

Nils Jacobsen

Stress og periodontal sykdom

Det er velkjent at stress i forbindelse med alvorlige psykiske påkjenninger kan føre til kroppslige reaksjoner. En rekke epidemiologiske undersøkelser der psykologiske stressmålinger er kombinert med kliniske undersøkelser av periodontale forhold, tyder på at også periodontal sykdom forverres ved stressfaktorer som negative livshendelser, depresjoner, arbeidsrelaterte krav, arbeidsløshet, finansielle problemer og lignende. Epidemiologiske statistiske metoder anvendt som kan skille ut effekten av stressfaktorer fra andre kjente risikofaktorer forbundet med helse eller atferd, eksempelvis diabetes eller røyking. I den enkelte undersøkelse kan det likevel være vanskelig å fastslå at den påviste sammenhengen er av kausal natur. Den overveiende del av de foreliggende epidemiologiske data kan imidlertid tolkes i retning av at stressfaktorer er av betydning for periodontal sykdom. Flere undersøkelser viser at god mestringsevne overfor stresspåvirkning er forebyggende med hensyn til utvikling av sykdom.

De fysiologiske mekanismene som ligger til grunn, er felles for mange andre somatiske utslag av psykiske påkjenninger, eksempelvis utvikling av hjerte-/kar-sykdom. Påvirkningen skjer via visse signalstoffer fra hjernen til binyrebarken, med utskillelse av stresshormoner som kortisol, eller via det sympatiske nervesystemet til binyremargen med utskillelse av katekolaminer. Det hele skjer i samspill med immunologiske reaksjoner i et såkalt psyko-nevro-immunologisk system. Ved periodontitt tyder mye på at forhøyet kortisol over tid fører til endring i den immunologiske responsen overfor inntrengende mikrober og som medfører en økning av inflammasjonsfaktoren.

Store befolkningsundersøkelser tyder på en sammenheng mellom psykologiske faktorer og somatisk sykdom (1). Medisinske forskere har fokusert spesielt på kardiovaskulære sykdommer (2). Lett synlige eksempler for tannleger er oppblussing av herpetiske og aftøse munnsår, og av inflam-

Forfatter

Nils Jacobsen, professor emeritus, dr.odont. Nordisk institutt for odontologiske materialer, NIOM as

matoriske sykdommer som psoriasis (3–5). Erfarne praktikere opplever at også kronisk periodontitt forverres i stressperioder. Formålet med den foreliggende oversikten er å trekke frem noen epidemiologiske data fra de siste 25 årene med vekt på stress og periodontale sykdommer, samt gi en kortfattet beskrivelse av hvilke mekanismer som kan være i virksomhet.

Stressbegrepet stammer fra Hans Selye, som mente at stress kunne gi omfattende kroppslige utslag i form av høyt blodtrykk, søvnløshet, tretthet, hjerteforstyrrelser, nedsatt immunforsvar, muskel-skjelettlager, fordøyelsesplager, utbrenthet etc., via nervesystemet og hormonsystemet (6). Selyes stressbegrep samsvarte imidlertid dårlig med den vanlige bruken innen fysikken, der mengden av eksternt kraft (stress) fører til en proporsjonal deformasjon (strain) av et materiale. Han forsøkte derfor å bytte ut betegnelsen stress med stressor som uttrykk for ytre påkjenninger, men stress blir fortsatt anvendt både i betydningen av belastning og reaksjonsmåte. Psykososiale stressorer kan være negative hendelser som skilsmisse, død i nær familie og konflikter og frustrasjoner knyttet til arbeid og omgivelser. Angstlidelser og depresjon er psykiske tilstander som kan ses på både som en stressfaktor og som en følge av psykososialt stress. Depresjon karakteriseres ved at en person kan være nedstemt, trist, bekymret, hjelpeløs, irri-

Hovedbudskap

- Psykologisk stress kan føre til mangeartede somatiske reaksjoner, også i munnhulen
- Epidemiologiske data tyder på at stresspåvirkninger av forskjellig slag kan bidra til å utvikle eller forverre periodontal sykdom
- Den fysiologiske mekanismen bygger på en endring av immunsystemet og økning i inflammasjonstrykket som følge av sentral påvirkning via stresshormoner som kortisol fra binyrebarken

tabel, trett, engstelig eller en kombinasjon av slike faktorer. Depresjon opptrer ofte sammen med somatiske sykdommer (7).

Under alle omstendigheter er det den biologiske responsen på stressende psykiske påkjenninger som er interessant. Disse forhold hører inn under begrepet helsepsykologi, som bygger på en biopsyko-sosial modell der psykiske tilstander og ulik atferd sammen med biologiske forhold påvirker vår helsetilstand. Mye tyder på at immunsystemet også reagerer på stress. Sammenhengen mellom psykiske faktorer og sentralnervesystemet, det endokrine systemet og immunsystemet kalles gjerne psykonevroimmunologi, et fagområde som tilbyr forklaringsmodeller for de forskjellige trinn fra psykisk påvirkning til somatisk sykdom (8).

Psykososialt stress og kardiovaskulær sykdom

Sammenhengen mellom psykososiale påkjenninger og kardiovaskulære sykdommer har vært gjenstand for store epidemiologiske undersøkelser, blant annet i Danmark. En prospektiv kohortstudie i tiden 1980–96 blant nesten 20 000 foreldre som hadde mistet et barn, viste en tydelig øket prevalens av hjerteinfarkt sammenliknet med en stor kontrollpopulasjon av matchede foreldrepar. Økningen i hjerte-/karsykdom gav seg utslag først etter noen år, siden det tar tid å utvikle hjertesykdom hos relativt unge mennesker (9). Tapet av et barn gav seg også utslag på dødsstatistikken i den samme populasjonen mange år senere, både som følge av naturlig og unaturlig død hos mødrene og som følge av unaturlig død hos fedrene (10).

