

ABSTRACT

Betændelse i tandnerven på godt og ondt

I forbindelse med et cariesangreb ses ofte hårdtvævsdannelse i pulpa. Hårdtvævsdannelsen eller tertiær dentin er et respons på både ekstern nedbrydning af dentinen samt inflammation i pulpa. Der ses ikke altid tertiær dentin i forbindelse med et cariesangreb, da den tertiære dentindannelse hænger sammen med cariesangrebets aktivitet. Cellestudier har antydnet, at inflammation kan virke både hæmmende og fremmende for tertiær dentin, men den bagvedliggende dynamik er ikke fuldstændigt kortlagt. For at kunne bedømme, om det er muligt at bevare pulpa-vitalitet i forbindelse med behandlingen af profund caries, skal tandlægen forsøge at vurdere, hvorvidt der er tale om en reversibel eller irreversibel inflammationsproces. Da der ikke findes én sikker indikator for korrekt diagnostik, er det nødvendigt både at inddrage patientens symptom-billede og at vurdere cariesangrebets aktivitet i den diagnostiske proces.

Inflammation og hårdtvævsdannelse i pulpa

Sune Demant, tandlæge, ph.d.-stipendiat, Sektionen for Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi og Anatomi, samt Sektionen for Cariologi, Endodonti, Pæodonti og Klinisk Genetik, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Sally Dabelsteen, lektor, ph.d., Sektionen for Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi og Anatomi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Lars Bjørndal, lektor, dr.odont., ph.d., Sektionen for Cariologi, Endodonti, Pæodonti og Klinisk Genetik, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Et kendt fænomen ved caries er forekomsten af tertiær dentin i pulpa umiddelbart under cariesangrebet. Dannelsen af tertiær dentin er et respons på den cariogene demineralisering af dentinen samt diffusion af bioaktive nedbrydningsprodukter fra cariesangrebet igennem dentintubuli og ind mod pulpa. Tertiær dentinogenese fører til en øget barriere imellem pulpa og cariesangrebet, hvorved der opstår en relativ beskyttelse af det pulpale væv mod den bakterielt inducerede nekrose. Erfaringen er dog, at dannelse af tertiær dentin ikke i sig selv er udtryk for vedvarende klinisk succes. Vedbliver en hurtig cariesprogression, fortsætter processen blot mod irreversibel skader. Både steril og usteril nekrose kan forekomme i relation til pulpa, da traumer også kan føre til nekrose af det pulpale væv, uden infektion som årsag.

Den tertiære dentindannelse skyldes således en kombination af udefrakommende stimuli samt de resulterende inflammatoriske reaktioner i pulpa. Det er et unikt eksempel på, hvorledes inflammationsprocessen ikke blot er et skadeligt fænomen, men også er et signal til heling og regeneration (1,2).

I klinikken er der tradition for at undervurdere det pulpale helingspotentiale. Dette har ført til en invasiv og mekanistisk tilgang til behandlingen af pulpale sygdomstilstande såsom cariesekskavering til perforation af pulpa samt delvis eller hel fjernelse af denne (pulpotomi, pulpektomi, kanalbehandling). Dette skyldes måske, at behandlinger iværksættes for sent, men måske også, at vores forståelse af pulpal inflammation fortsat er mangelfuld. Et

af de behandlingskoncepter, der egentlig søger at udnytte tandens naturlige helingsmekanismer, er den mindre invasive cariesekskavering (partiel eller gradvis ekskavering), hvor man ved en initial ekskaveringsseance får nedsat cariesprogressionen samt optimeret betingelserne

EMNEORD

Inflammation;
dentinogenesis;
dental pulp:
regeneration;
dental caries

Pulpale stamceller

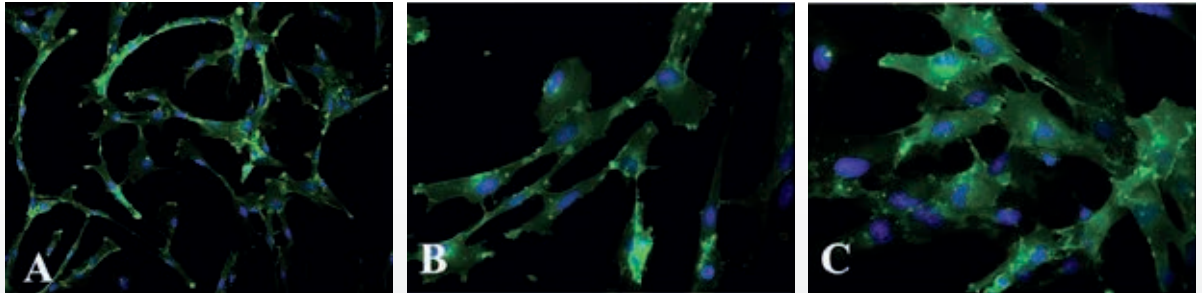


Fig. 1. De isolerede pulpale celler, udtrykker på deres overflade (grøn fluorescens), klassiske stamcellemarkører benævnt CD73 (A), CD90 (B) samt CD105 (C). CD: Cluster of Differentiation.

