Aus dem Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (CC3) Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Zur Entwicklung des Kieferknochens im Bereich der Zahnanlagen

Histologische und morphologische Untersuchungen an der fetalen Mandibula des Menschen während des späten Glockenstadiums der Zahnanlagen (160 - 270 mm SSL)

> zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Camilla Angela Zimmermann aus Freyung (Bayern)

Datum der Promotion: 25.10.2013

INHALTSVERZEICHNIS

1	ABSTRACT (Deutsch)	4
2	ABSTRACT (English)	6
3	EINLEITUNG	9
4	ZUM STAND DER FORSCHUNG / LITERATURÜBERSICHT	10
4.1	Allgemeine Aspekte der Knochenbildung und des Knochenumbaus	10
4.1.1	Arten der Ossifikation	11
4.1.2	Knochenumbau und Knochenwachstum	11
4.1.3	Genetische und mechanische Einflüsse auf die Bildung von Knochen	
	und dessen Umbau	13
4.2	Die Mandibula im Bereich der Zahnanlagen	16
4.2.1	Zur Nomenklatur des die Zahnanlagen umgebenden Knochens	16
4.2.2	Entwicklung der Mandibula	17
4.2.3	Ossifikation der Mandibula	20
4.2.4	Knochenumbauvorgänge im Bereich der Zahnanlagen	21
4.3	Odontogenese	22
4.3.1	Die Phasen der Zahnentwicklung unter besonderer Berücksichtigung	
	des Glockenstadiums und der epithelial-mesenchymalen Interaktionen	
4.3.2	Osteogene Eigenschaften der Zahnanlagen	23
4.3.3	Regulation der Odontogenese und Interaktionen im Tooth-Bone-Interface	24
5	AUFGABENSTELLUNG	26
6	MATERIAL UND METHODE	26
6.1	Material	26
6.2	Methode	
6.2.1	Vorbemerkung	

6.2.2	3D-Rekonstruktionstechnik	
6.2.3	Histomorphologische Zelldifferenzierung	
6.2.4	Morphometrische Analyse	
7	ERGEBNISSE	
7.1	Vorbemerkungen	
7.2	Schnittserienrekonstruktionen	35
7.2.1	Fetus 160 mm SSL, ca. 18. Woche (PIT-180294)	
7.2.2	Fetus 190 mm SSL, ca. 19. Woche (MIN-101293)	46
7.2.3	Fetus 225 mm SSL, ca. 21. Woche (AMA-160294)	60
7.2.4	Fetus 270 mm SSL, ca. 28. Woche (DAG-020392)	73
7.3	Morphometrische Analyse	85
8	DISKUSSION	90
8.1	Material	90
8.1.1	Anzahl untersuchter Feten	90
8.1.2	Artefakte	90
8.1.3	Altersangaben	91
8.2	Methode	92
8.2.1	3D-Rekonstruktionstechnik	92
8.2.2	Histomorphologische Zelldifferenzierung	94
8.2.3	Morphometrische Analyse	94
8.3	Ergebnisse	95
8.3.1	Nomenklatur des die Zahnanlagen umgebenden Knochens	95
8.3.2	Morphologische Entwicklung der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen	
8.3.3	Knochenumbauvorgänge im Bereich der Zahnanlagen	
8.3.4	Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Knochenumbauverhalten	
	und dem Abstand zwischen Zahnanlagen und Knochen?	110
8.3.5	Ossifikation der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen	112
8.3.6	Morphologie des Zahnsäckchens	117
8.4	Ausblick	120

9	LITERATURVERZEICHNIS	
10	ANHANG	134
10.1	Lebenslauf	134
10.2	Publikationsliste	
10.3	Eidesstattliche Versicherung	
10.4	Danksagung	

1 ABSTRACT (Deutsch)

Der Kieferknochen nach Eruption der Zähne zeigt sich als vielgestaltige, knöcherne Formation mit Alveolen und interdentalen sowie interradikulären Septen, die den in Ausbildung, Erhalt und Umbau von den Zähnen abhängigen Alveolarfortsatz formen. Über die pränatale Gestaltentwicklung dieser komplexen Knochenstruktur, die sich in enger Wechselwirkung mit der Odontogenese vollzieht, ist bisher nur wenig bekannt. Da ein tieferes Verständnis der Wachstumsvorgänge am Kieferknochen nur aus einer genauen Kenntnis der morphologischen Entwicklung und Lagebeziehung der beteiligten Strukturen erwachsen kann, wurde hier im Rahmen des Projekts "Interaktionen zwischen Zahnanlage und Kieferknochen bei der Bildung des Alveolarfortsatzes"¹ der die Zahnanlagen tragende Abschnitt der Mandibula des Menschen zu verschiedenen Zeitpunkten der Fetalentwicklung während des späten Glockenstadiums der Milchzahnanlagen dreidimensional dargestellt und untersucht.

Nach mikroskopischer Analyse des vorliegenden Materials wurden die mandibulären Strukturen mit Hilfe der Software analySIS® (Olympus Soft Imaging Solutions, Münster, Germany) anhand von vier Schnittserien humaner Feten² einer Scheitel-Steiß-Länge von 160-270 mm (ca. 18.-28. Woche post conceptionem) aus der Sammlung Radlanski³ dreidimensional rekonstruiert. Die Zellen der Knochenoberfläche wurden anschließend einer histomorphologischen Zelldifferenzierung unterzogen und das daraus hervorgehende Knochenumbauverhalten in den erstellten 3D-Modellen kenntlich gemacht. Systematische Abstandsmessungen dienten der Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Knochenumbauverhalten und dem Abstand zwischen Zahnanlagen und umgebendem Knochen.

Nach Auswertung aller Befunde kommt diese Studie zu folgenden Schlussfolgerungen:

1. Während ihrer Entwicklung erfahren die Zahnanlagen eine zunehmende Integration in den Knochen des Corpus mandibulae. Sie werden von einer sich vertiefenden knöchernen Rinne gefasst, deren bukkale Lamelle einen deutlich unregelmäßigeren Höhenverlauf zeigt als die linguale. Durch interdental einwachsende Knochenstrukturen erfolgt nach und nach eine Unterteilung der knöchernen Rinne in einzelne knöcherne Krypten. Diese Untergliederung bleibt jedoch bis

¹ Bewilligt durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin (EA4/017/06). Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) [Ra 428/1-9 und Ra 428/1-11, Kooperationsprojekte mit der Grantová agentura České republiky, Prof. Dr. E. Matalova (GAČR 524/08/JO32)], COST-Action B8 in den Jahren 1995-2001 sowie B23 in den Jahren 2002-2007.

² Entstammen legalen oder spontanen Schwangerschaftsabbrüchen. Hinweise auf Missbildungen bestehen nicht.

³ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie.

zu einer SSL von 270 mm (ca. 28. Woche) unvollständig. Die jeweils deutlichsten Trennstrukturen innerhalb der knöchernen Rinne finden sich in allen untersuchten Stadien mesial und distal der Milcheckzahnanlage in Form von halbhohen knöchernen Septen, während sich zwischen den übrigen Zahnanlagen lediglich Knochenvorsprünge, Knochengrate und Knochenfortsätze als Vorstufen späterer Septen zeigen. Die Milcheckzahnanlage besitzt also schon früher eine eigene Krypte als die Milchinzisivi mesial sowie die Milchmolaren distal davon, welche sich jeweils noch ein gemeinsames Kompartiment im Knochen teilen.

Solange noch kein Parodont existiert, also weder Wurzeln resp. Wurzelzement noch Desmodont und Alveolarknochen ausgebildet sind, sollte noch nicht von einem "Alveolarfortsatz" resp. "Alveolen" gesprochen werden, da dies einen strukturellen Unterschied zwischen dem die Zahnanlagen tragenden Anteil des fetalen Kieferknochens und dem Alveolarfortsatz des posteruptiven Kiefers darstellt.

