

inbouw van  $^3\text{HTdr}$ , maar al na 18 uur is de inbouw significant lager dan in de controlecellen. Hierna neemt deze waarde weer af en blijft daarbij voortdurend duidelijk lager dan in de controlecellen.

Heel duidelijk demonstreert dit experiment dat een intermitterende kracht (IC) de inbouw van  $^3\text{HTdr}$  in DNA van kraakbeencellen remt en dus remmend werkt op de celproliferatie.

Uit de besproken experimenten blijkt dat kraakbeencellen uit een zgn. groei-centrum, althans onder deze in vitro condities, reageren kunnen op direct op de cellen toegepaste mechanische krachten van fysiologische grootte. Het cellulair antwoord op een constante kracht blijkt een verhoogde celdeling te zijn, terwijl een intermitterende kracht de celdeling juist remt. Verder onderzoek zal moeten ophelderen of mogelijk ook de matrixproductie wordt beïnvloed door mechanische krachten. Bovendien zal verder onderzoek nodig zijn naar achterliggende mechanismen.

Hoewel nog vele vragen onbeantwoord zijn gebleven, kan door dergelijke experimenten een beter inzicht worden verkregen in de wijze waarop extrinsieke factoren zoals mechanische krachten de groei van harde weefsels kunnen beïnvloeden.

#### Summary:

Cartilage is widely found in developing skeletal tissue. Since it is in most cases replaced by bone

during the development of the skeleton, cartilage growth is important for skeletal growth.

In longbones intrinsic factors are very important in the regulation of the growth of epiphyseal cartilage. Also extrinsic factors are shown to have, however to a lesser extent, an effect on growth. Most probably the main effect of both regulating factors is on the cells of the proliferative zone. Both factors are also involved in the growth regulation of a different kind of cartilage: the condylar cartilage, which is important for the growth of the mandibula.

It is still not clear whether the effect of extrinsic factors is directly or indirectly. It is also not clear whether only cell proliferation is affected or that also other properties of the cartilage cells (e.g. matrixsynthesis) are affected.

To answer these questions, using cartilage and cartilage cells in an in vitro situation could provide a very usefull modelsystem.

#### Literatuur:

1. *Basset, C. A. L.*, (1971): Biophysical principles affecting bone structure. In: The biochemistry and structure of bone. Vol. III. Ed. G. H. Bourne; Acad. Press, N.Y. Pg. 1-76.
2. *Blackwood, H. J. J.* (1966): Growth of the mandibular condyle of the rat studied with tritiated thymidine. *Archs Oral Biol* 11: 493-500.
3. *Bourret, L. A., G. A. Rodan* (1976): The role of calcium in the inhibition of cAMP accumulation in epiphyseal cartilage cells exposed to physiological pressure. *J Cell Physiol* 88: 353-361.
4. *Daggers, J., A. M. Kuijpers-Jagtman* (1978): Subchondrale vascularisatie, periosteum en de groeiactiviteit van de epifysairschijf. Dissertatie, Nijmegen.
5. *Duterloo, H. S.* (1967): In vivo implantation of the mandibular condyle of the rat. Dissertatie, Nijmegen.
6. *Eriksson, Ch.* (1976): Electrical properties of bone. In: The biochemistry and physiology of bone. Vol. IV. G. H. Bourne, Acad. Press, N.Y. Pg. 329-384.
7. *Holtrop, M. E.* (1976): Factors influencing the growth rate in endochondral ossification. *Proc R. D. Acad* 70: 29-38.
8. *Lindsay, K. N.* (1977): An autoradiographic study of cellular proliferation of the mandibular condyle after induced dental malocclusion in the mature rat. *Archs Oral Biol* 22: 711-714.
9. *Meickle, M. G.* (1973): The role of the condyle in the postnatal growth of the mandible. *Amer J Orthod* 64: 50-62.
10. *Moss, M. L.* (1962): The functional matrix. In: *Vistas in orthodontics*. Ed. B. S. Kraus, R. A. Riedel, Lea and Febiger, Philadelphia. Pg. 85-89.
11. *Noel, J. F.* (1973): The control of growth in transplanted mammalian cartilage. *J Embryol Exp Morph* 29: 53-64.
12. *Petrovic, A.* (1974): Control of postnatal growth of secondary cartilages of the mandible by mechanisms regulating occlusion. *Cybernetic model. Trans Europ Orthod Soc* 69-75.
13. *Rodan, G. A., L. A. Bourret, A. Harvey, T. Mensi* (1975): 3', 5' cyclic AMP and 3', 5' cyclic GMP: Mediators of the mechanical effects on bone remodeling. *Science* 189: 467-469.
14. *Siffert, R. S.* (1956): The effect of staples and longitudinal wires in epiphysial growth. An experimental study. *J Bone Joint Surg* 38A: 1077-1088.
15. *Veldhuijzen, J. P., L. A. Bourret, G. A. Rodan* (1979): In vitro studies of the effect of intermittent compressive forces on cartilage cell proliferation. *J. Cell Physiol* 98: 299-306.