En annen prospektiv kohortstudie av dødsfall og stressfaktorer fra Danmark tok utgangspunkt i opplysninger om intensitet og hyppighet av psykiske stressfaktorer. Det dreide seg om spenning, nervøsi-

tet, utålmodighet, angst og søvnløshet hos cirka 12 000 deltakere i tidsrommet 1981–83 slik det fremgikk av besvarte psykologiske spørreskjema. Dødsstatistikken for deltakerne ble så fulgt opp gjennom en 20-årsperiode frem til 2001. Dette materialet viste en generell forhøyet dødsrisiko for menn med høyt stressnivå, men ikke for kvinner. Øket dødsrate av iskemisk hjertesykdom gjaldt bare for unge menn (11).

Noen år senere ble et bredt spektrum av stressfaktorer undersøkt i en pasientkontrollstudie som omfattet over 11 000 hjerteinfarktpasienter og et tilsvarende antall kontrollpersoner fra 52 land i alle verdensdeler. Det psykososiale stresset ble bedømt ved psykologiske spørreskjema om forhold på arbeid og hjemme, finansielt stress, negative livshendelser og depresjon. Resultatene påviste at det var en øket prevalens av alle de nevnte stressfaktorene hos hjertepasientene sammenliknet med tilsvarende kontrollgrupper. Man konkluderte med at både psykososiale stressorer av denne art og depresjon medfører øket risiko for hjerteinfarkt uansett region, etnisk gruppe og kjønn (12).

Psykososialt stress og periodontitt

Diskusjonen om stressrelatert hjertekarsykdom har vært en viktig bakgrunnsfaktor for å se nærmere på en forbindelse mellom stress og periodontitt. I følge en oversikt av Monteiro da Silva og medarbeidere tydet kliniske studier allerede fra 1960-årene på en sammenheng mellom angstlidelser, depresjon og periodontitt hos psykiatriske pasienter, og mellom alvorlige negative hendelser i privatlivet og periodontitt hos andre pasienter (13). Senere har psykososiale faktorer og periodontitt vært gjenstand for epidemiologiske undersøkelser

Tabell 1. Noen epidemiologiske undersøkelser av stresspåvirkning ved periodontale sykdommer

	Mål/metode	Resultat/kommentarer
Green et al. 1986 (14)	Sammenheng stress, somatiske symptomer og periodontitt. Retrospektiv undersøkelse. 50 krigsveteraner	Periodontal sykdom økende USA ved økende mengde negative livshendelser
Marcenes et al. 1992 (15) Storbritannia	Sammenheng arbeidsrelatert stress og oral helse. Tverrsnittundersøkelse. 164 mannlige arbeidere	Graden av periodontitt øket med arbeidsrelaterte krav og sosioøkonomiske forhold. Karies koplet til sukker forbruk og familieforhold
da Silva et al. 1996 (16) Storbritannia	Sammenheng psykososiale faktorer og grader av periodontitt. Tverrsnittundersøkelse 100 pasienter og 50 kontroller	Sammenheng mellom ensomhet og depresjon og den hurtig progredierende form for periodontitt
Croucher et al. 1997 (17) Storbritannia	Sammenheng mellom psykososiale faktorer og periodontitt. Pasientkontrollstudie 100 pasienter	Negative hendelser, arbeidsløshet og partnerforhold av betydning, i klynge sammen med atferdsfaktorer som dentalt plakk og røyking
Genco et al. 1999 (18) USA	Forholdet mellom psykososiale faktorer, mestringsevne og periodontitt. Tverrsnittundersøkelse 1426 personer	Finansielt stress og depresjon viktige risikofaktorer. Mestrings-evnen viktig
Hugoson et al. 2002 (19) Sverige	Sammenheng negative hendelser og periodontitt. Tverrsnittundersøkelse 298 eldre pasienter	Tap av partner av betydning. Mestringsevnen viktig
Akhter et al. 2005 (20) Japan	Sammenheng stress og periodontitt. Tverrsnittundersøkelse 1089 personer	Sammenheng med arbeidsstress og helsebekymringer
Dolic et al. 2005 (21) Tyskland	Sammenheng psykososiale faktorer og periodontitt. Tverrsnittundersøkelse 110 personer.	Psykologisk stress korrelert med periodontalt bentap
Castro et al. 2006 (23) Brasil	Sammenheng med psykososiale faktorer og periodontitt. Pasient/kontrollstudie. 165 personer	Ingen sammenheng mellom negative hendelse, angst eller depresjon og periodontitt

av varierende omfang og med forskjellig metodikk i flere pasientmaterialer uten relasjon til psykiatri.

Tabell 1 viser en oversikt over sentrale epidemiologiske undersøkelser i en 20-års periode frem til 2006. Green og medarbeidere (1986) studerte hvorvidt negative livshendelser kunne være av betydning ved utvikling av periodontitt hos 50 mannlige pasienter ved en veteranklinikk i Brooklyn. Man kombinerte en klinisk undersøkelse av gingivitt og periodontitt med graden av negative livshendelser bedømt etter et bestemt psykologisk skjema. Også annen somatisk symptomatologi ble trukket inn. Graden av periodontal sykdom var jevnt over korrelert med graden av negative hendelser, mens enkelte pasienter syntes å være upåvirket (14).

