

Etiologie a patogeneze parodontopatií

Jan Vokurka

vok@mail.muni.cz

parodontologické oddělení

Stomatologická klinika FNUSA a LFMU, Brno

Obsah

- Historie mikrobiologie
- Zubní plak
- Zubní kámen
- Parodontitida
 - Rizikové faktory
 - Histopatologie
 - Epidemiologie

Historie mikrobiologie

- Konec 19. století – rozvoj klinické mikrobiologie
- Louis Pasteur (27. 12. 1822 – 28. 9. 1895)
 - Zakladatel mikrobiologie
 - mikrobiální patogeny způsobují systémová onemocnění

Historie mikrobiologie

- **Joseph Lister** (5. 4. 1827 - 10. 2. 1912)
- Zavedení antisepse
- konkrétní organismy způsobují konkrétní onemocnění

Historie mikrobiologie

- Robert Koch (11. 12. 1843 – 27. 5. 1910)
- Kochovy postuláty

Mikrobiologie v parodontologii

- 60.-70. léta 20. století – vědecké zkoumání zubního plaku (diverzita mikrobiálního ekosystému, pH, redoxní potenciál, vliv nutrice)
- Loesche, 1976
 - nespecifická hypotéza plaku
 - specifická hypotéza plaku

Nespecifická hypotéza plaku

- Působení odpadových produktů ústní flóry způsobuje onemocnění parodontu
- Velké množství odpadových produktů nakonec překoná obranné mechanismy
- Všechny mikroorganismy přispívají ke vzniku onemocnění
- Orální hygiena, která odstraňuje největší množství z celkového objemu bakterií, je nejúčinnější

Specifická hypotéza plaku

- Pouze určité mikroorganismy v plaku jsou patogenní
- Specifické mikroorganismy mění imunitní a zánětlivou odpověď hostujícího organismu

Socranskyho kritéria

- **Asociace:** patogen je v nemocné tkáni nalézán častěji a ve vyšších množstvích než ve tkáni zdravé
- **Eliminace:** Odstranění patogenu by mělo vyvolat konec nebo remisi onemocnění
- **Odpověď hostitele:** U konkrétního patogenu, který vyvolává destrukci tkáně, by měla vzniknout odpověď hostitele
- **Virulentní faktory:** Vlastnosti předpokládaného patogenu, které mají způsobovat destrukci hostitelské tkáně by měly být prokázány
- **Zvířecí studie:** Schopnosti předpokládaného patogenu, který způsobuje onemocnění, by měly být prokázány na zvířecím modelu

Rozdělení mikroorganismů

- Planktonické x sesilní (biofilm)
- Gram pozitivní (G+) x gram negativní (G-)
- Aerobní x fakultativně anaerobní x anaerobní
- Supragingivální x subgingivální
- Tyčinky x koky x spirochety
- Časní x pozdní kolonizátoři

Biofilm

„Sesilní komunita mikrobů skládající se z buněk, které jsou trvale připojeny k substrátu nebo povrchu nebo k sobě navzájem, které jsou obklopeny extracelulární hmotou a které jsou schopny měnit fenotyp v závislosti na růstu a genové transkripci“ *Donlan, 2002*

Zubní plak = biofilm

- Bakterie v extracelulární matrix

Zubní plak

- Měkký, strukturovaný, přilnavý povlak zubu, který nelze odstranit vodní sprejí *Hellwig 2003*

Materna alba

- „Zubní povlak na zubech, gingivě a plaku, který je na rozdíl od plaku vodní sprejí odstranitelný“
- „Materna alba je bělavá, nestrukturovaná hmota volně agregovaných bakterií, leukocytů a zbytků epitelu“ *Hellwig 2003*

Zbytky potravy

- Nejsou patogenní
- Jsou to retenční místa pro plak

Zubní plak

- Více než 700 druhů bakterií
- V parodontálním chobotu více než 300 druhů
- Tvorba biofilmu je jedním z hlavních obranných mechanismů bakterií
- Nízká prostupnost léčiv (antiseptik, ATB)

Zubní plak

- Zdravý sulkus 10^3 bakterií
- Parodontální chobot 10^8 bakterií
- Supragingiválně na jednom zubu až 10^9 bakterií

