

---

# Psyke og periodontal helse

TORBJØRN JARLE BREIVIK

Forholdet mellom kropp og sjel, og mellom hjerne og sinn, er av de eldste og mest fundamentale mysterier. Observante tannleger har for eksempel gjennom årtier lagt merke til at alvorlige psykiske belastninger (traumer) kan utløse og forverre utviklingen av periodontitt, men sammenhengen har vært vanskelig å forstå og forklare<sup>1,2</sup>. Årsakssammenhengen har dermed også blitt oversett og/eller ignorert. I de senere år har forskere ved hjelp av avanserte statistiske metoder (epidemiologiske studier) bekreftet at det virkelig finnes en sammenheng mellom alvorlig periodontitt og enkelte typer psykiske belastninger, særlig de som resulterer i vedvarende angst og depresjon<sup>3-13</sup>. Dessuten har nyere forskning avslørt at immunsystemet (som man tidligere trodde var selvregulert) er under overordnet kontroll av hjernen via stressresponsystemet, og at stressindusert overaktivitet i disse overordnede immunregulerende mekanismene kan forklare sammenhengen mellom psykiske belastninger og utvikling av infeksjons- og inflammasjonssykdommer<sup>14-23</sup>, inklusive periodontitt<sup>24-26</sup>.

Stressresponsystemet består av komplekse autonome nerve- og endokrine (hormon)-systemer som kontrolleres av hjernen og regulerer kroppens likevekt (homøostase). Psykiske belastninger kan forstyrre disse overordnede homøostatiske mekanismene og forandre utfallet av immun- og inflammasjonsreaksjoner som er rettet mot oppvekst av patogene mikroorganismer<sup>14-26</sup>. Mesteparten av skadene på tannfestet (periodontiet) ser ut til å oppstå når immunsystemet angriper patogene plakkmikroorganismer (periodontopatogener) for å hindre infeksjon i tannkjøttet og spredning til resten av organismen<sup>26</sup>.

Dessuten har både vi og andre forskere funnet at evnen til å mestre ulike typer belastninger har stor betydning for mottagelighet og resistens mot periodontitt<sup>9,11,27</sup>. Når belastninger mestres, normaliseres den stressinduserte overaktiviteten i stressresponsystemet. Dermed kan også de immun- og inflammasjonsreaksjoner som er rettet mot oppvekst av patogene mikroorganismer, bli normalisert. Individuelle forskjeller i fysiologiske responser på belastninger (stressorer) kan således være en viktig faktor som kan forklare variasjoner i mottagelighet og resistens mot infeksjons- og inflammasjonssykdommer<sup>28</sup>.

Oppdagelsen av at hjernen regulerer immun- og inflammasjonsreaksjoner som kontrollerer oppvekst av periodontopatogener, og at evnen til å mestre stress har stor betydning for hvordan de overordnede immunregulerende mekanismene justerer immunresponsen, har radikalt forandret måten vi i dag ser på hvordan sykdommen oppstår og utvikles<sup>25,26</sup>. Den nye forskningen, og forståelsen som bygger på forskningsresultatene, indikerer at dårlig tilpasset overordnet immunregulering kan være den primære etiologiske faktor eller selve roten til sykdommen, og ikke plakkbakteriene som tidligere antatt<sup>26,29</sup>. Alle de kjente risikofaktorene slik som arv, aldring, røyking, diabetes, angst og depresjon kan påvirke sykdomsutviklingen ved å indusere ugunstige forandringer i de samme overordnede biologiske reguleringsmekanismene. Dårlig overordnet immunkontroll kan føre til oppvekst av periodontopatogener med etterfølgende immunindusert ødeleggelse av periodontiet<sup>25,26,29</sup>.

I denne artikkelen vil jeg først gi en kort oversikt over vitenskaplige arbeider som viser sammenhengen mellom psykiske belastninger, gingivitt og periodontitt. Ved hjelp av resultater fra egne eksperimentelle dyrestudier vil jeg også belyse biologiske mekanismer som kan forklare sammenhengen mellom periodontitt og psykisk belastning, og mellom periodontitt og stressmessing. Dessuten vil jeg vise til studier som viser at enkelte typer belastninger også kan redusere mottageligheten (eller øke resistensen) for sykdommen. Særlig kan stressorer (som kan være av

psykisk, fysisk, kjemisk eller immunologisk karakter) i tidlige barneår permanent forandre eller „omprogrammere“ et individs nedarvede måte å reagere på<sup>30-32</sup>, noe som i det voksne liv i stor grad kan påvirke mottakelighet og resistens mot periodontitt<sup>25,26,33,34</sup>. Den nye kunnskapen vil utvilsomt kunne få stor betydning for undervisningen ved våre læresteder og for hvordan periodontitt kan forebygges og behandles. Det er således mulig at tiltak som normaliserer stressresponssystemet, slik som stressmestring, røykekutt og diabetesregulering, kan være mer effektive sykdomsforebyggende tiltak enn god munnhygiene! God munnhygiene (plakkreduksjon) er imidlertid en god behandlingsmetode til å redusere mengden av periodontopatogener, og dermed utviklingen av periodontitt hos *sykdomsmottagelige* personer<sup>26,29</sup>.

