

5. Diskussion

Auf Grund einer Reihe internationaler Studien kann ein Einfluß bestimmter HLA -Merkmale auf entzündliche Parodontitisformen angenommen werden. Jedoch sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen nicht immer übereinstimmend (Übersicht in Tabelle 1). Ursächlich dafür könnte die unterschiedliche ethnographische Herkunft und diagnostische Zusammensetzung der Untersuchungsgruppen sein, wobei in Deutschland bisher nur eine Untersuchung kaukasoider Patienten in der Literatur zu finden ist (134). Diese Untersuchung ausschließlich an Patienten mit profunden Parodontopathien konnte vor über 10 Jahren nur mit serologischer Technik durchgeführt werden, während Daten über AP und RPP bisher von deutschen Patienten nicht vorliegen. Da die verschiedenen Patientengruppen zu unterschiedlichen Zeiten (von 1975 bis 1999) HLA-typisiert worden sind, ergeben sich aus heutiger Sicht auch methodische Differenzen (Serologie vs. molekularbiologische Methoden). Deshalb sollten in der vorliegenden Arbeit im Rahmen einer größer angelegten Studie an deutschen Parodontitispatienten (Arbeitsgruppe Dr. H.K.G. Machulla „Orale Immunologie“), neben RPP-Patienten (221) auch eine Gruppe an AP erkrankten Patienten mit modernen molekularbiologischen Methoden untersucht werden.

Patienten und Kontrollgruppen

Als besonderes Charakteristikum dieser Arbeit sollte hervorgehoben werden, dass die Patienten mit parodontitisfreien Kontrollprobanden ohne nachgewiesene HLA-assoziierte Allgemeinerkrankungen, nicht aber nur mit diesbezüglich diagnostisch undifferenzierten Blutspendern als HLA-Normalverteilung verglichen werden. Durch diese Referenzgruppe ergab sich, wie vermutet, ein besserer Kontrast zwischen Patienten und „Kontrollen“ als es in vielen vorausgehenden Studien der Fall war.

Auch wurde die Kontrastierung der zu vergleichenden Gruppen in der vorliegenden Arbeit dahingehend verschärft, dass die Altersgrenze der bis dahin parodontitisfreien Probanden (in der vorliegenden Arbeit als „Resistente“ bezeichnet) gegenüber allen anderen vorausgehenden Studien (Übersicht in Tab. 1) deutlich angehoben und speziell Probanden mit einer schlechten Oralhygiene (API und SBI <30%) ausgewählt wurden (Tab. 5a), wobei ebenso die Gesamtzahl der typisierten „Resistenten“ (N= 102) in der vorliegenden Untersuchung deutlich größer als in den bisherigen Studien ist. So wählten z. B. Goteiner et al. 1984 als parodontitisfreie Vergleichsgruppe 25 Probanden im durchschnittlichen Alter von 49,9 Jahren (83), Amer et al. 1988 30 „jüngere“ und 40 „ältere“ in ihrer Altersstruktur nicht genauer definierte (5), Alley et al. 1993 15 „jüngere“ Probanden (4) und Bonfil et al. 1999 ebenso nur 55 parodontitisfreie Blutspender „älter als 20 Jahre“ (26) .

Da bei sehr alten parodontitisfreien Probanden das Vorliegen einer Resistenz gegenüber der Entstehung einer Parodontitis im Hinblick auf die altersgruppenbezogenen epidemiologischen

Daten (6,73,74,77,93,116,117,127,138,145,146,175,188) anzunehmen ist, haben wir in der vorliegenden Untersuchung zusätzlich aus der Gesamtgruppe der „Resistenten“ eine Untergruppe von 29 Probanden über 70 Jahre gebildet, um die in den statistischen Vergleichen auffälligen Frequenzunterschiede zwischen den AP-Patienten und den parodontitisfreien Probanden in ihrer grundlegenden Tendenz zu überprüfen und eine weitestgehende Resistenz der zum Untersuchungszeitpunkt parodontitisfreien Gesamtgruppe annehmen zu können. Diese Annahme wird durch die annähernde Kongruenz der Werte beim Vergleich der AP-Patienten mit den parodontitisfreien Probanden und der Gruppe der über 70-jährigen „Resistenten“ zumindest erhärtet, wie aus den Abbildungen 5 und 6 ersichtlich ist.

Weiterhin war es im Rahmen der Arbeitsgruppe Dr. H.K.G. Machulla möglich, die bereits von Stein (221) vorgestellte Gesamtgruppe von Parodontitispatienten (N = 135), bestehend aus den untersuchten RPP-Patienten und Patienten mit Erwachsenenparodontitis, auf 155 Patienten zu vergrößern und erneut auszuwerten. Die Frequenzen der HLA-Merkmale in der Gruppe der Blutspender entsprachen denen von bereits publizierten Normalverteilungen (2,13,15,18,41,122,123,139,194,247).

