



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# Betydelsen av *Treponema* spp. vid periodontit hos hund

*Camilla Eklundh*

---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 3

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2010

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## **Betydelsen av *Treponema* spp. vid periodontit hos hund**

The importance of *Treponema* spp. in canine periodontitis

*Camilla Eklundh*

**Handledare:**

Märit Pringle, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:**

Désirée S. Jansson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** VM0068

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2010

**Omslagsbild:** -

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 3  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** *Treponema*, hund, periodontit, tandhälsa, orala bakterier

**Key words:** *Treponema*, dog, canine, periodontitis, periodontal microorganisms, oral bacteria, veterinary



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary .....	2
Inledning.....	3
Material och metoder .....	3
Litteraturoversikt.....	3
Periodontit .....	3
Orala <i>Treponema</i> spp. ....	4
Vilka <i>Treponema</i> spp. finns i munhålan hos hund? .....	5
Orala <i>Treponema</i> spp. hos människa .....	6
Andra möjliga agens.....	7
Hund .....	7
Människa .....	7
Diskussion .....	7
Litteraturförteckning .....	9

## **SAMMANFATTNING**

Periodontit (inflammation i tandens stödjevävnad) är ett vanligt problem hos sällskapshundar. Det är en mycket smärtsam sjukdom som kan leda till tandlossning. Periodontit orsakas av orala bakterier som koloniserar tandköttsfickor, varpå stödjevävnaden runt tanden bryts ner. En bakteriegrupp som ofta förekommer i dessa fickor är *Treponema* spp. Dessa rörliga spiroketer har ett flertal virulensfaktorer som gör det möjligt för dem att invadera och orsaka stor skada. *Treponema* spp. förekommer signifikant oftare hos både hundar och människor med periodontit än hos dem utan periodontit. Vilka *Treponema*-arter som påträffas i tandköttsfickor hos hund och människa skiljer dock. *Treponema denticola* är en vanligt förekommande periodontalbakterie hos människor men den ses sällan hos hundar. Hos hund är i stället *Treponema*-grupp I, II och IV samt *Treponema socranskii* starkt sammankopplade med periodontit. Det är sannolikt att *Treponema* spp. är inblandade i etiologin till periodontit. Då bakterierna finns i munnen hos både hundar med och utan periodontit är det troligt att *Treponema* är en opportunist som är beroende av andra bakterier vid infektion. *Treponema* spp. är svårödlade bakterier och det har hos hundar med periodontit hittats många *Treponema* spp. som inte har kunnat odlas ännu. Någon av dessa ännu inte odlade *Treponema* spp. skulle kunna ha ännu starkare koppling till periodontit hos hund.

## SUMMARY

Periodontitis is a common problem in dogs, the disease is painful and can result in loosening of the teeth. Periodontitis is caused by oral bacteria that colonize periodontal pockets and thereby cause periodontal degradation. Common bacteria in these pockets are *Treponema* spp. These motile spirochetes have a range of virulence factors that they can use to invade and damage host tissue. *Treponema* spp. occur significantly more often in dogs and humans with periodontitis than in those without periodontitis. The type of treponemes found in periodontal pockets in dogs and humans differs. *Treponema denticola* is often found in humans whereas it is rarely seen in dogs. In dogs are *Treponema socranskii* and *Treponema* group I, II and IV closely associated with periodontitis. It is likely that *Treponema* spp. are involved in the etiology of periodontitis. Because the bacteria are found in the mouth of dogs with and without periodontitis it is plausible that *Treponema* spp. are opportunists that require other bacteria to cause infection. *Treponema* spp. are bacteria that are difficult to cultivate and in dogs with periodontitis many treponemes have been found that are not yet cultivable. Some of those uncultivated treponemes could have even stronger involvement in the etiology of periodontitis in dogs.

