

LINDA G. ANTONINI
HANS ULRICH LUDER

Institut für Orale Biologie, Zentrum
für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Zürich

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H. U. Luder
Zentrum für Zahn-, Mund-
und Kieferheilkunde
Institut für Orale Biologie
Plattenstrasse 11
8032 Zürich
Tel. 044 634 31 40
Fax 044 634 43 06
E-Mail:
hansulrich.luder@zsm.uzh.ch

Schweiz Monatsschr Zahnmed 121:
423–431 (2011)

Zur Veröffentlichung angenommen:
31. August 2010

Zahnverfärbungen durch Tetracycline – heute noch?

Auswertung einer Fallserie

Schlüsselwörter: Akne vulgaris, Tetracycline, Weisheitszahn, Zahnverfärbung

Zusammenfassung Ziel dieser Studie war abzuklären, ob ein Zusammenhang zwischen bräunlichen Kronen- und Wurzelverfärbungen von Weisheitszähnen und einer Aknebehandlung mit Tetracyclinen besteht. Zu diesem Zweck wurden 17 verfärbte dritte Molaren von neun Patienten unentkalkt eingebettet, axial geschliffen und fluoreszenzmikroskopisch untersucht. Anamnestisch wurden Beginn und Dauer einer Einnahme von Tetracyclinen erhoben. In allen ausser einem Fall konnte die Verwendung von Minocyclin-Präparaten gegen Akne bestätigt werden. Die mikroskopischen Untersuchungen zeigten in allen Zähnen intensiv fluoreszierende Streifen im Dentin, die mit der Mineralisationsfront zum Zeitpunkt der Tetracyclineinnahme korrespondierten. Bei einer Aknetherapie vor dem Alter von etwa 15 Jahren, d. h. vor dem Abschluss der Kro-

nenbildung, wiesen die Kronen der Weisheitszähne mehr oder weniger gleichmässige braune Verfärbungen auf, da gleichzeitig mit der Bildung der zervikalen Kronenpartien der Schmelz der Okklusalfächen noch reift und dabei beträchtliche Mengen an Mineral einlagert. Fand die Aknetherapie zwischen dem 15. und 22. Lebensjahr statt, waren nur auf den Wurzeln der Weisheitszähne ringförmige braune Streifen zu sehen. Offensichtlich werden diese durch den Einbau von Tetracyclinen ins Dentin verursacht, während feine fluoreszierende Wachstumslinien im Wurzelzement zu dünn sind, um klinisch sichtbar zu sein. Drei zufällig mitextrahierte interradikuläre Septen zeigten, dass im Knochen eingelagertes Tetracyclin während etwa 2 Jahren dort verbleibt, nach längerer Zeit aber durch die physiologische Remodellierung eliminiert wird.

Einleitung

Dem Institut für Orale Biologie des Zentrums für Zahnmedizin Zürich wurden während der vergangenen Jahre wiederholt Weisheitszähne mit ringförmigen gräulich-bräunlichen Verfärbungen der Wurzeln und teils auch der Kronen geschickt, immer mit der zum Teil besorgten Frage, was diese bedeuten könnten.

Verfärbungen der Zähne können (1) durch strukturelle Veränderungen der Zahnhartsubstanzen, (2) durch Farbstoffeinlagerung während der Zahnbildung und (3) Farbstoffauflagerungen nach Abschluss der Zahnbildung verursacht werden (SCHROEDER 1997). Farbveränderungen der Zähne durch Einlagerung von Farbstoffen während der Zahnbildung treten beim *Morbus haemolyticus neonatorum* durch Biliverdin und bei Porphyrinurie, einer kongenitalen metabolischen Störung,

durch Porphyrin auf. Grau-braune, gelbe oder braune Verfärbungen werden, möglicherweise abhängig vom spezifischen Präparat, durch Tetracycline verursacht, die wahrscheinlich wegen irreversibler Komplexbildung mit Kalzium in mineralisierende Zahnhartsubstanzen (Schmelz, Dentin und Zement) und Knochen eingelagert werden (BEVELANDER 1964, STEWART 1964, WEIYMAN 1965, COHLAN 1977). Die Intensität der Zahnverfärbungen scheint durch die Dosierung des Medikamentes und die Dauer der Behandlung bestimmt zu werden (COHLAN 1977); nicht gesichert ist, ob Tetracycline auch Schmelzhypoplasien verursachen können (ULVESTAD ET AL. 1978). Unbestritten ist hingegen, dass Tetracyclinverfärbungen in Hartgewebe bei Anregung mit ultraviolettem Licht intensiv goldgelb fluoreszieren und so relativ spezifisch diagnostiziert werden können (COHLAN 1977, ULVESTAD ET AL. 1978).

Tetracycline (Tetracyclin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Minocyclin, Doxycyclin) sind eine Gruppe von Breitspektrumantibiotika, die die bakterielle Proteinsynthese hemmen und gegen grampositive wie gramnegative Keime bakteriostatisch wirken (Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2009). Seit den 1950er-Jahren im Handel, kamen sie vorerst auch in der Pädiatrie häufig zum Einsatz, vor allem zur Bekämpfung von Infektionen des respiratorischen Systems. In den 1970er-Jahren (YAFFE ET AL. 1975) wurde von der American Academy of Pediatrics offiziell empfohlen, Medikamente der Tetracyclin-Gruppe bei Kindern unter 8 Jahren und, da Tetracycline die Plazentaschranke frei passieren, auch bei Schwangeren wegen ihrer Nebenwirkungen in sich bildenden Hartgeweben nicht mehr einzusetzen.

Seit etwa 50 Jahren werden Antibiotika systemisch gegen Akne bei Jugendlichen verwendet (DRISCOLL ET AL. 1993), seit den 1990er-Jahren (persönliche Mitteilung Swissmedic [www.swissmedic.ch]) werden dazu vor allem Tetracycline eingesetzt. Es sind alles Präparate mit dem Wirkstoff Minocyclin und in der Schweiz unter den Namen Aknoral®, Minac®50, Minocin® Akne und Minocyclin-CIMEX®50 im Handel. Im Vergleich zu den klassischen Tetracyclinpräparaten ist Minocyclin besser fettlöslich und cheliert wenig mit Kalzium. Deshalb wird es besser aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und hat eine längere Halbwertszeit (GOOD & HUSSEY 2003). Minocyclin-Präparate werden gegen Akne etwa gleich häufig verschrieben wie das Retinoid Roaccutan®. Zwar wirken sie weniger gut und schnell als Roaccutan®, haben aber weniger Nebenwirkungen (OPRICA ET AL. 2007). Allerdings gibt es mehrere Berichte, dass Minocyclin, zumindest bei einzelnen Individuen, grau-grüne oder grau-blaue Verfärbungen der Schilddrüse, Finger- und Zehennägel, Haut und Skleren sowie von Knochen und fertig gebildeten, durchgebrochenen Zähnen verursacht (FENDRICH & BROOKE 1984, POLIAK ET AL. 1985, CALE ET AL. 1988, ROSEN & HOFFMANN 1989, BERGER ET AL. 1989, COHEN & ABRAMS 1989, BOWLES & BOKMEYER 1997, WESTBURY & NAJERA 1997, GOOD & HUSSEY 2003).

