

4. Diskussion

4.1 Alter

Nach der vorliegenden Studie waren die HIV-seropositiven Individuen mit 37,8 Jahren (ohne LGE) bzw. 37,7 Jahren (mit LGE) älter als die HIV-seronegativen Individuen mit im Mittel 30,6 Jahren (ohne Gingivitis) bzw. 32,2 Jahren (mit Gingivitis). Bei älteren Patienten finden sich zwar öfter Hefepilze als bei jüngeren (Tortorano et al. 2004), da der Altersunterschied zwischen den HIV-seronegativen und HIV-seropositiven Individuen jedoch nur gering war, dürfte dies keinen Einfluss auf das Ergebnis gehabt haben.

Dagegen waren die vier von Grbic et al. (1995) untersuchten Gruppen mit jeweils ca. 40 Jahren fast gleichaltrig. Dem abweichenden Alter liegen unterschiedliche Selektionskriterien zugrunde. Weitere Angaben zum Alter von Patienten mit LGE fanden sich in der Literatur nicht.

4.2 Plaque-Index

Entsprechend vorliegender Studie war der mittlere Plaque-Index nach Silness und Løe in der Patientengruppe der HIV-seropositiven Patienten mit LGE am höchsten. Er fiel in der Reihenfolge HIV-seronegativ mit Gingivitis, HIV-seropositiv ohne LGE und war bei HIV-seronegativen Patienten ohne Gingivitis am niedrigsten. Somit war der Plaque-Index deutlicher mit dem Auftreten eines LGE bzw. einer Gingivitis assoziiert als der Plaque-Index mit einer HIV-Infektion.

Robinson et al. (1996) ermittelten ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Plaque-Index und dem Auftreten eines LGE. Die Plaque-Menge scheint somit eine Auswirkung auf die Entstehung einer Gingivitis bei HIV-seronegativen Patienten bzw. eines LGE bei HIV-seropositiven Patienten zu haben. Dies steht auch im Einklang mit der Studie von Grbic et al. (1995), nach der das Vorkommen eines LGE mit der Mundhygiene korreliert. So war die Mundhygiene bei IDU (i.v. drug user) deutlich schlechter als bei MSM. Diese führte bei den IDU zu deutlich mehr Plaque und

Zahnstein. Gleichzeitig war bei den IDU der Anteil mit einem pathologischen Befund (LGE/Gingivitis) höher.

4.3 CD4+-Lymphozytenzahl

Neben der unspezifischen Immunabwehr ist die CD4+-Lymphozytenzahl von entscheidender Bedeutung für die Wirtsabwehr gegen eine *Candida*-Infektion (Ashman und Papadimitriou 1995, Richardson 2005).

In vorliegender Studie lag die CD4+-Lymphozytenzahl bei den HIV-seropositiven Patientengruppen in der Gruppe mit LGE mit im Mittel 80/ μ l niedriger als in der Gruppe ohne LGE, die bei 132/ μ l lag. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Ebenso fand Patton (2000) bei HIV-seropositiven Patienten mit LGE eine signifikant niedrigere CD4+-Lymphozytenzahl als in der Gruppe ohne LGE (171/ μ l vs. 309/ μ l).

Werden die Prävalenzen des LGE in Abhängigkeit von der CD4+-Lymphozytenzahl betrachtet, ist das Ergebnis jedoch nicht eindeutig. Entgegen der Erwartung war eine niedrigere CD4+-Lymphozytenzahl nicht in jeder Studie mit einer höheren Prävalenz des LGE verbunden (Tab.: 10).

Unabhängig davon war das Risiko eines LGE bei IDU im Vergleich zu MSM stark erhöht. Nach den Studien von Grbic et al. (1995) und Begg et al. (1996) lagen die Prävalenzen unabhängig von der CD4+-Lymphozytenzahl über denen der MSM (Tab. 11).

Tab. 10: Prävalenz des LGE in Abhängigkeit von der CD4+-Lymphozytenzahl bei Patienten mit HIV-Infektion

Autor	CD4+-Lymphozytenzahl [Zellen/ μ l]			Transmissionsweg
	< 200	200 - 499	\geq 500	
Grbic et al. (1995)	7/32 (22 %)	6/45 (13 %)		MSM*
	8/22 (36 %)	6/22 (27 %)		IDU**
Begg et al. (1996)	6/34 (18 %)	5/37 (14 %)	0/11 (0 %)	MSM*
	6/22 (32 %)	11/37 (37 %)	7/20 (39 %)	IDU
Begg et al. (1997)	10/41 (24 %)	19/90 (21 %)		MSM & IDU
Schuman et al. (1998)	19/143 (13,3 %)	55/428 (12,9 %)	40/269 (14,9 %)	Frauen, überw. IDU
Patton (2000)	14/263 (5,3 %)	6/343 (1,7 %)		überw. MSM/ heterosexuell
Kroidl et al. (2005)	4/39 (10 %)	4/57 (7 %)	5/38 (13 %)	ohne Angabe

