

# Een mondvol microben

Alle lichaamsoppervlakten van de mens, zowel externe als interne, zijn bevolkt met bacteriën. Zo ook de mond. In totaal zijn daarin tot nu toe ongeveer 700 verschillende soorten bacteriën gevonden, maar niet iedere soort komt bij iedereen voor. En evenals de darmmicrobiota dragen ook de orale microbiota bij aan het handhaven van de gezondheid.

Het begon allemaal met Antoni van Leeuwenhoek: hij was de wetenschappelijke pionier van de orale microbiologie in de zeventiende eeuw. Met een tandenstoker verzamelde hij wat materiaal van tussen zijn tanden en met behulp van zijn zelfgebouwde microscoop was hij de eerste mens die bacteriën zag. Hij noemde ze dierkens (animalcules). Vervolgens verzamelde hij ook materiaal van andere personen, onder wie twee mannen die nog nooit in hun leven hun tanden hadden gepoetst. Daarbij zag Van Leeuwenhoek een ongeloflijk groot aantal verschillende animalcules onder zijn microscoop en concludeerde "datter meerder dierkens inde vuyligheyt inde mond van een mensch syn, als er menschen in een gantsch Koninkryk leven, en voornamentlyk in die geene die hun mond niet en reynigen" (Van Leeuwenhoek publiceerde in het Nederlands; zijn stukken werden in het Engels vertaald voor de Royal Society). Sinds 1676 weten we dus dat zich in de mond een groot aantal verschillende bacteriën bevindt, maar het heeft bijna 340 jaar geduurd voordat we een goed beeld kregen van de samen-



De mens produceert per dag zo'n 1,5 liter speeksel, gelijk aan een dagelijkse dosis van  $10^{12}$  bacteriën voor de darmen

stelling van de microbiota in het Koninkryk van de mond. Op PubMed worden met de trefwoorden *oral microbiota* 1.565 publicaties gevonden, meer dan 50% daarvan gepubliceerd na 2011. In het *Human Microbiome Project*<sup>1</sup> is uitgebreid onderzoek gedaan naar de samenstelling van de microbiota in de mond. Ook werden ze vergeleken met de bacteriën die zich bevinden op andere plaatsen op en in het lichaam. De mond blijkt niet één enkele habitat te zijn, maar daarbinnen kunnen we een aantal verschillende niches onderscheiden: wangslimvlies, gehemelte, tandvlees, keelamandelen, keel, tandplak, tong en speeksel. De samen-

stelling van de microbiota is verschillend op elk van die plaatsen. In totaal zijn tot nu toe ongeveer 700 verschillende soorten bacteriën gevonden in de mond, maar niet iedere soort komt bij iedereen voor. *Streptococcus* spp. en *Acinetobacter* spp. zijn de dominante bacteriën in de mond. Evenals de darmmicrobiota dragen ook de orale microbiota bij aan het handhaven van de gezondheid, niet alleen in de mond maar ook systemisch. Alles bij elkaar zijn er 74 verschillende soorten bacteriën die de microbiota van een gezonde mond bepalen. De verantwoordelijke mechanismen voor dit effect zijn grotendeels vergelijkbaar met het

gezondheidsbevorderende effect van bacteriën in de darm: competitie met potentiële pathogenen voor plaats (adhesie) en voeding, productie van antimicrobiële componenten, zoals bacterocidines, regulatie van de (lokale en systemische) immuunrespons. Het mucosale immuunsysteem van de mond is sterk ontwikkeld; de ring van Waldeyer bestaat uit de ongepaarde neusamandel (*tonsilla pharyngea*), de ongepaarde tongamandel (*tonsilla lingualis*), de gepaarde *tonsilla tubaria* bij de openingen van de buis van Eustachius en de gepaarde keelamandelen (*tonsilla palatina*). Het lymfoïd weefsel is direct onder het epitheel gelegen. Tussen het epitheel bevinden zich de zogenoemde microfold-cellen (M-cellen), gespecialiseerd in het opnemen en het transport van micro-organismen, voedseldeeltjes en macromoleculen vanuit de neus-keelholte naar het lymfoïde weefsel van de tonsillen.

