

EXPERIMENTELE OSTEOPOROSE BIJ DE RAT

SAMENHANG VAN OSTEOPOROSE EN PARODONTOPATHIE

F. R. DE WINTER
R. STEENDIJK

*Uit het Histologisch laboratorium
(hoofd: Prof. Dr. J. James)
en uit de afdeling Orthodontie
(hoofd: Prof. Dr. N. E. A. Myrberg)
van de Universiteit van Amsterdam.*

In zijn beschrijving van een objectieve maatstaf ten behoeve van de diagnostiek en voor het beoordelen van behandelingsresultaten van parodontale afwijkingen komt Coppes (1972) tot de conclusie, dat het ontstaan van een pathologische of pathologisch verdiepte sulcus in veruit de meeste gevallen wordt veroorzaakt door externe factoren. Inwendige factoren kunnen een modifierende rol spelen, doch zijn van secundaire aard. Eenzelfde mening was al eerder verdedigd door o.a. Goldman en Cohen (1968).

Caranza jr. (1966) en Glickman (1969) kenden inwendige factoren slechts een secundaire rol toe. Gottlieb en Orban (1936) en Gottlieb (1920, 1923, 1928, 1946) daarentegen stelden uitdrukkelijk voor diffuse atrofie van de interalveolaire septa een stofwisselingsstoornis primair.

Groen (1960, 1972) is het eens met de stelling van Gottlieb (1920, 1923, 1928, 1946), dat bij patiënten met een niet-infectieuze parodontopathie een algemene metabole stoornis in de skeletstofwisseling aanwezig is. Door eigen waarnemingen meent hij aanwijzingen gevonden te hebben, dat in het ontstaan van de niet-infectieuze parodontopathieën dezelfde factoren een rol spelen als in het ontstaan van ouderdomsosteoporose. Door Groen (1960, 1972) wordt verondersteld dat een „chronisch calciumtekort” één der oorzakelijke factoren is in het ontstaan van deze beide ziekten.

Deze mening is in belangrijke mate mede gebaseerd op de bevindingen van Henrikson (1968). Door zowel Groen (1960, 1972) als Henrikson (1968) werd beschreven, dat bij osteoporose van de processus alveolaris het bot meer poreus wordt en de interalveolaire septa gaan atrofiëren, waardoor de gebitselementen minder steun zouden ondervinden. Indien geen infectie op dit verschijnsel wordt gesuperponeerd, verloopt het proces zuiver als een osteoporose van de processus alveolaris, in de vorm van zogenaamde horizontale atrofie.

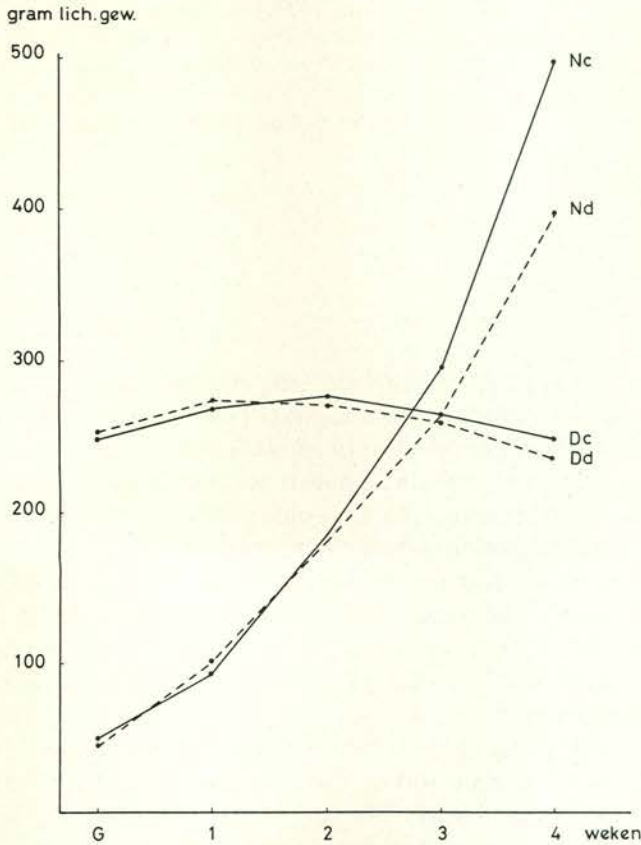
Atkinson en Woodhead (1968) constateerden bij hun onderzoek naar veranderingen in de mandibula met de leeftijd, dat de plaatsen waar zich osteoporose voordoet, weinig verband houden met tandverlies, noch met vermindering van de hoogte van de interalveolaire septa. Zij troffen in ouder wordend bot alleen porositeit aan op die plaatsen waar ook in jonger, groeiend bot resorptie plaatsvindt. Enlow en Harris (1964), Enlow (1963, 1966), Atkinson (1969), Duterloo en Enlow (1970) en Duterloo (1971) kwamen tot dezelfde conclusie.

