

Νόσος Alzheimer και χρόνια περιοδοντίτιδα: τα δεδομένα και οι παθογενετικοί μηχανισμοί υποδεικνύουν πιθανότητα συσχέτισης

A. ΛΙΟΣΑΤΟΣ¹, Θ. ΔΕΡΒΙΣΟΓΛΟΥ², Χ. ΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ³

Εργαστήριο Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής, Χειρουργικής Εμφυτευματολογίας και Ακτινολογίας, Οδοντιατρικό Τμήμα, Σχολή Επιστημών Υγείας Α.Π.Θ

Alzheimer disease and chronic periodontitis. Molecular pathways may indicate a probable correlation.

A. LIOSATOS¹, TH. DERVISOGLOU², C. THEODORIDIS³

Department of Dentoalveolar Surgery and Oral Radiology, School of Dentistry, Faculty of Health Science, AUTH

Περίληψη

Η παρούσα ανασκόπηση αποσκοπεί στη διερεύνηση και παρουσίαση στοιχείων της υφιστάμενης βιβλιογραφίας αναφορικά με την ενδεχόμενη σχέση της Νόσου Alzheimer (NA) με την περιοδοντική νόσο.

Αμφότερες, NA και περιοδοντίτιδα συνιστούν διαδεδομένες νοσολογικές οντότητες, οι οποίες συνήθως προσβάλλουν μεσήλικες και ηλικιωμένους με σημαντικές επιδράσεις στην ποιότητα ζωής. Ιδίως η NA, η οποία συνιστά την πρώτη αιτία άνοιας διεθνώς, προκαλεί κυτταρική εκφύλιση των νευρώνων και οδηγεί σε απώλεια μνήμης, βλάβες σε όλες τις νοητικές λειτουργίες και τελικά σε πλήρη ανικανότητα και εξάρτηση του ασθενούς.

Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα έχουν εμπλέξει την ύπαρξη περιφερικών φλεγμονών με συστηματικές συνέπειες στην αιτιοπαθογένεια της NA. Η βιολογική βάση της σχέσης αυτής απορρέει από την αύξηση της συγκέντρωσης ενός συνόλου μακρομοριακών ενώσεων στο πλάσμα, που αποτελούν διαμεσολαβητές με θεμελιώδη ρόλο στη φλεγμονώδη απόκριση, όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF).

Είναι γνωστό ότι η περιοδοντική νόσος, ως χρόνια φλεγμονή, δύναται, σε ορισμένες περιπτώσεις, να επηρεάσει το σύστημα και να οδηγήσει σε αύξηση διαφόρων βιοδεικτών στο αίμα. Η αύξηση αυτή του συστηματικού φλεγμονώδους φορτίου μπορεί να έχει επιδράσεις σε απομακρυσμένες περιοχές και, ως εκ τούτου, η περιοδοντίτιδα έχει συσχετισθεί με συστηματικές παθήσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η στεφανιαία νόσος. Τόσο η παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών και κυτοκινών επί περιοδοντίτιδας και η είσοδος αυτών στη συστηματική κυκλοφορία, όσο και η ανεύρεση περιοπαθογόνων μικροβίων στον εγκέφαλο ασθενών με NA, οδήγησαν στη διατύπωση και διερεύνηση της υπόθεσης ότι οι παθογενετικοί μηχανισμοί που επισυμβαίνουν κατά την εγκατάσταση της NA, ενδέχεται να επηρεάζονται από την παρουσία ενεργής περιοδοντικής φλεγμονής.

Λέξεις Κλειδιά: Νόσος Alzheimer, περιοδοντίτιδα, φλεγμονή, κυτοκίνες

Στάλθηκε στις: 5.5.2017. Εγκρίθηκε στις 10.5.2018

¹Χειρουργός Οδοντίατρος

²Χειρουργός Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακός Φοιτητής

³Χειρουργός Οδοντίατρος, Υποψήφιος Διδάκτορας

Summary

Alzheimer Disease (AD) is a prevalent neurodegenerative condition, which affects mainly the elderly and causes dementia and mental impairment. Its precise pathophysiological aspects have yet to be totally understood, albeit the leading theory supports the presence of a self-maintaining inflammation in the central nervous system that results in neural cell lesions. Peripheral inflammation and/or infection seems to exacerbate the progression of AD as well.

Periodontitis, a common oral infection attributed to anaerobic gram negative oral bacteria combined with an assailable host, can be marked as a "low-grade systemic inflammation" by release of pro inflammatory cytokines or even microbiota into systemic circulation and elevation of C-reactive protein (CRP). Hence, it has been connected with various systemic pathological conditions as diabetes mellitus and coronary disease.

The present review aims to collect and combine the existing literature data, which may advocate a potential relationship between AD and Periodontitis and thus to provide evidence towards an elusive link.

Key words: Alzheimer disease, Periodontitis, inflammation, cytokines

Received on 5th May, 2017. Accepted on 10th May, 2018

¹Dentist

²Dentist, post-graduate student, ³

Dentist, Msc, PhD Candidate

Εισαγωγή

Ο όρος άνοια αναφέρεται σε χρόνιο και προοδευτικό κλινικό σύνδρομο, κατά το οποίο επέρχεται έκπτωση της νοητικής λειτουργίας πέραν του προσδοκώμενου ορίου που δύναται να αποδοθεί στο φυσιολογικό γήρας. Η άνοια είναι το αποτέλεσμα διάφορων νοσολογικών καταστάσεων που επιδρούν στην παθοφυσιολογία του εγκεφάλου και μπορεί να επηρεάσει τη μνήμη, την ικανότητα σκέψης, την ικανότητα προσανατολισμού και υπολογισμών, τη μάθηση και τη γλώσσα¹.

Η Νόσος του Alzheimer (NA), η οποία πρωταρχικά περιγράφηκε από τον Alois Alzheimer το 1909, συνιστά το κύριο αίτιο άνοιας σε μεσήλικες και ηλικιωμένους, ενώ είναι υπεύθυνη για το 60 – 70% των περιπτώσεων άνοιας παγκοσμίως². Παρότι η ακριβής αιτιοπαθογένεια της NA δεν είναι πλήρως διασαφηνισμένη, υπάρχει αφθονία ερευνητικών δεδομένων, τα οποία συντείνουν στο ότι μια αυτό-συντηρούμενη προοδευτική φλεγμονώδης κατάσταση στο ΚΝΣ, οδηγεί τελικά στη νευρική βλάβη και τη νευροεκφύλιση^{3,4,5}. Έχει επίσης υποστηριχθεί η άποψη ότι άλλες συστηματικές περιφερικές φλεγμονές μπορούν να επηρεάσουν την εξέλιξη της NA⁶. Παράλληλα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η περιοδοντική νόσος, ως χρόνια φλεγμονή, ενδέχεται υπό προϋποθέσεις να προσλάβει χαρακτήρα συστηματικής περιφερικής φλεγμονής και να θεωρηθεί σημαντική πηγή «φλεγμονώδους φορτίου» σε συστηματικό επίπεδο. Εξάλλου, έχει συνδεθεί με άλλες συστηματικές νόσους, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η στεφανιαία νόσος, στις οποίες η φλεγμονώδης απόκριση του οργανισμού είναι κοινό στοιχείο της παθοφυσιολογίας τους^{6,7,8}.

Η παρούσα ανασκόπηση αποσκοπεί στη διερεύνηση της ενδεχόμενης πιθανότητας σύνδεσης μεταξύ της NA και της περιοδοντίτιδας από πλευράς αιτιοπαθογένειας και στην παρουσίαση στοιχείων από την υφιστάμενη βιβλιογραφία που υποστηρίζουν μια πιθανή συσχέτιση των δύο νοσολογικών οντοτήτων.

Η Νόσος Alzheimer (NA)

Η NA παρουσιάζεται συνήθως σε ηλικιωμένα άτομα και χαρακτηρίζεται από προοδευτική εκφύλιση του κεντρικού και περιφερειακού νευρικού συστήματος. Εκδηλώνεται με σταδιακή απώλεια μνήμης και βλάβες στις υπόλοιπες νοητικές λειτουργίες, ώστε ο ασθενής σε προχωρημένα στάδια να εξαρτάται ολοκληρωτικά από τους άλλους^{9,10}.

Οι ψυχολογικές και συμπεριφορικές διαταραχές φτάνουν το 90%, και σε αυτές εμπíπτουν η εμφάνιση επιθετικότητας, παραληρηματικής σκέψης, παραισθήσεων, ψευδαισθήσεων και αυτοτραυματικής συμπεριφοράς, καταστάσεις οι οποίες δυσκολεύουν σοβαρά την ποιότητα ζωής του οικογενειακού περιβάλλοντος των ασθενών¹¹.

Η NA μπορεί να εκδηλωθεί ως προϊούσα αφασία τύπου Broca (μη-ρέουσα αφασία). Προοδευτικά η συμπτωματολογία της καθίσταται εμφανέστερη και τελικώς οδηγεί σε αναπόφευκτη ανικανότητα, ενώ μειώνει το προσδόκιμο ζωής, μέσω των διαταραχών που προκαλεί, όπως είναι ο αυξημένος κίνδυνος εισροφθητικής πνευμονίας, θανατηφόρου θρόμβωσης των αγγείων και σοβαρών λοιμώξεων^{12,13,14}.

Επιδημιολογία

Η NA είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη με αναφερόμενο επιπολασμό στον δυτικό κόσμο περί το 5% για άτομα που διανύουν την 7^η δεκαετία της ζωής τους, ενώ η συχνότητα εμφάνισης διπλασιάζεται στην επόμενη δεκαετία για να ξεπεράσει το 50% των ατόμων που έχουν επιβιώσει μέχρι τη 10^η δεκαετία^{15,16}. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι τα 4,5 εκατομμύρια των επί της παρούσης πασχόντων από NA, μετατράπηκαν σε 15 εκατομμύρια το 2015¹⁷, ενώ από οικονομικής πλευράς η άνοια ζημιώνει την παγκόσμια οικονομία κατά περίπου 605 δις δολάρια, όσο περίπου το 1% του παγκόσμιου ΑΕΠ¹⁸.

Ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για τη NA είναι η ηλικία και ο κίνδυνος εμφάνισης αυξάνεται από 10% στα άτομα άνω των 65 ετών, σε περίπου 50% στα άτομα που ξεπερνούν το 85^ο έτος της ηλικίας τους¹⁹.

Παρότι η όψιμη-γεροντική NA εκπροσωπεί το 98% των περιπτώσεων NA, αυτή δεν παρατηρείται αποκλειστικά σε προχωρημένη ηλικία, αλλήλ δεν αποκλείεται να εμφανιστεί και σε ασθενείς με ηλικία μικρότερη των 65 ετών. Σε αντίθεση με τη συνηθισμένη όψιμης έναρξης μορφή, στην προ-γεροντική άνοια η συμπτωματολογία χαρακτηρίζεται κυρίως από διαταραχές του λόγου, της συμπεριφοράς ή των οπτικοχωρικών ικανοτήτων και σε κάθε περίπτωση, από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τα τελικά στάδια της νόσου μεσολαμβάνουν κατά μέσο όρο 6-10 χρόνια^{16,20,21}.

Παθοφυσιολογία – Παθογενετικοί μηχανισμοί

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ένα καθολικώς αποδεκτό μοντέλο που να περιγράφει την ακριβή αιτιοπαθογένεια της νόσου, η οποία παρουσιάζεται σαν απότοκος συνδυασμού γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που περιλαμβάνουν το επίπεδο εκπαίδευσης, το επίπεδο κοινωνικοποίησης, διατροφικές συνήθειες του ατόμου, τη φυσική κατάσταση και τη συνύπαρξη άλλων νοσημάτων όπως αθηροσκλήρωση, υπέρταση και σακχαρώδης διαβήτης^{3,4}. Έχουν ενοχοποιηθεί επίσης το κάπνισμα, το αλκοόλ, η κατάθλιψη, οι κακώσεις στην κεφαλή και η εκδήλωση της νόσου έχει συσχετιστεί με αθλήματα που περιλαμβάνουν επαναλαμβανόμενους τραυματισμούς στο κεφάλι όπως η πυγμαχία^{21,22,23}.

Ωστόσο, ο γενετικός παράγοντας φαίνεται να έχει κυρίαρχο ρόλο στην εμφάνιση της ΝΑ, μιας και το 35-60% των ασθενών με γεροντική ΝΑ έχει τουλάχιστον έναν συγγενή πρώτου βαθμού προσβεβλημένο. Στην περίπτωση δε της πρώιμης έναρξης, ο γενετικός παράγοντας θεωρείται ο πλέον καθοριστικός για την εμφάνιση της νόσου²²⁻²⁷.

Εδικότερα, συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί των υπεύθυνων γονιδίων για την παραγωγή πρεσενιλίνης 1 (PSEN1), πρεσενιλίνης 2 (PSEN2), της πρόδρομης πρωτεΐνης του β-αμυλοειδούς και η κληρονομικότητα της απολιποπρωτεΐνης ε4, αυξάνουν τον κίνδυνο για ΝΑ^{6,12,28-37}.

Το πιο χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΝΑ αποτελεί η εναπόθεση στον εγκέφαλο δύο παθολογικών πρωτεϊνών, του β-αμυλοειδούς (Αβ) και των ενδοευρωνικών νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων (NFTs) της υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης ταυ. Ο σχηματισμός εξωκυττάρων αμυλοειδικών πλάκων β-αμυλοειδούς και NFTs προκαλούν καταστροφή των νευρικών συνάψεων, ελάττωση των κυρίων νευροδιαβιβαστών και τελικά την εκφύλιση των νευρώνων²⁰. Η πρωτεΐνη Αβ προέρχεται από την APP (πρόδρομη πρωτεΐνη του β-αμυλοειδούς) έπειτα από πρωτεολυτική διάσπαση και παρουσιάζει διάφορες παραλλαγές, με τα πεπτίδια Αβ1-40 και Αβ1-42 να είναι τα τοξικότερα και τα κυρίως υπεύθυνα για την ασθένεια. Ιδιαίτερα, η μορφή Αβ1-42 παρουσιάζει μεγάλη τάση συσσωμάτωσης³⁸⁻³⁹. Τα NFTs υποσκάπτουν τη σταθερότητα των μικροσωληνίσκων των νευρώνων, οδηγώντας σε δυσλειτουργία των νευρικών συνάψεων και νευροεκφύλιση. Η υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης ταυ προκύπτει ως αποτέλεσμα φλεγμονής, οξειδωτικού στρες, αύξησης των ταυ-κινάσων και μείωσης των αντίστοιχων φωσφατασών³⁹.

Σήμερα κερδίζει έδαφος στην εξήγηση της αιτιοπαθογένειας της ΝΑ η «υπόθεση του αμυλοειδικού καταρράκτη». Σύμφωνα με αυτήν, η συσσώρευση β-αμυλοειδούς παίζει τον κεντρικό ρόλο στην εξέλιξη της ΝΑ²⁶.

Τα μικρογλοιακά κύτταρα που σε κατάσταση υγείας απομακρύνουν τις πλάκες του β-αμυλοειδούς, αντιλαμβάνονται τις αμυλοειδικές πλάκες ως ξένα σώματα και ενεργοποιούν μια διαδικασία παραγωγής μακρομοριακών φλεγμονωδών διαμεσολαβητών³⁹. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η φλεγμονώδης απάντηση ρυθμίζεται κατάλληλα ώστε να αποφεύγονται οι ανεξέλεγκτες φλεγμονώδεις βλάβες. Ωστόσο, οι φυσιολογικοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί μπορεί να αποδειχθούν ανεπαρκείς με την ηλικία. Έτσι, η ενεργοποιηθείσα φλεγμονώδης αντίδραση διατηρείται και διαιωνίζεται εντός ΚΝΣ, οδηγώντας σε νευρικές βλάβες⁴⁰. Τα ενεργοποιημένα αυτά μικρογλοιακά κύτταρα παύουν να λειτουργούν προστατευτικά, αρχίζουν να παράγουν νευροτοξικές ουσίες, οδηγούν σε ακόμα μεγαλύτερη έκκριση αριθμού φλεγμονωδών παραγόντων και επάγουν τη δημιουργία των επίσης νευροτοξικών NFTs. Ταυτόχρονα, παράγουν πρωτεΐνες οξείας φάσης, συστατικά του συμπληρώματος, προσταγλανδίνες και κυτο-

κίνες, ουσίες από τις οποίες κάποιες είναι άμεσα νευροτοξικές (π.χ. IL-6 και TNF-α σε υψηλές συγκεντρώσεις) κι άλλες επαγωγικές περαιτέρω παραγωγής β-αμυλοειδούς (π.χ. ιντερφερόνη γ σε συνδυασμό με TNF-α). Η IL-1 επίσης αυξάνει την παραγωγή της νευροτοξικής συνθάσης νιτρικού οξειδίου^{41,42}.

Οι μεσολαβητές της φλεγμονής παίζουν βασικό και διπλό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου, καθώς ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF), η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) δύνανται να ενεργοποιήσουν τη σύνθεση Αβ1-42 και τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης ταυ, ενώ και αντίστροφα οι αμυλοειδικές πλάκες και η υπερφωσφορυλιωμένη ταυ οδηγούν στην παραγωγή TNF, IL-1, και IL-6 από τη μικρογλοία. Ταυτόχρονα τα αυξημένα επίπεδα CRP (C-αντιδρώσας πρωτεΐνης) φαίνεται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΝΑ, ενισχύοντας τη φλεγμονώδη απόκριση και την ενεργοποίηση της μικρογλοίας⁴³.

Ιδιαίτερα ο ρόλος του TNF-α φαίνεται καλά τεκμηριωμένος στην εξέλιξη της ΝΑ⁴⁴⁻⁵⁰. Σχετίζεται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και απόπτωση, ενώ εντοπίζεται στις αμυλοειδικές πλάκες τόσο του ανθρώπινου εγκεφάλου όσο και σε πειράματα σε ζώα, διευκολύνοντας τον σχηματισμό τους και τις διάφορες αλλοιώσεις που οδηγούν στο νευρωνικό θάνατο. Ο TNF-α επιτείνει τις διαδικασίες γλοίωσης, δηλαδή μιας διεργασίας κατά την οποία σε περιοχές καταστροφής νευρώνων τα αστροκύτταρα πολλαπλασιάζονται και αυξανόμενα σε μέγεθος δημιουργούν ουλή, απομυελίνωσης, φλεγμονής, αλλοίωσης του αίματο-εγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ) και κυτταρικού θανάτου^{44,45,46}.

Επιπλέον, τα μικρογλοιακά κύτταρα, μέσω των χημειοκινών και κυτοκινών που παράγουν, προκαλούν την ενεργοποίηση μακροφάγων του αίματος που διαπερνούν τον ΑΕΦ για να ενισχύσουν την άμυνα του εγκεφάλου, ενισχύοντας έτσι παράλληλα τη φλεγμονώδη αντίδραση. Μέσα από αυτόν τον μηχανισμό, τα μακροφάγα φαίνεται ότι διαφοροποιούνται και λειτουργούν ως μικρογλοιακά κύτταρα⁵¹.