## Psykiske faktorer, gingivitt og periodontitt

Det finnes i dag tallrike studier som viser en sammenheng mellom psykiske belastninger og sykdommer som er assosiert med økt oppvekst av patogene bakterier, virus og andre mikroorganismer, slik som øvre luftveisinfeksjoner<sup>23</sup>, virus infeksjoner<sup>35</sup> og tannkjøttssykdom<sup>1-11,24-26</sup>. Våre egne studier støtter opp om dette. Vi har for eksempel funnet at personer som har mistet sin ektefelle ved dødsfall, har mer alvorlig periodontitt enn sammenlignbare personer som ikke er enker og enkemenn<sup>11</sup>. Andre forskere har vist at økonomiske belastninger (slik som konkurser) øker risikoen for å utvikle alvorlig periodontitt<sup>5,9</sup>. Men selv om en slik statistisk samvariasjon er uomtvistelig, er det langt fra alle som utsettes for slike traumatiske belastninger som utvikler alvorlig periodontitt. Individuelle forskjeller i fysiologiske responser på belastninger (stressorer) kan være med å forklare noen av de store variasjonene i stressindusert mottakelighet for periodontitt<sup>26-29</sup>.

Vedvarende mangel på psykisk likevekt etter livstruende opp-

levelser (slik som soldater i krig) eller traumatiske tapsopplevelser (slik som tap av ektefelle ved dødsfall) kan resultere i overaktivitet i de overordnede hjernekontrollerte immunregulerende mekanismene<sup>24-26</sup>. Stressinduserte forandringer i overordnet immunregulering kan igjen resultere i dårlig tilpassede spesifikke immunresponser og økt oppvekst av patogene mikroorganismer<sup>23,35</sup>, inklusive periodontopatogener<sup>26,29</sup>. Den økte koloniseringen av periodontopatogener utløser livsviktige uspesifikke immunresponser som har som oppgave å forhindre infeksjon. Men i tillegg til å ødelegge mikroorganismene kan langvarige uspesifikke immunreaksjoner også skade det omkringliggende vevet og resultere i periodontitt<sup>24-26,29, 36-38</sup>.

### **Eksamensstress forandrer immunreaksjonene, øker inflammasjonsgrad og plakkmengde, men fører neppe eller sjelden til alvorlig periodontitt**

Eksamensstress er en psykisk belastning som er vist å kunne påvirke immunreaksjonene og dermed også inflammasjonsgraden i tannkjøttet og kolonisering (oppvekst) av plakkbakterier<sup>39</sup>. Studenter som var oppe til eksamen og som ikke pusset tennene over en periode på 21 dager, hadde for eksempel betydelig mer tannplakk og inflammasjon i tannkjøttet (gingivitt) enn sammenlignbare studenter som ikke var oppe til eksamen. I tillegg hadde eksamensstudentene betydelig endret immunrespons i.e. kraftigere utskillelse av cytokinet interleukin 1-beta (IL-1 $\beta$ ) i tannkjøttlommene<sup>39</sup>.

Man kan dermed lett dra den slutning at eksamensstress øker mottageligheten for periodontitt. Men det finnes ingen direkte sammenheng mellom plakkmengde, inflammasjonsgrad og utvikling av periodontitt. Mange (ca. 10%) utvikler svak eller ingen periodontitt selv om de har mye plakk og gingival inflammasjon gjennom et langt liv<sup>11,40</sup>. Heller ikke kliniske observasjoner indikerer at eksamensstress eller andre milde former for psykisk

belastning øker mottageligheten i betydelig grad. Forklaringen på denne tilsynelatende motsetningen mellom plakkmengede, tannkjøttsinflammasjon og periodontitt er diskutert i kapitlet „Psyke, munnhygiene og periodontitt“, side 52.

På den annen side kan vi ikke se bort fra at den overordnede regulering av immunresponsen også kan bli forandret hos personer som reagerer på milde former for psykisk belastning med langvarig angst og/eller typisk depresjon. Forandring i immunsystemets reaksjonsevne kan igjen øke oppveksten av periodontopato­gener med etterfølgende immunindusert ødeleggelse av periodontiet<sup>25,26</sup>.

### **Tap av ektefelle, finansielle belastninger, dårlig stressmestring, manglende sosial støtte og depresjon øker mottageligheten for alvorlig periodontitt**

Tap av ektefelle ved dødsfall, finansielle belastninger og alvorlig sykdom er blant de mest negative livshendelser et menneske kan oppleve<sup>41</sup>. De emosjonelle forandringene som ofte følger eller ledsager slike negative opplevelser, kan påvirke de autonome nerve- og hormonsystemene som deltar i overordnet immunkontroll<sup>14-26</sup>. Virkningen avhenger i stor grad av evnen til å mestre/takle påkjenningene. Tapsopplevelser som fører til langvarig angst og patologisk sorg (melankolsk depresjon), ledsages ofte av overaktivitet i de overordnede immunregulerende mekanis­mene<sup>14-26</sup>.