Noen år senere studerte engelske forskere sammenhengen mellom oral helse og stressrelaterte faktorer i arbeidslivet på 164 mannlige arbeidstakere. Ved analysen ble det tatt hensyn til faktorer som arbeidskrav, kontrollpåtrykk og arbeidsvariasjon sammen med alder, sosioøkonomisk status, familieforhold, tannlegebesøk, sukkerforbruk og munnhygiene. Her fant man at arbeidsrelaterte krav, ugunstige familieforhold og lav sosioøkonomisk status var faktorer som påvirket graden av periodontal sykdom, mens karies ble satt i sammenheng med alder, sukkerforbruk og ekteskapsforhold (15). Den sikreste observasjonen av emosjonelt stress som predisponerende faktor syntes å være knyttet til akutt nekrotiserende gingivitt (13) og til den hurtig progredierende form for kronisk periodontitt (16). Forfatterne antar at årsaken kan være fysiologiske forandringer i spyttflod, endokrinologi og immunsystem, men det kan også være tale om atferdsmessige forhold som mangelfull munnhygiene eller forandringer i diett og røykevaner. Samlet kan stressfaktorer og depresjon føre til lavere resistens overfor infeksjoner. Andre forfattere påpeker at psykososiale faktorer og risikoatferd med hensyn til munnhelse kan utgjøre en samvirkende klynge med hensyn til utvikling av periodontitt (17).

Senere er dette problemområdet blitt gjenstand for oppmerksomhet fra epidemiologer ved hjelp av tverrsnittsstudier og pasientkontrollstudier. I en tverrsnittsstudie av periodontitt hos 1426 personer fra staten New York i 1999 anvendte Genco og medarbeidere opplysninger fra flere sett av psykologiske spørreskjema om stressbelastning, livshendelser og psykologiske særtrekk korrelert med kliniske data om plakk, blødning, lommedybde og røntgenologiske opplysninger (18). I tillegg besvarte pasientene spørreskjema som gav opplysninger om deres evne til å mestre stressrelaterte utfordringer på en adekvat måte, det vil si å møte utfordringene på en problemfokuseret måte ved å ta fatt i ondets rot og søke kompetente råd, til forskjell fra en emosjonsfokusert reaksjon som i større grad kan innebære en tilpasning eller fortregning av situasjonen.

Det ligger imidlertid i sakens natur at enkelte belastninger vanskelig kan takles ved problemløsning og at enkelte personlighetstyper vil helle mer til en emosjonell type mestringsstrategi. Forfatterne konkluderte med at stress i sammenheng med finansiell belastning var en signifikant risikoindikator for alvorlig periodontal sykdom sammen med forekomsten av bestemte bakterier, diabetes og atferdsmessige faktorer som røyking. Problemorienterte mestringsstrategier kunne imidlertid oppveie risikoen (18).

Også skandinaviske forskere har bidratt i denne forbindelse. En undersøkelse fra Jönköping basert på 298 eldre pasienter viste at tap av partner i moden alder var en spesifikk risikofaktor med hensyn til utvikling av periodontitt på linje med kjente faktorer som alder, røyking og munnhygiene. Også i denne populasjonen var mestringssevnen av betydning (19). En liknende undersøkelse basert på 1089 personer fra et jordbruksdistrikt i Japan tydet også på en statistisk korrelasjon mellom stress, særlig i form av arbeidsbelastning og bekymring for egen helse, og periodontitt når man justerte for andre kjente risikofaktorer (20). En tysk undersøkelse fra 2005 bekreftet sammenhengen mellom psykologisk stress og periodontalt bentap. Også her syntes mestringssevner hos pasientene å være av betydning (21).

De epidemiologiske undersøkelser som er referert her, antyder alle en sammenheng mellom psykososiale faktorer og periodontitt. Med utgangspunkt i pasienter med eller uten periodontitt kunne imidlertid ikke to brasilianske studier fra samme periode påvise noen forskjell med hensyn til psykologiske variable mellom de to pasientgruppene. Begge studier brukte de samme psykologiske skalaer for livshendelser, angst og depresjon (22–23).

Oppsummerende oversikter

Flere forfattere har forsøkt på en samlet bedømmelse av de epidemiologiske undersøkelsene fra denne tidsperioden. En tysk oversikt fra 2004 over empiriske studier med dette tema listet opp 17 studier, hvorav to prospektive og en retrospektiv undersøkelse fra samme periode (24). To tverrsnittsstudier viste ingen forskjeller med hensyn til psykologiske belastningsfaktorer mellom pasienter med og uten periodontitt, mens de øvrige studier viste en slik sammenheng. I flere av disse studiene gjelder dette den behandlingsrefraktære og den hurtig progredierende formen for periodontitt. De to prospektive studiene over henholdsvis ett år og fem år påviste en viss sammenheng mellom stressende faktorer på arbeidsplassen og periodontitt.

I 2007 publiserte Peruzzo og medarbeidere en meta-analyse av 58 epidemiologiske studier på dette området mellom 1990 og 2006 (25). Fjorten studier ble godkjent for nærmere vurdering etter bestemte vitenskapelige kriterier. Av disse var sju tverrsnittsstudier og seks pasientkontrollstudier, mens én var en prospektiv studie over 24 måneder. Åtte av studiene viste en positiv relasjon mellom stress og psykososiale faktorer og periodontitt. Fire andre viste en positiv relasjon for enkelte kriterier og negative for andre, og to studier viste ingen relasjon. Den prospektive studien viste en sammenheng mellom evnen til mestrings og resultat av ikke-kirurgisk periodontal behandling (25).

I en tredje oversikt fra denne tidsperioden ble stress/negative hendelser, depresjon og angst vurdert separat med hensyn til sammenheng med periodontal sykdom. Ifølge denne oversikten var det en signifikant sammenheng av denne art mellom stress/livshendelser og depresjon i henholdsvis seks av ni og fire av 11 studier. For angstkomponenten, som var med i fem studier, var forholdet tre av fem (26).

