

Οι κυτταρικοί μηχανισμοί του περιρριζίου σε σχέση με την κινητικότητα του δοντιού

Μ. Μαντά, Θ. Μποζίνη

Οδοντίατροι, Μεταπτυχιακές φοιτήτριες

Εργαστήριο Ακίνητης Προσθητικής και Προσθητικής επί Εμφυτευμάτων,
Οδοντιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Το περιρρίζιο είναι ο μαλακός συνδετικός ιστός που περιβάλλει τις ρίζες των δοντιών και συνδέει την οστεΐνη της ρίζας με το ενδοφατνιακό οστικό πέταλο των γνάθων. Η κύρια λειτουργία του περιρριζίου είναι η συγκράτηση και η στήριξη του δοντιού μέσα στο φατνίο, που επιτελούνται μέσω των ινών κολλαγόνου που προσφύονται με το ένα άκρο τους στην οστεΐνη της ρίζας του δοντιού και στο φατνιακό οστό με το άλλο άκρο. Έτσι, δημιουργούνται οι ουσιαστικές προϋποθέσεις για την εμφάνιση της κινητικότητας που παρουσιάζουν τα δόντια, η οποία και επηρεάζεται από το πάχος, το ύψος και την ποιότητα του περιρριζίου. Το περιρρίζιο αποτελεί μια κατάσταση δυναμικής ισορροπίας, στη διατήρηση της οποίας σημαντικό ρόλο παίζει το ισοζύγιο ανάμεσα στην οστική απορρόφηση και στην οστική σύνθεση, που οδηγεί στη διατήρηση της ομοιοστασίας του οστού. Οι φλεγμονώδεις νόσοι του περιοδοντίου κυρίως, και δευτερευόντως το τραύμα σύγκλεισης, διαταράσσουν το ισοζύγιο ανάμεσα στην οστική απορρόφηση και στην οστική σύνθεση, με υπερίσχυση της οστικής απορρόφησης, που έχει σαν αποτέλεσμα την απώλεια οστού, τη μειωμένη οστική στήριξη του δοντιού και τελικά την εμφάνιση κινητικότητας. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η αναλυτική περιγραφή της κυτταρικής δραστηριότητας του περιρριζίου, όπως αυτή σχετίζεται με εμφάνιση κινητικότητας ενός δοντιού λόγω φλεγμονής των περιοδοντικών ιστών ή τραύματος από τη σύγκλειση.

Λέξεις Κλειδιά: περιοδοντικός σύνδεσμος, οδοντική κινητικότητα, υπερκινητικότητα, τραύμα από σύγκλειση, νόσοι του περιοδοντίου.

Εισαγωγή

Το περιρριζίο είναι ο μαλακός, αγγειοβριθής και κυτταροβριθής συνδετικός ιστός που περιβάλλει τις ρίζες των δοντιών και συνδέει την οστεΐνη της ρίζας με το ενδοφατνιακό οστικό πέταλο των γνάθων. Προς την κορυφή της φατνιακής ακρολοφίας συνεχίζει με το συνδετικό ιστό των ούλων, ενώ ακρορριζικά επικοινωνεί με τον πολφό. Η συνέχεια που εμφανίζει με τα ούλα, παρουσιάζει ενδιαφέρον κατά τη μετάπτωση της ουλίτιδας σε περιοδοντίτιδα, ενώ η επικοινωνία του με τον πολφό εξηγεί την επέκταση των πολφικών φλεγμονών στο χώρο του περιρριζίου¹.

Ακτινογραφικά το περιρριζίο απεικονίζεται σαν μια ακτινοδιαφανής περιοχή που περιβάλλει τη ρίζα. Το μέσο εύρος του περιρριζίου υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι περίπου 0.2 mm, αλλά μπορεί και να ποικίλει κυμαινόμενο από 0.1 mm έως 0.4 mm. Αυτές οι διακυμάνσεις στο εύρος του περιρριζίου παρατηρούνται τόσο ανάμεσα στα δόντια του φραγμού, όσο και ανάμεσα στις διάφορες επιφάνειες του ίδιου του δοντιού. Συγκεκριμένα, είναι παχύτερο κοντά στην αδαμαντινοοστεϊνική ένωση και την ακρορριζική περιοχή, ενώ στενότερο εμφανίζεται στη μεσότητα της ρίζας. Ανάλογα με τη λειτουργικότητα των δοντιών, το εύρος του εμφανίζεται μεγαλύτερο σε δόντια με έντονη λειτουργία και μικρότερο σε δόντια που δεν έχουν ανατείλει ή σε δόντια χωρίς ανταγωνιστές. Επίσης, στα μόνιμα δόντια το περιρριζίο είναι στενό-

τερο από το αντίστοιχο των νεογιλών δοντιών.

Η κύρια λειτουργική αποστολή του περιρριζίου είναι η συγκράτηση και η στήριξη του δοντιού μέσα στο φατνίο. Αυτό πραγματοποιείται με τη σύνδεση που επιτελεί το περιρριζίο ανάμεσα στα δόντια και το φατνιακό οστό μέσω των ινών κολλαγόνου που προσφύονται με το ένα άκρο τους στην οστεΐνη της ρίζας του δοντιού και στο φατνιακό οστό με το άλλο άκρο². Παράλληλα, το περιρριζίο επιτρέπει την κατανομή και απορρόφηση των μασητικών και συγκλεισιακών δυνάμεων που δημιουργούνται στο χώρο της φατνιακής απόφυσης διαμέσου του κυρίως φατνιακού οστού. Επιπλέον, με τα αγγεία του συμβάλλει στη θρέψη όλων των ιστών του περιοδοντίου, δίνοντας παράλληλα και αίσθηση με τα νεύρα και τους υποδοχείς του. Τέλος, το περιρριζίο δημιουργεί τις ουσιαστικές προϋποθέσεις για την εμφάνιση της κινητικότητας που παρουσιάζουν τα δόντια, η οποία και επηρεάζεται από το πάχος, το ύψος και την ποιότητα του περιρριζίου.¹

Δομή περιρριζίου

Ο περιοδοντικός σύνδεσμος αποτελεί έναν υψηλά εξειδικευμένο συνδετικό ιστό, ο οποίος αποτελείται από εξωκυττάρια ουσία και κύτταρα.

Η πρώτη, αλληλεπιδρώντας με τα κύτταρα, εξυπηρετεί ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών, το οποίο περιλαμβάνει τη

μηχανική υποστήριξη και τον προσανατολισμό των κυττάρων, τον έλεγχο της κυτταρικής αύξησης, της αναγέννησης και της διαφοροποίησης. Η εξωκυττάρια ουσία αποτελείται από το οργανικό υπόστρωμα, μέσα στο οποίο βρίσκονται εμβυθισμένες ίνες. Οι ίνες διακρίνονται κυρίως σε ίνες κολλαγόνου και ίνες οξυταλάνης.

Οι ίνες κολλαγόνου διαχωρίζονται σε κύριες και δευτερεύουσες, εκ των οποίων οι πρώτες με καθορισμένο αρχιτεκτονικό προσανατολισμό αποτελούν το βασικό σύστημα ινών του ώριμου περιρριζίου, ενώ οι δεύτερες έχουν τυχαίο προσανατολισμό ανάμεσα στις κύριες ίνες, τα αγγεία και τα νεύρα. Οι κύριες ίνες κολλαγόνου, διατρέχοντας το χώρο του περιρριζίου, συνδέουν την οστεΐνη της ρίζας με το κυρίως φατνιακό οστόν και ανάλογα με τη θέση τους διακρίνονται σε ακροφατνιακές, οριζόντιες, λοξές και ακρορριζικές, ενώ υπάρχουν και οι μεσορριζικές, οι οποίες αφορούν τα πολύρριζα δόντια. Οι ίνες αυτές έχουν κυματοειδή πορεία διασφαλίζοντας τη διευθέτηση των λειτουργικών κινήσεων του δοντιού, ενώ συσχετιζόμενες άμεσα με τις ινοβλάστες διαθέτουν μεγάλο αριθμό αναστομώσεων. Το σύστημα των κολλαγόνων ινών εγκαθιστά το αμφίδρομο της σχέσης ανάμεσα στην εξωκυττάρια ουσία και τα κύτταρα³.

Οι ίνες οξυταλάνης αποτελούν ανεξάρτητο σύστημα ινών από αυτό του κολλαγόνου και προσφύόμενες στην οστεΐνη της ρίζας επεκτείνονται στο περιρριζίο προς διάφορες κατευθύνσεις,

χωρίς να ενσωματώνονται με το οστόν. Η λειτουργία τους φαίνεται να εστιάζεται στη ρύθμιση της αγγειακής ροής, στις συνδέσεις και στη μετανάστευση των ινοβλαστών. Υπό διερεύνηση είναι το εάν οι συγκεκριμένες ίνες συμμετέχουν στην οδοντική στήριξη.

Σπάνια στο ανθρώπινο περιρριζίο ανιχνεύονται ελαστικές και δικτυωτές ίνες, οι οποίες συμμετέχουν στα αγγειακά τοιχώματα και τις βασικές μεμβράνες⁴.

Το οργανικό υπόστρωμα της θεμέλιας ουσίας αποτελείται από κολλαγόνο και μη κολλαγονούχες πρωτεΐνες (γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες).

Το κολλαγόνο που έχει ταυτοποιηθεί στο οργανικό υπόστρωμα του περιρριζίου είναι κυρίως τύπου I και III. Το πρώτο αποτελεί βασικό συστατικό των κύριων και δευτερευουσών ινών κολλαγόνου, ενώ το δεύτερο περιβάλλει το πρώτο και εμπλέκεται στον ανασχηματισμό των κολλαγόνων ινών, στην κινητικότητα των δοντιών και στη διάμετρο των ινιδίων του κολλαγόνου. Επίσης, υπάρχει το κολλαγόνο τύπου V και VI, το οποίο εντοπίζεται περικυτταρικά, το κολλαγόνο τύπου IV, το οποίο εντοπίζεται γύρω από τα αγγεία και τα νεύρα και τέλος υπάρχει και το κολλαγόνο τύπου XII, το οποίο εκφράζεται κατά την οδοντική κίνηση⁵.

