

Ingar Olsen

Hvorledes kan marginal periodontitt tenkes å bidra til utvikling av kardiovaskulære sykdommer?

Alvorlig kronisk marginal periodontitt opptrer hos 8–10 % i gruppen 50–70 år dvs. hos ca. 100 000 personer i Norge. En rekke nyere epidemiologiske studier har konkludert med at orale infeksjoner, spesielt marginal periodontitt, kan være mulige bidragende faktorer til viktige systemiske lidelser som åreforkalkning, slag, sukkersyke og for tidlig fødsel. Periodontale bakterier kan tenkes å bidra til slike lidelser gjennom bakteriemi (metastatisk infeksjon), toksinemi (metastatisk skade), eller immunologisk skade (metastatisk inflammasjon). Som infeksjonssykdom kan periodontitt tenkes å fremme systemiske lidelser via subgingival biofilm (plakk) og ved å tjene som reservoar for cytokiner. Kardiovaskulære sykdommer (aterosklerose, myokardinfarkt, hjerneslag, endokarditt) kan tenkes fremmet gjennom faktorer som blodplateaggregering (*Streptococcus sanguis*, *Porphyromonas gingivalis*), proteolytisk aktivitet (*P. gingivalis*), overdreven monocyttespons på lipopolysakkarid, bakteriell adhesjon og invasjon av endotel, åreavleiringer av C-reaktivt protein, fibrin og fibrinogen og antistoffer mot bakterielle «heat shock»-proteiner. Epidemiologiske studier kan identifisere assosiasjoner, men ikke direkte årsaksforhold. En rekke av de assosiasjonene som er foreslått, trenger fortsatt utredning, f. eks. gjennom intervensjonsstudier. Dette betyr ikke at assosiasjonene kan neglisjeres. Dersom det virkelig er slik at periodontitt kan bidra til systemiske lidelser, bør munnhygiene bringes opp på linje med medisinske merkesaker som lavt fettinnhold i kosten, mosjon og røykestopp.

Munnhulen huser en rik og mangfoldig mikroflora bestående av bakterier, virus, sopp, mykoplasmer og undertiden protozoer. Det finnes over 500 forskjellige bakteriearter i munnhulen. Antallet bakterier kan nå ufattelige ett tusen milliarder når munnhulen ikke er skikkelig rengjort. Ved å benytte saliva og gingivalvæsken som sine viktigste næringskilder opptrer disse bakteriene i ulike økologiske nisjer på tannoverflater, i gingival-/periodontallommer, på tungerygg og på den bukkale og faryngeale slimhinne. Herfra kan de under visse forhold utgjøre en trussel både mot oral og generell helse. Selv om vi kan ha forskjellige bakterielle, virale og fungale infeksjoner i

munnhulen, er det først og fremst marginal periodontitt som de siste årene er blitt assosiert med systemiske lidelser, heriblant hjerte- og karsykdommer. I det følgende vil hovedvekten bli lagt på marginal periodontitt, som er den mest utbredte infeksjonssykdom i munnhulen, og hjerte- og karsykdommer.

Alvorlig kronisk marginal periodontitt

Marginal periodontitt angriper tennenes festeapparat til tross for at tennene løsner. Hovedårsaken til tannløsningen er bakteriebelegg langs tannkjøttstranden og i periodontallommen. Sykdommens omfang og alvorlighetsgrad øker med alderen. I gruppen 50–70 år opptrer alvorlig, lokalisert eller generell, kronisk periodontitt hos 8–10 %, dvs. hos ca. 100 000 personer i Norge (Løe 2001, notat til NTF).

Assosiasjon mellom marginal periodontitt og systemiske sykdommer

Nyere epidemiologiske studier indikerer en sammenheng mellom marginal periodontitt og åreforkalkning, hjerneslag, sukkersyke og for tidlig fødsel (for oversikt se ref. 1–6). The American Academy of Periodontology fastslo i et såkalt «position paper» i 1998 at pasienter med marginal periodontitt har 1,5–2,0 ganger større risiko for å pådra seg dødbringende hjerte- og karsykdom enn personer uten periodontitt, og at tanninfeksjoner øker risikoen for sykdom i hjertets kransarterier i samme grad som klassiske risikofaktorer som alder, høyt blodtrykk og økt innhold av triglycider i serum (7). Det ble også konkludert med at hos pasienter med hjerneslag er sjansen for å finne en tanninfeksjon 2,6 ganger større enn hos personer uten slag. Andre forfattere er mer forsiktige med å foreslå en mulig sammenheng mellom marginal periodontitt og systemiske sykdommer, inntil flere data foreligger (8).

Periodontale bakterier kan tenkes å utløse systemiske lidelser

Man tror at periodontale bakterier kan bidra til systemiske lidelser på tre forskjellige måter. Den ene er metastatisk infeksjon fra munnhulen som ledd i en bakteriemi, den andre er metastatisk skade forårsaket av mikrobielle toksiner i blodbanene, og den tredje måten er metastatisk inflammasjon som følge av immunologisk skade.

Metastatisk infeksjon (bakteriemi)

Tennenes støttevev har et samlet areal som svarer til underarmens innside. Tenker vi oss deler av denne flaten inflammet med pussdannelse og betennelsesreaksjoner i underliggende vev, slik forholdene ofte er ved marginal periodontitt, forstår vi umiddelbart at periodontale bakterier har relativt lett ad-

Forfatter:

Ingar Olsen, professor, dr. odont. Institutt for oral biologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo
Artikkelen er omarbeidet etter et foredrag holdt under kurset «Tannlegepasienten med hjertekarsykdommer». Ingeniørenes Hus, Oslo
16. november 2001

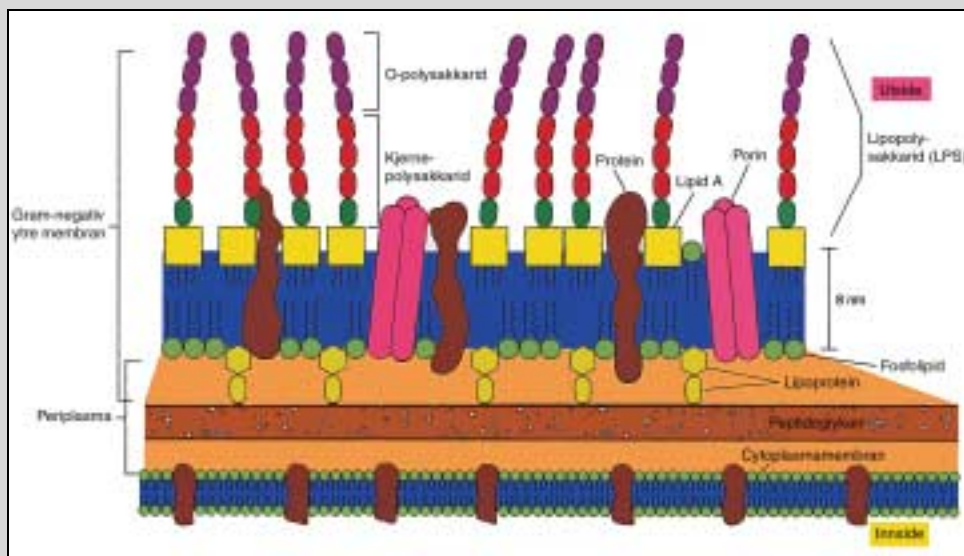


Fig. 1. Lipolysakkaridets struktur og lokalisasjon i gramnegative bakterier. (Omarbeidet etter ref. 14).

gang til blodbanene. Ta også med i betraktningen at det ved marginal periodontitt kan ligge store bakterieansamlinger på eller under tannkjøtsranden med opptil 2×10^{11} bakterier/mg tannbelegg, at hver periodontallomme kan huse 30–100 forskjellige bakteriearter, og at lommeepitelet ofte er ulcerert.

Oral infeksjon og tannbehandling kan da også lett forårsake bakteriemi. I en undersøkelse av Heimdahl og medarbeidere (9) ble bakteriemi påvist i 100 % av tilfellene etter tannuttrekking, i 55 % etter visdomstannskirurgi, i 70 % etter periodontal scaling og i 20 % etter endodontisk behandling. Anaerobe bakterier ble isolert hyppigere fra blodet enn fakultative bakterier. Undersøkelser foretatt av Debelian og medarbeidere (10) påviste både bakteriemi og fungemi ved endodontisk behandling. Ved hjelp av DNA-DNA hybridisering viste Kristiansen (11) at alle pasienter som skulle trekke tennene på grunn av uttalt marginal periodontitt, hadde et bredt spektrum av periodontale bakterier i blodet før uttrekking. Mindre enn ett minutt etter et oralt inngrep har mikroorganismer fra det orale infeksjonsfokus nådd hjerte, lunger og kapillærer i det perifere blodsystem.

De mikrobenes som når blodbanene, blir vanligvis eliminert av det retikuloendoteliale system i løpet av minutter. Denne transiente bakteriemi fører som regel ikke til annet enn muligens en svak økning i kroppstemperaturen. Finner mikrobenes gunstige betingelser utenfor munnhulen, f. eks. på en skadet hjerteklaff, kan de slå seg ned der og starte forering.

Metastatisk skade som følge av mikrobielle toksiner i blodbanene

Enkelte bakterier produserer eksotoksiner hvorav noen virker på cellemembraner. Eksotoksinene kan være cytolytiske enzymer eller dimere toksiner. Noen av disse toksinene er meget potente. Endotoksin, også kalt lipopolysakkarid, LPS (Fig. 1), er en del av ytre membran hos gramnegative bakterier. Dette er de dominerende mikrobenes ved marginal periodontitt. LPS frigjøres normalt fra celleveggen etter bakteriens død, hos perio-

dontale bakterier også mens de lever. Dette makromolekylet har en rekke biologiske effekter, ikke minst i relasjon til utvikling av kardiovaskulære sykdommer (se senere).

Metastatisk inflammasjon som følge av immunologisk skade

Løselige antigener fra bakterier i periodontallommer kan komme over i blodstrømmen og reagere med spesifikke antistoffer. Herunder dannes makromolekylkomplekser. Disse immunkompleksene kan forårsake akutte og kroniske betennelser der hvor de avleires.

Marginal periodontitt kan fremme utvikling av systemiske sykdommer

Marginal periodontitt som infeksjonssykdom kan tenkes å fremme utviklingen av systemiske lidelser gjennom subgingivale biofilmer (plakk) og ved at periodontiet virker som reservoar for cytokiner. En rekke andre mekanismer for slik utvikling er også mulig (se nedenunder).

Subgingivale biofilmer

Subgingivale biofilmer inneholder store mengder bakterier, spesielt gramnegative staver. Biofilmene utgjør et stadig fornyende reservoar av bakterier og LPS som har lett adgang til omliggende vev og blodbaner. Av spesiell interesse er at LPS finnes i små vesikler som stadig avsnøres fra overflaten på periodontale bakterier under deres vekst.

Når LPS og andre bakterieprodukter kommer over i blodbanene, vil det kunne skje en økning av betennelsesceller i årevæggen, forering av glatt muskulatur, vaskulær fettdegenerasjon og intravaskulær koagulasjon. Dette er karakteristiske forandringer ved åreforkalkning. Forandringene skyldes effekten på karendotel og glatt muskulatur av biologiske mediatorer som prostaglandiner (PG), interleukiner (IL) og tumornekrosefaktor (TNF) α frigitt fra betennelsescellene.

Periodontiet som reservoar for cytokiner

Proinflammatoriske cytokiner (IL-1 β , TNF α , interferon (IFN) γ) samt prostaglandin E2 (PGE2) når høye konsentrasjoner i det inflammerte vevet ved marginal periodontitt. Ved kronisk periodontitt kan periodontiet virke som et stadig fornyende reservoar for disse mediatorne. De kan komme over i blodbanene og forlenge de systemiske effektene av periodontitten. Blant mediatorne fremmer IL-1 β koagulasjon og trombose samtidig som fibrinolyse hemmes. IL-1, TNF α og tromboxan forårsaker aggregering og adhesjon av blodplater, dannelse av lipidfylte skumceller og avleiring av kolesterol (Fig. 2).

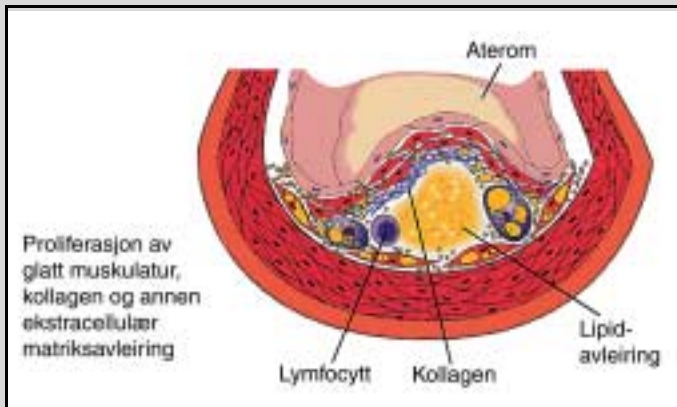


Fig. 2. Siste fase i den gradvise utviklingen av et aterom. (Omarbeidet etter ref. 15)

Blodplateaggregering

Bakterier i tannbelegg kan forårsake blodplateaggregering, hvilket kan føre til trombedannelse. De fremste blant disse bakteriene er *Streptococcus sanguis* og *Porphyromonas gingi-*

valis. Disse organismene har et kollagenliknende molekyl på sin overflate, såkalt blodplateassosiert protein, som gjør at de binder seg lett til blodplater. Forsøk på kanin har vist at infusjon av *S. sanguis* i plate-aggregerende doser gir forandringer som er forenlig med myokardinfarkt (12).

Proteolytisk aktivitet

Et annet viktig forhold er at proteolytiske enzymer hos den viktige periodontopatogene bakterien *P. gingivalis* kan stimulere koagulasjonskaskaden slik at det dannes blodpropper.

Overdreven monocytterespons på lipopolysakkarid

Nok en mulig bidragende faktor er en overdreven respons hos verten på LPS formidlet via hyperreaktive monocytter. Dette ser vi hos pasienter med «early-onset periodontitis» og refraktær periodontitt. Perifere blodmonocytter fra slike pasienter kan etter å ha blitt stimulert av LPS skille ut 3–10 ganger så mye inflammatoriske mediatorer (PGE2, IL-1b, TNF a) som monocytter fra individer uten periodontitt.

Bakteriell adhesjon og invasjon av endotel

LPS kan også ha en direkte effekt på endotel, slik at aterosklerose fremmes, f. eks. ved å oppregulere adhesjonsmolekyler. Det er vist at *P. gingivalis*, etter initial adhesjon, kan invadere endotelceller in vitro. Videre er en eller flere potensielt periodontale patogener funnet i 42 % av ateromer (Fig. 2) hos pasienter med uttalt marginal periodontitt.

Åreavleiring av C-reaktivt protein, fibrin og fibrinogen

Periodontitt kan som infeksjon stimulere leveren til å produsere C-reaktivt protein. Dette proteinet vil avleires på skadete blodårer og binde komplement, som igjen aktiverer fagocytter, inklusive nøytrofiler.

Pasienter med marginal periodontitt har økte mengder fibrin i blodet. Plasmaproteiner, fibrin og fibrinogen er viktige bestanddeler av ateromer på åreveggen som dannes under aterosklerose.

«Heat shock»-proteiner

«Heat shock»-proteiner finnes både hos bakterier og mennesker og tilhører noen av de mest konserverte proteinfamilier vi kjenner. Syntesen av disse proteinene øker når cellene utsettes for økte temperaturer eller andre former for stress. «Heat shock»-proteiner spiller en viktig rolle i proteinreparasjon etter celledskade. Noen deltar i vitale fysiologiske prosesser i cellen slik som folding, samling og translokasjon av proteiner over membraner. De har også andre funksjoner. Det er nylig foreslått at «heat shock»-proteiner kan ha en aterogen rolle ved persisterende bakterieinfeksjoner (13). Mengden av antistoff mot «heat shock»-proteiner kan være sterkt forhøyet hos personer med aterosklerose. Det er store likheter mellom «heat shock»-proteiner fra bakterier og mennesker. Hvis antistoffer rettet mot bakterielle «heat shock»-proteiner kryssreagerer med «heat shock»-proteiner i

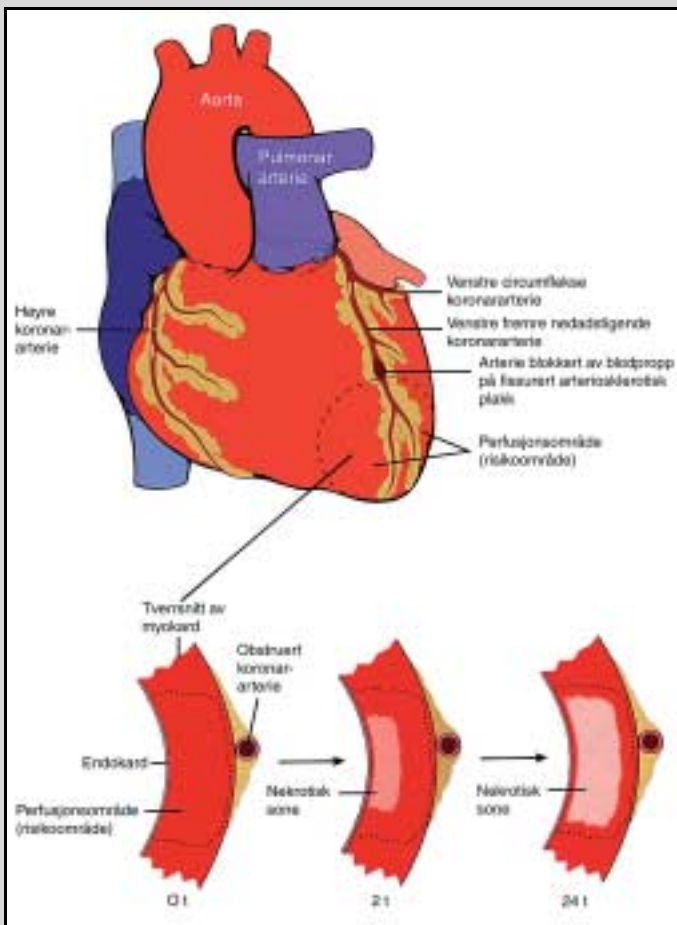


Fig. 3. Utvikling av myokardnekrose etter okklusjon av en koronararterie. (Omarbeidet etter ref. 15)

åreveggens endotel, kan dette tenkes å medvirke til utvikling av aterosklerose.

Aterosklerose og myokardinfarkt

En rekke epidemiologiske studier de siste årene har som nevnt knyttet kronisk oral infeksjon og inflammasjon til systemiske lidelser, herunder kardiovaskulære sykdommer. Aterosklerose (Fig. 2) og myokardinfarkt (Fig. 3) utløses av genetiske faktorer og miljøforhold. De genetiske faktorene inkluderer f. eks. alder, fettstoffsforstyrrelse, overvekt, hypertensjon og diabetes. Miljøfaktorene omfatter faktorer som sosioøkonomisk status, stress, kosthold, røking, kronisk infeksjon og andre. De klassiske risikofaktorene kan forklare bare 1/2–2/3 av tilfellene med kardiovaskulær sykdom (7). Andre faktorer virker derfor også inn. Blant disse har søkelyset særlig vært rettet mot kronisk infeksjon og betennelse. Marginal periodontitt er en klar kandidat her, spesielt på grunn av den store mengden gramnegative bakterier som er involvert, de høye nivåene av proinflammatoriske cytokiner som finnes i periodontiet, tendensen til immunkompleks- og fibrindannelse og det høye antallet hvite blodceller som finnes i periodontallommen. I tillegg til orale bakterier har klamydier, mykoplasmer og virus vært foreslått som medvirkende faktorer ved aterosklerose. Også andre systemiske sykdommer enn aterosklerose er blitt satt i sammenheng med marginal periodontitt (se nedenunder).

Sukkersyke og aterosklerose

Sammenhengen mellom sukkersyke og marginal periodontitt er vel dokumentert. Diabetes opptrer som type 1, insulinavhengig, eller som type 2, insulinuavhengig. I første tilfelle foreligger det en underproduksjon av insulin på grunn av ødelagte betaceller i pankreas. Ved insulinuavhengig diabetes omfatter forstyrrelsen resistens i målvevet mot insulinets virkning. Både miljøfaktorer og genetiske faktorer kan medvirke til diabetes.

Det er velkjent at diabetikere er mer disponert for marginal periodontitt enn ikke-diabetikere. Epidemiologiske undersøkelser har påvist større festetap rundt tennene hos pasienter med både insulinavhengig og insulinuavhengig diabetes enn hos kontroller.

Man tenker seg at glykosylerte endeprodukter påvirker fagocytivdrift og fagocytose hos disse pasientene. Redusert fagocytose fører til at mengden av subgingivalt plakk øker. Glykosylering er en prosess hvorved glukose fester seg til frie aminogruupper i proteiner uten hjelp av enzymer. Graden av glykosylering henger sammen med mengden av glukose i blodet, og måling av glykosylert hemoglobin er en nyttig parameter under behandling av diabetes. Ved periodontitt er mengden av glykosylert hemoglobin i serum økt.

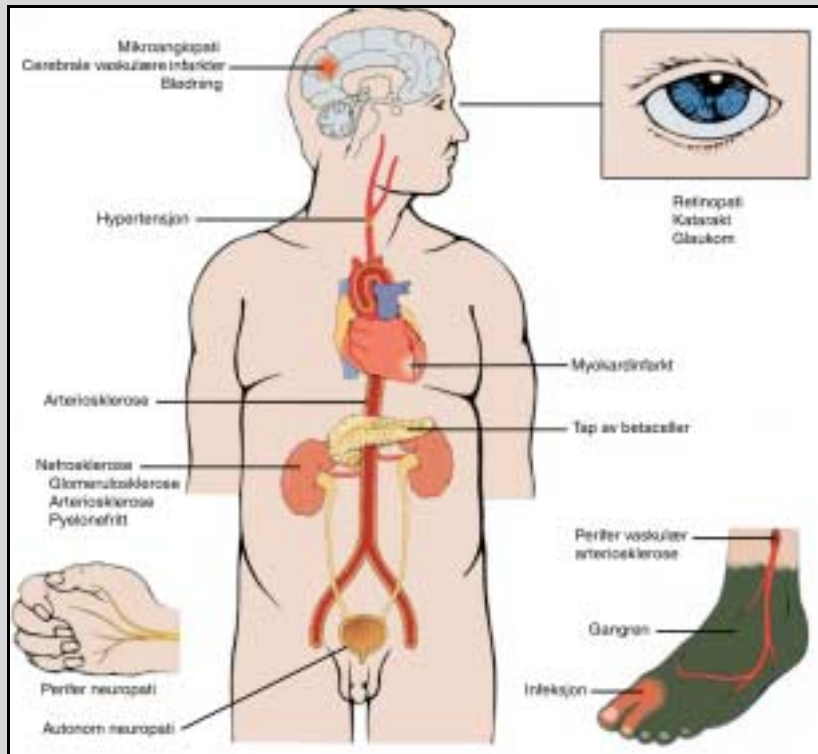


Fig. 4. Langtidskomplikasjoner ved diabetes. (Omarbeidet etter ref. 15)

Glykosylert hemoglobin bidrar til de degenerative forandringene vi ofte finner i arterier (Fig. 4) og netthinne hos diabetikere. Diabetes har stor betydning for det vaskulære system der årer av alle størrelser påvirkes, fra aorta ned til de minste arterier og kapillærer. Nytt i bildet er at marginal periodontitt ser ut til å kunne disponere for eller forverre sukkersyke. Antibiotika gitt sammen med mekanisk behandling av periodontitt reduserer mengden av glykosylert hemoglobin. Dette førte til redusert behov for insulin hos de diabetikerne som ble behandlet.

Subakutt bakteriell endokarditt

Det har lenge vært kjent at tannbehandling av pasienter med unormale eller skadde hjerteklaffer kan utløse endokarditt. Den vanligste årsaken til såkalt subakutt bakteriell endokarditt er streptokokker fra munnhulen. *S. sanguis* er en tallmessig viktig grampositiv bakterie i tannbelegg over og under tannkjøttstranden. Den fester seg til trombotiske avleiringer på hjerteklaffene og kan som nevnt også selv forårsake blodpropp.

Også gramnegative bakterier kan gi subakutt bakteriell endokarditt. Til disse hører bakterier som er av betydning for utviklingen av marginal periodontitt, herunder *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens* og *Fusobacterium nucleatum*. Individuer med klassiske risikofaktorer for subakutt bakteriell endokarditt og som har marginal periodontitt i tillegg, er sannsynligvis mer disponert for endokarditt enn personer uten periodontitt. Det er publisert over 1000 kasusrapporter der dentale prosedyrer eller sykdommer er blitt assosiert med endokarditt. Åtte prosent av alle infeksjose

- ▶ endokarditter antas å være forbundet med periodontal eller dental sykdom uten tannbehandling. Risikoen for infeksjøs endokarditt etter tannbehandling er sannsynligvis i området 1 per 3 000–5 000 behandlinger.

Hjerneslag

Hjerneslag inntreffer når blodårer som forsyner hjernen brister eller tilstoppes som følge av trombedannelse eller aggregater av bakterier og fibrin. Det betente periodontium frigjør som nevnt inflammatoriske cytokiner, bakterier og LPS til blodbanene over tid. Dette kan fremme aterosklerose og påvirke blodkoagulering, blodplatefunksjon og prostaglandinsyntese, som igjen vil kunne disponere for hjerneslag.

Sammenfatning og konklusjon

Funnene som er omtalt, indikerer en assosiasjon mellom marginal periodontitt og ulike systemiske sykdommer, men ikke nødvendigvis et direkte årsaksforhold. De fleste av disse assosiasjonene trenger mer utredning. Spesielt ønskelig er intervensjonsstudier som tar sikte på å undersøke om forbedret oral helse reduserer risikoen for systemisk sykdom. Budskapet så langt er imidlertid klart. Tannlegens og tannpleierens rolle i det medisinske samarbeid er langt viktigere enn vi tidligere har trodd. Ett eller flere besøk hos en av disse kan vise seg å bli en livredder for enkelte pasienter. I vårt samfunn, som er så oppsatt på å forlenge livet og øke livskvaliteten, kan dette ikke neglisjeres, selv om mye forskning gjenstår.

Hvis det nå er slik at periodontitt kan bidra til systemiske sykdommer, bør tannhygiene bringes opp på linje med medisinske merkesaker som lavt fettinnhold i kosten, mosjon og røykestopp. Det er også viktig at tannlegene får mer kunnskap om de medisinske sykdommene som marginal periodontitt assosieres med, og at tannhelseteamet samarbeider mer med leger slik at de kan ta større ansvar for pasientens totale helse.

