

Abstract

Aspekter af marginal parodontitispatogenese

Forståelsen af marginal parodontitis patogenese udvikles konstant i takt med den øgede indsigt i immunsystemets funktioner. Bakterier i den dentale plak kan i sig selv iværksætte nedbrydningsprocesser, men den overvejende del af den parodontale nedbrydning menes at ske indirekte ved bakteriernes igangsætning af nedbrydningsprocesser via inflammationssystemet. Om end disse processer er komplekse, er dele af dem afklaret. Værtsorganismens egne inflammatoriske reaktioner kan påvirkes af talrige forhold, herunder de tilstedeværende mikroorganismers egenskaber, værtsorganismens genetiske baggrund, medicinske sygdomme og livsstilsfaktorer. De herved etablerede individuelle modifikationer af den inflammatoriske reaktion kan formentlig forklare den betydelige variation i sygdomstilbøjelighed. Det spændende ved forståelsen af nedbrydningsprocesserne er, at der muligvis kan udvikles nye biologiske behandlingsmetoder, baseret på en medicinsk indgriben med det formål at begrænse de kataboliske dele af inflammationen. En sådan type behandling er udviklet for reumatoid arthritis og kan derfor også tænkes for aggressiv marginal parodontitis, om end der endnu ikke er overbevisende resultater.

Emneord:
Periodontitis;
etiologi;
inflammation;
inflammation
mediators

Aspekter af marginal parodontitispatogenese

Palle Holmstrup, professor, dr.odont. ph.d., Afdelingerne for Parodontologi, Tandlægeskolerne, De Sundhedsvidenskabelige Fakulteter, Københavns og Aarhus Universiteter

Jesper Reinholdt, lektor, ph.d., Afdeling for Oral Biologi, Tandlægeskolen, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet

Anne Havemose-Poulsen, afdelingstandlæge, ph.d., Afdeling for Parodontologi, Tandlægeskolen, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Tænderne udgør med deres overflader et unikt organ, karakteriseret ved manglende fornyelse, således som det sker på alle andre overflader i den menneskelige organisme. Fornyelse af overflader som på hud og slimhinder er en vigtig del af individets forsvarsreaktioner, idet processen medvirker til at forhindre mikroorganismers kolonisering og invasion. Tandoverfladen afstødes ikke, hvorfor den er frit tilgængelig for kolonisering, hvilket er afgørende for de processer, der leder til gingivitis og marginal parodontitis (MP).

Det er velkendt, at plakakkumulering med udbredelse til den gingivale sulcus medfører gingival inflammation. Selv om plakbakterierne tilhører normalfloraen og i lighed med tarmfloraen er en uundværlig del af et sundt menneske (1), fremkalder de inflammation, hvis de optræder ufysiologisk som i udbredt plak. Under visse omstændigheder kan inflammationen sprede sig til de øvrige parodontale væv og medføre nedbrydning af parodontalligament og knogle. Tabet af parodontalt fæste indebærer, at der er tale om MP.

Vejen fra den reversible gingivitis til den irreversible vævsskade ved MP er stadig på flere måder gådefuld, specielt fordi den individuelle tilbøjelighed til destruktiv sygdom er så forskellig, som den præsenterer sig i det daglige kliniske arbejde. Vi ser patienter med udbredte plakmængder, der ikke medfører parodontal destruktions, og i modsætning hertil patienten med klinisk rene tænder, der rammes af progredierende fæstetab. Dette paradoks er en gigantisk provokation for den forskning, der beskæftiger sig med parodontiets patogenese. På Tandlægeskolen i København præsenterer de studerende på 8. semester deres vanskeligste patienter på seminarer med henblik på erfaringsdeling. Det har overraskende vist sig i de seneste år, at stort set alle studerende har patienter med udtalt aggressiv parodontitis, dvs. yngre patienter med fæstetab. Sådanne patienter er således ikke nogen

sjældenhed, og de udgør til stadighed en kilde til stimulering af nysgerrigheden: Hvorfor?

Den destruktive reaktionskaskade

Plakbakterierne giver anledning til en inflammatorisk reaktion i værtsorganismen, og inflammationen påvirker metabolismen i parodontiets bindevæv og knogle. Under visse forhold kan denne påvirkning på uforudsigelige tidspunkter give anledning til en destruktiv reaktionskaskade, der kommer til udtryk ved stedvis nedbrydning af parodontiet. Udviklingen er imidlertid ikke simpelt lineær, men den sker under indflydelse af en række forhold, der i et vist omfang kan forklare den betydelige interindividuelle variation. Disse forhold er plakkens mikrobielle sammensætning, værtsorganismens genetiske baggrund, medicinske sygdomme og livsstilsfaktorer (Fig. 1).

Plakbakteriernes interaktion med parodontal inflammation

Det har længe været kendt, at tandplak er en forudsætning for gingivitis, og det samme antages for MP. På den baggrund har megen forskning forsøgt at afgøre, om udvikling af MP skyldes tilstedeværelse af bestemte bakterier i plakken, som derfor kunne opfattes som specifikke MP-patogener. I så fald kunne en behandling rettes selektivt mod dem. Det er konstateret, at en række anaerobe og fakultativt anaerobe bakteriearter hyppigt dominerer ved MP, men at de også kan forekomme i fravær af fæstetab (2-4). Disse bakterier producerer såvel en række toksiner som enzymer med evne til at nedbryde vævskomponenter, og det er sandsynligt, at de derved kan bidrage direkte og inflammationsafhængigt til sygdomsudviklingen. Eksempelvis kan bakterierne frigive toksiske stofskifteprodukter som brintperoxyd, iltholdige radikaler, svovlbrinte m.fl. og enzymer som kollagenase og hyaluronidase, der nedbryder henholdsvis kollagene fibre og bindevævs grundsubstans (5,6).