- Vyvážený ekosystém dutiny ústní nezpůsobí onemocnění
- Pouze přítomnost parapatogenů neznačí existenci parodontitidy

Infekce plic

- *Streptococcus pneumoniae*
- *M. tuberculosis*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*

Infekce GIT

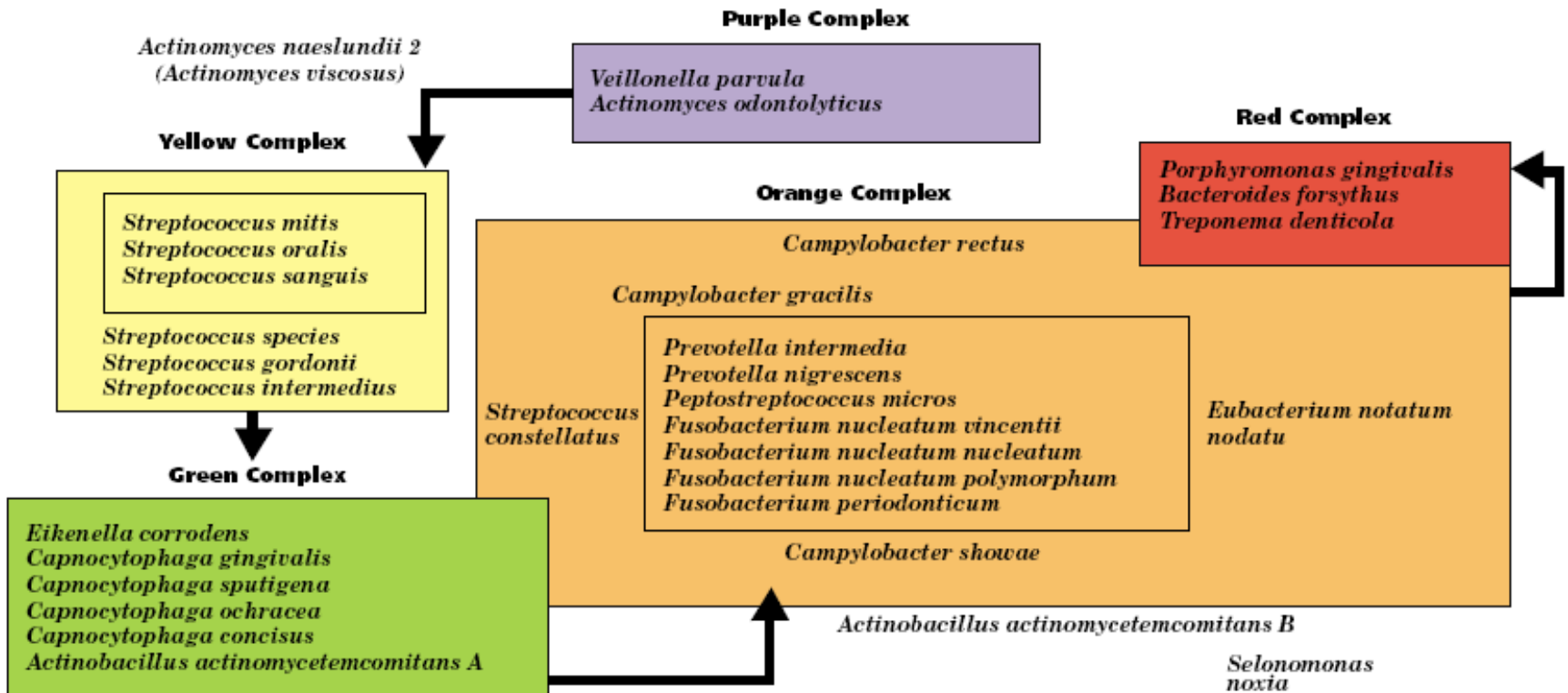
- *Salmonella typhi*
- *Shigella dysenteriae*
- *Vibrio cholerae*
- *Escherichia coli*
- *Campylobacter*

Infekce parodontu

- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
- *Tannerella forsythia*
- *Campylobacter rectus*
- *Eubacterium nodatum*
- *Fusobacterium nucleatum*
- *Peptostreptococcus micros*
- *Porphyromonas gingivalis*
- *Prevotella intermedia*
- *Prevotella nigrescens*
- *Streptococcus intermedius*
- *Treponema* sp.