Fig. 1. The isolated pulpal cells express on their surface (green fluorescence) classical stem cell markers, such as CD73 (A), CD90 (B) and CD105 (C). CD: Cluster of differentiation.

Stamcellers multipotentialitet

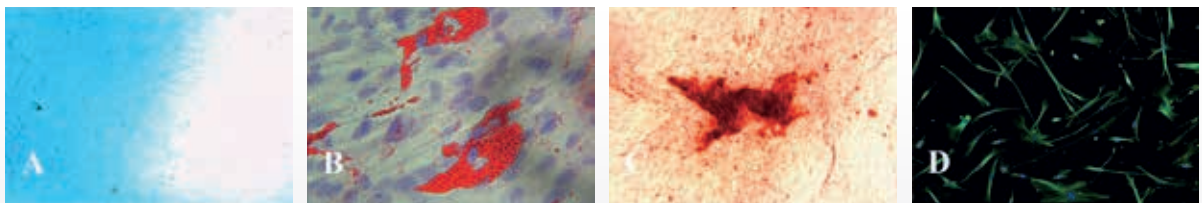


Fig. 2. De isolerede pulpale celler har stamcellekaraktistika og kan uddifferentieres til flere forskellige celletyper ved dyrkning i specifikke dyrkningsmedier. A) bruskdannende celler B) fedtceller C) hårdtvæv D) nervevæv.

Fig. 2. Isolated pulpal cells exhibit stem cell features, and can be differentiated into several distinct cell types. A) chondrogenic B) adipogenic C) dentinogenic D) neurogenic.

for en måske mere, i regenerativt øjemed, gunstig inflammationsproces (3,4). Dette omtales nærmere i artiklen.

Den pulpale inflammationsproces kan have to forskellige forløb: 1) en reversibel tilstand, hvor inflammationsprocessen virker gunstig for heling, og hvor resultatet er bevarelse af pulp vitalitet, samt 2) en irreversibel tilstand, der ultimativt fører til nekrose af pulpavævet med efterfølgende risiko for bakteriel infektion af det nekrotiske væv i kanalsystemet, samt efterfølgende periapikal inflammation (5).

Klinisk er det i dag meget svært for behandleren at vurdere, hvorvidt der er tale om reversibel eller irreversibel inflammation. Den korrekte pulpale inflammationsdiagnose kan i bedste fald først verificeres efter, at behandlingen iværksættes. Denne problematik er blevet understreget ved at vise, at de pulpale diagnoser, der stilles i klinikken, hænger meget dårligt sammen med de histologiske og molekulære forandringer, der reelt ses i pulpa som respons på eksempelvis caries (6,7). Formålet med denne

artikel er at øge forståelsen af, hvorledes inflammation opstår i pulpa i forbindelse med caries, og hvorledes denne inflammationsproces påvirker pulpas regenerative potentiale. Endelig diskuteres dette i relation til klinisk diagnostik og behandling.

Pulpal histologi

Det pulpale væv er et løst bindevæv, der ligger omgivet af dentinen, og varetager dennes dannelse livet igennem. Odontoblasterne ligger som et enkelt cellelag i periferien af pulpa og secererer prædentinen, der efterfølgende mineraliseres og bliver til dentin. Foruden odontoblasterne indeholder pulpa fibroblaster, der producerer den ekstracellulære matrix, som cellerne ligger indlejret i. Som i de fleste vaskulariserede væv indeholder pulpa også en population af mesenkymale stamceller (Fig. 1 og 2). Disse stamceller har til formål, via kontinuerlig uddifferentiering og regeneration, at opretholde pulpa i forbindelse med almindelig omsætning af celler. Endelig inde-

holder pulpa et panel af immunkompetente celler, hvis formål er at iværksætte innat og adaptiv immunitet i forbindelse med udefrakommende skadelige stimuli (8).

Odontoblasten og dens sekretoriske funktion

Odontoblastens funktion er at secernere prædentin, der efterfølgende bliver til den fuldt mineraliserede dentin. Odontoblasterne er derivede fra det embryonale bindevæv ektomesenkymet (9). Uddifferentieringen af odontoblasten finder sted under tanddannelsen og sker på baggrund af en kompleks signalering imellem epitelet (ektoderm) og bindevævet (ektomesenkym) (10). Når odontoblasten er fuldt uddifferentieret, deler den sig ikke og udgør en postmitotisk cellepopulation (9,11).

