

Mikko Pyysalo, Joonna Hallikainen, Liisa Pyysalo ja Juhana Frösén

## Aivovaltimoaneurysmat ja suun terveys

Aivovaltimoaneurysman puhkeaminen aiheuttaa lukinkalvonalaisen verenvuodon. Tulehdusreaktion on todettu liittyvän sekä aneurysman kehittymiseen että puhkeamiseen. Vuonna 2013 julkaistiin Suomessa tehty havainto suuperäisten bakteerien DNA:n löytymisestä aivovaltimoaneurysman seinämästä. Ientulehdus alkaa 2–4 päivässä, jos hampaita ei harjata säännöllisesti. Se voi hoitamattomana edetä parodontiitiksi. Parodontiitin riskitekijät ovat diabetes, tupakointi ja parodontopatogeenien läsnäolo. Parodontiittia pidetään sydän- ja verisuonitautien itsenäisenä riskitekijänä. Vähäisen tutkimusnäytön pohjalta näyttää siltä, että aneurysmatauti ja alkuvaiheen ientulehdus saattavat liittyä toisiinsa. Suun taudinaiheuttajien osuudesta aneurysmataudin patofysiologiassa voidaan esittää hypoteettisia malleja: bakteerit joko vaikuttavat intraluminaalisen trombin syntyyn, aktivoivat NF- $\kappa$ B-välitteisen tulehdusreaktion tai vaikuttavat endoteelin toimintahäiriön kautta.

Joitakin vuosia sitten Suomessa tehty havainto suusta peräisin olevien, hampaita aiheuttavien bakteerien DNA:n löytymisestä aivovaltimoaneurysman seinämästä on saanut neurokirurgit ja hammaslääkärit tutkimaan yhdessä mikrobiologien kanssa suun ja hampaiston mikrobiston osuutta aivovaltimoaneurysmien ja niiden puhkeamisen aiheuttaman kallon sisäisen verenvuodon synnystä. Nämä löydökset ja tuoreet kliiniset tutkimustulokset ientulehduksen ja parodontiitin esiintyvyydestä aivovaltimoaneurysmapotilailla viittaavat siihen, että iensairaudet saattavat liittyä aivovaltimoaneurysmatautiin ja sitä kautta kallon sisäisen verenvuodon riskiin.

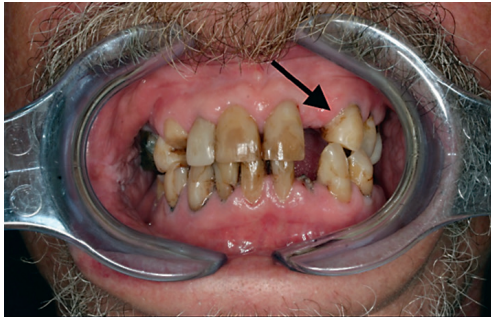
### Suun terveys ja terve ien

Hampaita ympäröi ienkudos, joka terveessä tilanteessa muodostaa matalan, 1–3 mm:n syvyyden ientaskun (sulcus gingivalis). Hammas vasten oleva ientaskun pinta, sulkulaarinen epiteeli, rajautuu ientaskun pohjalla hampaan juuren pintaan kiinnittyvään liitosepiteeliin. Sulkulaarinen epiteeli on sarveistumatonta ker-

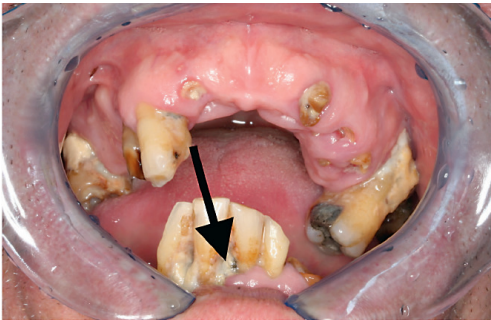
rostunutta epiteeliä, vähemmän läpäisevää kuin liitosepiteeli, ja sen rakenne on samanlainen kuin muualla suuontelossa olevan epiteelin.

Sulkulaarisessa tai liitosepiteelissä ei ole luonnollista suojaa tarjoavaa sarveistunutta kerrosta (1). Siksi ientaskussa sekä normaaliin mikrobistoon että ientaskun sairauksiin liittyvät bakteerit pääsevät suoraan kontaktiin epiteelin kanssa. Mikrobiologisesti ajateltuna suuontelo tarjoaa miellyttävän ympäristön mikroobeille: lämpötila pysyy tasaisena (34–36 °C), ja useimmilla alueilla pH on lähellä neutraalia. Terveessä tilanteessa ientaskun biofilmissä bakteerisuvut *Neisseria*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella* ja *Granulicatella* vallitsevat (2).

