

ABSTRACT

Betydningen af oral sundhed for det generelle helbred

Orale bakterier og sygdomme i mundhulen er blevet kædet sammen med en række forskellige infektiøse og inflammatoriske sygdomme udenfor mundhulen. Oprindeligt har der været fokus på ekstraorale infektioner, hvor orale bakterier direkte kan påvises, først og fremmest infektiøs endocarditis. Siden har interessen bredt sig til sygdomme med mulig fælles inflammatorisk baggrund, og hvor der er påvist epidemiologiske sammenhænge som fx aterosklerose og diabetes mellitus. Denne artikel giver en oversigt over de mulige sammenhænge mellem orale bakterier og inflammationsprocesser i mundhulen og sygdomme andre steder i organismen. Mulige mekanismer for en kausal sammenhæng beskrives, og graden af dokumentation for sammenhæng med orale forhold i relation til de enkelte sygdomme vurderes.



Henvendelse til forfatter:
Tove Larsen, e-mail: tla@sund.ku.dk

Orale bakterier og sygdomme udenfor mundhulen

Tove Larsen, lektor, ph.d., Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Palle Holmstrup, professor, dr.odont., Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Nils-Erik Fiehn, lektor, dr.odont., Institut for Immunologi og Mikrobiologi, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Gunnar Dahlén, professor, odont.dr., Avdelning för Oral Mikrobiologi och Immunologi, Institutionen för Odontologi, Sahlgrenska Akademin, Göteborg Universitet

Sammenhængen mellem mundhulens bakterier og systemiske sygdomme er blevet undersøgt og debatteret gennem århundreder og har tiltrukket sig større eller mindre opmærksomhed i forskellige perioder (1,2). Oprindeligt har der især været fokus på infektioner som følge af direkte spredning af orale bakterier til andre dele af kroppen ved bakterieæmi. Her har hyppig påvisning af orale streptokokker ved infektiøs endocarditis været den bedst dokumenterede sammenhæng, mens abscesser og infektioner med mundhulebakterier på andre lokalisationer overvejende er beskrevet i en lang række kasuistikker (3). Derudover er der fokuseret på spredning af bakterielle produkter, fx endotoksin som lipopolysakkarid (LPS), der kan udløse et inflammatorisk respons i andre organer. Desuden kan inflammationsmediatorer produceret i det marginale parodontium spredes og bidrage til systemisk inflammation og udvikling af forskellige sygdomme uden for mundhulen (1,2). I en årrække har der således været fokus på sammenhængen mellem kronisk infektion i mundhulen, især marginal parodontitis (MP), og systemiske sygdomme som aterosklerose, diabetes og reumatoid arthritis samt præterm fødsel. Dette er understøttet af, at en række epidemiologiske studier har påvist association mellem MP og disse sygdomme (4). Det er dog vigtigt at erindre, at enhver påvist association ikke nødvendigvis indebærer en direkte årsagssammenhæng (5).

Formålet med denne oversigtsartikel er at beskrive både lokaliserede og generaliserede sygdomme udenfor mundhulen, som skyldes orale bakterier og/eller inflammationsprocesser med udspring i sygdomme i mundhulen.

EMNEORD

Oral bacteria;
bacteraemia;
systemic diseases;
infectious diseases;
inflammatory diseases

Oral mikroflora og bakteriæmi

Der er påvist mere end 700 forskellige fakultative og anaerobe bakterier i mundhulen, hvoraf op mod halvdelen endnu ikke er dyrkbare. Disse bakterier tilhører langt overvejende normalfloraen og lever i balance med mundhulens væv og med hinanden. Der kan dog indtræffe brud på denne homeostase i kraft af økologiske forskydninger, der kan medføre sygdomsudvikling i mundhulen. De økologiske forskydninger kan resultere i proliferation og ophobning af bakterier og ændret sammensætning af mikrofloraen (6). Hovedparten af mundhulens bakterier lever i biofilm på tandoverfladerne og evt. subgingivalt, hvorfra de især har let adgang til blodbanen ved inflammation i det marginale parodontium (7). Blandt orale bakterier, der forårsager infektion andre steder i kroppen, er der både eksempler på primære kolonisatorer som *Streptococcus oralis* og *S. mitis* og på arter, der også er forbundet med sygdomsudvikling i mundhulen som fx *Fusobacterium*- og *Prevotella*-arter.