## Gezond evenwicht

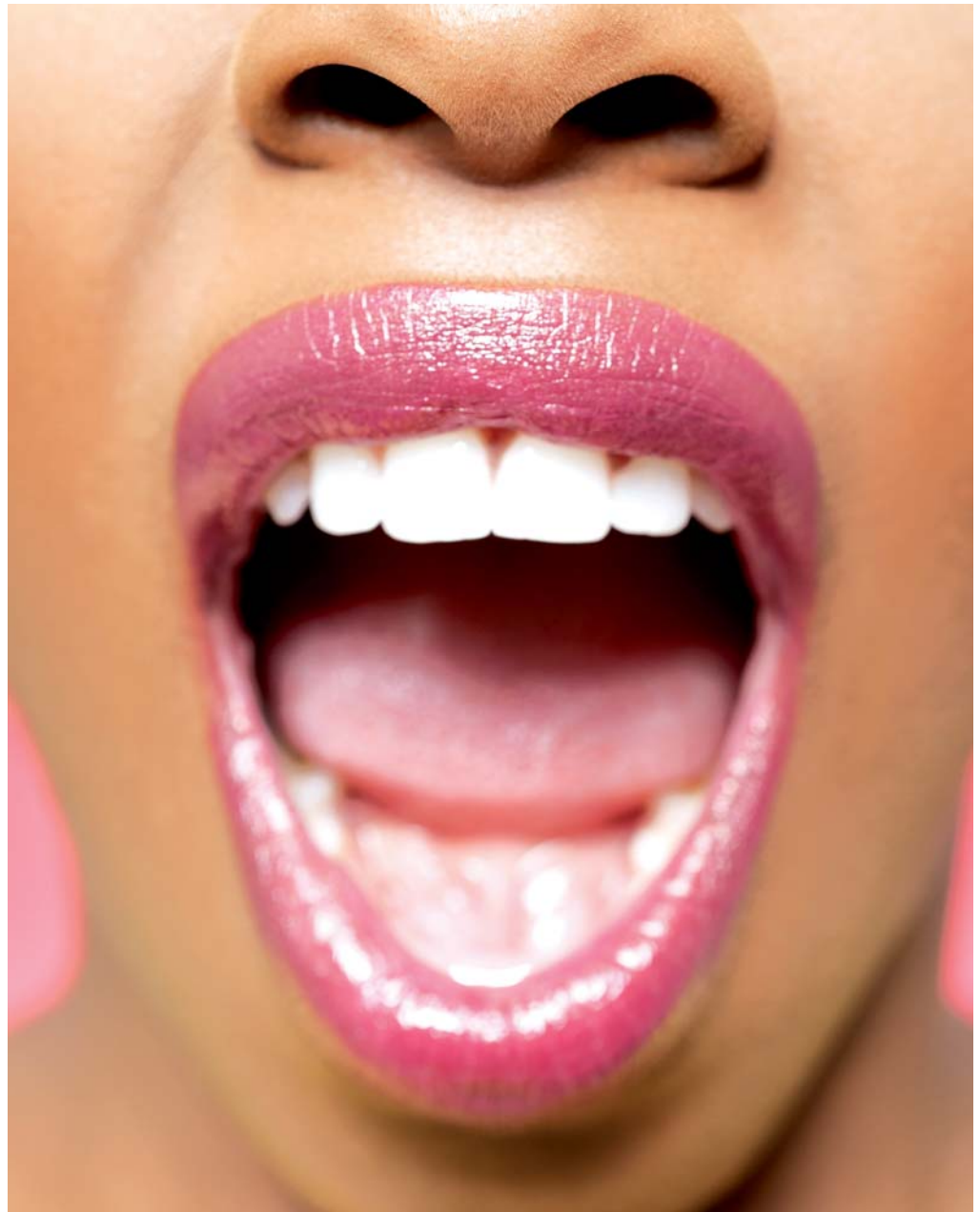
Het mucosale immuunsysteem van de mond wordt dagelijks en vrijwel continu blootgesteld aan een groot aantal antigene prikkels van voedingsbestanddelen en micro-organismen. Voor het

handhaven van een gezond evenwicht in de mond is het dus uitermate belangrijk om de balans te bewaren tussen het wel reageren (wanneer dat nodig is in geval van een infectie) en niet reageren op – het tolereren van – commensale bacteriën die de mondholte bevolken.

