

## 6. Zusammenfassung

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). Gegenwärtig betrachtet man die entzündlichen Parodontopathien jedoch eher als opportunistische Infektionen, deren Voraussetzung, neben dem Vorkommen pathogener Keime, ein für deren Vermehrung günstiges Milieu ist (114). Studien aus verschiedenen Ländern lassen 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).

Eine mögliche Erklärung für diese individuell unterschiedliche Prädisposition wäre die Vermutung, dass auch die entzündlichen Parodontalerkrankungen unter einer genetischen Kontrolle des HLA-Systems stehen, worauf die beschriebenen Assoziationen zwischen marginalen Parodontitiden (AP, LJP, RPP) und bestimmten HLA-Merkmalen hinweisen (5,26, 72,105,112,160,207,225,226). Denkbar wäre in diesem Zusammenhang eine den Kreuzreaktionen von HLA-Antigenen und Bakterien ähnliche Beziehung zwischen den paropathogenen Keimen und dem Wirts-HLA-Typ oder eine vom jeweiligen HLA-Typ abhängige Immunreaktivität gegen bestimmte Bakterien (10,17,51,59,67,68,69, 94,130,174,179,183,184,232,256). Die Uneinheitlichkeit der Ergebnisse vorangegangener 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.

### *Problemstellung und Ziel der Arbeit*

Erstmalig sollte in einer Gruppe von deutschen AP-Patienten die Verteilung der HLA-Merkmale A, B, C, DR und DQ mit serologischen und molekularbiologischen Methoden untersucht werden. Die Ergebnisse der HLA-Typisierung sollten mit denen einer klinisch parodontitisfreien und zahlenmäßig kongruenten Probandengruppe („Resistente“) unter

Berücksichtigung der Normalverteilung der HLA-Merkmale innerhalb der Population verglichen werden. Zusätzlich zur Gruppe der AP-Patienten konnte eine Parodontitis-Gesamtgruppe, bestehend aus den bereits untersuchten Patienten mit Erwachsenenparodontitis (N=102) und Patienten mit rapid progressiver Parodontitis (N=50) aus der Parallelstudie der Arbeitsgruppe Dr. H.K.G. Machulla (188,221) mit der „Resistenz“-gruppe hinsichtlich ihrer HLA-Typen verglichen werden. So wurden bei 102 Patienten mit Erwachsenenparodontitis, 102 parodontitisfreien Probanden, 50 Patienten mit rapid progressiver Parodontitis, und 157 Gelegenheitsblutspendern die HLA-Merkmale bestimmt. Die parodontitisfreien Probanden („Resistente“) waren durchschnittlich 59 Jahre alt und wiesen keinen pathologischen Attachmentverlust auf. Die Typisierungsdaten der parodontologisch undifferenzierten Blutspender repräsentierten die Normalverteilung der HLA-Antigene innerhalb der Population.

#### *Zusammenfassende Literaturdiskussion*

Die bei Kaukasiern für die LJP und RPP von einigen Autoren beschriebene Erhöhung der Merkmale HLA-A9 (A\*23/24) bzw. A24 (5,112,190) und A28 (A\*68/69) (190) die auch bei deutschen Kaukasiern von Marggraf et al. 1983 (134) gefunden wurde, sowie auch die Verringerung von HLA-A2 (103,104,229) können in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, da in dieser Studie Patienten mit AP, nicht aber mit einer EOP (LJP oder RPP) untersucht worden sind. Ebenso sind die von einigen Autoren für die AP beschriebenen positiven Assoziationen zu den HLA-Klasse II-Merkmalen DR4 (DRB1\*04) (4,64), DR53 (DRB4\*) und DQB1\*03 (DQ7/8/9) (64), so wie die Verringerungen der HLA-Klasse I-Merkmale A2 (103,104,229) A28 (A\*68/69) und B5 (B\*51/52) (83) in unserer Studie nicht festgestellt worden. 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.

#### *Zusammenfassung der Befunde an Klasse I- und II-Merkmalen*

In dieser Studie zeigt sich im Vergleich von AP-Patienten mit Probanden ohne Parodontitis („Resistente“) und nach Korrektur der Ergebnisse (Yates, Fisher) eine signifikant positive Assoziation der AP zu HLA-A\*11, HLA-A\*29, -A\*33 und, -B\*14 und -Cw\*08 sowie eine signifikant negative Assoziation zu HLA-A\*03, die sich ebenso in der Tendenz, aber nicht signifikant bei der Gruppe der Parodontitispatienten (AP+RPP) darstellt (Abb. 5). 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.

Beim Vergleich der Gesamtgruppe der an Parodontitis (RPP+AP) erkrankten Patienten mit den Probanden der „Resistenz“-gruppe 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, aber bei AP-Patienten durch die offensichtlichen Frequenzunterschiede ebenfalls auffällig sind. In der Gesamtstudie der Arbeitsgruppe Dr. H.K.G. Machulla (188,221) sind die Merkmale HLA-A\*31 bzw. HLA-A\*(30/31) bei den aggressiven Parodontitisformen (RPP) überhaupt nicht aufgetreten, was ein Hinweis darauf sein kann, 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. Nach Bonferronikorrektur bleibt jedoch keine der hier erwähnten Differenzen signifikant.

