



Thèse

2023

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Modifications du condyle mandibulaire chez les rats ayant une fonction masticatoire unilatérale

De Carli, Enrico

How to cite

DE CARLI, Enrico. Modifications du condyle mandibulaire chez les rats ayant une fonction masticatoire unilatérale. Doctoral Thesis, 2023. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:168764

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:168764>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:168764](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:168764)

Thèse préparée sous la direction des Professeurs Stavros Kiliaridis et
Gregory Antonarakis

Modifications du condyle mandibulaire chez les rats ayant une fonction masticatoire unilatérale

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine dentaire
par

Enrico DE CARLI

de

Udine (Italie)

Thèse n° 804
Genève 2022

Table des matières

Résumé	3
Abstract	4
Introduction	5
Article original	9
Discussion	18
Conclusion	25
Remerciements	26
Bibliographie	27

Résumé

Objectif : Certaines malocclusions ou la perte unilatérale de dents peuvent entraîner une charge fonctionnelle asymétrique des deux côtés de la mandibule pendant la mastication et induire des asymétries squelettiques au niveau du processus condylien des individus en croissance. Cependant, chez les adultes, l'asymétrie fonctionnelle peut avoir un impact différent. L'objectif de la présente étude était d'étudier en trois dimensions les effets de la fonction masticatoire unilatérale sur la morphologie du processus condylien chez les rats en croissance et les rats adultes, ainsi que les processus adaptatifs de la charge condylienne différentielle.

Matériel et méthodes : Cinquante-six rats Wistar en croissance et adultes âgés respectivement de 4 et 26 semaines ont été obtenus. Les molaires maxillaires droites des animaux expérimentaux ont été extraites et tous les animaux ont été suivis pendant 12 semaines. Des images tridimensionnelles ont été obtenues par un examen de micro tomographie informatisée (micro-CT) in-vivo. Les mesures suivantes ont été étudiées : hauteur du processus condylien, largeur de la base condylienne et surface de la section condylienne.

Résultats : Bien qu'aucune différence n'ait été trouvée en ce qui concerne la hauteur du processus condylien et la largeur de la base, la section transversale du condyle du côté de l'extraction n'a pas augmenté pendant la croissance chez les jeunes rats. Aucune différence de ce type n'a été constatée chez les adultes. Les jeunes rats avaient une hauteur condylienne, une largeur de base et une surface de section transversale statistiquement plus courtes que les rats adultes et ont montré une croissance significative de ces structures pendant la période expérimentale.

Conclusion : La croissance de la hauteur condylienne et de la largeur de base n'est pas entravée par une fonction occlusale réduite, contrairement à la surface transversale moyenne, ce qui implique que la forme du condyle des individus en croissance s'amincit tout en conservant sa longueur, en l'absence de stimuli occlusaux. Le condyle des rats adultes présentant des extractions est moins affecté par les changements d'occlusion.

Abstract

Objective: Certain malocclusions or unilateral tooth loss can lead to asymmetric functional load of the two mandibular sides during mastication and induce skeletal asymmetries to the condylar process of growing individuals. However, in adults, asymmetric function may have a different impact. The aim of the present study was to investigate three-dimensionally the effects of unilateral masticatory function on the condylar process morphology in growing and adult rats and the adaptive processes to differential condylar loading.

Materials and methods: Fifty-six growing and adult Wistar rats aged 4 and 26 weeks respectively were obtained. The maxillary right molars of the experimental animals were extracted and all animals were followed for 12 weeks. Three-dimensional images were obtained by an in-vivo microcomputed tomography (micro-CT) examination. The following measurements were studied: condylar process height, condylar base width, and condylar cross-sectional surface.

Results: While no differences were found with regards to condylar process height and base width, the cross-section of the condyle on the extraction side did not increase during growth in the young rats. No such differences were found in adults. Young rats had statistically significantly shorter condylar height, base width and cross-sectional surface than the adult rats and showed significant growth of these structures during the experimental period.

Conclusion: Condylar height and base width growth are not hindered by reduced occlusal function, contrary to the average cross-sectional surface, which implies that the condyle form of growing individuals becomes thinner while maintaining its length, in the absence of occlusal stimuli. The condyle of adult rats with extractions is less affected by occlusion changes.

Introduction

L'articulation temporomandibulaire et le condyle

L'articulation temporomandibulaire (ATM) est l'articulation bilatérale entre la mandibule et le crâne. Elle est composée du condyle mandibulaire, de la fosse glénoïde, du cartilage condylien, du disque et des ligaments articulaires et des muscles masticateurs.¹ La principale fonction de l'articulation temporomandibulaire est de réguler les mouvements de la mandibule, en permettant la rotation et la translation de celle-ci.²

La morphologie de l'articulation temporomandibulaire est en partie déterminée génétiquement, mais des facteurs environnementaux tels que le développement de l'occlusion et la fonction masticatoire peuvent affecter la croissance et le remodelage des structures. Le régime alimentaire moderne, caractérisé par des aliments mous et transformés, peut contribuer à réduire l'activité masticatoire et une diminution de la fonction masticatoire a été associée à une prévalence accrue de malocclusion et de déficience cranio-faciale.³

En particulier, la direction de la croissance condylienne chez les individus en croissance est étroitement liée à la direction et à la déviation du déplacement mandibulaire⁴ et sa morphologie est également influencée par les forces occlusales et l'éruption dentaire.^{5,6} D'autre part, l'articulation temporomandibulaire adulte a une capacité d'adaptation et de régénération moindre que celle des individus en croissance et est incapable de s'adapter aux changements dentaires qui peuvent se produire et une déformation des surfaces articulaires peut être observée, avec le développement de conditions telles que l'arthrite et les troubles temporomandibulaires.⁷

Farias-Neto⁸ a proposé qu'à un certain moment de la croissance postnatale, l'occlusion et la croissance cranio-faciale deviennent interdépendantes, fonctionnant dans un mécanisme bidirectionnel dans lequel une occlusion stable est nécessaire pour obtenir un développement mandibulaire sain et vice versa.

Par conséquent, contrairement à d'autres articulations, la présence de dents et la relation entre les dents doivent être comprises car les contacts occlusaux et la fonction masticatoire ont un effet sur la musculature et l'articulation elle-même.¹

Le rôle de la fonction sur l'ATM

En raison des activités de contraction des muscles de la mâchoire, l'articulation temporomandibulaire appariées sont soumises à des forces de compression et de traction pendant la fonction, ce que l'on appelle la mise en charge.² La mise en charge des deux côtés de l'articulation temporomandibulaire peut être affectée par différentes influences occlusales, comme l'édentation unilatérale, les interférences occlusales et les déviations fonctionnelles de la mandibule. De même, les malocclusions telles que l'articulé ouvert latéral, l'articulé croisé unilatéral ou l'articulé en ciseaux et les habitudes de succion ou de mastication peuvent toutes entraîner une charge fonctionnelle asymétrique des deux côtés de la mandibule pendant la mastication. Cela peut influencer la croissance condylienne, induire des différences adaptatives et des asymétries squelettiques au niveau du processus condylien et de l'articulation.^{9,11}

Modèles animaux

Pour étudier la relation entre l'articulation temporomandibulaire, la fonction masticatoire et l'occlusion, différents modèles animaux ont été utilisés dans plusieurs recherches.¹²⁻¹⁴ Poikela¹² a étudié les changements dans la croissance cranio-faciale après une période de fonction masticatoire unilatérale chez de jeunes lapins et a signalé que la croissance ne rectifie pas tous les changements asymétriques dans le maxillaire, la mandibule et la fosse glénoïde résultant de la fonction asymétrique. Lindsten¹⁴ a étudié les corrélations entre l'augmentation de la charge masticatoire, le degré d'usure dentaire et la taille, la forme et la surface macroscopique de l'ATM chez le porc, et a signalé que l'exposition à un régime alimentaire plus dur a un impact significatif sur le degré d'usure dentaire mais ne semble avoir aucune conséquence sur la taille des condyles ou sur les changements de forme ou de surface des ATM.

Les modèles de rats sont ceux qui sont le plus utilisés dans la recherche médicale. Le condyle du rat a un contour fin, une forme ovale ou de goutte d'eau et sa longueur maximale se situe dans l'axe antéro-postérieur avec une longueur moyenne de 5 mm. L'anatomie condylienne humaine est similaire, puisque la seule différence principale avec le condyle de rat réside dans le diamètre maximal transversal.¹⁵ Pour cette raison, pour leur croissance rapide, leur facilité de manipulation, leur coût d'entretien peu coûteux et leur patrimoine génétique proche de celui de l'homme, les rats sont devenus l'un des animaux les plus utilisés pour ces recherches.

Des études expérimentales¹⁶⁻²³ sur des rongeurs en croissance ont montré qu'une fonction masticatoire réduite peut être induite par une alimentation molle, en raison de la réduction des forces articulaires sur le condyle lors de la morsure. Le régime alimentaire typique d'un rat est constitué de granulés durs, tandis que le régime mou consiste en ces mêmes granulés réduits en poudre et mélangés à de l'eau pour obtenir une texture de porridge. La modification de la consistance du régime alimentaire entraîne une diminution de la force de morsure et des changements dans la morphologie de la mandibule. En particulier, le ramus devient plus court dans la dimension verticale et antéro-postérieure avec une implication des processus angulaire et condylien. De plus, un déclin localisé de la croissance de la tête condylienne en longueur et en largeur a été rapporté.¹⁶⁻²³ Des rats adultes sans potentiel de croissance ont montré des processus d'adaptation condylienne à une diminution de la fonction masticatoire, mais l'âge croissant peut diminuer la capacité d'adaptation à une fonction altérée.^{23,24}

Mavropoulos¹⁹ a montré qu'un régime alimentaire mou entraînait une réduction de la force du muscle masticateur et une diminution de la charge appliquée à la mandibule, ce qui peut affecter le modelage osseux spécifiquement dans les régions où le muscle masticateur s'attache.

La perte de dents a également un effet sur le processus de croissance mandibulaire. Les extractions de molaires affectent la fonction masticatoire des rats, diminuant la taille de la tête mandibulaire et condylienne,^{8,25-27} mais la relation entre un support occlusal déséquilibré et le développement du processus condylien reste à étudier.

Radiographie et CT

Historiquement, les principales méthodes d'étude de l'articulation temporomandibulaire ont été les crânes secs²⁸ ou les radiographies bidimensionnelles.²⁹ Cependant, l'analyse d'une radiographie bidimensionnelle présente intrinsèquement le risque de faire des erreurs puisqu'il s'agit de la projection d'une structure tridimensionnelle sur un plan bidimensionnel. La structure cranio-faciale de l'homme et des rongeurs a une forme compliquée et les images 2D ne permettent pas de visualiser suffisamment les structures anatomiques en les représentant comme un ensemble de points de repère. Les erreurs générées sont la superposition des structures anatomiques, les images doubles, les distorsions, les angles d'exposition différents entre les sujets, l'absence de réorientation possible et les erreurs de projection.³⁰

Ces dernières années, ces limites ont été dépassées par la radiologie tridimensionnelle qui permet une visualisation précise et détaillée de toutes les structures anatomiques. La micro-tomographie assistée par ordinateur (micro-CT) est une méthode d'imagerie et de quantification des structures osseuses par le biais d'un réseau de reconstruction tridimensionnelle introduite pour la première fois par Feldkamp³¹, qui a utilisé un tube à rayons X microfocal comme source, un intensificateur d'image comme détecteur 2D et une reconstruction à faisceau conique pour créer un objet 3D avec une résolution typique de 50 µm. Cet examen s'est avéré être un moyen précis et efficace d'étudier la structure tridimensionnelle et la densité minérale de l'os dans des études in-vivo³² et in vitro,³³⁻³⁴ permettant aux chercheurs de visualiser et de quantifier en haute résolution la morphologie de surface des structures anatomiques.

La micro-CT a également été utilisée pour étudier les changements condyliens chez les rats dont la fonction masticatoire est diminuée.^{27,36-38} À notre connaissance, il n'existe cependant que deux références dans la littérature^{39,40} dans lesquelles un examen micro-CT in vivo a été utilisé pour examiner les effets d'une diminution de la fonction masticatoire chez les rats, induite par l'extraction des molaires et une alimentation molle. Les deux études, bien qu'elles n'aient utilisé que des rats en croissance, n'ont pas analysé les changements au niveau du processus condylien et n'ont pas évalué la charge fonctionnelle asymétrique des deux côtés de la mandibule, causée par l'extraction unilatérale d'une molaire maxillaire.

Objectif

Par conséquent, l'objectif de cette étude était d'examiner, de manière tridimensionnelle, les effets de la fonction masticatoire unilatérale sur la morphologie du processus condylien de rats en croissance et adultes, ainsi que les processus d'adaptation à la charge différentielle des condyles. Le déséquilibre de la fonction masticatoire a été induit par l'extraction des molaires maxillaires droites et les mesures suivantes ont été analysées : hauteur du processus condylien, largeur de la base condylienne et surface condylienne. Notre hypothèse était qu'un masticatoire unilatéral peut conduire à des changements de forme, de volume et de taille du processus condylien chez les animaux en croissance, et à une adaptation réduite chez les rats adultes en ce qui concerne les changements occlusaux, tels que les condyles surchargés et non opposés.

Received: 6 February 2022 | Revised: 20 March 2022 | Accepted: 24 March 2022

DOI: 10.1111/ocr.12575

RESEARCH ARTICLE

Orthodontics & Craniofacial Research 

Mandibular condyle changes in rats with unilateral masticatory function

Enrico De Carli¹  | Aikaterini Lagou¹ | Stavros Kiliaridis^{1,2}  | Balazs J. Denes¹ 

¹Department of Orthodontics, Clinique Universitaire de Médecine Dentaire, Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland

²Department of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, Dental School/Medical Faculty, University of Bern, Bern, Switzerland

Correspondence

Enrico De Carli, Department of Orthodontics, Clinique Universitaire de Médecine Dentaire, Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland.

Email: enrico.decarli@unige.ch

Abstract

Objective: Certain malocclusions or unilateral tooth loss can lead to asymmetric functional load of the two mandibular sides during mastication and induce skeletal asymmetries to the condylar process of growing individuals. However, in adults, asymmetric function may have a different impact. The aim of the present study was to investigate three-dimensionally the effects of unilateral masticatory function on the condylar process morphology in growing and adult rats and the adaptive processes to differential condylar loading.

Materials and Methods: Fifty-six growing and adult Wistar rats aged 4 and 26 weeks respectively were obtained. The maxillary right molars of the experimental animals were extracted and all animals were followed for 12 weeks. Three-dimensional images were obtained by an in-vivo microcomputed tomography (micro-CT) examination. The following measurements were studied: condylar process height, condylar base width, and condylar cross-sectional surface.

Results: While no differences were found with regards to condylar process height and base width, the cross-section of the condyle on the extraction side did not increase during growth in the young rats. No such differences were found in adults. Young rats had statistically significantly shorter condylar height, base width and cross-sectional surface than the adult rats and showed significant growth of these structures during the experimental period.

Conclusion: Condylar height and base width growth are not hindered by reduced occlusal function, contrary to the average cross-sectional surface, which implies that the condyle form of growing individuals becomes thinner while maintaining its length, in the absence of occlusal stimuli. The condyle of adult rats with extractions is less affected by occlusion changes.

KEYWORDS

condyle morphology, mandibular condyle, micro-CT, molar extraction, occlusal function

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2022 The Authors. *Orthodontics & Craniofacial Research* published by John Wiley & Sons Ltd.

1 | INTRODUCTION

The mandibular condyle, together with the glenoid fossa, condylar cartilage, articular disc and ligaments and masticatory muscles, composes the temporomandibular joint.¹ The main function of the temporomandibular joint is to articulate the mandible with the cranium and to allow mandibular rotary and translatory movements.²

The morphology of the temporomandibular joint is partly genetically determined but development of occlusion and masticatory function can affect growth and remodelling of the structures. In particular, condylar growth direction in growing individuals is closely related to mandibular displacement direction and deviation³ and its morphology is also influenced by occlusal forces and tooth eruption.^{4,5}

On the other hand, the adult temporomandibular joint has less adaptive and regenerative capability than the one of growing individuals and is unable to adjust to dental changes that may occur and a deformation of the articular surfaces can be seen.⁶

Unilateral edentulism, occlusal interferences, functional mandible deviations, malocclusions such as lateral open bite, unilateral cross bite or scissor bite and sucking or chewing habits all can lead to asymmetric functional load of the two mandibular sides during mastication. This may influence condylar growth, induce adaptive differences and skeletal asymmetries to the condylar process and the joint.⁷⁻⁹

Animal experimental studies on growing rats have shown that a low masticatory function induced by a soft diet leads to a lower bite force, to changes in the mandibular morphology and to a localized decline of growth of the condylar head in length and width.¹⁰⁻¹⁶

On the other hand, adult rats with no growth potential have shown condylar adaptive processes to a decreased masticatory function, but increasing age may diminish the capacity to adapt to altered function.^{17,18}

Tooth loss also has an effect on the mandibular growth process. Molar extractions affect the masticatory function of rats, decreasing the mandibular and condylar head size,¹⁹⁻²² but the relationship between unbalanced occlusal support and condylar process development remains to be investigated.

Micro-computed-tomography (micro-CT) is a method to image and quantify bony structures through a three-dimensional reconstruction array first introduced by Feldkamp and coworkers.²³ Such examination has been proven to be a precise and effective way to investigate the three-dimensional structure and mineral density of bone in both in-vivo²⁴ and in vitro^{25,26} studies.

Micro-CT has also been used to study condylar changes on rats with a diminished masticatory function.^{22,27-30} To the best of our knowledge, however, there are only two references in the literature^{31,32} in which an in vivo micro-CT examination was used to examine the effects of a decreased masticatory function on rats, induced by molar extraction and soft diet. Both studies though only used growing rats, did not analyse changes at the condylar process and did not evaluate the asymmetric functional load of the two mandibular sides, caused by unilateral maxillary molar extraction.

Therefore, the aim of this study was to investigate, in a three-dimensional way, the effects of unilateral masticatory function on the condylar process morphology of both growing and adult rats and the adaptive processes to differential loading of condyles. Our hypothesis was that unbalanced masticatory function induced by unilateral teeth loss may lead to changes in shape, volume and size of the condylar process in growing animals, and to reduced adaptation in adult rats in regards to occlusal changes, such as overloaded and unopposed condyles.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Animals

A total of fifty-six Wistar rats at two age groups, 4-week and 26-week-old were obtained and quarantined for 1 week before the start of the experiment. The animals were divided into young and adult group according to the age, each group having 16 experimental subjects, which had the maxillary right molars extracted, and 12 control subjects. Extractions were performed under anaesthesia by intra-peritoneal injection of Ketamine 90 mg/kg and Xylazine 10 mg/kg and supplemented by Buprenorphine 0.1 mg/kg SC 15 minutes before the surgery. The young control (YC), young experimental (YE), adult control (AC) and adult experimental (AE) groups were further divided by molar functionality: the right side of the experimental rats was defined as unopposed (YU and AU), due to the lack of occlusion (hypofunctional side), whereas the left side as overloaded (YO and AO), because of the anticipated higher functional forces applied (hyperfunctional side). All the animals were followed for 12 weeks, weighted at every micro-ct scan procedure, fed a soft diet and had water ad libitum. At the end of the experiment, they were sacrificed at the age of 16 and 38 weeks respectively. The experimental design was approved by the animal experimentation committee of the Canton of Geneva, GE/84/17.

2.2 | Micro-CT

Three-dimensional digital images were obtained by an in vivo micro-computed tomography (micro-CT) examination using Quantum GX micro-CT imaging system, Perkin Elmer®, Waltham, Massachusetts, USA. We examined the rats at three different time-points representing the start of the experiment (T0), 1 month (T1) and 3 months (T2) follow up. The following settings were employed: FOV 60 mm, 90 kV, 88 μ A, scan mode "high resolution", scan time 4 min. Isoflurane anaesthetic gas was administered at 5% and 1 L/min for the induction phase and at 3% and 1 L/min during the scan procedure. The scans were then reconstructed using the integrated scanner software by choosing the condylar process area as the region of interest with a voxel size 30 μ m and a field of view (FOV) of 15.4 mm.

The scans were then exported in DICOM format, analysed with Osirix® image analysis software, Geneva, Switzerland, and

reoriented according to the base of the condylar process, defined by the AB line passing through the deepest points of the posterior mandibular notches, as previously described²⁸ (Figure 1). The following measurements were studied: condylar base width, condylar process height and condylar cross-sectional surface. The condylar base width was defined as the line passing through the deepest points of the posterior mandibular notches, while the condylar process height as the perpendicular distance between the condylar base and the highest point on the condylar head. Both these measurements were calculated using three-dimensional coordinates. To obtain the condylar cross-sectional surface, the cross-sectional surface of every slice parallel to the condylar base along the condylar process was measured. The average cross-sectional surface was calculated by dividing the sum of the surfaces by the number of surfaces. In this way we calculated the condylar process volume indirectly, using the cross-sectional surfaces of every slice as a ROI. The operator who performed the measurements was blinded as the rats had random numbers associated with them and the scans exported for the analysis did not contain the teeth, only the condyles.

2.3 | Statistical analysis

JASP statistics software (JASP Team (2020). JASP (Version 0.14.1) [Computer software].) was used to analyse the data with an analysis of variance (ANOVA) test. Since an ANOVA was performed, no Bonferroni correction was required. The dependent variables included the condylar process height, condylar base width and average condylar cross-sectional surface and were calculated as the difference between day 90 and day 0 of the experiment. Levene's Test for Equality of Variances was used to verify assumptions. The condyle height variable showed differences in variances thus

a Kruskal-Wallis test (non-parametric) was used. The independent variables were Age (Young and Adult) and Experimental Group (Control and Extraction Groups) as well as their interaction. Tukey Post Hoc tests were performed in order to compare statistically significant independent variables and interactions of the ANOVA tests.

2.4 | Method error

Random and systematic errors of the condylar process height, condylar base width and condylar cross-sectional surface were evaluated on 30 repeated measurements, with a 1-month interval. Random error was calculated with Dahlberg's formula.³³

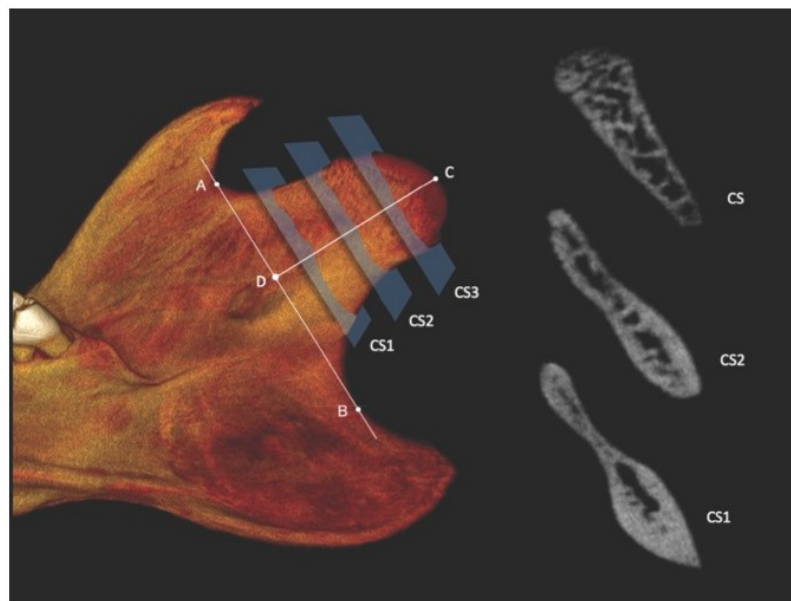
The systematic error was assessed with a paired t-test, whereas the coefficient of reliability was calculated as described by Houston.³⁴

3 | RESULTS

No systematic error was detected for any duplicated measurement. Coefficients of reliability were above 96.0% for all parameters, and low random errors were detected: 0.029 mm, 0.028 mm and 0.115 mm² for condylar process height, condylar base width and condylar cross-sectional surface, respectively.

No differences were seen between the groups as to the weight throughout the experimental period. One rat in the young control group and one in the adult control group died during the scanning procedure from the anaesthesia. Table 1a shows the mean and standard deviation values of the unopposed and overloaded sides of the experimental animals at T2, as well as of the controls for the three measurements performed. Table 1b displays the mean and

FIGURE 1 Three-dimensional reconstruction of the mandible and condylar measurements. A, deepest point in the coronoid-condylar notch; B: deepest point in the condylar-angular notch; Line A-B, Condylar base width; C, highest point of the condylar head; D, intersection point between the condylar base width and the perpendicular line to it passing through C point; Line C-D, Condylar process height; CS, Cross-sectional surface; CS1, CS2, CS3, example of three condylar process slices parallel to the condylar base used to calculate the average condylar surface



standard values of the measurements at the three time-points of the experiment.

Control and experimental animals had no differences regarding the condylar process height and base width. However, young rats in the experimental group showed a smaller condylar cross-sectional surface compared to young control rats. This difference was not seen in adult animals.

Young animals had statistically significant shorter condylar process height and smaller base width and cross-sectional surface, and these values increased faster over the three-months experiment when compared to the adult group. (Figure 2). At T2 the growing rats almost reached the values of the adult rats at T0.

3.1 | Condylar process height

No differences were found between control and experimental condyle process heights on both young and adult animals. The condylar process height of the growing animals showed a bigger increase over the three-month experiment compared to the condylar process height of the adult animals ($P < .001$). On average the adult rats had 0.24 mm condylar growth compared to 1.36 mm in young rats (Table 2).

3.2 | Condylar base width

Similarly to the condyle height, there was no statistically significant difference between control and experimental groups. Adult rats had significantly less growth (0.20 mm) compared to young rats (1.85 mm) in the same time period ($P < .001$) (Table 3).

3.3 | Condylar cross-sectional surface

In the adult group no statistically significant change occurred during the experiment whereas in the young group there was an increase in surface area ($P = .026$). More specifically, only the young control group showed this increase of surface area of 0.25 mm² ($P = .043$), whereas the young experimental groups showed no increase.

Interestingly, rats in the control group had statistically significantly larger surface changes during the experimental period (0.09 mm², $P = .035$) than the experimental group. Analysis of the interaction of Age and Group variables reveals that young control (YC) rats have a larger surface change (0.19 mm², $P = .010$) compared to young experimental (YE). The young overloaded (YO) and young unopposed (YU) showed no difference. The YC groups surface change is also larger than all the adult groups (0.28 mm², $P < .001$). Furthermore, there is no statistically significant difference between YE group and AC ($P = .371$) and AE groups ($P = .385$) (Table 4).

As with condylar height and base width, adult rats had significantly larger average cross-sectional surface than young rats (1.81 mm², $P < .001$).

4 | DISCUSSION

Young and adult rats have been used in several studies that aimed to compare condylar changes in animals with symmetrical and asymmetrical functional load. Soft diet and molar extraction are conditions leading to a lower masticatory function.^{12,19,20} Although it has not been verified in this study, based on other studies,^{20-22,27-29,32} we assumed that extracting the maxillary right molars of young and adult rats could create a unilateral masticatory function, which in turn could cause changes to the condylar process.

Since two-dimensional x-rays have major disadvantages as compared to three-dimensional radiography, such as superimposition of anatomical structures, different angles of exposition between subjects and no possible reorientation,³⁵ measurements taken from a three dimensional micro-ct were performed to evaluate the condylar changes.

Young rats were 4 weeks old, which corresponds to the initial period of usage of the teeth, which finish erupting at 21 days,³⁶ while adult rats were 26 weeks old. Many studies report similar ages when evaluating young and adult rats.^{10-18,21,22,27-29,31,32}

Due to the active growing phase, young rats showed statistically significantly lower values and a bigger increase of all condylar measurements, when compared to the adult rats. This is consistent with a previous report¹⁷ that compared different masticatory functions on young, growing and mature rats, and with a study³⁰ that reported an increase of the length and width of rat condylar head from 2 to 7 months of age.

The results of our study reveal that no changes can be seen in condylar height, base width and cross-sectional surface of adult rats with lower masticatory function. This is in line with the study of Ödman,¹⁸ which reported that animals having a lower masticatory function induced by soft diet had a smaller mandible, but the condylar process area and the condylar process length did not show a significant difference.

Bouvier¹⁷ on the other hand, reported that adult rats fed a soft/hard diet had a small condylar width deficit compared to animals fed a hard diet. Nevertheless, the gross dimensions were measured with callipers and not radiographically. Moreover, the rats of this study were 16-weeks-old and were younger compared to the ones used in our study, which were 26-week-old. If the rats would have been left to live more, there might be no differences between the groups. The different measurement techniques and ages of the animals could therefore explain the differences between the studies.

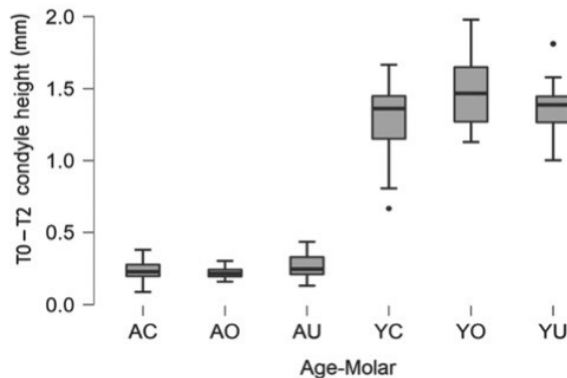
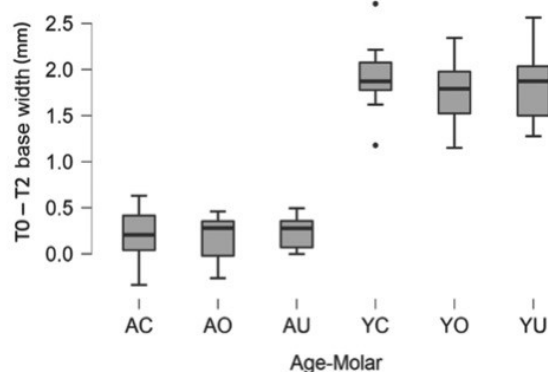
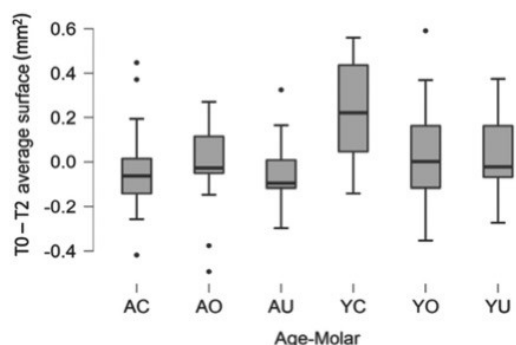
Several experiments^{10-12,15,16} reported that a low masticatory function led to smaller mandible, ramus height and condylar head dimensions in growing rats. Our findings showed no differences in condylar height and base width of young control and experimental rats. No differences in condylar height between rats with different masticatory functions were also seen in the study of Enomoto.²⁷

Instead, a larger condylar cross-sectional surface was detected in growing control animals, while the young experimental group experienced no statistically significant change. The condylar process growth of the experimental rats was therefore slowed down due to

TABLE 1 Descriptive statistics

(a) Mean values within the groups at T2																		
	Average of Average surface (mm ²)						Average of Condyle base width (mm)						Average of Condyle height (mm)					
	AC	AO	AU	YC	YO	YU	AC	AO	AU	YC	YO	YU	AC	AO	AU	YC	YO	YU
Mean	2.694	2.851	2.737	2.260	2.198	2.170	7.878	7.894	7.964	6.423	6.376	6.360	6.308	6.255	6.322	5.260	5.219	5.182
Standard deviation	0.310	0.310	0.260	0.205	0.208	0.184	0.333	0.388	0.385	0.849	0.798	0.840	0.184	0.276	0.247	0.588	0.643	0.597
Minimum	2.051	2.121	2.085	1.900	1.640	1.689	7.200	7.127	7.181	4.646	4.795	4.708	5.960	5.681	5.705	4.245	4.162	4.200
Maximum	3.269	3.439	3.150	2.718	2.870	2.613	8.576	8.638	8.917	7.787	7.915	8.110	6.728	6.884	6.866	6.200	6.211	6.177
(b) Mean values at T0, T1 and T2																		
	Average of Average surface (mm ²)						Average of Condyle base width (mm)						Average of Condyle base width (mm)					
	1 day	30 days	90 days	1 day	30 days	90 days	1 day	30 days	90 days	1 day	30 days	90 days	1 day	30 days	90 days	1 day	30 days	90 days
Mean	2.487	2.413	2.537	2.537	2.537	2.537	6.573	7.233	7.233	7.233	7.233	7.605	5.314	5.812	5.812	5.314	5.812	6.131
Standard deviation	0.377	0.368	0.362	0.368	0.362	0.362	1.262	0.750	0.750	0.750	0.750	0.520	0.883	0.500	0.500	0.883	0.500	0.367
Minimum	1.900	1.689	1.640	1.689	1.640	1.640	4.646	6.021	6.021	6.021	6.021	6.408	4.162	5.000	5.000	4.162	5.000	5.331
Maximum	3.338	3.439	3.301	3.439	3.301	3.301	8.691	8.638	8.638	8.638	8.638	8.917	6.642	6.840	6.840	6.642	6.840	6.884

Note: Table 1(a), Mean values within the groups. Table 1(b), Mean values at T0, T1 and T2. T0: 1 day, T1: 30 days, T2: 90 days. Abbreviations: AC, adult control; AO, adult overloaded; AU, adult unopposed; YC, young control; YO, young overloaded; YU, young unopposed.

(A) Measurements showing the growth of condylar process heights**(B) Measurements showing the growth of condylar base widths****(C) Measurements showing the growth of condylar average surface**

the extractions. Since the condylar process height and condylar base width grew similarly between control and experimental young rats, the difference in the cross-sectional surface between the groups may be explained by a change of the condylar shape, in that it must

FIGURE 2 Adult and young condylar measurements growth between T0 and T2. A, Measurements showing the growth of condylar process heights. B, Measurements showing the growth of condylar base widths. C, Measurements showing the growth of condylar average surface. AC, Adult control; AO, Adult overloaded; AU, Adult unopposed; YC, Young control; YO, Young overloaded; YU, Young unopposed; Condylar process height (mm); Condylar base width (mm); Condylar average surface (mm²)

become thinner in order to see this difference in the surface. This change of the condylar shape is in accordance with the results of previous studies,^{22,31,32} that reported a smaller condylar size, bone volume, condylar thickness width, and condylar process neck width in the extraction and soft diet groups compared to the control. It could be speculated that if the young experimental rats would be left to grow until the adult age, they would have a smaller condylar average surface than the adult control animals.

The rats in our study were fed soft food because after the surgery in the extraction group, the masticatory capacity is reduced due to the operation for a limited time³⁷ and we did not want differences to appear between the groups because of the operation itself. This, though, could have affected the load on the condyles, since no intensive mastication was needed and there could be a systematic underestimation of the results, since the control rats were also fed a soft diet. Since the loads on the occlusion and on the condyles would have been higher, differences between extraction and non-extraction sides could have appeared. Several studies^{10,15,16,31} compared mandibular changes in rats fed diets with different physical consistencies and showed that rats fed a hard diet had greater condylar length, width and depth compared to animals in the soft diet group. Kiliaridis¹² compared changes in the size of the condyle in rats fed soft or hard diet and found that a low masticatory function leads to decreased growth of the condylar head, which was though not measured in the present study. Enomoto²⁷ reported on different measurements, the only of them comparable with the ones of our study was the condylar height, where no differences were seen. Abo³¹ found no differences in the condylar process neck width, which can be compared to the condylar base width of your study. All the mentioned studies though performed different measurements compared to the one used in the current experiment.

The study which evaluated the most similar measurements, was the one by Denes,²⁸ which compared mandibular condylar growth in rats fed hard and soft diet with or without bite-blocks. The findings suggest that the soft diet did not affect the length of the condylar process but a smaller cross-sectional condylar area was seen in the animals with a reduced masticatory function. We could speculate, therefore, that if our control group would have had a normal hard diet, the results could have been different, showing an even greater difference between the experimental and control groups. This could also explain the lack of difference between control and experimental animals regarding the condylar base width and process height.

Nakano²⁹ evaluated the differences on rats with different masticatory loads between right and left side, caused by a maxillary occlusal splint that shifted the mandible to the left during closure.

TABLE 2 ANOVA – Condylar process height

Cases	Sum of squares	df	Mean square	F	P
Group	0.125	1	0.125	2.963	.086
Age	87.451	1	87.451	2075.803	<.001
Exp. days	33.485	2	16.742	397.411	<.001
Group*Age	0.035	1	0.035	0.829	.363
Group*Exp. days	0.032	2	0.016	0.385	.681
Age*Exp. days	17.129	2	8.565	203.297	<.001
Group*Age*Exp. days	0.035	2	0.017	0.415	.661

Note: Average of condylar process height (mm). Type III Sum of squares.

Abbreviations: Exp., Experimental.

TABLE 3 ANOVA – Condylar base width

Cases	Sum of squares	df	Mean square	F	P
Group	0.001	1	0.001	0.010	.922
Age	174.415	1	174.415	1523.689	<.001
Exp. days	55.052	2	27.526	240.465	<.001
Group*Age	0.225	1	0.225	1.966	.162
Group*Exp. days	0.042	2	0.021	0.182	.834
Age*Exp. days	36.258	2	18.129	158.374	<.001
Group*Age*Exp. days	0.068	2	0.034	0.297	.743
Residuals	34.913	305	0.114		

Note: Average of condylar base width (mm). Type III Sum of squares.

Abbreviations: Exp., Experimental.

TABLE 4 ANOVA – Average condylar cross-sectional surface

Cases	Sum of squares	df	Mean square	F	P
Group	0.012	1	0.012	0.196	.658
Age	21.012	1	21.012	345.169	<.001
Exp. days	0.862	2	0.431	7.078	<.001
Group*Age	0.589	1	0.589	9.680	.002
Group*Exp. days	0.135	2	0.067	1.108	.331
Age*Exp. days	0.450	2	0.225	3.696	.026
Group*Age*Exp. days	0.132	2	0.066	1.085	.339
Residuals	18.566	305	0.061		

Note: Average of condylar cross-sectional surface (mm²). Type III Sum of squares.

Abbreviations: Exp., Experimental.

The results showed that the experimental animals developed smaller mandibles than the controls and that the right side of the experimental rats was significantly longer than the left one, resulting in an asymmetric mandible. A partial recovery was seen, in an attempt to restore the symmetry, although the size difference at the end of the experiment was still present. An explanation for the different results with our study might be that the mandibular lateral shift generated by the occlusal splint caused an asymmetric unilateral displacement while in our study only a functional asymmetry was induced due to the unilateral molar extraction. Therefore, the mandible of the rats

of our study could have had possibilities to adapt to an asymmetric loading without any necessity to adaptation of a functional shift. Moreover, the changes were measured on the entire mandibular length, whereas in our study only the condylar process was studied.

Despite the initial assumption that the loading difference between the extraction and the non-extraction side could influence differently the condylar process, the condyles were similarly affected on both sides in rats submitted to unilateral molar extraction, even though the masticatory function was asymmetrical. We can speculate that since the left and right condylar processes

are connected through the mandibular bone, they adapt to the unilateral masticatory function by redistributing the functional loads to both sides, in an attempt to sustain the unbalanced forces. This is in accordance with a previous study³⁸ on the expression of sulfated glycosaminoglycans, which is found in tissues exposed to loading, in which there were no differences between the extraction and non-extraction sides. No differences between right and left condyles in the experimental rats, were also found in the report of Farias-Neto,²¹ which compared mandibular morphology after unilateral or bilateral mandibular molar extractions. The study showed that mandibular length and intercondylar distance were shorter in both extraction groups compared to control animals but there was no difference between unilateral and bilateral extraction groups. Another possible reason of our findings could be the reduced bilateral masticatory function in the animals which suffered unilateral extraction of their molars, resulting in less functional loading of their condyles both in the extraction and the non-extraction side.

Both dietary consistency and molar extraction play a role in generating condylar changes. The results of the present study suggest that unilateral molar extraction and subsequent unbalanced masticatory function changes the form of the condylar process of young rats, causing a decrease of the cross-sectional surface and the overall growth of the condyle. Our findings support the theory of Moss,³⁹ which advocates that bone is formed by function and reveals the importance of a normal masticatory function during childhood for a correct growth and development of the mandibular condyle.

5 | CONCLUSIONS

This study aimed to detect condylar process changes on adult and young rats with unilateral maxillary molars extraction. After a 12 week-period, adult animals showed no condylar changes. On the other hand, the extractions affected the morphology of the condylar process of growing rats, influencing right and left sides similarly. While condylar height and base width growth were not hindered, reduced functional forces led to a smaller condylar cross-sectional surface. This implies that young rats with induced asymmetrical extractions have a thinner condylar process bilaterally compared to controls. Appropriate bilateral masticatory function is therefore beneficial for a normal growth of the mandibular condyle.

ACKNOWLEDGMENTS

Open Access Funding provided by Universite de Geneve. [Correction added on 23 May 2022, after first online publication: CSAL funding statement has been added.]

CONFLICT OF INTEREST

We declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Enrico De Carli involved in investigation, writing—original draft preparation and editing. Aikaterini Lagou involved in investigation and sample preparation. Stavros Kiliaridis involved in methodology, interpretation of the results, review and supervision. Balazs J. Denes involved in analysis, interpretation of the results, review and editing. All authors discussed the results and contributed to the final manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Enrico De Carli  <https://orcid.org/0000-0001-7285-6316>

Stavros Kiliaridis  <https://orcid.org/0000-0001-9548-2628>

Balazs J. Denes  <https://orcid.org/0000-0003-3103-007X>

REFERENCES

- Helland MM. Anatomy and function of the temporomandibular joint. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1980;1(3):145-152.
- Christensen LV, Ziebert GJ. Effects of experimental loss of teeth on the temporomandibular joint. *J Oral Rehabil.* 1986;13(6):587-598.
- Mizoguchi I, Toriya N, Nakao Y. Growth of the mandible and biological characteristics of the mandibular condylar cartilage. *Jpn Dent Sci Rev.* 2013;49(4):139-150.
- Kurusu A, Horiuchi M, Soma K. Relationship between occlusal force and mandibular condyle morphology: evaluated by limited cone-beam computed tomography. *Angle Orthod.* 2009;79(6):1063-1069.
- Nickel JC, McLachlan KR, Smith DM. Eminence development of the postnatal human temporomandibular joint. *J Dent Res.* 1988;67(6):896-902.
- Granados JI. The influence of the loss of teeth and attrition on the articular eminence. *J Prosthet Dent.* 1979;42(1):78-85.
- Pirttiniemi PM. Associations of mandibular and facial asymmetries—a review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1994;106(2):191-200.
- Bishara SE, Burkey PS, Kharouf JG. Dental and facial asymmetries: a review. *Angle Orthod.* 1994;64(2):89-98.
- Alavi DG, BeGole EA, Schneider BJ. Facial and dental arch asymmetries in class II subdivision malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988;93(1):38-46.
- Bouvier M, Hylander WL. The effect of dietary consistency on gross and histologic morphology in the craniofacial region of young rats. *Am J Anat.* 1984;170(1):117-126.
- Yamada K, Kimmel DB. The effect of dietary consistency on bone mass and turnover in the growing rat mandible. *Arch Oral Biol.* 1991;36(2):129-138.
- Kiliaridis S, Thilander B, Kjellberg H, Topouzelis N, Zafiriadis A. Effect of low masticatory function on condylar growth: a morphometric study in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999;116(2):121-125.
- Mavropoulos A, Bresin A, Kiliaridis S. Morphometric analysis of the mandible in growing rats with different masticatory functional demands: adaptation to an upper posterior bite block. *Eur J Oral Sci.* 2004;112(3):259-266.
- Kiliaridis S, Shyu BC. Isometric muscle tension generated by masseter stimulation after prolonged alteration of the consistency of the diet fed to growing rats. *Arch Oral Biol.* 1988;33(7):467-472.

15. Bouvier M, Zimny ML. Effects of mechanical loads on surface morphology of the condylar cartilage of the mandible in rats. *Acta Anat.* 1987;129(4):293-300.
16. Abed GS, Buschang PH, Taylor R, Hinton RJ. Maturational and functional related differences in rat craniofacial growth. *Arch Oral Biol.* 2007;52(11):1018-1025.
17. Bouvier M. Effects of age on the ability of the rat temporomandibular joint to respond to changing functional demands. *J Dent Res.* 1988;67(9):1206-1212.
18. Ödman A, Mavropoulos A, Kiliaridis S. Do masticatory functional changes influence the mandibular morphology in adult rats. *Arch Oral Biol.* 2008;53(12):1149-1154.
19. Endo Y, Mizutani H, Yasue K, Senga K, Ueda M. Influence of food consistency and dental extractions on the rat mandibular condyle: a morphological, histological and immunohistochemical study. *J Craniomaxillofac Surg.* 1998;26(3):185-190.
20. Kurkcuoglu A, Pelin C. Volumetric and morphologic changes due to effect of unilateral extraction of teeth. *Marmara Med J.* 2016;29(2):88.
21. Farias-Neto A, Martins APVB, Rizzatti-Barbosa CM. The effect of loss of occlusal support on mandibular morphology in growing rats. *Angle Orthod.* 2012;82(2):242-246.
22. Ogawa K, Kiguchi Y, Yamamoto-Nemoto S, Hirai N, Sawamoto K, Shimizu T. Loss of masticatory function affects growth and development of the mandibular condyle in rats. *Open J Stomatol.* 2016;6(12):261-273.
23. Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt MA, Jesion G, Kleerekoper M. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res.* 1989;4(1):3-11.
24. Müller R, Hahn M, Vogel M, Delling G, Rügsegger P. Morphometric analysis of noninvasively assessed bone biopsies: comparison of high-resolution computed tomography and histologic sections. *Bone.* 1996;18(3):215-220.
25. Mulder L, Koolstra JH, Van Eijden TMGJ. Accuracy of microCT in the quantitative determination of the degree and distribution of mineralization in developing bone. *Acta Radiol.* 2004;45(7):769-777.
26. Ruegsegger P, Koller B, Müller R. A microtomographic system for the nondestructive evaluation of bone architecture. *Calcif Tissue Int.* 1996;58:24-29.
27. Enomoto A, Watahiki J, Yamaguchi T, Irie T, Tachikawa T, Maki K. Effects of mastication on mandibular growth evaluated by micro-computed tomography. *Eur J Orthod.* 2010;32(1):66-70.
28. Denes BJ, Lazzarotto B, Bresin A, Kiliaridis S. Effect of different masticatory functional demands on the 3D mandibular condyle morphology of growing rats using posterior bite-blocks. *Eur J Orthod.* 2018;40(3):312-316.
29. Nakano H, Maki K, Shibasaki Y, Miller AJ. Three-dimensional changes in the condyle during development of an asymmetrical mandible in a rat: a microcomputed tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004;126(4):410-420.
30. Jiao K, Dai J, Wang M-Q, Niu L-N, Yu S, Liu X-D. Age- and sex-related changes of mandibular condylar cartilage and subchondral bone: a histomorphometric and micro-CT study in rats. *Arch Oral Biol.* 2010;55(2):155-163.
31. Abo N, Ogawa K, Shimizu K. Craniofacial development in rats fed on powdered diet following extraction of all upper molars. *Int J Oral Med Sci.* 2014;12(3):129-140.
32. Muramatsu H, Zhang X, Ogawa K. Jawbone morphology in rats with extracted maxillary molars reared on powdered diet. *Int J Oral Med Sci.* 2013;11(3):211-217.
33. Dahlberg G. Statistical methods for medical and biological students. *Br Med J.* 1940;2(4158):358-359.
34. Houston WJB. The analysis of errors in orthodontic measurements. *Am J Orthod.* 1983;83(5):382-390.
35. Adams GL, Gansky SA, Miller AJ, Harrell WE, Hatcher DC. Comparison between traditional 2-dimensional cephalometry and a 3-dimensional approach on human dry skulls. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004;126:397-409.
36. Denes BJ, Lagou A, Dorotheou D, Kiliaridis S. A longitudinal study on timing and velocity of rat molar eruption: timing of rat molar eruption. *Lab Anim.* 2018;52(4):394-401.
37. Field C, Li Q, Li W, Swain M. Influence of tooth removal on mandibular bone response to mastication. *Arch Biol.* 2008;53(12):1129-1137.
38. Huang Q, Opstelten D, Samman N, Tideman H. Experimentally induced unilateral tooth loss. Histochemical studies of the temporomandibular joint. *J Dent Res.* 2002;81:209-213.
39. Moss ML, Salentijn L. The primary role of functional matrices in facial growth. *Am J Orthod.* 1969;55:566-577.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