Centrale vækstfaktorer i uddifferentieringen af odontoblasten udgøres bl.a. af signalmolekyler såsom Transforming Growth Factor (TGF), Bone Morphogenetic Protein (BMP) samt Insulin Like Growth Factor (IGF) (12). Tidligt i tanddannelsen (klokkestadiet) dannes den primære dentin, der udgør selve tandens struktur. Efter tandens egentlige form er dannet, secernerer odontoblasten også den sekundære dentin. Som reaktion på udefrakommende stimuli kan odontoblasterne endvidere danne en reaktiv, også kaldet tertiær dentin. Formålet med denne dentintype er at beskytte pulpavævet mod infektion. Tertiær dentin som betegnelse dækker foruden odontoblasternes produktion af reaktiv tertiær dentin også over reparativ dentin, som dannes af odontoblast-lignende celler. Betegnelsen reaktiv dentin bruges altså om tertiær dentindannelse, når denne varetages af den oprindelige population af odontoblaste, hvorimod reparativ dentin bruges som betegnelse, når der er tale om odontoblast-lignende celler. De odontoblast-lignende celler kan uddifferentieres fra populationen af ektomesenkymale stamceller i pulpa, hvis populationen af odontoblaste er beskædiget. Disse celler kan secernere en dentinmatrix meget lig den reaktive dentinmatrix, dog med visse morfologiske forskelle, idet den reaktive tertiære dentin er mere tubulær i sin opbygning, hvorimod den reparative fremstår som mere amorf og mindre tubulær (13,14).

Dentinmatrix og betydning af den organiske fase ift. tertiær dentin

Dentinmatrix består af en uorganisk og en organisk fase af henholdsvis hydroxylapatit-krystaller og kollagene og non-kollagene proteiner. Kollagen type I udgør hovedbestanddelen af de kollagene proteiner (90 %), omend der også ses små mængder af andre kollagentyper. De non-kollagene proteiner udgøres bl.a. af dentinsialoprotein (DSP), dentinglycoprotein (DGP) og dentinphosphoprotein (DPP), dentinmatrixprotein-1 (DMP-1), bonesialoprotein (BMP), osteopontin (OPN), samt matrixextracellular-phosphoglycoprotein (MEPE). Disse proteiner menes at styre mineraliseringen af prædentinmatrix (15). Talrige studier har vist, at dentinmatrix også indeholder vækstfaktorer såsom TGFβ-1, IGF1-2, samt Fibroblast Growth Fac-

tor 2 (FGF2) (16-19). Flere af disse proteiner er vist *in vivo* at påvirke pulpale celler og deres mineralisering (20,21). Endelig er dentinmatrix også vist at indeholde pro- og anti-inflammatoriske cytokiner (1). Flere af disse faktorer kan frigives fra den mineraliserede dentin i forbindelse med cariesprocessen og diffundere igennem dentintubuli, hvor de påvirker odontoblaste og/eller odontoblast-lignende celler, til øget tertiær dentindannelse. Ovenstående er yderligere belyst eksperimentelt, idet ekstraherede dentinmatrixproteiner i kliniske testkaviteter kan stimulere odontoblaste til øget hårdtvævsdannelse (22). Foruden denne sekretoriske funktion har odontoblasterne også en rolle som igangsætter af immunreaktioner i pulpa.

Innat og adaptiv immunitet

Kroppens forsvar mod mikroorganismer udgøres af to "komplekser" af immunreaktioner, kaldet henholdsvis innat og adaptiv immunitet. Den innate immunitet består af cellulære og biokemiske forsvarsmekanismer, der aktiveres allerede tidligt ved en påvirkning med fx substanser relateret til et infektiøst agens. Den innate immunitet er designet til at handle hurtigt som respons på infektion. Den innate immunrespons er relativt uspecifik og finder sted på samme måde ved gentagne infektioner med samme patogen (23). Denne type immunitet består bl.a. af: a) fysiske og kemiske barrierer, b) immunkompetente celler, herunder fagocyterende celler, antigenpræsenterende celler såsom immature dendritceller, c) blodproteiner, herunder elementer af komplementsystemet samt d) andre inflammatoriske mediatorer, såsom cytokiner og kemokiner. Sidstnævnte har ofte meget forskellige virkninger og kan have både pro- og anti-inflammatorisk effekt.

Den adaptive immunitet udgøres af immunreaktioner, der stimuleres af infektion med specifikke patogener, og hvis omfang og defensive egenskaber stiger ved gentagne infektioner med samme patogen. Hovedkomponenterne i den adaptive immunitet er lymfocytter og deres secernerede produkter, fx antistoffer (23).

