

Quo vadis? - fra bidfunktionslære til klinisk oral fysiologi

Bidfunktionslære i Danmark er en del af et dynamisk fagområde der fortsat vil udvikle sig med betydning for diagnostik og valg af behandlinger. I artiklen gives bud på hvordan og under hvilke forudsætninger

Peter Svensson og Birgitte Nauntofte

Emnet bidfunktionslære hører i dag ind under fagområdet klinisk oral fysiologi, og hvor der måske blot kan synes at være en akademisk forskel til det tidligere fagområde, er det et bevidst signal om at se funktionen af biddet i et større biomedicinsk perspektiv. Dette forhold er også tydeliggjort i nogle af temanummerets indlæg. Tilgængelig viden viser at der eksisterer meget få monokausale relationer inden for den komplekse humane organisme, og forholdet mellem bid og funktion forekommer heller ikke at være en undtagelse fra denne regel. Spørgsmålet er så hvor vi bevæger os på vej hen? og hvilken funktion vil den fremtidige tandlæge have i forbindelse med diagnostik og behandling af oralfysiologiske problemstillinger?

Ny viden om baggrund for orofaciale smerter

En af fremtidens udfordringer bliver at forstå baggrunden for hvorfor fx så mange flere kvinder end mænd har forskellige smerterelaterede problemer i det orofaciale område, samt hvorfor der synes at være så store individuelle forskelle i manifestationerne af symptomer med samme grad af objektive fund, fx størrelsen af en vævslæsion eller okklusionstypen. Her kan der naturligvis ikke ignoreres psykologiske, socio-kulturelle og adfærdsrelaterede forskelle, ligesom også basale biologiske kønsrelaterede og individuelle forskelle i det nociceptive system bør udforskes (1,2). Fx har de nyeste landvinde inden for molekylær medicin med undersøgelser af genetiske faktorer betydning for analgesi vha. såkaldt *Quantitative Trait Locus*- (QTL-) teknikker fundet en signifikant association til en bestemt region på kromosom nr. 8 i hunmus, men ikke i hanmus (*swim-induced-analgesia female* QTL 1 = S1a1) (3). Der er således blevet identificeret et »kandidatgen« fra denne region, hvor der har vist sig at Mc1R (melanocortin-1-receptoren) kunne spille en væsentlig rolle for analgesi. Det kan ved første øjekast forekomme mærkeligt at netop dette gen skulle spille en rolle for analgesi, idet genet naturligvis er associeret med funktion af melanocytter og pigmentering, men imidlertid findes Mc1R også i gliaceller i hjernen,

og specielt interessant i midthjernen sv.t. den periakvaduktale grå substans, der er intimt forbundet med funktion af det endogene smertehæmmende system (2). Vha. af såkaldte »knockout-mus«, der netop mangler dette gen, er det endvidere blevet bekræftet at Mc1R-genet forekommer at spille en betydende rolle for en kønsspecifik analgesi. Det næste skridt har så været påvisningen af varianter i det humane Mc1R-gen, hvor individer med to varianter af Mc1R-allelet har større effekt af kappamedieret analgesi (4). Den fænotypiske repræsentation af Mc1R-variationen er karakteriseret ved rødhårethed og lys hud. Dvs. at på nuværende tidspunkt kan man sætte fænotypiske træk (fx grad af analgesi) i relation til de genotypiske karakteristika.

En anden interessant observation for forståelsen af individuelle forskelle i smerteopfattelsen er betydningen af COMT-genet (katekol-O-methyl-transferase), der deltager i regulering af dopaminerg og adrenerg neurotransmission i det autonome og centrale nervesystem. Der er identificeret tre alleler af dette gen med methionin- og valinsubstitution ved aminosyre 108/158 i proteinet med graduerede forskelle i aktiviteten som konsekvens heraf. Således kan der påvises en direkte korrelation mellem genotype og aktiviteten i det endogene smertehæmmende system, set som aktivitet i thalamus, nucleus accumbens og pallidum ventrale, vurderet med positron-emission-tomografi-teknikken (5). Væsentligt ved dette fund er også korrelationen mellem genotype og subjektive mål for smerteoplevelse, såsom graden af ubehag og emotionel reaktion. Endvidere er der kønsrelaterede forskelle i den metaboliske aktivitet af COMT med 20-30% lavere aktivitet hos kvinder (6). Disse undersøgelser, der begge har taget afsæt i smertereaktioner fra den orofaciale region, antyder at der i fremtiden vil være en realistisk mulighed for langt bedre at forstå de patofysiologiske mekanismer ved persisterende orofaciale smerter samt den terapeutiske effekt af forskellige analgetica. Ligeledes vil det på meget længere sigt måske være muligt mere specifikt at behandle baggrunden for de orofaciale smertetilstande.