Da die Behandlung von Akne vorwiegend Patienten im Alter von etwa 14–24 Jahren betrifft, findet sie potenziell gleichzeitig mit der Bildung der Weisheitszähne statt, die im Durchschnitt mit etwa 9–10 Jahren beginnt und bis zum Alter von etwa 21–22 Jahren dauert (MOORREES ET AL. 1963, MINCER ET AL. 1993, OLZE ET AL. 2003, DE SALVIA ET AL. 2004, HARRIS 2007, MEINL ET AL. 2007, LIVERSIDGE 2008, MARTIN-DE LA HERAS ET AL. 2008, KASPER ET AL. 2009, KNELL ET AL. 2009).

Ziel dieser Studie war es, mit einer eingehenden Anamnese und fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen abzuklären, ob bräunliche Verfärbungen von Weisheitszähnen ausschliesslich auf die Einnahme von Tetracyclinen während einer Aknebehandlung zurückzuführen sind und ob das Verfärbungsmuster Rückschlüsse auf den Mechanismus der Arzneimitteleinlagerung zulässt.

Material und Methoden

Patientinnen/Patienten und Zähne Zwischen 1996 und 2009 wurden dem Institut für Orale Biologie insgesamt 17 extrahierte Weisheitszähne mit bräunlichen Verfärbungen der Kronen und/oder Wurzeln zur histopathologischen Beurteilung zugesandt. Die Zähne stammten von fünf Frauen und vier Männern im Alter von 18-9 bis 25-4 (Jahre-Monate; Tab. I). Bei allen Patientinnen und Patienten wurde anamnestisch abgeklärt, ob und zu welcher Zeit Arzneimittel gegen Akne eingenommen worden waren. Da auf diese Weise nur in Einzelfällen ausreichende Details in Erfahrung zu bringen waren, wurden

mit dem Einverständnis der Patientinnen und Patienten auch die behandelnden Zahnärzte, Hausärzte und/oder Dermatologen befragt. Einige wenige Zähne waren für die chirurgische Entfernung geteilt worden. In günstigen Fällen konnten die Fragmente mit einem Cyanoacrylat-Kleber entlang der Bruchfläche wieder zusammengefügt werden; wenn dies nicht möglich war, wurden sie separat weiterverarbeitet. Ein Teil der Zähne wurde trocken, ein Teil in 70% Alkohol und ein weiterer Teil in 10% Formalin geschickt.

Histologische Verarbeitung – Trocken gelagerte Zähne wurden mit 70% Alkohol rehydriert, in Formalin gelagerte Zähne gewaschen und auch in 70% Alkohol transferiert. Nach der Alkoholfixation während 1 Woche bei Raumtemperatur wurden sie mit einem M420-Makroskop (Leica Microsystems, Heerbrugg) fotografiert. Als Kameras dienten eine DS-5M (Nikon, Egg) mit einer Auflösung von 2560×1920 px oder eine ProgRes C14+ (Jenoptik, Jena, Deutschland) mit einer Auflösung von 2720×2048 px. Danach wurden alle Zähne mit einer Diamant-Bandsäge (EXAKT, Norderstedt, Deutschland) entlang der Zahnachse mesio-distal oder bucco-lingual in zwei Hälften geteilt. Diese wurden in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und in Technovit 7200 VLC (Heraeus Kulzer, Wehrheim, Deutschland) eingebettet. Von den lichtpolymerisierten Blöcken wurden mit dem EXAKT-Trenn-/Schleifsystem unentkalkte Schriffe von etwa 50 µm Dicke hergestellt und ungefärbt licht- und fluoreszenzmikroskopisch untersucht.

Mikroskopische Untersuchung – Zur Untersuchung dienten (1) ein MZ-10-Stereomikroskop (Leica Microsystems) mit Dunkel-feld-Durchlichtbeleuchtung, einer Quecksilberdampf-Auflichtquelle und einem GFP (Green Fluorescent Protein)-Fluoreszenz-Filterblock (Anregungsfilter 470 nm, Teilerspigel 500 nm, Sperrfilter 525 nm) sowie einer Jenoptik-ProgRes-C14-Kamera (Auflösung 1950×1545 px); (2) ein DM 6000B Lichtmikroskop (Leica Microsystems) mit Interferenzkontrast-Durchlichtbeleuchtung, einer Quecksilberdampf-Auflichtquelle, einem GFP-Fluoreszenz-Filterblock und einer DFC-350FX-Kamera (Auflösung 1392×1040 px); (3) ein TCS SP2 konfokales Laser-Scanning-Mikroskop (CLSM; Leica Microsystems) mit Interferenzkontrast-Durchlichtbeleuchtung und einer Laser-Auflichtbeleuchtung von 405 nm Anregungswellenlänge. Die Aufzeichnung der Fluoreszenzemission erfolgte bei 490–700 nm mit einer Auflösung von 1024×1024 px. Alle Fluoreszenz-Mikrografien wurden als Grautonbilder aufgenommen.

Die GFP-Filterblöcke und die Laser-Anregung bei 405 nm wurden nach einem Vorversuch absichtlich gewählt, weil im Vergleich mit der für die Untersuchung von Tetracyclin-Markierungen allgemein empfohlenen UV-Anregung das Fluoreszenzsignal stärker, die unspezifische Hintergrundfluoreszenz und die Eigenfluoreszenz, besonders der Kollagen enthaltenen Bindegewebe, hingegen weniger ausgeprägt waren.

Auf den mit dem Stereomikroskop aufgenommenen und kalibrierten Übersichtsmikrografien wurden Beginn und Ausdehnung der Fluoreszenzmarkierungen quantitativ ermittelt. Dazu wurden mit dem Programm SigmaScan Pro (SPSS, Chicago, ILL, USA) die Lage des okklusalen Markierungsrandes und die Breite der Markierung, im Kronenbereich entlang der Schmelz-Dentin- (SDG) und im Wurzelbereich entlang der Zement-Dentingrenze (ZDG) gemessen. Diese Distanzmessungen wurden dann in Prozent der gesamten Kronenhöhe zwischen Höckerspitze und Schmelz-Zementgrenze (SZG) bzw. der gesamten Wurzellänge zwischen SZG und Apex umgerechnet. Mithilfe von Literaturangaben zum durchschnittlichen Alter bei Beginn und Ende der Weisheitszahnbildung (Abb. 2b) konnten aus den Prozentwerten Altersschätzungen betreffend den

Beginn und die Dauer der Fluoreszenzmarkierung abgeleitet und in Beziehung zu den anamnestischen Angaben über eine Aknebehandlung gesetzt werden (Tab. I). Wenn das Wurzelwachstum noch nicht abgeschlossen war, wurde die prozentuale Länge des bereits gebildeten Wurzelteiles aufgrund seiner makroskopischen und mikroskopischen Morphologie geschätzt und der Messwert für die Fluoreszenzmarkierung entsprechend angepasst.

