

A MIKRÓBÁK SZEREPE A CARIES ETIOLÓGIÁJÁBAN ÉS A MIKROBIOLÓGIAI VÉDEKEZÉS LEHETŐSÉGEI

NÁSZ ISTVÁN, az MTA levelező tagja és K. NÁSZ ILDIKÓ

Közlésre érkezett: 1981. IV. 11.

A caries egyike a legelterjedtebb fertőző betegségeknek az emberek között (Gibbons és van Houte 1975b). Patogenezisében szerepet tulajdonítanak a szájüregben normális körülmények között is jelenlevő számos mikroorganizmusnak, mely közvetlenül vagy közvetve segíti elő a caries kialakulását, illetve előrehaladását (Vass és Bánóczy 1976). Az utóbbi 10 évben végzett kutatások eredményei egyértelműen arra mutatnak, hogy a caries kifejlődésében a *Streptococcus mutans* egyike a legfontosabb szerepet játszó mikroorganizmusoknak (Hamada és Slade 1980). Ezért ebben a referátumban ennek példáján mutatjuk be a mikróbák és a caries összefüggését. Ugyanakkor változatlanul érvényes az a felfogás, mely szerint a caries kialakulásában több, nem specifikus tényező: táplálkozás, öröklés, életkörülmények és más tényezők is szerepet játszanak. Ezért a caries multicausalis betegségnek tekinthető és az ellene való védekezés is csak komplex megelőző tevékenységgel lehet sikeres (Hamada és Slade 1980, Vass és Bánóczy 1976).

Az orális streptococcusok helye a szájflóra mikróbái között és a plakkokban

A száj mikroba flórája állandóan változó, komplex mikrobiológiai-ökológiai rendszer, melynek mennyiségi és minőségi összetételét számos tényező (életkor, a fogak fejlődése, táplálkozás, nyál, száj-higiéne stb.) befolyásolja (Hamada és Slade 1980). A dominánsan jelenlevő speciestek jelentősen különböznek a szájüreg különböző pontjain. Az összes számolható élő csíraszám többségét streptococcusok, különböző Gram pozitív pálcák és veillonellák alkotják. A plakkokban és a gingiva tasakokban magasabb a Gram pozitív és negatív pálcák részeseése. Olyan egyének mély paradontális tasakjaiban, akiknél a paradontitis és paradontosis előrehaladott, szignifikánsan több anaerob Gram negatív páleca található (Newman és Socransky 1977, Slots 1977a, b). A plakk érése folyamán a mikroba-populáció jelentősen megváltozik (Ritz 1967). Eszerint a korai plakkban a coccus formák dominálnak, később pedig a páleca és fonalas mikroba formák szaporodnak el. Az össz-popu-

láció nagyobb részét azonban streptococcusok alkotják, melyek a következők: *S. mutans*, *S. sanguis*, *S. mitior*, *S. salivarius* és *S. milleri* (Carlsson 1967, 1968, Hardie és Bowden 1976). Ezek sem egyenletesen szaporodnak a szájüreg különböző helyein. A *S. mutans* és a *S. sanguis* előszeretettel szaporodik a fogfelületeken és a protéziseken (Carlsson 1967, Carlsson és mtsai 1970a, Carlsson és Griffith 1974), a *S. salivarius* inkább a nyelvháton, a *S. mitior* a bucca nyálkahártyáján. A *S. salivarius* születés után korán megjelenik, a *S. sanguis* pedig csak általában a fogak kifejlődése után (Carlsson és mtsai 1970a, b).

A S. mutans morfológiája és biológiai tulajdonságai

A legtöbb orális streptococcus speciést izolálni lehet a szájüreg különböző pontjairól a mitis-salivárius (MS) szelektív agar táptalaj használatával. Az agartenyészetet általában 95%-os nitrogén és 5%-os CO₂ atmoszférában inkubálják 37 °C-on 1—2 napig, majd levegőn szintén 1—2 napig. Az MS táptalajon a legtöbb orális streptococcus jellegzetes telepmorfológiát mutat, mely provizórikus differenciálást enged meg. A különböző gyarak által előállított MS agar azonban nem azonos minőségű és ezért nem alkalmazható egyforma

I. táblázat

Az orális streptococcusok biokémiai tevékenysége

	Fermentáció						Hidrolízis		Ps	P
	M	S	Mb	R	E	I	A	E		
<i>S. mutans</i> a	+	+	+	+	+	+	—	+	G > F	+
b	+	+	+	+	+	+	+	+	G > F	—
c, e, f	+	+	+	+	+	+	—	+	G > F	—
d, g	+	±	—	—	—	+	—	+	G > F	+
<i>S. sanguis</i>	—	—	—	±	±	±	±	±	G	+
<i>S. mitior</i>	—	—	—	±	±	—	—	—	±	+
<i>S. salivarius</i>	—	—	—	+	+	±	—	—	F > G	—
<i>S. milleri</i>	—	—	—	—	+	—	+	+	—	—

(M = mannit, S = szorbit, Mb = mellobióz, R = raffinóz, E = esculin, A = arginin
Ps = poliszacharid-képzés szacharózból, G = glukán, F = fruktán, P = peroxid)

sikerrel (Hamada és Slade 1980). Kísérleteztek ezért az MS agar különböző módosításaival, hogy szelektivitását elősegítsék (Carlsson 1967, Gold és mtsai 1973, Fitzgerald és Adams 1975, Linke 1977). Ezek a módosított táptalajok sem váltak azonban be egyértelműen.

Kiterjedt taxonómiai tanulmányok szerint a *S. mutans* homogén csoportot alkot: morfológiája megegyezik a streptococcusokéval, mozgás nincs, kataláz negatívak és Gram pozitívak (Carlsson 1968, Facklam 1974). Jellegzetes tulajdonságuk, hogy több más cukor mellett fermentálják a mannitot és a szorbitot és szacharózból glukánt szintetizálnak. Ez utóbbi tulajdonságok képezik alapját a többi orális streptococcustól való elkülönítésnek a szerológiai és egyéb próbákon kívül. Az arginint általában nem hidrolizálják és birkavértartalmú agaron hemolízist mutatnak.

Az 1. táblázatban bemutatjuk az orális streptococcusok elkülönítését a biokémiai tevékenység alapján.

A S. mutans osztályozása és a szerotípusok megoszlása emberben

A *S. mutans* törzsek nagymértékben heterogének, ha szerológiai vagy genetikai módszerekkel vizsgáljuk. Ezt a heterogenitást Zinner és mtsai (1965) demonstrálták először. Később Bratthall (1970) 5 szerotípus létezését mutatta ki, melyeket a, b, c, d és e betűkkel jelzett. Ezt követően Perch és mtsai (1974) két további szerotípust, az f-et és g-t különítették el.

Ezeknek a szerotípusoknak a típus-specifikus antigénjeit különböző gél-filtrációs, ioncserés és affinitási kromatográfiás eljárásokkal megtisztították és kémiailag jellemezték (Russel és mtsai 1980). Eszerint az antigén determinánsok a glukóz, a galaktóz vagy a ramnóz kombinációiból állnak (Linzer 1976, Russel 1980) és a sejtfalon vagy a sejtfalban helyezkednek el. Bizonyos szerotípusoknál immunológiai keresztreakciók gyakran megfigyelhetők (Russel 1980).

Coykendall (1974) a *S. mutans* törzsek DNS bázisszekvenciájában levő hasonlóságról számolt be és négy genetikai csoport (I—IV) vagy „genospecies” létezését mutatta ki. Ezek megfelelhetnek az „e”, „b”, „a” és „d” szerológiai típusoknak.

Shklair és Keene (1974, 1976) javasolta a *S. mutans* öt biotípusba való sorolását egy biokémiai séma alapján. Ez a mannit, szorbit, raffinóz és mellobióz fermentáción alapulna, továbbá az ammóniaképzésen argininből. A séma későbbi finomításával mind a hét szerotípus besorolható lenne az I—V. biotípusba. Későbbi vizsgálatok azonban azt mutatták, hogy ezek a biotípusok nincsenek jó összefüggésben a szerotípusokkal (Hamada és Slade 1980).

A 2. táblázatban bemutatjuk a szerotípusok, biotípusok és a genospeciesek közötti összefüggést, annak hangsúlyozásával, hogy a taxonómiai

2. táblázat

Taxonómiai összefüggések a különböző osztályozási sémák alapján

S. mutans		Javasolt speciēs név	DNS bázis tartalom (G + C mol%)	Geno- speciēs
Szerotípus	Bio- típus			
c, e, f	I.	S. mutans	36—38	I(c)
b	II.	S. rattus	41—43	II(b)
a	III.	S. cricetus	42—44	III(a)
d, g	IV.	S. sorbrinus	44—46	IV(d)
c	?	S. ferus	43—45	—
e	V.	?	?	—

zavar elkerülése céljából a szerotípusok használata javasolt (Hamada és Slade 1980).

A szerotipizálás egy rutin eljárás, viszonylag könnyen elvégezhető. Az izolált *S. mutans* törzsek ennek következtében, a szerológiai csoportokba sorolhatók be legkönnyebben. A caries immunológiai aspektusainak vizsgálatánál nem érdektelen annak felmérése, hogy milyen a *S. mutans* szerotípusainak megoszlása emberben. Az erre vonatkozó vizsgálatok nem hoztak egyértelmű eredményeket (Hamada és Slade 1980). Az újabb tanulmányok azonban, melyek az emberi plakkokból izolált törzsekre vonatkoznak, azt látszanak igazolni, hogy a „c” szerotípus a leggyakoribb, tekintet nélkül életkorra, mintavételi helyre, földrajzi helyre, az izolálási és szerotipizáló eljárásokra (Bright és mtsai 1977, Hamada és mtsai 1976a, Loesche és Grenier 1976, Masuda és mtsai 1979, Perch és mtsai 1974, Qureshi és mtsai 1977, Thompson és mtsai 1976). Az összes izolált törzseknek mintegy 80%-a bizonyult „c” szerotípusba tartozónak. A többi megoszlott a „d”, „f” és „g” szerotípusok között, „a” és „b” szerotípus azonban alig volt található. Ez az eredmény éles ellentétben van a korábbi vizsgálatokkal, melyek az „a” és „b” szerotípusok domináló voltát mutatták ki a plakkokban (Bratthall 1972, Grenier és mtsai 1973).