(Haffajee & Socransky 1994)

Mikrobiální komplexy Socransky 1992



Stádia biofilmu *Thomas 2006*

- Získaná pelikula
- Časná kolonizace
- Pozdní kolonizace
- Vyzrálý biofilm

Pelikula

- μm silná glykoproteinová vrstva
- Vznik sekundy - minuty

Časní kolonizátoři

- Vazba na pelikulu (reverzibilní a ireverzibilní)
- G+ koky (*streptokoky; Ss*) a postupně G+ tyčinky
- G+ filamenta (*Aktinomycety; Av*)

Pozdní kolonizátoři

- Vazba na časné kolonizátory
- *Veillonelly*, *fusobakterie* a další G- bakterie

Změny v biofilmu



Vlastnosti bakterií v biofilmu

- Těsný kontakt
- Výměna metabolitů
- Komunikace signálními molekulami
- Výměna genetických informací (*Kolenbrander 2006*)

Výživa bakterií v biofilmu

- Molekulární difuze v hlubších vrstvách
- Povrchové vrstvy ze sliny
- Hluboké vrstvy z mrtvých a rozpadlých bakterií
- fruktany a glukany (dextransy) jako zásoba energie
- Mutany vystužují matrix jako kolagen ve tkáni

Vliv stravy na biofilm

- Značný vliv v počáteční fázi (cukry)
- Nízký vliv na vyzrálý biofilm

Co (ne)způsobí biofilm

- Sterilní experimentální zvířata nemají parodontopatie
- Nepřítomnost bakterií = zdravý parodont
- Je možná prevence parodontopatií?

Zubní kámen

- Mineralizovaný zubní plak
- Retenční místo plaku

- Supragingivální
- Subgingivální

- Tvorba závislá na
 - množství zubního plaku
 - množství a kvalitě sliny (sulkulární tekutiny)

Supragingivální zubní kámen

- Nažloutlý až hnědý
- Lokalizace
 - Lingvální strana dolních frontálních zubů
 - Bukální strana horních molárů
- Obsah minerálů 37% (16-51%), ojediněle až 80%

Subgingivální zubní kámen

- Hnědý až černý
 - Hrubý povrch
 - „ostruhy“ na RTG
 - Obsah minerálů 58% (32-78%)
-
- Zubní kámen nezpůsobuje parodontitidu, vždy je pokryt vrstvou zubního plaku
 - Sterilní zubní kámen nezpůsobuje zánět Allen & Kerr 1965

Mineralizace zubního kamene

- Intracelulární v bakteriální kolonii
- Extracelulární v matrix

- $\text{CaH}(\text{PO}_4) \times 2\text{H}_2\text{O}$ - brushit (B)
- $\text{Ca}_4\text{H}(\text{PO}_4)_3 \times 2\text{H}_2\text{O}$ - okta kalcium fosfát (OCP)
- $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3 \times \text{OH}$ - hydroxyapatit (HA)
- $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - whitlokit (W)

Parodontopatie

- Gingivitidy
- Parodontitidy

- Plakem
 - podmíněné
 - modifikované

Parodontitida

- „zánětlivé onemocnění podpůrných tkání zubu způsobené specifickými mikroorganismy, které vyústí v progresivní destrukci parodontálních ligament a alveolární kosti, tvorbu parodontálních chobotů a ústup tkání závěsného aparátu“

Parodontitida

- Zánětlivé onemocnění závěsného aparátu s úbytkem kosti

Parodontitida x gingivitida

- Rozhoduje přítomnost *klinické* ztráty attachmentu
- Reverzibilita onemocnění

Jedinečnost parodontální infekce

- Zub je v kontaktu jak s vnějším tak s vnitřním prostředím
- Zub nemá schopnost eliminovat biofilm jako epitel
- Zdroj infekce neznámý (rodiče, příbuzní)

van Steenbergem 1993; Preus 1994

Záněť

- Zánětlivé známky jako jsou otok, bolestivost, změna barvy, tvaru a konzistence NEMUSÍ být přítomny u všech pacientů se ztrátou attachmentu
- Ale přítomnost BOP+ je spolehlivým indikátorem aktivní fáze onemocnění

