

1. Einleitung und Zielsetzung

1.1 Lineares Gingivaerythem (LGE)

1.1.1 Definition

Das lineare Gingivaerythem (LGE) ist eine orale Läsion, die zum Formenkreis der gingivo-parodontalen Erscheinungen mit deutlicher Assoziation zur HIV-Infektion gehört (EC-Clearinghouse 1993). Es wurde früher daher auch als HIV-assoziierte Gingivitis bezeichnet (Friedman et al. 1991, Glick et al. 1990, Hämmerle et al. 1992, Klein et al. 1991, Lamster et al. 1994, Piluso et al. 1993, Riley et al. 1992, Winkler und Robertson 1992). Vom International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions wird es als parodontale Krankheitsentität angesehen (Armitage 1999, Holmstrup 1999).

1.1.2 Prävalenz

Die Angaben zur Prävalenz des LGE bei HIV-Infizierten gehen weit auseinander (Holmstrup und Westergaard 1998) (Tab. 1). Grund hierfür könnten die unterschiedlichen klinischen Definitionen für das LGE in den einzelnen Studien sein (Lamster et al. 1997, 1998). Erschwerend kommt hinzu, dass keine definitiven diagnostischen Kriterien bestehen (Velegriaki et al. 1999). Aus diesen Gründen kann ein LGE mit einer konventionellen Gingivitis verwechselt werden, was zu einem hohen Anteil an falsch positiven Diagnosen führt (Robinson 1998, 2002, Robinson et al. 2002).

Tab. 1: Prävalenz des LGE bei HIV-Infizierten in chronologischer Reihenfolge

Autor	Ort	Prävalenz	HIV-Übertragung
Porter et al. (1989)	Bristol, GB	4/44 (9 %)	überwiegend MSM*
Friedman et al. (1991)	Virginia, USA	0/65 (0 %)	überwiegend MSM
Klein et al. (1991)	New York, USA	22/181 (12,2 %)	überwiegend IDU**
Laskaris et al. (1992)	Athen, Griechenland	7/160 (4,4 %)	überwiegend MSM
Masouredis et al. (1992)	San Francisco, USA	42/136 (31 %)	überwiegend -MSM
Riley et al. (1992)	Washington, USA	21/200 (10,5 %)	überwiegend sexuell (nicht näher differenziert)
Gillispie und Marino (1993)	Argentinien	0/125 (0 %)	überwiegend IDU
	Brasilien	4/269 (1,5 %)	überwiegend MSM
	Chile	0/15 (0 %)	überwiegend MSM
	Mexiko	5/125 (4,0 %)	überwiegend MSM
	Peru	0/20 (0 %)	überwiegend MSM
Ramírez-Amador et al. (1993)	Mexiko	4/44 (9 %)	überwiegend MSM
Lamster et al. (1994)	New York, USA	13/81 (16 %)	MSM
		23/69 (33 %)	IDU
Little et al. (1994)	Minnesota, USA	0/106 (0 %)	keine Angabe
Grbic et al. (1995)	New York, USA	13/77 (17 %)	MSM
		17/44 (39 %)	IDU
Begg et al. (1996)	New York, USA	11/82 (9,0 %)	MSM
		24/79 (30,4 %)	IDU
Ceballos-Salobrefia et al. (1996)	Spanien, multizentrisch	2/396 (0,5 %)	überwiegend IDU
Robinson et al. (1996)	London, GB	38/312 (12,2 %)	MSM
Arendorf et al. (1998)	Kapstadt, Südafrika	18/485 (3,7 %)	überwiegend heterosexuell
Arendorf et al. (1998)	Kapstadt, Südafrika	25/600 (4,2 %)	überwiegend heterosexuell
Patton et al. (1998)	North Carolina, USA	10/238 (4,2 %)	überwiegend MSM/heterosexuell
Schuman et al. (1998)	USA, multizentrisch	118/867 (14 %)	Frauen, überwiegend IDU
Patton et al. (2000)	North Carolina, USA	20/606 (3,3 %)	überwiegend MSM/heterosexuell

Ranganathan et al. (2000)	Chennai, Indien	48/300 (16 %)	überwiegend heterosexuell
Schmidt-Westhausen et al. (2000)	Berlin, D	2/103 (1,9 %)	überwiegend MSM
Schoen et al. (2000)	New Jersey, USA	26/104 (25 %)	Kinder (2-15 Jahre)
Nittayananta et al. (2001)	Lampang, Thailand	32/278 (11,5 %)	überwiegend Hetero/IDU
Ramírez-Amador et al. (2003)	Mexiko-Stadt, Mexiko	9/1000 (0,9 %)	überwiegend MSM/heterosexuell
Kroidl et al. (2005)	Düsseldorf, D	13/139 (9,4 %)	keine Angabe
Sharma et al. (2006)	Manipal, Indien	16/101 (15,8 %)	überwiegend heterosexuell

