; Ferguson-A; Population-based study of surgery in juvenile onset Crohn's disease. *Br-J-Surg.* 1991 Feb; 78(2): 171-5
357. Segal-HL; Chessin-LN; Schenk-EA; Etiology of granulomatous disease of the gut (Crohn's disease). *J-Clin-Gastroenterol.* 1981 Dec; 3(4): 321-5
358. Shepherd NA, Levison DA, Heatley RV, Braegger CP, Corrigan CJ, MacDonald TT, Ghoda MK, Florence AT, Jani PU, McCarthy D, Scott ADN, Uff C, Phillips RKS, Ben-Shlomo Y, Nadanovsky P, Evans PH, Yano E, Urano N, Janowitz HD; Zahn pasta und Morbus Crohn – Briefe an den Herausgeber. *Lancet* 1991; 5: 275-279
359. Shiloah J, Patters MR, Waring MB; The prevalence of pathogenic periodontal microflora in healthy young adult smokers. *J Periodontol.* 2000 Apr; 71(4): 562-7
360. Shivananda-S; Hordijk-ML; Pena-AS; Mayberry-JF; Crohn's disease: risk of recurrence and reoperation in a defined population. *Gut.* 1989 Jul; 30(7): 990-5
361. Sigel-JE; Petras-RE; Lashner-BA; Fazio-VW; Goldblum-JR; Intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a report of 30 cases with a focus on coexisting dysplasia. *Am-J-Surg-Pathol.* 1999 Jun; 23(6): 651-5
362. Simi-M; Leardi-S; Minervini-S; Pietroletti-R; Schietroma-M; Speranza-V; Early complications after surgery for Crohn's disease. *Neth-J-Surg.* 1990 Aug; 42(4): 105-9
363. Simpson HE, Howell RA, Summersgill GB; Oral manifestations of Crohn's disease. *J Oral Med.* 1974 Apr-Jun; 29(2): 49-52
364. Simpson HE, Summersgill GB, Howell RA; Oral lesions in Crohn's disease. *J Oral Med.* 1976 Jul-Sep; 31(3): 67-8
365. Simpson H; Oral manifestations of Crohn's disease: studies in the pathogenesis. *Proc R Soc Med.* 1977 Jan; 70(1): 55
366. Smith-MS; Wakefield-AJ; Crohn's disease: ancient and modern. *Postgrad-Med-J.* 1994 Mar; 70(821): 149-53

367. Snyder MB, Cawson RA; Oral changes in Crohn's disease. *J Oral Surg.* 1976 Jul; 34(7): 594-9
368. Sonnenberg A; Geographic and temporal variations of sugar and margarine consumption in relation to Crohn's disease. *Digestion.* 1988; 41(3): 161-71
369. Spanish Epidemiological and Economic Study Group on Crohn's disease. Epidemiological and clinical features of Spanish patients with Crohn's disease. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 1999 Oct; 11(10): 1121-7
370. Speranza-V; Simi-M; Leardi-S; Prantera-C; Indications, strategy and results of surgical management in 141 cases of Crohn's disease. *Ital-J-Surg-Sci.* 1983; 13(1): 5-12
371. Speranza-V; Simi-M; Leardi-S; Del-Papa-M; Recurrence of Crohn's disease after resection. Are there any risk factors? *J-Clin-Gastroenterol.* 1986 Dec; 8(6): 640-6
372. Speranza-V; Risikofaktoren des Morbus-Crohn-Rezidivs nach Darmresktion. *Chirurg.* 1995 Aug; 66(8): 751-6
373. Stankler L, Ewen SWB, Kerr NW; Crohn's disease of the mouth. *Brit J Derm* 1972; 87: 501-504
374. Steckslen-Blicks C; Salivary counts of lactobacilli and Streptococcus mutans in caries prediction. *Scand J Dent Res* 1985; 93: 204-212
375. Straus-WL; Eisen-GM; Sandler-RS; Murray-SC; Sessions-JT; Crohn's disease: does race matter? The Mid-Atlantic Crohn's Disease Study Group. *Am-J-Gastroenterol.* 2000 Feb; 95(2): 479-83
376. Strong-SA; Prognostic parameters of Crohn's disease recurrence. *Baillieres-Clin-Gastroenterol.* 1998 Mar; 12(1): 167-77
377. Sullivan A, Borgström MK, Granath L, Nilsson G; Number of mutans streptococci or lactobacilli in a total dental plaque sample does not explain the variation in caries better than the numbers in stimulated saliva. *Community Dent Oral Epidemiol* 1996; 24: 159-163
378. Sullivan SN; Hypothesis revisited: toothpaste and the cause of Crohn's disease. *Lancet.* 1990 Nov 3; 336(8723): 1096-7
379. Sundh B, Hulten L; Oral status in patients with Crohn's disease. *Acta Chir Scand.* 1982; 148(6): 531-4
380. Sundh B, Emilson CG; Salivary and microbial conditions and dental health in Patients with Crohn's disease: a 3-year study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 286-290
381. Sweatman MC, Tasker R, Warner JO; Orofacial granulomatosis: response to elemental diet and provocation by food additives. *Clin Allergy* 1986; 16: 331-338

382. Talbot T, Jewell L, Schloss E, Yakimets W, Thomson AB; Cheilitis antedating Crohn's disease: case report and literature update of oral lesions. *J Clin Gastroenterol.* 1984 Aug; 6(4): 349-54
383. Tatnall FM, Dodd HJ, Sarkany I; Crohn's disease with metastatic cutaneous involvement and granulomatous cheilitis. *J R Soc Med* 1987; 80: 49-51
384. Taylor VE, Smith CJ; Oral manifestations of Crohn's disease without demonstrable gastrointestinal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1975 Jan; 39(1): 58-66
385. Thirlby-RC; Land-JC; Fenster-LF; Lonborg-R; Effect of surgery on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Arch-Surg.* 1998 Aug; 133(8): 826-32
386. Thomas-GA; Rhodes-J; Green-JT; Richardson-C; Role of smoking in inflammatory bowel disease: implications for therapy. *Postgrad-Med-J.* 2000 May; 76(895): 273-9
387. Thompson-NP; Montgomery-SM; Wadsworth-ME; Pounder-RE; Wakefield-AJ; Early determinants of inflammatory bowel disease: use of two national longitudinal birth cohorts. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 2000 Jan; 12(1): 25-30
388. Thompson-NP; Fleming-DM; Charlton-J; Pounder-RE; Wakefield-AJ; Patients consulting with Crohn's disease in primary care in England and Wales. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 1998 Dec; 10(12): 1007-12
389. Thornton JR, Emmett PM, Heaton KW; Diet and Crohn's disease: characteristics of the pre-illness diet. *Br Med J.* 1979 Sep 29; 2(6193): 762-4
390. Tichansky-D; Cagir-B; Yoo-E; Marcus-SM; Fry-RD; Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. *Dis-Colon-Rectum.* 2000 Jul; 43(7): 911-9
391. Tiedemann C, Wetzel A; [Periodontitis as manifestation of a systemic disease. A case report]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2001; 111(9): 1091-102
392. Tillinger-W; Mittermaier-C; Lochs-H; Moser-G; Health-related quality of life in patients with Crohn's disease: influence of surgical operation--a prospective trial. *Dig-Dis-Sci.* 1999 May; 44(5): 932-8
393. Timmer-A; Breuer-Katschinski-B; Goebell-H; Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban population in Germany. *Inflamm-Bowel-Dis.* 1999 May; 5(2): 79-84
394. Töndury GD; Cheilitis granulomatosa und Morbus Crohn; *Schweizer Rundschau Med (Praxis)* 1977; 66: 792-793
395. Tonelli-F; Ficari-F; Strictureplasty in Crohn's disease: surgical option. *Dis-Colon-Rectum.* 2000 Jul; 43(7): 920-6
396. Tyldesley WR; Oral Crohn's disease and related conditions. *Br J Oral Surg.* 1979 Jul; 17(1): 1-9

397. Tyldesley WR; Oral involvement in Crohn's disease and coeliac disease. *Diastema*. 1983; 11:6, 8-10
398. Valiulis-A; Currie-DJ; A surgical experience with Crohn's disease. *Surg-Gynecol-Obstet*. 1987 Jan; 164(1): 27-32
399. Van Dyke TE, Dowell VR Jr, Offenbacher S, Snyder W, Hersh T; Potential role of microorganisms isolated from periodontal lesions in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Infect Immun*. 1986 Sep; 53(3): 671-7
400. Van Steenberghe D, Vanherle G, Fossion E, Roelens J; Crohn's disease of the mouth: report of case. *J Oral Surg* 1976; 34: 635-638
401. Vantrappen-G; Rutgeerts-P; Recurrence of Crohn's lesions in the neoterminal ileum after ileal resection and ileocolonic anastomosis. *Verh-K-Acad-Geneskd-Belg*. 1990; 52(5): 373-82; discussion 383-5
402. Varley EWB; Crohn's disease of the mouth: report of three cases. *Oral Surg* 1972; 33: 570-578
403. Veksler AE, Kayrouz GA, Newman MG; Reduction of salivary bacteria by pre-procedural rinses with chlorhexidine 0.12%. *J Periodontol*. 1991 Nov; 62(11): 649-51
404. Verbov J; Crohn's disease with mouth and lip involvement. *Br J Dermatol* 1973; 88: 517
405. Verdonschot EH, Bronkhorst EM, König KG; Factors involved in the prediction of caries prevalence: A meta-analysis. *Caries Res* 1994; 28: 213 (Abstr.116)
406. Vermeire-S; Rutgeerts-P; Drug prevention of Crohn disease recurrence in the neoterminal ileum after ileocolic resection. *Zentralbl-Chir*. 1998; 123(4): 352-6
407. Vettin L, Rohrer MD, Young SK, Reichart P; [Oral manifestations of Crohn's disease]. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir*. 1988 Nov-Dec; 12(6): 473-6
408. Voeller-G; Britt-L; Surgical management of perforated Crohn's disease. *Am-Surg*. 1990 Feb; 56(2): 100-3
409. Volk-Zeiher-BA; Blum-HE; Therapy of Crohn disease in internal medicine: postoperative recurrence and fistulas. *Schweiz-Rundsch-Med-Prax*. 1998 Nov 26; 87(48): 1657-60
410. Wagtmans-MJ; Verspaget-HW; Lamers-CB; van-Hogezand-RA; Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. *Am-J-Gastroenterol*. 1997 Sep; 92(9): 1467-71
411. Wagtmans-MJ; Verspaget-HW; Lamers-CB; van-Hogezand-RA; Crohn's disease in the elderly: a comparison with young adults. *J-Clin-Gastroenterol*. 1998 Sep; 27(2): 129-33

