

1. Einleitung

1.1. Das gesunde Parodont

Um die Pathogenese parodontaler Erkrankungen verstehen und eine klinische Differenzierung zwischen physiologischer Varianz und pathologischer Veränderung treffen zu können, sind genaue Vorstellungen zur Anatomie, Morphologie und Histologie des gesunden Parodonts notwendig. Hinreichend zum Verständnis der dargelegten Untersuchungen und Ergebnisse, soll an dieser Stelle auf die klinisch relevanten Parameter des Parodontiums eingegangen werden. Die Gingiva, das Desmodont, der alveoläre Knochen und das Zement sind die hauptsächlichsten Bestandteile des Parodonts. Diese Strukturen bilden das sogenannte Attachment des Zahnes, dessen wichtigste biologische Funktionen in einer Sicherung des dentogingivalen Verschlusses gegenüber mechanischen und bakteriellen Noxen, der immunologischen Abwehr sowie der Befestigung der Zähne im Kieferknochen bestehen. Morphologisch und funktionell lässt sich das Parodont in ein extraalveoläres (Gingiva und extraalveoläres Zement) sowie in ein intraalveoläres Parodont (intraalveoläres Wurzelzement, Desmodont und Alveolenkortikalis) unterteilen (111). Die Gingiva, als wichtigstes Bestandteil des extraalveolären Parodonts, sichert über ein besonderes System der epithelialen Verbindung mit der Zahnoberfläche (epitheliales Attachment) den dentogingivalen Verschluss der intraalveolären Strukturen sowie über die humorale, zelluläre und zellvermittelte Immunreaktion den Schutz vor mikrobiellen, enzymatischen und zytotoxischen Noxen. Das orale Gingivaepithel geht am marginalen Rand in eine kleine Rille, den gingivalen Sulkus über, der histologisch vom unverhornten Sulkusepithel begrenzt wird. Dieser hat klinisch eine variable Tiefe von 0 bis maximal 0,5 mm (206). Dem Sulkusepithel schließt sich nach apikal das zweischichtige Saumepithel an, welches sich durch Hemidesmosomen an eine auf der Zahn- und Wurzeloberfläche gebildete Basallamina anheftet und somit die eigentliche Epithelhaftung an der Zahnhartsubstanz (epitheliales Attachment) vermittelt (111).

Der klinische Sulkus, ein durch vorsichtige Sondierung entstehender, artifiziell erzeugter Spalt zwischen Zahnoberfläche und Gingiva, ist eine für den Kliniker relevante, metrische Größe und wird beim parodontal Gesunden mit einer durchschnittlichen Tiefe von 1 bis maximal 2 Millimetern angegeben (8).

Elastizität und struktureller Zusammenhalt der Gingiva werden vor allem durch das gingivale Bindegewebe vermittelt, das zu etwa 60% aus geordneten und in Gruppen zusammengefassten Kollagenfasern besteht und zusammen mit der extrazellulären Matrix eine faserige Manschette um den Zahn bildet. Morphologisch ist die gesunde Gingiva durch

eine gleichmäßig arkadenförmige Kontur, eine stumpfe bis mattglänzende Textur, eine blassrosa bzw. rosarote Farbe und das sog. Stippeling gekennzeichnet.

Das Desmodont ist eine im Wurzelzement und im Alveolarknochen ansetzende faserige Befestigung des Zahnes (bindegewebiges Attachment), dessen Hauptbestandteile Kollagenfasern sind. Diese sind, entsprechend ihrer Ausrichtung in Gruppen entlang des Parodontalspalt angeordnet. Das Zement ist ein unvascularisiertes und nicht innerviertes mineralisches Gewebe, das in seinem Aufbau dem Knochen ähnelt. Es dient zur Verankerung der desmodontalen Fasern und bedeckt die gesamte Wurzeloberfläche des Zahnes. Es ist mit dem darunterliegenden Dentin fest verbunden. Der Alveolarknochen umfasst die Zahnwurzel zirkulär bis etwa 1-2 mm unterhalb der Schmelz-Zement-Grenze. Zur Begrenzung des Desmodontalraumes besteht innerhalb des Alveolenfortsatzes eine dünne Knochenverdickung aus lamellärem Knochen, in den die desmodontalen Fasern inserieren (111).

Das gesunde Parodont ist zusammenfassend durch folgende klinische Kriterien charakterisiert:

- blassrosa Farbe der Gingiva mit mattglänzender Textur und einer Tüpfelung der Oberfläche (sogenanntes „Stippeling“)
- leicht arkadenartiger Verlauf der marginalen Gingiva in Höhe der Schmelz-Zement-Grenze, wobei die Interdentalräume vollständig von den Papillen ausgefüllt sind
- Sulkustiefe etwa 0,4 bis 0,6 mm,
- beim vorsichtigen Sondieren des Sulkus (Sondierungstiefen < 2,5 mm) treten keine Blutungen auf
- der marginale Rand der knöchernen Alveole folgt röntgenologisch dem Verlauf der Gingiva ca. 1-2 mm unterhalb der Schmelz-Zement-Grenze

1.2. Pathologie der parodontalen Erkrankungen

1.2.1. Klassifikation der parodontalen Erkrankungen

Es existieren unterschiedliche Modelle und Nomenklaturen zur Klassifikation der Erkrankungen des Zahnhalteapparates. Eine von der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie vorgeschlagene Nomenklatur der marginalen Parodontopathien (57) sieht in Anlehnung an den Klassifikationsvorschlag von Page und Schroeder (167) folgende Einteilung vor (111):

I. Entzündliche Formen

I.1. Gingivitis

- I.1.1. Akute Gingivitis
- I.1.2. Akute nekrotisierende ulzerierende Gingivitis
- I.2.3. Chronische Gingivitis
- I.2.4. Hormonell modulierte Gingivitis
- I.2.5. Desquamative Gingivitis
- I.2.6. Sonderformen

I.2. Marginale Parodontitis

- I.2.1. Früh beginnende Parodontitis
 - I.2.1.1. Präpubertäre Parodontitis
 - I.2.1.2. Juvenile Parodontitis
 - I.2.1.3. Rapide progressive Parodontitis
- I.2.2. Erwachsenen- Parodontitis
- I.2.3. Parodontitis im Zusammenhang mit systemischen Erkrankungen
- I.2.4. Akute nekrotisierende ulzerierende Parodontitis
- I.2.5. Refraktäre Parodontitis

II. Hyperplastische Formen

III. Traumatogene Formen

IV. Involutive Formen

Entzündliche parodontale Erkrankungen, deren Manifestation im Kindes-, Jugend- und frühen Erwachsenenalter eintritt, haben sich in der jüngeren Literatur mittlerweile unter dem Terminus „early-onset periodontitis“ (EOP) etabliert. Hierzu werden sowohl die präpubertäre (PP), die lokalisierte juvenile (LJP) als auch die rapid progressive Parodontitis (RPP) gezählt.

Ebenso häufig wird als Synonym für die Erwachsenenparodontitis der angloamerikanische Begriff „Adult Periodontitis“ (AP) benutzt.

