

Abstract

Mundhulens mikroflora hos patienter med marginal parodontitis

Viden om marginal parodontitis' mikrobiologi tog for alvor fart for ca. 40 år siden. Den tidlige viden var baseret på mikroskopiske og dyrkningsmæssige undersøgelser af den subgingivale plak. Anvendelsen af de nyere molekylærbiologiske metoder har betydet, at vor viden om de ætiologiske faktorer for marginal parodontitis i disse år fortsat er i hastig udvikling. Mange af de bakteriearter, som er observeret ved hjælp af DNA-analyser, er endnu ikke navngivet, og deres egenskaber er ukendte, da de endnu ikke er mulige at dyrke. Op imod 50 % af de mere end 600 forskellige bakteriearter i mundhulen kan ikke dyrkes. Viden om samspillet mellem bakterierne i plakken, som er en biofilm, er ligeledes under hastig udvikling. Dette betyder, at vi i de kommende år løbende må revidere vores forståelse af marginal parodontitis' mikrobiologi. I nærværende oversigtsartikel præsenteres den eksisterende viden for kronisk og aggressiv marginal parodontitis hos i øvrigt raske individer, men også hos syge patienter samt hos individer, der lever under varierende livsomstændigheder og er af forskellig etnicitet. Muligheden for fremtidig mikrobiologisk identifikation af risikopatienter og måling af effekt af behandling overvejes, men der foreligger endnu ikke viden, som understøtter denne mulighed.

Emneord:
Periodontitis;
dental plaque;
bacteria;
oral cavity

Mundhulens mikroflora hos patienter med marginal parodontitis

Tove Larsen, lektor, ph.d., Afdeling for Oral Mikrobiologi, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Nils-Erik Fiehn, lektor, dr. et lic.odont., Afdeling for Oral Mikrobiologi, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Marginal parodontitis (MP) er en af de mest udbredte infektionssygdomme. Den er karakteriseret ved en plakinduceret inflammation i tændernes støttevæv. Mikroorganismer i plakken er af betydning for initieringen og delvis udviklingen af sygdommen. Denne oversigt drejer sig om den mikroflora, vi finder i mundhulen hos mennesker med kronisk og aggressiv marginal parodontitis. Beskrivelsen indrager forskellige lokalisationer i mundhulen med fokus på den subgingivale plak hos såvel i øvrigt raske individer som hos syge patienter, herunder patienter i medicinsk behandling samt hos individer af forskellig etnicitet og med forskellige livsomstændigheder.

Udvælgelsen af litteratur er baseret på PubMed-søgninger med anvendelse af 24 udvalgte emneord. Blandt den litteratur, som blev fundet ved hjælp af emneordene, udvalgte hovedsageligt nyere videnskabelige artikler, som ikke er publiceret tidligere end midt i 1990'erne.

Økologisk plakhypotese og mikrofloraens egenskaber

Efter års diskussion af den specifikke kontra den uspecifikke plakhypotese som baggrund for MP er der nu generel enighed om anvendeligheden af den økologiske plakhypotese. Hermed forstås, at udvikling af sygdom opstår som følge af forskydninger i mikrofloraens sammensætning, der igen skyldes lokale økologiske ændringer. I forbindelse med MP ses typisk en ophobning af mikroorganismer langs og siden under margo gingivae, hvilket medfører inflammation i de parodontale væv, herunder øget flow af gingivaleksudat. En række komponenter heri, fx serumproteiner, hæmin og menadion, udgør essentielle vækstfaktorer for kræsnе, overvejende Gram-negative stave, der så-

Den økologiske plakhypotese

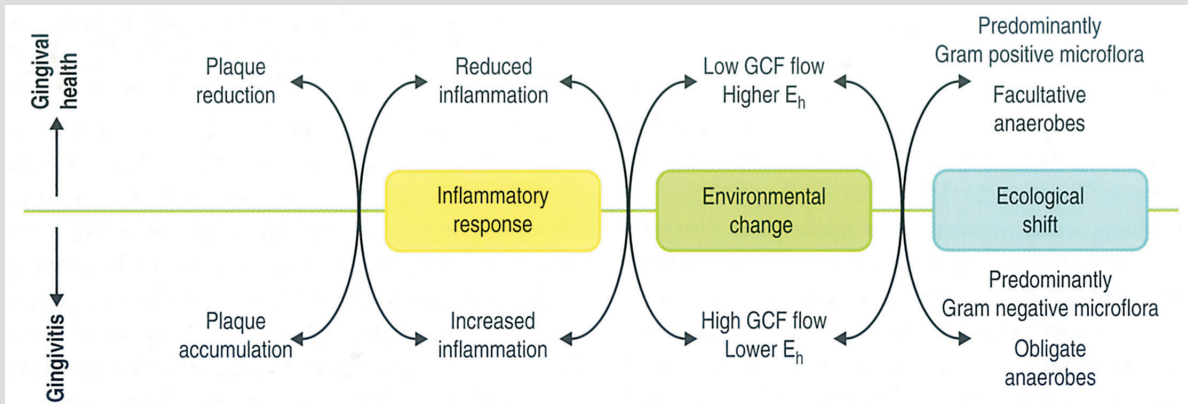


Fig. 1. Den økologiske plakhypotese i relation til marginal parodontitis. Ophobning af plak giver øget inflammation i de gingivale væv. Dette medfører lokale miljømæssige ændringer, som favoriserer vækst af proteolytiske, Gram-negative bakterier. Forskydningen i sammensætningen af plakkens mikroflora resulterer i udvikling af marginal parodontitis. (Gengivet fra: Marsh PD, Martin MV. Oral Microbiology. 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone, Elsevier, 2009 med tilladelse fra forlaget).

Fig. 1. The ecological plaque hypothesis in relation to periodontitis. The accumulation of plaque increases the inflammation in the gingival tissue. This causes local environmental changes which favour the growth of proteolytic and anaerobic Gram-negative bacteria. The changed composition of the plaque microflora results in development of periodontitis.

ledes opformeres i den subgingivale plak. Herudover medfører ophobningen af bakterier, at der udvikles anaerobe forhold i den subgingivale plak, dels fordi den tilstedeværende ilt forbruges af de fakultative bakterier, dels fordi den vanskelig diffunderer ind i de mere kompakte dele af biofilmen. Herved udvikles en typisk meget kompleks subgingival biofilm med dominans af anaerobe, kræsne, ofte Gram-negative organismer. Fremkomst af de virulente bakterier som følge af de beskrevne økologiske forskydninger betyder, at balancen mellem den subgingivale mikroflora og værten forskydes med sygdomsudvikling til følge (1). Fig. 1 illustrerer den økologiske plakhypotese.