Våre studier viser for eksempel at personer med ekstreme forskjeller i evnen til å mestre belastninger eller stress, viser forskjeller i mottagelighet og resistens mot periodontitt<sup>11</sup>. Personer med en „ekstern“ personlighetskarakter, og med dårlig evne til å takle stress, har betydelig mer alvorlig periodontitt enn „interne“ personligheter som takler stress godt. „Eksterne“ personer oppfatter at ytre faktorer, slik som hell/uhell og skjebne, er avgjørende for hvordan det går dem i livet. De har også en tendens til å utvikle

psykopatologi, slik som vedvarende angst og depresjon, etter livstruende belastninger og tapsopplevelser<sup>42</sup>.

Den dårlige evnen til å mestre stress hos „eksterne“ personligheter kan imidlertid bli betydelig forbedret om de får hjelp til å takle sine negative opplevelser<sup>42</sup>. Dette indikerer samtidig at sosial støtte vil kunne redusere mottageligheten for periodontitt. Denne antagelsen er nylig bekreftet av en studie som viste at personer som hadde et godt sosialt nettverk (en eller flere nære venner), hadde 30% lavere risiko for å utvikle alvorlig periodontitt enn sammenlignbare personer uten slikt nettverk<sup>13</sup>.

De typisk „interne“ personlighetene opplever at de selv har kontroll over hvordan det går dem gjennom livet. De mestrer stress godt og trenger på dette området ikke støtte fra andre. Videre er de mindre disponert for psykopatologi etter traumatiske opplevelser<sup>42</sup>. De typisk „interne“ utvikler også betydelig mindre alvorlig periodontitt enn „eksterne“<sup>11</sup>.

Hos personer som utvikler langvarig depresjon etter økonomiske kriser, er det også påvist en betydelig økt mottagelighet for alvorlig periodontitt<sup>9</sup>. Generelt kan man altså si at evnen til å mestre stress ser ut til å virke sterkt inn på forekomsten av periodontitt, noe som blir bekreftet av så vel egne som studier utført av andre forskere<sup>11,13,27</sup>.

### **Soldater i krig og aidspasienter har stor risiko for å utvikle tannkjøttinfeksjon og alvorlig periodontitt**

De best dokumenterte sammenhengene mellom emosjonelle belastninger og alvorlig tannkjøtt sykdom er påvist ved akutt nekrotisk ulcerative former for gingivitt (ANUG) og periodontitt (ANUP)<sup>43,44</sup>. Disse sjeldne, smertefulle og hurtig vevsødeleggende betennelsestilstandene i tannkjøttet ble tidligere kalt for Vincent's infeksjon eller infeksiøs oral nekrose. Under første verdenskrig var dette en vanlig lidelse, i alminnelighet omtalt som „trench-mouth“ eller „skyttergravsmunn“. Under den andre ver-

denskrig og under Vietnam-krigen var inntil 15-20% av soldater i kamp rammet av disse tilstandene. Til sammenligning kan det nevnes at forekomsten av ANUG og ANUP er langt under en promille i industrialiserte land<sup>43-49</sup>. Ekstreme og uvanlige psykiske belastninger, søvnmangel og opplevelse av livstruende sykdommer har vist seg å være de primære predisponerende faktorer<sup>43-49</sup>.

I motsetning til „vanlig“ gingivitt og periodontitt er kroppstemperaturen øket hos personer med ANUG og ANUP. Feber er en viktig forsvarsmekanisme som utløses av signalstoffer utskilt fra immunceller (slik som det pro-inflammatoriske cytokinet IL-1 $\beta$ ) når de nedkjemper patogene mikroorganismer. Ved hjelp av cytokinene sender immunceller informasjon til hjernen om inntrenge-  
ne. Signaliseringen foregår via nervebaner og blodbanen. Hjernen oppregulerer kroppstemperaturen for å øke immunsystemets evne til å nedkjempe invaderende mikrober<sup>50</sup>. Feber er således en god indikasjon på at tannkjøttet er infisert hos pasienter med ANUG og ANUP. Infeksjonen i tannkjøttet indikerer igjen at de immunresponser som normalt kontrollerer koloniseringen av patogene plakkmikroorganismer, er ekstremt nedregulert.

Ved ANUG og ANUP er det særlig mikroorganismer med stor evne til å trenge inn i tannkjøttet, slik som Gram-negative bakterier, spiroketer og sopp, som vokser opp og dominerer plakkfloraen<sup>43,44</sup>. Våre eksperimentelle dyrestudier indikerer at det er spesifikke T hjelper 1 (Th1) og T regulerende (Treg)-mediert immunitet som er mest beskyttende mot periodontitt, og som dermed ser ut til å være de immunresponser som mest effektivt kontrollerer oppveksten av periodontopatogener<sup>51-55</sup>. Denne antagelsen er forsterket av studier som viser at personer med langt fremskreden AIDS ofte utvikler ANUG og ANUP<sup>56</sup>. Hos aidspatientene ødelegger viruset (HIV) gradvis de immuncellene (som makrofager og T-celler) som er mest effektive i kampen mot infeksjon<sup>57</sup>. ANUG og ANUP er således gode eksempler på at ekstrem nedregulering av beskyttende immunitet kan føre til at patogene mikrober lettere kan vokse opp i subgingivalt plakk og infisere tannkjøttet.

