

## Mucines of slijmstoffen hun algemene betekenis en mogelijk belang voor de tandheelkunde \*)

door Prof. Dr. R. Brinkman te Groningen

De mucines of slijmstoffen vormen een groep, welke lange jaren weinig werd bestudeerd, maar die in de laatste tijd veel meer belangstelling trekt.

Men kent de stoffen, die bedoeld worden: moleculen welke aan hun milieu een eigenaardige hoge viscositeit geven, en een vermogen tot spinbaarheid (draden trekken).

Hun kenmerkendste eigenschappen zijn dan ook mechanische: het vermogen om oppervlakken met een adhaererende laag te bedekken, (glijmiddel), waardoor immers de mucosae, de slijmvliezen zijn gekenmerkt. Zij geven daardoor een zekere afsluiting, en kunnen barrières vormen, welke indringen of doordringen beletten. Hierbij speelt niet alleen hun mechanische, doch nog eerder hun chemische en enzymatische resistentie een rol. Het vóórkomen van talloze bekerzellen in maag en darmkanaal laat wel zien hoe belangrijk de rol der geseerneerde mucines moet zijn bij de bescherming tegen zelfvertering; hierbij komen dan drie eigenschappen naar voren, nl. *a*) een aanzienlijk neutralisatievermogen, *b*) een duidelijke remming der proteolyse, *c*) een zeer geringe aantastbaarheid door proteolytische fermenten.

In het speeksel is de mucine, zoals men weet, in hoofdzaak afkomstig van de glandula submaxillares en sublinguales; hoewel de voor de hand liggende functie een mechanische zal zijn (glijden) is

\*) Voordracht, gehouden op de Najaarsvergadering 1949 van de Vereniging van Nederlandse Tandartsen op 11 November 1949.

toch ook de chemische resistentie tegen zuur (melkzuur) en proteolyse (bacteriën) waarschijnlijk niet onbelangrijk.

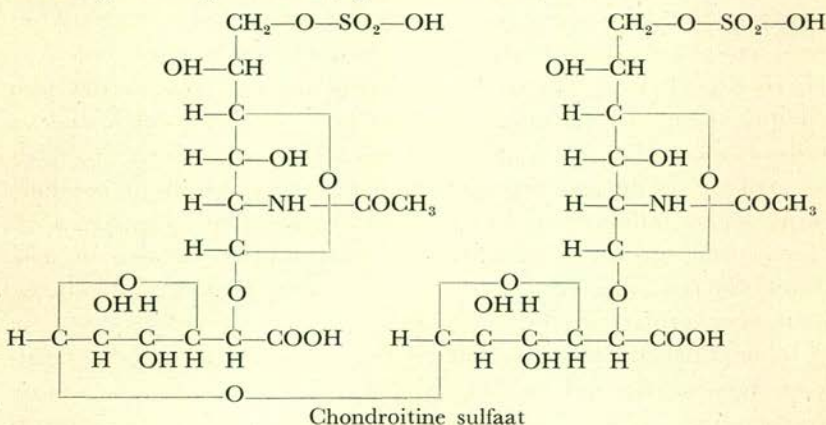
Voor zover ik heb kunnen nagaan is over een eventuele betekenis der salivaire mucines van tandheelkundig standpunt weinig of niets bekend.

Alvorens nu verder in te gaan op een mogelijk grotere betekenis dezer muceuse stoffen is het noodzakelijk iets te vermelden over hun chemie, want die is nogal karakteristiek.

Vroeger rekende men ze tot de proteïnen, en het is zeker dat vele hunner een belangrijke eiwitcomponent hebben, doch het meest kenmerkend aan deze stoffen is hun koolhydraatgedeelte. De eigenlijke kernen zijn polysacchariden (mucopolysacchariden), welke dan met eiwitten kunnen zijn gekoppeld (mucoproteïnen); overweegt het eiwitpercentage sterk, dan spreekt men van glycoproteïden.

De bouwstenen der mucopolysacchariden zijn weer kenmerkend; nooit ontbreekt de aminosuiker, glucosamine of galactosamine, vrijwel altijd aan de aminogroep geacetyleerd. Een polymeer van acetylglucosamine alleen is het chitine, de skelet- en tandvormer bij lagere dieren.

