

Entwicklung der Zähne

Grundlagen genetisch bedingter Zahnveränderungen

Entwicklung von Zahngröße, -form und -zahl

Die Entstehung der Zähne beginnt in der 6. Embryonalwoche mit der Einstülpung einer Epithelleiste in das Bindegewebe des Alveolarfortsatzes: der primären Zahnleiste. Seitlich aus der primären Zahnleiste bildet sich eine sekundäre Schmelzleiste, aus der die Ersatzzahnanlagen differenzieren. Ersatzzähne sind Zähne, die dort nachwachsen, wo Milchzähne sind, um diese nach deren Exfoliation zu ersetzen, also die Schneidezähne, die Eckzähne und die Prämolaren. Dabei ist bemerkenswert, dass die Molaren (also z. B. die Weisheitszähne) ebenso der primären Zahnleiste entstammen wie die Milchzähne.

Innerhalb der Schmelzleiste kommt es zu Apoptosen, aus der Schmelzleiste trennen sich Knospen heraus, die bereits die Zahnzahl determinieren. Zu diesem Zeitpunkt wird im benachbarten Bindegewebe *BMP4* exprimiert, was Auswirkung auf die Differenzierung des Epithels hat: Innerhalb der Knospe entsteht ein Zellverbund, der primäre Schmelzknote. Dieser ist seinerseits wichtig für die weitere Differenzierung, dort werden ebenfalls Signalmoleküle gebildet.

Durch die Wechselwirkung dieser Signalmoleküle aus dem benachbarten Schmelzknote differenzieren Zellen der Knospe zum inneren Schmelzepithel. Dieses faltet sich zu einem Verbund, bei dem sich das nach innen gestülpte Epithel (inneres Schmelzepithel) an die (dann „außen“ liegende) Epithelschicht (äußeres Schmelzepithel) lagert (Kappenstadium). Zu diesem Zeitpunkt steht die Zahn-

form bzw. die Zahnart (also ob es sich um einen Schneidezahn, Eckzahn usw. handelt) bereits fest. Im Bereich der späteren Höckerspitzen liegen sekundäre Schmelzknote, die diese Zahnformentwicklung steuern.

Durch weitere Zellproliferation kommt es zur Ausbildung der glockenförmigen Zahnpapille. Erkennbar ist dann auch bereits die Mindestgröße der später klinisch sichtbaren Zahnkrone, denn das innere Schmelzepithel zu diesem Zeitpunkt entspricht der späteren Schmelz-Dentin-Grenze. Aus den Zellen des inneren Schmelzepithels entstehen Ameloblasten, diese induzieren die Differenzierung von Mesenchymzellen zu Präodontoblasten.

Die Ameloblasten verlieren die Basalmembran, welche ursprünglich den Mesenchymzellen zugewandt war. Es kommt zu einer Umkehr der „Polarisierung“ der Zellen, die Ameloblasten beginnen in Richtung Schmelz-Dentin-Grenze (also dorthin, wo zuvor noch die Basalmembran lag) mit dem Sezernieren von Schmelzmatrixproteinen. Im Laufe der weiteren Sekretion wandert die Ameloblastenschicht von der Schmelz-Dentin-Grenze weg. Die gegenüberliegenden Präodontoblasten verwandeln sich in Odontoblasten und beginnen mit dem Aufbau des Dentins.

Gesteuert werden diese Vorgänge durch verschiedene Signalproteine: Dabei steuert *PAX9* die Expression von *MSX1*, dieses wiederum *Bmp4*. *PAX9* ist auch an der Regulation des Gens *LEV1* beteiligt, dieses steuert *FGF4* und nimmt darüber ebenfalls Einfluss auf die Zahnentwicklung [13].

Störungen der Entwicklung

Die Verkleinerung der Zähne (Mikrodontie) ist oft im Zusammenhang mit einer Zahnzahlverminderung zu beobachten. Typischerweise sind zu kleine Zähne nicht proportional zur normalen Zahnform verkleinert, sondern sind zur Inzisalkante hin zapfenartig verjüngt (■ **Abb. 1**).

Da die frühe Zahnentwicklung, also das Einstülpfen epithelialer Zellen in das Bindegewebe, ganz ähnlich der frühen Entwicklung von Haaren und anderen Hautanhangsgebilden ist, verwundert es kaum, dass Verminderungen der Zahnzahl und/oder Veränderungen der Zahnform im Sinne der Zahnverkleinerung bei vielen ektodermalen Dysplasien beobachtet werden, das bekannteste Beispiel ist die anhidrotische X-chromosomale ektodermale Dysplasie Bloch-Sulzberger.

Die Begriffe Hypodontie und Oligodontie werden übrigens teilweise für verschiedene Schweregrade der Zahnzahlverminderung benutzt (Oligodontie als schwere Form der Hypodontie), teilweise aber auch synonym. Inkonsistenz in der Nomenklatur ist übrigens häufig auf dem Gebiet der Zahnveränderungen, was eine trennscharfe Recherche in elektronischen Datenbanken stören kann.