How to cite this article: De Carli E, Lagou A, Kiliaridis S, Denes BJ. Mandibular condyle changes in rats with unilateral masticatory function. *Orthod Craniofac Res.* 2022;00:1-9. doi: [10.1111/ocr.12575](https://doi.org/10.1111/ocr.12575)

Discussion

Des rats jeunes et adultes ont été utilisés dans plusieurs études visant à comparer les modifications condyliennes chez des animaux présentant une charge fonctionnelle symétrique et asymétrique. L'alimentation molle et l'extraction des molaires sont des conditions qui entraînent une baisse de la fonction masticatoire.^{18,25,26}

Nous avons utilisé des rats Wistar dans notre étude en raison de leur courte période de croissance et de rapports antérieurs dans lesquels une perte fonctionnelle masticatoire était induite par l'extraction dentaire et une alimentation molle.^{8,25,27,37,39,40}

Kiliaridis¹⁸ a étudié les effets de différentes compositions alimentaires sur les condyles mandibulaires de jeunes rats et a montré qu'une faible fonction masticatoire entraînait des modifications de l'épaisseur du cartilage et une réduction de la longueur et de la largeur des condyles. Cela pourrait être l'effet d'une modification de la répartition des contraintes dans la zone de l'articulation temporomandibulaire, en raison de l'absence de forces de morsure et de faibles forces de mastication. Cet article a également révélé que les animaux nourris avec un régime dur, pour mieux résister à des exigences fonctionnelles plus élevées, présentaient un taux de formation osseuse plus rapide et donc une augmentation de la taille des condyles.

Endo²⁵ a étudié la relation entre la consistance des aliments et la croissance du condyle du rat et l'effet des extractions sur le cartilage condylien chez des rats nourris avec des régimes de consistance variable. En ce qui concerne la largeur et la longueur antéropostérieure du condyle mandibulaire, aucune différence n'a été constatée entre les groupes avec et sans extraction dans chaque groupe alimentaire, tandis que des condyles plus petits ont été observés chez les rats ayant reçu un régime en poudre. Les auteurs ont supposé que la réduction de la taille des condyles mandibulaires chez les rats nourris avec un régime en poudre était due à une diminution des réponses de croissance localisées du condyle mandibulaire plutôt qu'aux réponses de croissance générales.

Kurkcuoglu²⁶ a étudié les changements morphométriques du condyle de rats adultes après des extractions unilatérales et a signalé une augmentation des mesures condyliennes du côté de l'extraction. Les auteurs ont suggéré que le muscle ptérygoïdien médian pourrait compenser les fonctions des muscles masséter et temporal du côté de l'extraction. Par conséquent, la tête

condylienne croît en raison de la force de traction du muscle ptérygoïdien latéral à son point d'insertion sur la tête condylienne.

Bien que cela n'ait pas été vérifié dans cette étude, sur la base d'autres études ^{8,25-27,35-37,40}, nous avons supposé que l'extraction des molaires maxillaires droites de rats jeunes et adultes pouvait créer une fonction masticatoire unilatérale, qui à son tour pouvait entraîner des modifications du processus condylien.

Chez les rats, le mouvement de mastication est décrit comme une coupe par les incisives centrales et un fort broyage par les molaires. Chaque arcade dentaire présente deux incisives et six molaires et entre les incisives et les molaires il y a un long espace édenté. Si les rats sont soumis à une extraction unilatérale des molaires, la mastication est principalement unilatérale, alors que la coupe incisive prévaut chez les rats sans extractions.⁸

De plus, selon Yamada⁴¹, les rats nourris avec un régime dur mordent leur nourriture 2 à 3 fois avec les incisives puis la mâchent avec les molaires pendant plusieurs secondes, alors que ceux nourris avec un régime en poudre ne la mâchent qu'avec les molaires pendant quelques secondes, avec une nette différence dans l'activité musculaire.

La radiographie céphalométrique est normalement utilisée pour décrire la morphologie et la croissance du complexe crânio-facial, prédire la croissance, planifier le traitement et évaluer les résultats du traitement en utilisant des repères spécifiques et en calculant diverses variables linéaires et angulaires. Les faisceaux de rayons X ne sont pas parallèles et proviennent d'une petite source, ce qui conduit à des radiographies qui sont des agrandissements imparfaits affectés par les distances entre le foyer, l'objet et le film.⁴² Comme le film est une représentation bidimensionnelle d'un objet tridimensionnel, de nombreuses erreurs peuvent se produire, comme la superposition de structures anatomiques, les images doubles, les différents angles d'exposition entre les sujets, l'absence de réorientation possible et les erreurs de projection.³⁰ Pour cette raison, dans notre étude, des mesures prises à partir d'un micro-ct tridimensionnel ont été utilisées pour évaluer les changements condyliens.

Les jeunes rats étaient âgés de 4 semaines, ce qui correspond à la période initiale d'utilisation des dents, qui finissent de faire éruption à 21 jours⁴⁴, tandis que les rats adultes étaient âgés de 26 semaines. De nombreuses études font état d'âges similaires lors de l'évaluation de rats jeunes et adultes. ^{8,16-24,27,36,37,39,40}

En raison de la phase de croissance active, les jeunes rats ont présenté des valeurs statistiquement significatives inférieures et une augmentation plus importante de toutes les mesures condyliennes, par rapport aux rats adultes. Ceci est cohérent avec un rapport précédent²³ qui a comparé différentes fonctions masticatoires sur des rats jeunes, en croissance et matures. Les dimensions brutes du condyle étaient significativement plus petites dans le groupe soumis à un régime alimentaire mou que dans les groupes soumis à un régime dur et mou/dur, tant chez les rats en croissance que chez les rats adultes. L'augmentation de l'âge peut diminuer la capacité de l'articulation temporomandibulaire à s'adapter à une fonction altérée et, par conséquent, jouer un rôle important dans le développement de la maladie articulaire dégénérative. Ce déficit de largeur condylienne chez les rats nourris avec un régime mou par rapport aux animaux nourris avec un régime dur n'est pas cohérent avec notre étude. Néanmoins, les dimensions brutes ont été mesurées avec des pieds à coulisse et non par radiographie. De plus, les rats de cette étude étaient âgés de 16 semaines et étaient plus jeunes que ceux utilisés dans notre étude, qui étaient âgés de 26 semaines. Si on avait laissé les rats vivre plus longtemps, il n'y aurait peut-être pas de différences entre les groupes. Les différentes techniques de mesure et l'âge des animaux pourraient donc expliquer les différences entre les études.

Jiao³⁸ a également évalué les modifications condyliennes liées à l'âge et a signalé une augmentation de la longueur et de la largeur de la tête condylienne des rats de 2 à 7 mois. En outre, l'augmentation significative de la taille du condyle s'est produite à l'âge de 4 ou 5 mois chez les femelles et à 5 ou 6 mois chez les mâles. Les changements rapides du développement de l'os sous-chondral du rat se sont principalement produits avant l'âge de 4 mois, entraînant un os sous-chondral plus grand et plus épais, et ils ont été suivis d'une croissance rapide de la taille du condyle.

Les résultats de notre étude révèlent qu'aucun changement ne peut être observé dans la hauteur condylienne, la largeur de la base et la surface de la section transversale des rats adultes ayant une fonction masticatoire réduite. Ceci est en accord avec l'étude d'Ödman²⁴, qui a rapporté que les animaux ayant une fonction masticatoire réduite induite par une alimentation molle avaient une mandibule plus petite, mais la surface du processus condylien et la longueur du processus condylien n'ont pas montré de différence significative. En outre, les animaux dont le régime alimentaire est passé de mou à dur pendant les six dernières semaines de l'expérience ne

différents que marginalement des animaux qui ont continué à suivre un régime mou. Cependant, le passage d'un régime mou à un régime dur afin de réhabiliter l'hypofonctionnement du système masticatoire a eu lieu pendant une période où aucun changement significatif de croissance n'a lieu chez le rat. Pour les auteurs, il n'est donc pas surprenant qu'aucune différence substantielle n'ait été trouvée entre le groupe de réhabilitation et le groupe hypofonctionnel. Néanmoins, il est possible que des différences plus évidentes aient pu être détectées entre ces deux groupes si la période de réhabilitation avait été supérieure à 6 semaines.