Bij de zure mucopolysaccharide treedt een verestering met voornamelijk twee zuren op, met glucuronzuur en met zwavelzuur. Ik laat, als voorbeeld, de structuur zien van de kenmerkende kraakbeenbouwsteen: het chondroitine-sulfaat, opgebouwd als polymeer uit acetylaminogalactose + glucuronzuur + zwavelzuur.



Met deze chemische kennis als middel vinden we nu mucopolysaccharidestructuren op veel meer plaatsen dan alleen in slijm-



vliezen of secreties. Voor ons van belang zijn de localisaties in subcutaan bindweefsel en in tandweefsels.

De betekenis der subcutane localisatie blijkt uit een reeks belangwekkende proeven:

Spuit men een donker gekleurde (trypaanblauw) zoutoplossing subcutaan in, dan ziet men, dat de ophoping vrij scherp begrensd blijft, en blijkbaar door een barrière is omgeven; dit geldt ook voor inspuiting van vele soorten bacteriën.

Toevoeging van extracten van sommige organen (vooral testis), van slangengif, van extract van sommige bacteriën heeft een typisch „spreidings” effect: de onderhuidse uitbreiding en resorptie gaat véél sneller. De biologische bedoeling van deze spreidingsfactoren is dikwijls duidelijk: spermatozöen kunnen de slijmlaag om de eicel snel doorboren, vergif diffundeert snel, bacteriële invasie gaat stormachtig.

De chemische analyse van het verschijnsel blijkt als volgt te zijn: De collageen vezels van het mesenchym hangen samen door een mucopolysaccharid als hyaluronzuur, waardoor een hoge subcutane viscositeit ontstaat. De spreidingsfactor is een hyaluronidase, of een andere „mucinase”, welke snel depolymeriseert, waardoor de viscositeit in enkele minuten als die van water wordt.

De aanwezigheid van een interfibrillaire grondstof in het mesenchym staat wel vast, zij is ook met het electronenmicroscop aangetoond. Haar bestaan moet weer „dynamisch” worden opgevat, d.w.z. als evenwicht tussen opbouw en afbraak, bepaalde hormonen hebben er een grote invloed op, men denke bv. aan het myxoedem bij gebrek aan thyroxine.

Als we nu weer vragen, of de kennis der mucopolysacchariden en hun mucinasen ook tandheelkundige betekenis heeft, zou ik twee gebieden willen noemen, nl. het voorkomen dezer stoffen in de organische structuren van dentine en email en de mogelijke toepassing van hyaluronidase in de locale en regionale anaesthesie.

Om met het laatste te beginnen: de moeilijkheid van het aanbrengen van regionale anaesthesie is de doordrenking van het weefsel dicht bij de zenuw. Men kan zich voorstellen dat deze infiltratie, bij het doen vervloeien der muceuse barrières, veel sneller gelukt, en inderdaad hebben Kirby en zijn medewerkers het nut van de toevoeging van dit enzym aan het anaestheticum overtuigend aangetoond, ook in de tandheelkunde. Het is hierbij te verwachten, dat de snellere doordringing ook een snellere resorptie,

dus een kortere verdoving, te weeg brengt, en daarom is toevoeging van adrenaline, ter vasoconstrictie, noodzakelijk. De duur der verdoving is dan onverkort.

Het is in dit verband belangrijk te weten, dat Prof. J u l i u s een hyaluronidase heeft weten te isoleren, welke uitstekend voor herhaalde subcutane inspuiting geschikt is. Dit preparaat is uit bacteriën bereid, niet uit testes, zoals de vroegere spreidingsstoffen; het wordt door „Organon” onder de naam „hyason” in de handel gebracht.

Het voorkomen van mucopolysaccharide, met chondroitinesulfaat als grondstof in de organische matrix van dentine en email is chemisch met zekerheid aangetoond. In de dentine is het ook histologisch gemakkelijk aantoonbaar, in vrij grote hoeveelheden om de vezels van Tomes, doch waarschijnlijk ook diffuus de anorganische structuur doordrenkend.