Adres: Dr. J. P. Veldhuijzen,  
De Boelelaan 1115,  
1081 HV Amsterdam.

## BIOCHEMISCHE ASPECTEN VAN DE TANDGROEI

J. H. M. WÖLTGENS

Uit het laboratorium voor Preventieve Tandheelkunde van de Vrije Universiteit te Amsterdam.

In deze eeuw, tot de 60-er jaren, is de ontwikkeling van de tanden en met name van het glazuur vrij intensief onderzocht. Hierbij werd vooral gebruik gemaakt van de toen bekende histologi-

sche en autoradiografische technieken.

Men dacht dat, door de ontwikkeling van de tanden te onderzoeken, er mogelijkheden moesten ontstaan om de

tanden beter te laten verkalken, waardoor zij beter bestand zouden zijn tegen de zure aanval tijdens het cariësproces. Echter jammer genoeg kwam in 1960 plotseling een einde aan het onderzoek van de tandontwikkeling in relatie tot cariësresistentie. De hoge correlatie die gevonden werd tussen de hoeveelheid suikergebruik en de cariëstoename deed het cariësonderzoek plotseling omslaan in een onderzoek naar het metabolisme van suiker

bij mondbacteriën. Ondanks het feit dat er overtuigende bewijzen zijn dat de omzetting van suiker door bacteriën in tandbeslag en zuur een belangrijke factor bij het ontstaan van cariës is, is tot op heden nog nooit aangetoond dat het de enige factor is bij het bepalen van de cariësgevoeligheid van de mond. Zo kan bijvoorbeeld hiermee niet verklaard worden de variatie in cariësgevoeligheid bij kinderen met gelijk voedingspatroon, terwijl hetzelfde het geval is voor de epidemiologische bevindingen dat de molaren veel meer vatbaar voor cariës zijn dan de incisieven. Hierbij spelen immers de gastheerfactoren, zoals zuuroplosbaarheid van het glazuur of de vorm van de elementen, een zeer belangrijke rol. Het is dan ook zeer te betreuren, dat het onderzoek naar de vorming van tanden slechts op een bescheiden niveau sinds 1960 tot heden heeft plaatsgevonden. Echter de laatste jaren vindt er bij het cariësonderzoek weer een kentering naar het onderzoek van de tand en de glazuurontwikkeling plaats.

Zo vonden een aantal Amerikaanse onderzoekers dat vitamine A-deficiëntie tijdens de tandontwikkeling de cariësgevoeligheid na doorbraak doet verhogen, mogelijk door de vorming van diepe fissuren. Maar het bekendste voorbeeld is het effect van drinkwaterfluoridering. Tijdens de tandontwikkeling wordt het glazuur versterkt door de vorming van  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ . Tot nu toe blijkt dit het enige werkelijk effectieve middel te zijn om cariës te reduceren zonder dat het voedings- en dus gedragspatroon veranderd hoeft te worden. Bestudering van de ontwikkeling van tanden blijft dan ook een uiterst belangrijk deel van het cariësonderzoek temeer omdat daardoor ook andere stoffen gevonden kunnen worden naast het  $\text{F}^-$ , die mogelijkerwijze de tand cariës-resistenter zouden kunnen maken.

De eerste onderzoeken op het gebied van de tandontwikkeling zijn voornamelijk van histologische aard. We kunnen bij de tandontwikkeling 3 fasen onderscheiden, te weten:

1. de tanaanleg en primaire verkalking;
2. de pre-eruptieve rijping;
3. de posteruptieve rijping, die vooral het oppervlak van het glazuur betreft.

Omdat de biochemische processen vooral tijdens de pre-eruptieve fase plaatsvinden, zal de posteruptieve rijping slechts zeer summier behandeld worden.