Grundlæggende for aktiveringen af den innate immunitet er kroppens genkendelse af specifikke molekylære strukturer kaldet for pathogen associated molecular patterns (PAMP). Disse udgør en gruppe af molekylære strukturer, der kan være en del af en given mikroorganismes cellulære komponenter. Genkendelsen af PAMP-strukturer finder sted ved binding af et PAMP til en pathogen recognition receptor (PRR-receptor). Denne binding medfører produktion af signalmolekyler såsom cytokiner og kemokiner, der efterfølgende iværksætter immunreaktioner, herunder adaptiv immunitet. Der kendes fire klasser af PRR-receptorer, men vigtigst for studiet af pulpal inflammation er de såkaldte Toll-Like Receptorer (TLR). PRR-receptorer udtrykkes ikke blot på overfladen af makrofager og immature dendritceller, men også på overfladen af flere ikke egentlige immunceller, herunder odontoblasterne (24).

Kort sagt ved binding af et PAMP til en PRR-receptor igangsættes innat immunitet via cellulær signalering, som fører til



KLINISK RELEVANS

Inflammationsgraden, der ses i pulpa ved profund caries, er vanskelig at tolke korrekt i klinikken. Blandt kliniske studier, der omhandler cariesrelaterede pulpaskader, er cariesangrebets dybde samt progressionshastighed ofte ikke beskrevet. Forskningen i inflammationens påvirkning af tertiær dentindannelse indikerer imidlertid, at inflammation ikke blot er en skadelig pro-

ces, men også rummer signaler til øget hårdtvævsdannelse. Det aktuelle cariesangreb bør inddrages i vurderingen af pulpal inflammation, så klinisk prognosevurdering af pulpabevarende behandlinger kan forbedres. Dette bør ske med udgangspunkt i en bedre forståelse af inflammation, hvorfor det er væsentligt med en tættere forbindelse imellem klinik og grundforskning.

videre secerneret af pro-inflammatoriske cytokiner og kemokiner, som igen tiltrækker og aktiverer immunkompetente celler som fx T-lymfocytter, og som ultimativt udgør den adaptive immunitet (25,26).

Pulpal inflammation

Grundet praktiske og etiske aspekter er studier af pulpal inflammation ofte udført på ektomesenkymale stamceller isoleret fra sunde tænder, der fjernes i forbindelse med fx ortodontisk behandling. Fra disse celler uddifferentieres fibroblastoide celler med en hårdtvævsproducerende fænotype meget lig de normale odontoblaste. Da der ikke er tale om reelle odontoblaste, er studierne altså baseret på disse odontoblast-lignende celler. Som omtalt ovenfor kan odontoblaste udskille cytokiner og kemokiner, der tiltrækker immunceller til pulpa, herunder monocytter/makrofager, immature dendritceller, samt lymfocytter fra blodbanen. Immunceller udskiller store mængder af pro-inflammatoriske cytokiner som fx interleukin-1 β (IL-1 β), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) samt Interleukin-12, (IL-12), der efterfølgende regulerer de inflammatoriske reaktioner i pulpavævet (27,28). Dette reaktionsmønster er som omtalt knyttet til bindingen af PRR-receptorer. Et illustrativt studie har vist, at PRR-receptorer tilhørende TLR-familien findes på overfladen af *in vitro* differentierede odontoblast-lignende celler, mere specifikt i form af receptorerne TLR1-6 samt -9 (27). Ekspressionen af flere forskellige TLR-receptorer antyder, at odontoblaste kan genkende flere forskellige typer af PAMP og hermed flere klasser af mikroorganismer eller bi-produkter fra samme. Ved stimulering af odontoblast-lignende celler *in vitro* med lipoteikonsyre (LTA), der er en komponent af cellevæggen hos Gram-positive bakterier, ses specifik opregulering af TLR-receptor 2 (som LTA binder til) samt produktion af kemokinerne CCL2 og CXCL10, der tiltrækker de immature antigen-præsenterende dendritceller (27). *In vivo* studier har bekræftet, at immature dendritceller akkumuleres i og omkring odontoblastlaget i relation til et cariesangreb (29,30). Odontoblasten spiller altså en stor rolle som aktivator af både innat og adaptiv immunitet.

Inflammatorisk påvirkning af odontoblastens sekretoriske funktion

Den tertiære dentindannelse kan som før nævnt ved mild stimulus bestå af en reaktiv dentin produceret af den oprindelige population af odontoblaste eller ved kraftige stimuli af en reparativ dentin, som er produceret af odontoblast-lignende celler, uddifferentieret fra de ektomesenkymale pulpastamceller (14,31). Imidlertid ses ikke altid tertiær dentindannelse i forbindelse med cariesprocessen. Tilstedeværelse eller fravær af tertiær dentin er blevet koblet til aktiviteten af cariesangrebet defineret ud fra, hvorvidt carieslæsion er langsomt eller hurtigt progredierende. Hypotesen er, at fravær af tertiær dentin kan forventes i forbindelse med hurtigt progredierende caries, hvorimod ældre og mere langsomt progredierende carieslæsio-

ner er associeret med tertiær dentin, der morfologisk ses at bestå af både reaktiv og reparativ tertiær dentin (32).