På grundlag af omfattende undersøgelser af forekomsten og den indbyrdes relation mellem bakterierne i den subgingivale mikroflora inddelte Socransky et al. i 1998 (2) bakterierne i forskellige komplekser (Fig. 2). De initiale kolonisatorer af tandoverflader findes blandt det gule kompleks' orale streptokokker, fx *Streptococcus mitis*, *S. oralis* og *S. sanguinis* samt *Actinomyces* species. Herefter følger det violette og det grønne kompleks med organismer som *Eikenella* og *Capnocytophaga* species, og derpå det centrale orange kompleks indeholdende bl.a. *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter* og *Prevotella* species, herunder *P. intermedia*. Sluttelig indeholder det røde kompleks *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* og *Treponema denticola*. Det er især bakterier fra det orange og det røde kompleks, der forbindes med udvikling af marginal parodontitis, og for det røde kompleks' vedkommende specielt med aggressiv paro-

odontitis. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, serotype b, der især findes ved lokaliseret aggressiv parodontitis (juvenil parodontitis), står uden for komplekserne, da denne bakterie ikke er specielt relateret til forekomsten af de øvrige undersøgte bakterier (2).

Fælles for de formodede parodontale patogener er, at de besidder forskellige virulensfaktorer, der gør dem i stand til at medvirke til udvikling af marginal parodontitis. Overordnet drejer det sig om evnen til kolonisation, multiplikation og invasion, unddragelse af værtsforsvaret og ikke mindst direkte og indirekte vævsdestruktion. Bakterierne kan omgå værtsforsvaret ved at besidde en kapsel, der beskytter mod fagocytose, eller ved direkte interaktion med immunsystemets komponenter. Dette kan ske ved hjælp af immunglobulinproteaser, lipopolysakkarid og andre komponenter i cellevæggen eller proteaser, der kan hæmme kemotaksi af polymorfkernede granulocytter, inaktivere komplementfaktorer, cytokiner og antimikrobielle peptider, ved fibrinolytisk aktivitet, og mest potent ved udskillelse af leukotoksin, der lyserer neutrofile granulocytter og monocytter. Direkte vævsdestruktion kan forårsages af bakterielle enzymer, cytotoxiske metabolitter, der er resultatet af de enzymatiske processer, samt bakterielle toksiner. Stort set alle makromolekyler i de parodontale væv kan nedbrydes af enzymer, der nedbryder kollagen, bindevævs grundsubstans, knogle og celler. Toksiner og cytotoxiske metabolitter medvirker ligeledes til vævsdestruktionen (3).

Faktaboks – eksempler på bakterielle virulensfaktorer ved MP

Virulensfaktor	Bakteriel struktur/produkt/molekyle	Mekanisme og værtsforhold
Kolonisation	Pili – fimbriae Kapsel – glykocalyx Flageller Lipoteicosyre	Uspecifikke bindinger Specifikke bindinger Cellereceptorer
Multiplikation	Nedbrydning af makromolekyler Optagelse af metaboliske byggestene og væsentlige ioner Syntese af makromolekyler og strukturer	Makromolekyler i det parodontale væv og gingivalvæske Specifikke uorganiske ioner pH og temperatur
Invasion	Penetration – Lipaser – Adhæsion til og rearrangering af værtcelle actin	Væv og celler
Unddragelse af værtsforsvaret	Kapsel Proteolytiske enzymer – immunoglobulin proteaser – inaktivering af komplementfaktorer – specifikke værtscelle toksiner – leukotoksin	Fysiske barrierer Innate immunsystem Adaptive immunsystem
Vævs- og celledestruktion	Eksotoksiner – leukotoksin – epiteliotoksin – fibroblasthæmmere Endotoksin – lipopolysakkarid Enzymer – kollagenase – gingipainer – hyaluronidase – fosfolipase – fosfatase Cytotoksiske metabolitter – ammoniak – flygtige svovlforbindelser – lavmolekylære organiske syrer	Parodontale celler og væv Aktivering af inflammation Hæmmet opsonisering

De omtalte virulensfaktorer er især fundet hos bakterierne fra det røde kompleks (*P. gingivalis*, *T. forsythia* og *T. denticola*) og *A. actinomycetemcomitans* samt hos arter fra det orange kompleks som *P. intermedia* og *C. rectus*. Bidraget fra bakterier i det gule kompleks til fx kolonisation og unddragelse af værtsforsvaret er forudsætningen for etableringen af de mere vævsdestruktive arter i de efterfølgende komplekser. Der er således tale om et bakterielt samarbejde, og at det er den samlede virulens af den subgingivale plak, der bliver bestemmende for, om der udvikles parodontal sygdom. Hertil kommer, at de subgingivale bakteriers vækst i en kompleks biofilm har betydning for bakteriernes overlevelse og virulens (4,5). Det er påvist, at i biofilm opregu-

leres en række bakterielle gener, der bl.a. kan øge bakteriernes virulens gennem den intercellulære kommunikation (quorum sensing). Desuden kan der udveksles gener mellem forskellige bakterier i biofilm, hvilket kan forøge bakteriernes patogenicitet og overlevelse (6-8).

Mikrobiologiske undersøgelsesmetoder

Ved gennemgang af den meget omfattende litteratur om parodontitis' mikrobiologi finder man et meget varieret billede. Der er ingen tvivl om, at mikrobiologien ved MP er kompleks. Varierende observationer kan dog i nogen grad tilskrives forskelle i de metoder, der er blevet anvendt i forskellige studier. De væ-

sentligste forhold, som kan bidrage til varierende observationer, er: 1) prøvetagningsstrategi, 2) undersøgelses- og identifikationsmetode og 3) patientudvælgelse (se efterfølgende afsnit).

Dyrkningsbaseret eller molekylærbiologisk diagnostik er de to hovedmetoder. Ved hjælp af avancerede molekylærbiologiske teknikker er der påvist mindst 600 forskellige bakteriearter i mundhulen. Op imod halvdelen af disse kan ikke dyrkes (9).