1.2.2. Zur Ätiopathogenese entzündlicher Parodontalerkrankungen

Drei Elemente (Trias nach Weski) bestimmen im wesentlichen die Ätiologie gingivaler und parodontaler Erkrankungen: lokale mikrobiologische, funktionelle und endogene Faktoren (111). Unbestritten ist heute die zentrale Rolle der mikrobiell besiedelten, supra- und

subgingivalen Plaque für die entzündlichen Vorgänge im parodontalen Gewebe (107,217, 239), wobei funktionelle Störungen im Kausystem und Allgemeinerkrankungen als Modifikatoren für die Antwortreaktion des parodontalen Gewebes den Verlauf der Erkrankung beeinflussen können (191). Nachfolgend werden die mikrobiell bedingten Reaktionen des marginalen Parodonts in einem Überblick erläutert.

Entwicklung der bakteriellen Zahnplaque

Die primäre paropathogene Rolle der bakteriellen Plaque ist heute unbestritten. Sie wurde von Loe et al. durch den Nachweis des direkten Zusammenhanges zwischen der Ansammlung mikrobieller Plaque und der Entzündung der marginalen Gingiva begründet (128) und in der Folgezeit in Form unterschiedlicher Plaquehypothesen (s.u.) weiterentwickelt.

Denaturierte Speichelmuzine (Glykoproteine) bilden die Matrix für die Entstehung eines sogenannten Schmelzoberhäutchens (acquired pellicle), das innerhalb von einigen Stunden bis zwei Tagen vorwiegend mit grampositiven Kokken (hauptsächlich Streptokokken) besiedelt wird (217). Aus den nutritiven Zuckerverbindungen (maßgeblich Saccharose) synthetisieren diese fakultativen Anaerobier klebrige Polysaccharide, v.a. Glukane (109), welche die Basis für die Akkumulation von gramnegativen Kokken (v.a. Neisserien, Veionellen), grampositiven (v.a. Aktinomyzeten) und gramnegativen (z.B. *Bacteroides melaninogenicum*) Stäbchen sowie Filamenten und fusiformen Bakterien bilden. Die Besiedlung mit vereinzelt Spirochäten (*Treponema*, *Borellia*) erfolgt vorwiegend in der letzten Phase der Plaqueentstehung. Bereits nach 7 Tagen manifestiert sich die ausgereifte paropathogene Plaque supragingival als weicher, verfilzter, zäher, gelblich-grauer bakterieller Zahnbelag (191). Mit der durch das Wachstum fortschreitenden subgingivalen Ausdehnung der Plaque verschiebt sich das Keimspektrum immer mehr zugunsten der gramnegativen Bakterien.

Supra- und subgingival erscheint die bakterielle Plaque sowohl in nicht mineralisierter Form (weiche Plaque) als auch in mineralisierter Form (Zahnstein). Symptomatisch für die entzündliche Destruktion des Zahnhalteapparates (Parodontitis) und ein wichtiger pathogener Faktor für die Progression der Erkrankung ist der subgingivale Zahnstein, das Konkrement (111). Die subgingivale Plaque besteht aus einem fest an der Wurzeloberfläche haftenden und vornehmlich mit grampositiven Bakterien durchsetzten Anteil (attached plaque), auf dem sich wiederum eine locker schwimmende, nicht adhärente, vorwiegend mit gramnegativen Bakterien angereicherte Schicht (swimming plaque) befindet (126). Im gesunden Parodont ist das Verhältnis von unbeweglichen zu beweglichen Bakterien etwa 49-50:1, im entzündlich veränderten Parodont 1:1-3 (92). Dabei nimmt der Anteil nicht adhärenter Plaque mit zunehmender Tiefe der parodontalen Tasche zu. Die Mehrzahl der darin enthaltenen gramnegativen Bakterien wird für die Progression der paropathogenen Prozesse verantwortlich gemacht (167). Neben der Qualität der Ernährung und Mundhygiene des

Patienten bestimmen individuelle pathophysiologische Bedingungen, wie z.B. Menge und Zusammensetzung des Speichels, ebenso wie natürliche und zunehmend auch artifizielle Retentionsfaktoren (Variationen in der Zahnmorphologie, Stellungsanomalien, kariöse Läsionen sowie ungünstige konservierende, prothetische oder kieferorthopädische Restaurationen) die Quantität und Qualität der bakteriellen Plaquebesiedlung der Zähne und der Gingiva.

Plauehypothesen und Infektionsmodus

Bis zur Entdeckung der parodontalen Markerkeime betrachtete man die entzündlichen Parodontalerkrankungen lange als unspezifische Infektionskrankheiten, wobei für die Pathogenität der bakteriellen Plaque primär deren Quantität (unspezifische Plaquehypothese) verantwortlich gemacht wurde (151, 238). Mit der zunehmenden Erkenntnis, dass sich die Zusammensetzung der mikrobiellen Plaque bei verschiedenen Formen parodontaler Erkrankungen qualitativ unterscheidet, gewann die spezifische Plaquehypothese an Bedeutung. Besonders die Untersuchungen von Slots (211,212,213) erbrachten den Nachweis, dass sich die qualitative Zusammensetzung der Bakterienflora wie auch das quantitative Verhältnis der Bakterienspezies zueinander je nach Schweregrad der parodontalen Entzündung verändert und nur bestimmte virulente Keime eine Parodontitis verursachen können (210).

Heute vermutet man, dass sich unter dem Einfluß spezifischer exogener oder endogener Verhältnisse die in der Plaque bereits vorhandenen, stark pathogenen Keime verstärkt entfalten und somit andere Bakterien, sogenannte Parodontstabilisatoren verdrängen können, wodurch letztlich eine spezifische Infektion nur vorgetäuscht wird (92). Es ist mittlerweile bekannt, dass fakultativ pathogene Keime in der kommensalen Mundflora in zahlenmäßig geringer Menge stets präsent sind, was unter der Prämisse eines ausgewogenen Gleichgewichts zwischen der Pathogenität der Mikroorganismen und der Abwehrlage des Wirtes jedoch zu keiner Schädigung des Parodonts führt (29). Dysharmonien innerhalb eben dieses Gleichgewichtes durch prädisponierende Faktoren oder eine Veränderung der Resistenzlage des Wirtes können jedoch zu einer selektiven Vermehrung dieser paropathogenen Keime und damit zu einer opportunistischen Infektion führen (192). Weiterhin wird vermutet, dass das Fehlen bestimmter „stabilisierender“ Bakterien in der Plaque eine der möglichen Ursachen der parodontalen Zerstörung darstellt, da sich in dieser ökologischen Nische die pathogenen Keime leichter etablieren können (92).

Aufgrund all dieser Vermutungen betrachtet man gegenwärtig die entzündlichen Parodontopathien eher als eine opportunistische Infektionen, deren Voraussetzung, neben dem Vorkommen pathogener Keime, ein für deren Vermehrung günstiges Milieu ist (114).