Οι γλυκοπρωτεΐνες αποτελούν ουσίες, οι οποίες χαρακτηρίζονται για τη συγκολλητική τους ικανότητα με ίνες, ουσίες και κύτταρα. Οι σημαντικότερες είναι η φμιπρονεκτίνη, η λαμινίνη, η τενασίνη και η βιμπρονεκτίνη, ενώ ιδιαίτε-

ρες μη κολλαγονούχες γλυκοπρωτεΐνες αποτελούν η οστεοκαλσίνη, η οστεοποντίνη και η σιαλοπρωτεΐνη του οστού. Οι ουσίες αυτές ανάλογα με τον τύπο τους σχετίζονται με την κυτταρική μετακίνηση και τον κυτταρικό προσανατολισμό, το ρυθμό ανανέωσης του περιρριζίου, τη ρύθμιση της ενασβεστίωσης και τη συνοχή των ιστών⁶. Τέλος, οι πρωτεογλυκάνες συντελούν στην οργάνωση των κολλαγόνων ινιδίων, στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του περιρριζίου και μερικές από αυτές λειτουργούν και ως υποδοχείς αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών.

Το υγιές περιρριζίο περιλαμβάνει πληθυσμούς κυττάρων που έχουν διαφοροποιηθεί, αλλά και αδιαφοροποίητες-πρόγονες κυτταρικές μορφές. Ανάλογα με τη λειτουργική τους δραστηριότητα τα διαφοροποιημένα κύτταρα διακρίνονται σε συνθετικά κύτταρα (ινοβλάστες, οστεοβλάστες, οστεϊνοβλάστες), σε κύτταρα αποδόμησης (ινοβλάστες, οστεοκλάστες, οστεϊνοκλάστες), σε επιθηλιακά κύτταρα (επιθηλιακά υπολείμματα του Mallasez και ενδοθηλιακά κύτταρα) και τέλος σε αμυντικά κύτταρα (μακροφάγα, μαστοκύτταρα).¹

Αναλυτικά, οι ινοβλάστες αποτελούν τον κύριο κυτταρικό πληθυσμό του περιρριζίου και βρίσκονται διάσπαρτοι σε όλο τον όγκο του, διατεταγμένοι έτσι ώστε ο επιμήκης άξονάς τους να είναι παράλληλος με την πορεία των ινών κολλαγόνου⁸. Οι ινοβλάστες είναι κύτταρα ικανά να συνθέτουν, αλλά και να αποδομούν διάφορες ουσίες. Συγκεκριμένα, η συνθετική λειτουργία των ι-

νοβλαστών συνίσταται σε παραγωγή διαφόρων τύπων κολλαγόνου, γλυκοσαμινογλυκανών, γλυκοπρωτεϊνών και πρωτεογλυκανών. Ταυτόχρονα, οι ινοβλάστες αποσυνθέτουν το κολλαγόνο, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στην διατήρηση της ομοιόστασης του περιρριζίου.¹

Οι οστεοβλάστες αποτελούν τα ενεργότερα εκκριτικά κύτταρα του οστού. Είναι κύτταρα με έντονη πρωτεϊνοσυνθετική ικανότητα, τα οποία παράγουν το οργανικό υπόστρωμα του οστού που ονομάζεται και οστεοειδές⁹. Διατάσσονται στο οστικό τοίχωμα που πρόσκειται στο περιρριζίο με τέτοιο τρόπο ώστε να καλύπτουν την οστική επιφάνεια, αλλά να αφήνουν και χώρο για τη διέλευση των ινών του Sharpey μέσα στο οστού¹⁰. Κατά το σχηματισμό του οργανικού υποστρώματος του οστού, οι οστεοβλάστες παράγουν και εκκρίνουν κολλαγόνο, διάφορες μη κολλαγονούχες πρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες¹¹.

Οι οστεϊνοβλάστες είναι κύτταρα εκκριτικού τύπου, διατάσσονται προς την επιφάνεια της οστεϊνης και κατά τις περιόδους της οστεϊνογένεσης παράγουν οστεϊνοειδές με σκοπό την ανανέωση της οστεϊνης. Σε κατάσταση υγείας έχουν περιορισμένη λειτουργία, δραστηριοποιούνται όμως έντονα κατά την επουλωτική διαδικασία¹².

Οι οστεοκλάστες είναι μεγάλα πολυπύρρηνα κύτταρα, τα οποία διατάσσονται στην επιφάνεια των τοιχωμάτων του φατνίου. Η λειτουργία τους εί-

ναι η αποδόμηση του οστίτη ιστού δημιουργώντας εσοχές-κρύπτες που ονομάζονται κοιλότητες ή βοθρία του Howship¹³.

Οι οστεϊνοκλάστες εντοπίζονται σε περιοχές απορρόφησης της οστεΐνης, όπου συμμετέχουν ενεργά στην απορρόφηση της επιφάνειας αυτής που γειτνιάζει με το περιρριζίο. Εμφανίζονται μόνο όταν εξελίσσεται οστεϊνολυτική εξεργασία σχηματίζοντας εσοχές στην εξωτερική επιφάνεια της οστεΐνης που είναι γνωστές ως οστεϊνικές κοιλότητες του Howship¹⁴.

Μία άλλη κατηγορία κυττάρων, τα οποία παρατηρούνται στο ώριμο περιρριζίο, είναι τα αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά ή αρχέγονα κύτταρα. Αυτή η ομάδα κυττάρων περιλαμβάνει κύτταρα τα οποία αποτελούν τις πλέον πρόδρομες μορφές των εξειδικευμένων κυττάρων του περιρριζίου, με ιδιαίτερη σημασία για τη διατήρηση της ακεραιότητάς του και την ανανέωση των ιστών μέσα στα πλαίσια της φυσιολογικής φθοράς.¹

Τα επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία ανευρίσκονται επίσης στο περιρριζίο, ονομάζονται επιθηλιακά κύτταρα του Mallasez. Τα κύτταρα αυτά προέρχονται από τα υπολείμματα του ελύτρου της ρίζας, παρουσιάζουν την τυπική κατασκευή των επιθηλιακών κυττάρων, ενώ η λειτουργικότητά τους είναι περιορισμένη.¹ Πολλές φορές κάτω από την επίδραση ερεθισμάτων, τα κύτταρα του Mallasez πολλαπλασιάζονται και συμβάλλουν στο σχηματισμό κύστεων ή όγκων¹⁵. Με την αύξηση της ηλικίας ο αριθμός των κυττάρων αυτών

τείνει να ελαττωθεί¹⁶. Τέλος, το περιρριζίο διαθέτει και αμυντικά κύτταρα, όπως μακροφάγα, μαστοκύτταρα και ηωσινόφιλα.¹

Ο περιοδοντικός σύνδεσμος δέχεται αισθητική νεύρωση από τους πυρήνες του τριδύμου νεύρου, καθώς και από το συμπαθητικό τμήμα του αυτονόμου νευρικού συστήματος, ενώ δεν υπάρχουν αποδείξεις για παρασυμπαθητική νεύρωση. Η οργάνωση των ινών των περιφερικών νεύρων στους περιοδοντικούς ιστούς, φαίνεται να διακρίνεται σε αυτή που αφορά το εσωτερικό τμήμα του περιοδοντίου και αυτή που αφορά το εξωτερικό τμήμα του περιοδοντίου. Πιο συγκεκριμένα, το εξωτερικό τμήμα διατρέχεται από δέσμες αγγείων και νεύρων, ενώ το εσωτερικό τμήμα διατρέχεται από μεμονωμένες εμμύελες και αμύελες νευρικές ίνες. Επίσης, διαφορές στη νεύρωση του περιοδοντίου παρατηρούνται και ως προς την πυκνότητα των νευρικών ινών. Μεγαλύτερη πυκνότητα παρατηρείται στην περιοχή του ακρορριζίου και μικρότερη στην ουλοδοντική σχισμή. Μεγάλη πυκνότητα νευρικών ινών παρατηρείται γύρω από τα αγγεία, τα οποία και διατρέχουν κατά μήκος. Τέλος, μελέτες παρουσιάζουν μεγάλο αριθμό νευρικών ινών στην προστομιακή και γλωσσική περιοχή, ενώ πειραματικές έρευνες έδειξαν πυκνή νεύρωση στο ενδιάμεσο της απόστασης από το ακρορριζίο έως την ουλοδοντική σχισμή¹⁷. Ο περιοδοντικός σύνδεσμος αγγειώνεται από κλάδους της άνω και κάτω φατνιακής αρτηρίας για την άνω και κάτω γνάθο αντίστοιχα.

Ο περιοδοντικός σύνδεσμος χαρακτηρίζεται από αγγειοβρίθεια και όλοι οι κλάδοι συγκοινωνούν μεταξύ τους σε όλη την έκτασή του. Επιπλέον, το μέσο τριτημόριο είναι το λιγότερο αγγειούμενο. Το λεμφικό και φλεβικό σύστημα παρακολουθεί την πορεία των αγγείων¹⁸.

Κινητικότητα

Η φυσιολογική κινητικότητα αποτελεί το αποτέλεσμα των ιστολογικών χαρακτηριστικών του περιοδοντικού συνδέσμου. Καθορίζεται από το εύρος, το ύψος και την ποιότητά του και διαφοροποιείται τόσο σε οριζόντιο όσο και σε κατακόρυφο επίπεδο για τα μονόρριζα και τα πολύρριζα δόντια. Αναλυτικότερα, η μετατόπιση κατά κατακόρυφο επίπεδο είναι 0.02 mm για μικρές δυνάμεις μέχρι 1 N, ενώ η εφαρμογή μεγαλύτερων δυνάμεων προκαλεί ακρορριζική μετακίνηση του δοντιού, το οποίο επανέρχεται σε 1-2 min, μετά από την άρση της δύναμης. Υπό κανονικές συνθήκες, η κινητικότητα σε οριζόντιο επίπεδο, υπό την επίδραση δυνάμεων έντασης 500 N κυμαίνεται για κάθε δόντι ως εξής: τομείς: 0.1–0.12 mm, κυνόδοντες: 0.05–0.09 mm, προγόμφιοι: 0.08–0.1 mm και γομφίοι: 0.04–0.08 mm. Υπό την επίδραση μεγαλύτερων δυνάμεων, οι δυνάμεις μεταφέρονται στο οστόν, με αποτέλεσμα την παραμόρφωση του φατνιακού οστού, ενώ μεταφέρονται σε γειτονικά δόντια μέσω των όμορων επαφών¹⁹.

