

Is een **nietige mondbacterie** de reden waarom we worden getroffen door dementie, reuma en aderverkalking? De bewijzen daarvoor stapelen zich op. Plannen voor speciale tandpasta's, vaccins en mondzorgprogramma's trouwens ook.

Door **Maarten Keulemans** Foto's **Marthe van de Grift**

Flossen tegen alzheimer

H

Hij woont dus gewoon in uw mond. Een kleine bacterie, veel te nietig om met het blote oog te zien, verstopt tussen uw tanden en kiezen. Tot het tandvlees rond uw kiezen met de jaren begint te wijken en hij langs uw tandbeen naar beneden zinkt, samen met zijn soortgenoten. Naar een zuur-

stofloze onderwereld in uw tandvlees, die kenners een 'pocket' noemen.

Daar, eenmaal zonder zuurstof, raakt de bacterie genaamd *Porphyromonas gingivalis* pas goed op dreef, vertellen microbiologen die je erover spreekt in geuren en kleuren. 'Het broeit er, er zitten bloedresten, het is er warm', schetst hoogleraar parodontologie Bruno Loos van het universitair tandheelkundig centrum ACTA. 'Hij vindt het daar hartstikke leuk. Zonder zuurstof vermenigvuldigt hij zich als een idioot', zegt Jan Maarten van Dijl, hoogleraar medische microbiologie in Groningen.

Wat er daarna precies gebeurt, daarover lopen de meningen uiteen. Misschien maakt *P. gingivalis* zich klein en dringt hij de bloedbaan binnen, verstopt in nota bene de immuuncellen die hem moeten bestrijden, denken sommigen. Misschien stuurt hij alleen zijn schadelijke eiwitten op pad, vermoeden anderen, vastgeplakt op kleine vetblaasjes die hij als zeepbellen uit zijn lijf laat wegbubbelen. Of misschien blijft hij gewoon in de mond, maar schopt hij daar zo'n tennis dat het hele immuunsysteem erdoor van slag raakt.

Want dat hij rotzooi trapt, lijkt inmiddels duidelijk. Sporen van zijn aanwezigheid worden aangetroffen in reumatische gewrichten, in plaques van hartpatiënten en recenter zelfs in dementerende breinen en bepaalde

kankers. En de opwinding daarover neemt toe. *Les racines du mal*, de wortels van het kwaad, luidt de titel van een documentaire over de bacterie, eerder deze maand in Frankrijk. 'Veroorzaakt deze ene microbe al deze ziekten?', kopte het Britse blad *New Scientist* deze nazomer groot op de voorpagina. Gevolgd door een lange rij aandoeningen: van beroerten tot alveolierkanker en van vroeggeboorten tot nierziekten.

Aanwijzingen dat tandvleesontsteking een rol speelt bij ouderdomsziekten als dementie en hart- en vaatziekten zijn er al langer. Al decennia is bekend dat aandoeningen als alzheimer, reumatoïde artritis en ouderdomsdiabetes niet alleen vaker voorkomen, maar ook ernstiger verlopen bij mensen met tandvleesontstekingen. En in Amerikaanse staten waar men de mondzorg vergoedt, zijn verzekeraars minder geld kwijt aan de kosten van diabetes, beroerten en hartinfarcten.

Alleen kunnen zulke waarnemingen ook toeval zijn. Misschien trekken ouderdomsziekten en parodontitis (tandvleesontsteking) gewoon gelijk op. Als we ouder worden, begint het immuunsysteem immers te slijten. Allerlei ontstekingen en ontstekinkjes steken dan de kop op. Tandvleesontsteking zou gewoon onderdeel kunnen zijn van dat algehele verval en de 'ontstekingslast' verder vergroten.

Maar de laatste tijd begint dat beeld te veranderen. Wetenschappers begrijpen steeds beter hoe het verband tussen mondontstekingen en ziekte precies in elkaar



steekt. En wat men vindt, wijst opvallend vaak die ene kant op: naar mondbacteriën die de boel ontregelen.