Det er en viss overlappning med hensyn til studier som er med i oversiktene og de enkeltstudier som er henvist til ovenfor. Samlet gir studiene gode grunner til å mene at psykososialt stress av forskjellig

art kan bidra ved utvikling av periodontal sykdom. Men hva er mekanismene ved en slik sykdomsutvikling?

Mekanismer ved stressrelatert somatisk sykdom

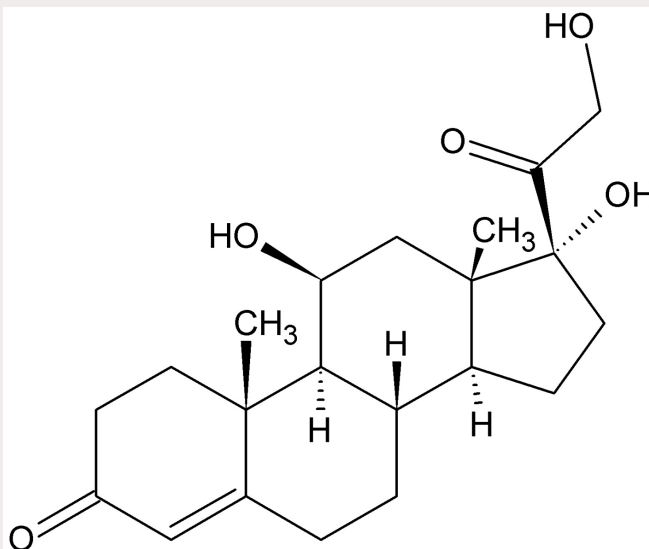
Den akutte responsen på stress er en flukt- eller kampreaksjon som kan måles ved fysiologiske og biokjemiske parametre som respirasjon, svette, blodtrykk og hjerterefrekvens, stresshormoner og neurotransmittere. En slik umiddelbar respons kan være hensiktsmessig, mens en vedvarende respons av denne art kan medføre ugunstige neurologiske, endokrine og immunologiske reaksjoner. Man tenker seg at psyken, nervesystemet, endokrinsystemet og immunsystemet kommuniserer og virker sammen (8).

To fysiologiske mekanismer er særlig aktuelle: HPA-aksen (hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis) og SAM-systemet (sympathetic-adrenal-medullary-system). Man tenker seg at emosjonelt stress påvirker det limbiske området i hjernebarken, som står i tett forbindelse med bestemte områder i hypothalamus. Aktivisering av HPA-aksen starter ved at neuropeptider fra hypothalamus stimulerer hypofysens forlapp til sekresjon av adrenokortikotrop hormon (ACTH), som i sin tur stimulerer til sekresjon av stresshormoner som kortisol fra binyrebarken. Kortisol (figur 1) regulerer en rekke fysiologiske prosesser som inkluderer antiinflammatoriske responser og metabolisme av karbohydrater, fett og proteiner. I utgangspunktet bruker hjernen kortisol til å dempe immunsystemet og tone ned inflammasjon til et rimelig nivå, men ved kronisk stress vil vedvarende høyt kortisolnivå «slå av» immunsystemet og dermed forhindre kamp mot infeksjoner (27).

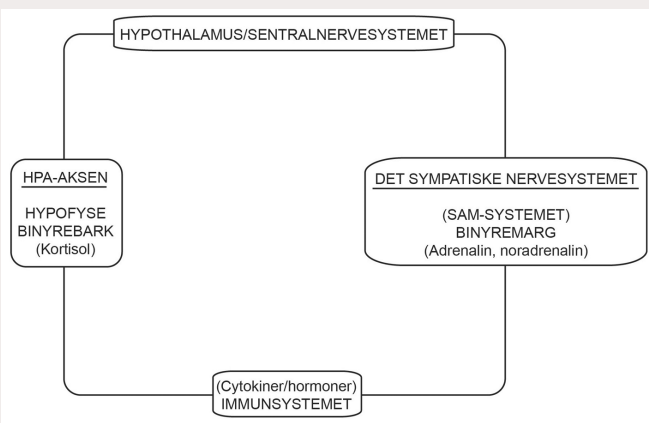
Ved SAM-systemet samvirker det sympatiske nervesystemet med det endokrine systemet representert ved binyremargen og binyrebarken. Emosjonelt stress kan dermed føre til øket frigjøring av katekolaminer som noradrenalin og adrenalin. En økning av katekolaminer kan medføre øket blodtrykk og øket mobilisering av frie fettsyrer, øket blodplateaktivering og dermed øket risiko for arteriosklerose med iskemisk hjertesykdom.

Stresspåvirkningen vil altså kunne starte i sentrale hjerneområder og få virkning via HPA-aksen og SAM-systemet. I tillegg kan liknende signaler komme fra immunsystemet ved inflammatoriske cytokiner eller via afferente nervebaner. Når så cytokiner også kan produseres av sentralnervesystemet og neuropeptider og hormoner kan produseres av immunceller, får man et felles psyko-neuro-immunologisk signalsystem der alt henger sammen, og avvik kan medvirke til sykdom av forskjellig art (28). En forenklet fremstilling av de tre samvirkende systemene finnes i figur 2. På dette grunnlag vil binyrebarkhormoner, katekolaminer og cytokiner kunne fungere som stressmarkører i forskjellige kroppsvæsker.

