

Erik Jantzen og Ingar Olsen

# Helicobacter pylori har sin nisje i magesekken, men den kan også påvises i munnhulen

**H**elicobacter pylori ble oppdaget i 1984, og i løpet av de 18 etterfølgende år har denne lille spiralformede bakterien gått veien fra å være fullstendig ukjent til å bli en mikrobiell «kjendis». Det er nå kjent at over halvparten av jordens befolkning har H. pylori i magesekken, men de aller fleste infiserte har den som ufarlig blindpassasjer, oftest gjennom hele livet. Samtidig er bakterien tilkjent rollen som den viktigste årsaken til magesår og den utgjør også en viktig risikofaktor for utvikling av magekreft. H. pylori har derfor fått stor oppmerksomhet. I løpet av de siste tre årene er det registrert over 5 000 artikler om H. pylori i «Medline». H. pylori har til og med fått sitt eget tidsskrift «Helicobacter» viet vitenskapelige studier av bakterien og dens interaksjoner med vertsorganismen. Denne artikkelen redegjør for hvordan H. pylori kan leve og fungere i magesekkens ekstreme miljø og bakteriens rolle i sykdomsutvikling. Sannsynligheten for at H. pylori inngår i den orale mikroflora, og om det er holdpunkter for at det skjer smitteoverføring via munnhulen, blir også diskutert.

Etter at Marshall og Warren (1) i 1984 først påviste og karakteriserte Helicobacter pylori i magesekken til en magesårspasient, er bakterien blitt funnet i ventrikkelen hos befolkninger i alle deler av verden. Det er regnet ut at 70 til 90 % av befolkningen i u-land er bærere av H. pylori, og nesten alle der blir infisert før 10-årsalder (2). I i-land er utbredelsen langt lavere (25–50%), men også her er det vanligst at infeksjonen inntreffer i barneårene. I følge epidemiologiske modellstudier har det foregått en gradvis utvikling fra flere hundre år tilbake, da nærmere 100 % av jordens befolkning var infisert, til nåværende situasjon der mindre enn 10 % av barna i i-landene er H. pylori-bærere (3, 4).

## Howdan overleve og formere seg i magesekken

Før H. pylori ble oppdaget (1) trodde man at magesekken var steril og at det sure miljøet der effektivt forhindret mikrobiell kolonisering. Dette ble fremholdt på tross av at man kjente til bakteriers fantastiske tilpasningsevne, og at det for eksempel er påvist mikrober som trives og formere seg i vulkanske sjøer der vannet kan sammenliknes med varm fortynt svovelsyre.

### Forfattere:

Erik Jantzen, professor II, dr.philos. Institutt for oral biologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo

Ingar Olsen, professor, dr.odont. Institutt for oral biologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo

H. pylori har 4–6 trådformede bevegelsesorganer (flageller) som er asymmetrisk plassert ved den ene polen til cellen. Med sin karakteristiske spiralform (Fig. 1) er bakterien godt egnet til rask forflytning i den sure magesaften og etablering i et mer beskyttet område i slimlaget like inntil epitellaget i magesekkens vegg (4, 5). Noen bakterieceller adhererer dessuten direkte til overflateepitelet og sees ofte i kløften mellom epitelcellene. Det kan virke som om denne koloniseringsformen i noen grad beskytter mot lokale peristaltiske bevegelser og den kontinuerlige slimtransporten som ellers ville ha ført bakteriene ut av magesekken.

I tillegg til flageller har H. pylori over tid utviklet flere substanser som er essensielle for overlevelse i bakteriens spesielle miljø. Urease, et enzym som spalter urinstoff (rikelig tilstede i magesekken) til ammoniakk og karbondioksid, er kanskje viktigst (6). Kontinuerlig dannelse av ammoniakk hjelper til med å holde bakteriens lokale omgivelser nøytrale. Enzymet foreligger i to utgaver, en finnes på celleoverflaten mens hoveddelen (over 90 %) er tilstede inne i bakteriecellen og er følgelig bedre beskyttet. Den intracellulære varianten er tett koblet til et urinstoff-spesifikt poresystem i bakteriens yttermembran som pumper urinstoff inn i cellen og tilrettelegger for den enzymatiske reaksjonen.

