Zahlreiche Untersuchungen belegen Zusammenhänge zwischen chronisch-entzündlichen Infektionskrankheiten und der Genese maligner Tumore.[1] Das Zusammenspiel eines spezifischen inflammatorischen Milieus mit tiefgreifenden Veränderungen der großen Mikrobiome unseres Körpers fördert sowohl die maligne Transformation von Zellen und Geweben, als auch eine Progression vorbestehender kanzeröser Läsionen. Bekannte Beispiele für krebsassoziierte Erreger sind *Helicobacter pylori* für die Genese von Magenkarzinomen, *Salmonella typhii* in Zusammenhang mit Malignomen der Gallengänge, Papillomaviren (HPV) für die Dysplasie der Cervix uteri und Hepatitis B- und C-Viren für hepatozelluläre Karzinome.[2]

DDr. Christa Eder
[Infos zur Autorin]

Literatur

Parodontitis und Krebserkrankung

Folgen eines destabilisierten Mikrobioms

DDr. Christa Eder

Malignome durch krebsassoziierte Biofilme

Parodontitis zählt zu den häufigsten chronischen inflammatorischen Erkrankungen weltweit. Der Zusammenhang zwischen Entzündungen des Zahnhalteapparates und systemischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Rheuma und arteriosklerotischen Gefäßveränderungen ist inzwischen hinlänglich bekannt. Neben prädisponierenden Faktoren sind potenziell pathogene Bakterien im oralen Biofilm und deren Interaktion mit den Hart- und Weichgeweben der Mundhöhle Auslöser und Betreiber der Erkrankung. Darüber hinaus kommt es durch die Gewebeinvasivität vieler Parodontalkeime zu einer Einschwemmung von Bakterien ins periphere Blut. Damit gelangen die mikrobiellen Antigene und Toxine zu sämtlichen Organen des Körpers.

Gramnegative anaerobe Bakterien produzieren Enzyme und Lipopolysaccharide, die eine vermehrte Ausschüttung von Entzündungsmediatoren (Prostaglandin E2, Interleukin-1, -6, -8, TNF-α, Thrombaxan) und von Kollagenasen bewirken (Abb. 1). Durch Freisetzung von Sauerstoffradikalen entsteht oxidativer Stress, welcher Defekte an der DNA von Körperzellen und Veränderungen in der Molekularstruktur von Proteinen verursacht und so die maligne Transformation von Körpergeweben fördert. Spezifische Pathomechanismen oraler Bakterien begünstigen zusätzlich dysplastische Veränderungen. Besonders *Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas (P.) gingivalis, Treponema denticola* und *Tannerella forsythia* spielen bei der Krebsentstehung und Progression auch außerhalb der Mundhöhle eine wichtige Rolle[3,4] (Abb. 2).

Michaud et al. untersuchten über einen Zeitraum von 18 Jahren insgesamt

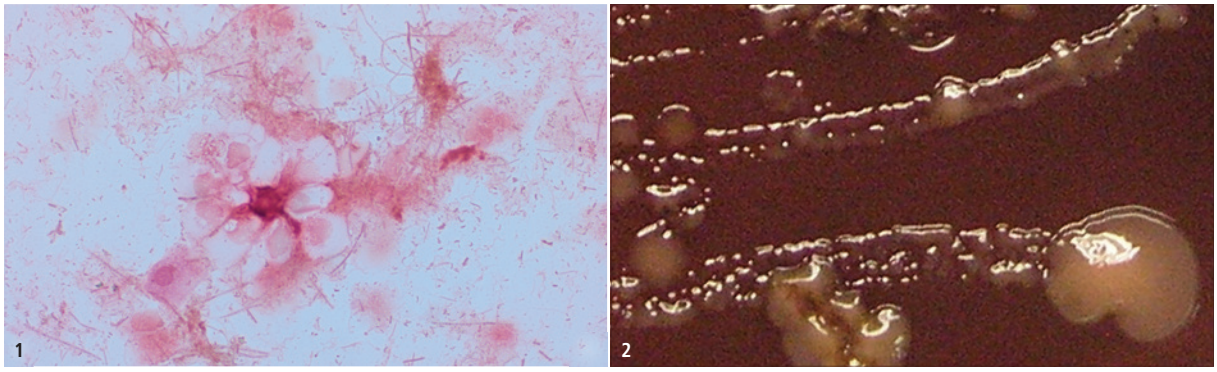

Abb. 1: Gramgefärbte Keime und Entzündungszellen aus dem subgingivalen Biofilm. – **Abb. 2:** Anaerobe Mischkultur aus dem Sulkus.