Pathogene Mechanismen

Die phlogogene, wie auch enzymatische (Kollagenase u.a.) und zytotoxische (organische Säuren, Ammoniak, Endotoxine) Abwehr des Wirtes sind die entscheidenden Mechanismen, die im Endeffekt zu einer parodontalen Destruktion führen können (167, 191, 212). Es sind spezifische und unspezifische immunologische Prozesse, die durch die antigenen Eigenschaften der aus der Plaque stammenden Mikroorganismen und deren Stoffwechselprodukte ausgelöst werden. Die in das gingivale Bindegewebe eingedrungenen Antigene werden von Makrophagen phagozytiert, wo sie in kurze Antigenpeptide zerlegt (prozessiert) und so den T-Lymphozyten präsentiert werden, wobei sie gleichzeitig B-Lymphozyten zur polyklonalen Proliferation und damit zur Differenzierung zu Plasmazellen anregen, welche dann die unspezifischen Antikörper bilden. Aus dem Serum stammende Immunglobuline (v.a. IgG) akkumulieren im gingivalen Bindegewebe und gelangen, zusammen mit lokal in der Gingiva gebildeten Antikörpern (slgA), mit der Sulkusflüssigkeit in die Mundhöhle. Es entstehen Antigen-Antikörper-Komplexe, die den klassischen Weg der Komplementkaskade aktivieren, wobei der im Rahmen der Komplementaktivierung entstehende Faktor C3b und die während der humoralen Immunantwort gebildeten Antikörper als wichtige Opsonine fungieren. Chemotaktisch angelockte polymorphkernige Neutrozyten (PMNs) phagozytieren daraufhin die Pathogene, wobei sie lysosomale Enzyme in das umliegende Gewebe abgeben, die eine fortschreitende Entzündung, Gewebsdestruktion und zunehmenden Knochenabbau zur Folge haben (9, 165).

Die Proliferation der T-Lymphozyten wird durch die Antigenpräsentation der dafür spezialisierten Zellen (v.a. mononukleäre Phagozyten) wie auch durch die Proliferation der polyklonalen B-Lymphozyten ausgelöst. Als Regulatoren für die weitere B- und T-Lymphozytenproliferation dienen die von den T-Lymphozyten sezernierten Cytokine. Diese Cytokine wirken chemotaktisch, wobei sie z.B. einerseits durch die Produktion von Interferon γ eine Virusvermehrung verhindern, aber andererseits auch zu einer gesteigerten Entzündung, fortschreitenden Gewebedestruktion und Knochenresorption führen können (165). So wirken z. B. IL-1, $\text{TNF}\alpha$ und IL-6 osteoklastisch, wobei IL-1, IL-8 und TNF außerdem noch die Diapedese der PMNs erhöhen, während $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\beta$ und IL-RA (IL-1-Rezeptor-Antagonist) den Knochenabbau hemmen (79). Das im Rahmen des Arachidonsäuremetabolismus, einem weiteren phlogogenen Mechanismus, gebildete Prostaglandin des Typs PGE₂ hat neben anderen Arachidonsäurederivaten durch seine vasodilatierende und die Gefäßpermeabilität steigernde, sowie den Knochenabbau fördernde Wirkung eine entscheidende Bedeutung beim parodontalen Gewebeerfall (197).

Histopathologische Veränderungen

Die parodontale Entzündung verläuft histologisch in 4 Stadien (166). 2 bis 4 Tage nach der Plaqueakkumulation entsteht die initiale Läsion. Nach einer akut entzündlichen Reaktion des Venenplexus unterhalb des Saumepithels (70) bildet sich eine ödematöse Veränderung in der Nachbarschaft der Gefäße, in deren Folge eine gesteigerte Flüssigkeitsexsudation entsteht und die Migration neutrophiler Granulozyten in das Bindegewebe und den gingivalen Sulkus erfolgt (115). Die Enzyme (v.a. Kollagenasen) der infiltrierenden PMNs führen dann zu einem beginnenden Verlust von perivaskulärem Kollagen.

Nach etwa 1 Woche entwickelt sich die frühe Läsion. Dabei kommt es im Gebiet der akuten Entzündung zum Auftreten von Lymphozyten, zu vermehrter Infiltration von PMNs und weiterem Kollagenverlust. Fibroblasten zeigen pathologische Veränderungen und es kommt lokalisiert zu Zapfenbildungen des Taschenepithels.

Wenige Wochen später entsteht die etablierte Läsion, die durch eine Dominanz von Plasmazellen gekennzeichnet ist (166). Das Saumepithel proliferiert nach apikal und lateral und wandelt sich in ein Taschenepithel um, das von Lymphozyten, Plasmazellen und PMNs infiltriert wird. Vereinzelt findet man zytotoxische T-Lymphozyten (254). Dieses Stadium entspricht dem klinischen Bild einer chronischen Gingivitis und ist immer noch durch eine permanente Entfernung der Plaque reversibel.

Die fortgeschrittene parodontale Läsion weist weitverbreitete Anzeichen entzündlicher bzw. immunpathologischer Vorgänge auf. Sie greift auf das Desmodont über und führt dabei zu intraalveolärem Knochen- und Kollagenverlust, wobei es gleichzeitig zur Fibrose der peripheren Gingiva kommt (191). Im entzündlichen Infiltrat treten vermehrt Plasmazellen, Lymphozyten und Makrophagen auf. Typisch ist der phasenhafte Wechsel von langanhaltender Stagnation und akuter Exazerbation, wobei ein vermehrtes Auftreten von PMNs die aktiven Phasen kennzeichnet (91). Mit dem weiteren Vordringen der Mikroorganismen nach apikal ist die pathologisch vertiefte Tasche entstanden (153). Dieses Stadium entspricht klinisch dem Bild der Parodontitis. Der Übergang von einer etablierten in eine fortgeschrittene Läsion wird wahrscheinlich durch akut entzündliche Prozesse als Folge einer qualitativen Änderung der Zusammensetzung der mikrobiellen Plaque oder einer temporären Beeinträchtigung der lokalen Abwehrmechanismen ausgelöst (9, 203).

1.2.3. Die Erwachsenenparodontitis als häufigste Form chronischer Parodontitiden

Bereits frühzeitig wurde das volkswirtschaftlich relevante Problem der Verbreitung der Parodontitis und deren Folgen erkannt (249). Dabei wurde konstatiert, dass parodontale Erkrankungen zu den am weitesten verbreiteten Erkrankungsformen der heutigen Zeit zu zählen sind. So sind nach dem 35. Lebensjahr Erkrankungen des Parodonts für mehr als 60%

der durchgeführten Extraktionen verantwortlich (98,177), wobei die Parodontitis nicht nur ein Problem der hochentwickelten westlichen Industrienationen, sondern eine weltweit verbreitete Erkrankung darstellt (6,75, 77,127,175,176).

Eine Anzahl epidemiologischer Studien belegt die Korrelation zwischen dem Alter und dem parodontalen Erkrankungsgrad (s. Abb. 1) für unterschiedliche Untersuchungsgruppen (6,73,74,77,93,116,117,127,138,145,146,175,188). Epidemiologische Studien in Deutschland, unter anderem die Erhebungen an Marburger Zahnmedizinstudenten (74) und in Hessen (73), an Rekruten der Altersgruppe 18 –30 (93,116), die Untersuchungen durch Lange (117) sowie Micheelis und Bauch (145,146), belegen neben internationalen Studien (77,175,176) eine hohe Parodontitisrate bereits in der Altersgruppe ab dem 20. sowie eine über 70%-ige Prävalenz der therapiebedürftigen Parodontitis (CPITN- Score 3 + 4) in der Altersgruppe ab dem 35. Lebensjahr (73,74,93,116,117,138,145,146).

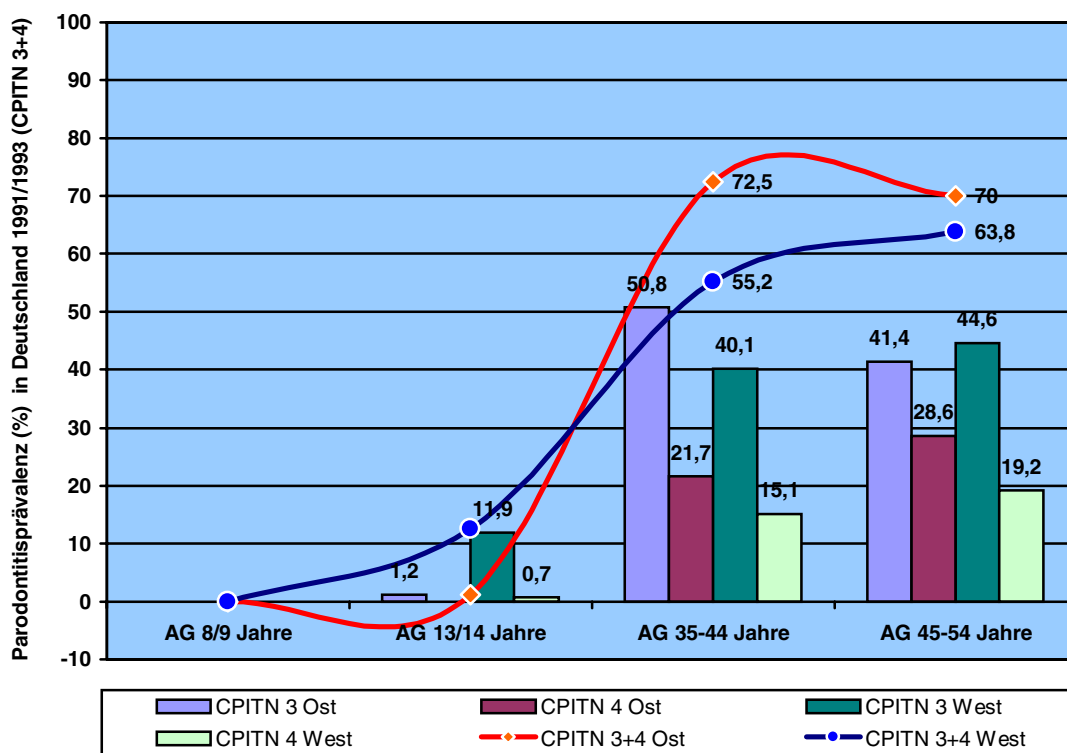


Abb. 1: Prävalenz der Parodontitis in Deutschland (1991,1993)– Maximalwert des CPITN 3 und 4 in % der untersuchten Personen pro Altersgruppe - Datenauswahl nach Micheelis/Bauch (145,146)

1.2.4. Das klinische Erscheinungsbild der Erwachsenenparodontitis

Die Erwachsenenparodontitis, für den Kliniker vielleicht prägnanter durch den Begriff der chronischen plaqueassoziierten Parodontitis charakterisiert, unterscheidet sich differentialdiagnostisch vom gesunden Parodontium, von den Gingivitisformen, Altersinvolutionen und parodontalen Atrophien durch den entzündlichen Attachmentverlust. Während die Gingivitis das epitheliale Attachment nicht zerstört und aus diesem Grunde eine reversible, ausschließlich den supraalveolären Teil des Parodontiums erfassende Entzündung darstellt, sind für die Parodontitiden die mit einem röntgenologisch nachweislichen Verlust des alveolären Attachements (horizontaler und /oder vertikaler Abbau des alveolären Knochens unter Einbeziehung der Approximalräume) einhergehende Zerstörung des parodontalen Ligaments und eine damit verbundene, durch Sondierung metrisch erfassbare Ausbreitung des epithelialen Attachements (Saumepithel) nach apikal charakteristisch. Für die differentialdiagnostische Unterscheidung von parodontitisfreien und an Parodontitis erkrankten Individuen und Populationen sind demnach die folgenden klinischen Kriterien von Bedeutung:

1. eine durch Sondierung metrische Erfassung des Attachmentverlustes, wobei für die Parodontitis ein entzündlicher Attachmentverlust über 3 mm (gemessen von der Schmelz- Zementgrenze), unter Einbeziehung der Approximalräume, charakteristisch ist
2. das Vorliegen von parodontalen Taschen
3. der röntgenologisch verifizierbare Verlust an alveolärem Stützgewebe (horizontaler oder vertikaler Abbau des Alveolarknochens), der hierbei das wichtigste klinische Merkmal für die Diagnose Parodontitis darstellt und somit differentialdiagnostisch entscheidend ist

Die Erwachsenenparodontitis (AP) ist die in der erwachsenen Bevölkerung am weitesten verbreitete Parodontitisform (175,176,249). Sie beginnt meist zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr und ist im Unterschied zu den akuten oder aggressiven Parodontitiden durch einen sehr langsamen und phasenhaften Verlauf des Attachmentverlustes charakterisiert, der nur einzelne oder auch alle Parodontien erfasst (218). Es besteht kein Missverhältnis zwischen Plaquemenge und Attachmentverlust, wie das für die meisten aggressiven Parodontitisformen (EOP,LJP,RPP) charakteristisch ist. In der Plaque finden sich vorwiegend grampositive Kokken und Stäbchen, in aktiven Phasen jedoch bis zu zwei Drittel gramnegative Anaerobier. Dabei ist der durch Longitudinalstudien verifizierte, zeitlich und örtlich intermittierende Verlauf des entzündlichen Attachmentverlustes für die AP charakteristisch (42,127,218), wobei kurze Perioden akuten Attachmentverlustes mit langen Perioden der parodontalen Stabilität wechseln (asynchroner multipler Ausbruch). Das aus diesen Erkenntnissen resultierende Modell des ortsspezifischen und zeitlich asynchronen Verlaufs der parodontalen Zerstörung hatte für die Entwicklung der modernen Therapiestrategien für die Erwachsenenparodontitis eine entscheidende klinische Relevanz.

Die Erwachsenenparodontitis zeigt interindividuelle Unterschiede in ihrer klinischen Ausprägung, die durch eine offensichtlich individuelle Anfälligkeit des Individuums (Noxentoleranz) für eine destruktive Parodontalerkrankung bestimmt wird (169).

Unter Beachtung quantifizierbarer Faktoren, wie die Einstufung der Mundhygiene, lassen Studien aus verschiedenen Ländern den Schluss zu, dass ungefähr 80 % der Bevölkerung eine Anfälligkeit für eine langsam voranschreitende Erwachsenenparodontitis (AP), ca. 10 % ein hohes Risiko für destruktive Formen der Parodontitis (EOP,LJP,RPP) haben und ebenso ca. 10% der Bevölkerung, trotz Vorliegen einer chronischen Gingivitis, relativ resistent gegenüber der Entstehung einer Parodontitis erscheinen (127,169). Trotz dieser möglicherweise sehr vereinfachten Kategorisierung findet sich in der Literatur weitestgehende Übereinstimmung über die Existenz einer Gruppe mit geringem Risiko, die ungefähr 10% der Gesamtbevölkerung ausmacht (127,169). Gründe für die beobachteten Unterschiede in der Erkrankungsanfälligkeit lassen sich möglicherweise durch individuelle Schwankungen im Destruktions-Protektions-Gleichgewicht erklären (169,218).