Philips en Ashley (1973) onderzochten het verband tussen de cortexdikte van het os metacarpale en parodontopathieën. Ook zij vonden een negatieve correlatie tussen osteoporose en parodontopathieën.

Ten einde meer inzicht te verkrijgen in de verschijningsvorm van osteoporose in de kaak en de correlatie ervan met parodontopathieën, hebben wij binnen het kader van een algemeen onderzoek op het gebied van osteoporose (waarvan elders verslag zal worden gedaan) de onderkaak in het onderzoek betrokken.

Dit osteoporose-onderzoek is opgezet naar de proefopstelling, zoals die is beschreven door Ellinger, Duckworth en Delgarno (1952) en Ruth (1953). In korte tijd kan op deze wijze een ernstige, acute osteoporose worden teweeggebracht.

In het algemeen neemt het gewicht van opgroeiende, pasgeboren ratten in slechts enkele weken zodanig toe, dat het totale gewicht van een nest jonge ratten dat van de moeder verre gaat overtreffen. Tijdens deze eerste fase van snelle groei zijn de jongen geheel aangewezen op de moedermelk voor hun voeding en vindt een overdracht van calcium van moeder naar jong plaats via deze melk. Indien nu aan de moeder in de lactatieperiode een calcium-arm dieet wordt gegeven, blijkt het totale gewicht van het nest jongen, zij het in



Afb. 1. G is geboorte jongen. Dc is controle moederdier, Dd is proef (calcium-depletie) moederdier. Nc is nest van controle moederratten, Nd is nest van proef (calcium-depletie) moederratten.

geringere mate, nog steeds ruim boven het gewicht van het moederdier uit te komen (afb. 1).

Het calcium, nodig voor de skeletopbouw van de jonge ratten, wordt in deze situatie onttrokken aan het skelet van de moederrat. Dit veroorzaakt bij deze moederrat een ernstige, acute osteoporose.

Door na de periode waarin de ratten zich uitsluitend met moedermelk voeden, de jongen van het moederdier te verwijderen en de moederrat weer een normaal dieet te geven, blijkt zich een herstel voor te doen van de teweeggebrachte osteoporose.

Op deze wijze is het mogelijk de verschijningsvorm en voorkeursplaats van de osteoporose en het verloop van het herstel te onderzoeken.

Materiaal en methoden

Als proefdieren werden vrouwelijke Wistar-ratten (TNO-Zeist) gebruikt van ongeveer 200 gram en 3-4 maanden oud.

Tijdens de zwangerschap en gedurende één week na de geboorte van het nest jongen werd een normaal dieet ad lib. toegediend, dat 0,5% calcium en 0,5% fosfor bevatte (Hope Farms, Woerden).

Na deze eerste week werd de nestgrootte tot 8 jongen gestandaardiseerd door overtallige jongen te verwijderen. De proefdieren kregen nu een dieet dat 0,05% calcium en 0,4% fosfor bevatte (Hope Farms, Woerden) en gedistilleerd water (beide ad lib.), terwijl de controledieren voortgingen op het oude dieet met gewoon water.

De ratten werden gedood in groepen, volgens onderstaande tabel (afb. 2).

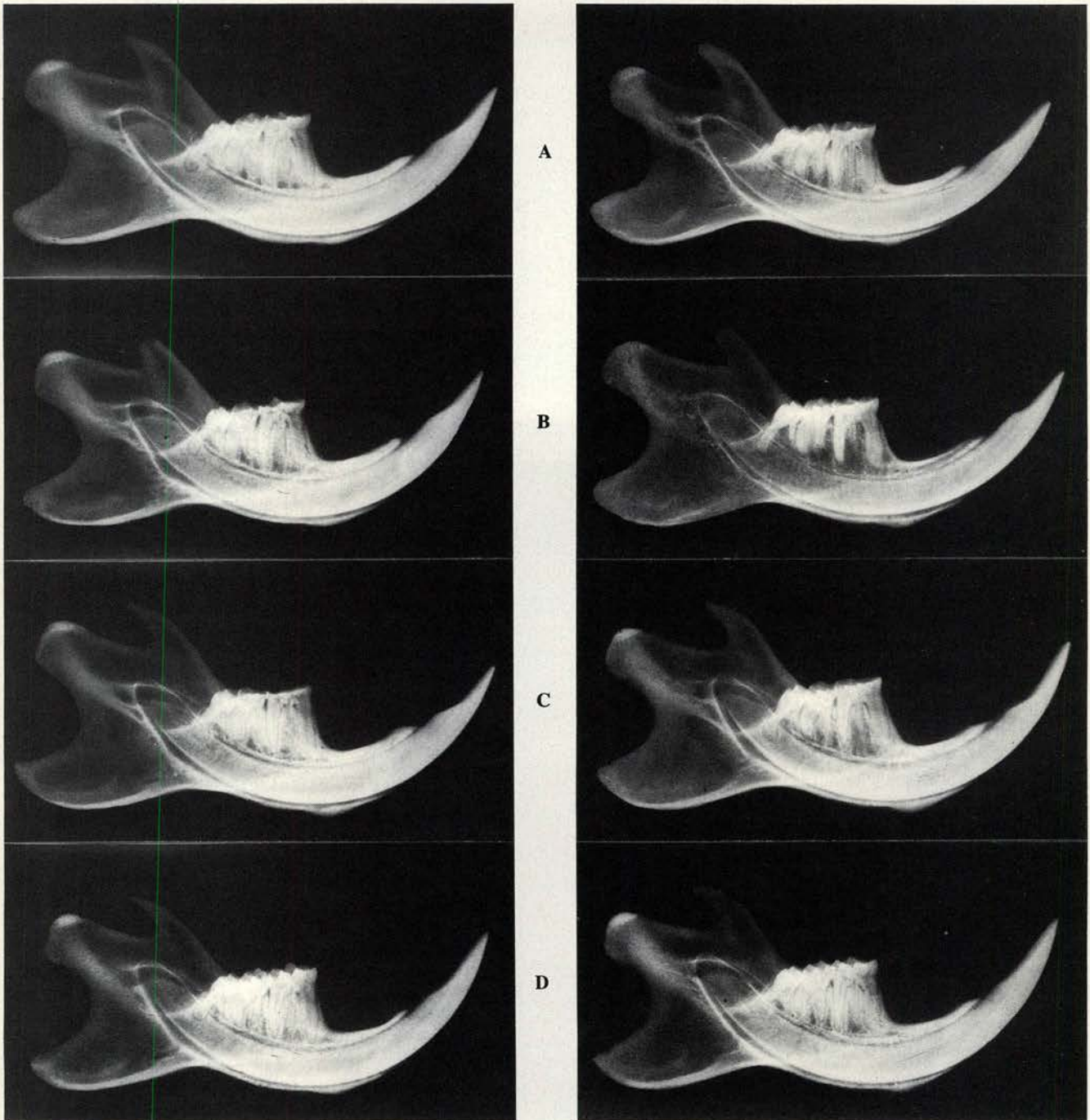
Bij de sectie werd getracht à vue een globale indruk te krijgen van de toestand van de gingiva, waarna de onderkaak werd verwijderd en gesplitst in twee helften. De linker halve onderkaak werd gefixeerd in 80% ethanol, gedroogd en ingebed in methylmetacrylaat. Met een cirkelzaag werd een longitudinale coupe gezaagd van $\pm 120\mu$, zoveel mogelijk midden door en evenwijdig aan de molaren. Deze coupe werd tussen twee geruwde glasplaten planparallel tot 100μ geslepen. Van deze coupe werd een contactmicroradiogram gemaakt op een Kodak 649-0 film met een Philips röntgendiffractie-apparaat PW 1009 bij 30 kV en 20 mA. Van de rechter halve onderkaak werd met een Oralix röntgenapparaat in gefixeerde opstelling een röntgenfoto gemaakt op een Kodak poly-soft DF-58 film.

Resultaten

Een lichte mate van gingivitis deed zich voor bij alle dieren, doch globaal was er geen verschil waarneem-

Afb. 2. Overzicht van het tijdstip waarop de controle- en proefdieren werden gedood en van hun respectieve aantallen.

Groepen	Aantal dieren	
	controle	proef
2 weken na worp van jongen (1 week Ca-depletie)	5	15
4 weken na worp van jongen (3 weken Ca-depletie)	5	15
7 weken na worp van jongen (3 weken Ca-depletie + 3 weken herstel)	5	15
3 maanden herstel	2	2
6 maanden herstel	2	2
9 maanden herstel	2	2
12 maanden herstel	2	2



Afb. 3. Röntgenfoto's van de halve onderkaak: links van controledieren en rechts van proefdieren.

A. 2 weken na de worp van jongen.

De interradiculaire densiteit is bij het proefdier geringer dan bij het controledier. De lamina dura is geheel te vervolgen.

B. 4 weken na de worp van jongen.

Bij het proefdier is er interradiculaire nu sprake van een duidelijke zwarting. De lamina dura blijft geheel te vervolgen.

C. 7 weken na de worp van jongen.

De densiteit neemt interradiculaire weer toe bij het proefdier, maar bereikt nog niet het niveau van het controledier en is ook nog geringer dan in het proefdier van groep A. De lamina dura is geheel te vervolgen.

D. 6 maanden herstel.

Er is geen verschil meer waarneembaar tussen de röntgenfoto van proef- en controledier.

baar in de toestand van het parodontium bij proef- en controledieren.

Spontane fracturen van de onderkaak en tandverlies deden zich niet voor.

Op de röntgenfoto's (afb. 3) is een verschil waarneembaar tussen de eerste drie verschillende proefgroepen onderling en tussen deze proefgroepen en de controlegroepen samen met de proefgroep van 6 maanden herstel. (Tussen de controlegroepen en deze laatste proefgroep bestaat geen waarneembaar verschil.) Het bleek niet mogelijk tot een goede kwantificering te komen. Wel was het mogelijk, na summiere instructie, door enkele (medisch geschoolde) personen uit de volledige hoeveelheid, niet gemerkte röntgenfoto's, deze groepen te laten reproduceren. Hieruit blijkt dat de verschillende stadia röntgenologisch te onderscheiden zijn. Daar de röntgenfoto één der eerste diagnostische hulpmiddelen is voor het stellen van de diagnose: osteoporose, is het van belang dat het beeld al in een vroeg stadium herkenbaar is, maar ook dat een eventueel herstel duidelijk waarneembaar is. Hierbij dient echter in aanmerking te worden genomen, dat de röntgenfoto's gemaakt zijn van schoon geprepareerde kaken, waardoor het contrast niet werd vervaagd door weke delen.