2. Das Knochenumbauverhalten gibt entscheidende Hinweise darauf, wie die Integration der Zahnanlagen in den Knochen bei gleichzeitigem Wachstum beider Strukturen erfolgt. Knochenresorption an den zahnanlagennahen Innenflächen der knöchernen Krypten bei gleichzeitiger Knochenapposition an ihren nach peripher weisenden Außenflächen bewirken eine Vertiefung und zentrifugale Expansion der Krypten. Aktives appositionelles Wachstum führt zur initialen Ausbildung der knöchernen Septen, ein Zusammenspiel von Knochenapposition und Knochenresorption an den mesialen und distalen Flächen dieser Septen zu ihrer Verschiebung im Raum. Die Zahnanlagen scheinen dabei einen bedeutenden Einfluss auf das Knochenumbauverhalten und damit auf das Knochenwachstum zu haben. Die überproportionale Volumenzunahme der ersten Milchmolarenanlage im untersuchten Zeitraum korreliert mit einer von dieser Zahnanlage mesial wie distal wegstrebenden "Septenwanderung" und damit auch "Kryptenwanderung". Geringe Abstände zwischen Zahnanlage und Knochen scheinen die Resorption des Knochens zu begünstigen.

3. Neben desmaler Ossifikation trägt auch chondrale Ossifikation zur Ausbildung des die Zahnanlagen umgebenden Knochens bei. Letztere beschränkt sich nicht nur auf den anterioren, intramandibulären Anteil des Meckelschen Knorpels und die häufig beschriebenen sekundären Knorpelstränge im Angulus und Ramus mandibulae. Vielmehr trägt sekundär ausgebildeter Knorpel durch enchondrale Ossifikation auch zum besonders interdental stattfindenden Höhenwachstum der bukkalen Knochenlamelle und der von ihr ausgehenden Bildung interdentaler Knochenvorsprünge resp. Septen bei.

4. Das Zahnsäckchen weist ab dem Glockenstadium neben einer zahnkeimnah verdichteten, kollagen- und fibroblastenreichen inneren und einer lockeren intermediären auch eine zum Knochen hin zellreiche und interdental im Richtungsverlauf der späteren Septen fibrös hervortretende Schicht Mesenchyms auf. Dies lässt sich als morphologischer Hinweis auf eine bedeutende Rolle des Zahnsäckchens bei der Interaktion zwischen Zahnanlage und Knochen verstehen.

Die vorgelegten 3D-Modelle mit ihrer Einteilung der Knochenoberfläche in Appositions- und Resorptionszonen können das Grundgerüst darstellen für weiterführende Untersuchungen zur Verortung molekularer Regelmechanismen sowie mechanischer Einflüsse auf die Knochenbildung und den Knochenumbau im sog. Tooth-Bone-Interface während der Odontogenese.

2 ABSTRACT (English)

After tooth eruption the alveolar process of the jawbone presents itself as a polymorphous bony structure formed by numerous interalveolar and interradicular septa. Its formation, maintenance and remodeling are highly tooth-dependent. How this complex bony structure is prenatally formed and how its morphology develops in close interdependency with the adjacently growing dental primordia is not yet known in detail. Since a vast understanding of the developmental processes which lead to the emergence of the alveolar process is bound to a precise knowledge of the morphogenesis and the spatial relationship of the tissues involved, the chief aim of this study was - embedded in the research project "Interactions between Dental Primordia and Jawbone during the Formation of the Alveolar Process"⁴ - the three-dimensional depiction and examination of the tooth germ bearing area of the human mandible at different stages of fetal development (during the late bell stage of the tooth germs).

After the microscopic examination of all available specimen from the Radlanski-Collection⁵, the developing mandibular structures of four human fetuses⁶ ranging from 160 to 270 mm crown-rump-length (approx. 18th to 28th week post conceptionem) were three-dimensionally reconstructed from histological serial sections using the software analySIS® (Olympus Soft Imaging

⁴ Ethically approved by the ethics committee of the Charité - Universitätsmedizin Berlin. Supported by Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) [Ra 428/1-9 und Ra 428/1-11, in cooperation with the Grant Agency of the Czech Republic - Czech Science Foundation, Prof. Dr. E. Matalova (GAČR 524/08/JO32)], COST-Action B8 during the years 1995-2001 as well as B23 during the years 2002-2007.

⁵ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institute for Dental, Oral and Maxillary Medicine, Department of Oral Structural Biology.

⁶ Obtained from legal and spontaneous abortions. There are no indications of developmental abnormities.

Solutions, Münster, Germany). The cells lining the bony surfaces were histomorphologically analyzed and the consequential bone modeling processes (bone resorption and apposition) marked in color within the 3D-models. Systematic distance measurements were conducted in order to check for a potential correlation between the bone modeling processes and the distance between tooth germ and bone.

The evaluation of all results obtained allows for the following conclusions:

1. As fetal development proceeds the dental primordia become increasingly integrated into the Corpus mandibulae which forms a deepening bony groove. The lateral lamella of this groove shows notably more inconstancy in its course alongside the buccal surfaces of the tooth germs than the medial lamella does alongside their lingual surfaces. Interdentally evolving bone subdivides the bony groove into single bony crypts. Up to a crown-rump-length of 270 mm (approx. 28th week) this segmentation remains incomplete. In each specimen examined half-grown bony septa mesial and distal to the anlage of the deciduous canine represent the most distinct separative bony structures within the bony gutter of the mandible. In between the other tooth germs only protuberances, ridges and processes of the bone hint at the interalveolar septa the mature alveolar process will show. Thus, the primordium of the canine possess its own bony crypt earlier than the remaining tooth germs of the incisors mesial and the molars distal to it which each still share a common bony compartment.

As long as the periodontium - namely root cementum, periodontal ligament and alveolar bone is not yet developed, there exists a structural difference between the tooth germ bearing area of the fetal mandible and the alveolar process of the mature jaw. Therefore, it should be avoided to use terms like "alveolar process" or "dental alveoli" when referring to the human mandible at these stages of fetal development.

2. The bone modeling processes are a key indicator of how the integration of the tooth germs into the bone is accomplished while both structures increase their size. Bone resorption on the inner surfaces neighbouring the tooth germs and simultaneous bone apposition on the outer, peripheral surfaces of the bony crypts lead to their deepening and centrifugal growth. The tooth germs themselves seem to have a great influence on the modeling patterns and hence on the growth processes of the surrounding bone. During the analyzed stages of fetal development the disproportionally high increase in volume which the primordium of the first deciduous molar describes correlates with a shift of all bony septa and, consequentially, of the bony crypts away from this tooth germ. Small distances between tooth germs and surrounding bone seem to promote bone resorption.

3. Besides intramembranous ossification also chondral ossification leads to the formation of the tooth germ bearing part of the lower jaw. Other than the anterior part of Meckel's cartilage and often described secondary cartilages within the Angulus and Ramus mandibulae also islets of secondary cartilage which develop buccal to the dental primordia undergo chondral ossification. These islets hereby participate in the formation of the buccal bony lamella, especially promoting its growth in between the tooth germs where towering bony protuberances and interdental septa arise.

4. The dental follicle as of the bell stage of odontogenesis is a structure of three layers: an inner layer rich in collagen and fibroblasts which directly encloses the tooth germ (dental follicle proper), an intermediate layer of loose mesenchyme and an outer layer rich in mesenchymal cells when close to the bone and fibrously protruding in orientation of the later septa when meeting in between the tooth germs. This can be conceived as a morphological hint for the important role the dental follicle supposedly plays in the interaction between tooth germ and surrounding bone.

The acquired 3D-models of the fetal human mandible with the topographically labeled patterns of bone resorption and apposition on their surfaces can provide the basis for further research into the localization of molecular control mechanisms and mechanical influences on the formation and modeling of bone within the so-called tooth-bone-interface while odontogenesis takes place.

3 EINLEITUNG

Der Kieferknochen gilt allgemein als komplexes Gebilde, dessen Form und Erhalt stark von den darin enthaltenen Zähnen und ihrer funktionellen Belastung abhängig ist. Seine initiale Gestaltentwicklung wurde bisher jedoch nur relativ lückenhaft und wenig systematisch untersucht [Cho und Garant 2000; Schroeder 1986].

Der Kieferknochen nach Eruption der Zähne zeigt sich als vielgestaltige, knöcherne Formation mit Alveolen und interdentalen sowie interradikulären Septen, die den Alveolarfortsatz formen [Radlanski 2011; Schroeder 1986]. Auf diesen wirken über das Desmodont mechanische Kräfte ein, die für den Umbau resp. den Erhalt des Knochens sorgen.

Inwiefern auch im pränatalen Stadium sich die in unmittelbarer Nachbarschaft zueinander befindlichen Zahnanlagen und Kieferknochen trotz noch nicht entwickelten Desmodonts gegenseitig beeinflussen und wie sich ihre Morphologie pränatal entwickelt, konnte bislang nicht hinreichend geklärt werden. Insbesondere finden sich nur wenige Arbeiten, die sich mit der räumlichen Anordnung und Entwicklung der pränatalen Kieferstrukturen und Zahnanlagen beschäftigen [Radlanski 1993]. In wenigen älteren Arbeiten hierzu werden - terminologisch meist uneinheitlich⁷ - erste knöcherne Strukturen wie z. B. Septen beschrieben [Hunter 1778; Landsberger 1923; Norberg 1933; Zuckerkandl 1891].

Böcker und Becker [1965], Kjaer und Bagheri [1999] sowie Norberg [1933] geben erste Hinweise auf Knochenumbauvorgänge im Bereich der Zahnanlagen, von denen Benjamin und Hillen [2003], Ingber [2005] sowie Radlanski und Renz [2006] eine mögliche Verbindung ziehen zu mechanischen Kräften, die durch Änderungen der Proportionen induziert seien. Dem vielen Studien anhaftenden Mangel an hinreichend präziser räumlicher Zuordnung lässt sich nur durch eine dreidimensionale Darstellung der morphologischen Entwicklung der beteiligten Strukturen begegnen, wie sie Ziel des Projekts "Interaktionen zwischen Zahnanlage und Kieferknochen bei der Bildung des Alveolarfortsatzes"⁸ ist, in das diese Arbeit neben derjenigen von Schuster [2012] als ein weiterer Teil eingebettet ist. Ihr Ziel ist die dreidimensionale Darstellung der Mandibula-Entwicklung im Bereich der Zahnanlagen während des späten Glockenstadiums in den fetalen Entwicklungsstadien von 160 bis 270 mm Scheitel-Steiß-Länge (SSL), was nach

⁷ Vgl. dazu die in Zusammenarbeit mit Felix P. Schuster im Jahr 2012 entwickelte Tab. 5 zur Nomenklatur knöcherner Strukturen im Bereich der Zahnanlagen auf S. 98, die einen Überblick über die in der Literatur uneinheitlich verwendete Terminologie gibt.

⁸ Bewilligt durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin (EA4/017/06). Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) [Ra 428/1-9 und Ra 428/1-11, Kooperationsprojekte mit der Grantová agentura České republiky, Prof. Dr. E. Matalova (GAČR 524/08/JO32)], COST-Action B8 in den Jahren 1995-2001 sowie B23 in den Jahren 2002-2007.

Hinrichsen [1990] und Moore [1988] der 18. bis 28. Woche post conceptionem entspricht. Einzelne Aspekte der eigenen Arbeit konnten bereits vorgestellt werden⁹.

Die Untersuchung der Interaktionen zwischen Epithel und Mesenchym während der Zahnentwicklung ist auf molekularer Ebene Gegenstand zahlreicher Studien [u. a. Jernvall und Thesleff 2000 und Tucker und Sharpe 2004]. In jüngerer Zeit gerät auch die molekulare Regulation der Differenzierungsprozesse im funktionell verbundenen Zahn-Knochen-System, dem sog. "tooth bone interface", in den Blickpunkt der Forschung [Fleischmannova et al. 2010]. Auch um die in immer größerer Zahl entdeckten biochemischen Signale und molekularbiologischen Prozesse besser verstehen zu können, ist es fast zwingend erforderlich, die Bühne, auf der diese agieren, in Form eines dreidimensionalen Modells des Alveolarfortsatzes so sichtbar zu machen, dass man sie, mit Blick auf zukünftige Forschung, exakt verorten und in ihrem funktionellen Wirkungszusammenhang zuordnen kann. Durch eine topographische Beschreibung der unmittelbar an einer Formveränderung der Mandibula beteiligten Knochenumbauprozesse in einer Zeitachse ließe sich eine gezielte Suche nach dafür ursächlichen Signalketten auf molekularer Ebene erleichtern und, wie Schuster [2012] betont, die "Bestimmung der Wirkstrecken molekularer Signale" durch die Abstandsmessung zwischen Knochen und Zahnanlage ermöglichen.

Aus einem der Grundlagenforschung entstammenden Erkenntnisgewinn zum morphologischen, molekularen und funktionalen Verhältnis zwischen Zahnanlagen und Knochen kann sich auch potentieller Nutzen für klinische Gebiete der Zahnmedizin ergeben, die darauf abzielen, Gewebe zu regenerieren, wie es in den Bereichen der Parodontologie [Egusa et al. 2012; Wolf et al. 2003] und des eng damit verknüpften, sich neu entwickelnden "bioengineering" [Yelick und Vacanti 2006; Young et al. 2005; Yu et al. 2010] mit Knochen, Desmodont und Zähnen versucht wird.

4 ZUM STAND DER FORSCHUNG / LITERATURÜBERSICHT

4.1 Allgemeine Aspekte der Knochenbildung und des Knochenumbaus

Um die pränatal ablaufenden Prozesse bei der Ausbildung der Mandibula besser verstehen zu können, sollen hier zunächst einige Grundlagen der Osteogenese und des Knochenumbaus erläutert werden.

⁹ Vgl. eigene Publikationsliste S. 135.

4.1.1 Arten der Ossifikation

Bei der Knochenbildung wird unterschieden zwischen desmaler und chondraler Ossifikation. Wie die Nomenklatur andeutet, entsteht bei der desmalen Ossifikation Knochen unmittelbar aus dem Bindegewebe, in welchem sich mesenchymale Zellen zu Osteoblasten differenzieren. Diese bilden zunächst unregelmäßigen Geflechtknochen, der später zu Lamellenknochen umstrukturiert wird [Olsen et al. 2000; Yang 2009]. Die synonyme Bezeichnung "intramembranöse Ossifikation" verweist terminologisch auf die den Knochen umgebende, bindegewebige Membran (Periost), die ein osteogenes Potential besitzt [Proff und Römer 2009; Sodek und McKee 2000]. Dagegen wird bei der chondralen oder indirekten Ossifikation Knochengewebe über eine Zwischenstufe aus hyalinem Knorpel gebildet. Die für die Bildung des knorpeligen Primordialskeletts verantwortlichen Chondroblasten differenzieren sich aus mesenchymalen Zellen, wobei eine appositionelle Zellzunahme und die Sezernierung von Extrazellulärmatrix zum Knorpelwachstum führen [Yang 2009]. Die Ossifikation des Knorpels kann auf zwei Wegen erfolgen: enchondral oder perichondral. Während bei der enchondralen Ossifikation Blutgefäße in das Innere des Knorpels einsprießen, Chondroklasten den Knorpel resorbieren und Osteoblasten ihn durch Knochenmatrix ersetzen [Eames et al. 2003; Olsen et al. 2000], also eine Ossifikation von zentral nach peripher stattfindet, beginnt der Ossifikationsprozess auf perichondralem Weg mit der Bildung einer den Knorpel umschließenden Knochenspange. Diese wird von Osteoblasten gebildet, die sich aus den Zellen des bindegewebigen Perichondriums nach Kapillareinsprossung differenzieren [Jerosch et al. 2002; Nanci und Ten Cate 2003].

4.1.2 Knochenumbau und Knochenwachstum

Knochenumbau ist ein zeitlebens stattfindender Prozess. Er stellt die Bilanz aus Knochenanbau und Knochenabbau dar. Jede physiologische Formveränderung bereits bestehenden Knochens erklärt sich letztendlich durch in Ausmaß und Verteilung variierende Appositions- und Resorptionsprozesse.

Diese Prozesse werden auf zellulärer Ebene vor allem durch die Aktivität von Osteoblasten als knochenbildenden und Osteoklasten als knochenresorbierenden Zellen bestimmt. Die Osteoblasten, die sich von mesenchymalen Stammzellen ableiten, bilden zunächst unverkalktes Osteoid, aus dem durch zunehmende Ablagerung von Apatit reifer Knochen entsteht [Garant 2003; Sodek und McKee 2000]. Wie schon die Präosteoblasten sind auch die Osteoblasten durch die Expression alkalischer Phosphatase gekennzeichnet, die im Zusammenwirken mit Kollagen Typ I bei der Mineralisation des Osteoids von Bedeutung ist [Murshed et al. 2005; Sodek und McKee 2000]. Von Knochenmatrix bzw. Knochen eingeschlossene Osteoblasten, die Osteozyten,

steuern ebenfalls die Mineralisation und Ausreifung der Knochenmatrix und spielen zudem eine Rolle bei der Regulation des Knochenstoffwechsels, wobei sie über zahlreiche zytoplasmatische Fortsätze miteinander in Verbindung stehen. Die dem hämatopoetischen System entstammenden, mehrkernigen Osteoklasten sind u. a. gekennzeichnet durch eine hohe Mitochondriendichte sowie eine hohe plasmatische Konzentration an hydrolytischen Enzymen (v. a. saure Phosphatase). Sie resorbieren den mineralischen Anteil des Knochens durch die Produktion von Salzsäure, den organischen durch die Expression von Kollagenasen, Kathepsinen sowie Matrixmetalloproteasen [Garant 2003; Väänänen und Laitala-Leinonen 2008]. Näherungsweise 80% der Knochenoberfläche werden von Knochensaumzellen (bone lining cells) bedeckt [Garant 2003]. Ihre Funktion ist bislang nicht ausreichend geklärt [Radlanski 2011]. Während Garant [2003] davon ausgeht, dass sie den Knochen vor einem Angriff durch Osteoklasten schützen, gehen Linß und Fanghänel [1999] davon aus, dass Osteoklasten von ihnen angezogen und zum Knochenabbau angeregt werden. Nanci und Ten Cate [2003] vermuten, dass es sich bei ihnen auch um inaktive Osteoblasten oder kleine Osteoklasten handeln könnte. Miller und Jee [1992] weisen den Knochensaumzellen eine Funktion bei der Regulation der Ionenzusammensetzung des bone fluids und der Bildung neuen Knochens zu [vgl. Radlanski 2011].

Bei der Darstellung der Knochenumbauvorgänge ist auf folgende terminologische Unterscheidung zu achten: Wenn Knochenumbau mit einer Größen- und Formveränderung einhergeht, wie es im embryonalen und fetalen Stadium der Fall ist, spricht man vom "bone modeling" [Frost 1963], von Enlow [1990] auch als "growth remodeling" bezeichnet. Hingegen bezeichnet der Begriff "bone remodeling" vorzugsweise jenen Knochenumbau, der nach Abschluss des Wachstums keine Größenveränderung zur Folge hat und zeitlebens andauert [Enlow 1990; Radlanski 2011]. Dieser führt zu einer funktionell-physiologischen Anpassung des Knochens an sich verändernde mechanische Belastungen [Frost 1963; Pogoda et al. 2005; Proff und Römer 2009; vgl. dazu auch die Ausführungen über das Wolff-Gesetz resp. Transformationsgesetz des Knochens bei Radlanski 2011 sowie das bei Frost 2001 dargestellte Modell des Mechanostats].

Knochenwachstum im Rahmen von growth remodeling kann nach Enlow [1990] appositionell erfolgen, indem neue Knochenmatrix an die Außenflächen bereits bestehenden Knochens angelagert wird. Er betrachtet Knochenumbau auch unter dem Aspekt möglicher daraus resultierender Lageveränderungen beteiligter Strukturen im Raum. So beschreibt er mit dem Begriff "primary displacement" die translatorische Dislozierung eines Knochens, verursacht durch Apposition an einer fixierten Seite dieses Knochens (z. B. an Suturen, Synchondrosen oder Kondylen). Findet diese Apposition im Bereich der bindegewebigen Suturen statt, sprechen Nanci und Ten Cate [2003] und Sperber et al. [2010] von suturalem Wachstum. Von "secondary displacement" spricht Enlow [1990], sofern die Dislozierung eines Knochens durch Schubkräfte erfolgt, die aus der Größenzunahme benachbarter Strukturen erwachsen. Von "shift" resp. "drift" wird gesprochen, wenn zeitgleich auftretende Appositions- und Resorptionsvorgänge an einander gegenüberliegenden Seiten einer Knochenstruktur eine Verlagerung dieser Struktur im Raum bewirken [Enlow 1990, Frost 2001].

Neben appositionellem Knochenwachstum kann auch interstitielles Wachstum von Knorpel im Rahmen der chondralen Ossifikation (vgl. Kap. 4.1.1) zu einer Größenzunahme von Knochen führen, wie sie von Jerosch et al. [2002] und Nanci und Ten Cate [2003] für den Bereich der Gelenk- und Epiphysenfuge beschrieben wird.

4.1.3 Genetische und mechanische Einflüsse auf die Bildung von Knochen und dessen Umbau

Während lange davon ausgegangen wurde, dass jedem noch so kleinen Detail des Entwicklungsprozesses eines Körpers ein spezifisch dafür zugeordnetes Gen zugrunde liege, weiß man heute, dass es nicht für jedes Körpermerkmal ein eigenes Gen gibt, sondern dass ein und dasselbe Gen zu unterschiedlichen Zeiten an unterschiedlichen Stellen des Körpers im Zusammenwirken mit unterschiedlichen anderen Genen ganz unterschiedliche Aufgaben übernehmen kann [Jernvall und Thesleff 2000; Peters und Balling 1999; Radlanski 2011; Weiss et al. 1998]. Da die Balance zwischen Knochenan- und -abbau auf molekularer Ebene einem abgestimmten Regelmechanismus unterliegt [Proff und Römer 2009], sollen im Folgenden einige wichtige Signalmoleküle¹⁰ im Hinblick auf ihre regulatorische Funktion im komplexen Prozess des Knochenstoffwechsels dargestellt werden.

