

Diplomarbeit

**PTH1R-Gen als potentieller ätiologischer Faktor
von primären Zahndurchbruchstörungen**

eingereicht von

Paula Theresa Schmieder

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Zahnheilkunde

(Dr.ⁱⁿ med.dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit

Klinische Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie

Unter der Anleitung von

Dr.ⁱⁿ med. dent. Elisabeth Harrer-Bantleon

Univ.-Prof. DDr. Norbert Jakse

Graz, am 13.7.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 13.7.2023

Paula Theresa Schmieder eh.

Danksagung

Ein herzliches Dankeschön gilt meinen Betreuern, Herr Univ.-Prof. DDr. Norbert Jakse für die Bereitstellung meines Diplomarbeitsthemas, sowie Frau Dr.ⁱⁿ med. dent. Elisabeth Harrer-Bantleon für ihre großzügige Unterstützung als auch kostbare Zeit, die sie mir für die Betreuung der Diplomarbeit geschenkt hat.

Weiters gilt mein Dank auch allen Lehrbeauftragten, denen ich im Laufe meiner Studienzeit über den Weg gelaufen bin und mir wertvolles Wissen übermittelt haben.

Mein Dank gilt auch meinen Eltern für die mentale als auch finanzielle Unterstützung.

Weiters möchte ich all meinen Studienkollegen und Studienkolleginnen, aus denen richtig gute Freundschaften hervorgingen, danken, die diese Zeit unvergesslich gemacht haben.

Mein allergrößter Dank geht an meine geliebte Sophie Langeder. Du warst nicht nur eine Unikollegin für mich, sondern die beste Partnerin bei der Behandlungseinheit und Freundin die man sich hätte vorstellen können. Ich bin dir so dankbar, dass du in den 6 Jahren Studium immer an meiner Seite warst. Ich schätze mich sehr glücklich, dass ich so viele schöne Momente mit dir erleben durfte, sei es auf der Klinik oder auch privat. Es wird kein Tag vergehen, an dem ich nicht an dich denken werde.

3.4 Datenanalyse	44
4 Diskussion	56
5 Konklusion.....	66
Literaturverzeichnis	68

Abkürzungen

PFE	primary failure of eruption/primäre Zahndurchbruchsstörung
MFE	mechanical failure of eruption
PTH1R	Nebenschilddrüsenhormonrezeptor 1
PTH	Nebenschilddrüsenhormon/Parathormon/parathyroid hormone
PTHrP	Nebenschilddrüsenhormonähnliche Hormon/parathyroid hormone like hormone/parathyroid hormone related peptide
ar	autosomal rezessiv
ad	autosomal dominant
k. A.	keine Angaben
w	weiblich
m	männlich
Lj.	Lebensjahre
u	unilateral
b	bilateral
OZE	operative Zahnentfernung
KFO	Kieferorthopädie
DVT	Digitale Volumetomographie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 „Mittelwerte der Zahndurchbruchzeiten (nach Rauber/Kopsch)“ (Schünke et al., 2018)	18
Abbildung 2 „Durchbruch von Milchzähnen und bleibenden Zähnen (nach Meyer)“ (Schünke et al., 2018)	18
Abbildung 3 Methodik des Literaturscreenings.....	24
Abbildung 4 „Aminoterminal peptides of PTH or of PTHrP bind to the PTH receptor (PTH1R). This leads to activation of G proteins, predominantly G α which activates adenylyl cyclase. This catalyzes generation of cAMP in a manner limited by phosphodiesterase. When sufficient local intracellular concentration is reached, cAMP activates PKA, which translocates to the nucleus, where it phosphorylates CREB, enabling transcription of cAMP-responsive elements on specific genes. PTH1R signaling can occur on the cell surface (A), or, in the case of PTH amino- terminal peptides, it can also occur after the ligand and receptor are internalized (B)“ (Martin, Sims & Seeman, 2021)	27
Abbildung 5 „Differentiation of the osteoblast lineage and PTH1R expression. Functional PTH1R is detected in very early progenitors, in early to mid-osteoblast differentiation and increases. It continues to be expressed in osteocytes and bone lining cells“. (Martin, Sims & Seeman, 2021)	29
Abbildung 6 „cAMP/PKA/CREB regulation in the osteoblast lineage through PTH1R results in directions along two main pathways. These can be direct effects on osteoblast differentiation and activity throughout the osteoblast lineage leading to increased bone formation, and indirect effects on osteoclast formation from precursors and their activity, mediated by RANKL production.“ (Martin, 2022)....	30
Abbildung 7 „Schematic graph illustrating the PTH1R signaling in dental mesenchymal stem cell populations“ (Lyu et al., 2021)	31
Abbildung 8 „Features of dental tissue derived MSCs and the regulation role of PTH1R signaling“ (Lyu et al., 2021)	32
Abbildung 9 „Amino acid sequences of PTH (A) PTHrP (B) in single-letter code, with identical residues shaded in orange. Sites in PTHrP susceptible to proteolytic cleavage indicated by dashed lines (10). Sequences of PTH(1-34), PTHrP(1-34) and abaloparatide shown in C, with identities shown between PTH (1-34), PTHrP	

(1-34) and abaloparatide (Abalo) shown in orange, and identities between PTHrP (1-34) and abaloparatide shown in blue; residue “X“ indicates 2-aminoisobutyric acid (Aib).“ (Martin, Sims & Seeman, 2021).....	36
Abbildung 10 Darstellung der erhobenen Personenanzahl	53
Abbildung 11 Darstellung der Häufigkeiten der von PFE klinisch betroffenen Personen.....	54
Abbildung 12 „Decision tree provided as a tool for clinicians to aid in an objective and systematic diagnosis of eruption disorders. This decision tree also assumes that dental development is sufficient to analyze the eruption potential of the first permanent molar. MFE, Mechanical failure of eruption; PFE, primary failure of eruption; IFE, idiopathic failure of eruption.“ (Rhoads, Hendricks & Frazier-Bowers, 2013)	60
Abbildung 13 „Scheme of current medicine and precision medicine for selecting the treatment protocol for PFE.“ (Kurosaka et al., 2022).....	62
Abbildung 14 Schematische Darstellung der Diagnosestellung der PFE	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes	45
Tabelle 2 Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)	46
Tabelle 3 Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)	47
Tabelle 4 Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)	48
Tabelle 5 Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)	49
Tabelle 6 Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)	50
Tabelle 7 Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)	51
Tabelle 8 Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)	52

Zusammenfassung

Hintergrund: Der theoretische Kern dieser Arbeit besteht in der systematischen Aufarbeitung der aktuellen Literatur zum Thema primärer Zahndurchbruchsstörungen, auf Englisch ‚primary failure of eruption‘ (PFE), in Bezug zu Mutationen des PTH1R-Gens als potentiell ätiologischer Faktor. Sollte sich ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Mutation des PTH1R-Gens und dem Auftreten einer primären Zahndurchbruchsstörung nachweisen lassen, hätte dies therapeutische Auswirkungen. Dies könnte zukünftig die Diagnosestellung einer primären Zahndurchbruchsstörung anhand der Verwendung eines Gentests vereinfachen. In Folge könnten iatrogene Schäden durch kieferorthopädische Intervention verhindert werden.

Material und Methoden: Bei der vorliegenden Diplomarbeit handelt es sich um eine systematische Literaturrecherche. Die dafür verwendete Literatur wurde aus ‚Pubmed‘ sowie aus diversen Fachbüchern entnommen. Folgender Suchbegriff für das Erlangen adäquater Artikel aus der Datenbank wurde beispielsweise verwendet: ‚primary failure of eruption‘. Die gezielte Selektion der finalen Literatur erfolgte über ein ‚Literatur-Screeningverfahren‘. Von den anfänglich n=463 gescreenten Artikel, blieben n=17 für die Datenanalyse dieser Diplomarbeit übrig, welche mit den für diese Diplomarbeit definierten Inklusionskriterien übereinstimmen. Folgende Kriterien wurden definiert: 1. Identifikation einer Mutation des PTH1R-Gens als Ätiologie der PFE, 2. Publikationszeitraum 2006 bis Jänner 2023, 3. Sprache Deutsch/Englisch, 4. Patienten und Patientinnen, welche von der PFE betroffen sind, ohne Vorliegen einer systemischen Erkrankung oder eines Syndroms, 5. Keine Evidenz für das Vorliegen einer ‚mechanical failure of eruption‘ (MFE) oder einer Ankylose, 6. Keine Evidenz einer erfolgreich durchgeführten kieferorthopädischen Extrusion, 7. Vertrauenswürdigkeit/exakte Daten.

Ergebnisse: Aus den 17 final selektierten Artikeln konnten Daten von insgesamt 423 Personen, bei denen ein PTH1R-Gen Screening durchgeführt wurde, erhoben werden. Davon zeigten 228 Personen ein positives PTH1R Screening, wovon 189 Personen eine klinische Manifestation der PFE im Sinne einem oder mehrerer

retinierter Zähne, überwiegend im Seitenzahnbereich vorkommend, aufwiesen. Weiters konnten 67 verschiedene Mutationsvarianten des PTH1R-Gens identifiziert werden.

Schlussfolgerung: Mutationen des PTH1R-Gens können bei der PFE eine Rolle spielen. Zukünftig sollte bei Verdacht auf eine PFE vermehrt die Durchführung eines Gentests als zusätzliches Tool der Diagnostik in Erwägung gezogen werden.

Abstract

Objective: The theoretical core of this work consists of a systematic review of the current literature on the subject of primary tooth eruption disorders (PFE) in relation to mutations of the PTH1R gene as a potential etiological factor. If a link between the presence of a mutation of the PTH1R gene and the occurrence of a primary tooth eruption disorder can be demonstrated, this would have therapeutic implications. In the future, this could simplify the diagnosis of a primary tooth eruption disorder based on the use of a genetic test, subsequently iatrogenic damage could be prevented by orthodontic intervention.

Material and methods: The present diploma thesis is a systematic literature research. The literature used for this purpose was taken from 'Pubmed' as well as from various reference books. The following search term for obtaining adequate articles from the database were used, for example: 'primary failure of eruption'. The purposive selection of the final literature was done by a 'literature screening procedure'. Of the initial n=463 articles screened, n=17 remained for the data analysis of this thesis, which matched the inclusion criteria defined for this thesis. The following criteria were defined: 1. identification of a mutation of the PTH1R gene as the etiology of PFE, 2. publication period 2006 until January 2023, 3. language German/English, 4. patients affected by PFE without the presence of a systemic disease or syndrome, 5. no evidence for the presence of a mechanical failure of eruption (MFE) or ankylosis, 6. no evidence of a successfully performed orthodontic extrusion, 7. trustworthiness/exact data.

Results: From the 17 final selected articles, data could be collected from a total of 423 individuals who underwent PTH1R gene screening. Of these, 228 persons showed a positive PTH1R screening, of which 189 persons had a clinical manifestation of PFE in the sense of one or more impacted teeth, predominantly in the posterior region. Furthermore, 67 different mutation variants of the PTH1R gene could be identified.

Conclusion: Mutations of the PTH1R gene may play a role in PFE. In the future, when PFE is suspected, more consideration should be given to performing a genetic test as an additional diagnostic tool.

1 Einleitung

1.1 Das Krankheitsbild PFE

Der Begriff, primäre Zahndurchbruchsstörung, auf Englisch ‚primary failure of eruption‘, kurz PFE genannt, wurde erstmals von Proffit und Vig definiert. Er beschreibt, dass ein primär nicht ankylosierter Zahn ohne offensichtliches Durchbruchshindernis nicht oder nur partiell durchbricht. Dies bedeutet, dass die Störung im Durchbruchmechanismus selbst liegt. (Proffit, Vig, 1981) Diese seltene Erkrankung ist mit einer Prävalenz von 0,06% in der Normbevölkerung vertreten. (Baccetti, 2000) Differentialdiagnostisch ist PFE klar abzugrenzen von einer isolierten Ankylose, sowie von einer MFE ‚mechanical failure of eruption‘, das heißt, der Zahn kann aufgrund eines mechanischen Hindernisses nicht durchbrechen. (Sharma et al., 2016) Mechanische Barrieren im Durchbruchsweg können zum Beispiel sein: überzählige Zähne, Tumore (Odontome), Zysten oder Narbengewebe. Weitere Gründe können eine traumatisch oder wachstumsbedingte abnorme Zahnkeimlage sein, Platzmangel, eine pathologische Milchzahn-Wurzelresorption oder eine Fehlbildung des Zahnkeimes, sei es entzündlich, traumatisch oder idiopathisch bedingt. (Gutwald, Gellrich & Schmelzeisen, 2019)

Weiters differentialdiagnostisch abzugrenzen ist ein lateral offener Biss aufgrund einer skelettalen Diskrepanz, wie etwa eine progressive mandibuläre Asymmetrie. (Rhoads, Hendricks & Frazier-Bowers, 2013) In der Literatur wird zusätzlich zwischen primärer und sekundärer Retention unterschieden. Unter der primären Retention bleibender Zähne versteht man einen isolierten Zustand bei dem es zu einer lokalisierten Zahneruptionsstörung kommt ohne das Vorhandensein anderer lokaler oder systemischer Kausalitäten. (Raghoobar et al., 1991) Bei der sekundären Retention kommt es, nachdem der Zahn die orale Mukosa durchdrungen hat, zu einer Einstellung der Zahneruption auf unerklärliche Weise. (Raghoobar, Boering & Vissink, 1991) Ein wichtiger Punkt, den es zu erwähnen gilt ist, dass jene Patienten und Patientinnen mit einer PFE frei von anderen allgemeinmedizinischen systemischen Erkrankungen, sowie von Syndromen sind. (Proffit, Vig, 1981) Folgende Syndrome werden beispielsweise mit Zahndurchbruchsstörungen assoziiert: Dysostosis cleidocranialis, ektodermale

Dysplasie, Gardner-Syndrom, Down-Syndrom und Apert-Syndrom. (Stellzig-Eisenhauer et al., 2010) Aufgrund dessen wird die PFE in der Literatur auch häufig als non-syndromale PFE bezeichnet.

Folgende charakteristische Symptome lassen sich laut Proffit und Vig bei der PFE manifestieren (Proffit, Vig, 1981):

- sowohl das Milchgebiss als auch das bleibende Gebiss können von einer PFE betroffen sein
- meist sind die posterior gelegenen Zähne betroffen, das heißt die Molaren und Prämolaren zeigen eine höhere Inzidenz als die Schneidezähne und Eckzähne
- zeigt sich bei einem weiter anterior gelegenen Zahn eine Durchbruchsstörung, so sind die posterior gelegenen Zähne meist auch betroffen
- der Befund kann unilateral oder bilateral auftreten
- die Zähne brechen trotz des Vorhandenseins eines Eruptionspfades nicht oder nur partiell durch
- die Reaktion der PFE-Zähne auf Applikation einer kieferorthopädischen Kraft mit dem Ziel die Zähne auf das Okklusionsniveau zu bringen, ist eine Ankylose. Anfänglich können 1-2mm Bewegung des Zahnes beobachtet werden, dennoch resultiert es in einer Ankylose
- die Folge eines nicht oder nur partiell durchgebrochenen Zahnes ist eine Einbuße des vertikalen Alveolarknochens (Proffit, Vig, 1981)

Die klinische Manifestation des vertikalen Wachstumsdefizits ist ein posterior offener Biss. (Proffit, Vig, 1981) Mit anderen Worten kann die PFE definiert werden als Einstellung der Zahneruption nach Erreichen des suprakrestalen Niveau. (Grippaudo et al., 2018) Wie auch Rhoads et al. bestätigen, ist ein lateral offener Biss nach Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen ein wichtiger Schlüsselfaktor in der Diagnostik der PFE. (Rhoads, Hendricks & Frazier-Bowers, 2013) Kanno et al. versuchten eine Erklärung auf die reaktive Ankylose nach Applikation kieferorthopädischer Kräfte zu finden. Es zeigte sich, dass extrahierte PFE Zähne

keine Anzeichen einer Ankylose aufweisen. Bei der Anwendung einer kieferorthopädischen Kraft sind die Zähne um die ersten beiden Millimeter bewegbar, anschließend findet eine Ankylose statt. Sie stellten die Hypothese auf, dass während der initialen Applikation der kieferorthopädischen Kraft bereits hier unbemerkt punktuell Ankylose auftritt, da bisher keine histologische Studie das Fehlen der Ankylose bei der PFE belegte. Da bei einer sekundären Retention die Ankylose Herde vorzugsweise im Bi-und Trifurkationsbereich der Zähne auftreten, nehmen sie an, dass das gleiche Muster eventuell auch bei der PFE extrapoliert und somit die Häufigkeit der betroffenen Zähne im Seitenzahnbereich zu erklären wäre, da diese anatomisch bedingt größerer interradikuläre Flächen aufweisen. (Kanno et al., 2017) Laut Frazier-Bowers et al. lässt sich die PFE in zwei Typen untergliedern:

- bei Typ I, der ursprünglich beschriebenen klassischen Form verzeichnet sich ein ähnlicher Mangel an Eruptionspotenzial bei allen betroffenen Zähnen
- bei Typ II zeigt sich ein unterschiedliches Eruptionspotenzial zwischen den betroffenen Zähnen

Zu guter Letzt kommt es vor, dass eine Koexistenz beider Typen bei ein und derselben Person auftritt, sodass sich in einem Quadranten Typ I und im anderen Quadranten Typ II manifestieren lässt, diese Situation wird oftmals in der Literatur als Typ III bezeichnet. (Frazier-Bowers, Sylvia A. et al., 2007)

Man vermutet, dass die Ausbildung des Typ I mit der kraniofazialen Entwicklung aller betroffenen Zähne korreliert. Bei Typ II verdächtigt man einen Zusammenhang mit der Wurzelentwicklung. (Frazier-Bowers, Sylvia A., Puranik & Mahaney, 2010) Wie Pilz et al. beschreiben, manifestieren sich die Typen klinisch unterschiedlich. Bei Typ I ist aufgrund der Durchbruchsstörung ein von anterior nach posterior progressiver offener Biss zu verzeichnen. Bei Typ II weist ein Zahn distal des am stärksten betroffenen Zahnes, bei dem sich ebenfalls ein gestörter Durchbruchmechanismus manifestieren lässt, ein höheres Durchbruchspotential auf. (Pilz et al., 2014) Derzeit ist noch unklar, ob die verschiedenen Phänotypen der PFE Typen auf bestimmte genetische Mutationen zurück zu führen sind oder die klinischen Variationen das breite Spektrum repräsentieren, welches mit zum

Beispiel dem PTH1R assoziiert ist. Dennoch weiß man, dass unabhängig vom PFE Typ oder klinischen Schweregrad die betroffenen Zähne nicht auf eine kieferorthopädische Kraft ansprechen. (Frazier-Bowers, Sylvia A., Simmons, Wright, Proffit & Ackerman, 2010)

Laut dem Ergebnis der retrospektiven und vergleichenden Studie von Avalos-Hernández et al., welche 80 bleibende Molaren geteilt in 2 Gruppen mit je 40 Molaren mit und ohne PFE Merkmalen über DVT-Aufnahmen untersuchten, weisen PFE Zähne folgende charakteristischen Merkmale auf: schmalere bucco-palatinal und mesio-distale Kronenbreiten und schmalere mesio-distale Wurzellängen, die oberen Molaren weisen eine Inklination nach palatinal-distal auf. Diese Merkmale könnten zukünftig eine Hilfestellung bei der Diagnosestellung im Rahmen der Evaluierung der klinischen Situation darstellen, da diese pathognomisch für die PFE sein könnten. (Avalos-Hernández et al., 2022)

Das DVT stellt ein wichtiges radiologisches Mittel zur Diagnosestellung der PFE dar. Da der Schweregrad der Infraokklusion der von PFE betroffenen Zähne sehr variabel ist, empfiehlt es sich das DVT als Hilfsmittel heran zu ziehen. So kann die genaue Lokalisation eruiert werden, als auch Beziehungen zu Nachbarstrukturen, wie zum Beispiel zum Nervus alveolaris inferior analysiert werden. Weiters kann hiermit die Differentialdiagnose ‚Ankylose‘ ausgeschlossen werden, denn man kann mittels des DVTs den parodontalen Spalt präzise darstellen und somit die Ankylose ausschließen. (Aruna et al., 2014)

Viele Studien belegen die hereditäre Komponente als Ätiologie der PFE. Stellzig-Eisenhauer et al. beschreiben als Ätiologie der non-syndromalen PFE eine heterozygote Mutation des PTH1R-Gens. (Stellzig-Eisenhauer et al., 2010) In der Literatur ist dieses auch als PTHR1-Gen zu finden. Folglich analysiert die vorliegende Diplomarbeit auf Basis dieser Aussage die Ätiologie der PFE und deren genetischen Zusammenhang.