#### *Homozygotien*

In der vorliegenden Studie ist auffällig, dass bei den „Resistenten“ Homozygotien von DRBblank\* signifikant erhöht aufgetreten sind. Das könnte bedeuten, dass Probanden, die keinen der Supertypen (HLA-DRB3/4/5) aufweisen, offenbar weniger anfällig gegenüber einer Erwachsenenparodontitis sind. Dieser Mechanismus tritt jedoch offenbar bei der Erwachsenenparodontitis nur bei Homozygotie in Erscheinung. Von Interesse könnte in diesem Zusammenhang sein, dass in der Parallelstudie zur RPP (221) HLA-DRBblank\* (non DRB3/4/5) als Einzelmerkmal ebenfalls im Sinne einer höheren Resistenz bzw. verringerten Anfälligkeit auffällig wurde. Dabei handelt es sich offenbar um einen Resistenzfaktor, da die Normalverteilung unter parodontologisch undifferenzierten Blutspendern mehr den Werten der Patientengruppen entspricht. Bei Fehlen der HLA-Supergene (DRB3/4/5) könnte damit eine höhere Resistenz oder geringere Anfälligkeit gegen Parodontitiden gegeben sein.

#### *Kombinationen und Haplotypen*

Einige der gefundenen Häufigkeitsunterschiede der HLA- Merkmale können auch auf die Assoziation bestimmter rechnerisch ermittelter Haplotypen zurückgeführt werden. Dabei deutet sich trotz der geringen Zahlen an, dass bestimmte, sich dabei ergebende Kombinationen bzw. spekulative Haplotypen mit signifikanter Differenz ( $p < 0,05$  bzw.  $PC < 0,005$ ) zwischen den AP-Patienten- und „Resistenz“gruppen, gekoppelt mit HLA-B\*14 (B64/65) mehr mit Suszeptibilität, während die mit HLA-A\*03 gekoppelten Mehrfachkombinationen mehr mit Resistenz gegenüber AP assoziiert sind. In der hier durchgeführten Kopplungsanalyse treten auch HLA-Merkmale in Erscheinung, die ausschließlich nur als Haplotypen signifikante Frequenzunterschiede aufwiesen, wie zum Beispiel die mit HLA-B\*44 bzw. HLA-B\*18 gekoppelten Mehrfachkombinationen, die wie die B\*14-gekoppelten Kombinationen mit Suszeptibilität gegenüber einer AP assoziiert zu sein scheinen. Besonders bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass bei genauerer Auswertung von HLA-B\*14-positiven Haplotypen bei den AP-Patienten und den Probanden

mit IgA-Mangel, im Gegensatz zu den Blutspendern, „Resistenten“ und RPP- Patienten, die ungewöhnliche Kopplung des ancestralen Haplotyps (HLA-Cw\*08 : B\*14) mit dem Klasse II-Merkmal HLA-DRB1\*04 auftritt. Es zeigt sich, dass der ancestrale Haplotyp HLA-Cw\*08 : B\*14, egal ob mit HLA-DRB1\*01 oder HLA-DRB1\*04 (90,220,233) kombiniert, fast ausschließlich nur bei den AP-Patienten und IgAD-Probanden auftritt und dadurch eine positive Assoziation zu eben diesen Erkrankungen vermuten lässt.

#### *Zusammenfassung der geschlechtsspezifischen Unterschiede*

In der vorliegenden Untersuchung sind einige wenige geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verteilung der HLA-Merkmale auffällig. Dabei scheinen Frauen mit AP signifikant den größten Anteil an der positiven Assoziation zu HLA-A\*11 zu haben, während HLA-A\*02 bei „resistenten“ Frauen signifikant häufiger als bei männlichen „Resistenten“ auftritt.

Für alle anderen signifikanten Frequenzunterschiede zwischen AP-Patienten und „Resistenten“ konnte keine Geschlechtsabhängigkeit bei den Einzelmerkmalen nachgewiesen werden. Beim Vergleich der Gesamtgruppe der an Parodontitis (RPP+AP) erkrankten Patienten mit „Resistenten“ ist vor allem unter den Patientinnen die Frequenz von HLA-A\*11 und -DRB3\*(DR52) gegenüber den weiblichen „Resistenten“ erhöht. Männer mit Parodontitis zeigen hingegen ein häufigeres Vorkommen von HLA-B\*40 (B60) als „resistente“ Männer. Nach Bonferronikorrektur bleibt jedoch keiner der Frequenzunterschiede signifikant.

#### *Schlussfolgerungen*

Obwohl die vorgelegten Ergebnissen mit denen anderer Studien nicht oder nur zum Teil in Einklang zu bringen sind, lässt die vorliegende Arbeit die Vermutung zu, dass bestimmte HLA-Merkmale an der Ätiopathogenese der AP beteiligt sind, ebenso scheint für einige dieser Merkmale eine übergeordnete Assoziation zur Parodontitis vorzuliegen. Die dargelegten Untersuchungsergebnisse deuten an, dass eine Assoziation zu einzelnen HLA-Merkmalen besteht und ebenso auf eine Kopplung zu bestimmten Haplotypen bzw. Kombinationen zurückgeführt werden kann. Gender-Effekte scheinen bei der AP keine wesentliche Rolle zu spielen. 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 Fremdantigen diskutiert, die im Ergebnis zu einer epitopspezifischen Kreuzreaktion (molekulares Mimikry) und zur Beeinträchtigung der Unterscheidung „fremd“ und „eigen“ führen soll (69,215), deren Folge dann eine Kreuztoleranz oder Autoimmunität wäre. 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).

Da alle Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur ihre statistische Signifikanz verloren, scheint eine HLA-Typisierung, auch bedingt durch die fehlende Einheitlichkeit der bisherigen Resultate, für die parodontologische Differentialdiagnostik noch kein praktikables Instrument zu sein. Vermutlich ist der HLA-Komplex jedoch eine nicht unwesentliche Komponente im multifaktoriellen Geschehen der Ätiopathologie von Parodontitiden.