

# Orale Mikroorganismen in zerebralen Thromben

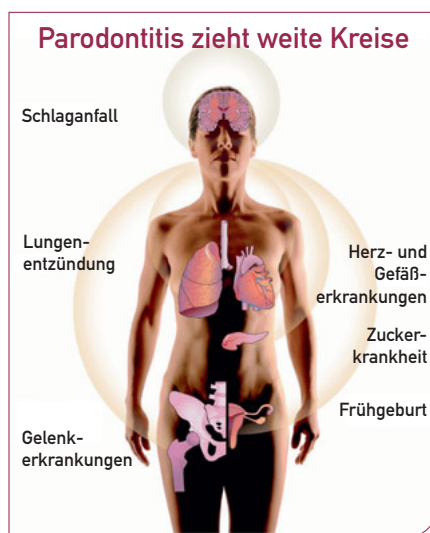
## Ein interessantes Zeitschriftenreferat

**Originalartikel:** Oral bacterial signatures in cerebral thrombi of patients with acute ischemic stroke treated with thrombectomy. Patrakka O, Pienimäki JP, Tuomisto S, Ollikainen J, Lehtimäki T, Karhunen PJ, Martiskainen M. J Am Heart Assoc 2019;8:e012330.

### Einleitung

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen gehören weltweit<sup>1</sup> und auch in Deutschland zu den häufigsten Todesursachen. Die Ein-Jahres-Mortalität eines Schlaganfalls liegt bei 40 %; die Invaliditätsrate bei 30 bis 35 %. Man unterscheidet hämorrhagische (Hirnblutungen) von ischämischen Schlaganfällen (Hirnfarkt); unter den jährlich etwa 270.000 Neuerkrankungen in Deutschland sind Hirnfarkte mit 78 % deutlich häufiger als Hirnblutungen (13 %) oder Subarachnoidalblutungen (4 %)<sup>2</sup>. Wesentliche Fortschritte der Schlaganfallbehandlung in den letzten zwei Jahrzehnten stellen moderne diagnostische (CT) und therapeutische Maßnahmen (Thrombektomie via Stent) dar. Neben wohlbekannten Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Rauchen und Adipositas wird auch diskutiert, dass bakteriell induzierte Entzündungsreaktionen zur Entstehung einer Atherosklerose und zu atherothrombotischen Ereignissen beitragen könnten<sup>3</sup>.

Bereits 1989 wurde durch Syrjänen et al. eine epidemiologische Verbindung zwischen ischämischen Hirnfarkten und Parodontitis erstmals beschrieben<sup>4</sup>. Seither wurden zahlreiche Querschnittsstudien, Fall-Kontroll- und Kohorten-



**Abb. 1** Parodontalpathogene Bakterien können im gesamten Körper wirken. Foto: proDente e. V./Johann Peter

studien durchgeführt. Eine aktuelle Meta-Analyse ergab für Patienten mit Parodontitis ein 1,6fach erhöhtes Schlaganfallrisiko und für Patienten mit Zahnverlust ein 1,4fach erhöhtes Risiko<sup>5</sup>. Grau et al. fanden für deutsche Patienten mit schwerer Parodontitis ein um den Faktor 4,3 erhöhtes Hirnfarktrisiko, selbst nachdem das Risikomodell für die üblichen Risikofaktoren adjustiert wurde. Dieser Zusammenhang bestand für Männer, nicht aber für Frauen, und für Patienten unter 60 Jahren<sup>6</sup>.

Die genauen Mechanismen sind zwar noch ungeklärt, doch gibt es zahlreiche Hinweise auf einen Einfluss parodontaler Entzündungsprozesse und parodontalpathogener Bakterien auf das Infarktgeschehen (Abb. 1). So korreliert die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) mit der Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen und Schlaganfällen<sup>7</sup>. CRP ist bei Patienten

mit Parodontitis erhöht, und kann durch parodontaltherapeutische Maßnahmen gesenkt werden<sup>8</sup>. Das Vorkommen von Serumantikörpern gegen *P. intermedia* wurde mit Hirnfarkten in Verbindung gebracht<sup>9</sup>. Es ist auch bekannt, dass Lipopolysaccharide aus der Zellwand gramnegativer Bakterien Haupttrigger der Entzündungsantwort sind: Bildung von proinflammatorischen Zytokinen, Störung des Lipidmetabolismus und CRP-Erhöhung. Vermutlich fördert CRP die Komplementaktivierung und die Bildung von Schaumzellen, und darüber die Entstehung atherosklerotischer Gefäßläsionen<sup>5</sup>.

### Material und Methoden

Die hier vorgestellte Arbeitsgruppe aus Finnland hatte bereits in früheren Arbeiten bakterielle DNA von oralen *Viridans-Streptokokken* und parodontalpathogenen Bakterien in Thrombusaspiraten aus Herzkranzgefäßen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt nachgewiesen sowie in zerebralen Aneurysmen und Thrombusaspiraten aus Gefäßen der unteren Extremitäten. Sie verfolgte nun das Ziel, erstmalig über eine quantitative Real-Time PCR bakterielle DNA in Thromben aus Zerebralgefäßen von Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall nachzuweisen. Die Autoren untersuchten dazu die im Rahmen der Revaskularisation gewonnenen Thromben von 75 Patienten (52 männlich, 23 weiblich) mit Oligonukleotid-Sonden für *Streptokokken* der mitis-Gruppe, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* und einer universellen bakteriellen Sonde als Referenz.