A S. mutans sejtfalának szerkezete

A streptococcusok sejtfała négy fő polimert tartalmaz: peptidoglikán, csoport- és típuspecifikus poliszacharidok, protein és teicholsav. A fal szerkezetére az ún. mozaik-struktúra a jellemző, melynél a fenti polimerek mind-

egyike hozzáférhető a sejtfelületi reakciók számára (Slade 1978). A mozaikstruktúra lehetővé teszi, hogy ezek az antigén polimerek a sejt felületén más polimerekkel reakcióba léphessenek. Ezek szolgálnak kötődési helyként az enzimek számára és az enzimatis glukan szintézis számára a *S. mutans* in vitro és in vivo tapadásánál (Beachey és mtsai 1974, Ellen és Gibbons 1972, Slade 1977). Azt a proteint, amely a glukan számára szolgál kötődési helyként, már sikerült izolálni (McCabe és mtsai 1977, McCabe és Smith 1976). Adatok vannak a glukozil-transzferáz (GT-áz) kötődési helyéül szolgáló proteinekről is (Germaine és Schachtele 1976, Kuramitsu és Ingersoll 1978, Mukasa és Slade 1973, 1974, Wu-Yuan és mtsai 1978, 1979). További vizsgálatok valószínűleg más aktív proteinek azonosítását is lehetővé teszik.

A *S. mutans* sejtfelületén sűrűn elhelyezkedő fimbriák is találhatók. Ezek főleg proteinből, poliszacharidból és teicholsavból állanak. A fimbriák közötti nyitott térközök valószínűleg a bakteriofágok kötődését teszik lehetővé a peptidoglikán felé. Maga a peptidoglikán N-acetil-aminosavakból és N-acetil-muraminsavból és számos peptidből tevődik össze rácsszerűen és a sejtfal fő vázát képezi, mint általában a baktériumoknál.

A különböző mikroorganizmusok cariogenitása kísérleti állatokban

Orland és mtsai (1959) nagy jelentőségű kísérleteit követően, melyekben csírámentes patkányokat használtak, Fitzgerald és Keyes (1960) mutatták ki, hogy bizonyos streptococcus törzsek, melyeket patkányok és hörcsögök carieséből izoláltak, csírámentes patkányokban és caries inaktív hörcsögökben cariest indukálnak. A caries kutatás korai időszakában azt feltételezték, hogy a cariest kiváltó streptococcusok és a gazdaállat speciese között specifikus összefüggés van. Zinner és mtsai (1965) mutatták ki, hogy a *S. mutans* humán törzsei hörcsögökben is cariogének. Azóta emberből sok streptococcus törzset izoláltak, melyek cariogének különböző állat modellekben (Edwardsson 1970, Fitzgerald 1968, Greer és mtsai 1971, Hamada és mtsai 1978, Krasse 1966, Krasse és Carlsson 1970, Navia 1977). A legtöbb cariogén törzs a *S. mutans* specieshez tartozik. Fiatalabb állatok általában fogékonyabbak a cariessel szemben (Larson 1968, Michalek és mtsai 1977, Navia és Lopez 1977, Schuster és mtsai 1978), de a diétás tényezők nagymértékben befolyásolják az inokulált *S. mutans* patogén potenciálját (Campbell és Zinner 1970, Frostell és mtsai 1967, Tanzer 1979).

A *S. mutans* nem cariogén, illetve supercariogén mutánsait is izolálták már. De-Stoppelaar és mtsai (1971) és mások is (Ikeda és mtsai 1980) olyan mutánsokat izoláltak, melyek elvesztették inszolubilis, sejthez kötött, tapadó glukan szintetizáló képességüket. Ennek a képességnek az elvesztése együtt járt a cariogén potenciál lényeges csökkenésével kísérleti állatokban. Michalek

és mtsai (1977), továbbá *Schachtele* és mtsai (1975a) emelkedett szintű glukozil-transzferázt termelő mutánsokat izoláltak, melyek tapadó képessége nagyobb volt az üvegfelülethez és cariogén aktivitásuk is nagyobb volt, mint a szülő törzseké.

Ezek az eredmények azt mutatják, hogy világos összefüggés van a *S. mutans* cariogenitása, az *in vitro* tapadóképessége és az inszolubilis glukán szintézise között (l. később).

A *S. mutans*on kívül más mikroorganizmusok is képesek — különböző mértékben — cariest kiváltani kísérleti állatokban (Gibbons és van Houte 1975b). A már említett orális streptococcusokon kívül enterococcusok, különböző lactobacillusok és diphtheroidok, továbbá egyes *Neisseria* és fusobaktérium törzsek jöhetnek szóba. A fonalas jellegű mikroorganizmusok közül elsősorban az *Actinomyces viscosus*, az *Actinomyces naeslundii*, továbbá Rothiák és Nocardriák játszanak szerepet.

A S. mutans és a caries összefüggése emberben

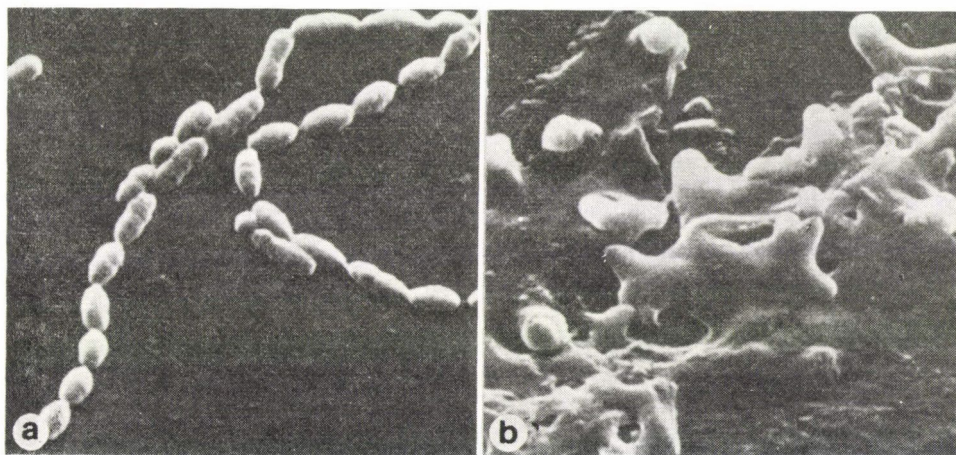
Az emberből izolált *S. mutans* törzsek magas cariogén aktivitást mutatnak kísérleti állatokban. De ezek a tények csak széles körű epidemiológiai tanulmányokkal kiegészítve bizonyíthatják a *S. mutans* kóroki szerepét az emberi cariesben. Az ilyen vizsgálatok eredményei azonban meggyőző adatokat szolgáltatottak a *S. mutans* kóroki szerepére. Néhány ezek közül a következő: a *S. mutans* minden carieses lézióból kimutatható volt, míg gyermekek egészséges fogairól gyűjtött mintáknak csak 23%-a tartalmazta a baktériumot (Littleton és mtsai 1970). *Loesche* és mtsai (1975) és *Loesche* és *Straffon* (1979) több széles körű vizsgálattal megállapították, hogy erős összefüggés van a *S. mutans* %-os előfordulása és a caries között. A carieses fissurák 71%-ában találtak *S. mutans*st, míg a cariesmentes fissurák 70%-ában nem volt kimutatható az ágens. *Duchin* és *van Houte* (1978) nemrég az is kimutatta, hogy a *S. mutans* jelentősen nagyobb arányban található a korai caries léziókból (fehér foltok), a sima fogfelületről vett mintákban, mint a szomszédos egészséges fogfelületeken. Vannak vizsgálatok, melyek arra utalnak, hogy a *S. mutans* átvitele intrafamiárisan történik (Berkowitz és Jordan 1975, Berkowitz és mtsai 1975, Köhler és Bratthall 1978, Masuda és mtsai 1979). *Gustafsson* és mtsai (1954) vizsgálatai kimutatták, hogy szoros összefüggés van a szacharóz-fogyasztás és a caries között. A táplálkozási szénhidrát és a *S. mutans* fertőzés lényeges faktorok az emberi caries kifejlődésében (Keyes 1968, Scherp 1971). Az étkezési szénhidrátok között a szacharóz játsza a legnagyobb szerepet a caries kialakulásában (Campbell és Zinner 1970, Frostell és mtsai 1967, Mäkinen 1972). *Carlsson* és *Egelberg* (1965) beszámolt arról, hogy magas szacharóz tartalmú diéta mellett a plakk-képződés jelentősebb, mint a glukóz diéta

esetén. A táplálkozási szénhidrát csökkentése, illetve megvonása a *S. mutans* csíraszámának és a caries előfordulásának csökkenését eredményezi (De-Stopelaar és mtsai 1970, Drucker és Verran 1980).

A S. mutans caries kiváltásában szerepet játszó tulajdonságai.

