

# NOBELPRIJS GENEESKUNDE 1986: BEKRONING VAN ORAAL-BIOLOGISCH ONDERZOEK

## SAMENVATTING

De Nobelprijs voor Geneeskunde 1986 is toegekend aan Rita Levi-Montalcini en Stanley Cohen voor hun celbiologisch en biochemisch onderzoek van de zenuwgroeifactor (NGF) en de epidermale groeifactor (EGF) uit de glandula submandibularis van de mannetjesmuis.

NGF blijkt noodzakelijk te zijn voor de differentiatie, groei en ontwikkeling van sympathische en sensore zenuwcellen. NGF kan bij bepaalde sympathische zenuwcellen een intensieve, halo-vormige neuriet-uitgroei induceren, alsook de celgroei van deze neuronen stimuleren. Ook kan NGF de groei van enkele neurale tumoren beïnvloeden. Voor klinische toepassingen van NGF wordt gedacht aan een stimulering van het herstel van beschadigd zenuwweefsel en aan bestrijding van neurogene tumoren.

EGF stimuleert de celdeling van epitheelcellen en fibroblasten. Het versterkt de groei en keratinisatie van huidweefsel. Het reduceert de vorming van experimentele maagzweren, remt de maagzuursecretie en versnelt de heling van huidwonden. EGF beïnvloedt de groei en ontwikkeling van bepaalde epitheliale tumoren. Het EGF-eiwit kan synthetisch worden bereid, zodat klinische toepassingen op het gebied van huidaandoeningen in het verschiet liggen.

VAN NIEUW AMERONGEN A. Nobelprijs Geneeskunde 1986: bekroning van oraal-biologisch onderzoek. Ned Tijdschr Tandheelkd 1987; 94: 168-1.

A. van Nieuw Amerongen, biochemicus

Uit de afdeling Orale Biochemie van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam.

Trefwoorden: **Biochemie** – Groeifactoren – Speekselcellen

Datum acceptatie: 8 maart 1987.

Adres: Dr. A. van Nieuw Amerongen, Van de Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam.

## 1. INLEIDING

De Nobelprijs voor Geneeskunde is dit jaar toegekend aan de Italiaanse biologe Rita Levi-Montalcini (1909) en de Amerikaanse biochemicus Stanley Cohen (1923). Het bekroonde onderzoek werd gestart in het begin van de jaren vijftig en betreft de ontdekking van zogenoemde groeifactoren in de speekselklieren, die vooral buiten de mondholte hun groeistimulerende invloed kunnen uitoefenen. Dit onderzoek is in dertig jaar tijd uitgegroeid tot een multidisciplinaire bestudering van de invloed van speekselklier-groeifactoren op de differentiatie en groei van vele type weefselcellen. Deze groeifactoren, die eiwitten zijn, worden door de speekselklieren uitgescheiden in het speeksel. Zij overleven voor een belangrijk deel hun tocht door het spijsverteringskanaal. Na resorptie worden ze getransporteerd via de bloedbaan naar de diverse weefsels om de differentiatie en groei van verschillende celtypen te stimuleren, waaronder zenuwcellen en huidcellen, maar ook parodontale cellen.

## 2. SOORTEN GROEIFACTOREN

Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken, dat met name in de glandula submandibularis van een mannetjesmuis groeifactoren aanwezig zijn, die een groeistimulerende invloed hebben op verschillende celtypen. Deze blijken gesynthetiseerd te worden in de ductale cellen. Secretie van deze groeifactoren vindt vooral plaats onder invloed van  $\alpha$ -adrenerge en in veel mindere mate onder invloed van  $\beta$ -adrenerge en cholinerge prikkels.

In de glandula parotis en glandula sub-

lingualis komen de groeifactoren niet of nauwelijks voor. De best onderzochte speekselklier-groeifactoren zijn:

- de zenuwgroeifactor ('nerve growth factor', NGF),
- de epidermale groeifactor ('epidermal growth factor', EGF).

