

ABSTRACT

Parodontitis er en multifaktoriel inflammatorisk sygdom i tændernes støttevæv og er den mest udbredte ikke-smitsomme inflammatoriske sygdom i verden. Flere nyere studier viser, at parodontitis er en mulig risikofaktor for udviklingen af den neurodegenerative sygdom, Alzheimers sygdom, som er den hyppigste årsag til demens. Sygdommen er karakteriseret ved svækkelse af hukommelsen, ændring i adfærd og nedsættelse af den kognitive funktion. Formålet med denne oversigt er at belyse en mulig sammenhæng mellem parodontitis og Alzheimers sygdom undersøgt ved en systematisk litteratursøgning i den allerede eksisterende litteratur. Litteratursøgningen blev gennemført i databasen PubMed med nøgleordene "periodontitis", "periodontal disease", "Alzheimers disease" og "Alzheimer's". Ud fra studierne kunne det konkluderes, at forekomst af parodontitis i såvel mennesker som mus potentielt kan føre til akkumulering af beta-amyloid-peptider og degeneration af neuroner i hjernen og derved udvikling af Alzheimers sygdom. Derudover fandtes studier med tæt association mellem bakterier associeret til parodontitis, bl.a. *Porphyromonas gingivalis* og Alzheimers sygdom, og der er fundet spor af bakterier og virulensfaktorer knyttet til *P. gingivalis* i hjerner hos patienter med Alzheimers sygdom. Sammenfattende viste studierne, at der potentielt set findes en sammenhæng mellem parodontitis og Alzheimers sygdom.

EMNEORD Periodontitis | Alzheimer's disease | pathogenesis | comorbidity | inflammation | systemic inflammation



Korrespondanceansvarlig forfatter:
EVA KIRSTINE GETHER
evakgether@gmail.com

Sammenhængen mellem parodontitis og Alzheimers sygdom

EVA KIRSTINE GETHER, stud.odont., Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

► Accepteret til publikation den 29. december 2023

Tandlægebladet 2024;128:566-72

OVER 55 MILLIONER MENNESKER I DENNE VERDEN HAR I DAG DEMENS, og i 50 til 60 % af tilfældene er der tale om Alzheimers sygdom (1). Dermed er Alzheimers sygdom den hyppigste form for demens i verden. På trods af stor forståelse af dele af sygdommens patogenese er ætiologien bag sygdommen stadig ikke kendt, og der findes endnu ikke en helbredende behandling. (2). Det tyder på, at neuroinflammation har betydning for initiering og progression af Alzheimers sygdom. Inflammationen kan være en følge af andre inflammatoriske sygdomme i organismen, heriblandt parodontitis (3). Denne oversigtsartikel fremhæver flere nyere studier, der viser, at parodontitis er en mulig risikofaktor for udviklingen af den neurodegenerative sygdom: Alzheimers sygdom.

Formålet med denne oversigtsartikel er ved en systematisk litteratursøgning i den allerede eksisterende videnskabelige litteratur at bestemme, om der findes en sammenhæng mellem parodontitis og Alzheimers sygdom. Litteratursøgningen blev foretaget i databasen PubMed, og de anvendte nøgleord var "periodontitis", "periodontal disease", "Alzheimer's disease" og "Alzheimer's". Yderligere litteratur blev inddraget ved hånd søgning. Den inkluderede litteratur omfatter 21 artikler udgivet fra 2007 til og med 2022.

PARODONTITIS

Parodontitis er en multifaktoriel inflammatorisk sygdom i tændernes støttevæv, der medfører tab af parodontalligament, øvrigt bindevæv og omgivende alveolære knogle. Ubehandlet kan parodontitis føre til tandløsning og i værste tilfælde til tandtab. Initieringen af parodontitis skyldes ophobning af en bakterieholdig biofilm på tændernes overflade, som fører til et inflam-

matorisk respons, der ved persistens kan have en destruktiv effekt på de parodontale væv. Flere Gram-negative bakterier er tæt associeret med samtidig tilstedeværelse af parodontitis, herunder bl.a. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* og *Tannerella forsythia* (4).

P. gingivalis er kendt for sine virulensfaktorer, der i dyremødder er involveret i initieringen og progressionen af parodontitis (4). De mest prominente virulensfaktorer, som *P. gingivalis* udskiller, er gingipain og lipopolysakkarid (LPS). Gingipain er cysteinproteaser, der inddeles i Arg-gingipain (Rgp) og Lys-gingipain (Kpg) (5). LPS er større molekyler af lipider og polysakkarider i Gram-negative bakteriers ydre membran (4). Både gingipain og LPS er associeret med ydre membranvesikler (OMVs), der afsnøres fra Gram-negative bakterier som *P. gingivalis*. Disse virulensfaktorer kan overføres til blodbanen, hvilket kan have systemiske konsekvenser, og de kan regulere værtsorganismens immunologiske respons (5).