*MSM: Men who have sex with men

**IDU: i.v. Drogenkonsumenten

Gemäß der vorliegenden Studie lag bei 18/20 (90 %) HIV-seropositiven Patienten mit LGE die CD4+-Lymphozytenzahl <200, bei 2/20 (10 %) lag sie bei 200-499/ μ l. Ohne LGE lagen die Zahlen bei 14/20 (70 %) mit einer CD4+-Lymphozytenzahl von <200, 4/20 (20 %) von 200-499 und 2/20 (10 %) von \geq 500. Auch aus diesem Vergleich wird deutlich, dass eine niedrigere CD4+-Lymphozytenzahl mit dem Auftreten eines LGE assoziiert ist.

Alle bisherigen Untersuchungen zeigten, dass bei HIV-Patienten mit LGE der Anteil derer, die eine CD4+-Zellzahl von > 200/ μ l aufwiesen, größer war als in vorliegender Arbeit. Zu den nicht HIV-infizierten Patienten liegen in der Literatur jedoch keine Vergleichszahlen vor, so dass ein möglicher Zusammenhang zwischen CD4+-Lymphozytenzahl und dem Auftreten einer LGE nicht abgeleitet werden kann.

Tab. 11: Verteilung des LGE in Abhängigkeit von der CD4+-Lymphozytenzahl bei Patienten mit HIV-Infektion

Autor	CD4+-Lymphozytenzahl [Zellen/ μ l]			Transmissionsweg
	< 200	200 - 499	\geq 500	
Grbic et al. (1995)	7/13 (54 %)	6/13 (46 %)		MSM*
	8/14 (57 %)	6/14 (43 %)		IDU**
Begg et al. (1996)	6/11 (55 %)	5/11 (45 %)	0/11 (0 %)	MSM
	6/24 (25 %)	11/24 (46 %)	7/24 (29 %)	IDU
Schuman et al. (1998)	19/114 (17 %)	55/114 (48 %)	40/114 (35 %)	Frauen, überwiegend IDU
Patton (2000)	14/20 (70 %)	6/20 (30 %)		überw. MSM und heterosexuell
Kroidl et al. (2005)	4/13 (31 %)	4/13 (31 %)	5/13 (38 %)	ohne Angabe
eigene Studie	18/20 (90 %)	2/20 (10 %)	0/20 (0 %)	unbekannt 9 MSM* 4 bisexuell 3 IDU** 2

*MSM: Men who have sex with men

**IDU: i.v. Drogenkonsumenten

4.4 Antimykotika-Medikation

13/20 der HIV-seropositiven Patienten mit LGE erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine antimykotische Therapie gegenüber 10/20 der HIV-seropositiven Patienten ohne LGE. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Antimykotikaeinnahme und dem Auftreten des LGE kann somit hieraus nicht abgeleitet werden, sondern ließe sich nur in einer prospektiven Studie ermitteln.

4.5 Mykologische Auswertung

4.5.1 Mundspülung

In dieser Studie wurden *Candida*-Spezies in der Mundspüllösung bei 16 HIV-seropositiven Patienten mit LGE sowie bei 19 HIV-seropositiven ohne LGE und bei 13 HIV-seronegativen Patienten mit und bei 6 ohne Gingivitis nachgewiesen.