1.2 Der Zahndurchbruch

In der Entwicklung der Zähne stellt der Zahndurchbruch einen komplexen, aber essentiellen Part dar. (McCollum, Sharpe, 2001) Ab dem 6. Lebensmonat setzt der Zahndurchbruch ein. Der sich noch in Entwicklung befindliche Zahn beginnt mit seiner Lageänderung aus dem Alveolarknochen in Richtung Okklusionsebene. Dabei resorbieren die Osteoklasten den Alveolarknochen, bevor der Zahn klinisch sichtbar wird. (Lüllmann-Rauch, Asan, 2019) Erst wenn die Zahnkronenbildung abgeschlossen ist, beginnt die Zahneruption. Parallel zum Zahndurchbruch findet die Wurzelbildung statt und ist erst bei Erreichen der Okklusionsebene abgeschlossen. (Kern et al., 2022) Der Zahndurchbruch, das heißt die Passage durch den Alveolarknochen und das orale Epithel ist mit dem Wachstum der Mandibula und Maxilla zeitlich, als auch in allen 3 Raumebenen abgestimmt. Bei diesem mannigfaltigen Prozess spielen 3 Aspekte eine zentrale Rolle: 1. Die Knochenresorption, 2. die Gingivaresorption 3. die Zahnwurzelelongation. Die ersten beiden genannten Punkte finden über dem Zahnfollikel statt, letztere am Apex des dentalen Follikels. (Cahill, Marks Jr, 1980) Das menschliche Gebiss kann in zwei Dentitionen unterteilt werden, nämlich in die erste Dentition/das Milchgebiss und die zweite Dentition/das bleibende Gebiss. Die Phase während des Zahnwechsel bezeichnet man als Wechselgebiss. Die Eruption der Zähne wird von einem Breiten- und Längenwachstum der Kiefer begleitet. Die zweite Dentition ist mit dem Durchbruch der Weisheitszähne abgeschlossen. (Wenz, Hellwig & Lehmann, 2019)

Das Wissen über die Zahndurchbruchszeiten des Milch- und bleibenden Gebisses ist ein wichtiger diagnostischer Parameter zur Erkennung, ob eine Pathologie in Bezug auf den Zahndurchbruch vorliegt und folglich für die Diagnose einer PFE von großer Bedeutung. Folgend werden die entsprechenden Zahndurchbruchszeiten in Abbildung 1 und 2 dargestellt:

1. Dentition	Zahn	Zahndurchbruch	Reihenfolge
	I	6.- 8. Monat	1
	II	8.-12. Monat	2
	III	15.-20. Monat	4
	IV	12.-16. Monat	3 „1. Milchmolar“
	V	20.-40. Monat	5 „2. Milchmolar“
2. Dentition	Zahn	Zahndurchbruch	Reihenfolge
	1	6.-9. Jahr	2
	2	7.-10. Jahr	3
	3	9.-14. Jahr	5
	4	9.-13. Jahr	4
	5	11.-14. Jahr	6
	6	6.-8. Jahr	1 „Sechsjahrmolar“
	7	10.-14. Jahr	7 „Zwölfjahrmolar“
	8	16.-30. Jahr	8 „Weisheitszahn“

Abbildung 1 „Mittelwerte der Zahndurchbruchszeiten (nach Rauber/Kopsch)“ (Schünke et al., 2018)

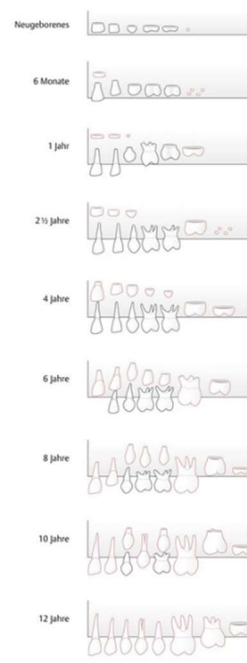


Abbildung 2 „Durchbruch von Milchzähnen und bleibenden Zähnen (nach Meyer)“ (Schünke et al., 2018)

1.2.1 Biologische Vorgänge des Zahndurchbruchs

Die Zahneruption kann in 3 Abschnitte gegliedert werden: 1. Prä-eruptive Zahnbewegung, 2. Eruptive Zahnbewegung, 3. Post-eruptive Zahnbewegung. Die erste Phase beginnt am Ende der frühen Glockenphase und dauert bis zum Beginn der Zahnwurzelformation. Die zweite Phase schließt bei der Zahnwurzelbildung an und endet mit dem Durchbruch des Zahnes bis zur Erreichung des Okklusionsniveaus. Dabei kann man diese Phase der Zahnbewegung in 2 Unterkategorien gliedern, nämlich in die intra- und supraossäre Phase. Die dritte Phase beginnt, wenn der Zahn bereits in Okklusion ist und in dieser Position verweilt. Dabei bedarf es einer kontinuierlichen Reifung des parodontalen Attachments und Erhalt der zugehörigen Strukturen, um in dieser Position zu verweilen. (Nagata, Ono & Ono, 2020) Cahill und Marks entdeckten bei einer tierexperimentellen Studie, durchgeführt an Hunden, dass der Zahndurchbruch unterbunden wird, sobald das dentale Follikel entfernt wird. Im Vergleich dazu führte die Belassung des dentalen Follikels mit Einbringung eines artifiziellen Zahnes unter Entfernung des Zahnkeims zur normalen Zahneruption. (Cahill, Marks Jr, 1980, Marks, S. C., Cahill, 1984) Das Zahnsäckchen ist eine mesenchymale Zell- und Faserverdichtung, die den Zahnkeim umgibt, aus dem sich später im Laufe der Entwicklung der Zahnhalteapparat entwickelt. (Lüllmann-Rauch, Asan, 2019) Wie man heute weiß ist die Knochenresorption für den Zahndurchbruch unerlässlich. Die Knochenresorption erfolgt unabhängig von der Kraft des durchbrechenden Zahnes. Sie ist das Resultat der Knochen resorbierenden Zellen, der Osteoklasten. Dies bedeutet, dass der Zahndurchbruch ein genetisch determinierter Vorgang ist. (Cahill, 1969, Wise, Frazier-Bowers & D'souza, 2002)

Die Knochenresorption beginnt, indem mononukleare Zellen in den koronalen Anteil des dentalen Follikels einströmen und somit parallel dazu in dem koronalen Drittel der Alveolarknochenkrypten die Anzahl der Osteoklasten steigt. (Marks, Sandy C., Cahill & Wise, 1983) Bezüglich der Entwicklung der PFE ist die Veränderung des Gleichgewichts zwischen Resorption und Apposition bei der Zahneruption wahrscheinlich der zugrundeliegende Mechanismus. (Frazier-Bowers, Sylvia A., Puranik & Mahaney, 2010) Die zugrunde liegenden Biologie des Zahndurchbruchs

unterliegt der Interaktion zwischen den Osteoblasten, Osteoklasten und dem dentalen Follikel. Diese wiederum bedingt die Involvierung regulatorischer Gene, welche verschiedene Transkriptionsfaktoren, Proto-Onkogenen und lösliche Faktoren codieren. Daher ist es für den Klinker, die Klinikerin wichtig über diese Vorgänge Bescheid zu wissen, da sie die durch die gestörte Zahneruption auftretenden Folgen behandeln müssen. Dies ist auch bei der PFE der Fall. (Wise, Frazier-Bowers & D'souza, 2002)

1.3 Ziel der Arbeit

Der theoretische Kern der vorliegenden Arbeit besteht in der systematischen Aufarbeitung der aktuellen Literatur zum Thema primärer Zahndurchbruchstörungen, auf Englisch ‚primary failure of eruption‘ (PFE) und ihrer Ätiologie. Dabei wird speziell evaluiert, ob ein Zusammenhang zwischen der Ätiologie der PFE und Mutationen des PTH1R-Gens besteht. Es werden Ergebnisse bereits publizierter Studien/Fallberichte/Fallserien statistisch präsentiert, verglichen und kritisch hinterfragt, um den aktuellen Wissenstand über das seltene Erkrankungsbild zu erlangen. Das Ziel dieser Arbeit ist es, weiteres Wissen zur PFE zu generieren, zukünftig die Diagnosestellung zu präzisieren und resultierend die Behandlung anzupassen und zu verbessern.

2 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit ist in die Kategorie systematische Literaturrecherche einzuordnen. Nach Durchsicht der Literatur gibt es nach aktuellem Wissen nur zwei systematische Literaturrecherchen basierend auf diesem Thema, nämlich einerseits der Review von Hanisch et al. und andererseits von Ahmad, Bister und Cobourne. (Hanisch et al., 2018, Ahmad, Bister & Cobourne, 2006) Der Review von Ahmad, Bister und Cobourne inkludiert in ihrer Recherche Publikationen aus dem Zeitraum 1966-2004 und behandeln Daten bezüglich klinischer Manifestationen der von PFE betroffenen Personen aus final 18 selektierten Artikeln mit insgesamt 40 Fällen, jedoch ohne der Evidenz einer PTH1R Mutation als Ätiologie. Jedoch vermuteten sie damals schon einen genetischen Zusammenhang bezüglich der Ätiologie der PFE ohne konkret das PTH1R-Gen erwähnt zu haben. (Ahmad, Bister & Cobourne, 2006) Der im Vergleich jüngerer Review von Hanisch et. al behandelt Publikationen aus dem Zeitraum 2006-2017 mit Daten von insgesamt 314 Personen, welche von PFE betroffen sind. Im Kontrast zum ersten Review gibt es hierbei Daten über Fälle mit PFE und identifizierten Mutationen des PTH1R-Gens. Jedoch erhoben sie auch Daten von Personen ohne positiven PTH1R-Screening, wodurch sich die Datenanalyse dieser Diplomarbeit klar vom Review von Hanisch et. al abgrenzt. (Hanisch et al., 2018) Denn diese Diplomarbeit behandelt nur Publikationen, die Mutationen des PTH1R-Gens als Ätiologie belegen. Aufgrund dessen soll diese Diplomarbeit zu dieser Thematik zusätzlich neue Erkenntnisse liefern, da sie Studien mit einem Publikationsdatum bis Jänner 2023 inkludiert.

Die Kernidee war es, aus einer großen Bandbreite an Artikeln, dem sogenannten Punkt ‚Identifikation‘ des Literaturfilterungsprozesses, aus den insgesamt n=463 Artikel, die sich mit dem Thema ‚Ätiologie retinierter Zähne‘ beschäftigen, die finalen Artikel für den Ergebnisteil dieser Diplomarbeit herauszufiltern, die schlussendlich gezielt auf die Thematik dieser Arbeit eingehen. Als ersten Schritt des Screeningverfahrens der Literatur kam es zur Durchsicht vieler Artikel die sich grob mit der Thematik ‚Ätiologie retinierter Zähne‘ beschäftigen, welches viel zu umfangreich erschien. Die ausgewählte Literatur wurde aus der Datenbank ‚Pubmed‘ entnommen. Weiters wurden Fachbücher der Medizinischen Universität

Graz und privatem Bestand für die Recherche herangezogen. Folgende Suchbegriffe für das Erlangen adäquater Artikel aus der Datenbank wurden verwendet: ‚impacted teeth‘, ‚aetiology‘, ‚delayed eruption‘, ‚failure of eruption‘, ‚tooth development‘, ‚unerupted teeth‘, ‚retained teeth‘, ‚retained deciduous teeth‘, ‚receptor parathyroid hormone Type 1‘, ‚primary failure of eruption‘, ‚Eiken-Syndrom‘, ‚Blomstrand Osteochondrodysplasie‘, ‚Jansen methaphysäre Chondrodysplasie‘, ‚Ollier’s disease‘, ‚therapy-unerupted teeth‘. Zwei Suchbegriffe wurden unter der Verwendung des Hilfsmittels ‚Mesh Database‘ der elektronischen Datenbank ‚Pubmed‘ oftmals miteinander verknüpft, um noch präziser Artikel herauszufiltern, die auf die Thematik eingehen, wie zum Beispiel ‚impacted teeth‘ in Kombination mit ‚aetiology‘. Aus diesem Prozess heraus kam es zur Themenfindung dieser Diplomarbeit, basierend darauf, dass es sich hierbei um ein in der Literatur noch nicht allzu häufig berichtetes Thema handelt und somit anhand dieser Diplomarbeit ein weiterer Wissensbeitrag geliefert werden soll.

2.1 Methodik des Literaturscreenings

Zunächst wurde unter dem Punkt ‚Identifikation‘, wie bereits oben erwähnt, mit Hilfe der Suchbegriffe n=463 Artikel aus den Datenbanken entnommen, welche auf die Thematik ‚Ätiologie retinierter Zähne‘ eingehen. Anschließend wurden im nächsten Schritt jene Artikel exkludiert, welche im Laufe des Rechercheprozesses als Duplikate ausgewählt wurden n=94, wodurch n=369 übrig blieben. Anschließend wurden unter dem Punkt ‚Screening‘ jene Artikel exkludiert, wo sich nach Durchsicht des Abstracts zeigte, dass diese Artikel nicht auf das vorliegende Diplomarbeitsthema eingingen, und somit als irrelevant eingestuft wurden n=205. Daraus resultierten n=164 Artikel, wobei nun eine Differenzierung zwischen den Artikeln zu machen gilt. Einerseits handelt es sich um Artikel, welche aus dem Rechercheprozess heraus selektiert wurden, um aktuelles Wissen bezüglich des PTH1R-Gens und der potentiellen Ätiologie der PFE zu etablieren n=124. Andererseits wurden Artikel für die Datenanalyse des Ergebnisteils der vorliegenden Diplomarbeit selektiert n=40, siehe Punkt ‚Qualifikation‘. Zu guter Letzt veranschaulicht der Punkt ‚Inklusion‘ die Anzahl der final für die Ergebnisse dieser

Diplomarbeit verwendeten Artikel. Diese wurden ausgewählt, da sie für den theoretischen Teil des Punktes ‚Ergebnisse‘ dieser Arbeit interessante und adäquate Informationen liefern n=16. Weiters wurden jene Artikel für die tabellarischen und statistische Auswertung der Kategorie ‚Ergebnisse‘ dieser Diplomarbeit n=17 herangezogen, da sie mit den für die Datenanalyse definierten Kriterien übereinstimmen, wie folgend aufgelistet:

- Identifikation einer Mutation des PTH1R-Gens als Ätiologie der PFE, dieser Punkt stellt eines der wichtigsten Inklusionskriterien dar
- Publikationszeitraum 2006 bis Jänner 2023
- Sprache Deutsch/Englisch
- Patienten und Patientinnen, welche von der PFE betroffen sind, ohne Vorliegen einer systemischen Erkrankung oder eines Syndroms
- keine Evidenz für das Vorliegen einer MFE oder Ankylose
- keine Evidenz einer erfolgreich durchgeführten kieferorthopädischen Extrusion
- Vertrauenswürdigkeit/ exakte Daten

Die final selektierten Artikel für die Datenanalyse n=17 sind unter der Kategorie Fallberichte, Fallserien, Beobachtungsstudien und retrospektive Studien einzuordnen. Der Datensatz wurde tabellarisch zusammengefasst und statistisch ausgewertet. Die Methodik des Literaturscreenings zur Selektion der finalen Artikel ist hier folgend schematisch dargestellt:

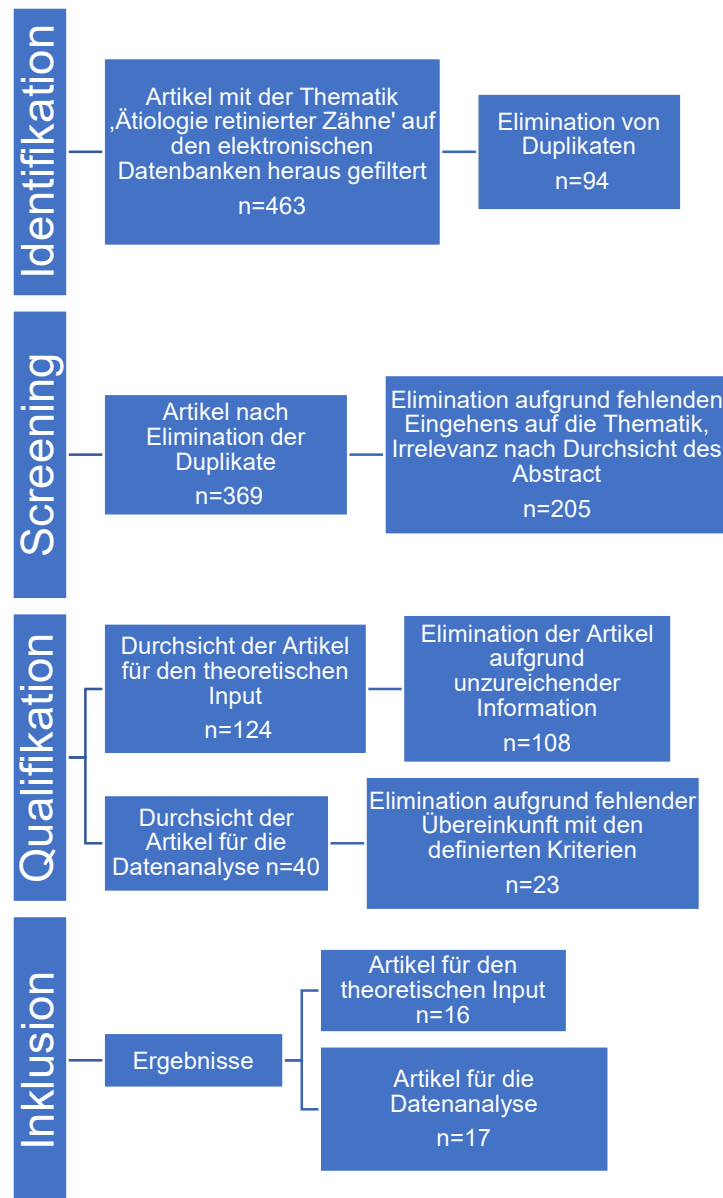


Abbildung 3 Methodik des Literaturscreenings

2.2 Screening der Artikel für die Datenanalyse

Folglich wird nun erklärt, welche Punkte bei der Datenanalyse der final n=17 selektierten Artikel Relevanz hatten. Zunächst erfolgte die Analyse der Identifikation der Mutationsvariante des PTH1R-Gens, welche in den jeweiligen Artikeln erwähnt wurde. Anschließend wurde die Wirkung der unterschiedlichen Mutationsvarianten des PTH1R-Gens verifiziert und falls erwähnt, der Vererbungsmodus angeführt. Infolgedessen wurde die Anzahl der Probanden und Probandinnen herausgefiltert, bei denen ein DNA-Test zur Bestätigung einer Mutation des PTH1R-Gens durchgeführt wurde. Weiters wurde die Anzahl der Personen mit einem positiven PTH1R-Screening und die Anzahl der Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen, welche Mutationsträger und Mutationsträgerinnen des PTH1R-Gens sind und klinische Symptome aufweisen, erhoben. Anhand dieser Information konnten Erkenntnisse über die Genotyp-Phänotyp Korrelation erlangt werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt war die Differenzierung zwischen positiver Familienanamnese oder Spontanmutation. Um auch über den Phänotyp der PFE Informationen zu erlangen wurde analysiert, ob eine von PFE betroffene Person auch mit einem klinisch betroffenen Milchzahn konfrontiert ist oder die Erkrankung primär das bleibende Gebiss betrifft. Neben der Häufigkeit der betroffenen Seite des Patienten, der Patientin, das heißt, ob primär ein unilateraler oder ein bilateraler Befund häufiger vorliegt, wurde neben dem Alter auch die geschlechterspezifische Prävalenz erhoben. Anschließend wurde herausgefiltert, ob auch andere dentale Anomalien bei der jeweiligen betroffenen Person identifiziert wurden. Weiters von Interesse war es heraus zu finden, ob in den bereits publizierten Artikeln die weiterführende Behandlung der von PFE betroffenen Personen dokumentiert wurde. Zu guter Letzt wurde analysiert, ob die Erkrankung einen bestimmten Zahntypus präferiert und welcher PFE Typ der dominierende ist.

3 Ergebnisse

3.1 Die Rolle des PTH1R-Gens

PTH1R, in der Literatur auch PTHR1 genannt, ist auf dem kleinen Arm des Chromosom 3 (3p22-21.1) zu finden. (Frazier-Bowers, Sylvia A., Simmons, Wright, Proffit & Ackerman, 2010) Es codiert den G-Protein gekoppelten Rezeptor, an welchen einerseits das Nebenschilddrüsenhormon (PTH) und andererseits das Nebenschilddrüsenhormonähnliche Hormon (PTHrP) bindet. (Stellzig-Eisenhauer et al., 2010) PTH1R wird vor allem dort exprimiert, wo PTH und PTHrP biologisch aktiv sind, dies betrifft vor allem die Osteoblasten sowie die renalen tubulären Zellen. Während PTH auf systemischer Ebene den Kalzium- & Knochenstoffwechsel reguliert, macht dies das PTHrP über den selben Pfad nur auf lokaler Ebene. Die enge Koordination der PTH1R, PTH und PTHrP Expression ist daher für eine normale skelettale Entwicklung notwendig. (Frazier-Bowers, S. A., Hendricks, Wright, Lee, Long, Dibble & Bencharit, 2013) Das regulatorische Netzwerk der PTH1R-Signalisierung ist sowohl auf genetischer als auch auf biochemischer Ebene sehr komplex, daher wird dies nun kurz erläutert.

3.1.1 Die PTH1R-Signalisierung

Da sowohl das PTH als auch das PTHrP an den PTH1-Rezeptor binden, erfordert dies einer Betrachtung des intrazellulären Signalweges, um die durch die Bindung der beiden Moleküle an den Rezeptor hervorgerufene Wirkung zu verstehen. Sobald einer der beiden Liganden an den G-Protein-gekoppelten Rezeptor bindet, führt dies zur Aktivierung von G-Proteinen. Dies betrifft vor allem G_s, welches die Adenylcyclase aktiviert, ein Enzym, welches den zweiten Botenstoff 3',5'-zyklisches Adenosin-5'-Monophosphat (cAMP) erzeugt. (Martin, Sims & Seeman, 2021) Der Adenylcyclase-Komplex stellt einen essenziellen Baustein bei der Informationsübertragung in das Zellinnere dar. Unter dem Einfluss rezeptorbedingter Ereignisse katalysiert es die Bildung von cAMP, ein Prozess, welcher auf der einen Seite durch stimulierende, auf der anderen Seite durch

hemmende Guaninnukleotiden reguliert wird. In Summe werden im menschlichen Körper eine Vielzahl intrazellulärer Prozesse durch cAMP beeinflusst, größtenteils durch die Aktivierung der cAMP-abhängigen Proteinkinase (PKA). (Martin, 2022) In Folge wird eine Signalkaskade ausgelöst, welche in der Transkription von Genen gipfelt, die ein cAMP-responsives Element (CRE) in ihrem Promotor enthalten. Weiters werden auch andere Proteinkinasen A (PKA)-Ziele aktiviert. Es gibt Hinweise, dass als Reaktion auf PTH nach Translokation die endosomale Signalgebung fortgesetzt werden kann, bei PTHrP (parathyroid hormone related peptid) jedoch nicht. Folglich bedeutet dies, dass die Adenylylcyclase im Endosom als Reaktion von PTH fortbesteht, was bei PTHrP nicht der Fall ist. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass cAMP PKA aktiviert, welche das cAMP-response element binding protein (CREB) phosphoryliert und seine Kerntranslokation ermöglicht, dort bindet CREB an die CRE-Sequenz, um schlussendlich die Transkription von Zielgenen zu aktivieren. Die Transkription von CREB-responsiven Genen hängt einerseits vom Grad der cAMP-Aktivierung und andererseits von der lokalen Konzentration in der Zelle ab. (Martin, Sims & Seeman, 2021) Folglich in Abbildung 4 veranschaulicht.

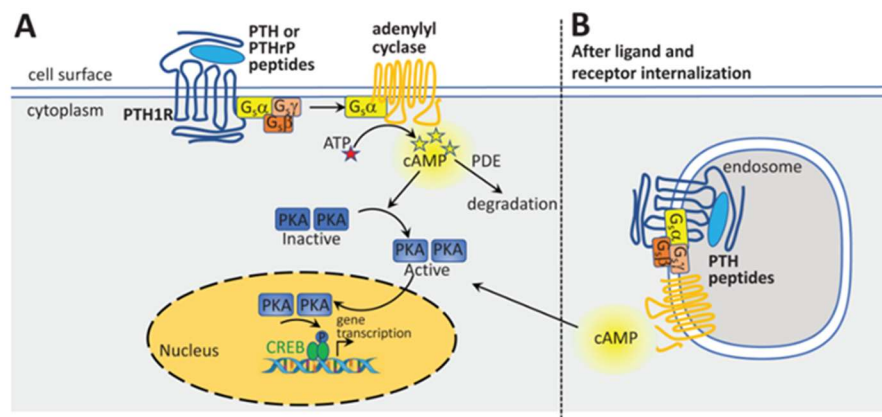


Abbildung 4 „Aminoterminal peptides of PTH or of PTHrP bind to the PTH receptor (PTH1R). This leads to activation of G proteins, predominantly G_s which activates adenylyl cyclase. This catalyzes generation of cAMP in a manner limited by phosphodiesterase. When sufficient local intracellular concentration is reached, cAMP activates PKA, which translocates to the nucleus, where it phosphorylates CREB, enabling transcription of cAMP-responsive elements on specific genes. PTH1R signaling can occur on the cell surface (A), or, in the case of PTH amino-terminal peptides, it can also occur after the ligand and receptor are internalized (B)“ (Martin, Sims & Seeman, 2021)

Die PTH1R-Signalisierung spielt eine zentrale Rolle bei dem Knochenstoffwechsel, der Mineralhomöostase und der Skelettentwicklung. (Lyu et al., 2021) Der PTH1R wird auf der Oberfläche der Osteoblasten exprimiert. Seine Aktivierung bewirkt eine Stimulation der Osteoklasten, in Folge kommt es zu einer Steigerung der Knochenresorption. Sowohl das PTH als auch das PTHLH binden mit gleicher Affinität an den Rezeptor. (Stellzig-Eisenhauer et al., 2010) Während bei früheren Studien das Hauptaugenmerk auf die Rolle der PTH1R-Signalisierung in Bezug auf die skelettale Homöostase und den Mineralstoffwechsel gelegt wurde, hat sich das Interesse nun auf seine Funktion bei der kraniofazialen Entwicklung und dem Remodelling zugewandt. Die Zähne, das Parodont und der Alveolarknochen sind eng miteinander verbunden, daher haben Forscher und Forscherinnen versucht das regulatorische Netzwerk der Zähne und dem umliegenden Gewebe zu analysieren. Dabei wurde erkannt, dass die PTH1R-Signalisierung einen wichtigen Einfluss auf das orofaziale Gewebe hat. Infolgedessen entdeckte man, dass die PTH1R-Signalisierung am Zahndurchbruch, der Zahnwurzelbildung, der Alveolarknochenregeneration und an der Parodontiumreparatur beteiligt ist. Die dentalen mesenchymalen Stammzellen (MSCs) stellen das Schlüsselziel der PTH1R-Signalegebung bei den eben erwähnten physiologischen Vorgängen dar. (Lyu et al., 2021)

3.1.2 Die PTH1R-Signalisierung und die Wirkung auf den Knochen

Die PTH1R-Signalisierung wird bei der Osteogenese des Knochenmarks, seines Stromas und den darin befindlichen mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarks einer wichtigen Rolle zuteil, nämlich jene des Regulators. Hierbei wirkt das PTH direkt auf aus dem Knochenmark stammende kultivierte Stromazellen und fördert deren Differenzierung und Proliferation. Weiters wurde analysiert, dass PTH auf eine Untergruppe von Leptinrezeptoren exprimierende Zellen abzielt, um die Expression von Runx2 zu erhöhen, einem Transkriptionsfaktor, der für die Osteogenese erforderlich ist und die Differenzierung dieser Stammzellen fördert. (Lyu et al., 2021) Die PTH1R-Signalisierung hat somit einen Einfluss auf die Entwicklung mesenchymaler Zellen.

Es zeigte sich, dass PTHrP-haplo-insuffiziente Mäuse eine geringe Knochenmasse und eine erhöhte Knochenmarksadipositas haben. Die Ablation von PTH1R in MSCs führt zu einer reduzierten Knochenformation, erhöhtem Fettgewebsgehalt im Knochenmark und einer beschleunigten Knochenresorption. Es ist anzunehmen, dass dies auf die nachgeschaltete Kaskade der PTH1R-Signalisierung durch $G\alpha$ zurückzuführen ist, da der Verlust von $G\alpha$ in Osteoprogenitoren zu einem ähnlichen Phänotyp führt. (Lyu et al., 2021) PTH1R wird innerhalb der Osteoblastenlinie in allen Stadien der Differenzierung exprimiert, dies betrifft Osteozyten, reife Osteoid produzierende Osteoblasten und die Osteoblastenvorläuferzellen, wie Abbildung 5 veranschaulicht. Es wurde berichtet, dass PTH als auch PTHLH in jedem Stadium der Differenzierung auf Ziel-Gene wirken. (Martin, Sims & Seeman, 2021)

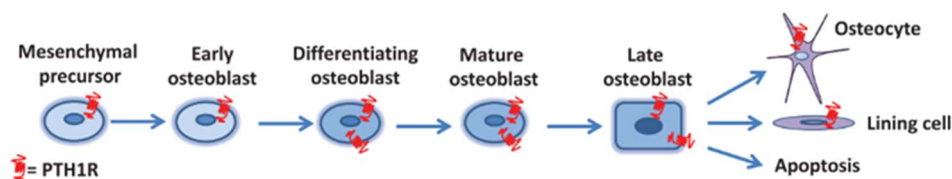


Abbildung 5 „Differentiation of the osteoblast lineage and PTH1R expression. Functional PTH1R is detected in very early progenitors, in early to mid-osteoblast differentiation and increases. It continues to be expressed in osteocytes and bone lining cells“. (Martin, Sims & Seeman, 2021)

Eine weitere Wirkung von PTH und PTHLH ist die Hemmung der Osteoblastenapoptose, welche zur anabolen Wirkung beiträgt, wobei die cAMP/PKA-Signalisierung eine zentrale Rolle zu spielen scheint. Die Größe der Zellpopulationen wird durch das Zusammenspiel von Proliferation und Apoptose reguliert. Es hat sich gezeigt, dass in vivo PTH die Osteoblastendifferenzierung im trabekulären Knochen erhöht und gleichzeitig die Zellproliferation des Vorläufers verringert. (Martin, Sims & Seeman, 2021) Neben der anabolen Wirkung zeigt PTH aber auch eine katabole Wirkung auf den Knochen. Durch Aktivierung der PTH1R-Signalisierung kommt es zu einer erhöhten Produktion des Rezeptoraktivators des Kernfaktors κB -Liganden (RANKL), welcher Mitglied der TNF-Ligandenfamilie ist und einen wesentlicher Mediator der Osteoklastenbildung und-aktivität darstellt. RANKL bindet an seinen Rezeptor RANK an Osteoklastenvorläufern und initiiert

eine für die Osteoklastendifferenzierung essenzielle Signalgebung. (Martin, 2022) Zusammenfassend bedeutet dies, dass die Produktion von cAMP durch Aktivierung des PTH1R in Zellen der Osteoblastenlinie zu spezifischen Ereignissen in zwei verschiedenen Zelllinien führt. Der eine ist ein direkter Effekt zur Begünstigung der Osteoblastendifferenzierung, welcher über die gesamte mesenchymale Osteoblastenlinie wirkt. Der andere ist ein indirekter Effekt auf hämatopoetische Linien der hauptsächlich durch die erhöhte Produktion von RANKL und eine verminderte Produktion von Osteoprotegrin (OPG) wirkt. OPG ist ein Mitglied der TNF-Rezeptorfamilie, es inhibiert die Osteoklastenbildung und wird von Osteoblasten exprimiert. (Martin, 2022) Folglich in Abbildung 6 dargestellt.

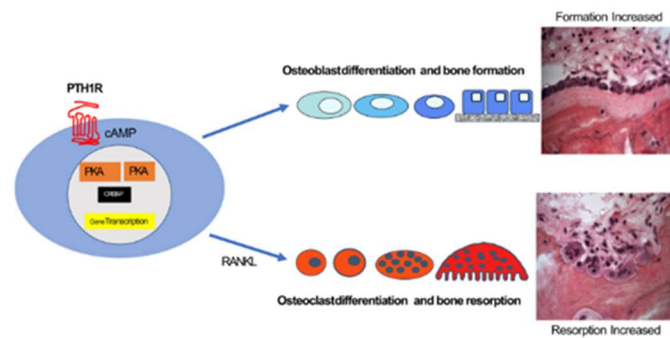


Abbildung 6 „cAMP/PKA/CREB regulation in the osteoblast lineage through PTH1R results in directions along two main pathways. These can be direct effects on osteoblast differentiation and activity throughout the osteoblast lineage leading to increased bone formation, and indirect effects on osteoclast formation from precursors and their activity, mediated by RANKL production.“ (Martin, 2022)

3.1.3 Die PTH1R-Signalisierung und die Wirkung auf die Zähne

Wie bereits erwähnt ist neben dem Knochenmark auch das orofaziale Gewebe von großer Bedeutung bei der PTH1R-Signalisierung. Es gibt eine Vielzahl von Stammzellpopulationen, die in Zähnen und ihren Stützstrukturen identifiziert werden können. Zu diesen zählen: Zahnpulpa-Stammzellen, Stammzellen von menschlichen exfolierten Milchzähnen, Parodontal Ligament-Stammzellen, Zahnfollikel-Vorläuferzellen, Stammzellen aus der apikalen Papille, orofazialen Knochen-/Knochenmarks-abgeleiteten mesenchymale Stammzellen, Zahnkeim-Vorläuferzellen und gingivale mesenchymale Stammzellen. Die genannten Stammzellen exprimieren unterschiedliche Oberflächenmarker und besitzen verschiedene Differenzierungskapazitäten mit regionsspezifischen Eigenschaften. Um dies zu unterstreichen, veranschaulichen Abbildung 7 und 8 die regulatorische Funktion der PTH1R-Signalisierung in Bezug auf dentale mesenchymale Stammzellen. (Lyu et al., 2021)