* MSM: Men who have sex with men

** IDU: i.v. Drogenkonsumenten

Es fanden sich nur wenige Studien, in denen HIV-seropositive und -negative Patientengruppen miteinander verglichen wurden. In diesen Studien wurde auch bei HIV-seronegativen Patientengruppen von einem LGE gesprochen. Allerdings ist diese Bezeichnung unzutreffend, da es sich nach der älteren Bezeichnung definitionsgemäß um eine ‚HIV-assoziierte Gingivitis‘ handelt.

- Grbic et al. (1995) untersuchten 77 HIV-infizierte und 44 nicht HIV-infizierte homo-/bisexuelle Männer (MSM) sowie 44 HIV-infizierte und 39 nicht HIV-infizierte parenterale Drogenkonsumenten (IDU). Ein LGE lag bei 13 (17 %) HIV-infizierten und 5 (11 %) nicht HIV-infizierten MSM sowie 17 (39 %) HIV-infizierten und 12 (30 %) nicht HIV-infizierten IDU vor. Signifikante Unterschiede in der Häufigkeit des LGE bestanden nur zwischen MSM und IDU ($p < 0,01$). Zwischen den HIV-infizierten und nicht HIV-infizierten Gruppen bestanden dagegen jeweils keine signifikanten Unterschiede.
- Robinson et al. (1996) verglichen 312 HIV-infizierte und 260 nicht HIV-infizierte MSM. Ein LGE fand sich bei 38 (12,2 %) HIV-Infizierten und 26 (10,0 %) nicht HIV-Infizierten. Auch hier erreichte der Unterschied nicht das Signifikanzniveau ($p = 0,41$).
- Schuman et al. (1998) verglichen 871 HIV-infizierte und 439 nicht HIV-infizierte Frauen, darunter überwiegend IDU. Ein LGE fand sich bei 118 (13,6 %) HIV-

Infizierten und 52 (11,9 %) nicht HIV-Infizierten. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,39$).

- Nittayananta et al. (2001) untersuchten 278 HIV-infizierte Personen, darunter 186 Heterosexuelle und 82 i.v. Drogenkonsumenten (IDU). Die HIV-seronegativen Kontrollen rekrutierten sich aus dem Zentrum für Zahnmedizin der Charité Berlin. Ein LGE wurde bei 32 (11,5 %) HIV-Infizierten und 3 (3,5 %) nicht HIV-Infizierten diagnostiziert. Der Unterschied war signifikant ($p=0,027$).

Zusammenfassend ist bei HIV-seropositiven im Vergleich zu HIV-seronegativen Patientengruppen der Anteil mit LGE höher. Dieser Unterschied ist jedoch in der Regel nur relativ gering und statistisch nicht signifikant.

1.1.3 Klinik

Klinisch stellt sich das LGE als deutlich rotes Band am Zahnfleischrand von mindestens 2 mm dar. Es besteht keine Tendenz zur Taschenbildung oder zur Ulzeration (EC-Clearinghouse 1993, Glick et al. 1990, Holmstrup und Westergaard 1998, van der Waal 1997) (Abb. 1).



Abb. 1: Lineares Gingivaerythem (LGE)

Zusätzlich zeigen sich häufig Punkturen oder gesprenkelte erythematöse Gebiete auf der angrenzenden Gingiva, die vom gingivalen Rand bis zur alveolären Mukosa reichen (Piluso et al. 1993, Winkler und Robertson 1992).

Gewöhnlich tritt das LGE in der anterioren Region auf, eine Ausdehnung in die Prämolaren- und Molarenregionen ist jedoch nicht selten (Reznik 2005/2006, Yeung 2000).

Milde Formen verursachen keine Schmerzen (Hämmerle et al. 1992). Von betroffenen Gebieten können aber auch Schmerzen und Blutungen ausgehen (Holmstrup und Westergaard 1998, Pistorius und Willershausen 1999).

Im Vergleich zur Gingivitis liegt histologisch eine signifikante Reduktion der T-Lymphozyten und der Makrophagen und Zunahme der Neutrophilen und der IgG-tragenden Plasmazellen vor. Ein hoher Anteil der neutrophilen Granulozyten findet sich dabei im oralen gingivalen Epithel (Gomez et al. 1995).