Extracelluláris poliszacharidok szintézise: a mután

A *S. mutans* extracelluláris poliszacharidokat, pontosabban glukánokat és fruktánokat szintetizál szacharózból a glukozil-transzferáz (GT-áz) és a fruktozil-transzferáz (FT-áz) enzimek segítségével. Ezek a poliszacharidok, különösen a glukánok rendkívül fontos szerepet játszanak a plakk-képzésben és ezért a caries patogenezisében, mert vízben nem oldódnak és jelentős mértékben elősegítik a tapadást, ha de novo szintetizálódnak különböző sima felületeken, amint azt Hamada és mtsai (1976) scanning elektronmikroszkópos felvétele is jól tükrözi (1. ábra). A *S. mutans* által termelt poliszacharid korábbi vizsgálatok szerint (Gibbons és Banghart 1967, Guggenheim és Schroeder 1976) $\alpha(1 \rightarrow 6)$ kötésű lineáris dextrans. Long és Edwards (1972) vizsgálatai szerint a glukán $\alpha(1 \rightarrow 6)$ kötésű glukóz polimer, $\alpha(1 \rightarrow 3)$ elágazó glukozid kötésekkel. A legtöbb *S. mutans* által termelt glukán, szacharóz tartalmú bouillonban, sejthez kötött formában jelenik meg és lényegében vízzoldékony. A nem oldódó glukán alkalikus oldatban extrahálható etanol precipitáció segítségével. A kicsapott anyagot szerkezetileg is különböző, vízben oldódó és nem oldódó frakciókra lehet bontani. A nem oldódó frakciók több $\alpha(1 \rightarrow 3)$ glukozid kötést tartalmaznak, mint az oldódó frakciók (Freedman és mtsai 1978,



1. ábra. A „d” szerotípusú *S. mutans* (OMZ 176-os törzs) scanning elektronmikroszkópos képe glukóz (a), illetve szacharóz (b) jelenlétében való szaporodás után. A szacharóz (b) jelenlétében szaporodott baktériumsejteket amorf, vastag, tokszerű anyag fedi, mely erősen tapad az üveg felületére

Nisizawa és mtsai 1976, Trautner és Felgenhauer 1979) és enzimhatással, azaz $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glukánázzal (dextranáz) szemben rezisztensebbek. Könnyebben nyerhető inszolubilis glukán, ha sejtmentes GT-áz inkubálnak szacharózzal. Guggenheim (1970) az így nyert glukánnal mutatta ki, hogy a S. mutans OMZ 176 jelű törzséből („d” szerotípus) nyert vízben nem oldódó glukán szignifikánsan nagyobb mennyiségben (kb. 90%) tartalmaz $\alpha(1 \rightarrow 3)$ glukozid kötéseket. Javasolta, hogy a „mután” elnevezést vezessék be ennek a vízben nem oldódó „elágazó” glukánnak a megkülönböztetésére a tipikus lineáris kötésű dextrántól. A különböző szerotípusok által szintetizált extracelluláris glukánok mennyisége és kémiai természete jelentős eltéréseket mutat (Hamada és Slade 1980).

Bizonyos S. mutans törzsek szacharózból glukánok mellett *fruktánokat* is szintetizálnak, melyek vízben oldódó és nem oldódó formában egyaránt előfordulnak (Carlsson 1970, Ebisu és mtsai 1975, Hamada és mtsai 1976b, Mukasa és Slade 1974).

Itt említjük meg, hogy hasonlóan sok plakk-baktériumhoz a S. mutans is képes *intracelluláris poliszacharidokat* is szintetizálni, szerológiai típustól és a tenyésztési feltételektől függően különböző mennyiségben. Az eddigi vizsgálatok szerint úgy tűnik, hogy az intracelluláris poliszacharidok nem játszanak jelentős szerepet a S. mutans által okozott caries létrejöttében (Hamada és Slade 1980).

Enzimek szintézise: glukozil-transzferáz, invertáz, glukánáz

A fenti poliszacharidok szintézise a S. mutans által termelt extracelluláris GT-áz és FT-áz enzimek segítségével történik (Hamada és Slade 1980, Wenham és mtsai 1979, Figures és Edwards 1981, Ono és mtsai 1981) annak ellenére, hogy a glukánok kémiai struktúrája komplex, valószínűleg csak a GT-áz(ok) felelősek a glukán szintéziséért. Ez az enzim katalizálja a glukózrész szállítását a szacharózból a terminális locusra, a növekvő glukán molekulán. Minden molekula diszacharidból (szacharóz), egy molekula glukóz és egy molekula fruktóz keletkezik és a glukóz glukánná polimerizálódik.

A GT-áz megoszlása a S. mutans bouillon tenyészeiteiben különböző faktorer befolyása alatt áll. Sok esetben majdnem az összes GT-áz aktivitás extracellulárisan található meg szacharózmentes táptalajon (Hamada és Torii 1978, McCabe és Smith 1973), bár egyes kutatók szerint jelentős sejthez kötött GT-áz aktivitás is kimutatható (Janda és Kuramitsu 1976, Kelstrup és mtsai 1970, Kuramitsu 1974, Montville és mtsai 1977).

Sok adat van arra nézve, hogy szacharóz hozzáadása a tápfolyadékhoz a sejthez kötött GT-áz szintézisét eredményezi (Hamada és Slade 1979, Hamada és Torii 1978, McCabe és Smith 1973, Spinell és Gibbons 1974).

A *S. mutans*ban még két másik fontos enzim is található: az invertáz és a glukánáz.

Az *invertáz* a szacharóz glikozid kötésének hidrolízisét katalizálja, aminek következtében glukóz és fruktóz szabadul fel equimolekuláris arányban (Maynard és Kuramitsu 1979). A *S. mutans* invertáz fiziológiai szerepe nem teljesen világos, annyi azonban bizonyos, hogy a baktérium számára hozzáférhető szacharóz nagy részét ez az enzim hidrolizálja (Chassy és mtsai 1976) és a szacharóz másik részéből képződik glukán vagy fruktán a GT-áz vagy FT-áz útján.

Az $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glukánáz enzimet konstitutíve szintetizálja a *S. mutans* és bizonyos más baktérium speciestek a plakokban (DiPersio és mtsai 1974, Schachtele és mtsai 1975b, Staat és Schachtele 1974). A kísérleti eredmények arra mutatnak, hogy a glukán szintézis általában a glukánáz enzim befolyása alatt történik. Ezért a *S. mutans* glukánok strukturális heterogenitása a GT-áz és az endoglukanáz enzim kombinált aktivitásának lehet az eredménye. Az enzimek relatív mennyisége szignifikánsan befolyásolhatja a *S. mutans* által szintetizált glukánok kémiai és fizikai tulajdonságait (Hamada és Slade 1980).

Cukor-anyagsere, savtűrőképesség

A *S. mutans* glukóz metabolizmusa különböző utakon történhet a környezeti tényezőktől függően (Freedman és mtsai 1978, Germaine és mtsai 1977, Guggenheim és Burekhardt 1974). A *S. mutans* fő fermentációs terméke a laktát, ha a mikroorganizmus többlet glukóz jelenlétében szaporodik, míg szignifikáns mennyiségben termel formátot, acetátot és etanolt a laktát mellett, ha a glukóz korlátozott mennyiségben van jelen (Carlsson és Griffith 1974, Van der Hoeven 1976).

A szacharóz a *S. mutans* szaporodása alatt mint energiaforrás szerepel, amellett, hogy szubsztrátuma az extracelluláris glukán szintézisének. Ez utóbbihoz a szacharóznak csak viszonylag kis mennyisége használódik fel, nagyobb része tejsavvá konvertálódik (Minah és Loesche 1977a). A *S. mutans* mannitot is képes termelni, ha nagy mennyiségben van jelen szacharóz vagy glukóz (Loesche és Korman 1976). A cariogén és nem cariogén plakkok anyagcseréjének összehasonlítása azt mutatja, hogy a carieses plakokban a *S. mutans*ra jellemző anyagsere dominál (Minah és Loesche 1977b). *Donoghue* és *Tyler* (1975) vizsgálatai szerint a *S. mutans* savtűrőbb, mint más streptococcus speciestek, ami a cariogenitás szempontjából bír különleges jelentőséggel (Eisenberg és mtsai 1980).

Tapadóképesség

A baktériumok tapadása a fogfelülethez és a plakk kialakulása, nagy jelentőségű a caries kifejlődése szempontjából. Ezek a folyamatok igen komplexek és számos baktérium- és gazdakomponens játszik szerepet benne (Peros és Gibbons 1981, Hamada és mtsai 1981). Ahhoz, hogy a baktérium megtapadhasson a fogfelületen, szükséges, hogy előzőleg kialakuljon rajta egy nyál-eredetű lepedék (Simonson és Reiher 1981). A baktérium ehhez a lepedékhez tapad olyan erősen, hogy képes ellenállni a nyál- és izommozgás tisztító hatásának. A folyamatban a lepedékkomponensek és a baktériumok specifikus egymásrahatása — reakcióba lépése — is szerepet játszhat (Hamada és Slade 1980, Ørstavik és mtsai 1974). Rølla (1977b) kimutatta, hogy a kalcium és protamin-foszfát jelentősen elősegíti a baktériumok meghonosodását, míg a fluoridok, foszfát és még a nyál is csökkenti ezt a folyamatot. Rølla és mtsai (1979) kísérletei szerint a szacharózon szaporodó *S. mutans* és *S. sanguis* felületén levő hidroxil-csoportok hidrogénkötéseket képeznek a lepedék proteinekkel. A *S. mutans* által termelt extracelluláris lipoteicholsav erős affinitást mutat a GT-ázhoz és termékéhez, a glukánhoz (Ciardi és mtsai 1977, Kuramitsu és mtsai 1980, Melvaer és mtsai 1974). A lipoteicholsav (celluláris és extracelluláris) hatékonyan adszorbeálódik a hidroxipatitához. Feltételezik, hogy a lipoteicholsav kalciumot kötő képessége jelentős szelektív faktor a Gram pozitív baktériumok zománcfelülethez való tapadásában (Rølla 1976, 1977a, b). Valószínűleg kalciumhidak szükségesek a baktérium sejt iniciális kötődéséhez a lepedék felületéhez.

A nyál-eredetű komponensek közül egy magas molekulásúlyú, Ca^{++} dependens glikoprotein is szerepet játszik a baktériumok agglutinációjában és a tapadásban (Gibbons és Spinell 1970, Hay és mtsai 1971). Ez a glikoprotein komplexet képez a baktériumsejt felületén levő poliszacharidokkal (Gibbons 1979, Gibbons és Qureshi 1978, Hamada és Slade 1980, Hamada és mtsai 1978a).

A *S. mutans* megtelepítéséhez a fogakon megfelelő csíraszám szükséges. Szacharóz jelenléte szignifikánsan elősegíti a baktérium telepképzését a fogakon embernél és állatkísérletekben is (Edwardsson és Krasse 1967, Van Houte és mtsai 1976), sokkal jobban, mint a preformált glukán vagy dextrán (Van Houte és Upešlacis 1976). Úgy látszik, hogy a szacharózból eredő aktív (de novo) glukán szintézis szükséges a *S. mutans* tapadásához a különböző fogfelületeken (Gibbons és van Houte 1976, Hamada 1977, Hamada és Slade 1980, Tinanoff és mtsai 1978). Kimutatták, hogy a *S. mutans* tapadásához szacharóz jelenlétében az extracelluláris GT-áz specifikus kötődése szükséges (Hamada és mtsai 1978c, Hamada és Torii 1978, Slade 1976). A GT-áz számára a *S. mutans* felületén a glukán az egyik kötődési hely (Hamada és Slade 1979, Hamada és Torii 1978, Slade 1977). A poliszacharid antigének és proteinek szín-

tén részt vesznek azonban a GT-áz megkötésében (Mukasa és Slade 1974, Slade 1978).

A plakkképzésben azonban nemcsak a baktériumoknak a fogfelülethez, hanem egymáshoz való tapadása, aggregációja is lényeges szerepet játszik. A *S. mutans* sok törzse agglutinálódik, ha nagy molekulásúlyú dextránt adnak hozzá (Gibbons és Fitzgerald 1969), sőt heterológ agglutináció is létrejön más mikroorganizmusokkal, mint pl. az *Actinomyces viscosus*, vagy a *Candida albicans* (Bourgeau és McBride 1976, Miller és Kleinman 1974).

Fágfertőzöttség és cariogenitás

Bizonyos genetikai elemek, mint a plazmidok és profágok előfordulása a baktériumokban összefüggésben lehet azok számos tulajdonságával (Hamada és Slade 1980), mint pl. a cukorfermentálás, bizonyos antigének, toxinok, bakteriocinek termelése, antibiotikum-rezisztencia, esetleg a cariogénképesség is. Greer és mtsai (1971) számoltak be arról, hogy állandó összefüggést találtak a *S. mutans* lizogenitása és cariogenitása között. A cariogén streptococcus törzsek UV fény és mitomycin hatására feloldódnak és egy farkos bakteriofágot szabadítanak fel, a nem cariogén törzsek pedig nem. Klein és Frank (1973) szintén beszámolt arról, hogy hasonló morfológiájú fágot sikerült indukálniuk 15 cariogén *S. mutans*, *Actinomyces viscosus* és *S. sanguis* törzsből.

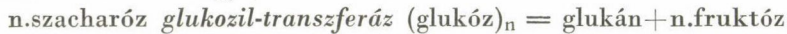
Bacteriocin szintézise: a mutacin

Kelstrup és Gibbons (1969) számolt be arról, hogy szűrési tenyészetben több *S. mutans* törzs növekedésgátló zónát hoz létre más streptococcus törzseknél, mint pl. a *S. pyogenes* és *enterococcus*. A fágfertőzöttséget és így a lizogenitást kizárták, ezért a jelenség okaként csak bakteriocin termelésre lehetett gondolni. Későbbi vizsgálatok valóban megerősítették, hogy a *S. mutans* több törzse aktív bakteriocinokat termel több baktérium species ellen (Kelstrup és mtsai 1970, Yamamoto és mtsai 1975). Hamada és Ooshima (1975) javasolták, hogy a *S. mutans* bakteriocinjét *mutacinnak* nevezzék el. Olyan *S. mutans* bakteriocin is létezik, amely a *S. mutans* saját indikátor törzseit is gátolja a „klasszikus” bakteriocinekhez hasonlóan (Hamada és Hutton 1980). A *S. mutans* törzseket már jellemezték és differenciálták a mutacintermelés és szenzitivitás szempontjából. Ez a „*mutacintipizálás*” (hasonlóan a baktériumok ún. „*fágtipizálásához*”), hasznos módszer lehet epidemiológiai tanulmányokban (Berkowitz és Jordan 1975, Kelstrup és mtsai 1970, Rogers 1975, 1976). A *S. mutans maternalis* vagy intrafamiliaris átviteli lehetőségére ugyanis éppen a *S. mutans* törzsek hasonló „mutacin típusa” alapján lehet következtetni.

A mutacinképzés jelentősége *in vivo* az lehet, hogy a mutacintermelő *S. mutans* törzsek gátolhatják a mutacinérzékeny mikroorganizmusok megtelepedését a szájbán. Mint Rogers és mtsai (1978) beszámoltak róla, egy mutacinogén *S. mutans* törzss megakadályozta az *A. viscosus* megtelepedését gnotobiotikus patkányokban. Ilyen módon a mutacinogén törzsek befolyást gyakorolhatnak a szájlóra ökológiájára, összetételére, ami a cariesképződés szempontjából lényeges lehet.

A S. mutans cariogén szerepének mechanizmusa

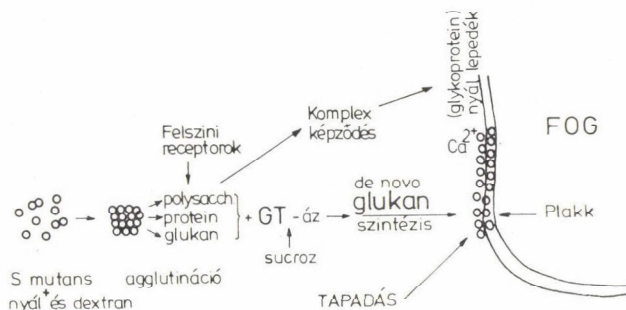
Ma már bizonyított az az észlelés, hogy a cariesképződés nagyrészt bakteriális infekció eredménye. A folyamatban többféle mikroorganizmus játszhat szerepet, de a legnagyobb jelentősége a *S. mutans*nak van (Hamada és Slade 1980, Vass és Bánóczy 1976). A cariesképzés mechanizmusa röviden a következő: a *S. mutans* egy extracelluláris enzimet szekretál, a glukozil-transzferázt, amely szacharózból egy nagy, nem oldódó glukóz-polimert készít, a *glukánt*, a következő egyenlet szerint:



A glukán szorosan tapad a baktériumokhoz és a fogak felszínéhez, ezáltal szoros kontaktusba hozza az életképes streptococcusokat a fogzománcsal. A streptococcusok a glukán-plakkban fermentálják a fruktózt, mely a szacharózból hasadt le, ezáltal tejsav keletkezik, mely a szoros kontaktus révén dekalcifikálja a fogakat (Hamada és Slade 1980, Schmalz 1979).

A *S. mutans kezdeti megtapadása* a fogakon bonyolult mechanizmus útján történik és számos különböző komponens jelenlétét igényli. Így fontos pl. a nyál eredetű *lepedék* előzetes képződése a fogakon, melyben a megfelelő *nyálkomponensek* megtalálhatók. Továbbá fontos *kellő számú baktérium* (Berkowitz és mtsai 1980, Loesche és mtsai 1979), *dextrán* és *szacharóz* jelenléte.

Az egyes vagy kisebb csoportokban levő baktériumok agglutináló nyálkomponensek és dextrán hatására nagyobb csoportokba *aggregálódnak*. A baktériumok felszínén levő *receptorok* (nem specifikus poliszacharidok, proteinek és glukán) (Hamada és Torii 1980) megkötik az extracelluláris GT-ázt. Létrejön a *S. mutans* és a lepedékkomponensek kölcsönös egymásrahatása, feltehetőleg Ca^{++} *hidak* kialakulása, illetve egy kémiai *komplex* képződése útján, a lepedék glikoproteinje és a baktériumsejt felületén levő poliszacharidok között. A *S. mutans* felületéhez tapadt GT-ázokhoz szacharóz jelenlétében *újonnan* szintetizált glukán kötődik, ami a tapadást a fogakon is megerősíti. A továbbiakban a folyamat haladása — caries kifejlődése — nagymértékben függ a *S. mutans* szaporodásától és a glukánszintézistől. A plakk „érését”, mely különböző Gram pozitív és esetenként Gram negatív specioseket is tartalmaz, a



2. ábra. A *S. mutans* kezdeti tapadási mechanizmusának sematikus ábrázolása

S. mutans glukan szintézise mediálja, a glukan biztosítja a plakk stabilitását (Hamada és Slade 1980). A fenti folyamatot szemlélteti sematikusán a 2. ábra. Az egyes megjelölt lépések természetesen nemcsak a megjelölt, hanem más sorrendben, sőt egyidejűleg, egymással párhuzamosan, szinkronban is történhetnek. Várható, hogy a további kutatások folyamán a tapadási, illetve plakk-képzési mechanizmus újabb lépései, részletei is megismerésre kerülnek. Ezeknek a lépéseknek, fázisoknak jobb, részletesebb megismerése és a különböző fázisokba való specifikus beavatkozás, azaz az egyes lépések blokkolása lehet elvileg a cariogén képesség gátlásának egyik megközelítési módja.