Plusieurs expériences^{16-18,21,22} ont rapporté qu'une faible fonction masticatoire entraînait une réduction de la mandibule, de la hauteur du ramus et des dimensions de la tête condylienne chez les rats en croissance. Nos résultats n'ont montré aucune différence dans la hauteur condylienne et la largeur de base des jeunes rats témoins et expérimentaux. Aucune différence de hauteur condylienne entre les rats ayant des fonctions masticatoires différentes n'a également été observée dans l'étude d'Enomoto.³⁵

Au contraire, une plus grande surface de section transversale condylienne a été détectée chez les animaux témoins en croissance, tandis que le jeune groupe expérimental n'a connu aucun changement statistiquement significatif. La croissance du processus condylien des rats expérimentaux a donc été ralentie par les extractions. Étant donné que la hauteur de l'apophyse condylienne et la largeur de la base condylienne ont connu une croissance similaire chez les jeunes rats du groupe témoin et du groupe expérimental, la différence de surface de la section transversale entre les groupes peut s'expliquer par un changement de la forme condylienne, en ce sens qu'elle doit devenir plus fine pour que l'on puisse observer cette différence de surface. Cette modification de la forme du condyle est conforme aux résultats d'études antérieures^{27,39,40} qui ont fait état d'une taille condylienne, d'un volume osseux, d'une largeur de l'épaisseur condylienne et d'une largeur du col de l'apophyse condylienne plus faibles dans les groupes d'extraction et de régime alimentaire mou par rapport au groupe témoin. On peut supposer que si on laissait les jeunes rats expérimentaux grandir jusqu'à l'âge adulte, ils auraient une surface condylienne moyenne plus petite que les animaux témoins adultes.

Les rats de notre étude ont été nourris avec des aliments mous car, après l'opération dans le groupe extraction, la capacité masticatoire est réduite en raison de l'opération pendant un temps limité⁴⁴ et nous ne voulions pas que des différences apparaissent entre les groupes en raison de

l'opération elle-même. Cependant, cela aurait pu affecter la charge sur les condyles, puisqu'aucune mastication intensive n'était nécessaire et il pourrait y avoir une sous-estimation systématique des résultats, puisque les rats témoins étaient également nourris avec un régime mou. Comme les charges sur l'occlusion et sur les condyles auraient été plus élevées, des différences entre les côtés avec et sans extraction auraient pu apparaître. Plusieurs études^{16,21,22,39} ont comparé les changements mandibulaires chez des rats nourris avec des régimes de différentes consistances physiques et ont montré que les rats nourris avec un régime dur avaient une longueur, une largeur et une profondeur condyliennes plus importantes que les animaux du groupe au régime mou. Kiliaridis¹⁸ a comparé les changements de taille du condyle chez des rats nourris avec un régime mou ou dur et a constaté qu'une faible fonction masticatoire entraîne une diminution de la croissance de la tête condylienne, qui n'a cependant pas été mesurée dans la présente étude. Enomoto³⁵ a fait état de différentes mesures, la seule comparable à celles de notre étude étant la hauteur condylienne, pour laquelle aucune différence n'a été observée. Abo³⁹ n'a trouvé aucune différence dans la largeur du col du processus condylien, qui peut être comparée à la largeur de la base condylienne de votre étude. Toutes les études mentionnées ont cependant effectué des mesures différentes de celles utilisées dans l'expérience actuelle.

L'étude qui a évalué les mesures les plus similaires est celle de Denes³⁶, qui a comparé la croissance condylienne mandibulaire chez des rats nourris avec des aliments durs et mous, avec ou sans bloc occlusal postérieur, qui ouvrait l'occlusion de 1 à 2 mm. L'étude a montré que l'utilisation de blocs d'occlusion postérieurs et la réduction de la fonction des muscles masticateurs diminuaient les surfaces de section transversale et les volumes de l'apophyse condylienne. En outre, la longueur de l'apophyse condylienne a été réduite par l'utilisation du bloc occlusal postérieur, alors qu'aucun effet n'a été mesuré sur les animaux ayant des exigences fonctionnelles différentes. Nous pourrions donc spéculer que si notre groupe de contrôle avait eu un régime dur normal, les résultats auraient pu être différents, montrant une différence encore plus grande entre les groupes expérimental et de contrôle. Une différence encore plus grande entre le groupe expérimental et le groupe témoin. Cela pourrait également expliquer l'absence de différence entre les animaux de contrôle et les animaux expérimentaux concernant la largeur de la base condylienne et la hauteur du processus.

Nakano³⁷ a évalué les différences sur des rats ayant des charges masticatoires différentes entre le côté droit et le côté gauche, causées par une attelle occlusale maxillaire qui déplaçait la mandibule vers la gauche pendant la fermeture. Les résultats ont montré que les animaux expérimentaux ont développé des mandibules plus petites que les témoins et que le côté droit des rats expérimentaux était significativement plus long que le gauche, ce qui a entraîné une mandibule asymétrique. Une récupération partielle a été observée, dans une tentative de restauration de la symétrie, bien que la différence de taille à la fin de l'expérience était toujours présente.

Une explication des résultats différents de notre étude pourrait être que le déplacement latéral de la mandibule généré par la gouttière occlusale a provoqué un déplacement unilatéral asymétrique alors que dans notre étude, seule une asymétrie fonctionnelle a été induite en raison de l'extraction unilatérale des molaires. Par conséquent, la mandibule des rats de notre étude aurait pu avoir des possibilités d'adaptation à une charge asymétrique sans qu'il soit nécessaire d'adapter un déplacement fonctionnel. Les condyles dans l'étude de Nakano³⁷ ont développé des formes différentes, le condyle gauche devenant plus grand et plus épais que le droit. Ces changements de forme suggèrent que le condyle gauche a reçu plus de charges. Ce concept est étayé par la constatation que le masséter gauche a conservé une taille presque similaire de ses fibres musculaires par rapport au masséter normal, alors que le masséter droit présentait une diminution significative du diamètre des fibres. Par conséquent, le déplacement vers la gauche pendant la fermeture a exercé des forces de compression plus importantes sur le condyle gauche, modifiant sa forme et confirmant l'étude actuelle selon laquelle les changements des forces masticatoires entraînent des modifications dimensionnelles du condyle.

Malgré l'hypothèse initiale selon laquelle la différence de charge entre le côté de l'extraction et celui de la non-extraction pourrait influencer différemment le processus condylien, les condyles étaient affectés de manière similaire des deux côtés chez les rats soumis à une extraction molaire unilatérale, même si la fonction masticatoire était asymétrique. Nous pouvons supposer que, puisque les processus condyliens gauche et droit sont reliés par l'os mandibulaire, ils s'adaptent à la fonction masticatoire unilatérale en redistribuant les charges fonctionnelles des deux côtés, dans le but de soutenir les forces déséquilibrées. Ceci est en accord avec une étude précédente⁴⁵ sur l'expression des glycosaminoglycanes sulfatés, que l'on trouve dans les tissus exposés à la charge, dans laquelle il n'y avait aucune différence entre les côtés avec et sans extraction. Aucune différence entre les condyles droit et gauche chez les rats expérimentaux

n'a également été constatée dans le rapport de Farias-Neto⁸, qui a comparé la morphologie mandibulaire après des extractions unilatérales ou bilatérales de molaires mandibulaires.

L'étude a montré que la longueur mandibulaire et la distance intercondylienne étaient plus courtes dans les deux groupes d'extraction par rapport aux animaux témoins, mais il n'y avait pas de différence entre les groupes d'extraction unilatérale et bilatérale. Une autre raison possible de nos résultats pourrait être la réduction de la fonction masticatoire bilatérale chez les animaux qui ont subi une extraction unilatérale de leurs molaires, ce qui entraîne une charge fonctionnelle moindre de leurs condyles tant du côté de l'extraction que du côté opposé.

La consistance du régime alimentaire et l'extraction molaire jouent toutes deux un rôle dans la génération des changements condyliens. Les résultats de la présente étude suggèrent que l'extraction unilatérale d'une molaire et le déséquilibre subséquent de la fonction masticatoire modifient la forme du processus condylien des jeunes rats, entraînant une diminution de la surface de section transversale et de la croissance globale du condyle. Nos résultats confirment la théorie d'Enlow⁴⁶, selon laquelle le développement normal de la mandibule et du complexe nasomaxillaire est nécessaire pour fournir la base de relations occlusales saines. De même, Moss⁴⁷ préconise que l'os est formé par la fonction et révèle l'importance d'une fonction masticatoire normale pendant l'enfance pour une croissance et un développement correct du condyle mandibulaire.

Conclusion

Cette étude visait à détecter les modifications du processus condylien sur des rats adultes et jeunes ayant subi une extraction unilatérale de molaires maxillaires. Après une période de 12 semaines, les animaux adultes n'ont montré aucune modification condylienne. En revanche, les extractions ont affecté la morphologie du processus condylien des rats en croissance, influençant de manière similaire les côtés droit et gauche. Si la croissance de la hauteur et de la largeur de base du condyle n'a pas été entravée, la réduction des forces fonctionnelles a entraîné une réduction de la surface de section transversale du condyle. Cela implique que les jeunes rats ayant subi des extractions asymétriques induites ont un processus condylien plus mince bilatéralement par rapport aux témoins.

Bien que les études utilisant des rats fournissent des informations utiles sur la façon dont la fonction masticatoire peut influencer la croissance crâniofaciale, les différences anatomiques dans la morphologie dentaire, l'articulation temporomandibulaire et la fonction masticatoire entre les rats et les humains rendent difficile de conclure que des résultats similaires pourraient également être observés chez les patients. Il est en effet possible qu'une même altération de la fonction masticatoire ait un impact différent sur la croissance mandibulaire chez des animaux ayant des systèmes masticatoires différents. Néanmoins, cette étude suggère qu'une fonction masticatoire bilatérale appropriée est bénéfique pour une croissance normale du condyle mandibulaire, et que le support occlusal postérieur est un élément important pour un développement mandibulaire normal. D'un point de vue clinique, cela souligne l'importance d'un traitement précoce pour normaliser l'occlusion et créer les conditions appropriées pour un développement occlusal normal.