1.1.4 Ätiologie und Pathogenese

Das Krankheitsbild wird sowohl in seiner Ätiologie als auch in seiner Pathogenese kontrovers diskutiert (Veleglaki et al. 1999).

Obwohl das gingivale Erythem üblicherweise mit einer Plaque-Ansammlung und schlechter Mundhygiene verbunden wird, findet sich beim LGE häufig wenig Plaque und es besteht auch keine Assoziation zu einem gingivalen Débridement oder der Mundhygiene. Untersuchungen, die eine Koexistenz zwischen oraler Candidiasis und LGE zeigen, weisen darauf hin, dass das LGE möglicherweise durch *Candida*-Spezies verursacht wird (Lamster et al. 1998, Robinson et al. 1996). Ebenso könnte auch die zugrunde liegende Veränderung der Immunantwort eine höhere Suszeptibilität gegen subgingivale Bakterien bewirken (Grbic et al. 1995, Lamster et al. 1997). Proben der subgingivalen Plaque an Lokalisationen mit LGE zeigen eine Flora, die sich auffällig von der der konventionellen Gingivitis unterscheidet. So ist der Anteil der Bakterien erhöht, die bei einer gewöhnlicher Parodontitis auftreten, einschließlich *Bacteroides gingivalis*, *B. intermedius*, *Fusobacterium nucleatum* und *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Murray et al. 1989). Bei HIV-infizierten Patienten fand sich eine atypische Bakterienflora mit Enterokokken und Mycoplasmen. Nachgewiesen wurden

Mycoplasma salivarium, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium varium*, *Fusobacterium necrophorum* und *Enterobacter cloacae* (Lamster et al. 1997).

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnose wird ausschließlich vom klinischen Aspekt gestellt, bisher fehlen definitive Diagnosekriterien (EC-Clearinghouse 1993).

1.1.6 Therapie

Ein Therapieversuch besteht in einer professionellen Entfernung der Plaque und Optimierung der Mundpflege. Mundspülungen mit 0,12% Chlorhexidin werden empfohlen (Greenspan et al. 1992, Robinson 1997). Antimykotika sind nicht indiziert, da eine vollständige Eliminierung der *Candida*-Spezies nicht möglich und die Rezidivrate sehr hoch ist (Patton und van der Horst 1999).

1.2 Gingivitis

1.2.1 Definition

Bei der Gingivitis handelt es sich um eine oberflächliche Entzündung des Gingivalsaums mit einer Ablösung des Saumeithels von der Zahnoberfläche.

1.2.2 Prävalenz

Die Gingivitis gehört zu den häufigsten Infektionskrankheiten des Menschen. Weltweit beträgt die Prävalenz bei Kindern wie auch bei Erwachsenen 60-100 %.

1.2.3 Klinik

Anzeichen einer Gingivitis sind eine gerötete und hypertrophe Gingiva, welche bei mechanischer Beanspruchung (z. B. beim Zähneputzen, Berühren mit der Sonde)

spontan zu bluten beginnt, sowie ein foetor ex ore. Nach Entfernung der Plaque durch gründliches Zähneputzen oder durch eine zahnärztliche Behandlung bildet sich die Gingivitis relativ rasch zurück, unbehandelt kann sie in eine Parodontitis übergehen.

1.2.4 Ätiologie und Pathogenese

Für eine Gingivitis kommen mehrere Ursachen in Betracht (Bascones-Martinez und Figuero-Ruiz 2004):

- Eine Gingivitis nach bakterieller Infektion ist meist Folge einer mangelhaften Mundhygiene (Schmutzgingivitis). Werden die den Zähnen anhaftenden Bakterien der fakultativ pathogenen Standortflora der Mundhöhle nicht entfernt, so reifen sie im Verlauf von 7-10 Tagen zunächst supragingival zu einer Plaque heran, klinische Entzündungszeichen treten nach 2-3 Wochen auf (Löe 1965). Der Schweregrad der Entzündung wird durch die Plaquemenge und die bakteriellen Stoffwechselprodukte bestimmt. Dabei kommt es zu einer Verschiebung der natürlichen Bakterienflora von überwiegend grampositiven Kokken und aeroben Verhältnissen hin zu gramnegativen Stäbchen und anaeroben Verhältnissen.

Mit fortschreitender Entzündung lockert sich Gingivagewebe durch Bakterientoxine und entzündliche Prozesse, so dass ein Fortschreiten der Plaque auch in subgingivale Bereiche möglich wird.