Op alle röntgenfoto's is de lamina dura geheel te vervolgen. Er is slechts verschil zichtbaar in de interradiculaire densiteit, die een weerspiegeling is van het aantal en de dikte van aanwezige botbalkjes. Deze densiteit is na 1 week calcium-depletie reeds geringer dan bij het controledier. Na 3 weken calcium-depletie is interradiculaire een duidelijke zwarting zichtbaar. Tijdens de herstelfase neemt de densiteit weer langzaam toe en na 6 maanden herstel is er geen verschil meer waarneembaar tussen proef- en controledieren.

Op de microradiogrammen (afb. 4) van de onderkaken van de proefdieren is reeds na 1 week calcium-depletie duidelijk waarneembaar, dat het oppervlak aan de endostale zijde van de compacta en aan de gehele spongiosa ruw wordt, hetgeen resorptie aanduidt. Na 3 weken calcium-depletie is ongeveer de helft van de compacta verdwenen en rest slechts uiterst weinig van de spongiosa. Bovendien ontstaat aan de distale zijde van de interalveolaire septa periostaal gedurende deze calcium-depletie eveneens in toenemende mate resorptie van bot. Tijdens de herstelfase wordt bot afgezet tegen nog aanwezig bot. Dat wil dus zeggen dat de resten van de botbalkjes dikker worden, maar dat geen nieuwe balkjes worden gevormd en dat de resorptiegra-

ten aan de endostale zijde van de compacta worden opgevuld, evenals periostaal, mesiaal van de gebits-elementen. Het bot dat in het begin van de herstelfase bijzonder snel wordt gevormd, is geringer verkalkt dan het oude bot. Een verschil in grijze tint is op de microradiogrammen te zien. Pas na ongeveer 6 maanden is er geen verschil meer waarneembaar tussen proef- en controledieren in de dikte van de botbalkjes en van de compacta en de verkalkingsgraad van het aanwezige bot. Bij de controledieren ontstaan gedurende de lactatie en de periode daarna geen onderlinge verschillen.

Discussie

Dit onderzoek toont aan dat bij ratten tijdens een ernstige, acuut ontstane osteoporose in de onderkaak endostaal aan de compacta en voorts aan de gehele spongiosa resorptie van beenweefsel optreedt. Dit kan na een langdurige herstelfase weer worden aangevuld. Dit is in overeenstemming met de bevindingen van Stauffer, Baylink e.a. (1972) bij de tibia van de rat en

Afb. 4. Microradiogrammen van longitudinale coupes van de onderkaak: links van controledieren en rechts van proefdieren. De foto-inzet geeft weer: het interalveolaire septum met de twee aangrenzende molaren (mesiaal is rechts op de foto, distaal is links).

A. 2 weken na de worp van jongen.

Bij het proefdier is aan de endostale zijde van de compacta een in geringe mate onregelmatige rand zichtbaar, die resorptie aanduidt. Bij het controledier is de endostale zijde van de compacta geheel glad. Aan de botbalkjes is hetzelfde verschijnsel waarneembaar, doch duidelijker is hier de geringere dikte van de balkjes bij het proefdier t.o.v. het controledier. Het interalveolaire septum toont een gladde boven- en voorzijde (mesiaal: rechts op de foto) en een onregelmatige distale rand, die resorptie aanduidt.