Bei manchen Transskriptionsfaktoren kennt man spezifische Bindungsstellen im Gewebe des Zahnorgans und anderen Geweben, die ebenfalls von den entsprechenden Faktoren gesteuert werden. Dadurch können bei Mutationen je nach Art der Mutation isolierte Veränderungen der betreffenden Gewebe oder auch Kombinationen von klinischen Symptomen an

verschiedenen Organen sichtbar werden. Man kann vermuten, dass dies für viele oder alle Transkriptionsfaktoren gelten könnte und dass so möglicherweise eine Vielzahl an genetisch bedingten Zahnveränderungen allelische Varianten von einigen wenigen Genen darstellen. Man muss davon ausgehen, dass nicht nur die Haut oder ektodermale Gewebe/Organe betroffen sein können. Bei dem Syndrom des einzelnen Schneidezahns kann beispielsweise neben der Zahnzahlveränderung eine Holoprosenzephalie beobachtet werden.

Zu große Zähne sind selten, es handelt sich meist um Doppelbildungen, die meist nicht genetisch bedingt sein dürfen (■ **Abb. 2**).

Überzählige Zähne (Hyperdontie) sind meist lokalisiert. Auch wenn die Häufigkeit nicht sehr groß ist, ist der Mesiodens in der Oberkiefermittellinie zu nennen, der familiär gehäuft auftreten kann. Klinisch kann ein Mesiodens die Eruption eines benachbarten Schneidezahns behindern, dann kann zunächst fälschlicherweise eine Hypodontie diagnostiziert werden. Zur Sicherung von Zahnzahlanomalien sind immer Röntgenaufnahmen nötig.

Gelegentlich finden sich Zahnformveränderungen, die wie zusätzliche Höcker aussehen: „talon cusps“ (■ **Abb. 3**). Gehäuft sind diese beim Rubinstein-Taybi-Syndrom zu beobachten, und zwar palatinal an den Oberkieferschneidezähnen.

Zahneruption

Die Bezahnung des Menschen setzt sich normalerweise aus 20 Milchzähnen zusammen, die üblicherweise nach und nach zwischen dem 6. und dem 28. Lebensmonat durchbrechen, sowie 32 bleibenden Zähnen. Letztere brechen gewöhnlich ab dem Ende des 5. Lebensjahrs durch. Die Zahneruption erfolgt im Wesentlichen parallel zum Längenwachstum der Wurzel. Die Zahnkrone verlässt den Knochen, der sie während der früheren Entwicklung schützend umgeben hat, und durchdringt die Gingiva. Es handelt sich um einen kontinuierlichen Vorgang: Die Zahnkrone, also der Teil des Zahns, der von Zahnschmelz bedeckt ist, weisen noch bis zu 3 Jahre nach Zahndurchbruch eine Tendenz zu weiterer Eruption auf.

medgen 2007 · 19:392–398 DOI 10.1007/s11825-007-0052-0
© Springer Medizin Verlag 2007

M.J. Koch

Entwicklung der Zähne. Grundlagen genetisch bedingter Zahnveränderungen

Zusammenfassung

Die Zahnentwicklung verläuft in Stadien: Bereits ab der 6. Embryonalwoche bildet sich die Zahnleiste, frühzeitig werden Zahnzahl und Zahnform determiniert. Danach werden – ebenfalls in Stadien – die Zahnhartsubstanzen gebildet. Genetisch bedingte Zahnveränderungen sind nicht selten. Die Zahnzahl kann verändert sein (meist eine verringerte Zahnzahl), was oft auch gemeinsam mit einer Zahnformanomalie (Zapfenzähne, verkleinerte Zähne) auftritt. Hypodontie kommt isoliert (Prävalenz zwischen 1% und 5%) oder im Rahmen von genetisch bedingten Syndromen vor, etwa bei einer Reihe von ektodermalen Dysplasien, bei Rieger-Syndrom, Witkop-Syndrom usw. Zugrunde liegen können Mutationen von Transkriptionsfaktoren. Ge-

netisch bedingte Veränderungen der Struktur von Zahnhartsubstanzen sind seltener (Prävalenz <0,1%). So gibt es verschiedenartige Formen der Amelogenesis imperfecta, verursacht durch Mutationen der spezifischen Zahnschmelzproteine. Die Dentinogenesis imperfecta kann dagegen sowohl für die isolierte genetisch bedingte Dentinveränderung stehen (Mutation des *DSPP*-Gens) als auch für die Zahnbeteiligung im Rahmen der Osteogenesis imperfecta.

Schlüsselwörter

Hypodontie · Ektodermale Dysplasien · Rieger-Syndrom · Witkop-Syndrom · Dentinogenesis imperfecta

Dental development: Fundamentals of genetic dental developmental defects

Abstract

Dental development takes place in stages over a long period of time. From the 6th embryonal week, when the dental lamina develops, tooth number and shape are formed, followed by the production of dental hard tissues. Genetic dental developmental defects are not rare. Mostly these defects affect the tooth number, predominantly resulting in a decrease tooth number (hypodontia) which can occur isolated or as a finding in genetic syndromes such as Rieger syndrome, Witkop syndrome or several ectodermal dysplasias.