ALZHEIMERS SYGDOM

Alzheimers sygdom er en neurodegenerativ sygdom, som typisk manifesterer sig hos ældre mennesker (3). Sygdommen er karakteriseret ved tab af hukommelse, sprog, kognitiv funktion og evne til problemløsning (Faktaboks). Sygdommen inddeles i flere stadier, og i de tidligere stadier kan tegn på sygdommen blive forvekslet med almen glemsomhed og forvirring (2,6). Et tidligt tegn på udvikling af Alzheimers sygdom er såkaldt let kognitiv svækkelse, hvor hukommelsen er mere svækket end normalt for alderen, uden at det kan betegnes som egentlig demens (7,8). Årsagen til Alzheimers sygdom er stadig usikker, men det er opfattelsen, at sygdommen skyldes flere faktorer. Tidligt progredierende Alzheimers sygdom siges at være relateret til genetiske forhold, mens sen udvikling af sygdommen

i højere grad har relation til risikofaktorer og miljømæssige faktorer såsom uddannelse, familiehistorie, diabetes mellitus, rygning, alkoholisme, insomni eller hovedtraumer (3). Inflammation har også stor betydning for udviklingen af Alzheimers sygdom. Høje niveauer af proinflammatoriske cytokiner, fx tumor necrosis factor (TNF)- α og interleukin (IL)-1 β , kan øge risikoen for inflammation i det centrale nervesystem, såkaldt neuroinflammation, som initierer de patologiske mekanismer ved Alzheimers sygdom (1,6).

Ved Alzheimers sygdom sker der tab af neuroner i hjernen begyndende i hippocampus og med senere udstrækning til den cerebrale cortex. Alzheimers sygdom initieres som nævnt af neuroinflammation, der medfører dannelse af amyloide plakker og neurofibrillære tangles (NFTs). Amyloid plak er ekstracellulær akkumulering af beta-amyloid-peptider (A β), der dannes ved fejlagtig kløvning af amyloid precursor protein i neuronernes membran. Akkumuleringen af A β inducerer hyperfosforylering af tau-proteiner i neuronerne (1,3). Tau-proteiner er cytoskeletproteiner, der binder til mikrotubuli og har en stabiliserende funktion på mikrotubuli. Ved fosforylering af tau-proteinerne (pTau) mister proteinerne deres funktion, og tau-proteinerne vil herefter aggregere til intracellulære NFTs, der ophobes i neuronerne (6). Disse molekulære mekanismer er neurotoksiske og synaptotoksiske og menes at medføre degeneration af neuronerne. Ved persisterende neuroinflammation vil mikroglia-celler og astrocytter, som ellers har en beskyttende funktion i nervevævet, øge sekretionen af proinflammatoriske faktorer i hjernevævet. Dette vil føre til yderligere neuroinflammation og en øget produktion af A β og NFTs i hjernen, hvilket accelererer udviklingen af Alzheimers sygdom (3).

KOBLING MELLEM PARODONTITIS OG ALZHEIMERS SYGDOM VIST I HUMANE STUDIER

I de seneste år har der været tiltagende videnskabelig interesse for den potentielle sammenhæng mellem parodontitis og Alzheimers sygdom. Spørgsmålet er dog komplekst, og det er stadig uvist, om en kausal sammenhæng faktisk findes, eller om der alene er tale om sammenfald i risikofaktorer som baggrund for sameksistensen af de to sygdomme. Flere humane studier tyder dog på en kausal association.

Sammenhæng mellem parodontitis og Alzheimers sygdom undersøgt ved kohortestudier

Det er relevant at undersøge den mulige sammenhæng mellem de to sygdomme ved observation af en større population fx i longitudinelle kohortestudier, hvor man undersøger helbreds-trajektorier i en population over en periode. To studier har med udgangspunkt i kognitivt normale individer med parodontitis undersøgt, om de over tid hyppigere udvikler Alzheimers sygdom end personer uden parodontitis.

I et retrospektivt matchet kohortestudie var parodontitis vedvarende associeret med øget risiko for udvikling af Alzheimers sygdom. Forsøgsgruppen inkluderede 9.291 patienter \geq 50 år fra Taiwan, diagnosticeret med parodontitis. Patienterne blev observeret fra den dag, de fik diagnosen parodontitis, til de enten blev diagnosticeret med Alzheimers sygdom, afgik ►

FAKTABOKS

Alzheimers sygdom:

- Er en neurodegenerativ sygdom, der initieres af neuroinflammation
- Manifesterer sig hyppigst hos ældre mennesker
- Er karakteriseret ved tab af hukommelse, kognitiv funktion og sprog samt ændring i personlighed og humør
- I hjernen sker ophobning af amyloide plaques og neurofibrillære tangles, der medfører tab af neuroner
- Årsagen til sygdommen er stadig uklar

ved døden eller studiets ophør. Af forsøgsgruppen blev 115 af patienterne diagnosticeret med Alzheimers sygdom (9). Risikoen for udviklingen af Alzheimers sygdom blev undersøgt ved uni- og multivariate sensitivitetsanalyser, hvor de inkluderede patienter var diagnosticeret med Alzheimers sygdom enten ≥ 1 år eller ≥ 10 år efter diagnosticering af parodontitis. Den univariate sensitivitetsanalyse tog ikke højde for andre faktorer, og analysen viste en signifikant sammenhæng allerede efter et års eksponering med parodontitis. I den multivariate sensitivitetsanalyse blev der imidlertid taget højde for komorbiditeter til Alzheimers sygdom, Charlson comorbidity index (CCI) score og urbaniseringsgraden. Analyserne viste, at associationen mellem Alzheimers sygdom og parodontitis var signifikant 10 år efter diagnosticering med parodontitis. Der var altså signifikant større risiko for at udvikle Alzheimers sygdom ved parodontitiseksponering i 10 år (9). Resultatet af den univariate sensitivitetsanalyse kan derfor muligvis være misvisende, idet studiet ikke inddrager kendte sammenhænge, som kan spille en rolle for udviklingen af både parodontitis og Alzheimers sygdom. Bl.a. overlapper flere komorbiditeter hinanden i udviklingen af de to sygdomme, herunder kardiovaskulære sygdomme og diabetes mellitus (2,4). Tages der ikke højde for disse faktorer i studiet, kan det ikke udelukkes, at den observerede udvikling af Alzheimers sygdom skyldes andre sygdomme eller risikofaktorer. Derudover blev der i studiet ikke taget højde for risikofaktorer som fx rygning, hvilket spiller en stor rolle for udvikling af både parodontitis og Alzheimers sygdom.

I et andet retrospektivt kohortestudie blev sammenhængen mellem parodontitis og Alzheimers sygdom undersøgt ved analyse af serumprøver. Studiet undersøgte, om antistoffer mod bakterier associeret med parodontitis blev øget i serum hos kognitivt normale individer, der under observationsperioden udviklede Alzheimers sygdom, og om antistofferne yderligere blev øget i serum herefter. Observationsperioden fra begyndelsen til diagnosen Alzheimers sygdom var i gennemsnit 9,6 år. Serumprøverne fra den eksperimentelle gruppe og kontrolgruppen blev ved såkaldt "baseline" og "followup" analyseret for koncentrationen af immunglobulin G (IgG) antistoffer mod syv bakterier associeret til parodontitis. Koncentrationen af antistoffer mod bakterierne *Fusobacterium nucleatum*, *P. intermedia*, *P. gingivalis* og *T. denticola* var allerede signifikant højere ved "baseline" (10). Dette kan indikere, at der allerede før diagnosticering med Alzheimers sygdom er tegn på parodontitis, og at de sekundære effekter ved Alzheimers sygdom, som nedsatte kognitive evner, ikke har betydning for udviklingen af parodontitis. Yderligere viste samme studie, at koncentrationen af antistoffer mod de overstående bakterier også var signifikant forøget ved "followup", altså ved diagnosticering af Alzheimers sygdom (10). Dette kan tyde på, at udviklingen af Alzheimers sygdom ikke har påvirket sværhedsgraden af parodontitis. Dog kan det ikke afvises, at bakterierne associeret med parodontitis har medført udvikling af Alzheimers sygdom. Studiet undersøgte sideløbende antistofkoncentrationer mod de samme specifikke bakterier i serum hos kognitivt normale individer med og uden parodontitis. Individerne med parodontitis viste øget IgG-antistoffer, og ved sammenligning med

IgG-antistoffer hos patienterne med Alzheimers sygdom ved "baseline" var niveauerne af antistoffer de samme (10). Dette understøtter således, at der potentielt set findes en sammenhæng mellem parodontitis og Alzheimers sygdom.

Øget systemisk inflammation hos patienter med Alzheimers sygdom

Førnævnte studie viste, at patienter med Alzheimers sygdom har øget koncentration af IgG-antistoffer i serum, hvilket er foreneligt med et øget værtsrespons (10). Dette kan muligvis skyldes parodontitis, idet parodontitis kan inducere såkaldt lavgraderet systemisk inflammation ved at øge produktionen af proinflammatoriske mediatorer og deres spredning til blodbanen. Det indebærer et øget værtsrespons og dermed øget systemisk inflammation i organismen (3). Det er derfor interessant, at flere casekontrolstudier indikerer, at der findes en sammenhæng mellem bakterier associeret til parodontitis, øget koncentration af proinflammatoriske cytokiner og Alzheimers sygdom.