Bij de geboorte is de mondholte nog steriel, net als alle andere lichaamsoppervlakten binnen of buiten het lichaam. Direct na de geboorte start de opbouw van wat we noemen het orale microbioom.<sup>2</sup> Verticale transmissie van moeder naar kind is waarschijnlijk de belangrijkste route voor de opbouw van het orale microbioom.<sup>2</sup> In het speeksel van baby's worden in totaal 330 bacteriële soorten gevonden, 121 daarvan komen voor bij ten minste 5% van de onderzochte baby's en dit wordt de *core* microbiota genoemd. Vrijwel al deze soorten komen ook voor in de mond van de moeder; de vader speelt dus vrijwel geen rol. De transmissie van moeder naar kind start direct na de geboorte, maar waarschijnlijk vindt de voorbereiding daarop, het tolerant maken van het kind voor bacteriën van de moeder, al prenataal plaats met een belangrijke rol voor de placenta.

### Omgevingseffecten

Bij een eerste contact tussen (epitheel)cellen uit de mondholte en de vroeg-koloniserende bacteriën treedt er een hevige reactie op van het immuunsysteem, met productie van het chemokine CXCL8. De activering verloopt via interactie tussen moleculaire patronen op de bacterie met toll-like receptoren (TLR) op de epitheelcellen. Binnen een week echter is het mucosale immuunsysteem van de mond grotendeels tolerant geworden voor dit soort prikkels, en de onderzoeksgroep van Edward Nieuwenhuis heeft recent gevonden dat het molecuul SLPI



De mond blijkt niet één enkele habitat te zijn, maar daarbinnen kunnen we een aantal verschillende niches onderscheiden.

(Secretory Leukocyte Protease Inhibitor) hierbij een cruciale rol speelt.<sup>3</sup> De wijze van geboorte (vaginaal of keizersnede), de omgeving (neonatale intensive care in het ziekenhuis of thuis), voeding (borstvoeding of flesvoeding) en antenataal gebruik van antibiotica zijn allemaal factoren die de ontwikkeling van de orale microbiota van het jonge kind beïnvloeden. In

een studie van Ann Griffen aan de Ohio State University werd de bacteriële samenstelling van speeksel van baby's vergeleken die kort (2 dagen) of lang (2 weken) in het ziekenhuis verbleven.<sup>4</sup> Een dag na ontslag uit het ziekenhuis verschilde het totaal aantal bacteriën en ook de soortdiversiteit enorm, nog enigszins na 2 weken en helemaal niet meer na 3 maan-

den. Uiteindelijk verdwijnen dus de omgevingseffecten op de samenstelling. Of de functionaliteit daarmee ook gelijk is, is nog niet bekend. Zo zouden effecten van antenatale behandeling met antibiotica (bijvoorbeeld op de ontwikkeling van het immuunsysteem) veel langer kunnen aanhouden. De opbouw van het orale microbioom vindt voor een

**Tabel 1:** Orale microbiota en voedingspatronen.

Periode	Leefstijl	<i>P. gingivalis</i>	<i>S. mutans</i>
Mesolithicum	Jagers-verzamelaars	3.2	n.a.
Neolithicum	Landbouwers	8.2	n.a.
Bronstijd		7.25	2.4
Middeleeuwen		6.6	1.15
Moderne mens	Geprefabriceerd voedsel	5.6	7.0

Relatieve concentratie van *Porphyromonas gingivalis* en *Streptococcus mutans* gemeten in DNA geïsoleerd uit gebiomineerde tandplak van schedel- en kaakfragmenten uit verschillende archeologische perioden. Data zijn ontleend aan referentie 6.

belangrijk deel plaats gedurende de eerste 2 levensweken. Daarbinnen kunnen nog wel de vroeg-koloniserende bacteriën, zoals *Streptococcus mitis* (binnen 2 dagen 100% van de baby's), van relatieve laatkomers (*Streptococcus parasanguinis*; 7 tot 12 dagen) worden onderscheiden. Later in het leven verandert de samenstelling van het orale microbiom met een veranderend voedingspatroon.

