

Bijzonder onderwerp

Cariës en erfelijkheid*

Samenvatting. De ontwikkeling van carieuze laesies wordt verregaand bepaald door lokale invloeden in de mondholte – vooral micro-organismen en substraat – maar gastheerfactoren ('host genes' en hun manifestaties) spelen eveneens een rol. Hoe sterk erfelijke factoren het cariësproces medebepalen, is al sinds decennia onderwerp van discussie. In een overzichtsartikel van de Schotse geneticus Sofaer wordt de indruk gewekt dat tal van genetische factoren een belangrijke rol zouden spelen, maar diepergaande analyse wijst erop dat cariësbevorderende genetische invloeden ten eerste indirect werken, en ten tweede door lokale invloeden meestal gecompenseerd kunnen worden.

KÖNIG KG. Cariës en erfelijkheid. Ned Tijdschr Tandheelkd 1995; 102: 18-20.

K.G. König, tandarts

*Naar aanleiding van 'Host genes and dental caries' van J.A. Sofaer in Br Dent J 1993; 175: 403-9.

Uit de vakgroep Parodontologie en Preventieve Tandheelkunde van de Katholieke Universiteit te Nijmegen.

Trefwoorden: Cariës – Erfelijkheid

Datum van acceptatie:
15 november 1994.

Adres: Prof. dr K.G. König, KUN,
postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

1 Cariësresistentie en cariësgevoeligheid

De wetenschappelijke discussie rond erfelijkheid van caries'gevoeligheid' ('susceptibility') en caries'resistentie' ('resistance') begon in de jaren veertig, nadat onderzoekers in Michigan voor het eerst hun twee rattenstammen, 'Hunt-Hoppert Susceptible' en 'Hunt-Hoppert Resistant' hadden beschreven.¹ Het verschil berustte volgens hun conclusie op erfelijke factoren. Dit punt verdient alle aandacht, want het gebruik van begrippen zoals resistentie en gevoeligheid is pas goedgekeurd nadat andere verklaringen voor het ontstaan van heel weinig of heel veel laesies zijn uitgesloten. Zo kan bijvoorbeeld het feit dat in hongergebieden geen cariës voorkomt niet worden verklaard met resistentie tegen cariës, want de reden is voedselgebrek. Dat betekent dat maar één à twee keer per dag substraat voor cariogene bacteriële zuurvorming in de mond terecht komt en dat is, zelfs bij gebrek aan mondhygiëne, niet vaak genoeg om laesies te veroorzaken. De juiste verklaring voor het niet voorkomen van cariës is in dit geval gebrek aan of zwakte van aanvalskrachten en niet resistentie.² Anderzijds zal elk gebit onder het geweld van 25 zuurstoten per dag bezwijken (bijv. zuigflescariës), ook als het glazuur normaal is gemineraliseerd en geenszins bijzonder cariësgevoelig is.

2 Genetische, indirect cariësbepalende factoren

In principe bestaan predilectieplaatsen voor carieuze aantasting (zoals fissuren) niet uit zwak, gevoelig glazuur, maar ontstaat cariës omdat grote volumina bacteriële plaque en voedselkoolhydraten in een fissuur na iedere voedselinname lange tijd onverstoord tot zuurvorming aanleiding kunnen geven. Wel is te verdedigen dat *de vorm* van een fissuur, dus sterk retentief of vlak en zelfreinigend, door onze genen wordt bepaald, hoewel het effect op de cariësontwikkeling indirect is: een sterk retentieve vorm geeft de cariogene aanvalskrachten meer kans dan een wijd open vorm die voor zelfreinigende kauwkrachten toegankelijk is.