Bakteriæmi med orale bakterier opstår i forbindelse med indgreb i mundhulen, der medfører blødning, især de mest omfattende indgreb som ekstraktioner, kirurgiske indgreb eller subgingival deputation; men bakteriæmi kan også opstå ved dagligdags gøremål som fx tandbørstning og tygning, især hos personer, der ikke har sunde parodontale forhold (7-9). Bakteriæmier er sædvanligvis transiente, og hovedparten af bakterier elimineres fra blodbanen inden for 30 minutter af de neutrofile granulocytter og det retikuloendoteliale system. I langt de fleste tilfælde har bakteriæmi ingen konsekvenser (1). Hvis bakteriæmien udløser generelle kliniske tegn og symptomer, kan der udvikles sepsis (7). Der er mange rapporter om sepsis med orale bakterier, dog især hos patienter med underliggende hæmatologiske og maligne sygdomme (3).

Ved bloddyrkninger ved bakteriæmi med orale bakterier er der traditionelt påvist en langt mindre differentieret mikroflora end i mundhulen. Dette kan sandsynligvis tilskrives utilstrækkelige undersøgelses- og dyrkningsmetoder til at isolere bl.a. de mange anaerobe mundhulebakterier. Ved anvendelse af nyere molekylærbiologiske undersøgelsesmetoder er der imidlertid påvist en langt mere varieret mikroflora indeholdende en række forskellige både fakultative og anaerobe bakteriearter, herunder både hidtil ukendte slægter og nye arter af bl.a. *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Fusobacterium* og *Prevotella* (1). Blandt de orale bakteriearter er orale *Streptococcus*-arter langt hyppigst årsag til infektiøs endocarditis, mens *Fusobacterium nucleatum* oftest er blevet isoleret ved inflammation og abscesser i fx hjerne, lunge og lever (10). Andre hyppigt involverede bakterier i disse og andre systemiske sygdomme er *Prevotella*-, *Porphyromonas*- og *Treponema*-arter. Fremtiden vil sandsynligvis tilføje en række endnu ikke-dyrkbare/identificerede bakterier til disse (5).

Infektiøs endocarditis

Infektiøs endocarditis er en af de alvorligste bakterielle infektioner i den vestlige verden, der ubehandlet har en mortalitet

på op mod 100 %. Omkring en tredjedel af tilfældene i Danmark skyldes orale streptokokker. Identiske stammer af orale streptokokker er isoleret fra mundhule og blodbane hos endocarditispatienter (11). Derudover isoleres jævnligt bakterier fra den såkaldte HACEK-gruppe, der bl.a. inkluderer *Aggregatibacter*- og *Eikenella*-species, der også er typiske mundhulebakterier (12). I forbindelse med forbigående bakteriæmier kan bakterierne kolonisere endokardiet hos især risikopatienter med eksisterende endotelskade, hvor der er udfældet fibrin og trombocytter. Herved udvikles infektiøs endocarditis i form af vegetationer på endokardiet, som forårsager defekter på hjerteklapperne med lokal funktionsnedsættelse. Derudover er der risiko for en lang række systemiske komplikationer som følge af spredning af dels bakterier ved kontinuerlig bakteriæmi, dels dele af vegetationen med efterfølgende udvikling af emboli, hyppigt cerebrale emboli (12,13).