Et mindre casekontrolstudie undersøgte plasma fra 18 patienter med Alzheimers sygdom og fra 16 kognitivt normale individer, der alle var bærere af genotypen apolipoprotein E (ApoE). Studiet undersøgte plasma for IgG-antistoffer mod tre parodontale bakterier, herunder *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia* og *P. gingivalis*. Derudover undersøgte studiet plasmakoncentrationen af IL-6, IL-1 β og TNF- α . Undersøgelser af patienter med Alzheimers sygdom viste, at der var et højere antal af positive IgG-antistof tests mod de undersøgte parodontale bakterier end i kontrolgruppen. Tallene afslørede, at en højere procentdel af patienterne med Alzheimers sygdom (72 %) fik positive tests for mindst et IgG-antistof sammenlignet med kontrolgruppen (38 %). Derudover havde den eksperimentelle gruppe signifikant højere koncentration af TNF- α i plasma. Ved hjælp af multivariat logistisk regression viste studiet en stærk signifikant sammenhæng mellem antallet af positive IgG-antistof tests og koncentrationen af TNF- α og udviklingen af Alzheimers sygdom (11).

Et andet mindre casekontrolstudie inddrog 15 patienter med Alzheimers sygdom og 15 raske individer med dertilhørende blodprøver og orale prøver fra forsøgspersonerne. De orale prøver blev udtaget fra mucosa, gingiva, tænder, supra- og subgingivale sites og tunge. Resultaterne viste ved brug af qPCR, at antallet og forekomsten af *P. gingivalis*, *F. nucleatum* og *P. intermedia* var højere hos patienterne med Alzheimers sygdom end hos kontrolgruppen. Herudover viste resultaterne tillige, at cytokinkoncentrationen af IL-6, IL-1 β og TNF- α var øget i blodprøver fra den eksperimentelle gruppe med en signifikant forskel fra kontrolgruppen. Studiet undersøgte også korrelationen mellem bakterier og cytokiner og fandt, at det høje antal af *P. gingivalis* og *F. nucleatum* i de orale prøver fra patienter med Alzheimers sygdom viste en signifikant sammenhæng med øget cytokinniveau af IL-1 β og IL-6. Ydermere viste denne øgede forekomst af *P. intermedia* en signifikant sammenhæng med øgede serumkoncentrationer af alle tre cytokiner hos den eksperimentelle gruppe (12).

Sammenfattende viser de to casekontrolstudier, at patienter med Alzheimers sygdom er eksponeret for lavgraderet syste-

misk inflammation, og dette kan skyldes parodontitis (11,12). Øgede systemiske niveauer af IL-6, IL-1 β og TNF- α kan føre til neuroinflammation (3). Derudover kan cytokinerne medføre beskadigelse af neuroner i hjernen og øge aktiviteten af mikroglia og astrocytter, hvilket accelererer progressionen af Alzheimers sygdom (3). Begge studier understøtter uafhængigt af hinanden denne neuroinflammatoriske hypotese om udviklingen af Alzheimers sygdom og viser, at der muligvis er en sammenhæng mellem parodontitis og Alzheimers sygdom.

Parodontitis fører til akkumulering af A β i hjernen

Neuroinflammation medfører akkumulering af A β i hjernen hos patienter med Alzheimers sygdom (1). Ved kliniske undersøgelser og positron emission tomografi (PET)-scanninger har et studie vist, at parodontitis er associeret med akkumulering af A β i hjernen. Studiet inddrog 38 kognitivt normale individer, der alle blev undersøgt for parodontitis ved en klinisk undersøgelse. Det kliniske fæstetab (CAL) definerede den parodontale tilstand, og graden af parodontitis blev vurderet ud fra det samlede antal af sites med CAL \geq 3 mm (CAL3). Herudover fik forsøgspersonerne foretaget en 11C-PIB-PET-scanning med indsprøjtning af carbon-11-mærket Pittsburg compound B (11C-PIB), der er en markør for A β . Graden af parodontitis og akkumulering af A β i hjernen var signifikant associeret, og jo

Klinisk relevans

For klinikerer er sammenhæng mellem parodontitis og Alzheimers sygdom særdeles relevant med henblik på at bidrage til tidlig diagnostik, forebyggelse og behandling. Parodontitis er den mest udbredte ikke-smitsomme inflammatoriske sygdom, og det tyder på, at parodontitis kan fremme udviklingen af Alzheimers sygdom. Ved intensiv parodontalbehandling kan tandlægen muligvis medvirke til at forebygge og bremse de patologiske mekanismer, der opstår i hjernen ved Alzheimers sygdom, og derfor er det vigtigt som tandlæge at gribe ind og hjælpe sine patienter for at mindske udviklingen af denne sygdom. Samtidig bidrager den påviste sammenhæng til et øget fokus på oral sundhed og medvirker desuden til en forbedring af den generelle sundhed og livskvalitet.