B. 4 weken na de worp van jongen.

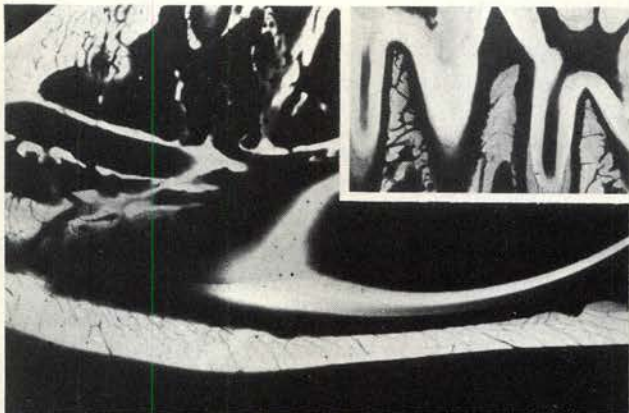
Bij het proefdier is nu een duidelijk voortgeschreden resorptie te zien aan de endostale zijde van de compacta en ook de botbalkjes zijn aanmerkelijk dunner dan in het controledier. Het interalveolaire septum toont een duidelijker resorptie aan de distale zijde, maar de mesiale zijde en de bovenkant blijven glad.

C. 7 weken na de worp van jongen.

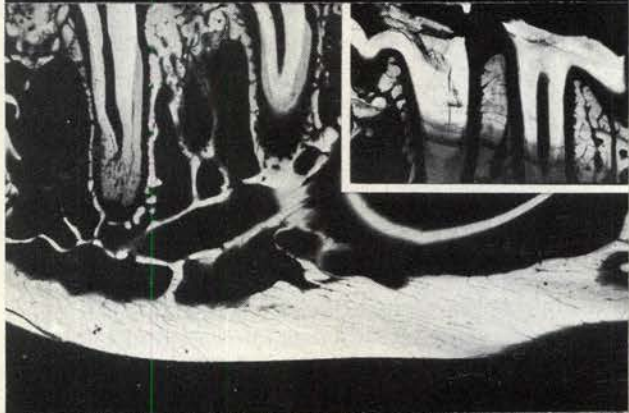
Het tijdens de herstelfase in snel tempo aangemaakte bot heeft een geringere verkalkingsgraad en is op het microradiogram meer grijs zichtbaar. Duidelijk is bij het proefdier de vorming van nieuw bot waarneembaar tegen de resten van nog aanwezig bot. De mate van resorptie aan de distale zijde van het interalveolaire septum bij het proefdier komt overeen met die bij het controledier.

D. 6 maanden herstel.

Er is geen verschil meer waarneembaar tussen het microradiogram van proef- en controledier.



A



B



C



D



Afb. 4

met de bevindingen van De Winter en Steendijk (1972) en De Winter (1972) bij het femur van de rat.

Voor de resorptie van de spongiosa is indrukwekkend. Een verschil in mate van resorptie van spongiosa en van compacta werd eveneens gevonden door Baumhammers, Stallard en Zander (1965) bij hun onderzoek naar de ombouw van alveolair bot bij de muis. Als oorzaak hiervoor geven zij aan dat het alveolaire bot rijk is aan bloedvaten en mergholten, terwijl het os frontale, waarmee zij de situatie in het alveolaire bot vergeleken, bij dit dier een compact bot is zonder Haversse systemen. Ook de compacta van de onderkaak van de rat bestaat uit bot zonder Haversse systemen. In ons onderzoek zou het verschil in resorptie eveneens hieraan kunnen worden toegeschreven. Echter, ook bij de mens wordt een verschil aangetroffen in de mate van resorptie van de spongiosa en van de compacta, terwijl deze compacta grotendeels uit Haversse systemen bestaat (Atkinson en Woodhead, 1968; Manson en Lucas, 1962). Jowsey (1969) heeft als verklaring hiervoor erop gewezen, dat de spongiosa per volume-eenheid ongeveer drie keer zoveel oppervlak heeft als de compacta. Hierdoor wordt voor compact bot, dat Haversse systemen bevat, de toch geringere resorptie verklaard ten opzichte van die van botbalkjes, hoewel er weinig verschil is in de cellulaire activiteit aan het oppervlak van beide botsoorten. Als gevolg van het ontbreken van Haversse systemen bij de rat (en de muis) is het oppervlak van het compacte bot hier relatief zelfs nog geringer per volume-eenheid. Hierop zou het grotere verschil tussen resorptie van spongieus en compact bot kunnen berusten, zoals dat bij de rat wordt aangetroffen, ten opzichte van de situatie bij de mens.

