

Proefschriften 25 jaar na dato 9

Hoe wordt tanderuptie gereguleerd?

Hoe en waarom tanden erupteren is een vraag die al zeer lang in de belangstelling staat. In het verleden is een groot aantal theorieën opgesteld die een verklaring zouden kunnen geven voor dit proces. Deze mechanistische theorieën veronderstelden dat er een structuur zou moeten zijn die een kracht uitoefent om een tandkiem te laten erupteren. Het overheersende idee was dat de collageenvezels en/of de fibroblasten in het parodontale ligament hiervoor verantwoordelijk zouden zijn. Veel onderzoek werd echter gedaan bij continu erupterende incisieven van knaagdieren of konijnen, een model waaraan aanzienlijke bezwaren bleken te kleven. Omdat honden, net als mensen, gebitselementen hebben met een beperkte eruptie werd er 25 jaar geleden een onderzoek gestart bij beagle honden. Eén van de belangrijke conclusies uit dit onderzoek was dat het parodontale ligament niet verantwoordelijk kan zijn voor de eruptiekracht, omdat de ontwikkeling daarvan pas begint aan het einde van het eruptieproces. In de daaropvolgende jaren is door anderen veel onderzoek gedaan naar tanderuptie bij beagles. De huidige stand van zaken kan als volgt worden samengevat: het gereduceerde glazuurepitheel en de tandfollikel reguleren de botresorptie en botdepositie rondom een erupterend gebitselement, waardoor de occlusale verplaatsing van een gebitselement tijdens de eruptie mogelijk wordt gemaakt; het parodontale ligament ontwikkelt zich pas nadat een gebitselement is doorgebroken in de mondholte en speelt dus geen rol van betekenis in het eruptieproces; het gebitselement zelf speelt geen rol van betekenis bij de regulatie van zijn eruptie.

Maltha JC. Proefschriften 25 jaar na dato 9. Hoe wordt tanderuptie gereguleerd?
Ned Tijdschr Tandheelkd 2006; 113: 322-325

Inleiding

Tanderuptie is een uniek proces waarbij een orgaan zich in het lichaam ontwikkelt, verplaatst, gedeeltelijk door het epitheel heenbreekt en zijn functie gaat uitoefenen buiten het lichaam, in de mondholte. De eruptie van de gebitselementen is niet alleen essentieel voor de ontwikkeling van de dentitie, maar speelt ook een belangrijke rol bij die van het gelaat. Om dit proces goed te laten verlopen, moeten de ontwikkeling van een gebitselement en zijn eruptie op elkaar zijn afgestemd.

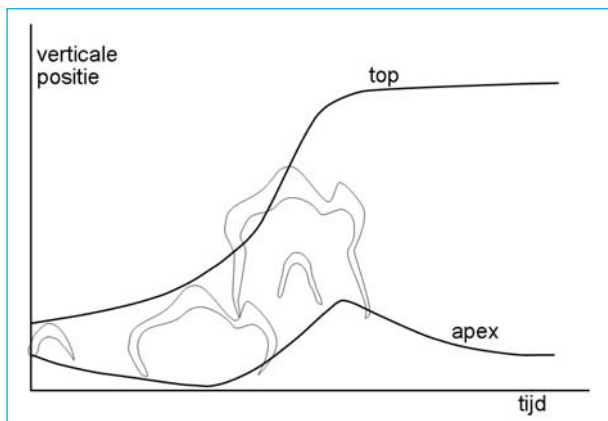
Tot in de jaren '70 van de vorige eeuw werd in de literatuur een groot aantal theorieën vermeld die het mechanisme van tanderuptie zouden verklaren. Globaal gingen deze uit van een mechanistische benadering, namelijk dat er voor de beweging van een gebitselement in occlusale richting een structuur moet zijn die een kracht kan genereren. In het merendeel van de tekstboeken werd ook voor deze benadering gekozen (bijvoorbeeld Ten Cate, 1976). Door de meeste auteurs werd de bron voor de eruptieve kracht gezocht in één van de volgende structuren:

- › De tand zelf. De tand neemt tijdens zijn ontwikkeling toe in grootte. Afzetting van tandweefsel in de kroon en in het bijzonder de wortelgroei bepalen de mechanische situatie rond de zich ontwikkelende tandkiem. Eruptie wordt veroorzaakt doordat de groeiende wortel kracht uitoefent op het bot apicaal van het gebitselement.
- › Het bot rond de tandkiem. Er bestaat een gedifferentieerd patroon van botafzetting en botresorptie rond de

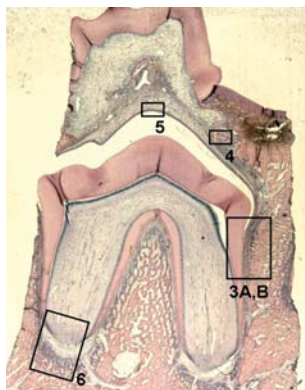
tandkiem. Periapicale botafzetting genereert kracht waardoor het gebitselement naar occlusaal wordt gestuwd. Als reactie hierop wordt occlusaal van het gebitselement botresorptie geïnitieerd.

- › Het parodontale ligament. De collageenvezels van het parodontale ligament zijn zodanig georiënteerd dat ze bij contractie het gebitselement in een occlusale richting trekken. De waarneming dat de fibroblasten in het parodontale ligament een vergelijkbare oriëntatie hebben en dat een subpopulatie van deze cellen, de zogenaamde myofibroblasten, contractiele eigenschappen bezit, wordt vaak bij deze theorie betrokken.
- › Weefselvloeistofdruk. In elk weefsel bestaat een bepaalde weefselvloeistofdruk. Apicaal van een ontwikkelende tand is deze druk hoger dan occlusaal. Deze drukgradiënt leidt tot de kracht die de eruptie veroorzaakt.

Het meeste onderzoek werd verricht bij continu erupterende incisieven van ratten of konijnen. Aan deze experimentele benadering kleven ernstige bezwaren, omdat continu erupterende incisieven gespecialiseerde functionele gebitselementen zijn en het parodontale ligament een andere morfologie heeft dan bij de mens. Tanderuptie begint echter voordat de tand in de mondholte is doorgebroken en daarom moeten de regulatiesystemen ook al voor die doorbraak werkzaam zijn. De behoefte om meer te weten over het eruptieproces in andere modelsystemen groeide. De voorkeur ging uit naar onderzoek van gebitselementen met een beperkte eruptie, zoals de (pre)mola-



Afb. 1. Grafische weergave van het eruptieproces in de tijd, zoals dat gevonden is bij de beagle hond. In de humane situatie is een vergelijkbaar verloop beschreven (zie bijvoorbeeld Marks et al, 1995).



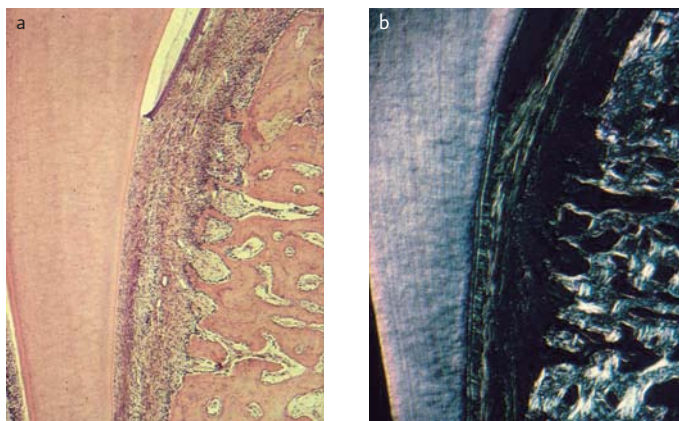
Afb. 2. Mesiodistale coupe van een premolaar van een beagle hond vlak voordat het tijdelijk gebitselement zal uitvallen. De snelheid van de eruptie is op dat moment maximaal. De rechthoeken geven de uitsneden aan van de volgende afbeeldingen 3 t/m 6 (hematoxyline- en eosinekleuring).

ren van honden en katten of de molaren bij ratten of muizen, waarin het proces voor en na de doorbraak bestudeerd kon worden (Maltha, 1982).