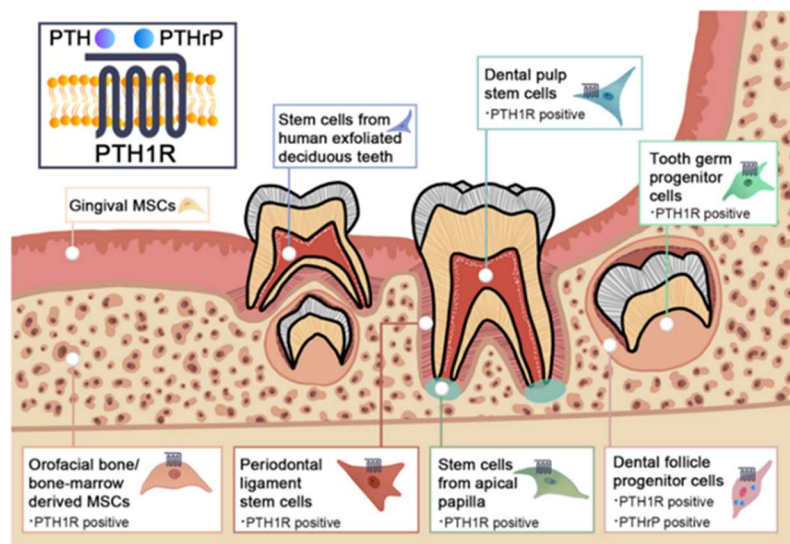


Abbildung 7 „Schematic graph illustrating the PTH1R signaling in dental mesenchymal stem cell populations“ (Lyu et al., 2021)

	Origins	Surface markers		Lineage tracing animal models	Differentiation capabilities		Effect of PTH1R signaling
					<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	
		+	-				
Dental pulp stem cells (DPSCs)	Dental pulp	CD13, CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD166, CD146, CD166, CD271, STRO-1, STRO-3	CD3, CD8, CD14, CD15, CD19, CD33, CD34, CD45, CD71, CD117, CD133	Wnt1, Gli1, α -SMA, Ptx1	Osteogenic, chondrogenic, adipogenic, chondrogenic, neurogenic, hepatogenic, cardiogenic, endothelial cells, pancreatic cells	Form dentin-pulp like complex Regenerate pulp Repair peripheral nerve injury	Enhanced osteo/odontogenic differentiation Stimulated phosphorylation of PKB/AKT, ERK, JNK
Dental follicle progenitor cells (DFPCs)	Dental follicle	CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD146, Nestin	CD14, CD31, CD34, CD45, CD117	Osx, PTHrP, Gli1, Ptx1	Osteogenic, adipogenic, chondrogenic, cementogenic, neurogenic	Regenerate periodontal tissue Root regeneration	Regulated the differentiation of Osx ⁺ and PTHP ⁺ progenitors during tooth root formation PTHrP in epithelium stimulated DFPCs-induced osteoclast formation
Orofacial bone/bone-marrow-derived MSCs (OMSCs)	Orofacial bone/bone-marrow	CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD146, SSEA-4, Oct-4	CD14, CD19, CD31, CD34, CD45	Wnt1, LepR, Ptx1	Osteogenic, adipogenic, chondrogenic	Form bony tissue	Increased osteogenesis of Ptx1 ⁺ progenitors during eruption Enhanced proliferation and osteogenesis of LepR ⁺ progenitors Downregulated p16INKA and specific senescent-associated secretory phenotype in aged OMSCs
Periodontal ligament stem cells (PDLSCs)	Periodontal ligament	CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD146, STRO-1, STRO-4	CD14, CD31, CD34, CD40, CD45, CD54, CD79a, CD80, CD86	Lrg1, Wnt1, Ahr2, Gli1	Adipogenic, chondrogenic, osteogenic, neurogenic, cementogenic, cardiogenic, pancreatic cells, ectoderm lineage cells	Form cementum-PDL like structure Regenerate periodontal tissue	Regulated PDL formation, construction of collagen fibers, and Periostin expression Induced osteogenesis of STRO1 ⁺ PDLSCs Assisted SP1- γ in recruiting PDLSCs to periodontal defects
Stem cells from apical papilla (SCAPs)	Apical papilla	CD24, CD29, CD73, CD90, CD105, CD146, STRO-1	CD14, CD18, CD34, CD45, CD150	Wnt1, Gli1	Odontogenic, osteogenic, adipogenic, chondrogenic, neurogenic	Form root-periodontal like complex	Enhanced osteo/odontogenic differentiation Stimulated phosphorylation of ERK, JNK
Tooth germ progenitor cells (TGPCs)	Third molar tooth germ	CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD166	CD14, CD34, CD45, CD133, CD117	N/A	Odontogenic, osteogenic, adipogenic, neurogenic, endothelial cells, epithelial cells	Contribute to neuro protection	PTH (1-34) enhanced osteogenic ability at early developmental stage PTH (53-84) stimulate osteogenic ability at late stage
Stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHEDs)	Human exfoliated deciduous teeth	CD13, CD29, CD44, CD90, CD105, CD146, STRO-1	CD3, CD14, CD19, CD34, CD105, HLA-DR	N/A	Osteogenic, odontogenic, adipogenic, neurogenic, endothelial-genic	Form bony tissue Regenerate pulp Regenerate periodontal tissue Promote facial nerve repair	N/A
Gingival mesenchymal stem cells (G-MSCs)	Gingiva	STRO-1, CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD146	CD11b, CD34, CD45, HLA-DR	N/A	Osteogenic, chondrogenic, adipogenic, keratogenic	Form bony tissue	N/A

Abbildung 8 „Features of dental tissue derived MSCs and the regulation role of PTH1R signaling“ (Lyu et al., 2021)

Dentale mesenchymale Stammzellen befinden sich im Zahnfollikel, welcher den Zahnkeim während seiner Entwicklung vor dem Zahndurchbruch umgibt. Zahnfollikel-Vorläuferzellen sind multipotente Zellen mit der Fähigkeit, sich in folgende verschiedene Zelltypen zu differenzieren: Osteoblasten, Chondrozyten, Zementoblasten, Adipozyten und neuronale Zellen. Zahnfollikel-Vorläuferzellen tragen die Verantwortung für die Entwicklung des Zements, des parodontalem Ligaments und des Alveolarknochens während des Zahndurchbruchs und der Zahnwurzelmorphogenese. Studien belegen, dass die PTH1R-Signalisierung eine wichtige Rolle beim Zahndurchbruch spielt. Untersuchungen, welche die Charakterisierung der biologischen Rolle des PTH1R im Zahnfollikel während des Zahndurchbruchs analysierten, haben gezeigt, dass mesenchymale Vorläuferzellpopulationen im dentalen Follikel leben, welche Osterix (Osx), PTHrP und Gli1 exprimieren. Auf Basis dieser Information wurde ein Knockout von PTH1R anhand dieser Marker generiert, um den Mechanismus in Vorläuferzellen des dentalen Follikels zu untersuchen. (Lyu et al., 2021)

Infolgedessen wurde erkannt, dass die Ablation von *Osx*⁺ Vorläufern zu einem fehlgeschlagenen Zahndurchbruch mit verkürzten Zahnwurzeln, einen Mangel an parodontalem Ligament und Anzeichen einer Ankylose führt. PTH1R defiziente Vorläufer weisen auch eine beeinträchtigte Proliferationsfähigkeit und eine beschleunigte Differenzierung in Zementblasten auf. Die Folge ist eine Hochregulation des Knochens/Zementmatrix-Proteins Osteopontin (*Opn*) und des Kernfaktors I/C (*Nfic*) mit einer ungewöhnlichen Bildung von zellulärem Zement auf der Wurzeloberfläche. (Lyu et al., 2021)

Weiters ist auch PTHrP ein erforderliches Zytokin bei der Regulation von Zahnfollikel-Vorläuferzellen. Frühere Untersuchungen zeigten, dass PTHrP ein sekretorischer Faktor der epithelialen Komponenten ist, dort als parakrines Molekül wirkt, welches die epithelial-mesenchymalen Interaktionen während der Entwicklung vermittelt. PTHrP kommt im Schmelzorgan vor und ist wesentlich für die Bildung des Eruptionsweges verantwortlich. Experimente mit Zahnfollikel-Vorläuferzellen und epithelialen stellaten Retikulumszellen zeigten, dass PTHrP, welches von den Epithelzellen sezerniert wird, die von den Zahnfollikel-Vorläuferzellen induzierte Osteoklastenbildung stimuliert und somit Einfluss auf die koronale Knochenresorption eines durchbrechenden Zahnes haben könnte. (Lyu et al., 2021) Eine kürzlich durchgeführte Studie mit Experimenten zur Abstammungsverfolgung entdeckte, dass das Vorhandensein von PTHrP in einer Gruppe von Zahnfollikel-Vorläuferzellen, wo es als essenzieller autokriner Ligand fungierte, das physiologische Zellschicksal von Zahnfollikel-Vorläuferzellen durch PTH1R modulierte. Somit wurde erkannt, dass ein PTH1R Mangel in PTHrP Zahnfollikel-Vorläuferzellen zum Versagen des Zahndurchbruchs führt, begleitet von einem Verlust des parodontalen Attachments und einer abnormen zellulären Zementbildung. Weitere Studien fanden heraus, dass PTH1R eventuell mit folgenden Signalwegen in Zahnfollikel-Vorläuferzellen während der Zahneruption interagiert: TGF- β /BMP, Hedgehog (*Hh*), Wnt/ β -catenin. Die zugrundeliegenden Mechanismen müssen noch determiniert werden. (Lyu et al., 2021) Allgemein lässt sich sagen, dass das Spektrum der PTH1R-Signalisierung noch nicht vollständig erforscht ist.

3.1.4 Das Parathormon (PTH)

Das PTH ist ein Hormon, welches aus der Nebenschilddrüse ausgeschieden wird, bestehend aus 84 Aminosäuren. Es spielt eine zentrale Rolle als Mediator des extrazellulären Kalzium- und Phosphatspiegels und dient somit der Skeletthomöostase. (Lyu et al., 2021) Bei Abfall des Plasmakalziums unter die Norm wird PTH von der Nebenschilddrüse sezerniert und gelangt schlussendlich über die Blutbahn an die Zielzellen. In der Plasmamembran der Nebenschilddrüsenzellen befindet sich ein Kalziumrezeptor, der die Ca^{2+} Konzentration im Plasma misst und somit die PTH-Produktion steuert. Bei Hypokalzämie bewirkt es somit eine rasche Mobilisierung der kristallinen Struktur aus dem Knochen in die Blutbahn. Weiters erhöht es die intestinale Ca^{2+} - und PO_4^{3-} Resorption, indem es die Bildung von 1,25(OH) $_2$ -Cholecalciferol fördert. Das PTH hemmt zusätzlich im proximalen Tubulus der Niere die Phosphat-Rückresorption und fördert die Rückresorption von Calcium aus der Henle-Schleife und dem distalen Tubulus. (Brenner (†) et al., 2019) Dadurch wird Phosphat vermehrt renal ausgeschieden, sodass das aus den abgebauten Hydroxylapatit Kristallen freigewordene Phosphat die Löslichkeit der Ca^{2+} -Ionen im Plasma nicht beeinträchtigen kann. Das aus dem Knochen mobilisierte Ca^{2+} bleibt somit dem Organismus erhalten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das PTH bei drei wichtigen Vorgängen im Körper von Bedeutung ist: 1. Im Knochen führt es zu einer Auflösung von Hydroxylapatit Kristallen, 2. in der Niere bewirkt es die Phosphatausscheidung und Kalziumrückresorption, 3. im Darm fördert es die Vitamin-D-abhängige Kalziumrückresorption. All diese Vorgänge werden durch ein Absinken der Ca^{2+} -Konzentration im Plasma induziert und führen zur Freisetzung des PTH aus den Epithelkörperchen. (Brenner (†) et al., 2019)

Das PTH ist unter anderem stark am Knochenumbau beteiligt. Es zielt dabei auf folgende Zellen ab: skelettale Stammzellen, Knochenmarkstromazellen, Osteoprogenitoren, Osteoklasten, ruhende Osteoblasten, Osteozyten und T-Lymphozyten / Makrophagen. Die unterschiedliche Wirkung des PTH auf den Knochen ist bekannt. So kann auf der einen Seite ein andauernder erhöhter PTH-Spiegel, bedingt durch einen Hyperparathyreoidismus oder eine PTH-

Verabreichung, zu einem Verlust der Knochenmasse aufgrund einer übermäßigen Knochenresorption durch die Produktion eines Rezeptoraktivators für den Kernfaktor- κ B-Liganden (Rankl) in PTH-Zielzellen führen. Auf der anderen Seite ist die anabole Wirkung des PTH auf das Skelett in Bezug auf die Osteoporose gut etabliert. Die Verabreichung von intermittierendem PTH (iPTH) stimuliert die Neubildung von Knochen, indem es das Schicksal mesenchymaler Stammzellen lenkt und die Differenzierung und Aktivierung von Osteoblasten fördert. Zudem kann es die Apoptose der Osteoblasten und Osteozyten, als auch die Sklerostinexpression, unterdrücken. (Lyu et al., 2021)

Sims & Seeman, 2021) Das PTHLH zeigt in folgenden Geweben seine Wirkung: Blutgefäße, Knochen, Haut, Wachstumsplatte des Knochens, Plazenta und schließlich auch in den Zähnen. Es ist in erster Linie an der Entwicklung des embryonalen Skeletts und der postnatalen Knochenbildung sowie an der Mobilisierung des plazentaren Kalziums während der Gestation und Laktation beteiligt. Während der enchondralen Knochenbildung ist das PTHrP von zentraler Bedeutung, da es in der Wachstumsplatte lokal von den Chondrozyten abgesondert wird. Das Hormon bewirkt hier einerseits eine Förderung der Osteoblastenproliferation und Osteoblastenfunktion, andererseits hemmt es die Osteoklastenaktivität. In Osteozyten wirkt PTHrP parakrin / autokrin, wodurch die Knochenbildung induziert wird und die kortikale Knochenstärke von Erwachsenen moduliert wird. (Lyu et al., 2021) Auch für den Zahndurchbruch ist das Molekül nicht irrelevant, so haben sowohl Tier- als auch Humanstudien gezeigt, dass das PTHLH für den Prozess des Zahndurchbruchs unerlässlich ist. (Fukushima et al., 2005) Das Versagen der PTHrP Produktion in Zahnfollikelzellen führt dazu, dass die anfänglich normal entwickelten Zähne von einer knöchernen Krypta impaktiert und verkapselt werden. Die Aktivierung des cAMP/PKA-Signalwegs beim Zahndurchbruch durch einen der beiden Liganden, PTH oder PTHrP, führt zu einem Fortschreiten der Zahnentwicklung und des Zahndurchbruchs. Eine Unterbrechung dieses Signalweges führt zu einer Ankylose aufgrund einer Hochregulation der Biomineralisierung von Zementoblasten und schließlich zu einem Versagen des Zahndurchbruchs. (Ouyang et al., 2000) PTHrP wirkt nicht nur physiologisch auf fötales und erwachsenes Gewebe, sondern es vermittelt zusätzlich eine malignitätsbedingten Hyperkalzämie bei solide und hämatologische Malignome. (Lai, Martinez, 2019)

3.2 Potentieller ätiologischer Faktor der PFE

In Bezug auf die Ätiologie von PFE haben Decker et al. gezeigt, dass eine Assoziation zwischen einer genetischen Mutation des PTH1R-Gens und der PFE besteht. (Decker et al., 2008) Einige Studien haben als Ursache der non syndromalen PFE eine autosomal dominante Mutation des PTH1R identifizieren können, so auch die Studie von Stellzig-Eisenhauer et al., welche vermuten, dass die verschiedenen Mutationen zu einer vorzeitigen proteolytischen Degradierung des Vorläuferproteins führt. Infolgedessen wird eine Haploinsuffizienz des Rezeptors als Ursache der non syndromalen PFE diskutiert. (Stellzig-Eisenhauer et al., 2010) Die Überlegung, das PTH1R-Gen als potentielles Ziel Gen für PFE zu sehen, bringt nachfolgende Faktoren mit sich:

1. PTH1R ist Mitglied der G-Protein-gekoppelten Rezeptorfamilienklasse B und bindet PTH und PTHLH mit gleicher Affinität
2. während die PTHLH-Expression bei der Zahnentwicklung auf die Epithelschicht begrenzt ist, ist die PTH1R-Expression im Alveolarknochen als auch im benachbarten dentalen Mesenchym zu finden
3. weiters hat man anhand von Experimenten an genmanipulierten Mäusen gesehen, dass jene perinatal sterben, wenn ihnen PTH1R oder PTHLH fehlen. Im Gegensatz dazu schafft eine transgene Wiederherstellung von PTHLH-Knockout-Mäusen einerseits durch chondrozytengerichtete Expression von PTHLH oder konstitutive PTH1R-Expression lebensfähige Tiere mit dysmorphen Zeichen in Kombination mit dem Ausbleiben des Zahndurchbruchs. (Stellzig-Eisenhauer et al., 2010)

Dies spiegelt die zentrale Rolle der PTHLH und/oder PTH1R Signalwege bei der Regulation von Epithel-Mesenchym-Interaktionen während der Entwicklung epithelialer Organe, wie der Zähne, wider. Da Patienten und Patientinnen, die von einer PFE betroffen sind, keine Anzeichen peripherer Skelettanomalien aufweisen, nimmt man an, dass die PTH1R-Haploinsuffizienz zu keiner systemischen Beeinträchtigung der Osteoklastenbildung und -funktion führt. Hingegen könnte die PFE eine schwellenabhängige Störung in Bezug auf die Kommunikation zwischen

den Mesenchym- und Epithelzellen in der Umgebung des Durchbruchkanals bei der Zahneruption verursachen. (Stellzig-Eisenhauer et al., 2010)

3.2.1 Weitere Erkrankungen, die mit dem PTH1R-Gen in Verbindung stehen

Bei der PFE handelt es sich um die bisher fünfte beschriebene Erkrankung, die in Verbindung mit einer Mutation des PTH1R-Gens steht, was die verschiedenen Funktionsaspekte des Rezeptors hervorhebt. Mutationen des PTH1R-Gens verursachen einen Phänotyp mit unterschiedlichen skelettalen Fehlbildungen. Bei der autosomal rezessiven Blomstrand-Osteochondrodysplasie zeigt sich eine komplette Inaktivierung beider PTH1R-Allele. Es handelt sich hierbei um einen letalen Kleinwuchs mit Mikromelie. Zusätzlich werden schwergradige Anomalien der Zahnmorphogenese gefunden. (Stellzig-Eisenhauer et al., 2010) Die Krankheit ist gekennzeichnet durch eine pränatale Letalität, abnorme Knochenmineralisierung und Verknöcherung, sowie verkürzte Gliedmaßen. Eine weitere Erkrankung, die in Verbindung mit dem PTH1R-Gen steht, ist die sogenannte Jansens metaphysäre Chondrodysplasie, eine seltene autosomal dominant vererbte Erkrankung, welche durch einen kurzgliedrigen Zwergenvuchs infolge schwerer Anomalien der Wachstumsplatte und Hyperkalzämie gekennzeichnet ist. Klinisch zeigen betroffene Patienten und Patientinnen unverhältnismäßige kurze Gliedmaßen und Mikrognathien. Da der PTH/PTHrP-Rezeptor bei der Entwicklung enchondraler Knochen eine entscheidende Rolle spielt, scheint es einen Zusammenhang zwischen den beiden eben genannten Krankheiten zu geben, da sie durch Mutationen des Rezeptors verursacht werden. (Schipani, Provot, 2003)