Imidlertid er det nu klart, at plakbakteriernes produkter, selv om de starter inflammationsreaktionen, ikke er hovedansvarlige for vævsnedbrydningen ved MP. Nedbrydningen er i overvejende grad en konsekvens af inflammationsreaktionen selv (7-10).

Ved gingivitis og parodontitis vandrer inflammationsceller – herunder talrige fagocytter (neutrofile granulocytter og makrofager) – ud af blodkarrene og mod pocheepitelet, hvor de forsøger at danne en barriere mod indtrængende bakterier og deres produkter (Fig. 2) (11,12). Men inflammationens virkninger begrænses ikke til bakterierne alene. Vævet normale metabolisme, herunder fornyelses- og tilpasningsprocesser med opbygning og nedbrydning, påvirkes i retning af øget nedbrydning af bindevæv og knogle. Dette er udtryk for et generelt princip i organismens reaktion på infektioner, nemlig at »faste« væv, som har få blodkar og dårligt tillader migration af forsvarsceller, som led i en inflammationsproces erstattes af mere forsvarset, løst og karrigt væv (granulationsvæv), så længe infektionen varer. Når det, som i parodontiet, er et komplekst væv, der er brudt ned, kan det ikke genopbygges i sin oprindelige form efter infektionen. På

Biologiske processer involveret i udviklingen af marginal parodontitis og deres kofaktorer

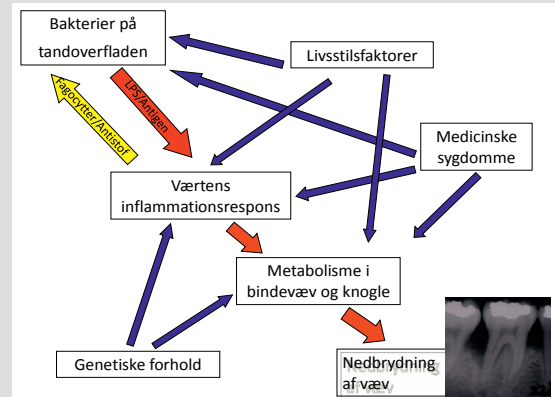


Fig. 1. Den destruktive reaktionskaskade ved marginal parodontitis. Bakterier på tandoverfladen iværksætter en inflammatorisk reaktion i værtsorganismen. Inflammationen påvirker metabolismen i bindevæv og knogle, hvilket kan resultere i overvejende katabolske processer med tab af parodontalt støttevæv som resultat. Reaktionskaskaden sker under indflydelse af en række modificerende forhold, genetik, livsstil og medicinske sygdomme, der kan påvirke de forskellige dele af reaktionskaskaden (blå pile).

Fig. 1. The course of biologic reactions leading to destruction of tooth supportive tissue. Bacteria on the tooth surface initiate an inflammatory reaction of the host. The inflammation may influence the metabolic processes of connective tissue and bone, which again may lead breakdown of periodontal tissue. The development of the cascade of reactions may be influenced by a number of modifying factors including genetics, life style and medical diseases.

denne baggrund kan fæstetabet ved MP opfattes som et resultat af en lokal forsvarsreaktion, der har til formål at dæmme op for en infektion. Med individets overlevelse for øje kan dette være en hensigtsmæssig reaktion. Det ultimative resultat af den vævsdestruerende inflammationsproces er således eksfoliering af tanden, som er baggrunden for akkumuleringen af de bakterier, der truer værtsorganismen.

Et væsentligt biologisk problem ved MP er, at den parodontale inflammation i mange tilfælde har svært ved at uskadeliggøre plakbakterierne. Dette skyldes formentlig, at bakteriefloraen ad evolutionens vej har tilpasset sig forholdene og udviklet evner til at undvige de lokale forsvarsfunktioner (5,13). Herved kan der opstå en kronisk inflammationstilstand, som bevirker, at nedbrydningsprocessen af fæstet vedligeholdes. Eksemplerne på parodontitisassocierede bakteriers undvigemekanismer er mange. De har evne til at danne en sammenhængende biofilm på rodoverfladen,



hvor bakterierne supplerer hinanden og optræder nærmest som en flercellet organisme (14,15). Det er velkendt, at immunforsvaret er dårligt til at bekæmpe en biofilm sammenlignet med bakterier enkeltvis, bl.a. fordi bakterierne i biofilmen ændrer egenskaber og camouflerer deres antigener (14,15). Endvidere producerer flere bakterier substanser, som direkte kan inaktivere komponenter af forsvaret. Et eksempel er bakterien *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, der producerer et leukotoksin, der kan dræbe fagocyterende celler, som er uundværlige elementer i det parodontale forsvar (16,17). Andre medlemmer af den anaerobe plakflora producerer potente proteolytiske enzymer, der kan nedbryde immunforsvarsmolekyler som immunglobuliner (dvs. antistoffer) (5,18) og komplementfaktorer (5), som er vigtige værktøjer i det antibakterielle forsvar. Væsentligt er det også, at netop bakterierne i subgingival plak har evne til at ernære sig af proteinerne i inflammationsekssudatet, hvis antibakterielle virkninger de, som nævnt, kan undgå.