Rizikové faktory parodontitidy

- **Mikrobiální**
 - Specifické parodontální patogeny
 - Patogenní potenciál biofilmu
 - Celková mikrobiální nálož
- **Systémové**
 - Diabetes mellitus
 - Genetická predispozice
 - Pohlaví, etnicita
 - Osteoporóza
 - HIV
 - Psychika

upraveno z *Lamster 2006*

Rizikové faktory parodontitidy

- **Faktory chování**
 - Tabák a kouření cigaret
 - Spolupráce pacienta
- **Lokální faktory**
 - Nedokonalé výplně
 - Zubní kazy
 - Stěsnání, malokluze, furkace
 - Bruxismus

Věk a parodontitida

- Vyšší věk zvyšuje riziko ztráty závěsného aparátu *van der Velden 1984*
- Vliv věku je pouze kumulací dlouhodobého působení pravých rizikových faktorů *Papapanou 1991*
- Vliv věku na hloubku para chobotů je minimální *Albandar 2002*

Pohlaví a parodontitida

- Mnoho studií udává vyšší susceptibilitu u mužů
- Horší orální hygiena u mužů? *Hugoson 1998*
- Existuje vliv pohlavních hormonů?

Rasa a parodontitida

- Afroameričané → Mexičané → běloši NHANES
- Nejasný vliv socioekonomického statusu

Genetika a parodontitida

- Parodontitida je multifaktoriální onemocnění
- Existuje jeden zodpovědný polymorfismus?
- Polymorfizmy v genu pro
 - IL1 β *Gore 1998, Armitage 2000*
 - IL2, IL6, IL10, TGF- β 1, CD14, MMP1, MMP3 *Holla 2002, 2004, 2010*
 - IL18 a MMP9 *Vokurka 2009*

Specifická infekce a parodontitida

- Mikrobiální etiologie
 - gingivitidy *Löe 1965*
 - parodontitidy *Lindhe 1975*
- Socranskyho kritéria *Haffajee and Socransky 1994*
- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
- *Porphyromonas gingivalis*
- *Tannerella forsythia*

Kouření a parodontitida

- Kouření má vliv na
 - Vazokonstrikci cév
 - Humorální a buněčnou imunitní odpověď
 - Buněčnou signalizaci
 - Homeostázu tkání
- Rozdíly ve složení plaku (více parapato-genů u kuřáků)
- 42% parodontitid souvisí s kouřením a 11% s ukončeným kouřením *NHANES III*
- Horší odpověď na léčbu u kuřáků *Ah 1994*

Diabetes mellitus (DM) a parodontitida

- U dlouhodobě nemocných a se špatnou kontrolou glykémie je vyšší riziko *Taylor 1996*
- vážnější gingivitida u DM I typu u dětí *Pommereau 1992*
- Oboustranný vztah (DM ↔ parodontitida) *Lalla 2000*

Obezita a parodontitida

- Zvýšená zánětlivá odpověď
- Alterovaný metabolismus lipidů *Saito 1998*

Osteoporóza a parodontitida

- Nejasný vztah

HIV a parodontitida

- V 80. létech silná asociace *Winker 1987*
- HAART snížila incidenci parodontitidy u HIV+ *Chapple 2000*
- Úroveň CD4 není ve vztahu k závažnosti parodontitidy *Vastardis 2003*
- Protichůdné výsledky
- Není konsenzus na vztah HIV a parodontitidy

Stres a parodontitida

- Deprese u myši vede k oslabení parodontálních ligament *Breivik 2006*
- Chybí průkazné studie, ale souvislost může existovat

Histopatologie parodontitid

- Fáze
 - Iniciální
 - Časná
 - Rozvinutá
 - Pokročilá

Iniciální fáze

- Zvýšení počtu leukocytů, lymfocytů a plasmocytů v sulkulární tekutině
- Rozšiřování kapilárního cévního řečiště (histamin, serotonin)
- Rozvolňování intercelulárních spojů (edém)
- Vyplavování neutrofilů
- Počátek rozvolňování kolagenu
- Zvýšená exsudace z gingiválního sulku
- Reverzibilní

Časná fáze

- Silný leukocytární infiltrát
- Vysoká aktivita sulkulární tekutiny
- Ztráta 50-60% kolagenu
- Zvětšení objemu fibroblastů
- Zvýšená proliferace buněk (počátek vrůstání epitelu do vazivové tkáně)