Auf einen direkten Vergleich zwischen der Gruppe mit AP bzw. RPP+AP und der Normalpopulation für eine Aussage über das Erkrankungsrisiko wurde deshalb verzichtet, da die Gruppe der Blutspender eine inhomogene Population darstellt, deren Probanden nicht als parodontitisfrei bezeichnet werden können. Das bedeutet, unter der Normalpopulation sind statistisch sowohl gesunde als auch ein Großteil parodontal erkrankter Personen vorhanden, wobei unter letzteren vorwiegend Patienten mit plaqueverursachter Gingivitis, Erwachsenenparodontitis, aber auch vereinzelt mit frühbeginnenden Parodontitiden zu erwarten sind (145,146). Somit konnte die Normalpopulation vielmehr als Aussage dafür herangezogen werden, ob ein Merkmal eine Abweichung innerhalb der Patientengruppe, der Resistenzgruppe oder innerhalb beider Gruppen aufweist, um zu erkennen, ob es sich bei einer HLA-Frequenzabweichung um eine Verringerung oder eine Erhöhung handelt.

Befunde an HLA-A-Allelen

Die für die RPP bei Kaukasiern von einigen Autoren beschriebene Erhöhung der Merkmale HLA-A9 (A*23/24) bzw. A*24 und A28 (A*68/69) (s. Tabelle 1), die auch bei deutschen Kaukasiern von Marggraf et al. 1983 (134) gefunden wurden, sowie auch die Verringerung von HLA-A*02 (s. Literaturübersicht in Tabelle 1), können in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, da in dieser Studie Patienten mit AP, nicht aber mit einer EOP untersucht worden sind. Beide Parodontitisformen wurden hier differentialdiagnostisch eindeutig getrennt. Jedoch konnte eine nicht signifikante Verringerung von HLA-A*02 (A2) bei RPP-Patienten gegenüber „Resistenten“ in der vorliegenden Gesamtstudie der Arbeitsgruppe Dr. H.K.G. Machulla gefunden werden (188). Eigentümlicherweise ergab sich in der Gruppe der männlichen „Resistenten“ gegenüber den männlichen AP-Patienten eine nicht signifikante

sowie gegenüber den weiblichen „Resistenten“ eine signifikante Verringerung des Merkmals HLA-A*02. Das würde bedeuten, dass HLA-A*02-positive männliche Probanden gegenüber der AP weniger resistent als die weiblichen Patienten zu sein scheinen. Im Kontrast zu den Befunden von Terasaki (229) und Kaslick (103), die eine Verringerung von HLA-A*02 bei AP-Patienten mitteilten, konnten in der vorliegenden Studie weder gegenüber den „Resistenten“ noch gegenüber den Blutspendern eine wesentliche Abweichung konstatiert werden. Es zeigte sich sogar, dass bei einem Vergleich von männlichen AP-Patienten mit männlichen „resistenten“ Probanden HLA-A*02 bei letzteren verringert war, während es bei weiblichen Patienten im Vergleich mit weiblichen „Resistenten“ nur dezent erhöht auftrat. Deshalb kann geschlußfolgert werden, dass männliche „Resistente“ mit dem Merkmal HLA-A*02 wahrscheinlich eine verringerte Resistenz gegenüber Parodontitis aufweisen. Im Vergleich der Häufigkeiten der HLA-Merkmale unter den Patienten mit AP mit denen unter den parodontitisfreien Probanden wurde für die AP-Patienten eine positive Assoziation zu den Merkmalen HLA-A*11 und -A*33, sowie eine negative Assoziation zu HLA-A*03 nachgewiesen.

Außerdem ergab sich eine signifikante Erhöhung des Merkmals HLA-A*03 bei den „Resistenten“ wie auch bei der Subgruppe der über 70-jährigen Resistenten gegenüber der verringerten Frequenz bei AP-Patienten (die Normalverteilung bei Blutspendern liegt etwa in der Mitte zwischen beiden Gruppen). Die Erhöhung von HLA-A*03 zeigt keine Geschlechtsspezifität, da bei beiden Geschlechtern dieses Merkmal bei den „Resistenten“ häufiger auftrat. Interessanterweise wiesen Bucin et al. (32) einen möglichen Resistenzmechanismus dadurch nach, dass Lymphozyten von HLA-A*03 positiven Personen schneller durch PHA stimuliert werden, als die von HLA-A*03 negativen Probanden. Unter Voraussetzung einer bakteriellen Beteiligung in der Pathogenese entzündlicher Parodontopathien könnte das im Fall der vorliegenden Studie bedeuten, dass HLA-A*03 positive Probanden aufgrund ihrer höheren Reaktivität gegenüber immunogenen Reizen, wie z.B. Bakterienoberflächenpolysaccharide oder Lektine (PHA), über eine höhere Resistenz verfügen als diejenigen, die kein HLA-A*03 exprimieren. Eine Beziehung zwischen dem intrazellulären Eisenpool und der Expression von Rezeptoren durch PHA stimulierte T-Zellen, wie z.B. der für die Immunantwort essentiellen IL-2 Rezeptoren und des Transferrinrezeptors (171,172) könnte damit im Zusammenhang stehen, da HLA-A*03 bekanntlich auch Marker der Eiseneinlagerungserkrankung idiopathische Hämochromatose ist (208,209). Wie sich zeigte, wirkte diese für HLA-A*03 festgestellte erhöhte Resistenz in Kombination mit den Merkmalen HLA-DRB1*01 und -DQB1*05 sowie mit den Merkmalen des Haplotypes HLA-DRB1*08 und -DQB1*04. Dabei zeigte sich jedoch eindeutig, dass offenbar der Marker HLA-A*03 für die Widerstandsfähigkeit gegenüber der Entstehung einer Parodontitis von größerer Bedeutung als der dieses Merkmal tragende Haplotyp ist.