Hoewel NGF biochemisch gezien opgebouwd is uit drie verschillende eiwitketens, wordt de groeistimulerende activiteit veroorzaakt door de kleinste eiwitketen, bestaande uit 118 aminozuren, het  $\beta$ -NGF (afb. 1). EGF is opgebouwd uit één enkele eiwitketen, bestaande uit 53 aminozuren (afb. 2). Beide relatief kleine eiwitten zijn in staat zich te hechten aan specifieke receptoren op hun 'doelcellen' waarna in de cel biochemische reacties plaatsvinden, die leiden tot celdifferentiatie en ontwikkeling.

Tot nu toe is de hoogste concentratie aan NGF aangetoond in de glandula submandibularis van de mannetjesmuis. NGF is eveneens aanwezig in de glandula submandibularis van de mens, maar in lagere concentratie. In tegenstelling tot de muis is het NGF-gehalte in de humane glandula submandibularis ongeveer gelijk voor man en vrouw. Daarnaast is een aanverwante groeifactor aanwezig in slangegif van de Naja-naja en in de prostaatklieën van de cavia, alsook in runderzaadplasma.

De synthese van de groeifactoren in de speekselklieren staat onder hormonale invloed. Zo resulteert castratie in een sterke daling, terwijl injectie van testosteron weer een verhoogd niveau geeft. Ook resulteert toediening van testosteron aan vrouwtjesmuizen in een verhoogd niveau van de groeifactoren in de speekselklieren. Daarnaast stimuleren schildklierhormo-

nen, zoals thyroxine, zowel vergroting van de glandula submandibularis als verhoging van de synthese van groeifactoren. Ook bepaalde hormonen van de bijnierschors kunnen de synthese van de groeifactoren stimuleren.

## 3. DE ZENUWGROEIFACTOR (NGF)

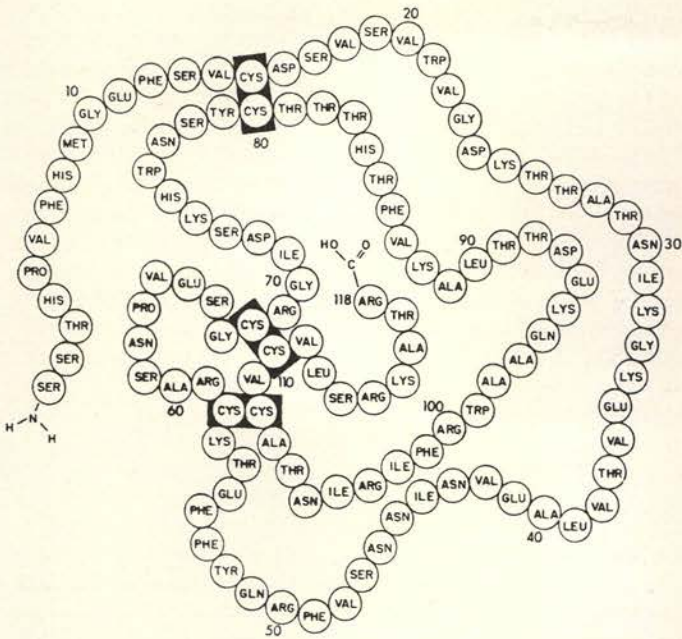
### 3.1. Invloed NGF op zenuwstelsel

In het begin van de jaren vijftig vond Rita Levi-Montalcini, dat neuronen van de sympathische ganglia van de dorsale wortel van de kip een opmerkelijke uitgroei van neurieten in een halo toont, wanneer deze geïncubeerd worden met een muizesarcoom (afb. 3). Ook andere sympathische ganglia, zoals de bovenste cervicale ganglia, en chromaffine cellen van bijniemerg, toonden neuriet-uitgroei. Na deze fascinerende ontdekking werd nagegaan welke factor hiervoor verantwoordelijk was. De geïsoleerde factor bleek een eiwit te zijn, NGF, die in hoge concentratie aanwezig bleek te zijn in de glandula submandibularis van de mannetjesmuis.