Genetic defects of dental hard tissues are less frequent, different types of isolated enamel defects (amelogenesis imperfecta) are known. Dentinogenesis imperfecta or other dentinal defects are either caused by different mutations of the *DSPP* gene or a part of osteogenesis imperfecta.

Keywords

Hypodontia · Ectodermal dysplasias · Rieger syndrome · Witkop syndrome · Dentinogenesis imperfecta



Abb. 1 ▲ Hypodontie mit Zahnformveränderung im Sinne von Zapfenzähnen bei einer Patientin mit Incontinentia pigmenti



Abb. 2 ▲ Zwillingszahn an der Stelle des seitlichen Oberkieferschneidezahns

Gesteuert wird die Zahneruption offenbar vor allem durch Transkriptionsfaktoren [9]. Bei der Osteopetrose ist die Knochendichte so verändert, dass die Zahneruption dadurch behindert wird, auch wenn die Steuermechanismen vermutlich nicht gestört sind.

Entstehung der Zahnhartsubstanzen

Zahnschmelz ist eine Struktur, welche hohen physikalischen und physikochemischen Anforderungen ausgesetzt ist: Zahnschmelz ist außerordentlich hart, er stellt die härteste Struktur des menschlichen Körpers dar. Trotzdem zeigt Schmelz langfristig keine Materialermüdung durch Sprödigkeit, er muss thermischen Wechselbelastungen ebenso wie Säureeinwirkungen widerstehen.

Phasen der Schmelzentwicklung

Entsprechend diesen hohen Anforderungen ist die Schmelzentwicklung von hohem Aufwand: Vom Beginn der Schmelzentstehung bis zum Zahndurchbruch liegen mehrere Jahre der Entwicklung. Man kann eine Synthesephase und (nach einer Transitionsphase) eine Maturationsphase (Schmelzreifung) unterscheiden. Während der Synthesephase synthetisieren die Ameloblasten eine azelluläre Schmelzmatrix.

Die im späteren Zahnschmelz lichtmikroskopisch sichtbare oberflächenparallele Streifung (Retzius-Streifung) weist außerdem auf eine periodische Schmelzentstehung bereits innerhalb der Syn-

thesephase hin. Der Hauptteil der Mineralisierung findet erst in der Schmelzreifung statt. Wie dies genau vor sich geht, ist noch nicht vollständig verstanden.

Zwischen Sekretionsphase und Reifungsphase finden morphologische Veränderungen in der Ameloblastenschicht statt: Ein Teil der Ameloblasten geht durch Apoptose zugrunde [12]. Bei Ratten wurde beobachtet, dass die übrig gebliebenen Zellen ab diesem Zeitpunkt zyklisch ihr Aussehen verändern, offenbar als Ausdruck funktioneller Phasen, wobei unklar ist, ob dies beim Menschen in gleicher Weise so stattfindet. Unbestreitbar haben die Ameloblasten eine sowohl sekretorische als auch resorptive Doppelfunktion: Einerseits müssen nach den Proteinen auch Kalzium- und Phosphationen in den Zahnschmelz transportiert werden, andererseits werden vermutlich die Proteine der Schmelzmatrix oder deren Spaltprodukte mit zunehmender Mineralisierung wieder abtransportiert. Erst unmittelbar mit dem Zahndurchbruch in die Mundhöhle verschwindet die Ameloblastenschicht.

Anordnung der Schmelzkristallite

Die anorganischen Schmelzbestandteile sind nicht willkürlich abgelagert, sondern in einer exakt organisierten Anordnung: Die zugrunde liegende kleinste Einheit sind die Schmelzkristallite, längliche Plättchen von hexagonalem Querschnitt mit einer Dicke von ca. 5 nm und eine Länge von ca. 100 nm. Die Schmelzkristallite sind dicht gepackt zu Schmelzprismen, welche ungefähr senkrecht von der

Schmelz-Dentin-Grenze zur Zahnoberfläche verlaufen. Die Prismen haben einen Durchmesser von rund 5–10 µm und stellen offenbar das Ergebnis der Sekretion eines einzelnen Ameloblasten dar. Die Kristallite verlaufen innerhalb der Prismen nicht streng parallel, sie folgen unterschiedlich stark gewundenen Bahnen und sind dadurch teilweise miteinander „verflochten“. Zwischen den Schmelzprismen befindet sich eine schmale (wenige 100 nm) Zone interprismatischen Schmelzes. Die Prismen sind umgeben von einer Prismenscheide, dort ist der Proteingehalt höher als im Bereich der Prismen.