Ensimmäisen epäspesifisen puolustuslinjan biofilmiä vastaan muodostavat syljen huuhteleva vaikutus, suun limakalvon ja sylkirauhasten tiehyiden antimikrobiset peptidit ja proteiinit, vaeltavat polymorfonukleaariset leukosyytit (PMN-solut) sekä ientaskunesteeseen virtaus (2). Jos hampaiden pinnoille muodostuvaa plakkia ei poisteta hampaita säännöllisesti harjaamalla, ientulehduksen varhaiset oireet kehittyvät 2–4 päivän kuluessa (3).



**KUVA 1.** Parodontiitti. Tulehtunut ien (nuoli). Yleensä tällainen ientulehdus tai parodontiitti on vielä oireeton. Nuolen osoittamalla alueella on syventynyt ientasku, joka voidaan diagnosoida ainoastaan ientaskumittarilla hammaslääkärin tai suuhygienistin vastaanotolla.



**KUVA 2.** Pitkälle edennyt parodontiitti. Plakkikertymä on mineralisoitunut hammaskiveksi (nuoli).

## Parodontiitti

Ientulehdus on paikallinen ienkudoksen reversiibeli tulehdus, joka ilmenee ienkudoksen turvotuksena, punoituksena ja ienverenvuotona esimerkiksi hampaita harjattaessa. Ientulehdus on paikallinen reaktio hampaan pinnan bakteeripeitteisiin (hammasplakki ja hammaskivi). Ientulehdus voi hoitamattomana edetä hampaiden kiinnityskudoksen tulehdukseksi eli parodontiitiksi, joka on irreversiibeli tila (KUVAT 1 ja 2).

Parodontiitin patogeneesi on monitahoinen prosessi, jossa mikrobin patogeenisuus (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) -rakenteet, joihin kuuluvat esimerkiksi tietyt bakteereiden soluseinän osat, laukaisevat hahmontunnistusreseptorien (pattern-recognition receptor, PRR) välityksellä tulehdusreaktion (4).

Paljon tutkittuja PRR:iä ovat Tollin kaltaiset reseptorit (TLR). Ienkudoksessa PRR-aktiivisuus johtaa ikenen epiteelisolujen tuottamien kemotaktisten aineiden välityksellä verisuonten laajenemiseen, verenvirtauksen lisääntymiseen, verisuonten läpäisevyyden lisääntymiseen ja leukosyyttien vaeltamiseen tulehdusalueelle (5,6).

Ientaskussa on jatkuva taistelu tasapainosta homeostaasin ja dysbioosin välillä, minkä parodontiitin tavanomaiset riskitekijät – diabetes, tupakointi ja parodontopatogeenien (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* ja *Tannerella forsythia*) läsnäolo – pyrkivät kääntämään dysbioosin voitoksi. Muita parodontiitiriskiä lisääviä tekijöitä ovat ylipaino, immuunipuutostilat, puutteellinen suuhygienia, huonot ravintotottumukset, stressi, osteoporoosi ja kognitiiviset häiriöt (TAULUKKO) (7).

Parodontiitin kehittymisen riskiin on tavanomaisesti liitetty yksittäisiä bakteerilajeja kuten *Fusobacterium nucleatum* ja *Prevotella intermedia*, jotka on liitetty alkuvaiheen parodontiittiin, sekä *P. gingivalis*, *T. forsythia* ja *T. denticola*, jotka indikoivat jo etenevää tautia. Nykytutkimus on osoittanut dysbioosin kehittymisen biofilmissä olevan pääosassa parodontiitin patogeneesissä, ja tätä dysbioosin kehitystä näyttäsivät ohjaavan tietyt taudinaiheuttajat, jotka muuntavat mikrobiston toimintaa (2,8).

Bakteereiden määrä on suurempi parodontiittisessa kuin terveessä ientaskussa, ja paikallisen immuunipuolustuksen häiriintymisen sekä ravinteiden lisääntymisen vuoksi bakteereiden monimuotoisuus (diversiteetti) lisääntyy (9,10). Dysbioosiin on tavattu liittää diversiteetin kapeneminen, mutta parodontiitissa tilanne on päinvastainen. Tietävästi ainoastaan yksi tutkimus on osoittanut tupakoivien parodontiittipotilaiden diversiteetin kapenemisen (11).

## Parodontiitin hoito

Parodontiitti ja ientulehdus ovat biofilmaisairauksia, joissa tärkeintä on biofilmin mekaaninen poistaminen ja sellaisten olosuhteiden luominen hampaistoon, että biofilmin hallinta on mahdollista. Käytännössä hampaan pinnalle kertyvä hammasplakki pystytään poistamaan

päivittäisellä hampaiden harjauksella, mutta huonon tai liian harvan hampaiden harjauksen vuoksi se voi mineralisoitua syljen vaikutuksesta hammaskiveksi.