Οι αιτιολογικοί παράγοντες της παθολογικής κινητικότητας είναι κυρίως η άσκηση υπέρμετρων συγκλεισιακών δυ-

νάμεων. Υπάρχουν διάφοροι τύποι δυνάμεων, οι οποίες ασκούνται στον περιοδοντικό σύνδεσμο και ταυτοποιούνται ως φυσιολογικές δυνάμεις μάσησης και κατάποσης, οι οποίες σπάνια ξεπερνούν τα 5 N, ως δυνάμεις κρούσης, οι οποίες έχουν μεγάλη ένταση αλλά μικρή διάρκεια, ως συνεχείς δυνάμεις όπως είναι οι ορθοδοντικές δυνάμεις, οι οποίες ασκούνται συνεχόμενα αλλά έχουν μικρή ένταση και τέλος, ως διακεκομμένες δυνάμεις όπως είναι οι πρόωρες επαφές.

Ωστόσο, αυξημένη κινητικότητα μπορεί να παρατηρηθεί σε διάφορα συστηματικά νοσήματα όπως το λέμφωμα non-Hodgkin, το σκληρόδερμα και το σύνδρομο Cushing, καθώς και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω αυξημένης αγγείωσης και πολλαπλασιασμού των τριχοειδών αγγείων στους περιοδοντικούς ιστούς. Τέλος, παθολογική κινητικότητα μπορεί να παρατηρηθεί σε περιπτώσεις περιοδοντικής φλεγμονής, υγιούς περιοδοντίου αλλά ελαττωμένης περιοδοντικής στήριξης ή στις αρχές χειρουργικής περιοδοντικής θεραπείας²⁰.

Κινητικότητα και κυτταρικοί μηχανισμοί περιρριζίου

A. Κινητικότητα και περιοδοντική νόσος

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του περιοδοντίου κυρίως, και δευτερευόντως το τραύμα σύγκλεισης, διαταράσσουν το ι-

σοζύγιο ανάμεσα στην οστική απορρόφηση και στην οστική σύνθεση (μηχανισμός σύζευξης), με υπερίσχυση της οστικής απορρόφησης που έχει σαν αποτέλεσμα την απώλεια οστού, τη μειωμένη οστική στήριξη του δοντιού και τελικά την εμφάνιση κινητικότητας. Η ένταση και η βαρύτητα της οστικής καταστροφής είναι ανάλογη της βαρύτητας της φλεγμονώδους αντίδρασης των περιοδοντικών ιστών ή / και του τραύματος σύγκλισης²¹.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η συνέχεια που εμφανίζει το περιρριζίο με τα ούλα παρουσιάζει ενδιαφέρον κατά την επέκταση της φλεγμονώδους αντίδρασης από τα ούλα προς το περιρριζίο και το φατνιακό οστό με σημαντική οστική απώλεια. Η παθολογία αυτής της περιοδοντικής βλάβης χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία περιοδοντικών θυλάκων, τη σταδιακή καταστροφή του φατνιακού οστού και της περιοδοντικής στήριξης γενικότερα (περιοδοντίτιδα), και την ευσειστότητα των δοντιών.²¹ Υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ της απώλειας πρόσφυσης και της κινητικότητας ενός δοντιού²².

Πιο αναλυτικά, η φλεγμονή μετά την αρχική εντόπισή της στα ούλα, ακολουθεί πορεία παράλληλη με αυτήν των αιμοφόρων αγγείων, με τελικό προορισμό το φατνιακό οστό, στο οποίο και διεισδύει μέσω των αγγειακών διαύλων. Με τον τρόπο αυτό διατρυπά το συμπαγές φατνιακό πέταλο, φθάνει στο μυελό των οστών και τελικά κατευθύνεται προς το περιρριζίο. Η επέκταση της φλεγμονής μπορεί να γίνει και απευ-

θείας προς το περιρριζίο και μέσω αυτού στα πλάγια τοιχώματα του φατνιακού οστού^{23,24,25}.

Η βλάβη χαρακτηρίζεται από τάσεις επέκτασης τόσο ακρορριζικά όσο και πλάγια, με αποτέλεσμα να σχηματίζει μεγάλες περιοχές φλεγμονωδών διηθήσεων γύρω από τον αυχένα και τις ρίζες των δοντιών. Το μέγεθος των διηθήσεων εξαρτάται από την έκταση της νόσου, το μέγεθος της υφίζησης των περιοδοντικών ιστών και το βάθος των περιοδοντικών θυλάκων.²¹

Σημαντικό εύρημα στην περιοδοντική φλεγμονή αποτελεί η ανατροπή της ισορροπίας ανάμεσα στη δόμηση και την αποδόμηση του κολλαγόνου, με αποτέλεσμα την καταστροφή του βασικού αυτού δομικού στοιχείου που εξασφαλίζει στο περιρριζίο σταθερότητα και ελαστικότητα²⁶. Οι Mühlemann και συν. υποστηρίζουν ότι ένας από τους παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την κινητικότητα ενός δοντιού είναι η έκταση της επιφάνειας της ρίζας όπου προσφύονται οι ίνες του περιρριζίου²⁷. Στην περιοδοντική φλεγμονή, η καταστροφή των ινών κολλαγόνου του περιρριζίου είναι έντονη και περιλαμβάνει και την καταστροφή των ινών του Sharpey που εισέρχονται στην οστεΐνη της ρίζας. Έτσι δημιουργείται ο χώρος για την ακρορριζική μετανάστευση του προσπεφυκώτος επιθηλίου, που πραγματοποιείται με πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων κατά μήκος της ρίζας και με προσεκβολές προς τον εντω βάθει συνδετικό ιστό των ούλων. Καθώς το ακρορριζικότερο τμήμα του

προσπεφυκώτος επιθηλίου μεταναστεύει, το μυλικό τμήμα αποκολλάται από την επιφάνεια της ρίζας με αποτέλεσμα το σχηματισμό θυλάκου.²² Σε δόντια με βαθείς θυλάκους, η κινητικότητα εμφανίζεται αυξημένη.¹⁹

Η εκτεταμένη αποσύνθεση των ινών κολλαγόνου του περιρριζίου που παρατηρείται στο στάδιο της προχωρημένης βλάβης, αποτελεί μια διαδικασία στην οποία ενοχοποιούνται ειδικά ένζυμα. Η συμμετοχή εξειδικευμένων ενζύμων οφείλεται στο ότι οι ώριμες κολλαγόνες ίνες είναι ανθεκτικές στις κοινές πρωτεάσες, οι οποίες δεν μπορούν να διασπάσουν ουσίες με τόσο μεγάλο μοριακό βάρος. Τα ειδικά αυτά ένζυμα ονομάζονταν παλαιότερα κολλαγενάσες, ενώ σήμερα κατατάσσονται στην οικογένεια των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs)²⁸.

Οι MMPs είναι μια οικογένεια πρωτεολυτικών ενζύμων, με δράση την αποδόμηση των συστατικών της εξωκυττάριας ουσίας, που αφορά τους περιοδοντικούς ιστούς. Τα ένζυμα αυτά παράγονται κυρίως από τις ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα πολυμορφοπύρρηνα²⁹. Όλα τα παραπάνω κύτταρα έχουν γονίδια που ρυθμίζουν την παραγωγή των MMPs, αφού διεγερθούν από το κατάλληλο ερέθισμα. Ουσίες που διεγείρουν τα ισχυρά γονίδια-ρυθμιστές είναι οι κυτοκίνες IL-1, TNF- α και TGF- β , καθώς και προϊόντα του μεταβολισμού των βακτηρίων και οι πολυσακχαρίτες τους.²⁶

Εντοπίζονται όχι μόνο σε φλεγμαίνοντες ιστούς αλλά και σε υγιείς, γεγο-

νός που υποδηλώνει ότι συμμετέχουν τόσο στην καταστροφή των ιστών όσο και στη διατήρηση της ομοιοστασίας τους. Τα μόρια αυτά είναι υπεύθυνα για την υδρόλυση του κολλαγόνου και των άλλων μορίων της θεμέλιας ουσίας του περιρριζίου (φιμπρονεκτίνη, λαμινίνη, πρωτεογλυκάνες)²⁶ και αποτελούν μια οικογένεια 15 ή περισσότερων μεταλλοεξαρτώμενων ενζύμων. Συγκεκριμένα, οι MMPs προκαλούν την αποσύνθεση του κολλαγόνου διασπώντας τους δεσμούς μεταξύ των αμινοξέων gly-ileu (γλυκίνη-ισολευκίνη) και gly-leu (γλυκίνη-λευκίνη), παράγοντας έτσι κλάσματα μικρότερου μοριακού βάρους, τα οποία είναι ευάλωτα στην επίδραση των κοινών πρωτεασών.¹

Οι MMPs εκκρίνονται αρχικά ως ανενεργές ουσίες, οι οποίες για να ενεργοποιηθούν απαιτείται η επίδραση της πλασμίνης, της τρυψίνης ή άλλων πρωτεϊνών. Η παραγωγή τους ρυθμίζεται από αρκετούς αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και ο TGF- β . Βρέθηκε ότι η ιντερλευκίνη-1 β (IL-1 β) όσο και η προσταγλανδίνη E₂ (PGE₂) αυξάνουν την παραγωγή της MMP-1 από τις ινοβλάστες³¹.

Η δράση των MMPs εξουδετερώνεται από αναστολείς του ορού ή των ιστών. Σημαντικός αναστολέας του ορού είναι η α_2 -μακρογλοβουλίνη, η οποία αναστέλλει τη δράση των MMPs γιατί έχει μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης με το κολλαγόνο από αυτές και έτσι εμποδίζει τη σύνδεση τους με το υπόστρωμα. Οι ιστικοί αναστολείς TIMP-1

και TIMP-2 (Tissue Inhibitor of MMPs) εμποδίζουν τις πρόδρομες ανενεργές MMPs να μετατραπούν στις ενεργές τους μορφές³².

Άλλη μορφή αποδόμησης του κολλαγόνου είναι η ενδοκυττάρια αποσύνθεση. Στην περίπτωση αυτή, το κολλαγόνο φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα και τις ινοβλάστες του περιρριζίου και ακολουθεί η υδρόλυσή του από τα λυσοσωματικά ένζυμα των κυττάρων αυτών.¹

Σημαντικές μεταβολές παρατηρούνται ακόμη στον οστίτη ιστό, που χαρακτηρίζουν εξάλλου τη μετάπτωση από την ουλίτιδα στην περιοδοντίτιδα, με αποτέλεσμα την απώλεια σημαντικής οστικής στήριξης και την ευσειστότητα του δοντιού. Ουσιαστικά, το κύριο εύρημα είναι η ανατροπή της λεπτής ισορροπίας που υπάρχει στις καταστάσεις περιοδοντικής υγείας ανάμεσα στη συνεχή αποδόμηση και το σχηματισμό νέου οστού. Στη διαδικασία αυτή του συνεχούς ανασχηματισμού του φατνιακού οστού συμμετέχουν δύο βασικές ομάδες κυττάρων, οι οστεοβλάστες και οι οστεοκλάστες³⁸.