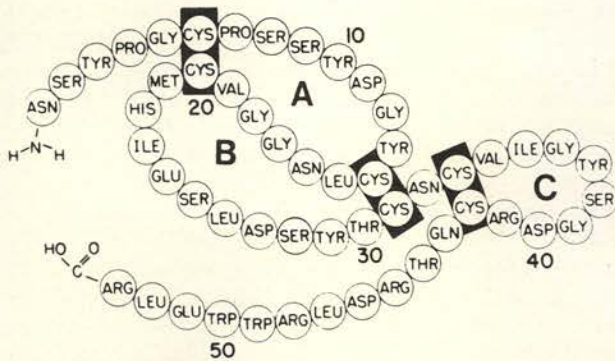
De uitgroei van neurieten gaat gepaard met verhoging van de methylering van de fosfolipiden van het neurietmembraan. Dit heeft invloed op de vloeibaarheid van membraanstructuren. Bovendien wordt de synthese van een fosfoproteïne van de microtubuli gestimuleerd. Hierdoor wordt tijdens de neuriet-uitgroei het cytoskelet gevormd en gestabiliseerd.

Voor de ontwikkeling en differentiatie van sympathische en sensore zenuwcellen bleek NGF noodzakelijk te zijn. NGF wordt door deze neuronen gebonden aan een receptor van het celoppervlak en





Afb. 1. Aminozuur-volgorde van  $\beta$ -NGF van de glandula submandibularis van de muis. De ruimtelijke structuur wordt gestabiliseerd door de vorming van drie S-S-bruggen tussen twee cysteïne aminozuren.<sup>1</sup>



Afb. 2. Aminozuur-volgorde van EGF van de glandula submandibularis van de muis. De ruimtelijke structuur van dit eiwit wordt, evenals bij  $\beta$ -NGF, gestabiliseerd door de vorming van drie S-S-bruggen tussen twee cysteïne aminozuren.<sup>2</sup>

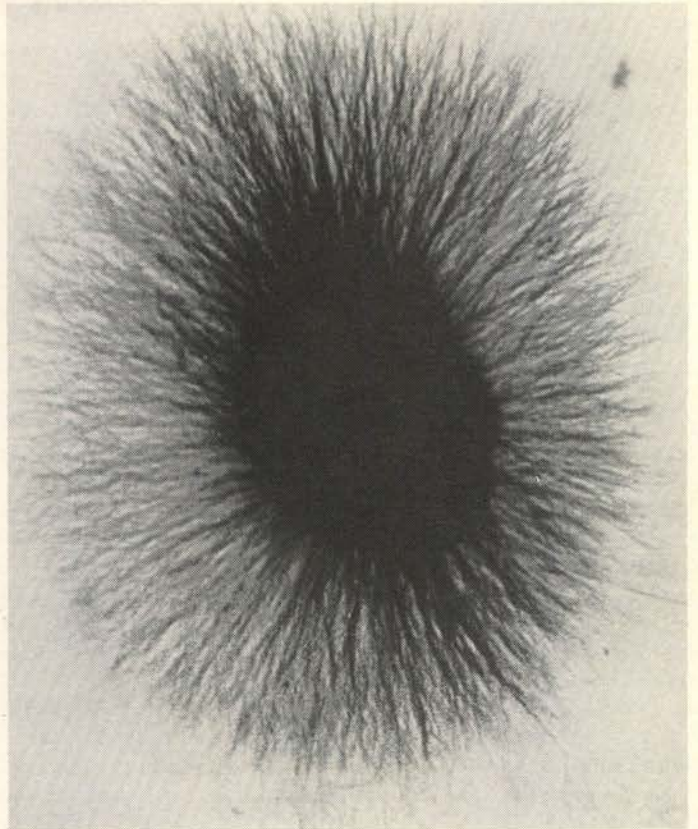
wordt voor een deel in de cel opgenomen. Het gevolg van deze interactie is, dat in de sympathische neuronen de activiteit verhoogd wordt van een aantal enzymen, die betrokken zijn bij de synthese van de neurotransmitter noradrenaline, zoals tyrosine-hydroxylase, dopa-decarboxylase en dopamine- $\beta$ -hydroxylase. Met andere woorden, NGF reguleert zowel de differentiatie als de groei en handhaving van sympathische neuronen. Parasympathische ganglia daarentegen zijn ongevoelig voor NGF en bezitten blijkbaar geen NGF-receptor op hun celmembranen.

Deze experimentele gegevens hebben geleid tot de hypothese, dat NGF mogelijk een stimulerende invloed heeft op het herstel van beschadigd zenuwweefsel.

### 3.2. NGF en tumorcellen

Naarmate meer bekend werd van de werking van NGF, werd ook onderzocht of NGF invloed heeft op de ontwikkeling van tumorcellen. De voornaamste eigenschap van tumorcellen is de doorgaande celdeling. Daar tumorcellen enorme verschillen in gedrag is het ook te verwachten, dat NGF geen éénduidig effect zal hebben op alle onderzochte tumoren.

Verschillende tumorcellijnen synthetiseren en secreteren NGF, zoals muize-sarcoomcellen, C-6 glioomcellen en neuroblastoomcellen. Humane melanoomcellen hebben variërende niveaus van NGF en NGF-receptoren op hun celmembranen. De combinatie van NGF-synthese door de melanoomcellen met de aanwezigheid van



Afb. 3. Invloed van  $\beta$ -NGF op de uitgroei van neurieten in een halo rond een kippeganglion, dat door Rita Levi-Montalcini is gekweekt (Instituut voor Celbiologie, Rome). Zonder  $\beta$ -NGF zijn de neurieten afwezig. (Met toestemming overgenomen uit *Natuur en Techniek* 1986; 54:933.<sup>3</sup>)

NGF-receptoren op hun celmembranen zou kunnen leiden tot autostimulatie van melanoomcellen door NGF. Nader onderzocht zou moeten worden of antiserum tegen NGF in staat is de groei van de melanoomcellen te remmen.

Veelbelovend is het feit, dat experimenteel opgewekte neurogene carcinomen, veroorzaakt door ethyl-nitroso-ureum, gereduceerd kunnen worden door NGF. Dit geldt ook voor een tumorcellijn PC-12, afgeleid van het pheochromocytoom van de bijnierverg. Deze cellen stoppen met celdeling in aanwezigheid van NGF en gaan daarbij lijken op rijpe sympathische neuronen, met inbegrip van de uitgroei van neurieten. De PC-12-cellen blijken NGF te kunnen binden door de aanwezigheid van NGF-receptoren op hun celoppervlak.

Hieruit blijkt, dat nog veel onderzoek nodig is om na te gaan bij welke tumortypen NGF of anti-NGF-serum klinisch kan worden toegepast voor bestrijding van groei van tumoren.

## 4. DE EPIDERMAL GROEIFACTOR (EGF)

### 4.1. EGF en epitheelweefsel

In tegenstelling tot NGF heeft EGF uit de speekselklieren een groeistimulerende in-



vloed op verschillende epitheelweefsels en huid. EGF kan zich hechten aan epitheelcellen en fibroblasten via een receptor-eiwit op hun celmembraan. Deze EGF-receptor bezit zelf enzymatische activiteit: het is een tyrosine-kinase, dat wil zeggen dat het de fosforylering van specifieke intracellulaire eiwitten katalyseert via het aminozuur tyrosine. Daardoor wordt de lading van een eiwit negatiever, hetgeen invloed heeft op de ruimtelijke structuur en daarmee mogelijk ook op de biologische activiteit. Het is opvallend, dat EGF de DNA-synthese van epitheelcellen en mesenchymcellen kan stimuleren, nadat een specifiek celkern-eiwit gefosforyleerd is. Daarnaast wordt ook een ander enzym geactiveerd na incubatie van deze cellen met EGF, namelijk ornithine-decarboxylase (ODC). Dit enzym is betrokken bij de biosynthese van polyaminen, zoals putrescine en spermidine. Deze processen gaan altijd vooraf aan celgroei en celdeling. EGF is nu in staat om de ODC-activiteit te verhogen van epitheelcellen van bijvoorbeeld maag en duodenum, maar ook van bepaalde tumorcellen afgeleid van epidermale tumoren zoals A431.

Het is opvallend, dat intacte epidermis van volwassen dieren niet reageren op EGF, maar wel kan EGF de groei van embryonaal en ook verwond epitheelweefsel stimuleren. De invloed van EGF op epitheel wordt duidelijk geïllustreerd door de volgende verschijnselen. Wanneer pasgeboren muizen dagelijks worden geïnjecteerd met een geringe hoeveelheid aan EGF dan resulteert dit in:

- vervroeging van de eruptie van de incisieven op dag 6-7 (normaal op dag 10-11);
- vervroeging van de opening van de oogleden op dag 7 (normaal op dag 12-13);
- toeneming van de dikte en keratinisatie van de huid en van het mondslimvlies maar niet van ademhalingsepitheel;
- versnelling van de wondheling van een huidwond.

Bij deze processen speelt waarschijnlijk een belangrijke rol, dat EGF de celdeling stimuleert van epitheelcellen en van fibroblasten. Daar staat tegenover, dat EGF een remmende invloed heeft op de vroege tandmorphogenese en differentiatie en mogelijk eveneens op de botvorming. EGF stimuleert weliswaar van osteoblasten de eiwit- en DNA-synthese, maar remt daarentegen de collageensynthese. Met andere woorden de synthese van botmatrix-eiwit wordt door EGF niet gestimuleerd. Eveneens veroorzaakt EGF verhoging van de eiwitsynthese in humane gingivale fibroblasten, terwijl de collageensynthese niet beïnvloed wordt. Blijkbaar kan EGF dus specifiek epitheelcellen en huidcellen stimuleren tot groei en celdeling door stimulatie van de synthese van specifieke eiwitten, maar niet van collageen.

## 4.2. EGF en tumoren

Verschillende typen tumoren tonen een uitzonderlijke toeneming van EGF-receptoren op hun celmembraan, waaronder gliale, epidermale, long- en pancreastumoren. De humane epidermale carcinoomcellijn A431 bevat maar liefst  $2 \times 10^6$  EGF-receptoren per cel, terwijl een normale humane fibroblast hooguit  $10^5$  EGF-receptoren per cel bevat. Daar EGF al een sterke invloed uitoefent op de groei en celdeling van de fibroblast, kan EGF een nog sterkere interactie aangaan met tumorcellen met een verhoogd aantal EGF-receptoren. De aanwezigheid van een groot aantal EGF-receptoren wordt in verband gebracht met een versterkt vermogen tot metastaseren en tumorinvasie.

Evenals bij normale fibroblasten, resulteert toevoeging van EGF aan A431-tumorcellen in een verhoging van de fosforylering van hun eiwitreceptor. De invloed van EGF wordt nauwkeurig bepaald door zijn concentratie:

- een lage EGF-concentratie ( $0.1 - 10 \times 10^{-12}$  Mol) stimuleert de groei van tumorcellen;
- een hoge EGF-concentratie ( $0.1 - 10 \times 10^{-9}$  Mol) remt de groei van tumorcellen.

In tegenstelling tot het deling bevorderende effect van EGF op veel normale celtypen, kan EGF de groei van A431-tumorcellen remmen, en ook die van bepaalde tumoren, bijvoorbeeld van mammatumoren. Daar staat tegenover, dat EGF de groei van andere tumoren juist versterkt, bijvoorbeeld van rattehepatoomcellen en een ovarium-cel lijn.

Uit bovenstaande gegevens blijkt dat EGF betrokken kan zijn bij de groei en ontwikkeling van bepaalde epidermale tumoren. Op dit terrein ligt in de nabije toekomst een duidelijke mogelijke toepassing van EGF en anti-EGF-sera. Vooral wordt dit mogelijk nu EGF in grotere hoeveelheden

synthetisch bereid kan worden. Met behulp van genetische manipulatie kan EGF gesynthetiseerd en geseerneerd worden door de darmbacterie *E. coli*. Eveneens wordt dit eiwit, dat uit 53 aminozuren bestaat, thans organisch-chemisch gesynthetiseerd. Dit technologisch verkregen eiwit heeft dezelfde biologische eigenschappen als het EGF uit de glandula submandibularis van de muis. Daardoor zal het EGF toegepast kunnen gaan worden om de groei en ontwikkeling van epidermale tumoren te onderdrukken.

## 5. SLOTOPMERKINGEN

Het onderzoek naar de groeifactoren van de speekselklieren heeft bijzondere aandacht gekregen door de toekenning van de Nobelprijs voor Geneeskunde. Het onderzoek van de groeifactoren voor klinische toepassingen bevindt zich nog in het dierexperimentele stadium.

NGF zou toegepast kunnen worden bij aandoeningen van het zenuwstelsel, terwijl EGF vooral betrokken kan worden bij aandoeningen van epitheelweefsel en huid en ook bij hoornvliesherstel. Ook is uit de studies van de groeifactoren duidelijk geworden, dat de speeksel-eiwitten niet alleen hun functies uitoefenen in de mondholte ten behoeve van mondslimvlies en gebits-elementen, maar ook dat verschillende speekselcomponenten van essentieel belang zijn voor de differentiatie en groei van andere perifere weefsels en organen. Zij tonen hiermee dus een hormoonachtige werking.