412. Walker JEG; Possible diagnostic test for Crohn's disease by use of buccal mucosa. *Lancet* 1978; ii: 759-760
413. Wall-GC; Heyneman-C; Pfanner-TP; Medical options for treating Crohn's disease in adults: focus on antitumor necrosis factor-alpha chimeric monoclonal antibody. *Pharmacotherapy*. 1999 Oct; 19(10): 1138-52
414. Ward CS, Dunphy EP, Jagoe WS, Sheahan DG; Crohn's disease limited to the mouth and anus. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7: 516-521
415. Weinstein TA, Sciubba JJ, Levine J ; Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in Crohn's disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 214-216
416. Weiss JS, Gupta AK, Regezi J, Rasmussen JE; Oral ulcers and cobblestone plaques. Oral Crohn's disease (CD). *Arch Dermatol*. 1991 Jun; 127(6): 889, 892
417. Wettergren-A; Christiansen-J; Risk of recurrence and reoperation after resection for ileocolic Crohn's disease. *Scand-J-Gastroenterol*. 1991 Dec; 26(12): 1319-22
418. Whelan-G; Farmer-RG; Fazio-VW; Goormastic-M; Recurrence after surgery in Crohn's disease. Relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication. *Gastroenterology*. 1985 Jun; 88(6): 1826-33
419. Wiesenfeld D, Ferguson MM, Mitchel DN; Orofacial granulomatosis – a clinical and pathological analysis. *QJ Med* 1985; 54: 101-113
420. Williams AJ, Wray D, Ferguson A; The clinical entity of orofacial Crohn's disease. *Q J Med*. 1991 May; 79(289): 451-8
421. Williams-JG; Wong-WD; Rothenberger-DA; Goldberg-SM; Recurrence of Crohn's disease after resection. *Br-J-Surg*. 1991 Jan; 78(1): 10-9
422. Wolff-BG; Factors determining recurrence following surgery for Crohn's disease. *World-J-Surg*. 1998 Apr; 22(4): 364-9
423. Worsaae N, Christensen KC, Bondesen S, Jarnum S; Melkersson-Rosenthal syndrome and Crohn's disease. *Br J Oral Surg* 1980; 18: 254-258
424. Wysocki GP, Brooke RI; Oral manifestations of chronic granulomatous disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1978 Dec; 46(6): 815-9
425. Yamamoto-T; Keighley-MR; Smoking and disease recurrence after operation for Crohn's disease. *Br-J-Surg*. 2000 Apr; 87(4): 398-404
426. Yamamoto-T; Allan-RN; Keighley-MR; An audit of gastroduodenal Crohn disease: clinicopathologic features and management. *Scand-J-Gastroenterol*. 1999 Oct; 34(10): 1019-24
427. Yamamoto-T; Keighley-MR; Proctocolectomy is associated with a higher complication rate but carries a lower recurrence rate than total colectomy and ileorectal anastomosis in Crohn colitis. *Scand-J-Gastroent*. 1999 Dec; 34(12): 1212-5

428. Yamamoto-T; Bain-IM; Allan-RN; Keighley-MR; An audit of strictureplasty for small-bowel Crohn's disease. *Dis-Colon-Rectum*. 1999 Jun; 42(6): 797-803
429. Yamamoto-T; Keighley-MR; Long-term results of strictureplasty for ileocolonic anastomotic recurrence in Crohn's disease. *J-Gastrointest-Surg*. 1999 Sep-Oct; 3(5): 555-60
430. Yamamoto-T; Keighley-MR; Long-term results of strictureplasty without synchronous resection for jejunoileal Crohn's disease. *Scand-J-Gastroenterol*. 1999 Feb; 34(2): 180-4
431. Yamamoto-T; Allan-RN; Keighley-RB; Audit of single-stage proctocolectomy for Crohn's disease: postoperative complications and recurrence. *Dis-Colon-Rectum*. 2000 Feb; 43(2): 249-56
432. Yamamoto-T; Keighley-MR; Fate of the rectum and ileal recurrence rates after total colectomy for Crohn's disease. *World-J-Surg*. 2000 Jan; 24(1): 125-9
433. Yamamoto-T; Keighley-MR; Long-term outcome of total colectomy and ileostomy for Crohn disease. *Scand-J-Gastroenterol*. 1999 Mar; 34(3): 280-6
434. Yamamoto-T; Bain-IM; Mylonakis-E; Allan-RN; Keighley-MR; Stapled functional end-to-end anastomosis versus sutured end-to-end anastomosis after ileocolonic resection in Crohn disease. *Scand-J-Gastroenterol*. 1999 Jul; 34(7): 708-13
435. Yamamoto-T; Keighley-MR; Stapled functional end-to-end anastomosis in Crohn's disease. *Surg-Today*. 1999; 29(7): 679-81
436. Yamamoto-T; Allan-RN; Keighley-MR; Perforating ileocecal Crohn's disease does not carry a high risk of recurrence but usually re-presents as perforating disease. *Dis-Colon-Rectum*. 1999 Apr; 42(4): 519-24
437. Yamamoto-T; Allan-RN; Keighley-MR; Strategy for surgical management of ileocolonic anastomotic recurrence in Crohn's disease. *World-J-Surg*. 1999 Oct; 23(10): 1055-60; discussion 1060-1
438. Yamamoto-T; Keighley-MR; Factors affecting the incidence of postoperative septic complications and recurrence after strictureplasty for jejunoileal Crohn's disease. *Am-J-Surg*. 1999 Sep; 178(3): 240-5
439. Yamamoto-T; Allan-RN; Keighley-MR; Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis-Colon-Rectum*. 2000 Aug; 43(8): 1141-5
440. Yoshida-EM; The Crohn's Disease Activity Index, its derivatives and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a review of instruments to assess Crohn's disease. *Can-J-Gastroenterol*. 1999 Jan-Feb; 13(1): 65-73
441. Zimmer WM, Rogers RSD, Reeve CM; Orofacial manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome. A study of 42 patients and Review of 220 cases from the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 610-619

Kapitel VIII

Anhang

Klinikum Krefeld • Lutherplatz 40 • 47805 Krefeld

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. P. R. Verreet
Ltd. OA Dr. med. W.-U. Schmidt
☎: ++ 49 / 2151 / 32-2669
FAX: ++ 49 / 2151 / 32-2660
e-mail: wu.schmidt@klinikum-krefeld.de

Patientenfragebogen I

(bitte ankreuzen oder ausfüllen bzw. korrigieren)

Stammdaten

Name: _____ Vorname: _____ Geschlecht: _____ Geburtsdatum: _____
Straße: _____ Wohnort: _____ Telefon: _____
Hausarzt: Name: _____ Straße: _____ Ort: _____ Telefon: _____

Krankheitsverlauf

Beschwerdebeginn (Monat/Jahr): _____ Erstdiagnose (Monat/Jahr): _____

Vorläufige Diagnosen vor endgültiger Diagnose M. Crohn ?