flere sites med CAL3, jo mere 11C-PIB retention var der i hjernen (Fig. 1). Der blev kontrolleret for kovariater faktorer, som var alder, ApoE genotype og rygning (13). Det kan dog ikke entydigt konkluderes, at akkumuleringen af A β kun skyldes parodontitis, da andre faktorer kan spille en rolle. Studiet ►

PET-scanninger

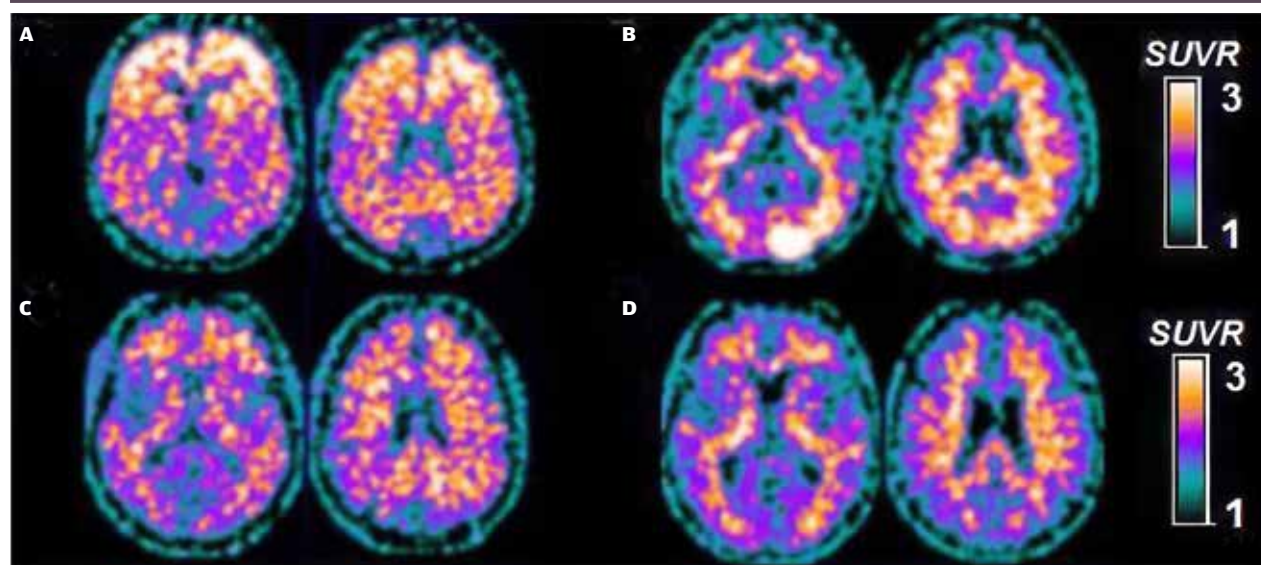


Fig. 1. PET-scanninger af fire humane hjerner: 11C-PIB-PET-scanninger, der illustrerer akkumulering af A β i fire humane hjerner fra kognitivt normale individer. De to øverste scanninger repræsenterer individer med høj CAL3 (A og B), mens de to nederste scanninger repræsenterer individer med lav CAL3 (C og D). Individ A og C er bærere af ApoE. Resultaterne af scanningerne indikerer en øget akkumulering af A β i hjernen hos individer med øget CAL3, specifikt individ A og B. Ydermere observeres en øget akkumulering af A β ved ApoE-allelet, svarende til individ A. 11C-PIB-målingerne er præsenteret som *standardized uptake value ratios* (SUVR) til cerebellums grå substans. (Genoptryk af Kamer AR, Pirraglia E. Tsui L et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging* 2015;36:627-33. (Copyright med tilladelse fra Elsevier)).

Fig. 1. PET-scans of four human brains: 11C-PIB-PET scans of four human brains from cognitively normal individuals, illustrating the accumulation of A β in the brain. The top two scans depict individuals with high CAL3 (A and B), while the bottom two scans depict individuals with low CAL3 (C and D). Individuals A and C are carriers of the ApoE allele. The scans indicate increased accumulation of A β in the brains of individuals with elevated CAL3, specifically individuals A and B. Additionally, an increased accumulation of A β is observed with the ApoE allele, corresponding to individual A. The 11C-PIB measures are represented as *standardized uptake value ratios* (SUVR) to cerebellar gray matter. (Reprint of Kamer AR, Pirraglia E. Tsui L et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging* 2015;36:627-33. (Copyright with permission from Elsevier)).