I et studie, hvor odontoblast-lignende celler er blevet udsat for ekstrakt fra henholdsvis *Lactobacillus casei* samt *Enterococcus faecalis*, er det vist, at *E. faecalis* mindsker antallet af celler i kultur samt hæmmer deres produktion af kollagen type I, hvorimod ekstrakt fra *L. casei* ikke påvirker antallet af celler og samtidig forårsager en statistisk signifikant forøgelse i cellernes produktion af kollagen type I. Studiet antyder, at modelbakterien for profund caries, *L. casei*, medfører en gunstig inflammation, hvorimod modelbakterien for rodkanalinfektion *E. faecalis* har en egentlig destruktiv effekt (33).

Histologisk undersøgelse af humane tænder med og uden caries, bekræfter ligeledes en øget produktion af kollagen type I, dentinphosphoprotein samt dentinsialoprotein med stigende cariesprogression (34). I et studie af ekspresionen af kollagen type I og vækstfaktorer i både sunde og carierede tænder er det tilsvarende vist, at både kollagen type I samt vækstfaktorerne TGF og BMP var opreguleret i odontoblaste og pulpalt væv fra tænder med caries i forhold til ikke-carierede tænder (35). Det er tydeligt, at cariesangrebet under de rette forhold kan påvirke pulpa til øget hårdtvævsdannelse.

Inflammation kan imidlertid også hæmme hårdtvævsdannelsen i pulpa. Odontoblast-lignende celler er fx vist på baggrund af stimulation med lipoteikonsyre at sænke deres ekspresion af gener associeret med proteinerne DSPP samt TGF- β 1 og kollagen type I, samtidig med at de producerer kemokinerne CCL2 og CXCL10. Disse signalmolekyler aktiverer den adaptive immunitet via rekruttering af immature dendritceller (27).

Forholdet, at inflammation både kan inducere og forhindre hårdtvævsdannelse, er også vist for inflammatorisk stimulering af knoglestamceller (36). Sammenfattende er inflammationen

Inflammation og mineralisering

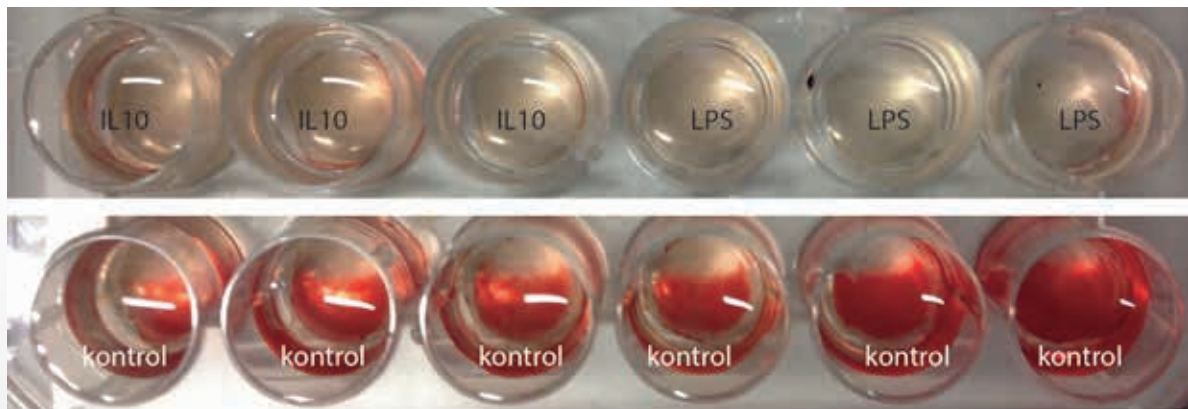


Fig. 3. Isolerede pulpale celler ses ved farvning for calcium (rød) at kunne danne hårdtvæv. Tilsættes cytokinet IL-10 samt det bakterielt derivede antigen lipopolysakkarid, ses i dette tilfælde nedsat mineralisering (svag rødfarvning i forhold til kontrollen).

Fig. 3. Isolated pulpal cells are shown, by staining for calcium (red), to be able to mineralize. When adding the cytokine IL-10 as well as the bacterially derived antigen lipopolysaccharide to the cell culture, a change in mineralization is apparent (weak red staining as compared to the control).

uhyre komplekst sammensat, ikke mindst i relation til den odontoblast-lignende celle, og kan nærmest betragtes som et tværgættet sværd, der kan agere gunstigt, men også vævsskadeligt. Kan en bedre kobling til den kliniske situation mon gøre en forskel?