Ja Welche (Monat/Jahr)? _____ Nein

Beginn der Erkrankung: Plötzlich? Schleichend?

Beschwerden zum Krankheits**beginn**:

Bauchschmerzen: Ja Wo? _____ Nein

Druckgefühl: Ja Wo? _____ Nein

Durchfälle: Ja Wieviele pro Tag? _____ Nein
Wässrig? Schleimig? Blutig?

Verstopfung: Ja Nein

Übelkeit? Erbrechen? Ja Wann? _____ Nein

Beschwerden beim Wasser lassen?

Ja Welche? _____ Nein

Gewichtsverlust: Ja Wieviel kg? _____ In welchem Zeitraum? _____ Nein

Leistungsabfall: Ja Nein

Fieber: Ja Bis wieviel °C? _____ Nein

Fistel: Ja Wo? _____ Nein

Abszeß: Ja Wo? _____ Nein

Andere? (Wenn ja, welche?) _____
_____ Nein

Anzahl der Krankheitsschübe bisher: _____

Lokalisation des Morbus Crohn

Verdauungstrakt:

Mund (z.B. Stomatitis aphthosa <input type="checkbox"/>)	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Rachen	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Speiseröhre	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Magen	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Dünndarm:	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Zwölffingerdarm	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Jejunum	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Ileum	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Dickdarm:	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Zökum	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Colon ascendens	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Colon transversum	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Colon descendens	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Colon sigmoideum	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Rektum	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Analregion	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>

Außerhalb des Verdauungstraktes:

Haut (z.B. Erythema nodosum <input type="checkbox"/> , Pyoderma gangraenosum <input type="checkbox"/>):	Andere: _____			
Wo? _____	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Gelenke (z.B. Arthritis <input type="checkbox"/> , Sakroileitis <input type="checkbox"/> , Gelenkschmerzen <input type="checkbox"/>):	Andere: _____			
Wo? _____	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Auge (z.B. Iritis <input type="checkbox"/> , Uveitis <input type="checkbox"/> , Konjunktivitis <input type="checkbox"/> , Episkleritis <input type="checkbox"/>):	Andere: _____			
	Zur Zeit <input type="checkbox"/>	Früher? <input type="checkbox"/>	Wann? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Andere? _____				Nein <input type="checkbox"/>

Begleiterkrankungen

Herz:	Ja <input type="checkbox"/>	Welche? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Lunge:	Ja <input type="checkbox"/>	Welche? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Leber:	Ja <input type="checkbox"/>	Welche? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Bauchspeicheldrüse:	Ja <input type="checkbox"/>	Welche? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Niere / Harnwege:	Ja <input type="checkbox"/>	Welche? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Magen / Darm:	Ja <input type="checkbox"/>	Welche? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Bewegungsapparat:	Ja <input type="checkbox"/>	Welche? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Neurologisch:	Ja <input type="checkbox"/>	Welche? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Schilddrüse:	Ja <input type="checkbox"/>	Welche? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Stoffwechsel:	Ja <input type="checkbox"/>	Welche? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Gynäkologisch:	Ja <input type="checkbox"/>	Welche? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Blutdruck:	Ja <input type="checkbox"/>	Welche? _____	Nein <input type="checkbox"/>
Sonstige (Wenn ja, welche?):		_____	Nein <input type="checkbox"/>

Probleme während des Krankheitsverlaufes

- Stenose (Engstelle) im Darm:
Wann? _____ Lokalisation _____ Darmverschluss? Nein
- Blutung:
Wann? _____ Lokalisation _____ akut chronisch Nein
- Darmperforation (Darmdurchbruch):
Wann? _____ Lokalisation _____ frei gedeckt Nein
- Bauchfellentzündung: Wann? _____ Nein
- „toxisches Megacolon“: Wann? _____ Nein
- akuter Bauch: Wann? _____ Nein
- Abszeß:
Bauchdecke: Lokalisation/wann? _____ Nein
Analregion: Wann? _____ Nein
Im Bauchraum (z.B. Darm, Eierstock...):
Lokalisation/wann? _____ Nein
Andere: Lokalisation/wann? _____ Nein
- Fistel:
Anal: Typ _____ Öffnung _____ wann _____ Nein
Sakral: Wann? _____ Nein
Darm-Haut-Fistel:
Ausgangspunkt _____ Öffnung _____ wann _____ Nein

Zwischen 2 Darmschlingen:
Betroffene Darmabschnitte _____ wann _____ Nein
Zur Harnblase:
Ausgangspunkt _____ wann _____ Nein
Andere: _____
- Analfissur: Wann? _____ Nein
- Malabsorption: Seit wann? _____ Kurzdarmsyndrom: Seit wann? _____ Nein
- Bösartiger Tumor im Darmbereich:
Lokalisation? _____ wann _____ Nein
- Künstlicher Darmausgang:
Wann? _____ Rückverlagerung (wann?)? _____ Nein
- Andere: _____
_____ Nein