Nach Kontakt mit dem entzündlichen Reiz werden von geschädigten Zellen unter anderem Histamin und Serotonin freigesetzt. Dies führt im lokalen Endstromgebiet zu einer Durchblutungsstörung, die letztlich in einer Verlangsamung des Blutstroms mit Wandständigkeit der im Blut befindlichen Leukozyten resultiert. Die Kapillarpermeabilität wird heraufgesetzt, und Flüssigkeit kann zur Toxinverdünnung in das Entzündungsareal einströmen. Es entsteht ein Ödem aus proteinreichem Exsudat. Dies führt zu einer Zunahme der Sulkusflüssigkeit und zur Auflockerung des Sulkusbodens durch Zerstörung des perivaskulären Kollagens. Es etabliert sich eine chronische Gingivitis mit Pseudotaschen. Dabei kommt es zu einem weiteren Abbau kollagener Fasern (Seymour et al. 1983, Brex et al. 1987).

- Eine mechanisch induzierte Gingivitis kann durch Zahnstein, zerstörte Zähne oder nicht korrekt angepasste Füllungs- oder Kronenränder ausgelöst werden.

- Auslöser einer hormonellen Gingivitis sind z. B. Schwangerschaft, Pubertät, Klimakterium oder Reaktionen auf nicht abgestimmte Ovulationshemmer. Es kommt zu einer vorübergehenden Hyperplasie der Gingiva, wobei schädigende Bakterienstoffwechselprodukte diese leichter passieren können. Zusätzlich können die Hormone auch direkt das Wachstum und die Vermehrung bestimmter Keime (z. B. *Prevotella intermedia* im zweiten Schwangerschaftstrimenon) fördern. Als Folge kommt es zu Hämorrhagie der Gingiva. Die Zähne werden oft infolge der Hämorrhagie weniger geputzt. Es siedelt sich vermehrt Plaque an mit den o. g. Konsequenzen.
- Eine medikamentöse Gingivitis kann durch Medikamente wie z. B. Nifedipin, Phenytoin oder Cyclosporin A Gingivahyperplasien verursacht werden, auf die sich leicht eine Gingivitis aufpropfen kann, da die Hyperplasien nicht nur die Taschenbildung begünstigen, sondern ebenfalls die Mundhygiene erschweren. Primär verursacht wird eine Gingivitis allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit durch die vorgenannten Präparate nicht, wohl aber begünstigt.
- Zu einer toxischen Gingivitis kommt es z. B. nach Schwermetallvergiftungen mit Blei oder Quecksilber.
- Häufig ist eine Gingivitis auch Begleiterscheinung einer allgemeinen Erkrankung. Hierzu zählen:
 - Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus Typ I), Ernährungsstörungen, Vitaminmangelerkrankungen (Skorbut),
 - Funktionsstörungen oder Defekte in der Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten und Monozyten (Chediak-Higashi-Syndrom, Lazy-Leukocyte-Syndrom),
 - Bluterkrankungen (zyklische Neutropenie, Agranulozytose, Antikörper-Mangel-syndrom, Panmyelopathien, Leukämien),
 - Hauterkrankungen (benignes Schleimhautpemphigoid, Lichen planus, Lichen erosivus, Pemphigus vulgaris),
 - Viruserkrankungen (Gingivostomatitis herpetica, Herpes zoster, HIV-Infektion) oder
 - genetische Erkrankungen (Down-Syndrom, Albright-Syndrom, Rathburn-Syndrom, Papillon-Lefèvre-Syndrom).

Die unbehandelte Gingivitis kann sich je nach Konstitution und Verhalten des Patienten mit der Zeit auf weitere Teile des Parodonts ausdehnen, wobei es zu einem

fortschreitenden Verlust an Zahnhalte- und Zahnstützgewebe kommt. Es entwickelt sich eine Parodontitis, die an einzelnen, mehreren oder sämtlichen Zähnen auftreten kann.

1.3 Sulkusflüssigkeit

Der Sulcus gingivalis ist eine zirkulär um den Zahn verlaufende Vertiefung zwischen der Zahnoberfläche und der Gingiva. Er ist physiologischerweise 0,5 mm tief und sondert eine seröse Flüssigkeit (sog. Sulkusflüssigkeit) ab. Bei einer gesunden Gingiva ist die Flüssigkeitsmenge kaum messbar. Bei Plaquebefall und im Fall einer Entzündung ist die Menge erhöht.