Hammaskivi pystytään useimmiten poistamaan konservatiivisin menetelmin suuhygienistin tai hammaslääkärin vastaanotolla, mutta joskus ientaskut ovat niin syviä, että erikoishammaslääkäri joutuu ne kirurgisesti puhdistamaan. Mikrobilääkitys on parodontiitin toissijainen hoitovaihtoehto, koska kyseessä on krooninen, useimmiten hitaasti etenevä tulehdussairaus. Parodontiittipotilaan suun omahoito eli hampaiden harjaus kahdesti päivässä ja säännöllinen hammasvälien puhdistus on avainasemassa hoidossa diabeteksen hoitotasapainosta huolehtimisen ja tupakoinnin lopettamisen lisäksi.

## Parodontiitin systeemiset komplikaatiot

Keskeisimmät tutkimukset, joissa parodontiitin on osoitettu aiheuttavan systeemistä lievää tulehdustilaa sekä liittyvän sydän- ja verisuonitauteihin eri välittäjäaineiden kuten lipopolysakkaridin, CRP:n, interleukiini 6:n (IL-6) ja fibrinogeenin välityksellä on käyty läpi tuoreessa väitöskirjassa (12). Nykykäsityksen mukaan parodontiittia pidetään ateroskleroosin itsenäisenä riskitekijänä (13). Parodontiitti saattaa vaikuttaa myös kohonneen verenpaineen kehittymiseen miehillä sekä perifeerisen valtimotaudin patogeneesissä (14,15).

Parodontaalisen bakteerikuorman on osoitettu vaikuttavan yhteisen kaulavaltimon intima-media-paksuuteen sekä systeemiseen valkosolujen määrään, ja parodontiitin hoidon on osoitettu parantavan näitä mitattavia suureita ja endoteelin toimintahäiriötä sekä pienentävän seerumin CRP-, kokonaiskolesteroli-, triglyseridi- ja IL-6-pitoisuutta (16–18). On osoitettu, että parodontiitilla on itsenäinen vaikutus systeemiseen lievään tulehdukseen (19). Parodontiitin hoidon tai ehkäisyn vaikutuksesta sydän- ja verisuonitautien kovien päätetapahtumien ilmaantuvuuteen ei ole kertynyt näyttöä.

Aivovaltimotaudit ja muut sydän- ja verisuonitaudit liittyvät läheisesti toisiinsa (20).

## TAULUKKO. Parodontiitin riskitekijöitä.

### Todelliset riskitekijät, lisäävät parodontiittiriskiä

Diabetes  
Tupakointi  
Parodontopatoogeenit  
*Porphyromonas gingivalis*  
*Tannerella forsythia*  
*Treponema denticola*  
*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*  
*Fusobacterium nucleatum*  
*Prevotella intermedia*

### Riski-indikaattorit, saattavat lisätä parodontiittiriskiä

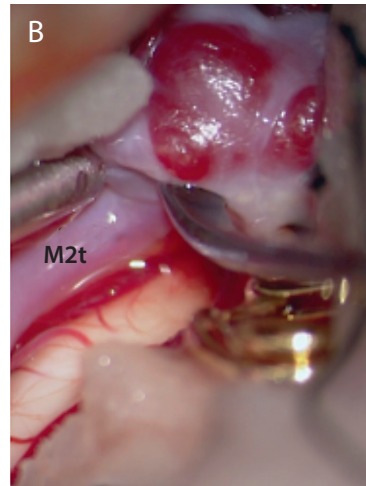
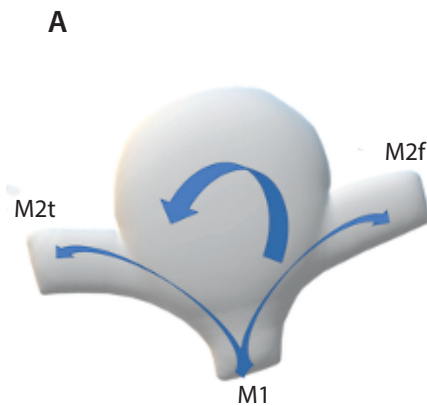
Immuunipuutostilat  
Huono suuhygienia  
Lihavuus  
Huonot ravintotottumukset  
Stressi  
Osteoporoosi

Vuotamattomissa ja vuotaneissa aivovaltimoaneurysmissa todetaan valtimonkovettumistaudille tyypillisiä muutoksia, ja etenkin vuotaneille aivovaltimoaneurysmille on näiden lisäksi tyypillistä seinämän krooninen tulehdustila (21). Parodontiitti voinee altistaa aivovaltimoaneurysman seinämän näille muutoksille vastaavilla mekanismeilla kuin valtimonkovettumistaudin yhteydessä muulla elimistössä.

## Aivovaltimoaneurysmat

Aivovaltimoaneurysman puhkeaminen on vaarallisen lukinkalvonalaisen verenvuodon yleisin syy (KUVA 3). Vuoto ilmaantuu yleisimmin työikäiselle henkilölle ja aiheuttaa huomattavia neurologisia haittoja. Aneurysmien esiintyvyydestä ei ole tarkkaa tietoa. Arvioidaan, että vähintään yhdellä 20–30 aikuisesta on aneurysma. Näistä aneurysmista noin 25 % puhkeaa elämän aikana (22). Suomessa lukinkalvonalaisen verenvuodon vuotuinen ilmaantuvuus on 6,2–10/100 000 ja suurenee iän myötä. Ilmaantuvuus on suurimmillaan 70–75-vuotiailla naisilla (22,5/100 000) (23).