In der Literatur finden sich kaum Studien zum Nachweis von *Candida*-Spezies bei LGE. In einer Studie wurde bei einem Kind mit LGE *Candida dubliensis* mittels Tupferentnahmen und zytologischem Ausstrich im Bereich der Läsion nachgewiesen (Veleglaki et al. 1999). Über einen höheren Anteil von *Candida* Spezies bei HIV-seropositiven Patienten im Vergleich zu HIV-seronegativen Patienten wurde in der Literatur mehrfach berichtet. So fanden Felix und Wray (1993) bei 113/121 (93 %) HIV-Infizierten *Candida*-Spezies in der Mundspülung, jedoch nur bei 195/340 (57 %) Kontrollen. Haumann et al. (1993) ermittelten bei 21/28 (75 %) HIV-Infizierten und bei 19/28 (68 %) Kontrollen *Candida*-Spezies in der Mundspüllösung. In weiteren Untersuchungen mittels Mundspülung isolierten Schmidt-Westhausen et al. (1991) bei 35/41 (85 %) HIV-seropositiven Patienten ohne antimykotische Therapie, 27/32 (84 %) HIV-seropositiven Patienten mit antimykotischer Therapie und 8/58 (14 %) gesunden Kontrollen *Candida*-Spezies. Später führten Schmidt-Westhausen et al. (2004) eine ähnlich konzipierte Studie in Kambodscha durch. In den entsprechenden Gruppen wurden bei 110/121 (91 %), 40/40 (100 %) und 64/81 (79 %) erheblich mehr *Candida*-Spezies isoliert. Schoofs et al. (1997) fanden bei 81/130 (62 %) HIV-Infizierten und 40/130 (31 %) Kontrollen *Candida*-Spezies. Nur bei Bergbrant und Faergemann (1997) war das Verhältnis umgekehrt, sie fanden bei 38/59 (64 %) HIV-seropositiven Patienten und 17/22 (77 %) gesunden Kontrollen *Candida*-Spezies in der Mundspüllösung. Da diese Ergebnisse allen bisherigen Untersuchungen widersprechen, könnte hierbei die geringe Fallzahl ursächlich sein.

In der vorliegenden Studie wurde *Candida albicans* bei insgesamt 46 Patienten und damit am weitaus häufigsten nachgewiesen. *Candida albicans* wurde darüber hinaus bei 11/20 HIV-seropositiven Patienten mit LGE, bei 18/20 HIV-seropositiven ohne LGE, sowie bei 12/20 HIV-seronegativen Patienten mit Gingivitis und bei 5/20 HIV-seronegativen ohne Gingivitis nachgewiesen.

Was non-*albicans* Spezies betrifft, wurden folgende Arten nachgewiesen: *Candida glabrata* (6), *Candida krusei* (4), *Candida tropicalis* (2) und *Candida parapsilosis* (2) und *Candida pseudotropicalis* (1). Auffällig war, dass *Candida glabrata* allein bei 5/20 HIV-seropositiven Patienten mit LGE und *Candida krusei* bei 3/20 HIV-seropositiven Patienten ohne LGE nachgewiesen wurde. Der einzige Keim, der eine Assoziation zum LGE haben könnte, wäre *Candida glabrata*. Drei dieser Patienten erhielten Fluconazol und drei nicht, d. h. das Auftreten war unabhängig von der Antimykotikagabe. Hierbei muss jedoch auf die kleine Fallzahl hingewiesen werden.

Für einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines LGE und einer *Candida*-Besiedlung im Allgemeinen spricht auch, dass *Candida albicans* bei HIV-seropositiven Patienten mit LGE auf der vom LGE betroffenen Kieferseite zu 50% nachgewiesen werden konnte. Bei Patienten, die zwar ein LGE aufwiesen, konnte an der unveränderten Gingiva der nicht vom LGE betroffenen Seite *Candida albicans* nur zu 26% isoliert werden und bei HIV-seronegativen Patienten ohne orale Veränderungen zu 3% (Winkler und Robertson 1992).

In vorliegender Studie war die Keimmenge aller *Candida*-Spezies bei HIV-seropositiven Patienten signifikant größer als bei HIV-seronegativen Patienten (724.217 cfu/ml vs. 17.385 cfu/ml) (Werte für Patienten ohne LGE bzw. Gingivitis).

Über signifikant höhere Keimmenge bei HIV-seropositiven im Vergleich zu HIV-seronegativen Kontrollen wurde auch in der Literatur berichtet; so lag diese in einer Studie von Haumann et al. (1993) bei 815 ± 1697 cfu/ml vs. 239 ± 654 cfu/ml und in einer weiteren Untersuchung von Bergbrant und Faergemann (1997) bei 990 ± 4448 cfu/ml vs. 105 ± 174 cfu/ml. Die höhere *Candida*-Keimzahl bei HIV-Infizierten hängt damit zusammen, dass durch die HIV-Infektion die orale Abwehr und das orale Keimspektrum so verändert wird, dass sich *Candida*-Spezies leicht ansiedeln können. Dies könnte auch das häufige Auftreten einer oralen Candidiasis bereits im frühen Krankheitsstadium erklären (Haumann et al. 1993).