Es ist bekannt, dass z. B. in der Ätiopathogenese der juvenilen (LJP) wie auch der rasch fortschreitenden Parodontitis (EOP,RPP) offenbar Störungen in der Immunabwehr (z.B. verringertes Phagozytosevermögen der lokalen und/oder peripheren Leukozyten) eine Rolle spielen (101,158,164). Weiterhin verstärkt sich die Vermutung, dass die entzündlichen Parodontalerkrankungen bzw. deren Ursachen unter einer genetischen Kontrolle stehen. Dabei gewann in den letzten Jahren die Bewertung des HLA-Systems zunehmend an Bedeutung. Unbestreitbar ist, dass HLA-Merkmale mit bestimmten Krankheiten assoziiert sind (90,119,223,224,248), wobei das HLA-System ein flexibles Schutzsystem gegenüber Pathogenen zu bilden scheint, indem aus einer Anzahl von frei kombinierbaren Grundelementen (173) die antigene Individualität aller Organismen verschiedener Populationen abgesichert wird.

1.3. Der Haupthistokompatibilitätskomplex des Menschen

Der Haupthistokompatibilitätskomplex MHC (engl.: major histocompatibility complex) wurde erstmalig bei Mäusen durch Gorer (82) und Snell (214) im Rahmen experimenteller Untersuchungen zur Gewebstransplantation beschrieben. Die darauf aufbauenden Untersuchungen von Dausset (52,53), Van Rood et al. (240) sowie Payne und Rolfs (170) zur Charakterisierung des MHC beim Menschen bildeten dann das Fundament für die weitere Erforschung des Aufbaus und der Funktion des HLA-Systems, dem Haupthistokompatibilitätskomplex des Menschen (engl.: human leukocyte antigens). Die Immunantwort eines Individuums wird wesentlich durch die von MHC-Molekülen vermittelte Unterscheidung zwischen „körperfremd“ und „körpereigen“ beeinflusst. MHC- Moleküle sind an

der Prägung des Immunsystems im Thymus (120) ebenso beteiligt, wie an der Auseinandersetzung mit Proteinantigenen fremder und körpereigener Struktur (137). HLA-Merkmale wirken dabei aufgrund ihrer allelabhängigen assoziativen Fähigkeit (186) als Selektoren von individuums- bzw. HLA-spezifischen Determinanten (95) und bilden durch die Vorselektion und Präsentation der Antigenpeptide für die T-Zell-Rezeptoren (38,80) faktisch ein entscheidendes Restriktionselement für die spezifische Antigenerkennung (258).

Die zentrale Rolle der HLA-Merkmale als Immunantwortgene wird dadurch bestimmt, dass die Immunantwort nur durch ein Zusammenspiel der antigenerkennenden T-Zell-Rezeptoren (TCR) und der HLA-Antigene zustande kommt (189).

Seit 1967 werden alle bislang gefundenen Gene und Allele des HLA-Komplexes durch ein Nomenklaturkomitee einheitlich definiert (Tabelle3) .

1.3.1. Die Struktur und der Polymorphismus des HLA-Komplexes

Die HLA-Moleküle stellen an der Zelloberfläche exprimierte heterodimere Glykoproteine dar, die durch eng gekoppelte Gene auf dem kurzen Arm des Chromosom 6 kodiert werden. Der HLA-Komplex erstreckt sich hier über ungefähr 4×10^6 Basenpaare und enthält mindestens 50 Gene. Der menschliche MHC-Komplex ist polygen, da mehrere Klasse I- und Klasse II-Gene existieren, die Proteine mit unterschiedlichen Peptidbindungsspezifitäten codieren, gleichzeitig ist er extrem polymorph, da es für jeden Locus multiple Allele gibt. Ihrer Struktur und Funktion entsprechend werden Klasse I- und Klasse II-Gene unterschieden, die die „klassischen“ HLA-Klasse I- (α -Ketten) und HLA-Klasse II-Moleküle (α - und β -Ketten) exprimieren, während den Klasse III-Merkmalen eine Gruppe von Genen zugeordnet werden, die sich funktionell und strukturell von den Klasse I- und II-Merkmalen unterscheiden und nicht für Transplantationsantigene kodieren.

In der Nähe des Zentromers befinden sich die HLA-Klasse II-Gene, die in mehrere Subregionen untergliedert sind. In Richtung des Telomers befinden sich neben den Pseudogenen HLA-DPA2 und -DPB2 die polymorphen Gene HLA-DPB1 und HLADPA1, die für die β - und α -Ketten des HLA-DP-Merkmales kodieren. Es schließen sich diesen telomerwärts die Gene der HLA-DM-Moleküle, die für ein Heterodimer aus einer α - bzw. β -Kette kodieren sowie die Gene der TAP- Proteine und LMP- Produkte (large multifunctional protease) an. Dieses sind Genprodukte, die u.a. eine wichtige Rolle in der Antigenprozessierung spielen, wie die für zwei Untereinheiten des Proteasomkomplexes kodierenden Gene LMP2 und LMP7 sowie TAP1 und TAP2. Die Genprodukte von TAP1 und TAP2 ermöglichen den Transport degradiertes Antigenpeptide aus dem Zytosol in das endoplasmatische Retikulum (37).

Innerhalb der Klasse II-Region befinden sich zwei weitere Genorte mit bislang noch unbekannter Funktion, HLA-DOB kodiert für ein β -Kettengen, während HLA-DAN eine α -Kette

exprimiert. Neben den Pseudogenen HLA-DQB2, -DQB3 und -DQA2 befinden sich dann in einem etwas größerem Abstand telomerwärts die polymorphen Gene des HLA-DQ-Lokus, der zwei α -Kettengene (DQA1, DQA2) und drei β -Kettengene (DQB1, DQB2, DQB3) enthält. Dabei sind DQA1 und DQB1 polymorph, während DQA2, DQB2 und DQB3 Pseudogene sind. Der sich anschließende Bereich der DR-Gene ist durch seine äußerst komplexe Struktur charakterisiert. Er enthält ein nichtpolymorphes, stets vorhandenes α -Kettengen (DRA) und mehrere β -Kettengene (DRB), wobei nur DRB1, 3, 4 und 5 exprimiert werden. DRB2, 6, 7, 8 und 9 sind Pseudogene. Das polymorphe DRB1-Gen ist immer vorhanden und kodiert für die β -Kette der HLA-Merkmale DR1 bis -DR18. Grundsätzlich liegt ein DRA-Allel kombiniert mit einem DRB1-Allel vor, während in Abhängigkeit von der Spezifität des HLA-DRB1-Gens auf einem Chromosom sich nur jeweils eines der Gene HLA-DRB3, -DRB4 oder -DRB5 befindet. Im Gegensatz zu DRB1 sind bei Kaukasoiden die polymorphen Gene DRB3, 4 und 5 immer dann nicht vorhanden, wenn deren DRB1-Gen für die HLA-Merkmale -DR1, -DR8 oder -DR10 kodiert. Dieses Phänomen bezeichneten wir in dieser Studie als DRBblank*. Das HLA-DRB3-Gen kodiert für die β -Kette des Merkmals HLA-DR52, das in kaukasoiden Populationen dann vorkommt, wenn das HLA-DRB1-Gen des gleichen Chromosoms für das Merkmal HLA-DR4, -DR7 oder -DR9 kodiert. Entsprechend enthält das HLA-DRB4-Gen das β -Kettengen von DR53, das in kaukasoiden Populationen im Haplotyp (als Haplotyp bezeichnet man eine Vererbungseinheit, die „en bloc“ vererbte Allele engbenachbarter Gene trägt [22]) gekoppelt mit den HLA-Merkmalen -DR3, -DR5 und -DR6 auftritt, während das HLA-DRB5-Gen, in haplotypischer Kopplung mit dem HLA-Merkmal DR2 auftretend, für die β -Kette des Merkmals HLA-DR51 kodiert.