Die dem Zahn bis in die Tiefe des gingivalen Sulkus anhaftende Plaque bewirkt mit den darin enthaltenen bakteriellen Stoffwechselprodukten noch vor dem Auslösen einer entzündlichen Reaktion über osmotische Abläufe den Austritt von Flüssigkeit in Form eines Transsudats, dessen Hauptbestandteil die interzelluläre Flüssigkeit ist. Die Bakterien haften im Bereich von Zahn und Gingiva an. Zu den Endprodukten des bakteriellen Metabolismus zählen Ammoniak, Indol, Schwefelwasserstoff, Fettsäuren und Polyamine. Weitere Bestandteile sind die von den Bakterien freigesetzten Enzyme wie Kollagenase, Hyaluronidase und Chondroitinase (Renggli 1990).

Mit dem allmählichen Einsetzen der Entzündung gehen spezifische histopathologische Veränderungen einher. Zwischen Saumepithel und dem angrenzenden Bindegewebe befindet sich ein subepithelialer Gefäßplexus aus anastomosierenden postkapillären Venolen, der bei geringster entzündlicher Reaktion eine außergewöhnliche Permeabilität entwickelt. Die Folge ist der Austritt von Serumexsudat aus den Gefäßen ins umliegende Gewebe. Von dort dringt es durch das Saumepithel in den Sulkus ein. Die Menge ist dem Schweregrad der Entzündung und der Kapillarpermeabilität proportional.

Die Hauptbestandteile der Sulkusflüssigkeit stammen aus Plasma, dem Gingivagewebe (durch welches die Flüssigkeit durchtritt) und den im Gewebe und im Sulkus befindlichen Mikroorganismen sowie deren Stoffwechselprodukten (Zafiroopoulos et al. 1991).

1.4 Hefepilze – Gattung *Candida*

1.4.1 Biologie

Die systematische Einordnung der Gattung *Candida* erfolgt zur Klasse der Ascomycota (Schlauchpilze) in die Ordnung der Endomyceten und zur Familie der Saccharomyceten. Da *Candida*-Spezies nicht über sexuelle Fortpflanzungsformen verfügen, werden sie auch als Fungi imperfecti bezeichnet und gehören damit zu den Deuteromyceten. *Candida* ist ein diphasischer Mikroorganismus, die Vermehrung findet über Sprossung (Blastosporen, Sprosszellen), z. T. aber auch über fadenartige Zellen (Hyphen) statt.

Die Spezies *Candida albicans* besitzt einen diploiden Chromosomensatz (8 Chromosome). In der Kultur bildet die Spezies *Candida albicans* weiße, glatte, zum Teil cremige Kolonien mit hefeartigem Geruch. Ein wichtiges diagnostisches Kriterium gegenüber anderen Hefen ist die Fähigkeit von *Candida albicans*, auf nährstoffarmen Nährböden wie Reis-Tween-Agar so genannte Chlamydosporen zu bilden.

1.4.2 Spezies

Die Mehrheit der fakultativ humanpathogenen Pilzarten gehört der Gattung *Candida* an. Medizinisch von Bedeutung sind nur wenige der insgesamt etwa 150 *Candida*-Arten. *Candida albicans* ist der häufigste opportunistische Erreger, es folgen *Candida glabrata* und *Candida tropicalis*. Von medizinischer Bedeutung sind außerdem *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida kefyr*, *Candida famata* und *Candida dubliniensis* (Odds 1987). Über 50 % aller in Krankenhäusern diagnostizierten humanen *Candida*-Infektionen werden durch *Candida albicans* hervorgerufen, an zweiter Stelle stehen Infektionen mit *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* und *Candida parapsilosis* (Pfaller et al. 1998, Quart und Reich 1995, Rennert et al. 2000). Die Häufigkeit der nicht-*albicans*-Spezies differiert dabei stark in unterschiedlichen Regionen der Erde (Colombo et al. 2003). In den letzten Jahren konnte vielfach festgestellt werden, dass *Candida albicans* gegenüber anderen *Candida*-Spezies wie *Candida glabrata* oder *Candida krusei* an Bedeutung verliert (Abbas et al. 2000, Coleman et al. 1998, Fortún et al. 1997, Masia et Gutiérrez 2002,

Richardson 2005, Samaranayake und Samaranayake 1994). Der Grund dafür liegt in der zunehmenden Verwendung des Antimykotikums Fluconazol, gegen das *Candida glabrata* und *Candida krusei* primär resistent sind (Sanglard et al. 1999).

Die verschiedenen medizinisch relevanten *Candida*-Spezies unterscheiden sich in ihrer Pathogenität. *Candida albicans* und *Candida tropicalis* zählen zu den pathogenen *Candida*-Spezies während *Candida glabrata* weniger pathogen ist (Komshian et al. 1989). Je stärker das zelluläre Immunsystem beeinträchtigt ist, desto häufiger treten neben *Candida albicans* noch andere *Candida*-Arten auf, wie z. B. *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* und *Candida dubliniensis* (Sobel et al. 2000, Sullivan und Coleman 1998).