Andererseits trat bei AP-Patienten und in der Parodontitisgruppe (AP+RPP) das Merkmal HLA-A*33 gegenüber den „Resistenten“ signifikant häufiger auf, wobei es unter den „Resistenten“ und in der Subgruppe der über 70-jährigen Resistenten überhaupt nicht nachzuweisen war. Dies zeigt eine signifikante Assoziation des Merkmales HLA-A*33 mit der AP. Das bestätigt sich auch darin, dass dieses Merkmal bei der RPP nur halb so häufig auftrat (221), während es bei den „Resistenten“ überhaupt nicht nachgewiesen werden konnte. Dabei zeigte sich keine geschlechtsspezifische Besonderheit für dieses Merkmal.

Ebenso wie für das Merkmal HLA-A*33 ergab sich bei den AP-Patienten für HLA-A*11 eine signifikante Erhöhung der Häufigkeit gegenüber den „Resistenten“, was sich, allerdings nicht signifikant, im Frequenzunterschied des HLA-Merkmals A*11 in einer Gegenüberstellung der Gruppe der RPP-Patienten zu den „Resistenten“ widerspiegelt (221). Die gleiche Tendenz zeigte sich beim Vergleich mit der Subgruppe der über 70-jährigen Resistenten. Außerdem trat eine signifikant positive Assoziation zu HLA-A*11 bei der Gesamtgruppe der an Parodontitis (RPP+AP) erkrankten Patienten (21/152, 13.82% vs. 6/102, 5.88%, RR= 4.044, $p_Y= 0.044$) auf, so dass man HLA-A*11 als Anfälligkeitsmerkmal betrachten könnte. Hierbei zeigte sich, dass unter den HLA-A*11-positiven Probanden nicht ein männlicher Proband resistent war. Eine Assoziation des HLA-Merkmals A*11 zu anderen Krankheiten ist nicht bekannt.

Das als potentieller Risikofaktor für akute optische Neuropathie „Birdshot Chorioretinopathie“ (124,180) assoziierte HLA-Merkmal A*29 ist bei den „Resistenten“ signifikant verringert. Auch beim Vergleich mit der Subgruppe der über 70-jährigen Resistenten wird dieser Frequenzunterschied in der Tendenz bestätigt. Dieses Phänomen tritt ebenso im Vergleich mit den RPP-Patienten nicht signifikant und mit der Gesamtgruppe an Parodontitis erkrankter Patienten (RPP+AP) signifikant (1/102, 0.98% vs. 11/152, 7.24%, RR= 5.308, $p_F= 0.017$) auf. Dabei zeigte sich, dass keine weibliche Person mit HLA-A*29 frei von Parodontitis war. Ebenso wie HLA-A*11 kann man HLA-A*29 als ein Anfälligkeitsmerkmal für die Parodontitis betrachten.

„Resistente“ weisen eine nicht signifikant größere Häufigkeit von HLA-A*31 und damit verbunden HLA-A*30/31 auf, wobei letztere generell mit einer höheren Resistenz gegenüber entzündlichen Parodontopathien assoziiert zu sein scheinen, da sie einerseits bei den „Resistenten“ auch gegenüber den Patienten der Parodontitisgruppe (AP+RPP) sogar signifikant häufiger (6/152, 3.95% vs. 12/102, 11.76%; RR= 0.34, $p_Y= 0.022$) und andererseits bei den RPP-Patienten überhaupt nicht auftreten (0/50, 0.00% vs. 12/102, 11.76%; RR= 0.08, $p_F=0.007$). Ebenso bestätigt sich dieser Trend, jedoch in einer etwas abgeschwächten Form, beim Vergleich der Subgruppe der über 70-jährigen Resistenten mit den AP-Patienten. Möglicherweise haben Probanden mit HLA-A*30/31 generell eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber entzündlichen Parodontopathien, wobei auch keine

wesentlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede festgestellt werden konnten. Dafür spricht ebenfalls, dass in der Gesamtstudie der Arbeitsgruppe Dr. Machulla „Orale Immunologie“ diese Merkmale bei den aggressiven Parodontitisformen (RPP) überhaupt nicht aufgetreten sind (188,221). Mit der aufgrund der relativ kleinen Probandenzahl gebotenen Vorsicht kann deshalb angenommen werden, dass zusätzlich zu einer erhöhten Resistenz die Suszeptibilität gegenüber Parodontopathien bei Probanden mit den HLA-Merkmalen A*30 und A*31 verringert ist. Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass, wenn man die beiden Erkrankungsformen vergleicht, bei der RPP eine erhöhte Resistenz gepaart mit einer erhöhten Abwehrfähigkeit gegenüber Parodontopathien auftritt, während bei AP eine höhere Resistenz durch die verminderte Abwehrfähigkeit teilweise kompensiert wird. HLA-A*31 scheint auch für ein besseres Überleben bei Chronisch Myeloischer Leukämie (CML) verantwortlich zu sein (47). Erstaunlich ist jedoch, dass HLA- A*31 bei adulter Rheumatoid- Arthritis ein Anfälligkeitsmerkmal (200) sowie für Kehlkopfkrebs ein Früheerkrankungsmerkmal darstellen soll (113). Eine Verbindung zwischen Rheumatoid-Arthritis und Leukämie wurde bereits vermutet (43,60).

Andererseits ist bekannt, dass die HLA-Merkmale A*03 und A*30 einer kreuzreagierenden Gruppe angehören, so dass zu einem gewissen Grade ein gleichsinniger Effekt auf das ätiologische Geschehen nicht verwunderlich scheint.

Befunde an HLA-B-Allelen

Die unter den HLA-B-Merkmalen festgestellten Abweichungen können wie folgt diskutiert werden: die im Vergleich zu den „Resistenten“ verminderte Anzahl von HLA-B*39 positiven AP-Patienten könnte bedeuten, dass dieses Merkmal für eine gute Abwehrfähigkeit solcher Individuen gegen Parodontopathien verantwortlich gemacht werden kann, was sich vor allem beim Vergleich der AP- Patienten mit den über 70-jährigen Resistenten aufgrund des dann signifikanten Unterschieds vermuten läßt. Hinsichtlich der fehlenden Signifikanz dieser Abweichung sollte dies jedoch nur als Hinweis für weitere diesbezügliche Untersuchungen gewertet werden, zumal Assoziationen zu anderen Infektionskrankheiten bisher nicht bekannt sind. Jedoch könnte man die Abweichungen der Merkmale HLA-B*14 und -B*27 als ernst zu nehmenden Hinweis dafür auffassen, dass eine Beziehung zur Auslösung einer Parodontitis bestehen kann. Diese Abweichungen sind aber, bezogen auf die Normalverteilung der Blutspender, nur in der Gruppe der „Resistenten“ präsent. Dabei hat es den Anschein, dass offenbar die HLA- B*27-positiven Frauen resistenter als die Männer sind. Interessanterweise zeigte sich bei dem in der Gesamtpopulation unauffälligen, mit HLA-B*27 kreuzreagierenden HLA-B*13 eine signifikante Erhöhung bei den männlichen „Resistenten“. Auch bei dem mit HLA-B*13 und -B*27 verwandten Merkmal HLA-B*40 zeigten sich Abweichungen in der Frequenz, indem dieses Merkmal bei männlichen „Resistenten“ im Vergleich zu den weibliche Resistenten bzw. männlichen Patienten gar nicht auftrat. Solche HLA-assoziierten

Geschlechtseffekte sind ebenso für andere Erkrankungen beschrieben worden (62,63,97,132). Da HLA-B*14 positive Probanden in der Resistenzgruppe gar nicht auftraten ($P_F = 0.014$), kann eine stark verminderte Resistenz bei solchen Individuen angenommen werden. Dieser Fakt bestätigt sich auch in der aus AP und RPP-Patienten zusammengefassten Gruppe der Parodontitis-Patienten (7/152, 4.61% vs. 0/102, 0.00%; $RR = 10.08$, $p_F = 0.026$). Da in der parallelen Studie der Arbeitsgruppe Dr. H.K.G. Machulla (221) RPP-Patienten keine wesentliche Abweichung der HLA-B*14-Frequenz von der der „Resistenten“ aufgewiesen haben und nur tendenziell in Richtung der Normalverteilung abgewichen sind (1/50, 2.00% vs. 0/102, 0.00%; $RR = 6.09$, $p_c > 0.050$;) könnte vermutet werden, dass Parodontitispatienten mit dem Marker HLA-B*14 eher zur Ausprägung einer AP als zur Ausprägung einer RPP neigen. Interessanterweise existiert auch eine Assoziation zwischen HLA-B*14-Haplotypen und selektiver IgA-Defizienz (44,49).