Behalve de hier besproken groeifactoren NGF en EGF worden er nog andere groeifactoren door de speekselklieren gesynthetiseerd en afgegeven aan het speeksel, zoals de mesenchymale groeifactor (MGF), de mesodermale groeifactor (F-2), en de thymus transformerende factor

## SUMMARY

NOBELPRICE OF MEDICINE 1986.

Keywords: Biochemistry - Growth factors - Salivary proteins

The Nobelprice of Medicine 1986 has been awarded to Rita Levi-Montalcini and Stanley Cohen for their cellbiological and biochemical research of the nerve growth factor (NGF) and the epidermal growth factor (EGF) from the submandibular gland of the male mouse.

NGF is required for the differentiation, growth and development of sympathetic and sensory neurons. NGF induces neurite-outgrowth as a halo from certain sympathetic neurons. Moreover, it stimulates the cellgrowth of these neurons. In addition, NGF influences the growth of a number of neural tumors. Clinically, NGF might be applied in the near future for the repair of traumatized neural tissue and also for the reduction of neural tumors.

EGF stimulates the mitotic activity of epithelial cells and fibroblasts. It enhances the growth and keratinisation of dermal tissue. EGF reduces the formation of experimental stomach ulcers, inhibits the secretion of gastric acid and accelerates woundhealing of skinwounds. EGF influences the growth and development of epidermoid tumors. The EGF protein can be made synthetically, so that EGF will become available for clinical application in the near future.



(TTF). Deze groeifactoren zijn echter tot op heden veel minder fundamenteel onderzocht. Mogelijk krijgt het onderzoek daarvan een extra impuls door de bekroning van het multidisciplinaire onderzoek van NGF en EGF.

## LITERATUUR

- <sup>1</sup> ANGELETTI RH, BRADSHAW RA. Nerve growth factor from mouse submaxillary gland: amino acid sequence. *Proc Natl Acad Sci* 1971; 68: 2417-20.
- <sup>2</sup> HEATH WF, MERRIFIELD RB. A synthetic approach to structure-function relationships in the murine epidermal growth factor molecule. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83: 6367-71.
- <sup>3</sup> POELMANA RE, VAN ZOELLEN EJJ, BOONSTRA J. Nobelprijs Geneeskunde Groeifactoren. *Natuur en Techniek* 1986; 54: 928-33.

## HET GEBRUIK VAN FARMACOTHERAPEUTISCHE INFORMATIEBRONNEN DOOR TANDARTSEN

### SAMENVATTING

Om de farmacotherapeutische kennis bij te kunnen houden, zullen tandartsen gebruik moeten maken van informatiebronnen. In dit artikel wordt verslag gedaan van een onderzoek naar het gebruik van farmacotherapeutische informatiebronnen door tandartsen. Het Farmacotherapeutisch Kompas is relatief gezien de meest gebruikte informatiebron, waarbij van meer dan alleen het gedeelte 'Tandartsreceptuur' gebruik wordt gemaakt. Tandartsen die bij- en nascholingscursussen volgen zijn ook degenen die het grootste aantal bronnen raadplegen. In tegenstelling tot de situatie bij huisartsen, is de apotheker een weinig gebruikte informatiebron. Voor de optimalisering van het geneesmiddelengebruik binnen de tandheelkunde zou een intensiever contact met de apotheker wenselijk zijn.

PAES AHP, BLOM AThG. Het gebruik van farmacotherapeutische informatiebronnen door tandartsen. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1987; 94: 171-4.

A. H. P. Paes, socioloog  
A. Th. G. Blom, apotheker

Uit de vakgroep Praktische Farmacie,  
Subfaculteit der Farmacie van de  
rijksuniversiteit te Utrecht.

Trefwoorden: **Farmacologie** – Farmacotherapie  
– Farmacotherapeutisch Kompas

Datum acceptatie: 15 januari 1987.

Adres: A. H. P. Paes, Croesestraat 79, 3522 AD Utrecht.

### 1. INLEIDING

Farmacotherapie al of niet in combinatie met andere therapieën behoort tot een van de mogelijkheden die tandartsen ter beschikking staan bij de behandeling van hun patiënten. Ondanks het feit dat de farmacotherapie maar een klein deel uitmaakt van het tandheelkundig handelen, moeten tandartsen, willen zij op de hoogte blijven van ontwikkelingen rond nieuwe geneesmiddelen, gebruik maken van informatiebronnen. Evenals huisartsen en specialisten, zijn tandartsen bevoegd tot het voorschrijven van geneesmiddelen. Bij tandartsen doet zich wel de bijzonderheid voor dat zij geen gelijke bevoegdheid hebben tot het voorschrijven van geneesmiddelen. Tandartsen, afgestudeerd vóór 1948 (de zogenaamde vierjarige opleiding), zijn alleen bevoegd om geneesmiddelen voor te schrijven voor uitwendig gebruik. Tandartsen, afgestudeerd na 1948 (de zogenaamde zesjarige opleiding), zijn bevoegd alle geneesmiddelen voor te schrijven voor zover dit noodzakelijk is voor de uitoefening van de tandheelkunde.<sup>1</sup>

Hoe groot het aandeel van de tandartsenreceptuur is in het totale aantal voorschriften, is voor de Nederlandse situatie niet exact bekend. In de Verenigde Staten is geconstateerd dat absoluut en relatief

gezien het voorschrijven van geneesmiddelen door tandartsen aan het toenemen is.<sup>2-4</sup> Deze toename van het aantal voorschriften wordt toegeschreven aan veranderingen in de opleiding,<sup>4</sup> de grotere gerichtheid op preventie<sup>5</sup> en de verandering in de houding van tandartsen ten aanzien van het omgaan met pijn.<sup>6</sup>

Onder andere door het voorschrijvend karakter van de tandheelkunde is in het verleden een beroep gedaan om te komen tot een betere samenwerking tussen huisarts en tandarts.<sup>7</sup>

In de Verenigde Staten blijkt de tandartsenreceptuur hoofdzakelijk te bestaan uit het voorschrijven van antibiotica, analgetica, sedativa en fluoride. Voor Nederland wordt gesteld dat de tandartsenreceptuur zich hoofdzakelijk toespist op antibiotica en analgetica.<sup>7</sup> Het Farmacotherapeutisch Kompas vermeldt in een apart hoofdstuk 'Tandartsreceptuur'<sup>8</sup> de tandheelkundige geneesmiddelen voor inwendig gebruik, waarbij vijf categorieën onderscheiden worden: lokale anaesthetica, anxiolytica en sedativa, antimicrobiële middelen, analgetica en antiphlogistica.

Bij het voorschrijven van geneesmiddelen kunnen tandartsen verschillende informatiebronnen raadplegen om gegevens over geneesmiddelen te verkrijgen. Uit buitenlandse studies is wel iets bekend

over het raadpleeggedrag van tandartsen.<sup>9</sup> Voor Nederland was dit echter tot nu toe niet het geval. Onder tandartsen en andere beroepen in de gezondheidszorg is in 1984 een evaluatie verricht naar het gebruik en de waardering van het Farmacotherapeutisch Kompas (verder te noemen Kompas). Deze evaluatie gaf de mogelijkheid om na te gaan welke informatiebronnen tandartsen gebruiken om aan hun farmacotherapeutische informatie te komen.

De achtergrond van de evaluatie van het Kompas werd gevormd door de vraag van de Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie (CMPC) van de Ziekenfondsraad (samensteller van het Kompas) in hoeverre het Kompas door tandartsen gebruikt wordt en zij het ontvangen hiervan om prijs stellen. Daarnaast is onderzocht in hoeverre tandartsen het wenselijk vinden om in plaats van het Kompas, een aparte uitgave voor tandartsen te ontvangen.

### 2. MATERIAAL EN METHODE

Samen met de aanvulling op de tweede editie van het Kompas, is aan 890 tandartsen een vragenlijst toegestuurd, zijnde 15% van de tandartsenpopulatie. De steekproef werd getrokken uit het bestand van een commercieel bureau. Dit bureau verzorgde ook de verspreiding van het Kompas en de vragenlijsten voor de evaluatie.