Bij de mens vindt osteoporose eveneens plaats via endostale resorptie in de pijpbeenderen. Er treedt echter ook periostale resorptie op bij de metafyse, waar ook tijdens de normale ombouw resorptie plaatsvindt (Garn, 1970).

De periostale resorptie aan de distale zijde van de interalveolaire septa, zoals in ons onderzoek bij de rat aangetroffen werd, is ook een plaats waar onder normale omstandigheden resorptie plaatsvindt door mesiogressie („mesial drift”) van de molaren (Graber, 1967; Moffett, 1972).

Binnen het patroon van de normale ombouw („remodelling”), waarin het proces van de osteoporose zich afspeelt, resulteert dit in een afname van de dikte

van de botbalkjes in de spongiosa, een vermindering van de dikte en een toename van de porositeit (in bot dat Haversse systemen bevat) van de cortex.

Algemeen kan worden gesteld, dat bij osteoporotisch bot resorptie alleen wordt aangetroffen op die plaatsen waar in het groeiend bot eveneens resorptie plaatsvindt, of waar, bij de kaak, door tandmigratie bot wordt geresorbeerd. In dit opzicht kunnen de illustraties van Henrikson (1968) niet overtuigen. Deze zouden aantonen dat bij de hond de septa in hoogte afnemen, terwijl deze aan de bovenzijde geen resorptie-oppervlak tonen. De resorptie aan de distale zijde van de interalveolaire septa (mesiaal van de gebitselementen) wordt door hem niet beschouwd als een normaal ombouwpatroon, maar geheel toegeschreven aan osteoporose. Gröndahl, Lindhe en Svanberg (1973) hebben het onderzoek van Henrikson (1968) herhaald. Zij vonden geen verband tussen osteoporose en parodontopathie.

Aldus lijkt het ons met Atkinson en Woodhead (1968), Philips en Ashley (1973) en Gröndahl, Lindhe en Svanberg (1973) onwaarschijnlijk, dat osteoporose een primaire factor zou zijn in de etiologie van parodontopathieën.

Samenvatting:

Bij de experimentele osteoporose bij de rat wordt een resorptie aangetroffen volgens het patroon van de normale uitwendige ombouw van bot. Dit patroon blijkt overeenkomstig de ombouw bij de mens te zijn.

In het jonge, groeiende bot wordt aan de bovenzijde van de interalveolaire septa geen resorptie aangetroffen.

In ons onderzoek bij de rat werd gevonden dat de septa niet lager worden en dat er geen tandverlies optreedt. Zelfs bij de bijzonder ver voortgeschreden osteoporose na drie weken calcium-depletie was op de microradiogrammen van overlangse coupes en op de röntgenfoto's van de onderkaak geen verlaging van interalveolaire septa waarneembaar.

Summary:

Title: Experimental osteoporosis in the rat.

Bone resorption found in rats with experimental osteoporosis followed the pattern of normal external bone remodelling. This pattern proved to be in accordance with that of remodelling of human bone.

In the young, growing bone, no resorption was found at the upper edge of the interalveolar septa.

This study revealed that the height of the septa did not decrease in the rat, and that no dental loss occurred. Even in very advanced osteoporosis after three weeks of calcium depletion, microradiograms of longitudinal sections and X-rays of the mandible disclosed no discernible decrease in the height of interalveolar septa.