## Epidemiologi og smitteoverføring

H. pylori tilhører en stor gruppe bakterier som har tilpasset seg en tilværelse i magesekken til ulike dyrearter. Samboerskapet varer vanligvis gjennom hele vertens livsløp. Den menneskespesifikke varianten av Helicobacter har trolig kolo-

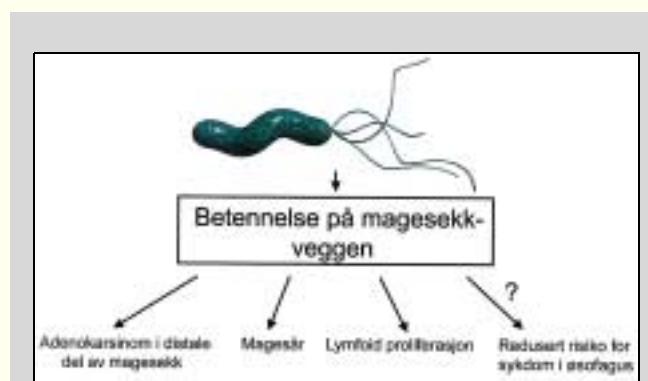


Fig. 1. Helicobacter pylori er en liten stav/spiral-formet bakterie vanligvis med 4–6 flageller i den ene enden. (Bilde av bakterien er etter Luke Marshall, H. pylori Research Laboratory, webside: [www.hpylori.com.au/](http://www.hpylori.com.au/)) Flagellene er essensielle for bakteriens evne til å forflytte seg raskt. Sammenhengen mellom H. pylori-indusert magesekkbetennelse og sykdom er antydnet (etter ref. 4).

nisert magesekken så lenge mennesket har eksistert og epidemiologiske studier tyder på at inntil for ca.100 år tilbake var omtrent alle mennesker *H. pylori*-infriserte (2).

*H. pylori* kan nærmest betraktes som en representant for normalfloraen som etableres tidlig i barneårene, og som man bærer med seg hele livet igjennom. Parallelt med den sosio-økonomiske utviklingen ble imidlertid færre barn smittet etter hvert. Årsaken til denne reduksjonen er ikke klarlagt. Bedre ernæring og renere vann er blitt foreslått, men en alternativ og kanskje mer sannsynlig hypotese er at bedring av levevilkårene førte til at familier med færre medlemmer ble mer vanlig. Det innebar mindre grad av trangboddhet og derved redusert sjanse for direkte og indirekte smitteoverføring innad i familien (se nedenfor). I i-land er det nå et stort antall mennesker som lever livet igjennom uten å ha *H. pylori* i magesekken (2).

Det ser ut til at det ikke finnes noe *H. pylori*-reservoar utenfor menneskets magesekk. Med mulig unntak for visse aperarter og katt, er ingen andre dyrearter funnet å være bærere av *H. pylori*. De *Helicobacter*arter som er påvist i magesekken hos dyr, er klart forskjellige fra den humane varianten. Det betyr at *H. pylori* i all hovedsak overføres fra menneske til menneske, og det er her naturlig å tenke på fekal-oral og /eller oral-oral smitte. Men *H. pylori* er bare unntaksvis isolert fra småbarns feces selv om den er påvist i magesekken. Vann forurenset med *H. pylori*-holdig avføring kunne være en smittevei, men *H. pylori* er ikke blitt isolert fra vann. Holdepunkter for overføring via mat er heller ikke funnet. Munn-til-munnoverføring er heller ikke overbevisende demonstrert bortsett fra i tilfeller hvor afrikanske kvinner har fintygget maten for sine barn. Det som det kanskje er best holdepunkter for, er smitteoverføring via oppkast. I trangbodde miljøer med dårlig hygiene og mange barn er det lett å forestille seg at *H. pylori*-infrisert oppkast fra eldre tidligere smittede søsken kan komme i oral kontakt med yngre ikke-infriserte familiemedlemmer og tilsvarende kanskje også mellom smittet mor og usmittet barn. Så til tross for at halve jordens befolkning er *H. pylori*-smittet, er smitteveien(e) fremdeles ikke klarlagt (7, 8).

### Sammenheng med magesår og magekreft

Magesår ble tidligere oppfattet som resultat av eksponering overfor medikamenter som aspirin eller ikke-steroidale anti-inflammatoriske stoffer. Tross stor motstand fra etablerte medisinske fagmiljøer, ikke minst i Skandinavia, er det nå akseptert at den ikke-medikamentrelaterede andelen av induserte magesår (65–95 %) skyldes *H. pylori* (9, 10). Vi vet også at behandling med antibiotika som fjerner *H. pylori* fullstendig, effektivt fjerner alle symptomer på magesår. I alle populasjoner er det *H. pylori* som forårsaker de fleste tilfellene av sår både i magesekk og tykktarm (Fig. 2).