## Ergebnisse

84 % der untersuchten Thromben waren positiv für bakterielle (Referenz-) DNA, 16 % negativ. 78,7 % der Thromben enthielten DNA von *Streptokokken* der mitis-Gruppe. DNA von *P. gingivalis* oder *A. actinomycetemcomitans* wurde nicht nachgewiesen. Referenz-DNA-positive Patienten waren häufiger männlich, hatten Diabetes und eine bestehende zerebrovaskuläre Erkrankung verglichen mit den DNA-negativen Patienten; solche Unterschiede fanden sich nicht für die *Streptokokken*-DNA-positiven bzw. -negativen Patienten.

## Schlussfolgerungen

Die hohe Zahl positiver Thromben überrascht insofern nicht, als orale *Streptokokken* häufig im Blut nachgewiesen werden können, sowohl als klinisch symptomlose transiente Bakteriämie wie auch als Ursache einer infektiösen Endokarditis oder Sepsis. Sie gelangen nach einem Trauma, zahnärztlichen Maßnahmen wie Wurzelkanalbehandlung oder Zahnextraktion in den Blutkreislauf, aber auch durch alltägliche Manipulationen wie das Zähneputzen, insbesondere bei Patienten mit Parodontitis (Abb. 2). Hier könnten sie durch Phagozytose in die atherosklerotischen Plaques gelangen, oder direkt über die vasa vasorum. Orale *Streptokokken* verfügen über eine Vielzahl pathogener Eigenschaften: Sie können Endothelzellen zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen anregen, die in die Pathogenese der Atherosklerose involviert sind und die Ablösung der Plaques befördern können. Sie können toll-ähnliche Rezeptoren aktivieren, direkt mit Blutplättchen reagieren, diese über Immunglobulin G indirekt aktivieren, und Gingipaine bilden, die die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten und darüber die Thrombenbildung fördern.



**Abb. 2** Das typische Bild eines Parodontitispatienten.

Die hier verwendete Methode hat den Vorteil, dass sie genau und kosteneffektiv ist verglichen mit dem traditionellen Nachweis über die Bakterienkultur. Es ist damit allerdings nicht möglich, lebende von phagozytierten Bakterien zu unterscheiden; wie genau die Bakterien die Thrombose beeinflussen, kann mit der PCR nicht geklärt werden. Desweiteren ist das untersuchte Kollektiv klein; da keine klinische zahnärztliche Untersuchung durchgeführt wurde, fehlen Daten zur oralen und parodontalen Gesundheit. Dies mag auch erklären, warum parodontalpathogene Bakterien wie *P. gingivalis* und *A. actinomycetemcomitans* nicht nachgewiesen wurden.

Insgesamt ist die vorgestellte Arbeit ein weiterer kleiner Baustein zum Verständnis des Zusammenhangs zwischen ischämischem Schlaganfall und bakteriellen Infektionen, an denen orale Bakterien möglicherweise beteiligt sind. Bisher ist jedoch unklar, ob diese Bakterien die atherothrombotischen Ereignisse verursachen, oder lediglich unbeteiligte, zufällig in die Thromben inkorporierte Zuschauer (Bystander) sind. Gleichwohl kann aus den Ergebnissen die Empfehlung zu einer regelmäßigen zahnärztlichen Betreuung und Anleitung zu einer sorgfältigen häuslichen Mundhygiene als Baustein einer Primärprävention des ischämischen Schlaganfalls abgeleitet werden.

## Literatur

1. Katan M, Luft A. Global burden of stroke. *Semin Neurol* 2018;38: 208–211.
2. Hensler S, Barzel A, Knoneczny N. Schlaganfall. DEGAM-Leitlinie Nr. 8, 2012. AWMF-Register-Nr. 053-011. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-011L\\_S3\\_Schlaganfall\\_2012-abge-laufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-011L_S3_Schlaganfall_2012-abge-laufen.pdf); Letzter Zugriff: 26.06.2019.
3. Rosenfeld ME. Inflammation and atherosclerosis: direct versus indirect mechanism. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:154–160.
4. Syrjänen J, Peltola J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med* 1989;225:179–184.
5. Lafon A, Pereira B, Dufour T, Rigouby V, Giroud M, Béjot Y, Tubert-Jeannin S. Periodontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Neurol* 2014;21:1155–1161.
6. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:496–501.
7. Rost NS, Wolf PA, Kase CS et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001;32:2575–2579.
8. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004;83:156–160.
9. Hosomi N, Aoki S, Matsuo K et al. Association of serum anti-periodontal pathogen antibody with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:385–392.



**PD Dr. Dr. Christiane Elisabeth Gleissner**  
 Poliklinik für Zahnerhaltungskunde  
 Universitätsmedizin der Johannes-  
 Gutenberg-Universität Mainz  
 E-Mail: [gleissner@uni-mainz.de](mailto:gleissner@uni-mainz.de)