Bei Säureeinwirkung werden die einzelnen Kristallite zuerst zentral aufgelöst. Auch die Prismen verändern sich unter dem Einfluss von Säure nicht gleichmäßig: Es kommt zu einem retentiven Ätzmuster, welches Grundlage der Säure-Ätztechnik ist. In Ätzprofilen sind die Prismen wie ein Hufeisen oder ein Schlüsselloch geformt.

Neben der Anordnung der Kristallite, Störungen deren Kristallstruktur und den inhomogenen Diffusionsmöglichkeiten der Säuren spielen möglicherweise auch die Schmelzproteine eine wichtige Rolle hinsichtlich der Säurewirkung. Direkt an der Schmelz-Dentin-Grenze sowie an der Schmelzoberfläche (sofern noch nicht durch Abrasion verloren gegangen) befinden sich jeweils dünne Areale von homogenem, „prismenfreiem“ Schmelz, übrigens nicht nur bei Milchzähnen, sondern auch bei bleibenden Zähnen. Bei letzteren sind sie aber meist weniger stark ausgeprägt, außerdem geht diese oberfläch-

liche Schicht mit dem Gebrauch der Zähne langsam verloren.

Nicht nur die Kristallite innerhalb der Prismen, auch die Prismen selbst verlaufen nicht exakt parallel, sondern in gewundenen Bündeln. Dadurch kommt es in der durchlichtmikroskopischen Betrachtung zu optischen Effekten (Parazonien, Diazonien, Hunter-Schreger-Streifen), welche aber nicht tatsächlichen morphologischen Strukturen innerhalb des Schmelzes entsprechen, sondern abhängig von Schliffdicke und Betrachtungswinkel variieren. Besonders bei den Molaren finden sich „Schmelzbüschel“, welche vorwiegend in dentinnahe Schmelz zu finden sind. Diese Strukturen sind relativ reich an Protein.

Schmelzreifung

Während der Schmelzreifung finden proteolytische Prozesse statt, wobei die ursprüngliche Schmelzmatrix durch Proteasen degradiert wird. Offenbar reichen diese Vorgänge noch über den Zeitpunkt der Zahneruption hinaus, sodass Reste der Proteinmatrix über Porositäten aus dem Schmelz hinausdiffundieren können. Die posteruptionale Zunahme der elektrischen Leitfähigkeit zeigt eine Abnahme der Porositäten im Zahnschmelz. In diesem Zusammenhang stehen wohl auch mikroskopische Poren des Zahnschmelzes. Nach Abschluss der Schmelzreifung enthält Zahnschmelz nur noch geringe Mengen an Protein (in eine Größenordnung von etwa 0,4 Massenprozent).

Die funktionelle Bedeutung der Schmelzlamellen ist bisher nicht genau bekannt. Sie entsprechen möglicherweise den makroskopisch sichtbaren Schmelzsprüngen.

Anorganische Bestandteile

Bis vor wenigen Jahren hat man den Proteinen im Schmelz wenig Beachtung geschenkt und die Eigenschaften des Schmelzes mehr oder weniger an der Zusammensetzung der anorganischen Bestandteile festgemacht. Vereinfacht ausgedrückt besteht dieser anorganische Anteil ganz überwiegend aus Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$).

Daneben finden sich noch eine Reihe weiterer Kristallformen (wie Oktakalziumphosphat) oder sonstige Bestandteile wie Karbonat (3–6%), Magnesium (0,3–0,6%), Natrium (0,25–0,9%), Fluorid (0,01–0,3%) etc. Diese Bestandteile können die Eigenschaften des Schmelzes beeinflussen, etwa Karbonat, welches stärker säurelöslich ist als die übrigen Bestandteile.

Außer diesen „Verunreinigungen“ gibt es Unregelmäßigkeiten (Frenkel-Defekte) und Fehlstellen (Schottky-Defekte) des Kristallgitters, welche ebenfalls die Löslichkeit des Schmelzes beeinflussen.

Fluoridionen können Hydroxylionen im Kristallgitter substituieren. Aus einer daraus resultierenden Stabilisierung des Kristallgitters hat man lange Zeit die kariespräventive Wirksamkeit der Fluoride abgeleitet. Heute geht man aber davon aus, dass die Wirksamkeit von Fluorid (zumindest überwiegend) auf anderen Mechanismen beruht, v. a. der Beschleunigung der Remineralisierung [5].

Schmelzmatrixproteine

Amelogenine

Die Ameloblasten synthetisieren eine extrazelluläre Proteinmatrix mit dem Hauptbestandteil Amelogenin (rund 90% des Proteins). Ein Genlocus von Amelogenin befindet sich auf dem X-Chromosom, zusätzlich findet sich bei männlichen Individuen auf der pseudoautosomalen Region des Y-Chromosoms ein weiteres, distinktes Amelogenin-Gen. In jedem Falle stellt aber X-chromosomales Amelogenin den Hauptbestandteil der Schmelzmatrix dar. In dieser Phase der Schmelzentstehung, der Sekretionsphase, ist der Zahnschmelz erst wenig mineralisiert. Im Röntgenbild erscheint ein solcher Zahnkeim als röntgentransluzente Stelle, bei der Entnahme eines Zahnkeims aus einem Kalbsknochen findet man eine gelblich-durchsichtige glockenförmige Struktur von federnder Konsistenz.

