

Parodontitis patogenese

Parodontitis er en bakterieinduceret inflammatorisk sygdom, som medfører nedbrydning af parodontalligament og knogle.

Tandoverfladen er frit tilgængelig for kolonisering af mikroorganismer, hvilket er afgørende for den proces der fører til marginal parodontitis. Hvorvidt der sker udtalt destruktion hos den enkelte patient varierer meget, hvilket skyldes at sygdommen er multifaktoriel, som betyder at flere faktorer spiller ind, herunder; genetiske forhold, medicinske sygdomme samt livsstilsfaktorer.

Patogenese opfattelse gennem tiden

Opfattelsen af marginal parodontitis patogenesen har ændret sig en del gennem tiden, hvor man inden 1963 ikke rigtig havde nogen idé om hvad det skyldtes. Senere forklarede man MP ud fra den non-specifikke plakhypotese, således at man mente at det var mængden af plak der var sygdomsfremkaldende. Dette ændrede sig dog, da man opdagede at nogle patienter havde udtalte destruktions, på trods af små mængder plak. Man bevægede sig derved mod den specifikke plak-hypotese, og mente at det var specifikke mikroorganismer der var årsag til sygdommen.

Senere fandt man frem til at det er et krav at værten er modtagelig for sygdommen, og efterfølgende snakkede man om værtsresponsen som en forklaring på patogenesen. Endelig forklarede man patogenesen ud fra den økologiske plakhypotese, således at sygdommen skyldtes en ændring i miljøet i plakken til dysbiose fremfor symbiose.

Så sent som i 2010, fandt man frem til definitionen "inflammations sygdom", og allersentest forklarer man patogenesen som en inflammationsdrevet dysbiose.

Økologiske plakhypotese

I forbindelse med MP ses typisk en ophobning af mikroorganismer på tandoverfladen (til pelliclen vha. Van der Waals bindinger) 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 væksfaktorer for kræsne, overvejende Gram-negative stave, der således opformeres i den subgingivale plak. Ophobningen af bakterier medfører at der udvikles anaerobe forhold, dels fordi den tilstedeværende ilt forbruges af de fakultative bakterier, samt fordi ilten har svært ved at diffundere ind i de mere kompakte dele af biofilmen. Herved udvikles en kompleks subgingival biofilm med dominans af anaerobe, kræsne, ofte Gram-negative organismer.

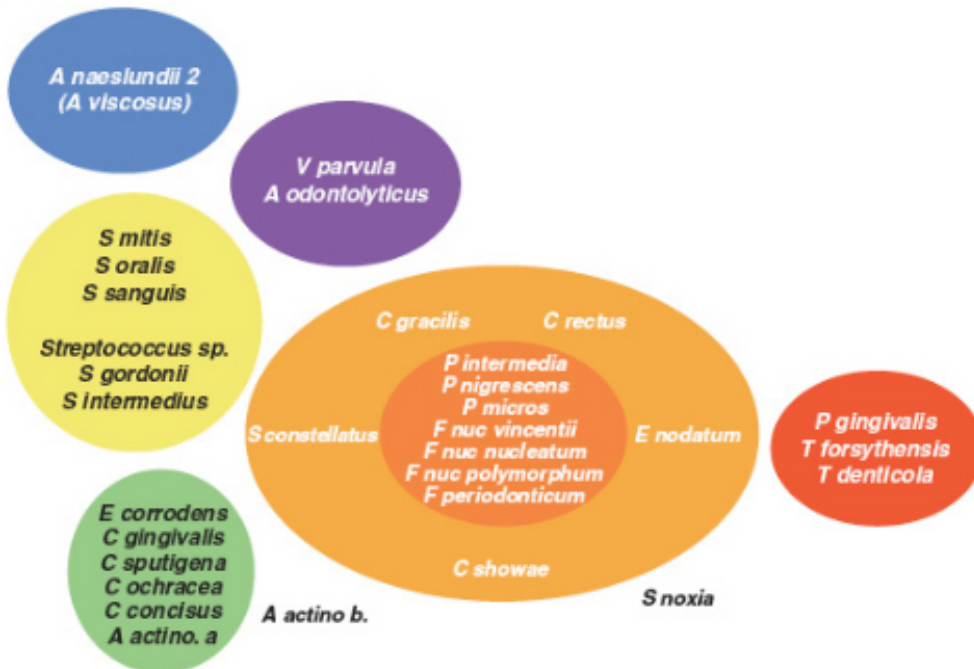
Fremkomst af de virulente bakterier som følge af de økologiske forskydninger betyder, at balancen mellem den subgingivale mikroflora og værten forskydes med sygdomsudvikling til følge.

Bakteriekomplekser og virulensfaktorer

Nedbrydningen af det parodontale væv sker via en *direkte vej* og en *indirekte vej*. Den direkte vej er via de parodontale patogener, som er blevet opdelt i komplekser af Socransky. Han beskriver det såkaldte gule kompleks, grønne og violette, samt orange og røde kompleks.

Det er især bakterierne fra det orange -og røde kompleks der forbindes med udvikling af marginal parodontitis, og for det røde kompleks' vedkommende specielt ved aggressiv parodontitis.

Fælles for de formodede parodontale patogener er, at de besidder virulensfaktorer som gør dem i stand til at være med til udvikling af marginal parodontitis. Generelt er disse virulensfaktorer; kolonisation, multiplikation og invasion, unddragelse af værtsforsvar og ikke mindst direkte og indirekte vævsdestruktion (se s. 654 i mundhulens mikroflora).



Plakbakteriernes produkter starter inflammationsreaktionen, men er *ikke* hovedansvarlige for vævsnedbrydningen ved MP. Nedbrydningen er i overvejende grad en konsekvens af inflammationsreaktionen selv.

Inflammationscellerne (**fagocytter - neutrofile granulocytter og makrofager**) vandrer ud i blodkarren og mod pocheepitelet, hvor de forsøger at danne en barriere mod de indtrængende bakterier og deres produkter. Vævets normale metabolisme, herunder fornyelses- og tilpasningsprocesser med **opbygning og nedbrydning*1**, påvirkes i retning af øget nedbrydning af bindevæv og knogle.

Dette skyldes at organismen erstatter "faste" væv (få blodkar og dårlig migration af forsvarsceller) med mere forsvarsegnet, løst og karrigt væv (granulationsvæv), så længe infektionen varer.

Inflammationstilstanden kan blive kronisk, da bakteriefloraen ad evolutionens vej har udviklet evner til at undvige de **lokale forsvarsfunktioner*2**

¹ Se side 5

² Se side 6

Inflammationsbetinget vævsnedbrydning på cellulært og molekylært plan

(FORKLARET UDEN AT OPDELE I VEJ 1-5)

Immunsystemet består af to dele, hhv. det innate (uspecifikke) og det adaptive (specifikke). Det første der sker er, at det akutte inflammatoriske respons starter, allerede her følger en destruktion af det omkringliggende væv. Efterfølgende iværksættes det humorale immunrespons, som resulterer i aktivering, dels af T-cytotoksiske lymfocytter, der fremkalder cellemedieret drab af inficerede celler, dels B-lymfocytter og herigennem plasmaceller, der secernerer antistoffer. Antistofferne kan aktivere komplementsystemet, som herved yderligere vil forstærke det inflammatoriske respons.

Helt generelt, så påvirker mikroorganismene værtsorganismen igennem celler i det omkringliggende parodontium, dvs. epitelceller, fibroblaster, makrofager, Langerhansceller m.fl. Denne påvirkning medfører at cellerne secernerer pro-inflammatoriske cytokiner **IL-1** og **β** og **TNF- α** samt andre inflammationsmediatorer. Desuden har nogle af disse mediatorer, bl.a. **IL-8**, **leukotrin B4** og **komplementsystemets C5a og C3a³** en kemotaktisk funktion.

Cytokinerne der produceres af cellerne, stimulerer yderligere endotelet i det invaderede område til en øget produktion af **ICAM-1** (intercellulært adhæsionsmolekyle) og **ELAM-1** (endotelialt leukocyt adhæsionsmolekyle 1). Disse er to vigtige adhæsionsmolekyler, der binder til **β -2-integrinkomplekser (CD18)** på leukocytterne i blodbanen og herved hjælper til transport af disse over endotelet og videre ud i vævet og for nogle ud i pochen. Den øgede mængde adhæsionsmolekyler kan måles i pochen under inflammation.

Desuden stimulerer ICAM-1, PMN til produktion af matrix metalloproteaser (MMP) og elastasedannelse (proteinnedbrydende enzym).

Cytokinerne stimulerer også makrofagerne, til øget produktion af prostaglandiner, specielt PGE2. Dette medfører vasodilation og stimulerer cytokinproduktion. Dette kan føre til en ubalance i produktionen af MMP fra fibroblaster, hvorfor det bevirker en overvejende katabolsk effekt i parodontiet.

Den øgede produktion af adhæsionsmolekyler og kemotaktiske faktorer medfører, at PMN mobiliseres og hurtigt er til stede i pochen. PMN virker uspecifikt bakteriocid og er en del af "first line of defence". De har til funktion af fagocyttere mikroorganismer og secernerer proteaser og laktoferrin, der kan dræbe eller hæmme bakterierne. Efter fagocyttering vil PMN imidlertid lysere og deres proteaser vil have en skadeligt effekt på omkringliggende parodontium. Makrofagerne har den egenskab, at de er i stand til at fagocyttere døde PMN inden de frigiver enzymer.

Når makrofagerne befinder sig i bindevævet (og ikke i pochen), kan de fungere som antigenpræsenterende celler, da de har MHC-kl.II i cytoplasmamembranen. Makrofagerne har mange CD-4 i membranen. Den opfanger udefrakommende mikroorganismer og præsenterer disses antigener for T1-hjælper cellerne. T1-hjælpercellerne kan gennem produktion af cytokiner aktivere T-cytotokiske celle, der med sit CD8 domæne kan binde til antigenpræsenterende celler.

³ Se side 6

T2-hjælper cellerne kan gennem produktion af en række cytokiner stimulere B-celle, til at omdannes til plasmaceller som kan producere antistoffer. Seceneringen kan ske i blodbanen, hvorved antistofferne kan komme til det inflammære bindevæv.

(FORKLARET OPDELT I VEJ 1-5)

Leukocytterne vil som nævnt ved komplicerede processer trænge ud gennem karvæggen for at migrere mod det sted hvor de skal udfolde deres aktivitet. Der tegner sig fem veje for den inflammationsbetingede vævsdestruktion. Vejene 1-4 nedbryder bindevæv, mens den 5. vej nedbryder mineraliserede væv (knogle).

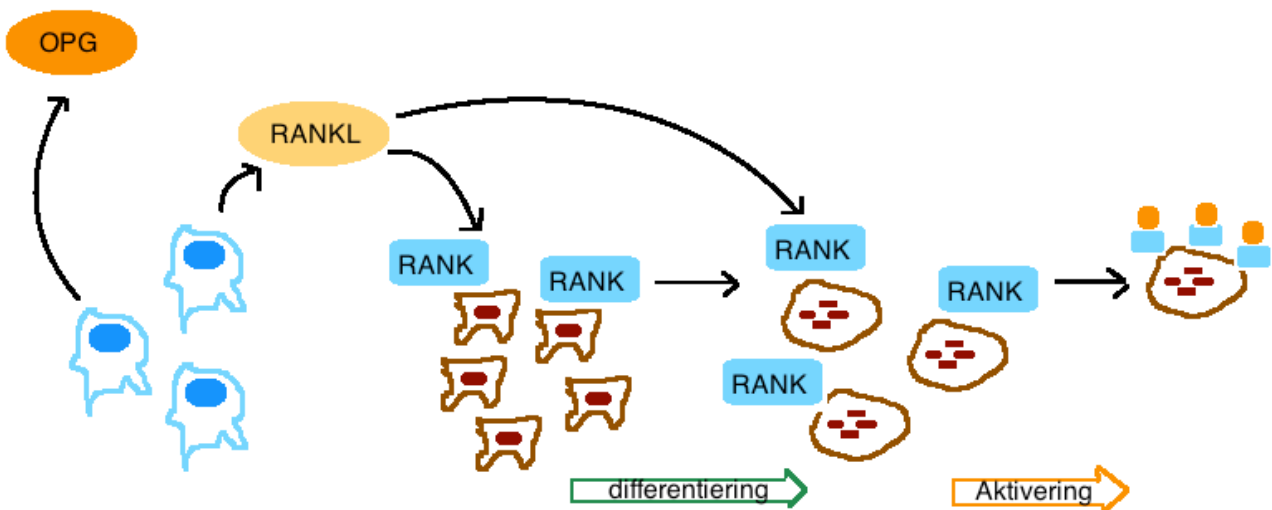
- 1) Makrofagerne producerer proinflammatoriske mediatorer, der bl.a. aktiverer fibroblaster til syntese af matrix metalloproteinaser (MMP). Disse kan nedbryde samtlige enkeltkomponenter i den ekstracellulære matrix, dvs. alle bindevævsbestanddele. Fibroblasterne kan således både opbygge og nedbryde bindevæv. MMP kan udskilles af næsten alle slags celler. Ved normale forhold kontrolleres MMP via TIMP (tissue inhibitory matrix metalloproteinase), men ved syge forhold til MMP-niveauet overstige TIMP og der vil ske vævsnedbrydning.
- 2) En anden vej til nedbrydning af bindvæv er omdannelsen af plasminogen til plasmin. Plasmin vil binde til glukoproteiner på overfladen og derved spalte fibrin og fibronectin.
- 3) Den store andel af PMN der rekrutteres til vævet ved inflammationsresponsen har også vævsnedbrydende egenskaber. PMN kan syntetisere leukocyt elastase og Kathepsin G, der nedbryder kollagen IV, laminin og fibronectin, men ikke interstitielle kollagener.
- 4) PMN og makrofager har som tidligere nævnt fagocytiserende evner. Mikroorganismer fagocyteres og nedbrydes i lysosomer, hvilket fører til udskillelse af iltholdige radikaler, samt adskillige enzymer bl.a. MMP8, hvilket fører til vævsnedbrydning.
- 5) Makrofagernes udskillelse af TNF-alfa og IL-1, påvirker også osteoblaster, knoglemarvsceller og aktiverede t-lymfocytter til udskillelse af et cytokin kaldet RANKL. RANKL kan binde til receptoren RANK der sidder på osteoprogenitorcellen (for osteoklaster). Ved binding sker der en aktivering og en uddifferentiering til en aktiv osteoklast der kan nedbryde knogle. RANKL-medieret **knoglenedbrydning**⁴ vides at være under kontrol af proteinet osteoprotegerin (OPG), som er et cytokin fra TNF-familie, der i lighed med RANKL kan binde til RANK, og på denne måde forhindre RANKL.

