



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2011

Zahnverfärbungen durch Tetracycline - heute noch? Auswertung einer Fallserie

Antonini, L G

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-52774>

Originally published at:

Antonini, L G. Zahnverfärbungen durch Tetracycline - heute noch? Auswertung einer Fallserie. 2011, University of Zurich, Faculty of Medicine.

Universität Zürich
Zentrum für Zahnmedizin
Institut für Orale Biologie
Direktor a. i.: Prof. Dr. D. Wyler
Leitung: Prof. Dr. med. dent. T. Mitsiadis PhD, DDS, HDR

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. dent. H.U. Luder

**Zahnverfärbungen durch Tetracycline -
heute noch?
Auswertung einer Fallserie**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Linda Giulia Antonini
von Wassen UR

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. dent. T. Mitsiadis PhD, DDS, HDR
Zürich 2011

**Discoloration of teeth from tetracyclines – even today? Evaluation of a case series
Zahnverfärbungen durch Tetracycline – heute noch? Auswertung einer Fallserie**

Linda G. Antonini, Hans Ulrich Luder

publiziert in:

**Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin 121: 414-422 (2011) in Englisch
Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin 121: 423-431 (2011) in Deutsch**

im Mai 2011

LINDA G. ANTONINI
HANS ULRICH LUDER

Institute of Oral Biology, Center of
Dental Medicine, University of Zurich

Corresponding author

Prof. Dr. H.U. Luder

Center of Dental Medicine

Institute of Oral Biology

Plattenstrasse 11

8032 Zurich

Tel. 044 634 31 40

Fax 044 634 43 06

E-mail:

hansulrich.luder@zzm.uzh.ch

Schweiz Monatsschr Zahnmed 121:

414–422 (2011)

Accepted for publication:

31 August 2010

Discoloration of teeth from tetracyclines – even today?

Evaluation of a case series

Key words: acne vulgaris, tetracycline, third molar, tooth discoloration

Summary The aim of this study was to examine whether brownish crown and root discoloration of wisdom teeth was related to treatment of acne with tetracyclines. For this purpose, 17 discolored third molars from nine patients were embedded without being decalcified, ground along the tooth axis, and examined using fluorescence microscopy. A thorough medical history served to determine the start and duration of any administration of tetracyclines. This confirmed the use of drugs against acne containing minocycline in all cases except one. The microscopic analyses of all teeth revealed intensely fluorescent bands in the dentin, which corresponded to the mineralization front at the time of tetracycline intake. More or less uniform discoloration of the entire crown was seen in association with

tion of crown formation at the age of about 15 years. This uniform staining can be attributed to incorporation of minerals during ongoing maturation of the occlusal enamel, which is concomitant with the formation of the cervical crown regions. When acne was treated between 15 and 22 years of age, only the roots of the third molars displayed annular discolorations, which seemed to result from the incorporation of tetracyclines into dentin, while fine fluorescent incremental lines in root cementum were too thin to be apparent clinically. Three accidentally removed interdicular bony septa revealed that tetracyclines incorporated into alveolar bone remained there for about 2 years, but thereafter disappeared as a result of physiological remodeling.

Introduction

Over the past years, the Institute of Oral Biology, Center of Dental Medicine, Zurich, repeatedly obtained extracted third molars showing annular gray-brown discolorations of the roots and sometimes also of the crowns. In all instances, the referring dentists were unfamiliar with this clinical appearance and worried about the possible cause.

Discoloration of teeth can be due to (1) structural alterations of dental hard tissues, (2) incorporation of endogenous stains, and (3) deposition of exogenous stains (SCHROEDER 1997). Pigmentations caused by incorporation of stains during tooth development occur from biliverdin as a result of *Morbus haemolyticus neonatorum* or from porphyrin associated with porphyria, a disturbance of porphyrin metabolism. Gray-brown,

yellow, or brown changes in tooth color are caused by tetracyclines, which are assumed to form complexes with calcium and are thus incorporated into mineralizing dental hard tissues (enamel, dentin, and cementum) and bone (BEVELANDER 1964, STEWART 1964, WEIYMAN 1965, COHLAN 1977). The hue of the discolorations possibly depends on the specific tetracycline preparation (tetracycline, chlortetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline), while their intensity seems to be determined by the dosage of the drug and the duration of the treatment (COHLAN 1977). Whether tetracyclines can also cause enamel hypoplasias is still uncertain (ULVESTAD ET AL. 1978). It is, however, undisputed that hard tissue pigmentations from tetracyclines intensely fluoresce in a golden-yellow color upon excitation with ultraviolet light (COHLAN 1977, ULVESTAD ET AL. 1978).

Tetracyclines are a family of broad spectrum antibiotics which inhibit microbial protein synthesis and are bacteriostatic against gram-positive and gram-negative bacteria (Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2009). They have been commercially available since the early 1950s, and at first were also frequently used in pediatric patients, mainly against infections of the respiratory tract. In the mid-1970s (YAFFE ET AL. 1975), a declaration of the American Academy of Pediatrics officially stated that preparations of the tetracycline family should not be administered to children under 8 years of age because of their side effects in developing hard tissues. For this reason, they should also not be prescribed to pregnant women, as they easily cross the placental barrier.

For about 50 years, antibiotics have been used systemically to treat *acne vulgaris* in adolescents (DRISCOLL ET AL. 1993), and since the 1990s, tetracyclines have been the preferred drugs for these treatments (personal communications Swissmedic [www.swissmedic.ch]). All of the tetracycline preparations used against acne contain minocycline and are on the Swiss market under the proprietary names Aknorol®, Minac®50, Minocin® Akne, und Minocyclin-CIMEX®50. In comparison with the classical tetracyclines, minocycline is more lipophilic and chelates less calcium. As a result, it is better absorbed from the gastrointestinal tract and has a longer half-life (GOOD & HUSSEY 2003). Although minocycline preparations are not quite as effective against acne as the retinoid Roaccutan®, they are prescribed at similar frequencies, mainly because they have fewer side effects (OPRICA ET AL. 2007). However, there are several reports indicating that minocycline, at least in certain individuals, causes

gray-green or gray-blue pigmentation of the thyroid, finger- and toenails, skin, sclera, bone, and fully developed, erupted teeth (FENDRICH & BROOKE 1984, POLIAK ET AL. 1985, CALE ET AL. 1988, ROSEN & HOFFMANN 1989, BERGER ET AL. 1989, COHEN & ABRAMS 1989, BOWLES & BOKMEYER 1997, WESTBURY & NAJERA 1997, GOOD & HUSSEY 2003).

As acne is treated primarily at the ages of 14–24 years, these therapies potentially coincide with the formation of the third molars, which on average starts at about 9–10 years of age and lasts until the age of about 21–22 years (MOORREES ET AL. 1963, MINCER ET AL. 1993, OLZE ET AL. 2003, DE SALVIA ET AL. 2004, HARRIS 2007, MEINL ET AL. 2007, LIVERSIDGE 2008, MARTIN-DE LA HERAS ET AL. 2008, KASPER ET AL. 2009, KNELL ET AL. 2009).

Using thorough medical histories and fluorescence microscopy, the aim of this study was to assess whether brownish discolorations of third molars could always be attributed to the intake of tetracyclines. Furthermore, it was evaluated whether the pattern of pigmentation was chronologically related to treatment of acne and allowed conclusions to be drawn about the mechanism of drug incorporation.

Materials and Methods

Patients and teeth – From 1996 to 2009, a total of 17 extracted third molars showing brownish discolorations of the crowns and/or roots were sent to the Institute of Oral Biology. The teeth had been obtained from five females and four males at ages of 18-9 to 25-4 (years-months; Tab. I). All patients were contacted and asked whether and at what time drugs against

Tab. I Details of patients, drugs used against acne, collected teeth, and fluorescent labeling found microscopically.

Sex	Drug	Age at extraction	Tooth	Crown staining	Fluorescent labeling		Age range ³
					Crown ¹	Root ²	
female	Minocin Akne	20-6	28	none		45–70%	17-9–19-10* 17-10–19-2 [§]
			38	none		56–87%	18-1–20-5 [§]
female	Minocin Akne	18-10	38	questionable		0–57%	16–Extr.* 15-3–18-1 [§]
			48	none		8–58%	15-6–19-7 [§]
male	Minocin Akne	18-11	18	questionable		1–23%	15-10–16-4 [§]
			48	total	64–100%	0–9%	15-1–15-6 [§]
female	Minocin Akne	25-3	18	none		13–54%	17-0–17-7* 16-9–17-10 [§]
			48	none		29–83%	16-10–19-7 [§]
female	Minocin	18-9	38	none		43–72%	~15–17* 18-1–19-6 [§]
male	Minac	24-5	28	none		15–40%	~15–17* 16-3–18-0 [§]
			38	cervical	79–100%	0–85%	15-3–17-5 [§]
male	Minocin Akne	21-7	28	total	58–100%	0–71%	12-10–18-10* 14-8–18-8 [§]
			18	total	73–100%	0–83%	15-10–18-8 [§]
			48	none		8–100%	16-2–21-0 [§]
female		25-0	28	none		34–37%	16-9–17-11 [§]
			38	none		35–38%	16-11–18-1 [§]
male	Minocin Akne	25-4	18	none		3–37%	15-2–16-4* 15-10–17-3 [§]

¹ Labeled zone of crown in percent of total crown height along EDJ

² Labeled zone of root in percent of total root length along CDJ

³ Age range (in years-months) estimated, based on medical history* and/or average data regarding the chronology of third molar development[§]

acne had been taken. As these consultations usually did not yield satisfactory information, informed consent was obtained from all patients to also question their dentists, family doctors and/or dermatologists. A few teeth had been split for surgical removal. In favorable cases, the fragments could be repositioned along the fracture surface and fixed with a cyanoacrylate glue. If this was not possible, they were processed separately. Some of the specimens were sent dry, some in 70% alcohol, and others in 10% formalin.

Histological processing – Teeth stored dry were rehydrated in 70% alcohol; those sent in formalin were washed and also transferred to 70% alcohol. After alcohol fixation for 1 week at room temperature, specimens were macrophotographed with a M420 microscope (Leica Microsystems, Heerbrugg, Switzerland). The cameras used were either a DS-5M (Nikon, Egg, Switzerland) with a resolution of 2560×1920 px or a ProgRes C14+ (Jenoptik, Jena, Germany) with a resolution of 2720×2048 px. Using a diamond band saw (EXAKT, Norderstedt, Germany), all teeth were subsequently divided along a bucco-lingual or mesio-distal plane parallel to the tooth axis. The two halves were dehydrated in a graded series of alcohol and embedded in Technovit 7200 VLC (Heraeus Kulzer, Wehrheim, Germany). From the light-cured blocks, non-decalcified ground sections of about 50 µm in thickness were made with the EXAKT cutting/grinding system and examined unstained with light and fluorescence microscopes.

Microscopic evaluation – For the microscopic evaluation, the following devices were used: (1) a MZ-10 stereomicroscope (Leica Microsystems) equipped with darkfield transmittent illumination, a mercury incident light source, a GFP (green fluorescent protein) fluorescence filter block (excitation filter 470 nm, dichromatic mirror 500 nm, suppression filter 525 nm), and a Jenoptik ProgRes C14 camera (resolution 1950×1545 px); (2) a DM 6000B light microscope (Leica Microsystems) equipped with interference-contrast transmittent illumination, a mercury incident light source, a GFP fluorescence filter block, and a DFC-350FX camera (resolution 1392×1040 px); (3) a TCS SP2 confocal laser scanning microscope (CLSM; Leica Microsystems) equipped with interference-contrast transmitted illumination and a laser incident light source of 405 nm excitation wavelength. Fluorescent emission was recorded at 490–700 nm with a resolution of 1024×1024 px.

All fluorescence micrographs were captured as gray-level images. The GFP filter blocks and the laser excitation at 405 nm were deliberately chosen after a trial demonstrating that with these settings, the fluorescent signal was stronger than with the UV excitation that is generally recommended for visualization of tetracycline labeling. In addition, background fluorescence and autofluorescence, particularly of tissues rich in collagen, were markedly reduced when using the GFP filter.

On the overviews taken with the stereomicroscope, the start and extension of labeling were determined quantitatively. Using the program SigmaScan Pro (SPSS, Chicago, IL, USA), the position of the occlusal margin and the width of the fluorescent bands were recorded on the enamel-dentin junction (EDJ) and/or the cemento-dentinal junction (CDJ). These distance measurements were then transformed into percentages of the total crown height from the cusp tip to the cemento-enamel junction (CEJ) and/or the total root length from the CEJ to the apex. Using these percentage values in combination with indications from the literature regarding average ages at the onset and completion of wisdom tooth formation (Fig. 2b), estimates of age at the start as well as of the duration of fluorescence labeling were derived and correlated with the anamnestic data

on acne treatment (Tab. I). In cases where root growth had not been completed yet, the size of the root fraction already formed was estimated based on morphological criteria. Measurements of total root length were then adjusted accordingly.

Results

All 17 teeth revealed similar gray-brown annular pigmentations. In addition to the roots, the crowns of three specimens were also discolored, in part only in the cervical region and in part totally (Tab. I). Medical histories, which in several cases included the treating family doctors and dermatologists, established that eight patients had taken minocycline, mostly Minocin® Akne, but also Minac®50. In addition, age periods of drug intake were determined with adequate accuracy. However, in one female, the cause of the tooth discoloration could not be established. She claimed that she had never been treated for acne, could not remember any intake of antibiotics, and did not have a family doctor.

From seven patients, more than one tooth was available. This allowed intra-individual comparisons of tooth formation rates. They showed that in four out of six pairs of maxillary and mandibular molars, the development of the maxillary molar was more advanced. In two pairs of left and right teeth, formation of the left one was always somewhat faster.

Crown discolorations – Three of the specimens examined demonstrated obvious crown discolorations. Among these was tooth 18, shown in Figures 1a–c, the entire crown of which exhibited a gray-brown hue that intensified in the cervical area to become a darker circular band.

In the overview micrographs (Fig. 2a, b), the whole enamel layer fluoresced: strongly along the EDJ and more faintly in the more superficial regions. In the cervical crown dentin corresponding to the more darkly stained enamel, a series of fluorescent bands lying close together and following the typical course of incremental lines (von Ebner's lines) was observed (Fig. 2b). The level at which the occlusal margin of dentin fluorescence met the EDJ (arrow in Fig. 2c), the CLSM revealed a change in intensity of enamel labeling. The border between the two intensities ran in a slight curve to the tooth surface and corresponded to the occlusal margin of the darker crown pigmentation. Enamel areas on the cervical side of this border fluoresced more intensely and revealed clearly labeled incremental lines (lines of Retzius; Fig. 2c). On the occlusal side of the border up to the cusp tip, the outer enamel fluoresced uniformly but faintly, whereas labeling was strong along the EDJ (Fig. 2c, d). In the latter region, fluorescing enamel prisms gave the impression of undulating tufts projecting from the EDJ (Fig. 2d).

Root discolorations Tooth 18 with the crown pigmentation (Fig. 1a–c) also exhibited several faintly brown rings of staining on the root, which spared only the apex. Tooth 48, shown in Figures 1d and e, was obtained from the same patient. Its root exhibited a broad grayish band extending from the CEJ over the entire cervical third. In the last example, tooth 38 (Fig. 1f, g), only two dark brown bands were seen in the apical half of the root.

In the micrographs, fluorescent labeling was evident along incremental lines in the root dentin (Fig. 2c, 3e, 4d). At the CDJs, these markings formed small hooks bent toward the coronal (Fig. 3d). Originating from these hooks, fluorescent lines running coronally and following the incremental lines of root cementum were visible with the CLSM (Fig. 3d, 4c, d). In the acellular extrinsic fiber cementum (AEFC) of the coronal root areas, these lines were more or less parallel to the CDJ and

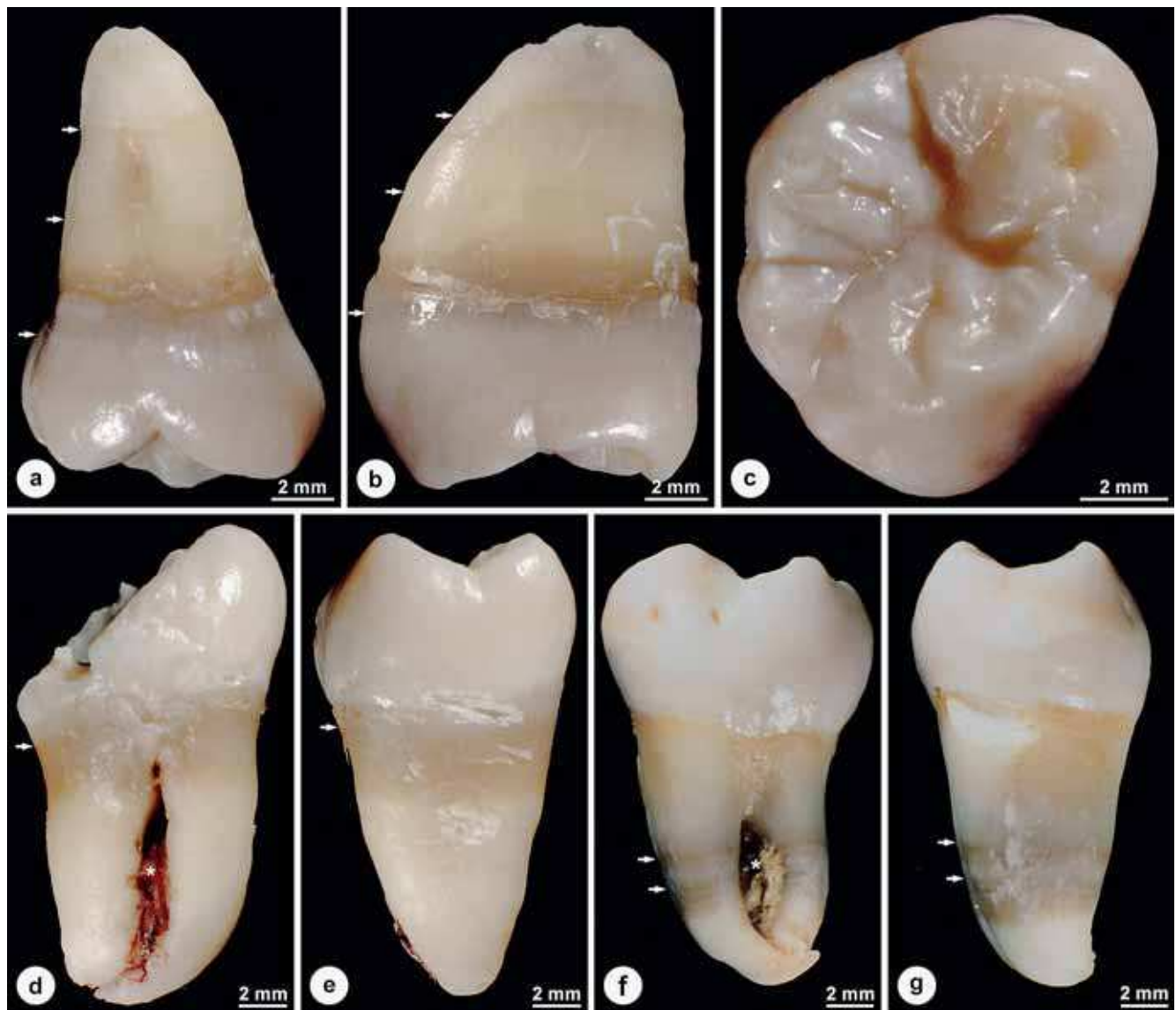


Fig. 1 Macroscopically visible crown (a–c) and root discoloration (d–g). Buccal (a, d, f), mesial (b, e, g), and occlusal (c) views of three wisdom teeth, microscopic findings of which are displayed in Figs. 2–4. Arrows point to the occlusal margins of annular pigmentations, asterisks (d, f) mark interradicular bone. Original magnifications a, b: 4×; c: 4.5×; d–g: 3×.

so close together that they could not be associated with particular bands of dentin labeling. In contrast, fluorescent lines in the cellular mixed fiber cementum (CMFC) of the more apical root areas were separated more clearly and could usually be associated with a band of dentin labeling.

Bone labeling – Pieces of interradicular bone septa which were accidentally removed together with three lower wisdom teeth were also examined microscopically. Two of the three bone fragments revealed fluorescent labeling at inner and outer surfaces, i.e., along the periodontal space and around vascular canals and bone marrow spaces (Fig. 4c). The two patients had taken minocycline until 8 months and 2 years prior to tooth extraction, respectively. In the third case without bone labeling, acne treatment had been terminated about 3 years before the removal of the wisdom teeth.

Discussion

The findings obtained in this study show that brownish discolorations of third molar crowns can result from a treatment

of acne with minocycline during crown formation at ages from 9 to 15 years. After completion of crown development, however, only annular pigmentations of the root seem to occur when minocyclines are taken until the age of about 22 years. All discolorations were associated with a reproducible histological pattern of fluorescent labeling, which in turn corresponded fairly well with the periods of tetracycline treatment revealed by the medical history. Crown pigmentation was combined with fluorescent incremental lines in the crown dentin, while root pigmentation was associated with fluorescent incremental lines in root dentin and cementum.

This pattern conclusively shows that minocycline had been incorporated during third molar development, rather than after termination of tooth formation, as suggested by several previous reports (FENDRICH & BROOKE 1984, POLIAK ET AL. 1985, CALE ET AL. 1988, ROSEN & HOFFMANN 1989, BERGER ET AL. 1989, WESTBURY & NAJERA 1997, GOOD & HUSSEY 2003). Our findings also show that minocycline incorporated into dental hard tissues does fluoresce, although upon excitation with green light (wavelengths around 500 nm) and not or only weakly upon

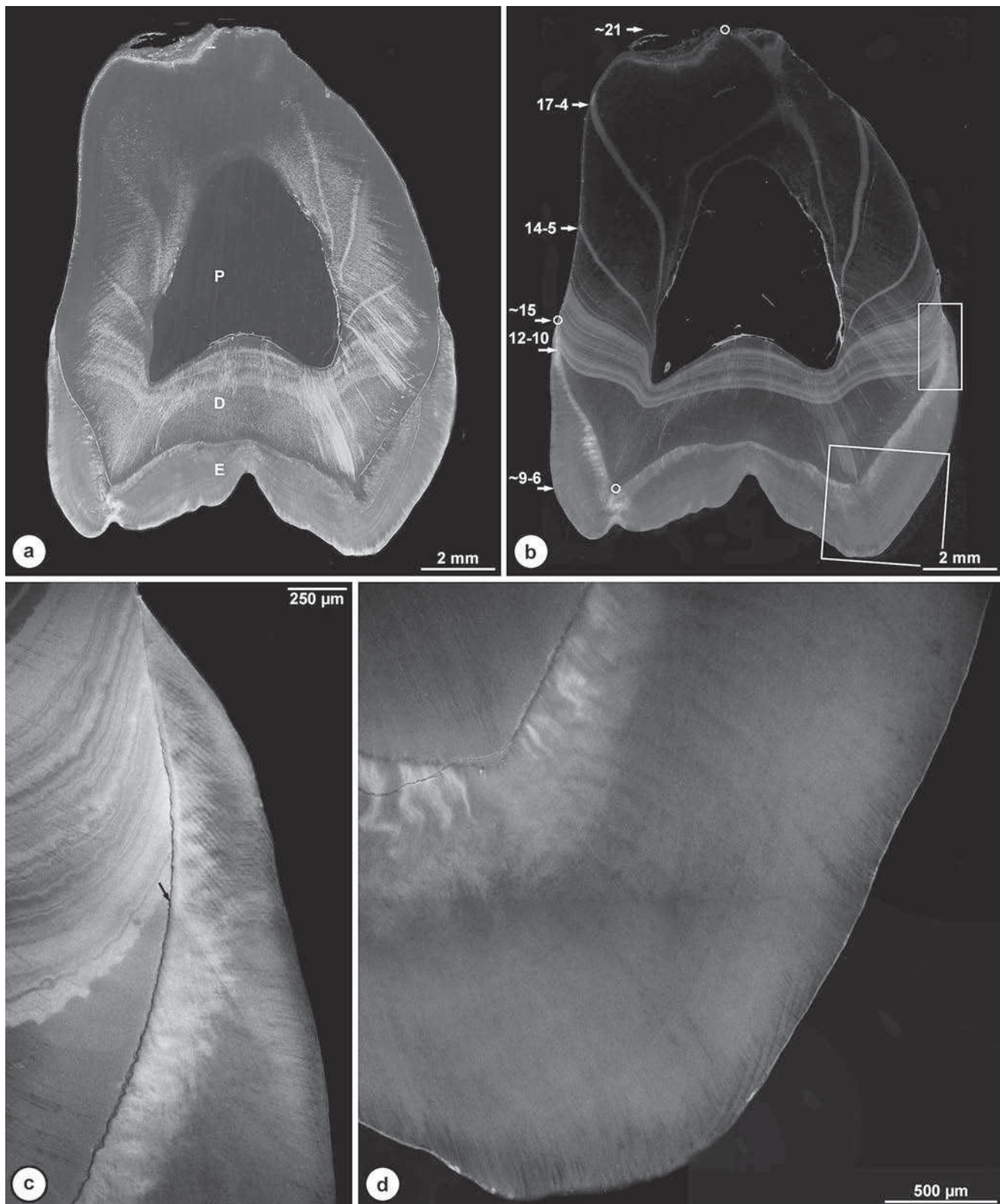


Fig. 2 Microscopic findings associated with crown discoloration in tooth 18 shown in Fig. 1a–c. a, b: Overviews in darkfield (a) and widefield fluorescence (b) illumination of a bucco-lingually ground section. Arrows (b) point to the occlusal margins of fluorescent labeling at the EDJ and CDJ, the respective age indications (in years-months) were derived from a detailed medical history; the circles over the EDJ at the cusp tip, at the CEJ, and at the apex mark the start and end of crown and root formation, the corresponding age indications are average values from the literature; the two rectangles mark the location of the details shown in c and d; E = enamel, D = dentin, P = pulp. c, d: Details of the cervical margin of the crown (c) and the palatal cusp (d) obtained with fluorescence illumination in the CLSM. The arrow (c) points to the margin of the dentin fluorescence, a corresponding margin in the enamel follows a slightly curved course from this point outwards and to the lower edge of the image. Original magnifications a, b: 6.5×; c, d: 100×.

