

BACHELORPROJEKTER FORTSÆTTER I TANDLÆGEBLADET

I Tandlægebladet nr. 10 i år påbegyndtes en artikelserie med præsentation af udvalgte bachelorprojekter, der er udarbejdet af 6.-semester-studerende på Tandlægeskolen i København, og som de studerende har samarbejdet til oversigtsartikler. I dette nummer af Tandlægebladet kan du læse om caries, mutans streptokokker og cariesdiagnostik.

Redaktionen

Mutans streptokokkernes betydning for udvikling af caries

Marie Poulsen Marcussen, Jeanette Mathiassen og Martha Yoon Balslev-Olesen

Mutans streptokokkernes virulensfaktorer, bl.a. aciduri og acidogenitet, gør dem til en vigtig ætiologisk faktor i udviklingen af dental caries. Derudover producerer de intra- og ekstracellulære polysakkarider, der bl.a. gør dem i stand til at adhærere til og multiplicere sig på tandoverflader.

MS er en heterogen art, hvor nogle subspecies har større betydning for cariesudvikling end andre. De to mest cariogene subspecies hos mennesket er *Streptococcus mutans* og *Streptococcus sobrinus*.

Sammenhængen mellem forekomsten af mutans streptokokker og udviklingen af caries er ikke givet. Udviklingen af dental caries må jf. »den økologiske plakhypotese«, derfor ses som et sammenspil mellem flere mulige patogene mikroorganismer og økologiske forhold i mundhule og biofilm, der har en varierende grad af indflydelse ved forskellige cariesaktive sites.

Ifølge WHO's »The World Oral Health Report« fra 2003 er dental caries et betydeligt sundhedsmæssigt problem i de fleste industrialiserede lande, idet sygdommen rammer 60-90 % af alle skolebørn og næsten alle voksne (1).

Der er meget, der tyder på, at mutans streptokokker (MS) især *Streptococcus mutans* er en væsentlig ætiologisk faktor i forbindelse med udviklingen af dental caries hos mennesket (2). De findes som en del af normalfloraen hos store dele af befolkningen og er detekteret i plakken over de fleste aktive carieslæsioner. Der findes dog tilfælde, hvor det ikke er muligt at påvise MS i forbindelse med aktive carieslæsioner, eller hvor store mængder MS ikke har ført til cariesaktivitet. Formålet med denne opgave er gennem et litteraturstudium at vurdere MS' betydning for cariesprocessen.

Plakhypoteser

I årenes løb er der blevet fremsat forskellige hypoteser til forklaring af plakkens (også kaldet dental biofilm) rolle i cariesudviklingen og andre dentale sygdomme. I mikrobiologiens gyldne tidsalder ledte man efter en enkelt årsag til orale sygdomme (3), dette på trods af, at van Leeuwenhoek allerede i 1600-tallet dokumenterede en kompleks mikroflora (4). Det var derfor heller ikke muligt for forskerne at finde frem til en enkelt årsag til orale sygdomme. I stedet blev der udviklet en hypotese, der lagde ansvaret på hele plakken, som nu opfattes som en homogen masse. Hypotesen hævdede, at patologiske tilstande var et resultat af en udvikling af denne masse. Denne første plakhypotese blev derfor kaldt »den non-specifikke plakhypotese«. Som teknologien blev bedre, og forsøg påviste, at transmission af visse bakterier kunne lede til dentale sygdomme, ændrede man mening om ætiologien bag dem. »Den non-specifikke plakhypotese« blev afløst af »den specifikke plakhypotese«. Denne nye hypotese hævdede, at kun enkelte mikroorganismer deltog i sygdomsudvik-

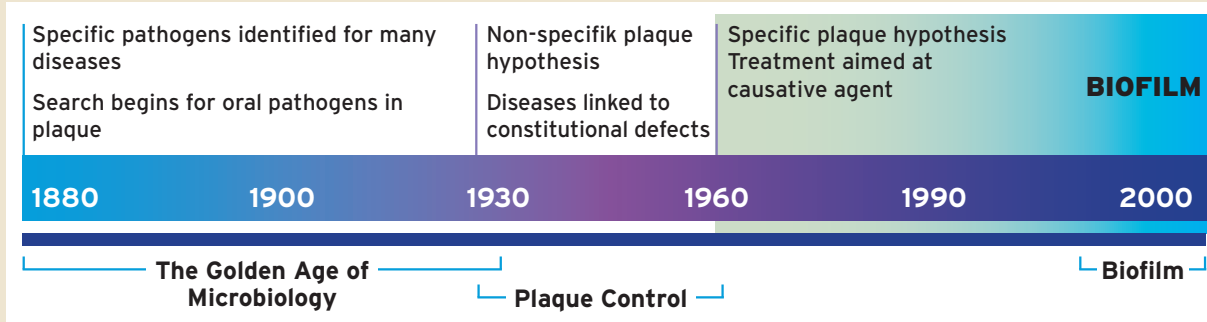


Fig. 1. Plakhypoteser (3).

Fig. 1. Plaque hypothesis (3).

lingen, dvs. få specifikke patogene mikroorganismer ud af den residente flora (5). Loesche forbandt den specifikke plakhypotese til cariesudviklingen og bl.a. *S. mutans* i 1986 (6). Allerede i 1924 isolerede Clarke organismer i den humane dentale plak, som han kaldte *Streptococcus mutans*, da de var mere ovale end runde og derfor fremstod som en mutant af de kendte streptokokker (7).

Opfattelsen af plak som en biofilm med distinkte mikromiljøer præger tilgangen til den nuværende hypotese. For tiden er den mest fremherskende tilgang til plakkens betydning »den økologiske plakhypotese«. Denne hævder, at dentale sygdomme er et resultat af forskydninger i miljøet, der ændrer balancen i mikrofloraen således, at den bliver patogen (Fig. 2) (4).

Karakteristik af mutans streptokokker

MS er en gruppe fakultative, Gram-positive, ubevægelige, katalase-negative, aciduriske streptokokker (2).

På MSB-agar (mitis-salivarius agar tilsat bacitracin) ses MS-kolonierne ofte som granulerede, høje og adhærerende (Fig. 3) (4).

MS-gruppen kan underinddeles i arterne: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus cricetus*, *Streptococcus rattus*, *Streptococcus ferus*, *Streptococcus macacae* og *Streptococcus downei* (2). Gruppen er homogen mht. fænotype, men serologisk, biokemisk og genetisk heterogen (8). Serologisk inddeles gruppen på baggrund af forskelle i sammensætningen af et cellevægsheteropolysakkarid (antigen), i serotyperne a-h (2,8,9). Biokemisk inddeles de i biotyperne I-V bl.a. ud fra deres evne til at fermentere høj-molekylære polysakkarider, bacitracinresistens, H₂O₂-produktion og evnen til at hydrolysere arginin. Den genetiske

inddeling følger af forskelle i G+C-forholdet (guanin + cytosin) (Tabel 1) (2,8).

Window of infectivity

S. mutans er en naturlig del af den orale flora hos en stor del af befolkningen. I langt de fleste tilfælde tilegner vi os bakterien som små igennem sammenspillet med vore mødre (vertikal transmission). Betydningen af den horisontale transmission (fra institutioner, søskende etc.) er lille i sammenligning. Det har vist sig, at hvis mødre ikke selv er bær-

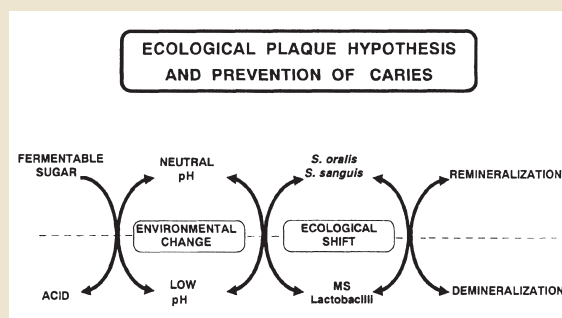


Fig. 2. Figuren viser et dynamisk forhold, hvor en ændring i miljøet (lav pH) ændrer balancen i mikrofloraen til fordel for cariogene mikroorganismer og med demineralisering til følge (5).

