

Wat de tand aan ons bindt

Een redactionele bewerking van de rede uitgesproken ter gelegenheid van de aanvaarding van het hoogleraarsambt in de Experimentele Parodontologie aan de Universiteit van Amsterdam op 29 oktober 1992 door Prof. Dr. W. Beertsen.

1 Inleiding

Een belangrijk aspect in de kliniek betreft de regeneratie van parodontale weefsels. Op dit punt is de vooruitgang vooral toe te schrijven aan de resultaten en inzichten van meer fundamenteel gericht onderzoek. Zonder de vernieuwende inzichten die werden verkregen op basis van celbiologisch onderzoek van de steunweefsels van het gebit zouden de principes van 'guided tissue regeneration' niet ontwikkeld zijn.

In 1979 vatte één van mijn leermeesters Anthony H. Melcher (University of Toronto) zijn visie op de regeneratiecapaciteit van het parodontium samen door te wijzen op de grote verschillen die bestaan tussen de cellen van het tandvlees en de cellen van het daaronder liggende wortelvlies. Regeneratie van parodontaal steunweefsel zou een ongestoorde uitgroei van wortelvliescellen vergen. Dit houdt in elk geval in dat de cellen van het tandvlees geen toegang zouden mogen krijgen tot het domein van het wortelvlies. De logische stap naar de klinische toepassing kwam met de gedachte een membraan te plaatsen tussen tandvlees en wortelvlies, een gedachte van Melcher (1979),¹ later in praktijk gebracht door enkele Scandinavische onderzoekers.²

2 Biomineralisatie

Een belangrijk aspect van de regeneratie van parodontale weefsels betreft de vorming van wortelcement, het verkalkte weefsel waarmee het wortelvlies vastzit aan de tand. Ter adstructie van het belang van fundamenteel onderzoek voor de kliniek zal in het kort iets over dit onderwerp naar voren worden gebracht. Omdat mineralisatieprocessen centraal staan bij de vorming van cement, is het noodzakelijk eerst iets in meer algemene zin over de biologische principes van mineralisatie te vertellen.

In de harde weefsels van gebit en skelet zijn de mineralen gewoonlijk opgeslagen in de vorm van calciumfosfaat kristallen. Deze zorgen voor hardheid en stevigheid waardoor de verkalkte weefsels bestand zijn tegen mechanische belasting. De kristallen zijn niet zomaar op toevallige wijze in de weefsels neergeslagen, maar onderhouden een speciale ruimtelijke relatie en ordening ten opzichte van de organische matrix waarin ze zijn ingebed, gewoonlijk collageen. Dit is een vezelig materiaal, dat als het ware de bewapening vormt van de harde weefsels. Het kan vergeleken worden met de staaldraden in beton of de glasvezels in polyester. Het collageen en de daarmee samenhangende niet-collagene componenten bepalen in belangrijke mate de vorm, grootte en oriëntatie van de kristallen.

Al sinds vele jaren is bekend dat er in verkalkende weefsels een enzym voorkomt, dat in staat

is fosfaat groepen af te splitsen van bepaalde organische fosfaat verbindingen. Dit enzym werd in 1923 door Robison ontdekt en luistert naar de naam alkalische fosfatase.³ Het wordt in hoge concentraties gevonden in bot- en tandvormende cellen. Hoewel het veel voorkomt, is de functie ervan nog steeds niet helemaal duidelijk. Een probleem is namelijk dat het enzym ook voorkomt in zachte, niet verkalkende, weefsels zoals de lever, de nier en de dunne darm.

Zeventig jaar na de ontdekking van het enzym is in onze vakgroep een onderzoek uitgevoerd waarin het enzym werd gekoppeld aan dunne plakjes van het zojuist genoemde eiwit collageen. Deze aldus bewerkte schijfjes werden geïmplantéerd onder de huid van een proefdier, de rat. Controles waren zonder enzym of met geïnactiveerd enzym. De resultaten van deze proef lieten zien, dat het enzym inderdaad in staat is te doen wat Robison reeds in 1923 vermoedde.⁴ De experimentele implantaten verkalkten en de conclusie kon dus getrokken worden, dat alkalische fosfatase het verkalkingsproces initieert. Overigens is dit proces mede afhankelijk van de concentratie vrije fosfaationen in de lichaamsvloeistoffen. Is het vrije fosfaat laag in concentratie dan zal de snelheid van verkalking relatief laag zijn. Aangezien de fosfaat concentratie met de leeftijd afneemt, is het niet zo verwonderlijk dat de door het enzym geïnduceerde verkalking met het ouder worden minder gemakkelijk verloopt.