Rozvinutá fáze

- Vázána na subgingivální plak
- Produkce protilátek plazmatickými buňkami
- Pokračuje destrukce kolagenu
- Rozvolnění a apikální migrace junkčního epitelu
- Ještě reverzibilní (není destrukce kosti)

Pokročilá fáze

- Tvorba paradontálních chobotů
- Destrukce závěsného aparátu včetně alveolární kosti
- Přeměna závěsného aparátu na fibrotickou tkáň
- Nejdříve postižena interdentální septa

Obrana hostitele na záněť

- zánětlivá reakce
 - Nespecifická
 - Specifická

Nespecifická zánětlivá reakce

- Zvýšení permeability cév z
 - buněk a tkání - histamin, serotonin, PGE, lysozomy, lymfokiny
 - krve – bradykinin, kalikterin, aktivátor plazminogenu, složky komplementu
- Polymorfonukleární (PMN) infiltrace
 - Fagocytóza (opsonizace)
 - Lysozomální degradace
 - Uvolňování kolagenáz
 - Chemotaxe PMN
 - Exogenní – peptidy z bakterií
 - Endogenní – od hostitele (PGE, LTA, komplement)
 - *A.a.* má schopnost omezit chemotaxi PMN

Specifická zánětlivá reakce

- Humorální reakce
- B-lymfocyty po kontaktu s Ag plasmatické bb.
- Plasmatické bb. produkují imunoglobuliny
 - IgG - opsonizace
 - sIgA – ochrana sliznic před vaznou bakterií
 - IgE – vazba na mastocyty a bazofilní granulocyty
 - IgM – komplex Ag-Ab – aglutinace a neutralizace Ag
- Komplement (C3a, C5a, C5b) – chemotaxe neutrofilů, opsonizace, uvolnění histaminu z mastocytů, aktivace B-lymfocytů, hemolýza

Specifická zánětlivá reakce

- Buněčná reakce
- Kontakt Ag s T-lymfocytem
- T-lymfocyt uvolní lymfokiny
 - Chemotaxe PMN
 - Regulace
 - B a T lymfocytů
 - Proliferace fibroblastů
 - produkce kolagenu
 - Aktivace osteoklastů
 - Cytolýza buněk hostitele

Mediátory zánětu

- Prostaglandiny (PGE)
 - Vazodilatace
 - Aktivace osteoklastů
 - Zvýšení cévní permeability
 - Regulace agregace trombocytů
- Leukotrieny (LTA)
- Bradykinin
- Interleukiny (IL1 β)

Destrukce parodontu

- Bakterie zubního plaku produkují
 - enzymy (kolagenázy, matrixmetaloproteinázy, hyaluronidázy, chondroitinsulfatázy, neuraminidázy)
 - Metabolity (amoniak, indol, sirovodík)
 - Endotoxiny (lipopolysacharidy)
 - Exotoxiny (leukotoxiny)

Epidemiologie

- studium zdravotního stavu v populaci
- Kdo?
- Kdy?
- Kde ?
- Proč ?
- Co?
- Jak?
- Deskriptivní - popis stavu, formulace hypotéz
- Analytická - testování hypotéz, stanovení závěrů

Základní pojmy

- Prevalence – počet nemocných osob v dané populaci k určitému datu
- Incidence – počet nových onemocnění v definovaném časovém období
- Susceptibilita – vnímavost jedince k onemocnění

Epidemiologie parodontopatií

- Přirozený průběh nemoci
- Výskyt a četnost onemocnění parodontu
- Rizikové faktory
- Účinnost preventivních opatření
- Účinnost terapeutických opatření
- Potřeba léčby obyvatelstva
- Multifaktoriální charakter parodontopatií
- Absolutní prevalence ↑ (délka života ↑, počet zubů ↑)

Epidemiologie parodontopatií

- Prevalence – u dospělých téměř 100% výskyt gingivitidy a parodontitidy
- Longitudinální studie parodontitidy *Löe 1978*
 - 10% bez parodontitidy
 - 80% mírný průběh
 - 10% destruktivní parodontitida

Agresivní parodontitida

- Prevalence 0,1%
- Muži : ženy = 1 : 1
- Vyšší susceptibilita
 - Afroameričané
 - Kuřáci