Aneurysmataudin riskitekijöinä pidetään tupakointia, kohonnutta verenpainetta, naissukupuolta ja perhetaustaa (aneurysma kahdella



**KUVA 3.** Aivovaltimoaneurysma on tyypillisesti muodoltaan pallomainen tai ellipsoidia muistuttava ja sijaitsee aivovaltimoiden haarautumakohdassa. **A.** Keskimmäisen aivovaltimon aneurysma. Tyypillinen aneurysman muoto ja verenvirtauksen suunta (nuolet) aneurysmaa syöttävän suonihaaroin (M1: keskimmäisen aivovaltimon päärunko) ja aneurysmasta lähtevien suoniharojen (M2f: keskimmäisen aivovaltimon otsalohkon haara, M2t: keskimmäisen aivovaltimon ohimolohkon haara) sekä itse aneurysman välillä. **B.** Leikkauksen yhteydessä otettu valokuva keskimmäisen aivovaltimon haarautumiskohdan aneurysmasta mikrokirurgisen ligeerauksen yhteydessä näyttää todellisen anatomian ja sen, kuinka aneurysman seinämä voi paikoitellen olla hyvin ohut ja läpikuultava.

ensimmäisen asteen sukulaisella). Lisäksi on havaittu viitteitä sairastetun sydäninfarktin, sikiöaikaisen äidin aivoverenkiertohäiriön ja miesten suurentuneiden kolesteroliarvojen liittymisestä aneurysmataudin riskiin (24).

Noin puolet lukinkalvonalaisen verenvuodon saaneista potilaista kuolee vuoden kuluessa vuodosta, ja pitkäaikaissurannassakin aneurysmapotilaiden kuolleisuus (lähinnä sydän- ja verisuonitauteihin) on todettu suuremmaksi kuin normaaliväestön (20). Tulehdusreaktion on jo aiemmin todettu liittyvän sekä aneurysman kehittymiseen että puhkeamiseen, mutta tulehduksen aiheuttaja on jäänyt epäselväksi (25).

Tuoreimmassa tutkimuksissa aneurysman seinämistä on tunnistettu sekä bakteereiden DNA:ta että viitteitä bakteeriperäisestä tulehdusreaktiosta, mikä saattaa osoittautua jatkossa merkittäväksi tulehdusta selittäväksi tekijäksi (12). Hiljattain osoitettiin eläinmallissa suoliston mikrobiomin liittyvän aneurysmam muodostukseen, ja myös suun mikrobiomilla on todennäköisesti samanlainen vaikutus (26–28).

## Bakteerit aivovaltimoaneurysma- taudissa

Vaikka suuperäisten bakteerien osuus sydän- ja verisuonitaudeissa on osoitettu itsenäiseksi, niiden osuutta aivovaltimoaneurysmataudissa ei ole vielä selvitetty riittävästi. Tiетävästi ensimmäinen tutkimus, jossa aneurysmakudoksesta yritettiin tunnistaa prokaryootin (*Chlamydia pneumoniae*) DNA:ta, tehtiin vasta vuonna 2003 (29).

Seuraavissa tutkimuksissa, vasta kymmenen vuotta myöhemmin, tutkittiin aneurysmakudoksen bakteerigenomia laajemmin sekä aneurysmapotilaiden hampaisto kliinisesti ja radiologisesti (12,30). Aneurysmanäytteet analysoitiin kvantitatiivisella polymeraasiketjureaktiolla (qPCR) ja ientaskunäytteiden analysointiin käytettiin tiетävästi ensimmäistä kertaa qPCR:n lisäksi myös 16S rRNA -geenin sekvensointiin perustuvaa metagenomista analytiikkaa (12).

Suun ja nielun bakteereiden DNA:ta löydettiin 70 %:sta vuotaneista ja vuotamattomista aneurysmanäytteistä. Näytteissä havaittiin

myös viitteitä bakteeriperäisestä tulehdusreaktiosta. Aneurysmapotilailla oli enemmän tulehduspesäkkeiksi sopivia yli 6 mm syviä ientaskuja kuin normaaliväestöllä.

*F. nucleatum*, joka liittyy parodontiitin kehittymiseen, oli yleisimpiä bakteereita aneurysmapotilaiden ientasku- ja aneurysmanäytteissä. Aktiivinen hampaiden harjaaminen kahdesti päivässä näytti vähentävän bakteereiden monimuotoisuutta ja *F. nucleatum*in suhteellista osuutta potilaiden ientaskuissa.