kunne ikke inddrage relevante kovariater som fx komorbiditeter eller demografiske faktorer, da disse forhold ikke viste statistisk signifikans i den statistiske model (13). Derfor er der kun taget højde for alder, ApoE og rygning, hvilket indebærer usikkerhed om en direkte association mellem parodontitis og A β akkumulering. Det skal samtidig fremhæves, at studiet kun undersøgte kognitivt normale individer, hvorfor man ikke ved, om akkumuleringen af A β senere hen vil føre til udvikling af Alzheimers sygdom hos de pågældende. Det ville kræve, at man undersøgte, om individerne over længere tid fik nedsat kognitiv funktion. Tværnsnisstudier som det nævnte danner et billede af en gruppe individer på et givet tidspunkt, og der kan ikke konkluderes, om der reelt er en kausal sammenhæng. Dog viser studiet en potentiel stærk association mellem parodontitis og Alzheimers sygdom, idet jo mere inflammatorisk tilstand der var til stede i parodontiet, jo mere akkumulering af A β var der i hjernen, og akkumulering af A β er en central faktor i patogenesen bag Alzheimers sygdom.

PARODONTITIS' MULIGE INDFLYDELSE PÅ HJERNEN

Herefter er det relevant at undersøge, hvordan inflammation i mundhulen direkte kan påvirke hjernen. Det vides, at bakterier og bakterielle produkter fra parodontiet kan spredes til blodbanen, og det er således spørgsmålet, om de kan overføres fra blodbanen til hjernen.

Passage af parodontale bakterier over blod-hjerne-barrieren

Parodontitisassocierede bakterier, der under normale omstændigheder befinder sig i pochene, kan føre til neuroinflammation og neurodegeneration i hjernen, hvis de overføres fra pochene til blodbanen og derfra videre til hjernen (5). Blodprøver fra patienter med parodontitis har vist fund af levedygtige bakterier, hvilket er et udtryk for bakteriæmi hos patienter med parodontitis (14). Det er imidlertid usikkert, hvordan bakterierne kan passere det ellers tætte og selektive system, som blod-hjernebarrieren (BBB) danner mellem blod og hjernevæv.

I *in vitro*- og dyrestudier er det vist, at *P. gingivalis* og virulensfaktorerne LPS og gingipain faktisk kan passere BBB (15,16). *In vitro*-studier indikerer, at både frie gingipain og gingipain bundet til OMs kan penetrere neurale mikrovaskulære endotelceller og reducere forekomsten af specifikke tight junction-proteiner, der er en vigtig regulatorisk faktor i den neurale mikrovaskulære endotelcellebarriere. Nedbrydningen af BBB medfører øget permeabilitet og kan dermed lede til indtrængen af *P. gingivalis* og dens virulensfaktorer i hjernen (16). Yderligere er passage af *P. gingivalis* OMs over BBB blevet påvist i dyrestudier, hvor mus er blevet behandlet oralt med *P. gingivalis* OMs hver dag i otte uger. For efterfølgende at undersøge, om *P. gingivalis* OMs kunne krydse BBB, blev *P. gingivalis* OMs mærket med et fluorescerende stof. Allerede efter tre dage var det muligt at detektere *P. gingivalis* OMs i hippocampus og cortex hos musene. Herudover viste studiet også en reduktion i genekspressionen af tight junction-proteiner i hjernen hos musene og dermed ændring i permeabiliteten af BBB (15).

Spor af parodontale bakterier i hjerner fra patienter med Alzheimers sygdom

Understøttende til førnævnte undersøgelser har man i et studie fundet spor af *P. gingivalis* i post mortem-hjerner fra patienter med Alzheimers sygdom. Studiet inkluderede 10 hjerner fra patienter, der var diagnosticeret med Alzheimers sygdom, samt 10 hjerner fra individer uden sygdom. Studiet benyttede antistoffer mod *P. gingivalis* og *T. denticola*, der var mærket med et fluorescerende stof til at detektere bakterierne samt de bakterielle komponenter *P. gingivalis* LPS og gingipain i hjernevæv. I fire ud af 10 hjerner fra patienter med Alzheimers sygdom fandtes spor af *P. gingivalis*, mens der ikke fandtes tegn på *T. denticola*. Kontrolgruppen viste ingen fluorescerende mærkninger af bakterierne. Ved yderligere undersøgelse med immunoblotting af disse fire hjerner blev der observeret tilstedeværelse af *P. gingivalis* LPS i alle fire tilfælde (17).

Der findes altså data, som påviser passage af bakterier associeret med parodontitis over BBB. Derudover viser studiet tegn på en sammenhæng af parodontitis med Alzheimers sygdom, idet der kunne ses spor af parodontale bakterier hos personer med Alzheimers sygdom. Det er dog usikkert, om bakterierne skyldtes parodontitis, da den parodontale tilstand hos den eksperimentelle gruppe og kontrolgruppen ikke var oplyst (17). Der er dermed også en mulighed for, at kontrolgruppen indeholdt individer, som havde parodontitis og ikke Alzheimers sygdom.