Remerciements

Je remercie les professeurs Stavros Kiliaridis et Gregory Antonarakis pour leur aide et leur soutien dans la rédaction de l'article, publié dans une revue importante, et de cette thèse de doctorat. Je voudrais également remercier les collègues du département d'orthodontie Aikaterini Lagou et Balazs Denes pour leur aide dans la collecte et l'analyse des données pour l'article. De plus, je tiens à remercier Marine Maiullari pour sa disponibilité et son efficacité dans toutes les démarches administratives. Enfin, un grand merci à ma famille pour son soutien et ses encouragements constants et précieux.

Bibliographie

1. Helland MM. Anatomy and Function of the Temporomandibular Joint. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1980;1(3):145–152.
2. Christensen LV, Ziebert GJ. Effects of experimental loss of teeth on the temporomandibular joint. *J Oral Rehabil.* 1986;13(6):587-598.
3. Corruccini RS. An epidemiologic transition in dental occlusion in world populations. *Am J Orthod.* 1984;86:419-426
4. Mizoguchi I, Toriya N, Nakao Y. Growth of the mandible and biological characteristics of the mandibular condylar cartilage. *Jpn Dent Sci Rev.* 2013;49(4):139–150.
5. Kurusu A, Horiuchi M, Soma K. Relationship between Occlusal Force and Mandibular Condyle Morphology: Evaluated by Limited Cone-Beam Computed Tomography. *Angle Orthod.* 2009;79(6):1063–1069.
6. Nickel JC, McLachlan KR, Smith DM. Eminence Development of the Postnatal Human Temporomandibular Joint. *J Dent Res.* 1988;67(6):896–902.
7. Granados JI. The influence of the loss of teeth and attrition on the articular eminence. *J Prosthet Dent.* 1979;42(1):78–85.
8. Farias-Neto A, Martins APVB, Rizzatti-Barbosa CM. The effect of loss of occlusal support on mandibular morphology in growing rats. *Angle Orthod.* 2012;82(2):242–246.
9. Pirttiniemi PM. Associations of mandibular and facial asymmetries—A review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1994;106(2):191–200.
10. Bishara SE, Burkey PS, Kharouf JG. Dental and facial asymmetries: a review. *Angle Orthod.* 1994;64(2):89-98.

11. Alavi DG, BeGole EA, Schneider BJ. Facial and dental arch asymmetries in Class II subdivision malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988;93(1):38–46.
12. Poikela A, Kantomaa T, Pirttiniemi P. Craniofacial growth after a period of unilateral masticatory function in young rabbits. *Eur J Oral Sci.* 1997 Aug;105(4):331-7.
13. Kono K, Tanikawa C, Yanagita T, Kamioka H, Yamashiro T. A novel method to detect 3D mandibular changes related to soft-diet feeding. *Front Physiol* 2017 Aug;8:567
14. Lindsten R, Magnusson T, Ogaard B, Larsson E. Effect of food consistency on temporomandibular joint morphology: an experimental study in pigs. *J Orofac Pain.* 2004 Winter;18(1):56-61
15. Orset, E, Chaffanjon, P, Bettega, G. Temporomandibular joint model: anatomic and radiologic comparison between rat and human. *Surg Radiol Anat.* 2014;36:163–166.
16. Bouvier M, Hylander WL. The effect of dietary consistency on gross and histologic morphology in the craniofacial region of young rats. *Am J Anat.* 1984;170(1):117–126.
17. Yamada K, Kimmel DB. The effect of dietary consistency on bone mass and turnover in the growing rat mandible. *Arch Oral Biol.* 1991;36(2):129–138.
18. Kiliaridis S, Thilander B, Kjellberg H, Topouzelis N, Zafiriadis A. Effect of low masticatory function on condylar growth: A morphometric study in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999;116(2):121–125.
19. Mavropoulos A, Bresin A, Kiliaridis S. Morphometric analysis of the mandible in growing rats with different masticatory functional demands: adaptation to an upper posterior bite block. *Eur J Oral Sci.* 2004;112(3):259–266.
20. Kiliaridis S, Shyu BC. Isometric muscle tension generated by masseter stimulation after prolonged alteration of the consistency of the diet fed to growing rats. *Arch Oral Biol;* 1988;33(7):467-472.

21. Bouvier M, Zimny ML. Effects of mechanical loads on surface morphology of the condylar cartilage of the mandible in rats. *Acta anat.* 1987;129(4):293-300.
22. Abed GS, Buschang PH, Taylor R, Hinton RJ. Maturational and functional related differences in rat craniofacial growth. *Arch Oral Biol.* 2007;52(11):1018–1025.
23. Bouvier M. Effects of Age on the Ability of the Rat Temporomandibular Joint to Respond to Changing Functional Demands. *J Dent Res.* 1988;67(9):1206–1212.
24. Ödman A, Mavropoulos A, Kiliaridis S. Do masticatory functional changes influence the mandibular morphology in adult rats. *Arch Oral Biol.* 2008;53(12):1149–1154.
25. Endo Y, Mizutani H, Yasue K, Senga K, Ueda M. Influence of food consistency and dental extractions on the rat mandibular condyle: a morphological, histological and immunohistochemical study. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 1998;26(3):185–190.
26. Kurkcuoglu A, Pelin C. Volumetric and morphologic changes due to effect of unilateral extraction of teeth. *Marmara Med J.* 2016;29(2):88.
27. Ogawa K, Kiguchi Y, Yamamoto-Nemoto S, Hirai N, Sawamoto K, Shimizu T. Loss of Masticatory Function Affects Growth and Development of the Mandibular Condyle in Rats. *Open J Stomatol.* 2016;6(12):261–273.
28. Jose I, Granados D. The influence of the loss of teeth and attrition on the articular eminence. *J Prosth Dent.* 1979;42(1):78-85.
29. Bresin A, Kiliaridis S. Dento-skeletal adaptation after bite-raising in growing rats with different masticatory muscle capacities. *Eur J Orthod.* 2002;24:223-237.
30. Adams GL, Gansky SA, Miller AJ, Harrell WE, Hatcher DC. Comparison between traditional 2-dimensional cephalometry and a 3-dimensional approach on human dry skulls. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;126:397-409.

31. Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt MA, Jesion G, Kleerekoper M. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res.* 1989;4(1):3–11.
32. Müller R, Hahn M, Vogel M, Delling G, Rügsegger P. Morphometric analysis of noninvasively assessed bone biopsies: Comparison of high-resolution computed tomography and histologic sections. *Bone.* 1996;18(3):215–220.
33. Mulder L, Koolstra JH, Van Eijden TMGJ. Accuracy of microCT in the quantitative determination of the degree and distribution of mineralization in developing bone. *Acta Radiol.* 2004;45(7):769–777.
34. Ruegsegger, P, Koller, B, Müller, R. A Microtomographic System for the Nondestructive Evaluation of Bone Architecture. *Calcif Tissue Int.* 1996;58:24–29.
35. Enomoto A, Watahiki J, Yamaguchi T, Irie T, Tachikawa T, Maki K. Effects of mastication on mandibular growth evaluated by microcomputed tomography. *Eur J Orthod.* 2010;32(1):66–70.
36. Denes BJ, Lazzarotto B, Bresin A, Kiliaridis S. Effect of different masticatory functional demands on the 3D mandibular condyle morphology of growing rats using posterior bite-blocks. *Eur J Orthod.* 2018;40(3):312–316.
37. Nakano H, Maki K, Shibasaki Y, Miller AJ. Three-dimensional changes in the condyle during development of an asymmetrical mandible in a rat: A microcomputed tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2004;126(4):410–420.
38. Jiao K, Dai J, Wang M-Q, Niu L-N, Yu S, Liu X-D. Age- and sex-related changes of mandibular condylar cartilage and subchondral bone: A histomorphometric and micro-CT study in rats. *Arch Oral Biol.* 2010;55(2):155–163.
39. Abo N, Ogawa K, Shimizu K. Craniofacial Development in Rats Fed on Powdered Diet Following Extraction of All Upper Molars. *Int J Oral-Med Sci.* 2014;12(3):129–140.

40. Muramatsu H, Zhang X, Ogawa K. Jawbone Morphology in Rats with Extracted Maxillary Molars Reared on Powdered Diet. *Int J Oral-Med Sci.* 2013;11(3):211–217.
41. Yamada G. Effects of masseter muscle development and form of mandible in the developing rats fed a powder diet. *J Gifu Den Soc.* 1992;19:284–301.
42. Salzmann JA. Limitations of roentgenographic cephalometric. *Am J Orthod* 1964;50:169-88
43. Denes BJ, Lagou A, Dorotheou D, Kiliaridis S. A longitudinal study on timing and velocity of rat molar eruption: timing of rat molar eruption. *Laboratory Animals* 2018;52(4):394-401
44. Field C, Li Q, Li W, Swain M. Influence of tooth removal on mandibular bone response to mastication. *Arch Or Biol.* 2008;53(12):1129-1137.
45. Huang Q, Opstelten D, Samman N, Tideman H. Experimentally induced unilateral tooth loss. Histochemical studies of the temporomandibular joint. *J Dent Res.* 2002;81:209–213.
46. Enlow DH, Hans MG. *Essentials of Facial Growth.* 1st ed. Philadelphia, P: WB Saunders;1996
47. Moss ML, Salentijn L. The primary role of functional matrices in facial growth. *Am J. Orthod.* 1969;55:566-577.