Det er som nevnt kampen mellom inntrengende plakkmiroorganismer og kroppens forsvarssystemer mot dem, som ser ut til å resultere i periodontitt. Ved ANUG og ANUP, hvor mikroorganismene i tillegg har infisert vevet, kan vi ikke se bort fra at også vevsødeleggende enzymer som skilles ut fra mikroorganismene, kan medvirke til vevsødeleggelsen.

### **Engstelige personer har stor risiko for å utvikle alvorlig periodontitt**

Også personer som daglig preges av angst (karakterangst), har vist seg å være betydelig mer mottagelige for alvorlig periodontitt enn sammenlignbare kontrollpersoner<sup>12</sup>. Denne sammenhengen står seg også etter statistisk justering for sosioøkonomiske data og sigarettøyking. Angst ble også funnet å være en predisponerende faktor for alvorlig periodontitt i en større gruppe psykiatriske pasienter<sup>58</sup>.

### **Biologiske mekanismer som kan forklare årsakssammenhengen**

De biologiske mekanismene som danner grunnlaget for dagens forståelse av sammenhengen mellom psykisk belastning, stressmestring, gingivitt og periodontitt, går gjerne under betegnelser som immun-til-hjerne-til-immunregulering, hjerne-nerve-hormon-immunologi eller psyko-nevro-endokin-immunologi<sup>14-26</sup>. Stressresponssystemet er en sentral regulator for de immunsystemresponser som kontrollerer oppvekst og invasjon av patogene mikroorganismer<sup>18-26</sup>. Det består hovedsakelig av hjernekontrollerte hormonelle reguleringsystemer, slik som hypotalamus-hypofyse („pituitary“)-binyre („adrenal“) (HPA)-aksen og det autonome nervesystemet. Det autonome nervesystemet består igjen av det sympatiske nervesystemet (SNS), det parasympatiske nervesystemet (PSNS), deler av det sensoriske nervesystemet



og de hjernestrukturer som regulerer og kontrollerer disse overordnede kontrollmekanismene. Hypotalamus og hippocampus er eksempler på to sentrale hjernestrukturer i stressresponssystemet som kontrollerer og gjenoppretter likevekten i kroppens indre miljø (homøostase), inklusive immunsystemets reaksjoner<sup>59-67</sup>. I eksperimentelle dyreforsøk har vi funnet at mottageligheten for peridontitt kan bli forandret når slike hjernestrukturer, som er involvert i overordnet immunregulering, blir skadet eller når signalstoffene som virker mellom dem blokkeres<sup>64-66</sup>.

Stressresponsystemet reagerer på alle faresignaler som oppfattes av hjernen som farlig for organismen, enten de er av psykologisk, fysisk, kjemisk eller immunologisk karakter<sup>19-26</sup>. Lipopolysakkarid (LPS), som er en del av den ytre cellemembranen til alle Gram-negative bakterier, er et slikt faresignal som gjenkjennes av immunceller og som aktiverer stressresponsystemet, inklusive HPA-aksen og SNS<sup>19-26</sup>. Spesialiserte immunceller (slik som makrofager og dendrittiske celler) identifiserer LPS ved hjelp av egne reseptorer, slik som de Toll-lignende reseptorer (TLR). Det finnes flere typer, og TLR4 ser ut til å være spesifikk for LPS. Aktivering fører til økt produksjon og utskillelse av signalstoffer fra immuncellene, slik som IL-1 $\beta$  og tumor nekrose faktor-alfa (TNF- $\alpha$ ). IL-1 $\beta$  og TNF- $\alpha$  er pro-inflammatoriske cytokiner – de fremskynder inflammasjonen. I tillegg til å være sentrale i inflammasjonsprosessen sender de også beskjed til hjernen om hva immuncellene har oppdaget og om typen immunrespons de har igangsatt<sup>50,59</sup>.

Oppvekst av Gram-negative bakterier oppfattes av hjernen som truende. Når de overordnede immunregulerende mekanismer, slik som HPA-aksen, aktiveres, resulterer det blant annet i økt utskillelse av potente immunregulerende glukokortikoidhormoner fra binyrebarken. De demper særlig pro-inflammatorisk og etterfølgende Th1-mediert immunitet, men oppregulerer samtidig Th2-mediert immunitet<sup>14-26</sup>. Som tidligere nevnt indikerer våre eksperimentelle studier at pro-inflammatoriske og etterfølgende Th1-dominerende immunresponser virker beskyttende

mot periodontitt<sup>51-55</sup>. Dessuten er det godt dokumentert at oppregulering av HPA-aksen er forbundet med økt mottagelighet for periodontitt, mens nedregulering er forbundet med resistens<sup>25,26,33,34,60-66</sup>. Denne virkningen har vi funnet enten hjernereguleringen er genetisk betinget eller induisert av indre eller ytre faktorer.