In Anbetracht dessen wäre hier ebenfalls eine Verbindung zwischen der Entstehung von Parodontopathien und dem HLA-Typ denkbar, da das IgA als Immunglobulin der Schleimhaut auch in der oralen Immunologie eine Rolle bei der Abwehr von bakteriellen Noxen spielen könnte. Außerdem ist bereits ein Einfluß des HLA-Typs auf die Immunglobulinkonzentration (IgG, IgM, IgA) im Serum nachgewiesen worden (148). Andererseits ist auch bekannt, dass die Stärke der Immunreaktivität gegen bestimmte bakterielle Antigene unter anderem vom HLA-Typ abhängt (33,84,174), wobei ebenso Kreuzreaktivitäten zwischen mikrobiellen und viralen Erregern und HLA-Merkmalen im Sinne einer Mimikry (10,17,51,59,67,68,69,94,130,174,179,183,184,232) bestehen können. Bestimmte Leitkeime werden mit der Entstehung der Parodontitis (210,211,212,213) und der RPP (159,167,181) in Verbindung gebracht, wobei neuere Untersuchungen auf Unterschiede in der immunologischen Abwehr vor allem zwischen Patienten mit aggressiven Parodontitisformen und parodontal gesunden Patienten hinweisen (5,26,72,106,112,160,207,225,226). Interessanterweise zeigte sich bei genauerer Auswertung von HLA-B*14-positiven Haplotypen, dass im Gegensatz zu den Blutspendern, „Resistenten“ und den RPP-Patienten bei den AP-Patienten die ungewöhnliche Kopplung des ancestralen Haplotyps (HLA-Cw*08 : B*14) mit dem Klasse II-Merkmal HLA-DRB1*04 auftritt, während dieser HLA-Haplotyp bei den „Resistenten“ völlig zu fehlen scheint. Normalerweise (Blutspender, RPP-Patienten) ist der ancestrale Haplotyp wie folgt zusammengesetzt (76): HLA-Cw*08 : B*14 : (DRB1*01 : DRBblank* : DQB1*05). Erwähnenswert ist eine geringfügige Verringerung von HLA-B*51 bei den AP-Patienten im Vergleich zu den „Resistenten“ (7.84% vs. 11.76%; $NV = 11.46\%$), da diese auch bei den RPP-Patienten (6.00% vs. 11.76%; $NV = 11.46\%$) zu beobachten war. Dies könnte damit im Zusammenhang stehen, dass HLA-B*51 häufig mit dem Merkmal HLA-A*03 kombiniert (0.00% vs. 3.92%) aufgetreten ist, das bei den AP-Patienten gegenüber den „Resistenten“ signifikant verringert ist. Diese Verringerung von HLA-B*51 könnte eine Folge dessen sein, dass daran besonders

die männlichen AP-Patienten beteiligt sind. Außerdem scheinen HLA-B*40-positive Männer im Gegensatz zu Frauen signifikant keine Resistenz gegenüber AP aufzuweisen.

Die unter den HLA-Cw-Merkmalen festgestellten Abweichungen können wie folgt diskutiert werden: Interessanterweise zeigte sich bei HLA-Cw*08 die gleiche Konstellation wie bei HLA-B*14, das heißt, dass die „Resistenten“ (0/102, 0.00%; NV= 5,10%) dieses Merkmal signifikant nicht aufwiesen, während es bei den AP-Patienten (6/102, 5.88%; NV= 5.10%) und in der Parodontitisgesamtgruppe (7/152, 4.61%; NV= 5.10%) der Normalverteilung entsprach. Dies deutet darauf hin, dass HLA-Cw*08 und -B*14 kombiniert auf einem (Haplotyp) bzw. auf den beiden Chromosomen 6 (Kombination) der gleichen Person tretend, mit diesem Effekt assoziiert sein könnten. Das wiederum würde bedeuten, dass die Probanden aus der Normalpopulation durch diesen HLA-Typ für eine Erkrankung an AP prädestiniert werden. Auch scheint dieser HLA-Typ weniger charakteristisch für eine RPP (2.00%), als für eine AP zu sein (5.88%).

In diesem Zusammenhang soll erwähnt werden, dass HLA-Cw*08 : B*14 bekanntlich als einer der ancestralen Haplotypen der IgA-Defizienz angesehen wird (76), allerdings in Kombination mit dem HLA-Klasse II-Merkmal DRB1*01. Gerade das scheint aber bei den AP-Patienten offenbar nicht typisch zu sein, da bei diesen, ähnlich wie bei Blutspendern (3/8, 37.5%) und Probanden mit HLA-B*14 : Cw*08 (2/6, 33.3%), die Kombination mit HLA- DRB1*01 nur zu einem Drittel auftritt. Das ist nicht verwunderlich, da ein nicht unerheblicher Teil der Blutspender (durchschnittliches Alter: 29 Jahre \pm 10) bereits eine AP haben dürfte, was sich aus der für die Parodontitis bekannten Prävalenz in dieser Altersgruppe (Abb. 1) schlußfolgern lässt (146). Bei den „Resistenten“ trat dieser Haplotyp jedoch überhaupt nicht auf. Deshalb ist der Gedanke naheliegend, dass die Entstehung eine Reihe von Erkrankungen durch den ancestralen Haplotyp HLA-Cw*08 : B*14 : DRB1*01 begünstigt werden kann, deren Ätiologie ursächlich mit bakteriellen Infektionen der Schleimhäute und der Mundhöhle in Verbindung gebracht werden (20,27,55,142,163 230,236,243,255).