De tand ontstaat als gevolg van de interactie tussen ectomesenchymcellen afkomstig van de neurale buis en de erboven liggende mondepitheellaag. De ectomesenchymcellen vormen de tandpapil, waaruit de odontoblasten en de pulpaholte ontstaan, terwijl de erboven liggende epitheelcellen door instulping een binnenste en buitenste ameloblastenlaag vormen, waarbij het beeld van een klok ontstaat. Cervicaal van de klok ontstaat door interactie van de ectomesenchymcellen met de osteoblasten van de omgevende kaakholte, het tandzakje, waaruit het parodontium ontstaat. De ameloblasten beginnen nu vanaf occlusaal naar cervicaal toe een membraan te vormen; vervolgens trekken de odontoblasten zich terug onder de afscheiding van een collage matrix die begint te verkalken.

De ameloblasten krijgen tijdens hun ontwikkeling verschillende functies, onder meer de afscheiding van eiwitten. Hierbij kunnen we duidelijk de zgn. Tomes-processen waarnemen, die zich gevuld met eiwit afsnoeren van de secernerende ameloblast. Bij deze afsnoering raken de Tomes-processen gedeeltelijk verkalkt: we spreken dan van de zgn. *primaire* verkalking. Deze vindt pas plaats wanneer de eerste laag verkalkt dentine is gevormd.

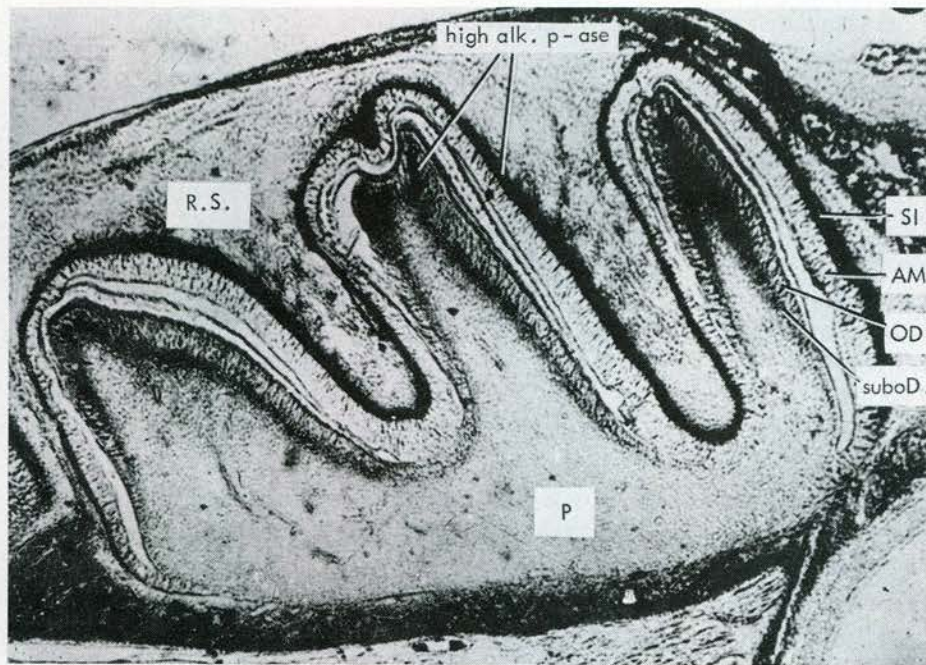
Nadat over de hele breedte van het glazuur deze primaire verkalking heeft plaatsgevonden, treedt er plotseling over dit gedeeltelijk verkalkte glazuur een diffuse en een bij de glazuur-dentinegrens beginnende secundaire verkalking op. Op dat moment is kennelijk de matrix veranderd, door de ameloblasten die eiwitten beginnen te resor-

beren (Gaunt et al., 1976). Deze veranderde en gedeeltelijk verkalkte matrix staat dan de secundaire verkalking van het glazuur toe. Hierbij gaat de anorganische fase van het glazuur toenemen van 30% tot zelfs 85% bij de doorbraak van het element tot zelfs 96% drie jaar na de doorbraak van de tand. De verkalking van het dentine vindt laagsgewijs plaats waarbij telkens op een afstand van enkele microns van het oppervlak lagen dentine worden neergelegd. Terwijl de interne ameloblasten vlak voor de doorbraak met de externe ameloblastenlaag versmelten, verdwijnen deze en kan het glazuur alleen maar nog door fysisch-chemische processen van ionen-uitwisseling en diffusie van buiten af, veranderen. De odontoblasten sterven echter niet af maar blijven gedurende het hele leven op een laag metabolisch peil bestaan, terwijl zij met hun uitlopers via de tubuli in contact blijven met de glazuurdentinegrens.