Aus dem Amelogenin-Gen werden unterschiedliche m-RNA-Varianten gebildet. Die primären Genprodukte mit einem Molekulargewicht von ca. 25 kD werden dann noch durch eine erste proteolytische Spaltung zu Einheiten mit einer Molekül-



Abb. 3 ▲ Zusätzlicher Höcker („talon cusp“) an der Vestibularfläche des seitlichen Unterkieferschneidezahns links

größe von ca. 20 kD modifiziert. Es entstehen also eine Reihe unterschiedlicher, wenn auch ähnlicher Amelogenine. Diese Vielfalt macht es bisher schwierig, anhand von unverändertem rekombinantem Amelogenin Erkenntnisse über die Mineralisierung zu gewinnen. Das entstandene Protein zeichnet sich durch ausgeprägte hydrophile Eigenschaften aus. Es bildet sich eine β -Faltblattanordnung der Amelogeninmoleküle, welche zur Entstehung von sog. Nanosphären führt. Diese Nanosphären sind elektronenmikroskopisch darstellbare Kompartimente, in denen die initiale Kristallisation von Kalziumphosphat stattfindet [4].

Möglicherweise spielen Amelogenine nicht nur bei der Entstehung von Schmelz eine Rolle, sondern auch für die initiale Differenzierung von Odontoblasten oder für die Entstehung/Regeneration (s. oben) des Zahnhalteapparats.

Enamelin

Nach Amelogenin ist Enamelin das wichtigste Schmelzprotein (Literatur in [6]). Dabei handelt es sich um Glykoprotein, ähnlich wie Amelogenin schmelzspezifisch. Enamelin aggregiert kristallähnliche Strukturen, die „ghost crystals“, welche als wichtig für die Entstehung von Schmelzkristalliten bzw. der Regulierung des gleichmäßigen Kristallwachstums an-



Abb. 4 ▲ Hypoplastisch glatte Amelogenesis imperfecta. Die Zahnform ist nur wenig verändert, die Zähne sind klein und stehen lückig. Durch den dünnen Zahnschmelz schimmert verstärkt das gelblich-opake Dentin durch



Abb. 5 ▲ Hypoplastisch raue Amelogenesis imperfecta

gesehen werden. Wie Amelogenin enthält auch Enamelin kein Zystein, es bilden sich somit keine stabilen Disulfidbrücken.

Die Nomenklatur der Schmelzproteine ist im Fluss, mit der Zuordnung von Enamelin zu einem einzelnen definierten Gen hat den früheren Sprachgebrauch von „Enamelinen“ als eine Gruppe von Proteinen (auch „non-amelogenins“) abgelöst.

Weitere Schmelzmatrixproteine

Tuftelin (englisch „tuft“ bedeutet Büschel) hat ein Molekulargewicht von ca. 45 kD, es wurde zunächst als eine Art „Klebstoff“ verstanden, welcher den reifen Schmelz zusammenhält. Inzwischen erscheint es jedoch so, dass Tuftelin hauptsächlich an der Entstehung der „ghost crystals“ und mithin der Kristallitennukleation beteiligt ist [3].

In den letzten Jahren ist die Charakterisierung der verschiedenen Schmelzmatrixproteine weiter vorangekommen: *Ameloblastin* ist ein Protein mit noch unklarer Funktion, es wurde eine Lokalisation auf dem Chromosom 4q21 ermittelt, einer Region, die in Kopplungsanalysen bei autosomal dominanter Amelogenesis imperfecta als Kandidatenregion aufgefallen war.

Osteopontin gehört zu der Familie der phosphorylierten Sialoproteine, welche verbreitet in verschiedenen Geweben vorkommen. Anders als „bone sialoprotein“ wirkt es aber offenbar nicht als Initiator der Kristallnukleation, sondern als Inhibitor von Mineralpräzipitation. Dies könnte wichtig sein für die Unterdrückung einer

vorschnellen Mineralisierung der äußeren Schmelzanteile, noch bevor im Inneren des Schmelzes, nahe der Schmelz-Dentin-Grenze, ein ausreichender Grad an Schmelzreifung erreicht wurde.

Neben den Proteasen, welche Amelogenin abbauen, existieren noch weitere Proteine, denen unterschiedliche Funktionen zukommen könnten: Neben der Initiierung und Regulierung der Kristallisation gibt es auch Proteasen, welche bei fortgeschrittener Schmelzreifung aktiviert werden, um die dann störende organische Matrix aufzulösen. Dazu gehört die *Schmelz-Metalloproteinase MMP20* und *EMSP1 (Enamel-Serin-Matrixprotease 1)*; [6]).