A caries elleni mikrobiológiai védekezés lehetőségei

A caries elleni komplex — egyéni és társadalmi — védekező, megelőző tevékenység, mint a só, a víz vagy a tej fluorozása, helyes étkezés és megfelelő szájhigiéne biztosítása mellett, a specifikus mikrobiológiai védekezés döntő jelentőségű lehet a caries elleni küzdelemben.

Vaksinálás

A *S. mutans* különböző celluláris és extracelluláris komponensei elleni ellenanyagok hatásosnak bizonyultak a baktérium különböző biológiai aktivitásával szemben *in vitro* és *in vivo* is (Hamada és Slade 1980). Ezért az egyik legkézenfekvőbb védekezési mód a caries ellen a *S. mutans*sal való vakcinálás (Lehner 1975). Egyes kutatók felfogása szerint az IgG ellenanyagot tartalmazó savó biztosítja a védelmet (Caldwell és mtsai 1977, Challacombe és Lehner 1980, Lehner és mtsai 1975b, 1976), más kutatók pedig azt feltételezik, hogy a szekréción IgA ellenanyag a nyálban, gátolja a *S. mutans* fogfelületeken való megtapadását (Evans és mtsai 1975, McGhee és mtsai 1975, Michalek és mtsai 1976, Taubman és Smith 1974). Az is lehetséges, hogy a két

mechanizmus párhuzamosan működik és az opszonizáció, illetve a fagocitózis is szerepet játszik (Hamada és Slade 1980).

Már számos különböző jellegű vakcinálási kísérletet végeztek a *S. mutans*-sal, illetve termékeivel, kísérleti állatban és emberben. *Aktív* védőoltást végeztek pl. élő és elölt *teljes S. mutans* antigénnel, és *GT-áz készítményekkel*. Alkalmazták a vakcinákat *parenterálisan*, *lokálisan* és *enterális kapszula* formájában. Próbálkoztak *passzív* védőoltással is (Hamada és Slade 1980, Russel és Colman 1981, Walker 1981, Linzer és mtsai 1981). A következőkben ezek közül említünk néhányat.

Lehner és mtsai (1975a, b) inkomplett Freund adjuvánssal kevert *S. mutans* sejtekkel immunizáltak rhesus majmokat. A vakcinálás védelmet nyújtott, de az adjuváns önmagában is késleltette a caries kialakulásának megkezdődését. Az immunizálás fokozta a savó IgG és IgM titereit, míg a nyál IgA szintje csak csekély emelkedést mutatott a kontroll majmokhoz viszonyítva. A caries redukció együtt járt a *S. mutans* sejtek (telepképző egységek) számának csökkenésével a fissurákban (Lehner és mtsai 1977). A cariessel szembeni védelmet majmokban úgy is sikerült kialakítani, hogy az állatokat intravénásan *passzív* módon immunizálták ellenanyagokkal. Az IgG, IgA és IgM molekulák a plazmából a szájüregbe kerülnek a tasakfolyadék útján és így hozzájárulnak a lokális védelmi mechanizmushoz (Challacombe és mtsai 1978, Linzer és mtsai 1976).

Egyre több adat bizonyítja, hogy a *lokális* immunitás játssza a legfontosabb szerepet a caries elleni védelemben, amit a szekréciós IgA ellenanyagok biztosítanak. Taubman és Smith (1974) kimutatta, hogy a formalinnal *elölt S. mutans* sejtekkel való *lokális* immunizálás hatására emelkedik a nyál IgA szintje és csökken a caries kifejlődése konvencionális és gnotobiotikus patkányokban egyaránt. *Sejtkéntes GT-áz* készítménnyel való orális immunizálással hasonló eredményeket kaptak patkányokban, hörsögökben és majmokban (Bahn és mtsai 1977, Smith és mtsai 1979, Taubman és Smith 1977). McGhee és mtsai (1975) szintén hatásos immunitást tudtak elérni *S. mutans* egész sejtekkel való lokális immunizálással gnotobiotikus patkányokban. A specifikus IgA ellenanyagok szintje a nyálban összefüggést mutat patkányokban a caries csökkenésével és a *S. mutans* élő csíraszám csökkenésével a plakkbán (Michalek és mtsai 1978). Russel és mtsai (1980) legújabb vizsgálati eredményei felvetik annak a lehetőségét is, hogy az immunizálás a caries redukcióján kívül — paradox módon — esetleg annak gyakoriságát is növelheti. Mesteky és mtsai (1978) szekréciós IgA immunválaszt mutattak ki embereknél, akik formalinnal kezelt *S. mutans* OMZ 176-os törzset tartalmazó *kapszulát* nyeltek. Távoli szekréciós mirigyekben, mint a nyál- és könnymirigyek, egyidejűleg megjelent az ellenanyag, de a savóban nem emelkedett az ellenanyagszint.

A *S. mutans egyéb antigén-komponensei* is figyelmet érdemelnek a caries elleni vakcinaként való felhasználást illetően. Egyes szerotípusok típuspecifi-

fikus poliszaharidjai és glukánjai elleni antitestek ugyanis gátolják a megfelelő szerotípus *in vitro* tapadását (Hamada és Slade 1976, Mukasa és Slade 1973, 1974). A „d” szerotípusú baktériumsejtek falából izolált, ramnózban gazdag poliszaharid izolálása pedig arra mutat, hogy a típuspecifikus poliszaharidon kívül más polimerek tanulmányozása is szükséges ebben a vonatkozásban (Pollock és mtsai 1976).

A vakcinálással kapcsolatban meg kell említenünk, hogy az *emberi szív-szövet* és a *S. mutans* törzsek bizonyos komponensei között immunológiai keresztreakciókat figyeltek meg (Cohen és mtsai 1979, Hughes és mtsai 1980, Russel 1979, Van de Rijn és mtsai 1976). Ezeknek a komponenseknek a jelenléte az emberi vakcinákban igen nagy fontosságú lehet. Az is régi észlelet, hogy a *S. mutans* szubakut *endocarditist* okozhat (Abercombie és Scott 1928). Ezt újabban többen is megerősítették (Harder és mtsai 1974, Horodniceanu és mtsai 1977, Lockwood és mtsai 1974). Feltételezik, hogy a *S. mutans* által szintetizált glukán segíti elő a baktérium sejtek tapadását a szívbillentyűkhöz és ez lenne az első lépés az *endocarditis* patogenezisében, hasonlóan a *caries*hez. Durrack és mtsai (1978) nyulakon vizsgálták a *S. mutans*ssal való előzetes immunizálás hatását kísérletesen előidézett *endocarditis* iránti fogékonyságra. Magas titerű komplementkötő ellenanyag szinttel rendelkező állapotokban szignifikánsan kisebb arányban fejlődött *endocarditis*, mint az alacsony titerrel rendelkezőkben. Ezek az eredmények arra mutatnak, hogy a *S. mutans*ssal való vakcinálás *caries* ellen, nem növeli az immunizáltak fogékonyságát a *S. mutans* okozta *endocarditis* iránt.

Mikróbaellenes ágensek alkalmazása

Számos kísérletet végeztek a *S. mutans* eliminálására különböző mikróbaellenes ágensekkel. A *S. mutans* igen érzékeny penicillinnel, eritromicinnel, cefalotinnel, meticillinnel és sok antibiotikummal szemben (Baker és Thornsberry 1974, Ferreti és Ward 1976, Little és mtsai 1979, Mychajlonka és mtsai 1980), *in vitro* kísérletekben. Az egyes szerotípusok között érzékenységbeli különbségek lehetnek. Így pl. az „a” és „b” szerotípusok érzékenyek bacitracinnal, illetve polymixin-B-vel szemben, más szerotípusok pedig nem (Little és mtsai 1979). Az antibiotikumok *in vitro* hatékonyságának ellenére általában nem tartják praktikusnak ezeknek használatát *caries* ellen (Hamada és Slade 1980). Újabb kísérletek azonban arra utalnak, hogy bizonyos antibiotikumok, mint a vancomycin (DePaola és mtsai 1974, Jordan és DePaola 1977) és a kanamycin (Loesche és mtsai 1977) rövid ideig helyileg alkalmazva jó hatásúak a *S. mutans* ellen.

Más mikróbaellenes ágensek, mint a jód (Caufield és Gibbons 1979, Gibbons és mtsai 1974, Tanzer és mtsai 1977), a *fluorid* (Ciardi és mtsai 1980,

Loesche és mtsai 1973, 1975, Streckfuss és mtsai 1980, Yost és VanDemark 1978), a *bisguanidinek* (Evans és mtsai 1977, Gjermo és mtsai 1970, Tanzer és mtsai 1977), a *chlorhexidin* (Emilson és Westergren 1979) és a *detergensek* (Tanzer és mtsai 1979) szintén alkalmasak helyileg a *S. mutans* és más cariogén baktériumok elnyomására. Ezeknek az antimikrobás és antiplakk ágenseknek jelentős részéről bebizonyosodott, hogy gátolják a *S. mutans* GT-áz aktivitását (Ciardi és mtsai 1978, Hamada és Slade 1980).