Oppvekst av Gram-negative bakterier aktiverer dessuten SNS. Aktivering av SNS resulterer i økt utskillelse av immunregulerende nervesignalsubstanser (nevrottransmittere og neuropeptider) fra sympatiske nerveterminaler eller nerveender, slik som noradrenalin og neuropeptid Y (NPY). I immunorganer som milten og lymfeknuter ligger sympatiske nerveterminaler i „synaptisk“ nærkontakt med immuncellene. Ved aktivering av SNS skiller binyremargen i tillegg ut noradrenalin og adrenalin. Når disse nervesignalstoffene frigjøres fra sympatiske nerveender og hormonene frigjøres fra binyremargen, kan de binde seg til spesifikke adrenerge reseptorer („sensorer“) på immuncellene. Ved LPS-indusert aktivering av SNS, nedregulerer eller demper alle disse nervesignalstoffene og hormonene pro-inflammatorisk og Th1-mediert immunitet, mye på samme måte som glukokortikoidhormonene<sup>67</sup>. I dyreforsøk har vi nylig funnet at nedregulering av SNS resulterer i økt resistens mot periodontitt<sup>67</sup>. Dette indikerer at overaktivitet i SNS, som er typisk ved angst, øker mottageligheten for periodontitt.

Også det parasympatiske nervesystemet spiller en viktig rolle for immunreguleringen<sup>68-70</sup>. I tillegg til at parasympatiske nerver overfører informasjon fra immuncellene til hjernen via afferente baner, kan efferente parasympatiske nerver formidle informasjon fra hjernen tilbake til immuncellene. Når parasympatiske (cholinerge) nerver aktiveres, frigjøres nervesignalstoffet acetylcholin (ACh). ACh binder seg til spesifikke cholinerge reseptorer på immunceller som makrofager og dendrittiske celler<sup>68-70</sup>. Også den parasympatiske (cholinerge) immun-til-hjerne-til-immunreguleringen eller „hjernerrefleks“ er hovedsakelig anti-inflammatorisk og ser ut til å virke forsterkende sammen med SNS og

HNB-aksen<sup>68-70</sup>. Det er her interessant å merke seg at nikotin virker som en kolinerg agonist og stimuler denne anti-inflammatoriske parasympatiske signalveien<sup>68-70</sup>. Den nikotininduserte dempningen av immun- og inflammasjonsreaksjoner kan således forklare den reduserte inflammasjonen i tannkjøttet og den økte mottageligheten for periodontitt som er typisk for røykere<sup>71</sup>. Denne virkningen kan til dels være en direkte effekt via PSNS eller en indirekte effekt via HPA-aksen<sup>68-72</sup>.

Ved at hjernen kontinuerlig mottar informasjon fra immun- og inflammasjonsreaksjonen i tannkjøttet kan den finjustere disse forsvarsreaksjonene som uavlatelig kontrollerer oppvekst og ødelegger patogene mikroorganismer. Hjernen virker dermed som et immun- og inflammasjonssensitivt organ som på denne måten blir en sentral aktør i inflammasjonsresponsen i tannkjøttet.

Både for kraftige og for svake HPA-akse-, SNS- og PSNS-responser kan være ugunstig. Svake HPA-, SNS- og PSNS-responser og etterfølgende svak dempning av pro-inflammatoriske og Th1-responser kan resultere i økt mottagelighet for Th1-medierte autoimmune sykdommer, slik som multipel sklerose<sup>68,69,73</sup>. Denne effekten har imidlertid motsatt konsekvens for periodontitt – svake HPA- og SNS-responser har vi funnet er forbundet med økt resistens mot periodontitt<sup>25,33,34,60-67</sup>. Siden nikotin stimulerer PSNS<sup>68-70</sup>, og røyking er forbundet med økt mottagelighet for periodontitt<sup>74</sup>, antar vi at overaktivitet i PSNS (som er anti-inflammatorisk og dermed gunstig for Th1-medierte autoimmune sykdommer), vil være ugunstig for mottagelighet og utvikling av periodontitt<sup>71</sup>. På den annen side, antar vi at underaktivitet i PSNS (som er forbundet med dårlig dempning av pro-inflammatorisk og Th1-mediert immunitet, og økt mottagelighet for Th1-medierte autoimmune sykdommer) vil være forbundet med økt resistens mot periodontitt. Denne antagelsen er basert på de overfor nevnte studier som viser at pro-inflammatoriske og Th1-medierte immunresponser er beskyttende mot periodontitt. Vi er nå i ferd med å etterprøve i dyremodellen om over- og underaktivitet

i PSNS har den samme virkning på mottagelighet for periodontitt, som over- og underaktivitet i HPA-aksen og SNS har for mottagelighet og resistens for sykdommen.

I dette kapittelet har jeg argumentert for at stress av ulik karakter (psykologisk, fysisk, kjemisk og immunologisk) kan forandre overordnede immunregulerende mekanismer, og at denne effekten kan forklare den påviste sammenhengen mellom psykiske belastninger og alvorlig periodontitt. Mot dette kan man anføre at psykiske belastninger kan redusere den orale hygien, og at disse personene kanskje røyker mer, drikker mer alkohol, spiser mindre eller inntar dårligere kost. Alle disse faktorene kan være forbundet med økt periodontal sykdomsmottagelighet<sup>25</sup>. Imidlertid har man i moderne epidemiologiske metoder via raffinerte statistiske metoder lyktes i å kontrollere for slike „confounders“, slik at effekten av psykiske faktorer kan fastslås separat fra disse.

## Psykiske belastninger, andre miljøfaktorer og overordnet hjerneregulering

Det finnes i dag betydelig vitenskaplig dokumentasjon for at psykologiske belastninger kan nedregulere forskjellige aspekter av pro-inflammatoriske og etterfølgende Th1-medierte immunresponser som stimulerer cellulær immunitet, mens humorale (Th2- eller antistoff-medierte) responser (som er anti-inflammatoriske) blir oppregulert<sup>14-28</sup>. Det er også veletablert at det er en toveiskommunikasjon mellom immunsystemet og hjernen via de autonome nervesystemene og hormonsystemene, og at måten denne „samtaalen“ virker på, spiller en viktig rolle for utfallet av immunreaksjon, helse og sykdom<sup>14-26</sup>. Likeså er det godt dokumentert at psykologisk stress kan påvirke immunsystemet, inklusive balansen mellom cellulær og humoral immunitet, og dermed påvirke mottageligheten for periodontitt ved å forstyrre den overordnede hjernekontrollerte immunreguleringen<sup>14-26</sup>. Sammenhengen mellom alvorlig periodontitt og enkelte typer psyki-

ske belastninger kan således forklares ved hjelp av disse mekanismene.

Overaktivitet i SNS er typisk ved ekstreme psykiske belastninger dominert av angst<sup>75,76</sup>. Våre dyreeksperimentelle forsøk har vist at ekstrem nedregulering av SNS (ved kjemisk ødeleggelse av perifere sympatiske nerveterminaler) forandrer immunresponsen mot LPS-antigener og reduserer mottagligheten (øker resistensen) for eksperimentell periodontitt<sup>67</sup>. Tapsopplevelser og etterfølgende depresjon er vist å kunne føre til overaktivitet i både HPA-aksen og SNS<sup>75,76</sup>. I en dyremodell har vi funnet at overaktivitet i HPA-aksen, som er typisk ved melankolsk depresjon<sup>75,76</sup> forandrer immunresponsen mot LPS, enten overaktiviteten var genetisk betinget eller induisert av indre eller ytre faktorer<sup>25,26,33,34,60-67</sup>. Dette gir økt mottaglighet for eksperimentell periodontitt, mens underaktivitet er forbundet med resistens.

Også insulinmangel (diabetes) og røyking er forbundet med oppregulering av HPA-aksen<sup>77</sup>. I tillegg er som nevnt nikotin en kraftig aktivator av PSNS<sup>68,69</sup>. Virkningen nikotin har på HPA-aksen og PSNS antar vi derfor har stor betydning for mottaglighet og utvikling av periodontitt<sup>71</sup>. Overaktivitet i stressresponsystemet (enten den er induisert av emosjonelt stress, insulinmangel eller røyking), med etterfølgende kraftig nedregulering av immunresponser som beskytter mot oppvekst av patogene mikroorganismer, ser således ut til å være en sentral faktor for utviklingen av periodontitt.

**Mottagligheten for periodontitt er genetisk bestemt, men kan bli permanent „omprogrammert“ av miljøfaktorer, særlig i tidlig barndom**

Tvillingstudier har vist at mottagligheten for periodontitt til dels er genetisk bestemt<sup>78</sup>. I eksperimentelle dyreforsøk har vi funnet at genetiske forskjeller i HPA-akse responsen har stor betydning

for utvikling og progresjon av sykdommen. Rotter som var HPA-akse høy- eller overresponderende fant vi var mottagelige for periodontitt, mens lav- eller underresponderende dyr var betydelig mer resistente<sup>25,33,34,60-67</sup>. Mottageligheten/resistensen samsvarer med utskillelsen av immunregulerende glukokortikoidhormoner, som blant annet nedregulerer Th1- og oppregulerer Th2-mediert immunitet. Genetiske forskjeller i overordnet immunregulering kan således delvis være ansvarlig for ulik mottagelighet/resistens mot periodontitt også hos mennesker.

Den genetiske bestemte HPA-akse-responsen, og den etterfølgende periodontale sykdomsmottageligheten, kan bli midlertidig eller permanent forandret av indre og ytre faktorer<sup>25,33,34,60-67</sup>. Særlig kan reaksjonsmåten bli permanent forandret når slike påvirkninger inntreffer like før eller etter fødselen. Mottagelighet/resistens mot periodontitt kan dermed også bli varig forandret i det voksne liv. For eksempel har vi funnet at HPA-aksen nedreguleres når nyfødte rotter blir behandlet med det syntetiske „stresshormonet“ dexamethason<sup>34</sup>. Som voksne ble disse dyrene betydelig mer resistente mot periodontitt. Når nyfødte rotter derimot fikk tilført LPS (for å etterligne en bakteriell Gram-negativ infeksjon) ble HPA-akse-responsen permanent oppregulert<sup>33</sup>. Disse dyrene fikk forandrede immunresponser og økt mottagelighet for periodontitt som voksne. I tillegg fant vi at angstadferden til disse dyrene var betydelig forandret. Forandringer i stressresponssystemet (inklusive HPA-aksen) påvirker ikke bare immun- og inflammasjonsresponsene, men også adferd ved belastninger, reguleringen av kroppstemperatur og en rekke andre kroppsfunksjoner<sup>75,76</sup>.

Det er interessant å merke seg at forholdet mellom mor og barn like før og etter fødselen spiller en viktig rolle for hvordan stressresponssystemet responderer på belastninger i det senere voksne liv<sup>79</sup>. Vi har for eksempel funnet at vi ved å manipulere med kontakten mellom mor og barn hos rotter kan mottageligheten/resistensen mot periodontitt bli forandret når disse dyrene blir voksne<sup>80</sup>. Kortvarig separasjon mellom mor og barn kan for eksempel

resultere i permanent nedregulering av HPA-aksen, mens langvarig separasjon har motsatt effekt<sup>81</sup>. Kontakten mellom mor og barn i ammeperioden ser faktisk ut til å spille en sentral rolle for hvordan de overordnede immunregulerende mekanismene vil reagere senere i livet<sup>79,81</sup>. Det er dermed ikke usannsynlig at barnsopplevelser og forholdet mellom mor og barn kan ha stor betydning for periodontal helse og sykdom<sup>25,33,34</sup>. Disse nye og hittil ukjente sammenhengene kan vi i dag teste ut i dyremodelen og etterprøve i epidemiologiske studier.

## Psyke, stressmestring, immunreaksjoner, patogene plakkbakterier og periodontitt

Måten en person tolker og responderer på psykiske og andre belastninger (stressmestring), har stor betydning for hvordan de overordnede immunregulerende mekanismene virker. Dårlig stressmestring kan resultere i for kraftige HPA-akse- og SNS-responser, mens god stressmestring normaliserer denne virkningen<sup>25,75,76</sup>. Dermed kan stressmestring påvirke den periodontale helse ved at de overordnede reguleringsmekanismer, som igjen kontrollerer immunresponser mot oppvekst av patogene plakkmikroorganismer, kan bli forandret i gunstig eller ugunstig retning. I tillegg til å vise at slik sammenheng eksisterer hos mennesker<sup>11</sup>, har vi nylig demonstrert at dette fenomenet spiller en viktig rolle hos dyr. For eksempel har vi funnet at det sentralnervøst virkende medikamentet tianeptin, som har stressreducerende og antidepressiv effekt via sentralnervesystemet, reduser mottageligheten for eksperimentell periodontitt hos rotter som er genetisk mottagelige for sykdommen<sup>34</sup>.

Eksperimentelle studier har dessuten vist at sosial støtte demper HPA-aksens responser til stress<sup>82</sup>. Denne effekten kan i dag hjelpe oss til å forstå hvorfor sykdomsmottageligheten mot periodontitt er høyere hos personer med lav grad av sosial støtte enn de med god sosial støtte<sup>13</sup>. Denne antagelsen støttes av andre stu-

dier som viser at dårlig sosial støtte var forbundet med økt mottagelighet for luftveisinfeksjoner sammenlignet med personer som hadde god sosial støtte, og at overaktivitet i stressresponsystemet spilte en sentral rolle<sup>83</sup>.

## Psyke, munnhygiene og periodontitt

Det er i dag ingen tvil om at plakkbakterier er viktig for utvikling av periodontitt, men mikroorganismenes rolle ser ut til å være en langt annen enn det man tidligere har antatt. Basert på den nye forståelsen vil plakkreduksjon hemme sykdomsutviklingen hos pasienter som er mottagelige for periodontitt, dvs. personer som har økt oppvekst av periodontopatogener. Hos disse vil plakkreduksjonen redusere mengden patogene mikroorganismer og dermed også den etterfølgende immunindusert vevsødeleggelsen. Hos ekstremt mottagelige personer (enten mottageligheten er genetisk betinget eller indusert av miljøpåvirkninger, slik som soldater i kamp, alvorlig engstelige og deprimerte personer, ukontrollerte diabetikere og storrøykere), der de beskyttende immunresponser er kraftig nedregulert, vil det være nødvendig med ekstremt god plakkreduksjon for å forhindre utviklingen av periodontitt. Hos friske derimot (med et optimalt virkende immunsystem og med minimalt eller ingen periodontopatogener) reduserer slik behandling inflammasjonen i tannkjøttet (gingivitt), men har trolig liten eller ingen betydning for utviklingen av periodontitt.