Η οστική απορρόφηση οφείλεται στη συνδυασμένη δράση των οστεοκλαστών και των μικρών μονοπύρηνων κυττάρων που περιγράφονται ως οστεοκλαστικά μονοπύρηνια κύτταρα. Οι οστεοκλάστες προκαλούν κατ' αρχάς αφαλάτωση και διάλυση των ανόργανων συστατικών και στη συνέχεια, συνεπικουρούμενοι και από τα μονοπύρηνια οστεοκλαστικά κύτταρα, αποδιοργανώνουν το οργανικό υπό-

στρώμα διεγειρόμενοι από ουσίες μεσολαβητές της φλεγμονής. Στην όλη διαδικασία της απορρόφησης σημαντικό ρόλο παίζουν και οι οστεοβλάστες, οι οποίες δεχόμενες ερεθίσματα από βακτηριακά προϊόντα και μεσολαβητές της φλεγμονής, παράγουν αυτοκρινικούς και παρακρινικούς παράγοντες που επηρεάζουν έντονα την οστική αποδόμηση, συμμετέχοντας έμμεσα στην απορρόφηση του οστού με μηχανισμούς ενεργοποίησης των οστεοκλαστών.²¹ Τα κύτταρα αυτά "επικοινωνούν" μεταξύ τους με ουσίες-μεσολαβητές που ρυθμίζουν τον βαθμό οστικής απορρόφησης από τους οστεοκλάστες και το σχηματισμό νέου οστού από τις οστεοβλάστες.²⁶

Πιο αναλυτικά, οι οστεοκλάστες είναι κύτταρα με δυνατότητες κίνησης, τα οποία, όπως προαναφέρθηκε, διατάσσονται στο οστικό τοίχωμα που πρόσκειται στο περιρριζίο. Αφού προσκολληθούν επάνω στην οστική επιφάνεια ακολουθεί η ενεργοποίησή τους. Η διαδικασία της προσκόλλησης επιτελείται με τη δράση του κυτταροσκελετού των νηματίων ακτίνης που περιέχεται στον οστεοκλάστη, όπως επίσης και με τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς-πρωτεΐνες (ιντεγκρίνες) αυτού. Οι τελευταίες αλληλεπιδρούν με την ακτίνη ενδοκυττάρια, ενώ εξωκυττάρια έρχονται σε επαφή με ανάλογες πρωτεΐνες (φιμπρονεκτίνη) και σύμπλοκα σύνδεσης του εξωκυττάριου οργανικού υποστρώματος του οστού και συμπληρώνουν έτσι την προσκόλληση του οστεοκλάστη στην οστική επιφάνεια.¹³

Η παρουσία των βακτηριακών προϊόντων (ενδοτοξίνες, πολυσακχαρίτες) λειτουργεί είτε άμεσα στα οστικά κύτταρα, προκαλώντας ενεργοποίηση οστικής απορρόφησης, είτε έμμεσα με ενεργοποίηση άλλων κυττάρων και συστημάτων του ξενιστή προς παραγωγή ουσιών που συντηρούν και διακονίζουν την οστική καταστροφή. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι οστεοτροπικές κυτοκίνες (IL-1, IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α, η λευκοτοξίνη, η ιντερφερόνη-γ, οι προσταγλανδίνες και ορισμένοι αυξητικοί παράγοντες, όπως ο αυξητικός παράγοντας διέγερσης των αποικιών (CSF) και ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF).^{13,14}

Από τις οστεοτροπικές κυτοκίνες, η IL-1 θεωρείται ο ισχυρότερος μεσολαβητής της οστικής απορρόφησης. Διακρίνεται στην IL-1α και στην IL-1β και προέρχεται από τα μακροφάγα αλλά και από άλλα κύτταρα, μεταξύ των οποίων και οι οστεοβλάστες.³³ Η δράση της περιλαμβάνει την πρόκληση φαινοτυπικών αλλαγών στα κύτταρα του περιριζίου. Συγκεκριμένα, αναστέλλει τη λειτουργία των οστεοβλαστών, καθώς εμποδίζει τη σύνθεση του TGF-β₁, όπως επίσης και των πρωτεϊνών που σχετίζονται με την ενασβεστίωση του οστού, όπως η αλκαλική φωσφατάση και η οστεοκαλσίνη³⁴. Επιπλέον προκαλεί την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών, και την παραγωγή και απελευθέρωση PGE₂ και κολλαγενάσης, οι οποίες προκαλούν οστική αποδόμηση. Η μακρόχρονη δράση της IL-1 επιδρά ανασταλτικά στον σχηματισμό οστού.

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α) αποτελεί επίσης μια κυτοκίνη, η οποία παράγεται από μονοκύτταρα, μακροφάγα, ινοβλάστες και άλλα κύτταρα προκαλώντας την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και την αύξηση του αριθμού τους, με τελικό αποτέλεσμα την οστική απορρόφηση.¹³

Μια άλλη ομάδα ουσιών, οι προσταγλανδίνες (PGs) είναι ουσίες με μεγάλη βιολογική δραστηριότητα, τόσο ως μεσολαβητές της φλεγμονής όσο και ως προς τη δράση τους στις λειτουργίες δόμησης και αποδόμησης. Αναφορικά με τη δεύτερη δράση τους, βρέθηκε ότι οι ουσίες αυτές αποτελούν βραδείς αλλά ισχυρούς μεσολαβητές της οστικής απορρόφησης με επιδράσεις τόσο στους ώριμους ενεργούς οστεοκλάστες όσο και στα διαφοροποιημένα πρόδρομα κύτταρα της οστεοκλαστικής σειράς. Πιο συγκεκριμένα, οι PGs προάγουν τη διαφοροποίηση των προοστεοκλαστών σε ώριμα κύτταρα και στη συνέχεια δρουν απευθείας στις ενεργοποιημένες μορφές τους, προκαλώντας αύξηση του μεγέθους τους, του αριθμού των πυρήνων τους, ενώ μειώνουν προσωρινά την κινητικότητά τους *in vitro*. Προκαλούν επίσης έντονη απελευθέρωση Ca (ιδίως οι PGE₁ και PGE₂) εξασκώντας έτσι εμφανή οστεοαπορροφητική λειτουργία.¹³

Το τελικό λοιπόν αποτέλεσμα της υπερπαραγωγής των ουσιών που αναφέρθηκαν παραπάνω, είναι η διέγερση των οστεοκλαστών, η ανατροπή της ισορροπίας παραγωγής-απορρόφησης οστού και η τοπική οστική καταστρο-

φή, παθογενωμικό εύρημα της περιοδο-ντίτιδας. Παραπλεύρως της ενεργούς αυτής οστικής απορρόφησης, παρατηρείται και οστεογενετική αντίδραση στους ιστούς³⁵. Έτσι, η απώλεια του φατνιακού οστού κατά την εξέλιξη της περιοδοντικής φλεγμονής δεν αποδίδεται αποκλειστικά και μόνο σε διαδικασίες καταστροφής, αλλά και σε ένα μηχανισμό συνδυασμού οστικής απορρόφησης και οστικής ανάπλασης, όπου υπό την επίδραση των τοξικών βακτηριακών προϊόντων υπερισχύει τελικά η απορροφητική διαδικασία. Με τον τρόπο αυτό, η δημιουργία νέου οστού στις περιόδους ύφεσης της νόσου επιβραδύνει το ρυθμό της οστικής απώλειας, χωρίς όμως να ενισχύει την περιοδοντική στήριξη του δοντιού και την εξάλειψη της κινητικότητάς του. Η επαναδραστηριοποίηση των μηχανισμών οστικής δόμησης και η επαναφορά του φαινομένου του οστικού ανασχηματισμού σε ισορροπία γίνεται με την απομάκρυνση των τοξικών βακτηριακών εναποθέσεων.^{14 26}

B. Κινητικότητα και συγκλεισιακό τραύμα

Το περιοδόντιο αποτελεί μία κατάσταση δυναμικής ισορροπίας, στη διατήρηση της οποίας σημαντικό ρόλο παίζει η εφαρμογή φυσιολογικών σε κατεύθυνση και ένταση συγκλεισιακών δυνάμεων³⁶. Η οποιασδήποτε μορφής απόκλιση των δυνάμεων αυτών από το φυσιολογικό υπονομεύει τη λειτουργικότητα του περιοδοντίου. Πιο συγκεκριμένα,

στην περίπτωση κατά την οποία οι δυνάμεις αυτές απουσιάζουν, το περιοδόντιο οδηγείται σε κατάσταση ανατομικής ατροφίας³⁷, ενώ αντίθετα, η συγκλεισιακή υπερφόρτιση (ορθοδοντικές δυνάμεις ή πρόωρες επαφές) οδηγεί σε πρωτογενή περιοδοντικό τραυματισμό³⁸. Εδώ πρέπει να σημειωθεί πως ακόμη και φυσιολογικές δυνάμεις μπορούν να προκαλέσουν συγκλεισιακό τραυματισμό, όταν έχει προηγηθεί περιοδοντική νόσος, η οποία έχει προκαλέσει μείωση των στηρικτικών ιστών. Το φαινόμενο αυτό καλείται δευτερογενής συγκλεισιακός τραυματισμός³⁹.