Resultate

Alle 17 Zähne wiesen ähnliche graubräunliche, zirkuläre Farbveränderungen auf. Bei drei Exemplaren war neben der Wurzel auch die Krone, teils nur zervikal, teils total verfärbt (Tab. I). Anamnestisch und mit Rückfragen beim behandelnden Hausarzt oder Dermatologen konnte bei acht Patientinnen und Patienten die Einnahme von Tetracyclinpräparaten (meistens Minocin® Akne, aber auch Minac® 50) bestätigt und mehr oder weniger genau auch bezüglich der Altersperiode bestimmt werden. Bei einer Frau war es jedoch nicht möglich zu eruieren, was die Verfärbungen verursacht haben könnte. Diese Patientin war angeblich nie wegen Akne in Behandlung, konnte sich an keine andere Antibiotikatherapie erinnern und besitzt keinen Hausarzt.

Bei sieben Patientinnen/Patienten wurden mindestens zwei Zähne extrahiert, sodass auch intraindividuelle Vergleiche der Zahnbildungsgeschwindigkeiten gemacht werden konnten.

Diese zeigten, dass unter sechs Paaren von oberen und unteren Weisheitszähnen in vier Fällen der obere mit der Zahnhartsubstanzbildung voraus war. Bei den zwei links/rechts-Paaren von je zwei Oberkiefer- und Unterkieferweisheitszähnen war beide Male der linke Zahn in der Bildung weiter fortgeschritten.

Kronenverfärbungen – Unter den untersuchten Exemplaren befanden sich drei Zähne mit eindeutigen Kronenverfärbungen, darunter der Zahn 18 von Abbildung 1a–c, bei dem die ganze Krone einen gräulich-bräunlichen Ton aufwies, der sich im zervikalen Bereich zu einem dunkleren Streifen verstärkte.

In den mikroskopischen Übersichten (Abb. 2a, b) zeigte der Schmelz in seiner gesamten Dicke eine leichte, entlang der SDG jedoch deutlich verstärkte Fluoreszenzmarkierung, während im zervikalen Kronendentin dicht nebeneinander liegende fluoreszierende Streifen mit dem typischen Verlauf von Wachstumslinien (von Ebner'schen Linien) zu sehen waren (Abb. 2b). Ausgehend von der Stelle, wo die erste dieser Linien auf die SDG traf (Pfeil in Abb. 2c), war mit dem CLSM im Schmelz eine leicht bogenförmig nach aussen okklusal verlaufende Grenze zweier Fluoreszenzintensitäten zu erkennen. Zervikal dieser Grenze, die etwa mit dem okklusalen Rand der verstärkten Schmelzverfärbung korrespondierte, fluoreszierte der Schmelz etwas intensiver, und es waren deutlich markierte Wachstumslinien (Retziuslinien) sichtbar (Abb. 2c). Okklusal der Grenze bis zur Höckerspitze war der äussere Teil des Schmelzes gleichmässig, aber schwach, entlang der Grenze zum Dentin stärker markiert (Abb. 2c, d). In diesem Gebiet erweckten die

Tab. I Details der Patientinnen/Patienten, der verwendeten Arzneimittel gegen Akne, der gesammelten Zähne und der mikroskopisch festgestellten Fluoreszenzmarkierungen.

Geschlecht	Arzneimittel	Alter bei Extraktion	Zahn	Kronenverfärbung	Fluoreszenzmarkierung			
					Krone ¹	Wurzel ²	Altersbereich ³	
weiblich	Minocin Akne	20-6	28	nein		45–70%	17-9–19-10* 17-10–19-2 [§]	
			38	nein		56–87%	18-1–20-5 [§]	
weiblich	Minocin Akne	18-10	38	fraglich		0–57%	16–Extr* 15-3–18-1 [§]	
			48	nein		8–58%	15-6–19-7 [§]	
männlich	Minocin Akne	18-11	18	fraglich		1–23%	15-10–16-4 [§]	
			48	total	64–100%	0–9%	15-1–15-6 [§]	
weiblich	Minocin Akne	25-3	18	nein		13–54%	17-0–17-7* 16-9–17-10 [§]	
			48	nein		29–83%	16-10–19-7 [§]	
weiblich	Minocin	18-9	38	nein		43–72%	~ 15–17* 18-1–19-6 [§]	
			48	nein		15–40%	~ 15–17* 16-3–18-0 [§]	
männlich	Minocin Akne	21-7	28	total	58–100%	0–71%	12-10–18-10* 14-8–18-8 [§]	
			22-0	18	total	73–100%	0–83%	15-10–18-8 [§]
			48	nein		8–100%	16-2–21-0 [§]	
weiblich	Minocin Akne	25-0	28	nein		34–37%	16-9–17-11 [§]	
			38	nein		35–38%	16-11–18-1 [§]	
männlich	Minocin Akne	25-4	18	nein		3–37%	15-2–16-4* 15-10–17-3 [§]	

¹ Markierter Bereich der Krone in Prozent der ganzen Kronenhöhle entlang der Schmelz-Dentin-Grenze

² Markierter Bereich der Wurzel in Prozent der ganzen Wurzellänge entlang der Zement-Dentin-Grenze

³ Altersbereich (in Jahren-Monaten) geschätzt aufgrund anamnestischer Angaben* und/oder aufgrund von Angaben zum durchschnittlichen Verlauf der Weisheitszahn-bildung[§]