Der Mensch stellt das Haupthabitat von *Candida albicans* dar, zumal der Hefepilz als harmloser Kommensale den Gastrointestinaltrakt, aber auch die Schleimhaut des Mundes und des Urogenitalbereichs besiedelt. So ist die Besiedlung der Mundhöhle mit *Candida* bei 20-75% der immunkompetenten gesunden Probanden nachzuweisen und *Candida albicans* die am häufigsten isolierte Spezies (Akpan und Morgan 2002). Bei HIV-Infizierten liegt der Anteil mit über 90 % deutlich höher (Felix und Wray 1993). Dieser Keim wird auch häufig auf der Haut nachgewiesen und ist bei Gesunden zu 20-50 % im Oropharynx zu finden. Des weiteren zählt *Candida albicans* zur normalen vaginalen Flora (Sobel et al. 2000).

1.4.3 Infektionen mit *Candida*-Spezies

Im Vergleich zu Erregern bakterieller Infektionen spielen Mykosen epidemiologisch eine eher untergeordnete Rolle. Dennoch nahmen in den letzten Jahrzehnten die Mykosen, bedingt durch den medizinischen Fortschritt (z. B. bei Immunsuppression nach Transplantationen, Chemotherapie) und die Immunschwächekrankheit AIDS immer weiter zu, so dass die hierfür relevanten Erreger ein ernstzunehmendes Problem darstellen (Fridkin and Jarvis 1996, Richardson 2005).

Gesunde, immunkompetente Menschen sind von Mykosen in der Regel nicht betroffen, da sie durch mechanische Barrieren wie Haut und Schleimhaut, eine intakte Mikroflora und ein funktionierendes Immunsystem geschützt sind (Akpan und Morgan 2002). Eine erhöhte Prädisposition besitzen jedoch neutropenische Patienten sowie Patienten mit schwerwiegenden Grundkrankheiten wie AIDS, Diabetes mellitus (Tufano 2002) und

Tumorerkrankungen (Viscoli et al. 1999). Ein hohes Risiko liegt auch bei Patienten mit Neutropenie nach Trauma oder invasiver Behandlung, nach Komplikation bei Abdominalchirurgie, nach Organtransplantationen oder nach vorausgegangenen Infektionen vor (Büchner et al. 2002, Kullberg und Oude Lashof 2002).

Bei Störung der Wirtsabwehr kann der Kommensalismus in eine Infektion übergehen (Bergbrant und Faergemann 1997). Demnach werden die meisten *Candida albicans*-Infektionen durch eine Schwächung des Immunsystems oder Gleichgewichtsstörung in der Mikroflora des Wirtes hervorgerufen. Somit ist *Candida albicans* ein typischer opportunistischer Krankheitserreger, der für ein breites Spektrum von lokalen und systemischen Mykosen verantwortlich ist. Hierzu zählen kutane, subkutane und Organmanifestationen (Garber 2001).

Eine Candidiasis kann oberflächliche Körperbereiche betreffen, aber auch tiefere Gewebeschichten, bis hin zu inneren Organen. Vor allem die intertriginösen Bereiche der Haut (interdigital, axillär, perianal, inguinal) sowie der Windelbereich bei Säuglingen sind durch das dort vorherrschende feuchtwarme Mikroklima betroffen. Bei den Erkrankungen der Haut und Schleimhaut ist besonders die erythematöse und pseudomembranöse Candidiasis hervorzuheben, letztere ist durch weiße abwischbare Beläge der Zunge, des harten Gaumens und der Trachea gekennzeichnet (Abb. 2-5). Als sogenannte hyperplastische Candidiasis bezeichnet man eine pseudomembranöse Variante, die nicht behandelt wurde bzw. auf Antimykotika nicht anspricht (Abb. 6+7). Das Krankheitsbild der vulvovaginalen Candidiasis (VVC) findet sich oft bei ansonsten gesunden Frauen und verläuft nicht selten chronisch oder rezidivierend (Sobel et al. 2000).

Bei HIV-Infektion im fortgeschrittenen Stadium gilt *Candida albicans* als Leiterreger für Infektionen im Mund- und Rachenraum. Daher muss eine Candidiasis regelmäßig oder dauerhaft therapiert werden.