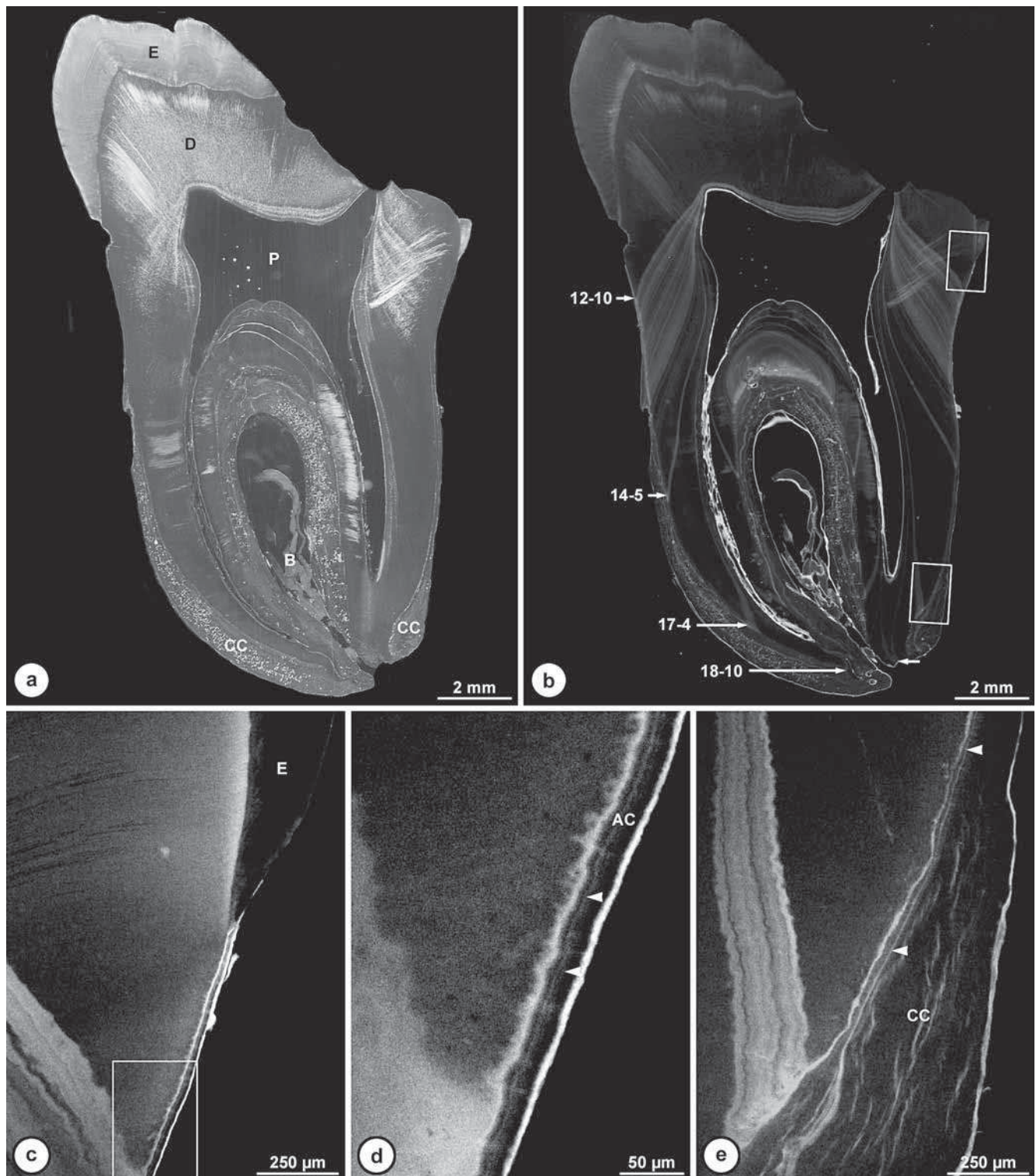


Fig. 3 Microscopic findings associated with discoloration of the cervical root region in tooth 48 shown in Fig. 1d, e. Overviews in darkfield (a) and widefield fluorescent (b) illumination of a mesio-distally ground section. Arrows (b) point to the occlusal margins of fluorescent labels at the CDJ, the respective age indications correspond to those of Fig. 2b, because the tooth was obtained from the same patient; the two rectangles mark the location of the details shown in c and e; E = enamel, D = dentin, P = pulp, B = interdental bone, CC = cellular mixed fiber cementum. c-e: Details of the neck of the tooth (c) and the AEFC (d) as well as of the apical CMFC (e) obtained with fluorescence illumination in the CLSM. The rectangle (c) marks the location of the detail shown in d; arrowheads (d, e) point to labeled incremental lines in acellular (AC) and cellular cementum (CC; e). Original magnifications a, b: 6.5×; c, e: 100×; d: 400×.

UV excitation with the classically used Wood's lamp (WESTBURY & NAJERA 1997). This is in agreement with the result of CALE ET AL. (1988), who also observed fluorescence upon excitation with light of 495 nm wavelength.

In order to correlate the fluorescent labeling with the chronological progression of third molar development, we used the information on tooth formation stages given by MOORREES ET AL. (1963) and DEMIRJIAN ET AL. (1973), although among human