Abscesser

Abscesser med orale bakterier i andre dele af organismen kan ramme hjerne, respirationsveje, det gastrointestinale system samt urinveje og genitalier. Disse abscesser er sjældne, og vores viden er baseret på publicerede kasuistikker (3,10,14-16). Udgangspunktet er typisk en infektion i mundhulen, ofte apikal eller marginal parodontitis, eller abscesser er en følge af behandling af mundhulesygdomme ved fx tandekstraktion. I nogle tilfælde kan bakterier fra orale infektioner med stor sandsynlighed vises at være årsag til en absces, mens det i andre tilfælde kan være vanskeligt at fastslå sammenhængen. Det skyldes, at nogle bakteriearter kan tilhøre normalfloraen i både mundhulen og andre lokalisationer. Det gælder fx *Streptococcus milleri*-gruppen, der også koloniserer de øvre luftveje (17). Molekylærbiologiske identifikationsmetoder med samtidig prøvetagning fra absces og mundhuleinfektion giver den bedste mulighed for at konstatere, om en oral bakteriearter er den årsagsforvoldende.

Hjerneabscesser er potentielt livstruende. I en oversigt fra 2015 (18) over 60 patienttilfælde, hvor bakterierne i abscesserne stammede fra mundhulen, var mortaliteten 8,3 %. De involverede bakterier omfattede orale streptokokker, *Actinomyces*-arter, peptostreptokokker, *Prevotella*-arter, *Fusobacterium*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* og *Eikenella corrodens*. Disse bakterier er også påvist i andre arbejder, ligesom *Porphyromonas gingivalis* er fundet i cerebrospinalvæske i forbindelse med en hjerneabsces (19). De samme orale bakteriearter kan forårsage abscesser i luftvejene. Der er færre kasuistikker vedrørende abscesser med orale bakterier i mave-tarm-kanal, urinveje og genitalier, og de fleste rapporter vedrører leverabscesser. Bakteriearterne i de abdominale abscesser er ikke forskellige fra abscesser lokaliseret i hjerne og luftveje.

Gastrointestinale sygdomme

Der foreligger kun begrænsede studier om samspillet mellem orale bakterier og infektiøse og inflammatoriske sygdomme i mave-tarm-kanalen, og de drejer sig overvejende om ulcerøs →

colitis, morbus Crohn og inflammatoriske tilstande i tyktarmen. Ved ulcerøs colitis er der fx hyppigere påvist stammer af *Streptococcus mutans* sammenlignet med raske individer. Særligt højvirulente stammer af *S. mutans* kan måske medføre en risiko for forværring af sygdommen (20). Ved morbus Crohn hos børn er der observeret en formindsket mikrobiel diversitet på tungen i forhold til raske personer, ligesom der er fundet undertrykkelse af den anaerobe mikroflora i mundhulen (21). I modsætning hertil er der observeret en hyperkolonisation i mundhulen af anaerobe bakterier hos mange patienter med ulcerøs colitis (22). Betydningen af disse fund er uklar.

I et ganske nyt arbejde er *F. nucleatum* fundet i relation til inflammatorisk sygdom i tyktarmen og ligeledes i forbindelse med colo-rektal cancer (23). Herudover har et studie vedrørende den orale mikrofloras sammenhæng med pancreascancer og kronisk pancreatitis observeret forøgelse af en række bakteriearter/clusters og samtidig formindskelse af andre arter i saliva hos patienter med pancreascancer sammenlignet med raske kontrolpersoner (24). Sådanne observationer kan muligvis med tiden føre til identifikation af non-invasive biomarkører for systemisk sygdom.