Ny viden om spyt som diagnostisk medium

Også inden for spytsekretionsforskningen byder fremtiden på spændende udfordringer. På baggrund af den biomedicinske og teknologiske udvikling forventes spytet at få en langt mere fremtrædende rolle som sygdomsscreeningsmedium og som diagnostisk redskab i klinikken (7). Efter kortlægningen af det humane genom fokuserer spytforskere i høj grad på at kortlægge gens ekspression og funktioner, og ikke mindst konsekvenserne for spytets proteinekspresion. Da opsamling af spyt er et ikke-invasivt og smertefrit indgreb i forhold til prøvetagning af blod, bruges der for tiden også mange forskerkræfter på at udvikle brugervenlige spytbaserede analysesystemer til måling af biomarkører, ikke kun for lokale sygdomme i spytkirtlerne og i mundhulen, men også for systemisk sygdom, herunder cancer og livsstilssygdomme. Grundet de store spytkirtlers anatomi, hvor udførselsgangene er let tilgængelige for retrograd infusion af genetisk materiale, og da spytkirtlerne har såvel eksokrin som endokrin funktion, er de et oplagt mål for genterapi. Fremtidens muligheder for den kliniske anvendelse af spytkirtlerne som terapeutisk målorgan og af spytet som screeningsværktøj og diagnostisk medium er utallige, og kun fantasien sætter grænser for anvendelsespotentialet.

Forudsætninger

En forudsætning for at danske tandlæger kan følge med i den rivende udvikling biomedicinen undergår, er at vi på tandlægeskolerne leverer en forskningsbaseret undervisning på højeste internationale niveau til vore kandidater. Ambitionen er kort og godt at alle tandlæger skal have et solidt biologisk vidensfundament, så de er tilstrækkeligt påklædt til at udvikle sig og følge den faglige udvikling inden for det kliniske oralfysiologiske fagområde, og dermed at vi som tandlægestand kan vedblive at have ansvaret for den kliniske diagnostik og behandling i denne disciplin.

Vi skal således fortsat være i stand til at kunne mestre de praktiske kliniske teknikker, men også have tilstrækkelig viden om normalfysiologien og patofysiologien ved eksempelvis komplicerede orofaciale tilstande til at kunne kommunikere fagligt med den øvrige del af sundhedssystemet. Endvidere skal vi kunne kende forskel på empirisk viden (klinisk erfaring) og forskningsmæssigt baseret evidens (randomiserede kontrollerede undersøgelser) for hele tiden at kunne lade os vejlede på det bedst mulige grundlag. Det må være udfordringen for den fremtidige tandlægeuddannelse at løfte og indfri denne ambition. Ydermere vil forskning i fremtiden i større grad end tilfældet er i dag kræve samarbejde i større grupper, ikke kun nationalt, men også på tværs af landegrænser. Som antydnet andetsteds i dette temanummer

kunne også en postgraduat uddannelse inden for klinisk oral fysiologi være til gavn for kvaliteten i patientbehandlingen og give anledning til mere fokus på forskningen og dens vilkår.

Det er vort håb med dette temanummer at have taget temperaturen på det gamle fagområde »bidfunktionslære«, og at de forskellige indlæg har givet stof til eftertanke, samt at vi har antydnet *via futura*.

Litteratur

1. Kim H, Neubert JK, San Miguel A, Xu K, Krishnaraju RK, Iadarola MJ, et al. Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain* 2004; 109: 488-96.
2. Svensson P, Sessle BJ. Orofacial pain: In: Miles TS, Nauntofte B, Svensson P, editors. *Textbook of clinical oral physiology*. Chicago: Quintessence; 2004. p. 93-139.
3. Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur J Pain* 2004; 8: 397-411.
4. Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, Rankin AL, Nemmani KV, Lariviere WR, et al. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4867-72.
5. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003; 299: 1240-3.
6. Stohler CS. Taking stock: from chasing occlusal contacts to vulnerability alleles. *Orthod Craniofac Res* 2004; 7: 157-61.
7. Bardow A, Lynge Pedersen AM, Nauntofte B. Saliva. In: Miles TS, Nauntofte B, Svensson P, editors. *Textbook of clinical oral physiology*. Chicago: Quintessence; 2004. p. 17-51.

Forfattere

Peter Svensson, professor, lic. et dr.odont.

Afdeling for Klinisk Oral Fysiologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet, og Kæbekirurgisk Afdeling, Århus Universitetshospital (konsulent)

Birgitte Nauntofte, professor, lic. et dr. odont.

Afdeling for Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi og Anatomi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet