

same effect at this moment as was demonstrated in experimental studies some years ago. In the study described in this article a comparison was made between children with a relatively high and a relatively low consumption of fluoride tablets in the period 1974-1980. Before 1974 the drinking water in their residence (Tiel) was fluoridated. During this study the use of tablets and the caries experience was established twice a year as a part of a comprehensive dental health program. The children were matched with respect to their social environment, the motivation of their mothers towards caries prevention and the fact whether they had caries (dmf-s) or not at the age of four (the starting point of the study). The caries incidence in the group with a relatively high consumption of tablets was about 30% lower than in the other group (see table III and

figure 1). The difference in caries incidence was larger (up to 50%), as the compared children differed more in the use of tablets (see table IV).

#### Literatuur:

1. Hennen DK, Stookey GK, Muhler JC. The clinical anticariogenic effectiveness of supplementary fluoride-vitamin preparations (results at the end of five and a half years). *Pharmacology and Therapeutics in Dent* 1970; 1: 1-6.
2. Driscoll WS, Heifetz SB, Korts DC, Meyers RJ, Horowitz HS. Effect of acidulated phosphate-fluoride chewable tablets in schoolchildren: results after 55 months. *J Am Dent Assoc* 1977; 94: 537-543.

3. Tijnstra Tj. *Sociologie en tandheelkunde. Resultaten van een gecombineerd sociaal-wetenschappelijk en tandheelkundig onderzoek.* Groningen: Wolters-Noordhoff, 1980: 62-70.
4. Kalsbeek H. *Het project kindertandverzorging Tiel. Eindrapport (in voorbereiding).*
5. Grootenboer A, Luijten A. *Verdelingsvrije toetsen.* Deventer: Van Loghum Slaterus, 1978: 24.
6. *Medewerkers (T)GVO-project Friesland i.s.m. Het Ivoren Kruis.* Fluoride, vragen en antwoorden. 5e druk. Rotterdam: Het Ivoren Kruis, 1982: 5.

April 1983.

Adres: Dr. H. Kalsbeek,  
Catharijnesingel 59,  
3511 GG Utrecht.

## MOGELIJKHEDEN EN BEPERKINGEN VAN DE DIERPROEF ALS MODEL VOOR CARIËSONDERZOEK

R. HAVENAAR

*Uit de vakgroep Sociale en Preventieve Tandheelkunde van de rijksuniversiteit te Utrecht.*

*Wvd. Hoofd: Dr. J. H. J. Huis in 't Veld.*

*Trefwoorden: Cariologie - Cariësonderzoek - Dierproeven*

*'Knowledge about the limitations and peculiarities of the chosen model will enable the researcher to infer the right conclusions from his sound data.'*  
Navia, 1977.

### 1. Waarom dierexperimenten?

Op allerlei gebieden wordt gewerkt met proefdieren. Registratie over 1980 laat zien dat in Nederland bijna 1,5 miljoen proefdieren zijn gebruikt, verdeeld over 78 instellingen.

Men moet er blijvend voor waken slechts in strikt noodzakelijke situaties een diermodel te gebruiken. Alternatieve, proefdierbesparende methoden zullen een hoge prioriteit moeten hebben. Indien men ervan overtuigd is, dat de vraagstelling niet beantwoord kan worden door middel van in vitro experimenten, moet men een keuze maken tussen een proefdierexperiment of een studie bij de mens.

Voor deze keuze zijn drie criteria van belang:

1. Zijn de conclusies uit de studie specifiek voor de mens of zijn de conclusies, verkregen uit een proefdiermodel, ook van toepassing bij de mens?
2. Zijn de vereiste procedures om de experimentele variabelen te beheersen toepasbaar bij de mens?
3. Behelst de procedure onredelijke gevaren voor het leven, de gezondheid of het welzijn van de mens?

Het eerste criterium zal sterk afhangen van de vraagstelling. Indien de vraagstelling is: 'Wat is de effectiviteit van antibioticum X op gingivitis bij de mens?' dan is dit specifiek gebonden aan een klinische studie bij de mens. Het zal van criterium 3 afhangen, n.l. de toxiciteit van het betreffende antibioticum, of een dergelijk experiment mogelijk is. Echter, indien de vraagstelling luidt: 'Wat is de invloed van bacterie A op de vestiging van bacterie B?', dan kan dit ook in een proefdiermodel worden onderzocht. Het tweede criterium wordt bepaald door de procedures die nodig zijn om de variabelen te standaardiseren, b.v. met betrekking tot de microflora, dieet, milieu en/of genetica, ter voorkoming van dubbelzinnige en niet-reproduceerbare antwoorden. Criterium 3 wordt zeker niet alleen bepaald door het (genees-)middel dat de proefgroep zal gebruiken. In het bijzonder de vereiste suikergebruikende controlegroep vormt bij cariësonderzoek bij de mens het criterium om een diermodel te gebruiken. Ook secundaire criteria zullen meespelen in de keuze, zoals tijdsduur, financiële middelen en de verkrijgbaarheid van proefpersonen. Indien besloten is de (wetenschappelijke)

### Samenvatting:

Ter beantwoording van een wetenschappelijke vraagstelling kan men aangewezen zijn op dierproeven. Het is essentieel dat het juiste diermodel wordt gebruikt. Selectiecriteria van algemene aard en specifiek gericht op de vraagstelling zijn noodzakelijk. Op basis van de huidige kennis worden de aap, de rat en de hamster getoetst aan deze criteria. Hieruit leert men de mogelijkheden én de beperkingen van het diermodel, zodat de resultaten juist kunnen worden geïnterpreteerd en geëxtrapoleerd naar de mens.

vraagstelling en de hypothese te toetsen in een diermodel, moet hiervoor het meest geschikte proefdier worden gekozen, passend binnen de financiële en materiële mogelijkheden.

### 2. Keuze van het proefdier

Het is uitermate belangrijk, dat het juiste proefdier wordt gebruikt. Dit is de basis voor een succesvol experiment. De keuze van het proefdier is vaker gebaseerd op traditie, gewoonte en/of emotionele gronden dan op wetenschappelijke criteria. Om te komen tot de keuze van het juiste proefdier zal een aantal selectiecriteria afgewogen moeten worden. Een deel van deze criteria staat vrijwel los van de vraagstelling: de algemene selectiecriteria. Andere houden rechtstreeks verband met het type onderzoek: de specifieke selectiecriteria.

#### 2.1. Algemene selectiecriteria

Hieronder kunnen worden genoemd: 1. mate van verkrijgbaarheid, 2. genetische

gelijkheid, 3. verkrijgbaarheid van speciale stammen en/of mutanten, 4. beschikbaarheid van achtergrondgegevens en bronnen van informatie, 5. mogelijkheid om dieren over lange tijd gezond te houden in een laboratorium, gevoeligheid voor ziekten, gevaar voor overbrenging op de mens, 6. mogelijkheden tot huisvesting en verzorging, 7. aanpassingsvermogen aan experimentele manipulaties en de (be-)handelbaarheid, 8. kosten, 9. behoefte aan eigen fokkolonie en 10. wettelijke bepalingen.

Na afweging van deze criteria zullen relatief weinig diersoorten overblijven die in principe in aanmerking komen als proefdiermodel voor cariësonderzoek. Een verdere selectie zal gemaakt moeten worden op basis van de vraagstelling: Het proefdier moet geschikt zijn voor cariësonderzoek.

## 2.2. Specifieke selectiecriteria

De keuze van het proefdier voor cariësexperimenten wordt sterk bepaald door de mate van geschiktheid van de omstandigheden in de mond van het proefdier. De selectiecriteria zullen zich voor een groot deel hierop richten, zoals: 1. morfologie van de tanden en kiezen, 2. eruptie van de elementen, 3. microstructuur en samenstelling van glazuur en dentine, 4. speekselvloed en -samenstelling, 5. natuurlijke microflora in de mond en de mogelijkheden deze te wijzigen, 6. dieet, voedingsgewoonten en eetpatroon, 7. gevoeligheid voor tandcariës, reproduceerbare karakteristieke carieuze laesies op specifieke vlakken van de elementen.

Tevens zullen methodologische factoren meespelen zoals de mogelijkheid tot: 8. het 'scoren' van tandplaque, 9. het 'scoren' van aantal en ernst van de carieuze laesies, 10. het verkrijgen van bloed, speeksel, tandplaque, glazuur- en dentinemonsters. Tenslotte nog enkele overige criteria die zeker niet minder belangrijk zijn: 11. statistische factoren, afwezigheid van systematische en toevallige fouten, 12. wettelijke bepalingen en ethiek.

Naast het feit dat de aanwezigheid van specifieke kennis betreffende bepaalde proefdieren ten aanzien van cariës en alles wat daarmee samenhangt, op zich een selectie criterium kan zijn, is deze kennis veel meer een absolute noodzaak om bovenstaande selectiecriteria op hun juiste gewicht te kunnen wegen. Hoe betrouwbaarder en gedetailleerder deze kennis is, des te beter kan men komen tot de juiste keuze van het proefdier, kunnen de vraagstelling geformuleerd, de resultaten geïnterpreteerd en de extrapolatie naar de mens op zijn juiste waarde worden geschat. Met andere woorden: de mogelijkheden en beperkingen van een proefdiermodel voor het cariësonderzoek kunnen dan beter worden onderkend.

## 3. Proefdieren die worden gebruikt als model voor cariësonderzoek

De soorten proefdieren die thans worden gebruikt als model voor het cariësonderzoek zijn zeer beperkt in aantal. Eigenlijk betreft dit slechts de rat, de hamster en de aap (*Macaca fascicularis* en *Macaca mulatta*). Hiernaast wordt op zeer beperkte schaal gebruik gemaakt van de muis en is van de gerbil slechts aangetoond dat dit dier ook cariës kan krijgen. Het mini-varken (*Sus scrofa*) is in het verleden nog wel een enkele keer gebruikt. Af en toe worden studies verricht met andere apensoorten dan bovengenoemde.

De rat, de hamster en de aap worden reeds lange tijd gebruikt voor cariësexperimenten. Dit heeft er mede toe geleid dat de huidige kennis op het gebied van bovengenoemde criteria zeer omvangrijk is geworden. Tot nu toe hebben deze dieren de toets van de selectiecriteria doorstaan. Vele andere diersoorten (cavia, konijn, hond, mini-varken) zijn in een eerder stadium afgevallen.

## 4. Toetsing van hete diermodel aan de selectiecriteria

De meest gebruikte proefdiersoorten, de aap, de rat en de hamster, zullen aan de selectiecriteria worden getoetst, zodat hun voor- en nadelen kunnen worden overzien. Dit geeft tevens aan wat de praktische consequenties, mogelijkheden en beperkingen zijn voor het cariësonderzoek.

### 4.1. Aap: *Macaca mulatta* (resusaap) en *Macaca fascicularis* (irus)

Deze apensoorten zijn vaak moeilijk verkrijgbaar, zeker als ze niet in gevangenschap geboren worden. Ze zijn daardoor zeer kostbaar in aanschaf. Deze dieren stellen hoge eisen aan huisvesting en verzorging, hetgeen hoge materiële en personele kosten met zich meebrengt. De beschikbaarheid van achtergrondinformatie zal mede afhangen van de vraag of de dieren uit het wild komen of in gevangenschap geboren zijn. Met name de leeftijd is van belang. Ten behoeve van de leeftijdsbepaling is een schema opgesteld waarmee aan de hand van de aangelegde en doorgebroken gebitselementen de leeftijd van deze apensoorten kan worden bepaald. Het is goed mogelijk deze dieren in gevangenschap gedurende lange tijd gezond te houden, maar ze laten zich vaak lastig behandelen. Uit het wild komende dieren zijn gebonden aan wettelijke bepalingen ten aanzien van import en quarantaine wegens gevaar voor overbrenging van ziekten. Volgens de wet op de dierproeven mogen slechts dan apen voor een dierproef worden gebruikt, indien deze proeven niet uitgevoerd kunnen worden bij andere proefdieren, zoals de rat en de hamster. Boven-

dien liggen de ethische normen bij deze dieren vaak hoger dan bij de rat en de hamster.

De tandformule van het blijvende gebit is  $2(I\frac{1}{2} C\frac{1}{2} P\frac{2}{2} M\frac{3}{2}) = 32$ . Op zevenjarige leeftijd is dit compleet. De tandmorfologie van deze apen is vrijwel overeenkomstig met die van de mens met uitzondering van de lange hoektanden. De microstructuur en de samenstelling van het glazuur vertonen veel overeenkomst met die bij de mens. Het verloop van de maturatie is identiek. Het speeksel vertoont qua samenstelling en concentraties veel overeenkomst met het speeksel van de mens, zowel ten aanzien van de muceuze en prolinerijke glycoproteïnen, amylase, lactoperoxidase, lysozyme en lactoferrine als van de anorganische componenten.

In de tandplaque van apen in gevangenschap komen veel bacteriesoorten voor die ook bij de mens gevonden worden: *Streptococcus mutans* serotype c en d, *S. sanguis*, *Neisseria*, *Veillonella*, *Actinomyces*, *Fusobacterium* en spirochetten. Bovendien komen *S. salivarius* en *Lactobacillus* voor op de slijmvliezen. Apen die uit het wild komen hebben geen *S. mutans*, maar in gevangenschap vindt een snelle natuurlijke infectie plaats. Biochemisch is de plaque vrijwel gelijk aan die bij de mens, ook wat betreft de door de micro-organismen uit suiker gevormde zuren.

Hoewel de eetgewoonten niet identiek zijn aan die van de mens, zijn apen wel liefhebbers van zoete voedingsmiddelen.

Zeker bij jonge dieren kunnen in enkele maanden carieuze laesies ontstaan: 'white spots' en caviteiten. Klinisch, röntgenologisch en histologisch zijn de laesies niet te onderscheiden van die bij de mens. De meeste laesies worden occlusaal gevonden en in mindere mate approximaal en op de vrije glatte vlakken.

Na het geven van een 'tranquillizer' kan de cariës klinisch en röntgenologisch 'gescoord' worden. Men onderscheidt drie klassen: 'sticky fissures' (sonde blijft haken, maar gaat niet in het dentine), 'very sticky fissures' (sonde in het dentine, maar de basis is nog hard) en cariës (zachte basis van de laesie).

Mede doordat apen hun mond ver kunnen openen is het mogelijk om de speekselklieren (parotis, submandibularis en sublingualis) te cannuleren en speeksel te verzamelen.

### 4.2. Rat

De laboratoriumrat is in het algemeen gemakkelijker verkrijgbaar en goedkoop. Echter, ten behoeve van de standaardisatie van de proefomstandigheden moeten speciale eisen aan de dieren gesteld worden en zijn soms bepaalde rattenstammen gewenst. Dit maakt de aanschaf duurder of kan het gewenst maken een eigen fokkolo-

nie op te zetten. Huisvesting en verzorging dienen weliswaar aan hoge eisen te voldoen, maar zijn toch veel minder kostbaar dan bij apen. Het aanpassingsvermogen aan experimentele manipulaties en de behandelbaarheid is groot bij deze dieren. De biologische variatie, veroorzaakt door vele factoren en de interacties tussen deze factoren, kan bij de rat beter gestandaardiseerd worden dan bij apen of bij de mens. Zo kan de genetische variatie verkleind worden door gerichte fok of met inteeltstammen.

De rat is monophyodont. De gebitsformule is  $2(I_1^1 M_3^3) = 16$ . De incisieven vertonen continue eruptie. Op de 14e dag na de conceptie worden de eerste en tweede molaar aangelegd en tussen de 10e en 12e dag na de geboorte is de kroon compleet gevormd. De eruptietijden van de molaren zijn afhankelijk van de rattenstam. Globaal geldt dat de eerste molaar doorbreekt op de 16e dag na de geboorte, de tweede molaar op de 18e-20e dag en de derde molaar op de 32e-34e dag. De molaren hebben diepe, nauwe fissuren in bucco-linguale richting.  $M_1$ ,  $M_2$  en  $M_3$  van de onderkaak hebben resp. drie, drie en twee fissuren. In de bovenkaak hebben de molaren elk twee fissuren. Het glazuur is slechts 0,1 mm dik, ontbreekt op het occlusale vlak en is direct na de eruptie nog sterk gehypomineraliseerd. De post-eruptieve maturatie verloopt zeer snel en is qua richting gelijk aan die bij de mens. In grote lijnen is de samenstelling en de microstructuur van het glazuur overeenkomstig met die bij de mens. Het glazuur van de rat heeft evenwel relatief meer organisch materiaal en de rangschikking van de kristallieten is anders.

Ook bij de rat heeft het speeksel een beschermende functie en bepaalt de speekselvloed de mate waarin carieuze laesies ontstaan. Het speeksel van de rat bevat muceuze en prolinerijke glycoproteïnen, amylase, lactoperoxydase en lactoferrine. Zowel bij de aap als bij de rat en de mens is de concentratie van natrium en chloor in het speeksel lager dan in serum, terwijl die van kalium en bicarbonaat hoger is dan in serum. Ook ureum en thyocianaat is in rattespeeksel aanwezig. De concentraties van de electrolyten in rattespeeksel zijn vaak wat lager dan bij de mens. Dit geldt met name voor fosfaat. De gevonden concentraties zijn van een aantal factoren afhankelijk, zoals het dag- en nachtritme, dieet en sexe (natrium wordt bijvoorbeeld in hogere concentraties gevonden bij mannelijke dan bij vrouwelijke ratten). De natuurlijke microflora wijkt sterk af van die bij de mens. Ratten die geen restricties hebben met betrekking tot hun microflora noemt men conventionele ratten. Vele van de rattenstammen hebben een potentieel cariogene flora. Het is ook mogelijk om bekende bacteriesoorten in te brengen

naast de bestaande microflora, zoals *S. mutans*. Of deze ingebrachte bacteriën zich zullen vestigen hangt af van de eigenschappen van de bacteriesoort zelf, van de reeds aanwezige microflora en het dieet. Men kan de aanwezige flora eerst onderdrukken met (breedspectrum-)antibiotica om daarna de gewenste bacteriesoorten in te brengen. Dit noemt men relatief gnotobiotische dieren. Er bestaan ook ratten die geheel vrij zijn van micro-organismen, zgn. kiemvrije dieren, die gehuisvest worden in bacterie- en virusdichte, steriele ruimten. Deze dieren kunnen geïnfecteerd worden met één of meer bekende bacteriesoorten. Men spreekt dan van gnotobiotische dieren.

Het is van groot belang om met gezonde dieren te werken. In het dieet zullen dan ook alle noodzakelijke bestanddelen moeten voorkomen. Ratten zijn omnivoren. Ze kunnen gevoerd worden met een hoog percentage koolhydraten ( $\pm 50\%$ ). Hoewel het knaagdieren zijn kunnen ze gevoerd worden met poederdiëten, met als gevolg dat de kiezen minder snel afslijten; de fissuren blijven diep. Het voedingspatroon heeft een dag- en nachtritme. De maaltijdfrequenties zijn 's nachts het hoogst. Licht, temperatuur en relatieve vochtigheid hebben grote invloed op de warmteregulatie en de metabolische activiteit en beïnvloeden dus de opname van eten en drinken.

De smaak, reuk en consistentie van het dieet hebben eveneens veel invloed op de voedselopname en de maaltijdfrequentie. De eetfrequentie ligt meestal hoog, afhankelijk van de rattenstam. Afhankelijk van het dieet, de microflora en de rattenstam kunnen snel carieuze laesies ontstaan, zowel in de fissuren, de proximale vlakken, de vrije gladde vlakken als in het worteloppervlak. De carieuze laesies lijken identiek aan die bij de mens: ze beginnen in het glazuur op analoge plaatsen, met dezelfde laterale verspreiding op de glazuurdentine grens en tonen hetzelfde beeld met betrekking tot infiltratie en desintegratie van dentine; microfotografisch zijn de laesies gelijk.

Sterk afhankelijk van de mate van standaardisatie van het cariësexperiment kunnen reproduceerbare carieuze laesies ontstaan in ongeveer 40 dagen.

In de loop der tijd zijn verscheidene technieken ontwikkeld om tandplaque en cariës te scoren en lichaamsvloeistoffen en andere monsters te verkrijgen. Bij levende ratten kunnen alleen uitgebreide laesies waargenomen worden. Om alle laesietypen te kunnen scoren moet men de molaren overlans middendoor of in coupes zagen. De laatste methode maakt het mogelijk om na kleuring van buccaal naar linguaal de fissuren te beoordelen, zodat de ernst van de laesie optimaal kan worden beoordeeld. Om bepalingen te kunnen doen in rattespeeksel of -mondvloeistof kan men de

speekselklieren uitprepareren of de speekselvloed stimuleren door chemische prikkeling van de innervatie en de mondvlloeistof opvangen of afzuigen. De concentraties van de speekselcomponenten zijn sterk afhankelijk van de gebruikte stof en van de duur en de intensiteit van de stimulatie.

#### 4.3. Hamster

Wat betreft de algemene selectiecriteria geldt in grote lijnen voor de hamster hetzelfde als voor de rat.

De tandformule en de eruptietijden zijn voor de hamster gelijk aan die van de rat. De morfologie van de molaren is bij de hamster echter meer gelijkend op die van de mens: de fissuren zijn niet zo naar lateraal gericht en minder diep en de knobbels zijn bedekt met glazuur. Bij de hamster vormt zich meer tandplaque dan bij de rat. Een voordeel bij de hamster is dat dit dier zijn bek veel verder open kan sperren dan de rat. De toegankelijkheid tot de molaren wordt bovendien bevorderd doordat de molaren van de hamster minder ver naar achteren staan.

Een aantal aspecten, dat reeds bij de rat is vermeld geldt ook voor de hamster. Er zijn echter minder gedetailleerde gegevens bekend.

Als nadelen van de hamster ten opzichte van de rat kunnen genoemd worden, dat de hamster gevoeliger is voor darmstoornissen, vooral op bepaalde diëten, dat met name de vrouwtjes vechtlustig zijn en dat hamsters niet kiemvrij te krijgen zijn zonder extreme veranderingen aan het darmkanaal.

#### 5. Mogelijkheden en beperkingen

Zowel bij de mens als bij bovengenoemde proefdieren dienen drie etiologische factoren gelijktijdig aanwezig te zijn voor het ontstaan van cariës: gebitselementen, microflora en voedsel. Bij de mens en bij proefdieren blijkt speeksel een belangrijke beschermende rol te spelen in het cariësproces. Er bestaan vele overeenkomsten tussen proefdieren en de mens met betrekking tot de factoren die relevant (kunnen) zijn voor het ontstaan van carieuze laesies. Vele variabelen blijken bij proefdieren dezelfde effecten te hebben als bij de mens, zoals de mate van maturatie van de elementen, de eetfrequentie, veranderingen in de koolhydraatsamenstelling van het dieet en de aanwezigheid van specifieke bacteriesoorten zoals *S. mutans*.

In principe kunnen de aap, de rat en de hamster dan ook gebruikt worden als diermodel in het cariësonderzoek met betrekking tot de volgende onderwerpen: 1. pre- en posteruptieve maturatie, remineralisatie, 2. potentiële cariogeniteit van vaste en vloeibare voedingsmiddelen en additie-

ven, 3. cariëspreventieve middelen, 4. microbiologische factoren en 5. immunisatie.

In zijn algemeenheid biedt de aap het voordeel, dat de ontwikkeling van cariëuze laesies in de tijd vervolgd kan worden, zowel klinisch als röntgenologisch. Als men bij knaagdieren een longitudinaal onderzoek wil uitvoeren, moet op elk waarnemings-tijdstip een groep dieren afgemaakt worden voor het scoren van de cariës. Gezien het geringe aantal dagen tussen de geboorte van de rat en de eruptie van de molaren biedt de rat slechts weinig mogelijkheden om het pre-eruptieve effect van b.v. fluoride te meten. Evenzo maakt de snelle post-eruptieve maturatie het moeilijk om bijvoorbeeld het effect van externe stoffen op dit proces bij de rat te bestuderen. De eruptietijden van het melkgebit en het blijvende gebit en de trager verlopende maturatie bij de aap maken deze dieren hiervoor beter geschikt.

Met ratten en hamsters kan in grotere groepen worden gewerkt, terwijl de etiologische, experimentele en milieufactoren beter te standaardiseren zijn, met als voordeel dat relatief eenvoudige en omschreven modellen mogelijk zijn met een kleinere biologische variatie.

Ratten en hamsters worden in vele dieetexperimenten gebruikt. Zo zijn suikers en suikervervangingsmiddelen onderzocht op hun potentiële cariogeniteit. Er wordt zelfs getracht om voedingsmiddelen met behulp van rattenexperimenten te rangschikken volgens een cariogeniteitsindex. Deze proeven kunnen zeker betrouwbare informatie geven. Men moet echter bedacht zijn op factoren die de proef specifiek kunnen beïnvloeden, waardoor de resultaten moeilijk te interpreteren zijn. Verschillen in fysische en organoleptische eigenschappen tussen proef- en controledieren kunnen ongelijke eetfrequenties tot gevolg hebben. Resultaten geven dan geen ondubbelzinnig antwoord op de vraagstelling. Om dieetexperimenten toch mogelijk te maken dienen de ratten te worden gevoerd met een 'opgelegde' maaltijdfrequentie. Dit is mogelijk met behulp van een zgn. 'frequency-controlled feeding machine'. De ratten worden hier afzonderlijk in gehuisvest. Via een tunneltje kunnen ze uit een voederschaltje eten. Op ingestelde tijden wordt een nieuw voederschaltje voorgedraaid.

Een andere mogelijkheid van dit apparaat is om verschillende diëten alternerend te voeren. In een vaste frequentie kunnen dan hoofdmaaltijden en zoete tussendoortjes worden verstrekt. Dit biedt een mogelijkheid om de situatie bij de mens te simuleren.

Suikervervangingsmiddelen zoals sorbitol en xylitol hebben ook bij de rat een laxerende werking. Vele experimenten zijn uitgevoerd met hoge concentraties van deze

zoetstoffen in het dieet (tot 30%). Vochtverlies, gewichtsverlies en/of hoge sterfecijfers door ernstige diarree en verminderde voedselopname waren het gevolg. Onder deze condities worden uiteraard de mogelijkheden van de dierproef ver overschreden. Dit soort experimenten is pas mogelijk indien het basisdieet en de concentraties suikervervangingsmiddelen worden aangepast aan de rat.

Ratten zijn liefhebbers van zoet drinkwater. De opname van zoete dranken is dan ook veel hoger dan van kraanwater. Bepaling van de potentiële cariogeniteit (en/of erosieve werking) van frisdranken kan dus niet zonder meer uitgevoerd worden. Een aanpassing van de 'feeding machine' voor een gecontroleerde drankverstreking is verkrijgbaar, zodat ook deze experimenten tot de mogelijkheden behoren. De tijdsduur waarin de mens op bepaalde producten kauwt, b.v. op kauwgom, is de rat helaas niet aan te leren. Dit geeft een niet op te lossen beperking van het diermodel.

Verscheidene cariëspreventieve middelen en methoden kunnen worden getoetst in een diermodel, zoals fluoride, tandpasta, chloorhexidine en enzymen. Zelfs bij de rat behoort tandenpoetsen en lokale applicatie tot de mogelijkheden. Men moet er wel weer op bedacht zijn dat door de smaak van het gebruikte produkt of door stress ten gevolge van de behandeling een veranderd voedingspatroon kan optreden. Voor het bereiken van een cariëspreventief effect bij de rat blijkt bijvoorbeeld van fluoride een hogere concentratie (in drinkwater) noodzakelijk te zijn. Dit zou kunnen samenhangen met de vaak extreem cariogene diëten die hierbij worden gebruikt. Aanpassing van het (verstoorde) evenwicht tussen cariogene aanval en weerstandsfactoren aan de proefomstandigheden is dan noodzakelijk en is ook mogelijk gebleken. Het verschijnsel fluorosis kan eveneens bij knaagdieren bestudeerd worden. Door de continue eruptie van de snijtanden kunnen de verschijnselen van fluorosis in het glazuur worden waargenomen.

Hoewel apen een orale microflora hebben, die qua samenstelling meer overeenkomst vertoont met die van de mens, kan bij ratten gemakkelijker met deze microflora worden gemanipuleerd. Dit biedt mogelijkheden tot onderzoek naar infectie, kolonisatie, transmissie en interacties van bacteriën in relatie tot cariës.

Gnotobiotische ratten vormen een diermodel dat microbiologisch het minst gecompliceerd is. Zonder invloed van de natuurlijke microflora kunnen bacteriële interacties onderzocht worden of kan de potentiële cariogeniteit van één bacterie of een combinatie van bacteriën worden getest. Als nadeel geldt wel, dat dit model verder van de situatie bij de mens af staat.

Bestudering van mechanismen en interacties van factoren met betrekking tot cariës is soms mogelijk. Mede door de toenemende gevoeligheid van meetapparatuur kunnen nauwkeurige metingen worden verricht in zeer kleine monsters. De betrouwbaarheid wordt veel meer bepaald door problemen rond de standaardisatie van de verzamelmethode.

## 6. Extrapolatie naar de mens

Het doel van cariësexperimenten in een diermodel is de resultaten en conclusies te extrapoleren naar de mens.

Uitgaande van het feit dat de verkregen resultaten uit het diermodel reproduceerbaar en ondubbelzinnig zijn, moet de onderzoeker de waarde van de conclusies voor de mens schatten.

De etiologische factoren voor cariës bij mens en proefdier zijn weliswaar gelijk, maar de grootte van de bijdrage van elk van deze factoren is niet bekend. De complexiteit van en de interacties tussen alle variabelen maken het extra moeilijk om de conclusies te extrapoleren naar de mens.

Bestudering en vergelijking van de aanwezige gegevens omtrent de variabelen bij de mens en bij het gebruikte proefdier kan een verantwoorde uitspraak mogelijk maken.

### Summary:

Title: Possibilities and limitations of the animal model in caries research.

Keywords: Cariology – Caries research – Animal experiments

In order to find an answer to a scientific problem animal experiments are sometimes indicated. It is essential to choose the right animal model. Selection criteria of a general nature and those specifically directed to the question (e.g. caries) are necessary. Based on our present knowledge, in this report such criteria are discussed with regard to the monkey, the rat and the hamster. From this one can learn the possibilities and limitations of the animal model so that the results can be correctly interpreted and extrapolated to the human situation.

### Literatuur:

De schrijver heeft in zijn overzichtsartikel geen specifieke verwijzingen naar de literatuur opgenomen; enkele aanbevolen bronnen van informatie over het behandelde onderwerp zijn:

1. *Guggenheim B.* Health and sugar substitutes. Proceedings of the ERGOB conference on sugar substitutes. Basel: S. Karger, 1979.
2. *Harris R.S.* Art and science of dental caries research. New York: Academic Press, 1968.
3. *König K.G.* Möglichkeiten der Kariesprophylaxe beim Menschen und ihre Untersu-

- chung im Kurzfristigen Rattenexperiment. Bern: Verlag H. Huber, 1966.
4. *Navia JM.* Animal models in dental research. Alabama: The University of Alabama Press, 1977.
  5. *Shaw JH, Roussos GG.* Sweeteners and dental caries. A special supplement of feeding, weight and obesity abstracts. Washington DC.: Information Retrieval Inc., 1978.
  6. *Sognaes RF.* Advances in experimental caries research. American Association for the Advancement of Science. Baltimore: Waverly Press Inc., 1955.
  7. *Tanzer JM.* Animal models in cariology. A

special supplement to microbiology abstracts-bacteriology. Washington DC.: Information Retrieval Inc., 1981.

April 1983.

Sorbonnelaan 16,  
3584 CA Utrecht

## HET GEBRUIK VAN ONZE KENNIS TEN DIENSTE VAN HET BELEID IN DE GEZONDHEIDSZORG

G. J. TRUIN  
A. J. M. PLASSCHAERT  
G. O. NIJLAND

*Uit het Instituut Conserverende Tandheelkunde voor Volwassenen van de Katholieke Universiteit te Nijmegen.  
Hoofd: Prof. Dr. A. J. M. Plasschaert.*

**Trefwoorden:** Gezondheidszorg – Toekomstonderzoek – Computersimulatie

### 1. Inleiding

Zodra in het kader van deze reeks artikelen gesproken wordt over 'het beleid in de gezondheidszorg' zijn tenminste een tweetal beperkingen op zijn plaats. Allereerst zullen we ons bescheidener moeten opstellen door het onderwerp te beperken tot de tandheelkundige gezondheidszorg. Daarbij beseffen we heel wel, dat de tandheelkundige gezondheidszorg een klein onderdeel is van de algemene gezondheidszorg, en als zodanig niet los te zien is van het grote geheel. Ontwikkelingen die van invloed zijn op de gezondheidszorg in het algemeen hebben eveneens hun effecten op de tandheelkundige gezondheidszorg. De tweede beperking betreft de toevoeging 'in ons land'. Ook hier moet gezegd worden dat internationale en/of Europese ontwikkelingen hun invloed hebben op de Nederlandse situatie. Deze invloeden zullen in het hierna volgende betoog niet afzonderlijk worden geanalyseerd, doch impliciet verondersteld zijn in de beschrijving van de Nederlandse situatie.

Toch is aan te geven waarom de auteurs vanuit de 'cariologie' als aandachtsveld geïnteresseerd zijn in het beleid van de tandheelkundige gezondheidszorg. Na gemiddeld ongeveer tien jaar regelmatig epidemiologische gegevens verzameld te hebben met betrekking tot tandcariës, ontkomt men niet aan de vraag hoe men het vraag- en aanbodmechanisme van tandheelkundige zorgverlening zou kunnen beïnvloeden, teneinde de noodzaak tot tandheelkundige behandeling terug te dringen. Daarbij is niet alleen kennis van de epidemiologische gegevens van belang. Het alles omvattende woord is 'beleid'.

Alvorens in te gaan op de ons thans ter beschikking staande mogelijkheden om aanwezige kennis te gebruiken ten dienste van het beleid in de tandheelkundige gezondheidszorg, zal eerst het begrip 'beleid' nader gedefinieerd worden. Daarna wordt een onderzoeksmethode beschreven waarmee verschillende beleidsscenario's gesimuleerd kunnen worden. Tenslotte wordt ingegaan op de vraag welke tendensen mogelijke veranderingen in de tandheelkundige gezondheidszorg tot gevolg kunnen hebben in de toekomst.

### 2. Wat is beleid in de tandheelkundige gezondheidszorg?

Men kan spreken van het maken en/of voeren van beleid door personen of instanties. Voorwaarde om een beleid vast te stellen en uit te voeren, is dat men het eens is over de *doelen* die men binnen bepaalde randvoorwaarden zou willen realiseren. Hier doet zich de eerste moeilijkheid voor. Ten eerste kunnen diverse groeperingen binnen het systeem van de tandheelkundige gezondheidszorg verschillende, soms tegenstrijdige doelstellingen nastreven. Ten tweede, zo men het al eens zou zijn over de doelen, dan kunnen de middelen onvoldoende zijn om de doelen te realiseren en zullen prioriteiten gesteld moeten worden. Ten derde kan men wel of geen rekening willen houden met mogelijke secundaire effecten van te voeren beleid. Ter illustratie van dergelijke problemen in de tandheelkundige gezondheidszorg moge het volgende citaat dienen van Van der Heyde: 'Er bestaat tot nu toe geen eensluidende visie ten aanzien van de doelstellin-

### Samenvatting:

Het begrip 'beleid' is gemeengoed geworden in ons dagelijkse spraakgebruik, zonder dat de meesten onder ons zich goed realiseren wat het begrip precies inhoudt. Ingegaan wordt op een nadere definiëring van het begrip 'beleid' en enkele moeilijkheden die zich hierbij voordoen. Vervolgens wordt besproken waarom juist de systeembenadering een hulpmiddel kan zijn bij beleidsvoorbereiding en -verkenning.

Met gebruikmaking van deze onderzoeksmethode is een computersimulatie-model van de tandheelkundige gezondheidszorg ontwikkeld. Aan de hand van enkele (beleids)analyses met het model wordt gedemonstreerd wat mogelijke effecten op lange termijn van de in het model gesimuleerde trends in het aanbod van en de vraag naar tandheelkundige hulp zijn op de arbeidsmarkt van tandartsen en mondhygiënist.

gen van de tandheelkundige gezondheidszorg en dientengevolge kan er nauwelijks sprake zijn van een beleid. Er zijn het laatste decennium zeker 25 visies, nota's, structuurrapporten en adviezen gemaakt zonder dat er een duidelijk beleid op volgde. Van een werkelijk werkbaar tandheelkundig verzorgingssysteem kan pas sprake zijn, indien alle hierbij betrokken partijen dat aanvaardbaar, uitvoerbaar en betaalbaar achten. Geen van de tot nu toe opgestelde nota's en rapporten voldoet echter aan deze voorwaarden.<sup>1</sup>

Is men het eens over de na te streven doelen, dan bestaat beleid uit het kiezen van *wegen* en *middelen* en het stellen van *prioriteiten* tussen de doelen. Daarbij hanteert men *beleidsprincipes* en is *planning* noodzakelijk om de tijdschaal aan het beleid toe te voegen.<sup>2</sup>

Wanneer het beleid zich bijvoorbeeld ten doel zou stellen om de prevalentie van tandcariës in de Nederlandse bevolking terug te dringen, dan kan men als beleidsprincipe hanteren dat de bevolkingsgroep boven een bepaalde leeftijd buiten beschouwing wordt gelaten ten gunste van jongere generaties. Met betrekking tot de wegen en middelen dient men zich af te vragen welke