Erwartungsgemäß konnte der ancestrale Haplotyp HLA-Cw*08 : B*14 : DRB1*01 bei einer retrospektiven Analyse der Untersuchung einer Gruppe IgA-defizienter Probanden durch die Arbeitsgruppe Dr. Machulla (131,202) wesentlich häufiger (10/15, 66.7%) als bei gesunden Blutspendern (3/8, 37.5%) bzw. bei den „Resistenten“ (0.00%) nachgewiesen werden (siehe Abbildung 8). Auffällig in dieser Untersuchung ist, dass bei zwei Dritteln der AP-Patienten mit dem ancestralen Haplotyp Cw*08 : B*14 dieser nicht mit dem HLA-Klasse II-Merkmal HLA-DRB1*01, sondern mit HLA-DRB1*04 kombiniert ist (4/6, 66.7%). Interessanterweise tritt diese Kombination auch bei den oben erwähnten IgAD-Probanden auf (3/15, 20.00%). Sie scheint ebenfalls ungünstig zu sein, da sie ausschließlich bei den AP-Patienten und IgAD-Probanden, nicht aber bei den Blutspendern und „Resistenten“ zu finden ist. Zur Erklärung wäre in diesem Zusammenhang eine Besonderheit innerhalb der HLA-Klasse III-Merkmale

denkbar, wie man sie z. B. analog bei IgAD-Probanden in Form einer Häufung von Deletionen oder Duplikationen im Genbereich des Komplementfaktors C4 und der 21-Hydroxylase festgestellt hat (250). Insgesamt gesehen zeigt sich, dass HLA-Cw*08 : B*14 als der ancestrale Haplotyp, egal ob mit HLA- DRB1*01 oder HLA- DRB1*04 (90,220,233) kombiniert, hier fast ausschließlich nur bei den AP-Patienten und IgAD-Probanden auftritt (19/22, 86.4%). Weiterhin soll nicht unerwähnt bleiben, dass weitere Kombinationen des ancestralen Haplotyps HLA-Cw*08 : B*14 bei den IgAD-Probanden (je 1x mit HLA-DRB1*13) sowie bei den Blutspendern (3x HLA-DRB1*13, je 1x mit HLA-DRB1*07 und HLA-DRB1*15) aufgetreten sind. Weder die aufgezählten noch weitere Kombinationen mit dem ancestralen Haplotyp traten bei den AP-Patienten auf.

HLA-DRB1*04 (DR4) ist bekanntlich vor allem mit der Rheumatoid- Arthritis (RA) assoziiert (Übersicht in 90,233). Interessanterweise gibt es auch Mitteilungen, dass Rheumatoid- Arthritis (RA) und Parodontitis in Beziehung stehen (85,140,235). Dafür spricht, dass gerade HLA-DRB1*04 mit dem ancestralen Haplotyp HLA-Cw*08 : B*14 assoziiert erscheint. Offenbar erklärt das die enge Beziehung zwischen der Ausprägung einer Rheumatoid- Arthritis und der Anfälligkeit gegenüber Parodontitis (140) oder umgekehrt (unter Parodontitispatienten hatten 3.95% RA, unter parodontal gesunden Probanden nur 0.66%; Patienten mit RA hatten 62.5% fortgeschrittene Parodontitis).

Befunde an Klasse II-Merkmalen

Es zeigt sich also, dass bei den AP-Patienten nur Abweichungen von HLA-Klasse I-Merkmalen aufgetreten sind, während bei den HLA-Klasse II-Merkmalen keine bemerkenswerten Auffälligkeiten zu verzeichnen waren. Vergleicht man jedoch die AP- Patienten mit der zahlenmäßig kleinen Subgruppe der über 70-jährigen Resistenten, so zeigen sich stärkere, aber nicht signifikante Kontraste vor allem bei den Frequenzunterschieden der HLA-Klasse II-Merkmale DRBblank*, DRB1*08 und DQB1*04, die denen bei den parallel untersuchten RPP-Patienten ähnlich sind (221). Beides könnte ein Hinweis darauf sein, dass analog zur RPP bei der Entstehung der AP autoimmune Mechanismen eine Rolle spielen können, da die Autoimmunerkrankungen mehr mit den HLA-Klasse II-Merkmalen assoziiert sind (90,248). Auch ist bekannt, dass die immunstimulatorischen T-Zellen durch HLA-Klasse II- und die immunsuppressiv wirksamen T - Zellen durch HLA-Klasse I-Merkmale aktiviert werden können (58,141). In diesem Zusammenhang ist es zu erwarten, dass die eine Parodontitis induzierenden Bakterien als externes Antigen über bestimmte HLA-Klasse II-Merkmale besonders gut oder schlecht den immunstimulatorischen CD4⁺T-Zellen präsentiert werden und damit eine besondere Immunantwort gegen diese Bakterien auslösen oder nicht auslösen. Dies könnte z. B. über die Allele der HLA-Klasse II-Supertypen (HLA-DRB3/4/5 bzw. DR52/53/51) vermittelt werden, die ja, wie in dieser Arbeit gezeigt, offenbar resistenzvermittelnd sein könnten. Das heißt, wenn sie vorhanden sind, können sie mit den T-

Zellrezeptoren der immunstimulatorischen CD4⁺T-Zellen interagieren (Resistenzgruppe) oder, falls nicht vorhanden, nicht interagieren (Parodontitispatienten). Andererseits wäre eine Beeinflussung der Immunregulation in der Form denkbar, dass antigene Determinanten von Bakterien, die mit Parodontitis assoziiert sind, durch die durch Bjorkman et al. (21) und Brown et al (31) nachgewiesenen Paratope der Klasse I- bzw. Klasse II-Merkmale präsentiert werden können oder nicht (11, 36,86).