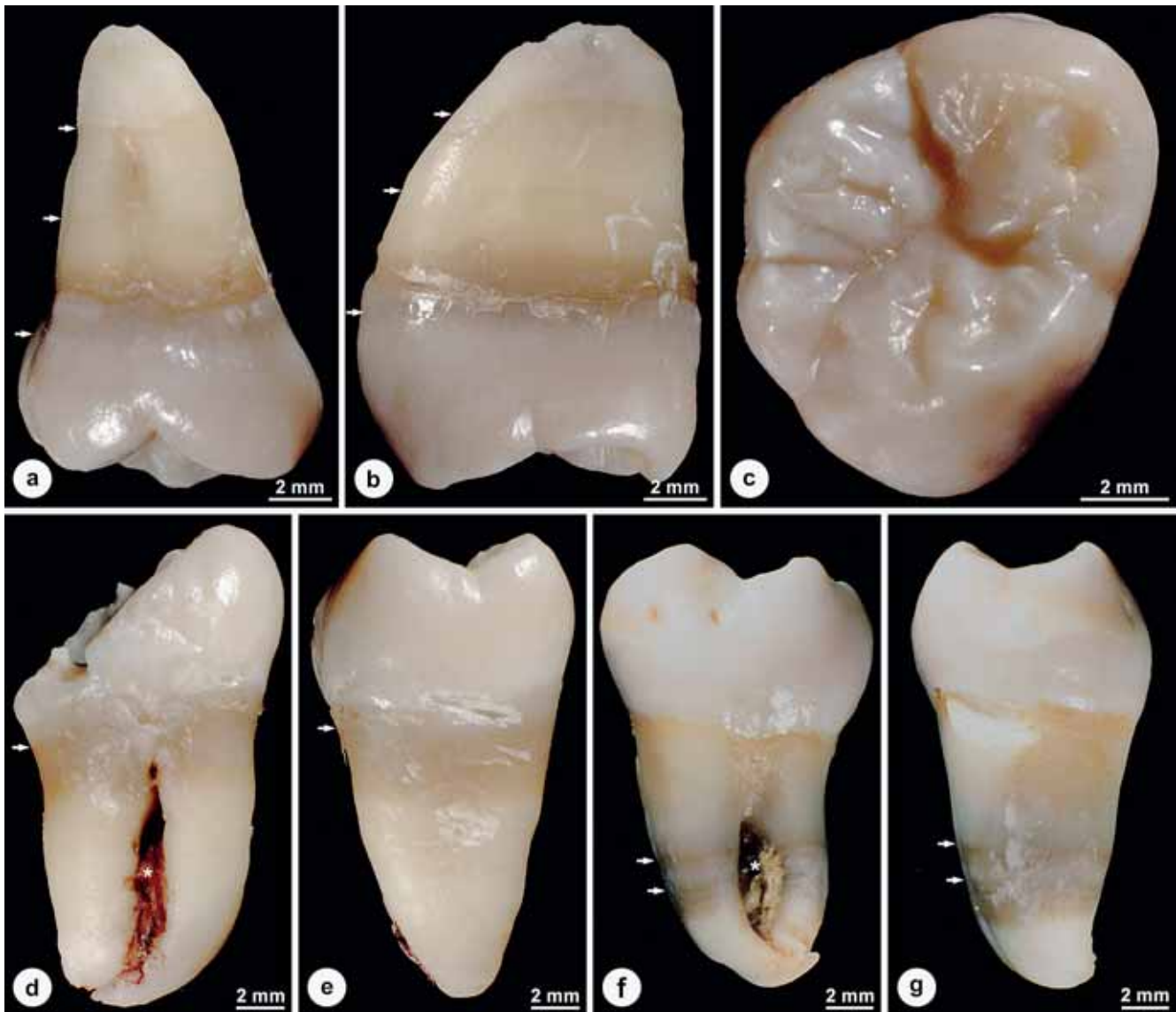


Abb. 1 Makroskopisch sichtbare Kronen- (a–c) und Wurzelverfärbung (d–g). Bukkal- (a, d, f), Mesial- (b, e, g) und Okklusalan-sichten (c) von drei Weisheitszähnen, deren mikroskopische Befunde in den Abb. 2–4 wiedergegeben sind. Pfeile markieren die okklusalen Ränder der zirkulären Verfärbungen, Asteriske (d, f) weisen auf interradikuläre Knochensepten hin. Originalvergrößerungen a, b: 4×; c: 4.5×; d–g: 3×.

markierten Schmelzprismen den Eindruck von leicht gewellten, von der SDG ausgehenden Büscheln (Abb. 2d).

Wurzelverfärbungen – Beim Zahn 18 mit der Kronenverfärbung (Abb. 1a–c) wies auch die Wurzel mehrere leicht bräunlich verfärbte Ringe auf, nur der Apex hatte wieder die üblich weissgelbe Farbe. Beim Zahn 48 des gleichen Patienten (Abb. 1d, e) imponierte die Verfärbung als breiter, gräulicher Ring, der sich vom Zahnhals über das ganze obere Wurzeldrittel erstreckte. Beim letzten Beispiel, einem Zahn 38 (Abb. 1f, g), waren nur in der apikalen Wurzelhälfte zwei dunkle, braune Streifen zu erkennen.

In den mikroskopischen Bildern erschienen die Tetracyclinmarkierungen als fluoreszierende Streifen entlang den Wachstumslinien im Wurzeldentin (Abb. 2b, 3b, 4b), die einem geschwungenen Verlauf von innen koronal nach aussen apikal folgten. Bei höherer Vergrößerung waren innerhalb der Streifen parallele dunklere und hellere Zonen zu erkennen (Abb. 2c, 3e, 4d). An der ZDG bildeten die Markierungen einen kleinen Haken nach koronal (Abb. 3d).

Von diesen Haken weiter nach koronal waren mit dem CLSM im Wurzelzement durchgehende, den Wachstumslinien folgende fluoreszierende Linien zu erkennen (Abb. 3d, 4c, d). Im azellulären Fremdfaserzement (AFFZ) der koronalen Wurzelregionen verliefen sie praktisch parallel zur Dentin-Zement-Grenze, lagen aber meistens so nahe zusammen, dass sie nicht einer bestimmten Dentinmarkierung zugeordnet werden konnten. Im Gegensatz zum AFFZ waren die fluoreszierenden Wachstumslinien im weiter apikal gelegenen zellulären Gemischt-faserzement (ZGFZ) besser separiert und meistens mit einer Markierung im Dentin korreliert.

Knochenmarkierung – Bei insgesamt drei unteren Weisheitszähnen wurde zusammen mit dem Zahn auch ein Stück interradikuläres Knochenseptum entfernt, das ebenfalls für die fluoreszenzmikroskopische Untersuchung des Einbaus von Tetracyclin zur Verfügung stand. Zwei der drei Knochenstücke zeigten fluoreszierende Markierungen an inneren und äusseren Oberflächen, d. h. entlang des Desmodonts und ringförmig um die Gefässkanäle und Knochenmarkräume herum (Abb. 4c).