Bij de vraag hoe de verkalking in het glazuur respectievelijk het dentine nu plaatsvindt, is het van belang te weten, dat in bot en tand verkalking altijd gepaard gaat met een zeer hoge alkalische fosfatase. Interessant hierbij is te vertellen, dat deze alkalische fosfatase niet hoog is in de ameloblasten of odontoblasten zelf, maar wel in de hun omgevende cellagen zoals het stratum intermedium en de subodontoblastische laag (afb. 1). Dit zou er op kunnen wijzen, dat de functie van de alkalische fosfatase meer te maken heeft met het in stand houden van het verder verkalken (secundaire verkalking) van de primaire verkalkte nucleï die door ameloblasten en odontoblasten worden gestimuleerd.

Meer specifiek zou het enzym de verkalking kunnen stimuleren door a. Ca-accumulatie, b. toevoer van P, c. eliminering van een verkalkingsremmer, het anorganische pyrofosfaat  $\text{PP}_i$ . In Nijmegen konden we aantonen, dat het enzym inderdaad  $\text{PP}_i$  kon splitsen (afb. 2) (Wöltgens, 1971).

Op het laboratorium in Amsterdam is de functie van voornoemd enzym tijdens de tandontwikkeling biochemisch nader onderzocht. Hiertoe is in tanden in verschillende stadia van ont-

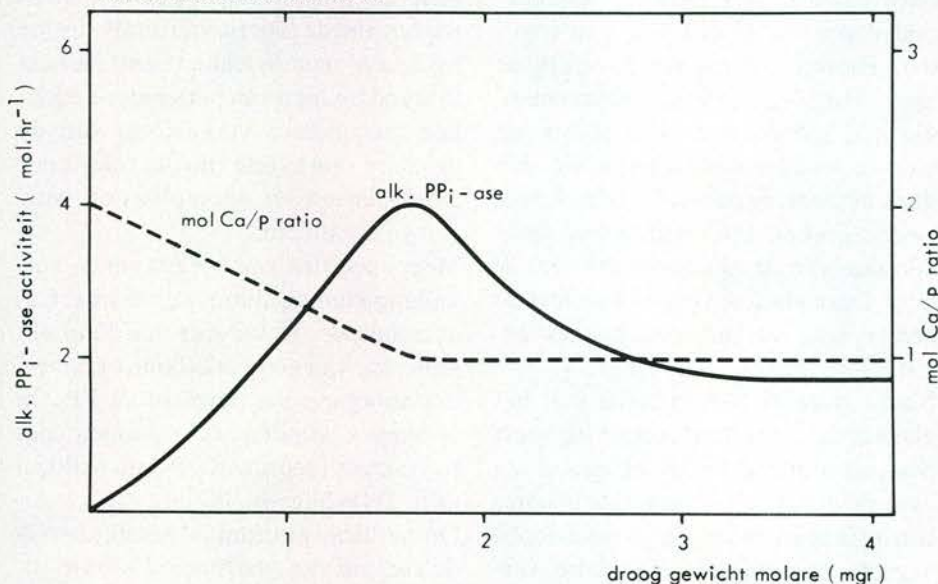


Afb. 1. Lokalisatie van de alkalische fosfatase in een zich ontwikkelende hamstertand. Vergroting=200 $\times$ , AH=Ameloblasten, SI=Stratum Intermedium, RS=Reticulum Stellare, OD=Odonoblasten, Subod=Subodontoblastische laag, P=Papilla, Alk p-ase=Alkalische fosfatase.

1. Ca-accumulatie
2. P-toevoer
3. elimineren van verkalkingsremmers ( $PP_i$ )

Afb. 2. Mogelijke functies van de alkalische fosfatase bij de verkalking.

Veranderingen in de alk.  $PP_i$ -ase en mol Ca/p ratio gedurende de ontwikkeling van de hamstermolar in vivo.



Afb. 3. Veranderingen in alkalische pyrofosfatase en Mol Ca/P-verhouding tijdens de ontwikkeling van hamstermolaren.

wikkeling het calciumfosfaat, alsook het eiwitgehalte, bepaald en vergeleken met de alkalische fosfatase dat in de tand identiek is aan de pyrofosfatase ( $PP_i$ -ase) (afb. 3). Uit dit experiment kwam naar voren, dat de hoogste enzymactiviteit samenviel met een versnelde Ca- en P-toename, waarbij interessant is dat de toename van P sterker was dan van Ca. Dit leidde tot een bijzonder interessant fenomeen nl. dat de Mol Ca/P afneemt van 4 tot  $\pm 2$ . Het lijkt er op dat het enzym meer te maken heeft met het P- dan met het Ca-metabolisme. Deze bevindingen konden door andere experimenten op het laboratorium worden bevestigd.

