

Agenesi af tænder

Ny viden om forekomst og årsagsforhold

Inger Kjær, Karin Binner Becktor, Jens Daugaard-Jensen og Bjørn Russell

Agenesi af tænder forekommer som bekendt i bestemte regioner i tandbuerne, men hvorfor vi har agenesi i disse regioner er ikke tidligere vist. Man har heller ikke kunnet forklare hvorfor agenesier i sjældne tilfælde opstår i regioner hvor der ikke normalt ses agenesi.

I den neuroosteologiske forskningsenhed på Afdeling for Ortodonti, Tandlægeskolen, Københavns Universitet, har disse spørgsmål haft en central plads i de senere års forskning, og der er kommet ny viden frem, som der gives eksempler på i denne artikel.

Prævalensen af tandagenesi hos danske børn med normal udvikling, hvor agenesi af M3 ikke er medregnet, er 7,8 til 8,2% (1, 2). Heraf drejer 2,2% sig om agenesi af P2 sup, 4,1% om agenesi af P2 inf, 1,7% om agenesi af I2 sup og ca. 0,2% om agenesi af I1 inf.

Man ved at agenesi forekommer i familier, og at der derfor er en arvelig faktor involveret i manglende tandudvikling. For at kunne forstå hvad det er for en faktor der mangler, er det nødvendigt at kende de faktorer der indgår i den normale prænatale tanddannelse.

Fra prænatale undersøgelser af dentitionen er det vist at den prolifererende mucosa fra tandlisten, inklusive de i proliferationsprocessen involverede gener, er afgørende for tanddannelsen (3). Det er imidlertid også påpeget at tandudvikling er korreleret til modningen af den omgivende knogle (4). Fra klokkestadiet af tanddannelsen og videre frem er det yderligere sandsynliggjort at nervesystemet er nødvendigt for tanddannelsen (5).

I postnatale studier er det rapporteret at agenesi af tænder i mandiblen er relateret til områder hvor *canalis mandibulae* ikke ses røntgenologisk (6, 7). Denne iagttagelse har ført til en række prænatale undersøgelser over dannelsen af de kraniofaciale nervekanaler (8).

Imidlertid kan faktorer knyttet til innervation ikke være eneste årsag til agenesi. Visse agenesiformer er fx sat i forbindelse med ektodermal dysplasi og trikodontoosøst syndrom (9). Denne form for agenesi er tydeligvis forårsaget af en afvigelse i den mucosa hvorfra tandanlæggene dannes.

I de senere år har der været sat særlig fokus på undersøgelser der kunne afsløre det ansvarlige gen for tandagenesi. Den første rapport på dette område kom i 1996 fra *Vastardis et al.* (10), som beskrev *MSX-I*-genets funktion som særlig vigtig for dannelsen af P2 sup og P2 inf og M3 sup og M3 inf. Andre signalmolekyler, bl.a. *Sonic Hedgehog*-genet, er også beskrevet som værende involveret i tidlig tanddannelse (11, 12). Dette har forvirret billedet og kompliceret forståelsen for den molekylærgenetiske defekt bag agenesiforekomst.

Spørgsmålet om årsagsforhold ved agenesier er således komplekst, og i virkeligheden forholder det sig vel sådan at forskellige gendefekter kan udløse forskellige former for agenesi. Derved bliver det aktuelt at analysere de embryologiske faktorer der er afgørende for tanddannelsen. Formodentlig viser det sig at en type gener som er relateret til mucosaudviklingen, kan være årsag til én type agenesi, mens en anden type gener som er relateret fx til det perifere nervesystems udvikling, kan være årsag til andre agenesiformer.