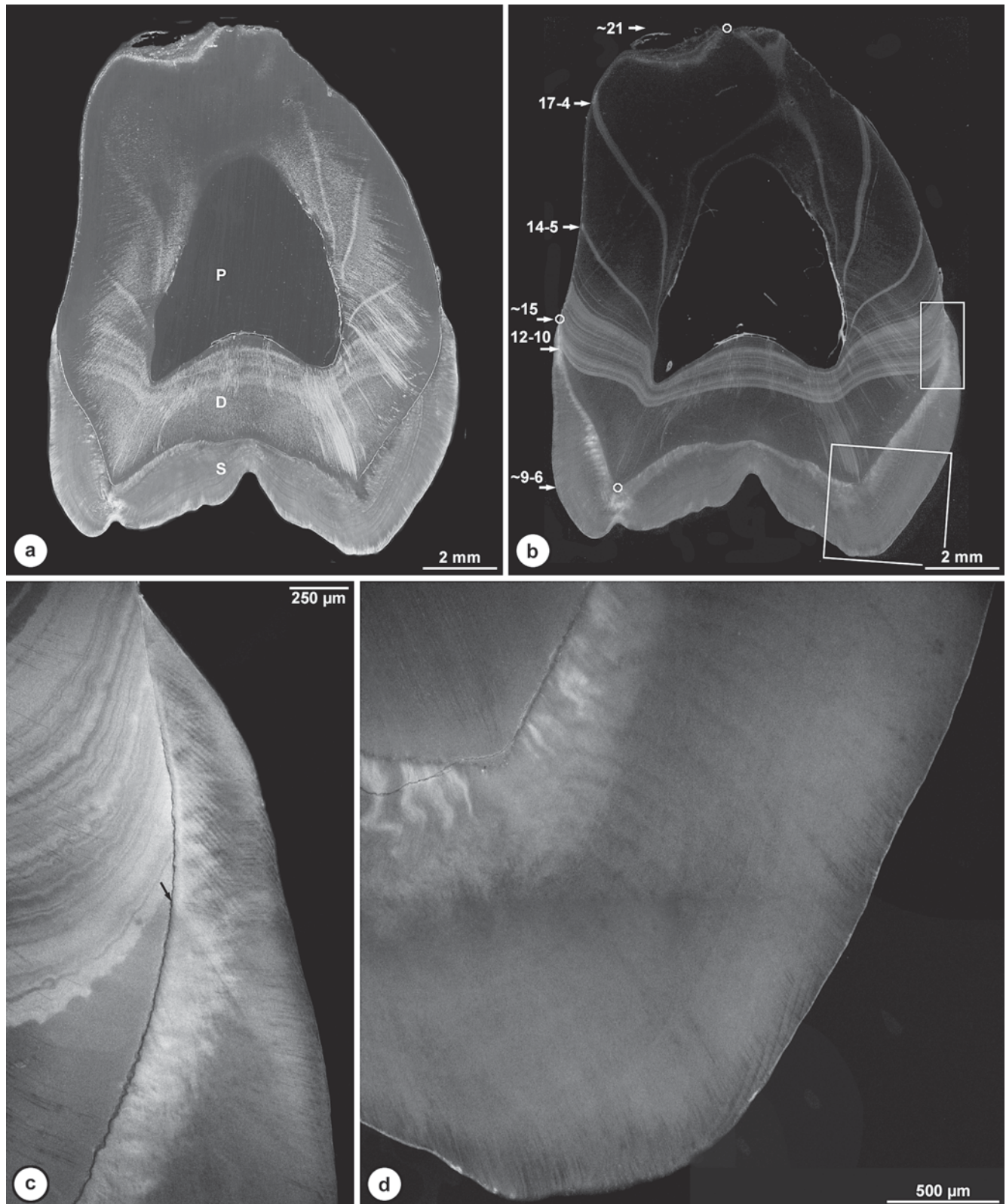


Abb. 2 Mikroskopischer Befund bei Kronenverfärbung (Zahn 18 von Abb. 1a–c). a, b: Übersichten bei Dunkelfeld- (a) und konventioneller Fluoreszenzbeleuchtung (b) eines bucco-palatalen Schliffes. Pfeile (b) weisen auf die okklusalen Begrenzungen der Fluoreszenzmarkierung an der SDG bzw. ZDG hin, die zugehörigen Altersangaben (Jahre-Monate) stammen von einer detaillierten Anamnese; die Kreise über der SDG an der Höckerspitze, an der SZG und am Apex markieren Beginn und Ende der Kronen- und Wurzelbildung, die entsprechenden Altersangaben sind Durchschnittswerte aus der Literatur; die beiden Rechtecke markieren die Lage der Detailansichten c und d; S = Schmelz, D = Dentin, P = Pulpa. c, d: Detailansichten des zervikalen Kronenrandes (c) und des palatinalen Höckers (d) bei Fluoreszenzbeleuchtung im CLSM. Der Pfeil (c) markiert die Grenze der Fluoreszenzmarkierung im Dentin; die zugehörige Grenze im Schmelz verläuft von diesem Punkt leicht gekrümmt nach aussen und zum unteren Bildrand. Originalvergrößerungen a, b: 6,5×; c, d: 100×.

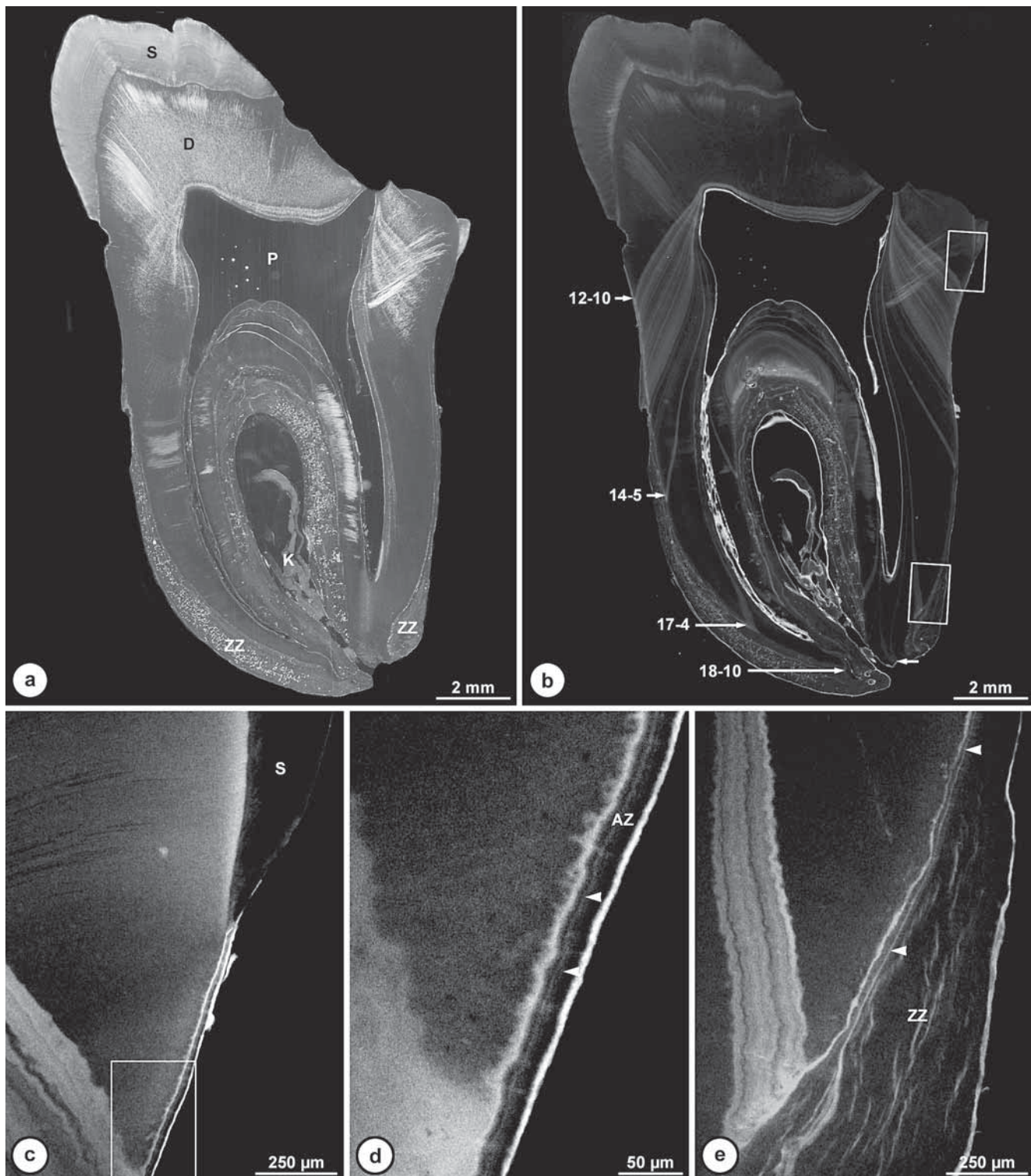


Abb. 3 Mikroskopischer Befund bei Verfärbung im zervikalen Wurzelbereich (Zahn 48 von Abb. 1d, e). Übersichten bei Dunkelfeld- (a) und konventioneller Fluoreszenzbeleuchtung (b) eines mesio-distalen Schliffes. Pfeile (b) weisen auf die okklusale Begrenzungen der Fluoreszenzmarkierung an der ZDG hin, die zugehörigen Altersangaben entsprechen denen von Abb. 2b, da der Zahn von demselben Patienten stammte; die beiden Rechtecke markieren die Lage der Detailansichten c und e; S = Schmelz, D = Dentin, P = Pulpa, K = interradikuläres Knochenseptum, ZZ = zelluläres Gemischtfasierzement. C–e: Detailansichten des Zahnhalses (c) und azellulären Fremdfasierzementes (d) sowie des apikalen zellulären Gemischtfasierzementes (e) bei Fluoreszenzbeleuchtung im CLSM. Das Rechteck (c) markiert die Lage der Detailansicht d; Pfeilspitzen (d, e) weisen auf markierte Wachstumslinien im azellulären Fremdfaser- (AZ; d) und zellulären Gemischtfasierzement (ZZ; e) hin. Originalvergrößerungen a, b: 6.5×; c, e: 100×; d: 400×.

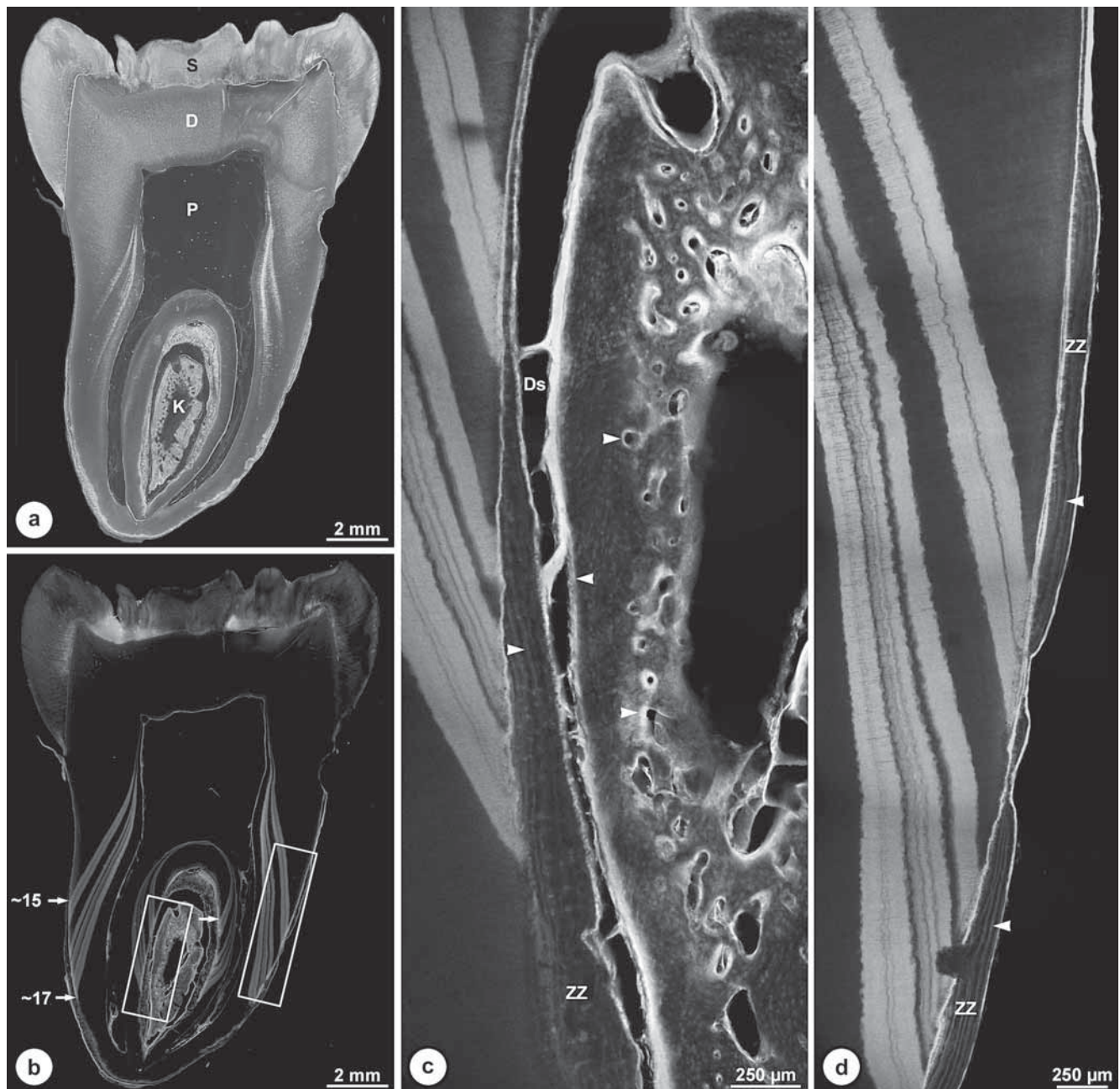


Abb. 4 Mikroskopischer Befund bei kombinierter Wurzel- und Knochenverfärbung (Zahn 38 von Abb. 1f, g). Übersichten bei Dunkelfeld- (a) und konventioneller Aufsicht-Fluoreszenzbeleuchtung (b) eines mesio-distalen Schliffes. Pfeile (b) weisen auf die okklusale und apikale Begrenzungen der Fluoreszenzmarkierung an der ZDG hin, die zugehörigen Altersangaben wurden anamnestisch ermittelt; die beiden Rechtecke markieren die Lage der Detailansichten c und d; S = Schmelz, D = Dentin, P = Pulpa, K = interradikuläres Knochenseptum. c, d: Detailansichten des interradikulären Knochenseptums (c) und apikalen zellulären Gemischtfasierzementes (d) bei Fluoreszenzbeleuchtung im CLSM; Pfeilspitzen weisen auf markierte endostale und desodontale Knochenoberflächen (c) und Wachstumslinien im zellulären Gemischtfasierzement (ZZ; c, d) hin; die kollagenreichen Reste von Desodont (Ds; c) weisen eine starke Eigenfluoreszenz auf. Originalvergrößerungen a, b: 6,5 \times ; c, d: 100 \times .