Verteilung der Homozygotien

Wenn innerhalb eines HLA-Locus kein zweites HLA-Merkmal gefunden wurde, so wurde das betreffende HLA-Merkmal als homozygot bewertet und die Häufigkeit seines homozygoten Auftretens ermittelt.

Unter den Homozygotien war auffällig, dass HLA-DRB5* (DR51) bei den AP-Patienten häufiger als erwartet und häufiger als bei den „Resistenten“ homozygot auftrat, wobei die „Resistenten“ eine Homozygotie dieses Merkmals weniger häufig als erwartet aufwiesen. HLA-DRB5* (DR51) scheint ein Marker für erhöhte Anfälligkeit gegenüber der Erwachsenenparodontitis zu sein, da die Häufigkeit bei den „Resistenten“ der der Blutspender entspricht (4.90% vs. 0.98%, NV= 1.27%). Andererseits waren bei den „Resistenten“ Homozygotien von DRBblank* signifikant erhöht. Von Interesse könnte in diesem Zusammenhang die Beobachtung sein, dass in der Parallelstudie der Arbeitsgruppe Dr. H.K.G. Machulla zur RPP (221) HLA-DRBblank* (non DRB3/4/5) als Einzelmerkmal ebenfalls im Sinne einer höheren Resistenz bzw. verringerten Anfälligkeit auffällig wurde. Die Vermutung liegt nahe, dass mit dem Fehlen der HLA-Supergene (DRB3/4/5) eine höhere Resistenz oder geringere Anfälligkeit gegen Parodontitiden gegeben sein kann. Das zeigt sich darin, dass alle untersuchten Gruppen (AP, RPP, AR+RPP) gegenüber der parodontitisfreien Gruppe eine deutlich verringerte bzw. keine Homozygotie von HLA-DRBblank* gezeigt haben. Dabei handelt es sich offenbar um einen Resistenzfaktor, da die Normalverteilung unter parodontologisch undifferenzierten Blutspendern mehr den Werten der Patientengruppen entspricht (3/157, 1.91%). Das hieße also, dass Probanden, die keinen der Supertypen (HLA-DRB3/4/5) aufweisen, offenbar weniger anfällig gegenüber einer Erwachsenenparodontitis sind. Dieser Mechanismus tritt offenbar bei der Erwachsenenparodontitis nur bei Homozygotie in Erscheinung. Interessanterweise existieren Literaturhinweise darüber, dass die HLA-Supertypen mit an der Entstehung und dem Verlauf von Erkrankungen beteiligt sind, z. B. bei Leukämien (60,61), Vitiligo (3), hämolytischer Urämie bei Erwachsenen (102) und Sarkoidose (96).

Es ist allgemein bekannt, dass HLA-Homozygotie die Entwicklung von Krankheiten begünstigen kann und auch als Grundlage für selektiven genetischen Mißerfolg anzusehen ist (56,108,178).

Zusammenfassende Diskussion

Suszeptibilitäts- und Resistenzfaktoren als Teil des genetischen 'Backgrounds' können eine Rolle in der Ätiopathogenese entzündlicher Parodontopathien spielen (89). Die in der Literatur beschriebenen Assoziationen von HLA-Merkmalen bei Patienten mit Erwachsenenparodontitis bzw. RPP wie auch die in dieser Arbeit gefundenen legen diese Vermutung nahe, wobei die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und der Untersuchungen von Stein (221) darauf hindeuten, dass nicht nur die Wirkung einzelner HLA-Merkmale einen Einfluß auf die Manifestation der Erkrankungen zu haben scheinen, sondern deren Kombinationen bzw. Haplotypen von Bedeutung sein können.