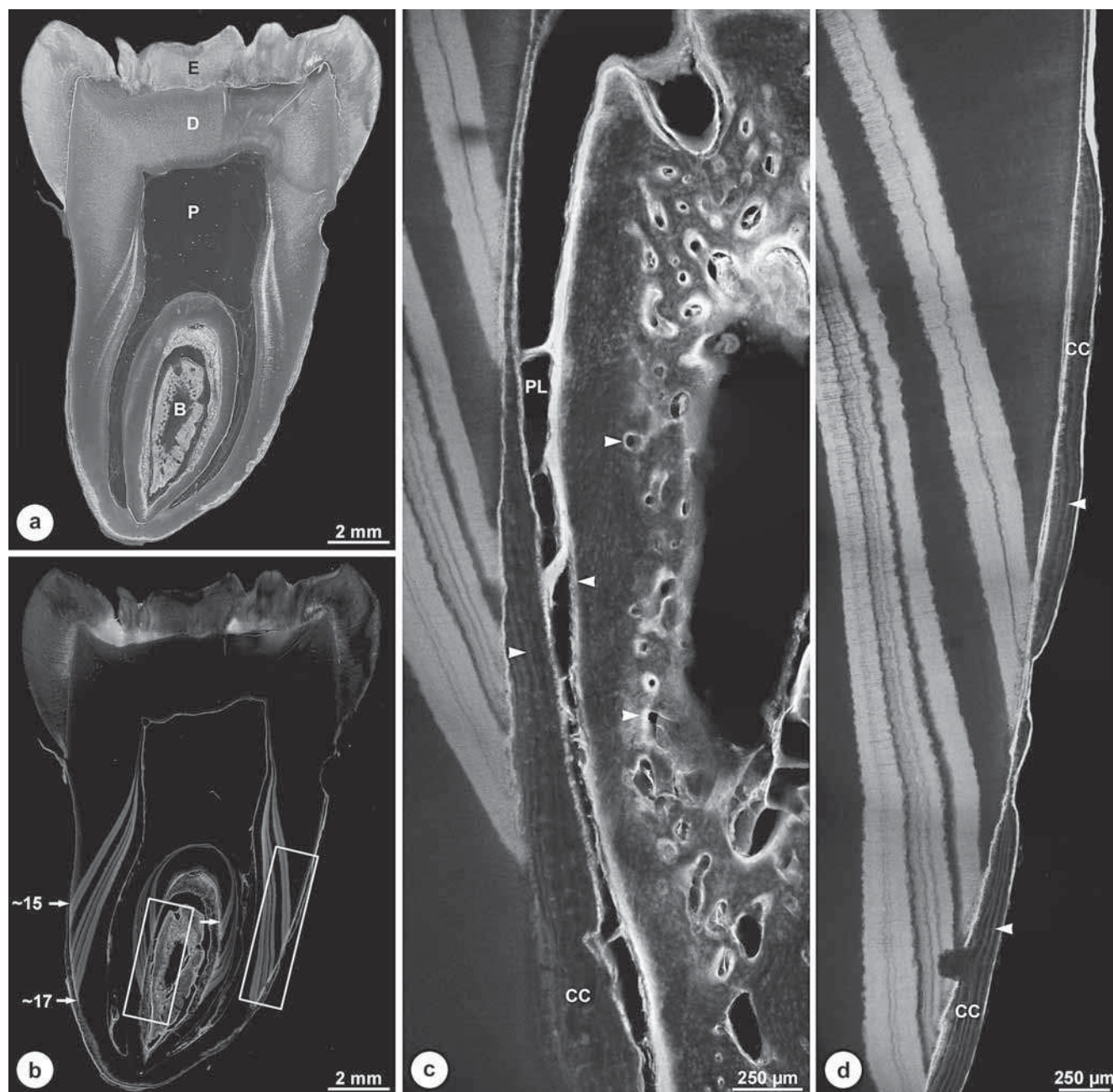


Fig. 4 Microscopic findings associated with root and bone discoloration in tooth 38 shown in Fig. 1f, g. Overviews in darkfield (a) and widefield fluorescent (b) illumination of a mesio-distally ground section. Arrows (b) point to the occlusal and apical margins of fluorescent labels at the CDJ, the respective age indications (in years) were derived from the medical history; the two rectangles mark the location of the details shown in c and d; E = enamel; D = dentin; P = pulp; B = interradicular bone. c, d: Details of the interradicular bone (c) and CMFC (d) obtained with fluorescent illumination in the CLSM; arrow heads point to labeled endosteal and periosteal bone surfaces (c) as well as growth lines in cellular cementum (CC; c, d); note the intense auto-fluorescence of remainders of periodontal ligament (PL) rich in collagen (c). Original magnifications a, b: 6.5×; c, d: 100×.

teeth, third molars exhibit the largest variability regarding inception and rate of formation (MINCER ET AL. 1993, MEINL ET AL. 2007). The duration of up to 10 years for their complete development is the longest (HARRIS 2007), and in contrast to other tooth types, formation of wisdom teeth starts earlier in females, but progresses more rapidly and terminates earlier in males (ENGSTRÖM ET AL. 1983, MINCER ET AL. 1993, MEINL ET AL. 2007). Nevertheless, the attainment of specific developmental stages is significantly correlated with the chronological and skeletal age of the individuals (ENGSTRÖM ET AL. 1983).

Several forensic studies indicated that on the average, maxillary wisdom teeth are formed earlier than mandibular (MINCER

ET AL. 1993, MARTIN-DE LA HERAS ET AL. 2008). Our intraindividual comparisons confirm this finding, although only four out of six maxillary molars were more advanced in development than their mandibular counterparts. No significant differences between left and right teeth have yet been found (MINCER ET AL. 1993, MEINL ET AL. 2007), but in our sample of two left/right pairs, the formation of the left specimen was always more advanced.

Crown discolorations – According to current knowledge, enamel mineralization proceeds in two steps (SCHROEDER 2000). At first, ameloblasts secrete a protein matrix in which hydroxyapatite crystals are deposited up to a concentration of about

25%. In a second step, the enamel maturation, enamel matrix proteins are degraded and resorbed almost completely, while hydroxyapatite crystals grow in thickness, until the enamel attains a mineral content of about 95%. Consequences of this formation in two stages are also evident in the wisdom teeth showing crown pigmentation. The darkly stained cervical enamel which fluoresced more intensely and corresponded to labeled crown dentin was apparently in the process of matrix secretion and initial mineralization when minocycline was taken. In contrast, the weaker, but uniform fluorescence of the enamel farther toward the occlusal can be attributed to minocycline incorporation during enamel maturation alone. This interpretation agrees with observations of BEVELANDER & NAKAHARA (1965), suggesting that tetracycline is not only built into forming enamel, but also into enamel that has already initially mineralized. At least in part, this could also explain the macroscopically visible discoloration of the entire enamel in tooth 18 shown in Figures 1a–c.

The question of whether tetracyclines in general (HAMMARSTRÖM 1967) and minocycline in particular (BOWLES & BOKMEYER 1997) are bound to proteins or mineral is still a matter of debate. In regard to this controversy, it was noteworthy that in the teeth with crown discolorations in this study, enamel components such as lines of Retzius and prisms fluoresced, and that this labeling was still visible after termination of root formation, hence years after completion of enamel development and thus almost total removal of enamel matrix proteins. This finding strongly suggests that minocycline, similar to other tetracyclines (BENNET & LAW 1967), is incorporated into mineralizing enamel, and that this incorporation is at least partly related to mineral deposition.

Rather surprising was the observation that crown pigmentation occurred only in patients who received acne treatment at 12–14 years of age, that is, at a relatively early stage of crown formation. If administration of minocycline starts only a little later, i. e., immediately following initiation of root formation at about 15 years of age, enamel maturation seems to be complete or associated with such a low degree of mineral deposition that visible discolorations are unlikely.

Root discolorations – Labeling of radicular dentin also corresponded to the location of the mineralization front at the time of minocycline intake. Darker intervals between individual fluorescent lines can most likely be attributed to fluctuating serum levels of minocycline and confirm the observation that after administration, tetracycline is incorporated into teeth very rapidly (BEVELANDER & NAKAHARA 1965) and deposited primarily in intertubular dentin (LOVE & CHANDLER 1996). In teeth from patients with an accurate history, series of fluorescent lines could be assigned to periods of minocycline consumption, and various teeth from one individual demonstrated an identical pattern of fluorescent labeling, although sometimes shifted in an occluso-apical direction due to differing tooth formation periods of maxillary and mandibular molars.

The irregular margins of the dentin labeling, which were evident in the CLSM, are probably related to the mechanism of dentin mineralization. In intertubular dentin, hydroxyapatite is first deposited as globules, which subsequently fuse at a short distance from the mineralization front (SCHROEDER 2000). These globules seem to be evident along the margin between fluorescent and non-fluorescent dentin, which is a further indication that incorporation of minocyclin is associated with mineral deposition. The hook-shaped course of dentin labeling along the CDJ might result from the delayed mineralization of the outer radicular dentin. During root formation, this peripheral

zone initially remains uncalcified, and thus allows periodontal cells to intermingle with collagen fibrils of the innermost cementum layer and outermost dentin. Only when this newly created fiber fringe is completed about 200–300 µm coronally of the growing root tip, is it mineralized together with the peripheral dentin (BOSSHARDT & SCHROEDER 1991).

The thin fluorescent lines in root cementum also run along growth lines, in AEFC approximately parallel to the CDJ. As AEFC is formed very slowly, fluorescent lines are much thinner and weaker than those in dentin. Even with the CLSM, they are resolved as separate lines only when periods of minocycline administration are widely separated. In the CMFC of root areas located farther apically, which is formed much faster, individual fluorescent lines running a course not exactly parallel to the CDJ can be identified. As a result, the entire root cementum coronal to the dentin marking contains fluorescent growth lines, but root pigmentation was always annular. Obviously, cementum labeling is too thin and weak to be recognized macroscopically. Therefore, root staining visible to the naked eye most likely results from incorporation of minocycline into dentin.

Bone labeling – Interradicular bone septa are built only during eruption of multi-rooted teeth and, therefore, can also incorporate tetracyclines administered against acne during third molar development. Indeed, two out of three accidentally removed bone fragments did reveal fluorescent labeling. The intervals between the completion of acne treatment and the tooth extraction in the three cases suggest that minocycline incorporated into mineralizing surfaces of alveolar bone can remain there and cause visible discoloration for about 2 years. After longer intervals of time, they seem to disappear, because the fluorescent labeling is eliminated through physiological bone remodeling.

In summary, we conclude from the obtained findings that minocycline, similar to other tetracyclines, is incorporated into mineralizing dental tissues during tooth formation, and thus causes brownish pigmentation of the crowns and roots. In the majority of cases, the differential diagnosis of these discolorations appears to be possible with a thorough medical history.

Acknowledgments

The authors are grateful to Jacqueline Hofmann-Lobsiger and Jinan Fierz for skillful laboratory assistance and preparation of the microscopic slides. Many thanks are also due to the Center of Microscopy and Image Analysis, University of Zurich for providing the CLSM and support with its use. Last but not least, we thank the referring colleagues, in particular Dr. E. Schmid-Meier, who initiated this study, and Dr. G. Neugebauer, who provided the detailed information on the first two specimens described in this report.

Résumé

L'objectif de cette étude était de vérifier s'il existait une relation entre la décoloration brunâtre de la couronne et de la racine des dents de sagesse et le traitement d'acné avec des préparations à base de tétracyclines. 17 troisièmes molaires décolorées de neuf patients ont été encastrées non-décalcifiées, coupées en direction axiale et examinées à l'aide de la microscopie fluorescente. Le début et la durée d'une administration de tétracyclines ont été déterminées par anamnèse. Tous les cas sauf un ont confirmé l'utilisation d'une préparation contre l'acné contenant des minocyclines.

Les analyses au microscope ont montré des bandes d'une fluorescence intensive dans la dentine de toutes les dents. Ces bandes correspondaient au front de minéralisation lors de l'administration de la tétracycline. Si la thérapie contre l'acné a eu lieu avant que la formation des couronnes soit terminée, c'est-à-dire avant l'âge de 15 ans, la couronne des troisièmes molaires présentait une coloration brunâtre plus ou moins uniforme. Ceci parce que pendant la formation de la partie cervicale de la couronne, l'émail de la surface occlusale mûrit en absorbant des minéraux.

Si la thérapie de l'acné a eu lieu entre l'âge de 15 et 22 ans, des rayures annulaires brunes ont été constatées uniquement sur les racines des troisièmes molaires. Il paraît évident que ces rayures sont le résultat de l'incorporation de la tétracycline dans la dentine, étant donné que les lignes fluorescentes de croissance dans le ciment sont trop fines pour être cliniquement visibles.

Trois septa d'os accidentellement extraits avec les dents, ont montré que la tétracycline reste incorporée dans l'os pendant environ deux ans. Elle est ensuite éliminée par le remodelage physiologique.

References

- Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Doku-med, Basel (2009)
- BENNET I C, LAW D B: Incorporation of tetracycline in developing enamel and dentin in dogs. *J Dent Child* 34: 93–95 (1967)
- BERGER R S, MANDEL E B, HAYES T J, GRIMWOOD R R: Minocycline staining of the oral cavity. *J Am Acad Dermatol* 21: 1300–1301 (1989)
- BEVELANDER G: The effect of tetracycline on mineralization and growth. *Adv Oral Biol* 1: 205–223 (1964)
- BEVELANDER G, NAKAHARA H: Correlation between tetracycline binding and mineralization in dentin and enamel. *Anat Rec* 153: 141–147 (1965)
- BOSSHARDT D D, SCHROEDER H E: Initiation of acellular extrinsic fiber cementum on human teeth. A light- and electron-microscopic study. *Cell Tissue Res* 263: 311–324 (1991)
- BOWLES W H, BOKMEYER T J: Staining of adult teeth by minocycline: Binding of minocycline by specific proteins. *J Esthet Dent* 9: 30–34 (1997)
- CALE A E, FREEDMAN P D, LUMERMAN H: Pigmentation of the jawbones and teeth secondary to minocycline hydrochloride therapy. *J Periodontol* 59: 112–114 (1988)
- COHEN B D, ABRAMS B L: An unusual case of stained roots of unerupted third molars. *Gen Dent* 37: 342–343 (1989)
- COHLAN S Q: Tetracycline staining of teeth. *Tera-tology* 15: 127–129 (1977)
- DE SALVIA A, CALZETTA C, ORRICO M, DE LEO D: Third mandibular molar radiological development as an indicator of chronological age in a European population. *Forensic Sci Int* 146S: S9–S12 (2004)
- DEMIRJIAN A, GOLDSTEIN H, TANNER J M: A new system of dental age assessment. *Hum Biol* 45: 221–227 (1973)
- DRISCOLL M S, ROTHE M J, ABRAHAMIAN L, GRANT-KELS J M: Long-term oral antibiotics for acne: Is laboratory monitoring necessary? *J Am Acad Dermatol* 28: 595–602 (1993)
- ENGSTRÖM C, ENGSTRÖM H, SAGNE S: Lower third molar development in relation to skeletal maturity and chronological age. *Angle Orthod* 53: 97–106 (1983)
- FENDRICH P, BROOKE R I: An unusual case of oral pigmentation. *Oral Surg* 58: 288–289 (1984)
- GOOD M L, HUSSEY D L: Minocycline: stain devil? *Brit J Dermatol* 149: 237–239 (2003)
- HAMMARSTRÖM L: Different localization of tetracycline and simultaneously injected radiocalcium in developing enamel. *Calcif Tissue Res* 1: 229–242 (1967)
- HARRIS E F: Mineralization of the mandibular third molar: A study of American blacks and whites. *Am J Phys Anthropol* 132: 98–109 (2007)
- KASPER K A, AUSTIN D, KVANLI A H, RIOS T R, SENN D R: Reliability of third molar development for age estimation in a Texas Hispanic population: A comparison study. *J Forensic Sci* 54: 651–657 (2009)
- KNELL B, RUHSTALLER P, PRIEELS F, SCHMELING A: Dental age diagnostics by means of radiographical evaluation of the growth stages of lower wisdom teeth. *Int J Legal Med* 123: 465–469 (2009)
- LIVERSIDGE H M: Timing of human mandibular third molar formation. *Ann Hum Biol* 35: 294–321 (2008)
- LOVE R M, CHANDLER N P: A scanning electron and confocal laser microscope investigation of tetracycline-affected human dentine. *Int Endod J* 29: 376–381 (1996)
- MARTIN-DE LA HERAS S, GARCÍA-FORTEA P, ORTEGA A, ZODOCovich S, VALENZUELA A: Third molar development according to chronological age in populations from Spanish and Magrebian origin. *Forensic Sci Int* 174: 47–53 (2008)
- MEINL A, TANGL S, HUBER C, MAURER B, WATZEK G: The chronology of third molar mineralization in the Austrian population – a contribution to forensic age estimation. *Forensic Sci Int* 169: 161–167 (2007)
- MINCER H H, HARRIS E F, BERRYMAN H E: The A.B.F.O. study of third molar development and its use as an estimator of chronological age. *J Forensic Sci* 38: 379–390 (1993)
- MOORREES C F A, FANNING E A, HUNT E E JR: Age variation of formation stages for ten permanent teeth. *J Dent Res* 42: 1490–1502 (1963)
- OLZE A, TANIGUCHI M, SCHMELING A, ZHU B-L, YAMADA Y, MAEDA H, GESERICK G: Comparative study on the chronology of third molar mineralization in a Japanese and a German population. *Leg Med* 5: S256–S260 (2003)
- OPRICA C, EMTSTAM L, HAGSTRÖMER L, NORD C E: Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 87: 246–254 (2007)
- POLIAK S C, DIGIOVANNA J J, GROSS E G, GANTT G, PECK G L: Minocycline-associated tooth discoloration in young adults. *JAMA* 254: 2930–2932 (1985)
- ROSEN T, HOFFMANN T J: Minocycline-induced discoloration of the permanent teeth. *J Am Acad Dermatol* 21: 569 (1989)
- SCHROEDER H E: Pathobiologie oraler Strukturen. Zähne, Pulpa, Parodont. 3. Aufl., Karger, Basel (1997)
- SCHROEDER H E: Orale Strukturbiologie. Entwicklungsgeschichte, Struktur und Funktion normaler Hart- und Weichgewebe der Mundhöhle und des Kiefergelenks. 5. Aufl., Thieme, Stuttgart (2000)
- STEWART D J: The effects of tetracyclines upon the dentition. *Br J Dermatol* 76: 374–378 (1964)
- ULVESTAD H, LÖKKEN P, MIÖRUD F: Discoloration of permanent front teeth in 3,157 Norwegian children due to tetracyclines and other factors. *Scand J Dent Res* 86: 147–152 (1978)
- WEIYMAN J: The clinical appearances of tetracycline staining of the teeth. *Br Dent J* 118: 289–291 (1965)
- WESTBURY L W, NAJERA A: Minocycline-induced intraoral pharmacogenic pigmentation: Case reports and review of the literature. *J Periodontol* 68: 84–91 (1997)
- YAFFE S J, BIERMAN C W, CANN H M, COHEN S N, FREEMAN J, SEGAL S, SOYKA L F, WEISS C F, CHUDZIK G: Requiem for tetracyclines: Committee on Drugs. *Pediatrics* 55: 142–143 (1975)

LINDA G. ANTONINI
HANS ULRICH LUDER

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

Korrespondenzadresse

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

Schweiz Monatsschr Zahnmed 121:
423–431 (2011)

Zur Veröffentlichung angenommen:
31. August 2010

Zahnverfärbungen durch Tetracycline – heute noch?