## INLEDNING

Periodontit (inflammation i tandens stödjevävnad) är ett vanligt problem hos våra sällskapshundar. Sjukdomen orsakar ett stort lidande för hunden och kan leda till anorexi, viktnedgång, svullet tandkött, tänder som sitter löst, lossnar eller går sönder och i värsta fall fraktur av käkbenet. En annan följd av infektionen är dålig andedräkt hos hundarna (Kesele, 2000; Nordhoff *et al.*, 2008) vilket inte uppskattas av oss människor. Vid periodontit uppkommer blödningar i tandkötet och bakterier kan ta sig ut i blodsystemet. Detta kan leda till allvarliga sjukdomar som endokardit och kardiomyopati (Glickman *et al.*, 2009). För att kunna förebygga sjukdomen och minska lidandet för många hundar behövs kunskap om dess etiologi. Det är ännu inte utrett vilken eller vilka bakterier som orsakar periodontit. Sedan länge är det känt att spiroketer förekommer i munnen hos både människor och hundar men deras eventuella roll i uppkomst av periodontit är dock inte helt utredd. Periodontit är även ett vanligt problem hos människor och där har en hel del forskning gjorts på området. Spiroketer av genus *Treponema* kopplades tidigt samman med uppkomsten av human periodontit. Möjligt är att *Treponema* spp. även är inblandade i etiologin till periodontit hos hundar. Syftet med denna litteraturstudie är att sammanföra information från olika studier om *Treponema* spp. och periodontit, för att sedan kunna dra slutsatser om *Treponema*-arters inblandning i periodontit hos hund.

## MATERIAL OCH METODER

Databaser som användes vid sökning av material var: Pubmed, Web of Knowledge, Google Scholar och Science Direct.

Söktermer som *Treponema*, treponemal, *Treponema denticola* eller *Treponema socranskii* användes. Periodontit, periodontitis, periodontal och oral infections gav också resultat. Dessa sökord kombinerades med: dog, dogs, cat, cats, canine och feline för att få fram artiklar relaterade till dessa djurslag. För att få fram humana *Treponema*-artiklar användes istället ordet human. Sökordet damage användes för att minska antalet träffar i sökningen. Andra begränsningar som gjordes var att söka endast på specifika årtal och även utesluta artiklar som inte var skrivna på engelska. Sökningar gjordes också på speciella författare: Dewhirst F.E., Moter A., Hardham och Riep B.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Periodontit

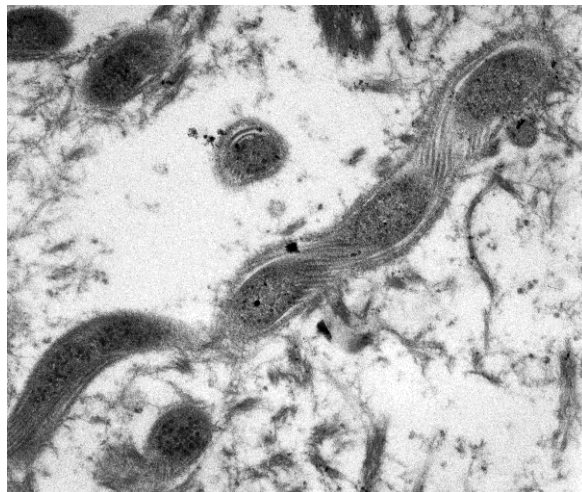
Periodontit är en inflammation i vävnaden runt tänderna som kan leda till tandlossning. Sjukdomen utvecklas från gingivit som är en reversibel inflammation av tandkötet. Periodontit däremot karaktäriseras av inflammation med irreversibel nedbrytning av bindvävsfibrerna i stödjevävnaden runt tanden. Den primära orsaken till inflammationen är bakterier men även immunsvaret och munhålans anatomiska utseende har betydelse för uppkomsten av periodontit (Caiafa, 2007). Bakterier bildar beläggningar (plack) på tänderna som om de ackumuleras leder till gingivit. Gingiviten övergår till periodontit när bakteriefloran ändras från en Gram-positiv till en sjukdomsframkallande mer Gram-negativ flora. Bakterierna orsakar skada direkt på vävnaden eller triggar igång värdens immunförsvar



till att tillverka cytokiner och kemokiner som leder till inflammation och förstörelse av tandens stödjevävnad (Holt & Ebersole, 2006). Detta leder till att djupa tandköttsfickor bildas och benvävnaden bryts ner vilket i sin tur leder till att tanden lossnar. Tandsten är en predisponerande faktor till gingivit och periodontit då bakterier lättare ansamlas vid tandköttskanten (Caiafa, 2007).

### **Orala *Treponema* spp.**

*Treponema* är ett genus i familjen *Spirochaetaceae*. Morfologiskt skiljer sig spiroketer från andra bakterier genom sitt smala och spiralformade utseende (Edwards *et al.*, 2003). Alla spiroketer har ett ytterhölje, ett innerhölje och ett antal (vanligtvis 1-8 stycken) endoflageller. Innerhöljet bildar en protoplasmatiske cylinder (cellkropp). Flagellerna är lokaliserade mellan inner- och ytterhöljet i det periplasmatiske utrymmet och lindar sig runt cellkroppen. Storleken på *Treponema denticola*, en vanligt förekommande oral *Treponema*-art, är 0,2 µm i diameter och 6 µm lång (Izard & Limberger, 2006).



*Transmissionselektronmikroskopbild av Treponema sp.*

*Foto: Tapio Nikkilä*

*Treponema* spp. har en rad olika virulensfaktorer som de använder vid kolonisation. Hos *T. denticola* har virulensfaktorer som: rörlighet, kemotaxi, endotoxiner, proteaser, adhesiner, hemolysiner, cytotoxiska faktorer och molekyler som triggar igång ett kroniskt inflammationssvar kunnat påvisas (Holt & Ebersole, 2006). Fukamachi *et al.* (2005) upptäckte att *T. denticola* kan inducera produktion av metylmerkaptan. Metylmerkaptan är cytotoxiskt, orsakar dålig andedräkt och har en betydande roll i bakteriens patogenicitet. En annan virulensfaktor hos *T. denticola* är dess förmåga att få celler att gå i apoptos. *Treponema denticola* kan vid höga bakteriekoncentrationer via aktivering av Mitogen-Activated Protein (MAP)-kinas inducera celledöd hos epitelceller (Leung *et al.*, 2002).

Värddjurets immunförsvar har en stor roll i uppkomst av periodontit och tandlossning. Bakterierna och deras toxiner ger upphov till först ett akut och senare ett kroniskt inflammationssvar. I stödjevävnaden sker en ökning av plasmaceller och andra inflammatoriska celler så som neutrofiler, lymfocyter och makrofager. Dessa celler

producerar stora mängder interleukin-1 (IL-1), tumör-nekros-faktorer, proteinaser och prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Dessa ämnen motverkar bildandet av kollagen och stimulerar osteoklasterna, vilket leder till att stödjevävnaden runt tanden bryts ner, tandköttsfickor bildas och att tanden till slut lossnar (Caiafa, 2007).

### **Vilka *Treponema* spp. finns i munhålan hos hund?**

Riviere *et al.* (1996) undersökte med hjälp av specifika monoklonala antikroppar om Patogen Related Oral Spirochetes (PROS), *Treponema denticola* och *Treponema socranskii* fanns i dentala plack hos hundar. I studien ingick hundar med bra parodontal hälsa, hundar med gingivit och hundar med periodontit. Resultaten visade att PROS, *T. denticola* och *T. socranskii* fanns hos hundar i alla tre grupperna. Alla bakterierna hittades oftare hos hundar med periodontit än hos hundar med friskt tandkött. PROS detekterades oftare än *T. denticola* och *T. socranskii* i alla grupperna. Bland hundarna som hade friskt tandkött hittades PROS hos 50 % och bland hundarna med periodontit hittades PROS hos 89,5 % vilket var en signifikant skillnad. *Treponema denticola* hittades, precis som PROS, oftare hos hundar med periodontit (73,7 %) än hos hundarna med friskt tandkött (20 %). *Treponema socranskii* hittades bara hos 10 % av de med friskt tandkött och endast hos 7,7 % av hundarna med gingivit vilket var en signifikant skillnad mot antalet fall hos hundar med periodontit (57,9 %). Studien visar att det finns ett samband mellan periodontit och närvaro av plack med *Treponema*. Författarna framhåller att det fanns spiroketer i plackproverna som inte reagerade med de specifika monoklonala antikropparna. Detta indikerar att det kan finnas oidentifierade orala spiroketer i plack hos hundar, dessa skulle kunna ha en ännu starkare association till periodontit (Riviere *et al.*, 1996).

I en annan undersökning (Valdez *et al.*, 2000) identifierades orala spiroketer genom odling och analysering med Polymeras Chain Reaction (PCR) specifik för humana *Treponema*-arter i plack. Plackprover togs från hundar som kommit in till klinik för tandstensborttagning. Ingen vikt lades vid att bestämma tandhälsan hos djuren. Proverna som analyserades innehöll sex olika identifierade *Treponema*-arter: *T. medium*, *T. maltophilum*, *T. denticola*, *T. socranskii*, *T. vincentii* och *T. pectinovorum*. Detta visar att många av de *Treponema* spp. som hos människor är associerade med periodontala sjukdomar även finns hos hundar. Sex isolat, som identifierats som *Treponema* med mikroskop, amplifierades inte med någon av de använda primrarna i PCR-analysen. Dessa bakterier skulle kunna representera nya orala *Treponema*-arter.

Närvaro av periodontala bakterier hos hund undersöktes av Nishiyama *et al.*, (2007). Det samlades prover från 40 hundar, av dessa hade 25 hundar periodontit och resterande 15 hundar hade det inte. Till skillnad från föregående beskrivna studier detekterades *Treponema denticola* inte i prover från dessa hundar.

Nyligen gjordes en studie för att med ny teknik kunna utvärdera *Treponema* spp. roll i periodontit hos hundar. Med tanke på att *Treponema* spp. är mycket svårödlade användes DNA-DNA dot blot analys och Fluorescence In Situ Hybridization (FISH). Med dessa metodiker behöver *Treponema* spp. inte odlas för att kunna detekteras. Prober för de orala

*Treponema*-grupperna I-IV (TRE I-IV) och för *Treponema socranskii* och *Treponema denticola* användes. Dentalhälsan hos 101 hundar klassificerades från 0 (normal) till 3 (svår periodontit). Subgingivala plackprover togs från hundarna för PCR amplifiering och analys. Specifika prover för *Treponema*-grupp I (TRE I) gav positivt utslag hos 19 % av hundarna, TRE II hos 44 % och TRE IV hos 57 %. *T. socranskii* detekterades hos 24 %. Proben som detekterade 16S rRNA-genen hos *T. denticola* testades initialt på 51 hundar och gav positivt svar endast för 2 stycken hundar, proven användes inte mer efter det. TRE III, TRE V-VII hittades inte i något prov. Av alla hundarna var 65 % positiva för endast en *Treponema* medan 47 % var positiva för flera olika *Treponema* spp. Resultaten visade en signifikant koppling mellan detektion av *Treponema* och periodontal status. Ju allvarligare periodontit desto mer *Treponema* hittades (Nordhoff *et al.*, 2008).

### **Orala *Treponema* spp. hos människa**

En studie gjordes av Dewhirst (2000) för att undersöka mångfalden av periodontala spiroketer hos människa. Subgingivala plackprover togs från nio personer med periodontit och gingivit. Prover togs också från två personer med normal periodontalstatus. Med hjälp av PCR och 16S rRNA analys hittades över 540 kloner av orala spiroketer i proverna. Sekvenser som var nära besläktade med varandra delades in i kluster. Det bildades 57 kluster varav 10 redan var kända och odlade *Treponema*-arter och 47 var okända inte ännu odlade *Treponema*-arter. Flera kloner hittades hos personer med periodontit och gingivit än hos personer med friskt tandkött. Av de redan odlade arterna hittades *T. denticola*, *T. maltophilum* och *T. sp. Smibert-3* ofta hos personer med periodontit men sällan hos friska personer. Detta visar att det i humana tandköttfickor finns en stor variation av *Treponema*-arter och att det finns en koppling mellan *Treponema* och periodontit hos människor (Dewhirst *et al.*, 2000).