Lungesygdomme

Luftvejene adskiller sig fra andre organer ved, at bakterier kan tilføres direkte fra mundhulen/svælget ved aspiration og medvirke til udvikling af pneumoni eller evt. anden lungesygdom. Mens pneumoni i almindelighed typisk forårsages af bakterier fra oro-pharynx, herunder anaerobe bakterier, skyldes nosokomial pneumoni, der især udvikles hos risikopatienter i respiratorbehandling eller på plejehjem, oftest ikke-orale bakteriearter som *Staphylococcus aureus* og Gram-negative stave som *Pseudomonas aeruginosa* (25,26). Disse bakterier vil typisk indledningsvis kolonisere dental plak på tænderne og oral mucosa, hvorfra de via saliva kan aspireres til lungerne (25). Således kan dårlig mundhygiejne og manglende oral sundhed medvirke til kolonisering af potentielle respirationsvejspatogener og associeres til efterfølgende luftvejsinfektioner hos risikopatienter (25,27,28). Til risikofaktorer, der nedsætter lungernes normale forsvarssystemer, hører rygning og kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). Det er også blevet studeret, om oral sundhed kan associeres direkte med KOL, men sammenhængen synes at være svag (28,29).

Ud over den direkte aspiration og kolonisation af orale bakterier som baggrund for udvikling af lungesygdomme er det blevet foreslået, at epitelet i respirationsvejene kan modificeres og lettere koloniseres via enzymer fra saliva relateret til MP eller cytokiner frigivet fra de parodontale væv, eller at et inflammatorisk respons med udspring i mundhulen kunne være involveret i videre nedbrydning af lungevæv (26). Der er dog ikke fundet kausale sammenhænge mellem MP og lungesygdomme, selv om der er fundet epidemiologiske associationer mellem sygdommene (26,29). Til gengæld er det påvist, at forbedret mundhygiejne for patienter på intensivafdelinger og pleje-

hjem kan reducere risikoen for nosokomial pneumoni (27,28). En øget indsats i forhold til at forbedre mundhygiejnen for de omtalte risikopatienter vil således være et let tilgængeligt og bi-virkningsfrit redskab til at nedbringe morbiditet og mortalitet som følge af lungeinfektioner (26,30).

Aterosklerose

Iskæmisk hjertesygdom (IHS), der er en af de hyppigste dødsårsager, er en udbredt befolkningssygdom med stigende prævalens i den vestlige verden. Lidelsen har baggrund i aterosklerose, som er en kronisk inflammatorisk karsygdom med ophobning af lipid i karvæggen (31). IHS kan ikke alene forklares ud fra de velkendte traditionelle risikofaktorer som rygning, genetik, hyperkolesterolem, hypertension, diabetes, køn og alder. Da den akutte manifestation af aterosklerose, akut myokardieinfarkt, kan ses i relation til infektion, har der i de sidste decennier eksisteret hypoteser om, at kroniske infektioner som MP kunne være kausalt relateret til IHS. Der er talrige epidemiologiske undersøgelser, der kæder de to sygdomme sammen, men ikke solid dokumentation for en kausal sammenhæng (4,32). Udvikling af akut myokardieinfarkt forudsætter destabilisering af de aterosklerotiske læsioner med endotelial dysfunktion og efterfølgende trombedannelse i koronarkarrene. Destabiliseringen er knyttet til en inflammatorisk reaktion i karvæggen, og inflammationen kan tænkes initieret af mikroorganismer som *Chlamydia pneumoniae* og *Helicobacter pylori*, men også orale bakterier er kandidater til denne rolle. Der er således i en række undersøgelser konstateret DNA-spor af orale patogener i aterosklerotiske læsioner og i enkelte undersøgelser fundet levedygtige patogener relateret til MP (32). Baggrunden for de orale bakteriers mulige rolle ved udvikling af IHS er den bakteriem, der kan opstå ved daglige orale procedurer hos patienter med MP med ulcereret pocheepitel (7).

Diabetes mellitus (DM)