Ernährungszustand

Gewicht: _____ Kg Zu- / Abnahme ? _____ Kg Zeitraum (Monate)? _____

Körpergröße: _____ cm

Appetit: _____ Speisunenverträglichkeiten: _____

Besonderes Ernährungsverhalten / Diät: _____

Nein

Genußmittel

• Alkohol: Wieviel? _____

Nein

• Nikotin: Zigaretten pro Tag? _____ Seit wieviel Jahren? _____

Früher (bis wann, wieviel, wieviel Jahre)? _____

Nein

Medikamente

• Derzeitige Medikamente (Name, Dosierung): _____

• Frühere Medikamente (Name, Dosierung): _____

Laborwerte

(wenn möglich aktuelle Laborwerte eintragen; Laborwerte vom: _____)

Leukozyten: _____ Thrombozyten: _____

Hämatokrit: _____ Hämoglobin: _____

BSG: _____ Quick: _____ Kreatinin: _____ Gesamteiweiß: _____

Auswertige Operationen

Im Rahmen des Morbus Crohn (was?, wann?, wo?):

Andere Operationen (was?, wann?, wo?):

Operationen im Klinikum Krefeld

1:
2:
3:
4:

Datum:
Datum:
Datum:
Datum:

Derzeitige Beschwerden

- Anzahl der weichen Stühle/Durchfälle in den letzten 7 Tagen:
Tage: 1:___ 2:___ 3:___ 4:___ 5:___ 6:___ 7:___
- Zur Zeit symptomatische Durchfalltherapie mit Loperamid (z.B.Imodium) oder Opiat?
Ja nein
- Grad der Bauchschmerzen in den letzten 7 Tagen:
(0 = keine, 1 = gering, 2 = erträglich, 3 = schwer)
Tage: 1:___ 2:___ 3:___ 4:___ 5:___ 6:___ 7:___
- Allgemeinbefinden in den letzten 7 Tagen:
(0 = ungemindert, 1 = leicht vermindert, 2 = schlecht,
3 = sehr schlecht, 4 = unerträglich)
Tage: 1:___ 2:___ 3:___ 4:___ 5:___ 6:___ 7:___
- Resistenz (tastbarer Befund) im Bauchbereich zu fühlen?
Ja fraglich nein
- Temperatur über 38°C in den letzten 7 Tagen?
Ja nein
- Andere Beschwerden: _____

Nein

Klinikum Krefeld • Lutherplatz 40 • 47805 Krefeld

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. P. R. Verreet
Ltd. OA Dr. med. W.-U. Schmidt
☎: ++ 49 / 2151 / 32-2669
FAX: ++ 49 / 2151 / 32-2660
e-mail: wu.schmidt@klinikum-krefeld.de

Patientenfragebogen II

Stammdaten

Name: _____ Vorname: _____ Geschlecht: _____
Geburtsdatum: _____
Straße: _____ Wohnort: _____ Telefon: _____
Zahnarzt: Name: _____ Straße: _____ Ort: _____ Telefon: _____

Anamnese bezüglich der orofazialen Beschwerden / Morbus-Crohn-Manifestationen

- Seit wann bestehen die Beschwerden (Monat/Jahr)? _____
- Welcher Art sind die Beschwerden? _____

- Lokalisation: _____

- Wann / in welchem Zusammenhang treten die Beschwerden auf? _____

- Bisherige therapeutische Massnahmen: _____

Ernährungsfragebogen

Gewicht: _____ Kg Zu- / Abnahme ? _____ Kg Zeitraum (Monate)? _____

Appetit: _____ Speisunverträglichkeiten: _____ Körpergrösse: _____ cm

Besonderes Ernährungsverhalten / Diät: _____
_____ Nein

Trinken Sie über den Tag hauptsächlich:

- Tee/Kaffee mit Zucker
- Tee/Kaffee ohne Zucker
- Milch
- Fruchtsäfte
- Soft Drinks zuckerhaltig -frei
- Mineralwasser

Frühstück

Trinken Sie zum Frühstück

- Tee/Kaffee mit Zucker
- Tee/Kaffee ohne Zucker
- Milch
- Kakao
- Fruchtsaft
- Sonstiges: _____

Essen Sie zum Frühstück

- Marmeladenbrot
- Honigbrot
- Wurstbrot
- Käsebrot
- Cerealien mit Milch
- Joghurt
- Sonstiges: _____

Frühstückspause

- Zuckerhaltige Getränke
- Fruchtsaft
- Soft Drinks
- Süssgebäck
- Belegtes Brot
- Süssigkeiten
- Müsli-Riegel
- Sonstiges: _____

Mittagessen

- Fruchtsaft
- Soft Drinks
- Warme Mahlzeit
- Kalte Mahlzeit
- Mit Nachspeise (welcher Art?) _____

Zwischenmahlzeit

- Tee / Kaffee mit Zucker
- Brot mit Aufstrich (welchen?) _____
- Süssgebäck
- Süssigkeiten

Abendessen

- Warme Mahlzeit
- Belegte Brote (welcher Belag?) _____
- Was trinken Sie zum Abendessen? _____

Was **essen / trinken** Sie im **Verlauf des Abends** noch?