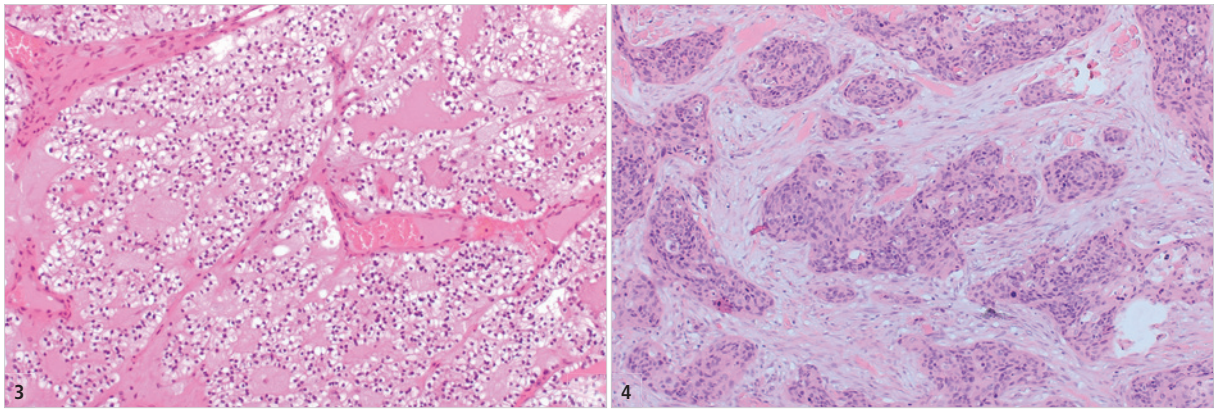

Abb. 3: Klarzelliges Nierenzellkarzinom. – **Abb. 4:** Orales Plattenepithelkarzinom.

48.000 Personen hinsichtlich des Auftretens von Krebserkrankungen in Zusammenhang mit parodontalen Infektionen.[5] Unabhängig von bekannten Risikofaktoren wie Tabak und Alkohol konnten hoch signifikante Assoziationen zwischen chronischer Parodontitis und oralen Plattenepithelkarzinomen, Malignomen des Pankreas, Dickdarm, der Brustdrüse sowie Leber, Nieren und des haematopoetischen Systems nachgewiesen werden. Seither haben weitere Studien diese Ergebnisse mehrfach bestätigt (Abb. 3).[6]

Für die beiden oral-pathogenen Arten *Fusobacterium (F.) nucleatum*[7] und *P. gingivalis* wurden die Mechanismen der bakteriellen Tumorinduktion detailliert untersucht. Sie gelten heute als Schlüsselkeime der Kanzerogenese. *F. nucleatum* bindet über sein Adhäsin FadA (Fusobakterien-Adhäsin) an das Endothel der Blutgefäße und erhöht so deren Permeabilität. Zusätzlich interagiert FadA mit den Epithelien zahlreicher Organe. Dies erhöht die Expression von Onkogenen und stimuliert die Proliferation von Tumorzellen. *P. gingivalis* kann durch ein spezifisches Enzym, dem Gingipain, die Migration von Karzinomzellen begünstigen und deren natürliches Absterben verhindern. Interaktionen zwischen Fusobacterium und Porphyromonas stimulieren zusätzlich über sogenannte „Toll-like receptors" (TLR) die Proliferation von Krebszellen.