Een voorbeeld van het indirecte, predisponerende mechanisme van typisch genetische factoren is het op afbeelding 1 en afbeelding 2 weergegeven gebit van een jongetje met glazuuraplasie (de genen voor de aplasie kwamen van de moeder, bij wie zij zich als *amelogenesis imperfecta* manifesteerden, afb. 3). Van 983 zevenjarige schoolkinderen, die in de 'cariëshoogtij'

van 1969 in Nijmegen werden onderzocht, werden drie kinderen cariësvrij bevonden en dit jongetje was er één van. De afbeeldingen laten zien dat door het ontbreken van het glazuur, en dus veel geringere omvang van de elementen, in het hele gebit diastemen aanwezig waren, die zelfreinigende interdentaal ruimten deden ontstaan; bovendien ontbraken met het glazuur ook de retentieve fissuren. Het is duidelijk dat vanwege de grote slijtage – in dit geval door het ontbreken van glazuur – de levensduur van het gebit door sterke abrasie beperkt wordt; een onprettig vooruitzicht ondanks het lage cariësriscico.

3 Niet-genetische cariësbepalende factoren

Een andere cariogene variabele is de samenstelling van de bacteriële plaque. De aanwezigheid van bepaalde bacteriën is afhankelijk van contact en overdracht ('transmission', en liever niet 'infectie') van buitenaf, en vervolgens van ecologische selectiemechanismen, die bepalen welke soorten niet slechts kortdurend, maar permanent in een vrije, voor hun leefwijze geschikte plek ('nis') zich kunnen vestigen, en daar voortaan van het plaque-ecosysteem deel uitmaken. Genetische invloeden op deze overdracht en navolgende selectie zijn minimaal of afwezig, omdat de afweer van de gastheer op accumulaties op het lichaamsoppervlak nauwelijks greep kan krijgen. Dit is ook de reden dat een vaccin tegen cariës niet realiseerbaar is gebleken.

Wanneer fissuren identiek van vorm zijn, maakt het een groot verschil of een fissuur met plaque uit overwegend sterk acidogene en zuurtolerante mutans streptokokken bestaat, of uit weinig zuurvormende actinomyceten.

4 Cariësactiviteit

De geschetste verbanden verklaren waarom de klinisch waarneembare toestand van een gebit op een bepaald tijdstip het risico op cariës op dat moment niet openbaart; de verschillende causale componenten zijn onzichtbaar. Daarom kan men in gevallen van aanwezigheid van weinig laesies beter het neutrale begrip 'lage cariësactiviteit' hanteren en bij aanwezigheid van talrijke laesies beter van 'hoge cariësactiviteit' spreken dan van 'grote cariësgevoeligheid'.² Pas in latere stappen kan diepergaand onderzoek aanwijzingen opleveren of bijvoorbeeld hoge cariësactiviteit door lage resistentie, of door sterke aanvalskrachten veroorzaakt wordt.

5 Hunt-Hoppert Resistant versus Susceptible

Omdat de geneticus Sofaer aan het voorbeeld Hunt-Hoppert Susceptible- en Hunt-Hoppert Resistant-ratten grote bewijskracht ontleent, is het nuttig niet slechts de experimenten van Hunt en Hoppert zelf, en hun eigen conclusies aan te halen (waartoe Sofaer zich in zijn artikel beperkt), maar ook onderzoek van anderen.

Een belangrijke invloed op de retentie van plaque en voedsel in fissuren (en daardoor ook hun 'cariësvatbaarheid') is hun dwarsdoorsnede: is een fissuur wijd open, dan reinigt het kauwproces deze fissuur nagenoeg vanzelf; is de fissuur smal, dan is zij eerder retentief en wordt makkelijk carieus. Gelet op de bevindingen van Hunt en Hoppert werden daarom begin van de jaren zestig in het Laboratorium voor Cariësonderzoek in Zürich aan ratten uit de Osborne-Mendel-stam met doorgaans hoge cariësactiviteit, en Sprague-Dawley-ratten met zeer lage cariësactiviteit, metingen van de fissuurvormen verricht. Er zijn bij alle soorten ratten overeenkomstig wijd open en ook retentieve fissuren, maar tussen dezelfde (homologe) fissuren werd in dit onderzoek geen verschil gevonden, dat de verschillen in het optreden van carieuze aantastingen had kunnen veroorzaken.³ De conclusie was dan ook dat het verschil in cariësactiviteit tussen de twee stammen niet door de (genetisch bepaalde) morfologie van de fissuren kon worden verklaard. De ware reden voor de verschillen bleef in het duister.

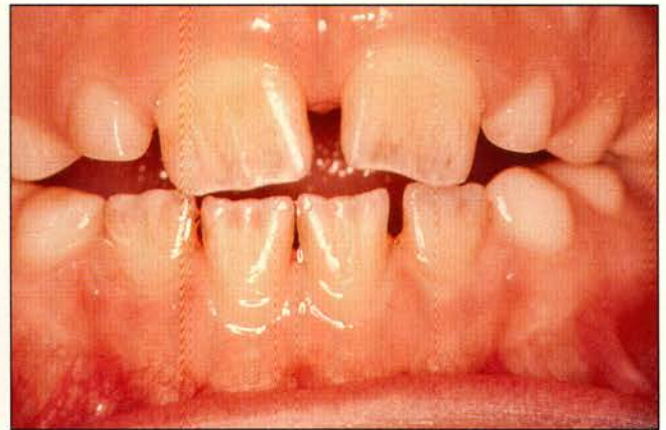
Enkele jaren later werd *Streptococcus mutans* herontdekt, een bacteriesoort die veel zuur en ook veel plaque vormt. Daardoor tonen deze bacteriën ook sterk cariogene eigenschappen. Hiermee werd uitgebreid onderzoek gedaan.⁴ In plaats van werken met kiemvrije dieren, die men experimenteel met de te onderzoeken bacterie beënte, werd de techniek van 'relatieve gnotobiose' ontwikkeld:⁵ nadat de oorspronkelijke mondflora van ratten door een antibioticum was onderdrukt, kon in de tijdelijk 'onderbezette' nissen bijvoorbeeld *Streptococcus mutans* worden geënt en in zijn groei begunstigd. Het resultaat was verrassend en onverwacht: niet alleen ontstonden in de tot dan toe zeer weinig cariësactieve Sprague-Dawley-ratten na mutans-enting veel meer carieuze laesies, de verdeling van de laesies in de dentitie werd ook helemaal veranderd en kwam ineens overeen met de verdeling die altijd waargenomen werd bij de sterk cariësactieve Osborne-Mendel-ratten.⁶ Het meest opvallende was dat de verdeling van laesies over de verschillende fissuren bij inactieve, niet met *S. mutans* beënte ratten dezelfde was als bij de eerder beschreven Hunt-Hoppert Resistant-ratten en dat na enten met mutans streptokokken en daarmee sterk opvoeren van de cariësactiviteit, de verdeling bij deze ratten exact dezelfde werd als die bij Hunt-Hoppert Susceptible was waargenomen. Dit doet tenminste sterk vermoeden dat bij de twee Hunt-Hoppert-stammen ook veeleer verschillen in de bacteriële flora dan genetische verschillen het verschil in cariësactiviteit hebben veroorzaakt.

6 Eetpatroon als indirecte cariësbepalende factor

Een ander voorbeeld van het indirecte mechanisme van een (gedeeltelijk) genetische factor wordt ook door Sofaer aangehaald: de (relatief kleine) NIH Black Rat toonde van origine erg lage cariësactiviteit; analyse van zijn eetgedrag liet een zeer lage maaltijdfrequentie zien. Manipulatie van dit eetgedrag door middel van ondervoeden en verdeling van het schaarse voedsel over vele kleine maaltijden, resulteerde in een significante stijging van de cariësactiviteit.⁷



1



2



3

Afb. 1. Bovenkaak van een zevenjarig cariësvrij kind met erfelijke glazuur-aplasie. In de molaarstreek ontbreken de retentieve fissuren.

Afb. 2. Het detail van de frontelementen laat zien dat vanwege de geringe omvang van de glazuurloze tanden de interdentale ruimten goed toegankelijk zijn.