- Süssgebäck
- Salziges Gebäck
- Schokolade
- Andere Süssigkeiten: _____
- Wein
- Bier
- Likör
- Sonstiges: _____

Wie oft essen Sie **über den Tag** verteilt

	1X	5X	10X	öfter
Bonbons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schokolade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Süssigkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gebäck	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstiges: _____				

Ernährungsmuster über den Tag:

	1X	2X	3X	4X	5X	öfter
Hauptmahlzeiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				
Zwischenmahlzeiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				

Abstand zwischen den einzelnen Mahlzeiten: _____ Stunden

Portionen jeweils: gross mittel klein

Veränderungen seit Beginn des MC:

- Konstant
- Veränderungen: _____

Oralhygiene

- **Wann** reinigen Sie Ihre Zähne ?
 - Am Morgen vor dem Frühstück
 - Am Morgen nach dem Frühstück
 - Am Mittag nach dem Essen
 - Am Abend vor dem Zubettgehen
 - Nach jeder Zwischenmahlzeit

Etwa 1 2 3 4 5 mal täglich; nicht regelmässig (etwa _____ mal wöchentlich)
- **Womit** führen Sie die Mundpflege durch?
 - Zahnbürste:**
 - Typ _____
 - Bürstenkopf kurz lang
 - Borsten weich mittel hart
 - flach abgestuft
 - Kunststoff Natur
 - Verwendungsdauer _____ Wochen
 - Zahnpasta:**
 - Typ _____
 - Fluoridhaltig ja nein
 - Fluortyp: _____
 - Schleifkörperanteil hoch mittel gering
- **Wie lange** nehmen Sie sich für das „Zähneputzen“ Zeit? Etwa 1 2 3 4 5 Minuten
- Mit welcher **Technik** putzen Sie?
 - Modifizierte Bass-Technik
 - Stillman-Technik (auswischend, „von rot nach weiss“)
 - Fones-Technik (kreisend)
 - Andere Technik: _____
- Welche **zusätzlichen Zahnpflegemittel** verwenden Sie?
 - Mundspüllösung täglich 1#/Woche 2#/Woche selten Nein
 - Fluoridgel wöchentlich Nein
 - mit Fluoridierungsschiene
 - Zahnseide täglich 1#/Woche 2#/Woche selten Nein
 - Superfloss täglich 1#/Woche 2#/Woche selten Nein
 - Interdentalbürstchen täglich 1#/Woche 2#/Woche selten Nein
 - Gummi-Sulkusreiniger täglich 1#/Woche 2#/Woche selten Nein
- Besuchen sie regelmässig den **Zahnarzt**?
 - Ja Nein
 - Intervalle: _____ Monate Zuletzt vor etwa _____ Monaten
 - Röntgenaufnahmen** vorhanden? Ja Zuletzt: _____ (Jahr) Nein

Medikamente, Nikotinabusus

- Derzeitige Medikamente (Name, Dosierung): Nein

- Nikotinkonsum: Ja früher Nein
Seit _____ Jahren Etwa _____ Zigaretten pro Tag

Derzeitige Beschwerden (CDAI)

	Summe	Faktor	Subtotal
• Anzahl der weichen Stühle/Durchfälle in den letzten 7 Tagen: Tage: 1:___ 2:___ 3:___ 4:___ 5:___ 6:___ 7:___	_____ #	2	_____
• Grad der Bauchschmerzen in den letzten 7 Tagen: (0 = keine, 1 = gering, 2 = erträglich, 3 = schwer) Tage: 1:___ 2:___ 3:___ 4:___ 5:___ 6:___ 7:___	_____ #	5	_____
• Allgemeinbefinden in den letzten 7 Tagen: (0 = ungemindert, 1 = leicht vermindert, 2 = schlecht, 3 = sehr schlecht, 4 = unerträglich) Tage: 1:___ 2:___ 3:___ 4:___ 5:___ 6:___ 7:___	_____ #	7	_____
• Zurzeit Beschwerden der folgenden Kategorien? Arthritis / Arthralgie <input type="checkbox"/> (1) Iritis / Uveitis <input type="checkbox"/> (1) Erythema nod. / Pyoderma gang. / Stomatitis apht. <input type="checkbox"/> (1) Temperaturen über 38°C <input type="checkbox"/> (1) Andere Fisteln <input type="checkbox"/> (1) Analfissur / -Fistel / -Abszess <input type="checkbox"/> (1)	_____ #	20	_____
• Zur Zeit symptomatische Durchfalltherapie mit Loperamid oder Opiat? Ja <input type="checkbox"/> (1) nein <input type="checkbox"/> (0)	_____ #	30	_____
• Resistenz (tastbarer Befund) im Bauchbereich zu fühlen? Ja <input type="checkbox"/> (5) fraglich <input type="checkbox"/> (2) nein <input type="checkbox"/> (0)	_____ #	10	_____
• Aktueller Hämatokrit? Wert: _____ % (m: 47 – Wert, w: 42 – Wert)	_____ #	6	_____
• Aktuelle Körpergewicht? Wert: _____ Kg Prozent unter Standart-Körpergewicht _____ %	_____ #	1	_____
Gesamtwert: _____			Punkte

- Andere Beschwerden / : _____
Allgemeinerkrankungen _____

Nein

Klinikum Krefeld • Lutherplatz 40 • 47805 Krefeld

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. P. R. Verreet
Ltd. OA Dr. med. W.-U. Schmidt
☎: ++ 49 / 2151 / 32-2669
FAX: ++ 49 / 2151 / 32-2660
e-mail: wu.schmidt@klinikum-krefeld.de

Patientenbefundbogen

Stammdaten

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____

Extraoraler Befund

- **Inspektion:** Hautkolorit, Farbveränderungen: _____
Asymmetrien: _____
Schwellungen: _____
Andere Veränderungen: _____

- **Palpation:** Druckdolenz im Bereich der Nervenaustrittspunkte (N.V)? Ja _____ Nein
Nervenfunktion: Sensibilität (N.V): _____ Unauffällig
Motorik (N.VII): _____ Unauffällig
Lymphknoten palpabel? Ja _____ Nein