Die beiden Patienten hatten bis 8 Monate bzw. 2 Jahre vor der Extraktion Minocycline eingenommen. Beim dritten Fall ohne Knochenmarkierung wurde die Aknetherapie schon 3 Jahre vor der Weisheitszahnextraktion abgeschlossen.

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass bräunliche Kronenverfärbungen von Weisheitszähnen bei einer Aknebehandlung mit Minocyclin während der Kronenbildung, d. h. von etwa 9 bis 15 Jahren auftreten können. Nach dem Abschluss der

Kronenbildung entstehen jedoch nur noch ringförmige Verfärbungen an den Wurzeln, wenn Minocycline bis zum Alter von etwa 22 Jahren eingenommen werden. Alle Verfärbungen gingen mit einem reproduzierbaren Muster von histologischen Fluoreszenzmarkierungen einher, die wiederum relativ gut mit den anamnestisch ermittelten Zeiträumen der Minocyclinbehandlungen übereinstimmten. Kronenverfärbungen waren mit Fluoreszenz der Schmelzes und fluoreszierenden Wachstumslinien im Kronendentin, Wurzelverfärbungen mit fluoreszierenden Wachstumslinien im Wurzeldentin und -zement kombiniert.

Dieses Muster zeigt zweifelsfrei, dass das Minocyclin während der Bildung der Weisheitszähne eingebaut worden war und nicht, wie in mehreren Fallberichten dargelegt (FENDRICH & BROOKE 1984, POLIAK ET AL. 1985, CALE ET AL. 1988, ROSEN & HOFFMANN 1989, BERGER ET AL. 1989, WESTBURY & NAJERA 1997, GOOD & HUSSEY 2003), erst nach Abschluss der Zahnentwicklung. Unsere Befunde zeigen ferner, dass so in Zahnhartsubstanzen inkorporiertes Minocyclin fluoresziert, wenngleich bei Anregung im Grünbereich (Wellenlängen um 500 nm) und nicht oder nur schwach bei UV-Anregung mit der klassischerweise verwendeten Wood's Lampe (WESTBURY & NAJERA 1997). Dies stimmt mit dem Ergebnis von CALE ET AL. (1988) überein, die ebenfalls Fluoreszenz bei einer Anregung mit Licht von 495 nm feststellten.

Für die Zuordnung der Fluoreszenzmarkierungen zum chronologischen Ablauf der Weisheitszahnentwicklung wurden Angaben auf der Basis von Zahnbildungsstadien von MOORREES ET AL. (1963) und DEMIRJIAN ET AL. (1973) verwendet, obwohl unter den menschlichen Zähnen dritte Molaren die grösste Variabilität bezüglich Mineralisationsbeginn und Bildungsgeschwindigkeit aufweisen (MINCER ET AL. 1993, MEINL ET AL. 2007). Mit bis zu 10 Jahren brauchen sie am längsten für die vollständige Entwicklung (HARRIS 2007), und anders als bei den übrigen Zahntypen beginnt die Bildung der dritten Molaren bei Mädchen ein bisschen früher, verläuft aber bei Knaben schneller und ist früher beendet (ENGSTRÖM ET AL. 1983, MINCER ET AL. 1993, MEINL ET AL. 2007). Trotz dieser grossen Variabilität besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erreichen gewisser Bildungsstadien und dem chronologischen und skelettalen Alter der Jugendlichen (ENGSTRÖM ET AL. 1983).

In verschiedenen rechtsmedizinischen Studien wurde beschrieben, dass sich im Durchschnitt die oberen Weisheitszähne vor den unteren bilden (MINCER ET AL. 1993, MARTIN-DE LA HERAS ET AL. 2008). Unsere intraindividuellen Vergleiche bestätigten diese Tendenz mit vier von sechs Fällen, bei denen die oberen Molaren den unteren in der Bildung voraus waren. Bei den zwei links/rechts-Paaren war immer der linke in der Entwicklung voraus, aber in grösseren Stichproben wurden bisher keine signifikanten seitenspezifischen Unterschiede gefunden (MINCER ET AL. 1993, MEINL ET AL. 2007).

Kronenverfärbungen – Die Schmelzbildung findet nach gängiger Lehrmeinung (SCHROEDER 2000) in zwei Schritten statt. Zuerst wird von Ameloblasten eine Proteinmatrix sezerniert, die durch Einlagerung von Hydroxylapatitkristallen vorerst zu etwa 25% mineralisiert wird. In einem zweiten Schritt, der Schmelzreifung, werden die Schmelzmatrixproteine abgebaut und resorbiert, während sich die Hydroxylapatitkristalle verdicken, bis der Schmelz einen Mineralgehalt von etwa 95% erreicht. Diese zweiphasige Bildung schlägt sich auch in den Veränderungen der hier untersuchten Zähne mit Kronenverfärbung nieder. Der makroskopisch etwas dunklere Ring im zervikalen Bereich der Kronen, der histologisch heller fluoreszierte und mit markierten Wachstumslinien im Dentin korrespondierte, stellt den Teil des Schmelzes dar, der während der Minocyclinbehandlung die Phase der Matrixsekretion und initialen Mineralisation durchlief. Die schwächere, aber gleichmässige Fluoreszenz im weiter okklusal gelegenen Schmelz kann hingegen auf die Einlagerung von Minocyclin allein während der Schmelzreifung zurückgeführt werden. Dies stimmt mit Beobachtungen von BEVELANDER & NAKAHARA (1965) überein, dass Tetracyclin nicht nur in sich bildendem, sondern auch in bereits initial mineralisiertem Schmelz eingebaut wird. Damit könnte, wenigstens zum Teil, auch die makroskopisch sichtbare Verfärbung des gesamten Schmelzes von Zahn 18 aus Abbildung 1a–c begründet werden.

Nicht ganz geklärt ist bis heute aber, ob Tetracycline im Allgemeinen (HAMMARSTRÖM 1967) und Minocyclin im Besonderen (BOWLES & BOKMEYER 1997) an Proteinen oder am Mineral bindet. Im Hinblick auf diese Kontroverse war bei den von uns untersuchten Zähnen mit Kronenverfärbung bemerkenswert, dass eindeutig identifizierbare Schmelzstrukturen wie Retziuslinien und Prismen fluoreszierten und diese Markierungen auch nach Abschluss des Wurzelwachstums, d. h. Jahre nach Abschluss der Schmelzbildung und damit nach praktisch vollständiger Entfernung der Schmelzmatrixproteine, noch sichtbar waren. Dies deutet stark darauf hin, dass Minocyclin, wie andere Tetracycline auch (BENNET & LAW 1967), in mineralisierenden Schmelz inkorporiert wird und die Einlagerung mindestens zum Teil mit dem Mineral erfolgt.