English summary

Olsen I.

How can marginal periodontitis contribute to cardiovascular diseases?

Nor Tannlegeforen Tid 2002; 112: 416–20.

Severe chronic marginal periodontitis affects 8–10% in the age group 50–70 years, i.e., approximately 100 000 persons in Norway. Recent epidemiologic studies have demonstrated periodontitis as potential risk factor for a variety of systemic diseases such as arteriosclerosis, «stroke», diabetes and preterm low birth weight infants. Pathways linking oral infection to secondary diseases include metastatic infection from the oral cavity due to transient bacteremia, metastatic injury due to oral microbial toxins and metastatic inflammation due to immunological injury caused by oral microorganisms. As an infectious disease periodontitis may promote systemic diseases through subgingival biofilms (plaque) and by acting as a reservoir for cytokines. Cardiovascular diseases (arteriosclerosis, myocardial infarction, «stroke», and endocarditis) may be promoted through mechanisms such as platelet aggregation (*Streptococcus sanguis*, *Porphyromonas gingivalis*), proteolytic activity (*P. gingivalis*), exaggerated monocyte response to lipopolysaccharide, bacterial adhesion and invasion of en-

dothelium, vascular deposition of C-reactive protein, fibrin and fibrinogen, and through antibody towards heat shock proteins. Epidemiological studies can identify relationships but not causation. Most of the demonstrated associations between periodontitis and systemic diseases require further elucidations, e.g. through interventional studies. This does not mean that they should be neglected. If periodontitis can contribute to systemic diseases, dental hygiene should be lifted to the level of leading medical issues such as low fat diet, exercise and cessation of smoking.

Referanser

1. Kolltveit KM, Geiran O, Tronstad L, Olsen I. Multiple bacteria in calcific aortic valve stenosis. *Microbial Ecol Health Dis* 2002; 14: 110–7.
2. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 547–58.
3. Kolltveit KM, Li X, Tronstad L, Olsen I. Review on oral infections and atherosclerosis. *Recent Res Devel Microbiology* 2000; 4: 515–28.
4. Olsen I. Orale infeksjoner som årsak til systemiske lidelser. *Matvett* 2000; (2): 3–6.
5. Olsen I. Periodontitt og systemiske lidelser. Rapport fra «State-of-the-Science Symposium». Washington April 2001. *Nor Tannlegeforen Tid* 2001; 111: 402–5.
6. Kolltveit KM, Eriksen, HM. Is the observed association between periodontitis and atherosclerosis causal? *Eur J Oral Sciences* 2001; 109: 2–7.
7. Scannapieco FA. Position paper: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol* 1998; 69: 841–50.
8. Slots J, Kamma JJ. General health risk of periodontal disease. *Int Dent J* 2001; 51: 417–27.
9. Heimdahl A, Hall G, Hedberg M, Sandberg H, Söder P-Ö, Tunér K, Nord CE. Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2205–9.
10. Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Bacteremia in conjunction with endodontic therapy. *Endod Dent Traumatol* 1995; 11: 142–9.
11. Kristiansen ZE. Bacteremia assessed by checkerboard DNA-DNA hybridization before and after extraction of teeth with marginal periodontitis. [Spesialistavhandling]. Oslo: Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo; 2001.
12. Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1138–42.
13. Mayr M, Kiechl S, Willeit J, Wick G, Xu Q. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102: 833–9.
14. Madigan MT, Martinko JM, Parker J. Brock biology of microorganisms. Eighth edition. Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall; 1997.
15. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic pathology. Sixth edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997.

For flere referanser henvises leseren til no. 2 i referanselisten.

Nøkkelord: Aterosklerose; Diabetes; Hjerneslag; Myokardinfarkt; Periodontitt.

Adresse: Institutt for oral biologi, Det odontologiske fakultet, postboks 1052 Blindern, 0316 Oslo. E-postadresse: ingaro@odont.uio.no