Virale Komponenten beim oralen Plattenepithelkarzinom

Die räumliche Nähe zu keimbelasteten parodontalen Herden erhöht die Anfälligkeit der Mundschleimhaut für dysplastische Veränderungen und damit für die Entstehung von oralen Plattenepithelkarzinomen (OSCC, Abb. 4).[8–10] Jeder Millimeter Verlust an Alveolarknochen steigert das Risiko für maligne Entartung des Epithels um das Fünffache. Die Ursache liegt in einer gestörten Interaktion zwischen dem oralen Mikrobiom und dem Wirtsgewebe und der Präsenz von kanzerogenen Viren. Herpesviren, Cytomegalieviren[11,12], das Epstein-Barr-Virus[13] und vor allem humane Papillomaviren sind bei Parodontitispatienten um bis zu 79 Prozent häufiger im Sulkus und Speichel nachweisbar als bei Gesunden. Die komplexen Biofilme der Zahnfleischtaschen sind ideale Reservoirs für Viren, die, von dort ausgehend, in die benachbarten Gewebe streuen. Bei intakter Mundschleimhaut können Papillomaviren die Epithelschranke nicht überwinden. Entzündungen hingegen machen die Barriere durchlässig und ermöglichen den Viren, bis zu den basalen Epithelschichten vorzudringen. Hier finden sie ein

ANZEIGE

SUNSTAR
G·U·M®
PAROEX®

GUM® PAROEX® 0,06% CHX

Zur täglichen Pflege von gereiztem Zahnfleisch

CPC

0,06% CHX

Zahnpasta und Mundspülung

- ✔ Antibakterielle Inhaltsstoffe (CHX und CPC) zum Schutz vor Zahnfleischentzündungen.
- ✔ Mit Vitamin E, Aloe Vera und Provitamin B5 zur Revitalisierung des Zahnfleisches.
- ✔ Angenehm frischer Geschmack.

professional.SunstarGUM.com/de

SUNSTAR Deutschland GmbH · 79677 Schönau · Tel. +49 7673 885 10855 · service@de.sunstar.com

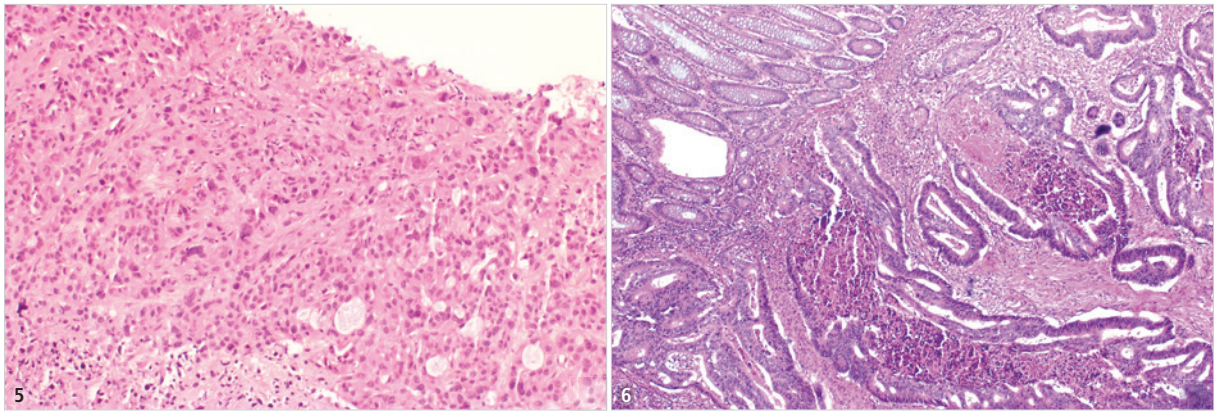

Abb. 5: Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse. – **Abb. 6:** Tubuläres Adenokarzinom des Dickdarms.

ideales Substrat für ihre Vermehrung. Die potenziell kanzerogenen Papillomaviren gehören, ganz ähnlich wie die Auslöser des genitalen Zervixkarzinoms, zur sogenannten „High-Risk-Gruppe", wobei HPV 16 die wichtigste Rolle spielt.[14] Die genetische Information dieser Viren wird in das Erbgut der Schleimhautzellen integriert und setzt Gene, die normalerweise das Tumorwachstum unterdrücken außer Kraft. Zusätzlich werden Protoonkogene aktiviert. Die Erbinformation des HPV-16-Virus kann im Tumorgewebe mittels PCR nachgewiesen werden. Auch in Krebsvorstufen, wie dem oralen Lichen planus, lässt sich häufig HPV-DNA nachweisen. Durch die parodontale Knochendestruktion und die erhöhte Aktivität von Osteoklasten wird das Einwachsen von Tumorzellen in das vorgeschädigte Gewebe erleichtert und vorangetrieben.