Schließlich spielen Proteine auch bei reifem Schmelz eine funktionelle Rolle, so beeinflussen sie De- und Remineralisierungsprozesse. Bei einigen Proteinen ist noch unklar, ob sie eine funktionelle Bedeutung im Zahnschmelz selbst besitzen oder ob sie eigentlich nur im Ameloblasten erforderlich sind und im Schmelz nur als zufällige Verunreinigung nachweisbar werden, wie das Halbdesmosomenprotein Laminin V (Literatur siehe <http://bite-it.helsinki.fi>).

Auch Albumin wurde als Bestandteil der Schmelzmatrix beschrieben. Es gibt verschiedene Ansichten dazu: Es könnte als artifizielle Verunreinigung in den Zahnschmelz eindringen oder als funktionelles Protein in der Schmelzmatrix auftreten (z. B. als Proteasenhemmer, um eine vorzeitige Proteolyse des Amelogenins zu hemmen). Teilweise wird Albumin sogar als Kandidatengen für autosomal do-

minante Amelogenesis imperfecta angesehen. Bei Albumin-knock-out-Versuchstieren ist allerdings nicht von Zahnveränderungen berichtet worden.

Die Zahntwicklung wurde lange als überwiegend physikalischer Vorgang einer Kristallbildung angesehen. Diese wird jedoch durch Proteine ermöglicht, die im Laufe der Schmelzentstehung wieder abgebaut werden [3, 6].

Dentinentwicklung

Die Bildung des Dentins beginnt bereits früh nach der Ausbildung der Ameloblastenschicht im Glockenstadium der Zahntwicklung. Die Präodontoblasten differenzieren zu Odontoblasten und bilden als Hauptsekretionsprodukt Dentinphosphoprotein und Dentinsialoprotein, die beide Genprodukte des bicistronischen *DSPP*-Gens sind. Diese Proteine bilden mit Kollagen eine Metastruktur, die offenbar erforderlich ist, um eine Ausbildung der Dentinkanälchen zu ermöglichen. Dentin ist frei von Blutgefäßen, es wird aber radiär von der Pulpa bis zu Schmelz-Zement-Grenze von Dentinkanälchen durchzogen, in welchen sich interzelluläres Wasser, Odontoblastenfortsätze und Nervendigungen befinden. Die Dentinbildung der Kronenpulpa geht im Zahnhalsbereich in die Entwicklung der Zahnwurzel über, die im Wesentlichen aus Dentin besteht.

Tab. 1 Genetische Störungen der Zahnorganogenese mit Änderung von Zahnzahl und -form			
Gen	Krankheit	Erbgang	Klinik (Auswahl richtungsweisender Veränderungen)
<i>MSX1</i>	Witkop-Syndrom	Autosomal rezessiv	Zahnzahlverminderung bis hin zur kompletten Nichtanlage der Zähne, dysplastische Nägel, Haare und Drüsen kaum betroffen
<i>RIEG1/RIEG2</i>	Rieger-Syndrom		Veränderungen der Iris (Iriskolobom), konnatale Nabelhernie, Oligodontie
Ectodysplasie A (<i>ED1</i>)	Ektodermale Dysplasie (Bloch-Sulzberger)	X rezessiv	Verringerung von Schweißdrüsen, Haaren, Zahnzahl, Zahnform (Zapfenzähne); Zapfenzähne als Minimalsymptom manchmal bei Konduktorinnen
<i>IKBK</i>	Incontinentia pigmenti	X dominant	Hautveränderungen, Zahnform (Zapfenzähne), Hypodontie, Veränderungen an Auge, Skelett, ZNS
<i>EVC</i>	a) Ellis-van-Crevelde-Syndrom b) Weyers-Syndrom	Autosomal rezessiv	a) Skelettale Veränderungen, postaxiale Polydaktylie, Hypodontie b) Skelettale Veränderungen, Polydaktylie, dysplastische Nägel
<i>PAX9</i>	Isolierte Oligodontie	Autosomal dominant	Isolierte Oligodontie, Hypodontie

Amelogenesis imperfecta

Der Begriff Amelogenesis imperfecta steht für eine genetisch bedingte Zahnschmelzveränderung. Dabei wurden grundsätzlich 2 Formen unterschieden, die *Hypoplasie* als Verminderung der Schmelzmenge bei unveränderten Schmelzqualität (■ **Abb. 4 und 5**) und die *Hypomineralisierung* als Veränderung der Schmelzqualität. Meist wird die Einteilung nach Witkop [4] herangezogen. Sie beruht auf einer phänomenologischen Einteilung in 4 Gruppen, die je nach Erbgang und Symptomausprägung weiter unterteilt sind (■ **Tab. 1**). Vorangegangen waren ähnliche Klassifikationen, in der schrittweise immer neue Unterformen zugefügt worden waren.

Das auf molekularer Ebene am besten charakterisierte Gen für Amelogenesis imperfecta ist das X-chromosomale Amelogenin. Man weiß heute, dass einige der oben angeführten klinischen Formen durch unterschiedliche Mutationen dieses Gens hervorgerufen werden können [7].

Darüber hinaus können sich die Ausprägung der Symptome bei männlichen und weiblichen Betroffenen innerhalb einer Familie unterscheiden, wobei es auch augenfällig unterschiedliche Phänotypen (hypoplastisch oder hypomineralisiert) innerhalb einer einzelnen betroffenen Familie geben kann [1]. Vielleicht trifft ähnliches auf die autosomal dominanten Formen zu, wobei hier verschiedene Typen in Kopplungsanalysen Hinweise auf den langen Arm des Chromosoms 4 ergaben, was sich durch den Nachweis von Enamelin als verursachendes Gen für eine Form der Amelogenesis imperfecta bestätigen ließ [8, 10]. Auch hier könnten einerseits

Tab. 2 Klassifikation der Amelogenesis imperfecta nach Witkop [14] ergänzt um Gene/Kandidatengene		
Typ	Erbgang	Gen
1. Hypoplastische Formen		
1a) „getüpfelter Schmelz“ „pitted“ „grübchenübersät“ (kleine, punktierte Grübchen, zufällig über den Schmelz verbreitet)	Autosomal dominant	
1b) Lokalisierte Hypoplasien	Autosomal dominant	<i>ENAM</i>
1c) Lokalisierte Hypoplasien	Autosomal rezessiv	<i>ENAM</i>
1d) Hypoplastisch glatt	Autosomal dominant	<i>ENAM</i>
1e) Hypoplastisch glatt	X-chromosomal dominant	<i>AMELX</i>
1f) Hypoplastisch rau	Autosomal dominant	
1g) Schmelzagenesie	Autosomal rezessiv	
2. Hypomaturation		
2a) Pigmentierte Hypomaturation	Autosomal rezessiv	<i>MMP20, KLK4</i>
2b) Hypomaturation	X-chromosomal rezessiv	Unbekannt, Kopplung mit Xq22–28 beschrieben
3. Hypokalzifikation		
3a) Hypokalzifikation	Autosomal dominant	
3b) Hypokalzifikation	Autosomal rezessiv	
4. Amelogenesis imperfecta mit Taurodontismus	Autosomal dominant	<i>DLX3</i>

verschiedene klinische Formen durch unterschiedliche Mutationen eines einzelnen Gens ausgelöst werden (■ **Tab. 2**), andererseits aber auch ein bestimmter klinischer Typ durch Mutationen in unterschiedlichen Genen verursacht werden.

Für Ameloblastin wurde im Tiermodell eine Amelogenesis imperfecta bei Überexpression des Gens beschrieben. Bisher wurde ein einzelner Bericht zu einer Amelogenesis imperfecta beim Menschen aufgrund einer Ameloblastinmutation publiziert.

Als ein weiteres Kandidatengene kann Tuftelin angesehen werden. Publikationen zu einer durch die Mutation dieses schmelzspezifischen Proteins verursach-

ten Amelogenesis imperfecta liegen aber bisher nicht vor.

Theoretisch besteht übrigens auch die Möglichkeit einer Y-chromosomalen holandrischen Vererbung (dabei erfolgt die Transmission nur von Vater auf Sohn, wobei aber alle Söhne das entsprechende Gen vom Vater erben). Da man über viele Jahre nicht davon ausging, dass es einen derartigen Erbgang überhaupt gibt, ist diese Sonderform vielleicht bisher übersehen worden, es finden sich in der Literatur jedenfalls keine entsprechenden Berichte. Vielleicht bleiben Y-chromosomale Störungen wegen der überwiegenden X-chromosomal Amelogenesis bei männlichen Individuen aber auch klinisch inapparent. Die Voraussetzung für eine klinisch rele-



Abb. 6 ◀ Dentinogenesis imperfecta im Milchgebiss. Der Zahnschmelz ist vom Dentin zu großen Teilen abgebröckelt, das freigelegte weiche Dentin ist stark abradert

vante Schmelzveränderung könnte durch das Vorliegen eines proteasenresistenten Proteins gegeben sein, welches den Abbau der Schmelzmatrix hemmt.

Schmelzstrukturanomalien im Rahmen von Syndromen

Es gibt eine Reihe von genetisch bedingten Erkrankungen, die mit Schmelzstrukturanomalien einhergehen. Definitiv sollte hier der Begriff Amelogenesis imperfecta nicht verwendet werden, dies wird allerdings nicht immer konsequent eingehalten.

Es kann sich um allelische Varianten von Genen handeln, die bereits für die Amelogenesis imperfecta bekannt sind, dabei ist die trichodontoossäre Dysplasie zu nennen, die durch die Mutation des Gens *DLX3* verursacht wird (wie die Amelogenesis imperfecta Typ IV; [1, 2]).