Detalj kunnskap om de fysiologiske mekanismene ved stressrelatert sykdom er i stor grad basert på eksperimentelle modeller der forsøksdyr utsettes for psykisk eller fysisk stress. Et norsk forsker-team har bidratt med en modell for måling av ligaturindusert periodontitt hos rotter med mulighet for å studere virkningen av psykiske og fysiske faktorer. På den måten påviste man i første omgang en kopling mellom øket HPA-aktivitet med tilhørende frigjøring av stresshormon og graden av alveolært bentap (29). Senere er modellen anvendt for å studere en rekke detaljer ved



Figur 1. Kortisol er et døgnavariabelt glucokortikoid fra binyrebarken som øker blodsukkeret, mobiliserer aminosyrer og fett og reduserer immunologiske responser. Det skjer en nyttig akutt økning i kortisol ved alle slags stress, men ved vedvarende stress vil kortisol dempe immunsystemet. Redusert immunologisk forsvar bidrar til øket inflammatorisk aktivitet. Kortisolnivået i kroppsvæsker som saliva er en god indikator på stressnivået.



Figur 2. Forenklet bilde av de tre samvirkende fysiologiske systemer som er relevant ved stresspåvirkning. Til høyre: Det sympatiske nervesystemet-binyremarg (SAM-systemet). Rask virkning via katekolaminer som adrenalin og noradrenalin. Til venstre: Hypotalamus-hypofyse-binyrebarkaksen (HPA-aksen). Langsomme, varig virkning via kortisol. Under: Immunsystemet. Påvirkning ved cytokiner/peptidhormoner. Forbindelseslinjen antyder at de tre hovedaktørene kommuniserer med hverandre via signaler fra hjernen.

stressindusert periodontitt, som for eksempel det sensoriske nervesystemets rolle ved regulering av immun-inflammatoriske signalsystemer (30).

Stressmarkører ved epidemiologiske undersøkelser av periodontitt

Måling av stressmarkører i vevsvæsker har vært en måte å slå fast i hvilken grad stress har målbar fysiologiske effekter. En metode med relasjon til periodontal sykdom har vært å fastslå nivået av bestemte cytokiner i gingivalvæske. Eksempelvis påviste Deinzer og medarbeider (1999) en økning av IL-1-beta i gingivalvæsken hos studenter under eksamenstress. Dersom man i tillegg fremkalte gingivitt ved manglende tannpuss, økte nivået ytterligere (31). Senere har forskere fra mange land forsøkt å kombinere kliniske studier vedrørende stress og periodontale sykdommer med måling av stressmarkører i vevsvæsker. I 2003 fant greske forskere forhøyete verdier av de inflammatoriske interleukinene IL-1-beta, IL-6 og IL-8 i saliva hos pasienter med stressrelatert periodontitt (32), mens brasilianske forskere påviste en øket kortisolkonsentrasjon i saliva hos samme pasientkategori noen år senere (33).

Samtidig fant svenske forskere at kvinner med stressrelatert depresjon og utmattelse hadde høyere konsentrasjon av det inflammatoriske interleukinet IL-6 og av kortisol i gingivalvæsken. Disse kvinnene hadde også mer plakk og gingivitt, altså både fysiologiske og atferdsmessige følgetilstander (34). De samme forskerne påviste senere øket gingival inflammasjon og dypere periodontale lommer hos depressive kvinner. De hadde som før en øket cytokinkonsentrasjon i gingivalvæsken, mens en høyere kortisolkonsentrasjon ikke kunne bekrefte (35). En nyere rapport fra India viste en statistisk korrelasjon mellom kortisol i serum og periodontal sykdom, og mellom stress og periodontal sykdom (36), og en rapport fra Belgia påviste forøket konsentrasjon av kortisol og beta-endorfin i saliva hos pasienter med kronisk periodontitt, men ikke av kromogranin A og alfa-amylase (37) (tabell 2).

Tabell 2. Markører ved epidemiologiske undersøkelser av stressrelatert periodontitt

	Markør/kroppsvæske	Funnt
Deinzer et al. 1999 (31)	Interleukin Gingivalvæske	IL-1-beta øket ved eksperimentell gingivitt og eksamenstress
Giannopoulou et al. 2003 Hellas/Sveits (32)	Interleukiner Gingivalvæske	IL-1-beta, IL-6 og IL-8 øket hos pasienter m/stressrelatert periodontitt
Hilgert et al. 2006 Brasil (33)	Kortisol Saliva	Kortisol øket hos pasienter med periodontitt. Stress gav ingen økning
Johannsen et al. 2006 Sverige (34)	Interleukiner Kortisol Gingivalvæske	IL-6 og kortisol øket hos pasienter med depresjon og øket plakk/gingivitt
Johannsen et al. 2007 Sverige (35)	Interleukiner Kortisol Gingivalvæske	IL-6, men ikke kortisol, øket hos depressive kvinner med gingivitt og dype lommer
Goyal et al. 2011 India (36)	Kortisol Serum	Øket ved periodontitt og stress
Rai et al. 2011 Belgia (37)	Kromogranin A Alfa-amylase Kortisol Beta-endorfin Saliva	Øket kortisol og beta-endorfin hos pasienter med periodontitt. Ikke øket kromogranin og alfa-amylase

Kromogranin A er et stresshormon som blir frigjort fra binyremargen og adrenergeiske nevroner sammen med katekolaminer som noradrenalin, og alfa-amylase i saliva avspeiler noradrenalin i plasma. Disse markørene assosieres derfor med den initiale stressreaksjonen via SAM-systemet, mens aktivitet via HPA-aksen resulterer i øket kortisolnivå. Beta-endorfin er en neurotransmitter som frigjøres ved stress og fysisk aktivitet (38). Interleukiner er et uttrykk for den stressrelaterte inflammasjonsprosessen.