3 Dynamiek in het wortelvlies

Nu we de rol van alkalische fosfatase wat beter kennen, zijn we wellicht ook in staat beter te begrijpen hoe onze tanden en kiezen in de kaak bevestigd zijn. Het weefsel dat daarbij een belangrijke rol vervult, is het wortelvlies, een dun laagje hooggespecialiseerd bindweefsel dat uitgespannen is tussen tand en kaakbot; het weefsel dat de tand aan ons bindt. Het bestaat voornamelijk uit vezels en bindweefselcellen en wordt gekenmerkt door een extreem hoge stofwisselingssnelheid, veel hoger dan in andere bindweefsels van het lichaam. Resultaten van dierexperimenteel onderzoek geven aan, dat elke 8 à 10 dagen ongeveer de helft van de tussenstof in het wortelvlies wordt afgebroken en weer opnieuw opgebouwd.⁵ Dit gebeurt overigens met het intact blijven van de verbinding tussen tand en tandkas. Juist door die hoge stofwisselingssnelheid hebben onze tanden en kiezen, wat hun plaats in de kaak betreft, een groot aanpassingsvermogen.

4 Wortelcement

Het zal ook duidelijk zijn dat deze voortdurende aanpassing speciale eisen stelt aan de verbinding

tussen wortelvlies en tand. Deze verbinding wordt tot stand gebracht door middel van een dun laagje cement. Wat is dat voor weefsel en hoe wordt het gevormd?

In feite weten we dat niet precies. Wat we weten is dat, wanneer het cement niet goed gevormd wordt, er sprake is van een slechte verbinding, waardoor het houvast van de tand in de kaak bedreigd wordt. Een dergelijke situatie doet zich voor bij de ziekte hypofosfatase, een ziekte die gekenmerkt wordt door een tekort aan het enzym alkalische fosfatase. Een indirecte aanwijzing dus dat dit enzym een rol speelt bij de vorming van het wortelcement. Meer direct bewijs voor de opvatting, dat alkalische fosfatase bij de vorming van cement betrokken is, werd verkregen in ons laboratorium. Door gebruik te maken van gezuiverde alkalische fosfatase konden langs het tandoppervlak onder *in vitro* omstandigheden op cement gelijkende lagen worden gevormd.⁶ Iets dergelijks gebeurde ook wanneer wortelvliescellen (die zeer rijk zijn aan het enzym) in direct contact met schijfjes tandbeen werden gekweekt.

Onze studies naar de rol van het enzym bij de vorming van acellulair cement hebben geleid tot de volgende hypothese: bindweefselcellen in het wortelvlies genereren, dankzij hun hoge alkalische fosfatase-activiteit, fosfaationen.⁷ Hierdoor treedt oververzadiging op, als gevolg waarvan calciumfosfaat zouten neerslaan op het worteloppervlak. Met het neerslaan van deze zouten worden organische bestanddelen ingebouwd die de matrix van het cement vormen. Tegelijkertijd worden de collageen vezels van het wortelvlies hierin verankerd.

Anders dan de bindweefselcellen in het wortelvlies zijn de bindweefselcellen in het tandvlees relatief arm aan alkalische fosfatase. Deze cellen zijn wellicht niet of onvoldoende in staat een bijdrage aan de cementvorming te leveren. Dit verschil tussen tandvlees en wortelvlies verklaart wellicht het succes van nieuwe aanhechtingsprocedures waarbij gebruik gemaakt wordt van membranen (zoals Goretex): alkalische fosfatase-arme cellen uit het tandvlees worden uit de buurt van het te koloniseren tandoppervlak gehouden, terwijl alkalische fosfatase-rijke cellen afkomstig uit het wortelvlies juist gelegenheid wordt geboden dit te doen.

5 Naschrift

Ik heb gepoogd aannemelijk te maken dat de experimentele benadering van vraagstukken uit de parodontologie via dierproeven en *in vitro*-proeven ons nieuwe informatie kan verschaffen over het functioneren van de parodontale weefsels. Op basis van ons recente werk durf ik te voorspellen, dat in de toekomst het fosfaatmetabolisme meer dan voorheen in de belangstelling

zal komen van diegenen die het tot hun taak achten de biologie van verkalkende weefsels te bestuderen. Tot op de dag van vandaag is het vooral calcium dat bij de bestudering van harde weefsels een centrale plaats inneemt.