Formålet med denne præsentation er at referere nye videnskabelige undersøgelser med relation til tandagenesi. Den første undersøgelse der skal refereres, drejer sig om nye fund

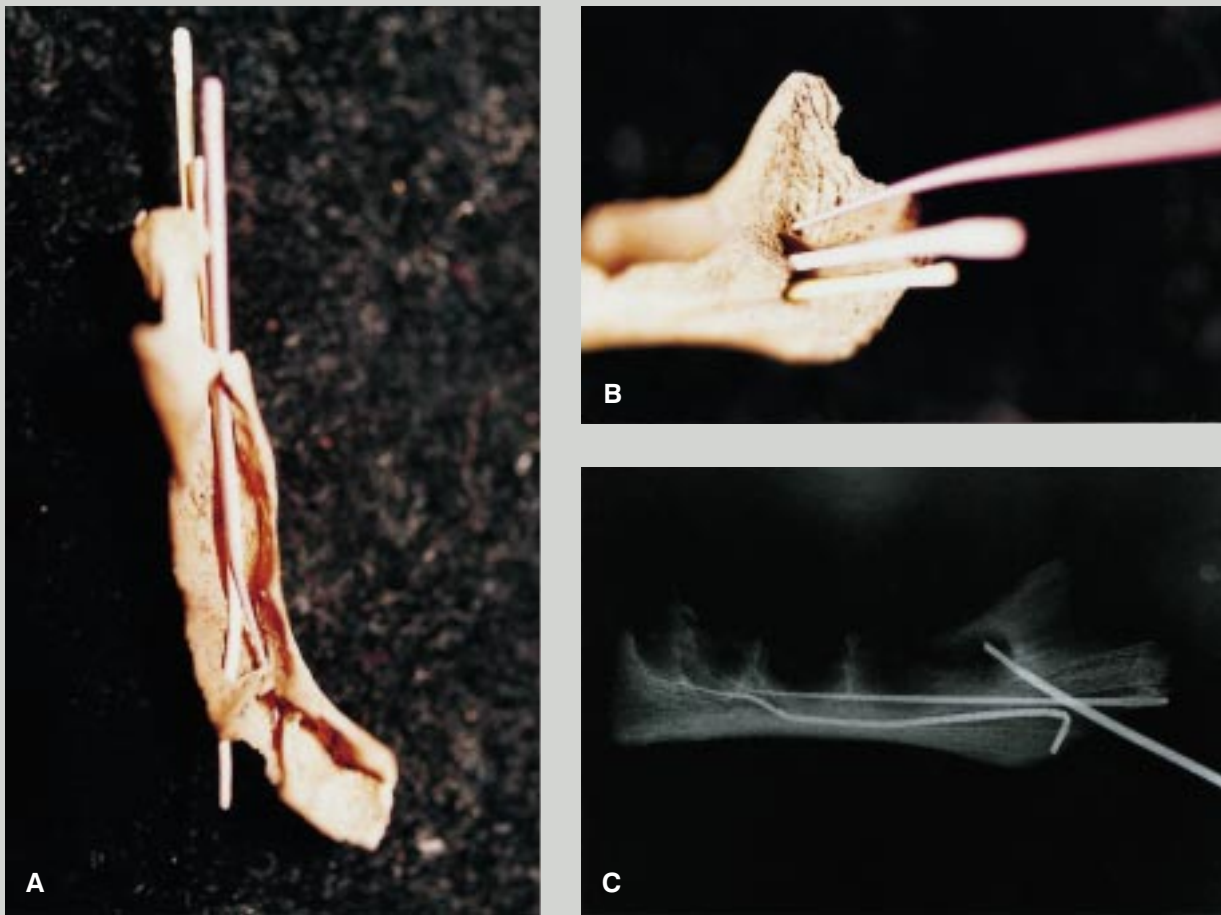


Fig. 1. Mandibel fra antropologisk fosterkæbe (ca. 30 uger gammel) fra Mexico med guttaperkapoints indsat i ossøse kanaler. A og B: Foto af tre kanalindgange og kanalforløb (x 3). C: Røntgenfoto af tre guttaperkapoints indsat i forskellige knoglekanaler med retning mod forskellige tandgrupper (x 2,5).

Fig. 1. Mandible from an anthropological foetal jaw (about 30 weeks old) from Mexico with guttapercha points inserted in the bony canals. A and B: Photograph of three canal openings and courses (x 3). C: Radiograph of three guttapercha points inserted in different bony canals with direction towards different groups of teeth (x 2,5).

vedr. mandiblens innervationsmønster (13). Mønsteret relateres til maksillens innervation (8), og derefter vises hvordan to forskellige agenesimønstre kan associeres dels til afvigelser i det perifere nervesystem (14), dels til afvigelser i centralnervesystemet (15, 16).