Selv om visse bakteriearter forekommer særlig hyppigt i tandplak på tænder med MP, er der ikke basis for at antage, at

bestemte bakteriearter generelt er knyttet til udvikling af MP. En eventuel identifikation af sådanne nøglebakterier ville kræve longitudinelle studier af mange individer for at kunne fastslå den tidsmæssige relation mellem bakteriernes tilstedeværelse og fæstetabets opståen. Sådanne studier har indtil for nylig været udelukket, fordi kun ca. 50 % af de mange arter i plak har kunnet dyrkes mhp. på identifikation. Med fremkomsten af teknikker til identifikation af bakterier alene på grundlag af basesekvenserne i en smule af deres DNA er den begrænsning forsvundet. Med DNA-baserede analysemetoder i longitudinelle studier er det for nylig sandsynliggjort via arbejde i Kilians gruppe i Århus (17), at en enkelt bakterievariant, en klon af arten *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, betegnet JP2, er afgørende for udviklingen af en grov form for aggressiv MP, som udelukkende er påvist hos mennesker med etnisk oprindelse i nord- og nordvestafrika, herunder mange afroamerikanere i USA. Disse mennesker har øget risiko for at udvikle aggressiv MP. Deres sygdomsrisiko kan nu opfattes som et udtryk for, at kun denne udviklingslinje af mennesker kan lade sig kolonisere af JP2-klonen, der er speciel især derved, at den producerer 10 til 20 gange mere leukotoksin end andre kloner af samme art. JP2-klonen er det hidtil eneste overbevisende bud på en specifik parodontitis-patogen bakterie. Dette eksempel viser, at en risiko for udvikling af MP kan være genetisk bestemt. Andre data tyder ligeledes på, at genetiske risikofaktorer spiller en rolle – ikke kun ved denne og andre former for aggressiv MP, men også ved udvikling af mere roligt forløbende adult MP, se nedenfor.

Det histologiske billede af sundt og inflammeret parodontium

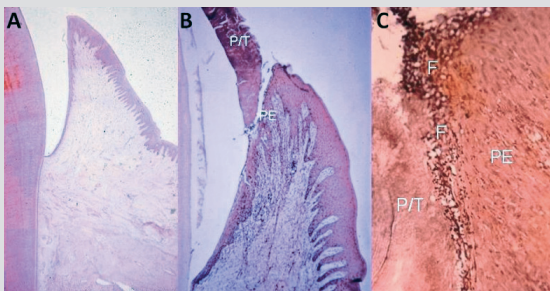


Fig. 2. Mikrofotos af tænder med omgivende parodontale væv til illustration af henholdsvis sunde parodontale forhold (A), en patologisk poche med plak og tandsten og inflammatoriske forandringer i gingiva (B), det patologiske pocheepitel (i stor forstørrelse) med indvandring af fagocytter til forsvar mod indtrængende bakterier (C). Tandens støttevæv (knogle og parodontalfibre), som nedbrydes ved parodontitis, vises ikke på B og C. PE, pocheepitel; P/T, plak og tandsten; F, fagocytter.

Fig. 2. Microsection of teeth and surrounding tissues representing physiological periodontal conditions (A), a pathological gingival pocket with microbial plaque, calculus and histological signs of gingival inflammation (B), pathological pocket epithelium (high power) invaded by phagocytes in response to invading bacteria (C). Tooth-supporting tissues (bone and periodontal fibers) which are subject to degradation by periodontitis are not included in B and C. PE, pocket epithelium; P/T, plaque and calculus, F, phagocytes.

Inflammationsbetinget vævsnedbrydning på cellulært og molekylært plan

Infiltratet af inflammationsceller ved gingivitis er sammensat af de fagocyterende celler, neutrofile granulocytter og makrofager og lymfocytter, især T-lymfocytter. Ved den destruktive sygdomsudvikling til MP ændres inflammationens sammensætning, således at plasmaceller udgør en stor del af infiltratet, der også fortsat rummer de fagocyterende celler (19). Når de cellulære bestanddele af infiltratet skal nævnes her, er det især fordi påvirkninger af disse cellers reaktioner kan rumme forklaringer på individuel forskel i tilbøjeligheden til destruktiv sygdom.

Af særlig betydning er det innate (medfødte), uspecifikke immunsystem, hvis hovedaktører er fagocytterne, den neutrofile granulocyt og monocyt/makrofagen. Dette fremgår bl.a. af den forøgede tilbøjelighed til parodontal nedbrydning hos patienter med funktionsforstyrrelser i disse celler og hos patienter med nedsat antal deraf, altså fx ved neutropenier (12). Fagocytterne kan på den anden side også bidrage til vævsnedbrydningen, idet fagocytosen af de indtrængende bakterier indebærer frigivelse af cytokiner og enzymer og andre substanser med vævsnedbrydende potentiale. Rekrutteringen af inflammationscellerne til de parodontale væv er i sig selv en kompliceret proces, der indebærer, at cellerne på deres overflade udtrykker en række proteiner, der kan binde sig til receptorer i karvæggen. Forløbet med udtryk af

cytokiner, nye overfladeproteiner, og receptorer afsluttes med, at leukocyterne trænger ud gennem karvæggen for at migrere mod det sted, hvor de skal udfolde deres aktivitet (20).

Der tegner sig fem veje for den inflammationsbetingede vævsnedbrydning. Vejene 1-4 nedbryder bindevæv, mens den 5. vej nedbryder mineraliserede væv (21,22):

1. Makrofagerne menes at være hovedleverandører af proinflammatoriske cytokiner, herunder IL-1 og TNF- α , der begge kan iværksætte vævsdestruktive processer, bl.a. ved aktivering af fibroblaster til syntese af matrix metalloproteinaser (MMP), der som gruppe kan nedbryde samtlige enkeltkomponenter i den ekstracellulære matrix, dvs. alle bindevævsbestanddele. Fibroblasterne er således fascinerende ved deres evne til både opbygning og nedbrydning af bindevæv. MMP er dog enzymer, der kan syntetiseres af de fleste celletyper, og de fleste frigives i latent form til det ekstracellulære miljø, hvor de aktiveres ved katalyse. Aktiviteten kontrolleres af TIMP (Tissue Inhibitors of Metallo Proteinases) (23) (Fig. 3).