Fig. 2. The figure demonstrates a dynamical relationship, in which a change in the environment (e.g. low pH-value) induces a change in the balance of the microflora, favouring cariogenic micro organisms – consequently demineralising the enamel (5).

Tabel 1: Data for de for mennesker og små laboratoriedyr mest relevante specier (10).
D = dextran type, vandopløseligt glucan. M = mutan type, vandopløseligt glucan (11).

S. mutans		Species navn	G+C-forhold (mol %)	Fermentation			Resistens over for bacitracin	Arginin Hydro-lyse	Overvejende glucantype	Peroxid
Serotype	Biotype			Mannitol	Sorbitol	Melibiose				
c, e, f	I	<i>S. mutans</i>	36-38	+	+	+	+	-	D>M	-
b	II	<i>S. rattus</i>	41-43	+	+	+	+	+	D>M	-
a	III	<i>S. cricetus</i>	42-44	+	+	+	-	-	M>D	+
d, g, h	IV	<i>S. sobrinus</i>	44-46	+	+/-	-	+	-	M>D	+

rere af bakterien, er sandsynligheden for, at barnet tilegner sig den i de første leveår, meget lille. Hermed er risikoen for at udvikle dental caries tilsvarende lille (6,10). Det er ikke entydigt, hvorvidt *S. mutans* først kan påvises efter frembrud af tænder, eller om de også findes hos prædentate børn (10). Det er at foretrække, at tænder først introduceres for cariogene bakterier, når de har tilegnet sig en non-cariogen flora. Dette begrundes med det faktum, at tidligt koloniserende bakterier i fissurer hæmmer nytilkomne bakteriers kolonisering uanset art (5). Fænomenet kaldes kolonisationsresistens. Dette fænomen har indflydelse på en teori, der går under navnet »window of infectivity«: Denne teori påstår, at man gennemgår et kritisk tidsinterval, fra man er 19 måneder gammel, til man er 31 måneder gammel (10), hvorimellem der er risiko for initial tilegnelse

af bakterien. Kommer man uinficeret gennem denne periode, vil sandsynligheden for, at man pådrager sig bakterien, være lille, indtil der opstår et evt. næste »window of infectivity«. Dette er foreslået at være, når det permanente tandset (de permanente molarer) erupterer (10).

Bakterielle interaktioner

En forklaring på det ovenstående fænomen skal findes i sammenspillet bakterierne imellem. I en biofilm koordinerer og kommunikerer bakterieceller med hinanden. Dette avancerede system kaldes quorum sensing. *S. mutans'* dannelse af biofilm og syretolerance er medieret af dette system (11). På denne måde er quorum sensing med til at regulere *S. mutans'* virulens.

Quorum sensing kan foregå som intra- og interspecies celle-til-celle-kommunikation. Dette medieres af *LuxS*-genet, der koder for et enzym, der producerer signaleringsmolekyler (autoinducere), som secernerer af de involverede celler (11,12). I denne forbindelse spiller quorum sensing en rolle for en biofilms egenskaber. Bakterier i biofilm er mere resistente over for antimikrobielle stoffer end planktoniske bakterier. Dette kan dels skyldes diffusionsvanskeligheder og den langsomme cellevækst i en biofilm. Væksthastigheden styres bl.a. af quorum sensing-systemet, da bakterier er i stand til at »tælle« sig selv og andre og derved styre genekspressionen i respons til celledensitet (12).

En anden forklaring på en bakteries dominans kan være produktionen af div. bakteriociner. Disse er særlige proteiner, der virker bakteriocid over for andre stammer inden for samme art eller nært beslægtede arter (13). *S. mutans'* bakteriociner (mutaciner) er generelt varmemestabile, og nogle er proteasefølsomme (9). Man opdeler mutaciner i grupperne A, B, C og D. Opdelingen udføres på baggrund af

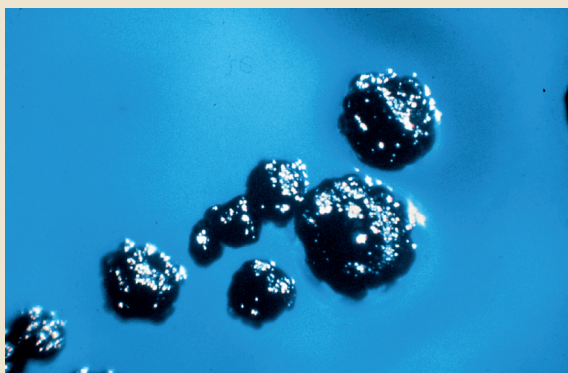


Fig. 3. Kolonier af *S. mutans* på MSB-agar.

Fig. 3. Colonies of *S. mutans* on MSB-agar.

deres inhibitoriske spektre, morfologien af hæmningszonerne og deres følsomhed over for antibakterielle midler og enzymer (13).

Et eksempel på interspecie-hæmning findes mellem *S. sanguis* og *S. mutans*, hvor kolonisation af den ene udelukker kolonisation af den anden (14).

Påvisningsmetoder

I tidens løb har den mest anvendte metode til påvisning og isolering af MS været MSB agar. MSB er sammensat af mitis-salivarius agar (M), 20 % sukrose (S) og 0,5 µg bacitracin (B) pr. ml. Plakprøver overføres til mediet og inkuberes ved 37 °C i en given periode (6). MSB er selektiv over for *S. mutans*, *S. sobrinus* og *S. rattus*, men ikke for *S. cricetus*. *S. cricetus* detekteres heller ikke ved brug af Dentocult MS Strip. Et mere selektivt medie er TYCSB agar og det modificerede Ritz medium HLR-S (6,15). På trods af forskellige detektionsmetoder peger mange forskellige undersøgelser i samme retning mht. serologisk fordeling i den humane mundhule. Langt hovedparten (70-100 %) af de fundne MS er serotype c, e, f (*S. mutans*), mens en mindre del (20-57 %) er serotype d, g, h (*S. sobrinus*). I ganske få tilfælde har man isoleret *S. rattus* og *S. cricetus* fra human plak (6).

Fordeling i mundhulen

Der er observeret store variationer i cariesmodtagelighed og cariesforekomst svarende til tænders forskellige flader (16). Dette afspejles af opfattelsen af en biofilm som værende opbygget af distinkte mikromiljøer, der derfor betyder, at forskellige sites i samme mund påvirkes forskelligt. Det har derfor været af interesse at kortlægge fordelingen af MS i mundhulen svarende til de enkelte tandoverflader; okklusalt (fissurer og tyggefladernes kontaktpunkter), ap- proksimalt (mesialt hhv. distalt), glatflader (vestibulært (bukalt/labialt), lingualt), i forbindelse med restaurering af forskelligt materiale og hos cariesaktive/inaktive individer (16).

Fordelingen af MS er tidsmæssigt konstant. Der observeres kun langsom transmission af bakterien mellem tænder i samme mund, men bilateral symmetri (16). Forekomsten af MS aftager fra molarregionen frem til den anteriore del af mundhulen (Fig. 4). Mængden af MS er generelt langt højere vestibulært end lingualt. Det lave gennemsnit lingualt skyldes især den bemærkelsesværdigt lave forekomst af MS på de anteriore tænder (Fig. 4) (16).

Okklusalt:

- Fissursystemet: Statistisk set er disse flader de mest udsatte over for udviklingen af dental caries. Alle forsøg til dato har påvist en god korrelation mellem forekomst af MS og dental caries svarende til disse flader (6).
- Tyggefladernes kontaktpunkter: Forekomsten af MS på præmolarer og molarer er lavest svarende til tyggefladernes kontaktpunkter. Dette skyldes den mekaniske effekt, der hele tiden fjerner bakterier.

Bukkalt: I bakteriologiske forsøg er det blevet påvist, at netop disse flader huser en langt højere forekomst af MS end nogen anden fladetype (16). Dette står i stor kontrast til observationer, der slår fast, at kun ca. 5 % af disse flader udvikler dental caries (6). Grunden til dette finder man i de biologiske forhold, der gør sig gældende på og omkring disse flader. For overkæbemolarerne (især 7,6+6,7) har spytflow fra papillae ducti parotidei en stor betydning, idet saliva herfra har en neutral pH, og derfor bufrer syredannelse fra biofilmen (16).