Weiters wurde ein Zusammenhang mutierter PTH/PTHrP-Rezeptoren bei der humanen Enchondromatose identifiziert. Enchondrome sind häufig benigne Knorpeltumore des Knochens, die als solitäre oder aber auch als multiple Läsion bei der Enchondromatose auftreten können. Kürzlich wurde bei zwei Patienten, Patientinnen mit einer Enchondromatose eine heterozygote Missense-Mutation R150C im PTH/PTHrP-Rezeptor entdeckt. (Schipani, Provot, 2003)

Zu guter Letzt gibt es noch das sogenannte Eiken-Syndrom, welches auch in Assoziation mit dem PTH1R steht. Hierbei handelt es sich um eine autosomal rezessiv vererbte Skelettdysplasie, welche durch eine Trunkierungsmutation im C-terminalen zytoplasmatischen Schwanz des PTH/PTHrP Typ 1 Rezeptor Gens/PTH1R verursacht wird. Kennzeichen des Eiken-Syndroms sind: multiple epiphysäre Dysplasien und verzögerte Ossifikation. Betroffen sind vor allem die Epiphysen des Beckens, der Hände und Füße, sowie eine abnorme Modellierung des Knochens der Hände und Füße, abnormale Persistenz des Knorpels im Becken und eine leichte Wachstumsverzögerung. (Duchatelet et al., 2005) Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Mutationen im PTH1R bei zwei Arten von Skelettdysplasien beschrieben werden. Einerseits bei der metaphysären Dysplasie bei Jansens-Chondrodysplasie, einer autosomal-dominanten Erkrankung, die aus konstitutiv aktivierenden Mutationen resultiert und andererseits bei Blomstrand's Osteochondrodysplasie, einer autosomal rezessiv tödlichen Erkrankung, die durch inaktivierende Mutationen entsteht. Ebenfalls wurde bei der Enchondromatose eine Mutation im PTH1R dokumentiert. Im Gegensatz zur Blomstrand Osteochondrodysplasie weisen Patienten und Patientinnen mit einem Eiken-Syndrom eine stark verzögerte Skelettreifung auf, obwohl beide Krankheiten auf einer rezessiven Mutation des PTH1R basieren. (Duchatelet et al., 2005)

3.3 Mögliche Behandlungskonzepte

Die Therapie der PFE stellt eine große Herausforderung dar. In der Literatur werden zwar vereinzelt Behandlungsmöglichkeiten beschrieben, dennoch liefern die verschiedenen Behandlungsansätze oftmals frustrane Ergebnisse. Bis heute wurde auf Basis des derzeitigen Wissenstands keine einheitliche Therapielösung definiert. Primär zu beachten ist, dass zunächst einmal das Wachstum der betroffenen Person abgewartet werden muss. Dabei sollte der Kliniker, die Klinikerin die betroffene Person engmaschig klinisch und radiologisch untersuchen und dessen Wachstum bis Vollendung begleiten. Die Basis dieser Beobachtungsphase bedingt natürlich die frühzeitige Diagnose der PFE. Bei fehlender Diagnose verursacht ein vorzeitiger Therapieversuch durch Applikation einer kieferorthopädischen Kraft mit

dem Ziel, den betroffenen Zahn in Okklusionsniveau eingliedern zu können, mehr Schaden als Nutzen, da dieser darauf mit einer Ankylose reagiert. Dies markiert die immense Bedeutung der vorzeitigen Diagnose der PFE. Das Stellen der Diagnose bedeutet für den Zahnarzt, die Zahnärztin, dass diese*r den Patienten, die Patientin umfassend über die Erkrankung und deren komplexes therapeutische Management aufzuklären hat. In der Zeit bis Vollendung des Wachstums bedarf es einer Reservierung multidisziplinärer Optionen für den betroffenen Patienten, die betroffene Patientin. (Frazier-Bowers, Sylvia A., Simmons, Wright, Proffit & Ackerman, 2010)

Die kieferorthopädische Behandlungsoption fällt für PFE-Patienten und Patientinnen weg. Es zeigte sich, dass es nach Applikation einer kieferorthopädischen Kraft zu einer Verschlechterung des lateral offenen Bisses kommt, denn der von PFE betroffene Zahn ankylosiert und die Nachbarzähne intrudieren. Daraus folgt, dass die ausbleibende Diagnose der PFE in Kombination mit einer kieferorthopädischen Behandlung mit einem durchgehenden Drahtbogen das okklusale Ergebnis verschlechtert. (Rhoads, Hendricks & Frazier-Bowers, 2013)

In der Literatur wurden verschiedene Therapieansätze, welche nach Abschluss des Wachstums in Frage kämen, beschrieben. Hierbei besteht die Möglichkeit, sofern nur ein einzelner Zahn betroffen ist, diesen zu extrahieren und anschließend die Lücke durch kieferorthopädische Intervention zu schließen. Ebenfalls ist ein prothetisch-restaurativer Ansatz möglich. Ist der Zahn partiell durchgebrochen und somit der koronale Anteil des Zahnes sichtbar, kann mit Hilfe eines koronalen Aufbaus die Lücke geschlossen werden. (Ahmad, Bister & Cobourne, 2006)

Dies bedeutet, dass in eher geringgradigeren Fällen Onlays oder Kronen das Mittel der Wahl darstellen. (Stellzig-Eisenhauer et al., 2010) Wagner et al. erwähnen in ihrer Studie die Behandlung mittels CAD/CAM gefertigter Komposit-Overlays bei einer von PFE betroffenen minderjährigen Patientin. (Wagner et al., 2023) In mittelgradig bis schwereren Fällen wurde in der Literatur die Möglichkeit der Zahnextraktion oder operativen Entfernung des Zahnes mit anschließender Implantation beschrieben. Hierbei bedarf es aufgrund des durch die PFE verursachten vertikalen Wachstumsdefizits einer präimplantologischen

Augmentation. Weiters wurde auch der Ansatz beschrieben, dass von PFE betroffene Zähne mittels Segmentosteotomie in Okklusion eingestellt werden können, wenn sich jene in einem chirurgisch zugänglichen Bereich befinden. Zu guter Letzt wird auch die Distraktionsosteogenese, bei der das Ziel die Korrektur eines extrem posterior offenen Bisses ist, als potentieller Therapieansatz angeführt. Da häufig ein ausgeprägtes Knochendefizit besteht, ist die partialprothetische herausnehmbare Lösung meist die endgültige Therapie. (Stellzig-Eisenhauer et al., 2010)

Bezüglich der Implantation und dessen Outcome bei von PFE betroffene Personen ist bisher noch kein dokumentierter Fall in der Literatur anzufinden. Da das PTH1R-Gen in der Kalziumhomöostase, sowie beim Knochenstoffwechsel involviert ist, könnte man meinen, dass sich die Implantation als Therapieoption bei PFE Patienten und Patientinnen als eine komplikationsreiche Wahl heraus stellt. Da die Osseointegration und Knochenheilung bei Patienten und Patientinnen mit Mutationen des PTH1R-Gens beeinträchtigt sein könnte. Wie sich jedoch bei einem erst kürzlich veröffentlichten Fall in der Studie von Wanger et al. gezeigt hat, stellt die Knochenheilung und Osseointegration von Implantaten in Regionen von Zähnen, die nicht von der PFE betroffen sind allerdings kein Problem dar. So wurde in der Studie von Wagner et al. von einem Fall berichtet, bei dem eine Implantation nach einem Trauma Regio 11 erfolgreich war, obwohl der Patient bilateral im Seitenzahnbereich Zähne, welche von der PFE klinisch betroffen sind, vorwies. Wagner et al. schließen anhand dieses Ergebnisses daraus, in Zukunft große vertikale Knochendefizite im Seitenzahnbereich als Folge der PFE mittels Extraktionen der betroffenen Zähne mit anschließender Implantation in Kombination mit Knochentransplantaten adäquat versorgen zu können. (Wagner et al., 2023)

Weiters erwähnten Wagner et al. erstmals die Möglichkeit der Dekoronation von PFE betroffenen Zähnen. Sie rechtfertigen die Wahl dieses Vorgangs mit dem Erhalt von Höhe und Breite des Alveolarknochens im Vergleich zur traumatischeren Variante, der Extraktion. (Wagner et al., 2023) Um den Therapieansatz möglicherweise in Zukunft auf die pharmakologische Ebene zu lenken, bedarf es weiterer Forschungen mit Analysen zellulärer Mechanismen, welche dieser Krankheit zugrunde liegen. (Grippaudo et al., 2019)

Wang et al. empfehlen eine konservative Therapieoption, solange keine PFE Diagnose anhand einer nachgewiesenen Mutation des PTH1R-Gens gestellt wurde, da man mögliche iatrogene Schäden durch Applikation einer kieferorthopädischen Kraft minimieren möchte. (Wang et al., 2021) Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass eine adäquate Therapie der PFE einer interdisziplinären Zusammenarbeit bedarf. Um zukünftig das Behandlungskonzept optimieren zu können, benötigt es weitere Forschungsarbeit.

3.4 Datenanalyse

Die aus der Analyse der insgesamt 17 selektierten Artikeln erhobenen Daten wurden tabellarisch zusammengefasst. Primär wurde der Autor, die Autorin der jeweiligen Quelle, der jeweiligen Publikation in den Tabellen angeführt. Anschließend wurde die jeweilige PTH1R Variante, die in der jeweiligen Studie/Fallbericht/Fallserie identifiziert werden konnte, erfasst. Weiters von Interesse war es, die Wirkung der jeweiligen Mutationsvarianten zu recherchieren und den Vererbungsmodus, falls erwähnt, zu definieren. Anschließend wurden die DNA getesteten Personen herausgefiltert und deren Anzahl dokumentiert. Aus dieser Personengruppe wurde darauffolgend die tatsächliche Anzahl der Mutationsträger und Mutationsträgerinnen des PTH1R-Gens beschrieben. Die weiteren, in der Tabelle angeführten Punkte, beziehen sich nun ausschließlich auf die Mutationsträger und Mutationsträgerinnen. Untersucht wurde, wie viele Personen der Gruppe der Mutationsträger und Mutationsträgerinnen klinische Symptome aufwiesen, ob eine positive Familienanamnese erhebbbar war und ob das Milchgebiss betroffen war. Zusätzlich wurde analysiert, welche Seite betroffen war, ob Alter und geschlechterspezifische Angaben vorhanden waren und ob die Mutationsträger und Mutationsträgerinnen zusätzlich von anderen dentalen Anomalien betroffen waren. Ebenfalls wird in der Tabelle beschrieben, ob eine durchgeführte Behandlung dokumentiert wurde, welche Zähne betroffen waren und welcher PFE-Typ bei den Mutationsträgern, den Mutationsträgerinnen vorkam. Siehe Tabelle 1-8.

Tabelle 1 Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes

Autor*in	PTH1R Variante	Wirkung der Mutation	DNA getestete Person	Mutationsträger*innen	Klinische Symptome	Positive Familienanamnes	Milchgebiss	Betroffene Seite	Alter	Geschlecht	Dentale Anomalien	Behandlung	Betroffene Zähne	PFE Typ
(Aziz et al., 2019)	c.425G>T	Heterozygot, beeinflusst das korrekte mRNA Splicing	3	3	3	Ja	2 Personen	u: 3	3,6,43 Lj.	w: 2 m: 1	Impaktion, verspäteter Zahndurchbruch, Angulation, Zahnfusion, Ektopie	OZE, chirurgische Freilegung, Applikation eines Palzhalters, Zahntransplantation	1.Milchmolar: ar: 1 2.Milchmolar: ar: 2 1.Molar: 1 1.Schneidezahn: 1	k.A.
(Decker et al., 2008)	c.1050-3C>G c.543+1G>A c.463G>T	adverberbt, verkürztes Protein	15	15	13, wobei 2 Personen teilbezahnt sind, daher keine genauen Aussagen möglich	Ja	k.A.	u: 3 b: 10	k.A.	w: 7 m: 8	k.A.	k.A.	1.Prämolar: 18 2.Prämolar: 26 1.Molar: 32 2.Molar: 36	k.A.
(Frazier-Bowers, S. A., Hendricks, Wright, Lee, Long, Dibble & Bencharit, 2013)	c.996_997InsC c.572delA	adverberbt, verkürztes Protein	61	6	4	Ja	k.A.	u: 1 b: 2	6-68 Lj.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Typ I: 4

Tabelle 2 Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)

Autor*in	PTH1R Variante	Wirkung der Mutation	DNA getestete Personen	Mutations-träger*innen	Klinische Symptome	Positive Familienanamnese	Milchgebiss	Betroffene Seite	Alter	Geschlecht	Dentale Anomalien	Behandlung	Betroffene Zähne	PFE Typ
(Frazier-Bowers, Sylvia A., Simmons, Wright, Proffit & Ackerman, 2010)	c.1353-1 G>A	ad vererbt, heterozygot, loss-of-function des Proteins	9	4	4	Ja	k.A.	u: 2	k.A.	w: 2	k.A.	k.A.	k.A.	Typ I: 2 Typ II: 2
								b: 2		m: 2				
(Grippaud et al., 2019)	c.505G>T	ad vererbt, funktionloses Protein, heterozygot	5	2	1	Ja	k.A.	b: 1	26 Lj.	w: 1 m: 1	Impaktion, stark gekrümmte Wurzeln	k.A.	1.Molar: 2 2.Molar: 1 3.Molar: 2	Typ I: 1
(Grippaud et al., 2018)	c.64 C>T p.Ala22Val c.313+32 A>G c.1152 G>A c.1593 Del C p.(Pro532 Leufs*) c.1765 T>C p.Trp589 Arg	Heterozygote pathogene Variante, führt zur Produktion eines verkürzten Proteins	51	8	8	Ja	Ja	u: 2 b: 6	k.A.	w: 2 m: 2 zu den restlichen Personen k.A.	Agnesie, follikuläre Zyste	k.A.	Milchmolar: 6 Bleibender Molar: 7	Typ I: 2 Zu den restlichen Personen k.A.

Tabelle 3 Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)

Autor*in	PTHR Variante	Wirkung der Mutation	DNA getestete Personen	Mutationsträger*innen	Klinische Symptome	Positive Familienanamnese	Milchgebiss	Betroffene Seite	Alter	Geschlecht	Dentale Anomalien	Behandlung	Betroffene Zähne	PFE Typ
(Grippaud et al., 2021)	c.505G>T exon7.c.1 595delC exon16.c. 64G>T exon3.c.3 37G>A exon6.c.3 54G>T exon6.c.1 765T>C exon16.c. 216G>A exon5.c.9 51G>A exon10. c.1389T>C exon15.c. 178+28G >A intron4.c. 313+32A >G intron5.c. 543+14T >C intron7.c. 638+46d upG intron8. c.1116+5 8T>C intron12	k.A.	71	30	29	Ja	Ja	b: 12	6,7,8, 10,11, 12,14, 15,16, 17,18, 23,45 Lj.	w: 12 m: 18	Wurzeldivergenz	Prothetische Restaurationen (Kronen) bei einer Person beschrieben	Bleibender Molar: 24 2.Prämolare : 1 Eckzahn: 1	k.A.

Tabelle 4 Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)

Autor*in	PTH1R Variante	Wirkung der Mutation	DNA getestete Personen	Mutationsträger*innen	Klinische Symptome	Positive Familienanamnese	Milchgebiss	Betroffene Seite	Alter	Geschlecht	Dentale Anomalien	Behandlung	Betroffene Zähne	PFE Typ
(Jelani et al., 2016)	c.611T>A	ar vererbt, homozygot	7	7	4	Ja	k.A.	k.A.	12,16,19,21 Lj.	w: 4	Hypodontie: 1	k.A.	k.A.	k.A.
			8	7	6, wobei eine Person ist teilbezahnt, daher keine genaue Aussage möglich	Ja	Ja	u: 1 zu den restlichen Personen k.A.	20,21,23,47,62 Lj. Zu den restlichen Personen k.A.	w: 3 m: 4	Zervikale Wurzelresorption, Zahnverwachsung	Extraktion aufgrund parodontaler Indikation	1.Milchmolar: 1 2.Milchmolar: 1	k.A.
(Kanno et al., 2017)	c.639-2A>G	ad heterozygot vererbt, führt zu einem verkürzten Protein	36	23	23	Ja	10 Personen	u: 3 b: 20	Durchschnittlich 18,7±10,5 Lj. bei den untersuchten Personen	w: 14 m: 9	Dilazeration: 7	k.A.	Molaren: 17	Typ I: 4 Typ II: 6 Typ III: 13
														463G>T, 1016G>A, 356C>T, 1050-3C>G, 813dupT, 436C>T, 1093delG, 331G>T, 543+1G>A, 636dupT, 639-2A>C

Tabelle 5 Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)

Autor*in	PTH1R Variante	Wirkung der Mutation	DNA getestete Personen	Mutationsträger*innen	Klinische Symptome	Positive Familienanamnese	Milchgebiss	Betroffene Seite	Alter	Geschlecht	Dentale Anomalien	Behandlung	Betroffene Zähne	PFE Typ
(Rhoads, Hendricks & Frazier-Bowers, 2013)	1092delG	Verkürztes Protein	27	11	58	k.A.	1 Person	u: 6 b: 5	Durchschnittsalter von 12 Jahren und 9 Monaten bei 24 Personen der 58 PFE Patient*innen	k.A.	Dilazeration : 1 Impaktion: 3	k.A.	Prämolar: 8 1.Molar: 1 2.Molar: 17	Typ I: 4 Typ II: 6
(Risom et al., 2013)	c.544-26_544-23del c.892T>G c.947C>A c.989G>T c.1082G>A c.1348_1350del	adverbt, heterozygote pathogene Varianten	19	14	11, bei 2 Personen der 14 Mutationsträger*innen gibt es keine klinischen Aufzeichnungen	Ja	k.A.	u: 1 b: 10	7,15,20,22,23,27,28,29,46,56,56,57,58,58Lj	w: 8 m: 6	k.A.	OZE, erfolglose KFO	1.Prämolar: 9 2.Prämolar: 16 1.Molar: 15 2.Molar: 21 3.Molar: 27	k.A.