Auswertung einer Fallserie

Schlüsselwörter: Akne vulgaris, Tetracycline, Weisheitszahn, Zahnverfärbung

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

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

Einleitung

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

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

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

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

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

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

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

Material und Methoden

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

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

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

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

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

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

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

Resultate

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

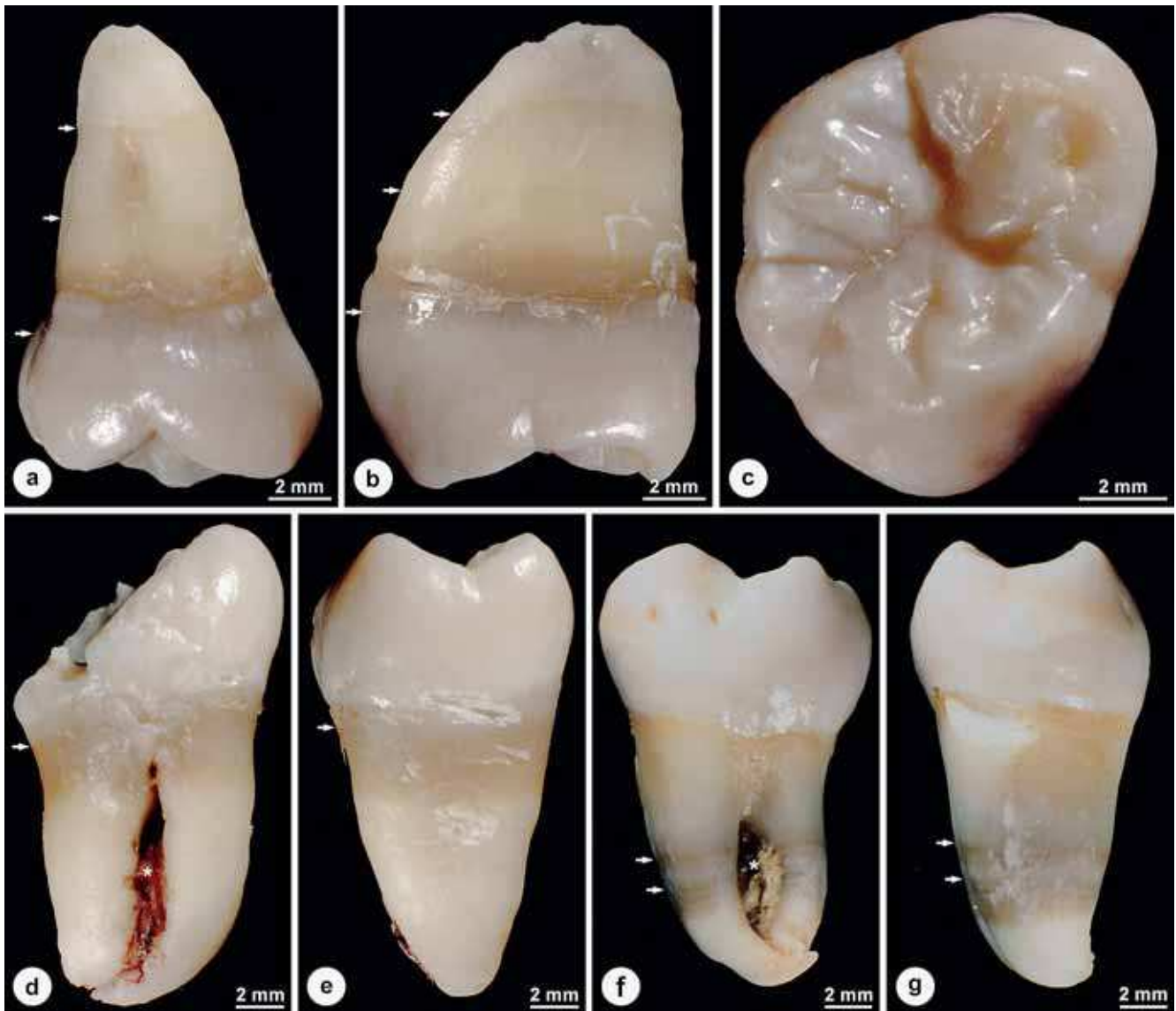


Abb. 1 Makroskopisch sichtbare Kronen- (a–c) und Wurzelverfärbung (d–g). Bukkal- (a, d, f), Mesial- (b, e, g) und Okklusalan-sichten (c) von drei Weisheitszähnen, deren mikroskopische Befunde in den Abb. 2–4 wiedergegeben sind. Pfeile markieren die okklusalen Ränder der zirkulären Verfärbungen, Asteriske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

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

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

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

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

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

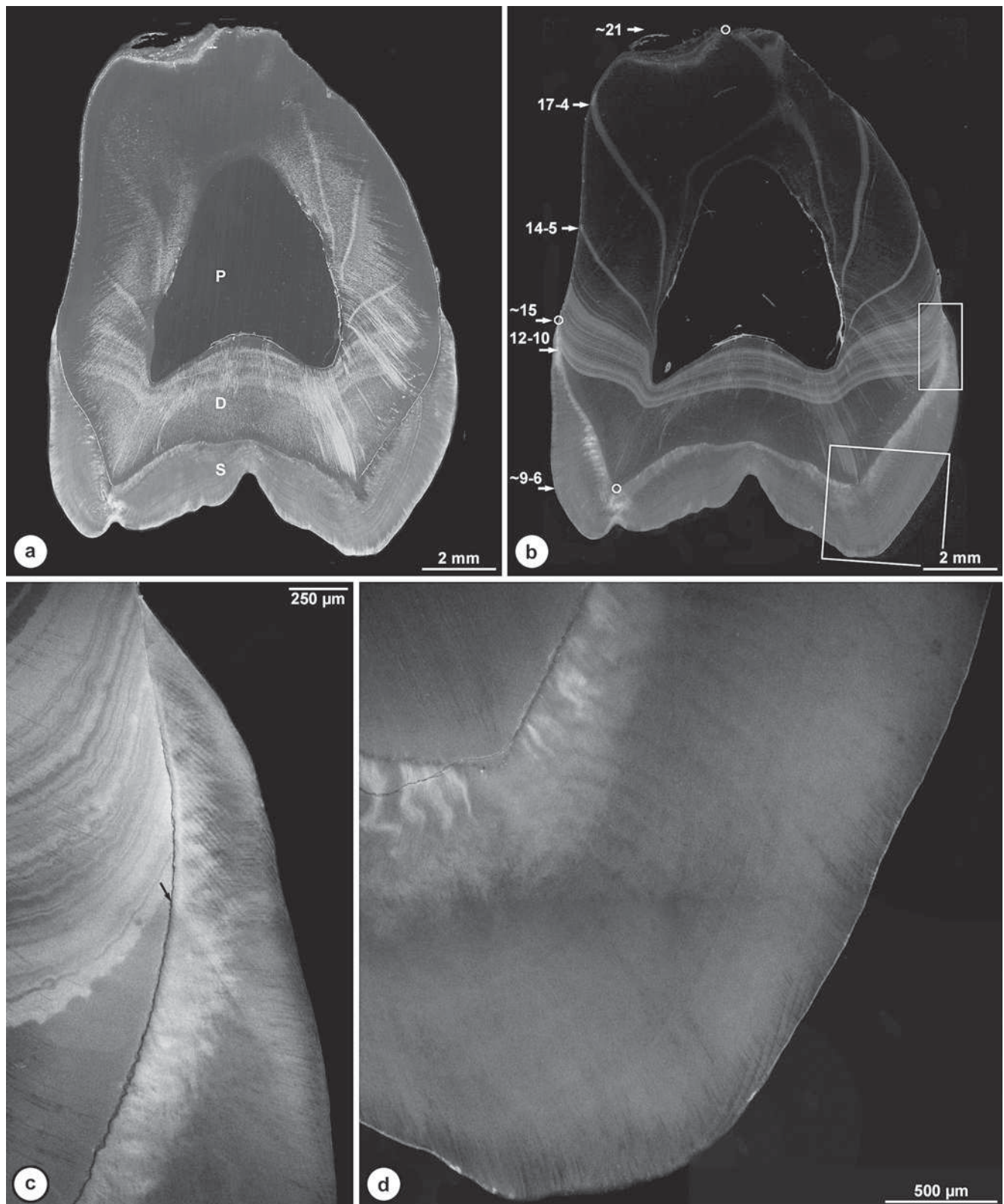


Abb. 2 Mikroskopischer Befund bei Kronenverfärbung (Zahn 18 von Abb. 1a–c). a, b: Übersichten bei Dunkelfeld- (a) und konventioneller Fluoreszenzbeleuchtung (b) eines bucco-palatalen Schliffes. Pfeile (b) weisen auf die okklusalen Begrenzungen der Fluoreszenzmarkierung an der SDG bzw. ZDG hin, die zugehörigen Altersangaben (Jahre-Monate) stammen von einer detaillierten Anamnese; die Kreise über der SDG an der Höckerspitze, an der SZG und am Apex markieren Beginn und Ende der Kronen- und Wurzelbildung, die entsprechenden Altersangaben sind Durchschnittswerte aus der Literatur; die beiden Rechtecke markieren die Lage der Detailansichten c und d; S = Schmelz, D = Dentin, P = Pulpa. c, d: Detailansichten des zervikalen Kronenrandes (c) und des palatinalen Höckers (d) bei Fluoreszenzbeleuchtung im CLSM. Der Pfeil (c) markiert die Grenze der Fluoreszenzmarkierung im Dentin; die zugehörige Grenze im Schmelz verläuft von diesem Punkt leicht gekrümmt nach aussen und zum unteren Bildrand. Originalvergrößerungen a, b: 6.5×; c, d: 100×.