Materiale og metode

De tidlige nervekanaler i mandiblen er undersøgt på 302 halve mandibler fra den sidste del af prænatalperioden. Undersøgelsen er foretaget på National Institute of Anthropology and History i Mexico City (13).

To forskellige patientgruppers agenesiforekomst blev ef-

terstående sammenholdt med kæbernes og tændernes normale innervationsmønster. Det materiale der indgik i de to aktuelle videnskabelige undersøgelser (14-16), bestod af røntgenmateriale fra to forskellige patientgrupper.

Gruppe 1 bestod af 100 patienter (54 drenge og 46 piger) med trisomi 21 (syndroma Down) fra Københavns Amt, Tandklinik for Multihandicappede. Panoramadiagrammer og intraorale røntgenoptagelser taget i 9-10-års-alderen blev analyseret.

Gruppe 2 bestod af 11 patienter (10 piger og 1 dreng) med en enkeltstående midtstillet maksillær central incisiv (solitary median maxillary central incisor (SMMCI)). Aldersfordelin-

gen var 5ⁿ til 17^o år. Ni af patienterne var henvist til den neuroosteologiske forskningsenhed på Afdeling for Ortodonti, Tandlægeskolen, Københavns Universitet, fra den kommunale tandpleje i Danmark, én patient fra privat praksis i Tyskland og én patient fra et Universitetshospital i Tyskland. Fra alle 11 patienter fandtes panoramaradiogrammer som grundlag for undersøgelse af dentitionen.

Resultater

Kæbernes/tændernes innervationsmønster

Undersøgelsen over mandiblens innervation viste at n. alveolaris inferior består af flere adskilte nervegrene som er udviklet på forskellige tidspunkter, og som allerede tidligt i udviklingen løber i forskellige ossøse kanaler. Undersøgelser har også vist at forskellige nervebaner innoverer forskellige tandgrupper (13) (Fig. 1). Den første nervegren af n. alveolaris inferior innoverer incisiverne, først I2 inf og derefter I1 inf, og den anden nervegren innoverer først C inf, herefter følger P1 inf og til sidst P2 inf. Endelig blev det vist at den tredje nervegren, der vokser senere frem, innoverer først M1 inf, derefter sandsynligvis M2 inf og sidst M3 inf. Det samme mønster med separat innervation til de forskellige tandgrupper sås i en tidligere undersøgelse i maksillen (8). Prænatalet innoverer den nasopalatinal innervation incisiverne i rækkefølgen: først I1 sup, og derefter I2 sup. Innervationen fra n. maxillaris innoverer først C sup og herefter P1 sup og P2 sup, og endelig innoverer n. palatinus major først M1 sup, dernæst sandsynligvis M2 sup og til sidst M3 sup. Fig. 2 demonstrerer disse innervationsmønstre og viser hvordan de tænder som der sjældnest er agenesi af, er dem der innoveres først af det

perifere nervesystem, og at de tænder der hyppigst er agenesi af, er dem der innoveres sidst af det perifere nervesystem. (14).

Trisomi 21

Hos patienterne med trisomi 21 var frekvensen af agenesi 81%. Agenesi af én eller flere tænder blev observeret hos 69,8% af pigerne og 90,7% af drengene (15).

Hos patienter med trisomi 21 var frekvensen af agenesi således meget hyppigere end normalt, mens lokaliseringen af agenesierne var i overensstemmelse med den lokalisering der ses under normal udvikling. Hos trisomi 21-patienterne var incidensen af agenesi ca. 20 gange hyppigere i underkæbens frontregion, og ca. 10 gange så hyppig for P2 inf og P2 sup. Agenesimønstret i syndroma Down kunne således associeres til kæbernes perifere innervation.

SMMCI

Hos patienterne med én midtstillet maksillær central incisiv (SMMCI) (16, 17) (Fig. 3) var der kun hos én patient også agenesi af andre tænder (P2 inf sin et dext). Den enkeltstillede incisivs morfologi afveg fra morfologien af en normal central incisiv i maksillen. I de fleste tilfælde lignede incisiven en tand sammensat af to laterale halvdele af normale centrale incisiver (Fig. 3, 4).