Ο περιοδοντικός τραυματισμός αποτελεί ένα φαινόμενο για το οποίο έχει αναπτυχθεί μία σειρά θεωριών και συνίσταται σε ένα σύνολο φλεγμονωδών δυστροφικών αλλαγών, οι οποίες αφορούν τον περιοδοντικό σύνδεσμο, το φατνιακό οστόν και την οστεΐνη της ρίζας. Κατά το συγκλεισιακό τραύμα αναπτύσσονται στην περιοδοντική συσκευή δυνάμεις, οι οποίες ανάλογα με το εάν είναι εφελκυστικές ή συμπιεστικές επάγουν και διαφορετικές κυτταρικές απαντήσεις. Ειδικότερα, η άσκηση πίεσης προκαλεί οστική απορρόφηση, νέκρωση των περιοδοντικών ινών, αιμορραγία και θρόμβωση των αγγείων, ενώ ο εφελκυσμός προκαλεί εναπόθεση οστού και οστεΐνης. Παράλληλα, προκαλεί διάφορες αλλαγές στις περιοδοντικές ίνες. Κατά την εφαρμογή δυνάμεων μίας κατεύθυνσης (ορθοδοντικές δυνάμεις) υπάρχει σαφής διαχωρισμός των ζωνών συμπίεσης και εφελκυσμού στον περιοδοντικό σύνδεσμο, ο οποίος

καταλήγει σε μία νέα ιστολογική κατάσταση ισορροπίας. Η κινητικότητα αποτελεί μία μεταβατική κατάσταση, έως ότου να προσαρμοσθεί ο περιοδοντικός σύνδεσμος στις νέες συνθήκες. Αντίθετα, κατά την εφαρμογή διακεκομμένων δυνάμεων (πρώωρες επαφές), ο διαχωρισμός αυτός δεν είναι σαφής και δεν υπάρχει προσαρμογή. Το δόντι αποκτά μόνιμη κινητικότητα για όσο διάστημα εφαρμόζεται η δύναμη και το κριτήριο διάγνωσης του τραυματισμού αποτελεί η κωνικού σχήματος διεύρυνση του περιρριζίου στην πλευρά που ασκείται η δύναμη⁴⁰. Ωστόσο, ο βιολογικός μηχανισμός ανάπτυξης των ιστολογικών αυτών αλλαγών είναι κοινός και για τους δύο τύπους δυνάμεων.

Οι αλλαγές αυτές δεν συνοδεύονται από δημιουργία θυλάκων ή απώλεια πρόσφυσης, όταν δεν συνυπάρχουν φλεγμονώδεις παράγοντες και έχουν κλινική και ακτινογραφική εκδήλωση ως αποτέλεσμα της ιστοπαθολογικής διεργασίας. Η σημαντικότερη κλινική εκδήλωση του περιοδοντικού τραυματισμού είναι η κινητικότητα. Ωστόσο, κινητικότητα μεγαλύτερη του φυσιολογικού δε σημαίνει κατ' ανάγκη περιοδοντικό τραυματισμό⁴¹. Εδώ πρέπει να σημειωθεί πως ο περιοδοντικός τραυματισμός προκαλεί πάντα μία αρχική φάση αυξανόμενης κινητικότητας, η οποία όμως συνοδεύεται από μία φάση μόνιμης και αυξημένης κινητικότητας⁴².

Η βιολογική τεκμηρίωση του κλινικού φαινομένου της κινητικότητας λόγω συγκλεισιακού τραυματισμού αποτελεί

μία πολύπλοκη διαδικασία, της οποίας η βάση εντοπίζεται στο στηρικτικό σύστημα του δοντιού, το οποίο ενεργοποιείται κατά τη μεταφορά των εφαρμοζόμενων δυνάμεων από τους οδοντικούς ιστούς στον περιοδοντικό σύνδεσμο και το φατνιακό οστόύν. Ουσιαστικά, συνιστά το αποτέλεσμα της κατόπιν ερεθίσματος διαταραχής της δυναμικής ισορροπίας των ιστολογικών στοιχείων, τόσο του περιοδοντικού συνδέσμου όσο και του φατνιακού οστού και αποτελεί την ιστική αντίδραση, η οποία αναπτύσσεται κατά την προσπάθεια εγκατάστασης μιας καινούριας ισορροπίας τόσο σε κυτταρικό όσο και σε μοριακό και γενετικό επίπεδο. Η βιολογική αυτή απάντηση είναι μία άσηπτη διαδικασία και χαρακτηρίζεται από απουσία μεταβολών στον αριθμό και την κατανομή των λεμφοκυττάρων και των κοκκιοκυττάρων σε αντίθεση με την παρουσία μεταβολών στον αριθμό των μακροφάγων⁴³.

Ένας σημαντικός βιολογικός μηχανισμός, ο οποίος ευθύνεται για την εκδήλωση της κινητικότητας υπό την επίδραση μηχανικού ερεθίσματος είναι η αλληλοσυσχέτιση της εξωκυττάριας ουσίας και των περιοδοντικών κυττάρων. Η σχέση αυτή επιτρέπει σε μηχανικά ερεθίσματα του περιβάλλοντος να τροποποιούν απ' ευθείας την κυτταρική λειτουργία, μέσω της παραμόρφωσης της εξωκυττάριας ουσίας και των κυττάρων, χωρίς την παρεμβολή ορμονών, κυτοκινών ή άλλων χημικών μορίων-ρυθμιστών. Η διαδικασία αυτή βασίζεται σε ένα διαμεμβρανικό δίκτυο, το

οποίο αποτελείται από ειδικές πεπτιδικές αλληλουχίες μορίων της θεμέλιας ουσίας (RGD), από ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης (ιντεγκρίνες) και από τα μόρια του κυτταρικού σκελετού στο κυτταρόπλασμα και τον πυρήνα⁴⁴.

Αναλυτικότερα, η κυτταρική μεμβράνη διαπερνάται από ειδικούς υποδοχείς, τις ιντεγκρίνες, οι οποίες είναι οι πιο γνωστές διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, υπεύθυνες για τη μεταβίβαση μηχανικών ερεθισμάτων στο κύτταρο. Έχουν ταυτοποιηθεί περίπου 20 τύποι ιντεγκρινών και αποτελούν ετεροδιμερείς πρωτεΐνες με υψηλή εξειδίκευση σύνδεσης με άλλες ουσίες. Δεν είναι ομοιόμορφα κατανομημένες στην κυτταρική μεμβράνη, αλλά έχουν την τάση συγκέντρωσης σε ειδικά σύμπλοκα, τα οποία ονομάζονται εστιακές προσκολλησεις (focal adhesions). Αυτό σημαίνει πως η τάση θα προκαλέσει την κυτταρική απάντηση μόνο εάν εφαρμοσθεί στα σημεία της μεμβράνης που βρίσκονται οι υποδοχείς. Εφαρμογή της τάσης σε περιοχές χωρίς εστιακές προσκολλησεις προκαλεί μικρή κυτταρική αντίδραση. Οι συγκεκριμένοι υποδοχείς αναγνωρίζουν και συνδέονται με την αλληλουχία RGD των ινιδίων κολλαγόνου στον εξωκυττάριο χώρο, ενώ στον ενδοκυττάριο χώρο ενώνονται με την ταλίνη, η οποία με τη σειρά της ενώνεται με την ακτίνη και τη βινκουλίνη. Οι τελευταίες αποτελούν βασικές πρωτεΐνες των ινιδίων του κυτταρικού σκελετού. Έτσι λοιπόν, μεταβολές την εξωκυττάρια ουσία αντικατοπτρίζονται μέσω

των ιντεγκρινών στον κυτταρικό σκελετό τόσο του κυτταροπλάσματος όσο και του πυρήνα.

Εδώ πρέπει να σημειωθεί πως ο κυτταρικός σκελετός δεν αποτελεί μόνο ένα παθητικό δίκτυο διατήρησης του σχήματος του κυττάρου, αλλά και ένα δυναμικό σύστημα ενδοκυττάριας μορίων με ιξωδοελαστική συμπεριφορά, το οποίο συμμετέχει σε ζωτικές κυτταρικές λειτουργίες και ρυθμίζει την κυτταρική συμπεριφορά (μορφολογικές ή φαινοτυπικές αλλαγές) σε επίπεδο γονιδιακής έκφρασης. Πιο συγκεκριμένα, το μηχανικό ερέθισμα που μεταφέρεται με τη θεμέλια ουσία και τις ιντεγκρίνες έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της δυναμικής ισορροπίας του κυτταρικού σκελετού. Η κατάσταση αυτή προκαλεί παραμόρφωση και αλλαγή του σχήματος των δομών τόσο των μορίων του κυτταρικού σκελετού όσο και των μορίων που συνδέονται με αυτόν. Η μεταβολή της δομής ενός μορίου έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή των βιοφυσικών του ιδιοτήτων (θερμοδυναμικές και κινητικές) και κατ' επέκταση των χημικών του αντιδράσεων. Αυτό είναι πολύ σημαντικό, διότι πολλά ένζυμα και μόρια ρυθμιστές, τα οποία μεσολαβούν στον κυτταρικό μεταβολισμό (πρωτεϊνοσύνθεση, γλυκόλυση, αντιγραφική και η μετάφραση του DNA) είναι φυσιολογικά ακινητοποιημένα στον κυτταρικό σκελετό και τη μήτρα του πυρήνα. Ειδικότερα, μηχανοκίνητοι ιοντικοί δίαυλοι, πρωτεϊνικές κινάσες, GTPάσες, ετεροτριμερείς G πρωτεΐνες, κινάσες της λιπιδικής ινοσιτόλης και υποδοχείς παρα-

γόντων αύξησης μπορούν να ελεγχθούν από τις μεταβολές του κυτταρικού σκελετού και τελικά της εξωκυττάριας ουσίας⁴⁵.

Με τον τρόπο αυτό, πραγματοποιείται η έμμεση επίδραση των μηχανικών τάσεων στον πυρήνα και η τροποποίηση της σύνθεσης κυτταροπλασματικών ενζύμων. Τελευταία, μελέτες αναφέρουν πως το κλειδί της επικοινωνίας ανάμεσα στην εξωκυττάρια ουσία και τη διαμόρφωση της γονιδιακής έκφρασης στον πυρήνα κατέχουν μία σειρά ενζύμων, τα οποία ονομάζονται μιτωτικά ενεργοποιημένες πρωτεϊνικές κινάσες (mitogen-activated protein kinases /MAPK). Από τις κινάσες αυτές έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον τρεις εκ των οποίων οι πιο σημαντικές είναι η κινάση που ρυθμίζεται από εξωκυττάρια σήματα (extracellular signal regulated-kinase/ERK) και η πρωτεϊνική κινάση που ενεργοποιείται από την τάση (stress-activated protein kinase/SAPK). Και οι δύο φαίνεται να ρυθμίζουν ταχύτητα το σύστημα πλασμίνης, το οποίο ρυθμίζει την κολλαγενάση⁴⁶.

Επίσης, έχει παρατηρηθεί πως αυξημένη μηχανική τάση δίνει το ερέθισμα για αύξηση της σύνθεσης κολλαγόνου και φιμπρονεκτίνης και παράλληλα προάγει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1 β) και άλλων μορίων ρυθμιστών της κυτταρικής συμπεριφοράς^{47,48}.