Es werden verschiedene Mechanismen einer solchen Krankheitsassoziation diskutiert, da deren Grundlage bisher nicht eindeutig geklärt ist. Eine durchaus plausible Erklärung stellt hier die sog. molekulare Mimikry vor allem in Hinblick auf die mit der Parodontitis assoziierten Keime dar, wobei nach Snell (215) auf der Zelloberfläche strukturelle Ähnlichkeiten (Epitopgemeinschaften) zwischen HLA-Antigenen und bakteriellen Bestandteilen bestehen. Die daraus resultierende Nichterkennung der antigenen Determinanten (Kreuztoleranz) bzw. die Induktion autoreaktiver Antikörper (Autoimmunreaktion) könnten so zur Entstehung der Erkrankung beitragen. Diese Hypothese wird durch Untersuchungen zur Kreuzreaktivität von HLA-Molekülen und Bakterien bekräftigt (10,17,51,59,67,68,69,94,130,174,179,183,184, 232, 256). So wird z. B. von Ebringer et al. (67,68,69), Avakian et al. (10) und Benjamin et al. (17) die Kreuzreaktivität zwischen Klebsiella-Bakterien und HLA-B27 mit der Manifestation einer Spondylitis ankylosans in Zusammenhang gebracht, da Klebsiellen von HLA-B27-positiven Personen nicht genügend erkannt und ausgeschaltet oder aber die HLA-B27-tragenden Zellen autoreaktiv zerstört werden können. Prendergast et al. (179) fand zusätzlich Kreuzreaktivität bei einer Reihe gram-positiver Bakterien, wie Streptokokken, Staphylokokken und Clostridien. Derartige Kreuzreaktionen beschrieben Lyampert et al. (130) sowie Zabriskie (256) zwischen Mikroorganismen (Streptokokken) und dem Mammagewebe, während The et al. (232) Hinweise dafür fand, dass der im Serum von Parodontitispatienten festgestellte Rheumafaktor (IgM-RF) durch verschiedene Mikroorganismen der subgingivalen Plaque induziert worden sein kann. Weiterhin vermuten sie, dass *C. gingivalis*, *F. nucleatum* und *A. actinomycetem-comitans* anscheinend Oberflächenantigen-Epitope exprimieren können, die antigenetische Ähnlichkeit mit IgG-Determinanten haben und somit die Kreuzreaktivität zu IgM-RF auslösen können. In dieser oder ähnlicher Weise ist eine molekulare Mimikry zwischen bestimmten HLA-Antigenen oder HLA-Haplotypen und den mit der Parodontitis assoziierten Keimen denkbar. Interessanterweise ist unter Patienten mit EOP eine Verringerung der lokalen Antikörperkonzentration gegen *Porphyromonas gingivalis* bekannt (87, 135), was eventuell auf einen solchen Mechanismus zurückzuführen sein könnte. Buckley et al. (33), Petrunin et al. (174) und Greenberg et al. (84) beschrieben eine vom HLA-Typ abhängige Immunantwort auf

bakterielle Antigene. Ebenso ist zu vermuten, dass die von Ohyama et al. (159) festgestellte starke Immunantwort von EOP-Patienten auf das aus *Porphyromonas gingivalis* isolierte Membranprotein Ag53 auf einer HLA-abhängigen Immunreaktion beruht. Einen ähnlichen Effekt beobachteten Petrunin et al. (174) an *Escherichia coli*-Bakterien und Greenberg et al. (84) an Streptokokkenantigenen.

Vorstellbar wäre aber auch, dass an der Pathogenese nicht die HLA-Gene selbst, sondern eng mit ihnen gekoppelte Suszeptibilitätsgene beteiligt sind (233). Hierfür könnten z. B. die Tumornekrosefaktoren α und β in Betracht kommen, da die Lokalisation der sog. Suszeptibilitätsantigene in der HLA-Region vermutet wird. Ein Indiz dafür könnte sein, dass TNF- β in der Lage ist, die Expression von HLA-Klasse II-Genen auszulösen bzw. zu verstärken. Dieses könnte insofern die Entstehung oder Ausprägung einer Erkrankung beeinflussen, als die Veränderung der Expressionsrate der HLA-Klasse II-Moleküle durchaus einen nachweislichen Effekt auf T-Zell-Antworten hat (119). Effekte durch postulierte Immunantwortgene vermutet man beispielsweise in Form von klonalen Deletionen im Thymus (35) bzw. Lücken (86) innerhalb des T-Zell-Repertoires. Eine autoimmune Reaktion wird durch die Deletion von potentiell autoreaktiven Zellen verhindert, die ein bestimmtes HLA-Merkmal tragen. Des Weiteren wird eine HLA-abhängige Induktion von T-Suppressorzellen vermutet (119). Einer weiteren Hypothese zufolge könnten HLA-Moleküle auch als Rezeptoren für Viren oder Medikamente wirken (233).

Die Vielzahl möglicher Erklärungen für den Wirkungsmechanismus von HLA-Assoziationen darf jedoch nicht dazu verleiten, die Assoziation zu bestimmten HLA-Merkmalen bzw. -Haplotypen als den ausschlaggebenden ätiologischen Faktor in der Pathogenese entzündlicher parodontaler Erkrankungen sehen zu wollen. Selbst bei bekannten, mit bestimmten HLA-Merkmalen assoziierten vererbaren Erkrankungen muß diese nicht zwangsläufig bei all den Nachkommen auftreten, die dieses HLA-Merkmal aufweisen, da eine Assoziation vom Vererbungstyp der Erkrankung selbst abhängt, d.h. davon, ob ein dominanter oder rezessiver Erbgang vorliegt (234).

Letztlich konnte bislang noch für keine parodontale Erkrankung einheitlich eine Kopplung oder Assoziation zu einem spezifischen Genort zugeordnet werden, obwohl der MHC-Komplex und andere Gene für andere Erkrankungen bereits als mögliche Suszeptibilitätsmarker diskutiert werden.