Οι κυτοκίνες τέλος, ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά και περιαγγειακά κύτταρα να παράγουν άλλα μόρια όπως νιτρικό οξύ και προστανοειδή που με τη σειρά τους ενεργοποιούν τα μικρογλοιακά κύτταρα⁶. Οι ίδιες οι αμυλοειδικές πλάκες, επίσης, ασκούν βλαπτική δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα του εγκεφάλου που ενισχύουν την απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής κι επιδεινώνουν τον φαύλο κύκλο φλεγμονής-νευροτοξικότητας⁴². Με παρόμοιο μηχανισμό φαίνεται να εμπλέκονται στην παθογένεια της ΝΑ και οι λιπείς μήνιγγες του εγκεφάλου, αραχνοειδής και χοριοειδής. Τα κύτταρά τους μπορούν να παράγουν κυτοκίνες και άλλες φλεγμονώδεις ουσίες και να ενεργοποιήσουν τα μικρογλοιακά κύτταρα. Φαίνεται ότι τα προϊόντα που εκκρίνουν αλληλίζουν με την πάροδο της ηλικίας, προκαλώντας ευχερέστερη ενεργο-

ποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων και εντονότερη φλεγμονώδη αντίδραση του εγκεφάλου⁸.

Ο ρόλος των συστηματικών περιφερειακών φλεγμονών στην αιτιοπαθογένεια της ΝΑ

Σήμερα είναι πλέον αποδεκτό ότι η ύπαρξη εγκατεστημένων περιφερικών φλεγμονών μπορεί να ενισχύσει ή να επισπεύσει την πρωτοπαθή φλεγμονώδη αντίδραση που έχει αναπτυχθεί στο ΚΝΣ.

Παρά την ύπαρξη του ΑΕΦ, κυτταρικά στοιχεία του ανοσοποιητικού και ορισμένα μακρομόρια εισέρχονται στο ΚΝΣ ακόμη και σε υγιή άτομα, ώστε να ασκήσουν τις αμυντικές τους δράσεις⁴³. Επερχομένου του γήρατος και ακόμα περισσότερο επί εγκατάστασης συστηματικών νόσων, όπως και η ΝΑ, ο ΑΕΦ εξασθενεί και επιτρέπει ευχερέστερη πρόσβαση στο ΚΝΣ τόσο κυτταρικών στοιχείων, όσο και μεσολαβητών της φλεγμονής, οι οποίοι εισερχόμενοι στο ΚΝΣ, αφενός αλληλιώνουν περαιτέρω τη συνεκτικότητα του ΑΕΦ και αφετέρου επιτείνουν τα παθογενετικά φαινόμενα που οδηγούν σε νευρική βλάβη^{43,52,53}.

Για την ακρίβεια, οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η IL-1, η IL-6 και ο TNF-α, ασκούν ένα πλήθος πολυπλοκών δράσεων, εκτός από τις άμεσες φλεγμονώδεις δράσεις, στις οποίες συγκαταλέγονται η ενεργοποίηση της μικρογλοίας, των αστροκυττάρων και η ακόμη μεγαλύτερη παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών, διαδικασίες που παραβιάζουν τη λειτουργία των νευρικών κυττάρων και εγκαθιστούν ΝΑ^{53,54,55}.

Είναι, τέλος, γνωστό ότι ο ΑΕΦ απουσιάζει σε ορισμένες δομές του ΚΝΣ, όπως η νευροϋπόφυση, η επίφυση, το φαιό φύμα, το υπεροπτικό κόλπωμα της τρίτης κοιλίας και η έσχατη πτέρυγα του ρομβοειδούς βόθρου. Στις δομές αυτές το ενδοθήλιο των τριχοειδών είναι θυριδωτού τύπου, οπότε τα οργανικά μακρομόρια, όπως οι κυτοκίνες, μπορούν να διέλθουν κανονικά εντός του ΚΝΣ με τις παραπάνω συνέπειες⁵⁶.

Τα τελευταία χρόνια πολλά ερευνητικά δεδομένα εμπλέκουν στην αιτιολογία της ΝΑ μικροοργανισμούς όπως το *Chlamydia pneumoniae*, ορισμένους τύπους σπειροχαιτών και τον ιό του απλού έρπη τύπου 1 (HSV1). Οι σπειροχαιτές φαίνεται πως είναι ικανές τόσο να εισβάλουν στον εγκέφαλο, όσο και να αναπτύξουν παθολογικές διεργασίες εντός ΚΝΣ που είναι απαραίτητες στην εγκατάσταση της ΝΑ⁶.

Διάφορα παθογόνα μικρόβια φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της ΝΑ, ενώ η ΝΑ μπορεί να επιδεινώνεται, μετά από εκδήλωση συστηματικής λοίμωξης⁵⁷. Επιπλέον, σε διδύμους έχει αναφερθεί διαφορά στο χρονικό σημείο εκκίνησης της ΝΑ, με τα άτομα που είχαν βιώσει συστηματικές λοιμώξεις να εμφανίζουν ΝΑ σε πιο πρώιμο στάδιο της ζωής τους^{58,59}. Παράλληλα, έχουν παρατηρηθεί υψηλότεροι τίτλοι IgG στην κυκλοφορία του αίματος έναντι διάφορων βακτη-

ρίων, όπως *Helicobacter pylori* και *C. pneumoniae*^{60,61} αλλά και περιοπαθογόνων βακτηρίων, όπως *Actinomyces naeslundii*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* και *Tannerella forsythia*^{62,63} ή/και ιών όπως του HSV⁶⁴.

Η εμπλοκή μικροβίων μπορεί να συνδέεται με την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και την απελευθέρωση ριζών οξυγόνου και азώτου που φαίνεται ότι συντελούνται κατά τη ΝΑ⁴². Ακόμη οι λιποπολυσακχαρίτες Gram-αρνητικών αναερόβιων μικροοργανισμών μόλις εισβάλουν στο ΚΝΣ προκαλούν έκκριση μεσολαβητών της φλεγμονής, οι οποίοι, όπως προαναφέρθηκε, διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου⁴².

Άλλες μελέτες έδειξαν ότι εγκεφαλικά κύτταρα μολυσμένων με *P. gingivalis* οργανισμών είχαν «σημανθεί» με συστατικά του συμπληρώματος (C3 και C9), είχαν οψωποιηθεί κι είχαν καταστεί ευάλωτα στους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού, συνδέοντας και από μία ακόμα οπτική τον μικροβιακό παράγοντα με τη φλεγμονή εντός ΚΝΣ και τις νευροεκφυλιστικές διεργασίες^{65,66,67}.

Τέλος, άλλη μια πιθανή οδός επίδρασης μιας περιφερειακής φλεγμονής στο ΚΝΣ, κι άρα εμπλεκόμενης στην αιτιοπαθογένεια της ΝΑ, είναι η νευρική οδός, μιας και είναι δυνατό μέσω ερεθισμού των περιφερειακών νευρών να προκαλείται αυξημένη έκκριση εγκεφαλικών κυτοκινών, όπως IL-1, IL-6 και TNF-α. Οι μικροοργανισμοί μπορούν να επιδράσουν στο ΚΝΣ είτε ερεθίζοντας τις περιφερειακές νευρικές ίνες και προκαλώντας έτσι αυξημένη έκκριση εγκεφαλικών κυτοκινών, είτε άμεσα εισερχόμενοι μέσω των ινών του περιφερειακού νευρικού συστήματος στο ΚΝΣ. Η παρουσία μικροβίων σε νευρικά γάγγλια ασθενών με ΝΑ υποστηρίζει αυτή την άποψη^{68,69}.

Η Περιοδοντική νόσος: μια χρόνια συστηματική φλεγμονή χαμηλής έντασης

Η περιοδοντίτιδα είναι μια φλεγμονώδης πολυμικροβιακής αιτιολογίας νόσος, που οδηγεί στην καταστροφή των περιοδοντικών ιστών και σε προχωρημένο στάδιο σε οδοντική απώλεια. Πρόκειται για μία χρόνια λοίμωξη που έχει ως αιτιολογικό παράγοντα την ύπαρξη μικροβιακών βιοϋμένων στην περιοχή της ουλοδοντικής σχισμής/περιοδοντικού θυλάκου η οποία πυροδοτεί τη φλεγμονώδη και ανοσοολογική απόκριση του ξενιστή^{66,70,71}.

Η περιοδοντίτιδα είναι νόσος που οφείλεται στο ιδιαίτερο οικοσύστημα που δημιουργείται στην περιοχή της ουλοδοντικής σχισμής, όπου δημιουργούνται οι προϋποθέσεις ανάπτυξης συγκεκριμένων Gram-αρνητικών αναερόβιων βακτηρίων εντός του βιοϋμένα και στην αλληλεπίδραση της περιο-παθογόνου αυτής χλωρίδας με το αμυντικό σύστημα του ευαισθητοποιημένου ξενιστή^{63,70,72}.

Πιο συγκεκριμένα, σε κατάσταση περιοδοντικής υγείας, η πλειοψηφία των μικροβίων στη στοματική κοιλότητα είναι Gram-θετικά αερόβια. Στην ουλίτιδα το ποσοστό

τους πέφτει στο 50%, ενώ στην περιοδοντίτιδα τα αναερόβια Gram-αρνητικά βακτήρια φτάνουν το 85%, με μικροοργανισμούς όπως οι *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola* να δραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στην εκδήλωση της νόσου⁷³. Επιπλέον, στην παθογένεια ορισμένων μορφών της νόσου εμπλέκονται και ιοί, όπως η ομάδα των ερπητοϊών⁷⁴.

Ο βακτηριακός λιποπολυσακχαρίτης (LPS) και άλλα μικροβιακά προϊόντα - τοξίνες και συστατικά των Gram-αρνητικών μικροβίων προκαλούν την έκκριση κυτοκινών κι άλλων φλεγμονωδών μορίων όπως IL1-α και IL-β, IL4, IL6, IL-17, TNF-α, ιντερφερόνες, προσταγλανδίνες, χημειοκίνες (MCP1, IL8) και μεταλλοπρωτεϊνάσες εξωκυττάριας ουσίας (MMPs)^{41,44}. Οι ουσίες αυτές μοιχονότι παράγονται με σκοπό την αντιμετώπιση των μικροοργανισμών, καταλήγουν να είναι καταστροφικές για τους περιοδοντικούς ιστούς του ευαισθητοποιημένου ξενιστή^{41,44,75}.