Som nevnt lever de fleste med *Helicobacter*-kolonisert magesekk uten synlige symptomer, men i noen tilfelle kan altså bakterien direkte eller indirekte skade slimhinnen, som igjen kan gi betennelse og sår dannelse på magesekk og tykktarm. Dette er en kompleks prosess og det detaljerte forløp er ikke klarlagt. Selv om *H. pylori* utgjør en viktig faktor, er det snakk om et samspill mellom bakterier og flere forhold hos pasienten for at sykdom skal utvikles.

Berstad og medarbeidere (11) har vist at magesaft fra *H. pylori*-infriserte personer inneholder betydelig høyere konsen-

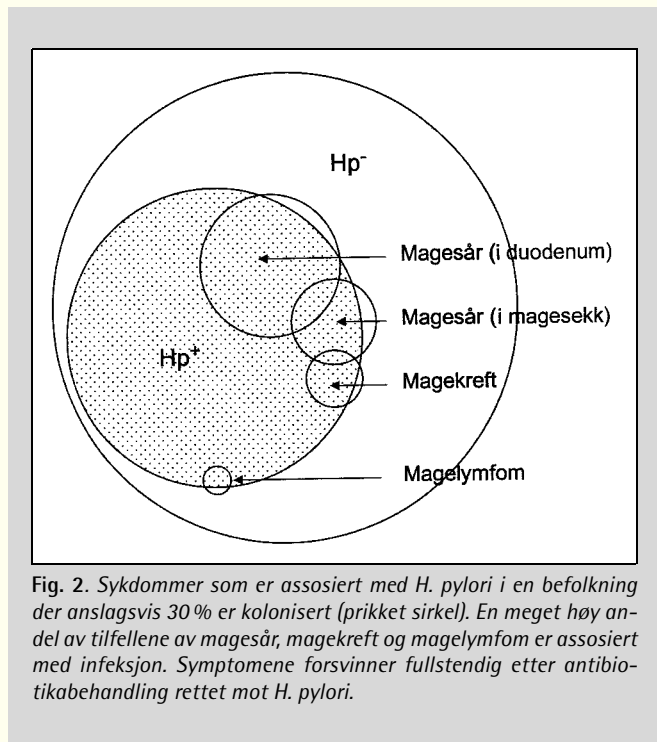


Fig. 2. Sykdommer som er assosiert med *H. pylori* i en befolkning der anslagsvis 30 % er kolonisert (prikket sirkel). En meget høy andel av tilfellene av magesår, magekreft og magelymfom er assosiert med infeksjon. Symptomene forsvinner fullstendig etter antibiotikabehandling rettet mot *H. pylori*.

trasjoner av enzymet fosfolipase A<sub>2</sub> (PHA<sub>2</sub>) enn saften fra ikke-infriserte. Videre er det kjent at magens pH kan variere betydelig i løpet av døgnet og at PHA<sub>2</sub> er mest aktivt ved nøytrale betingelser. Når PHA<sub>2</sub> er aktivt, vil ifølge Berstad og medarbeidere de beskyttende fosfolipidene på overflaten av slimlaget brytes ned. Når pH igjen blir lav, vil proteinspaltende enzymer som pepsin og andre proteaser kunne komme til og spalte/denaturere de avdekkede overflateproteinene innenfor slimlaget, og det oppstår da sår dannelse.

Kolonisering med *H. pylori* er også assosiert med risiko for å utvikle atrofisk gastritt (12) som er forløper til magekreft. *H. pylori* er videre knyttet til utvikling av adenokarsinom i den distale delen av magesekken (13). Påvisningen av disse sammenhengene er svært viktig siden magekreft på verdensbasis er den nest viktigste dødsårsak som følge av kreft. Samtidig er det overraskende at de samme biologiske effektene til *H. pylori* som predisponerer for magekreft, synes å beskytte mot kreft i spiserøret. Hvordan *H. pylori* påvirker disse prosessene er ikke klarlagt.