Det basal-biologiske overblik over inflammation mangler fortsat

Der er to aspekter af den cariesfremkaldte hårdtvævsdannelse i pulpa. Det første aspekt er læsionen *per se*. Det andet aspekt er den resulterende inflammatoriske reaktion i pulpa. Forskningen kompliceres af, at mange inflammatoriske mediatorer kan have forskellig virkning på forskelligt tidspunkt i inflammationsprocessen, og at koncentrationen af de involverede signalmolekyler kan tænkes at spille en rolle i graden af det inflammatoriske respons (23). Det står klart, at cariesprocessen påvirker pulpa til hårdtvævsdannelse, men det er tydeligt, at der eksisterer en kompleks balance imellem inflammation som hårdtvævsfremmende og hårdtvævshæmmende mekanisme. Vi mangler overblik over denne dynamik.

Gradvis ekskavering som model

Anvendelsen af gradvis ekskavering ved profund caries er særlig interessant som model. Denne behandling kunne tænkes at optimere de naturlige helingsmekanismer, pulpa besidder, ved at mindske cariesangrebets skadelige stimuli og hermed potentielt stimulere til hårdtvævsdannelse. Vi kan ikke altid se dette direkte i klinikken med rutinerøntgenbilleder, men konverteringen af den aktive, cariøse, fugtige, gulbrune og bløde dentin til en mørkere, mere hård og tør overflade af den efterladte den-

tin er måske en tilstrækkelig klinisk markør for muligheden for en gunstig inflammation, der kan medføre hårdtvævsdannelse.

Når mange behandlinger i tilknytning til pulpa i dag udføres uden tanke på, om man kunne bevare pulpavitalitet, kan dette hænge sammen med: i) at der ofte er tale om tilstande, der har ført til behandling på et relativt sent tidspunkt i sygdomsprocessen, samt ii) at fokus for umiddelbar behandling er fjernelse af akut smerte samt endelig iii) en opfattelse af, at pulpa altid er irreversibelt inflammeret.

For at gennemføre vellykkede vitalitetsbevarende behandlinger af profund caries ville det være optimalt, hvis man på forhånd kunne bestemme, hvilken inflammationstype (reversibel eller irreversibel) der er tale om. Måske skal man i højere grad inddrage betydningen af den aktuelle cariesprogression i denne diagnostiske proces, og måske kan det have en betydning for prognosen af en pulpabehandling. Blandt eksisterende kliniske studier omhandlende pulpabehandlinger er cariesaktivitet således sjældent beskrevet (37). Konkret kan vurderingen af cariesprogression ske ud fra farve, konsistens og fugtighed af den carierede dentin. I efterfølgende afsnit uddybes de diagnostiske udfordringer ved en klinisk bedømmelse af pulpainflammation.

Pulpale inflammationsdiagnoser

Diskrepansen imellem de kliniske symptomer og de histologiske forandringer har længe været kendt (7) og besværliggør diagnostik og behandling. Der mangler videnskabelig evidens for de tilgængelige diagnostiske undersøgelser, herunder vitalitetstest uagtet type, smertebillede samt perkussionstest (6). Et nyere studie peger dog på, at pulpalt blod potentielt kan anvendes til

at stille korrekt diagnose af inflammation i tilfælde af eksponering af pulpa. Ratio imellem cytokinerne IL-6 og IL-10 samt IL-8 og IL-10 antydes som brugbare inflammationsmarkører for den irreversible pulpitis, idet de giver et generelt indtryk af den overordnede balance imellem IL-10, der er et anti-inflammatorisk cytokin, og IL-6 eller IL-8, der er pro-inflammatoriske cytokiner (38). Da sådan en diagnostik forudsætter adgang til pulpalt blod, er metoden ikke optimal, hvis ønsket er at undgå et barrierebrud ind til pulpa, men i vurderingen af, hvorvidt man kan forudsige prognosen af eksempelvis en overkapningsbehandling, synes det som værende en mere biologisk funderet måde at vurdere pulpa på end eksempelvis blot på baggrund af farven på blødningen. Flere undersøgelser er dog nødvendige for at underbygge denne fremgangsmåde. Opnåelse af hæmostase er et andet eksempel på et forsøg på at etablere et klinisk kriterium for at kunne udføre behandling (23). En klinisk undersøgelse omhandlende overkapning af profund caries viste til trods for opnåelsen af hæmostase, at godt syv ud af 10 behandlinger endte med kliniske irreversible symptomer indenfor det første år (39), hvilket understreger, at vores aktuelle metoder til diagnostik af pulpa selv efter eksponering ikke er optimal. I en ældre undersøgelse af sammenhængen imellem cariesangrebets afstand til pulpa og tilstedeværelsen af pulpal inflammation vurderet histologisk konkluderedes det, at i tilfælde, hvor cariesangrebets dybeste sted var ca. 1 mm fra pulpa, var der ingen histologiske irreversible forandringer. Hvorimod

tilfælde med kortere afstand og tilstedeværelse af bakterier i den tertiære dentin medførte synlige histologiske irreversible forandringer (40). Studiets resultater antyder, at endog meget profund caries bør kunne behandles uden tab af pulpa-vitalitet, såfremt der ikke kommer et barrierebrud til pulpa.