Ap- proksimalt: På trods af den faldende gradient af MS fra molarregionen og fremefter på vestibulærflader afspejles dette ikke i ap- proksimalrummene. Her falder den fra de mesiale til de distale ap- proksimalrum (16). En forklaring kan være eruptionstidspunktet og perioden, hvor den distale flade ikke har ap- proksimal kontakt. Dette har betydning for koloniseringen af MS (16).

Restaureringer: Generelt observeres der en højere forekomst af MS i forbindelse med restaurering end i forbin-

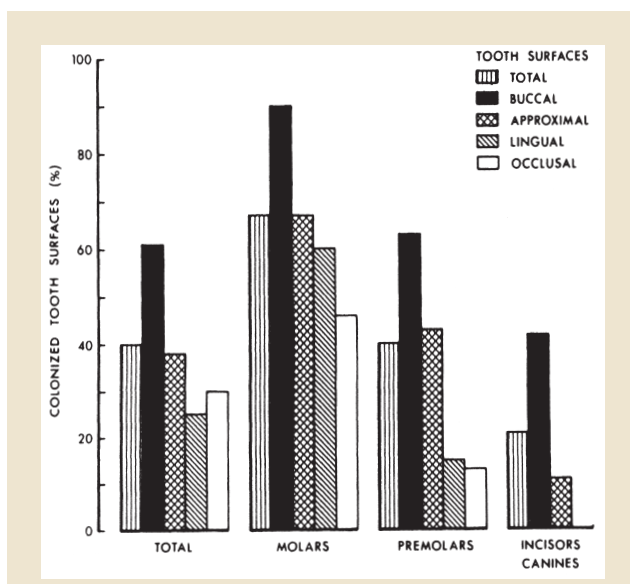


Fig. 4. Andelen af tandoverflader, der er koloniserede af MS på forskellige overfladetyper på molarer, præmolarer og anteriore tænder (18).

Fig. 4. Number of tooth surfaces colonized by MS at different types of tooth surfaces on molars, premolars and anterior teeth (18).

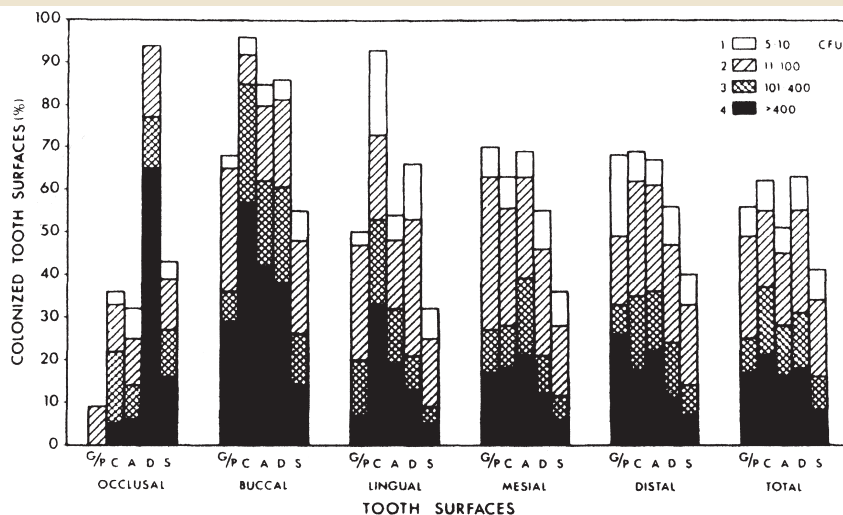


Fig. 5. Procentvis fordeling af MS for forskellige restaurerede (G/P=guld/porcelæn; C= composit; A=amalgam), decayed (D) eller sunde (S) tandoverflader (18).

Fig. 5. Percentage distribution of MS in relation to different restored (G/P=gold/porcelain; C=composite; A=amalgam), decayed (D) or sound (S) tooth surfaces (18).

delse med klinisk intakte tænder. Det højeste antal ses i forbindelse med tandfarvede kompositte materialer. Evnen til at akkumulere plak falder, når man går over til silikatmaterialer, og falder videre ved brug af metaller; amalgam, og lavest ved restaureringer i guld (Fig. 5) (16).

Cariesaktive/inaktive individer: MS er påvist i langt større omfang svarende til incipiente læsioner end tilstødende sund tandsubstans. Børn, der udvikler dental caries, har en forhøjet forekomst af MS både på deres cariesaktive såvel som cariesinaktive tandflader sammenlignet med børn, der ikke udvikler dental caries (6).

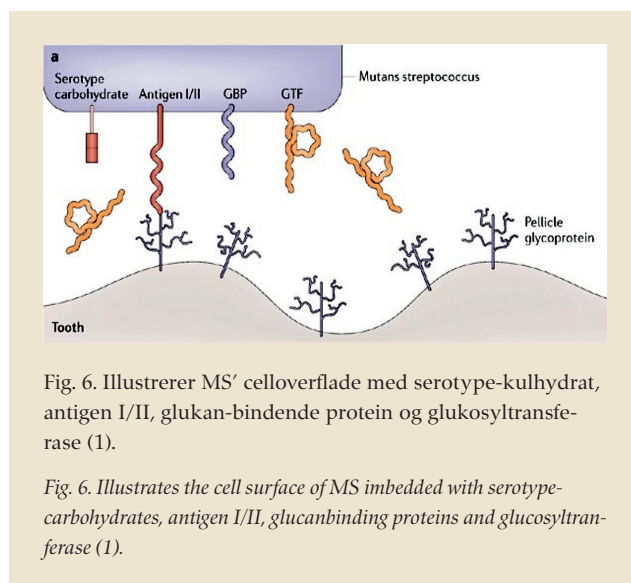


Fig. 6. Illustrerer MS' celloverflade med serotype-kulhydrat, antigen I/II, glukcan-bindende protein og glukosyltransferase (1).

Fig. 6. Illustrates the cell surface of MS imbedded with serotype-carbohydrates, antigen I/II, glucanbinding proteins and glucosyltransferase (1).

Adhæsion og biofilmdannelse

Biofilmen består af koncentrerede masser af mikroorganismer indlejret i en intermikrobiel substans. Den intermikrobielle substans består af forskellige komponenter fra saliva, gingivalvæske, bakterielle stofskifteprodukter og ekstracellulære bakterielt dannede polysakkarider (2). Plakdannelsen initieres ved uspecifik adhæsion til pelliclen (glykoproteinrig hinde udfældet fra saliva) af de initiale kolonisatorer, *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. oralis* og *Actinomyces* species. Efterfølgende dannes der specifikke bindinger mellem bakterielle adhæsiner (oftest et protein) og receptorer (oftest glykoproteiner), og der sker en bakteriel coaggregation efterfulgt af bakteriel vækst og succession. I takt med opformeringen og det, at flere og flere bakterier kommer til, dannes intermikrobiel substans, som sikrer, at bakterierne hænger sammen. MS er ikke en del af den initiale kolonisation, men forekommer i supragingival plak i varierende andele af totalfloraen, og ved hyppig sukkerpåvirk-

ning selekteres de aciduriske bakteriearter, herunder MS, hvorved mængden af MS øges i plakken (2).

Adhæsionen af MS til og i plakken kan være sukrose-uafhængig og sukrose-afhængig. Den sukrose-uafhængige adhæsion faciliteres hovedsageligt via overfladeproteinet antigen I/II's binding til salivakomponenter i den erhvervede pellicel (16).

Den sukrose-afhængige adhæsion er ansvarlig for etableringen af størstedelen af MS' kolonisation (18). Denne type adhæsion faciliteres af de af glukosetransferase (GTF)-dannede glukaner. Sukrose-afhængig adhæsion kan givetvis involvere indbyrdes binding af glukano-coatede bakterier eller binding af den enkelte bakterie til GTF-derivert glukano i plakken (17). Ud over at syntetisere glukanoer via GTFs så danner MS også de såkaldte glukano-bindende proteiner (Gbps). Tre forskellige slags Gbps er beskrevet, og disse medvirker deslige til MS' cellulære adhæsion til tandoverflader (Fig. 6) (18).