Agenesimønstret var karakteriseret ved at der var agenesi i en region (overkæbens centrale incisivregion) hvor der ikke normalt ses agenesi. Ud over tilstedeværelsen af en SMMCI blev der hos 10 af disse patienter samtidig observeret en central langstrakt prominens i ganen (16) (Fig. 5). Tilstanden er desuden forbundet med kort øjenafstand, smal næse, utydelig philtrum og manglende frenulum labii superioris.

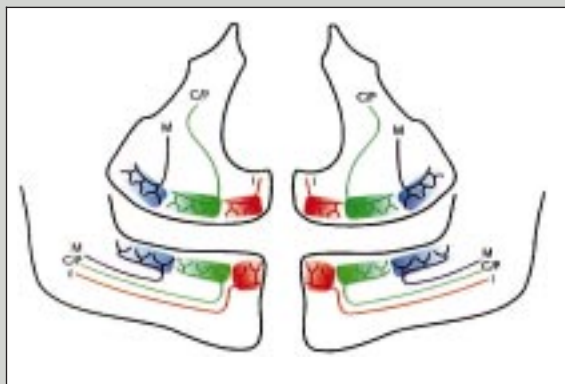


Fig. 2. Kæbernes innervationsmønster til: Incisiver (I), hjørnetænder, præmolarer (C/P) og molarer (M).

Fig. 2. The innervation pattern of the jaws to: Incisors (I), canines and premolars (C/P) and molars (M).

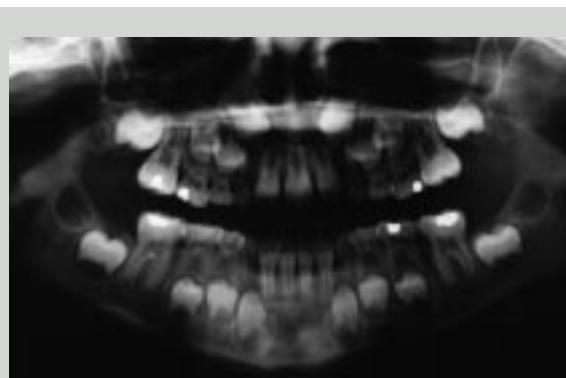


Fig. 3. Panoramaradiogram fra et 11 år gammelt barn med en enkelt midtstillet maksillær central incisiv (SMMCI).

Fig. 3. Panoramic radiograph from a child aged eleven years with a solitary median maxillary central incisor (SMMCI).

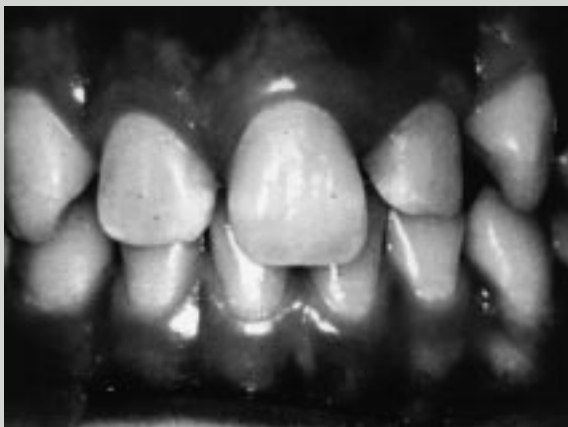


Fig. 4. Morfologien af en enkelt midtstillet maksillær central incisiv.

Fig. 4. Morphology of a single median maxillary central incisor.

Agenesimønsteret hos patienter med én midtstillet central incisiv i overkæben kan ikke associeres til forløbet af kæbernes perifere innervation, men til en ansigtsmidliniefejl, der tidligere er relateret til centralnervesystemet (18).

Diskussion

De to forskellige patologiske former for tandagenesi der er observeret ved syndroma Down og SMMCI, kan associeres til to forskellige former for afvigelser i nervevævs udvikling.



Fig. 5. Langstrakt prominens midtsagittalt i ganen.

Fig. 5. Oblong midsagittal prominence in the palate.