Kollagen metabolisme med anaboliske og kataboliske processer

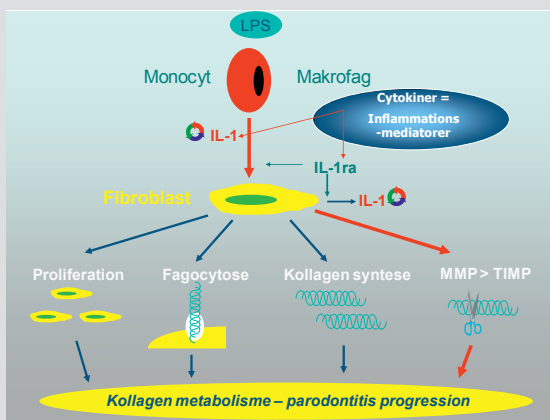


Fig. 3. Kollagen metabolisme med anaboliske og kataboliske processer. IL-1 (Interleukin-1) stimulerer fibroblasten til syntese af matrix metalloproteinaser (MMP), der kan aktiveres til nedbrydning af bindevævsbestanddele. IL-1 kan hæmmes af IL-1ra (IL-1 receptorantagonist) og TIMP (Tissue Inhibitors of Metallo Proteinases) kan hæmme aktiviteten af MMP. Aktiviteten i vævet beror således på det samlede udkomme af de involverede komponenter (21,22).

Fig. 3 Interleukin-1 (IL-1) stimulates the fibroblast to synthesis of matrix metalloproteinases (MMP), which may be activated to break down connective tissue. IL-1 may be inhibited by IL-1ra (IL-1 receptor antagonist) and TIMP (Tissue Inhibitors of Metallo Proteinases) may inhibit the activity of MMP. The resulting activity in the tissue is determined by the totality of the processes involved.

KLINISK BETYDNING

Det er vigtigt, at tandlægen forstår sygdommen marginal parodontitis' årsags- og udviklingsforhold for at kunne håndtere patienter med sygdommen, da det er et vidensområde, der konstant udvikler sig. Tandlægen skal kunne forklare patienterne den aktuelle viden om sygdommens baggrund, og samtidig skal tandlægen kunne handle rationelt, betinget af viden om sygdommens biologi i behandlingssituationen. Endelig vil udviklingen af nye behandlingsmuligheder have udgangspunkt i sygdommens biologi, og derfor er det også nødvendigt at have kendskab til sygdommens baggrundsmekanismer.

2. Plasminogen omdannes til plasmin. Plasmin spalter peptidbindinger, eksponeret på overfladen af en række proteinsubstrater. Fibrin og fibronectin spaltes flere steder, mens interstitiel kollagen dog er modstandsdygtig over for spaltning via denne kaskade.
3. Neutrofile granulocytter (PMN) syntetiserer leukocyt elastase og kathepsin G. Disse proteinaser spalter bl.a. type IV-kollagen, laminin og fibronectin, men ikke interstitielle kollagene fibriller (type I, II, III).
4. Celler som makrofager, PMN'er og fibroblaster fagocytterer ekstracellulære partikler. De optagne produkter nedbrydes i lysosomer. Som et led i fagocytosen frisættes nogle af de substanser, hvormed fagocytten dræber og nedbryder fagocyteret materiale. Det drejer sig dels om stærkt reaktive, iltholdige radikaler, dels om mindst 40 forskellige enzymer, herunder MMP 8 (12). Hvis denne proces foregår i de parodontale væv, kan den resultere i vævsnedbrydning.
5. De proinflammatoriske cytokiner kan ligeledes stimulere processer, der fører til knoglenedbrydning og forstærket inflammation (21,22). Nedbrydning af knogle, men også brusk, dentin, cement og emalje kan ske ved osteoklastisk aktivitet. Organiske syrer opløser vævets mineraler. Kathepsin K opløser kollagen i knoglevæv. MMP frigivet fra cytokinpåvirkede osteoblaster opløser formentlig osteoid, som dækker den mineraliserede knogle, og er måske væsentlige regulatorer i migrationen af osteoklaster (23). En vigtig komponent i aktiveringen af knoglenedbrydningen er en receptor på progenitorceller for osteoklaster, betegnet RANK (receptor activator of nuclear factor-kappa β). Denne receptor kan aktiveres af et cytokin i TNF-familien, betegnet RANKL, der syntetiseres af cytokinpåvirkede osteoblaster og knoglemarvsceller og af stimulerede T-lymfocytter. Ved aktiveringen dannes aktive osteoklaster (8-10,25). RANKL-medieret knoglenedbrydning vides at være under kontrol af proteinet osteoprotegerin, der i lighed med RANKL kan binde til RANK, men uden at stimulere osteoklastaktivitet. Med henblik på fremtidige behand-



lingsmuligheder kan der i dette system af reaktioner tænkes at være muligheder for at udvikle terapeutiske metoder ved anvendelse af hæmmere af de biologiske aktivatorer (9,26). Forsøg på at hæmme knogledbrydning med osteoprotegerin i dyremodeller har dog vist sig at have alvorlige bivirkninger i hele knoglesystemet, formentlig som udtryk for, at behandlingen er et ukontrollerbart indgreb i knoglernes fysiologi.

Formålet bag den forskningsmæssige interesse i cytokinernes involvering i udviklingen af MP er dels mulighed for at udvikle metoder til forudsigtelse af aktiv sygdom, dels mulighed for at udvikle nye behandlingsmetoder. For den beslægtede sygdom, reumatoid arthritis (RA), er det således lykkedes ved biologisk behandling med hæmning af TNF- α at dæmpe sygdommen (27). Man kunne forestille sig en tilsvarende udvikling for aggressiv MP, omend titid plakkjernelse formentlig altid vil være en komponent i behandlingen af denne sygdom.