Specifikus enzimek alkalmazása

Különböző *enzimekkel* is végeztek már sikeres kísérleteket a caries megelőzése céljából. Egy talajbaktériumból izolált enzim, az ún. *mutanolizin* hatására a *S. mutans* törzsek lizist szenvednek és csökken a caries indukció specifikus-patogén mentes (SPF) hörcsögökben (Hamada és mtsai 1978b, Osugi és mtsai 1974, Liberman és mtsai 1981). Az $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glukanázzal végzett kísérletek, beleértve emberi klinikai kísérleteket is, ellentmondó eredményekkel jártak (Guggenheim és mtsai 1969, Hamada és Slade 1980). Az $\alpha(1 \rightarrow 3)$ glukanázról azaz a *mutanázról* kimutatták azonban, hogy gátolja a caries indukciót (Guggenheim és mtsai 1972, 1975). Ezt az enzimet a *Trichoderma harzianum*-ból (Guggenheim és Haller 1972) izolálták. A mutanáz enzim gyengíti a *S. mutans* kolonizálódását a plakkban (Kelstrup és mtsai 1973) és emberben is gátolja a plakkképződést és a gingivitist (Kelstrup és mtsai 1978).

Ilyen $\alpha(1 \rightarrow 3)$ glukanáz enzimet *Trichodermákon* kívül más speciesekből, mint pl. flavobaktériumokból (Ebisu és mtsai 1975) és streptomycesekből (Inoue és mtsai 1975) is izoláltak, de *in vivo* hatásuk még nem ismeretes. A *Fusarium moniliforme*-ből izolált *dextranázról* nemrég kimutatták (Simonson és Jackola 1979), hogy sokkal nagyobb az affinitása a hidroxipatitához, mint a *Penicillium*-ból izolált dextráznak. A kutatók feltételezik ezért, hogy határozottabban interferál a *S. mutans* kezdeti tapadásával és a plakkban való felszaporodásával.

IRODALOM

- Abercombie, G. F. és Scott, W. M.: Lancet, ii 697 (1928).
 Bahn, A. R., Shklair, I. L. és Hayashi, J.: J. Dent. Res., 56, 1586 (1977).
 Baker, C. N. és Thornsberry, C.: Antimicrob. Agents Chemother., 5, 268 (1974).
 Beachey, E. H., Campbell, G. L. és Ofek, I.: Infect. Immun., 9, 896 (1974).
 Berkowitz, R. J. és Jordan, H. V.: Arch. Oral Biol., 20, 725 (1975).
 Berkowitz, R. J., Jordan, H. V. és White, G.: Arch. Oral Biol., 20, 171 (1975).
 Berkowitz, R. J., Torner, I., és Queen, P.: Arch. Oral Biol., 25, 221 (1980).
 Bourgeau, G. és McBride, B. C.: Infect. Immun., 13, 1228 (1976).
 Brathall, D.: Odontol. Revy 21, 143 (1970).
 Brathall, D.: Odontol. Revy 23, 401 (1972).
 Bright, J. S., Rosen, S. és Chorpenning, R. W.: J. Dent. Res., 56, 1421 (1977).

- Caldwell, J., Challacombe, S. J. és Lehner, T.: J. Med. Microbiol., **10**, 213 (1977).
- Campbell, R. G. és Zinner, D. D.: J. Nutrit. **100**, 11 (1970).
- Carlsson, J.: Arch. Oral Biol., **12**, 1657 (1967).
- Carlsson, J.: Odontol. Revy, **19**, 137 (1968).
- Carlsson, J.: Caries Res., **4**, 97 (1970).
- Carlsson, J. és Egelberg, J.: Odontol. Revy, **16**, 112 (1965).
- Carlsson, J., Grahnen, H., Jonsson, C. és Winkler, S.: Arch. Oral Biol., **15**, 1143 (1970a).
- Carlsson, J., Grahnen, H., Jonsson, G. és Winkler, S.: J. Dent. Res., **49**, 415 (1970b).
- Carlsson, J. és Griffith, C. J.: Arch. Oral Biol., **19**, 1105 (1974).
- Carlsson, J., Söderholm, G. és Almfeldt, I.: Arch. Oral Biol., **14**, 243 (1969).
- Caufield, R. W. és Gibbons, R. J.: J. Dent. Res., **58**, 1317 (1979).
- Challacombe, S. J. és Lehner, T.: Arch. Oral Biol., **24**, 917 (1980).
- Challacombe, S. J., Russel, M. W., Hawkes, J. E. Bermeier, L. A. és Lehner, T.: Immunology, **35**, 923 (1978).
- Chassy, B. M., Beall, J. R., Bielawski, R. M., Porter, E. V. és Donkersloot, J. A.: Infect. Immun., **14**, 408 (1976).
- Ciardi, J. E., Reilly, J. A. és Bowen, W. H.: Caries Res., **14**, 24 (1980).
- Ciardi, J. E., Bowen, W. H. és Rölla, G.: Arch. Oral Biol., **23**, 301 (1978).
- Ciardi, J. E., Rölla, G., Bowen, W. H. és Reilly, J. A.: Scand. J. Dent. Res., **85**, 387 (1977).
- Cohen, B., Colman, G. és Russel, R. R. B.: Br. Dent. J., **147**, 9 (1979).
- Coykendall, A. L.: J. Gen. Microbiol., **83**, 327 (1974).
- DePaola, P. E., Jordan, H. V. és Berg, J.: J. Dent. Res., **53**, 108 (1974).
- De Stoppelaar, J. D., König, K. G., Plasschaert, A. J. M. és van der Hoeven, J. S.: Arch. Oral Biol., **16**, 971 (1971).
- De Stoppelaar, J. D., van Houte, J. és Dirks, O. B.: Caries Res., **4**, 114 (1970).
- DiPersio, J. R., Mattingly, S. J., Higgins, M. L. és Stockman, G. D.: Infect. Immun., **10**, 597 (1974).
- Donoghue, H. D. és Tyler, J. E.: Arch. Oral Biol., **20**, 381 (1975).
- Drucker, D. B. és Werran, J.: Arch. Oral Biol., **24**, 965 (1980).
- Duchin, S. és van Houte, J.: Infect. Immun., **20**, 120 (1978).
- Durack, D. T., Gilliland, R. G. és Petersdorf, R. G.: Infect. Immun., **22**, 52 (1978).
- Ebisu, S., Kato, K., Kotani, S. és Misaki, A.: J. Bacteriol., **124**, 1489 (1975).
- Ebisu, S., Kato, K., Kotani, S., és Misaki, A.: J. Biochem., **78**, 879 (1975).
- Edwardsson, S.: Odontol. Revy, **21**, 153 (1970).
- Edwardsson, S. és Krasse, B.: Arch. Oral Biol., **12**, 1015 (1967).
- Eisenberg, A. D., Bender, G. R. és Marquis, R. E.: Arch. Oral Biol., **25**, 133 (1980).
- Ellen, R. P. és Gibbons, R. J.: Infect. Immun., **5**, 826 (1972).
- Emilson, C. G. és Westergren, G.: Scand. J. Dent. Res., **87**, 288 (1979).
- Evans, R. T., Baker, P. J., Coburn, R. A. és Genco, R. J.: J. Dent. Res., **56**, 559 (1977).
- Evans, R. T., Emmings, F. G. és Genco, R. J.: Infect. Immun., **12**, 293 (1975).
- Facklam, R. R.: Int. J. Syst. Bacteriol., **24**, 313 (1974).
- Ferreti, J. J. és Ward, M.: Antimicrob. Agents Chemother., **10**, 274 (1976).
- Figures, W. R. és Edwards, J. R.: Carbohydrate Res., **88**, 107 (1981).
- Fitzgerald, R. J.: Caries Res., **2**, 139 (1968).
- Fitzgerald, R. J. és Adams, B. O.: J. Clin. Microbiol., **1**, 239 (1975).
- Fitzgerald, R. J., Jordan, H. V. és Stanley, H. R.: J. Dent. Res., **39**, 923 (1960).
- Fitzgerald, R. J. és Keyes, P. H.: J. Am. Dent. Assoc., **61**, 9 (1960).
- Freedman, M., Birkhed, D. és Granath, K.: Infect. Immun., **21**, 17 (1978).
- Frostell, G., Keyes, P. H. és Larson, R. H.: J. Nutrit., **93**, 65 (1967).
- Germaine, G. R., Harlander, S. K., Leung, W. L. S. és Schachtele, C. F.: Infect. Immunol., **16**, 637 (1977).
- Germaine, G. R. és Schachtele, C. F.: Infect. Immun., **13**, 365 (1976).
- Gibbons, R. J.: In: Saliva and dental caries. Information Retrieval Inc., I. Kleinberg, S. A. Ellison és I. D. Mandel Eds. Washington, D. C. (1979).
- Gibbons, R. J. és Banghart, S.: Arch. Oral Biol., **12**, 11 (1967).
- Gibbons, R. J., DePaola, P. F., Spinell, D. M. és Skobe, Z.: Infect. Immun., **9**, 481 (1974).
- Gibbons, R. J. és Fitzgerald, R. J.: J. Bacteriol., **98**, 341 (1969).
- Gibbons, R. J. és Quershi, J. V.: Infect. Immun., **22**, 665 (1978).
- Gibbons, R. J. és Spinell, D. M.: In: (Ed) W. D. McHugh Dental plaque. Livingstone, Inc. Edinburgh (1970).
- Gibbons, R. J. és van Houte, J.: Ann. Rev. Microbiol., **29**, 19 (1975a).
- Gibbons, R. J. és van Houte, J.: Ann. Rev. Microbiol., **26**, 121 (1975b).
- Gjerme, P., Baastad, K. L. és Rölla, C.: J. Periodontal Res., **5**, 102 (1980).