Weiter in Richtung Telomer, zwischen den Klasse I- und den zentromerwärts gelegenen Klasse II-Genen gelegen, folgt ein Abschnitt, der, obwohl seine Gene nicht für Transplantationsantigene kodieren, als HLA-Klasse III-Region bezeichnet wird. Sie kodieren u.a. die Komplementfaktoren C2, C4a, C4B und Bf sowie die Tumornekrosefaktoren TNF α und TNF β , das Hitzeschockprotein HSP 70 und die Steroid-21-Hydroxylase (137,246). Am Ende des Telomers befindet sich der Klasse I-Gen-Lokus, dessen Gene HLA-A, -B, und -Cw für die schweren α -Ketten des HLA-Klasse I-Moleküls kodieren, sowie die Gene HLA-E, -F und -G, die ähnliche funktionell aktive Moleküle exprimieren, während HLA-H und -J Pseudogene darstellen (23, 246).

Der HLA-Komplex ist durch Genloci mit stark auffälliger Multiallelie (Polymorphismus) charakterisiert, wodurch eine hohe Varianz bestimmter Aminosäuresequenzen in den HLA-Paratopen determiniert wird (216, 246). Dabei bezieht sich der Polymorphismus hauptsächlich auf die durch das Allel geprägte Bindungsstelle für zu präsentierende antigene Peptide, während andere Regionen relativ konstant aufgebaut sind. Die alleldeterminierte Variabilität

des Paratopes, durch die die allelspezifischen Differenzen der DNA-Sequenz widergespiegelt werden, ist nötig zur Bindung und Präsentation verschiedener antigener Peptide (promiskuitive Selektivität). Die HLA-Gene eines jeweiligen Chromosoms werden „en bloc“, d.h. zusammen als Haplotyp an die Nachkommen vererbt, was z.B. zur Paternitätsbestimmung verwendet wird.

Auftretende Abweichungen von der in einer gegebenen Population statistisch zu erwartenden Häufigkeit solcher Haplotypen werden bei gleicher Crossing-over-Wahrscheinlichkeit Kopplungsungleichgewicht genannt. Als Mechanismen, die diesem Phänomen ursächlich zugrunde liegen, werden sogenannte „Gründerhaplotypen“ angeführt, die durch Rekombination im Verlaufe der Evolution noch nicht ausreichend verändert worden sind. Weiterhin erscheint ein Selektionsvorteil bzw. -nachteil für Individuen mit bestimmten günstigen bzw. ungünstigen Allelkombinationen logisch (24,25).

1.3.2. Die Nomenklatur des HLA-Systems

Eine praktische Bedeutung für die Bestimmung von HLA-Merkmalen haben serologische und heute vorrangig molekularbiologische Methoden. Mit der Einführung der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) können ursprünglich serologisch oder zellulär definierte HLA-Merkmale differenzierter bestimmt und bisher unbekannte Merkmale beschrieben werden. Die jeweils gültige Nomenklatur von bislang bekannten und neuen Genen, Allelen und Spezifitäten des HLA-Systems wird durch das WHO-Nomenklaturkomitee festgelegt (23). Das menschliche MHC wird in die Abschnitte der Klasse I-, Klasse III- und Klasse II-Gene unterteilt. Da einige Spezifitäten gemeinsame Epitope haben, aber auch durch allelspezifische Epitope charakterisiert werden können, die auf anderen Allelen nicht nachweisbar und durch Antikörper nicht weiter differenzierbar sind, werden serologisch definierte Merkmale in Hauptspezifitäten und Feinspezifitäten oder Splits unterteilt. Die Nomenklatur der molekularbiologisch definierten HLA-Gene und ihrer Allele setzt sich am Beispiel eines Klasse II-Merkmales aus dem Buchstaben des serologischen Isotypes (z.B. HLA-DQ), dem Buchstaben A oder B für die Gene der α - oder β -Ketten (z.B. HLA-DQB), weiterhin einer Ziffer (z.B. HLA-DQB1), wenn mehrere Gene für das jeweilige Protein kodieren und einer vier- oder fünfstelligen Ziffer des spezifischen Allels zusammen, wobei die ersten zwei Ziffern denen der serologischen Spezifität entsprechen (z.B. HLA-BQB1*05031) .

83 HLA-A-Allele, 186 HLA-B-Allele und 42 HLA-Cw-Allele bilden derzeit die Summe der durch molekulargenetische Methoden definierten Klasse I- Merkmale. Diesen entsprechen serologisch 28 HLA-A-, 61 HLA-B- und 10 HLA-Cw-Antigene (23).

Den Klasse II-Merkmalen werden molekulargenetisch 2 HLA-DRA- und 184 HLA-DRB1-Allele, 11 zu HLA-DR52 gehörende HLA-DRB3-Allele, 9 zu HLA-DR53 gehörende HLA-DRB4-

Allele und 12 zu HLA- HLA-DR51 gehörende DRB5-Allele zugeordnet, wobei man aufgrund ihres spezifischen Kopplungsverhaltens HLA-DR51, -DR52 und -DR53 als supertypische Antigene bezeichnet (23, 246). Zu den Klasse II-Merkmalen gehören weiterhin 18 HLA-DQA1-Allele, 31 HLA-DQB1- sowie 10 HLA-DPA1- und 77 HLA-DPB1-Allele. Diesen molekulargenetisch differenzierten Klasse II- Merkmalen entsprechen serologisch 21 HLA-DR Antigene, 9 HLA-DQ- und 6 HLA-DPw-Merkmale.

1.3.3. Die Molekülstruktur und biologische Funktion der HLA Klasse I- und II- Merkmale

Die Genprodukte der Klasse I- und Klasse II-Gene sind bezüglich ihres dreidimensionalen Aufbaus und ihrer Funktion eng verwandte, an der Zelloberfläche fixierte Glykoproteine. Durch Röntgenstrukturanalyse wurde der unterschiedliche Aufbau ihrer funktionellen Untereinheiten bestimmt. Das HLA-Klasse I- Molekül ist ein Heterodimer aus einer schweren polymorphen α -Kette (MG: 43kDa), die mit dem nichtpolymorphen β_2 -Mikroglobulin (MW: 12kD), einem auf Chromosom 15 kodierten Polypeptid, nichtkovalent assoziiert ist, wobei nur die Klasse I- α -Kette die Membran durchdringt. Das Molekül besitzt 4 Domänen, wobei drei Domänen von der durch Disulfidbrücken stabilisierten α -Kette (α_1 , α_2 , α_3) und die vierte durch das β_2 -Mikroglobulin gebildet werden. Kristallographische Untersuchungen zeigten, dass die α_3 – Domäne und das β_2 -Mikroglobulin eine gefaltete Struktur besitzen, die auch in ihrer Aminosäuresequenz denen der konstanten Immunglobulin-Domänen ähnelt (22). Die α_1 - und α_2 -Domänen falten sich dagegen zu einer Struktur zusammen, die aus zwei, auf einem Faltblatt von acht β - Strängen gelegenen , segmentierten α -Helices besteht und so einen langen Spalt, die eigentliche peptidbindende Stelle bilden, an der lineare antigene Peptidfragmente mit einer Länge von ca. 9 bis 10 Aminosäuren gebunden werden können (36). Die Voraussetzung für die Expression an der Zelloberfläche ist dann die Bindung des β_2 -Mikroglobulins an die α_3 -Domäne zusammen mit der Bindung des zu präsentierenden Antigenpeptids (246).