Forståelsen af de inflammatoriske processer udvikler sig med betydelig hastighed. Erkendelse på cellebiologisk niveau af de veje, hvorigennem inflammationsprocesser stimuleres, er en af de nyere tilføjelser til forståelsen. Således vides det nu (28), at det innate immunapparat kan iværksætte inflammationens karakteristiske kaskadereaktioner via en række receptorer, kaldet *pattern-recognition receptors*, placeret på fagocytternes overflade eller intracellulært. Disse receptorer aktiveres af molekyllære motiver (*patterns*), som karakteristisk indgår i mikroorganismers opbygning, såsom lipopolysakkard (endotoxin), flagelin og mikrobielle nukleinsyrer. Herefter resulterer signaler fra receptorerne i dannelsen af cytokiner, der, sammen med komplementaktivering, bidrager til at stimulere forsvarsreaktionen, men også kan medføre beskadigelse af celler og andre vævskomponenter i omgivelserne. Som det ofte sker, har receptorerne fået navne, der ikke umiddelbart forklarer deres funktion. En vigtig gruppe af celleoverflade-receptorer betegnes *toll-like receptors*, medens man intracellulært taler om *nod-like receptors*. For begge typer af receptorer er der konstateret genetisk betingede variationer i deres opbygning og funktion, som kan tænkes at spille en rolle for den individuelle sygdomstilbøjelighed (28,29).

Et væsentligt problem i behandlingen af især aggressiv MP er, at fæstetabet hos nogle patienter kan fortsætte med at udvikle sig, selv om der opretholdes optimal mundhygiejne (30). Ældre betegnelser for sådanne tilfælde er »behandlingsresistent MP« eller »refraktær MP« (31). Hos disse patienter kan det se ud til, at inflammationsprocesserne, som oprindeligt var en reaktion på plakkens komponenter, fortsætter for egen kraft, efter at den ydre stimulus er væk eller reduceret til et minimum. En hypotese om, at der i sådanne tilfælde persisterer en begrænset mikroflora, eventuelt indeholdende organismer med betydeligt patogenetisk potentiale, har ikke altid kunnet bekræftes ved dyrkning (31), om end behandling med relevante antibiotika ofte bedrer tilstanden, i hvert fald i en periode (32). Nogle forskningsresultater fra de senere år kan muligvis bidrage til

en forklaring. De tyder på, at fravær af insult ikke automatisk bringer en inflammationsreaktion til ophør, og at en dæmpning af reaktionen snarere er en aktiv proces, der kan udløses ved produktion og frigørelse af specifikke mediatorer, kaldet lipoxiner, resolviner og protectiner (33,34). Disse er fedtsyremetabolitter i familie med prostaglandiner og leukotriener, som også påvirker inflammationen, men hovedsagelig med stimulerende virkning. På denne baggrund kan manglende dæmpning af inflammation altså muligvis forklares ved en utilstrækkelig produktion eller funktion af de dæmpende metabolitter. Svarende hertil har fæstetab ved parodontitis i dyremodeller kunnet hæmmes ved lokal tilførsel af lipoxiner og resolviner (34). De inflammationsdæmpende fedtsyremetabolitter produceres hovedsagelig ud fra kostens indhold af de såkaldte omega 3-fedtsyrer, som netop hævdes at virke beskyttende over for inflammationsbetingede lidelser (35). Undersøgelser af en mulig beskyttende virkning af omega 3-fedtsyreindtag mod MP hos mennesker har ikke givet konklusive resultater og tyder på, at der højst er tale om en begrænset effekt (36,37).

Andre forskningsresultater antyder, at markante inter-individuelle forskelle i fæstetabsudvikling og respons på behandling hos individer med sammenlignelig plakerfaring muligvis kan forklares ud fra forskelle i fagocytternes generelle reaktionsmønstre. Kort fortalt kan det se ud til, at nogle menneskers fagocytter reagerer med et særlig kraftigt inflammatorisk respons, når de påvirkes af mikrobielle substanser, og forbliver aktive i længere tid (39,40). Forskellen synes at være genetisk betinget.

Forhold, der kan påvirke de patogenetiske processer

Genetiske forhold

Visse arvelige tilstande, især defekter, der involverer fagocytternes antal, bevægelighed og funktion (neutropeni, leukocyt adhærance deficiens, Papillon-Lefèvre syndrom m.fl.) (40), indebærer en stærkt forøget risiko for at udvikle aggressiv MP med juvenil debut som led i et sammensat sygdomsbillede. Flere af disse syndromer vides at være monogenetisk arvelige, dvs. de kan henføres til mutationer i et enkelt gen. Tidlige studier af MP's nedarvning inden for familier har endvidere antydnet, at også former for MP, der ikke er syndromassocierede, kan vise tegn på arvelighed (41). Dertil kommer, at forekomst og grad af MP som nævnt ikke generelt synes at være knyttet til en bestemt plakeksponering og -sammensætning og således må afhænge af individet. På den baggrund har nyere forskning taget sigte på at afsløre betydningen af arvelige faktorerets betydning for MP i bred forstand. Resultaterne tyder på, at sygdommen er delvis arvelig, og at arveligheden kan komme til udtryk gennem en række forskellige gener af betydning for immunreaktioner. Her skal kun omtales nogle få resultater.

I et af de mest citerede arbejder vedrørende MP's arvelighed (41) blev 64 par enæggede og 53 par toæggede tvillinger undersøgt i en alder af ca. 40 år. I alle par var de to tvillinger vokset op uadskilt, dvs. med fælles miljømæssige påvirkninger.