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως τροποποιήσεις στον κυτταρικό σκελετό και κατ' επέκταση στην κυτταρική συμπεριφορά δεν προκαλούν μόνο οι συνδέσεις κυττάρου-εξωκυττάριας ουσίας,

αλλά και οι συνδέσεις κυττάρου-κυττάρου, μέσω επίσης εξειδικευμένων υποδοχέων στη μηχανική μεταφορά, των καθερινών και των σελεκτινών.⁴⁵

Ωστόσο, η άμεση επίδραση των μηχανικών δυνάμεων στο κυτταρόπλασμα και τον πυρήνα δεν αποτελεί το μοναδικό μηχανισμό διαφοροποίησης της κυτταρικής λειτουργίας. Αντίθετα, σημαντικό ρόλο στη βιολογική απάντηση των περιοδοντικών ιστών στα μηχανικά ερεθίσματα παίζει το σύστημα των χημικών μεσολαβητών, οι οποίοι εκκρίνονται από διάφορα κύτταρα. Τα τελευταία προέρχονται από το νευρικό, το ανοσοποιητικό και το ενδοκρινικό σύστημα και με την έκκριση μεσολαβητικών χημικών ουσιών αλληλεπιδρούν μεταξύ τους προάγοντας την ενεργοποίηση ολόκληρης της περιοδοντικής συσκευής και ιδιαίτερα του υψηλά εξειδικευμένου συνδετικού ιστού του περιοδοντικού συνδέσμου.

Τα κύτταρα που εμπλέκονται στην ιστική αντίδραση κατά την εφαρμογή ενός μηχανικού ερεθίσματος είναι οι νευρικές απολήξεις των αισθητικών νευρικών ινών, οι ινοβλάστες, τα οστεοκύτταρα, οι οστεοκλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα από τα υπολείμματα του Malassez, τα λευκοκύτταρα και τέλος τα αιμοπετάλια, τα οποία συμβάλλουν στην αντίδραση με την έκλυση ορισμένων χημικών παραγόντων, οι οποίοι προκαλούν την φλεγμονή. Οι χημικοί αυτοί παράγοντες διακρίνονται στις κυτοκίνες (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ), τους αυξητικούς παράγοντες (PDGF, TGF- β , FGF, IGF), τους

παράγοντες διέγερσης αποικιών (G-CSF, M-CSF, GM-CSF), τις προσταγλανδίνες (PGs) και τα νευροπεπτίδια (SP, VIP, CGRP). Οι τρεις πρώτοι παράγοντες εκλύονται από τα λευκοκύτταρα που αποικίζουν τον τραυματισμένο ιστό. Τελευταία, έχει παρατηρηθεί και η δυνατότητα παραγωγής τους από τα ίδια τα περιοδοντικά κύτταρα. Ωστόσο, ιδιαίτερος ρόλος έχει αποδοθεί στο μέρος εκείνο τις φλεγμονώδους διαδικασίας, το οποίο αποδίδεται στις νευρικές απολήξεις και τα νευροπεπτίδια, προκαλώντας τη νευρογενή φλεγμονή⁴⁹.

Πιο συγκεκριμένα, πρωταρχική συνέπεια της εφαρμογής ενός μηχανικού ερεθίσματος αποτελεί η μετακίνηση εξωκυττάρων υγρών, προκειμένου να επιτευχθεί η παραμόρφωση των ινών και των κυττάρων. Η μετακίνηση αυτή οδηγεί στην μετατόπιση ιόντων και μορίων, τα οποία αλληλεπιδρούν με την επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, προκαλώντας έτσι μεταβολή τόσο στο δυναμικό ισορροπίας της όσο και στη δομή των επιφανειακών υποδοχέων της. Με τον τρόπο αυτό ενεργοποιούνται οι γειτονικές G-πρωτεΐνες, οι οποίες με τη σειρά τους επενεργούν σε ένα σύστημα τελεστών, το οποίο μπορεί να είναι είτε ένα μεμβρανικό ένζυμο (αδενυλική κυκλάση, φωσφολιπάση A και C, φωσφοδιεστεράση του cGMP) είτε ένας διάυλος ιόντων (Ca, Na, K). Έτσι αυξάνει η συγκέντρωση ενός δεύτερου αγγελιοφόρου (Ca, cAMP, cGMP, DAG-IP3) που ελέγχει ένα δεύτερο σύστημα τελεστού, δηλαδή μίας πρωτεϊνικής κινάσης. Η κινάση αυτή φωσφορυλιώνει δευτερογενείς

ρυθμιστικές πρωτεΐνες και έτσι εκλύει τις βιολογικές αντιδράσεις του πρωταρχικού σήματος. Στους δευτερογενείς αγγελιοφόρους, πρωτεύοντα ρόλο παίζουν τα ιόντα ασβεστίου (Ca), τα οποία αυξάνονται σε κλάσματα δευτερολέπτου μετά την ενεργοποίησή τους. Τα ιόντα αυτά πυροδοτούν μία αλληλουχία χημικών αντιδράσεων, οι οποίες περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C (PLC), η οποία απελευθερώνει την τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP₃) και ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C (PKC). Τέλος, ενεργοποιείται η φωσφολιπάση C, η οποία συμμετέχει στην παραγωγή προσταγλανδινών και κυρίως προσταγλανδίνης E₂ (PGE₂), ακολουθούμενη από αύξηση του cAMP και του cGMP. Το περιβάλλον αυτό είναι που διεγείρει την παραγωγή κυτοκινών⁵⁰.

Το ανοσοποιητικό σύστημα έχει τον πρώτο λόγο κατά την επίδραση μηχανικών ερεθισμάτων στους περιοδοντικούς ιστούς, επάγοντας μία φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία στην αρχή είναι οξεία, ενώ με την πάροδο του χρόνου γίνεται χρόνια.⁴⁹ Χαρακτηρίζεται από την αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών και τη μετανάστευση στο χώρο του περιρριζίου μακροφάγων, μονοκυττάρων και κοκκιοκυττάρων, τα οποία παράγουν χημικές ουσίες με τις οποίες ρυθμίζουν τη δραστηριότητα των ινοβλαστών, των οστεοκυττάρων, των οστεοκλαστών, των επιθηλιακών και ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα φλεγμονώδη αυτά κύτταρα παράγουν μεγάλες ποσότητες κυτοκινών, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν χημειοτακτικούς και αποι-

κιακούς παράγοντες, ιντερλευκίνες, ιντερφερόνες, παράγοντες νέκρωσης όγκων και αυξητικούς παράγοντες, όπως αναλύθηκε στην προηγούμενη ενότητα.

Σημαντικό ρόλο στην κινητικότητα λόγω συγκλεισιακού τραύματος, η οποία αναπτύσσεται μετά την εφαρμογή ενός μηχανικού ερεθίσματος έχουν τα στοιχεία του νευρικού συστήματος (νευρικά κύτταρα, νευρικές απολήξεις και νευροπεπτίδια), μέσω της ανάπτυξης νευρογενών μηχανισμών.

Τα νευροπεπτίδια αποτελούν χημικές ουσίες του νευρικού συστήματος, που έχουν τρεις διακριτές λειτουργίες. Η πρώτη αφορά πεπτίδια-νευροδιαβιβαστές τα οποία δρουν σε υποδοχείς της μετασυναπτικής μεμβράνης, η δεύτερη αφορά πεπτίδια-νευροτροποποιητές τα οποία τροποποιούν τη δράση των κλασικών νευροδιαβιβαστών και η τρίτη αφορά τα πεπτίδια-νευροορμόνες τα οποία εκκρίνονται σε εξωσυναπτικές περιοχές και ρυθμίζουν τη δραστηριότητα ενδοκρινικών και μη κυττάρων-στόχων. Συνεπώς, όπως και σε άλλους ιστούς, έτσι και στους περιοδοντικούς, η περιφερική νεύρωση δεν εξυπηρετεί μόνο την αισθητική ικανότητα, αλλά αποτελεί και σημαντικό κομμάτι των βιολογικών απαντήσεων⁵¹.

Τα νευροπεπτίδια είναι αποθηκευμένα στις τελικές νευρικές απολήξεις και είτε απελευθερώνονται στον εξωκυττάριο χώρο είτε μετακινούνται προς τα κύτταρα του νευρικού γαγγλίου. Διανέμονται σε πολλούς ιστούς και μπορούν να συνυπάρχουν στην ίδια νευρική απόληξη. Τα σημαντικότερα νευροπεπτίδια αποτελούν οι κατεχο-

λαμίνες, οι εγκεφαλίνες, η ακετυλοχολίνη, η SP (substance P), η CGRP (calcitonin gene-related peptide) και το VIP (vasoactive intestinal polypeptide). Από τα παραπάνω νευροπεπτίδια, το SP, το VIP και η CGRP φαίνεται να επηρεάζουν τη λειτουργία περιοδοντικών κυττάρων είτε άμεσα είτε επιδρώντας στο αγγειακό σύστημα. Ο ρόλος τους φαίνεται να είναι σημαντικός και στους περιοδοντικούς ιστούς κατά την εφαρμογή μηχανικών ερεθισμάτων. Η ουσία P εμφανίζεται σε περιοχές τάσης και σε αρχικά στάδια εφαρμογής της δύναμης. Αντίθετα, το VIP εμφανίζεται σε περιοχές πίεσης και σε μεταγενέστερα στάδια εφαρμογής του μηχανικού ερεθίσματος. Τέλος, η CGRP φαίνεται να παρουσιάζεται σε περιοχές τάσης και σε αρχόμενες φάσεις.⁴⁹

Πιο συγκεκριμένα, η εφαρμογή μηχανικού ερεθίσματος στους περιοδοντικούς ιστούς προκαλεί παραμόρφωση κυττάρων και μετακίνηση υγρών τόσο εντός, όσο και εκτός του περιοδοντικού συνδέσμου. Η κατάσταση αυτή οδηγεί στην ενεργοποίηση των νευρικών απολήξεων, γεγονός που σημαίνει την παρουσία μεταβολών στη μορφολογία, την πυκνότητα αλλά και την απελευθέρωση νευροπεπτιδίων. Τα τελευταία, αλληλεπιδρούν με κύτταρα-στόχους στον περιοδοντικό σύνδεσμο και κυρίως με τα τοιχώματα (ενδοθηλιακά κύτταρα) των αιμοφόρων αγγείων. Το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης αυτής συνίσταται στη μεταβολή της αγγειοδραστικής ενέργειας. Αναλυτικότερα, παρατηρείται μία ραγδαία αύξηση της διαστολής και της διαπερατότητας των αιμοφόρων αγγείων, η οποία συνεπάγε-

ται την εξαγγείωση πλάσματος και κυττάρων στον περιοδοντικό σύνδεσμο. Η κατάσταση αυτή οδηγεί στην τροποποίηση της ανοσολογικής αντίδρασης τοπικά σε κυτταρικό επίπεδο (μονοκύτταρα, μακροφάγα, λευκοκύτταρα) και σε επίπεδο χημικών ουσιών (προσταγλανδίνες). Η αυξημένη παρουσία κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος προκαλεί και αυξημένη έκκριση χημικών μεσολαβητών, τα οποία επάγουν τη λειτουργική τροποποίηση των ινοβλαστών του περιοδοντικού συνδέσμου και των κυττάρων του φατνιακού οστού. Παράλληλα, η αυξημένη συγκέντρωση προσταγλανδινών λόγω μετακίνησης πλάσματος, φαίνεται να μεσολαβεί στην τροποποίηση του οστικού ανασχηματισμού όπως έχουν επιβεβαιώσει *in vivo* και *in vitro* μελέτες. Οι προσταγλανδίνες έχουν ταυτοποιηθεί ως σημαντικός παράγοντας τόσο στην ανακάλυψη των περιοδοντικών ινών όσο και στην επαγωγή άλλων χημικών ουσιών (κυτοκίνες), υπό την επίδραση μηχανικού ερεθίσματος. Εδώ πρέπει να σημειωθεί πως και τα κύτταρα του περιοδοντίου (ινοβλάστες) φαίνεται να έχουν τη δυνατότητα της πρωτογενούς παραγωγής προσταγλανδινών (PGE₂), υπό την επίδραση νευροπεπτιδίων μέσω ενεργοποίησης δευτερογενών ενδοκυττάρων αγγελιοφόρων και ιδιαίτερα του Ca.