## Konklusjon

Kliniske observasjoner og epidemiologiske studier viser at psykiske traumer kan utløse og forverre utviklingen av periodontitt, særlig når de resulterer i alvorlig angst og depresjon. Forskning innen tverrfaglige forskningsfelter som studerer hvordan hjernen



regulerer perifere immunresponser via nerver og hormoner, indikerer at slike belastninger kan forstyrre overordnede immunregulerende mekanismer som kontrollerer oppvekst av patogene plakkmikroorganismer. Forskningen tyder dessuten på at kjente disponerende faktorer som arv, alder, røyking og diabetes kan påvirke sykdomsutviklingen ved å indusere ugunstige forandringer i de samme overordnede biologiske immunregulerende mekanismer.

Basert på den nye kunnskapen er det i dag kanskje grunn til en snuoperasjon i vår tenkning om hvordan periodontitt oppstår og utvikles. Dagens forståelse er basert på at det er plakkbakteriene i seg selv som er den primære etiologiske faktor eller selve roten til sykdommen. Gingivitt og periodontitt ble sett på som enkle infeksjonssykdommer. Gingivitt ble dessuten tidligere antatt å være forstadiet til periodontitt. Bare gingivitten ble stående lenge nok, trodde man lenge at den før eller senere ville utvikle seg til periodontitt. Den forståelsen har satt sitt preg på undervisningen ved våre odontologiske læresteder og dermed oppfatningen blant tannlegen gjennom mange år. Det ser heller ut til å være overordnede immunregulerende mekanismene det er noe i veien med.

Ugunstig overordnet immunregulering (enten den er nedarvet eller indusert av indre og ytre faktorer) kan resultere i økt oppvekst av patogene plakkmikroorganismer. Det er den etterfølgende immunresponsen, som beskytter mot infeksjon, som ser ut til å være ansvarlig for mesteparten av ødeleggelsen av tannfestet. Sykdomsmottagelighet og resistens, og ikke dårlig eller god tannpuss, kan således i stor grad å avgjøre om vi utvikler mye, lite eller ingen periodontitt. Den nye forståelsen kan åpne opp for nye innfallsvinkler på hvordan periodontitt best kan behandles og forebygges i fremtiden. Normalisering av stressresponsystemet ved hjelp av stressmestring, røykekutt og diabetesregulering kan tenkes å gi bedre resultater for den periodontale helse enn ensidig å fokusere på god munnhygiene. Særlig er det grunn til å tro at de som angripes av alvorlig periodontitt med fare for å miste

flere tenner gjennom et livsløp vil påvirkes av en slik strategi<sup>84</sup>.

Siden måten stressresponsystemet regulerer immunsystemets reaksjoner mot oppvekst av patogene mikroorganismer kan bli „omprogrammert“ like før og etter fødselen, kan det være vesentlig å beskytte babyer mot belastninger som permanent kan oppregulere dette overordnede immunregulerende systemet. Et trygt miljø i tidlig barndom synes derfor å være en god investering i god helse, inklusive den periodontale helsen.

## LITTERATUR

De 10 viktigste referanser. En fullstendig referanseliste kan ses på [www.munksgaarddanmark.dk](http://www.munksgaarddanmark.dk) under „Tandlægefag“ og herefter „Odontologi 2006“.

- 1 Miller SC, Firestone JM. Psychosomatic factors in the etiology of periodontal disease. *AM J Ortho Oral Surg* 1947;33:675-686.
- 9 Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviour in periodontal disease. *J Periodontol* 1999;70:711-723.
- 11 Hugoson A, Ljungquist B, Breivik T. The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in an adult Swedish population 50-80 years of age. *J Clin Periodontol* 2002;29:247-53.
- 13 Merchant AT, Pitiphat W, Ahemed B, Kawachi I, Joshipura K. A prospective study of social support, anger expression and risk of periodontitis in man. *JADA* 2003;134:1591-1596.
- 15 Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: Interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 1995;345:99-103.
- 20 Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10:359-368.
- 24 Breivik T, Thrane PS, Murison R, Gjermo P. Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. *Eur J Oral Sci* 1996;104:327-334.

- 25 Breivik T, Thrane PS. Psychoneuroimmune interactions in periodontal disease. In: R Ader, DL Felten, N Cohen (eds). Psychoneuroimmunology 2001. 3<sup>rd</sup> edition, San Diego, CA: Academic Press. Chapter 63, pp 627-644.
- 26 Breivik T. Utviklingen av periodontitt reguleres av sentralnervesystemet. *Nor Tannlegeforen Tid* 2003;4:165-204.
- 59 Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: Actions and mechanisms of action. *Physiol Rev*1999;79:1-71.

---

---