Het proefschrift

Om een beter inzicht te krijgen in de tanderuptie zoals die in de humane situatie plaatsvindt, werd de relatie tussen de ontwikkeling van gebitselementen, het parodontale ligament en de tanderuptie in de hond bestudeerd. Hiertoe werden op gestandaardiseerde wijze longitudinale series röntgenopnamen gemaakt van de ontwikkelende dentitie bij een groep beagle honden. De dieren werden gevolgd vanaf een leeftijd van 6 weken, wanneer de tijdelijke dentitie compleet is, tot 30 weken, wanneer alle blijvende gebitselementen zijn gestabiliseerd in hun functionele positie. Het werd zo mogelijk zowel de ontwikkeling van de gebitselementen als hun verplaatsing in de tijd op röntgenologisch niveau te documenteren. Aansluitend werd in verschillende stadia van de eruptie histologisch onderzoek uitgevoerd naar de ontwikkeling van de wortel, het alveolaire en het periapicale bot, het glazuurorgaan en het parodontale ligament.

Het röntgenologische onderzoek toonde aan dat de tandkiemen al naar occlusaal migreerden voordat de wortelvorming op gang was gekomen. De snelheid van deze verplaatsing nam toe totdat de top van het gebitselement

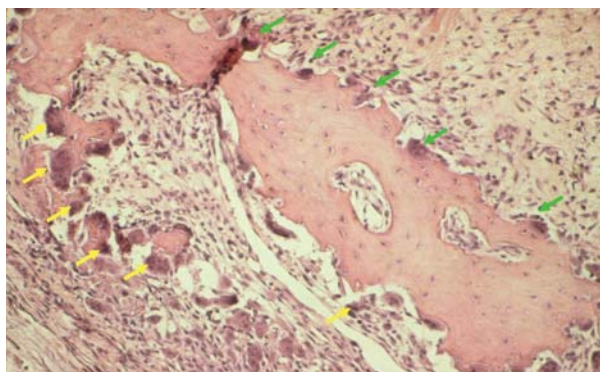


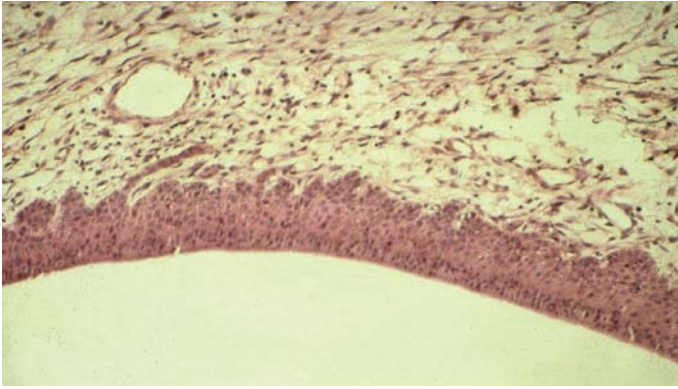
Afb. 3. Het cervicale gebied. De parodontale ruimte is gevuld met een celrijk bindweefsel (a. hematoxyline- en eosinekleuring), waarin echter nog geen parodontale vezels aanwezig zijn die de tand met het bot verbinden (b. opname met gepolariseerd licht).

boven het alveolaire bot uitstak of de wortels van de tijdelijke voorgangers geresorbeerd waren. Daarna nam de snelheid snel af tot de gebitselementen hun functionele positie hadden bereikt (afb. 1).

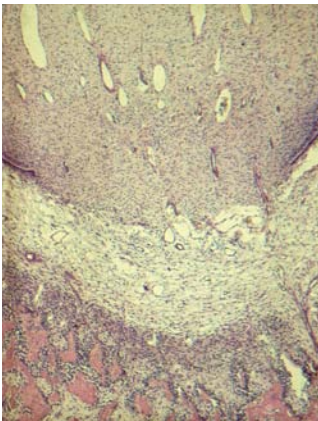
De histologische evaluatie liet zien dat het parodontale ligament zich pas begon te ontwikkelen wanneer de gebitselementen onder invloed kwamen van kauwkrachten, vanaf het moment dus waarop de eruptiesnelheid alweer begon af te nemen. Voor dat moment was er nog geen vezelverbinding tussen de tand en het alveolaire bot aanwezig (afb. 2 en 3). Bovendien werd gevonden dat resorptie van het tijdelijk gebitselement en het bot occlusaal van een erupterend gebitselement niet alleen plaatsvond in gebieden die direct 'onder druk' stonden, maar ook in gebieden die van die druk waren afgeschermd, zoals de pulpa van het tijdelijk gebitselement en de mergholtes in het bot (afb. 4). Occlusaal van een erupterend gebitselement was het gereduceerde glazuurepitheel nauw verbonden met de kroon van het gebitselement en met de tandfollikel die bestond uit een celrijk bindweefsel (afb. 5). Direct apicaal van het gebitselement was een celarm losmazig bindweefsel aanwezig en de trabeculaire botafzet-

Afb. 4. Gebied occlusaal van het erupterende gebitselement. Osteoclasten zijn aanwezig in gebieden die direct 'onder druk staan' (gele pijlen), maar ook in 'afgeschermd' gebieden (groene pijlen) (hematoxyline- en eosinekleuring).





Afb. 5. Gebied occlusaal van het erupterende gebitselement. Het gereduceerde glazuurepitheel (hematoxyline- en eosinekleuring).



Afb. 6. Gebied apicaal van het erupterende gebitselement. Direct apicaal van het gebitselement: celarm, losmazig bindweefsel. Trabeculair bot en veel osteogene cellen op afstand van het erupterende gebitselement.

ting volgde het erupterende gebitselement op aanzienlijke afstand (afb. 6). De belangrijkste conclusies uit het onderzoek waren:

- > het begin van de tanderuptie is niet gerelateerd aan een bepaald ontwikkelingsstadium van de tandkiem;
- > het parodontale ligament is niet de hoofdoorzaak van de tanderuptie;
- > het parodontale ligament wordt gevormd onder invloed van occlusale krachten en is waarschijnlijk belangrijker als schokbreker dan als eruptiemotor;
- > de botresorptie occlusaal van een erupterend gebitselement is niet 'slechts' een reactie op de druk die door het erupterende gebitselement wordt uitgeoefend, maar wordt waarschijnlijk geregeld door lokale mediators;
- > er zijn geen indicaties voor een verhoogde celdeling direct apicaal van het erupterende gebitselement;
- > de apicale botdepositie volgt de occlusale verplaatsing van het erupterende gebitselement op flinke afstand.

Ontwikkelingen in de laatste 25 jaar

Tegelijkertijd met het hierboven beschreven onderzoek deden Donald Cahill en Sandy Marks belangrijk experimenteel onderzoek op het gebied van de tanderuptie door bij honden de tandkiemen van premolaren te vervangen door metalen of plastic replica's. Hiermee konden ze aantonen dat het gebitselement zelf niet essentieel was voor tanderuptie. Occlusale botresorptie, de vorming van een eruptiekanaal en apicale botdepositie vonden op normale wijze plaats en de replica erupteerde op een vergelijkbare wijze als een natuurlijk gebitselement. Wanneer echter de tandfollikel werd verwijderd vond geen eruptie plaats,

noch van een echte tandkiem, noch van een replica (Cahill en Marks, 1980; Marks en Cahill, 1984).

Histologisch en elektronenmicroscopisch onderzoek in andere experimenten toonde tijdsafhankelijke verschillen aan in de samenstelling van de celpopulatie in verschillende delen van de follikel en het gereduceerde glazuurorgaan, ofwel de structuur die wordt gevormd door het binnenste en buitenste glazuurepitheel en het reticulum stellatum na het voltooiën van de glazuurafzetting. Vlak voor het begin van de actieve eruptie nam het aantal grote, mononucleaire cellen occlusaal van de tandkiem tijdelijk toe met een factor 8. Deze monocytachtige cellen kunnen worden beschouwd als voorlopers van osteoclasten. Kort hierna nam het aantal osteoclasten occlusaal van de tandkiem in sterke mate toe, evenals het aantal osteoblasten in het apicale gebied (Wise et al, 1985).

Experimenten waarbij een gedeelte van de follikel en het gereduceerde glazuurorgaan werden verwijderd lieten zien dat in afwezigheid van het occlusale deel van de follikel en het glazuurorgaan, de processen aan de occlusale kant stopten. In afwezigheid van de apicale delen van de follikel en het glazuurorgaan stopte de apicale botafzetting. In beide gevallen vond geen tanderuptie plaats (Marks en Cahill, 1987).