Dat is 'een paradigmawijziging', noteerde een team dementieonderzoekers deze zomer in een stand-van-zaken-artikel voor vakgenoten, een aardverschuiving in het denken over ziekte. Zag men aandoeningen als alzheimer en reuma tot dusver vooral als plaatselijke defecten van het lichaam, het lijkt er steeds meer op dat het 'systeemziekten' zijn, kwalen die ontstaan als ons lijf wordt aan-

TANDHEELKUNDE

gevallen door bacteriën. Een bijeffect van een lichaam dat verandert in een slagveld, als het zich kapot vecht tegen indringers zoals *P. gingivalis*.

Niet dat de rest er niet meer toe doet. 'Voeding, gedrag, leefstijl, erfelijke aanleg: het speelt allemaal een rol', benadrukt Van Dijk. 'Maar we beginnen te beseffen dat er ook een microbiële component in het spel is. Bij opvallend veel vervelende ziekten is *Porphyromonas gingivalis* aanwezig. Hij zet bepaalde zaken op scherp.'

Neem de ziekte van Alzheimer. Tot voor kort gingen wetenschappers ervan uit dat alzheimer wordt veroorzaakt door aanklokkende eiwitplaques in de hersenen, van doorgeknijpte eiwitten genaamd amyloïde-beta en eentje genaamd tau. Maar dat verband staat niet onomstotelijk vast. Bij een beroemde studie onder nonnen bleken de



De ziekten zouden een bijeffect zijn van een lichaam dat zich kapot vecht tegen indringers

vrouwen soms wel plaques maar geen dementie te hebben. En twee grote proeven met middelen die plaques opruimen, werden enige tijd geleden gestaakt toen duidelijk werd dat ze niets uithaalden.

In februari kwam de omslag. Een groep onder leiding van Stephen Dominy van biotechbedrijf Cortexyme vond toen eiwitten genaamd 'gingipainines' in 99 procent van de hersenbiopten van overleden alzheimerpatiënten. Die enzymen zijn de snoeimessen die *P. gingivalis* gebruikt om eiwitten door te knippen. En hoe meer gingipainines, des te erger de ziekte, toonde Dominy aan.

Dat was nog niet alles, want Dominy's team vond ook het dna van, jawel, *Porphyromonas gingivalis*, in drie alzheimerbreinen waarin hij ernaar zocht. Toen hij vervolgens proefmuizen besmette met de bacil, kregen de dieren alzheimerachtige verschijnselen.

**KAUW HIER EENS OP****Zwangerschapsvergiftiging**

Bij ernstige ontstekingen tast *P. gingivalis* de baarmoederwand aan. Met als gevolg dat de bloedsomloop in de placenta verstoord raakt en de ongeboren baby niet meer goed wordt gevoed en zijn afval minder goed kwijt kan. Tandvleesontsteking is overigens een erkende risicofactor voor vroeggeboorte.

Kanker

Bij onder meer vroege mond-, slokdarm-, maag- en alvleesklierkanker wordt de bacterie met enige regelmaat aangetroffen. Bovendien lijkt de bacterie alvleesklierkankers ongrijpbaarder te maken voor chemotherapie, noteerde een deels Amsterdams team in een literatuuroverzicht.

Parkinson

De mondbacterie *P. gingivalis* en zijn enzymen zitten vaak in het bloed van parkinsonpatiënten, onthulden Zuid-Afrikaanse onderzoekers vorige maand. Tijd om ook deze hersenziekte te gaan bezien als een ontstekingsziekte, bepleit het team dat de ontdekking deed.

Maculadegeneratie

60-plussers met tandvleesontsteking hebben ongeveer twee keer zoveel kans op deze oogziekte, waarbij het midden van het gezichtsveld vaag wordt. Toeval? Misschien. Amerikaanse oogartsen die vorig jaar de ogen van proefmuizen besmetten met *P. gingivalis*, zagen in elk geval dat de dieren maculadegeneratie kregen.

Diabetes type 2

Het verband tussen ouderdomssuiker en mondontsteking is nog volop in onderzoek. Wel zijn er bij patiënten sporen van mondbacteriën aangetroffen in de lever en de alvleesklier, weefsels die alles met de ziekte te maken hebben. En muizen die gevoerd worden met *P. gingivalis* krijgen behalve aderverkalking, reuma en alzheimer vaak ook diabetes.



EN ROKEN DAN?

➔ Muizen die hij behandelde met een middel dat de gingipaines hindert, werden juist minder ziek.

'Als het bewijs vanuit meerdere onderzoekslaboratoria zo eenduidig samenkomt, is dat heel overtuigend', verklaarde een van de betrokken wetenschappers tegenover de vakpers. Kennelijk sluipen mondbacteriën binnen in het verouderende brein als de stevige 'bloedbreinbarrière' waarin het brein is verpakt met de jaren enigszins poreus begint te worden, zo vermoedt de onderzoeksgroep van Cortexyme.

Of neem reumatoïde artritis, de pijnlijke ontstekingsziekte waaraan ongeveer een op de negen Nederlanders lijdt. Bekend was al dat tandvleesontsteking de kans op de aandoening ongeveer verdubbelt, vertelt Van Dijn. Bovendien blijken reumapatiënten onderdelen van de bacterie in hun ontstoken gewrichten te hebben. 'Het zijn allemaal nog associaties, geen bewezen oorzakelijke verbanden', waarschuwt Van Dijn. 'Maar het zou kunnen dat de ziekte in sommige gevallen in de mond begint.'

De aanvalsstrategie van de bacterie, waarvan Van Dijls team de afgelopen jaren de details ontrafelde, lijkt dat idee te ondersteunen. Eenmaal in het lichaam blijkt *P. gingivalis* behalve gingipaines nog een enzym af te scheiden, dat menselijke immuuncellen kreupel achterlaat. Waarna ons lichaam de aangetaste immuuncellen wil opruimen – en zo per ongeluk zichzelf aanvalt, neemt Van Dijn aan. 'Als je van thrillers houdt, is dit geweldig', zegt Van Dijn. 'Al die intriges en dat geniepige gedoe van die bacterie.'

En dan is er die andere grote klapper: hart- en vaatziekten. Enkele jaren geleden wist een team van de Universiteit van Florida de mondbacterie levend en wel op te duikelen uit de verkalkte aderen van proefmuizen. Anderen troffen de bacterie aan in de vette plaques in aderen, die een van de hoofdoorzaken zijn van infarcten en het ontstaan van bloedpropjes. En in een experiment waarbij men varkens besmette met *P. gingivalis* kregen de dieren, het wordt haast voorspelbaar, aderverkalking.

Maar hoe zit het met erfelijkheid? Met families die het ongeluk hebben door een genetisch defect een veel groter risico te lopen op alzheimer of een hartziekte? Zelfs daarvoor heeft de bacterietheorie misschien een verklaring.

Neem de mensen die vanwege een genetisch defect een afwijkende vorm aanmaken van het vet afvangende eiwit genaamd 'ApoE' – en daardoor meer kans hebben op hart- en vaatziekten en alzheimer. De patiënten maken uitgerekend een variant van ApoE aan waarop de gingipaines extra goed greep hebben, ontdekten onderzoekers van drie Zweedse universiteiten onlangs. Met aderverkalking en alzheimer als gevolg.