Literatuur:

1. Atkinson P. J., Woodhead C. (1968): Changes in mandibular structure with age. Arch Oral Biol 13:1453-1463.
2. Atkinson P. J. (1969): Structural aspects of ageing bone. Gerontologia 15.
3. Baumhammers A., Stallard R. E., Zander H. A. (1965): Remodelling of alveolar bone. Periodontol 36.
4. Caranza jr. F. A. (1966): in: World workshop in periodontics. Ann Arbor, Michigan.
5. Coppes L. (1972): Routine-sulcusdieptemetingen in de parodontologie. Dissertatie, Amsterdam.
6. Duterloo H. S., Enlow D. H. (1970): A comparative study of cranial growth in homo and macaca. Am J Anat 127: 357-368.
7. Duterloo H. S., (1971): De gerontologie van het aangezicht. Ned Tijdschr Tandheelkd 78.
8. Ellinger G. M., Duckworth J., Dalgarno A. C. (1952): Skeletal changes during pregnancy and lactation in the rat: effect of different levels of dietary calcium. Br J Nutr 6.
9. Enlow D. H. (1963): Principles of bone remodelling. Charles C. Thomas, Springfield U.S.A.
10. Enlow D. H., Harris D. B. (1964): A study of postnatal growth of the human mandible. Am J Orthod 50:25-50.
11. Enlow D. H. (1966): A comparative study of facial growth in homo and macaca. Am J Phys Anthropol 24:293-308.
12. Garn S. M. (1970): The earlier gain and the later loss of cortical bone. Charles C. Thomas, Springfield U.S.A.
13. Glickman I. (1969): Clinical periodontology. W. B. Saunders Comp., Philadelphia, London.
14. Goldman H. M., Cohen D. W. (1968): Periodontal therapy. C. V. Mosby Comp., Saint Louis.
15. Gottlieb B. (1920): Zur Ätiologie und Therapie der Alveolarpyorrhoe. Zeitschr Stomat 18: 59.
16. Gottlieb B. (1923): Die diffuse Atrophie des Alveolarknochens. Zeitschr Stomat 21:195.
17. Gottlieb B. (1928): Paradental pyorrhoe and alveolar atrophy. J Am Dent Assoc 15:2196.
18. Gottlieb B., Orban B. (1936): Zahnfleisch-Entzündung und Zahnlockerung. Berlinischen Verlagsanstalt G.m.b.H.
19. Gottlieb B. (1946): The new concept of periodontoclasia. J. Periodont. 17:7.
20. Graber T. M. (1967): Orthodontics, principles and practice. W. B. Saunders Comp., Philadelphia U.S.A.
21. Groen J. J., Duyvensz F., Halsted J. A. (1960): Diffuse alveolar atrophy of the jaw (non-inflammatory form of paradental disease) and presenile osteoporosis. Gerontologica Clinica 2:68.
22. Groen J. J. (1972): Alveolaire osteoporose en atrofie als oorzaak van parodontopathie. Ned Tijdschr Tandheelkd 79: 409-415.
23. Gröndahl H. G., Lindhe J., Svanberg G. (1973): Dietär kalciumbrist och marginal parodontit hos hund. Tandläkar Tidningen 65-3.
24. Henrikson P. A. (1968): Periodontal disease and calcium deficiency, an experimental study in the dog. Acta Odontol Scand Suppl. 50 vol. 26.
25. Jowsey J. (1969): The mechanism of development of senile osteoporosis. In: Aging of connective and skeletal tissue. Thule international symposia. Nordiska Bokhandeln's Förlag, Stockholm.
26. Manson J. D., Lucas R. B. (1962): A microradiographic study of age changes in the human mandible. Arch Oral Biol 7.
27. Moffett B. C. (1972): Voordracht W.T.A., Nijmegen.
28. Philips H. B., Ashley F. P. (1973): The relationship between periodontal disease and a metacarpal bone index. Br Dent J 134:237.
29. Ruth E. (1953): Bone studies: an experimental study of the Haversiantype vascular channels. Am J Anat 93:429.
30. Stauffer M., Baylink D., Wergedal J., Rich C. (1972): Bone replation in calcium deficient rats fed a high calcium diet. Calc Tiss Res 9:163-172.
31. Winter F. R. de, Steendijk R., (1972): Niet gepubliceerde waarnemingen.
32. Winter F. R. de (1972): Niet gepubliceerde waarnemingen.

Mei 1973.

Louwesweg 1,
Amsterdam-Slotervaart.