Die Klasse II-Moleküle bilden einen nichtkovalenten Komplex zweier etwa gleich schwerer Polypeptidketten, jede jeweils aus zwei α -Ketten (MW: 33kDa) oder β -Ketten (MW: 29kDa) bestehend, die beide die Zellmembran durchdringen. Der wesentliche Unterschied zur Struktur der Klasse I-Moleküle besteht darin, dass die beiden spaltbildenden α_1 - und β_1 -Domänen nicht durch eine kovalente Bindung verknüpft und dadurch der peptidbindende Spalt, aufgrund der Unterschiede in der Struktur der α -Helices, bei den Klasse II- Molekülen an beiden Seiten offen ist, wodurch die Bindung längerer Antigenpeptide (16 bis 20 Aminosäuren) möglich wird (195). Die Primärstruktur der extrazellulären Domanen wird durch eine hohe Polymorphie charakterisiert, die sich hauptsächlich auf ganz bestimmte Regionen des

peptidbindenden Spalts der HLA-Moleküle konzentriert. So unterscheiden sich z. B. die serologisch eng verwandten Mermale HLA-A2 und –A28 in 10 Aminosäuresequenzen.

Aus der ubiquitären Gewebsverteilung der HLA-Antigene läßt sich deren Funktion als Marker für die immunologische Definition von „selbst“ oder „nicht selbst“ herleiten. Diese Selbstdefinition ist deshalb so wichtig, da vom Immunsystem nur dann etwas als fremd erkannt werden kann, wenn zuvor festgelegt ist, was körpereigen ist (102). Die Erkennung fremder Antigene durch antigenspezifische T-Lymphozyten basiert auf einem trimolekularen Komplex aus dem antigenen Peptidfragment, dem HLA-Molekül und dem T-Zellrezeptor selbst, wobei die proteolytisch aufbereiteten Antigene nur dann erkannt werden können, wenn sie, an das HLA-Molekül gebunden, von diesem an der Zelloberfläche dem T-Zellrezeptor präsentiert wird (Prinzip der HLA-Restriktion). Dem starken selektiven Druck solcher Pathogene, die ihre Strukturgene so mutieren können, dass sie der Präsentation durch ein HLA-Molekül entgehen und dadurch vom Immunsystem unentdeckt im Wirt überleben können, wirken zwei dem HLA-System immanente Mechanismen entgegen, einerseits die Polygenie des HLA-Systems, die durch die unterschiedlichen HLA-Klasse I- und II-Gene jeweils für eine Vielfalt der verschiedenen Peptidbindungsspezifitäten kodieren, andererseits durch die extrem ausgeprägte Polymorphie, die für jeden Locus multiple Allele bereithält.

HLA-Klasse I-Moleküle der antigenpräsentierenden Zelle (APC) präsentieren den CD8⁺T-Lymphozyten (zytotoxisch bzw. suppressorisch) die aus dem Abbau (processing) intrazellulärer Proteine (z.B. aus viralen Produkten) stammenden antigenen Peptidfragmente (80). Die zytosolischen Proteine werden durch einen großen intrazellulären Proteasekomplex, dem Proteosom (codiert durch LMP2, LMP7) enzymatisch abgebaut und die Peptidfragmente dann vom TAP-Transporter (codiert durch TAP1, TAP2) in die „Zisternen“ des endothelialen Retikulums transportiert. Sie werden hier an die Klasse I-Moleküle gebunden (149) Letztere werden als Transplantationsantigen auf den kernhaltigen Zellen und Thrombozyten in unterschiedlicher Quantität ausgeprägt, die durch unterschiedliche Stimuli, Zelltyp und zelluläre Differenzierungsgrade beeinflusst werden kann. Neuronale Zellen des Gehirns und Trophoblastzellen der Plazenta nehmen dabei eine Sonderstellung ein (246).

HLA-Klasse II-Moleküle präsentieren antigene Peptidfragmente von externen Proteinen, die in intrazelluläre Vesikel eingeschlossen werden und nach Ansäuerung der Vesikel durch die Proteasen prozessiert und dann den CD4⁺T-Helfer- bzw. Inducer-Lymphozyten präsentiert werden (80,120).

Die HLA-Klasse II-Antigene treten in erster Linie auf den antigenpräsentierenden Zellen auf, d.h. auf solchen Zellen, die direkt in die Immunreaktion als APC eingebunden sind (z.B. B-Lymphozyten, aktivierte T-Lymphozyten, Gewebshistiozyten, dendritische Zellen und verschiedene Makrophagen). Oft treten HLA-Klasse II-Antigene nur nach speziellen Stimuli (z.B. IFN γ) auf (246).

1.4. HLA und Krankheitsassoziation

Neben dem System der klassischen Blutgruppen als stärkste immunologische Transplantationsbarriere hat das HLA-System vor allem in der Transfusionsmedizin, bei Knochenmark- und Nierentransplantationen sowie bei der Klärung von Paternitätsfragen enorm an Bedeutung gewonnen (241). Die Korrelation bestimmter HLA-Merkmale mit verschiedenen autoimmunen Krankheiten rückt das HLA-System immer mehr in das Zentrum des medizinisch-wissenschaftlichen Interesses (233). HLA-Assoziationen bzw. Kopplungen sind heute bei über 40 Erkrankungen (z.B. Narkolepsie, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, chron. Polyarthritis, Zöliakie, u.a.) bekannt (90,223,248). Die Assoziation zwischen HLA-B*27 und Morbus Bechterew (Ankylosierende Spondylitis) hat hierfür bereits modellhaften Charakter (30).

Die Erklärungen für eine Beteiligung der verschiedenen HLA-Moleküle an der Genese autoimmuner Krankheiten basieren auf verschiedenen Hypothesen. So könnten von Sasazuki et al. (115) beschriebene sogenannte Suszeptibilitätsgene möglicherweise direkt oder auch indirekt über die Kopplung an HLA-Gene für die Assoziation mit der Erkrankung verantwortlich sein (224). Ebenso wird eine sog. Epitopgemeinschaft zwischen dem HLA-Molekül und einem Fremdartigen diskutiert, die im Ergebnis zu einer epitopspezifischen Kreuzreaktion (molekulares Mimikry) und zur Beeinträchtigung der Unterscheidung „fremd“ und „eigen“ führen soll (69,215), die Folge wäre eine Kreuztoleranz oder Autoimmunität. Andererseits vermutet man als Ursache eine unterschiedliche Affinität der Bindung und Präsentation von Antigenen bei assoziierten und nichtassoziierten Allelen (Immunmodulation) oder, als immunologische Reaktion auf spezifische Antigene, eine vermehrte Bildung von T-Suppressorzellen (Immunsuppression). Ebenfalls zieht man eine im Rahmen der Maturation der Thymuszellen durch HLA-abhängige Deletion verursachte Lücke (klonale Deletion) im Repertoire der Spezifitäten antigenerkennender T-Lymphozytenrezeptoren gegen bestimmte Pathogene als mögliche Ursache in Betracht (246). Einer weiteren Hypothese zufolge könnten HLA-Moleküle auch als Rezeptoren für Viren oder Medikamente wirken (233).