Homöobox-Gene¹¹, wie z. B. MSX2 und DLX5 steuern u. a. die Differenzierung der Osteoblasten durch Regulation des Transkriptionsfaktors RUNX2 (Runt-related transcription factor 2) [Shirakabe et al. 2001]. Ducy [2000] und Komori [2010] weisen RUNX2 (frühere Bezeichnungen: Cbfa1 / Core-binding factor a1 bzw. Osf2 / Osteoblast-specific factor 2) eine zentrale Rolle bei der Regulation der Differenzierung von Mesenchymzellen über das Osteoprogenitor- und Präosteoblasten-Stadium zu Osteoblasten zu, wie sie auch bei der Entwicklung der Mandibula stattfindet. Zusätzlich wird eine ursächliche Verbindung zur Expression von Osteokalzin, Osteopontin und BSP (Bone sialoprotein) sowie zur Kollagensynthese angegeben [Komori 2002; Sodek et al. 2000]. Weitere Bedeutung kommt RUNX2 bei den während der Zahnentwicklung

¹⁰ Zwar steigt die Anzahl entdeckter Signalmoleküle immer weiter an, jedoch bleibt unklar, wie viele Signalmoleküle mangels Marker unerkannt wirksam sind [Radlanski 2011].

¹¹ Homöobox-Gene codieren spezifische Proteindomänen resp. Homöodomänen [Sadler 2010].

stattfindenden epithelial-mesenchymalen Interaktionen zu [D'Souza et al. 1999].

Über den RANK/RANKL/OPG-Signalweg beeinflussen die Osteoblasten die Differenzierung der Osteoklasten [Khosla 2001]. Dabei wirkt das von den Osteoblasten exprimierte Signalmolekül RANKL (Receptor activator of nuclear factor κB ligand)¹², das an den auf der Zellmembran der monozytären Osteoklastenvorläuferzellen sitzenden Rezeptor RANK bindet, fördernd auf die Proliferation und Aktivität von Osteoklasten [Miyamoto und Suda 2003; Silvestrini et al. 2005; Väänänen und Laitala-Leinonen 2008]. Das Signalmolekül OPG (Osteoprotegerin), das ebenfalls von Osteoblasten sezerniert werden kann, wirkt hingegen als Antagonist von RANKL hemmend auf die Differenzierung von Osteoklasten [Garant 2003; Hofbauer et al. 2000; Yasuda et al. 1998]. Außerdem beeinflussen die Osteoblasten durch die Abgabe des an der Steuerung der Hämatopoese beteiligten MCSF1 (Macrophage colony stimulating factor) an die Knochenmatrix die Fusion von mononukleären Vorläuferzellen zu mehrkernigen Riesenzellen, den Osteoklasten [Garant 2003; Miyamoto und Suda 2003]. Eine hinreichende Anzahl funktionstüchtiger Osteoklasten ist nach Amling et al. [2000] sowie Dai et al. [2004] Voraussetzung dafür, dass es nicht zu unkontrollierter Knochenapposition kommt.

Zu den Wachstumsfaktoren, die Einfluss auf die Differenzierung und Aktivierung der Zellen des Knochens und damit auf die Remodellierungsvorgänge nehmen, zählen u. a.:

- BMPs (Bone morphogenetic proteins)¹³, die zur Superfamilie der TGF-betas (Transforming growth factors-β) gehören [Chen et al. 2004; Okamoto et al. 2006], darunter z. B. BMP2, BMP4, BMP6 und BMP7 mit osteoinduktiver Wirkung, wobei BMPs über den RANK/RANKL-OPG-Signalweg auch die Osteoklastogenese fördern und damit knochenresorptive Prozesse einleiten können [Garant 2003; Kamiya 2012]. Auch werden BMPs mit der Chondrogenese im mandibulären Mesenchym in Verbindung gebracht [Mina et al. 2002].
- TGF-α (Transforming growth factor α), der mitogen auf Präosteoblasten wirkt, gleichzeitig aber auch die Knochenresorption durch Osteoklasten stimuliert [Garant 2003].
- IGFs (Insulin-like growth factors) [Linkhart et al. 1996], darunter das von Osteoblasten und Fibroblasten gebildete IGF1 und IGF2, die sowohl Osteoblasten als auch Osteoklasten in ihrer Aktivität stimulieren können [Garant 2003; Hill et al. 1995].

¹² Synonyme Verwendung finden die Begriffe OPGL / Osteoprotegerin ligand, ODF / Osteoclast differentiation factor, TNFSF-11 / Tumor necrosis factor (ligand) superfamily member 11 und TRANCE / TNF-related activation-induced cytokine.

¹³ Eine Ausnahme bildet BMP1, das dem Enzym Prokollagen-C-Proteinase entspricht und somit nicht zur Superfamilie der TGF-β gehört [Radlanski 2011].

- NGFs (Nerve growth factors), die in In-vitro-Experimenten von Cai et al. [2010] die Differenzierung und Proliferation von Osteoblasten steigern konnten [vgl. auch Yada et al. 1994].
- VEGFs (Vascular endothelial growth factors), die u. a. im Rahmen der enchondralen Ossifikation von hypertrophen Knorpelzellen abgegeben werden, wodurch Blutgefäße, begleitet von Mesenchymzellen, die sich zu Chondroklasten, Osteoklasten und Osteoblasten differenzieren, in das Knorpelgewebe einsprießen [Drenckhahn und Kugler 2004]. Auch nach Clarkin und Gerstenfeld [2012] spielen VEGFs eine zentrale Rolle bei der Kopplung von Angiogenese und Osteogenese.
- FGFs (Fibroblast growth factors), denen Mina et al. [2002] eine vermittelnde Rolle bei den wachstumsfördernden Interaktionen im Bereich der medialen Region der sich entwickelnden Mandibula zuschreiben.

Nach Ingber [2005] und Steding [1967] führen mechanische Kräfte, welche Zellen bei ihrem Wachstum aufeinander ausüben, zu unterschiedlichen Gewebereaktionen. Radlanski und Renz [2006] sprechen in diesem Zusammenhang von mechanisch ausgelösten molekularen Signalkaskaden. Auch Blechschmidt [2004] weist mechanischen Kräften eine zentrale Rolle bei den embryonalen Gestaltbildungs- und Differenzierungsprozessen zu und spricht von "biodynamischen Stoffwechselfeldern", in denen sich Struktur-, Form- und Lageentwicklung gegenseitig beeinflussen bzw. steuern. Während Enlow [1990] das Auftreten desmaler Ossifikation auf Zugkräfte zurückführt, machen Benjamin und Hillen [2003], Blechschmidt [1948 und 2004], Ingber [2005], Klein-Nulend et al. [2005] sowie Radlanski und Renz [2006] Scherkräfte dafür verantwortlich. Druckkräfte werden hingegen als Ursache für die Entstehung von Knorpel [de la Fuente und Helms 2005; Radlanski und Renz 2006] resp. das Auftreten chondraler Osteogenese [Eames et al. 2004] und bei bereits vorhandenem Knochen als Ursache für dessen Resorption [Fujiki et al. 2012] genannt. Nach dem in vier Schritte aufzuteilenden Modell der Mechanotransduktion¹⁴ wird die Ausschüttung der o.g. und weiterer am Knochenstoffwechsel beteiligter Signalmoleküle durch mechanische Kräfte initiiert und moderiert, die auf den Knochen und die ihn besiedelnden Zellen wirken [Kopf et al. 2012; Papachristou et al. 2009]. In diesem Zusammenhang sind vor allem die Osteozyten hervorzuheben, die Deformationen der extrazellulären Knochenmatrix [Burger und Klein-Nulend 1999; Cowin und Weinbaum 1998; Kletsas et al. 1998] und daraus resultierende Flüssigkeitsbewegungen resp. Fluid-Scherkräfte im perizellulä-

¹⁴ 1. Mechanische Kopplung, 2. Biochemische Übersetzung, 3. Signalweiterleitung, 4. Reaktion der Effektorzelle [Duncan 1995; Duncan und Turner 1995; Radlanski 2011].

ren, das lakunokanalikuläre System füllenden bone fluid registrieren [Bakker et al. 2001; Burger und Klein-Nulend 1999; Knothe Tate et al. 2000] und in biochemische Signale übersetzen, die die Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten als Effektorzellen modulieren [Kulkarni et al. 2010; Papachristou et al. 2009; Tan et al. 2007]. Viele Einzelheiten der Mechanotransduktion und der Regulation der zellulären Aktivität bleiben bis heute ungeklärt [Eriksen 2010; Radlanski 2011].