Periodontitt og andre stressrelaterte sykdommer

Andre studier fra de siste årene påpeker at oral helse kan gå inn som en integrert del av en kompleks forklaringsmodell for en sammenheng mellom psykososialt stress og sykdom. Det vises her til data fra en isolert gruppe eldre der det var en sammenheng mellom stress, overvekt, diabetes, inflammatoriske sykdommer og dårlig munnhelse (39). Hypotesen er at stress bidrar til overvekt via genetiske mekanismer. Man skaffet seg et kroppslig fettdepot for å stå imot fysiske utfordringer, noe som i sin tid var nyttig, men som ikke lenger er aktuelt i en moderne tilværelse. Resultatet blir overvekt som i sin tur kan føre til diabetes og kroniske inflammatoriske sykdommer blant annet i munnhulen.

Et annet aspekt er at periodontale infeksjoner kanskje kan spille en rolle ved utviklingen av arteriosklerose. Man viser blant annet til at Gram-negative mikrober fra periodontale lesjoner finnes igjen i åreplakk og bidrar til arteriosklerosen ved lipopolysakkarider, cytokiner og blodplateaggregerende proteiner. En sammenheng mellom periodontitt og hjerte-/kar-sykdom finnes i en rekke pasientkontroll- og tverrsnittstudier, men slike studier sier lite om det dreier seg om parallell sykdomsutvikling eller en årsakssammenheng (40). Begge er multifaktorielle sykdomsformer med visse likhetspunkter

i de aktuelle etiologiske mekanismer og begge synes å kunne ha en stressrelatert komponent. Enkelte kohortstudier over tid tyder på en årsakssammenheng mellom hjerte/karsykdom og periodontitt, mens andre ikke gjør det (41). Nyere forskning synes imidlertid å helle i retning av at en slik årsakssammenheng finnes (42). Arteriosklerosen ved hjerte-/karsykdom er en følge av øket blodtrykk og atferdsmessige forhold som kosthold og røyking. I tillegg kommer en inflammasjonsfaktor der Gram-negative mikrober som stammer fra periodontal infeksjon, er funnet igjen i arterielt plakk (43). Inflammasjonsfaktoren er sentral ved utviklingen av periodontitt.

Diskusjon

Denne oversikten bygger på epidemiologiske undersøkelser som er utført gjennom de siste 25 år med sikte på å klarlegge forholdet mellom stressfaktorer og periodontal sykdom. De undersøkelser som er tatt med her, er valgt ut etter skjønn for å gi et tilnærmet representativt bilde av de publikasjoner som finnes. De aller fleste

er tverrsnittstudier eller pasient/kontrollstudier der klinisk undersøkelse av periodontitt er kombinert med psykologiske spørreskjema. I bakgrunnen ligger tilsvarende studier av stressfaktorer og hjerte-/karsykdom. Andre stressrelaterte sykdoms fenomener med relasjon til odontologi, som for eksempel kjeveleddsproblematikk, er ikke tatt opp i denne sammenheng.

De inkluderte epidemiologiske studiene av stress og periodontitt er svært uensartet, av forskjellig omfang og med forskjellig vekt på de enkelte stressfaktorene. Som flere av forfatterne selv påpeker, er mange undersøkelser basert på et lite antall pasienter og går over kort tid. Et fellestrekk er bruk av enkle og velkjente målemetoder for registrering av periodontitt, noe som også finnes igjen i de eksperimentelle studiene på dette området. Målemetodene tillater statistiske vurderinger av relativt små forskjeller. Mer komplisert er bruken av psykologiske spørreskjema for å få frem forskjellige stressfaktorer og psykiske tilstander. De anvendte skjemaene er bare delvis av internasjonal karakter, og varierer derfor fra land til land og med hvilken stressfaktor som den enkelte forsker legger vekt på. Feilkilder kan være knyttet både til pasientenes hukommelse og deres evne til å fylle ut skjema.

En annen vanskelighet ved vurderingen av de innsamlede data med henblikk på stress og periodontitt er såkalte konfunderende faktorer, det vil si faktorer som kan trekke i samme retning med hensyn til utvikling av periodontitt. Slike faktorer kan være av helsemessig, atferdsmessig eller psykososial art, eksempelvis diabetes, munnhygiene, røykevaner eller sosioøkonomisk status. Epidemiologene behøver imidlertid korrigerende statistiske metoder som kan få frem en sammenheng, eventuelt en manglende sammenheng, mellom periodontitt og de antatte stressfaktorene samlet eller hver for seg.

På dette grunnlag er det i et flertall av undersøkelsene funnet en sammenheng mellom stressfaktorer som negative livshendelser, depresjon eller angstlidelser og periodontal sykdom, som antydnet i tabell 1. Enkelte undersøkelser får imidlertid ikke frem en slik sammenheng, og man savner flere prospektive undersøkelser over tid som kunne styrke sannsynligheten for at en slik sammenheng er kausal, slik som ved hjerte-/karsykdom.

Den psyko-nevro-immunologiske forklaringsmodellen som ligger til grunn for disse forhold vil kunne avspeiles av bestemte stressmarkører i kroppsvæsker. Enkelte epidemiologiske forskere har benyttet seg av slike markører, se tabell 2. Stressmarkører for den initiale stressresponsen, slik som kromogranin A og alfa-amylase i saliva har imidlertid ikke vist seg forhøyet ved mistenkt stressrelatert periodontitt (37). Derimot er kortisolkonsentrasjonen jevnt over forhøyet i de fleste studier, som uttrykk for en øket HPA-akseaktivitet. Hovednøkkel til de patologiske prosesser som følger en stressrelatert komponent av periodontitt ser derfor ut til å være kortisols tilbakekoplingsrolle med hensyn til immunologisk aktivitet. På den måten får inflammatoriske prosesser friere spillerom. Økning av interleukiner i gingivalvæske ved eksamensstress og eksperimentell gingivitt, synes å bekrefte dette.