Moter *et al.* gjorde 2006 en liknande studie. Samma analysmetoder användes men nu jämfördes personer med periodontit med personer resistent mot periodontit. I studien fann man att alla genotyper fanns hos både de med periodontit och hos de som var resistent mot periodontit. Undantaget *T. pectinovorum* som inte hittades hos någon av grupperna. Prevalensen för de flesta genotyperna var högst hos periodontitgruppen. Signifikant skillnad i prevalens fanns för TRE II, TRE IV och *T. socranskii*. Man undersökte även antalet ställen i munnen som var positiva för *Treponema*. TRE II och TRE IV hittades oftare och på fler ställen i munnen hos de med periodontit än de utan (Moter *et al.*, 2006). *Treponema socranskii* kopplas även ihop med periodontit hos människa i en studie av Ledder *et al.* (2007).

*Treponema denticola* är en bakterie som hos människa i stor utsträckning förknippas med periodontit, vilket visas i en stor studie av Haffajee *et al.* (2006). Prover togs från 635 personer med periodontit och från 189 personer utan periodontit och analyserades med DNA-DNA hybridisering. Utredningen visade på ett starkt samband mellan *T. denticola* och periodontit.

## Andra möjliga agens

Flertalet studier har visat att flera olika bakteriearter kan vara inblandade i etiologin till periodontit hos både hund och människa (Elliott *et al.*, 2005; Haffajee *et al.*, 2006; Ledder *et al.*, 2007; Nishiyama *et al.*, 2007)

### Hund

*Porphyromonas gingivalis*, *Campylobacter rectus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis*, *Fusobacterium nucleatum* och *Eikenella corrodens* har alla hittats i tandköttsfickor hos hund med periodontit. *Porphyromonas gingivalis* fanns i 64 % av proverna (Nishiyama *et al.*, 2007). I motsats till denna undersökning detekterades *P. gingivalis* inte i något prov i en undersökning av Elliot *et al.* (2005). I denna undersökning hittades i stället *Actinomyces*-, *Corynebacterium*- och *Neisseria*-arter i plack från hundar.

I en undersökning av Hardham *et al.* (2005) var de vanligast förekommande bakterierna i tandköttsfickor hos hundar med periodontit *Porphyromonas salivosa*, *Porphyromonas denticanis* och *Porphyromonas gulae*. *Porphyromonas gingivalis* isolerades inte från något prov.

### Människa

*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* och *Eubacterium nodatum* hittas signifikant oftare hos personer med periodontit än hos friska personer. Det finns en stark koppling mellan dessa bakterier och kronisk periodontit (Haffajee *et al.*, 2006). Samband har även hittats mellan periodontit hos människor och bakterierna *Actinobacillus actinomycetemcomitans* och *Pseudomonas* spp. (Ledder *et al.*, 2007).

Det finns minst 500 olika bakteriearter i tandköttsfickor hos människor. I en individuell ficka kan det finnas 75-100 olika arter (Pasteur in Holt & Ebersole, 2006).

## DISKUSSION

När det gäller hund är det väldigt lite forskat om orala *Treponema* och det finns endast ett fåtal referenser att tillgå. Den forskning som har gjorts har visat att det finns *Treponema* i tandköttsfickor hos hundar med periodontit (Riviere *et al.*, 1996, Valdez *et al.*, 2000, Nordhoff *et al.*, 2008). Det har även visats att det finns *Treponema* spp. hos hundar utan periodontit men prevalensen har varit signifikant lägre hos hundar utan periodontit än hos de med periodontit (Riviere *et al.*, 1996, Nordhoff *et al.*, 2008). Dessa resultat tyder på att *Treponema* spp. är inblandade i etiologin till periodontit.

Många *Treponema* spp. besitter ett stort antal virulensfaktorer som gör att bakterierna har kapacitet att orsaka stor skada. *Treponema* hittas i stort antal i periodontalfickor och det är troligt att de orsakar skador som uppkommer vid periodontit. Om *Treponema* initialt orsakar

infektionen eller snarare orsakar skada i en redan befäst infektion är dock mindre klart. Eftersom *Treponema* spp. finns i munnen hos hundar både med och utan periodontit är det troligt att *Treponema* är en opportunist som är beroende av andra bakterier vid infektion och inte själv orsakar sjukdom. Att Kochs postulat inte har kunnat uppfyllas gör det ännu troligare att de *Treponema* spp. som idag kan odlas inte ger upphov till periodontit själva.