Det er stor genetisk variasjon innen *H. pylori* stammer, og dette har klinisk betydning. Stammer som produserer en større andel av spesielle toksiner (virulensfaktorer) er funnet i høyere frekvens hos pasienter med tykktarmsår, atrofisk gastritt og magekreft (karsinom) enn hos pasienter uten slike symptomer. De spesifikke bakteriegenene som disponerer for syntese av slike virulensfaktorer kan påvises i laboratoriet, og slike tester er til stor hjelp ved påvisning av pasienter med forhøyet risiko for etablering av *H. pylori*-relaterede sykdommer.

### Behandling av *H. pylori*-positiv ulcussykdom

Vanligvis blir *H. pylori*-infeksjon eliminert ved såkalt trippelbehandling bestående av et medikament som reduserer salt-syreproduksjonen (ofte et vismutsalt) samt to ulike antibiotika. ►

► Fordi utvikling av multiresistens er uvanlig ved en slik behandling, er utryddelse av bakterien hos en pasient oftest uproblematisk etter en eller høyst to behandlinger. Et slikt regime blir anbefalt for pasienter med uttalte symptomer på magesår.

Hos H. pylori-infiserte med dyspepsi uten sår, er bruk av antibiotika ikke like opplagt og her strides de lærde. Fra et økologisk synspunkt er det grunn til å være restriktiv. En klar årsakssammenheng er ikke påvist og man vil kunne komme til å behandle et stort antall pasienter uten sikker effekt. De fleste bærere av H. pylori er symptomfrie. Kolonisering med en ikke-symptomgivende stamme kan hindre at en virulent stamme slår seg ned i magesekken. Det er også indikasjon på at H. pylori-bærere kan være beskyttet mot visse kreftformer. H. pylori kan derfor være en asymptomatisk venn og ikke bare en symptomgivende fiende (14).

I løpet av de siste årene har flere laboratorier arbeidet med å utvikle vaksiner mot H. pylori-infeksjon (15). Selv om antibiotika er effektive i å helbrede magesår og hindre tilbakefall, er det klare betenkeligheter knyttet til et storstilt behandlingsopplegg med antibiotika, inkludert fare for utvikling av resistens, bivirkninger knyttet til behandlingen og ikke minst, betydelige kostnader. Det er derfor gode argumenter for å ha til rådighet en effektiv vaksine, spesielt hvis den i tillegg til å virke forebyggende også kan brukes terapeutisk. Men selv om pågående dyreforsøk er lovende, er det ennå langt frem før en effektiv og trygg vaksine mot H. pylori-infeksjon foreligger.

### Munnhulen som reservoar for H. pylori

Hvorvidt munnhulen kan være et reservoar for H. pylori, er omstridt. Dersom bakterien finnes her, er forekomsten sannsynligvis liten og kanskje intermitterende beroende på gastrosofagal tilbakestrømming (16). Usikkerheten kan også bero på forskjeller i bakteriens utbredelse mellom ulike verter, den enkeltes immunforsvar og respons på stress og kanskje i størst grad, ulik spesifisitet og sensitivitet på de påvisningsmetodene som er benyttet. H. pylori er heller ikke uniformt fordelt i munnhulen (høyeste konsentrasjoner i supragingival molarplakk) (17). Song og medarbeidere (17) viste ved den meget sensitive PCR-teknikken at H. pylori var tilstede i munnhulen hos 97 % av 42 undersøkte pasienter som gjennomgikk gastroskopi. Opptreden av bakterien i munnhulen var imidlertid uavhengig av infeksjonsstatus i magen, og H. pylori ble ansett som en del av normalfloraen i munnhulen. Song og medarbeidere (18) fant også at 100 % av endoskopipasienter hadde H. pylori i munnhulen, oftest multiple stammer. Gill og medarbeidere (19) påviste at H. pylori er til stede i dentalt plakk hos de fleste barn og deres familiemedlemmer. Allaker og medarbeidere (20) fant med PCR-teknikk at dentalt plakk fra 68 % av magebiopsi-positive barnepasienter og 24 % av magebiopsi-negative barnepasienter inneholdt H. pylori. Avføring fra de magebiopsi-positive barna hadde H. pylori i 25 % av tilfellene. Forekomst av H. pylori i plakk var i denne undersøkelsen sterkt korrelert med forekomst i magen, men H. pylori lot seg ikke dyrke fra munnhule eller feces (H. pylori kan anta en ikke-dyrkbar kokkoid form hvis den utsettes for fysisk eller kjemisk stress). Forfatterne konkluderte med at munn-munn overføring er mulig i barndommen da H. pylori vanligvis erverves. Mapstone og medarbeidere (21) og Miya-