Ved trisomi 21 formodes det at der er en sammenhæng mellem agenesiforekomsten og fejl i det perifere nervesystem. Enten findes der færre nervefibre, eller også vokser nervefibrene ikke perifert på det rigtige tidspunkt eller i tilstrækkeligt omfang (15). Årsagen til dette kendes ikke. Det er imidlertid velkendt at patienter med trisomi 21 har andre perifere nervereaktioner end normalt. Det er imidlertid ikke for påpeget at agenesimønsteret sandsynligvis kan visualisere afvigelser i kæbernes innervation. Agenes af en central incisiv i maksillen er meget sjælden; denne tilstand er estimeret til at forekomme med en frekvens på 1:50.000 (19).

Ved en SMMCI kan fejlen tænkes at hænge sammen med en tidlig fejl i udviklingen af centralnervesystemet (18, 19).

Man ved med sikkerhed at den enkeltstående midtstillede maksillære centrale incisiv er et symptom på en midtliniefejl der manifesterer sig i ganen, processus alveolaris og i ansigtet. Igangværende uddybende analyser af de 11 patienter demonstrerer hvordan den kraniofaciale profil kan inddrages i en nøjere vurdering af malformationernes omfang (17). Den centrale incisiv demonstrerer således en udviklingsfejl både i neuroektoderm og i overfladeektoderm fra det tidligste tidspunkt i fosterets kimskive.

I denne redegørelse er der kun inddraget to eksempler på patologisk agenesiforekomst. For trisomi 21, hvor populationen er vel registreret, er det ikke vanskeligt at få adgang til patientmateriale, men patienter med SMMCI er vanskelige at få adgang til, fordi tilstanden er så sjælden. Et materiale på 11 børn med SMMCI svarer til forekomsten i 10 danske fødselsårsgange. Det er vigtigt at koordinere og samle materiale fra sjældne tilstande for videnskabelig undersøgelse, ikke blot for at opnå forbedret indsigt i sjældne sygdomme og deres behandling, men i høj grad også for at forbedre forståelsen for normale forhold. I denne sammenhæng er den grundige patientregistrering i den danske offentlige tandpleje værdifuld for international forskning.

Spørgsmål om årsagsforhold ved agenesi kan imidlertid ikke løses alene klinisk og radiologisk. Det er nødvendigt at der i den udstrækning det er muligt, foretages undersøgelser, inklusive genetiske undersøgelser involverende nervevæv, mucosa og hårdtvæv.

I modsætning til andre væv i kroppen er de hårde tandvæv enestående til ætiologivurdering. Det er væv der er lette at undersøge klinisk og radiologisk, og i de hårde tandvæv fastholdes udviklingsfejl som fx agenesier, ernæringsforstyrrelser, forgiftninger og sygdomme. Udviklingsfejlene forsvinder ikke pga. vævsombygning således som det er tilfældet i andre vævstyper og organer.

De arbejder der refereres til i denne oversigt, giver eksempler på hvordan odontologisk diagnostik kan bidrage

ikke blot til det odontologiske fagområde, men også til det medicinske fagområde.

Undersøgelserne er udført med støtte fra Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd og fra IMK Almene Fond.

Følgende kolleger takkes for samarbejde omkring SMMCI-undersøgelsen: Specialtandlæge *Merete Ingemann Bangstrup*, Albertslund, specialtandlæge *Jørgen Burhøj*, Egernsund, specialtandlæge *Charlotte Gormsen*, Warburg, Tyskland, tandlæge *Jane Schmidt Jensen*, Broager, Dr. *Jörg Lisson*, Hannover, Tyskland, specialtandlæge *Carsten Pallisgaard*, Aalborg, og specialtandlæge *Lise Sverrild*, Randers.

Fig. 1 er med venlig tilladelse fra Scandinavian University Press gengivet fra Kjær I. Prenatal traces of aberrant neurofacial growth. *Acta Odontol Scand* 1998; 56: 326-30.

English summary

Agnesis of teeth – new knowledge of its occurrence and causal relationship

The most frequent locations of agnesis in the dentition in the normally developed child are the regions of the lower and upper second premolars and the regions of the upper lateral incisors.

Recent investigations on the normal prenatal peripheral nervous system have demonstrated that this well-known pattern of agnesis in the normally developed child seems to be associated with the innervation pattern.

Results from new research activities conducted at the neuro-osteological research unit at the Department of Orthodontics, School of Dentistry, University of Copenhagen, are presented. The innervation of the mandible and the maxilla are being described first, then the agnesis pattern in a group of trisomy 21 patients and, finally, a group of patients with a single median maxillary central incisor (SMMCI).