Είναι γνωστό ότι ένας περιοδοντικός θύλακος δύναται να αποικιστεί από 300 εκατομμύρια διαφορετικά μικρόβια, ενώ σε μια χρόνια γενικευμένη περιοδοντική φλεγμονή, η συνολική επιφάνεια των φλεγμαινόντων περιοδοντικών θυλάκων, η οποία φέρει εξηλωμένο επιθήλιο, κυμαίνεται από 8 έως 20 τετραγωνικά εκατοστά^{50,73,76}.

Γενικώς παραδεκτή είναι επίσης η άποψη, ότι τόσο οι κυτοκίνες που παράγονται κατά την εγκατεστημένη νόσο όσο και οι μικροοργανισμοί καθαυτοί ή οι ενδοτοξίνες και τα παραγόμενα μικροβιακά προϊόντα τους, διέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία και προκαλούν μικροβαιμία, τοξιναιμία και αύξηση του συστηματικού φλεγμονώδους φορτίου στον οργανισμό^{6,77,78}.

Η προκύπτουσα μικροβαιμία, συνιστά καθημερινό φαινόμενο σε ορισμένους ασθενείς με ενεργό περιοδοντίτιδα και υπάρχουν αρκετές αναφορές για ανεύρεση περιοπαθογόνων μικροβίων σε απομακρυσμένες περιοχές του σώματος, όπως και για λοιμώξεις στο ενδοκάρδιο, στους πνεύμονες καθώς και εγκεφαλικά αποστήματα^{79,80}.

Ισχυρές ενδείξεις ότι ορισμένοι ασθενείς με περιοδοντίτιδα διατρέχουν κίνδυνο αρνητικού επηρεασμού άλλων συστηματικών νόσων, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αναπνευστική νόσος και η γέννηση λιποβαρών νεογνών, έχουν αναφερθεί⁸¹. Ενδεικτικά, 6 μετά-αναλύσεις τεκμηριώνουν μια ασθενή, αλλά στατιστικώς σημαντική σχέση ανάμεσα στην καρδιαγγειακή νόσο και την περιοδοντίτιδα⁸¹⁻⁸⁶.

Ο *P. gingivalis*, όχι μόνο έχει ανευρεθεί σε ενδοθηλιακά κύτταρα της αορτής, αλλά έχει συνδεθεί με τη δυνατότητα να επάγει φλεγμονώδεις διεργασίες διαμεσοθηλαβούμενες από κυτοκίνες στα κύτταρα αυτά, ενώ περιοπαθογόνα μικρόβια έχουν ανευρεθεί τόσο σε αθηρωματικές βλάβες, όσο και εντός του ΚΝΣ^{65,87}. Αρκετές ερευνητικές μελέτες εντοπίζουν αύξηση της CRP σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές⁸⁸⁻⁹¹, ενώ αντιπροσω-

πευτικά επίπεδα άλλων βιο-δεικτών που αφορούν στην περιοδοντική φλεγμονή και την αντίδραση του ξενιστή σε αυτή, όπως κυτοκίνες, χημειοκίνες, φλεγμονώδεις παράγοντες και ανοσοσφαιρίνες περιοπαθογόνων μικροβίων μπορούν να ανιχνευτούν στο αίμα^{92,93,94}.

Τα ανωτέρω δεδομένα μεταβάλλουν τη φύση της περιοδοντικής νόσου, η οποία, πέραν από βλαπτικές συνέπειες στους περιοδοντικούς ιστούς, δύναται να προσλάβει χαρακτηριστικά χρόνιας συστηματικής φλεγμονής και η παρουσία της να ασκήσει επίδραση σε απομακρυσμένες περιοχές του οργανισμού^{77,95}.

Σχέση νόσου Alzheimer και περιοδοντικής νόσου

Α. Στοματική υγιεινή

Είναι ευνόητο πως η συχνότητα εκδήλωσης της περιοδοντικής νόσου αυξάνεται όταν συνυπάρχει ΝΑ λόγω της μειωμένης ικανότητας των ασθενών με ΝΑ για τήρηση των κανόνων στοματικής υγιεινής⁹⁶⁻⁹⁹. Φαίνεται δε ότι όσο πιο προχωρημένο είναι το στάδιο της ΝΑ, τόσο χειρότερη γίνεται και η στοματική υγιεινή των ασθενών^{100,101}. Πράγματι, ασθενείς με ΝΑ έχουν αυξημένο επιπολασμό περιοδοντίτιδας σε σχέση με υγιή άτομα καταμετρώντας όλους τους δείκτες της νόσου, όπως απώλεια πρόσφυσης, αιμορραγία και βάθος θυλάκων^{41,42,63}. Η επιδείνωση της περιοδοντικής νόσου ακολουθεί την επιδείνωση της ΝΑ δια της προκύπτουσας έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας, αλλά και άλλων συμπτωμάτων της ΝΑ όπως απάθεια, απραξία κι έλλειψη ενδιαφέροντος, και σε προχωρημένα στάδια κινητικά προβλήματα και καθήλωση του ασθενούς. Είναι ευνόητο ότι τα παραπάνω συντείνουν σε επιδείνωση ή πλήρη αδυναμία εφαρμογής κατάλληλης στοματικής υγιεινής και άλλων συμπτωμάτων της νόσου^{41,42,63,102-105}.

Από την άλλη πλευρά, η φτωχή στοματική υγιεινή μπορεί να συνδυάζεται και με διατροφικές συνήθειες που μπορεί να επηρεάσουν την εξέλιξη της ΝΑ, ενώ τα προβλήματα που μπορεί να προκαλέσει η περιοδοντική νόσος, όπως πόνος, κινητικότητα και οδοντική απώλεια, σε συνδυασμό με την αδυναμία επίσκεψης στον οδοντίατρο μπορούν να μειώσουν τη μαστική ικανότητα του ασθενή. Ο ασθενής εξωθείται εν συνεχεία στην υιοθέτηση μιας κακής ποιότητας διαίτας, υψηλής σε κορεσμένα λίπη και χοληστερόλη ενώ δυσχεραίνεται να εφαρμόσει δίαιτες πλούσιες σε φυτικές ίνες, όπως αυτή της Μεσογειακής διατροφής, που θεωρείται ότι προστατεύουν απέναντι στη ΝΑ^{53,106-108}.

Έτσι δεν προκαλεί εντύπωση ότι υφιστάμενα ερευνητικά δεδομένα προτείνουν τη σύνδεση μειωμένης μαστικής ικανότητας και εξασθένησης της μνήμης. Σύμφωνα με αυτά, η απώλεια δοντιών, την οποία προλαμβάνει η στοματική υγιεινή και η συνεπακόλουθη μείωση της διέ-

γερσης των νευρικών απολήξεων του περιοδοντίου από τη μάσηση, οδηγούν σε μείωση των πυραμοειδών κυττάρων του εγκεφάλου και των επιπέδων ακετυλχοχολίνης στον ιπποκάμπειο σχηματισμό, τα οποία οδηγούν σε ελαττωμένη μνήμη¹⁰⁹⁻¹¹¹.

B. Ο ρόλος της περιοδοντικής φλεγμονής στην αιτιοπαθογένεια της ΝΑ

Όπως αναλύθηκε παραπάνω, η φλεγμονή φαίνεται να παίζει κεντρικό ρόλο στην εμφάνιση κι εξέλιξη της ΝΑ. Η περιοδοντίτιδα ίσως συμβάλει στην εμφάνιση-εξέλιξη της ΝΑ με τους κάτωθι πιθανούς μηχανισμούς:

- A) προκαλώντας συστηματική φλεγμονή,
- B) μέσω των περιοπαθογόνων βακτηρίων, των προϊόντων τους και ιών που μεταφέρονται από τον περιοδοντικό θύλακο στο ΚΝΣ και
- Γ) μέσω αγγειακών μεταβολών και αθηρογένεσης.

Σύμφωνα με τον πρώτο μηχανισμό, η περιοπαθογόνος μικροβιακή χλωρίδα κι η αντίδραση του ξενιστή οδηγούν στην αύξηση των επιπέδων των κυτοκινών στη συστηματική κυκλοφορία, αυξάνοντας το συστηματικό φλεγμονώδες φορτίο^{43,112}. Αυτά τα μόρια μπορούν να διαπεράσουν τον ΑΕΦ, ή/και να εισέλθουν στο ΚΝΣ μέσω των δομών που ο ΑΕΦ απουσιάζει και να οδηγήσουν στην ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων πυροδοτώντας την παραγωγή παθολογικών αμινοξιδικών πρωτεϊνών Αβ και τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης tau. Ως εκ τούτου, συμβάλλουν στην επίταση της φλεγμονώδους αντίδρασης εντός ΚΝΣ, με συνέπεια τον εκφυλισμό των νευρικών κυττάρων που συντελείται κατά την εγκατεστημένη ΝΑ. Επιπρόσθετα, οι μεσολαβητές της φλεγμονής μπορούν να βλάψουν περαιτέρω την ακεραιότητα του ΑΕΦ, καθιστώντας περισσότερο ευάλωτο το ΚΝΣ σε βλαπτικά ερεθίσματα από το εξω-εγκεφαλικό περιβάλλον, όπως περιγράφηκε προγενέστερα¹¹³⁻¹¹⁵.

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι το δυναμικό μικρο-περιβάλλον του ενεργού περιοδοντικού θύλακου δύναται να αποκτήσει ρόλο «πηγής προσομοιάζουσας με ενδοκρινή αδένα» σε ό,τι αφορά την έκκριση των φλεγμονωδών δι-αμεσολαβητών που παράγονται τοπικά, αλλά ενδέχεται να διαθέτουν συστηματική επίδραση¹¹⁶.

Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί η δυναμική επίδραση των τοπικά παραγόμενων κυτοκινών σε περιφερικούς κλάδους εγκεφαλικών νεύρων, όπως το γλωσσοφαρυγγικό και το τριδύμο. Η διέγερση τέτοιων κλάδων, οδηγεί στη δευτερογενή έκκριση κυτοκινών στον εγκέφαλο^{43,117}.

Επαρκή ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο συνολικός αριθμός λευκοκυττάρων, ουδετερόφιλων, θρομβοκυττάρων και τα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών όπως CRP, MMP-8, MMP-9 και TNF ήταν σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με άνοια και περιοδοντίτιδα σε αντίθεση με

τους υγείς εθελοντές των ομάδων ελέγχου. Τα αποτελέσματα ενίσχυσαν τις ενδείξεις ότι μια συστηματική περιφερειακή φλεγμονή, όπως η περιοδοντίτιδα, μπορεί να αποτελέσει συνεργικό παράγοντα κινδύνου για τη ΝΑ^{50,118-120}.

Επίσης η ιντερφερόνη-γ φαίνεται να συνδέει περιοδοντίτιδα και ΝΑ. Αυτός ο παράγοντας διεγείρει την ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων, αλλά παράλληλα διεγείρει την έκκριση του συστατικού του συμπληρώματος C1QA, που ανευρίσκεται σε υψηλά επίπεδα και σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα και φαίνεται να παίζει ρόλο στον παθογενετικό μηχανισμό της νόσου^{121,122}.

Στη βάση των παραπάνω οι Kamer και συν. προτείνουν την περιοδοντίτιδα ως πιθανό παράγοντα κινδύνου για ΝΑ⁶.

Ο δεύτερος μηχανισμός περιλαμβάνει την εισβολή μικροοργανισμών προερχόμενων από τον οδοντικό βιοϋμένα ασθενών με περιοδοντίτιδα στον εγκέφαλο. Αυτό μπορεί να συμβεί μέσω της αιματικής κυκλοφορίας ή μέσω περιφερειακών νεύρων^{68,69}.

Η περιοπαθογόνα μικροβιακή χλωρίδα στην περιοδοντίτιδα, όπως τα *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, και *F. nucleatum*, μπορεί να διεισδύει στα επιθηλιακά κύτταρα, τις ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των περιοδοντικών ιστών¹²³⁻¹²⁵.

Ιδιαίτερα, τα σπειροχαιτικά είδη στην οδοντική μικροβιακή πλάκα διαθέτουν μια μεγάλη ποικιλία τοξικών παραγόντων που συμβάλλουν στην αντιμετώπιση των αμυντικών μηχανισμών του ξενιστή και ενισχύουν την ικανότητά τους να εισβάλλουν στους περιοδοντικούς ιστούς του ξενιστή¹²⁶. Τα σπειροχαιτικά είδη που εισβάλλουν στον εγκέφαλο μπορούν να διαιωνίσουν μια διαρκή χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία που προκύπτει από την ενεργοποίηση των μηχανισμών φυσικής ανοσίας, καταλήγοντας στον νευρωνικό εκφυλισμό⁴². Οι Riviere και συν. απομόνωσαν σπειροχαιτικά είδη όπως *Treponema denticola*, *Treponema pectinovorum*, *Treponema vincentii*, *Treponema amylovorum*, *Treponema maltophilum*, *Treponema medium* και *Treponema socranskii* από εγκεφάλους ασθενών με ΝΑ⁶⁸. Άλλες μελέτες αποκάλυψαν την ύπαρξη περισσότερων ειδών *Treponema* σε δείγματα γαγγλίου του τριδύμου νεύρου και εγκεφαλικού φλοιού των ασθενών με ΝΑ, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Οι ερευνητές αυτοί διατύπωσαν την υπόθεση ότι τα συγκεκριμένα μικρόβια μπορεί να διήλθαν από τη συστηματική κοιλότητα στον εγκεφαλικό φλοιό διαμέσου του τριδύμου νεύρου^{68,127,128}. Στον εγκέφαλο των περιπτώσεων ασθενών με ΝΑ ανιχνεύθηκαν περίπου 2,8 φορές περισσότερες περιοπαθογόνες σπειροχαιτίες απ' ό,τι στην ομάδα ελέγχου⁶⁹.

Επίσης υπήρξαν μελέτες που έδειξαν ότι:

- 1) ασθενείς με αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων έναντι του *P. Gingivalis* στον ορό είχαν αυξημένες πιθανότητες νοητικής έκπτωσης

- 2) ασθενείς με NA και ήπια νοντική έκπτωση είχαν σημαντική αύξηση στα επίπεδα των αντισωμάτων στον ορό έναντι των *P. intermedia* και *F. nucleatum* σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αμέσως πριν διαγνωστεί η νευρολογική ανεπάρκεια και
- 3) ασθενείς με NA είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων για *T. denticola*^{112, 129}.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα πρόσφατης πειραματικής μελέτης που αφορούν στην ανεύρεση *P. Gingivalis* σε εγκεφάλους ποντικών που παρουσιάζουν λειτουργική ανεπάρκεια του γονιδίου APOE. Ειδικότερα, σε 9 από τα 12 πειραματόζωα εντοπίστηκε γενετικό υλικό του *P. Gingivalis* 24 εβδομάδες μετά από τη σκοπίμως προκληθείσα στοματική επιμόλυνση. Η στοματική επιμόλυνση αφορούσε περιοπαθογόνους μικροοργανισμούς και συγκεκριμένα τα *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia* και *F. nucleatum*, ενώ γενετικό υλικό από τα πρώτα τρία μικρόβια εντοπίστηκε στους εγκεφάλους των πειραματόζωων. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι τα περιοπαθογόνα μικρόβια μπορούν να διεισδύσουν στον εγκέφαλο και να επιταχύνουν τη νευρική φλεγμονή⁷⁸. Με την παραπάνω άποψη είναι συμβατά και τα αποτελέσματα μελέτης, της ίδιας ερευνητικής ομάδας, που προέκυψαν μετά τη νεκροψία ασθενών με NA, στους εγκεφάλους των οποίων ανευρέθηκαν τα παραπάνω 3 περιοπαθογόνα μικρόβια όπως και λοιμογόνα προϊόντα αυτών⁶⁷.

Άξιο αναφοράς είναι το γεγονός ότι έχουν παρατηρηθεί υψηλότεροι τίτλοι IgG στο αίμα ασθενών με NA έναντι διάφορων περιοπαθογόνων βακτηρίων, όπως *A. naeslundii*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* και *T. forsythia*^{50,63}. Στην ίδια κατεύθυνση διατυπώνεται η άποψη ότι τα επίπεδα στο πλάσμα των ανοσοσφαιρινών ενάντια σε περιοπαθογόνα μικρόβια και τα επίπεδα στο πλάσμα του TNF-α συσχετίζονται ανεξάρτητα με NA και ενδεχομένως να έχουν συνεισφορά και στη διάγνωση της νόσου⁵⁰.

Τέλος, ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει σε πιθανούς γενετικούς πολυμορφισμούς οι οποίοι προσδίδουν στον ασθενή έναν υπερ-φλεγμονώδη φαινότυπο, ικανό να επηρεάσει τόσο την έναρξη, τη βαρύτητα και την εξέλιξη τόσο της περιοδοντικής νόσου όσο και της NA. Ως απάντηση στο αντιγονικό ερέθισμα, αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν μια πολυπληθής έκκριση μεσολαβττών της φλεγμονής. Έτσι οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί που εμπλέκονται στην περιοδοντική φλεγμονή θα μπορούσαν να αποτελέσουν τον σύνδεσμο μεταξύ περιοδοντίτιδας και NA^{130,131}.

Από την άλλη πλευρά, συγκεκριμένοι γονιδιακοί πολυμορφισμοί συνδέονται με την πιθανότητα εκδήλωσης, την εξέλιξη και τη βαρύτητα της NA¹³²⁻¹³³. Πράγματι, φαινότυποι που συνδέονται με υπερβολική έκκριση μεσολαβττών της φλεγμονής (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-10, CRP, TNF-α, α1-αντιχυμοτρυψίνη) θεωρούνται κοινός παράγοντες κινδύνου τόσο για την περιοδοντίτιδα όσο και για τη

NA¹³⁴⁻¹³⁶. Σε επίπεδο γονοτύπων, υπερ-φλεγμονώδεις γονοτύποι, ενδεικτικοί των πολυμορφισμών IL-1a889 και IL-1b+3953 έχουν συσχετισθεί τόσο με την περιοδοντίτιδα όσο και με τη NA⁴³.

Δεδομένου αυτού, δύο διακριτές νοσολογικές οντότητες, όπως η περιοδοντική νόσος και η NA, θα μπορούσαν να μοιράζονται στοιχεία ενός κοινού παθογενετικού μηχανισμού που στον ευαίσθητοποιημένο ξενιστή οδηγεί στην υπέρμετρη φλεγμονώδη και ανοσολογική απόκριση ενάντια στο β-αμυλοειδικό πεπτιδίο στη NA και των περιοπαθογόνων μικροοργανισμών στην περιοδοντίτιδα⁶.

Η αθηρογένεση τέλος, αυξάνει τον κίνδυνο για NA, καθώς προσβάλλει τα ενδοθηλιακά κύτταρα των εγκεφαλικών αρτηριών και η εξέλιξη της NA μπορεί να τροποποιηθεί από εναποθέσεις αθηρωματικών πλάκων στα εγκεφαλικά αγγεία και δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων¹³⁷⁻¹³⁸.

Παράλληλα, είναι γνωστό ότι η LPS των Gram-αρνητικών περιοπαθογόνων μπορεί να προκαλέσει αλληλαγές και αλληλοίψεις στα αιμοφόρα αγγεία και επιτείνει τους μηχανισμούς αθηρογένεσης¹³⁹⁻¹⁴⁰.