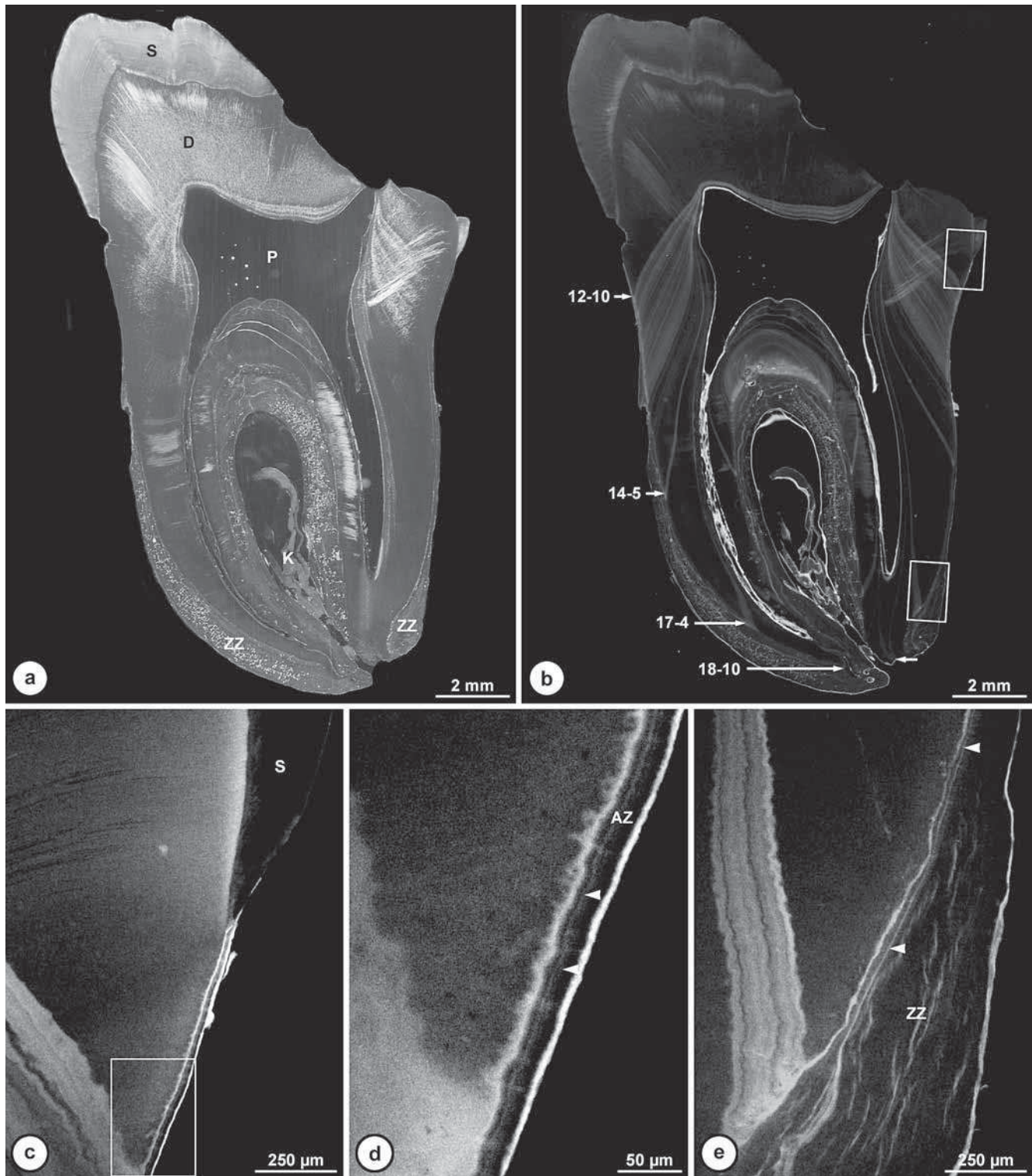


Abb. 3 Mikroskopischer Befund bei Verfärbung im zervikalen Wurzelbereich (Zahn 48 von Abb. 1d, e). Übersichten bei Dunkelfeld- (a) und konventioneller Fluoreszenzbeleuchtung (b) eines mesio-distalen Schliffes. Pfeile (b) weisen auf die okklusalen Begrenzungen der Fluoreszenzmarkierung an der ZDG hin,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

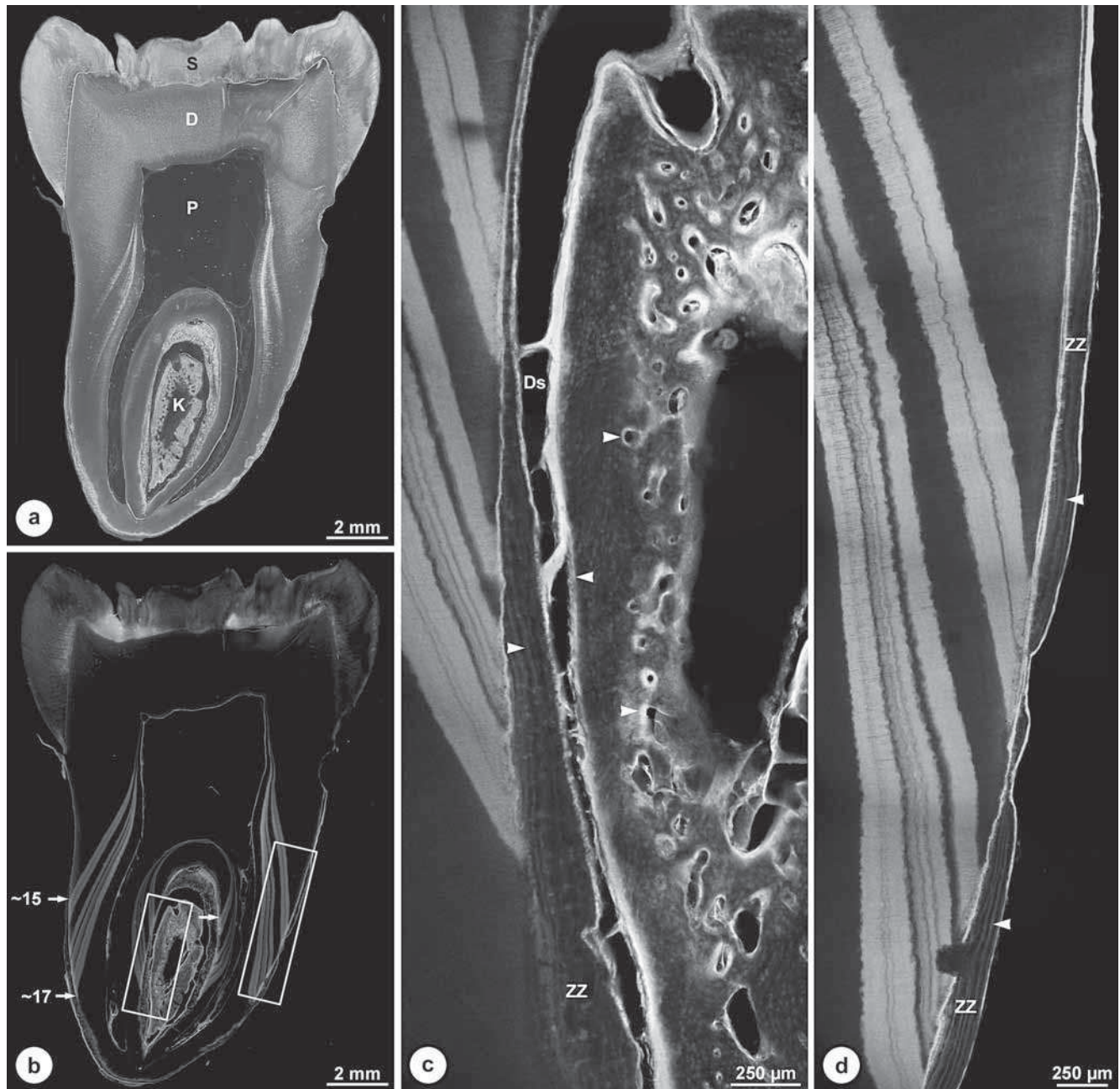


Abb. 4 Mikroskopischer Befund bei kombinierter Wurzel- und Knochenverfärbung (Zahn 38 von Abb. 1f, g). Übersichten bei Dunkelfeld- (a) und konventioneller Aufsicht-Fluoreszenzbeleuchtung (b) eines mesio-distalen Schliffes. Pfeile (b) weisen auf die okklusale und apikale Begrenzungen der Fluoreszenzmarkierung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

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

Diskussion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Verdankung

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

Literaturverzeichnis siehe englischen Text, Seite 422.