Yleisimmät bakteerit, joiden DNA:ta aneurysmakudoksesta tunnistettiin, eivät ole varsinaisia pitkälle edenneeseen parodontiittiin liittyviä bakteereita, vaan suun normaaliin mikrobistoon kuuluvia streptokokkeja ja fusobakteereita. Jo näiden tulosten pohjalta näyttää siltä, että suun bakteereilla saattaa olla osuutta aivovaltimoaneurysmataudissa ja että tauti ja alkuvaiheen ientulehdus (sekä hampaiden harjaus harvemmin kuin kahdesti päivässä) saattavat liittyä toisiinsa (12).

Sittemmin julkaistussa tutkimuksessa verrattiin parodontiitin yleisyyttä aivovaltimoaneurysmapotilaiden sekä ikä- ja sukupuolivaikoidun suomalaisen verrokkiväestön välillä. Alkuvaiheen ientulehduksen ja parodontiittiin liittyvien syvien ientaskujen todettiin liittyvän aivovaltimoaneurysmiin (kerroinsuhde eli OR 5,3; 95 %:n luottamusväli 1,1–25,9 sekä OR 6,3; 1,3–31,4) (30). Tässä aineistossa ientulehdus ja parodontiitti olivat itsenäisiä riskitekijöitä myöhemmälle aivovaltimoaneurysman vuodelle, joskin tapausmäärä oli pieni (riskitiheyksien suhde eli HR 8,3; 95 %:n luottamusväli 1,5–46,1 sekä HR 22,5; 3,6–139,5) (30).

## Patogeneesi

Suun patogeenien osuudesta aneurysmataudin patofysiologiassa voidaan esittää hypoteettisia malleja (31). Yksi mahdollinen tapa, jolla bakteeri voisi vaikuttaa aneurysman kehittymiseen, liittyy intraluminaalisen trombin vaikutukseen. *P. gingivaliksen* on osoitettu vaikuttavan vatsa-aortan aneurysman patogeneesissä juuri intraluminaalisen trombin kautta. Samassa tutkimuksessa osoitettiin *P. gingivalis* -ruiskeiden

## Ydinasiat

- ▶ Tulehdusreaktio ja ateroskleroosi liittyvät vahvasti aivovaltimoaneurysman kehittymiseen ja vuotamiseen.
- ▶ Ientulehdus ja parodontiitti ovat erittäin yleisiä kroonisia ja vähäoireisia infektiota, jotka voivat aiheuttaa systeemistä lievää tulehdustilaa.
- ▶ Parodontiitti on ateroskleroosin itsenäinen riskitekijä.
- ▶ On mahdollista, että ientulehdus ja parodontiitti liittyvät aivovaltimoaneurysman kehittymiseen ja vuotamiseen.

kiihdyttävän vatsa-aortan aneurysman patogeneesiä (32).

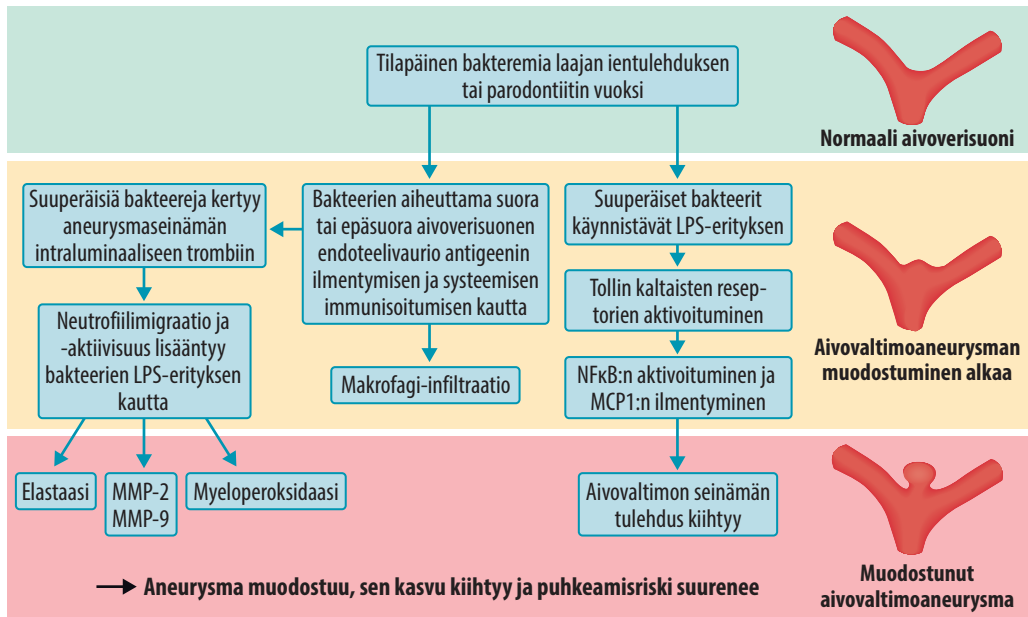
Intraluminaalinen trombi aiheuttaa aivovaltimoseinämän proteolyysiä erittämällä matriksimetalloproteiinaaseja 2 ja 9 (MMP-2 ja -9), myeloperoksidaasia (MPO) ja elastasia bakteerien aktivoiman neutrofiilitoiminnan vuoksi (31). Vielä on selvittämättä, vaikuttaako suuperäisten bakteerien lisäksi esimerkiksi suoliston mikrobiomikin vastaavasti intraluminaalisen trombin toimintaan.