- Gold, O. G., Jordan, H. V. és van Houte, J.: Arch. Oral Biol., **18**, 1357 (1973).
- Greer, S. B., Hsiang, W., Musil, G. és Zinner, D. D.: J. Dent. Res., 1594 (1971).
- Grenier, E. M., Eveland, W. C. és Loesche, W. J.: Arch. Oral Biol., **18**, 707 (1973).
- Guggenheim, B.: Helv. Odontol. Acta, **14**, 89 (1970).
- Guggenheim, B. és Burckhardt, J. J.: Helv. Odontol. Acta, **18**, 101 (1974).
- Guggenheim, B. és Haller, R.: J. Dent. Res., **51**, 394 (1972).
- Guggenheim, B., König, K. G., Mühlemann, H. R. és Regolati, B.: Arch. Oral Biol., **14**, 555 (1969).
- Guggenheim, B., Regolati, B. és Mühlemann, H. R.: Caries Res., **6**, 289 (1972).
- Guggenheim, B., Regolati, B., Riethe, P. és Weller, H. K.: Dtsch. Zahnärztl. Z., **30**, 611 (1975).
- Guggenheim, B. és Schroeder, H. E.: Helv. Odontol. Acta, **11**, 131 (1976).
- Gustafsson, B. E., Quensel, C. E., Lanke, L. S., Lundquist, C., Grahnen, H., Bonow, B. E. és Krasse, B.: Acta Odontol. Scand., **11**, 232 (1954).
- Hamada, S.: FEMS Microbiol. Lett., **5**, 141 (1977).
- Hamada, S. és Slade, H. D.: Microbiol. Rev., **44**, 331 (1980).
- Hamada, S., Kobayashi, Y. és Slade, H. D.: Microbiol. Immunol., **22**, 279 (1978c).
- Hamada, S., Masuda, N., Ooshima, T., Sobue, S. és Kotani, S.: Jpn. J. Microbiol., **20**, 33 (1976a).
- Hamada, S., Mizuno, J., Murayama, Y., Ooshima, T., Masuda, N. és Sobue, S.: Infect. Immunol **12**, 1415 (1976b).
- Hamada, S. és Ooshima, T.: J. Dent. Res., **54**, 140 (1975).
- Hamada, S., Ooshima, T., Torii, M., Imanishi, H., Masuda, N., Sobue, S. és Kotani, S.: Microbiol. Immunol., **22**, 301 (1978).
- Hamada, S. és Slade, H. D.: Infect. Immunol., **14**, 68 (1976).
- Hamada, S. és Slade, H. D.: Arch. Oral Biol., **24**, 399 (1979).
- Hamada, S., Tai, S. és Slade, H. D.: Infect. Immun., **21**, 213 (1978a).
- Hamada, S. és Torii, M.: Infect. Immun., **20**, 592 (1978).
- Hamada, S. és Torii, M.: J. Gen. Microbiol., **116**, 51 (1980).
- Hamada, S., Torii, M., Kotani, S., Masuda, N., Ooshima, T., Yokogawa, K. és Kotani, S.: Arch. Oral Biol., **23**, 543 (1978b).
- Hamada, S., Torii, M., Kotani, S. és Tsuchida, Y.: Infect. Immun., **32**, 364 (1981).
- Harder, E. J., Wilkowske, C. J., Washington II, J. A. és Ceraci, J. E.: Ann. Intern. Med., **80**, 364 (1974).
- Hardie, J. M. és Bowden, G. H.: J. Dent. Res., **55**, 166A (1976).
- Hay, D., Gibbons, R. J. és Spinell, D. M.: Caries Res., **5**, 111 (1971).
- Horodniceau, T., Delbos, F. és Chabbert, Y. A.: Ann. Microbiol. (Paris) **128A**, 205 (1977).
- Hughes, M. Machardy, S. M., Sheppard A. J. és Woods, N. C.: Infect. Immunol., **27**, 576 (1980).
- Ikeda, T., Otake, S., Hirasawa, M., Williams, K., Kiyoyno, H., McGhee, J. R. és Shiota, T.: Infect. Immun., **27**, 25 (1980).
- Inoue, M., Egami, T., Yokogawa, K., Kotani, H. és Morioka, T.: Agric. Biol. Chem., **39**, 1391 (1975).
- Janda, W. M. és Kuramitsu, H. K.: Infect. Immun., **14**, 191 (1976).
- Jordan, H. V. és DePaola, P. E.: Arch. Oral Biol., **22**, 193 (1977).
- Kelstrup, J., Funder-Nielsen, T. D. és Møller, E. N.: Acta Odontol. Scand., **31**, 249 (1973).
- Kelstrup, J. és Gibbons, R. J.: Arch. Oral Biol., **14**, 251 (1969).
- Kelstrup, J., Holm-Pederson, P. és Poulsen, S.: J. Den. Res., Scand. **86**, 93 (1978).
- Kelstrup, J., Richmond, S., West, C. és Gibbons, R. J.: Arch. Oral Biol., **15**, 1109 (1970).
- Keyes, P.: J. Am. Dent. Assoc. **76**, 1357 (1968).
- Klein, J. P. és Frank, R. M.: J. Biol. Buccale, **1**, 79 (1973).
- Köhler, B. és Bratthall, D.: Scand. J. Dent. Res., **86**, 35 (1978).
- Krasse, B.: Arch. Oral Biol., **11**, 429 (1966).
- Krasse, B. és Carlsson, J.: Arch. Oral Biol., **15**, 25 (1970).
- Kuramitsu, H. K.: Infect. Immunol., **10**, 227 (1974).
- Kuramitsu, H. K. és Ingersoll, L.: Infect. Immun., **20**, 652 (1978).
- Kuramitsu, H. K., Wondrack, L. és McGuinness, M.: Infect. Immun., **29**, 376 (1980).
- Larson, R. H.: In: Art and science of dental caries research R. S. Harris Ed. Acad. Press. Inc. N. Y. (1968).
- Lehner, T.: Br. Med. Bull., **31**, 125 (1975).
- Lehner, T., Caldwell, J. és Challacombe, S. J.: Arch. Oral Biol., **22**, 393 (1977).
- Lehner, T. Challacombe, S. J. és Caldwell, J.: Arch. Oral Biol., **13**, 911 (1975a).
- Lehner, T., Challacombe, S. J. és Caldwell, J.: Nature, **254**, 517 (1975b).
- Lehner, T., Challacombe, S. J. és Caldwell, J.: J. Dent. Res., **55**, 166C (1976).
- Liberman, S., Coleman, E. és Bleiweis, A. S.: Infect. Immun., **31**, 808 (1981).