- Veränderungen: _____ Nein

- Konsistenz: Hart
Weich
Derb
Teigig
Fluktuation
- Verschieblichkeit auf der Unterlage: Ja Nein
- Kiefergelenke / Muskulatur: _____ Unauffällig

- **Mundöffnung:** _____ Unauffällig

- **Lippenrot:** _____ Unauffällig

Intraoraler Befund

- **Schleimhäute:** Feucht Unauffällige Farbe Unauffällige Oberflächenbeschaffenheit

Veränderungen: Lokalisation: _____

Ausdehnung: _____

Begrenzung: _____

Farbe: _____

Form: _____

Oberfläche: _____

- **Speicheldrüsen:** Drüsen: _____ Unauffällig

Ausführungsgänge: _____ Unauffällig

Speichel: _____ Unauffällig

• **Zahnstatus:**

Lockerungsgrad																	
CPITN																	
Sondierung (mm)																	
Perkussion																	
Sensitivität																	
Plaque <input type="checkbox"/> Zst <input type="checkbox"/>	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
Füllungsart / Karies																	
Füllungsart / Karies																	
Plaque <input type="checkbox"/> Zst <input type="checkbox"/>	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	
Sensitivität																	
Perkussion																	
Sondierung (mm)																	
CPITN																	
Lockerungsgrad																	

• **Mundhygienestatus:**

I palatinal	II bukkal	I bukkal	II palatinal	I palatinal	II bukkal	I bukkal	II palatinal
1 <input type="checkbox"/>							
2 <input type="checkbox"/>							
3 <input type="checkbox"/>							
4 <input type="checkbox"/>							
5 <input type="checkbox"/>							
6 <input type="checkbox"/>							
7 <input type="checkbox"/>							
-----API-----		-----SBI-----		-----PBI-----		-----QHI-----	
7 <input type="checkbox"/>							
6 <input type="checkbox"/>							
5 <input type="checkbox"/>							
4 <input type="checkbox"/>							
3 <input type="checkbox"/>							
2 <input type="checkbox"/>							
1 <input type="checkbox"/>							
IV bukkal	III lingual	IV lingual	III bukkal	IV bukkal	III lingual	IV lingual	III bukkal
Summe: __	Prozent: __ %	Summe: __	Prozent: __ %	Index gesamt: _____		Index gesamt: _____	

Röntgenuntersuchungen

- **Art des Röntgenbildes:** OPTG Datum: _____
Bite-wing rechts links Datum: _____
Zahnfilm Regio _____ Datum: _____

- **OPTG-Befund:**

Aufnahmetechnik: _____

Kiefergelenke: _____

Kieferhöhlen: _____

Unterkieferrand: _____

Alveolarknochen: _____

Zähne: _____

- **Bite-wing / Zahnfilmbefund:**

Speicheluntersuchung

Speichelflussrate: unstimuliert: _____ ml/min stimuliert: _____ ml/min

Pufferkapazität (CRT[®] buffer Vivadent): gut mittel schlecht

CRT[®] bacteria Vivadent:

Streptococcus mutans: mehr als 100.000 / weniger als 100.000 Koloniebildende Einheiten

Laktobazillen: mehr als 100.000 / weniger als 100.000 Koloniebildende Einheiten

Lebenslauf

Personalien

Name	Ingo Braun
Geburtsdatum	30.05.1973
Geburtsort	Rheinhausen / Duisburg
Familienstand	ledig
Konfession	evangelisch
Eltern	Wolfgang Braun, Maschinenbautechniker Edith Braun, geb. Plängsken, Hausfrau

Schul- und Berufsausbildung

1977-1979	Kindergarten
1979-1983	Grundschule, Duisburg
1983-1992	Albert - Einstein - Gymnasium, Duisburg
1992	Abitur
1992-1993	Ausbildung zum Krankenpflegehelfer, St. Johannes Hospital Duisburg
1993	Staatliche Prüfung in der Krankenpflegehilfe

Hochschulausbildung

10/1993 – 10/1999	Studium der Humanmedizin, Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf
08/1995	ärztliche Vorprüfung / Physikum
08/1996	erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
08/1998	zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/1998 – 10/1999	Praktisches Jahr, Bethesda Krankenhaus Duisburg
11/1999	dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/1999 – 06/2003	Studium der Zahnmedizin, Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf
06/2003	dritter Abschnitt der zahnärztlichen Prüfung

Berufsweg

10/1993 – 08/2003	Krankenpflegehelfer, St. Johannes-Stift Duisburg Homberg
Seit 09/2003	Arzt im Praktikum, Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, St. Johannes-Stift Duisburg Homberg

Dissertation

10/2003	Postoperatives Rezidiv bei Morbus Crohn, Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf
---------	---

Duisburg, im August 2004

Dr. med. Ingo Braun

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meiner lieben Oma Anni – welche den Abschluss dieses Promotionsverfahrens leider nicht mehr erleben durfte - und meinen lieben Eltern vielmals danken.

Keiner von Ihnen ist „aus allen Wolken gefallen“, als ich nach 6 Jahren Studium plötzlich unterbreitete, ich wolle noch einen zweiten Studiengang „hinterherschicken“. Vielmehr haben nochmals alle in jeder Hinsicht mit unendlicher Geduld an einem Strang gezogen und mir hierdurch auch die erfolgreiche Absolvierung des Zahnmedizinstudiums sowie die Vollendung der entsprechenden Dissertation ermöglicht.

- danke -

An dieser Stelle möchte ich meiner Freundin Andrea danken, welche die Höhen und besonders alle Tiefen meiner Stimmung – die sich im Verlaufe des Zweitstudiums noch in geradezu beängstigender Weise mehrten – zu nehmen wusste und mich nach Kräften unterstützt hat.