Toinen mahdollinen mekanismi, jolla suuperäiset bakteerit voivat osallistua aneurysman kehittymiseen, on suora TLR:ien aktivoitumisen kautta tapahtuva tumatekijä kappale B (NF- $\kappa$ B) -välitteinen tulehdusreaktio, joka johtaa aneurysman kehittymiseen ja toisaalta sen rappeumaankin (31).

Kolmas mahdollinen mekanismi on bakteerien ja niiden erittämien yhdisteiden suora vaikutus valtimoseinämään, joka aiheuttaa aneurysman kehittymisen endoteelin toimintahäiriön kautta (KUVA 4) (31,32). Erityisesti parodontopatogeenien on osoitettu vaikuttavan endoteelin toimintahäiriössä. Meta-analyysissä havaittiin endoteelin toimintahäiriö parodontiittipotilailla yleisemmäksi kuin terveillä verrokeilla ja parodontiitin hoitamisen parantavan endoteelin toimintaa (33).

Aneurysmapotilailla on osoitettu säätelijä-T-solujen puutosta, lisääntynyttä kudoksen





**KUVA 4.** Bakterien ja niiden erittämien yhdisteiden suora vaikutus valtimoseinämään aiheuttaa aneurysman kehittymisen endoteelin toimintahäiriön kautta. Vihreä laatikko kuvaa tervettä valtimoseinämää, keltainen laatikko aneurysman alkua ja punainen laatikko muodostuneen aneurysman kasvua. LPS = lipopolysakkaridi, MCP1 = monosyyttinen kemoattractanttiproteiini 1, MMP = matriksimetallproteiinaasi, NFκB = tumatekijä kappa B

plasminogeenin aktivaattorin (tPA) ilmentymistä aneurysman seinämässä sekä CD3-, -4 ja -8-positiivisten T-solujen määrän lisääntymistä (34–36). Endoteliaalisen NF-κB:n ilmentymisen tasapainoa pidetään aneurysman kehittymisen ja vuotamisen säätelyssä ensiarvoisen tärkeänä (37).

Vaikka NF-κB:n osuus aneurysmataudissa on osoitettu merkittäväksi, sen ilmentymiseen läheisesti liittyvien TLR:ien osuutta ei ole paljoa tutkittu. Tuoreessa väitöskirjassa esiteltiin kaikki tutkimukset, joissa aivovaltimoaneurysmien TLR:ien ilmentymistä oli tutkittu joko immunohistokemiallisesti tai geneettisesti. TLR-4:n ilmentyminen on havaittu ihmisen ja rotan keskimmaisesta aivovaltimosta otetuissa näytteissä. *TLR4 SNP rs11536889* -geenin voimistussäätelyn (up-regulation) on todettu liittyvän aneurysman kehittymiseen, ja sitä voidaan pitää mahdollisena aneurysmataudin riskin merkkiaineena.

*TLR-2*-geenin merkitsevä voimistussäätely ihmisen aneurysmakudoksenäytteissä on havaittu, ja *TLR-2*:n osuus aneurysman muodos-

tumisessa on todettu merkittäväksi. Suomalaisväestössä on todettu TLR-välitteiseen signaalointiin liittyvien geenien voimistussäätelyn liittyvän aneurysmatautiin. Myös eläinkokeilla on saatu vastaavia tuloksia: *TLR-4*:n ilmentymisen on havaittu liittyvän aneurysman muodostumisriskiin tyyppin 1 diabetesta sairastavilla rotilla (12).

*TLR-2* ja *-4* sekä *CD14*-koreseptori, jonka neutralointi heikentää tulehdusvastetta ja *TLR-2*-välitteistä kudostuhoa, liittyvät vahvasti parodontitiitin patogeneesiin (38). *CD14*-*TLR*-kompleksi vaikuttaa merkittävältä tekijältä parodontitiitissa ja aneurysmataudissa.

### Löydösten kliininen merkitys?

Aivovaltimoaneurysmien aiheuttaman inhimillisen kärsimyksen ja taloudellisten menetysten vähentämisen kannalta olisi tärkeää oppia tunnistamaan henkilöt, joilla on aneurysman kehittymisen riski, löytää aneurysmien kehittymistä ja kasvua estävä tai hidastava lääkehoito sekä kohdentaa aneurysmien vuotoa estävät

kajoavat toimenpiteet vain aneurysmiin, joihin liittyy vuotoriski.