Dentinogenesis imperfecta

Bei der Dentinogenesis imperfecta fehlen die Dentinkanälchen. Histologisch erkennt man eine Struktur, die dem intertubulären Dentin entspricht, das peritubuläre Dentin fehlt (und damit die Dentinkanälchen). Dadurch wird das Dentin weniger druckstabil und lichtdurchlässiger, außerdem fehlt die Schmerzempfindlichkeit.

Die fehlende Druckstabilität führt dazu, dass der sehr spröde Zahnschmelz keine stabile Grundlage mehr aufweist und leicht vom Dentin abplatzt (▣ **Abb. 6**). Offenbar wird kompensatorisch mehr Dentin abgelagert, was bald nach Zahndurchbruch zu einer zunehmenden Obliteration der Pulpa führt. Röntgenolo-

gisch ist das Fehlen der Pulpa deutlich zu erkennen.

Die Dentinogenesis imperfecta kann gemeinsam mit verschiedenen Formen der Osteogenesis imperfecta auftreten, man spricht dann von einer Dentinogenesis imperfecta Typ I.

Die isolierten genetisch bedingten Dentinanomalien, also Dentinogenesis imperfecta Typ II (Synonym Capedepont disease, hereditäres opaleszierendes Dentin), die Dentinogenesis imperfecta Typ III (Synonym Brandywine-type Dentinogenesis imperfecta) und die Dentindysplasie Typ II sind allelische Varianten von *DSPP*-Mutationen [11].

Auffällig bei der Dentinogenesis imperfecta Typ II ist, dass die interindividuelle Ausprägung innerhalb einer Familie unterschiedlich schwer sein kann. Außerdem wurden mehrfach Neumutationen beobachtet. Für das Vorliegen einer rezessiven Form gibt es bisher keine eindeutigen Hinweise.

Ausblick

Obwohl die Diagnose von Zahnanomalien oft rein klinisch (ggf. unter Einbeziehung von Röntgenbefunden) möglich ist, wird zukünftig die molekulargenetische Untersuchung eine zunehmende ergänzende Rolle einnehmen. Dies betrifft vor allem Fälle, in welchen betroffene Patienten durch Folgeschäden oder umfangreiche zahnärztliche Behandlungen nicht mehr die ursprüngliche charakteristische Situation aufweisen. Da die zahnärztlichen Behandlungsmethoden deutlich verbessert werden konnten, dürfte das Gewicht, das auf die zahnärztliche Versorgung von Pa-

tienten mit Zahnanomalien gelegt wird, in Zukunft zunehmen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. M.J. Koch

Poliklinik für Zahnerhaltungskunde, MZK-Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg
martin_koch@med.uni-heidelberg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aldred MJ, Crawford PJ (1997) Molecular biology of hereditary enamel defects. *Ciba Found Symp* 205: 200–205
2. Crawford PJ, Aldred M, Bloch-Zupan A (2007) Amelogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis* 2: 17
3. Deutsch D, Leiser Y, Shay B et al. (2002) The human tuftelin gene and the expression of tuftelin in mineralizing and nonmineralizing tissues. *Connect Tissue Res* 43: 425–434
4. Fincham AG, Leung W, Tan J, Moradian-Oldak J (1998) Does amelogenin nanosphere assembly proceed through intermediary-sized structures? *Connect Tissue Res* 38:237–240
5. Hellwig E, Lennon AM (2004) Systemic versus topical fluoride. *Caries Res* 38: 258–262
6. Hu JC, Simmer JP (2007) Developmental biology and genetics of dental malformations. *Orthod Craniofac Res* 10: 45–52
7. Lench NJ, Brook AH (1997) DNA diagnosis of X-linked amelogenesis imperfecta (AIH1). *J Oral Pathol Med* 26: 135–137
8. MacDougall M, DuPont BR, Simmons D et al. (1997) Ameloblastin gene (AMBN) maps within the critical region for autosomal dominant amelogenesis imperfecta at chromosome 4q21. *Genomics* 41: 115–118
9. Nakatomi M, Morita I, Eto K, Ota MS (2006) Sonic hedgehog signaling is important in tooth root development. *J Dent Res* 85: 427–431
10. Rajpar MH, Harley K, Laing C et al. (2001) Mutation of the gene encoding the enamel-specific protein, enamelin, causes autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *Hum Mol Genet* 10: 1673–1677
11. Rajpar MH, Koch MJ, Davies RM et al. (2002) Mutation of the signal peptide region of the bicistronic gene *DSPP* affects translocation to the endoplasmic reticulum and results in defective dentine biomineralization. *Hum Mol Genet* 11: 2259–2265
12. Smith CE, Nanci A (1995) Overview of morphological changes in enamel organ cells associated with major events in amelogenesis. *Int J Dev Biol* 39:153–161
13. Thesleff I, Keranen S, Jernvall J (2001) Enamel knots as signaling centers linking tooth morphogenesis and odontoblast differentiation. *Adv Dent Res* 15: 14–18
14. Witkop CR (1988) Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classification. *J Oral Pathol* 17: 547–553