Metabolisme

Karakteristisk for MS er, at de i mundhulen er i stand til både at fermentere glykoproteiner fra spyttet, samt de fleste monosakkarider, disakkarider og sukkeralkoholerne sorbitol og mannitol fra kost, læskedrikke, nydelsesmidler etc. (19).

Formålet med metabolisme af disse stoffer er at opretholde den cellulære integritet og homeostase (19). Enzymerne til metabolisme af glukose findes i cellerne hele tiden, dvs. de er konstitutive, mens de enzymer, som er nødvendige til metabolisme af fx sukrose, maltose, laktose, fruktose og sukkeralkoholer som sorbitol og mannitol opreguleres (19).

Hvis glukose er til stede, sker der for de fleste andre suk-

kere og sukkeralkoholer en repression af deres transport- enzymer (19).

Sukkerne transporteres ind i MS vha. det aktive transportsystem sukker fosfotransferase system (PTS). PTS udnytter fosfoenolpyruvat (PEP) som energikilde, hvorved der efter en række reaktioner sker en transport og fosforylering af det pågældende sukker. Af forskellige PTS-systemer kan nævnes: glukose-PTS, sukrose-PTS og fruktose-PTS (19).

Monosakkarider transporteres ind i bakteriecellen og metaboliseres til pyruvat via glykolysen (2). Disakkarider skal inden metabolisme spaltes til monosakkarider. Dette sker vha. forskellige enzymaktiviteter (α -glukosidase, α -fruktosidase, α -galaktosidase). Herefter omdannes de til pyruvat via glykolysen. Det i kosten hyppigst forekommende disakkarid, sukrose, spaltes til glukose og fruktose ved invertaseaktivitet (2).

Pyruvat omdannes til ATP, ATP-ækvivalenter samt nogle slutprodukter. Da MS er fakultative, og da den tilgængelige sukkerkoncentration varierer, dannes der forskellige slutprodukter alt afhængigt af forholdene (Fig. 7) (2,20).

- Under anaerobe forhold med glukoseunderskud dannes: acetat, formiat og ætanol via pyruvat-formiat-lyase.
- Under anaerobe forhold med glukoseoverskud dannes: laktat via enzymet laktat dehydrogenase (2).
- Under anaerobe forhold med sorbitolunderskud: ætanol, acetat og formiat.
- Under anaerobe forhold med sorbitoloverskud: laktat og H₂O (19).
- Ved aerob metabolisme sker der overvejende en fuldstændig forbrænding til CO₂ og H₂O (20).

Polymersyntese

I biofilmen kan MS vha. bakterielle GTFs og i mindre grad

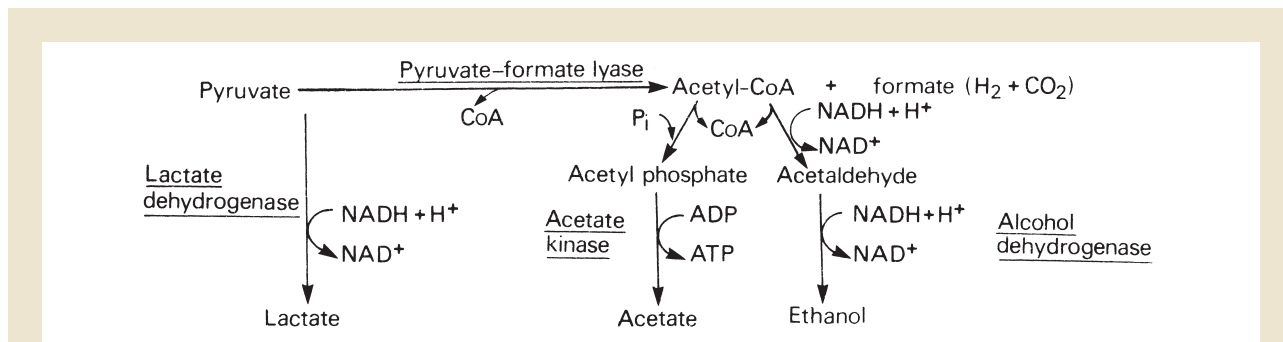


Fig. 7. Anaerob syredannelse i MS ved hhv. glukoseoverskud og glukoseunderskud (22).

Fig. 7. Anaerobic acid-production in MS in situations where there is glucose in abundance or there is a glucose deficiency (22).

fruktosyltransferaser (FTFs) syntetisere ekstracellulære polysakkarider (EPS) ud fra sukrose som substrat. Herved dannes en blanding af opløseligt glukose (dekstran), uopløseligt glukose (mutan) og fruktaner (levan) (20,21).

GTFs kan være frie, membranbundne og indlejrede i pelliclen, og energien til polymersyntesen kommer fra den indledende spaltning af den energirige binding mellem glukose og fruktose i sukrose (2).

For *S. mutans* gælder, at denne besidder 3 GTFs (GTFB, GTFC og GTFD), som kodes for af generne *gtfB*, *gtfC* og *gtfD*, hvorimod *S. sobrinus* besidder 4 GTFs (17,22).

Som det fremgår af Tabel 1, varierer forholdet af dekstran og mutan, afhængigt af hvilken subspecies der er tale om.

I perioder, hvor der er høj koncentration af sukker i bakteriens miljø, kan der i cellen dannes intracellulære polysakkarider (IPS), som er en glykogen-lignende struktur. Dette sker vha. enzymerne ADP-glukosefosforylase og glykogensyntetase. IPS fungerer som energireserve i fasteperioder (2,19).

Virulensfaktorer:

MS besidder nogle egenskaber, der gør, at den spiller en meget vigtig rolle i udviklingen af caries. Disse egenskaber kan bredt samles under begrebet virulensfaktorer:

Overordnede virulensfaktorer:

- Evnen til at kolonisere tandoverflader
- Evnen til multiplikation på tandoverflader
- Evnen til at unddrage sig værtsforsvaret
- Evnen til demineralisering af de hårde tandvæv skyldes følgende:
 - Acidogenitet (evnen til at nedbryde kulhydrater til lav molekylære organiske syrer, der sænker plakkens pH og fører til demineralisering af de hårde tandvæv)
 - Aciduri (evnen til at vokse og udføre kulhydrattransport og -metabolisme ved lav pH)
- Evnen til at danne IPS
- Evnen til at danne EPS (2)

Cariologi

Dental caries generelt

I de foregående afsnit blev bl.a. adhæsion og sukkermetabolisme beskrevet. I dette afsnit vil disse faktoreres rolle i cariesudvikling behandles.

Dental caries kan beskrives som en bakteriel infektions sygdom, hvor kulhydrater fra kosten har en afgørende betydning (23). Tre uundværlige faktorer i cariesudvikling er: bakterier fra den dentale plak, kulhydrater fra kosten og tænderne (væerten) (23).

S. mutans, *S. sobrinus* og *Lactobacillus* species er blevet ka-

rakteriseret som de primære patogener i udviklingen af sygdommen (6,17), og der findes en god korrelation mellem dental caries og forekomsten af *S. mutans* (2).

Kolonisation af tandoverflader og multiplikation på tandoverflader

Det er afgørende for udviklingen af dental caries, at der skabes en vedvarende adhæsion til de hårde tandvæv og bakterierne imellem, samt at mikroorganismene kan multiplicere sig uforstyrret (2). Adhæsion kan som nævnt være sukrose-afhængig og sukrose-uafhængig, og det er den sukrose-afhængige, med GTF-syntese af især EPS, der bærer det primære ansvar for adhæsionen (17).

S. mutans producerer desuden Gbps. Forsøg har vist, at Gbp-defekte gener dannet ved insertion af antibiotikaresistente gener i *S. mutans* resulterer i en nedsat adhæsions evne. Dette antyder, at Gbps bidrager til sukrose-afhængig, bakteriel adhæsion til tandoverfladen og dermed til *S. mutans*' virulens (18).

