Pia Kieß
Dr. med.

Parodontitismarker und das Risiko für ischämische Schlaganfälle

Fach/Einrichtung: Neurologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. A. J. Grau

Der Schlaganfall ist eine der häufigsten Todesursachen weltweit und stellt im Erwachsenenalter die häufigste Ursache für eine lebenslange Behinderung dar. Während er früher fast ausschließlich als Erkrankung des höheren Alters galt, ist heute bekannt, dass auch jüngere Menschen nicht selten ischämische Insulte erleiden. Daher erlangt die Primärprävention des Schlaganfalls große Bedeutung und die Identifikation neuer möglicher Risikofaktoren wie beispielswiese Parodontitis wird zum Inhalt vieler Forschungsarbeiten.

In der vorliegenden Promotionsarbeit untersuchten wir den Zusammenhang zwischen Parodontitismarkern sowie lokalen und systemischen Entzündungsmarkern und ischämischen Schlaganfällen. Ziel der Untersuchung war es, im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie mit 98 Schlaganfallpatienten und 100 gesunden alters-und geschlechtsangepassten Kontrollpersonen zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen Parodontitismarkern und dem Risiko für ischämische Schlaganfälle besteht. Hierzu untersuchten wir bei allen Studienteilnehmern die Serum-Konzentrationen der Entzündungsmarker Matrix-Metalloproteinase 8 (MMP-8), TIMP Metallopeptidase Inhibitor 1 (TIMP-1), Myeloperoxidase (MPO), Lipopolysaccharide (LPS) und Interleukin-1ß (IL-1ß) (Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA). Im Sputum bestimmten wir neben MMP-8, TIMP-1, MPO und LPS die Erregeranzahl (quantitative Polymerasekettenreaktion, PCR) sowie die Spiegel der Antikörper gegen die Parodontalkeime *Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa), Prevotella intermedia (Pi), Porphyromonas gingivalis (Pg) und Tanerella forsythia (Tf).* Darüber hinaus ermittelten wir den kumulativen Risiko-Score (CRS) für Parodontitis und setzten diesen in Zusammenhang mit dem Schlaganfall-Risiko.

In unseren statistischen Analysen verwendeten wir den x^2-Test zur Auswertung kategorialer Paramater, den Student`s t-Test zur Auswertung kontinuierlicher, normalverteilter Parameter und den Wilcoxon-signed-rang-Test zur Analyse kontinuierlicher, nicht normalverteilter Daten. Mit Hilfe einer multivariaten Regressions-Analyse erfolgte eine Adjustierung für die Schlaganfallrisikofaktoren.

In der Sputum-Analyse zeigte sich, dass Schlaganfallpatienten signifikant häufiger Träger des Keims *Aa* (qPCR-Positivität der Patienten: 37,9%; qPCR-Positivität der Kontrollen: 19,0%; p = 0,003) und von ≥ 3 Arten von Parodontitis-Keimen gleichzeitig waren (Patienten: n = 49 (50%) vs. Kontrollen: n = 33 (33%); p = 0,015). Zudem hatten sie weniger Zähne bzw. waren häufiger zahnlos als die Kontrollen (Zahnzahl der Patienten: 13,8 (± 10,8); Zahnzahl der Kontrollen: 16,6 (± 10,1); p = 0,04).

Hinsichtlich der Entzündungsmarker im Sputum zeigten die Kontrollpersonen höhere Spiegel an MMP-8 (Median (Interquartilbereich: IQR) der Patienten: 153,01 (269,04) ng/ml vs. Kontrollen: 298,07 (216,48) ng/ml; p (univariat) = 0,0005; p (multivariat) = 0,004), MPO (Patienten: 999,6 (1248,6) ng/ml vs. Kontrollen 2093,0 (3894,23) ng/ml; p (univariat) < 0,0001; p (multivariat) = 0,001) und IL-1ß (Patienten: 98,2 (304,0) pg/ml vs. Kontrollen: 268,7 (644,3) pg/ml; p (univariat) = 0,0004; p (multivariat) = 0,003). Darüberhinaus wiesen sie eine höhere Anzahl an Kopien bakterieller DNA von *Aa* (Median (IQR) der Patienten: 195,7 GE/ml (2626,0) vs. Kontrollen: 2613,5 GE/ml (1483,0); p = 0,012) im Speichel auf.

Bezüglich der Serumwerte wiesen Patienten höhere Spiegel von MPO (Median (IQR) der Patienten 152,1 (149,1) ng/ml vs. Kontrollen: 102,7 (90,0) ng/ml; p < 0,0001) und MMP-8 (Median (IQR) der Patienten: 33,1 (60,8) ng/ml vs. Kontrollen: 22,8 (36,4) ng/ml; p = 0,002) auf. Ebenfalls ergaben sich bei ihnen eine erhöhte MMP-8/TIMP-1 Ratio (Patienten: 0,07 (0,12) ng/ml vs. Kontrollen: 0,04 (0,07) ng/ml; p = 0,0004).

In Bezug auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem CRS-Score und dem Schlaganfallrisiko zeigten die Kontrollpersonen einen Trend zu einem höheren Parodontitis-Risiko (CRS III) als die Schlaganfallpatienten (CRS III: Kontrollen: 39%; Patienten: 31,6%; p (univariat) = 0,27 bzw. p (multivariat) = 0,17).

Das niedrigere Parodontitis-Risiko mit einem CRS-Score von I bei den Schlaganfallpatienten könnte durch deren schlechteren Zahnstatus und der damit einhergehenden eingeschränkten Nachweisbarkeit der in den Score einfließenden Sputum-Parameter bedingt sein.

Die erhöhten Serumspiegel der oben angeführten Entzündungsmarker in der Patientengruppe sind entweder durch eine akute Entzündungsantwort nach dem Schlaganfall verursacht oder sie weisen auf eine vor dem Schlaganfall bestehende chronische inflammatorische Reaktion hin. Chronisch erhöhte inflammatorische Parameter werden als Risikomarker für den ischämischen Schlaganfall und für andere vaskuläre Erkrankungen diskutiert.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass Schlaganfallpatienten höhere Entzündungsmarker im Serum (MPO, MMP-8, MMP-8/TIMP1-Ratio) aufwiesen und signifikant häufiger Träger des Keims Aa sowie von ≥ 3

parodontopathogenen Keimen waren. Darüberhinaus hatten sie durchschnittlich weniger Zähne und litten häufiger an Zahnlosigkeit als die Kontrollpersonen, die höhere Entzündungsparameter im Sputum (MMP-8, MPO, Il-1ß , Kopien bakterieller DNA von Aa) zeigten. Eine Limitation unsere Studie ist das Fehlen einer zahnärztlichen Untersuchung. Unsere Ergebnisse ergänzen jedoch die bisherigen Befunde in der Literatur, die mehrheitlich Beleg lieferten für einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und dem Schlaganfall-Risiko.