De repræsenterede et bredt udsnit af tilstande fra mild til aggressiv parodontitis såvel som sunde parodontale forhold. Principet i dette og lignende studier er, at hvis sygdomsforekomsten statistisk varierer lige meget mellem to enæggede som mellem to toæggede tvillinger, er der ikke tegn på arvelighed. Hvis enæggede derimod statistisk er mere ens i sygdomsforekomst end toæggede, må det tolkes som tegn på arvelighed af sygdommen. Det viste sig, at forskellen mellem enæggede statistisk var knap 50 % af forskellen mellem toæggede. Dette resultat ændredes ikke, hvis man i udregningerne tog højde for oplyste forskelle i livsvaner, som eksisterede mellem tvillinger, på trods af at de var opvokset sammen. Således blev konklusionen, at arvelige faktorer statistisk er ansvarlige for knap halvdelen af sygdomsvariationen for MP i befolkningen.

Mange undersøgelser er blevet foretaget for at afsløre de genvariationer, der kan være knyttet til udvikling af de ikke-syndromassocierede former for MP, og en lang række genetiske varianter fordelt på mange forskellige gener er blevet identificeret som risikofaktorer (42). Som forventeligt synes det at dreje sig om gener af betydning for immunforsvaret, herunder inflammationsresponsen (se eksempler ovenfor). Men medens de syndromassocierede former som regel kan henføres til et enkelt sygdoms-gen med stor penetrans, synes hver enkelt variant her at medføre en begrænset øgning af sygdomsrisikoen (odds-ratio ca. 1,5-3,0) (42). Endvidere har risikogener identificeret i en bestemt geografisk population ikke altid kunnet genfindes ved undersøgelser af andre populationer. Samlet set tyder disse arbejder på, at sygdommen kan være knyttet til defekter i forskellige led i immunforsvaret, men nok sådan at flere led skal være defekte, før tilbøjeligheden til parodontitis øges (polygenetisk betinget arvelighed). Endvidere synes forskellige kombinationer af risikogener at kunne føre til øget sygdomsrisiko. MP risikogener har været behandlet i flere oversigtsartikler (42,43).

Potentialet i cytokinerne har især medført betydelig interesse, netop fordi individuelle forskelle i deres syntese måske kunne forklare variation i sygdomstilbøjelighed. I den forbindelse har der været fokuseret på genetisk polymorfi, dvs. sekvensforskelle i de gener, der koder for inflammatoriske cytokiner såsom IL-1 (44). Der har herunder været udviklet metoder til genest af patienter med henblik på forudsigelse af stor tilbøjelighed til destruktiv MP. Der eksisterer imidlertid ikke i dag metoder, der ved genest kan bidrage til sådan forudsigelse, om end nogle klinikker alligevel gør brug heraf (45-48).

Livsstilefaktorer

Det er velkendt, at livsstilefaktorer kan have betydning for udviklingen af MP. Rygning indebærer således mere udbredt og alvorligere MP, og ved behandling vil der som regel opnås mindre pocherreduktion og mindre fæstegevinst. Nikotin påvirker en lang række biologiske processer, herunder de neutrofile granulocytters funktion, hvilket måske er den væsentligste årsag til rygningens skadevirkninger på parodontiet, for oversigt se (49).

Blandt øvrige livsstilefaktorer har alkohol og fedme påkaldt sig opmærksomhed som skadelige for parodontiet (50). Nye undersøgelser har dog rejst tvivl herom (50,52). Baggrunden for, at alkohol kan påvirke udviklingen af fæstetab, er uklar. Den hypotetiske baggrund for fedmes interaktion med sygdomsprocessen er, at fedme er associeret med immundysfunktion. Der er nu spændende eksperimentelle data, som kan tyde på, at diæt og motion kan medføre et mere vævsvenligt inflammationsrespons (53).

Medicinske sygdomme

En lang række medicinske sygdomme prædisponerer for MP, og nogle er nævnt ovenfor. Sygdomme, der indebærer forringet evne til opretholdelse af tilfredsstillende mundhygiejne, herunder hemiplegi og smertevoldende mundslimhindsygdomme som lichen planus og slimhindepemfigoid, der kan medføre øget sygdomsaktivitet. I den forbindelse er det vigtigt, at den supplerende bakterielt inducerede inflammation som følge af plakakkumulering kan forværre de kroniske inflammatoriske mundslimhindsygdomme, og der er således et tovejs samspil mellem disse sygdomme og MP.

Andre prædisponerende lidelser er, som tidligere omtalt, neutropeni og funktionelle defekter i neutrofile granulocytter (40) samt ubehandlet HIV-infektion. De almindeligste prædisponerende sygdomme er diabetes type 1 og 2. Perioder med forhøjet blodsukker medfører dannelse af »advanced glycation and products« (AGE). Hermed påvirkes en række cellulære funktioner med betydning for immunsystemet og den cellulære metabolisme. Dårlig regulering af blodsukkeret er forudsætning for den øgede risiko for fæstetab, hvilket indebærer, at velregulerede diabetikere ikke synes at have denne risiko (54). Den inflammatoriske reaktion, der fører til øget nedbrydning hos diabetikere er kompleks. Noget tyder på, at der som følge af AGE-dannelsen er overproduktion af reaktive iltradikaler og proinflammatoriske cytokiner, der medfører øget vævsnedbrydning (55).