Candida albicans kann die epitheliale Barriere sowie die zelluläre Immunabwehr des Menschen durchbrechen und gelangt über die Blutbahn in die inneren Organe (Odds 1994, Zink et al. 1996). Bei diesen Formen der Candidiasis handelt es sich meist um nosokomiale Infektionen, die hauptsächlich mit der Immunsuppression von Patienten bei operativen Eingriffen oder Chemotherapie in Verbindung gebracht werden (Velasco et al. 2000). Die invasiven *Candida albicans*-Infektionen mit systemischem Verlauf sind oft lebensbedrohlich, die Mortalitätsrate kann bis zu 40 % betragen (Kullberg und Oude

Lashof 2002, Martin et al. 2003, Matuschak und Lechner 1997, Rennert et al. 2000, Wenzel 1995).



Abb. 2: Erythematöse Candidiasis Zunge

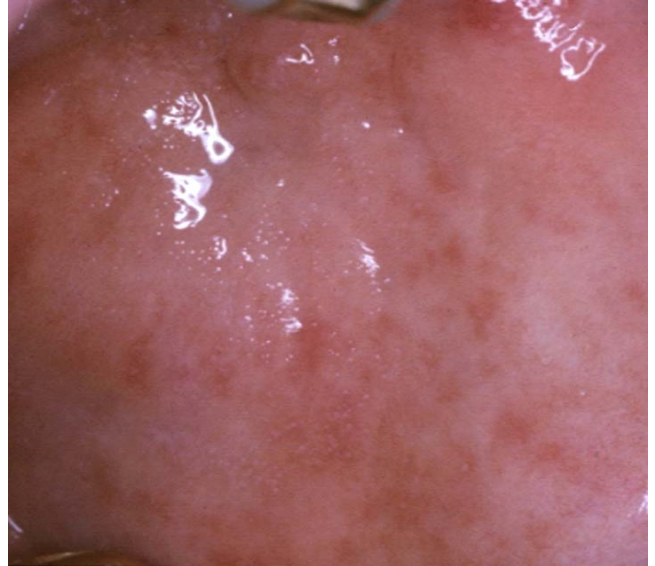


Abb. 3: Erythematöse Candidiasis Wange



Abb. 4: Pseudomembranöse Candidiasis Wange



Abb. 5: Pseudomembranöse Candidiasis Wange mit Karposi-Sarkom an der Zunge



Abb. 6: Hyperplastische Candidiasis, gesamte Mundhöhle bei Fluconazol-Resistenz



Abb. 7: Pseudomembranöse Candidiasis bei Fluconazol-Resistenz Erreger: *C. glabrata*

1.4.4 Zusammenhang LGE und erythematöse Candidiasis

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich das LGE aus einer gingivalen erythematösen Candidiasis entwickeln könnte (Velegraki et al. 1999). Die Ergebnisse der Studien von Grbic et al. (1995) und Robinson et al. (1996) sprechen für diese Hypothese.

Grbic et al. (1995) ermittelten bei HIV-seropositiven Patientengruppen eine höhere Prävalenz der Candidiasis. Diese wurde bei 14/77 (18 %) HIV-infizierten und 1/44 (2 %) nicht-HIV-infizierten homosexuellen Männern festgestellt. Bei homosexuellen HIV-Infizierten war eine Candidiasis signifikant mit einem LGE assoziiert. So wurde bei 6/14 (43 %) der HIV-Infizierten mit Candidiasis, aber nur bei 8/63 (13 %) der übrigen HIV-Infizierten ohne Candidiasis ein LGE beobachtet. In der Gruppe der IDU wiesen 17/44 (39 %) der HIV-Infizierten und 2/39 (5 %) der nicht-HIV-Infizierten eine Candidiasis auf. 6/17 (35 %) der HIV-Infizierten mit Candidiasis hatten ein LGE, aber nur 7/27 (26 %) der übrigen HIV-Infizierten ohne Candidiasis. Es lag somit ein Trend ähnlich dem bei homosexuellen Männern vor, allerdings erreichte dieser Zusammenhang nicht das Signifikanzniveau. Die Mundhygiene bei den IDU war erheblich schlechter als bei den homosexuellen Männern. Aus diesem Grund wiesen die IDU deutlich mehr Plaque und Zahnstein auf. Daher wäre es möglich, dass bei den IDU die Plaque-assoziierte

gingivale Entzündung einen weitaus größeren Einfluss auf die Entstehung der LGE gehabt hat als die Candidiasis. (Lamster et al. 1998).

Einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer Gingivitis und dem Auftreten einer Candidiasis konnten auch Robinson et al. (1996) beobachten.

