

Thesen

1. Die Erwachsenenparodontitis (AP) ist mit einer Prävalenz von mehr als 70% in der Altersgruppe ab 35 Jahre die häufigste Form der Parodontitiden. Sie entwickelt sich in der Regel aus einer langjährig bestehenden Gingivitis und ist mit einer spezifischen subgingivalen Bakterienflora assoziiert. Charakteristisch für die AP ist der langsame und intermittierende entzündliche Attachmentverlust.
2. Auf eine Assoziation bestimmter HLA-Merkmale zu entzündlichen Parodontopathien weisen bereits vorliegende Untersuchungen hin, deren Ergebnisse aber durch unterschiedliche methodologische Ansätze und Inhomogenität der Untersuchungs- und vor allem der Vergleichsgruppen nicht kongruent sind. Deshalb wurden in der vorliegenden Untersuchung gezielt 102 ältere, klinisch parodontitisfreie Probanden als Vergleichsgruppe ausgewählt, die durch ihr Alter (59 ± 15 Jahre) und wegen ihrer kontinuierlich schlechten Mundpflege eine weitestgehende Resistenz gegenüber Parodontitiden erwarten lassen, wie sie in der Literatur für etwa 10% der Bevölkerung beschrieben wird. Zur Verifizierung dieser Annahme wurde eine Vergleichsgruppe aus 29 parodontitisfreien Probanden im Alter über 70 Jahre gebildet und vergleichend statistisch ausgewertet.
3. Erstmals wurden 102 deutsche AP-Patienten serologisch und molekularbiologisch typisiert und mit parodontitisfreien Kontrollprobanden, nicht aber nur mit diesbezüglich parodontologisch undifferenzierten Blutspendern (HLA-Normalverteilung) verglichen. Die Kontrastierung der zu vergleichenden Gruppen wurde durch die gegenüber anderen Studien deutlich angehobene Altersgrenze der parodontitisfreien Probanden und die höhere Gesamtzahl der typisierten „Resistenten“ (N= 102) sowie durch die spezielle Auswahl von Probanden mit schlechter Oralhygiene verschärft. Eine Gesamtgruppe aus Patienten mit Erwachsenenparodontitis und Patienten mit RPP aus einer Parallelstudie (221) wurde ebenfalls mit der „Resistenz“-gruppe hinsichtlich ihrer HLA-Typen verglichen.
4. Die AP-Patienten wiesen einen Attachmentverlust von mehr als 4 mm an mindestens 5 Zähnen und einen röntgenologisch verifizierbaren Knochenabbau auf. Die parodontitisfreien Probanden waren durchschnittlich 59 Jahre alt und wiesen keinen entzündlichen Attachmentverlust auf. Die parodontologisch undifferenzierten Blutspender dienten ausschließlich zur Repräsentation der Normalverteilung der HLA-Antigene in der Population.
5. Die vorliegende Arbeit bestätigt nicht die von einigen Autoren (103,104,229) für die AP beschriebenen positiven Assoziationen zu den HLA-Klasse II-Merkmalen DR4 (DRB1*04),

DR53 (DRB4*) und DQ3 (DQB1*03), ebenso nicht die Verringerungen der HLA-Klasse I-Merkmale A2 (A*02), A28 (A*68/69) und B5 (B*51/52). Erwähnenswert erscheint aber, daß bei den AP-Patienten und in der Parodontitisgruppe (AP+RPP) im Vergleich mit der Subgruppe der über 70-jährigen Resistenten nicht signifikante Frequenzunterschiede bei den Merkmalen HLA-DRB1*08, -DRBblank* und -DQB1*04 auftraten.

6. In dieser Studie zeigt sich bei Patienten mit Erwachsenenparodontitis nach rechnerischer Korrektur der Ergebnisse (Yates, Fisher) eine signifikant positive Assoziation zu HLA-A*11, HLA-A*29, -A*33, -B*14 und -Cw*08 sowie eine signifikant negative Assoziation zu HLA-A*03, die sich ebenso in der Tendenz, aber nicht signifikant in der Gruppe der Parodontitispatienten (AP+RPP) darstellt. Ebenfalls erwähnenswert ist die bei AP-Patienten tendenzielle Verringerung des Merkmals HLA-B*39, da dieser Frequenzunterschied beim Vergleich mit der Subgruppe der über 70-jährigen Resistenten signifikant wird. In der Gesamtgruppe der an Parodontitis (RPP+AP) erkrankten Patienten finden sich in gleicher Weise wie bei den AP-Patienten die signifikant positiven Assoziationen zu den Merkmalen HLA-A*11, -A*29, -B*14 und -Cw*08 wieder, während die negativen Assoziationen zu HLA-A*31 bzw. HLA-A*(30/31) nur in dieser Gruppe signifikant, bei AP-Patienten durch die offensichtlichen Frequenzunterschiede ebenfalls auffällig sind. Eine weitestgehend gesicherte Resistenz der Probanden in der parodontitisfreien Vergleichsgruppe kann aufgrund der Kongruenz der statistischen Werte im Vergleich mit der Subgruppe der über 70-jährigen Resistenten angenommen werden.