Et af de store problemer ved diabetes er sygdommens voksende udbredelse på grund af vækst i antallet af type 2-diabetikere og den ofte forsinkede diagnostik. I Danmark forekommer ca. 250.000 diagnosticerede diabetikere, men et tilsvarende antal er udiagnosticerede. Det betyder, at tandlægen bør være opmærksom på udiagnosticeret diabetes, hvis der opstår pludselig forværring af den parodontale tilstand, eller hvis der er andre tegn på uventet inflammation som fx *Candida*-infektion. Da meget tyder på, at MP kan forværre diabetesforløbet, er det også vigtigt at behandle inflammation i parodontiet hos diabetikere (54,56-58).

En anden medicinsk sygdom, der synes at prædisponere for MP, er RA. En dansk undersøgelse har således vist, at selv yngre mennesker med RA har mere fæstetab end kontrolpersoner (59). Baggrunden for, at RA kan prædisponere for MP, er ikke kendt, men fællestræk i immunsystemet ved de to sygdomme kan indebære et særligt destruktivt inflammationsmønster i begge tilfælde.

Abstract (English)

Pathogenesis of periodontitis

The understanding of the pathogenesis of periodontitis is ever emerging along with the growth of knowledge on the function of the immune system. Bacteria in dental plaque are themselves able to directly break down the periodontal supportive tissues, but the major periodontal destruction is suspected to be carried out by inflammatory processes as an indirect result of the bacterial challenge. Although complex, these processes are to some extent established knowledge today. The inflammatory reactions of the host may be influenced by several factors such as properties of the local microorganisms, genetics, medical diseases, and life style. Individual modifications of the inflammatory processes thereby established are most likely responsible for the major variation in periodontal disease susceptibility. An exciting aspect of understanding the degradation processes is that it may well be possible to interfere with these processes by medical treatment to limit the catabolic part of the inflammation, thereby preventing or ameliorating the aggressive destruction of the periodontal tissues. Since such a treatment regimen has been established for rheumatoid arthritis it may be possible to adapt this for aggressive periodontitis in the future.

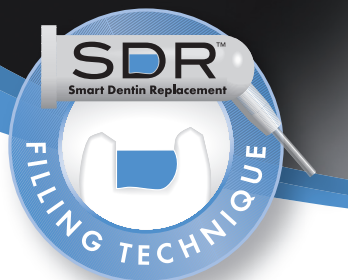
Litteratur

1. Chow J, Lee SM, Shen Y et al. Host-bacterial symbiosis in health and disease. *Adv Immunol* 2010; 107: 243-74.
2. Moore WE, Holdeman LV, Smibert RM et al. Bacteriology of severe periodontitis in young adult humans. *Infect Immun* 1982; 38: 1137-48.
3. Ximénez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Microbial composition of supra- and subgingival plaque in subjects with adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 722-32.
4. Holt SC, Ebersole JL. Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Tannerella forsythia: the «red complex», a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontol* 2000 2005; 38: 72-122.
5. Potempa J, Banbula A, Travis J. Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses. *Periodontol* 2000 2000; 24: 153-92.
6. Waddington RJ, Moseley R, Embery G. Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Dis* 2000; 6: 138-51.
7. Page RC. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol Res* 1991; 26: 230-42.
8. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol* 2008; 79 (Suppl 8): S1569-76.
9. Taubman MA, Valverde P, Han X et al. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol* 2005; 76 (Suppl 11): S2033-41.
10. Haynes DR. Bone lysis and inflammation. *Inflamm Res* 2004; 53: 596-600.
11. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976; 34: 235-49.
12. Delima AJ, Van Dyke TE. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000 2003; 31: 55-76.
13. Hajishengallis G, Wang M, Liang S et al. Subversion of innate immunity by periodontopathic bacteria via exploitation of complement receptor-3. *Adv Exp Med Biol* 2008; 632: 203-19.
14. Shao H, Demuth DR. Quorum sensing regulation of biofilm growth and gene expression by oral bacteria and periodontal pathogens. *Periodontology* 2000 2010; 52: 53-67.
15. Pham TK, Roy S, Noirel J et al. A quantitative proteomic analysis of biofilm adaptation by the periodontal pathogen *Tannerella*