4.2 Die Mandibula im Bereich der Zahnanlagen

4.2.1 Zur Nomenklatur des die Zahnanlagen umgebenden Knochens

Um die Knochenstrukturen des Fetus im Bereich der sich entwickelnden Zahnanlagen möglichst frei von terminologischen Missverständnissen beschreiben zu können, sollen vor dem Hintergrund der diesbezüglich uneinheitlichen Bezeichnungen in der Literatur zunächst die Begriffe "Alveolarfortsatz" und "Alveolarknochen" erläutert und abgegrenzt werden.

Einheitliche Verwendung findet der Begriff "Alveolarfortsatz" resp. "Pars alveolaris mandibulae" bei der Bezeichnung desjenigen Unterkiefersegments, in dem die Zahnwurzeln in Funktion stehender Zähne befestigt sind. Er ist eine vom restlichen Kieferknochen abgrenzbare Struktur, die sich erst mit Durchbruch der Zähne bildet, in Größe und Ausdehnung von der Anzahl der Zähne abhängig ist [Baume 1953; Brodie 1942; Cho und Garant 2000; Radlanski 2011] und nach Verlust der Zähne atrophiert bzw. bei Anodontie fehlt [Landsberger 1923; Schroeder 2000; Ten Cate 1997]. Im Alveolarfortsatz steckt jede Zahnwurzel in einem als Alveole bezeichneten und ihrer Form angepassten Knochenfach, welches von Alveolarknochen¹⁵ ausgekleidet ist. Dieser besitzt eine Dicke von 0,1-0,4 mm, wird von zahlreichen Blut- und Lymphgefäßen sowie von Nervenfasern durchzogen [Schroeder 2000] und besteht an vielen Stellen aus Bündelknochen [Stein und Weinmann 1925], der strukturell durch eine kompakte Schichtung und die die Knochensubstanz durchsetzenden Sharpeyschen Fasern gekennzeichnet ist. Entsprechend ist er neben Wurzelzement und Desmodont Teil des Parodonts, das Zahn und Knochen syndesmotisch miteinander verbindet. Da sich das Parodont erst mit der Eruption der Zähne ausbildet, entsteht auch erst zu diesem Zeitpunkt der Alveolarknochen [Baume 1953; Cho und Garant 2000; Schroeder 1986 und 2000, Ten Cate und Mills 1972]. Er begrenzt den zudem aus spongiösem Knochen und einer Außenkortikalis bestehenden Alveolarfortsatz entlang der Alveolen [Schroeder 1986; Sodek und McKee 2000]. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sowohl der

¹⁵ Synonym werden auch die Begriffe "Lamina cribriformis" [Schroeder 2000] und röntgenologisch "lamina dura" [Goldman et al. 1957; Jäger 1996] verwendet.

Alveolarknochen als auch der Alveolarfortsatz definitionsgemäß posteruptive Strukturen sind. Abweichend von dieser Definition findet der Begriff "Alveolarfortsatz" bei Avery [2002] auch bei der Beschreibung pränataler resp. präeruptiver Strukturen Verwendung, da die Autoren den die Zahnanlagen umgebenden Knochen als integralen Bestandteil der Entwicklung des Alveolarfortsatzes verstehen. Auch in der Terminologia Embryologica wird der Terminus "Pars alveolaris" in Bezug auf die Mandibula aufgeführt [IFAA 2009]. Andere Autoren wie Baume [1953], Brodie [1942], Orbán [1927], Schroeder [1986] und Schuster [2012] vertreten die Meinung, dass dieses Kiefersegment aus entwicklungsgeschichtlichen, strukturellen und funktionellen Gründen nicht als Alveolarfortsatz bezeichnet werden sollte. Zur nomenklatorischen Verwirrung trägt bei, dass die Termini "Alveolarfortsatz" und "Alveolarknochen", sofern sie in der Literatur zu Beschreibung pränataler Strukturen genutzt werden, uneinheitliche Verwendung finden: Während Avery [2002] sie synonym verwendet, sprechen Diep et al. [2009], Fleischmannova et al. [2010], Kjaer und Bagheri [1999] sowie Palmer und Lumsden [1987] das die Zahnanlagen tragende Segment des Kieferknochens grundsätzlich nur als Alveolarknochen ("alveolar bone") an. Ein allgemeingültiger Terminus für den während der Odontogenese die Zahnanlagen tragenden Kieferabschnitt findet sich in der Literatur bisher also nicht (vgl. Tab. 5, S. 98).

4.2.2 Entwicklung der Mandibula

Die ektomesenchymalen Zellen des ersten Viszeralbogens, auf die die Entstehung der mesenchymalen Strukturen des Unterkiefers zurückzuführen ist, entstammen der kranialen Neuralleiste (Ektoderm) und wandern etwa in der 4. Schwangerschaftswoche (SSW) in das Mesenchym des Kopfes (Mesoderm) aus [Cobourne und Sharpe 2003; Evans und Noden 2006; Helms et al. 2005; Kang und Svoboda 2005; MacDonald und Hall 2001]. Wie aus überwiegend an Mäusen durchgeführten Untersuchungen hervorgeht, wird die Gestaltbildung des Gesichts durch Segmentierung und Polarisierung unter dem Einfluss von Homöobox-Genen¹⁶ gesteuert [Sharpe 1995; Thesleff 1995]. Nach Depew et al. [2002] ist dabei vor allem das Auftreten dieser Gene bzw. der durch sie codierten Signalmoleküle in einer für die jeweilige Gesichtsregion charakteristischen Verteilung resp. Kombination bedeutend. Für die Region der Mandibula spielen u. a. folgende Signalmoleküle eine Rolle [vgl. auch Mina 2001]: MSX1 und MSX2 [Mina et al. 1995], OTX2 [Matsuo et al. 1995], DLX2, DLX5 und DLX6 [Depew et al. 2002; Ferguson et al. 2000], LHX6 und LHX7 [Grigoriou et al. 1998] sowie BARX1 [Tucker et al. 1998].

¹⁶ Für den Gesichtsbereich wird ein spezieller Homöobox-Code [Francis-West et al. 2003; Sharpe 1995] beschrieben, den man sich nach Radlanski [2011] als biochemischen Gradienten vorstellen kann, unter dessen Einfluss in den jeweiligen Zellen weitere genetische Informationen zur nachfolgenden Entwicklung abgerufen werden.