De dyrkningsuafhængige DNA/RNA-baserede molekylærbiologiske metoder er de dominerende i videnskabelige undersøgelser i dag. De omfatter PCR-metoder, DNA-DNA hybridiseringsteknikker samt sekventeringsmetoder (9). DNA-DNA hybridiseringsmetoderne, som introduceredes i 1994 (10), er under stadig udvikling. Sidste udvikling indebærer, at man i en

KLINISK BETYDNING

De mikrobiologiske årsager til udvikling af marginal parodontitis er meget komplicerede. Den subgingivale plak kan under visse omstændigheder blive meget skadelig med samtidig forekomst af bestemte bakteriearter, der i forening kan være årsag til udvikling af sygdommen. Klinisk mikrobiologisk diagnostik kan især ved de aggressive former for marginal parodontitis være et hjælpemiddel, såfremt følsomhedsbestemmelser over for antibiotika indgår, idet antibiotikumbehandling ved nogle sygdomstilfælde med fordel kan supplere den konventionelle behandling.

Bakterielle komplekser

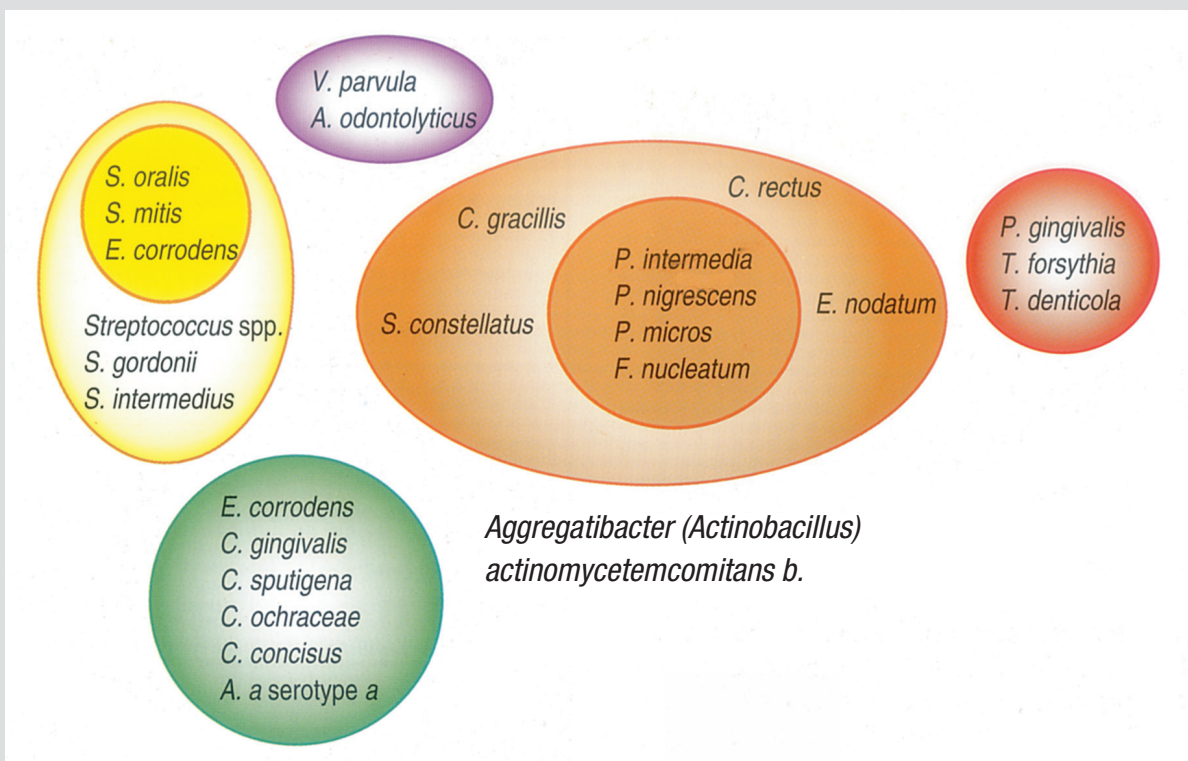


Fig. 2. Grupperingen af plakbakterierne i komplekser illustrerer relationen med værtsorganismen ved sunde og syge parodontale forhold. Bakteriearterne i det røde kompleks observeres hyppigst i dybe pocher. Det røde kompleks forudgås oftest af bakterier i det orange kompleks. Dominans af bakteriearter tilhørende det gule, grønne og violette kompleks er generelt forenelig med parodontal sundhed. (Gengivet fra: Marsh PD, Martin MV. Oral Microbiology. 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone, Elsevier, 2009 med tilladelse fra forlaget).

Fig. 2. The grouping of plaque bacteria in complexes illustrates the relationship with the host at periodontal healthy and diseased conditions. The bacterial species in the red complex are most frequently observed in deep pockets. The red complex is often preceded by bacterial members in the orange complex. Dominance of bacterial species in the yellow, green, and purple complexes is generally associated with periodontal health.

oral prøve kan bestemme ca. 300 bakteriearter samtidigt ved hjælp af en 16S ribosomal RNA-baseret teknologi (9). Metoden betegnes HOMIM (Human Oral Microbe Identification Microarray) (11). Den inkluderer bakteriearter, som endnu ikke er blevet dyrket. Dette betyder, at den viden, vi har i dag angående mikrofloraen ved MP, fortsat vil udvikle sig.

Sygdomsafgrænsning – patientudvælgelse

Når mikrobiologiske observationer skal vurderes og sammenlignes med andre undersøgelser, er det vigtigt at kende sygdomsgrundlaget for resultaterne. I dag er det internationalt anerkendt at opdele MP i en kronisk og en aggressiv form.

Sygdomskategorierne bør være præcist defineret mht. pochemål, fæstetab, blødningstendens, suppuration, mv. Dette er langt fra tilfældet i de forskellige mikrobiologiske undersøgelser. Disse forhold bidrager til variationen og vanskeligheden med tydning af mikrobiologiske fund. I det efterfølgende præsenteres den viden, som vi i dag kan uddrage af de mange mikrobiologiske undersøgelser om MP, idet der i vurderingen af de foreliggende studier er taget højde for deres forskellige tilgang til sygdomsdefinition, patientudvælgelse og mikrobiologisk metode.

Mikroflora ved kronisk og aggressiv parodontitis

Generelle aspekter

Forskellige kriterier ligger til grund for at forbinde en oral bakterie med udviklingen af MP. Det drejer sig dels om der er en association mellem bakterien og sygdomsforekomst, dels om den elimineres ved klinisk vellykket behandling. Derudover vurderes, hvilke virulensfaktorer bakterien besidder, og hvilket værtsrespons den udløser. I modsætning til klassiske infektionssygdomme, hvor henholdsvis tilstedeværelse og fravær af en given bakterie kan relateres direkte til tilstedeværelse/fravær af en aktuell sygdom, er det for MP mere relevant at se på, hvor hyppigt en given bakterie forekommer, og hvor store andele af den totale mikroflora den udgør ved sygdom kontra sunde forhold. Det tilsvarende gælder for elimination af bakterien i forbindelse med behandling. Fælles for de fleste undersøgelser er nemlig, at de parodontale patogener også kan isoleres fra personer uden parodontal sygdom eller fra ikke-syge lokaliseringer hos patienter med MP. Dette gælder især, hvis undersøgelserne foretages ved hjælp af de meget sensitive molekylærbiologiske metoder. Yderligere komplicerende i forhold til at vurdere de sygdomsfremkaldende bakterier er, at MP, som tidligere nævnt, ikke skyldes en enkelt bakterie, men et samspil mellem en række forskellige bakterier i en biofilm (2,4).

Udvalgte undersøgelser

Der er udført en meget lang række undersøgelser af associationen mellem forskellige bakterier og MP, og kun et fåtal skal omtales her. På pocheniveau er der påvist signifikant stigende andele af bakteriearterne fra det orange kompleks og især det røde kompleks ved stigende pochedybde; dvs. antallet af disse

arter er større, jo dybere pochen er, mens antallet af arter fra det gule kompleks, der også forekommer i dybe pocher, er nogenlunde uændret uafhængigt af pochens dybde. Tilsvarende har andelen af de tre arter i det røde kompleks vist sig at være signifikant højere i pocher med end i pocher uden blødning og suppuration, mens det modsatte var tilfældet for bakterier i det gule kompleks (12).

På individniveau er der ved kronisk MP vha. DNA-DNA hybridisering af 40 arter fundet både øget forekomst og forøgede andele af bakterier fra det røde kompleks (*P. gingivalis*, *T. forsythia* og *T. denticola*) og det orange kompleks som *F. nucleatum*, *P. intermedia* og andre *Prevotella*-arter, *Parvimonas micra* (tidligere *Peptostreptococcus micros*) og *Campylobacter*-arter. Ud over disse arter er der fundet forhøjede andele og forekomst af *Eikenella*, *Selenomonas* og andre spirokæter (2,13). I en undersøgelse på 87 unge med parodontitis sammenlignet med 73 kontroller blev det igen med DNA-DNA hybridisering også fundet, at arter fra det røde og orange kompleks, nemlig *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *P. micros* og *F. nucleatum* var signifikant associeret med MP (14). I en kortlægning af hele mikrofloraen hos 10 patienter med generaliseret aggressiv parodontitis fandtes en bred vifte af både gammelkendte og nye bakteriearter. Mest dominerende var en række *Selenomonas* species, mens de traditionelle parodontale patogener ikke var fremherskende (15).

Det er ofte forsøgt at relatere bestemte parodontale patogener til specifikke sygdomsbilleder, fx at adskille kronisk og aggressiv parodontitis mikrobiologisk. I et systematisk review kunne Mombelli et al. (16) dog ikke adskille aggressiv fra kronisk parodontitis ud fra forekomsten af udvalgte parodontale patogener. Diagnosen aggressiv parodontitis fandtes dog hyppigere hos patienter med *A. actinomycetemcomitans*, selv om denne bakterie ikke behøvede at være til stede. I en efterfølgende undersøgelse fra Columbia fandtes heller ingen forskelle mellem de to sygdomskategorier (17). En undersøgelse fra Chile fandt udelukkende signifikant forskel i forekomsten af *C. rectus*, der var hyppigere ved aggressiv parodontitis. Her var *P. gingivalis* associeret til både aggressiv og kronisk parodontitis baseret på både hyppighed af forekomst og andel af floraen (18). I en anden undersøgelse, der anvendte PCR og dyrkningsundersøgelser, blev der derimod fundet højere forekomst af *P. gingivalis*, *T. forsythia* og *E. corrodens* hos patienter med aggressiv parodontitis sammenlignet med kronisk parodontitis og sunde individer (19). Hos patienter med lokaliseret aggressiv parodontitis (juvenil parodontitis) er der i en række undersøgelser fundet signifikant association til *A. actinomycetemcomitans* serotype b (2,20).

Nyere undersøgelser har kortlagt hele arvmassen/DNA i den subgingivale mikroflora og har ud over de allerede kendte bakterieslægter og -arter relateret til MP påvist tilstedeværelsen af talrige bakteriearter, som ikke tidligere er identificeret. Hertil hører bakterier som *Gemella*, *Granulicatella*, *Dialister*, *Synergi-*

stes, *Desulfovibrio*, *Filifactor* m.fl. samt en lang række species, som ikke engang er navngivet endnu (4,21). I en undersøgelse, der anvendte HOMIN, fandtes både nogle af de gammelkendte parodontale patogener som *Tanarella*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Treponema*, *Selenomonas*, *Eikenella* og *Parvimonas* og forskellige af de nyere arter som *Filifactor*, *Dialister*, *Granulicatella* og *Synergistes* at være særligt associeret med især refraktær parodontitis. Hos patienter med parodontalt sunde forhold fandtes derimod højere prævalens af bakterier som *Actinomyces species*, *Capnocytophaga species*, *Cardiobacterium*, *Haemophilus*, *Propionibacterium*, *S. sanguinis* m.fl. (11). Fundene fra disse omfattende undersøgelser viser, at også en række Gram-positive bakterier optræder ved marginal parodontitis og ikke som hidtil antaget næsten udelukkende Gram-negative bakterier.

Virus og marginal parodontitis

Der er gennem en årrække sat fokus på virus, især forskellige herpesvirus som mulig medvirkende årsag til udviklingen af MP. Hyppig reaktivering af parodontale herpesvirus, evt. som følge af immunsuppression, er sat i forbindelse med den ofte lokaliserede destruktion af de parodontale væv. Herpesvirus kan inducere et inflammatorisk respons, der kan medvirke til fremvækst af parodontale bakterier, der omvendt kan reaktivere en latent herpesvirus-infektion. Et sådant samspil mellem virus og parodontale bakterier kan muligvis være baggrund for alvorlig parodontal sygdom (22). Alle disse fund taget i betragtning, og ikke mindst med de hastigt voksende informationer vedrørende hidtil ikke identificerede mikroorganismer, er det meget muligt, at vi kommer til at revidere vor opfattelse af de ætiologiske faktorer for udviklingen af marginal parodontitis betragteligt i de kommende år.

Overførsel af mikroorganismer

Beskrivelsen ovenfor af mikrofloraen ved MP vedrører den subgingivale plak. De beskrevne mikroorganismer findes dog ikke udelukkende subgingivalt, men er også isoleret fra andre lokalisationer i mundhulen (23-25). På tonsiller og tungeryg skaber de anatomiske forhold retentionssteder, der tillader opbygning af en mere kompleks mikroflora. På disse lokalisationer er der således isoleret en lang række bakterier, der er dominerende subgingivalt og forbindes med udviklingen af MP. Det drejer sig om arter som *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *P. gingivalis* og *A. actinomycetemcomitans*. Forekomsten her er vigtig at erindre ved behandling af MP, da disse lokalisationer udgør et muligt reservoir for rekolonisering af pocherne, hvis de økologiske forhold her ikke ændres tilstrækkeligt til ikke længere at understøtte dominerende vækst af de virulente arter.

Hovedparten af de subgingivale mikroorganismer findes overvejende i mundhulen, og bakterierne kan overføres fra andre individer. Dette kan foregå vertikalt mellem forældre og børn eller horisontalt. Den vertikale overførsel, primært fra moderen, er anerkendt som den primære kilde til etablering af

mundhulefloraen hos småbørn. Blandt parodontale patogener er der især fokuseret på *A. actinomycetemcomitans* og *P. gingivalis*, da disse, i modsætning til de øvrige subgingivale bakterier af nogle er blevet betragtet som eksogene patogener på grund af deres beskedne forekomst ved sunde parodontale forhold. For *A. actinomycetemcomitans* er der i en række undersøgelser med anvendelse af molekylærbiologiske metoder påvist identiske genotyper hos forældre og børn, hvilket indikerer vertikal overførsel. For både *A. actinomycetemcomitans* og *P. gingivalis* er der dokumenteret horisontal overførsel mellem ægtefæller (26).

Medicinske sygdomme og marginal parodontitis

Det er velkendt, at der ved visse medicinske sygdomme er større tilbøjelighed til udvikling af marginal parodontitis. HIV og diabetes er vigtige eksempler; i de senere år er der også fokuseret på sammenhængen mellem hjerte-kar-sygdom og parodontal sygdom.

Diabetes

Der er udført mikrobiologiske undersøgelser på såvel type 1- som type 2-diabetespatienter samt på patienter med varierende metabolisk kontrol (27-30).

Samstemmende viser undersøgelserne generelt dominans af de samme bakterier, som findes ved MP hos ikke-diabetiske patienter, men dog med en tendens til større hyppighed af *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* og *Campylobacter* spp. En bakterieslægt synes dog at adskille sig fra det gængse billede, nemlig *Capnocytophaga* spp., der er fundet i signifikant større antal hos diabetes-patienter sammenlignet med ikke-diabetespatienter i visse undersøgelser (29).

HIV

Hos HIV-patienter kan en nekrotiserende ulcerativ form for MP udvikles på grund af det svækkede immunforsvar. De undersøgelser, som er udført på HIV-patienter med marginal parodontitis, viser en anden bakteriell profil i den subgingivale plak sammenlignet med HIV-negative patienter (31,32). De klassiske parodontale patogener som *T. denticola*, *P. gingivalis* og *T. forsythia*, som alle tilhører det røde kompleks, kan ikke påvises. I stedet findes bakterier fra slægterne *Bulleidia*, *Dialister*, *Gemella*, *Fusobacterium*, *Parvimonas*, *Streptococcus* og *Veillonella*. En del af disse bakterier er ikke-dyrkbare. Herudover observeres også svampe med *Candida albicans* som den dominerende. Dette er udtryk for en opportunistisk infektion hos en immunkompromitteret vært.

Hjerte-kar-sygdom

De mikrobiologiske undersøgelser vedrørende sammenhængen mellem hjertesygdom og MP belyser to mulige problemområder: den bakterielle profil i subgingival plak hos patienter med hjertesygdom og forekomst af specifikke bakteriearter i subgingival plak som indikatorbakterier mht. risiko for ud-

vikling af hjertesygdom. Hvad angår førstnævnte ligner den subgingivale mikroflora hos patienter med hjertesygdom den mikroflora, som findes hos ikke- hjertesygge individer. Hos patienter med akut myokardieinfarkt er der dog observeret hyppigere forekomst af *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* og *S. sanguinis* og signifikant for de to sidstnævnte bakteriearter (33). Ligeledes er der fundet signifikant forhøjede antal af *Micromonas micros* og *A. actinomycetemcomitans* i subgingival plak hos akutte hjertepatienter sammenlignet med ikke-akutte hjertepatienter (34).

Med hensyn til om særlige subgingivale plakbakterier spiller en rolle for udvikling af hjertesygdom, kommer forskellige undersøgelser til lidt forskellige resultater; dog anses især *P. gingivalis* og *A. actinomycetemcomitans* for at udgøre en potentiel risiko for opståen af akut myokardieinfarkt (35-37). En yderligere undersøgelse finder, at *P. intermedia*, *S. intermedius*, *S. sanguinis*, *S. anginosus* og *T. denticola* er subgingivale bakterier, som kan udgøre en risiko for udvikling af hjertesygdom (38).

Aterosklerose er en hyppigt forekommende sygdom hos mennesker. DNA fra parodontale patogener som fx *P. gingivalis* og *P. intermedia* er observeret i aterosklerose (39,40). Det er uvist, om disse mundhulebakterier er involveret i udviklingen af aterosklerose. Fx er der ikke fundet levende parodontale patogener i aterosklerose.

Genetiske forhold

Genetiske forholds betydning for den subgingivale mikroflora kan belyses gennem undersøgelser i befolkninger af forskellig etnicitet og ved tvillingestudier. Vedrørende sidstnævnte viser en undersøgelse, som omfattede 169 såvel mono- som dizygote tvillingepar opvokset sammen eller adskilt, at der ikke var overensstemmelse i de subgingivale bakterielle profiler hos tvillingeparrene som voksne (41), hvorimod en kasuistisk meddelelse om et tvillingepar med alvorlig marginal parodontitis kunne rapportere om persistens af samme subtype af *A. actinomycetemcomitans* efter 26 års adskillelse. For *P. gingivalis* var det modsatte tilfældet for det samme tvillingepar (42).