bayashi og medarbeidere (22) konkluderte i sine undersøkelser med at H. pylori i munnhulen kan ha betydning for spredning av bakterien og representere en mulig kilde for reinfeksjon etter at bakterien er fjernet fra magen. Dette kan gjelde spesielt pasienter med middels til dårlig munnhygiene. Periodontal opprensning kan tenkes å være et nyttig hjelpemiddel sammen med konvensjonell ulcusterapi (trippebehandling) for eliminering av H. pylori, spesielt ved refraktære mageinfeksjoner (16). Dore-Davin og medarbeidere (23) og flere andre (24–29) mener derimot å ha påvist at tilstedeværelse av H. pylori i munnhulen ikke henger sammen med mageinfeksjon, som på sin side heller ikke synes å fremme oral kolonisering. I denne sammenhengen er det også viktig å påpeke at tannleger i i-land ikke er H. pylori-infisert oftere enn befolkningen for øvrig, på tross av eventuell oral eksponering (30). Dette er i klar motsetning til japanske tannleger som hadde større risiko for å pådra seg H. pylori-infeksjon, antakelig på grunn av aerolisert tannbelegg (31).

Epidemiologiske undersøkelser støtter også den manglende assosiasjon mellom magekolonisering og munnhuleflora. For eksempel kan det ikke påvises at ektepar samsvarer i koloniseringsmønster (32), og antibiotikabehandlede personer blir ikke reinfisert av H. pylori-koloniserte samboere (33). Det er heller ikke påvist sammenheng mellom H. pylori-koloniseringsgrad og antall partnere hos seksuelt aktive personer (32). Derimot er det foreslått at H. pylori kan være en kofaktor ved opptreden av aftøse sår, spesielt hos pasienter som er blitt sensibilisert gjennom magekolonisering og mukosal adhesjon av H. pylori (16).

### English summary

*Jantzen E, Olsen I.*

**The major body reservoir for *Helicobacter pylori* is the stomach, but the bacterium can also be present in the oral cavity**

Nor Tannlegeforen Tid 2002; 102: 828–31.

*Helicobacter pylori* was discovered in 1984 and during the succeeding 18 years this small spiral-formed bacterium has developed from being completely unknown to become a microbial star. More than half of the earth's population harbours H. pylori in the stomach. The organism is considered the most important cause of gastric ulcer and a major risk factor for development of gastric cancer. H. pylori is one of the most common human parasites despite its extreme life conditions and most of us carry it as a silent opportunist, usually throughout life. Accordingly, H. pylori has not without reason attracted great attention.

Human parasites usually adapt easily to changes in their close environment and continually develop mechanisms promoting their survival. H. pylori is a good example as demonstrated by its acquired ability to survive and proliferate in contact with gastric juice at an acidity down to pH 1.8. H. pylori is not found in other animal species. A reservoir of H. pylori outside the human body has not been detected, but the bacterium can apparently be present in organs besides the stomach and duodenum, although to a smaller extent. An intriguing question is whether H. pylori can survive and proliferate in the oral cavity. Probably it can. If that is the ca-

se, can oral *H. pylori* play a role in the reinfection of the stomach and in the transfer of the organism to other persons?

This review discusses briefly how *H. pylori* can survive and proliferate in the extreme environment of the human stomach, its role in the development of diseases and whether *H. pylori* is part of the oral microflora.