1.4.1. Parodontitis und HLA-Assoziation

Zunehmend wurde der menschliche MHC Gegenstand von Studien, die eine Korrelation zwischen mehr oder weniger gehäuft vorkommenden HLA-Merkmalen und dem Auftreten von parodontalen Erkrankungen untersuchen. Bereits 1975 wurde durch Kaslick und Terasaki eine mögliche Assoziation von aggressiven Formen entzündlicher parodontaler Erkrankungen und bestimmten HLA-Merkmalen erwähnt (103,229). Die Uneinheitlichkeit der Ergebnisse der darauffolgenden Untersuchungen zu dieser Thematik beruhen zumeist auf der Anwendung unterschiedlicher Untersuchungsmethoden, auf Populations- oder Rassenunterschieden, einer

für die statistische Auswertung zahlenmäßig zu geringen und in der parodontalen Diagnose inhomogen zusammengesetzten Patientengruppe sowie in der Verwendung von Vergleichsgruppen, die im Hinblick auf die parodontale Diagnose bisher völlig undifferenziert waren. Außerdem überwiegt die Zahl der Untersuchungen an Patienten mit aggressiven Parodontitisformen deutlich denen an Patienten mit einer Erwachsenenparodontitis. So wurden bisher bei Kaukasoiden von Balandin-Textier et al. (14) für HLA-A9, von Marggraf et al. (134) für die Merkmale HLA-A*23/24 (HLA-A9) und HLA-B*35, von Alley et al. (4) für HLA-DRB1*04 und von Alley et al. (4) sowie Bonfill et al. (64) für den Haplotyp HLA-DRB1*04-DRB4*(DR53)-DQ3 positive Assoziationen zur Erwachsenen-parodontitis angegeben, während in den Untersuchungen von Terasaki et al. (229) und Kaslick et al. (104) HLA-A*02 durch eine signifikant verringerte Frequenz auffällig wurde. Reinholdt et al. (190) fand dagegen keine Assoziationen zur Erwachsenenparodontitis.

Für kaukasoiden Patienten mit der Diagnose einer aggressiven Parodontitisform existiert eine wesentlich größere Zahl von Untersuchungen, deren Ergebnisse aber ebenso unterschiedlich sind.

Für kaukasoiden Patienten mit einer rapid progressiven Parodontitis (RPP) geben Klouda et al. (112) für die Merkmale HLA-A9 und -A24, Katz et al. (105) für HLA-DR4, Amer et al. für HLA-A9, Firatli et al. für HLA-A9 und HLA-DR4 und erstmalig auf der Basis der PCR- Technik, Bonfill et al. (26) für die Allele von HLA-DRB1*04 eine positive Assoziation an, während Amer et al. (5) für die Merkmale HLA-A10 und Firatli et al. (72) für HLA-A1 und -A2 eine signifikant verringerte Häufigkeit fanden.

Bei kaukasoiden Patienten mit juveniler Parodontitis (JP) fanden Reinholdt et al. (190) für die Merkmale HLA-A9, -A28 (A*68/69), -B15, Cogan et al. (45) für HLA-A*33 und HLA-DR2 und Firatli et al. (72) für HLA-A*24 und HLA-DR4 positive Assoziationen, wohingegen Terasaki et al. (229) und Kaslick et al. (103) für HLA-A2 sowie Firatli et al. für HLA-A2 und -A1 negative Assoziationen zur juvenilen Parodontitis angeben. Cullinan et al. (50) sowie Saxen und Koskimies (199) konnten jedoch keine Assoziationen zur juvenilen Parodontitis finden.

Die molekulargenetischen Untersuchungen von Shapira et al. (207), Takashiba et al. (225,226), Moses et al. (152) und Ohyjama et al. (160) zur HLA-Assoziation der „Early-Onset Periodontitis“ (EOP) beziehen sich ausschließlich auf nichtkaukasoiden Patientengruppen. Sie sind der Vollständigkeit halber in der Übersicht (Tabelle 3) aufgelistet, sollen aber durch die thematische Konzentration auf kaukasoiden Patientenpopulationen nur am Rande erwähnt bleiben.

Tab. 1: Darstellung der Ergebnisse bisheriger Studien zur Assoziation von HLA-Antigenen bei verschiedenen Formen von Parodontitis. Die Pfeile verdeutlichen, ob ein Merkmal häufiger (↑) oder seltener (↓) gefunden wurde (Tab. aus Diss. Stein [221]).

Autoren	Jahr	Population	Diagnose / (n)	Assoziierte HLA-Merkmale
<i>Terasaki et al.</i>	1975	Kaukasier (USA)	JP (19) AP (28)	A2 (↓) A2 (↓)
<i>Reinholdt et al.</i>	1977	Kaukasier (Dänemark)	JP (39) AP (29)	A9 (↑), A28 (↑), B15 (↑) Keine Assoziation
<i>Kaslick et al.</i>	1980	Kaukasier (USA)	JP (33) AP (41)	A2 (↓) A2 (↓)
<i>Cullinan et al.</i>	1980	Kaukasier (England) Negroide (Indien)	JP (12) JP (18)	Keine Assoziation B35 (↑)
<i>Marggraf et al.</i>	1983	Kaukasier (Deutschland)	Profunde Parodontitis (50)	A9 (↑), A23 (↑), A24 (↑), B35 (↑), Cw4 (↑)
<i>Goteiner, Goldman</i>	1984	Kaukasier + Negroide (England)	AP (25)	B5 (↓), A28 (↓)
<i>Saxen, Koskimies</i>	1984	Kaukasier (Finnland)	JP (19)	Keine Assoziation
<i>Cogen et al.</i>	1986	Kaukasier (USA)	JP (13)	DR2 (↑), A33 (↑)
<i>Klouda et al.</i>	1986	Kaukasier (England)	RPP (44)	A9 (↑), A24 (↑)
<i>Katz et al.</i>	1987	Juden (Israeli)	RPP (10)	DR4 (↑)
<i>Amer et al.</i>	1988	Kaukasier (England)	RPP (49)	A9 (↑), A10 (↓)
<i>Alley et al.</i>	1993	Kaukasier (USA)	AP (30)	DR4 (↑)
<i>Shapira et al.</i>	1994	Juden (Non- Ashkenazi, Afrika)	LJP (11) SGP (15)	A9 (↑), B15 (↑) A9 (↑), B15 (↑)
<i>Takashiba et al.</i>	1994	Japaner	EOP + AP (70)	Keine Assoziation
<i>Moses et al.</i>	1994	Negroide (Afro-Kariben)	JP (38)	A1 (↑), B22 (↑), DR7 (↑), A68 (↓), B5 (↓), DR2 (↓)
<i>Firatli et al.</i>	1996	Türken	JP (30) RPP (30)	A24 (↑), DR4 (↑), A1 (↓), A2 (↓) A9 (↑), DR4 (↑), A1 (↓), A2 (↓)
<i>Ohyama et al.</i>	1996	Japaner	EOP (24)	DRB1*1401,*1501, DQB1*0503,*0602 (↑) DRB1*0405,*0401 (↓)
<i>Dyer et al.</i>	1997	Kaukasier (USA)	AP (60)	DR4 (↑), DR53 (↑), DQ3 (↑)
<i>Bonfil et al.</i>	1999	Gemischt (Frankreich)	RPP (12)	DRB1*0401,*0404,*0405,*0408 (↑)