Η απόδειξη της συμμετοχής των νευροπεπτιδίων στη βιολογική απάντηση του περιοδοντίου κατόπιν της εφαρμογής μηχανικού ερεθίσματος φαίνεται από *in vitro* μελέτες, κατά τις οποίες ινοβλάστες του περιοδοντικού συνδέσμου απαντούν στην παρουσία νευροπεπτι-

δίων με ταυτόχρονη αύξηση cAMP και προσταγλανδινών. Το γεγονός αυτό, όχι μόνο πιστοποιεί τη δυνατότητα παραγωγής των ουσιών αυτών από τα συγκεκριμένα κύτταρα, αλλά και επιβεβαιώνει την ύπαρξη υποδοχέων στη μεμβράνη των ινοβλαστών, οι οποίοι ενεργοποιούνται από νευροπεπτίδια.

Τέλος, πέρα από την έκφραση υποδοχέων ενεργοποιούμενων από νευροπεπτίδια στα κύτταρα του περιρριζίου, η νευρογενής φλεγμονή επιβεβαιώνει το ρόλο της μέσα από σύμπτωση του οστικού ανασχηματισμού και της μεταβολής του νευρικού μεταβολισμού στο χώρο του περιοδοντικού συνδέσμου. Αποκλίσεις από το φυσιολογικό όσον αφορά στον αριθμό, στην πυκνότητα και στη μορφολογία των νευρικών ινών παρουσιάζονται κατά τα διάφορα στάδια εφαρμογής ενός μηχανικού ερεθίσματος.^{49,51,52,53,54,55,56}

Έτσι, αποδεικνύεται μία σημαντική σχέση ανάμεσα στα στοιχεία του νευρικού συστήματος και τη δημιουργία φλεγμονής από περιοδοντικό τραυματισμό, εδραιώνοντας με αυτό τον τρόπο το ρόλο της νευρογενούς φλεγμονής στο μηχανικό τραύμα.

Ο μηχανισμός κατά τον οποίον ένα μηχανικό ερέθισμα μπορεί να προκαλέσει κινητικότητα του δοντιού, καθώς και οι βιολογικές διαδικασίες οι οποίες επάγουν το φαινόμενο αυτό δεν έχουν διευκρινισθεί επαρκώς. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει θετικό συσχετισμό ανάμεσα στην κινητικότητα και την παραμόρφωση του περιοδοντικού συνδέσμου, ενώ παράλληλα θετικά συσχετίζεται το μηχανικό ερέθισμα με την αποδιοργάνωση της εξωκυττάριας ουσίας των περιοδο-

ντικών ιστών. Στην ουσία, ο μηχανισμός με τον οποίο ένα μηχανικό ερέθισμα μπορεί να προκαλέσει κινητικότητα σε κυτταρικό επίπεδο μπορεί να εξαχθεί μέσα από τα βιολογικά σήματα, τα οποία εκλύονται κατά την εφαρμογή μίας δύναμης στους περιοδοντικούς ιστούς και αφορούν βιολογικά σήματα που ρυθμίζουν το μεταβολισμό των περιοδοντικών κυττάρων (π.χ. PGE₂, IL-1b).

Συμπεράσματα

- Οι φλεγμονώδεις νόσοι του περιοδοντίου και το τραύμα από σύγκλιση διαταράσσουν το μηχανισμό σύζευξης της οστικής απορρόφησης και σύνθεσης, με υπερίσχυση της οστικής απορρόφησης που έχει σαν αποτέλεσμα την απώλεια οστού, τη μειωμένη οστική στήριξη του δοντιού και τελικά την εμφάνιση κινητικότητας.
- Η απώλεια του φατνιακού οστού κατά την εξέλιξη της περιοδοντικής φλεγμονής δεν αποδίδεται αποκλειστικά και μόνο σε διαδικασίες καταστροφής, αλλά σε ένα μηχανισμό συνδυασμού οστικής απορρόφησης και οστικής ανάπλασης, όπου υπό την επίδραση των τοξικών βακτηριακών προϊόντων υπερισχύει τελικά η απορροφητική διαδικασία.
- Κατά τη φλεγμονώδη νόσο του περιοδοντίου, η εκτεταμένη αποσύνθεση των ινών κολλαγόνου του περιρριζίου που παρατηρείται στο στάδιο προχωρημένης περιοδοντικής βλάβης, αποτελεί τη διαδικασία, στην οποία οφείλεται η ανάπτυξη της κινητικότητας των δοντιών και για την οποία ενοχοποιούνται ειδικά ένζυμα.
- Οι MMPs είναι μια οικογένεια ειδικών πρωτεολυτικών ενζύμων, με δράση την αποδόμηση των συστατικών της εξωκυττάριας ουσίας, που αφορά τους περιοδοντικούς ιστούς. Τα ένζυμα αυτά παράγονται κυρίως από τις ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα πολυμορφοπύρρηνα. Όλα τα παραπάνω κύτταρα έχουν γονίδια που ρυθμίζουν την παραγωγή των MMPs, αφού διεγερθούν από το κατάλληλο ερέθισμα.
- Άλλη μορφή αποδόμησης του κολλαγόνου είναι η ενδοκυττάρια αποσύνθεση. Στην περίπτωση αυτή το κολλαγόνο φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα και τις ινοβλάστες του περιρριζίου και ακολουθεί η υδρόλυσή του από τα λυσοσωματικά ένζυμα των κυττάρων αυτών.
- Η κινητικότητα του δοντιού κατά το συγκλεισιακό τραύμα είναι μία άσηπτη διαδικασία χωρίς μεταβολές στον αριθμό και την κατανομή των λεμφοκυττάρων / κοκκιοκυττάρων, αλλά με ανάπτυξη μεταβολών στον αριθμό των μακροφάγων.
- Η κινητικότητα η οποία οφείλεται σε συγκλεισιακό τραύμα δε συνοδεύεται από τη δημιουργία θυλάκων ή απώλεια πρόσφυσης, όταν δεν υπάρχουν φλεγμονώδεις παράγοντες.
- Τα κύτταρα, που εμπλέκονται στην ιστική αντίδραση κατά την εφαρμογή ενός μηχανικού ερεθίσματος είναι οι νευρικές απολήξεις των αισθητικών νευρικών ινών, οι ινοβλάστες, τα οστεοκύτταρα, οι οστεοκλάστες, τα

ενδοθηλιακά κύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα από τα υπολείμματα του Malassez, τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια, τα οποία συμβάλουν στην αντίδραση με την έκλυση ορισμένων χημικών παραγόντων, οι οποίοι προκαλούν την φλεγμονή.

- Η νευρογενής φλεγμονή αποτελεί ένα σημαντικό κομμάτι της βιολογικής απάντησης του περιοδοντίου μετά την εφαρμογή μηχανικού ερεθίσματος όπως αποδεικνύεται σε

φαίνεται από in vitro μελέτες.

- Ο μηχανισμός με τον οποίο ένα μηχανικό ερέθισμα μπορεί να προκαλέσει κινητικότητα σε κυτταρικό επίπεδο μπορεί να εξαχθεί μέσα από τα βιολογικά σήματα, τα οποία εκλύονται κατά την εφαρμογή μίας δύναμης στους περιοδοντικούς ιστούς και αφορούν βιολογικά σήματα που ρυθμίζουν το μεταβολισμό των περιοδοντικών κυττάρων (π.χ. PGE₂, IL-1β).

The cellular response of the periodontal ligament related to tooth mobility

M. Manta, T. Mpozini

Abstract

The periodontal ligament is the smooth connective tissue that surrounds the tooth's roots and connects the cementum with the crestal bone of the jaw. The teeth are not ankylotically anchored but suspended in the jaw bone by a network of collagenous fibers that are attached with one end to the cementum and with the other end to the bone. As a result, teeth exhibit a certain degree of mobility, which is determined by the height, the width and the quality of the periodontal ligament. The periodontal ligament presents a dynamic balance between the bone resorption and the bone synthesis, which results in homeostasis. The inflammatory process of the periodontium and the occlusal trauma derange the bone remodeling, induce resorption of the alveolar bone

and lead in bone loss, reduced bone height and finally occurrence of tooth mobility. The purpose of this article is to describe in detail the cellular response of the periodontal ligament related to mobility in teeth with inflamed periodontal tissues or with traumatic occlusal forces.

Keywords: periodontal ligament, tooth mobility, hypermobility, occlusal trauma, periodontitis.