Teneinde de functie van de alkalische fosfatase bij de verkalking en de beïnvloeding ervan nader te bestuderen is op het laboratorium voor Preventieve Tandheelkunde in samenwerking met de Strangeways Laboratories in Cambridge een orgaankweek voor tanden opgezet. Bij deze techniek worden jonge hamstertanden steriel met behulp van een laminar flow-apparaat uit de kaak gedissecteed. Vervolgens worden de uitgeprepareerde tanden zodanig op een kweekmedium gezet, dat ze er juist mee in contact komen. De bakjes met de tanden en het medium (BGJ) kunnen nu geplaatst worden in zgn. kweekflessen waarbij het mogelijk is de bakjes op de gewenste temperatuur te houden en van een constante samengestelde gasfase te voorzien. Door veranderingen in het medium aan te brengen zijn we in staat het tandje gedurende maximaal 7 dagen in leven te houden en verkalking te laten plaatsvinden. Aldus is de verkalking in orgaankweek histologisch en biochemisch onderzocht (de Munter, H. K. e.a., 1978). Tijdens de 7 dagen groei konden met behulp van Ca en P bepalingen drie fasen waargenomen worden, te weten:

1. Een Ca- en vervolgens P-accumulatie die samenvielen met een hoge delingsactiviteit; deze fase vindt plaats tijdens de eerste dag.
2. Tijdens de tweede kweekdag ontstaat er een evenwichtsfase waarbij de opname aan Ca en P aan het medium gelijk is aan de afgifte. Hierbij

neemt het eiwitgehalte en de alkalische fosfatase sterk toe.

3. Na de tweede kweekdag neemt plotseling de verkalking versneld toe, terwijl de alkalische fosfatase en het eiwitgehalte iets afnemen.

Gedurende de gehele orgaankweek kon een daling in de Mol Ca/P-verhouding van het gevormde mineraal worden waargenomen. De gevonden waarnemingen suggereren weer dat de alkalische fosfatase iets te maken heeft met de tweede fase van Ca- en P-accumulatie, omdat de piek in de alkalische fosfatase net iets eerder valt dan die versnelde inbouw. De functie van de alkalische fosfatase bij de secundaire verkalking kan dan bestaan in het toevoeren van P door het splitsen van P-esters, alsook door het wegnemen van

remmers zoals  $PP_i$  door zijn  $PP_i$ -ase-activiteit. Met deze orgaankweek is het nu mogelijk de beïnvloeding van het enzym en de verkalking te bestuderen door toevoegen van stoffen, waarvan al bekend is, dat zij op de odontogenese in vivo kunnen werken. Hierdoor kan mogelijkwijze een nader inzicht verkregen worden in de biochemische aspecten van de verkalking, om vervolgens de verkalking te kunnen verbeteren. Daardoor zou op haar beurt weer de cariësresistentie van de tand verhoogd kunnen worden.

#### Summary:

The development and the mineralization of a tooth germ are described. Also the relationship between a very important enzyme, the alkaline phosphatase with mineralization is discussed.

It seems that in developing teeth the alkaline phosphatase is more correlated with P metabolism. Its function could be to stimulate mineralization by supplying P or eliminating inhibitors of mineralization such as  $PP_i$ .

#### Literatuur:

1. Gaunt, W. A., Osborn, J. W., ten Cate, A. R. (1976): In advanced dental histology. Ed. J. Wright, Bristol 3rd edition.
2. Munter, H. K. de, Bervoets, Th. J. M., Bronckers, A. L. J. J., Wöltgens, J. H. M. (1978): Role of alkaline phosphatase in mineralization. II. Tissue Cultivation abstr. 15th Annual Meeting IADR, Utrecht, 71.
3. Wöltgens, J. H. M. (1971): Role of inorganic pyrophosphatase in dental mineralization. Thesis Nijmegen.

Adres: Dr. J. H. M. Wöltgens,  
De Boelelaan 1115,  
1081 HV Amsterdam.

#### Boekbesprekingen

Pinkhof-Hilfman: *Geneeskundig woordenboek*. Zevende geheel herziene uitgave door M. M. Hilfman, arts. 719 pag. Uitg. Bohn, Scheltema en Holkema Utrecht, 1978. Prijs f 85,—.