Ab der 5. Woche (5-7 mm SSL) wird der paarig angelegte Meckelsche Knorpel im Zentrum des ersten Viszeralbogens erkennbar [Kjaer et al. 1999; Radlanski et al. 2003; Wyganowska-Swiatkowska und Przystanska 2011]. Als primärer Knorpel übernimmt er die Funktion einer Leitstruktur für die sich entwickelnde Mandibula und trägt durch vornehmlich entlang seiner Längsachse gerichtete Expansion, das sog. Stemmkörperwachstum, aktiv zur Gesichtsausformung bei [Blechschmidt 2004; Radlanski 2011; Radlanski et al. 1994]. Ab der 6. Woche (ca. 15 mm SSL) entsteht die knöcherne Mandibula im Bereich der Abzweigung des N. mentalis vom N. alveolaris inferior resp. des späteren Foramen mentale lateral vom Meckelschen Knorpel [Kjaer 1990; Radlanski et al. 2003; Schroeder 2000; Wyganowska-Swiatkowska und Przystanska 2011], der sich im Verlauf seiner weiteren Entwicklung S-förmig verformt [Kjaer et al. 1999]. Da der Meckelsche Knorpel schneller wächst als das umgebende Gewebe, entstehen Scherkräfte, die Blechschmidt [2004] und Radlanski [2011] für eine Fortsetzung der Knochenbildung verantwortlich machen. Während das Vorderteil des Meckelschen Knorpels ab der 8. Woche resorbiert wird und vermutlich einen Beitrag zur Verknöcherung des anterioren Bereichs der Mandibula leistet [Doskocil 1989; Harada und Ishizeki 1998; Kjaer et al. 1999; Rodriguez-Vazquez et al. 1997], bildet sein Hinterteil die Ossicula auditus [Radlanski et al. 2003; Wyganowska-Swiatkowska und Przystanska 2011] und das Ligamentum sphenomandibulare [Kjaer et al. 1999; Sperber et al. 2010]. In einer kranial offenen, knöchernen Rinne mit einer lingualen und lateralen Lamelle, die ab der 8. Woche zu beobachten ist, den N. alveolaris inferior fasst und sich später trogartig vertieft, entstehen nach Böcker und Becker [1965], Dixon [1958], Norberg [1933] und Radlanski et al. [2003] die Zahnanlagen.

Wie genau die Integration der Zahnkeime in den Kieferknochen im Verlauf der weiteren Entwicklung der Mandibula erfolgt und wie sich die Kompartimentierung des die Zahnanlagen tragenden Knochens gestaltet, wurde bislang nur fragmentarisch und wenig systematisch untersucht [Cho und Garant 2000; Schroeder 1986]. Ein Großteil der Studien zur morphogenetischen Entwicklung der Mandibula findet sich in älteren Arbeiten, in denen die sich entwickelnden Knochenstrukturen oft unterschiedlich bezeichnet werden (vgl. Kap. 4.2.1 und 4.2.2). Im Folgenden werden die synonym für ein und dieselbe Struktur verwendeten Termini angegeben (vgl. dazu auch Tab. 5):

In der englischsprachigen Literatur finden sich für die zunächst entstehende knöcherne Rinne Synonyme wie "bony groove" [Hunter 1778; Schroeder 1986], "bony gutter" [Radlanski et al. 2003] und "bony trough" [Nanci und Ten Cate 2003; Sperber et al. 2010]. In deutschsprachigen Studien werden für diese Struktur Begriffe wie "primitive Alveolenrinne" oder auch "Alveolarrinne" verwendet [Böcker und Becker 1965; Norberg 1933; Schumacher und Schmidt 1990; Zuckerkandl 1891]. Norberg [1933] konstatiert bei einer SSL von 30 mm ein bereits vollständig von Knochen umschlossenenes Foramen mentale in der lateralen Lamelle der knöchernen Rinne. Ab einer SSL von 40 mm beschreibt er die Entstehung einer "Knochenmasse", welche die Rinne mesial des Foramen mentale überbrückt und von ihm im Folgenden als "Knochenüberbrückung" bezeichnet wird. Nachdem die knöcherne Rinne in ihrer weiteren Entwicklung die Zahnanlagen zunehmend gefasst hat, schildert er bei einer SSL von 110 mm einen geschlossenen Canalis mandibulae sowie ein deutlich ausgeprägtes "Knochenseptum" distal der Milcheckzahnanlage, welches die Rinne in ein anteriores, die Frontzahnanlagen umschließendes und ein posteriores, die Milchmolarenanlagen fassendes "Alveolengebiet" unterteilt. Ab einer SSL von 163 mm SSL spricht Norberg [1933] von einer eigenen "Alveole" des Milcheckzahns, die nun auch nach mesial durch eine knöcherne Septe begrenzt ist. Mesial und distal der Milcheckzahnanlage verbleiben die Anlagen der Milchschneidezähne und die der Milchmolaren in jeweils gemeinsamen Fächern im Knochen, welche an anderer Stelle in der Literatur auch die Bezeichnung "common alveolus" [Kjaer und Bagheri 1999] resp. "knöchernes Kompartiment" [Cho und Garant 2000; Radlanski 2011; Schroeder 2000; Schumacher und Schmidt 1990] tragen. Eine Unterteilung dieser Kompartimente durch weitere knöcherne Septen erfolgt erst später, wobei deren Benennung in der Literatur uneinheitlich ist. In der englischen Sprache wird ab dem späten Glockenstadium der Zahnanlagen dafür häufig der Begriff "bony septa" verwendet [Baume 1953; Cho und Garant 2000; Radlanski 1993]. Norberg [1933] sowie Schumacher und Schmidt [1990] sprechen von "interdentalen Septen". Kjaer und Bagheri [1999] und Wetzel [1933] bezeichnen diese Strukturen als "Septa interalveolaria". Durch die Septierung formt sich für jede Zahnanlage ein eigenes knöchernes "Fach" [Radlanski 2011]. Auch diese Fächer finden in der Literatur unterschiedliche Bezeichnungen. In englischsprachigen Studien werden die Begriffe "alveolar crypt", "dental crypt" resp. "bony crypt" [Avery 2002; Baume 1953; Lungova et al. 2011; Schroeder 1986; Sperber et al. 2010; Wise und King 2008] oder auch "alveolus" [Kjaer und Bagheri 1999; Kjaer et al. 1999] verwendet. In den deutschsprachigen Publikationen findet der auf Norberg [1933] zurückzuführende Terminus "primitive Alveole" [vgl. auch Böcker und Becker 1965] Verwendung. Orbán [1927] spricht von der "primitiven Zahnhöhle".¹⁷

So wie man bis heute relativ wenig darüber weiß, wie sich der die Zahnanlagen umgebende Knochen bis zur Eruptionsphase vervollständigt, sind auch die Erkenntnisse über die genauen Lagebeziehungen zwischen Zahnanlagen und Kieferknochen nach wie vor begrenzt. Schroeder [1986 und 2000] beschreibt für die Milchzahnanlagen der Mandibula zum Zeitpunkt der Geburt

¹⁷ Die in der vorliegenden Studie im Folgenden verwendete Terminologie ist Tab. 5 (S. 98) zu entnehmen.

zehn durch knöcherne Septen voneinander getrennte, knöcherne Krypten. Norberg [1933] charakterisiert die oralen Mündungen dieser Krypten als verengt und beschreibt die knöchernen Septen im Neonatalstadium als noch unvollständig und "in ihrem Zentrum offen". Die Zahnanlagen des Neonatus nehmen nach Baume [1953], Schroeder [2000] und Weinmann [1941] einen Großteil des Corpus mandibulae ein. In den knöchernen Krypten entstehen lingual der Milchzahnanlagen die entsprechenden Ersatzzähne, die sich erst nach Durchbruch der Milchzähne in eigenen knöchernen Krypten weiterentwickeln. Mit Ausnahme des ersten bleibenden Molaren, der sich zunächst ein knöchernes Kompartiment mit der Anlage des zweiten Milchmolaren teilt [Norberg 1933], entwickeln sich die Zuwachszähne von Anfang an in eigenen, vollständig vom Knochen der Rami ascendentes mandibulae umgebenen Krypten.