Det kan altså argumenteres for at psykisk stress vil kunne ha en påvirkningsrolle i et komplisert psyko-nevro-immunologisk signal-system både ved hjerte-/kar sykdom og periodontitt (41). Ved periodontitt vil den immunologiske forsvarsaktiviteten kunne bli endret av stresshormoner som kortisol og dermed få en innvirkning på de

mekanismer som fører til lokal benresorpsjon. Detaljer på dette punktet studeres for tiden både ved eksperimentelle dyrestudier og epidemiologi (30,36).

Et annet interessant aspekt i den foreliggende problemstillingen er om den antatte sammenhengen mellom periodontitt og stress også gjelder ved peri-implantitt. Her finnes ennå lite informasjon. En kasusrapport fra 2010, der en voksen dame mister sin mann, må slåss med sin familie om arveoppgjøret og utvikler betydelig tap av benfeste rundt sine dentale implantater, kan tolkes i den retningen (44). Resultater av videre forskning innen dette feltet vil være av stor interesse.

Sett under ett har de epidemiologiske studier som er trukket frem her, sannsynliggjort at det er en sammenheng mellom stress, depresjon og angstlidelser og forløpet av periodontal sykdom. Man kan imidlertid ikke utelukke at felles bakenforliggende faktorer kan forklare store deler av sammenhengen. Stressfaktoren behøver heller ikke å gjøre seg gjeldende hos alle. Mye tyder på at pasientenes evne, eventuelt manglende evne, til å mestre stressituasjoner er av stor betydning (18). Under alle omstendigheter er det vanskelig å bedømme hvor stor stressfaktoren er i samspill med andre, kjente årsaksfaktorer.

Takk

Takk til Jan Tore Samuelsen som har tegnet ut illustrasjonene.

English summary

Jacobsen N.

Stress and periodontal disease

Nor Tannlegeforen Tid. 2012; 122: 580–587.

It is recognized that psychosocial stress may lead to different somatic reactions. In dental practice the focus has been placed on the contribution of stress in the development of periodontal disease. Epidemiologic studies combining psychological evaluation of stress with clinical data on periodontitis indicate that the degree of periodontal disease is enhanced by stress factors such as negative life events, depression, strong work-related demands, financial distress, etc. Despite epidemiological statistics designed to separate the effect of stress from other health and behavioural risk factors such as diabetes and smoking, the causal role of stress factors in periodontal etiology may be difficult to decide. However, majority of available epidemiological data indicates that stress is important, although the exact part of the contribution is unknown. Several investigations show that satisfactory coping mechanisms are of preventive value in stress situations. The physiologic mechanisms are common to many other somatic reactions associated with psychosocial stress, such as cardiovascular disease. The impact of stress takes place by biochemical signals originating in the brain, which eventually lead to the release of adrenocortical stress hormones, such as cortisol. A parallel pathway is the sympathetic nerve system, leading to the release of stress related catecholamines from the adrenal medulla. Both pathways are communicating with the immune system. In the development of periodontitis the role of cortisol as an immunological inhibitory agent is central.