Βιβλιογραφία

1. Κωνσταντινίδης Α, Εμμανουήλ-Νικολούση Ε, Μπελιμπασάκης Γ. Το επιθήλιο των ούλων. Σε: Κωνσταντινίδης Α. (εκδ). Περιοδοντολογία. Θεσσαλονίκη: Αντώνης Β. Κωνσταντινίδης, 2003. σελ 44-116.
2. Natali AN, Pavan PG, Scarpa C. Numerical analysis of tooth mobility: formulation of a non-linear constitutive law for the periodontal ligament. *Dent Mater* 2004;20: 623-629.
3. Hassel T. Tissues and cells of the periodontium. *Periodontol* 2000 1993;3:9-38.
4. Berkovitz BMB, Holland GR, Moxham BJ. A colour Atlas and Textbook of Oral Anatomy, Histology and Embryology. London: Wolfe Publishing Ltd, 1992. p. 164-184.
5. Berkovitz BMB, Shore RC. Cells of the periodontal ligament. In: Berkovitz BMB, Moxham BJ, Newman HN (eds). *The periodontal ligament in health and disease*. Barcelona: Moxham International Publishers, 1995. p.9-34.
6. Matsuura M, Herr Y, Han KY, Lin WL, Genco RJ, Cho MI. Immunohistochemical expression of extracellular matrix components of normal and healing periodontal tissues in beagle dog. *J Periodontol* 1995;66:579-593.
7. Waddington RG, Embery G. Proteoglycans and orthodontic movement. *J Ortho* 2001; 28:281-290.
8. Giannopoulou C, Cimasoni G. Functional characteristics of gingival and periodontal ligament fibroblasts. *J Dent Res* 1996;75: 895-902.
9. Boyde A, Jones SJ, Ashford J. Scanning electron microscope observations and the question of possible osteolytic bone mini-(re) modelling. In: Silbermann M, Slavkin HC (eds). *Current advances in skeletogenesis*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982. p. 305-314.
10. Kurihara S, Enlow DH. An electron microscopic study of attachments between periodontal fibers and bone during alveolar remodelling. *Am J Orthod* 1980;77:516-531.
11. Sodek J, McKee MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontol* 2000 2000;24:99-126.
12. Saygin NE, Giannobile WV, Somerman MJ. Molecular and cell biology of cementum. *Periodontol* 2000 2000;24:73-98.
13. Κωνσταντινίδης Α. Το φατνιακό οστόύν. Σε: Κωνσταντινίδης Α (εκδ). Περιοδοντολογία. Θεσσαλονίκη: Αντώνης Β. Κωνσταντινίδης, 2003. σελ 188-233.
14. Κωνσταντινίδης Α. Η οστεΐνη. Σε: Κωνσταντινίδης Α (εκδ). Περιοδοντολογία. Θεσσαλονίκη: Αντώνης Β. Κωνσταντινίδης, 2003. σελ 158-184.
15. Smulow JB, Konstantinidis A, Sonnenschein C. Age-dependend odontogenic lesions in rats after a single i.p. injection of N-Nitroso-N-Methylurea (NMU). *Carcinogenesis* 1983; 4:1085-1088.
16. Wentz FM, Maier AW, Orban B. Age change and sex differences in the clinically «normal» gingival. *J Periodontol* 1952;23:13-24.
17. Miller I, Scott B. Innervation of the PDL. In: Berkovitz BMB, Moxham B, Newman H (eds). *The periodontal ligament in health and disease*. London: Mosby-Wolfe, 1995. p. 133-155.
18. Κωνσταντινίδης Α. Το περιρριζιο. Σε: Κωνσταντινίδης Α (εκδ). Περιοδοντολογία. Θεσσαλονίκη: Αντώνης Β. Κωνσταντινίδης, 2003.

- σελ. 118-153.
19. Muhlemann HR. Ten years of tooth mobility measurements. *J Periodontol* 1960;31:110-122.
 20. De Boever J, De Boever A. Occlusion and periodontal health. In: Klineberg I, Jagger R (eds). *Occlusion and clinical practice*. 2004. p.83-90.
 21. Κωνσταντινίδης Α, Βούρος Ι. Η φλεγμονώδης περιοδοντική βλάβη. Σε: Κωνσταντινίδης Α (εκδ). *Περιοδοντολογία*. Θεσσαλονίκη: Αντώνης Β. Κωνσταντινίδης, 2003. σελ 239-315.
 22. Khoo KK, Watts TLP. Upper Anterior Tooth Mobility. *J Periodontol* 1988;59:231-237.
 23. Weinmann JP. Progress of gingival inflammation into the supporting structures of the teeth. *J Periodontol* 1941;12 :71-82.
 24. Akyoshi M, Mori K. Marginal periodontitis: A histological study of the incipient stage. *J Periodontol* 1967;38:45-52.
 25. Moskow BS, Polson AM. Histologic studies on the extension of the inflammatory infiltrate in the human periodontitis. *J Clin Period* 1991;18:534-542.
 26. Κωνσταντινίδης Α, Σακελλάρη Δ. Παθογένεια των νόσων του περιοδοντίου. Σε: Κωνσταντινίδης Α (εκδ). *Περιοδοντολογία*. Θεσσαλονίκη: Αντώνης Β. Κωνσταντινίδης, 2003. σελ 418-448.
 27. Muhlemann HR, Savdir S, Rateitschak K. Tooth mobility-its causes and significance. *J Periodontol* 1965;36:148.
 28. Kerrigan JJ, Mansell JP, Sandy JR. Matrix Turnover. *J Orthodont* 2000;27:227-33.
 29. Tonetti MS, Freiburghaus K, Lang NP, Bickel M. Detection of Interleukin-8 and matrix metalloproteinases transcripts in healthy and diseased gingival biopsies by RNA/PCR. *J Periodontol Res* 1993;28:511-513.
 30. Dahan M, Nawrocki B, Elkaim R, Soel M, Bolcato-Bellemin AL, Birembaut P, Tenenbaum H. Expression of matrix metalloproteinases in healthy and diseased human gingiva. *J Clin Periodontol* 2001;28:128-36.
 31. Noguchi K, Tominaga Y, Matsushita K, Izumi Y, Endo H, Kondo H, Ishikawa I. Upregulation of matrix metalloproteinase-1 production by prostaglandin E₂ in human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res* 2001;36:334-339.
 32. Bartold PM, Narayanan AS. The biochemistry and physiology of the periodontium. Connective tissue. In: Wilson TG, Kornman KS. *Fundamentals of Periodontics*. Chicago: Quintessence books, 1996. p. 61-197.
 33. Schwartz Z, Goulttschin J, Dean DD, Boyan BD. Mechanism of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontol* 2000 1997 ;14:158-172.
 34. Agarwal S, Chandra CS, Piesco NP, Langkamp HH, Bowen L, Baran C. Regulation of periodontal ligament cell functions by interleukin -1α. *Infect Immun* 1998;66: 932-937.
 35. Carranza FA Jr. Histometric evaluation of periodontal pathology. A review of recent studies. *J Periodontol* 1967 ; 38:741-750.
 36. Glickman I. Role of occlusion in the etiology and treatment of periodontal disease. *J Dent Res* 1971; 50:199.
 37. Goldman H, Cohen D. In: *Periodontal Therapy*. St Louis : CV Mosby Co, 1973.
 38. Bhaskar SN, Orban B. Experimental occlusal trauma. *J Periodontol* 1955; 26:270.
 39. Wank GS, Kroll YJ. Occlusal trauma. *Dent Clin North Am* 1981; 25:511-532.
 40. Svanberg G, Lindhe J. Experimental tooth hypermobility in the dog. *Odont Revy* 1973;24:269-282.
 41. Stahl S. Accommodation of the periodontium to occlusal trauma and inflammatory periodontal disease. *Dent Clin North Am* 1975;19:53.
 42. Lindhe J, Ericsson I. The influence of trauma from occlusion on reduced but healthy periodontal tissues in dogs. *J Clin Periodontol* 1976 ; 3 :110.
 43. Vandevska-Radunovic V. Neural modulation of inflammatory reactions in dental tissues incident to OTM. *Eur J Orth* 1999 ; 21:231-247.
 44. Uitto VJ, Larjava H, Peltonen J, Brunette DM. Expression of fibronectin and integrins in cultured periodontal ligament cells. *J Dent Res* 1992;71:1203-1211.
 45. Ingber DI. Mechanobiology and diseases of mechanotransduction. *Ann Med* 2003 ; 35:1-14.

46. Peverali FA, Basdra EK, Papavassiliou AG. Stretch-mediated activation of selective MAPK subtypes and potentiation of AP-1 binding in human osteoblastic cells. *Mol Med* 2001;12 :68-78.
47. Saito M, Saito S, Ngan PW, Shanfeld J, Davidovitch Z. Interleukin 1-beta and prostaglandin E are involved in the response of periodontal cells to mechanical stress in vivo and in vitro. *Am J Ortho Dent of Orthop* 1991;99:226-240.
48. Howard PS, Kucich U, Taliwal R, Korostoff JM. Mechanical forces alter extracellular matrix synthesis by human periodontal ligament fibroblasts. *J Per Res* 1998;33: 500-508.
49. Davidovitch Z, Nicolay OF, Ngan PW, Shanfeld JL. Neurotransmitters, Cytokines, and the Control of Alveolar Bone Remodeling in Orthodontics. *Dent Clin North Am* 1988; 32:411-435.
50. Κατσαβριάς Η, Σπυροπούλου Μ. Βιολογικές αντιδράσεις από τη χρήση ορθοδοντικών μηχανημάτων. Σε: Σπυροπούλου Μ (εκδ). Βασικές Αρχές Ορθοδοντικής. Αθήνα: Εκδόσεις Βήτα, 2000. σελ. 221-237.
51. Scharrer B. Neuroendocrine communication (neurohormonal, neurohumoral and intermediate). *Prog Brain Res* 1972 ;38:7-18.
52. Saito I, Ishii K, Hanada K, Sato O, Maeda T. Responses of gene-related peptide-immunopositive nerve fibres in periodontal ligament of rat molars to experimental tooth movement. *Archs Oral Biol* 1991; 6 : 686-692.
53. Kvinnsland I, Kvinnsland S. Changes in CGRP-immunoreactive nerve fibres during experimental movement in rats. *Eur J Orth* 1990 ;12 : 320-329.
54. Norevall L, Forsgen S, Matsson L. Expression of neuropeptides (CGRP, substance P) during and after orthodontic tooth movement in the rat. *Eur J Orth* 1995;17:311-325.
55. Ngan PW, Crock B, Varghese J. Immunohistochemical assessment of the effect of chemical and mechanical stimuli on cAMP and PGE levels in human gingival fibroblasts in vitro. *Archs Oral Biol* 1988;33:163.
56. Yamaguchi M, Shimizu N, Goseki T, Shibata Y. Effect of different magnitudes of tension force on prostaglandin E2 production by human periodontal ligament cells. *Archs Oral Biol* 1994; 39 : 877-884.

Διεύθυνση επικοινωνίας:

Μαντά Μαριάνθη
Επιμενίδου 1B, Άνω Πόλη
Θεσσαλονίκη