Den forskning som gjorts, både på hund och på människa, tyder på att det finns väldigt många orala *Treponema* spp. som ännu inte är odlade. Troligt är att 75 % av alla orala *Treponema*-arter inte är odlade ännu (Dewhirst *et al.*, 2000). Någon av dessa inte ännu odlade *Treponema* spp. skulle kunna ha en ännu starkare koppling till periodontit.

Vissa likheter finns mellan vilka agens som hittas hos hund respektive människa. *Treponema socranskii* och TRE II och TRE IV har hittats och kopplats ihop med periodontit hos både hund och människa (Moter *et al.*, 2006; Nordhoff *et al.*, 2008). Den *Treponema* sp. som på humansidan starkt sammankopplas med periodontit, *T. denticola* (Dewhirst *et al.*, 2000; Haffajee *et al.*, 2006), har inte visat sig vara vanligt förekommande vid periodontit hos hund (Nishiyama *et al.*, 2007; Nordhoff *et al.*, 2008). Detta stämmer dock inte med de resultat som Riviere *et al.* (1996) fick fram. I deras studie hittades *T. denticola* signifikant oftare hos hundar med periodontit än hos dem utan. Förklaringen till att deras resultat skiljer sig kan ligga i att de använde en äldre inte lika specifik analysmetod. Överlag skiljer resultaten av vilka bakteriearter som hittats beroende på vilka analysmetoder som använts. Äldre metoder som kräver odling blir inte jämförbara med resultat av nyare analyser som inte kräver odling då många *Treponema* inte går eller är väldigt svårödlade. Detta gör att det blir svårt att jämföra resultaten och kunna dra slutsatser.

Ytterligare en svårighet till att reda ut etiologin till periodontit är att det finns så mycket orala bakterier och väldigt många av dessa har kopplats samman med periodontit. Dessa bakterier är, precis som *Treponema*, vanliga i tandköttsfickor och skulle kunna orsaka periodontit. Troligt är att periodontit orsakas av en multibakteriell infektion där *Treponema* spp. kan vara en del av etiologin men att många olika faktorer spelar in.

Med den forskning som hittills har gjorts är det inte möjligt att fastställa en *Treponema*-art som orsak till periodontit. Resultaten av vilka *Treponema* spp. som finns i tandköttsfickor hos hundar skiljer väldigt mycket mellan olika studier. Det faktum att *Treponema* spp. är väldigt svårödlade har länge hindrat forskning kring bakterien. Med dagens molekylärbiologiska analysmetoder är det möjligt att hitta många fler *Treponema*-arter och kanske att någon av dessa nya arter kommer att kunna fastställas som orsak till periodontit.