Den globale udbredelse af type 2-DM stiger voldsomt pga. tilvæksten i overvægtige og fede mennesker, og det må forventes, at også udbredelsen og sværhedsgraden af MP bliver påvirket heraf. Det er således velkendt, at såvel type 1- som type 2-DM ved dårligt kontrolleret blodsukker kan prædisponere for MP. Der er imidlertid også undersøgelser, der peger på, at MP kan påvirke forløbet af DM, og det er efterhånden almindeligt anerkendt, at der er en tovejs association mellem de to sygdomme (33). Baggrunden for MP-påvirkningen af DM er formentlig, at der ved MP sker en øgning af den systemiske inflammation ved frigivelse af cytokiner fra de inficerede og inflammerede parodontale væv. Øgning af cytokinerne tumor necrosis factor-, interleukin-1, IL-6 og IL-18 kan medvirke til øget insulinresistens, diabetiske komplikationer og nedbrydning af β -cellerne i pancreas. Det er i den forbindelse interessant, at parodontalbehandling ifølge en metaanalyse af 15 udvalgte studier (34) konkluderer, at ikke-kirurgisk parodontalbehandling reducerer niveauet af glykeret hæmoglobin (HbA1c) med 0,4 % efter tre



KLINISK RELEVANS

Bakterier fra mundhulen kan være involveret i en række sygdomme uden for mundhulen. Det kan dreje sig om, at orale bakterier spredes direkte ved især bakteræmi, eller at orale bakterier forårsager inflammation enten i mundhulen eller andre steder i organismen og dermed bidrager til ekstraorale

inflammatoriske sygdomme. Spredningen kan skyldes indgreb i mundhulen og/eller tilstedeværelsen af oral sygdom som marginal parodontitis. Således har opretholdelse af sunde orale forhold ikke alene betydning for mundhulen, men også for sygdomsudvikling uden for mundhulen.

måneder og 0,3 % efter seks måneder og faste blodsukkerværdier tilsvarende med henholdsvis 9,0 mg/dL og 13,6 mg/dL. Den kliniske betydning af disse fund er ikke helt sikker, men der synes at være væsentlige fordele i form af mindre diabetiske komplikationer ved reduktion af HbA1c i den nævnte størrelse (35).

Det er væsentligt at bemærke, at de nævnte sammenhænge for MP og DM synes at være betinget af inflammationen, der er en følge af de bakterier, der er involveret ved sygdommen MP. Mikroorganismen spiller således en indirekte rolle.

Reumatoid arthritis (RA)

Der er betydelige ligheder mellem MP og RA. Begge sygdomme er kroniske inflammatoriske sygdomme med et dysreguleret inflammatorisk respons, der resulterer i nedbrydning af kollagenrige hårdtvæv. En række undersøgelser kan således, ikke overraskende, tyde på en sammenhæng mellem MP og RA, og som for MP og DM synes relationen at gå begge veje. De foreliggende undersøgelser er dog mindre studier, som kun leverer begrænset evidens for disse sammenhænge, og et af de væsentlige problemer er den manglende norm for, hvad der forstås ved et MP-tilfælde. Det er indlysende, at de diagnostiske kriterier spiller en afgørende rolle for udkommet af undersøgelserne. Det tyder dog på, at RA prædisponerer for MP såvel i yngre aldersgrupper (36) som i ældre (37), og et systematisk oversigtsarbejde bekræftede, at parodontal status er ringere i RA-patienter end i raske kontrolindivider (38). Et yderst interessant perspektiv er, at *P. gingivalis* muligvis kan spille en rolle i sygdomsudviklingen. Det skyldes, at *P. gingivalis* producerer et enzym, der kan katalysere citrullinering af proteiner. Cykliske citrullinerede peptider er væsentlige autoantigener ved udvikling af RA med autoantistoffer mod netop disse peptider (39). Undersøgelser af effekten på RA efter parodontalbehandling peger på, at parodontal infektionskontrol ved ikke-kirurgisk parodontalbehandling reducerer såvel kliniske som biokemiske markører af aktiv RA. Der er dog tale om mindre studier med korte observationstider, hvorfor større studier savnes (40).