Eher überraschend war, dass Kronenverfärbungen ausschliesslich bei Patienten auftraten, die ihre Aknetherapie bereits mit 12–14 Jahren, d. h. zu einem relativ frühen Zeitpunkt während der Kronenbildung bekamen. Wird die Therapie mit Minocyclinen jedoch nur wenig später, d. h. unmittelbar nach Einsetzen der Wurzelbildung mit etwa 15 Jahren, begonnen, scheint die Schmelzreifung so weit abgeschlossen oder nur noch mit so wenig Mineraleinlagerung verbunden zu sein, dass nicht mehr mit sichtbaren Verfärbungen der Krone gerechnet werden muss.

Wurzelverfärbungen – Auch im Wurzeldentin verliefen die Markierungen genau entlang der Mineralisationsfront zum Zeitpunkt der Minocyclineinnahme. Die dunkleren und helleren Linien innerhalb der Markierung, die wohl auf einen schwankenden Tetracyclin Spiegel im Serum zurückzuführen sind, bestätigen, dass das Medikament sehr schnell nach Verabreichung in den Zähnen (BEVELANDER & NAKAHARA 1965) und dabei vor allem im intertubulären Dentin (LOVE & CHANDLER 1996) eingebaut wird. Bei den Zähnen von Patienten mit einer genauen Anamnese konnten Serien einzelner Markierungen Perioden mit Einnahme von Minocyclin zugeordnet werden, und verschiedene Zähne eines Individuums zeigten ein identisches Muster der fluoreszierenden Linien, wenn auch, bedingt durch den unterschiedlichen Verlauf der Entwicklung oberer und unterer Zähne, manchmal in okkluso-apikaler Richtung leicht verschoben. Die im CLSM zu sehenden, unregelmässigen Konturen der Markierungen im Dentin könnten mit der Verkalkung des intertubulären circumpulpalen Dentins zusammenhängen, bei der der Hydroxylapatit zunächst in Form von Globuli eingelagert wird, die etwas peripher von der Mineralisationsfront konfluieren (SCHROEDER 2000). Diese Globuli scheinen sich an der Grenze zwischen fluoreszierendem und nicht markiertem Dentin abzuzeichnen, was ein weiterer Hinweis dafür ist, dass auch Minocyclin im Zusammenhang mit der Mineraleinlagerung deponiert wird.

Der an der ZDG hakenförmig nach koronal schwenkende Verlauf der Dentinmarkierungen kommt durch die verzögerte Mineralisierung des äussersten Wurzeldentins zustande. Dieses bleibt während der Wurzelbildung zunächst unverkalkt und gestattet so den Einbau von kollagenen Fibrillen der innersten Zementschicht und ZDG. Erst wenn dieser Fibrillenrasen etwa 200–300 µm koronal der Wurzelkante die endgültige Dichte erreicht hat, mineralisiert er zusammen mit dem äussersten Dentin (BOSSHARDT & SCHROEDER 1991).

Die im Zement sichtbaren, dünnen fluoreszierenden Linien verlaufen ebenfalls entlang den Wachstumslinien, im Bereich des AFFZ etwa parallel zur ZDG. Weil AFFZ nur sehr langsam gebildet wird, sind die Markierungen hier viel dünner und schwächer als entsprechende im Dentin und lassen sich auch im CLSM nur dann als separate Linien auflösen, wenn Phasen

der Minocyclinbehandlung weit auseinander liegen. Im weiter apikal gelegenen ZGFZ, der wesentlich rascher gebildet wird, sind hingegen einzelne, nicht genau parallel zur ZDG verlaufende fluoreszierende Linien zu sehen. In diesen Fällen kann zu einer Linie im Dentin oft eine dazugehörige Linie im Zement gefunden werden, die vom markierten Haken an der ZDG nach koronal und leicht nach aussen verläuft. Obwohl damit das Zement über die gesamte Wurzellänge koronal der Dentinmarkierung fluoreszierende Wachstumslinien aufweist, war die makroskopische Verfärbung der Wurzel immer ringförmig. Offensichtlich sind also die Zementmarkierungen zu schwach und zu dünn, als dass man sie ohne Hilfsmittel wahrnehmen könnte. Die von blossen Auge erkennbaren Verfärbungen stammen somit, mindestens auf der Wurzel, wahrscheinlich von der Tetracyclineinlagerung im Dentin.

Knochenmarkierungen – Interradikuläre Knochensepten bilden sich erst während des Durchbruchs mehrwurziger Zähne und können deshalb bei einer Aknebehandlung während der Weisheitszahnentwicklung ebenfalls Tetracyclin einlagern. Tatsächlich wiesen von drei akzidentell mitextrahierten Knochenstücken zwei fluoreszierende Markierungen auf. Aus den Intervallen zwischen dem Ende der Aknebehandlung und der Extraktion in den drei Fällen kann abgeleitet werden, dass an den mineralisierenden Knochenoberflächen eingelagerte Tetracycline bis ungefähr 2 Jahre im Alveolarknochen verbleiben und so lange sichtbare Verfärbungen verursachen können. Nach

längeren Zeitintervallen verschwinden diese aber wieder, weil die Markierungen durch physiologische Remodellierungsprozesse eliminiert werden.

Zusammenfassend kann aus den gewonnenen Resultaten geschlossen werden, dass Minocyclin, ähnlich anderen Tetracyclinen, während der Zahnbildung in alle mineralisierenden Zahnhartsubstanzen eingelagert werden kann und auf diesem Weg bräunliche Verfärbungen der Kronen und Wurzeln verursacht. Die Differenzialdiagnose dieser Verfärbungen ist in der Mehrzahl der Fälle mit einer eingehenden Anamnese möglich.

Verdankung

Die Autoren danken Jacqueline Hofmann-Lobsiger und Jinan Fierz herzlich für die sorgfältige Laborarbeit und Herstellung der mikroskopischen Präparate. Ein grosser Dank gebührt auch dem Zentrum für Mikroskopie und Bildanalyse der Universität Zürich für die Bereitstellung des konfokalen Laser-Scanning-Mikroskops und die Unterstützung bei dessen Gebrauch. Nicht zuletzt danken wir den überweisenden Kolleginnen und Kollegen, speziell Frau Dr. E. Schmid-Meier, die diese Studie initiierte, und Herrn Dr. G. Neugebauer für seine detaillierte Anamnese, die die Angaben zu den ersten beiden Zähnen dieser Arbeit ermöglichte.

Literaturverzeichnis siehe englischen Text, Seite 422.