Disseminierung oraler Keime fördert Karzinome in peripheren Organen

Neben dieser „Vor-Ort"-Kanzerogenese können orale Keime aber auch in anderen Körperorganen zur Tumorentstehung beitragen. Im Rahmen des Annual Meeting der American Association for Cancer Research wurden 2016 die Zusammenhänge zwischen Parodontitis und Krebs der Bauchspeicheldrüse dargestellt (Abb. 5). Bei Präsenz von *P. gingivalis* und/oder *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* besteht ein um 50 bis 60 Prozent erhöhtes Risiko, bei positivem Nachweis von *P. gingivalis* und ein um 50 Prozent erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms.[15] Im Serum der betroffenen Patienten fanden sich signifikant höhere Werte von Antikörpern gegen *P. gingivalis* als bei Gesunden. Ähnliche Ergebnisse gibt es auch für *Treponema denticola* und *Tannerella forsythia*.
Der Gastritiserreger *Helicobacter (H.) pylori* wird als unabhängiger Risikofaktor für Entstehung und Progression von Bauchspeicheldrüsenkrebs angesehen. Neben einer möglichen Streuung aus dem Magen ist hier auch eine Verbreitung des Keimes aus aktiven Zahnfleischtaschen in Betracht zu ziehen.[16] *H. pylori* findet nämlich in parodontalen Taschen ein für ihn ideales Milieu vor. Geschützt im subgingivalen Biofilm kann er sich dem Angriff einer antibiotischen Eradikation entziehen und später von dort aus die Magenschleimhaut erneut infizieren. Darüber hinaus wird *H. pylori* bei parodontaler Gewebedestruktion gemeinsam mit anderen Bakterien über die Blutbahn zur Bauchspeicheldrüse transferiert.

Krebsaffines Milieu durch *P. gingivalis*

Das Kleinökosystem Mundhöhle steht in enger Verbindung mit dem Mikrobiom des Darms. Keime aus der Mundhöhle werden verschluckt und danach in die Darmflora integriert.[17] *P. gingivalis* hat im Dickdarm, ganz ähnlich wie auch in der Mundhöhle, die Rolle eines „Keystone Pathogens". Dabei ist der Keim selbst nur in sehr geringer Menge nachweisbar, führt aber durch seine bloße Anwesenheit zu massiven Veränderungen im Mikrobiom. Er verursacht eine schwerwiegende Dysbiose und bereitet so das Milieu für weitere virulente Mikroorganismen vor.
Genetische Vergleiche von *F. nucleatum* aus Zahnfleischtaschen mit jenen in der Darmflora zeigten, dass es sich um idente Stämme handelte. Auf intakter gesunder Darmmukosa ist *F. nucleatum* entweder gar nicht oder nur in sehr geringen Mengen nachweisbar. Bei chronischer Entzündung und in gutartigen Adenomen steigt hingegen seine Präsenz bereits deutlich an. Im Gewebe von Adenokarzinomen des Dickdarms kann man seine höchste Anreicherung feststellen.[19–21] Durch die Fähigkeit von Fusobaterium zur Koaggregation mit anderen Keimen wie Campylobacter und Streptococcus kommt es zu einer synergistischen Förderung und Progression von Karzinomen (Abb. 6).

Fazit

Orale Infektionen sind Risikofaktoren für Entstehung, Invasion und Metastasierung maligner Tumore. Die Forschungen auf diesem Gebiet stehen derzeit noch am Anfang, allerdings lassen bisherige Ergebnisse weitere interessante Resultate erwarten.

Kontakt

DDr. Christa Eder
Autorin des Buchs *Mundgesundheit ist keine Einbahnstraße, ein Beitrag zur interdisziplinären Zahnmedizin*
Guglgasse 6/3/6/1
1110 Wien, Österreich
Tel.: +43 664 3246661
eder.gasometer@chello.at

PHILIPS

Besuchen Sie unser virtuelles

Better together symposium

Improving oral healthcare

Dienstag, den 2. November, 13:30 Uhr – 17:30 Uhr

Mittwoch, den 3. November, 13:30 Uhr – 17:30 Uhr

Wir laden Sie herzlich zu unserem kostenfreien europäischen better together Symposium ein.

- Breit gefächertes wissenschaftliches Programm u.a. zu den Themen Parodontologie oder e-Health
- Europäische Experten als Speaker
- Produktpräsentationen & wissenschaftliche Inhalte

Registrieren Sie sich!
www.bettertogethersymposium.com