Omdat de mond de toegangspoort tot het spijsverteringskanaal vormt, zullen in eerste instantie bij een pasgeboren kind de bacteriën uit de mond de darm koloniseren. Vanwege de enorme diversiteit, zowel tussen de verschillende habitats binnen een individu als tussen verschillende individu-

en (intra- en interpersoonlijke variatie) is een vergelijking van microbiota moeilijk. Op basis van taxonomische verwantschap tussen bacteriën kan het microbiom echter in bepaalde groepen worden verdeeld. In eerste instantie werden dit enterotypen genoemd, nu wordt de term communitytype gebruikt.<sup>5</sup> Er kunnen vijf communitytypen worden onderscheiden (A t/m E) en van iedere habitat kan zo het communitytype worden bepaald. Binnen één individu blijkt dan het communitytype van de orale en de darmmicrobiota gelijk te zijn, en te verschillen van huid, vagina et cetera. Opmerkelijk is dat bij gezonde mensen, van alle 22 verschillende onderzochte habitats in het HMP project,

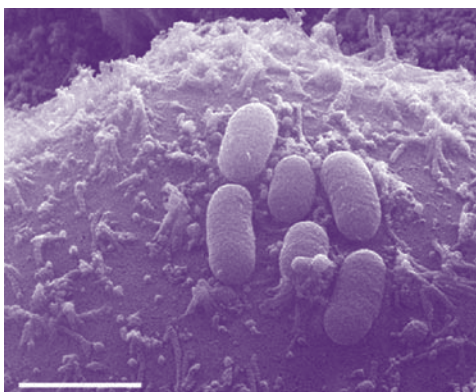
de microbiota in de habitats van de mond het meest stabiel bleken te zijn.

Zoals gezegd is de samenstelling van de orale microbiota over het algemeen opmerkelijk stabiel, en draagt een stabiele microbiota bij aan het handhaven van mondgezondheid. Welke factoren bijdragen aan herstel en versterking van die stabiliteit (*resilience*, veerkracht) is nog niet goed bekend. Wel is bekend dat soortdiversiteit bijdraagt aan stabiliteit. Verstoring van het evenwicht kan het gevolg zijn van slechte voedingsgewoonten: een voedingspatroon met hoge concentraties mono- en disacchariden laat *Streptococcus mutans* en *Veillonella atypica dispar parvula* uitgroeien. Deze bacteriën fermenteren de suikers, leidend tot pH-verlaging en uiteindelijk aantasting van het tandglazuur, resulterend in cariës. Naast de twee genoemde bacteriën zijn nog zeventien andere soorten betrokken bij cariës, waaronder vijf verschillende lactobacillen. Voeding kan dus zeker het evenwicht van de orale microbiota verstoren en leiden tot uitgroei van orale pathogenen. Deze relatie is heel mooi zichtbaar gemaakt door een team archeologen onder leiding van Christina Adler.<sup>6</sup> In een serie van 34 Europese skeletten uit verschillende archeologische

perioden heeft men uit gebiomineerd tandplak DNA geïsoleerd en daarmee moleculair microbiologisch onderzoek verricht. Bij pre-Neolithische jagers-verzamelaars kwam *P. gingivalis*, de belangrijkste verwekker van parodontitis, nog vrijwel niet voor. Toen de mens granen ging eten, kwam *P. gingivalis* op en is sindsdien gebleven (zie TABEL 1). *S. mutans* komt pas na de Middeleeuwen op, feitelijk na de industriële revolutie, en dit wordt toegeschreven aan de introductie van geraffineerde granen en suikers.

## Obesitas

Parodontitis en cariës zijn veelvoorkomende aandoeningen waarvan de effecten niet tot de mondholte beperkt blijven. In *De Telegraaf* schreef een lezer(es) in de rubriek *Gezondheid Spreekuur*: "Ik heb last van overgewicht. Daarnaast heb ik ook bloedend tandvlees. Kan dit iets met elkaar te maken hebben?" Het antwoord is ja – epidemiologische studies laten een associatie zien tussen obesitas en parodontitis. Tot voor kort werd gedacht dat de obesitas verantwoordelijk zou zijn voor de parodontitis. De toegenomen hoeveelheid vetweefsel raakt bij obesitas geïnfilteerd met macrofagen en dit leidt tot een laaggradige ontsteking met productie van TNF- $\alpha$ , een pro-inflammatoir cytokine. Systemisch TNF- $\alpha$ , samen met lokaal geproduceerd TNF- $\alpha$ , versterkt de destructie van parodontaal weefsel. Recent onderzoek in muizen laat zien dat het misschien wel precies andersom gaat. Toediening van *P. gingivalis* aan muizen leidt namelijk tot insulineresistentie, leversteatose en macrofaaginfiltratie van vetweefsel, allemaal kenmerken van het metabool syndroom.<sup>7</sup> Tevens werd een verandering van de samenstelling van de darmmicrobiota gevonden. Het pathofysiologisch model