Ook hier liggen dus de bindweefselvezels gebed in een mucouse grondstructuur (Lit. by H. J. R o g e r s, Nature 8 Oct. 1949, nr. 4171, p. 625).

Voor het glazuur „eiwit”, de stof die in de nieuwste caries-theorie een centrale plaats inneemt, is het recente werk van P i n c u s belangwekkend. Het glazuur-eiwit heeft twee duidelijke localisaties, in de membraan van Nasmyth en in de occlusale groeven. Op de laatste plaatsen is het tegen afschuren beschermd. P i n c u s toonde aan dat het glazuureiwit mucopolysaccharide, weer opgebouwd uit chondroitine sulfaat, bevat en dat hieraan waarschijnlijk de zeer grote resistentie tegen enzymatische hydrolyse is te danken, evenals dit ook bij de mucinen van de maagwand het geval is.

Het email-proteïne heeft dus in tweeërlei opzicht een betekenis voor caries-resistentie: het beschermt tegen zuurinwerking door zijn bufferend vermogen en het is ontoegankelijk voor bacteriële proteolyse.

Het ligt voor de hand, dat analoge functies ook aan de mucopolysaccharide in het speeksel kunnen worden toegeschreven.

Nu vond P i n c u s echter nog een ander aspect, namelijk een bacteriële productie van een chondroitinesulfatase, dus een mogelijkheid tot afsplitsing van het sterke zwavelzuur. Hierop grondt hij zijn nieuwe cariestheorie: Gramnegatieve bacilli, gevonden in carieuze massa, bezitten de sulfatase en doen zwavelzuur ontstaan, welke als (enigszins oplosbaar) calciumsulfaat wordt geneutraliseerd.

Dentine zonder caries bevat geen sulfaat, doch in carieuze substanties is het duidelijk aantoonbaar.



Of er bij een oudere tand of kies van de Nasmythse proteïnebedekking nog veel over is, staat te bezien, en daarmee is de bescherming tegen zuurcorrosie goeddeels weggevallen.

We vinden deze bescherming dus wellicht pas terug als de dentine bereikt wordt. Alleen in de diepere groeven op het kauwvlak zou de membraan bewaard blijven, tezamen met het boven beschreven fissuur-eiwit. En als nu toch juist deze plaatsen beginpunten van carieuze processen blijken te zijn, dan moet dit volgens P i n c u s door de bacteriën-sulfatase worden verklaard. Inderdaad, het bewezen voorkomen van anorganisch sulfaat in carieuze dentine is een sterk argument.

Het wordt dus wenselijk, iets meer van de sulfatase te weten, een enzymgroep, welke, evenals het gebied der mucopolysacchariden vroeger slechts matige belangstelling trok. Voor ons is van belang de chondroitine- en mucoïtinesulfatase, welke dus zwavelzuur uit de sulfomucoproteïden van de tandstructuur kan aantasten, en daarnaast ook de er veel op lijkende glucose-sulfatase, die de zwavelzuuresters van koolhydraten kan splitsen. De laatste groep komt bijna alleen voor bij zee-weekdieren, wormen en slakken, etc., en het is interessant dat ze ook hier een soort caries kunnen veroorzaken.

Men zal zich wel eens hebben afgevraagd, hoe de harde kiezelstenen welke men aan het strand kan vinden, dikwijls zo fraai doorboord kunnen zijn; waarschijnlijk geeft de weekdiërsulfatase hierop het antwoord.

De chondroitinesulfatase is bijna alleen bij bacteriën aangetroffen, ook, zoals ik reeds vermeldde, bij de gram-negatieve cariesflora.

Volgens P i n c u s moet ook hier de corrosie aan de sulfatase worden geweten. Als wij dit gaan veronderstellen wordt het belangwekkend te weten, dat fluoride ten aanzien van de glycosesulfatase een zeer sterk enzymgif blijkt te zijn. Of dit ook voor de verwante chondroitinesulfatase het geval is, werd, voor zover mij bekend, nog niet onderzocht. Het is wel zeer waarschijnlijk en daarmee zou een nieuw argument pleiten ten gunste van fluoride prophylaxe.