Voorts is er de vraag of het door mij beschreven biomateriaal (met alkalische fosfatase behandeld collageen) gebruikt zou kunnen worden ter bespoediging van het herstel van defecten in het skelet. Recent onderzoek in ons laboratorium geeft aan, dat collageen membranen voorzien van alkalische fosfatase een gunstig effect kunnen hebben op het herstel van botdefecten.

De verkalkende membranen dienen als matrijs voor botvorming. Praktische toepassingen liggen

wellicht in het verschiet op het gebied van 'guided tissue regeneration' en cementvorming.

Literatuur

- ¹MELCHER AH. Biological aspects of wound healing in the periodontium. *Diastema* 1979; 7-8, 4-6.
- ²NYMAN S, LINDHE J, KARRING T, RYLANDER H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 290-1.
- ³ROBISON R. The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification. *Biochem J* 1923; 17: 286-93.
- ⁴BEERTSEN W, VAN DEN BOS T. Bovine intestinal alkaline phosphatase induces the calcification of sheets of collagen implanted subcutaneously in the rat. *J Clin Invest* 1992; 89: 1974-80.
- ⁵SODEK, J, FERRIER JM. Collagen remodelling in rat periodontal tissues: Compensation for precursor reutilization confirms rapid turnover of collagen. *Collagen Rel Res* 1988; 8: 11-21.
- ⁶BEERTSEN W, VAN DEN BOS T. Alkaline phosphatase induces the deposition of calcified layers in relation to dentin. An in vitro study to mimic the formation of afibrillar acellular cementum. *J Dent Res* 1991; 70: 176-81.
- ⁷BEERTSEN W, EVERTS V. Formation of acellular root cementum in relation to dental and non-dental hard tissues in the rat. *J Dent Res* 1990; 69: 1669-73.

Een parodontale sondering

Redactionele bewerking van de rede uitgesproken ter gelegenheid van de aanvaarding van het hoogleraarsambt in de Klinische Parodontologie aan de Universiteit van Amsterdam op 29 oktober 1992 door Prof. Dr. U. van der Velden.

1 Inleiding

Het feit dat niet iedereen even vatbaar is voor parodontitis roept vragen op als: wie is verhoogd vatbaar voor parodontitis en waarom, maar ook: hoe groot is de omvang van de risicogroep binnen de bevolking. Om dit laatste te kunnen vaststellen heeft men de epidemiologie nodig. De meest gebruikte epidemiologische index op dit ogenblik is de CPITN: de Community Periodontal Index of Treatment Needs. Mijns inziens is dit een ongelukkige index en ik zal u proberen uit te leggen waarom. Deze index is afgeleid van de PTNS-index of te wel Periodontal Treatment Need System. Deze index is ontwikkeld om de behandelbehoefte binnen een bevolking vast te stellen en niet in eerste instantie de ernst van de aandoening. Vandaar dat de index voornamelijk is gebaseerd op pocketdiepte en dat de mate van aanhechtingsverlies c.q. parodontale afbraak niet is opgenomen in de index. Uiteindelijk heeft de World Health Organisation (WHO) in 1982 een gemodificeerde versie van de PTNS gepubliceerd: de CPITN,¹ en ook deze index is gebaseerd op het vaststellen van de behandelbehoefte. De index gaat ervan uit dat naarmate de pockets dieper zijn het moeilijker en tijdrovender is om deze te behandelen. Vandaar ook dat bij de CPITN de mate van aanhechtingsverlies niet is opgenomen in de index.