Efter den initiale kolonisation vil der ved uforstyrrede forhold tilkomme flere bakterier, og mængden af celler i plakken vil også øges ved multiplikation. Under udviklingen ændres plakkens fysisk-kemiske forhold således, at de fakultativt anaerobe bakterier (de initiale kolonisateurer) forbruger ilten, og der skabes anaerobe forhold (2). Det er under de anaerobe forhold, at der via MS' metabolisme kan dannes lavmolekylære organiske syrer (Fig. 7) (20).

Uddragelse af værtsforsvar

Værtsforsvaret imod mikroorganismer indebærer bl.a. salivas beskyttende effekter. Saliva indeholder proteiner såsom lysozym, lactoferrin og agglutinin, der alle har en antibakteriel virkning (6). *S. mutans* og *S. sobrinus* er på trods af disse proteiner i stand til at kolonisere tandoverflader. Dette kan til dels skyldes, at de påvirkes minimalt af lysozym (6).

Kulhydratmetabolisme

Det er tidligere beskrevet, hvilke kulhydrater MS kan metabolisere, og vi vil derfor i dette afsnit bruge metabolismen af det i kosten hyppigst forekommende disakkarid, sukrose, som eksempel.

Hyppig sukkerpåvirkning af plakken medfører øget syredannelse, hvorved der sker et skift i mikrofloraens balance hen imod en mere patogen flora (6,21). Sukrose er et disakkarid bestående af glukose og fruktose. Det hydrolyseres meget let, og fordi sukrose indeholder en energirig binding, er ΔG_0 -værdien af hydrolysen større end ved hydrolyse af andre disakkarider (20).

Ved sammenligning af plakbakterier inkuberet med henholdsvis sukrose, glukose, fruktose og laktose ses det, at store mængder af adhæsive glukaner produceres af bakterier inkuberet med sukrose, hvorimod der fandtes betydeligt mindre mængder i de andre tilfælde (20).

Ekstracellulære polysakkarider

Ekstracellulære polysakkarider formidler bakteriel adhæsion til tandoverfladen og bakterierne imellem. Dermed muliggør de, at acidogene bakterier kan aggregere og adhærere til tandoverflader og skabe et lokalt pH-fald i plakken, der i sidste ende resulterer i demineralisering af tandoverfladen (21). EPS øger desuden mængden af plakmatrix og medvirker til at definere plakkens struktur. Desuden øger de plakkens porøsitet, hvorved kulhydrat nemmere kan diffundere igennem plaklagene og blive fermenteret med fald i pH ved emaljeoverfladen til følge (21).

De af GTF dannede mutaner er vandopløselige og bidrager i højere grad end de vandopløselige dekstraner til plakkens cariogenicitet, da de er mere seje og klæbrige (2,20).

Sammenligner man EPS produceret af cariogene og non-cariogene streptokokker i et sukroseholdigt medium, ses, at den cariogene gruppe producerer en tung, sej og klæbrig aflejring, hvorimod den non-cariogene gruppe kun producerer en smule løs matrix (20).

S. sobrinus (serotype d, g, h) danner hovedsageligt mutan, hvorimod *S. mutans* (serotype c, e, f) hovedsageligt danner dekstran. *S. sobrinus* bidrager dermed i højere grad til glatfladecaries på grund af deres overlegne adhæsions-evne (6). Desuden producerer *S. sobrinus* syre hurtigere end *S. mutans* (2).

Den producerede EPS kan genudnyttes af enten den samme eller af beslægtede bakteriearter. Dekstranerne og levanerne udnyttes af bakterier med dekstranase- og levanaseaktivitet, som medfører frisættelse af hhv. glukose og fruktose, der kan genoptages og udnyttes af bakterierne (2).

Intracellulære polysakkarider

IPS dannes i perioder med kulhydratoverskud for senere at nedbrydes under faste i cellen af enzymet fosforylase. Fosforylase fraspalter glukose-1-fosfat fra IPS-forbindelsen, og glukose-1-fosfat indgår derefter i glykolysen (2).

IPS-syntese udgør en virulensfaktor, fordi det giver bakterierne en mulighed for at opretholde deres syreproduktion under faste. På denne måde sørger de for, at pH er nedsat i længere tid ad gangen med øget demineralisering af tanden til følge (Fig. 8) (21).

Mikroorganismer i en biofilm, der dannes under tilste-

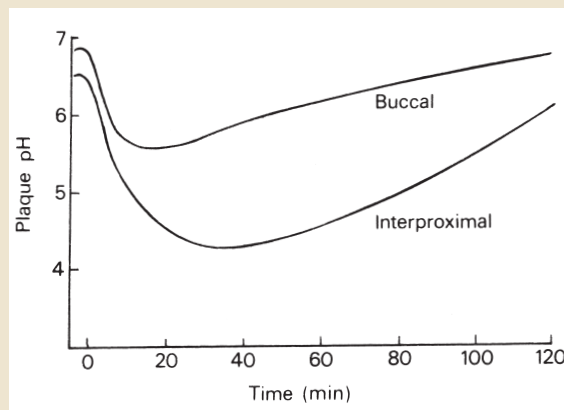


Fig. 8. Stephankurven illustrerer plakkens respons på sukrose. Metabolisme af IPS medfører, at pH-faldet fortsætter, også når der ikke er kulhydrat til stede (22).

Fig. 8. The Stephan-graph illustrates the response to sucrose by the plaque. Metabolism of IPS induces a continued lowering of the pH, even at times when sucrose is not available (22).

deværelse af glukose, fruktose og sukrose, har højere koncentrationer af IPS end mikroorganismer i en biofilm, der er dannet uden tilstedeværelse af disse kulhydrater (21).

Demineralisering af de hårde tandvæv forårsaget af *S. mutans*

Der foregår en konstant veksling mellem demineraliserings- og remineraliseringsprocesser af tandoverfladen. Dette sker som følge af en fluktuerende pH-værdi, der afspejler en skiftende kulhydrattilgængelighed for de acidogene bakterier, heriblandt *S. mutans*, under og mellem måltider (6). Under syrepåvirkning dannes og frigøres der fra emaljens hydroxylapatitkrystaller opløselige calcium- og fosfationer, som diffunderer ud i plakken. Når pH mellem måltiderne vender tilbage til en neutral værdi, diffunderer disse ioner tilbage i læsionen, og der sker en remineralisering (6). Ved lav pH (dvs. under den kritiske pH-værdi 5,5) opløses og mistes der altid mere mineral, end der udfældes. Hydroxylapatits opløselighed øges med en faktor 10, når pH falder med 1 (24).

At *S. mutans* er i stand til at demineralisere hårde tandvæv, skyldes, at den har følgende egenskaber:

- Den er acidogen: dvs. har evnen til at nedbryde kulhydrater til lavmolekylære, organiske syrer (laktat, acetat og formiat). I forbindelse med fødeindtag øges kulhydratkoncentrationen i mundhulen markant. Aciduriske bak-

terier undgår »sugarkilling« ved at inkorporere mekanismer, der udskiller store mængder syrer (25). Intermediære nedbrydningsprodukter, der er potentielt toksiske, ophobes intracellulært, når der er høj sukkerkoncentration ekstracellulært. For at undgå denne ophobning øges glykolysehastigheden og dannelsen af IPS (25).

- Den er acidurisk: dvs. har evnen til at vokse og vedligeholde kulhydratmetabolismen i et surt miljø (2). Det er et lavt pH, frem for kulhydrattilførsel, der er den styrende faktor i selektionen af patogene, cariesinducerende mikroorganismer (4). Aciduri skyldes en stor mængde ATPase i bakteriens cellemembran. Denne ATPases lave pH-optimum gør, at bakterierne kan opretholde en højere pH intracellulært end i det ekstracellulære miljø (25).

Metoder til at sætte ind over for bakterien

Kost

Kostens indhold af fermentérbare kulhydrater og den tid, disse kulhydrater, navnlig sukrose, bliver i munden, har betydning for cariesudvikling. En måde at forebygge dental caries på kan derfor være kostvejledning. Der findes erstatninger for de mest gængse former for sukker (sukrose, fruktose og glukose), som ikke fermenteres lige så godt af *S. mutans*. Det er de såkaldte sukkeralkoholer, især xylitol og sorbitol (26).