1.4.5 Therapie

Anders als Bakterien, die mit Antibiotika therapiert werden können, liegt die Schwierigkeit bei der Therapie von Mykosen darin, dass die Pilzzelle nur eine begrenzte Auswahl von Angriffspunkten bietet. Grundsätzlich gilt für den Einsatz von Antimykotika, dass sie in ausreichend hohen Dosierungen, möglichst frühzeitig und häufig auch präemptiv eingesetzt werden sollten (Büchner et al. 2002).

Klinische Verwendung finden zur Zeit antimykotische Medikamente aus vier Stoffklassen, die auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beruhen:

- Die Polyene (z. B. Amphotericin B) stören die Membranfunktion durch Anlagerung an das dort vorhandene Ergosterol. Amphotericin B ist nach wie vor die wirksamste Substanz bei systemischen Mykosen. Daher kann trotz ihrer starken Nebenwirkungen nicht auf sie verzichtet werden (Maschmeyer and Ruhnke 2004, Rex et al. 1998).
- Azole (z. B. Fluconazol) und Allylamine (z. B. Terbinafin) inhibieren die Ergosterol-Biosynthese an unterschiedlichen Stellen. Fluconazol tritt neben Amphotericin B bei der Behandlung invasiver Mykosen zunehmend in den Vordergrund, da es weniger toxisch und damit besser verträglich ist (Metzger und Hofmann 1997). Gegen eine empirische Therapie allein mit Fluconazol spricht das Vorliegen von resistenten Stämmen wie *Candida krusei* sowie die unzureichende Wirkung bei der bei Patienten mit Neutropenie oder mit Infiltraten der Lunge häufig auftretenden Aspergillose. Diese sollte ausgeschlossen werden oder die empirische Therapie zusätzlich um Amphotericin B erweitert werden. (Büchner et al. 2002). Auch *Candida glabrata* Infektionen sind schwierig zu behandeln, weil diese Spezies eine inhärente Resistenz gegen Fluconazol aufweist (Warnock et al. 1988, Miyazaki et al. 1998, Nucci und Colombo 2002, Pfaller et al. 2001, Sanglard et al. 1999).
- Fluoropyrimidine (z. B. 5-Flucytosin) greifen in den RNA-Metabolismus und in die DNA-Synthese ein. 5-Flucytosin hat zwar wesentlich geringere Nebenwirkungen als

Amphotericin B, Primärresistenzen und eine rasche Resistenzentwicklung erfordern jedoch meist die Kombination mit Amphotericin B. Die Kombinationsbehandlung hat zudem den Vorteil, dass die Toxizität von Amphotericin B durch die Dosisreduktion verringert und der Synergismus beider Substanzen genutzt werden kann (Maschmeyer and Ruhnke 2004, Rex et al. 2002).

- Echinocandine (z. B. Caspofungin) inhibieren die β -(1,3)-Glukan-Synthese und somit den Aufbau der Pilz-Zellwand. Sie besitzen eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit (Maschmeyer and Ruhnke 2004).

1.5 Zielsetzung

Die Ätiologie und Pathogenese des LGE ist nach wie vor noch nicht abschließend geklärt (siehe Kap. 1.1.4). Ein Grund dafür mag auch darin liegen, dass sich nur wenige Studien mit dem Thema beschäftigten. Das LGE als Schwerpunktthema behandelten lediglich Grbic et al. (1995). Bisherige Studien zeigen, dass die mittlere CD4+-Lymphozytenzahl bei HIV-seropositiven Patienten mit LGE höher lag als bei Patienten ohne LGE (Patton 2000). Auch ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines LGE mit der Menge der Plaque wurde nachgewiesen (Robinson et al. 1996). Schließlich wurde die Hypothese aufgestellt, dass das LGE aus einer gingivalen erythematösen Candidiasis hervorgeht (Velegriaki et al. 1999).

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob sich HIV-seropositive Patienten mit und ohne LGE im Hinblick auf den Plaque-Index, der CD4+-Lymphozytenzahl und dem Nachweis von *Candida*-Spezies in der Mundspüllösung und in der Sulkusflüssigkeit unterscheiden.

Im Einzelnen lagen die Ziele dieser Untersuchung darin

- eine mögliche Beteiligung von *Candida*-Spezies in der Sulkusflüssigkeit bei HIV-seropositiven Patienten mit LGE nachzuweisen und zu quantifizieren,
- die Ergebnisse mit HIV-seropositiven Patienten ohne Parodontalerkrankungen/ LGE sowie HIV-seronegativen Individuen mit und ohne Gingivitis zu vergleichen und
- Keimmengen und Spezies der Sulkusflüssigkeit mit Keimmengen und Spezies der Mundspülung zu korrelieren.