Tabelle 6 Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)

Autor*in	PTH1R Variante	Wirkung der Mutation	DNA getestete Personen	Mutationsträger*innen	Klinische Symptome	Positive Familienanamnese	Milchgebiss	Betroffene Seite	Alter	Geschlecht	Dentale Anomalien	Behandlung	Betroffene Zähne	PFE Typ
(Roth et al., 2013)	c.75+9C>T, c.322deIT, c.331G>T, c.434A>G, c.436C>A, c.437C>T, c.543+1G>T, c.590T>A, c.636dupT, c.639-2A>C, c.639-95T>G, c.688G>A, c.813dupT, c.875T>C, c.1016G>A, c.1036delC, c.1142T>G, c.1182G>T, c.1205G>A, c.1324C>G, c.1355G>A, c.1389T>C, c.1636G>A, c.1736A>C, c.310C>T, c.356C>T, c.439C>T, c.1093delG, c.1148G>A	ad 12 heterozygote pathogene Varianten funktionlloses Protein 16 unspezifische Varianten mit ungenaue m Effekt der Pathologie 2 polymorphe Varianten	70	70	k.A.	ja	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Tabelle 7 Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)

Autor*in	PTH1R Variante	Wirkung der Mutation	DNA getestete Personen	Mutationsträger*innen	Klinische Symptome	Positive Familienanamnese	Milchgebiss	Betroffene Seite	Alter	Geschlecht	Dentale Anomalien	Behandlung	Betroffene Zähne	PFE Typ
(Stellzinger et al., 2010)	c.1050-3C>G c.543+1G>A c.436G>T	ad heterozygot, führt voraussichtlich zu einer Haploinsuffizienz des Rezeptors	22	15	13, wobei bei 2 weiteren Personen keine suffizienten Aussagen getätigt werden können aufgrund vorangegangener Extraktion	ja	1	u: 3 b: 10	k.A., w: 7 m: 8	k.A.	k.A.	k.A.	1. Prämol.: 18 2. Prämol.: 26 1. Molar: 32 2. Molar: 36 3. Molar: 34	k.A.
(Wagner et al., 2023)	c.899T>C	Heterozygot, Substitution von Aminosäuren	3	3	3	ja	Ja, 2 Personen	u: 1 b: 2	7,12, 39 Lj.	w: 2 m: 1	Karies und Parodontitis aufgrund von Impaktion, interne Resorption, intrapulpäre Kalzifikation, Impaktion	Extraktion, Dekoration, CAD/CA M gefertigte Kunststoff overlays	Eckzahn: 1 1. Prämol.: 2 2. Prämol.: 3 1. Molar: 3 2. Molar: 4 3. Molar: 4 1. Milchmolar: 4 2. Milchmolar: 5	k.A.

Tabelle 8 Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)

Autor*in	PTH1R Variante	Wirkung der Mutation	DNA getestete Personen	Mutations träger*innen	Klinische Symptome	Positive Familienanamnese	Milchgebiss	Betroffene Seite	Alter	Geschlecht	Dentale Anomalien	Behandlungen	Betroffene Zähne	PFE Typ
(Wang et al., 2021)	c.439C>T	heterozygot	6	1	1	nein	k.A.	b: 1	23 Lj.	m: 1	k.A.	k.A.	2.Prämoliar: 4 1.Molar: 2 2.Molar: 4	k.A.
(Yamaguchi et al., 2011)	R383Q P119L P132L R147C Letzten beiden Varianten in sporadischen Fällen identifiziert	ad	10	9	8, wobei bei einer Person keine suffiziente Aussage getätigt werden kann aufgrund vorangegangener Extraktion	ja	1	u: 4 b: 1	9,17, 19,2 2,36 Lj.	w: 4 m: 5	k.A.	Segmentale Osteotomie, erfolglose KFO	Mehrere Molaren betroffen, jedoch keine genauen Angaben	k.A.

Insgesamt konnten aus den 17 selektierten Artikeln 67 verschiedene Mutationsvarianten des PTH1R-Gens detektiert werden. Bezüglich des Vererbungsmodus zeigte sich eine hohe Inzidenzrate des autosomal dominanten Vererbungsmodus. Die diverse Wirkung der Mutationsvarianten ist aus der tabellarischen Zusammenfassung zu entnehmen. Teilweise ist trotz der Mithilfe der heutigen Technologie deren genauer Effekt noch nicht definierbar, dennoch lässt sich eine ähnliche Wirkung verzeichnen, die in der Produktion eines verkürzten und somit funktionslosen Proteins resultiert. In Summe wurden bei 423 Personen ein Gentest für das PTH1R-Gen durchgeführt, wovon 228 Mutationsträger und Mutationsträgerinnen sind. Aus dieser Personengruppe wiesen 189 Personen auch klinische Symptome auf. Aus den erhobenen Daten geht hervor, dass es nur selten vorkommt, dass eine Person ohne jegliche klinische Symptome ein Mutationsträger, eine Mutationsträgerin ist.

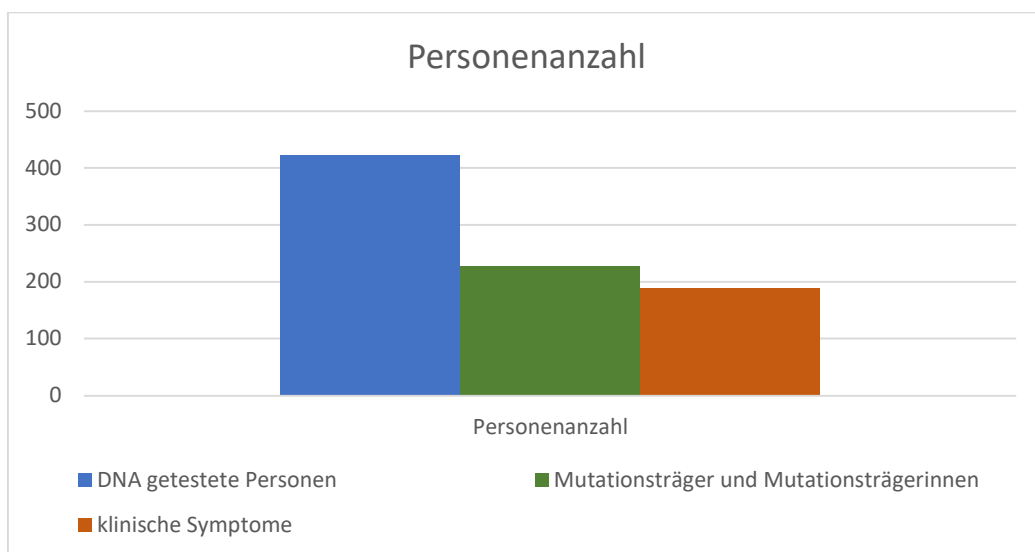


Abbildung 10 Darstellung der erhobenen Personenanzahl

Es zeigt sich, dass die Erkrankung bei Mutationsträgern und Mutationsträgerinnen in jedem Alter auftreten kann. So war die jüngste getestete Person mit einer Mutationsvariante des PTH1R-Gens 3 Jahre und die älteste 68 Jahre alt. Da nicht in jeder Studie das Geschlecht berücksichtigt wurde, kann nur eingeschränkt eine Aussage über die Geschlechterverteilung getätigt werden. Hier zeigt sich in der

Gruppe der Mutationsträger und Mutationsträgerinnen eine Verteilung von 68 weiblichen und 66 männlichen Personen (1,03:1). Bezüglich der Familienanamnese lässt sich bei 15 Publikationen ein Konnex zu einer positiven Familienanamnese verzeichnen. Ein Artikel gibt diesbezüglich keine Angaben an. Lediglich ein Artikel beschreibt keinen Zusammenhang zu einer positiven Familienanamnese. Daraus lässt sich schließen, dass die PFE eine hereditäre Erkrankung ist. Weiters hat sich gezeigt, dass bei 9 Publikationen Personen mit betroffenem Milchgebiss identifiziert werden konnten. Von diesen 9 Artikeln konnten insgesamt 17 Personen identifiziert werden, bei denen sich PFE im Milchgebiss klinisch manifestieren ließ.

Bezüglich des klinischen Bildes der PFE hat sich gezeigt, dass PFE häufiger als bilateraler Befund vorzufinden ist. So waren es bei den in dieser Diplomarbeit erhobenen Daten 82 Personen mit einer bilateralen Manifestation und im Gegensatz dazu nur 30 Personen mit einem unilateralen Befund. Zu den restlichen Personen gab es diesbezüglich keine Auskunft. Weiters zeigte sich, dass der PFE Typ I dominiert. Dieser wurde bei 17 Personen erwähnt, Typ II bei 14 Personen und Typ III bei 13 Personen. Abschließend zeigte sich, dass die bleibenden Molaren die am häufigsten klinisch betroffene Zähne sind, so waren es insgesamt 359 infraokkludierte bleibende Molaren (70%), gefolgt von 131 Prämolaren (25%), 20 Milchmolaren (4%), 3 bleibende Eckzähne (1%) und ein bleibender zentraler Schneidezahn (0%). Siehe Abbildung 11.

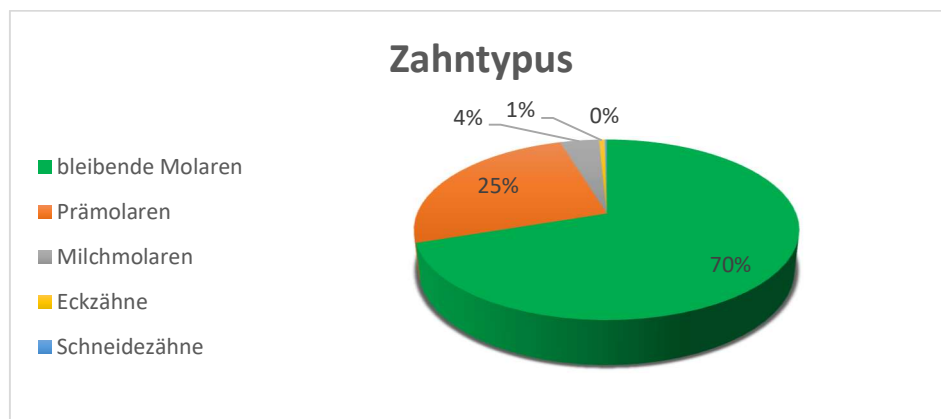


Abbildung 11 Darstellung der Häufigkeiten der von PFE klinisch betroffenen Personen

Weiters aus den erhobenen Daten zu entnehmen ist, dass die PFE in Kombination mit anderen dentalen Anomalien und Pathologien auftreten kann. Zu diesen gehören: Hypodontie, Wurzeldilazerationen, Impaktion, verspäteter Zahndurchbruch, Angulation der Zähne, Zahnfusion, Ektopie, zervikale Wurzelresorption, Agenesie, das Auftreten von follikulären Zysten, Karies, Parodontitis, intrapulpäre Kalzifikationen und interne Resorptionen. Weiters ist anhand des Datensatzes ersichtlich, dass keine einheitliche Behandlung durchgeführt wurde. Zu den vereinzelt beschriebenen Behandlungsansätzen gehören: OZE, erfolglos durchgeführte Kieferorthopädie, segmentale Osteotomie, Zahntransplantation, chirurgische Freilegung, Extraktion, prothetisch-restaurative Behandlungen und Dekoronation.

4 Diskussion

Anhand der Erlangung der finalen Artikeln über das ‚Literaturscreeningverfahren‘ mit anschließender Datenanalyse und statistischer Auswertung kann die Hypothese dieser Diplomarbeit, nämlich ob ein Zusammenhang zwischen Mutationen des PTH1R-Gens und der Ätiologie primärer Zahndurchbruchsstörungen besteht aufgrund der errungenen Erkenntnisse bestätigt werden. In den für die Datenanalyse final 17 selektierten Artikeln werden verschiedene Mutationsvarianten des PTH1R-Gens evidenzbasiert als Ätiologie primärer Zahndurchbruchsstörungen deklariert. Die Ätiologie der PFE ist zumeist auf eine heterozygote Mutation des PTH1R-Gen zurück zu führen. Während es in dem Review von Hanisch et al. aus dem Jahre 2018 noch 51 verschiedene bekannte Mutationsvarianten waren, konnten anhand der Literaturrecherche dieser Diplomarbeit 67 verschiedene dokumentierte Mutationsvarianten des PTH1R-Gens identifiziert werden. (Hanisch et al., 2018)

Laut Wang et al. sind es 40 verschiedene Mutationsvarianten des PTH1R-Gens mit potentiell pathologischen Effekt, diese sind: 8 Nonsense Mutationen, 12 Missense Mutationen, 9 Splicing Mutationen, 9 Deletion Mutationen und 3 Insertion Mutationen. (Wang et al., 2021) Subramanian et al. meinen, dass die bisher entdeckten verschiedenen potentiell pathogenen Mutationsvarianten des PTH1R-Gens zumeist zur Trunkierung des Proteins oder zum Austausch bestimmter Aminosäuren führen. Dies wiederum führt folglich zu strukturellen Veränderungen des exprimierten PTH1R. (Subramanian et al., 2016) Risom et al. sagen vorher, dass die Mutationen zu einer Beeinträchtigung der mRNA-Übersetzung/Reifung oder zu einem vorzeitigen proteolytischen Abbau des Vorläuferproteins führen. Sie definieren die Ätiologie der PFE als Folge der Haploinsuffizienz des PTH1R. (Risom et al., 2013) Die Studie von Subramanian et al. fand heraus, dass eine einzelne Aminosäuren Mutation die intrazelluläre PTH1R Signalkaskade stören kann, indem sie die cAMP-Signalgebung, sowie das zytosolische Kalzium stört. Die Studie folgert, dass die Mutation eines Allels im PTH1R-Gen nicht nur die Anzahl an funktionsfähigen Rezeptoren reduziert, sondern sich auch negativ auf die korrekte PTH1R Signalisierung des gesunden Allels auswirkt. Folglich bedeutet dies, dass

Patienten und Patientinnen mit einer heterozygoten Mutation des PTH1R-Gens, welche die PFE auslöst, an einer gestörten Rezeptor Signalisierung aufgrund der Gendosierung und der Dominanz der negativen Auswirkungen leiden. (Subramanian et al., 2016) Wie es scheint, reicht die Hälfte der Rezeptoraktivität über die normale Kopie (Allel) aus, um die PTH1R Funktion in den meisten Geweben zu kompensieren. Eine Haploinsuffizienz reicht jedoch nicht aus, um die normale Zahneruption zu gewährleisten. (Grippaudo et al., 2019)

Dies spiegelt die Wichtigkeit der Verwendung eines Gentests als diagnostisches Mittel zur Identifizierung einer Mutation des PTH1R-Gens als Ätiologie von PFE wider. In der Studie von Yamaguchi et al. wird erwähnt, dass die Whole-Exom-Resequenzierung (WES) in Kombination mit Kopplungsanalysen ein wichtiges Instrumentarium im Verfahren der Gen Identifizierung darstellt, vor allem in Bezug auf monogenetische Erkrankungen wie es die PFE ist. (Yamaguchi et al., 2011) Infolgedessen empfiehlt es sich erst nach humangenetischer Abklärung das weitere therapeutische Vorgehen zu definieren. Sollte das Screening für das PTH1R-Gen negativ ausfallen, empfiehlt es sich weitere Gentests für andere Gene, wie zum Beispiel AMELX, RUNX2, POSTN, AMBN, durchzuführen, da diese ebenfalls als potentielle Kandidaten Gene für PFE betroffene Personen gelten. (Frazier-Bowers, Sylvia A., Simmons, Wright, Proffit & Ackerman, 2010) Weiters wurden auch Mutationen des KMT2 Gen kürzlich als potentielle molekulare Ätiologie der PFE in Erwägung gezogen. (Assiry et al., 2019)

In Bezug auf die verschiedenen Mutationsvarianten des PTH1R-Gens bedarf es sensitiverer Technologien. Zwar hat man von einigen identifizierten Varianten die Wirkung erforscht, dennoch gibt es noch einige Varianten, dessen pathologischen Effekt man noch nicht genau definieren kann. Für diese Varianten bedarf es weiterer funktioneller Daten, auch wenn es bereits verschiedene Software und einen weitläufigen Algorithmus zur Vereinfachung der Identifizierung des Effekts auf die DNA-Variationen des RNA Splicing und der Proteinfunktionalität gibt. Zusätzlich bedarf es weiterer in-vitro Untersuchungen für jene Varianten mit unklarer Pathogenität, um Aussagen über dessen Effekt auf die Proteinstruktur und Proteinfunktion gewährleisten zu können. (Roth et al., 2013) Dennoch lässt sich sagen, dass es unwahrscheinlich ist, dass aufgrund der Haploinsuffizienz des

PTH1R, welche durch die verschiedenen PTH1R Varianten ausgelöst wird, es zu einer systemischen Beeinträchtigung der Osteoklastenfunktion und Osteoklastenbildung kommt, da die von PFE betroffenen Personen keine Anzeichen einer peripheren skelettalen Abnormalitäten aufweisen. Wie es scheint, kommt es zu einer schwellenabhängigen Beeinträchtigung der Kommunikation zwischen mesenchymalen und epithelialen Zellen in der unmittelbaren Umgebung des Eruptionspfades, welche die Balance der Knochenresorption und Knochenformation beeinträchtigen, da die Osteoklasten keine funktionellen PTH1R Rezeptoren an der Zelloberfläche zu exprimieren scheinen. (Decker et al., 2008) Daraus lässt sich schließen, dass ein Gentest zur Diagnosestellung der PFE einer großen Bedeutung zu Teil wird, er kann als Goldstandard für die Diagnose der PFE angesehen werden. Ideal wäre es, diesen zukünftig chairside durchführen zu können. Dennoch nicht belanglos ist die adäquate klinische Inspektion und radiologische Analyse, sowie die ausführliche Anamneseerhebung, welche auch das Abfragen möglicher betroffener verwandter Personen inkludiert, da wie sich bei dem in dieser Diplomarbeit erhobenen Datensatz zeigt, ein starker Konnex zu einer positiven Familienanamnese besteht.