Referanser

1. Haug TT, Mykletun A, Dahl AA. The association between anxiety, depression, and somatic symptoms in a large population: the HUNT-II study. *Psychosom Med.* 2004; 66: 845–51.
2. Mykletun A, Bjerkeset O, Dewey M, Prince M, Överland S, Stewart R. Anxiety, depression, and cause specific mortality. The HUNT study. *Psychosom Med.* 2007; 69: 323–31.
3. Basavarai KH, Navya MA, Rashmi R. Stress and the quality of life in psoriasis: an update. *Int J Dermatol.* 2011; 50: 783–92.
4. Chida Y, Mao X. Does psychosocial stress predict herpes simplex virus recurrence? A meta-analytic investigation on prospective studies. *Brain Behav Immun.* 2009; 23: 917–25.
5. Huling LB, Baccaglini L, Choquette L, Feinn RS, Lalla RV. Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2012; 41: 149–52.
6. Selye H. The Stress of life. Chapter 4: The Birth of G.A.S. p .41. New York: McGraw-Hill Book Company, New York, Toronto, London, 1956.
7. Friedlander AH, Mahler ME. Major depressive disorder. Psychopathology, medical management and dental implications. *JADA.* 2001; 132: 629–38.
8. Breivik T, Thrane PS. Psychoneuroimmune Interactions in Periodontal disease. In: R Ader, DL Felten, N Cohen (eds). *Psychoneuroimmunology 2000*; third edition, San Diego, Ca. Academic Press. Chapter 63, pp 627–644..
9. Li J, Hansen D, Mortensen PB, Olsen J. Myocardial infarction in parents who lost a child: a nationwide prospective cohort study in Denmark. *Circulation.* 2002; 106: 1634–9.
10. Li J, Precht DH, Mortensen PB, Olsen J. Mortality in parents after death of a child in Denmark: a nationwide follow up study. *Lancet.* 2003; 361: 363–7.
11. Rod Nielsen T, Kristensen TS, Schnohr P, Grønbaek M. Perceived stress and cause-specific mortality among men and women: results from a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008; 168: 481–91.
12. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubald M, Almahmeed WA, al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries: case control study. *Lancet.* 2004; 364: 953–62.
13. Monteiro da Silva AM, Newman HN, Oakley DA. Psychosocial factors in inflammatory periodontal diseases. A review. *J Clin Periodontol.* 1995; 22: 516–26.
14. Green LW, Tryon WW, Marks B, Huryn J. Periodontal disease as a function of life events stress. *J Human Stress.* 1986; 12: 32–6.
15. Marcenes WS, Sheiham A. The relationship between work stress and oral health status. *Soc Sci Med.* 1992; 35: 1511–20.
16. Monteiro da Silva AM, Oakley DA, Newman HN, Nohl FS, Lloyd HM: Psychosocial factors and adult rapid progressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1996; 23: 789–94.
17. Croucher R, Marcenes WS, Torres MCMB, Hughes WS, Sheiham A. The relationship between life-events and periodontitis. A case control study. *J Clin Periodontol.* 1997; 24: 39–43.
18. Genco RJ, HO, AW, Grossi SG, Dunford RG, and Tedesco LA. Relationship of stress, distress, and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol.* 1999; 70: 711–23.
19. Hugoson A, Ljungquist B, Breivik T. The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in an adult Swedish population 50 to 80 years of age. *J Clin Periodontol.* 2002; 29: 247–53.
20. Akhter R, Hannan MA, Okhubo R, Morita M. Relationship between stress factor and periodontal disease in a rural area population in Japan. *Eur J Med Res.* 2005; 10: 52–47.
21. Dolic M, Bailer J, Staehle HJ, Eickholz P. Psychosocial factors as risk indicators of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005; 32: 1134–40.
22. Solis ACO, Lotufo RFM, Pannuti CM, Brunheiro EC, Marques AH, Lotufo-Neto F. Association of periodontal disease to anxiety and depression symptoms, and psychosocial stress factors. *J Clin Periodontol.* 2004; 31: 633–38.
23. Castro GD, Oppermann RV, Haas AN, Winter R, Alchieri JC. Association between psychosocial factors and periodontitis: a case control study. *J Clin Periodontol.* 2006, 33: 109–14.
24. Schneider G, Leyendecker SS. Werden parodontale Erkrankungen durch psychosoziale Belastungsfaktoren beeinflusst? Eine systematische Literaturübersicht. *Z Psychosom Med Psychother.* 2005; 51: 277–96.
25. Peruzzo DC, Benatti BB, Ambrosano GM, Nogueira-Filho GR, Sallum EA, Casati MZ, Nociti FH J et al. A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. *J Periodontol.* 2007; 78: 1491–504.
26. Dumitrescu AL. Psychological perspectives of the pathogenesis of periodontal disease. *Rom J Intern Med.* 2006; 44: 241–60.
27. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. *JAMA.* 2007; 298: 1685–7.
28. Hänsel A, Hong S, Camars RJA, von Känel R. Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010; 35: 115–21.
29. Breivik T, Thrane PS, Gjermo P, Opstad PK, Pabst R, von Hoersten S. Hypothalamic-pituitary adrenal axis activation by experimental periodontal disease in rats. *J Periodontol Res.* 2001; 36: 295–300.
30. Breivik T, Gundersen Y, Gjermo P, Fristad I, Opstad PK. Systemic Chemical Desensitization of Peptidergic Sensory Neurons with Resiniferatoxin Inhibits Experimental Periodontitis. *Open Dent.* 2011; 5: 1–6.
31. Deinzer R, Förster P, Fuck L, Herforth A, Stiller-Winkler R, Idel H. Increase of crevicular interleukin 1 beta under academic stress at experimental gingivitis sites and at sites of perfect oral hygiene. *J Clin Periodontol.* 1999; 26: 1–8.
32. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol.* 2003; 30: 145–53.
33. Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira DR, Bozetti Mc. Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. *J Dent Res.* 2006; 85: 324–8.
34. Johannsen A, Rylander G, Söder B, Åsberg M. Dental plaque, gingival inflammation, and elevated levels of interleukin-6 and cortisol in gingival crevice fluid from women with stress-related depression and exhaustion. *J Periodontol.* 2006; 77: 1403–9.
35. Johannsen A, Rydmark I, Söder B, Åsberg M. Gingival inflammation, increased periodontal pocket depth and elevated interleukin-6 in gingival crevicular fluid of depressed women on long-term sick leave. *J Periodont Res.* 2007; 42: 546–52.
36. Goyal S, Jajoo S, Nagappa G, Gururaja R. Estimation of relationship between psychosocial stress and periodontal status using serum cortisol level: A clinico-biochemical study. *Ind J Dent Res.* 2011; 22: 6–9.
37. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. Salivary stress markers, stress, and periodontitis: a pilot study. *J Periodontol.* 2011; 82: 287–92.
38. Noto Y, Sato T, Kudo M, Kurata K, Hirota K. The relationship between salivary biomarkers and state-trait anxiety inventory score under mental arithmetic stress: A pilot study. *Anesthesia & Analg.* 2005; 101: 1873–76.
39. Albright JW. Interactions of overweight, poor oral health, and stress related to chronic disease in an aging population. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2010; 2010: 614814.
40. Haynes WG, Stanford C. Periodontal disease and atherosclerosis. From dental to arterial plaque. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biol.* 2003; 23: 1309–11.
41. Dhadse P, Gattani D, Mishra R. The link between periodontal disease and cardiovascular disease: How far we have come in last two decades? *J Indian Periodontol.* 2010; 14: 148–54.

42. Holmstrup P, Klinge B, Sigurd B. Sammenhængen mellom marginal periodontitis og hjerte-kar-sykdom. *Nor Tannlegeforen Tid.* 2012; 122: 38–41.
43. Lygre H. Periodontal sykdom og bioaktive lipider. *Nor Tannlegeforen Tid.* 2011; 121: 832–6.
44. Flanagan, D. Stress related peri-implant bone loss. *J Oral Implantol.* 2010; 36: 325–7.

Adresse: Nordisk institutt for odontologiske materialer, NIOM as, Postboks 3874, 0805 Ullevål stadion. E-post: nilsj@niom.no

Artikkelen har gjennomgått ekstern faglig vurdering.

Jacobsen N: Stress og periodontal sykdom. *Nor Tannlegeforen Tid.* 2012; 122: 580–7.