Undersøgelser vedrørende etnicitet viser generelt forekomst af de kendte parodontale patogener, men hvor forholdet mellem bakteriearter i profilerne ofte er signifikant forskelligt mellem de undersøgte befolkningsgrupper. En undersøgelse, som sammenligner befolkninger i Sverige, USA, Brasilien og Chile, viser således signifikant forskel i andelen af *P. gingivalis* og *T. denticola* (43), hvor der er justeret for relevante »confounders«. En anden undersøgelse, som sammenligner en lokal chilensk befolkningsgruppe med kronisk MP med en tilsvarende hvid amerikansk befolkningsgruppe finder fx, at bakterier fra det røde og det gule kompleks er signifikant forøgede i den chilenske gruppe, mens *Actinomyces* spp. rapporteres højere i den amerikanske gruppe (44).

For *A. actinomycetemcomitans*, der ofte isoleres hos patienter med lokaliseret aggressiv parodontitis (juvenil parodontitis),

er der lavet en række undersøgelser, der viser geografiske forskelle i forekomst af forskellige serogrupper af bakterien. I en sammenlignende undersøgelse af tyske og koreanske patienter med marginal parodontitis fandtes, at serogruppe b, c og a dominerede hos de tyske patienter, mens koreanerne især var koloniserede med serogruppe c og d (45). Nok den mest undersøgte subspecies af *A. actinomycetemcomitans* er den såkaldte JP2-klon (subspecies af serotype b), der stort set udelukkende er isoleret hos folk af nordvestafrikansk oprindelse (46). Denne klon er karakteriseret ved en 530 basepar deletion i promotorregionen for det gen, der koder for produktionen af leukotoksin, resulterende i en væsentligt forøget leukotoksinproduktion (47). Tilstedeværelsen af denne klon er forbundet med en væsentligt forøget risiko for udvikling af lokaliseret aggressiv parodontitis (48).

Livsstil

Det er velkendt, at rygning er en risikofaktor for udvikling af marginal parodontitis. En række undersøgelser viser, at bakteriearter fra det orange og røde kompleks forekommer signifikant hyppigere hos rygere end ikkerygere (49). De bakteriearter, som især er observeret i forøgede hyppigheder og andele hos rygere, er: *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *M. micros*, *D. pneumositis* og *F. nucleatum* (49-51). De klassiske parodontale patogener er således meget dominerende hos rygere, hvilket kan være medvirkende til den observerede kraftigere sygdomsaktivitet (52).

Kostens og nydelsesmidlers indflydelse på den subgingivale mikroflora ved marginal parodontitis er stort set ukendt. Der foreligger dog studier over effekten af probiotiske produkter på parodontale patogener hos patienter med marginal parodontitis (53,54). Det er således vist, at et *Bacillus subtilis*-holdigt mundskyllemiddel signifikant reducerede parodontale patogener med samtidig forbedring af den parodontale tilstand (53). I en anden undersøgelse er det vist, at tabletter indeholdende *Lactobacillus salivarius* reducerede antallet af udvalgte parodontale patogener, herunder *T. forsythia* (54). Det kan således ikke udelukkes, at næringsmidler tilsat probiotika på længere sigt kan få en effekt på marginal parodontitis.

Effekt af behandling og risikovurdering

Den mikrobiologiske målsætning for parodontal behandling er kraftig reduktion af den subgingivale plak, som indeholder de parodontale patogener samtidig med, at der etableres en mikroflora, som er forenelig med parodontal sundhed, dvs. bakteriearter, som forekommer overvejende i det gule kompleks. Herudover tilstræbes gennem sikring af en god mundhygiejne, at rekolonisation vanskeliggøres på tandoverfladerne, herunder at øvrige overflader i mundhulen ikke udgør et sådant grundlag. Det er nemlig vist, at der i forbindelse med fjernelse af supra- og subgingival plak kan ske en spredning af parodontale patogener til kindslimhinden og især til tungeoverfladen, hvorfra en rekolonisation kan finde sted over en seksmånedersperiode (55).

Med henblik på ny plakdannelse er det endvidere observeret, at antallet af bakterier i saliva spiller en rolle (56). Ved vanskelige behandlingstilfælde kan det være nødvendigt at supplere den konventionelle parodontalbehandling med antibiotikumterapi (herom se artiklen om aggressiv parodontitis i dette tema).

Identifikation af patienter og sites med alvorlig risiko for udvikling af marginal parodontitis har længe været et ønske for klinikerne med henblik på tidlig iværksættelse af målrettet forebyggelse af MP. Det er naturligt at se på, om mikrobiologiske parametre kunne være anvendelige som prædiktorer. Flere nye undersøgelser styrker denne mulighed. Ved anvendelse af kvantitativ PCR-teknik er det i et longitudinelt studie vist, at forekomst af *P. gingivalis* og *T. denticola* i subgingival plak har potentialet til at hjælpe med at identificere sites med signifikant risiko for at undergå sygdomsprogression inden for de kommende tre måneder (52). Et andet PCR-baseret studie har vist, at bakteriearterne i det røde kompleks sammen med salivære metalloproteinaser har en høj prædiktionsværdi for sygdomsaktivitet (57). Det er eventuelt muligt, at der i fremtiden kan udvikles bakteriologisk baserede chairside diagnostiske kits til at bedømme sygdomsrisiko. Sådanne kits vil også være værdifulde ved bedømmelse af behandlingsresultatet; der foreligger dog endnu ikke overbevisende resultater, som understøtter denne mulighed.

Abstract (English)

The oral microflora in patients with periodontitis

The knowledge of microbiology concerning periodontitis speeded up about 40 years ago. Early on the knowledge was based on microscopic examinations and methods of cultivation of subgingival plaque. Application of the more recently developed molecular biological methods implies a rapidly and continuously growing development of our knowledge of etiological factors. In about 50 % of more than 600 different species of bacteria in the oral cavity, although observed by DNA analysis, cultivation has not yet been feasible. Consequently their characteristics are unknown and many bacteria have not been named. Knowledge of interactions and communication among bacteria in plaque which is the biofilm, is likewise developing rapidly. Thus, a continuous revision of our understanding of the microbiology concerning periodontitis will be called for. The present paper describes the knowledge of chronic and aggressive periodontitis in otherwise healthy individuals as well as in diseased individuals, in individuals living under diverse circumstances and of differing ethnicity. A scenario for future microbiological identification of risk groups and controlling the outcome of the treatment is contemplated, but no evidence to support such steps has been acquired so far.