Kan då *Treponema* spp. vara möjliga agens till periodontit hos hund? Ja, mycket tyder på det. Bakterierna finns i stort antal i infektionerna och de har möjlighet att orsaka skada. Jag tror att *Treponema* spp. inte själv orsakar sjukdomen utan att de är beroende av andra bakterier och är en del i en multibakteriell infektion. Kanske kan en ännu okänd *Treponema* sp. vara den största boven i dramat. För att ta reda på det behövs mer forskning om *Treponema* och periodontit, speciellt på hund.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Caiafa, A. (2007). Canine infectious, inflammatory and immune-mediated oral conditions. I: C. Tutt, J. Deepprose, & D. Crossley, eds. *BVAVA Manual of Canine and Feline Dentistry*. 3. uppl. Gloucester. British Small Animal Veterinary Association. Kap. 7.
- Dewhirst, F., Tamer, M. A., Ericson, R. E., Lau, C. N., Levanos, V. A., Boches, S. K., Galvin, J. L., Paster, B. J. (2000). The diversity of periodontal spirochetes by 16S rRNA analysis. *Oral Microbiology and Immunology*, 15(3), 196-202.
- Edwards, A. M., Dymock, D., Jenkinson, H. F. (2003). From tooth to hoof: treponemes in tissue-destructive diseases. *Journal of Applied Microbiology*, 94(5), 767-780.
- Elliott, D. R., Wilson M., Buckley, C. M. F., Spratt, D. A. (2005). Cultivable Oral Microbiota of Domestic Dogs. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(11), 5470-5476.
- Fukamachi, H., Nakano, Y., Okano, S., Shibata, Y., Abiko, Y., Yamashita, Y. (2005). High production of methyl mercaptan by l-methionine-[alpha]-deamino-[gamma]-mercaptomethane lyase from *Treponema denticola*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 331(1), 127-131.
- Glickman, L.T., Glickman, N. W., Moore, G. E., Goldstein, G. S., Lewis, H. B. (2009). Evaluation of the risk of endocarditis and other cardiovascular events on the basis of the severity of periodontal disease in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234(4), 486-494.
- Haffajee, A., Teles, R., Socransky, S., (2006). Association of *Eubacterium nodatum* and *Treponema denticola* with human periodontitis lesions. *Oral Microbiology and Immunology*, 21(5), 269-282.
- Hardham, J., Dreier, K., Wong, J., Sfintescu, C., Evans, R. T. (2005). Pigmented-anaerobic bacteria associated with canine periodontitis. *Veterinary Microbiology*, 106(1-2), 119-128.
- Holt C. S. & Ebersole J. L. (2006). The Oral Spirochetes: Their Ecology and Role in the Pathogenesis of Periodontal Disease. I: J. D. Radolf, & S. A. Lukehart, eds. *Pathogenic Treponema Molecular and Cellular Biology*. Norfolk. Caister Academic Press. Kap. 14.
- Izard J. & Limberger R. J. (2006). Structural and Genomic Features of Treponemal Architecture. I: J. D. Radolf, & S. A. Lukehart, eds. *Pathogenic Treponema Molecular and Cellular Biology*. Norfolk. Caister Academic Press. Kap. 3.

- Kesele, M. L. (2000). *Veterinary Dentistry for the Small Animal Technician*. 1. uppl. Ames. Iowa State University Press. sid. 72-73.
- Ledder, R.G., Gilbert, P., Huws, S. A., Aarons, L., Ashley, M P., Hull, P. S., McBain, A. J. (2007). Molecular Analysis of the Subgingival Microbiota in Health and Disease. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(2), 516-523.
- Leung, W. K., Wu, Q., Hannam, P. M., McBride, B. C., Uitto, V-J. (2002). *Treponema denticola* may stimulate both epithelial proliferation and apoptosis through MAP kinase signal pathways. *Journal of Periodontal Research*, 37(6), 445-455.
- Moter, A., Rier, B., Haban, V., Heuner, K., Siebert, G., Berning, M., Wyss, C., Ehmke, B., Flemmig, T. F., Göbel, U. B. (2006). Molecular Epidemiology of Oral Treponemes in Patients with Periodontitis and in Periodontitis-Resistant Subjects. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(9), 3078-3085.
- Nishiyama, S. A. B., Senhorino, G. N.A., Gioso, M. A., Avila-Campos, M. J. (2007). Detection of putative periodontal pathogens in subgingival specimens of dogs. *Brazilian Journal of Microbiology*, 38, 23-28.
- Nordhoff, M., Rühle, B., Kellermeier, C., Moter, A., Schmitz, R., Brunnberg, L., Wieler, L. H. (2008). Association of *Treponema* spp. with canine periodontitis. *Veterinary Microbiology*, 127, 334-342.
- Riviere, G. R., Thompson, A. J., Brannan, R. D., McCoy, D. E., Simonson, L. D. (1996). Detection of pathogen-related oral spirochetes, *Treponema denticola*, and *Treponema socranskii* in dental plaque from dogs. *Journal of Veterinary Dentistry*, 13(4), 135-138.
- Valdez, M., Haines, R., Riviere, K. H., Riviere, G. R., Ythomas, D. D. (2000). Isolation of oral spirochetes from dogs and cats and provisional identification using polymerase chain reaction (PCR) analysis specific for human plaque *Treponema* spp. *Journal of Veterinary Dentistry*, 17(1), 23-26.