The presentation demonstrates the innervation pattern of the teeth and indicates that the agnesis pattern in trisomy 21 patients presumably reflects abnormal development of the peripheral nervous system, while the agnesis pattern in the patients with SMMCI reflects abnormal development of the central nervous system.

Litteratur

1. Rølling S. Hypodontia of teeth in Danish schoolchildren. *Scand J Dent Res* 1980; 88: 365-9.
2. Ravn J, Nielsen LA. En ortopantomografisk undersøgelse af overtal og aplasier hos 530 københavnske skolebørn. *Tandlægebladet* 1973; 77: 12-22.
3. Thesleff I. The genetic basis of normal and abnormal craniofacial development. *Acta Odontol Scand* 1998; 56: 321-5.
4. Kjær I. Prenatal development of the maxillary primary incisors related to maturation of the surrounding bone and postnatal eruption. In: Davidovitch D, editor. *Biological mechanisms of*

tooth eruption and root resorption. Birmingham, AL: EBSCO Media; 1988. p. 233-6.

5. Christensen LR, Janas MS, Møllgård K, Kjær I. An immunocytochemical study of the innervation of developing human fetal teeth using protein gene product 9.5 (PGP 9.5). *Arch Oral Biol* 1993; 38: 1113-20.
6. Jakobsen J, Jørgensen JB, Kjær I. Tooth and bone development in a Danish medieval mandible with unilateral absence of the mandibular canal. *Am J Phys Anthropol* 1991; 85: 15-23.
7. Sejrsen B, Kjær I, Jakobsen J. Agnesis of permanent incisors in a medieval maxilla and mandible: aetiological aspects. *Eur J Oral Sci* 1995; 103: 65-9.
8. Kjær I. Correlated appearance of ossification in human fetal jaws. *J Craniofac Genet* 1990; 10: 329-36.
9. Buyse ML. *Birth defects encyclopedia*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1990.
10. Vastardis H, Karimbux N, Guthua SW, Seidman JG, Seidman CE. A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agnesis. *Nature Genetics* 1996; 13: 417-21.
11. Hardcastle Z, Mo R, Hui CC, Sharpe PT. The Shh signalling pathway in tooth development: defects in Gli2 and Gli3 mutants. *Development* 1998; 125: 2803-11.
12. Dassule HR, McMahon AP. Analysis of epithelial-mesenchymal interactions in the initial morphogenesis of the mammalian tooth. *Dev Biol* 1998; 202: 215-27.
13. Chávez-Lomeli ME, Mansilla-Lory J, Pompa JA, Kjær I. The human mandibular canal arises from three separate canals innervating different tooth groups. *J Dent Res* 1996; 75: 1540-4.
14. Kjær I. Prenatal traces of aberrant neurofacial growth. *Acta Odontol Scand* 1998; 56: 326-30.
15. Russell BG, Kjær I. Tooth agnesis in Down Syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 55: 466-71.
16. Kjær I, Keeling J, Russell B, Daugaard-Jensen J, Fischer Hansen B. Palate structure in human holoprosencephaly correlates with the facial malformation and demonstrates a new palatal developmental field. *Am J Med Genet* 1997; 73: 387-92.
17. Kjær I, Becktor KB, Gormsen C, Lisson J, Russell BG. Face, palate and craniofacial morphology in patients with solitary median maxillary central incisor. *Eur J Orthod* 1999 (in press).
18. Kjær I, Keeling JW, Græm N. The midline craniofacial skeleton in holoprosencephalic fetuses. *J Med Genet* 1991; 28: 846-55.
19. Hall RK, Bankier A, Aldred MJ, Kan K, Lucas JO, Perks AGB. Solitary median maxillary incisor, short stature, choanal atresia/midnasal stenosis (SMMCI) syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 651-62.

Forfattere

Inger Kjær, lektor, dr.odont. et dr.med. og *Karin Binner Becktor*, specialtandlæge, afdelingstandlæge
Afdeling for Ortodonti, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
Jens Daugaard-Jensen, specialtandlæge
Helsingør Kommune Tandpleje
Bjørn Russell, cheftandlæge
Københavns Amts Tandklinik for Multihandicappede, Gentofte