DYRESTUDIER TYDER PÅ EN SAMMENHÆNG MELLEM PARODONTITIS OG ALZHEIMERS SYGDOM

Eksperimentel parodontitis i de inkluderede studier med dyremodeller inkluderede oral indgift af *P. gingivalis* over en længere periode. Studierne benyttede enten vildtypemus, der får en sporadisk og naturlig form for Alzheimers sygdom, eller amyloid precursor protein (APP) transgene eller knock-in mus, der er en model for Alzheimers sygdom. Transgene og knock-in musmodeller kan potentielt være mere sammenlignelige med mennesker, idet musene påføres gener, som vides at have betydning for udvikling af sygdommen hos mennesker.

Øget neuroinflammation i parodontitisinducerede mus

I dyrestudierne, der benyttede genmodificerede mus, viste resultaterne generelt tegn på neuroinflammation i musene inficeret med *P. gingivalis*. Resultaterne viste også øget koncentration og genekspression af proinflammatoriske cytokiner, øget aktivering af mikroglia og et højt niveau af *P. gingivalis* LPS i både serum og hjerne (18,19). De dyrestudier, der benyttede vildtypemus, fandt også øget genekspression og øget koncentration af de proinflammatoriske cytokiner i musenes hjerner (20,21). Derudover tydeliggjorde resultaterne, at *P. gingivalis* OMs inducerer neuroinflammation, idet der med immunfluorescenceteknik fandtes øget aktivering af både mikroglia og astrocytter samt IL-1 β -celler i kontrast til kontrolgruppen (15). Resultaterne er med til at understøtte de tidligere nævnte casekontrolstudier, der viser, at bakterier associeret med parodontitis kan øge systemisk inflammation og medføre neuroinflammation hos mennesker (11,12).

Studier undersøgte yderligere effekten af *P. gingivalis* LPS på A β -induceret cytokinproduktion i mikroglia-cellekulturer. Det viste sig, at *P. gingivalis* LPS øgede produktionen signifikant af IL-1 β og TNF- α i mikroglia-cellerne. Dette indikerer, at *P. gingivalis* LPS forværrer neuroinflammation ved Alzheimers sygdom og giver en mulig forklaring på, hvilken konsekvens indtrængen af *P. gingivalis* i hjernen har (19).

Akkumulering af A β og pTau i hjerner hos parodontitisinducerede mus

Om neuroinflammation øger akkumulering af A β og pTau i hjerner, har studierne tillige undersøgt ved at se på mængden heraf i musenes hjerner. Der fandtes signifikante mængder af A β og NFTs i hippocampus og cortex hos mus inficeret med *P. gingivalis* (21) og tilsvarende i genmodificerede musmodeller inficeret med *P. gingivalis* (18,19). Ydermere sås, at *P. gingivalis* OMVs signifikant øgede pTau i hippocampus hos inficerede mus (15). Resultaterne understøtter de tidligere fremlagte resultater, der indebar øget akkumulering af A β i hjernen hos personer med parodontitis, hvilket understreger, at akkumulering af A β er en central faktor i patogenesen ved Alzheimers sygdom, og at parodontitis kan øge ophobningen af A β i hjernen. Netop aflejring af A β og øget neuroinflammation kan medføre degeneration af neuroner. Resultater fra studierne viste også øget antal af degenerative neuroner samt tab af synapser hos mus inficeret med *P. gingivalis* (18,21).

KONKLUSION

Den gennemgåede litteratur kan tyde på, at der findes en sammenhæng mellem parodontitis og Alzheimers sygdom. Studierne viser, at tilstedeværelsen af parodontitis i enten mennesker eller mus medvirker til udviklingen af patogenetiske mekanismer ved Alzheimers sygdom. Bakterier og virulensfaktorer as-

socieret med parodontitis synes tæt associeret til udviklingen af Alzheimers sygdom, idet de medvirker til et øget værtsrespons og ændring i permeabiliteten af BBB. Både systemisk inflammation og indtrængen af bakterier og virulensfaktorer i hjernen har vist sig at føre til neuroinflammation hos både mennesker og dyr. Neuroinflammation medfører desuden øget akkumulering af A β og pTau samt degeneration af neuroner og tab af synapser i hjernen, hvilket er de essentielle patologiske mekanismer ved Alzheimers sygdom.

PERSPEKTIVERING

Sammenhængen mellem parodontitis og Alzheimers sygdom er fortsat ikke helt afklaret. Flere af de inkluderede studier er forholdsvis små studier med brug af mindre eksperimentelle grupper. Herudover er der vanskeligheder med korrektion for alle risiko- og miljømæssige forhold med betydning for parodontitis og Alzheimers sygdom. Dyrestudier kan naturligvis give vigtige fingerpeg som grundlag for yderligere studier og desuden understøtte resultater fra kohorte- og casekontrolstudier udført på mennesker. Fremtidens forskning bør derfor inddrage større populationer over en længere periode og korrigerer for så mange risiko- og miljømæssige faktorer, som det er muligt. Da der savnes studier, der undersøger effekten af parodontalbehandling hos patienter med Alzheimers sygdom, bør sådanne studier også iværksættes.