Ich danke ebenfalls all meinen anderen Verwandten, Freunden, Bekannten, Studien- und Arbeitskollegen, welche den bisherigen Lebensweg mit mir gemeinsam beschritten sind und auch in harten Zeiten immer für mich da waren.

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Dr. med. Ulrich Schmidt, welcher mir auch bei dieser Dissertation wieder in unvergleichbarer Art und Weise bei jedem Problem zu jeder Zeit zur Seite stand.

Danken möchte ich weiterhin meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Verreet, meinem Korreferenten Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Bull und meinem dritten Prüfer Herrn Prof. Dr. med. Fiedler für die Zeit, welche sie mir und dieser Doktorarbeit geschenkt haben.

Meinen Dank möchte ich auch Herrn Dr. Willers aussprechen, der sich bereit erklärte, einige Fragen bezüglich der statistischen Auswertung dieser Arbeit mit mir zu diskutieren.

Ich danke auch Herrn Dr. Jost Kaufmann, der mir hinsichtlich verschiedener EDV-Probleme mit Rat und Tat zu helfen wusste.

Abstract

Orofazialer Manifestationen eines Morbus Crohn wurden erstmals im Jahre 1969 durch Dudeney und Todd (89) beschrieben, doch stützt sich das Wissen hierzu bis zum heutigen Tage noch immer weitestgehend auf Einzelfallbeschreibungen. Auch bezüglich der Mundgesundheit der Patienten wird in der Literatur kaum über die nachteiligen Auswirkungen des Morbus Crohn berichtet.

Die vorliegende Arbeit liefert einen breiten Einblick in die zahnmedizinisch relevanten Aspekte des Morbus Crohn, sowohl hinsichtlich seiner spezifischen Manifestationen im Mund-Gesichts-Bereich als auch der dentalen und parodontalen Gesundheit der Patienten.

Als Untersuchungsgruppe dienten 6 Morbus-Crohn-Patienten, bei denen in einer vorangegangenen Studie (52) Auffälligkeiten im Mund-Gesichts-Bereich hervorstachen. Als Kontrollgruppen konnten 6 Morbus-Crohn-Patienten, welche anamnestisch keine orofazialen Manifestationen aufwiesen und 12 gesunde Probanden gewonnen werden.

Epidemiologische Gesichtspunkte und der bisherige Krankheitsverlauf des Morbus Crohn wurde beleuchtet. Crohn-Patienten mit orofazialen Manifestationen scheinen sowohl einen allgemein schlechteren Gesundheitszustand als auch eine höhere klinische Morbus-Crohn-Aktivität aufzuweisen. Untersuchungen bezüglich Genussmittel und der Ernährung zeigten bei der Untersuchungsgruppe vor allem einen erhöhten Zuckerkonsum in der Vergangenheit und vermehrt Unverträglichkeiten gegenüber Lebensmitteln bei allen Morbus-Crohn-Patienten. Morbus-Crohn-Patienten mit orofazialen Manifestationen scheinen intestinal gehäuft einen ileokolischen oder alleinigen Befall des Dickdarms aufzuweisen und auch öfter andere extraintestinale Manifestationen zu beklagen. Die extra- und intraoralen Untersuchungen der 24 Studienteilnehmer belegten, dass die Morbus-Crohn-Patienten der Untersuchungsgruppe signifikant häufiger Veränderungen im Mund-Gesichts-Bereich hatten und ausschliesslich bei ihnen orofazial als Crohn-spezifisch geltende Läsionen, wie hyperplastische Schleimhautveränderungen, Veränderungen im Bereich der Lippen oder des Gesichtes sowie orale aphthoide Ulzerationen, festgestellt werden konnten. Diese Charakteristika konnten durch eine Recherche von 80 in der Literatur beschriebenen Fällen verifiziert werden. Die meisten Auffälligkeiten im Mund-Gesichts-Bereich sind leicht bis mässig schwer und, wenn überhaupt, überwiegend mittels lokaler oder systemischer Kortikosteroide zu behandeln. Insgesamt wird ein orofazialer Crohn-Befall bislang vielfach unterschätzt worden zu sein. Eine Prävalenz der Manifestationen zwischen 4 % und 20 % scheint realistisch und wird durch die Daten dieser Arbeit (7,79 % bis 12,99 %) unterstrichen. Die Ergebnisse zur dentalen und parodontalen Mundgesundheit in unseren Untersuchungsgruppen belegten, wie bereits von einigen anderen Autoren vermutet, für eine Gruppe von Morbus-Crohn-Patienten sowohl einen, mittels DMF-S-Index objektiviert, signifikant schlechteren Zahnstatus als auch einen, anhand signifikant tieferer mittlerer Sondierungstiefen letztlich bewiesen, schlechteren Parodontalstatus. Eine detaillierte Untersuchung entsprechender Risikofaktoren zeigte das entsprechende Korrelat: die Befunde schienen durch eine Kombination aus schlechteren Mundhygienegewohnheiten, einem reduzierten Stellenwert der eigenen Oralhygiene, besonderen Ernährungsgewohnheiten, einer Akkumulation kariesrelevanter Mikroorganismen sowie veränderte Speichelparameter begründet. Aus den Resultaten konnte für diese Morbus-Crohn-Patienten der dringende Bedarf eines spezifischen Prophylaxeprogramms, welches speziell auf die individuellen Bedürfnisse dieser Risikogruppe abgestimmt sein muss, abgeleitet und die wichtigsten Pfeiler eines solchen Programms erarbeitet werden.

Abschliessend wurde ein Leitfaden mit den wichtigsten Punkten zur zahnmedizinischen Betreuung der Morbus-Crohn-Patienten zusammengestellt.