Als Überleitung dazu, lässt sich als Limitation in vielen im Ergebnisteil vorkommenden Studien sagen, dass nicht alle verwandten Personen der jeweiligen Indexpatienten und Indexpatientinnen für einen Gentest rekrutiert werden konnten, sodass dies in Bezug auf eine potentielle positive Familienanamnese ein Hindernis zur Erweiterung des Informationsspektrums darstellt. Verwandte der Indexpatienten und Indexpatientinnen sind sich häufig ihrer Erkrankung nicht bewusst und zögern aufgrund dessen häufig an einer humangenetischen Abklärung teilzunehmen. Weiters stellt es ein Problem dar, dass von den Eltern der Indexpatienten und Indexpatientinnen vermehrt klinische und radiologische Aufzeichnungen, sowie die Dokumentation allgemeinmedizinischer Erkrankungen fehlen. Zusätzlich würden adäquate DNA-Proben der Eltern des Indexpatienten, der Indexpatientin Auskunft über das Ausmaß der variablen Expressivität von einzelnen Mutationsvarianten und die Rate neuartiger Mutationen des PTH1R-Gens geben. (Roth et al., 2013) In dieser Diplomarbeit gab es von den 17 analysierten Publikationen, einen Fall, wo keine positive Familienanamnese dokumentiert wurde. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass die betroffene Person eine de novo-Mutation aus der

Keimzelle eines Elternteils geerbt hat. Anhand dieser Grundlage ist es wichtig zu wissen, ob ein nicht betroffener Elternteil einer betroffenen Person ein nicht penetranter Träger einer PTH1R-Variante ist, da er/sie mehr als ein betroffenes Kind haben könnte. (Grippaudo et al., 2019) Einige Studien sprechen von einem 10-40 prozentigen Zusammenhang bei PFE-Fällen und der positiven Familienanamnese. (Rhoads, Hendricks & Frazier-Bowers, 2013) In der Literaturrecherche von Ahmad, Bister & Cobourne wurden 18 Fälle von 40 mit einer positiven Familienanamnese detektiert. (Ahmad, Bister & Cobourne, 2006) In dem aktuelleren Review von Hanisch et al. waren es 143 Fälle mit einer positiven Familienanamnese. (Hanisch et al., 2018) Anhand dieser Diplomarbeit konnte das Spektrum bezüglich der positiven Familienanamnese erweitert werden.

Häufig, unter anderem auch in der Studie von Stellzig-Eisenhauer et al. geht aus der Stammbaumanalyse hervor, dass es sich im Vererbungsmodus um einen autosomal dominanten Erbgang mit hoher Penetranz und variabler Expressivität handelt. (Stellzig-Eisenhauer et al., 2010) Im Gegensatz dazu belegt die Studie von Jelani et al. einen autosomal rezessiven Erbgang bei einer blutsverwandten Saudi-arabischen Familie aufgrund einer homozygoten Variante des PTH1R-Gens. Dies ist wahrscheinlich auf die hohe Rate der Blutsverwandtschaft in dieser geographischen Region zurück zu führen. Es zeigte sich, dass bei dem rezessiven Vererbungsmodus ein stärkerer Phänotyp der PFE auftritt, als bei dem dominanten Modus. (Jelani et al., 2016) Dennoch wird in der Literatur zumeist ein autosomal dominanter Erbgang aufgrund einer heterozygoten Variante des PTH1R Gens als Ursache definiert. Aufgrund der variablen Expressivität kann man kein einheitliches klinisches Erscheinungsbild für die PFE definieren. Mutationsträger, Mutationsträgerinnen können folglich keine klinischen Manifestationen aufweisen oder es liegt im Gegensatz dazu ein schwergradiger Befund vor. Dies veranschaulicht die tabellarische Zusammenfassung des Ergebnisteils dieser Diplomarbeit, denn die Anzahl der Mutationsträger, der Mutationsträgerinnen stimmt nicht mit der Anzahl der Probanden und Probandinnen, welche klinische Symptome aufweisen, überein. Dennoch hat sich in der Datenanalyse dieser Diplomarbeit gezeigt, dass das Vorliegen einer Mutation des PTH1R-Gens häufig mit dem Vorhandensein klinischer Symptome einhergeht.

Die Studie von Pilz et al. zeigte, dass sich die Wahrscheinlichkeit einer Störung im PTH1R Gen reduziert ist, wenn einer der 6 typischen PFE Symptome (siehe Einleitung), welche von (Proffit, Vig, 1981) beschrieben wurden, nicht vorliegen. Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit einer durch eine PTH1R-Mutation hervorgerufene PFE sinkt, wenn zwei oder mehrere dieser klinischen und radiologischen Kriterien nicht vorliegen. (Pilz et al., 2014)

Zwar ist es für den Kliniker, die Klinikerin aufgrund der variablen Expressivität oftmals schwierig, PFE zu diagnostizieren, dennoch könnte man sich an den eben genannten Kriterien orientieren. Dies wiederum verdeutlicht, dass eine umfassende Untersuchung, welche einerseits auf molekulargenetischer Ebene und andererseits auf einer adäquaten systematischen klinischen und radiologischen Untersuchung unter der Verwendung einer diagnostischen Rubrik basiert, notwendig für die exakte Diagnosestellung der PFE ist. (Grippaudo et al., 2021) Rhoads et al. haben einen klinischen Entscheidungsfindungsbaum auf Basis der Genotyp-Phänotyp-Analyse erstellt, welcher der Vereinfachung der Diagnosestellung der PFE für den Kliniker, die Klinikerin dienen soll. Sobald sich klinisch ein oder mehrere infraokkludierte Zähne manifestieren, weist er den Kliniker, die Klinikerin systematisch zur Diagnose der PFE unter Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen hin. (Rhoads, Hendricks & Frazier-Bowers, 2013) Anbei in Abbildung 12 dargestellt:

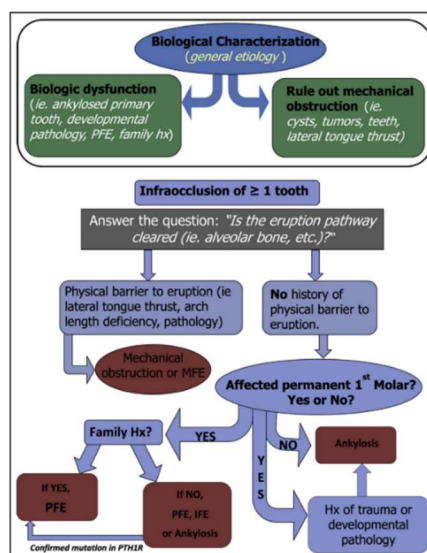


Abbildung 12 „Decision tree provided as a tool for clinicians to aid in an objective and systematic diagnosis of eruption disorders. This decision tree also assumes that dental development is sufficient to analyze the eruption potential of the first permanent molar. MFE, Mechanical failure of eruption; PFE, primary failure of eruption; IFE, idiopathic failure of eruption.“ (Rhoads, Hendricks & Frazier-Bowers, 2013)

Eine weitere Limitation der bereits publizierten Studien ist mit Sicherheit die begrenzte Möglichkeit einer Untersuchung des Phänotyps bei betroffenen Personen aufgrund vorangegangener Extraktion. Die Extraktionsentscheidung könnte man als fehlendes Wissen von Seiten des Klinikers, der Klinikerin zu dieser Erkrankung interpretieren, denn eine Extraktion eines Zahnes sollte nur die Ultima Ratio darstellen. Man könnte meinen, dass jene Zahnärzte, Zahnärztinnen die betroffenen Zähne aufgrund fälschlich diagnostizierter Ankylose extrahiert haben. Woraufhin sich nun die Frage nach der adäquaten Behandlung der PFE stellt.

Bezüglich der Behandlung kann aus jetzigem Wissensstandpunkt noch keine adäquate Behandlung definiert werden. Zwar werden in den Studien vereinzelt Fälle mit erfolgter Behandlung dokumentiert, dennoch sind es nicht ausreichende Fälle, um eine adäquate Aussage treffen zu können. Hierbei bedarf es weiterer Studien, welche den Schwerpunkt auf die Behandlung von PFE-Patienten und -Patientinnen setzen, auch im Sinne eines mehrjährigen Follow-up, um die Prognose beurteilen zu können. Ein durchaus essentieller Punkt, da es einen starken Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten, der Patientin hat. Zwar muss man den Aspekt des Schweregrads der klinischen Symptomatik beachten, wie sich schließlich das therapeutische Vorgehen gestaltet. Dennoch gibt es besonders auf tierexperimenteller Ebene noch zu wenig Information zu diesem Thema. Somit ist es für den Kliniker, die Klinikerin eine starke Herausforderung, das bestmögliche therapeutische Ergebnis zu erzielen. Nichtsdestotrotz kann eine genetisch geführte Kieferorthopädie klinische, ökonomische und therapeutische Vorteile mit sich bringen, da es den Patienten, die Patientin vor möglichen langwierigen Behandlungen und potentiellen iatrogenen Schäden durch fehlende Diagnose der PFE bewahren kann. (Grippaudo et al., 2018) Wie Kurosaka et al. erkannt haben, würde die Verwendung eines Gentest bei Verdacht einer PFE mehr Klarheit bringen und somit könnte man den Patienten, die Patientin über jegliche Behandlungsoptionen aufklären und mitentscheiden lassen. Derzeit werden auf Basis eines Verdachtes mehrere Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen ohne eine tatsächliche Bestätigung des Verdachtes zu haben, siehe Abbildung 13. (Kurosaka et al., 2022)

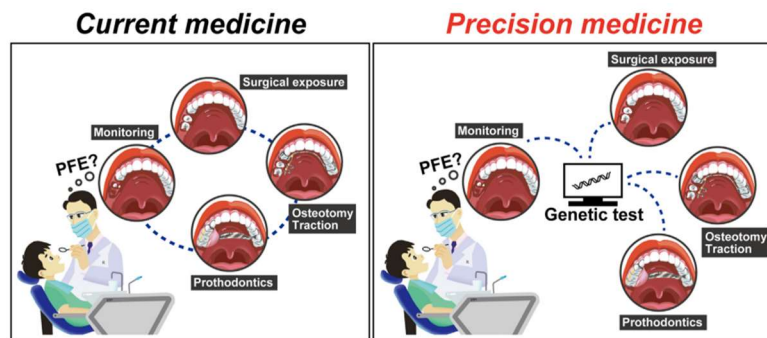


Abbildung 13 „Scheme of current medicine and precision medicine for selecting the treatment protocol for PFE.“ (Kurosaka et al., 2022)

Ein weiterer essenzieller Punkt ist die frühzeitige Diagnose der PFE. Für zukünftige Studien ist es empfehlenswert vermehrt auch ein jüngeres Patientenkollektiv zu integrieren, da man dadurch noch mehr Information über die Pathologie in Bezug auf das Milch- und Wechselgebiss erlangen würde. Denn wie man anhand dieser Diplomarbeit gesehen hat, ist auch durchaus das Milchgebiss von der PFE betroffen. Auch die Daten des Reviews von Hanisch et. al bestätigen dies, so waren es bei ihnen 38 Fälle, bei denen das Milchgebiss von der PFE betroffen war. (Hanisch et al., 2018)

Wie Grippaudo et al. erwähnten, zeigt sich eine positive Korrelation zwischen der PFE und dem Milch- und Wechselgebiss. Diesbezüglich ist es vom Vorteil, schon in jungen Jahren des Patienten, der Patientin bei Verdacht auf eine PFE einen Gentest zu veranlassen und über die Jahre der sich entwickelnden Person hinweg quasi ein Entwicklungsprotokoll im Sinne radiologischer und klinischer Aufzeichnungen mit einer engmaschigen Frequenz zu führen. Auf Basis dieser Daten kann man den Verlauf der Erkrankung dokumentieren und abschätzen, ob es sich bei derjenigen Person um einen eher ausgeprägteren Phänotyp handelt oder nicht. Dementsprechend kann die zukünftige Therapie interdisziplinär geplant werden. (Grippaudo et al., 2018) Den Ergebnissen der Studie von Grippaudo et al. zufolge ist es die Kombination aus der klinischen Inspektion eines infraokkludierten Milchzahns und das Erlangen der Familienanamnese, die eine Vereinfachung der frühzeitigen Diagnose unterstützt. (Grippaudo et al., 2018) Klinisch hat sich gezeigt, dass die PFE früh diagnostizierbar ist, jedoch die Symptomatik im Erwachsenenalter deutlicher wird, da hier das faziale Wachstum abgeschlossen ist

und sich die PFE zu stabilisieren scheint. Je früher die PFE auftritt, desto stärker wird der posterior offene Biss. (Kanno et al., 2017)

In Bezug auf den am häufigsten klinisch betroffenen Zahn Typ bei der PFE stimmt das Ergebnis dieser Diplomarbeit mit der Aussage von Proffit und Vig überein, nämlich, dass die Molaren die am häufigsten klinisch betroffenen Zähne sind, jedoch auch die Prämolaren und Eckzähne betroffen sein können. Die Schneidezähne sind so gut wie nie betroffen. (Proffit, Vig, 1981) Dies belegen auch die Daten des Reviews von Ahmad, Bister & Cobourne, so waren es hierbei von insgesamt 269 betroffenen Zähnen, 87 davon die 1.Molaren und 47 davon die 2.Molaren, welche am häufigsten von der PFE betroffen waren. (Ahmad, Bister & Cobourne, 2006) Hanisch et al. dokumentierten bei 81 Fällen, dass Molaren und Prämolaren betroffen waren. (Hanisch et al., 2018)

Nicht im Einklang mit dem erhobenen Datensatz dieser Diplomarbeit steht die Aussage von Proffit und Vig, dass bei der PFE häufiger ein unilateraler Befund vorliegt. (Proffit, Vig, 1981) So waren es in dieser Diplomarbeit weitaus mehr bilaterale (82 Personen) Manifestationen als unilaterale (30 Personen). Hanisch et al. dokumentieren bei 95 Fällen einen bilateralen Befund, während nur bei 53 Fällen ein unilateraler Befund detektiert wurde. (Hanisch et al., 2018) Auch die Recherche von Ahmad, Bister & Cobourne ergab bei 12 Fällen betroffene Zähne in allen vier Quadranten, hingegen waren bei 8 dokumentierten Fällen nur ein Quadrant betroffen. (Ahmad, Bister & Cobourne, 2006) In Summe zeigte sich, dass die PFE phänotypische Unterschiede aufweist, welche auf genetische, epigenetische und umweltbedingte Faktoren zurück zu führen sind. Dennoch bleibt die genaue Pathophysiologie, die der PFE unterliegt, derzeit unbekannt. (Grippaudo et al., 2019)

Es hat sich gezeigt, dass der erhobene Datensatz dieser Diplomarbeit zum Thema des am häufigsten auftretenden PFE Typ mit den von Hanisch et al. ähnlich ist, denn es konnte festgestellt werden, dass Typ I am häufigsten vorkommt (17 Personen), gefolgt von Typ II (14 Personen) und Typ III (13 Personen). Die Daten von Hanisch et al. ergaben: Typ I (53 Personen), Typ II (40 Personen) und Typ III (34 Personen). (Hanisch et al., 2018)

Anhand des Datensatzes dieser Diplomarbeit hat sich gezeigt, dass es möglich ist, dass eine Koexistenz mit anderen dentalen Anomalien oder Pathologien bei der PFE besteht, beispielsweise Hypodontie, Impaktion, Wurzeldilazeration, Ektopie, Zahnangulation, Zahnfusion, verspäteter Zahndurchbruch, zervikale Wurzelresorption, das Auftreten follikulärer Zysten, Karies, Parodontitis, intrapulpare Kalzifikationen und interne Resorptionen. Auch in dem Review von Hanisch et al. wurde dies dokumentiert, so waren es hier bei 11 Fällen Anomalien der Wurzelmorphologie, 10 Fälle mit impaktierten Zähnen, 6 Fälle mit verspäteten Zahndurchbruch, 5 Fälle mit Hypodontie, 3 Fälle mit Hyperdontie, zwei Fälle mit Zahntransposition, ein Fall mit einem Zapfenzahn und ein Fall mit einer dokumentierten MFE zusätzlich zur PFE. (Hanisch et al., 2018) Ahmad, Bister & Cobourne weisen bei 5 Fällen eine Hypodontie, bei einem Fall anatomisch kleinere Prämolaren, bei einem Fall einen überzähligen Zahn und bei 8 Fällen Impaktionen begleitend bei den von PFE betroffenen Personen auf. (Ahmad, Bister & Cobourne, 2006)

In Bezug auf die geschlechterspezifische Prävalenz stimmt der erhobene Datensatz dieser Arbeit mit der Aussage von Baccetti et al. nicht überein, da diese eine Geschlechterverteilung von männlich zu weiblich betroffenen Personen 1:2,25 angibt, während diese Diplomarbeit eine Verteilung von 1:1,03 repräsentiert. (Baccetti, 2000) Hanisch et al. detektierten 30 weibliche von PFE betroffene Personen und 22 männliche Personen. (Hanisch et al., 2018) Ahmad Bister & Cobourne zeigten bei ihrer Datenanalyse, dass 24 weibliche und 16 männliche Personen von der PFE betroffen waren. (Ahmad, Bister & Cobourne, 2006) Daraus lässt sich schließen, dass eine geschlechterspezifische Verteilung bei der PFE auf Basis des derzeitigen Wissensstandpunktes nicht vorliegt.

Mit den in der Studie von Stellzig-Eisenhauer et al. vorkommenden Fragestellungen, warum Zähne zumeist erst ab dem 1. Prämolaren betroffen sind, warum bei manchen Patienten und Patientinnen lediglich der 1. Quadrant betroffen ist und die restlichen nicht, ob der Schweregrad des seitlich offenen Bisses allein auf die Durchbruchsstörung der Zähne zurückzuführen ist, ob auch das vertikale Wachstum des Alveolarfortsatzes durch die PTH1R Mutation gestört ist und den lateral offenen Biss begünstigt oder auch ein laterales Zungenpressen die

Progression des offenen Bisses begünstigt und warum etwa jene betroffenen Zähne mit einer Ankylose reagieren, wenn eine kieferorthopädische Kraft appliziert wird, sieht sich auch diese Diplomarbeit konfrontiert. Um auf diese Fragen, Antworten gewähren zu können, bedarf es weiterer Forschungsarbeit, sei es tierexperimentell oder aber auf humanmedizinischer Ebene. (Stellzig-Eisenhauer et al., 2010)

5 Konklusion

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich bei der non syndromalen PFE um eine Erkrankung handelt, deren Ätiologie zwar noch nicht zu 100% erforscht ist, der jedoch zumeist eine autosomal dominant vererbte heterozygote Mutation des PTH1R-Gens zugrunde liegt. Es zeigt sich hier eine Pathologie mit einer variablen Expressivität, bei der die posterior gelegenen Zähne mit einer starken Dominanz betroffen sind. Zwar handelt es sich um eine in der Allgemeinbevölkerung eher selten vertretene Pathologie, dennoch kann die Erkrankung eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität für das einzelne Individuum darstellen. Aufgrund dessen bedarf es weiterer Forschungsarbeit, vor allem mit Fokussierung auf Identifikation weiterer Mutationsvarianten des PTH1R-Gens, sowie die Erfassung des Phänotyps, die Rekrutierung weiterer Familienmitglieder bis hin zur Dokumentation der durchgeführten Behandlung mit anschließender Observanz und Dokumentation. Dabei gilt es auch, den Kliniker, die Klinikerin gegenüber der PFE zu sensibilisieren, da aufgrund fehlenden Wissens falsche Therapien vollzogen werden können und infolgedessen, sich frustrane Behandlungsergebnisse zeigen, wenn nicht sogar iatrogene Schäden gesetzt werden. Aufgrund dessen wurde eine schematische Darstellung zur Hinführung der Diagnosestellung der PFE auf Basis des Wissens dieser Diplomarbeit skizziert, siehe Abbildung 14. Sie soll ein Hilfsmittel zur Diagnosestellung der PFE darstellen. Weiters soll der Kliniker, die Klinikerin zur Indikationsstellung eines Gentests hingeleitet werden.