Microfold-cel met geassocieerde bacteriën. Het balkje is in werkelijkheid 2 micrometer lang.

dat hierbij naar voren komt, is dat *P. gingivalis* een verschuiving van het evenwicht van darmmicrobiota veroorzaakt en dat deze verschuiving verantwoordelijk is voor het optredende metabool syndroom. Laten deze gegevens zich al vertalen naar de mens? Bij parodontitis kan het speeksel tot  $10^9$  *P. gingivalis* per ml bevatten. Maar wanneer we bedenken dat de mens per dag 1-1,5 l speeksel produceert en doorslikt, komt dat overeen met een dagelijkse dosis van  $10^{12}$  bacteriën voor de darmen. Een aanzienlijke hoeveelheid, voldoende om tot verschuiving van het bacteriële evenwicht in de darm te leiden. Als het dan zo is dat bacteriën uit de mond systemische effecten kunnen hebben, en er een relatie bestaat tussen orale microbiota en het metabool syndroom, zou dat dan ook impact kunnen hebben op het metabool syndroom in de hersenen? (dit was het thema van het 22<sup>e</sup> Folia Orthica symposium op 18 september jongstleden). Preliminair epidemiologische data laten een relatie zien tussen parodontitis en de ziekte van Alzheimer.<sup>8,9</sup> Uit diermodellen voor Alzheimer (*ApoE*<sup>-/-</sup> muizen) komen nu ook aanwijzingen dat oraal toegediende *P. gingivalis* zelfs de hersenen kan infiltreren en lokaal ontsteking met complement-activering kan geven.<sup>10</sup>

### Therapieën

Al deze nieuw verworven kennis wordt nu ook al (mondjesmaat) gebruikt bij de ontwikkeling van nieuwe vormen van therapie. Gangbaar is dat therapieën voor infecties van de mond gericht zijn op brede eradicatie of op een enkel pathogeen. Nieuwe en toekomstige behandelingen zullen zijn gericht op herstel van een gezonde microbiota in de mond. Belangrijk om te vermelden in dit verband is dat het Top Institute Food and Nutrition (TIFN) een onderzoeksprogramma is gestart, TIFN Oral Health (zie



Geraffineerde suikers en granen zijn verantwoordelijk voor het voorkomen in de mond van *Streptococcus Mutans*.

de link op onze website) met ACTA Dental Research,<sup>11</sup> Cargill, GlaxoSmithKline, Philips Research en Wrigley als partners. Doel is het ontwikkelen van fundamentele en toegepaste kennis om de gezondheid van de mondholte te bevorderen. Ondertussen zijn er al initiële bevindingen gepubliceerd over het succesvol inzetten van probiotica bij parodontitis<sup>12</sup>, cariës<sup>13</sup> en zelfs halitose<sup>14</sup> en candida-infecties.<sup>15</sup> Voor de toekomst betekent dit dat tandartsen en mondhygiënisten een steeds belangrijkere rol kunnen gaan spelen bij advies en behandeling gericht op handhaving en/of herstel van gezonde orale microbiota.

### Conclusies

De verschillende habitats in de mond worden bevolkt door diverse populaties van bacteriën, de orale microbiota. Deze microbiota dragen bij aan handhaving van mondgezondheid, maar hebben ook systemische effecten. Anderzijds kan verstoring

van het microbiële evenwicht in de mond leiden tot uitgroei van orale pathogenen die ziekten als parodontitis en cariës veroorzaken. Orale pathogenen kunnen systemische effecten hebben, zoals het metabool syndroom en mogelijk zelfs de ziekte van Alzheimer. Handhaving en/of herstel van het bacteriële evenwicht in de mond kan daarom niet alleen de lokale problematiek verlichten, maar ook systemisch. Hoe daarbij, naast goede voeding, probiotica en prebiotica kunnen worden ingezet, laten de eerste publicaties met bevestigende resultaten zien.

De literatuurreferenties vindt u hier: [www.voedingswaarde-vakblad.nl/over-het-tijdschrift/voedingswaarde-online](http://www.voedingswaarde-vakblad.nl/over-het-tijdschrift/voedingswaarde-online)

*Ger Rijkers was een van de sprekers op het 22<sup>e</sup> Folia Orthica symposium op 18 september jongstleden.*

Epidemiologische studies laten een associatie zien tussen obesitas en parodontitis