TAK

Tak til min vejleder Christian Damgaard, ph.d., fagområde- og forskningsområdeleder, lektor på Fagområdet Parodontologi, Odontologisk Institut, Københavns Universitet, for god vejledning under hhv. udarbejdelsen af bachelorprojektet og nærværende artikel. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

THE CONNECTION BETWEEN PERIODONTITIS AND ALZHEIMER'S DISEASE

Periodontitis is a multifactorial inflammatory disease of the tooth-supporting tissues and is the most prevalent non-communicable inflammatory disease in the world. Several recent studies show that periodontitis is a possible risk factor for the development of the neurodegenerative disease, Alzheimer's disease. Alzheimer's disease is the most common cause of dementia and is characterized by progressive decline in memory, behaviour, and cognitive function. The purpose of this review was to elucidate the possible association of periodontitis with Alzheimer's disease, investigated through a systematic literature search in the existing literature. The literature search was conducted in the PubMed database

with the keywords "periodontitis", "periodontal disease", "Alzheimer's disease" and "Alzheimer's". From the available studies, it can be concluded that exposure to periodontitis in either humans or mice leads to the accumulation of beta-amyloid peptides and degeneration of neurons in the brain and thus potentially development of Alzheimer's disease. In addition, a close association of bacteria associated with periodontitis, including *Porphyromonas gingivalis*, with Alzheimer's disease has been seen, and studies have identified bacteria and virulence factors associated with *P. gingivalis* in brains of patients with Alzheimer's disease. In conclusion, it is likely that an association of periodontitis with Alzheimer's disease exists.

LITTERATUR

1. Mao S, Huang CP, Lan H et al. Association of periodontitis and oral microbiomes with Alzheimer's disease: A narrative systematic review. *J Dent Sci* 2022;17:1762-79.
2. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2018;25:59-70.
3. Sansores-España D, Carrillo-Avila A, Melgar-Rodriguez S et al. Periodontitis and Alzheimer's disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2021;26:e43-8.
4. Bhuyan R, Bhuyan SK, Mohanty JN et al. Periodontitis and its inflammatory changes linked to various systemic diseases: a review of its underlying mechanisms. *Biomedicines* 2022;10:2659.
5. Costa MJF, de Araújo IDT, da Rocha Alves L et al. Relationship of Porphyromonas gingivalis and Alzheimer's disease: a systematic review of pre-clinical studies. *Clin Oral Investig* 2021;25:797-806.
6. Sheppard O, Coleman M. Alzheimer's disease: Etiology, neuropathology and pathogenesis. In: Huang X, ed. *Alzheimer's disease: Drug discovery*. Brisbane (AU): Exon Publications, 2020.
7. Kelley BJ, Petersen RC. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurol Clin* 2007;25:577-609.
8. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016;388:505-17.
9. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther* 2017;9:56.
10. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012;8:196-203.
11. Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E et al. TNF-alpha and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol* 2009;216:92-7.
12. Taati Moghadam M, Amirmozafari N, Mojtahedi A et al. Association of perturbation of oral bacterial with incident of Alzheimer's disease: A pilot study. *J Clin Lab Anal* 2022;36:e24483.
13. Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging* 2015;36:627-33.
14. Damgaard C, Sækmose SG, Nilsson M et al. Periodontitis increases risk of viable bacteria in freshly drawn blood donations. *Blood Transfus* 2021;19:376-83.
15. Gong T, Chen Q, Mao H et al. Outer membrane vesicles of Porphyromonas gingivalis trigger NLRP3 inflammasome and induce neuroinflammation, tau phosphorylation, and memory dysfunction in mice. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:925435.
16. Nonaka S, Kadowaki T, Nakanishi H. Secreted gingipains from Porphyromonas gingivalis increase permeability in human cerebral microvascular endothelial cells through intracellular degradation of tight junction proteins. *Neurochem Int* 2022;154:105282.
17. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L et al. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis* 2013;36:665-77.
18. Hao X, Li Z, Li W et al. Periodontal infection aggravates C1q-mediated microglial activation and synapse pruning in Alzheimer's mice. *Front Immunol* 2022;13:816640.
19. Ishida N, Ishihara Y, Ishida K et al. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *NPJ Aging Mech Dis* 2017;3:15.
20. Ding Y, Ren J, Yu H et al. Porphyromonas gingivalis, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immun Ageing* 2018;15:6.
21. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS One* 2018;13:e0204941.