Je zou zeggen: aanpakken die bacterie. En dat is ook precies wat hier en daar gebeurt. Zo testen wetenschappers in Australië en de VS momenteel twee vaccins tegen *P. gingivalis*, in de hoop de microbe uit de mond te weren. En op een congres in Los Angeles maakte Cortexyme deze zomer de resultaten bekend van een eerste, verkennende patiëntenproef met een moleculair genaamd COR388, dat gingipaine blokkeert. Hoewel men het middel nog maar op zes patiënten met beginnende alzheimer uitprobeerde, alleen nog maar om de stof te testen op veiligheid, waren de resultaten opvallend: de deelnemers kregen minder ontstekingsstoffen in hun

Algemeen bekend: ongezond eten, roken, drinken en weinig bewegen vergroten de kans op ouderdomsziekten. Geen bacterie te bekennen, toch? Mis. Zo wijzen aanhangers van de 'mondontstekingstheorie' erop dat slechte leefgewoonten het lichaam niet alleen op allerlei manieren beschadigen, maar ook de bacteriën helpen: drinken, roken en ongezond eten verzwakken bijvoorbeeld het gebit, zodat mondbacillen gemakkelijker het lichaam in kunnen.

Intrigerend is ook het verband met ijzer. Dat element neemt toe in het bloed bij het eten van overmatig rood vlees, suiker en te weinig groenten en fruit, én staat erom bekend dat het dommelende bacteriën kan activeren. Zo kan een voedingspatroon met te veel rood vlees en suiker en te weinig groenten en fruit bijdragen aan ziekte, betoogt de Britse biochemicus Douglas Kell in zijn vorig jaar gepubliceerde 'ijzer-ontregelingstheorie'.

bloed, en minder restjes doorgeknijpt ApoE.

Maar niet iedereen is overtuigd. Al in de lift op weg naar de kamer waar we hebben afgesproken, steekt Bruno Loos van wal: leuk, al die aandacht voor *P. gingivalis*, maar vergis je niet: 'Dit is een bacterie die we al vele jaren kunnen kweken.' Wie weet wat er nog meer op ons loert, vanuit de pockets tussen onze tanden, waarvan we het gewoonweg niet weten. 'Onder het tandvlees zitten ook grote aantallen andere bacteriën, mogelijk met net zo veel ziekmakende eigenschappen. Alleen kun je die niet kweken.'

Niet verstandig dus om alleen *Porphyromonas gingivalis* weg te halen, vindt Loos. Wie weet wat je ervoor terugkrijgt. 'Het zou best kunnen dat als je een vaccin inzet tegen *P. gingivalis*, een andere bacterie daarvan profiteert en tot bloei komt.'

Dat vindt ook Wim Crielaard, die toevallig ooit samen met Van Dijn in de collegebanken zat. 'Mensen willen altijd graag geloven dat er één oorzaak is', zegt hij. Zijn eerlijke oordeel over de medicijnproeven tegen *P. gingivalis*? 'Ik hoop van harte op een positief resultaat. Maar ik denk niet dat het ook maar iets gaat opleveren.' Waarop hij, gespeeld dramatisch, de hand voor de mond slaat: 'Oeps, wat zeg ik nou toch.'

Maar hoe moet het dan wel? Is er geen enkel kruid tegen de microben gewassen? Toch wel. 'Je kunt bijvoorbeeld regelmatig naar de tandarts en de mondhygiënist gaan', zegt Van Dijn. 'Dat zou ik sowieso iedereen aanraden.'

Een onmodieus advies, beseffen ze ook bij het ACTA. Tandartsbezoek is immers niet erg populair, en kost tijd en geld. En omdat ontstoken tandvlees nauwelijks pijn doet, valt de ontsteking niet erg op en stellen mensen behandeling uit. 'We moeten echt eens af van het bakerpraatje dat bloedend tandvlees normaal zou zijn', zegt Loos. 'Dat is het niet.'

Proeven waarbij men patiënten een grondige mondbehandeling geeft, bieden intussen opvallende resultaten. In Engeland liet een team onder leiding van hoogleraar tandheelkunde Francesco d'Aiuto 264 diabetespatiënten intensieve of gewone mondzorg ondergaan bij de tandarts en de mondhygiënist. Onlangs maakte hij de resultaten bekend: de intensief behandelde patiënten hadden gezondere bloedwaarden gekregen, de gewoon behandelde patiënten waren iets achteruitgegaan.