Sorbitol er billigere end xylitol og anvendes derfor som standardsødemiddel i industrien. Dog er xylitol et bedre kunstigt sødemiddel set ud fra et tandsundhedsmæssigt synspunkt, da det er det, man kalder non-cariogent. Sorbitol er blot lav-cariogent, fordi det indtaget i større mængder reducerer pH i plak og øger antallet af sorbitol-fermenterende mikroorganismer (28). *S. mutans* og andre bakterier kan opregulere metabolismen af sorbitol efter lang tids indtagelse. I dette tilfælde fosforyleres sorbitol videre til sorbitol-6-fosfat og derefter fruktose-6-fosfat, som indgår i glykolysen (5,26). Xylitol derimod har nogle direkte caries-hæmmende virkningsmekanismer (26). Xylitol kan optages i *S. mutans*, men omdannes ikke videre end til xylitol-5-fosfat, som ophobes intracellulært og hæmmer visse enzymer, der medvirker til glykolysen. Dette kan føre til celledød. Desuden kan xylitol påvirke polysakkaridsyntesen ud fra sukrose og dermed adhæsionsmekanismerne (2). Da der ikke sker en fuldstændig fermentation af xylitol, dannes der ikke organiske syrer ud fra forbindelsen. Dette betyder, at indtag af xylitol ikke fører til demineralisering af emaljen (26). Derimod fremmes remineralisering, da pH ikke sænkes, og plakakkumulation hæmmes indirekte via hæmning af adhæsion og glukonproduktion. Ved brug af xylitolsødet tyggegummi nyder man desuden også

godt af den generelt gavnlige virkning af øget spytflow, der medfører øget clearance og bufferkapacitet (26).

Der er dog observeret en tilvænning over for xylitol hos *S. mutans* ved konsumering over længere perioder (2).

Mekanisk rengøring

Mundhygiejne spiller en vigtig rolle i indsatsen for at kontrollere dental caries. Der findes adskillige metoder og hjælpemidler til mekanisk rengøring af tænderne. Formålet med mekanisk rengøring er at fjerne plak fra tandoverfladen og gingiva.

Dog bliver dette formål sjældent opfyldt ved patienters egen tandbørstning. Den biologiske effekt af tandbørstning vil aldrig være en fuldstændig eliminering af plakbakterierne, heriblandt MS, og der vil så godt som altid være bakterier tilbage i mundhulen, der er i stand til at skabe et betydeligt pH-fald ved tilførsel af kulhydrat (24,27).

Især forbliver MS på retentionssteder såsom fissurer, spalter i fyldninger, initialcaries og ortodontisk apparatur. Tænder hos patienter med et stort antal restaureringer rekoloniseres hurtigere med MS end hos patienter med få restaureringer (27).

Tandpasta

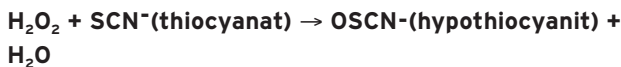
Tandpasta indeholder følgende essentielle elementer: slibemiddel til at fjerne misfarvninger, aktive stoffer (eksempelvis fluor, enzymer etc.), en detergent (sæbe/sodium dodecyl sulfat (SDS)), der skummer og opløser, samt smagsstoffer. SDS virker hæmmende på *S. mutans'* og *S. sobrinus'* GTFs, og det hæmmer PEP transportsystemet i *S. sobrinus*. Desuden virker SDS generelt plakhæmmende (24).

Andre aktive stoffer i tandpasta er frem for alt fluorider, men desuden kan fenolforbindelsen triclosan hæmme visse bakteriers lipidsyntese, og dermed cellemembransyntese (7,24). Triclosan har et bredt antibakterielt spektrum og virker både på Gram-negative og Gram-positive bakterier (24). Triclosan er et omdiskuteret stof, og det er langt fra alle tandpastaprodukter, der indeholder det, fordi det frygtes, at bakterier udvikler resistens over for det (28). I enzymtandpasta, hvor der er tilsat amyloglukosidase og glukoseoxidase, kan brintperoxid, der dannes i saliva og hypothiocyanit, der dannes ved en lactoperoxidasereaktion ud fra brintperoxid, virke antibakterielt (4,20).

Stivelse → glukose

(amyloglukosidase)

Glukose + O₂ + H₂O → gluconat + H₂O₂ (brintperoxid)
(glukoseoxidase)



(laktoperoxidase)

Fluors hæmmende effekt

Den antimikrobielle effekt af fluor i tandpasta, fluorlak, fluorgeler etc. foregår intracellulært. Ved pH 6,5 (evt. lave-re) findes fluor ekstracellulært, som det uladede molekyle hydrogenfluorid (HF). Det er på denne form, fluor diffunderer ind i bakteriecellen. Intracellulært er pH ca. 7, og ved denne neutrale pH-værdi dissocieres HF til ioner (H^+ , F^-) (6). Jo surere pH ekstracellulært, des lettere optager cellen HF, og des flere fluoridioner forefindes intracellulært. Fluorid hæmmer glukoseoptag i cellen og hæmmer derved glykolyse (syredannelsen). Dette sker ved at hæmme enolase, et enzym, der indgår i det fosfoenolpyruvatstyrede PTS, der står for at transportere glukose over cellemembranen (6).

Forsøg med både fluorlak og fluormundskyllemidler har påvist god effekt og nedsættelse af antallet af *S. mutans* kolonidannende enheder (27,29).

Klorhexidins hæmmende effekt

Den antimikrobielle effekt af klorhexidin (KH) foregår hovedsageligt ekstracellulært. Følsomheden over for KH varierer blandt de orale streptokokker, men især *S. mutans* er sensitiv over for forbindelsen. KH er en positivt ladet forbindelse med både hydrofobiske og hydrofile egenskaber. Man mener, at det binder til bakterier via elektrostatiske forbindelser (fosfat-, carboxyl- og sulfatgrupper) (24). Ved lave doser påvirker KH bakteriens membranfunktioner og enzymaktivitet og nedsætter syreproduktionen ved at nedsætte optagelse af kulhydrat. Ved lave doser er KH derfor bakteriostatisk. Ved høje doser ødelægger KH cellemembranen og har herved en bakteriocid virkning (2).

Der findes et udvalg af forskellige KH-produkter, fra geler til mundskyllemidler. Generelt har disse produkter en god antibakteriel effekt, og en enkelt mundskylning med 0,2 % KH kan fjerne godt 80-95 % af den orale flora (Gram-positive bakterier er mere følsomme end Gram-negative bakterier) (24). Problemet er, at *S. mutans* ikke elimineres fuldstændigt og hurtigt (efter 2-6 måneder) opformerer sig og rekoloniserer tandoverfladerne (27).

Det har vist sig, at KH og fluor kan have en additiv og tilmed synergistisk effekt (27).

Antibiotika

Teoretisk set ville man godt kunne anvende antibiotika med spektrum mod Gram-positive bakterier i kampen

mod *S. mutans*. Dette er der imidlertid ikke stor tradition for, da en sådan antibiotikabehandling i så fald kunne medføre, at normalfloraen ville blive påvirket, således at dele af den godartede mikroflora også ville blive dræbt (30). Herved kan der ske en nedsættelse af kolonisationsresistensen, og på den måde kan der opstå et miljø, hvor patogene mikroorganismer (fx *Candida albicans* m.fl.) kan manifestere sig (30). Ud over risikoen for infektion med opportunistiske, patogene mikroorganismer så spiller risikoen for resistensudvikling også en stor rolle i denne sammenhæng (2,30).

Cariesvaccine

Der har på et tidspunkt for nogle år siden været stor interesse omkring muligheden for at kunne vaccinere mod *S. mutans* og dermed forhindre cariesudvikling.

Børn koloniseres normalt af *S. mutans* i mundhulen i tidsrummet mellem den 19. og 31. måned (window of infectivity). Dette sker som tidligere beskrevet enten gennem transversal eller horisontal overførsel (10). En vaccination mod *S. mutans* skulle derfor gerne administreres i tidsrummet mellem den 6. og 18. måned og kunne indebære parenteral eller mucosal immunisering med antigener, hvorved man kunne inducere produktion af salivas IgA antistoffer (31). Herved kunne opnås en såkaldt aktiv immunisering. Specifikke mål for en sådan vaccine kunne være adhæsiner, GTFs og Gbps. For at opnå et tilstrækkeligt højt immunrespons skal antigenerne administreres i kombination med fx modificeret cholera toksin (32). Ud over aktiv immunisering forskes der også i passiv immunisering. Ved passiv immunisering forstås forskellige former for topisk applikation af specifikke antistoffer. En sådan passiv immunisering har vist sig at kunne beskytte mod rekolonisering af *S. mutans* i mindst fire måneder (33).

Det, at en injektionsvaccine mod dental caries ikke forefindes på markedet, skyldes bl.a. den fare, der er forbundet med parenteral injicering af hele antigener. Dette skyldes, at de hele bakterieceller kan inducere antistoffer, der kan kryds reagere med humant hjertevæv, pga. et antigen fællesskab mellem *S. mutans* og hjertevæv (2,32). Denne problemstilling forsøger man at omgå med den før omtalte mukosale immunisering (32).

Et andet tvivlsspørgsmål er, hvorvidt udryddelsen af *S. mutans* vha. en vaccine blot vil give plads til opformering af nogle af de tilbageværende acidogene arter (10).

Antimikrobielle peptider

En anden tilgang til problemet omkring, hvordan *S. mutans* kan udryddes uden at påvirke normalfloraen, er de synte-

tiske antimikrobielle peptider (AMPs). AMPs kan fx syntetiseres vha. screening af forskellige peptidbiblioteker og selektion herfra, hvorved der kan sammensættes et endeligt fusionspeptid med størst mulig antibakteriel effekt, samtidig med at det kan være *S. mutans*-specifikt (30). AMPs bakteriedræbende effekt tillægges deres evne til at ødelægge lipidmembraner vha. varierende mekanismer (33). Det, der tyder på at være fordelene ved AMPs, er, at samtidig med at de kan syntetiseres til at være mål-specifikke (fx for *S. mutans*), så har de vist sig også at have en god effekt på antibiotika-resistente bakteriestammer. Dette betyder, at man ud over at opnå en minimal påvirkning af normalfloraen, også åbner op for en ny mulighed for produktion af andre, mere mål-specifikke antibiotika (30,33). Teoretisk set ville man med de mål-specifikke antibiotika kunne skabe en løsning på det voksende problem mht. antibiotikaresistens og antibiotika-associerede opportunistiske infektioner (30,33).

Diskussion/konklusion

MS' betydning for udviklingen af dental caries skal findes i speciens virulente egenskaber. MS besidder følgende egenskaber, som giver den dens cariogene potentiale: aciduri; evnen til at overleve, vokse og udføre kulhydrattransport og -metabolisme ved lav pH, acidogenitet; omsætning af kulhydrater til lavmolekylære organiske syrer, evnen til at danne IPS og EPS samt unddragelse af værtsforsvar. Ud over MS' acidogene egenskab (en direkte virulensfaktor) så bidrager MS' IPS- og EPS-syntese til en mere indirekte virulens. Dette ses i form af et intracellulært glykogenlignende lager, som bidrager til en forlængelse af lav pH i fasteperioder, samt mere eller mindre viskøst EPS, som bidrager til plakkens adhæsion, struktur og diffusionsforhold. Man kan også argumentere for MS' vigtige ætiologiske rolle i cariesudviklingen med især *S. mutans*' og *S. sobrinus*' høje forekomst hos cariesaktive dele af befolkningen. Når man efterhånden har forladt »den specifikke plakhypotese« til fordel for »den økologiske plakhypotese«, skyldes det de forklaringsvanskeligheder, der bunder i opdagelsen af store mængder *S. mutans* uden underliggende carieslæsioner, eller carieslæsioner uden mulig påvisning af *S. mutans* (5). Man kan diskutere, hvorvidt tidligere tiders forsøg og påvisning af MS på MSB-agar er adækvate, da dette medie ikke er selektivt over for alle MS' subspecies. Men da en stor del af litteraturen er baseret på forsøg med dette medie, er den vigtigste pointe, når man vurderer forskellige forsøg, at man er opmærksom på, at resultater kan stamme fra forskellige metoder og derfor ikke nødvendigvis kan sammenlignes.

Der ligger implicit i »den økologiske plakhypotese« den mulighed, at man kan sætte ind over for sygdommen på andre måder end kun at henvende sig specifikt til de foreslåede patogene mikroorganismer (5). Det er i denne sammenhæng, at bl.a. emner som fluor, klorhexidin, mekanisk rengøring, valg af tandpasta, kostvejledning og antibiotika er relevante, da disse henvender sig til et bredere spektrum af plakken. Mht. antibiotikabehandling af orale sygdomme skal der udvises stor påpasselighed pga. risiko for påvirkning af normalflora og resistensudvikling.

Cariesvacciner og antimikrobielle peptider er fremtidens bud på nogle mere MS-specifikke veje til at forebygge/behandle dental caries. Det, at en cariesvaccine endnu ikke findes på markedet, kan til dels skyldes den krydsreaktionsfare med hjertevæv, der er forbundet med parenteral injektion af antigener. Der forskes derfor i mukosal immunisering som et alternativ til parenteral immunisering.

Et andet og meget spændende område er de antimikrobielle peptider. Med disse søger forskerne at opnå en selektiv eliminering af *S. mutans*, herunder også de antibiotikaresistente stammer, uden en samtidig påvirkning af normalfloraen.

Da der er påvist god korrelation mellem sukroseindtag og cariesudvikling, bør patienter generelt rådgives til at minimere deres daglige indtagelse af sukrose. I stedet kan fødevarer sødet med sukkeralkoholer som fx sorbitol og xylitol anbefales. Sorbitol er lav-cariogent, men kan af nogle mikroorganismer (herunder MS) fermenteres og bør derfor ikke indtages i overdrevne mængder eller igennem længere tid. Xylitol derimod kan godt optages i MS, men ophobes i cellen, da det ikke kan fermenteres videre. Herved er xylitol både non-cariogent og caries-hæmmende. Dog er der ved langvarig xylitolindtagelse observeret en vis tilvænnning hos *S. mutans* (2). Spørgsmålet er, hvorvidt xylitol på længere sigt vil miste sin status som værende non-cariogent og caries-hæmmende.

På trods af komplekse bioteknologiske fremskridt inden for området stiller en gennemgang af de forskellige metoder til at sætte ind over for dental caries spørgsmålet om, hvilken metode man bør foretrække. Tiden har vist, at der ikke findes et entydigt, endegyldigt svar på dette. Nye metoder udvikles, og gamle teorier affærdiges. Ét har dog været sikkert til alle tider: Dental caries er en plakinduceret sygdom. Plak er en nødvendig, om end ikke en tilstrækkelig, årsag til dental caries. Den simpleste, billigste og mest effektive måde at reducere carieshyppighed på er en kombination af plakfjernelse og hyppig fluorbehandling. Med andre ord kan den bedste løsning være meget simpel: tandbørstning med fluortandpasta og supplerende brug af

tandtråd (24). Derfor kan metoder som motivation og instruktion i god mundhygiejne være alfa og omega i bekæmpelsen af dentale sygdomme. Dette stemmer godt overens med teorien om sundhedsfremme, hvor »empowerment-begrebet« fremhæves. Dette begreb understreger betydningen af autonomi og selvhjælp som værende afgørende for den fremtidige sundhedsfremme (34).

Dette litteraturstudium har vist, at man inden for odontologien har lagt sig fast på den teori, at cariesudvikling er et resultat af en ændring af balancen af den mikrobielle homeostase. En af de betydningsfulde årsager til skift i den mikrobielle homeostase er sænkning af pH som resultat af hyppigt sukkerindtag. De sure forhold, som er et resultat af de acidogene mikroorganismers anaerobe metabolisme af bl.a. sukrose, fører til en selektion af de aciduriske mikroorganismer, herunder MS.

Når syreproduktionen i plakken når op på et niveau, der resulterer i, at pH falder til 5,5 eller derunder, sker der en demineralisering af tandoverfladen. Denne syreproduktion er et samlet produkt af alle de i biofilmen tilstedeværende acidogene organismers metabolisme. Af andre acidogene mikroorganismer i plakken bør nævnes *Lactobacillus* species. Frem til ca. 1960 gav man *Lactobacillus* species størstedelen af ansvaret for initieringen af caries, men efter 1960 og frem er det MS, der har modtaget den største opmærksomhed i forbindelse med cariesinitiering (25). Det er senere blevet foreslået, at det for de fleste tilfælde gælder, at MS er involveret i initiationen af carieslæsionen, mens *Lactobacillus* species har forbindelse til den efterfølgende progression af læsionen (6).

På baggrund af dette litteraturstudium konkluderer vi, at MS er en af de helt store ætiologiske faktorer bag udviklingen af dental caries (10,16,29). MS er en heterogen art, hvor nogle subspecies har større betydning for cariesudvikling end andre.

Dog må udviklingen af dental caries overordnet ses som et sammenspil mellem flere mulige patogene mikroorganismer og økologiske forhold i mundhule og biofilm, der har en varierende grad af indflydelse ved forskellige cariess aktive sites.

Taksigelse

Tak til vores vejleder Nils-Erik Fiehn: lektor, dr.odont., ansvarshavende og faglig-videnskabelig redaktør for Tandlægebladet.

English summary

The significance of the mutans streptococci in the development of dental caries

The mutans streptococcus species consist of facultative, Gram-positive, non-motile, catalase-negative, aciduric and acidogenic streptococci. These properties make the mutans streptococci (MS) an important etiological factor in the development of caries. Most important are the aciduric and acidogenous traits of the MS. The low-molecular organic acids produced by the MS cause enamel demineralisation. Their ability to colonise and multiply on the surfaces of the teeth is also of importance. MS are able to do so because of their synthesis of intra- and extracellular polysaccharides. These polysaccharides function as an energy-storage when nutrients are scarce, and they provide texture and increase the porosity of the plaque, thereby making it more cariogenic. The two main human cariogenic members of the MS species are *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus*.

What part do the MS play in caries development? *S. mutans* has been considered as the main cause of dental caries for many years, but some findings have shown caries lesions to persist in the absence of *S. mutans*, while other findings have shown sound *S. mutans* infected teeth. This might be explained by »the ecological plaque hypothesis« which states that caries development is due to interactions between several possible pathogenic micro-organisms which have been given a chance to propagate due to a shift in the balance of the plaque microflora.

Litteratur

1. Taubman MA, Nash DA. The scientific and public-health imperative for a vaccine against dental caries. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: p. 555-63.
2. Højby N, Skinhøj P. Klinisk mikrobiologi og infektionsmedicin. 3. udgave. København: FADLs forlag; 2008. p. 247-69.
3. Overman PR. Biofilm: A new view of plaque. *The J of Contemp Dent Prac* 2000; 1: 1-8.
4. Højby N, Skinhøj P. Klinisk mikrobiologi og infektionsmedicin. 3. udgave. København: FADLs forlag; 2008. p. 15, 211-2, 217-34.
5. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res* 1994; 8: 263-71.
6. Loesche WJ. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev* 1986; 50: 353-80.
7. Clarke JK. The bacterial factor in the aetiology of dental caries. *Br J Exp Pathol.* 1924; 5: 141-6.
8. Hamada S, Slade HD. Biology, immunology, and cariogenicity of *Streptococcus mutans*. *Microbiol Rev* 1980; 44: 331-84.
9. Bratthall D. Demonstration of five serological groups of streptococcal strains resembling *Streptococcus mutans*. *Odontol Revy* 1970; 21: 143-52.
10. Lindquist B, Emilson CG. Colonization of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* genotypes and caries development in children to mothers harbouring both species. *Caries Res* 2004; 38: 95-103.

11. Wang B, Kuramitsu HK. Interactions between oral bacteria: inhibition of *Streptococcus mutans* bacteriocin production by *Streptococcus gordonii*. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 354-62.
12. Scheie AA, Petersen FC. Bakterierne snakker seg inn i en biofilm livsstil. In: Holmstrup P, editor. *Odontologi 2007*. København: Munksgaard; 2007. p. 99-112.
13. Balakrishnan M, Simmonds RS, Kilian M, Tagg JR. Different bacteriocin activities of *Streptococcus mutans* reflect distinct phylogenetic lineages. *J Med Microbiol* 2002; 51: 941-8.
14. Kreth J, Merritt J, Shi W, Qi F. Competition and coexistence between *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis* in the dental biofilm. *J Bacteriol* 2005; 187: 7193-203.
15. Hildebrandt GH, Bretz WA. Comparison of culture media and chairside assays for enumerating mutans streptococci. *J Appl Microbiol* 2006; 100: 1339-47.
16. Lindquist B, Emilson CG. Distribution and prevalence of mutans streptococci in the human dentition. *J Dent Res* 1990; 69: 1160-6.
17. Banas JA. Virulence properties of *Streptococcus mutans*. *Front Biosci* 2004; 9: 1267-77.
18. Matsumura M, Izumi T, Matsumoto M, Tsuji M, Fujiwara T, Ooshima T. The role of glucan-binding proteins in the cariogenicity of *Streptococcus mutans*. *Microbiol Immunol* 2003; 47: 213-5.
19. Thylstrup A, Fejerskov O. *Textbook of clinical cariologi*. 2. udgave. København: Munksgaard; 1994. p. 72-82.
20. Cole AS, Eastoe JE. *Biochemistry and oral biology*. 2nd ed. UK: Wright; 1988. p. 491-7, 504-5, 527.
21. Paes Leme AF, Koo H, Bellato CM, Bedi G, Cury JA. The role of sucrose in cariogenic dental biofilm formation – new insight. *J Dent Res* 2006; 85: 878-87.
22. Ooshima T, Matsumura M, Hoshino T, Kawabata S, Sobue S, Fujiwara T. Contributions of three glycosyltransferases to sucrose-dependent adherence of *Streptococcus mutans*. *J Dent Res* 2001; 80: 1672-7.
23. van Houte J. Role of micro-organisms in caries etiology. *J Dent Res* 1994; 73: 672-81.
24. Fejerskov O, Kidd E. *Dental caries – the disease and its clinical management*. 1st ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2003. p. 56-8, 171, 182-3, 207-9.
25. Ericson D, Svensäter G, Bratthall D. Hur kan plak orsaka karies? *Tandlägebladet* 1997; 101: 70-8.
26. Burt BA. The use of sorbitol- and xylitol-sweetened chewing gum in caries control. *JADA* 2006; 137: 190-6.
27. Emilson C-G. Användning av klorhexidin för behandling av karies. *Tandlägebladet* 1997; 101: 136-41.
28. Theilade E. Orientering om triclosan. *Tandlägebladet* 2000; 104: 886-8.
29. Jeevarathan J, Deepti A, Muthu MS, Rothna Prabhu V, Chamundeswari GS. Effect of fluorvarnish on the *Streptococcus mutans* counts in plaque of caries-free children using dentocult SM strip mutans test: a randomised controlled triple blind study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2007; 25: 157-63.
30. Eckert R, He J, Yarbrough DK, Qi F, Anderson MH, Shi W. Targeted killing of *Streptococcus mutans* by a pheromone-guided »smart« antimicrobial peptide. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3651-7.
31. Russell MW, Hajishengallis G, Childers NK, Michalek SM. Secretory immunity in defense against cariogenic mutans streptococci. *Caries Res* 1999; 33: 4-15.
32. Smith DJ. Caries Vaccines for the Twenty-First Century. *J Dent Educ* 2003; 63: 1130-9.
33. He J, Eckert R, Pharm T, Simanian MD, Hu C, Yarbrough DK, Qi F, Anderson MH, Shi W. Novel synthetic antimicrobial peptides against *Streptococcus mutans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 5: 1351-8.
34. Harris R, Pine C. *Community oral health*. 2nd ed. Kempton: Quintessence Pub Co; 2007. p.269.

Forfatteroplysninger:

Marie Poulsen Marcussen, stud.odont., Tandlægeskolen, Københavns Universitet.

Jeanette Mathiasen, stud.odont., Tandlægeskolen, Københavns Universitet.

Martha Yoon Balslev-Olesen, stud.odont., Tandlægeskolen, Københavns Universitet.