Vijf jaar na de zesde (toen volledig) herschreven uitgave van dit standaardwerk, is het noodzakelijk gebleken een nieuwe druk te laten verschijnen. Ook deze echter is geheel herzien en ook nu weer verdient de auteur veel complimenten voor zijn zorgvuldige redactie. Vergeleken met de vorige druk zijn een aantal nieuwe termen opgenomen en van veel begrippen is de verklarende tekst opnieuw geformuleerd. Bij het doornemen van deze nieuwe uitgave heb ik enigszins tot mijn verbijstering moeten constateren dat mij, van elke per toeval gekozen bladzijde, gemiddeld  $\frac{1}{3}$  deel van de begrippen onbekend was. Gezien de zeer snelle groei van de medische kennis belooft dat wat voor de achtste editie.

Ik acht mij niet bevoegd te oordelen over de vele duizenden medische begrippen en termen. Hoogstens zou ik willen opmerken dat de auteur weinig begrippen uit de sociale geneeskunde heeft opgenomen. Woorden als gezondheidszorg, -systemen, bedrijfs-, verzekeringsgeneeskunde, sociale geriatrie, gezondheidsvoorslichting en -opvoeding, om er maar eens enkele te noemen, komen in dit boek niet voor.

Als tandheelkundig recensent vraag ik mij het volgende af. In hoeverre is het gewenst om in een geneeskundig woordenboek – dat kennelijk primair voor artsen is samengesteld – in te gaan op de verklaring van (medische) begrippen die ook in de tandheelkunde (maar dan meestal in een specifieke betekenis) gebruikt worden. Als voorbeeld noem ik het woord 'sonde', een instrument dat geheel in de medische betekenis wordt omschreven als: *buigzaam of stijf, staafvormig of buisvormig instrument voor onderzoek van holten, afvoergangen of fistels*. Deze omschrijving gaat echter niet op voor de sonde die de tandarts gebruikt. En omdat de tandarts-gebruiker van dit Woordenboek beslist geen behoefte heeft aan nauwkeurige omschrijving van dit dagelijks gebruikte 'verlengstuk van zijn ogen' is er voor de arts-gebruiker beslist sprake van een gemis. Voor een volgende druk zou een splitsing in 1. geneeskunde en 2. tandheelkunde zeker aanbeveling verdienen, althans voor de daarvoor in aanmerking komende begrippen. Hetzelfde vindt men voor het trefwoord 'prothese'. Natuurlijk geldt ook voor een gebitsprothese dat dit een 'kunstprodukt is ter vervanging van een verloren lichaamsdeel', maar de arts wordt niet veel wijzer ten aanzien van partiële (frame)protheses. Een ander voorbeeld is nog het begrip 'erosie'. Hier ontbreekt de tandheelkundige betekenis zelfs geheel. En de reeks voorbeelden kan nog worden aangevuld met 'appliceren', waarbij fluoride-applicatie onvermeld blijft.

Tot slot wil ik nog enkele schoonheidsfoutjes signaleren, natuurlijk ook weer op tandheelkundig gebied. De omschrijving van *tandsteen* (blz. 632) als 1. odontoliet en 2. afzetting van een mengsel van zouten en detritus rondom de tandhals, vraagt om een wat nauwkeuriger omschrijving. De verklaring van het begrip *plaque dentales* (blz. 481) lijkt wat achterhaald en *articulatie* (blz. 44), als tandheelkundig begrip, heeft recht op een meer genuanceerde definitie dan 'de aansluiting van het bovengebit bij het ondergebit'. Overigens heb ik de omschrijving van het begrip *gnathologie* gemist.

Hoewel het uit vorenstaande opmerkingen misschien zou kunnen worden afgeleid, is het geenszins mijn bedoeling geweest dit Woordenboek in negatieve zin te beoordelen. Integendeel, ik beveel de aanschaf – ook voor tandartsen, of misschien bedoel ik te zeggen: juist voor tandartsen – van harte aan! Het is de auteur geweest die er in zijn voorwoord om heeft gevraagd hem te wijzen op onjuistheden en omissies. Ik heb getracht – wat dat laatste betreft – hem een suggestie aan de hand te doen.

M. A. J. Eijkman

World Health Organization: *Epidemiology, etiology and prevention of periodontal diseases*. Report of a W.H.O. scientific group. 60 pag. Technical Report Series W.H.O. Geneva, 1978.