⁴ Se side 5

***1 OPBYGNING OG NEDBRYDNING AF KNOGLE**

RANKL	RANK	OPG
<ul style="list-style-type: none"> - Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand - Udtrykt af osteoblaster - Spiller en vigtig rolle i osteoklast formation, funktion og overlevelse 	<ul style="list-style-type: none"> - Receptor activator of nuclear factor kappa-B - Lokaliseret på osteoklast progenitor celler <u>og</u> på modne osteoklaster. 	<ul style="list-style-type: none"> - Osteoprotegerin - Binder til og inhiberer RANKL - Udtrykt af osteoblaster og andre væv - Beskytter mod knoglenedbrydning

Osteoblasterne som er tilstede i knoglen, udskiller både OPG og RANKL som begge er ligander, der binder til receptoren RANK på osteoprogenitorcellen. Når dette sker, vil der ske en differentiering til osteoklaster som *også* udtrykker receptoren RANK. RANKL kan binde til disse osteoklaster, hvorved de aktiveres og knoglenedbrydning kan ske. OPG kan som nemt binde til RANK, og når de binder til RANK på den inaktiverede osteoklast vil dette forhindre RANKL i at binde, hvorfor knoglenedbrydning *ikke* sker. Se nedenstående tegning.



*2 LOKALE FORSVARSFUNKTIONER

- Sammenhængende biofilm, hvor bakterierne supplerer hinanden.
- Bakterierne i biofilm ændrer egenskaber og camouflerer deres antigener
- Bakterierne kan producere substanser, som direkte kan inaktivere komponenter af forsvaret
- Bakterierne i subgingival plak har evne at ernære sig af proteinerne i inflammationseksudatet

*3 Komplementkaskade C3:

- Ved tilstedeværelse af patogener vil komplementfaktorer spontant binde sig til patogener og starte en reaktionskaskade som fører til dannelsen af C3-konvertase. C3-konvertase omdanner C3 til C3a og C3b. C3b danner sammen med andre komplementfaktorer et såkaldt MAC-kompleks som virker bakteriedræbende ved at ødelægge bakteriernes cellevæg. C3a vil sammen med C4a og C5a fremkalde et inflammations respons som fører til rekruttering af fagocyterende celler og øget blodtilstrømningen til området.