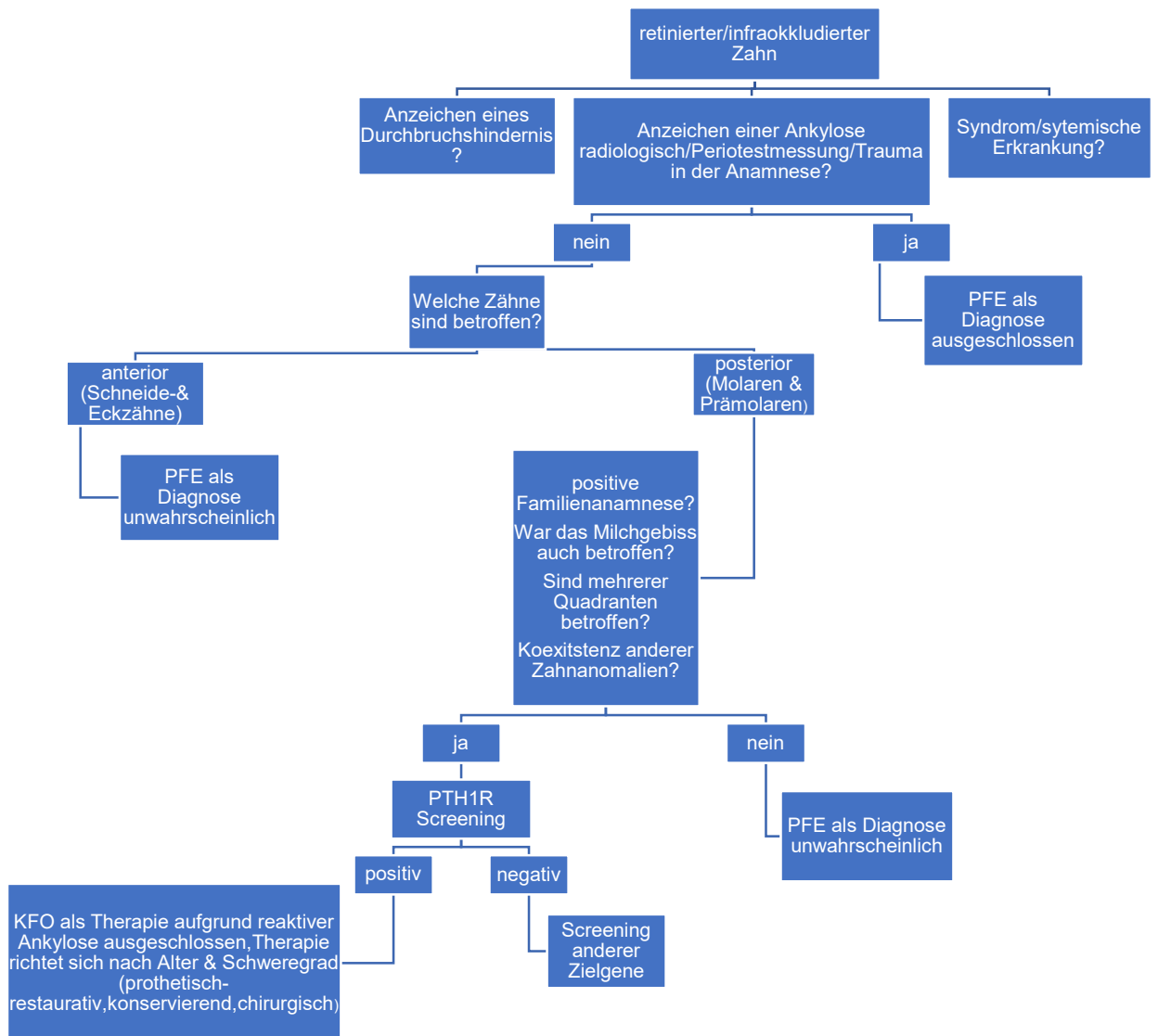


Abbildung 14 Schematische Darstellung der Diagnosestellung der PFE

Literaturverzeichnis

- Ahmad, S., Bister, D. & Cobourne, M.T. 2006, "The clinical features and aetiological basis of primary eruption failure", *European journal of orthodontics*, vol. 28, no. 6, pp. 535-540.
- Aruna, U., Annamalai, P.R., Nayar, S. & Bhuminathan, S. 2014, "Primary Failure of Eruption- A Case Report with Cone Beam Computerized Tomographic Imaging", *Journal of clinical and diagnostic research*, vol. 8, no. 4, pp. ZD14-ZD16.
- Assiry, A.A., Albalawi, A.M., Zafar, M.S., Khan, S.D., Ullah, A., Almatrafi, A., Ramzan, K. & Basit, S. 2019, *KMT2C, a histone methyltransferase, is mutated in a family segregating non-syndromic primary failure of tooth eruption*, Springer Science and Business Media LLC.
- Avalos-Hernández, R., Arriola-Guillén, L., Aliaga-Del Castillo, A., Rodríguez-Cárdenas, Y. & Ruíz-Mora, G. 2022, "Primary failure of eruption: occlusal and dentoalveolar characteristics in mixed and permanent dentition. A study with cone beam computed tomography", *Journal of clinical and experimental dentistry*, vol. 14, no. 7, pp. e520-e527.
- Aziz, S., Hermann, N.V., Dunø, M., Risom, L., Daugaard-Jensen, J. & Kreiborg, S. 2019, "Primary failure of eruption of teeth in two siblings with a novel mutation in the PTH1R gene", *European archives of paediatric dentistry*, vol. 20, no. 3, pp. 295-300.
- Baccetti, T. 2000, "Tooth anomalies associated with failure of eruption of first and second permanent molars", *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, vol. 6, no. 118.
- Brenner (†), B., Pape, H., Kurtz, A., Silbernagl, S., Burckhardt, G., Draguhn, A., Ehmke, H., Eysel, U., Fandrey, J., Garnier, Y., Geiger, J., Gekle, M., Göbel, K., Gödecke, A., Kämmerer, U., Kelm, M., Korbmacher, C., Kraft, T., Krämer, U., Köhl, M., Luhmann, H.J., Mairböurl, H., Meßlinger, K., Meuth, S.G., Münte, T., Oberleithner, H., Paschke, R., Scholz, T., Schrader, J., Schwab, A., Singer, D., Wagner, C. & Walzog, B. 2019, *Physiologie*, 9., vollständig überarbeitete Auflage. edn, .
- Cahill, D.R. 1969, "Eruption pathway formation in the presence of experimental tooth impaction in puppies", *The Anatomical record*, vol. 164, no. 1, pp. 67-77.
- Cahill, D.R. & Marks Jr, S.C. 1980, "Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle", *Journal of oral pathology*, vol. 9, no. 4, pp. 189-200.
- Decker, E., Stellzig-Eisenhauer, A., Fiebig, B.S., Rau, C., Kress, W., Saar, K., Rüschenhoff, F., Hubner, N., Grimm, T. & Weber, B.H.F. 2008, *PTHR1 Loss-of-Function Mutations in Familial, Nonsyndromic Primary Failure of Tooth Eruption*, Elsevier BV.

- Duchatelet, S., Ostergaard, E., Cortes, D., Lemainque, A. & Julier, C. 2005, "Recessive mutations in PTHR1 cause contrasting skeletal dysplasias in Eiken and Blomstrand syndromes", *Human molecular genetics*, vol. 14, no. 1, pp. 1-5.
- Frazier-Bowers, S.A., Hendricks, H.M., Wright, J.T., Lee, J., Long, K., Dibble, C.F. & Bencharit, S. 2013, *Novel Mutations in PTH1R Associated with Primary Failure of Eruption and Osteoarthritis*, SAGE Publications.
- Frazier-Bowers, S.A., Koehler, K.E., Ackerman, J.L. & Proffit, W.R. 2007, "Primary failure of eruption: Further characterization of a rare eruption disorder", *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, vol. 131, no. 5, pp. 578.e1-578.e11.
- Frazier-Bowers, S.A., Puranik, C.P. & Mahaney, M.C. 2010, "The Etiology of Eruption Disorders—Further Evidence of a “Genetic Paradigm”", *Seminars in orthodontics*, vol. 16, no. 3, pp. 180-185.
- Frazier-Bowers, S.A., Simmons, D., Wright, J.T., Proffit, W.R. & Ackerman, J.L. 2010, "Primary failure of eruption and PTH1R : The importance of a genetic diagnosis for orthodontic treatment planning", *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, vol. 137, no. 2, pp. 160.e1-160.e7.
- Fukushima, H., Jimi, E., Kajiya, H., Motokawa, W. & Okabe, K. 2005, "Parathyroid-hormone-related Protein Induces Expression of Receptor Activator of NF- κ B Ligand in Human Periodontal Ligament Cells via a cAMP/Protein Kinase A-independent Pathway", *Journal of dental research*, vol. 84, no. 4, pp. 329-334.
- Grippaudo, C., Cafiero, C., D’apolito, I., Re, A., Genuardi, M., Chiurazzi, P. & Frazier-Bowers, S.A. 2019, *A novel nonsense PTH1R variant shows incomplete penetrance of primary failure of eruption: a case report*, Springer Science and Business Media LLC.
- Grippaudo, C., Cafiero, C., D’apolito, I., Ricci, B. & Frazier-Bowers, S.A. 2018, "Primary failure of eruption: Clinical and genetic findings in the mixed dentition", *The Angle orthodontist*, vol. 88, no. 3, pp. 275-282.
- Grippaudo, C., D’apolito, I., Cafiero, C., Re, A., Chiurazzi, P. & Frazier-Bowers, S.A. 2021, *Validating clinical characteristics of primary failure of eruption (PFE) associated with PTH1R variants*, Springer Science and Business Media LLC.
- Gutwald, R., Gellrich, N. & Schmelzeisen, R. 2019, *Zahnärztliche Chirurgie und Implantologie*, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage edn, Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln.
- Hanisch, M., Hanisch, L., Kleinheinz, J. & Jung, S. 2018, *Primary failure of eruption (PFE): a systematic review*, Springer Science and Business Media LLC.

- Jelani, M., Kang, C., Mohamoud, H.S.A., Al-Rehaili, R., Almramhi, M.M., Serafi, R., Yang, H., Al-Aama, J.Y., Naeem, M. & Alkhiary, Y.M. 2016, "A novel homozygous PTH1R variant identified through whole-exome sequencing further expands the clinical spectrum of primary failure of tooth eruption in a consanguineous Saudi family", *Archives of oral biology*, vol. 67, pp. 28-33.
- Kanno, C.M., De Oliveira, J.A., Garcia, J.F., Roth, H. & Weber, B.H.F. 2017, *Twenty-year follow-up of a familial case of PTH1R-associated primary failure of tooth eruption*, Elsevier BV.
- Kern, M., Wolfart, S., Heydecke, G., Witkowski, S., Türp, J.C. & Strub, J.R. 2022, *Curriculum Prothetik*, Quintessenz Verlag, Berlin.
- Kurosaka, H., Itoh, S., Morita, C., Tsujimoto, T., Murata, Y., Inubushi, T. & Yamashiro, T. 2022, "Development of dentition: From initiation to occlusion and related diseases", *Journal of oral biosciences*, vol. 64, no. 2, pp. 159-164.
- Lai, N.K. & Martinez, D. 2019, "Physiological roles of parathyroid hormone-related protein", *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, vol. 90, no. 4, pp. 510-516.
- Lüllmann-Rauch, R. & Asan, E. 2019, *Taschenlehrbuch Histologie*, 6., vollständig überarbeitete Auflage edn, Georg Thieme Verlag, Stuttgart ; New York.
- Lyu, P., Li, B.P., Li, P.P., Bi, R., Cui, C., Zhao, Z., Zhou, X. & Fan, Y. 2021, *Parathyroid Hormone 1 Receptor Signaling in Dental Mesenchymal Stem Cells: Basic and Clinical Implications*, Frontiers Media SA.
- Marks, S.C. & Cahill, D.R. 1984, *Experimental study in the dog of the non-active role of the tooth in the eruptive process*, Elsevier BV.
- Marks, S.C., Cahill, D.R. & Wise, G.E. 1983, "The cytology of the dental follicle and adjacent alveolar bone during tooth eruption in the dog", *American journal of anatomy*, vol. 168, no. 3, pp. 277-289.
- Martin, T.J. 2022, *PTH1R Actions on Bone Using the cAMP/Protein Kinase A Pathway*, Frontiers Media SA.
- Martin, T.J., Sims, N.A. & Seeman, E. 2021, *Physiological and Pharmacological Roles of PTH and PTHrP in Bone Using Their Shared Receptor, PTH1R*, The Endocrine Society.
- McCollum, M.A. & Sharpe, P.T. 2001, "Developmental genetics and early hominid craniodental evolution", *BioEssays*, vol. 23, no. 6, pp. 481-493.
- Nagata, M., Ono, N. & Ono, W. 2020, "Mesenchymal Progenitor Regulation of Tooth Eruption: A View from PTHrP", *Journal of Dental Research*, vol. 99, no. 2, pp. 133-142.
- Ouyang, H., McCauley, L.K., Berry, J.E., Saygin, N.E., Tokiyasu, Y. & Somerman, M.J. 2000, "Parathyroid Hormone-Related Protein Regulates Extracellular

- Matrix Gene Expression in Cementoblasts and Inhibits Cementoblast-Mediated Mineralization In Vitro", *Journal of bone and mineral research*, vol. 15, no. 11, pp. 2140-2153.
- Pilz, P., Meyer-Marcotty, P., Eigenthaler, M., Roth, H., Weber, B.H.F. & Stellzig-Eisenhauer, A. 2014, "Differential diagnosis of primary failure of eruption (PFE) with and without evidence of pathogenic mutations in the PTHR1 gene", *Journal of orofacial orthopedics*, vol. 75, no. 3, pp. 226-239.
- Proffit, W.R. & Vig, K.W.L. 1981, "Primary failure of eruption: A possible cause of posterior open-bite", *American journal of orthodontics*, vol. 80, no. 2, pp. 173-190.
- Raghoobar, G.M., Boering, G. & Vissink, A. 1991, *Clinical, radiographic and histological characteristics of secondary retention of permanent molars*, Elsevier BV.
- Raghoobar, G.M., Boering, G., Vissink, A. & Stegenga, B. 1991, "Eruption disturbances of permanent molars: a review", *Journal of oral pathology & medicine*, vol. 20, no. 4, pp. 159-66.
- Rhoads, S.G., Hendricks, H.M. & Frazier-Bowers, S.A. 2013, "Establishing the diagnostic criteria for eruption disorders based on genetic and clinical data", *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*, vol. 144, no. 2, pp. 194-202.
- Risom, L., Christoffersen, L., Daugaard-Jensen, J., Hove, H.D., Andersen, H.S., Andresen, B.S., Kreiborg, S. & Duno, M. 2013, *Identification of Six Novel PTH1R Mutations in Families with a History of Primary Failure of Tooth Eruption*, Public Library of Science (PLoS).
- Roth, H., Fritsche, L.G., Meier, C., Pilz, P., Eigenthaler, M., Meyer-Marcotty, P., Stellzig-Eisenhauer, A., Proff, P., Kanno, C.M. & Weber, B.H. 2013, "Expanding the spectrum of PTH1R mutations in patients with primary failure of tooth eruption", *Clinical oral investigations*, vol. 18, no. 2, pp. 377-384.
- Schipani, E. & Provot, S. 2003, "PTHrP, PTH, and the PTH/PTHrP receptor in endochondral bone development", *Birth defects research. Part C. Embryo today*, vol. 69, no. 4, pp. 352-362.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M. & Wesker, K. 2018, *PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie*, 5., vollständig überarbeitete Auflage. edn, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Sharma, G., Kneafsey, L., Ashley, P. & Noar, J. 2016, "Failure of eruption of permanent molars: a diagnostic dilemma", *International journal of paediatric dentistry*, vol. 26, no. 2, pp. 91-99.
- Stellzig-Eisenhauer, A., Decker, E., Meyer-Marcotty, P., Rau, C., Fiebig, B.S., Kress, W., Saar, K., Rüschenhoff, F., Hubner, N., Grimm, T., Witt, E. &

- Weber, B.H.F. 2010, "Primary Failure of Eruption (PFE) – Clinical and Molecular Genetics Analysis", *Journal of orofacial orthopedics*, vol. 71, no. 1, pp. 6-16.
- Subramanian, H., Döring, F., Kollert, S., Rukoyatkina, N., Sturm, J., Gambaryan, S., Stellzig-Eisenhauer, A., Meyer-Marcotty, P., Eigenthaler, M. & Wischmeyer, E. 2016, *PTH1R Mutants Found in Patients with Primary Failure of Tooth Eruption Disrupt G-Protein Signaling*, Public Library of Science (PLoS).
- Wagner, D., Rey, T., Maniere, M., Dubourg, S., Bloch-Zupan, A. & Strub, M. 2023, "Primary failure of eruption: From molecular diagnosis to therapeutic management", *Journal of oral biology and craniofacial research (Amsterdam)*, vol. 13, no. 2, pp. 169-176.
- Wang, Y., Pan, J., Liu, S. & Liu, Y. 2021, *The Orthodontic Treatment Scheme for Primary Failure of Eruption Patient without PTH1R Mutation*, Research Square Platform LLC.
- Wenz, H., Hellwig, E. & Lehmann, K.M. 2019, *Zahnärztliche Propädeutik*, 14. aktualisierte Auflage edn, Deutscher Zahnärzte Verlag, Köln.
- Wise, G.E., Frazier-Bowers, S. & D'souza, R.N. 2002, *Cellular, Molecular, and Genetic Determinants of Tooth Eruption*, SAGE Publications.
- Yamaguchi, T., Hosomichi, K., Narita, A., Shirota, T., Tomoyasu, Y., Maki, K. & Inoue, I. 2011, "Exome resequencing combined with linkage analysis identifies novel PTH1R variants in primary failure of tooth eruption in Japanese", *Journal of bone and mineral research*, vol. 26, no. 7, pp. 1655-1661.