In de tweede helft van de jaren '80 van de vorige eeuw werd aangetoond dat de molaarruptie in ratten een goed alternatief onderzoeksmodel was, hetgeen aanleiding bood tot immunohistochemisch en *in situ* hybridisatieonderzoek. De aandacht verschoof hierdoor van structuren die een rol spelen in het eruptieproces naar de regulatiefactoren die erbij zijn betrokken.

In de follikel van erupterende rattenmolaren werden 'epidermal growth factor' (EGF) en 'transforming growth factor- β ' (TGF- β) aangetoond en er kon worden bewezen dat de interactie tussen die 2 factoren leidt tot een influx van osteoclasten in het gebied occlusaal van een erupterende rattenmolaar (Thesleff, 1987; Marks et al, 1988; Wise en Fan, 1991). Ook andere factoren, zoals 'colony-stimulating factor-1' (CSF-1) en 'interleukin-1 α ' (IL-1 α), bleken betrokken te zijn bij een ingewikkeld samenspel dat leidt tot het ontstaan van een eruptiekanaal (Iizuka et al, 1992; Cielinski et al, 1994).

Behalve een eruptiekanaal door het bot is ook afbraak van het bindweefsel en het orale epitheel vereist om het gebitselement te laten erupteren. Hiervoor zijn matrix metalloproteinasen (MMPs), waarvan de activiteit wordt gereguleerd door specifieke remmers (de tissue inhibitors) of metalloproteinasen (TIMPs) waarschijnlijk verantwoordelijk. De synthese van MMP-9 en TIMP-3 in de tandfollikel en het gereduceerde glazuurepitheel, die is aangetoond in de late fases van de tandontwikkeling, is hiervoor een sterke aanwijzing (Sahlberg et al, 1999).

Er zijn geen aanwijzingen dat de vorming van de wortel aan de apicale zijde van een erupterend gebitselement en de botafzetting in het periapicale gebied een actieve rol zouden spelen bij de eruptie. Er zijn wel aanwijzingen dat de som van beide processen gelijk is aan de occlusale verplaatsing van het erupterende gebitselement. Dit blijkt uit de volgende waarnemingen: indien de wortelvorming

gelijke tred houdt met de snelheid van de eruptie wordt er geen bot afgezet op de bodem van de tandkas; indien de eruptie echter sneller verloopt dan de wortelvorming is dat wel het geval en als de tand stabiliseert en de wortelvorming nog niet is voltooid, ziet men periapicale botresorptie (Marks en Schroeder, 1996).

Conclusies

In de afgelopen 25 jaar is er een duidelijke ontwikkeling geweest in het denken over tanderuptie. Dit heeft ook zijn weerslag gevonden in de tekstboeken, waarin de nadruk veel meer is komen te liggen op de rol van de tandfollikel en de moleculaire determinanten voor tanderuptie dan op de mechanistische benadering van vroeger (bijvoorbeeld Ten Cate en Nanci, 2003). De huidige stand van zaken zou kunnen worden samengevat in de volgende stellingen die voornamelijk zijn gebaseerd op Marks en Schroeder (1996):

- > Elk deel van de tandfollikel heeft, in combinatie met het gereduceerde glazuurepitheel, de capaciteit om botdepositie en botresorptie te reguleren.
- > De verplaatsing van een gebitselement tijdens de eruptie wordt mogelijk gemaakt doordat er een eruptiekanaal ontstaat. Dit gebeurt door de resorptie van overliggend bot en eventueel van de wortels van de tijdelijke voorgangers en doordat de weke delen, inclusief het orale epitheel, worden geremodelleerd.
- > Wortelvorming tijdens de eruptie is niet de oorzaak van het proces.
- > De combinatie van apicale botvorming en de eventuele wortelvorming zorgen voor de actuele verplaatsing van het erupterende gebitselement.
- > Pas na de doorbraak wordt de tandfollikel omgebouwd tot het parodontale ligament. Dit maakt het onwaarschijnlijk dat het een rol speelt bij de eruptie, maar het is aannemelijk dat het zorgt voor de stabiliteit van de functionerende gebitselementen.
- > Functionele gebitselementen kunnen eventueel verder erupteren door een samenspel van apicale botvorming en cementafzetting.