Aivovaltimon ja aivovaltimoaneurysman seinämän krooninen tulehdus on olennainen aneurysman kasvuun johtava tekijä (25). Aikaisempien koe-eläinmalleissa tehtyjen tutkimusten sekä kliinisten havaintojen mukaan aivovaltimoaneurysman seinämän kroonisen tulehduksen hoitaminen asetyylisalisyylihapolla saattaa vähentää aneurysman kasvun ja vuotamisen ilmaantuvuutta syklo-oksigenaasi 2 (COX-2) -välitteisen signaaloinnin estämisen kautta (39,40). Esimerkiksi ientulehduksen (tai muun bakteeritistuksen) aiheuttama TLR:ien aktivoituminen aivovaltimon ja sen aneurysman seinämässä johtaa NF-κB:n aktivoitumisen kautta COX-2-signaaloinnin voimistumiseen. Vaikuttaa mahdolliselta, että

ientulehduksen ja aivovaltimoaneurysmien yhteyttä tutkimalla saattaa löytyä uusia työkaluja tunnistaa henkilöitä, joilla on aneurysman muodostumisen riski ja jotka siten tarvitsevat lääkettä.

## Lopuksi

Tutkimusnäytön perusteella näyttäisi siltä, että bakteeriperäisellä tulehdusreaktiolla saattaa olla osuutta aivovaltimoaneurysman kehitymisessä ja vuotamisessa. Lisäksi ientulehdus ja parodontiitti saattavat lisätä aneurysmien muodostumisen ja puhkeamisen riskiä suomalaisväestössä. Tarkkoja tämän yhteyden mekanismeja ei vielä tunneta, ja aiheesta tarvitaan jatkotutkimusta. ■

### MIKKO PYYSALO, HLT, suu- ja leukakirurgian erikoishammaslääkäri

Tampereen kaupunki, suun terveydenhuolto  
Aivoverisuonisairauksien tutkimusryhmä, TAYS,  
neurokirurgian klinikka ja Tampereen yliopisto

### JOONA HALLIKAINEN, HLL, suu- ja leukakirurgian kliininen opettaja

Itä-Suomen yliopisto  
Aivoverisuonisairauksien tutkimusryhmä, KYS, suu- ja leukasairauksien klinikka ja Itä-Suomen yliopisto  
Aivoverisuonisairauksien tutkimusryhmä, TAYS ja Tampereen yliopisto

### LIISA PYYSALO, LT, neurokirurgian ja fysiatrian erikoislääkäri

TAYS, fysiatria  
Aivoverisuonisairauksien tutkimusryhmä, TAYS,  
neurokirurgian klinikka ja Tampereen yliopisto

### JUHANA FRÖSEN, LT, professori, neurokirurgian erikoislääkäri

Tampereen yliopisto ja TAYS, neurokirurgian klinikka  
Aivoverisuonisairauksien tutkimusryhmä, TAYS,  
neurokirurgian klinikka ja Tampereen yliopisto

### VASTUUTOIMITTAJA

Perttu Lindsberg

### SIDONNAISUUDET

Mikko Pyysalo: Ei sidonnaisuuksia

Joona Hallikainen: Apuraha (Planmeca Oy)

Liisa Pyysalo: Ei sidonnaisuuksia

Juhana Frösén: Luottamustoimet (TAYS, neurokirurgian klinikka)

### KIRJALLISUUTTA

1. Bosshardt DD, Lang NP. The junctional epithelium: from health to disease. *J Dent Res* 2005;84:9–20.
2. Sanz M, Beighton D, Curtis MA, ym. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2017;44:55–11.
3. Payne WA, Page RC, Ogilvie AL, ym. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1975;10:51–64.
4. Chen L, Deng H, Cui H, ym. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget* 2017;9:7204–18.
5. Kusumoto Y, Hirano H, Saitoh K, ym. Human gingival epithelial cells produce chemotactic factors interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 after stimulation with porphyromonas gingivalis via toll-like receptor 2. *J Periodontol* 2004;75:370–9.
6. Yu H, Huang X, Ma Y, ym. Interleukin-8 regulates endothelial permeability by down-regulation of tight junction but not dependent on integrins induced focal adhesions. *Int J Biol Sci* 2013;9:966–79.
7. Boucharde P, Carra MC, Boillot A, ym. Risk factors in periodontology: a conceptual framework. *J Clin Periodontol* 2017;44:125–31.
8. Hajishengallis G, Lamont RJ. Dancing with the stars: how choreographed bacterial interactions dictate nososymbiosis and give rise to keystone pathogens, accessory pathogens, and pathobionts. *Trends Microbiol* 2016;24:477–89.
9. Jiménez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001;27:648–57.
10. Takeshita T, Kageyama S, Furuta M, ym. Bacterial diversity in saliva and oral health-related conditions: the Hisayama Study. *Sci Rep* 2016;6:22164.
11. Bizzarro S, Loos BG, Laine ML, ym. Subgingival microbiome in smokers and non-smokers in periodontitis: an exploratory study using traditional targeted techniques and a next-generation sequencing. *J Clin Periodontol* 2013;40:483–92.
12. Pyysalo M. Oral bacterial findings in