7. Es ergaben sich nur wenige geschlechtsspezifische Unterschiede. Frauen mit AP scheinen signifikant den größeren Anteil an der positiven Assoziation zu HLA-A*11 zu haben. HLA-A*02 tritt bei „resistenten“ Frauen signifikant häufiger als bei männlichen „Resistenten“ auf.

8. Die rezessive Suszeptibilität oder Resistenz kann durch homozygote HLA-Merkmale nachgewiesen werden. Dazu wurde die Häufigkeiten homozygot auftretender Merkmale überprüft, wobei in der vorliegenden Studie Homozygotien von DRBblank* (non DRB3/4/5) bei den „Resistenten“ signifikant häufiger auftraten, wobei in der Parallelstudie zur RPP (221) das Einzelmerkmal HLA-DRBblank* ebenfalls im Sinne einer höheren Resistenz bzw. verringerten Anfälligkeit auffällig wurde. Da die Normalverteilung unter parodontologisch undifferenzierten Blutspendern mehr den Werten der Patientengruppen entspricht, handelt es sich offenbar um einen Resistenzfaktor, so dass beim Fehlen der HLA-Supergene (DRB3/4/5) eine höhere Resistenz oder geringere Anfälligkeit gegen Parodontitiden gegeben sein könnte.

9. Kombinationen bzw. spekulative Haplotypen, gekoppelt mit HLA-B*14 scheinen mehr mit Suszeptibilität, während die mit HLA-A*03 gekoppelten Mehrfachkombinationen mehr mit

Resistenz gegenüber AP assoziiert zu sein. In der Kopplungsanalyse treten HLA-Merkmale in Erscheinung, die nur als Haplotypen signifikante Frequenzunterschiede aufwiesen, wie zum Beispiel die mit HLA-B*44 bzw. HLA-B*18 gekoppelten Mehrfachkombinationen. Diese scheinen wie die B*14-gekoppelten Kombinationen mit Suszeptibilität gegenüber einer AP assoziiert zu sein. Bemerkenswert ist die ungewöhnliche Kopplung des ancestralen Haplotyps (HLA-Cw*08 : B*14) mit dem Klasse II-Merkmal HLA-DRB1*04. Der ancestrale Haplotyp HLA-Cw*08 : B*14, egal ob mit HLA-DRB1*01 oder HLA-DRB1*04 (90,220,233) kombiniert, tritt fast ausschließlich nur bei den AP-Patienten und IgAD-Probanden der Arbeitsgruppe Dr. H.K.G. Machulla (Dissertation Schönermarck, 1999) auf, was eine positive Assoziation zu diesen Erkrankungen vermuten lässt.

10. Ein HLA-abhängiger Responderstatus in der Immunantwort gegenüber bakteriellen Antigenen kann aufgrund der ätiopathologisch unbestreitbaren Rolle pathogener Keime bei der Entstehung der AP angenommen werden. So könnten Kreuzreaktionen zwischen HLA-Merkmalen und Leitkeimen (molekulares Mimikry) das im Vergleich zu Resistenten häufigere Auftreten von bestimmten HLA-Merkmalen bzw. -Haplotypen unter AP-Patienten erklären.

11. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern Hinweise auf eine mögliche Beteiligung des HLA-Systems an der Manifestation der AP. Dabei scheinen für einige HLA-Merkmale gleichermaßen Assoziationen zur AP und zur Parodontitis im allgemeinen vorzuliegen.

Im Hinblick auf die mangelnde Einheitlichkeit der Untersuchungsergebnisse zur AP bzw. zu aggressiven Parodontitisformen erscheint eine präventive Früherkennung der AP durch die Bestimmung von HLA-Merkmalen als Suszeptibilitäts- oder Resistenzmarker jedoch derzeit nicht praktikabel. Anscheinend beeinflusst der Haupthistokompatibilitätskomplex die Suszeptibilität für Parodontitiden, kann diese jedoch aufgrund der Heterogenität der Erkrankungen nicht vollständig determinieren. Bevor die Kenntnisse zur HLA-Assoziation differenzialdiagnostisch genutzt werden können, sind weitere standardisierte Untersuchungen notwendig.