Fremtidige perspektiver

Fremtidig forskning bør søge at forstå inflammationsprocessens regenerative aspekter, herunder kortlægge den dynamik, der er imellem reversibel og irreversibel inflammation, samt inddrage cariesaktiviteten i forståelsen af denne. På baggrund af igangværende undersøgelser søges graden af inflammation inddraget ved at påvirke dyrkede pulpale stamceller med forskellige kombinationer af inflammatoriske mediatorer (Fig. 3). Endelig udføres en analyse af henholdsvis aktive og inaktive cariesangreb på proteinniveau for at karakterisere carieslæsionens biokemiske mikromiljø.

Indtil dynamikken imellem regeneration og nedbrydning af pulpa er bedre beskrevet, bør en vurdering af, hvorvidt vitalitetsbevarende behandlinger af profund caries kan udføres, hvile på en samlet vurdering af patientens symptombillede, såvel som tilgængelige diagnostiske tests og røntgen samt ikke mindst destruktionsgraden (mængden af dentin imellem carieslæsionen og pulpa), læsionens karakter (aktiv versus inaktiv caries), hvor sidstnævnte måske endnu ikke optimalt er inddraget i forståelsen af pulpal inflammation.

ABSTRACT (ENGLISH)

Inflammation and hard tissue formation in the dental pulp

Hard tissue formation in the dental pulp is a commonly seen phenomenon in relation to the carious process. This can be regarded as a response to carious destruction of the dental hard tissues, as well as an inflammatory process in the dental pulp. In some cases hard tissue formation is not seen in conjunction with the carious process, and the absence of increased reactive/repairative hard tissue has been shown to be related to the activity of the carious process. Cell culture studies have implied that inflam-

mation can have both inhibiting as well as an activating effect on hard tissue formation, but the underlying dynamics have not been fully elucidated. Clinically, a great improvement in preserving pulp-vitality when treating deep caries, would be for the dentist to be able to predict whether the inflammatory process of the dental pulp, in a given case, is reversible or irreversible. As no such indicator is currently known, it is of paramount importance that the symptoms of the patient as well as the carious process proper, be drawn into the diagnostic process.

Litteratur

- Cooper PR, Takahashi Y, Graham LW et al. Inflammation-regeneration interplay in the dentine-pulp complex. *J Dent* 2010;38:687-97.
- Goldberg M, Farges JC, Lacerda-Pinheiro S et al. Inflammatory and immunological aspects of dental pulp repair. *Pharmacol Res* 2008;58:137-47.
- Massler M. Treatment of profound caries to prevent pulpal damage. *J Pedod* 1978;2:99-105.
- Bjørndal L, Larsen T, Thylstrup A. A clinical and microbiological study of deep carious lesions during stepwise excavation using long treatment intervals. *Caries Res* 1997;31:411-7.
- Svensäter G, Chávez de Paz L, Theilade E. The microbiology of the necrotic pulp. In: Bergenholz G, Hørsted-Bindslev P, Reit C, eds. *Textbook of endodontology*. 2 ed. Tunbridge Wells, Kent: Wiley-Blackwell, 2010;95-112.
- Mejare IA, Axelsson S, Davidson T et al. Diagnosis of the condition
- of the dental pulp: a systematic review. *Int Endod J* 2012;45:597-613.
- Seltzer S, Bender IB, Ziontz M. The dynamics of pulp inflammation: correlations between diagnostic data and actual histologic findings in the pulp. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1963;16:969-77.