4.5.2 Sulkusflüssigkeit

In der Sulkusflüssigkeit wurde *Candida albicans* in 18 und *Candida glabrata* in 6 Isolaten nachgewiesen. Im Einzelnen wurde *Candida glabrata* bei 2 Patienten zweimal

und bei 2 weiteren Patienten einmal nachgewiesen. Weitere Keime fanden sich nicht. Bemerkenswert war, dass *Candida glabrata* ausschließlich bei HIV-seropositiven Patienten mit LGE nachgewiesen wurde. Die zwei Patienten, bei denen *Candida glabrata* einmal nachgewiesen wurde, erhielten Fluconazol, von den beiden Patienten bei denen *Candida glabrata* zweimal nachgewiesen wurde, erhielt einer Fluconazol. Die bereits im Zusammenhang mit der Mundspülung geäußerte Vermutung einer Assoziation von *Candida glabrata* mit LGE würde hierdurch bestätigt, wobei erneut auf die kleine Fallzahl hinzuweisen ist.

4.5.3 Bedeutung von *Candida glabrata* und *Candida krusei*

In dieser Studie wurde *Candida glabrata* sowohl in der Mundspülung als auch in der Sulkusflüssigkeit nachgewiesen, *Candida krusei* wurde in der Mundspülung von HIV-seropositiven Patienten diagnostiziert. Dies ist in Übereinstimmung mit der Beobachtung, dass neben *Candida albicans* auch andere *Candida*-Arten, wie z.B. *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* und *Candida dubliniensis* gerade dann häufiger auftreten, wenn das zelluläre Immunsystem beeinträchtigt ist (Sobel et al. 2000, Sullivan und Coleman 1998), wie z. B. bei Patienten mit HIV-Infektion oder bei Patienten mit immunsuppressiver Therapie bei Tumoren oder nach Organtransplantation (Coleman et al. 1998).

Insbesondere *Candida glabrata* und *Candida krusei* haben nach einer Reihe von Studien in den letzten Jahren eine immer größere Bedeutung erlangt (Abbas et al. 2000, Masia et Gutiérrez 2002, Richardson 2005). Als Grund für den in einigen Untersuchungen beobachteten Anstieg wird der zunehmende Einsatz des Antimykotikums Fluconazol vermutet, gegen das *Candida krusei* primär resistent und *Candida glabrata* zumindest eine verminderte Empfindlichkeit aufweist (Charlier et al. 2006, Richardson 2005, Sanglard et al. 1999). Es findet demnach eine Selektion zugunsten der am wenigsten suszeptiblen Keime statt (Fortún et al. 1997) bzw. treten diese neben *Candida albicans* auf (Metzger und Hofmann 1997). Nach einer neueren Studie findet die Selektion jedoch nur bei einzelnen Patienten statt, in einem Krankenhaus wurde hinsichtlich der Anteile der *Candida albicans* und non-*Candida albicans* Isolate über eine Periode von 13 Jahren kein zeitlicher Trend festgestellt (Blot et al. 2006).

4.6 Schlussfolgerungen

Aus den Ergebnissen dieser Studie und der Auswertung der Literatur können nachstehende Folgerungen gezogen werden, die zur Klärung der Ätiologie und Pathogenese des LGE beitragen:

- Sowohl vorliegende Studie als auch Studien von Grbic et al. (1995) und Robinson et al. (1996) bestätigen, dass die Entstehung eines LGE durch Plaque begünstigt wird.
- Vorliegende Studie und eine Studie von Patton (2000) zeigen, dass HIV-seropositive Patienten mit LGE signifikant niedrigere CD4+-Lymphozytenzahl aufweisen als HIV-seropositive Patientengruppen ohne LGE.
- Auffallend war, dass sowohl in der Mundspüllösung als auch in der Sulkusflüssigkeit *Candida glabrata* nur bei HIV-seropositiven Patienten mit LGE nachgewiesen werden konnte. Obwohl die Fallzahlen gering waren, kann doch ein Zusammenhang zwischen dieser Spezies und dem LGE vermutet werden.

Zusammenfassend wird deutlich, dass die Entstehung eines LGE durch eine *Candida*-Besiedlung gefördert wird. Damit würden sich die Untersuchungen, die zeigen, dass das LGE aus einer gingivalen erythematösen Candidiasis hervorgeht, bestätigen (Velegaki 1999). Die Spezies *Candida glabrata* scheint hierbei eine zentrale Rolle zu spielen, diese Hypothese müsste jedoch anhand größerer Fallzahlen geklärt werden. Dass die Entstehung eines LGE durch Plaque zusätzlich gefördert wird, steht dem Vorgenannten nicht entgegen.