Literatuur

- > Cahill DR, Marks SC Jr. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. *J Oral Pathol* 1980; 9: 189-200.
- > Cate AR ten. Tooth eruption. In: Bhaskar SN (ed). *Orban's oral histology and embryology*. St. Louis: Mosby, 1976.
- > Cate AR ten, Nanci A. Physiologic tooth movement: eruption and shedding. In: Nanci A (ed). *Ten Cate's oral histology; development, structure, and function*. St. Louis: Mosby, 2003.
- > Cielinski M, Jolie M, Wise G, Marks SC Jr. Colony-stimulating factor-1 (CSF-1) is a potent stimulator of tooth eruption in the rat. In: Davidovitch Z (ed). *Proceedings of the international conference on biological mechanisms of tooth eruption, resorption, and replacement by implants*. Birmingham: EBSCO Media, 1994.
- > Iizuka T, Cielinski M, Aukerman SL, Marks SC Jr. The effects of colony-stimulating factor-1 on tooth eruption in the toothless (osteopetrotic) rat in relation to the critical periods for bone resorption during tooth eruption. *Arch Oral Biol* 1992; 37: 629-636.
- > Maltha JC. The process of tooth eruption in beagle dogs. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1982. Academisch proefschrift.

- > Marks SC Jr, Cahill DR. Experimental study in the dog of the non-active role of the tooth in the eruptive process. *Arch Oral Biol* 1984; 29: 311-322.
- > Marks SC Jr, Cahill DR. Regional control by the dental follicle of alterations in alveolar bone metabolism during tooth eruption. *J Oral Pathol* 1987; 16: 164-169.
- > Marks SC Jr, Gorski JP, Cahill DR, Wise GE. Tooth eruption - a synthesis of experimental observations. In: Davidovitch Z (ed). *The biological mechanism of tooth eruption and root resorption*. Birmingham: EBSCO Media, 1988.
- > Marks SC Jr, Gorski JP, Wise GE. The mechanisms and mediators of tooth eruption-- models for developmental biologists. *Int J Dev Biol* 1995; 39: 223-230.
- > Marks SC Jr, Schroeder HE. Tooth eruption: theories and facts. *Anat Rec* 1996; 245: 374-393.
- > Sahlberg C, Reponen P, Tryggvason K, Thesleff I. Timp-1, -2 and -3 show coexpression with gelatinases A and B during mouse tooth morphogenesis. *Eur J Oral Sci* 1999; 107: 121-130.
- > Thesleff I. Does epidermal growth factor control tooth eruption? *ASDC J Dent Children* 1987; 54: 321-329.
- > Wise GE, Fan W. Immunolocalization of transforming growth factor beta in rat molars. *J Oral Pathol* 1991; 20: 74-80.
- > Wise GE, Marks SC Jr, Cahill DR. Ultrastructural features of the dental follicle associated with formation of the tooth eruption pathway in the dog. *J Oral Pathol* 1985; 14: 15-26.

Summary

Dissertations 25 years after date 9. How and why do teeth erupt?

A lot of attention has been paid to the questions of how and why teeth erupt. In the past many theories were developed, all of which showed mechanistic characteristics and suggested that a certain structure exerts force on the tooth germ to initiate its eruption. The dominant theory considered the collagenous fibres or the fibroblasts within the periodontal ligament to be the primary moving force in the eruption process. However, most research was done on continuously erupting incisors of rodents or lagomorphs, an experimental model with serious drawbacks. Because dogs, like humans, have teeth with limited eruption, 25 years ago research was carried out on tooth eruption in beagles. One of the most important conclusions of this study was that the periodontal ligament is not the primary moving force in tooth eruption, as its development only begins at the end of the eruption process. In subsequent years several others have focused their research on tooth eruption in beagles. The current state of knowledge in this field can be summarized as follows: the reduced enamel epithelium and the dental follicle control bone deposition and resorption around an erupting tooth germ, enabling its occlusal movement; the periodontal ligament develops only after its emergence in the oral cavity, and is thus not important in the eruption process; the tooth itself does not play a role in the regulation of its eruption.

Bron

J.C. Maltha

Uit de afdeling Orthodontie en Orale Biologie van het Universitair Medisch Centrum Sint Radboud in Nijmegen

Datum van acceptatie: 11 mei 2006

Adres: dr. J.C. Maltha, UMC St Radboud, huispost 309, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

j.maltha@dent.umcn.nl