8. Nanci A. Dentin-pulp complex. In: Nanci A, ed. *Ten Cate's Oral Histology*. 8th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby, 2013;165-205.
9. Arana-Chavez VE, Massa LF. Odontoblasts: the cells forming and maintaining dentine. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:1367-73.
10. Cobourne MT, Sharpe PT. Tooth and jaw: molecular mechanisms of patterning in the first branchial arch. *Arch Oral Biol* 2003;48:1-14.
11. Couve E, Osorio R, Schmachtenberg O. The amazing odontoblast: activity, autophagy, and aging. *J Dent Res* 2013;92:765-72.
12. Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. *J Cell Sci* 2003;116:1647-8.
13. Smith AJ, Cassidy N, Perry H et al. Reactionary dentinogenesis. *Int J Dev Biol* 1995;39:273-80.
14. Bjørndal L, Darvann T. A light microscopic study of odontoblastic and non-odontoblastic cells involved in tertiary dentinogenesis in well-defined cavitated carious lesions. *Caries Res* 1999;33:50-60.
15. Goldberg M, Kulkarni AB, Young M et al. Dentin: structure, composition and mineralization. *Front Biosci (Elite edition)* 2011;3:711-35.
16. Cassidy N, Fahey M, Prime SS et al. Comparative analysis of transforming growth factor-beta isoforms 1-3 in human and rabbit dentine matrices. *Arch Oral Biol* 1997;42:219-23.
17. Finkelman RD, Mohan S, Jennings JC et al. Quantitation of growth factors IGF-I, SGF/IGF-II, and TGF-beta in human dentin. *J Bone Miner Res* 1990;5:717-23.
18. Roberts-Clark DJ, Smith AJ. Angiogenic growth factors in human dentine matrix. *Arch Oral Biol* 2000;45:1013-6.
19. Zhao S, Sloan AJ, Murray PE et al. Ultrastructural localisation of TGF-beta exposure in dentine by chemical treatment. *Histochem J* 2000;32:489-94.
20. Dobie K, Smith G, Sloan AJ et al. Effects of alginate hydrogels and TGF-beta 1 on human dental pulp repair in vitro. *Connect Tissue Res* 2002;43:387-90.
21. Six N, Decup F, Lasfargues JJ et al. Osteogenic proteins (bone sialoprotein and bone morphogenetic protein-7) and dental pulp mineralization. *J Mater Sci Mater Med* 2002;13:225-32.
22. Smith AJ, Tobias RS, Cassidy N et al. Odontoblast stimulation in ferrets by dentine matrix components. *Arch Oral Biol* 1994;39:13-22.
23. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Properties and overview of immune responses. In: Abbas A, Lichtman A, Pillai S, eds. *Cellular and molecular immunology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2012;1-14.
24. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010;140:805-20.
25. Yoshie O, Imai T, Nomiya H. Chemokines in immunity. *Adv Immunol* 2001;78:57-110.
26. Mantovani A, Sica A, Sozzani S et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004;25:677-86.
27. Durand SH, Flacher V, Roméas A et al. Lipoteichoic acid increases TLR and functional chemokine expression while reducing dentin formation in in vitro differentiated human odontoblasts. *J Immunol* 2006;176:2880-7.
28. Veerayutthwilai O, Byers MR, Pham TT et al. Differential regulation of immune responses by odontoblasts. *Oral Microbiol Immunol* 2007;22:5-13.
29. Jontell M, Okiji T, Dahlgren U et al. Immune defense mechanisms of the dental pulp. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9:179-200.
30. Yoshida N, Yoshida K, Nakamura H et al. Immunohistochemical localization of HLA-DR-positive cells in unerupted and erupted normal and carious human teeth. *J Dent Res* 1996;75:1585-9.
31. Farges JC, Joffre A, Magloire H. [Response of odontoblastic and pulp cells to carious lesions]. *C R Seances Soc Biol Fil* 1993;187:582-95.
32. Bjørndal L. Presence or absence of tertiary dentinogenesis in relation to caries progression. *Adv Dent Res* 2001;15:80-3.
33. Fransson H, Petersson K, Davies JR. Effects of bacterial products on the activity of odontoblast-like cells and their formation of type 1 collagen. *Int Endod J* 2014;47:397-404.
34. Lee YL, Liu J, Clarkson BH et al. Dentin-pulp complex responses to carious lesions. *Caries Res* 2006;40:256-64.
35. McLachlan JL, Smith AJ, Sloan AJ et al. Gene expression analysis in cells of the dentine-pulp complex in healthy and carious teeth. *Arch Oral Biol* 2003;48:273-83.
36. Ding J, Ghali O, Lencel P et al. TNF-alpha and IL-1beta inhibit RUNX2 and collagen expression but increase alkaline phosphatase activity and mineralization in human mesenchymal stem cells. *Life Sci* 2009;84:499-504.
37. Bjørndal L, Demant S, Dabelsteen S. Depth and activity of carious lesions as indicators for the regenerative potential of dental pulp after intervention. *J Endod* 2014;40:576-81.
38. Elsalhy M, Azizieh F, Raghupathy R. Cytokines as diagnostic markers of pulpal inflammation. *Int Endod J* 2013;46:573-80.
39. Bjørndal L, Reit C, Bruun G et al. Treatment of deep caries lesions in adults: randomized clinical trials comparing stepwise vs. direct complete excavation, and direct pulp capping vs. partial pulpotomy. *Eur J Oral Sci* 2010;118:290-7.
40. Reeves R, Stanley HR. The relationship of bacterial penetration and pulpal pathosis in carious teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1966;22:59-65.