- patients with intracranial aneurysms. *Väitöskirja. Kuopio: Publications of the University of Eastern Finland Dissertations in Health Sciences* 2019.
13. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, ym. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? *Circulation* 2012;125:2520–44.
  14. Aoyama N, Suzuki J, Kumagai H, ym. Specific periodontopathic bacterial infection affects hypertension in male cardiovascular disease patients. *Heart Vessels* 2018;33:198–204.
  15. Yang S, Zhao LS, Cai C, ym. Association between periodontitis and peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:141.
  16. Moïse D, Tatjana R, Bernadette BA, ym. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness. *Circulation* 2005;111:576–82.
  17. Kudo C, Shin WS, Sasaki N, ym. Effects of periodontal treatment on carotid intima-media thickness in patients with lifestyle-related diseases: Japanese prospective multicentre observational study. *Odontology* 2018;106:316–27.
  18. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, ym. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2014;41:70–9.
  19. Holmstrup P, Damgaard C, Olsen I, ym. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician. *J Oral Microbiol* 2017;9:1332710.
  20. Pyysalo L, Luostarinen T, Keski-Nisula L, ym. Long-term excess mortality of patients with treated and untreated unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:888–92.
  21. Frösen J, Piippo A, Paetau A, ym. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture. *Stroke* 2004;35:2287–93.
  22. Korja M, Kaprio J. Controversies in epidemiology of intracranial aneurysms and SAH. *Nat Rev Neurol* 2015;12:50.
  23. Korja M, Lehto H, Juvela S, ym. Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology* 2016;87:1118–23.
  24. Korja M, Silventoinen K, Laatikainen T, ym. Risk factors and their combined effects on the incidence rate of subarachnoid hemorrhage – a population-based cohort study. *PLoS One* 2013;8:e73760.
  25. Frösen J, Cebral J, Robertson AM, ym. Flow-induced, inflammation-mediated arterial wall remodeling in the formation and progression of intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus FOC* 2019;47:E21.
  26. Fumiaki S, Kenji S, Hiroki S, ym. Potential influences of gut microbiota on the formation of intracranial aneurysm. *Hypertension* 2019;73:491–6.
  27. Frösen J, Hallikainen J, Pyysalo M, ym. Letter by Frösen et al regarding article “potential influences of gut microbiota on the formation of intracranial aneurysm.” *Hypertension* 2019;74:e22–3.
  28. Frösen J, Hallikainen J, Pyysalo M. Letter to the editor. Periodontitis as a risk factor for formation, progression, and rupture of intracranial aneurysms. *J Neurosurg JNS* 2019;132:1305–6.
  29. Cagli S, Oktar N, Dalbasti T, ym. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* DNA in cerebral aneurysmal sac tissue with two different polymerase chain reaction methods. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:756–9.
  30. Hallikainen J, Lindgren A, Savolainen J, ym. Periodontitis and gingival bleeding associate with intracranial aneurysms and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev* 2020;43:669–79.
  31. Hallikainen J, Keränen S, Savolainen J, ym. Role of oral pathogens in the pathogenesis of intracranial aneurysm: review of existing evidence and potential mechanisms. *Neurosurg Rev* 2021;44:239–47.
  32. Delbosc S, Alsac JM, Journe C, ym. *Porphyromonas gingivalis* participates in pathogenesis of human abdominal aortic aneurysm by neutrophil activation. Proof of concept in rats. *PLoS One* 2011;6:e18679.
  33. Orlandi M, Suvan J, Petrie A, ym. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2014;236:39–46.
  34. Zhang HF, Liang GB, Zhao MG, ym. Patients with intracranial aneurysms presented defects in regulatory T cells, which were associated with impairment in Tim-3 upregulation. *Int Immunopharmacol* 2018;64:350–5.
  35. Paul-Emile L, Romain G, Sara M de L, ym. Vascular tissue-type plasminogen activator promotes intracranial aneurysm formation. *Stroke* 2017;48:2574–82.
  36. Miyata H, Koseki H, Takizawa K, ym. T cell function is dispensable for intracranial aneurysm formation and progression. *PLoS One* 2017;12:e0175421.
  37. Signorelli F, Sela S, Gesualdo L, ym. Hemodynamic stress, inflammation, and intracranial aneurysm development and rupture: a systematic review. *World Neurosurg* 2018;115:234–44.
  38. Rider D, Furusho H, Xu S, ym. Elevated CD14 (cluster of differentiation 14) and toll-like receptor (TLR) 4 signaling deteriorate periapical inflammation in TLR2 deficient mice. *Anat Rec (Hoboken)* 2016;299:1281–92.
  39. Aoki T, Frösen J, Fukuda M, ym. Prostaglandin E-2-EP2-NF-κB signaling in macrophages as a potential therapeutic target for intracranial aneurysms. *Sci Signal* 2017;10:eaah6037.
  40. Starke RM, Chalouhi N, Ding D, ym. Potential role of aspirin in the prevention of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2015;39:332–42.