Ο *P. gingivalis*, προξενεί έκκριση παραγόντων που ευθύνονται για τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων τα οποία ως γνωστόν επηρεάζουν την περαιτέρω αθηρωμάτωση των αγγείων, αλλά και επιτείνουν την παραγωγή αμυλοειδικών πλάκων¹⁴¹⁻¹⁴³. Ακόμη, η υποξία που προκαλεί η αθηροσκλήρωση των εγκεφαλικών αγγείων δείχνει να εμπλέκεται στη διαταραχή νευρώνων και συνάψεων και στη νευροεκφυλιστική διαδικασία της NA. Έτσι, έρευνες συσχετίζουν την περιοδοντίτιδα με αθηρωματικές βλάβες, μέσω περιοπαθογόνων μικροοργανισμών που ευνοούν τη δημιουργία αθηρωματικών βλαβών και θρόμβων⁴³.

Συμπεράσματα

Όσο ο πληθυσμός σε διεθνές επίπεδο γηράσκει τόσο ο επιπολασμός της NA θα μεταβάλλεται ανοδικά. Επιπρόσθετα, με την συντελούμενη πρόοδο της οδοντιατρικής επιστήμης και την αυξημένη πληροφόρηση σχετικά με τα οφέλη της στοματικής υγιεινής., ο αριθμός των ατόμων της τρίτης και τέταρτης ηλικίας που διαθέτουν φυσικό οδοντικό φραγμό και άρα πιθανότητα εκδήλωσης περιοδοντικής νόσου αυξάνεται διαρκώς.

Η οριστική άμεση τεκμηρίωση αμφίδρομης σχέσης μεταξύ των δύο νοσολογικών οντοτήτων επί του παρόντος ελλείπει, αλλά εντοπίζονται υπαρκτά ερευνητικά δεδομένα στη βιβλιογραφία (Πίνακας Ι) που υποστηρίζουν την υπόθεση μιας πιθανής αιτιοπαθογενετικής σύνδεσης. Η επιβεβαίωση μιας τέτοιας σύνδεσης, τουλάχιστον σε κάποιες από τις μορφές της χρόνιας περιοδοντικής νόσου δεν είναι απίθανη και έχει θεμελιώδη αξία, ιδίως για το γηριατρικό ασθενή, καθώς η περιοδοντική νόσος, ούσα θεραπεύσιμη, θα μπορούσε να αποτελέσει έναν τροπο-

ποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για τη ΝΑ. Για την περαιτέρω διερεύνηση της ανωτέρω πιθανότητας θα πρέπει να σχεδιασθούν και να διεξαχθούν μακροπρόθεσμες προοπτικές μελέτες, με μεγάλο δείγμα ατόμων, στις οποίες να αξιολογηθούν η μεταβολή της νοητικής κατάστασης, της περιοδοντικής κατάστασης καθώς και τα επίπεδα συγκεκριμένων βιο-δεικτών που συνδέονται

με τη φλεγμονώδη και την ανοσοολογική απόκριση και έχουν συσχετισθεί με τη μία ή την άλλη νόσο. Παρεμβατικές μελέτες επίσης, θα μπορούσαν να διερευνήσουν το πιθανό όφελος, ως προς την καθυστέρηση έναρξης ή την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΝΑ, μετά από την επιτυχή θεραπεία της περιοδοντικής νόσου.

Πίνακας Ι: Μελέτη με ενδεικτικά ερευνητικά δεδομένα που υποδεικνύουν σχέση ΝΑ και περιοδοντίτιδας

Kamer et al 2009 ⁵⁰	ο TNF-α και η αυξημένη συγκέντρωση αντισωμάτων κατά περιοπαθογόνων μικροβίων συνδέονται με τη ΝΑ και συμβάλλουν στη διάγνωση της.
Arrive E et al, 2012 ¹⁰⁵	Η έλλειψη 11 ή περισσότερων δοντιών συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας σε Γάλλους ηλικιωμένους ασθενείς με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο. Οι συγγραφείς απέδωσαν τη συσχέτιση αυτή στο φλεγμονώδες φορτίο που χαρακτηρίζει τους ενόδοντες ασθενείς με περιοδοντική νόσο.
Stein et al 2012 ¹¹²	Ανευρέθηκαν αυξημένα αντισώματα περιοπαθογόνων μικροβίων πριν την εγκατάσταση γνωσιακής εξασθένησης και διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η περιοδοντική νόσος μπορεί δυνητικά να συνεισφέρει στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΝΑ.
Ide et al 2016 ¹⁰¹	Η περιοδοντίτιδα συνδέεται με αύξηση της γνωσιακής εξασθένησης ανεξάρτητα από την αρχική γνωσιακή κατάσταση.
Rai B et al 2012 ¹⁴⁴	Ανευρέθηκε σημαντικά αυξημένος αριθμός ηευκοκυττάρων, πολυμορφοπυρήνων, CRP, MMPs και TNF-α σε ασθενείς με άνοια και περιοδοντίτιδα σε σχέση με υγιείς εθελοντές.
Romeo H.E. et al, 2001 ¹¹⁷	Οι προσαγωγές νευρικές ίνες του γλωσσοφαρυγγικού νεύρου σε επίμυες, μπορεί να αποτελούν οδό μεταφοράς ανοσοολογικής απόκρισης, από τη στοματική κοιλότητα στο ΚΝΣ.
Miklossy J, 2011 ⁶⁹	Η χρόνια σπειροχαιτική λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει προοδευτική άνοια, ατροφία του φλοιού και εναπόθεση αμυλοειδούς στον εγκέφαλο. Ανευρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ΝΑ και διάφορων σπειροχαιτών, συμπεριλαμβανομένων των περιοπαθογόνων στελεχών.
Miklossy J, 1993 ¹²⁷	Οι σπειροχαιτές μπορεί να είναι μια από τις αιτίες της ΝΑ ως πηγή β-αμυλοειδούς που εναποτίθεται στον εγκέφαλο.
Noble JM et al, 2009 ¹²⁹	Ανοσοσφαιρίνες IgG κατά του P. gingivalis, συσχετίστηκαν με βλάβη στη μνήμη και την ικανότητα για υπολογισμούς.
Bretz WA et al, 2005 ¹³¹	Η περιοδοντική κατάσταση συνιστά τροποποιησιμο δείκτη κινδύνου για βιο-δείκτες συστημικής φλεγμονής σε ηλικιωμένα άτομα.
Noble JM et al, 2014 ⁶³	Τα επίπεδα της IgG του ορού απέναντι σε συνήθη περιοδοντικά μικρόβια συνδέονται με κίνδυνο ανάπτυξης ΝΑ.
Riviere GR et al, 2002 ⁶⁸	Ευρήματα που υποδεικνύουν ότι σπειροχαιτές από τη στοματική κοιλότητα μπορεί να μεταφερθούν στο ΚΝΣ μέσω κλάδων του τριδύμου νεύρου.
Miklossy J, 2011 ¹²⁶	Νοσολογικές εκδηλώσεις χαρακτηριστικές για ΝΑ, προκλήθηκαν in vitro σε κύτταρα θηλαστικών μετά από μόλυνση με σπειροχαιτές.