Afb. 3. De moeder van het jongetje wiens gebit op afb. 1 en 2 te zien is, heeft een door dezelfde genen veroorzaakte *amelogenesis imperfecta*.

7 Fluoride als lokale cariësremmende factor

In de afgelopen twintig jaar is het percentage cariësvrije 12-jarige kinderen, bijvoorbeeld in Den Haag, van minder dan 1% naar 63% gestegen.⁸ De genen die de fissuurvorm bepalen, zijn in dit korte tijdsbestek niet veranderd. De fissuren zijn nog steeds even retentief. De weinige laesies die ook nu nog optreden, zijn meestal fissuurlaesies, maar toch is sinds de vrijwel universele dagelijkse toediening van fluoride met tandpasta's het risico, verbonden aan de genetische predisponerende factor 'retentieve fissuur', enorm verlaagd. Had men kinderen en hun ouders toen doen geloven dat cariës door erfelijkheid bepaald en daarom noodlottig is, dan was het vermoedelijk niet gelukt hen tot actief handelen te motiveren in de vorm van een dagelijkse zorgvuldige mondhygiëne.

8 Conclusie

Het optimisme van Sofaer, die in verbeteringen van genetische factoren een grote kans ziet om een cariësreductie tot stand te brengen, kan ik als tandarts-onderzoeker niet delen. Bovendien leren onze kennis van de cariësetiologie en de nieuwe inzichten in de relatieve betekenis van verschillende invloeden op het multicausale cariësgebeuren dat een aanzienlijke verlaaging van het cariësriscico helemaal zonder genetische manipulatie mogelijk is.

Summary

DENTAL CARIES AND HOST GENES

Key word: Dental caries

Although host genes play a certain role, the development of carious lesions is determined predominantly by local influences in the oral cavity, especially by microbial plaque and dietary carbohydrates as substrate for acidogenic bacteria. How strong or weak the influence of the hereditary component on caries really is, has been the subject of discussions for the last decades. The geneticist Professor Sofear is optimistic about prospects to decrease the caries risk by manipulation of genes. However, more detailed analysis of known facts shows that the majority of genetic differences is caused by indirectly operating mechanisms. Furthermore, these genetic factors can be overruled by local protective and compensating influences.

Literatuur

- 1 Hunt HR, Hoppert CA, Erwin WG. Inheritance of susceptibility to caries in albino rats (*Mus norvegicus*). J Dent Res 1944; 23: 385-401.
- 2 König KG. Caries resistance in experimental animals. In: Wolstenholme GEW, O'Connor M, eds. Caries-resistant teeth. London: J & A Churchill Ltd., 1965: 87-106.
- 3 König KG. Dental morphology in relation to caries resistance with special reference to fissures as susceptible areas. J Dent Res 1963; 42: 461-76.
- 4 Stoppelaar JD de, König KG, Plasschaert AJM, Hoeven JS van der. Decreased cariogenicity of a mutant of *Streptococcus mutans*. Arch Oral Biol 1971; 16: 971-5.
- 5 Guggenheim B, König KG, Mühlemann HR. Modifications of the oral bacterial flora and their influence on dental caries in the rat. I. The effects of inoculating 4 labelled strains of streptococci. Helv Odont Acta 1965; 9: 121-9.
- 6 König KG, Guggenheim B. Implantation of antibiotic-resistant bacteria and the production of dental caries in rats. Adv Oral Biol 1968; 3: 217-52.
- 7 König KG, Larson RH, Guggenheim B. A strain-specific eating pattern as a factor limiting the transmissibility of caries activity in rats. Arch Oral Biol 1969; 14: 91-103.
- 8 Truin GJ, König KG, Bronkhorst EM, Mulder J. Tandcariës bij Haagse schoolkinderen. Een vergelijking van de onderzoeksresultaten van 1993 met die van 1989. Ned Tijdschr Tandheelkd 1993; 100: 427-31.