Præterm fødsel

For tidlig fødsel (efter mindre end 37 uger) indgår som en af tre afvigende udviklinger ved graviditet (Adverse pregnancy outcome, APO); de to andre er for lav fødselsvægt (< 2.500 g) og præeklamsi (svangerskabsforgiftning). Præterm fødsel og lav fødselsvægt hører oftest sammen, da for tidligt fødte har lav fødselsvægt. Moderens parodontale status er blevet diskuteret og undersøgt for eventuel sammenhæng med afvigende graviditetsudvikling, men den sammenhæng, man har kunnet finde, er svag og stærkt afhængig af, hvilken population der er undersøgt, samt hvilke kriterier der er anvendt til at fastlægge den parodontale sygdoms udbredelse og sværhedsgrad (41,42). Man har diskuteret to hovedmekanismer for MP's påvirkning af livmoderen, fosteret og graviditeten: En direkte hvor mikroorganismer og/eller deres komponenter reagerer med foster/

placenta, og en indirekte hvor inflammatoriske mediatorer cirkulerer og påvirker foster/placenta (43). *F. nucleatum* er den hyppigst involverede bakterie, og identiske kloner er blevet påvist i foster/placenta og i subgingival plak hos samme person, hvilket kan tale for en direkte sammenhæng (44). På den anden side er *F. nucleatum* en af de mest almindelige bakterier ved bakteriel vaginose. Vaginose og præterm fødsel er stærkt korrelerede (45), og *F. nucleatum* blev kun isoleret hos de mødre med vaginose, som fødte for tidligt. Med andre ord kan man ikke udelukke, at *F. nucleatum* har en vaginal snarere end en oral oprindelse. Blandt andre mikroorganismer, som er isoleret fra foster/placenta og kan stamme fra mundhulen, er *Campylobacter rectus*, *P. gingivalis* og *Bergeyella* species, men sammenhængen er svag (41). Endnu sværere er det at anvende cirkulerende inflammatoriske mediatorers indirekte påvirkning til at påvise en sammenhæng mellem MP og for tidlig fødsel, da de kan være udslag af individets (moderens) tilbøjelighed til at udvikle et inflammatorisk respons. Øvrige individuelle faktorer, som sandsynligvis spiller en rolle for udvikling af såvel MP som præterm fødsel, er socio-økonomisk status, race og etnicitet, rygning og narkotika, andre livsstilsfaktorer som alkohol, fødeindtag, motion og stress, moderens alder og vægt og vægtøgning under graviditet samt andre medicinske problemer som fedme, metaboliske sygdomme og diabetes. Med hensyn til alder kan man bemærke, at graviditet i de fleste lande ses hos kvinder i en alder (< 30 år), hvor MP sjældent er debuteret. Så selv om man ikke kan udelukke en sammenhæng mellem MP og præterm fødsel/lav fødselsvægt, så er sammenhængen generelt svag (42). MP hos moderen er derimod signifikant associeret med præeklamsi. Parodontalbehandling ser dog ikke ud til at reducere frekvensen af for tidlig fødsel/lav fødselsvægt (41).

Alzheimers sygdom

En oversigtsartikel fra 2015 gennemgår den mulige sammenhæng mellem marginal parodontitis og Alzheimers sygdom ud

fra både epidemiologiske, mikrobiologiske og inflammatoriske fund (46). Der findes indikation for, at *P. gingivalis* bidrager til neural inflammation og Alzheimer, som bl.a. er karakteriseret ved kronisk inflammation. I en undersøgelse på 2.355 individer over 60 år er der fundet association mellem MP og kognitiv svækkelse og mellem immunglobulin for *P. gingivalis* og kognitive tests (47). Orale bakterier som *P. gingivalis* og *Treponema denticola* kan nå hjernen via den systemiske cirkulation, og disse bakteriearter er bl.a. påvist i post mortem-hjerneprøver fra Alzheimer-patienter. Muligheden for, at MP tidligt eller midt i livet kan forudgå demens, er således til stede.