- Linke, H. A. B.: *J. Clin. Microbiol.*, **5**, 604 (1977).
- Linzer, R.: In: *Immunologic aspects of dental caries*. W. H. Bowen, R. J. Genco, T. C. O'Brien (Ed.), Inc., Washington, D. C. (1976).
- Linzer, R., Gill, K. és Slade, H. D.: *J. Dent. Res.*, **55**, 109A (1976).
- Linzer, R., Evans, R. T., Emmings, F. G. és Genco, R. J.: *Infect. Immun.*, **31**, 345 (1981).
- Little, W. A., Thomson, L. A. és Bowen, W. H.: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **15**, 440 (1979).
- Lockwood, W. R., Lawson, L. A., Smith, D. L., McHeill, K. M. és Morrison, F. S.: *Ann. Intern. Med.*, **80**, 369 (1974).
- Loesche, W. J., Bradley, D. R. és Woolfolk, M. T.: *J. Dent. Res.*, **56**, 254 (1977).
- Loesche, W. J. és Grenier, E.: *J. Dent. Res.*, **55**, 87A (1976).
- Loesche, W. J. és Korman, K. S.: *Arch. Oral Biol.*, **21**, 551 (1976).
- Loesche, W. J., Murray, R. J. és Mellberg, J. R.: *Caries Res.*, **7**, 283 (1973).
- Loesche, W. J., Rowan, J., Straffon, L. H. és Loos, P. J.: *Infect. Immun.*, **11**, 1252 (1975).
- Loesche, W. J. és Straffon, L. H.: *Infect. Immun.*, **26**, 498 (1979).
- Loesche, W. J., Svanberg, M. L. és Pape, H. R.: *J. Dent. Res.*, **58**, 1765 (1979).
- Loesche, W. J., Syed, S. A., Murray, R. J. és Mellberg, J. R.: *Caries Res.*, **9**, 139 (1975).
- Long, L. és Edwards, J.: *Carbohydr. Res.*, **24**, 216 (1972).
- Mäkinen, K. K.: *Int. Dent. J.*, **22**, 363 (1972).
- Masuda, N., Tsutsumi, N., Sobue, S. és Hamada, S.: *J. Clin. Microbiol.*, **10**, 497 (1979).
- Maynard, M. T. és Kuramitsu, H. K.: *Infect. Immun.*, **23**, 873 (1979).
- McCabe, M. M., Hamelik, R. M. és Smith, E. E.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **78**, 273 (1977).
- McCabe, M. M. és Smith, E. E.: *Infect. Immun.*, **7**, 829 (1973).
- McCabe, M. M. és Smith, E. E.: In: *Immunological aspects of dental caries*. W. H. Bowen, R. J. Genco (Ed). Information Retrieval Inc., Washington, D. C. (1976).
- McGhee, J. R., Michalek, S. M., Webb, J., Navia, J. M., Rahman, A. F. R. és Legler, D.: *J. Immunol.*, **114**, 300 (1975).
- Melvaer, K. L., Helgeland, K. és Rölla, G.: *Arch. Oral Biol.*, **19**, 589 (1974).
- Mesteczky, J., McGhee, J. R., Arnold, R. R., Michalek, S. M., Prince, S. J. és Babb, J. L.: *J. Clin. Invest.*, **61**, 731 (1978).
- Michalek, S. M., McGhee, J. R. és Babb, J. L.: *Infect. Immun.*, **19**, 217 (1978).
- Michalek, S. M., McGhee, J. R., Mesteczky, J., Arnold, R. R. és Bozzo, L.: *Science*, **192**, 1238 (1976).
- Michalek, S. M., McGhee, J. R., Shiota, T. és Devenyns, D.: *Infect. Immun.*, **15**, 466 (1977).
- Miller, C. H. és Kleinman, J. L.: *J. Dent. Res.*, **53**, 427 (1974).
- Minah, G. E. és Loesche, W. J.: *Infect. Immun.*, **17**, 43 (1977b).
- Minah, G. E. és Loesche, W. J.: *Infect. Immun.*, **17**, 55 (1977a).
- Montville, T. J., Cooney, C. L. és Sinsky, A. J.: *Infect. Immun.*, **18**, 629 (1977).
- Mukasa, H. és Slade, H. D.: *Infect. Immun.*, **8**, 555 (1973).
- Mukasa, H. és Slade, H. D.: *Infect. Immun.*, **9**, 419 (1974).
- Mychajlonka, M., McDowell, T. D. és Shockman, G. D.: *Antimicrob. Agents and Chemoth.*, **17**, 572 (1980).
- Navia, J. M.: *Animal models in dental research*. University of Alabama Press, University, Ala. (1977).
- Navia, J. M. és Lopez, H.: *J. Dent. Res.*, **56**, 222 (1977).
- Neuman, M. G. és Socransky, S. S.: *J. Periodontal Res.*, **12**, 120 (1977).
- Nisizawa, T., Imai, S., Akada, H., Hinoide, M. és Araya, S.: *Arch. Oral Biol.*, **21**, 207 (1976).
- Ono, K., Nuessle, D. W. és Smith, E. E.: *Carbohydrate Res.*, **88**, 119 (1981).
- Orland, F. J.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **78**, 285 (1959).
- Ørstavik, D., Kraus, F. W. és Henshaw, L. C.: *Infect. Immun.*, **9**, 794 (1974).
- Osugi, T., Shibata, H., Inoue, M. és Morioka, T.: *J. Dent. Health (Jpn)* **24**, 365 (1974).
- Perch, B., Kjems, E. és Ravn, T.: *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, **82**, 357 (1974).
- Peros, W. J. és Gibbons, R. J.: *Infect. Immun.*, **32**, 111 (1981).
- Pollock, J. J., Iacono, V. J., Bicker, H. G., MacKay, B. J., Katona, L. J. és Taichman, L. B.: In: *Proceedings: Microbiol Aspects of Dental Caries* H. M., Stiles, W. J. Loesche és T. C. O'Brien (Ed). Information Retrieval Inc., Washington D. C. (1976).
- Qureshi, J. V., Goldner, M., le Riche, W. H. és Hargreaves, J. A.: *Caries Res.*, **11**, 141 (1977).
- Ritz, H. L.: *Arch. Oral Biol.*, **12**, 1561 (1967).
- Rogers, A. H.: *Arch. Oral Biol.* **20**, 853 (1975).
- Rogers, A. H.: *Arch. Oral Biol.*, **21**, 243 (1976).
- Rogers, A. H., van der Hoeven, J. S. és Mikx, F. H. M.: *Arch. Oral Biol.*, **23**, 477 (1978).
- Rölla, G.: In: *Microbial aspects of dental caries* H. M. Stiles, W. J. Loesche és T. C. O'Brien (Ed). Information Retrieval Inc., Washington, D. C. (1976).

- Rölla, G.: *Caries Res.*, **11** (Suppl. 1), 243 (1977a).
 Rölla, G.: *Swed. Dent. J.*, **1**, 241 (1977b).
 Rölla, G., *Boneswoil, P.* és *Opermann, R.*: In: *Saliva and dental caries*. I. Kleinberg, S. A. Ellison, és I. D. Mandel (Ed). Information Retrieval Inc., Washington, D. C. (1979).
 Russel, R. R. B.: *J. Gen. Microbiol.*, **114**, 109 (1979).
 Russel, R. R. B.: *J. Gen. Microbiol.*, **118**, 383 (1980).
 Russel, R. R. B. és *Colman, G.*: *Arch. Oral Biol.*, **26**, 23 (1981).
 Russel, M. W., *Bergmeier, L. A.*, *Zanders, E. D.* és *Lehner, T.*: *Infect. Immun.*, **28**, 486 (1980).
 Russel, M. W., *Challacombe, S. J.* és *Lehner, T.*: *Immun.*, **40**, 97 (1980).
 Schachtele, C. F., *Germaine, G. R.* és *Harlander, S. K.*: *Infect. Immun.*, **12**, 934 (1975a).
 Schachtele, C. F., *Staat, R. H.* és *Harlander, S. K.*: *Infect. Immun.*, **12**, 309 (1975b).
 Scherp, H. W.: *Science*, **173**, 1199 (1971).
 Schmalz, G.: *Zahnärztliche Welt und Reform*, **88**, 263 (1979).
 Schuster, G. S., *Morse, P. K.* és *Dirksen, T. R.*: *Caries Res.*, **12**, 28 (1978).
 Shklair, I. L. és *Keene, H. J.*: *Arch. Oral Biol.*, **19**, 1079 (1974).
 Shklair, I. L. és *Keene, H. J.*: In: *Microbial aspects of dental caries* (Ed). Information, Retrieval Inc., Washington, D. C. (1976).
 Simonson, L. G. és *Jackola, D.*: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **16**, 9 (1979).
 Simonson, L. G. és *Reiher, D. A.*: *Arch. Oral Biol.*, **26**, 143 (1981).
 Slade, H. D.: In: *Immunological aspects of dental caries*. W. H. Bowen, R. J. Genco és T. C. O'Brien (Ed). Information Retrieval Inc., Washington, D. C. (1976).
 Slade, L. D.: In: *Microbiology*. 1977. American Society for Microbiology D. Schlessinger (Ed). Washington, D. C. (1977).
 Slade, L. D.: In: *Infective endocarditis*, American Heart Association Monograph no. 52, E. L. Kaplan és A. V. Taranta (Ed). American Heart Association, Dallas (1978).
 Slots, J.: *J. Dent. Res.*, **84**, 1 (1977a).
 Slots, J.: *J. Dent. Res.*, **85**, 114 (1977b).
 Smith, D. J., *Taubman, M. A.* és *Ebersole, J. L.*: *Infect. Immun.*, **26**, 82 (1979).
 Spinell, D. M. és *Gibbons, R. J.*: *Infect. Immun.*, **10**, 1448 (1974).
 Staat, R. H. és *Schachtele, C. F.*: *Infect. Immun.*, **9**, 467 (1974).
 Streckfuss, J. L., *Perkins, D.*, *Horton, I. M.*, *Brown, L. R.*, *Dreizen, S.* és *Graves, L.*: *J. Dent. Res.*, **59**, 151 (1980).
 Tanzer, J. M.: *Infect. Immun.*, **25**, 526 (1979).
 Tanzer, J. M., *Slee, A. M.* és *Kamay, B. A.*: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **12**, 721 (1977).
 Tanzer, J. M., *Slee, A. M.*, *Kamay, B.* és *Scheer, E. R.*: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **15**, 408 (1979).
 Taubman, M. A. és *Smith, D. J.*: *Infect. Immun.*, **9**, 1079 (1974).
 Taubman, M. A. és *Smith, D. J.*: *J. Immunol.*, **118**, 710 (1977).
 Thompson, L. A., *Little, W.* és *Hageage, G. J.*: *J. Dent. Res.*, **55**, 80A (1976).
 Tinanoff, N., *Tanzer, J. M.* és *Freedman, M. L.*: *Infect. Immun.*, **21**, 1010 (1978).
 Trautner, K. és *Felgenhauer, B.*: *Caries Res.*, **13**, 1 (1979).
 Van der Hoeven, J. S.: *Arch. Oral Biol.*, **21**, 431 (1976).
 Van de Rijn, I., *Bleiweis, A. S.* és *Zabriskie, J. B.*: *J. Dent. Res.*, **55**, C59 (1976).
 Van Houte, J. és *Upeslakis, V. N.*: *J. Dent. Res.*, **55**, 216 (1976).
 Van Houte, J., *Upeslakis, V. N.*, *Jordan, H. V.*, *Skobe, Z.* és *Green, D. B.*: *J. Dent. Res.*, **55**, 202 (1976).
 Vass, Z. és *Bánoczy, J.*: *Fogorvosi Szle.*, **69**, 65 (1976).
 Walker, J.: *Infect. Immun.*, **31**, 61 (1981).
 Wenham, D. G., *Hennessey, T. D.* és *Cole, J. A.*: *J. Gen. Microbiol.*, **114**, 117 (1979).
 Wu-Yuan, C. D., *Tai, S.* és *Slade, H. D.*: *Adv. Exp. Med. Biol.*, **107**, 737 (1978).
 Wu-Yuan, C. D., *Tai, S.* és *Slade, H. D.*: *Infect. Immun.*, **23**, 600 (1979).
 Yamamoto, T., *Imai, S.*, *Niszawa, T.* és *Araya, S.*: *Arch. Oral Biol.*, **20**, 389 (1975).
 Yost, K. G. és *VanDemark, P. J.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **35**, 920 (1978).
 Zinner, D. D., *Jablon, J. M.*, *Aran, A. P.* és *Saslaw, M. S.*: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **118**, 766 (1965).