2 Omvang parodontale problemen

De CPITN was bedoeld voor het meten van de behandelbehoefte maar wordt voornamelijk gebruikt als maat voor de prevalentie en ernst van parodontale aandoeningen binnen een bevolking. Sinds 1982 is in een groot aantal landen over de gehele wereld door de WHO de parodontale toestand geëvalueerd op basis van de CPITN. De resultaten laten zien dat over het algemeen de omvang van de parodontale problemen wel meevalt en dat slechts een klein deel van de bevolking behoort tot de parodontale risico-

groep. In Nederland zou dit ongeveer 15% van de bevolking zijn.² Echter zoals wel vaker voorkomt, zijn vooringenomen veronderstellingen er debet aan dat er een foutief beeld ontstaat van de werkelijkheid. In dit geval is dat het dogma dat bij ernstige parodontitis de parodontale afbraak gepaard gaat met diepe pocketvorming. Recent onderzoek heeft aangetoond dat zeker bij oudere leeftijdsgroepen dit niet het geval is. Uit het in 1983 uitgevoerde National Survey of Oral Health in de Verenigde Staten blijkt bijvoorbeeld dat het percentage van de bevolking met diepe pockets nauwelijks toeneemt na het 35ste levensjaar.³ Het percentage personen met ernstige parodontale afbraak blijft echter wel toenemen met de leeftijd. Een dergelijk gegeven komt tevens uit een Japans onderzoek. Ook deze onderzoekers vinden dat de parodontale aandoening gekenmerkt wordt door voortschrijdende parodontale afbraak gepaard gaande met relatief ondiepe pockets en terugtrekkend tandvlees.

Vroeger werd gedacht dat dit patroon van parodontitis uitsluitend vestibulair voorkwam en het gevolg was van te hard tandenborstelen. Nu blijkt echter dat hetzelfde patroon ongeveer even vaak tussen de tanden en kiezen optreedt. Dit fenomeen maakt dat de CPITN ongeschikt is om de prevalentie en ernst van parodontitis binnen een bevolking vast te stellen. Mijns inziens betekent dit dat al het door de WHO geïnitieerde onderzoek in feite opnieuw zou moeten worden uitgevoerd, maar dan met een index waarin wel de mate van afbraak is opgenomen. Ik hoop over niet al te lange tijd voorstellen in deze richting te doen. Mijn verwachting is echter dat de prevalentie van parodontale aandoeningen aanzienlijk hoger uitvalt dan de huidige schatting van 15%.

3 Juveniele parodontitis

Ondanks al deze op- en aanmerkingen is het mijns inziens toch wel voldoende komen vast te staan dat binnen de bevolking een kleine groep aanwezig is die extreem vatbaar is voor parodon-

titis. Bij deze groep treden de parodontale problemen dan ook al op zeer jeugdige leeftijd op. Uit een studie die wij in Amsterdam hebben uitgevoerd, bleek dat bij 15-jarige scholieren ongeveer 0,2% leidt aan ernstige parodontitis. Omdat de parodontale problemen binnen de mond vaak zeer lokaal zijn, wordt deze vorm van parodontitis meestal gelokaliseerde juveniele parodontitis genoemd, afgekort LJP. Aangezien bij LJP-patiënten al op jeugdige leeftijd ernstige afbraak bij de blijvende gebitselementen aanwezig is, kan men zich afvragen wanneer het ziekteproces is begonnen. Recent onderzoek uit Zweden leert dat bij LJP-patiënten ook reeds parodontale afbraak in het melkgebit kon worden aangetoond. Dit is dan ook de reden dat, naar mijn mening, ook bij kleine kinderen tijdens de halfjaarlijkse controle een parodontale sondering dient plaats te vinden. Om het onderzoek niet al te belastend voor het kind te laten zijn, is mijn advies om vanaf ongeveer het achtste levensjaar alleen bij de proximale vlakken van de melkkiezen een sondering uit te voeren. Alhoewel het slechts om het opsporen van een kleine groep mensen gaat, is het voor het kind zelf van uitermate groot belang dat de eventueel aanwezige parodontale problemen in een zo vroeg mogelijk stadium worden opgespoord.

Men kan zich afvragen hoe het komt dat bij sommige mensen al op zo'n jeugdige leeftijd ernstige parodontale afbraak voorkomt. Het antwoord hierop is nog steeds niet helemaal gegeven echter, er zijn twee aspecten te vermelden. Ten eerste zou men kunnen veronderstellen dat deze kinderen lijden aan een specifieke infectieziekte. Als mogelijk etiologisch agens wordt veelal het micro-organisme *Actinobacillus actinomycetemcomitans* genoemd.⁴ Deze bacterie is nauw geassocieerd met ernstige parodontitis maar komt ook voor bij parodontaal gezonde mensen. Een tweede mogelijkheid is een eventuele erfelijke aanleg. Vandaar dat de laatste jaren nogal wat onderzoek is gedaan bij familieleden van LJP-patiënten. De resultaten van dit soort