Litteratur

- Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology* 2003; 149: 279-94.
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA et al. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134-44.
- Smalley JW. Pathogenic mechanisms in periodontal disease. *Adv Dent Res* 1994; 8: 320-8.
- Armitage GC. Comparison of the microbiological features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000 2010; 53: 70-88.
- Filoché S, Wong L, Sissons CH. Oral biofilms: emerging concepts in microbial ecology. *J Dent Res* 2010; 89: 8-18.
- Shao H, Demuth DR. Quorum sensing regulation of biofilm growth and gene expression by oral bacteria and periodontal pathogens. *Periodontol* 2000 2010; 52: 53-67.
- Tribble GD, Lamont GJ, Progluske-Fox A et al. Conjugal transfer of chromosomal DNA contributes to genetic variation in the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *J Bacteriol* 2007; 189: 6382-8.
- Marsh PD, Moter A, Devine DA. Dental plaque biofilms: communities, conflict and control. *Periodontol* 2000 2011; 55: 16-35.
- Paster BJ, Dewhirst FE. Molecular microbial diagnosis. *Periodontol* 2000 2009; 51: 38-44.
- Socransky SS, Smith C, Martin L et al. »Checkerboard« DNA-DNA hybridization. *Biotechniques* 1994; 17: 788-92.
- Colombo AP, Boches SK, Cotton SL et al. Comparisons of subgingival microbial profiles of refractory periodontitis, severe periodontitis, and periodontal health using the human oral microbe identification microarray. *J Periodontol* 2009; 80: 1421-32.
- Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000 2005; 38: 135-87.
- Haffajee AD, Teles RP, Socransky SS. Association of *Eubacterium nodatum* and *Treponema denticola* with human periodontitis lesions. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21: 269-82.
- López R, Dahlén G, Retamales C et al. Clustering of subgingival microbial species in adolescents with periodontitis. *Eur J Oral Sci* 2011; 119: 41-50.
- Faveri M, Mayer MP, Feres M et al. Microbiological diversity of generalized aggressive periodontitis by 16S rRNA clonal analysis. *Oral Microbiol Immunol* 2008; 23: 112-8.
- Mombelli A, Casagni F, Madianos PN. Can presence or absence of periodontal pathogens distinguish between subjects with chronic and aggressive periodontitis? A systematic review. *J Clin Periodontol* 2002; 29 (Suppl 3): 10-21; discussion 37-8.
- Lafaurie GI, Contreras A, Barón A et al. Demographic, clinical, and microbial aspects of chronic and aggressive periodontitis in Columbia: a multicenter study. *J Periodontol* 2007; 78: 629-39.
- Gajardo M, Silva N, Gómez I et al. Prevalence of periodontopathic bacteria in aggressive periodontitis patients in a Chilean population. *J Periodontol* 2005; 76: 289-94.
- Botero JE, Contreras A, Lafaurie GI et al. Occurrence of periodontopathic and superinfecting bacteria in chronic and aggressive periodontitis subjects in a Colombian population. *J Periodontol* 2007; 78: 696-704.
- Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J* 2009; 54 (Suppl 1): S11-26.
- Paster BJ, Olsen I, Aas JA et al. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol* 2000 2006; 42: 80-7.
- Slots J. Herpesviral-bacterial interactions in periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2010; 52: 117-40.
- Beikler T, Schnitzer S, Abdeen G et al. Sampling strategy for intraoral detection of periodontal pathogens before and following periodontal therapy. *J Periodontol* 2006; 77: 1323-32.
- Do Nascimento C, Sato S, Mardegan Issa JP et al. DNA Checkerboard method for bacterial detection of microbiota from teeth and tongue biofilms. A preliminary study. *Minerva Stomatol* 2008; 57: 561-7.
- Slots J, Slots H. Bacterial and viral pathogens in saliva: disease relationship and infectious risk. *Periodontol* 2000 2011; 55: 48-69.
- Van Winkelhoff AJ, Boutaga K. Transmission of periodontal bacteria and models of infection. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (Suppl. 6): S16-27.
- Mandell RL, Dirienzo J, Kent R et al. Microbiology of healthy and diseased periodontal sites in poorly controlled insulin dependent diabetics. *J Periodontol* 1992; 63: 274-9.
- Tervonen T, Oliver RC, Wolff LF et al. Prevalence of periodontal pathogens with varying metabolic control of diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 375-9.
- Ciantar M, Gilthorpe MS, Hurel SJ et al. *Capnocytophaga* spp. in periodontitis patients manifesting diabetes mellitus. *J Periodontol* 2005; 76: 194-203.
- Ebersole JL, Holt SC, Hansard R et al. Microbiologic and immunologic characteristics of periodontal disease in Hispanic Americans with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2008; 79: 637-46.