Konklusion

Som det fremgår af denne gennemgang af mulige sammenhænge mellem orale bakterier og lokale og generaliserede sygdomme udenfor mundhulen, er graden af evidens for egentlige årsagssammenhænge meget varierende. Sammenhængen er lettest at eftervise ved de sygdomme, hvor der er tale om direkte overførsel af orale bakterier til andre dele af organismen,

hvor de forårsager infektioner. Her er orale streptokokker som årsag til en tredjedel af tilfældene af infektiøs endocarditis den bedst underbyggede kausale sammenhæng, ligesom der foreligger en række rapporter om ekstraorale abscesser forårsaget af forskellige orale bakterier. Ved de sygdomme, hvor der er tale om ikke-orale inflammationsprocesser udløst af spredning af orale bakterier eller af inflammationsmediatorer fra mundhulen, er det vanskeligere at bevise en direkte sammenhæng. For DM er det efterhånden anerkendt, at der eksisterer en sammenhæng med MP og dermed med den mikrobielt inducerede inflammation fra mundhulen, mens sammenhængen er mindre velunderbygget for RA. For aterosklerose/IHS er det ikke lykkedes at finde solid dokumentation for en kausal sammenhæng med MP, selv om talrige epidemiologiske studier har vist en association mellem de to sygdomme. For en række af de øvrige omtalte sygdomme foreligger der rapporter og indicier på mulige sammenhænge med orale forhold, men det udestår at dokumentere en overbevisende sammenhæng med mundhulens bakterier.

ABSTRACT (ENGLISH)

Oral bacteria and extraoral diseases

Oral bacteria and diseases in the oral cavity have been associated with a number of different infectious and inflammatory diseases in other parts of the human body. Originally the main focus has been on extraoral infections where oral bacteria can be isolated, especially infectious endocarditis. Subsequently, diseases with a possible common inflammatory background and where epidemiological studies have

shown an association, like atherosclerosis and diabetes mellitus, have been a matter of debate. This article reviews the possible associations between oral bacteria and inflammatory diseases in the oral cavity and infectious or inflammatory diseases in other parts of the body. Possible mechanisms for a causal association are described, and existing documentation for an association with oral conditions in relation to individual diseases is evaluated.

Litteratur

- Olsen I, van Winkelhoff AJ. Acute focal infections of dental origin. *Periodontol* 2000;2009;65:178-89.
- Kumar PS. Oral microbiota and systemic disease. *Anaerobe* 2013;24:90-3.
- Parahitiyawa NB, Jin LJ, Leung WK et al. Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:46-64.
- Belstrøm D, Damgaard C, Nielsen CH et al. Does a causal relation between cardiovascular disease and periodontitis exist? *Microbes Infect* 2012;14:411-8.
- Olsen I. From the acta prize lecture 2014: the periodontal-systemic connection seen from a microbiological standpoint. *Acta Odont Scand* 2015;73:563-8.
- Dahlén G, Fiehn NE, Olsen I. Oral microbiology and immunology. København: Munksgaard Danmark 2012.
- Olsen I. Update on bacteraemia related to dental procedures. *Transfus Apheresis Sci* 2008;39:173-8.
- Förner L, Larsen T, Kilian M et al. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;33:401-7.
- Tomás I, Diz P, Tobías A et al. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2012;39:213-28.
- Han YW, Wang X. Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *J Dent Res* 2013;92:485-91.
- Fiehn NE, Gutschik E, Larsen T et al. Identity of streptococcal blood isolates and oral isolates from two patients with infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 1995;33:1399-401.
- DANSK CARDIOLOGISK SELSKAB. Den nationale cardiologiske behandlingsvejledning. 7. Infektiøs endocarditis. 2015. (Set 2015 november). Tilgængelig fra: URL: <http://nbv.cardio.dk/endocarditis>
- Carmona IT, Dios PD, Scully C. Efficacy of antibiotic prophylactic regimens for the prevention of bacterial endocarditis of oral origin. *J Dent Res* 2007;86:1142-59.
- Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Systemic diseases caused by oral microorganisms. *Endod Dent Traumatol* 1994;10:57-65.
- Brook I. Microbiology of polymicrobial abscesses and implication for therapy. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:805-10.
- Nalmas S, Bishburg E, Chan T. *Streptococcus constellatus* and *Prevotella bivia* penile abscess. *Scientific World Journal* 2007;7:1631-3.
- Shinzato T, Saito A. The *Streptococcus milleri* group as a cause of pulmonary infections. *Clin Infect Dis* 1995;21 (Supp 3):S238-43.
- Moazzam AA, Rajagopal SM, Sedghizadeh PP et al. Intracranial bacterial infections of oral origin. *J Clin Neurosci* 2015;22:800-6.