### Referanser

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; i: 1311–5.
2. Taylor DN, Personnet J. Epidemiology and natural history of *H. pylori* infections. In: Blaser MJ, Smith PF, Ravdin J, Greenberg H, Guerrant RL, editors. *Infection of the Gastrointestinal Tract*. NY: Raven Press NY; 1995. p. 551–64.
3. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 720–41.
4. Israel DA, Peek RM. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Allment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1271–90.
5. Otteman KM, Lowenthal AC. *Helicobacter pylori* uses motility for initial colonization and to attain robust infection. *Infect Immun* 2002; 70: 1984–90.
6. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sachs G. A H<sup>+</sup>-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science* 2000; 287: 482–5.
7. Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000; 355: 358–62.
8. Leung W-K, Siu KLK, Kwok CKL, Chan S-Y, Sung R, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2881–4.
9. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994; 272: 65–9.
10. Aase S. Patogenesen ved *Helicobacter pylori*-infeksjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2760.
11. Berstad AE, Berstad K, Berstad A. Patofysiologi ved *Helicobacter pylori*-infeksjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2790–3.
12. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *BMJ* 1998; 316: 1507–10.
13. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127–31.
14. Midtvedt T. *Helicobacter pylori* – hvor mye venn og hvor mye fiende. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 773.
15. Kusters JG. Recent developments in *Helicobacter pylori* vaccination. *Scand J Gastroenterol* 2001; (Suppl 234) 15–21.
16. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *BMJ* 1998; 316: 1507–10.
17. Song Q, Lange T, Spahr A, Adler G, Bode G. Characteristic distribution pattern of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva detected with nested PCR. *J Med Microbiol* 2000; 49: 349–53.
18. Song Q, Spahr A, Schmid RM, Adler G, Bode G. *Helicobacter pylori* in the oral cavity: high prevalence and great DNA diversity. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2162–7.
19. Gill HH, Shankaran K, Desai HG. *Helicobacter pylori* in dental plaque of children and their family members. *J Assoc Physicians India* 1994; 42: 719–21.
20. Allaker RP, Young KA, Hardie JM, Domizio P, Meadows NJ. Prevalence of *Helicobacter pylori* at oral and gastrointestinal sites in children: evidence for possible oral-oral transmission. *J Med Microbiol* 2002; 51: 312–7.
21. Mapstone NP, Lynch DA, Lewis FA, Axon AT, Tompkins DS, Dixon MF, et al. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in the mouths and stomachs of patients with gastritis using PCR. *J Clin Pathol* 1993; 46: 540–3.
22. Miyabayashi H, Furihata K, Shimizu T, Ueno I, Akamatsu T. Influence of oral *Helicobacter pylori* on the success of eradication therapy against gastric *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2000; 5: 30–7.
23. Dore-Davin C, Heitz M, Yang H, Herranz M, Blum AL, Corthesy-Theulaz I. *Helicobacter pylori* in the oral cavity reflects handling of contaminants but not gastric infection. *Digestion* 1999; 60: 196–202.
24. Hardo PG, Tugnait A, Hassan F, Lynch DA, West AP, Mapstone NP, et al. *Helicobacter pylori* infection and dental care. *Gut* 1995; 37: 44–6.
25. Cammarota G, Tursi A, Montalto M, Papa A, Veneto G, Bernardi S, et al. Role of dental plaque in the transmission of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 174–7.
26. Kamat AH, Mehta PR, Natu AA, Phadke AY, Vora IM, Desai PD, et al. Dental plaque: an unlikely reservoir of *Helicobacter pylori*. *Indian J Gastroenterol* 1998; 17: 138–40.
27. Oshowo A, Gillam D, Botha A, Tunio M, Holton J, Boulous P, et al. *Helicobacter pylori*: the mouth, stomach, and gut axis. *Ann Periodontol* 1998; 3: 276–80.
28. Cellini L, Allocati N, Piattelli A, Petrelli I, Fanci P, Dainelli B. Microbiological evidence of *Helicobacter pylori* from dental plaque in dyspeptic patients. *New Microbiol* 1995; 18: 187–92.
29. Savoldi E, Marinone MG, Negrini R, Facchinetti D, Lanzini A, Sapelli PL. Absence of *Helicobacter pylori* in dental plaque determined by immunoperoxidase. *Helicobacter* 1998; 3: 283–7.
30. Malaty HM, Evans DJ, Abramovitch K, Evans DG, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in dental workers: a seroepidemiology study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1728–31.
31. Honda K, Ohkusa T, Takashimizu I, Watanabe M, Amagasa M. High risk of *Helicobacter pylori* infection in young Japanese dentists. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 862–5.
32. Blaser MJ. Where does *Helicobacter pylori* come from and why is it going away? *JAMA* 1999; 282: 2260–2.
33. Cutler AF, Schubert TT. Patient factors affecting *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 505–9.

Nøkkelord: Infeksjon; Mikrobiologi; Munnhulen; Smitte.

Adresse: Erik Jantzen, Institutt for oral biologi, Det odontologiske fakultet, postboks 1052 Blindern, N-0316 Oslo. E-post: erikj@odont.uio.no