31. Paster BJ, Russell MK, Alpagot T et al. Bacterial diversity in necrotizing ulcerative periodontitis in HIV-positive subjects. *Ann Periodontol* 2002; 7: 8-16.
32. Aas JA, Barbutto SM, Alpagot T et al. Subgingival plaque microbiota in HIV positive patients. *J Clin Periodontol* 2007; 34: 189-95.
33. Bochniak M, Sadlak-Nowicka J, Kedzia A et al. Bacteriological spectrum of periodontal pocket in patients with coronary heart disease and myocardial infarction. *Przegl Lek* 2009; 66: 373-9.
34. Dogan B, Buduneli E, Emingil G et al. Characteristics of periodontal microflora in acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2005; 76: 740-8.
35. Sakurai K, Wang D, Suzuki J et al. High incidence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* infection in acute coronary syndrome. *Int Heart J* 2007; 48: 663-75.
36. Spahr A, Klein E, Khuseynova N et al. Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 554-9.
37. Pussinen PJ, Alfthan G, Rissanen H et al. Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk. *Stroke* 2004; 35: 2020-3.
38. Renvert S, Pettersson T, Ohlsson O et al. Bacterial profile and burden of periodontal infection in subjects with diagnosis of acute coronary syndrome. *J Periodontol* 2006; 77: 1110-9.
39. Stelzel M, Conrads G, Pankuweit S et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* DNA in aortic tissue by PCR. *J Periodontol* 2002; 73: 868-70.
40. Fiehn N-E, Larsen T, Christiansen N et al. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol* 2005; 76: 69-74.
41. Michalowicz BS, Wolff LF, Klump D et al. Periodontal bacteria in adult twins. *J Periodontol* 1999; 70: 263-73.
42. Russo PA, Nowzari H, Slots J. Transmission and persistence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in twins with advanced periodontitis. *J Calif Dent Assoc* 1998; 26: 290-4.
43. Haffajee AD, Bogren A, Hasturk H et al. Subgingival microbiota of chronic periodontitis subjects from different geographic locations. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 996-1002.
44. López NJ, Socarransky SS, Da Silva I et al. Subgingival microbiota of Chilean patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004; 75: 717-25.
45. Kim, TS, Frank P, Eickholz P et al. Serotypes of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in patients with different ethnic backgrounds. *J Periodontol* 2009; 80: 2020-7.
46. Kilian M, Frandsen EVG, Haubek D et al. The etiology of periodontal disease revisited by population genetic analysis. *Periodontol* 2000 2006; 42: 158-79.
47. Brogan JM, Lally ET, Poulsen K et al. Regulation of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxin expression: analysis of the promoter regions of leukotoxic and minimally leukotoxic strains. *Infect Immun* 1994; 62: 501-8.
48. Haubek D, Ennibi OK, Poulsen K et al. Risk of aggressive periodontitis in adolescent carriers of the JP2 clone of *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans* in Morocco: a prospective longitudinal cohort study. *Lancet* 2008; 371: 237-42.
49. Haffajee AD, Socarransky SS. Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 377-88.
50. van Winkelhoff AJ, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG et al. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72: 666-71.
51. Gomes SC, Piccinin FB, Oppermann RV et al. Periodontal status in smokers and never-smokers: clinical findings and real-time polymerase chain reaction quantification of putative periodontal pathogens. *J Periodontol* 2006; 77: 1483-90.
52. Byrne SJ, Dashper SG, Darby IB et al. Progression of chronic periodontitis can be predicted by the levels of *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* in subgingival plaque. *Oral Microbiol Immunol* 2009; 24: 469-77.
53. Tsubura S, Mizunuma H, Ishikawa S et al. The effect of *Bacillus subtilis* mouth rinsing in patients with periodontitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 1353-6.
54. Mayandgi G, Kimura M, Nakaya S et al. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets on periodontopathic bacteria: a double-blinded placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 506-13.
55. Beikler T, Abdeen G, Schnitzer S et al. Microbiological shifts in intra- and extraoral habitats following mechanical periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 777-83.
56. Dahan M, Timmerman MF, van Winkelhoff AJ et al. The effect of periodontal treatment on the salivary bacterial load and early plaque formation. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 972-7.
57. Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE et al. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *J Periodontol* 2009; 80: 436-46.

The figures were published from: Marsh PD, Martin MV. *Oral Microbiology*. 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone, 2009 with permission from Elsevier.

Vidste du, at du selv kan opdatere dine medlemsoplysninger?

– Log ind på Tdlnet.dk og klik på dit navn

TDLnet

Kradser krisen? Er din omsætning på vej ned?

Kontakt DD-Dental og "Giv den en tand mere"...

Vi udfører alle former for tandteknik i høj kvalitet til yderst favorable priser. Desuden tilbyder vi support af en erfaren tekniker på din klinik (uden ekstra omkostninger) samt hjælp til behandlingsplanlægning af alle former for rekonstruktioner.

Følgende kurser afholdes:

Attachement- og teleskopproteser (Alternativet til implantater ?)

17.8.2011 - Stubbekøbing

25.8.2011 - Esbjerg

14.9.2011 - Vinderup

Forøg din omsætning

29.8.2011 - Haderslev

Fuldkæberekonstruktioner

31.8.2011 - Farum

Kursusafgift
kun kr. 250,-



Ring på **40152157** - eller klik ind på: **www.dd-dental.dk**
for yderligere informationer og kursusbeskrivelser

 **DDDENTAL**
altid smukke tænder

SYNDETAK | 07.2011

NYT OM DENTAL TRAUMATOLOGI RIGSHOSPITALS SYMPOSIUM 28. - 29. OKTOBER 2011

RIGSHOSPITALET UDBYDER NU ET 2 DAGES KURSUS I EVIDENSBASERET BEHANDLING AF TANDTRAUMER.

Tilmeld dig nu og bliv opdateret af 7 specialister.

I forbindelse med udarbejdelsen af den webbaserede Dental Trauma Guide er det meget store traume materiale, bestående af 4000 langtidsofulgte patientforløb, på Rigshospitalet blevet udbygget og analyseret. Dette har tilført traumatologien helt ny viden på flere områder som vil blive fremlagt ved symposiet inkluderende endontiske metoder samt nye restaurative behandlinger herunder implantater. Kurset vil blive afholdt på engelsk.

Hent brochure på: www.dentaltraumaguide.org/kursus.pdf

Tilmelding på: www.dentaltraumaguide.org/tilmelding.aspx

Pris for 2 dages tilmelding inden 15. september: 2300 kr.

Pris for 2 dages tilmelding efter 15. september: 2800 kr.

NYT OM DENTAL TRAUMATOLOGI RIGSHOSPITALS SYMPOSIUM 28.-29. OKTOBER 2011



NYESTE BEHANDLINGSPRINCIPER TIL FOR DENTALE TRAUMER
BLIV OPDATERET AF 7 SPECIALISTER

Rigshospitalet er i besiddelse af et meget stort klinisk traumemateriale omfattende ca. 4000 patienter, som er fulgt op 10-20 år efter traume. Ved udarbejdelsen af den webbaserede Dental Trauma Guide (www.dentaltraumaguide.org) er dette materiale blevet analyseret i alle detaljer, hvilket nu har resulteret i 25 videnskabelige arbejder og flere traumatologiske bøger i udgivelse.

Kurset vil opdatere dig i den optimale akutte behandling af traumer samt behandling af 13 forskellige helingskomplikationer. Syv eksperter i traumatologiske specialiteter vil informere dig om de nyeste evidensbaserede behandlingsprincipper. Kurset giver 14 CE timer (efteruddannelses timer). Kurset vil blive afholdt på engelsk.



KURSET AFHOLDES PÅ RIGSHOSPITALET, AUDITORIUM 1, BLEGDAMSVEJ 3, 2100 KØBENHAVN



Jens Ove Andreasen



Eva Lauridsen



Leif K. Bakland



Mette Borum



Ulla Pallesen



Karin Becktor



Nils Worsaae