Βιβλιογραφία

- WHO, dementia, Factsheet April 2016, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en>
- Cavanaugh Se, Pippin JJ, Barnard ND. Animal models of Alzheimer disease: historical pitfalls and a path forward. *ALTEX* 2014; 1:279-302.
- Bennett PL. Alzheimer's disease. Seeing the signs early, *J Am Acad Nurse Pract.* 2009 Nov; 21(11):588-95.
- Dubois B, Padovani A, Scheltens P, Rossi A, et al. Timely Diagnosis for Alzheimer's Disease: A Literature Review on Benefits and Challenges, *J Alzheimers Dis.* 2016; 49(3):617-631.
- Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement.* 2008; 4:242-250.
- Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon T. Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res.* 2007; 86:400-409.
- Wu Z, Nakanishi H. Connection between periodontitis and Alzheimer's disease: possible roles of microglia and leptomenigeal cells *J Pharmacol Sci.* 2014; 126(1):8-13.
- Whitehouse PJ, Maurer K, Ballenger JF. Concepts of Alzheimer Disease: Biological, Clinical, and Cultural Perspectives. The Johns Hopkins University Press 2000:83-103.
- Salmon D, Bondi M. Neuropsychological assessment of dementia. *Annu Rev Psychol.* 2009; 60:257-282.
- Τσοῦλάκη Μ. Φαρμακευτική και μη φαρμακευτική αντιμετώπιση των ψυχολογικών και συμπεριφορικών διαταραχών στην άνοια Alzheimer, *Νευρολογία.* 4-2012; 21:6-16.
- Λογοθέτης Ι. *Νευρολογία*, 5η έκδοση, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2016:480-81.
- Κεραμιδιώτη Κ, Πέτρου Ι. Διπλωματική Εργασία: «Alzheimer- μια διαχρονική μύστιγα», σελ. 13. <http://ikee.lib.auth.gr/record/135849/files/GRI-2015-13791.pdf>
- Alzheimer's society (Great Britain). The later stages of dementia, what is likely to cause the person's eventual death? https://www.alzheimers.org.uk/info/20073/how_dementia_progresses/103/the_later_stages_of_dementia/4
- Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin, Neurosci.* 2009; 11(2):111-28.
- Noble JM, Scarmeas N, Papapanou PN. Poor oral health as a chronic, potentially modifiable dementia risk factor: review of the literature. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Oct; 13(10):384.
- Ιωαννίδης Π, Καραώστας Δ, Αρτέμης Ν. Η κλινικοεργαστηριακή προσέγγιση του ασθενούς με άνοια πρώιμης έναρξης. *Νευρολογία* 4-2012; 21:18-21.
- WHO, The Epidemiology and impact of Dementia -Current and Future Trends. http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/dementia_thematicbrief_epidemiology.pdf?ua=1
- Chai CK. The genetics of Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 22: 37- 41.
- Berg S, Fiske A, Pedersen NL. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 3: 168-174.
- Εταιρεία Νόσου Alzheimer και Συναφών Διαταραχών Αθηνών. Τι είναι η άνοια και η νόσος Alzheimer. <http://www.alzheimerathens.gr/index.php/alzheimer/2013-12-17-21-57-08>
- Κορός Χ, Σωκράτης Γ, Παπαγεωργίου Γ. Άνοια με πρώιμη έναρξη. *Νευρολογία* 1-2014; 23:8-18.
- Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction* 2002; 97:15-28.
- Jorm AF: History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35:776-81.
- Anttila T, Helkala EL, Viitanen M, Kareholt I, Fratiglioni L, Winblad B, et al. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ* 2004; 329:539.
- Gottlieb S. Head injury doubles the risk of Alzheimer's disease. *BMJ.* 2000 Nov 4; 321(7269):1100.
- Cacacea R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Review Article Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & Dementia* 2016; 12:733-748.
- Abbaya K, Puthanakar NY, Naduwinmani S, Chidambar YS. Association between Periodontitis and Alzheimer's Disease, *N Am J Med Sci.* 2015 Jun; 7(6): 241-246.
- Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, Warren A, Hughes D, Fidani L, et al. Early onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature* 1991; 353:844-846.
- Mullan M, Crawford F, Axelman K, Houlden H, Lilius L, Winblad B, Lannfelt L. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP-gene at the N-terminus of beta-amyloid. *Nat Genet* 1991; 1:345-347.
- Zakaria R, Wan Yaacob WM, Othman Z, Long I, Ahmad AH, Al-Rahbi B. Lipopolysaccharide-induced memory impairment in rats: a model of Alzheimer's disease. *Physiol Res.* 2017 Apr 12.
- Giri M, Zhang M, Lü Y. Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status. *Clin Interv Aging.* 2016; 11:665-681.
- Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006 Apr 11; 103(15):5644-51.
- Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci.* 2009 May; 10(5): 333-344.
- Citron M, Westaway D, Xia W, Carlson G, Diehl T, Levesque G, et al. Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid beta-protein in both transfected cells and transgenic mice. *Nat Med.* 1997 Jan; 3(1):67-72.
- Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E, Stahl J, Klunk W, Yu CE, Bird TD. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain.* 2010 Apr; 133(Pt 4):1143-54.
- Lambert JC, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2009 Oct; 41(10):1094-9.
- Crehan H, Holton P, Wray S, Pocock J, Guerreiro R, Hardy J. Complement receptor 1 (CR1) and Alzheimer's disease. *Immunobiology.* 2012; 217(2):244-50.
- Τσίττου Μ. «Γενική παθοφυσιολογική θεώρηση της Ν. Alzheimer», *Hel Medica.* 2010; 6(10):4-71.
- Κίτσιος Γ, Τσοῦλάκη Σ, Τσοῦλάκη Μ. Παθογένεια της Νόσου Alzheimer: νέα δεδομένα. «Ψυχιατρική» 2005; 16 (10):17. <http://www.psych.gr/documents/psychiatry/16.1-GR-114.pdf>
- Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, Witteman JC, Frölich M, Hofman A, Jolles J, et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc.* 2007 May; 55(5):708-16.
- Gurav AN. Alzheimer's disease and periodontitis - an elusive link, *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2014 Mar-Apr; 60(2):173-80.
- Uppoor AS, Lohi HS, Nayak D. Periodontitis and Alzheimer's disease: oral systemic link still on the rise? *Gerodontology* 2013 Sep; 30(3):239-42.
- Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Brys M, de Leon MJ. Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and

- hypothesis. *J Alzheimers Dis.* 2008 May; 13(4):437-49.
44. Zahra S, Amini FS, Khalilian A, Barekatin M, Mafi M, et al. The effect of chronic periodontitis on serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer disease. *Dent Res J (Isfahan).* 2014 Sep-Oct; 11(5):549-552.
 45. Park KM, Bowers WJ. Tumor necrosis factor-alpha mediated signaling in neuronal homeostasis and dysfunction. *Cell Signal.* 2010; 22:977-83.
 46. Montgomery SL, Bowers WJ. Tumor necrosis factor-alpha and the roles it plays in homeostatic and degenerative processes within the central nervous system. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2012; 7:42-59.
 47. Perry RT, Collins JS, Wiener H, Acton R, Go RC. The role of TNF and its receptors in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2001; 22:873-83.
 48. Takeuchi H, Jin S, Wang J, Zhang G, Kawanokuchi J, Kuno R, et al. Tumor necrosis factor-alpha induces neurotoxicity via glutamate release from hemichannels of activated microglia in an autocrine manner. *J Biol Chem.* 2006; 281:21362-8.
 49. Zou JY, Crews FT. TNF alpha potentiates glutamate neurotoxicity by inhibiting glutamate uptake in organotypic brain slice cultures: Neuroprotection by NF kappa B inhibition. *Brain Res.* 2005; 1034:11-24.
 50. Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ, et al. TNF- α and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol.* 2009 Nov 30; 216(1-2):92-97.
 51. Weitz TM, Town T. Microglia in Alzheimer's Disease: It's All About Context. *Int J Alzheimers Dis.* 2012; 2012:314185.
 52. Marques F, Sousa JC, Sousa N, Palha JA. Blood-brain-barriers in aging and in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2013 Oct 22; 8:38.
 53. Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's Disease and Chronic Periodontitis: Is There an Association? *Geriatr Gerontol Int.* 2014; 15(4):391-404.
 54. Giulian D, Woodward J, Young DG, Krebs JF, Lachman LB. Interleukin-1 injected into mammalian brain stimulates astrogliosis and neovascularisation. *J Neurosci* 1988; 8:2485-2490.
 55. Lieberman AP, Pitha PM, Shin HS, Shin ML. Production of tumor necrosis factor and other cytokines by astrocytes stimulated with lipopolysaccharide or a neurotropic virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:6348-6352.
 56. Γιγής Π, Παρασκευάς Γ. ΝΕΥΡΟΑΝΑΤΟΜΙΑ, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 1999:38.
 57. Holmes C, El-Okli M, Williams AL, Cunningham C, Wilcockson D, Perry VH. Systemic infection, interleukin 1-beta, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Jun; 74(6):788-9.
 58. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, Masaki K, White LR, Launer LJ. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol.* 2002 Aug; 52(2):168-74.
 59. Itzhaki R, Lathe R, Balin BJ, Ball MJ, Bearer EL. Microbes and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2016; 51:979-984.
 60. Beydoun MA, Beydoun HA, Shroff MR, Kitner-Triolo MH, Zonderman AB. Helicobacter pylori seropositivity and cognitive performance among US adults: evidence from a large national survey. *Alzheimers Dement.* 2015 Jun; 11(6):587-92.
 61. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, Zavos C, Deretzi G, et al. Increased cerebrospinal fluid Helicobacter pylori antibody in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci.* 2009; 119(6):765-77.
 62. Yamamoto H, Watanabe T, Miyazaki A, Katagiri T, Idei T, Iguchi T, et al. High prevalence of Chlamydia pneumoniae antibodies and increased high-sensitive C-reactive protein in patients with vascular dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr; 53(4):583-9.
 63. Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, Elkind MSV, Wright CB, et al. Serum IgG Antibody Levels to Periodontal Microbiota Are Associated with Incident Alzheimer Disease. *PLoS One.* 2014; 9(12):e114959.
 64. Løvheim H, Gilthorpe J, Johansson A, Eriksson S, Hallmans G, Elgh F. Herpes simplex infection and the risk of Alzheimer's disease: A nested case-control study. *Alzheimer's Dement.* 2015 Jun; 11(6):587-92.
 65. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean SJ. Porphyromonas gingivalis, Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators of Inflammation Volume 2015: Article ID 137357, 10 pages.*
 66. Singhrao SK, Chukkappalli S, Poole S, Velsko I, Crean SJ, Kesavalu L. Chronic Porphyromonas gingivalis infection accelerates the occurrence of age-related granules in ApoE-/- mice brains, *J Oral Microbiol.* 2017; 9(1):1270602.
 67. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean SJ. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis.* 2013; 36(4):665-77.
 68. Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral Treponema in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol.* 2002 Apr; 17(2):113-8.
 69. Miklossy J. Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *Journal of Neuroinflammation* 2011; 118:90.
 70. Κωνσταντινίδης Α. Περιοδοντολογία, Α' τόμος, Θεσσαλονίκη 2003:382.
 71. Κωνσταντινίδης Α. Περιοδοντολογία, Α' τόμος, Θεσσαλονίκη 2003:271.
 72. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005; 366:1809-20.
 73. Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's Disease? *J Oral Microbiol.* 2015; 7:10.
 74. Cappuyens I, Gugerli P, Mombelli A. Viruses in Periodontal disease-a review. *Oral Diseases* August 2005; 11(4):219-29.
 75. Chan KR. Possible Link Between Chronic Periodontal Disease and Central Nervous System Pathologies, *Odovtos International Journal of Dental Sciences* No 16 2014.
 76. Kornman KS. Interleukin 1 genetics, inflammatory mechanisms and nutrigenetic opportunities to modulate diseases of aging. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:475S- 83S.
 77. D'Aiuto F, Graziani F, Tete S, Gabriele M, Tonetti MS. Periodontitis: from local infection to systemic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005; 18:1-11.
 78. Poole S, Singhrao SK, Chukkappalli S, Rivera M, Velsko I, Kesavalu L, et al. Active invasion of Porphyromonas gingivalis and infection-induced complement activation in ApoE-/- mice brains. *J Alzheimers Dis.* 2015; 43(1):67-80.
 79. Berbari EF, Cockerill FR, Steckelberg JM. Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganisms. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72:532-542.
 80. Zijlstra EE, Swart GR, Godfroy FJ, Degener JE. Pericarditis, pneumonia and brain abscess due to a combined Actinomyces - Actinobacillus actinomycetemcomitans infection. *J Infect* 1992; 25:83-87.
 81. Azarpazhooh A, Tenenbaum HC. Separating fact from fiction: use of high level evidence from research syntheses to identify diseases and disorders associated with periodontal disease. *J Can Dent Assoc.* 2012; 78:c25.
 82. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 95(5):559-69.

83. Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol.* 2004; 75(8):1046-53.
84. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2007; 154(5):830-7.
85. Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2007; 78(12):2289-302.
86. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2008; 23(12):2079-86.
87. Blaizot A, Vergnes JN, Nuwwareh S, Amar J, Sixou M. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. *Int Dent J.* 2009; 59(4):197-209.
88. Okuda K, Ishihara K, Nakagawa T, Hirayama A, Inayama Y, Okuda K. Detection of *Treponema denticola* in atherosclerotic lesions. *J Clin Microbiol.* 2001; 39:1114-7.
89. Craig RG, Yip JK, So MK, Boylan RJ, Socransky SS, Haffajee AD. Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. *J Periodontol.* 2003; 74:1007-16.
90. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res.* 2000; 79:49-57.
91. Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic acute phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol.* 1997; 107:347-352.
92. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol.* 2001; 72:1221-1227.
93. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol.* 2005; 76:2106-15.
94. Pussinen PJ, Paju S, Mäntylä P, Sorsa T. Serum microbial- and host-derived markers of periodontal diseases: a review. *Curr Med Chem.* 2007; 14:2402-12.
95. Pizzo G, Guiglia R, Lo Russo L, Campisi G. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med.* 2010; 21:496-502.
96. Chalmers JM, Carter KD, Fuss JM, Spencer AJ, Hodge CP. Caries experience in existing and new nursing home residents in Adelaide, Australia. *Gerodontology.* 2002; 19(1):30-40.
97. Ellefsen B, Holm-Pedersen P, Morse DE, Schroll M, Andersen BB, Waldemar G. Caries prevalence in older persons with and without dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(1):59-67.
98. Syrjala AM, Ylostalo P, Sulkava R, Knuuttila M. Relationship between cognitive impairment and oral health: results of the Health 2000 Health examination survey in Finland. *Acta Odontol Scand.* 2007; 65(2):103-108.
99. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Suke DK, Raju AP, et al. Periodontal Health Condition in Patients With Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2014; 29(6):498-502.
100. Kamer AR, Morse DE, Holm-Pedersen P, Mortensen EL, Avlund K. Periodontal inflammation in relation to cognitive function in an older adult Danish population. *J Alzheimers Dis.* 2012; 28:613-624.
101. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, Fuller J, Ibbett P, Raybould R, Thomas R, Puentner U, Teeling J, Perry V, Holmes C. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PLoS One.* 2016 Mar 10; 11(3):e0151081.
102. Chalmers JM, Carter KD, Spencer AJ. Oral diseases and conditions in community living older adults with and without dementia. *Spec Care Dentist.* 2003; 23(1):7-17.
103. Ship JA, Puckett SA. Longitudinal study on oral health in subjects with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1994; 42:57-63.
104. Weyant RJ, Pandav RS, Plowman JL, Ganguli M. Medical and cognitive correlates of denture wearing in older community-dwelling adults. *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52:596-600.
105. Arrive E, Letenneur L, Matharan F, Laporte C, Helmer C, Barberger-Gateau P, et al. Oral health condition of French elderly and risk of dementia: A longitudinal cohort study. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2012.
106. Walls AW, Steele JG, Sheiham A, Marcenes W, Moynihan PJ. Oral health and nutrition in older people. *J Public Health Dent.* 2000; 60:304-7.
107. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol.* 2006; 63:1709-17.
108. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2006; 59:912-21.
109. Yamazaki K, Wakabayashi N, Kobayashi T, Suzuki T. Effect of tooth loss on spatial memory and *trkB*-mRNA levels in rats. *Hippocampus.* 2008; 18:542-547.
110. Makiura T, Ikeda Y, Hirai T, Terasawa H, Hamaue N, Minami M. Influence of diet and occlusal support on learning memory in rats behavioral and biochemical studies. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 2000; 107:269-277.
111. Kato T, Usami T, Noda Y, Hasegawa M, Ueda M, Nabeshima T. The effect of the loss of molar teeth on spatial memory and acetylcholine release from the parietal cortex in aged rats. *Behav Brain Res.* 1997; 83:239-242.
112. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2012 May; 8(3):196-203.
113. Singhrao SK, Harding A, Simmons T, Robinson S, Kesavalu L, Crean S. Oral inflammation, tooth loss, risk factors, and association with progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42(3):723-37.
114. Ramesh G, MacLean AG, Philipp MT. Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration and neuropathic pain. *Mediators Inflamm.* [serial on the internet] 2013; [about 20 p.]
115. Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ, Yepes JF, Kryscio RJ. Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun Study. *J Am Dent Assoc.* 2007; 138:1314-1322.
116. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: A bidirectional relationship. *Odontology.* 2006; 94:10-21.
117. Romeo HE, Tio DL, Rahman SU, Chiappelli F, Taylor AN. The glossopharyngeal nerve as a novel pathway in immune-to-brain communication: relevance to neuroimmune surveillance of the oral cavity. *J Neuroimmunol.* 2001; 115:91-100.
118. Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, Kiliaan A, Ruitenberg A, Van Swieten JC, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: The Rotterdam study. *Arch Neurol.* 2004; 61:668-72.
119. Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris TB, et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology.* 2007; 68:1902-8.
120. Bonotis K, Krikki E, Holeva V, Aggouridaki C, Costa V, Baloyannis S. Systemic immune aberrations in Alzheimer's disease patients. *J Neuroimmunol.* 2008; 193:183-7.
121. Browne TC, McQuillan K, McManus RM, O'Reilly JA, Mills KH, Lynch MA. IFN-g production by amyloid b-specific Th1 cells promotes microglial activation and increases plaque burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Immunol.* 2013 March 1; 190:2241-51.
122. Chakrabarty P, Ceballos-Diaz C, Beccard A, Janus C, Dickson D, Golde TE, et al. «IFN-gamma promotes complement expression

- and attenuates amyloid plaque deposition in amyloid beta precursor protein transgenic mice.» *J Immunol.* 2010 May 1; 184:5333–43.
123. Dogan S, Gunzer F, Guenay H, Hillmann G, Geurtsen W. Infection of primary human gingival fibroblasts by porphyromonas gingivalis and Prevotella intermedia. *Clin Oral Investig.* 2000; 4:35-41.
 124. Tribble GD, Lamont RJ. Bacterial invasion of epithelial cells and spreading in periodontal tissue. *Periodontol* 2000. 2010; 52:68-83.
 125. Visser MB, Ellen RP. New insights into the emerging role of oral spirochaetes in periodontal disease. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17:502-12.
 126. Miklossy J. Emerging roles of pathogens in Alzheimer disease. *Expert Rev Mol Med.* 2011; 13:e30.
 127. Miklossy J. Alzheimer's disease—a spirochetosis? *Neuroreport* 1993; 4: 841–848.
 128. Hammond RR, Gage FH, Terry RD. Alzheimer's disease and spirochetes; a questionable relationship. *Neuroreport* 1993; 4: 840.
 129. Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind MSV, Scarmeas N, Wright CB. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES –III. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80:1206-11.
 130. Rainero I, Bo M, Ferrero M, Valfre W, Vaula G, Pinessi L. Association between the interleukin-1alpha gene and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurobiol Aging.* 2004; 25:1293-8.
 131. Bretz WA, Weyant RJ, Corby PM, Ren D, Weissfeld L, Kritchevsky SB. Systemic inflammatory markers, periodontal diseases and periodontal infections in an elderly population. *J am Geriatr Soc.* 2005; 53:1532-7.
 132. Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2000.
 133. Daborg J, von Otter M, Sjölander A, et al. Association of the RAGE G82S polymorphism with Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2010; 117:861–867.
 134. Li K, Dai D, Zhao B, et al. Association between the RAGE G82S polymorphism and Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2010; 117:97–104.
 135. Nicoll JA, Mrak RE, Graham DI, et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2000; 47:365–368.
 136. Kornman KS, di Giovine FS. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol.* 1998; 3:327–338.
 137. Lathe R, Saponova A, Kotelevtsev Y. Atherosclerosis and Alzheimer – diseases with a common cause? Inflammation, oxysterols, vasculature. *BMC Geriatr.* 2014; 14:36.
 138. Dolan H, Crain B, Troncoso J, Resnick SM, Zonderman AB, O'Brien RJ. Atherosclerosis, Dementia, and Alzheimer's Disease in the BLSA Cohort, *Ann Neurol.* 2010 Aug; 68(2): 231–240.
 139. Karnoutsos K, Papastergiou P, Stefanidis S, Vakaloudi A. Periodontitis as a risk factor for cardiovascular disease: the role of anti-phosphorylcholine and anti-cardiolipin antibodies. *Hippokratia* 2008; 12:144–149.
 140. Beck JD, Slade G, Offenbacher S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontol.* 2000, 2000; 23:110–120.
 141. Notani H, Inoue Y, Sugano N, Jibiki M, Umeda M, Izumi Y. Whole-blood platelet aggregation by Porphyromonas gingivalis in patients with peripheral arterial disease. *J Med Dent Sci.* 2011; 58:7–14.
 142. Bush AI, Martins RN, Rumble B, et al. The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease is released by human platelets. *J Biol Chem.* 1990; 265:15977–15983.
 143. Chen M, Inestrosa NC, Ross GS, Fernandez HL. Platelets are the primary source of amyloid beta-peptide in human blood. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 213:96–103.
 144. Rai B, Kaur J, Anand SC. Possible relationship between periodontitis and dementia in a North Indian old age population: a pilot study. *Gerodontology* 2012; 29:e200-5.