- forsythia. *Proteomics* 2010; 10: 3130-41.
16. Baehni PC, Tsai CC, McArthur WP et al. Leukotoxic activity in different strains of the bacterium *Actinobacillus actinomycetemcomitans* isolated from juvenile periodontitis in man. *Arch Oral Biol* 1981; 26: 671-6.
17. Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K et al. Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans* in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. *Lancet* 2008; 19; 371: 237-42.
18. Taubman MA, Smith DJ, Murray R. Immunoglobulin susceptibility to proteolytic effects of human dental plaque extracts. *Arch Oral Biol* 1978; 23: 949-55.
19. Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour GJ. The immunopathogenesis of periodontal disease. *Aust Dent J* 2009; 54 (Suppl 1): S2-10.
20. Penberthy TW, Jiang Y, Graves DT. Leukocyte adhesion molecules. *Crit Rev Oral Biol Med* 1997; 8: 380-8.
21. Havemose-Poulsen A, Holmstrup P. Factors affecting IL-1 mediated collagen metabolism by fibroblasts and the pathogenesis of periodontal disease: a review of the literature. *Crit Rev Oral Biol Med* 1997; 8: 217-36.
22. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontol Res* 1993; 28: 500-10.
23. Verstappen J, Von den Hoff JW. Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): their biological functions and involvement in oral disease. *J Dent Res* 2006; 85: 1074-84.
24. Delaïssé JM, Andersen TL, Engsig MT et al. Matrix metalloproteinases (MMP) and cathepsin K contribute differently to osteoclastic activities. *Microsc Res Tech* 2003; 61: 504-13.
25. Lerner UH. Inflammation-induced bone remodelling in periodontal disease and the influence of postmenopausal osteoporosis. *J Dent Res* 2006; 85: 596-607.
26. Jin Q, Cirelli JA, Park CH et al. RANKL inhibition through osteoprotegerin blocks bone loss in experimental periodontitis. *J Periodontol* 2007; 78: 1300-8.
27. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 909-20.
28. Bendtzen K. Immunsystemet ved kronisk inflammation. *Ugeskr Læger* 2008; 170: 2110-5.
29. Sahingur SE, Xia XJ, Gunsolley J et al. Single nucleotide polymorphisms of pattern recognition receptors and chronic periodontitis. *J Periodontol Res* 2011; 46: 184-92.
30. Teles RP, Patel M, Socransky SS et al. Disease progression in periodontally healthy and maintenance subjects. *J Periodontol* 2008; 79: 784-94.
31. Colombo AP, Boches SK, Cotton SL, Goodson JM, Kent R, Haffajee AD, Socransky SS, Hasturk H, Van Dyke TE, Dewhirst F, Paster BJ. Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis, and periodontal health using the human oral microbe identification microarray. *J Periodontol* 2009; 80: 1421-32.
32. Magnusson I, Walker CB. Refractory periodontitis or recurrence of disease. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 289-92.
33. Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. *J Periodontol* 2008; 79 (Suppl 8): S1601-8.
34. Kantarci A, Van Dyke TE. Resolution of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 2005; 76 (Suppl 11): 2168-74.
35. Bannenberg G, Serhan CN. Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 1260-73.
36. Elkhoul AM. The efficacy of host response modulation therapy (omega-3 plus low-dose aspirin) as an adjunctive treatment of chronic periodontitis (clinical and biochemical study). *J Periodontol Res* 2011; 46: 261-8.
37. Naqvi AZ, Buettner C, Phillips RS et al. n-3 fatty acids and periodontitis in US adults. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 1669-75.
38. Kantarci A, Oyaizu K, Van Dyke TE. Neutrophil-mediated tissue injury in periodontal disease pathogenesis: findings from localized aggressive periodontitis. *J Periodontol* 2003; 74: 66-75.
39. Leino L, Hurttia H. A potential role of an intracellular signaling defect in neutrophil functional abnormalities and promotion of tissue damage in patients with localized juvenile periodontitis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 215-22.
40. Hart TC, Shapira L, Van Dyke TE. Neutrophil defects as risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1994; 65 (Suppl 5): S521-9.
41. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 1699-707.
42. Kinane DF, Hart TC. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 430-49.
43. Loos BG, John RP, Laine ML. Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (Suppl 6): 159-79.
44. Havemose-Poulsen A, Sørensen LK, Bendtzen K et al. Polymor-

- phisms within the IL-1 gene cluster: effects on cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures of patients with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2007; 78: 475-92.
45. Sørensen LK, Havemose-Poulsen A, Bendtzen K et al. Aggressive Periodontitis and chronic arthritis: blood mononuclear cell gene expression and plasma protein levels of cytokines and cytokine inhibitors. *J Periodontol* 2009; 80: 282-9.
46. Sørensen LK, Havemose-Poulsen A, Sønder SU et al. Blood cell gene expression profiling in subjects with aggressive periodontitis and chronic arthritis. *J Periodontol* 2008; 79: 477-85.
47. Laine ML, Loos BG, Crielaard W. Gene polymorphisms in chronic periodontitis. *Int J Dent* 2010; 324719. Epub 2010 Feb 9.
48. Grigoriadou ME, Koutayas SO, Madianos PN et al. Interleukin-1 as a genetic marker for periodontitis: review of the literature. *Quintessence Int* 2010; 41: 517-25.
49. Thomsen KB, Berg M. Rygnings effekt på det immunologiske respons i forbindelse med marginal parodontitis. *Tandlægebladet* 2009; 113: 278-88.
50. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR et al. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev* 2011; 12: e381-404.
51. Kongstad J, Hvidtfeldt UA, Grønbæk M et al. Amount and type of alcohol and periodontitis in the Copenhagen City Heart Study. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 1032-9.
52. Kongstad J, Hvidtfeldt UA, Grønbæk M et al. The relationship between body mass index and periodontitis in the Copenhagen City Heart Study. *J Periodontol* 2009; 80: 1246-53.
53. Zhou Q, Leeman SE, Amar S. Signaling mechanisms in the restoration of impaired immune function due to diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 2867-72.
54. Deschner J, Haak T, Jepsen S et al. Diabetes mellitus and periodontitis: Bidirectional relationship and clinical implications. A consensus document. *Internist Berl* 2011; 52: 466-77.
55. Nassar H, Kantarci A, van Dyke TE. Diabetic periodontitis: a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontol* 2000 2007; 43: 233-44.
56. Pontes Andersen CC, Buschard C, Flyvbjerg A et al. Periodontitis deteriorates metabolic control in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Periodontol* 2006; 77: 350-6.
57. Pontes Andersen CC, Flyvbjerg A, Buschard K et al. Relationship between periodontitis and diabetes: lessons from rodent studies. *J Periodontol* 2007; 78: 1264-75.
58. Pontes Andersen CC, Holmstrup P, Buschard K et al. Renal alterations in prediabetic rats with periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79: 684-90.
59. Havemose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K et al. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2006; 77: 280-88.

4 mm i et lag



SDR™
Smart Dentin Replacement



- Flydende komposit som adapterer til kavitetsvæggene
- 4 mm hærdedybde – færre lag, enkelt og hurtigt
- Kan anvendes sammen med alle methakrylatbaserede adhesiver og kompositter

For better dentistry

DENTSPLY

Dentsply DeTrey | www.dentsply.eu

Sjælland: Ann Hindsbøl | Tlf: 24 22 36 08 | Jylland & Fyn: Henrik Schütt | Tlf: 20 46 56 80