Of neem het experiment dat Nicola West en Shelley Allen-Birt van de Universiteit van Birmingham momenteel uitvoeren op twintig patiënten met beginnende alzheimer: reinig hun gebitten en kijk wat het doet met hun ziekteverloop. 'Wat ik hoop, is dat het de cognitieve afname stabiliseert', zegt Allen aan de telefoon vanuit Engeland. Een krasse uitspraak, maar Allen wijst op een Britse studie van enkele jaren terug: wetenschappers die zestig alzheimerpatiënten volgden, zagen dat de patiënten met parodontitis in een halfjaar tijd liefst zes keer zo snel aftakelden. 'De zaak is enorm complex', zegt Allen. 'Maar we denken dat dit een zeer belangrijke, hoopgevende waarneming is.'

We moeten ophouden de mond te zien als een apart onderdeel van het lichaam, vinden kenners – dat ene lichaamsdeel waarvoor je naar de tandarts gaat, terwijl je voor al het andere de huisarts en de specialist opzoekt. 'Onderzoeken zoals die in Engeland bewijzen dat wat er in de mond gebeurt, het hele lichaam beïnvloedt', zegt Loos. 'Als je ergens in het lichaam een ontsteking hebt,

voel je je toch ook beroerd? Dat is met een ontsteking in de mond net zo goed het geval.'

En voorkomen is beter dan genezen. Poetsen, flossen, stoken! Ook hier staat de wetenschap niet stil, vertelt Crielaard. 'Een tandpasta die als een soort Yakult is voor de mond, dus die de flora in de mond stuurt, daaraan wordt hard gewerkt.'

Cruciaal daarbij is het inzicht dat mondbacteriën zoals *P. gingivalis* niet op eigen houtje opereren. In de mond worden ze in bedwang gehouden door andere soorten, zoals de klavers in de wei in toom worden gehouden door de grassen, kruiden en planten eromheen. Bij tandvleesontsteking raakt dat evenwicht uit balans en kunnen schadelijke microben gaan overheersen.



Als je ergens anders in het lichaam een ontsteking hebt, voel je je toch ook beroerd? Dat geldt net zo goed voor de mond

Crielaard zegt het in tuinierstermen: de kunst is om 'de ecologie in evenwicht te houden'. Met een uitgekende tandpasta bijvoorbeeld. Neem een tandpasta die Colgate enkele jaren geleden op de markt bracht, met het aminozuur arginine erin. Sommige soorten mondbacteriën, die de zuurgraad verbeteren, zijn er gek op. Met als gevolg: meer 'gunstige' bacteriën, minder zuur – en minder aantasting van tanden en kiezen. 'Zo zie je dat je het microbiom in de mond kunt sturen', zegt Crielaard.

Voor de toekomst mijneren kenners zoals hij al over hele batterijen 'gepersonaliseerde' tandpasta's op maat. Ieder zijn eigen tandpasta! De één een pasta die de ontzurende bacteriën helpt, de ander misschien een tandpasta die gunstig is voor concurrenten van *Porphyromonas gingivalis*. 'De kunst wordt dan vooral om uit te vinden wie welke tandpasta nodig heeft.'

Voorlopig wacht een andere taak: de maatschappij ervan doordringen dat je bij de tandarts niet alleen gaatjes, maar ook levensgevaarlijke zaken als dementie, beroerten en hartinfarcten kunt voorkomen. 'Het zit helaas nu eenmaal diep verankerd in de maatschappij dat we niet zo geïnteresseerd zijn in de gezondheid van de mond', zegt Loos. 'Maar dit is niet iets in de mond. Het is een ziekte van het lichaam.' ●

Voor een volledig overzicht van de achterliggende onderzoeken en publicaties, zie de onlineversie van dit artikel.