19. Lida Y, Honda K, Suzuki T et al. Brain abscess in which porphyromonas gingivalis was detected in cerebrospinal fluid. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42:180.
20. Kojima A, Nakano K, Wada K et al. Infection of specific strains of *Streptococcus mutans*, oral bacteria, confers a risk of ulcerative colitis. *Sci Rep* 2012;2:332. doi: 10.1038/srep00332. Epub 2012 Mar 26.
21. Docktor MJ, Paster BJ, Abramowicz S et al. Alterations in diversity of the oral microbiome on pediatric inflammatory bowel disease. *Infamm Bowel Dis* 2012;18:935-42.
22. Kondrakova OA, Mular EA, Voropaeva EA et al. Oral cavity microflora in patients with non-specific ulcerative colitis and Crohn's disease. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2009;1:71-6.
23. Bashir A, Miskeen AY, Bhat A et al. *Fusobacterium nucleatum*: an emerging bug in colorectal tumorigenesis. *Eur J Cancer Prev* 2015;24:373-85. [Epub ahead of print].
24. Farrell JJ, Zhang L, Zhou H et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut* 2012;61:582-8.
25. Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol* 1999;70:793-802.
26. Kuo LC, Polson AM, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: A review of the interrelationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health* 2008;122:417-33.
27. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:54-69.
28. Azarpazhooh A, Leake JL. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. *J Periodontol* 2006;77:1465-82.
29. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Periodontol* 2013;84:S8-S19.
30. Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Reithman MP et al. State of the science: Chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Base Dent Pract* 2012;12:20-8.
31. Hansen GM, Holmstrup P, Tolker-Nielsen T et al. Mulig sammenhæng mellem marginal parodontitis og iskæmisk hjertesygdom. *Ugeskr. Læger* 2014;176:2-5.
32. Holmstrup P: Role of oral pathogens in the pathogenesis of coronary heart disease. In: Watson RR, Larson DF, eds. *Immune Dysfunction and Immunotherapy in Heart Disease*. Malden, Massachusetts: Blackwell Futura, 2007; 271-9.
33. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW et al. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol* 2013;84:S135-52.
34. Corbella S, Francetti L, Taschieri S et al. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2013;4:502-9.
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
36. Havemose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltz K et al. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2006;77:280-8.
37. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC et al. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001;72:779-87.
38. Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: A systematic review. *J Dent Res* 2013;92:399-408.
39. Wegner N, Wait R, Sroka A et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:2662-72.
40. Kaur S, Bright R, Proudman SM et al. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:113-22.
41. Sanz M, Kornman K, working group 3 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013;84 (4 Supp):S164-9.
42. Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of associations between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes – systematic review. *J Periodontol* 2013;84 (4 Supp):S181-94.
43. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Periodontol* 2013;84 (4 Supp):S170-80.
44. Gonzales-Marin C, Spratt DA, Allaker RP. Maternal oral origin of *Fusobacterium nucleatum* in adverse pregnancy outcomes as determined using 16S-23S rRNA gene intergenic transcribed spacer region. *J Med Microbiol* 2013;62:133-44.
45. Holst E, Goffeng AR, Andersch B. Bacterial vaginosis and vaginal microorganisms in idiopathic premature labor and association with pregnancy outcome. *J Clin Microbiol* 1994;32:176-86.
46. Cerajewska TL, Davies M, West NX. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. *Br Dent J* 2015;218:29-34.
47. Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN et al. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III. *J Neurol Neurosurg Psych* 2009;80:1206-11.