4.2.3 Ossifikation der Mandibula

Noch immer sind die Details der Mandibula-Verknöcherung, insbesondere im Bereich der Zahnanlagen, nicht restlos bekannt. Allgemein akzeptiert ist, dass der größte Teil der Mandibula aus desmaler Ossifikation hervorgeht [Nanci und Ten Cate 2003; Radlanski 2011; Radlanski et al. 2003]. Es finden sich aber auch Hinweise auf eine stellenweise chondrale Ossifikation, in deren Rahmen sekundärer Knorpel¹⁸, der später und unabhängig vom primären Meckelschen Knorpel entsteht, an der Verknöcherung der Mandibula beteiligt ist, so z. B. am Processus coronoideus [Kjaer et al. 1999; Merida-Velasco et al. 1999; Radlanski et al. 2003], am Processus condylaris [Merida Velasco et al. 1999; Nanci und Ten Cate 2003], am Ramus ascendens, am Angulus mandibulae [Merida-Velasco 1993; Radlanski et al. 2003] und in der Symphysenregion [Goret-Nicaise 1982]. Low [1909] beschreibt entsprechende sekundäre Knorpelinseln ab einer SSL von 103 mm sogar in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Frontzahnanlagen im kranialen Rand der lateralen und lingualen Knochenlamelle. Schuster [2012] schildert deren Auftreten dagegen schon ab einer SSL von 78 mm und nennt als zusätzliche chondrale Ossifikationszentren in der Mandibula sekundäre Knorpelinseln im lateral der Seitenzahnanlagen befindlichen Knochen. Weitere Angaben bezüglich chondraler Ossifikationszentren im die Zahnanlagen unmittelbar umgebenden Knochen sind rar und, soweit vorhanden [Merida-Velasco et al. 1993], nicht ergiebig.

Inwieweit der Meckelsche Knorpel selbst chondraler Ossifikation unterliegt, ist vielfältig diskutiert worden. Ishizeki et al. [1999] konnten eine Ossifikation des Meckelschen Knorpels histochemisch belegen. Für das anterior zwischen Foramen mentale und Symphysis mentalis gelege-

¹⁸ Nach Nanci und Ten Cate [2003] sollen die Zellen des sekundären Knorpels größer und von weniger interzellulärer Substanz umgeben sein als diejenigen des primären Knorpels.

ne, intramandibuläre Segment des Meckelschen Knorpels beschreiben Doskocil [1989]; Harada und Ishizeki [1998], Kjaer et al. [1999] und Orliaguet et al. [1993] eine enchondrale Verknöcherung. Andere Autoren wie Rodriguez-Vazquez et al. [1997] sowie Wyganowska-Swiatkowska und Przystanska [2011] belegen zusätzlich eine perichondrale Verknöcherung des Meckelschen Knorpels in diesem Bereich. Umstritten ist der Ursprung der dorsal der Symphyse beobachteten kleinen Knorpelinseln, die als Chondriolae symphysiales bezeichnet werden. Diese werden einerseits als Teile des Meckelschen Knorpels gesehen [IFAA 2009; Rodriguez-Vazquez et al. 1997], andererseits als unabhängig vom Meckelschen Knorpel entstandene Inseln aus sekundärem Knorpel beschrieben [Bareggi et al. 1994]. Bei Untersuchungen an Neugeborenen werden in diesem Bereich sog. Ossicula mentalia beobachtet, zusammengesetzt aus Knorpel und Geflechtknochen, die im Laufe ihrer weiteren Entwicklung vollständig verknöchern und sich mit dem Knochen der Mandibula verbinden [Goret-Nicaise 1982; Radlanski 2011; Sperber et al. 2010].

4.2.4 Knochenumbauvorgänge im Bereich der Zahnanlagen

Über die Knochenumbauprozesse bei Eruption der Zähne ist einiges bekannt. So wird die Schaffung des Eruptionsweges auf okklusal stattfindende Resorptionsvorgänge zurückgeführt und der eigentliche Zahndurchbruch mit unterstützender apikaler Knochenapposition erklärt [Marks 1981; Proffit und Frazier-Bowers 2009]. Die dem vorangehenden, während der Zahnentwicklung auftretenden Remodellierungsvorgänge am die Zahnanlagen umgebenden Knochen sind vergleichsweise wenig erforscht, zumal eine chronologisch umfassende räumliche Darstellung der Gestaltentwicklung des Kieferknochens im Bereich der Zahnanlagen in Verbindung mit einer topographischen Zuordnung der Knochenumbauvorgänge bislang fehlt. In der vorhandenen Literatur werden Resorptionsprozesse vor allem innerhalb der knöchernen Krypten beobachtet [Böcker und Becker 1965; Kjaer und Bagheri 1999; Norberg 1933; Radlanski et al. 2011; Schuster 2012]. Radlanski et al. [2003] datieren ihr Einsetzen in die 9., Enlow [1990] in die 10. Woche. Ähnliche Beobachtungen zu Resorptionsvorgängen während der Zahnentwicklung konnten Lungova et al. [2011] an Mäusen machen. Die Morphogenese des die Zahnanlagen umgebenden Knochens wird kontrovers diskutiert. Nach Wetzel [1933] ist die Entstehung der knöchernen Septen passives Resultat ebensolcher Resorptionsvorgänge am basal der Zahnanlagen gelegenen Knochen. Andere Autoren beobachten Bereiche der Knochenapposition zwischen den Zahnanlagen und sprechen von einem aktiven Wachstum dieser Strukturen [Lungova et al. 2011; Norberg 1933; Radlanski et al. 2011; Schuster 2012].

4.3 Odontogenese

4.3.1 Die Phasen der Zahnentwicklung unter besonderer Berücksichtigung des Glockenstadiums und der epithelial-mesenchymalen Interaktionen

Als hochkomplexer Prozess ist die Odontogenese als Beispiel für multifaktorielle Prozesse bei der Gewebedifferenzierung und Organentwicklung zu sehen und als solche Gegenstand der allgemeinen Grundlagenforschung. In zahlreichen Lehrbüchern [u. a. Avery 2002; Nanci und Ten Cate 2003; Radlanski 2011] wird sie eingehend behandelt.

Die Entwicklung der Milchzahnanlagen kann im Unterkiefer ab der 5.-6. Woche nach Ovulation beobachtet werden. Sie beginnt mit der Verdickung und Differenzierung von Mundhöhlenepithel zu odontogenem Epithel¹⁹, welches sich in das darunterliegende Ektomesenchym (vgl. Kap. 4.2.2) einsenkt und neben der Vestibularleiste die sog. generelle Zahnleiste ausbildet. Ausgehend von diesem Leistenstadium, entwickeln sich die Zahnanlagen über das Stadium der Knospe und Kappe bis zum Glockenstadium und brechen schließlich nach Abschluss der Kronen- und vorangeschrittener Wurzelbildung durch. Dieselben Entwicklungsstadien werden prinzipiell auch von den entsprechend ihrer Durchbruchszeit später entstehenden Ersatzzahnanlagen, für die sich lingual der Milchzahnvorgänger jeweils eine eigene Ersatzzahnleiste bildet, und von den Zuwachszahnanlagen durchlaufen, die aus der Verlängerung der Zahnleiste distal der zweiten Milchmolarenanlage hervorgehen.

Insbesondere das Glockenstadium wird maßgeblich durch morphologische und histologische Differenzierungen charakterisiert. Es wird von den Frontzahnanlagen früher erreicht (11.-16. Woche resp. 64-130 mm SSL) als von den Anlagen der Milchmolaren (15.-21. Woche resp. 120-200 mm SSL) [Radlanski 2011] und geht mit einer zunehmenden Auflösung der generellen Zahnleiste einher [Buchtova et al. 2012]. Im frühen Glockenstadium entwickelt sich innerhalb des Schmelzorgans ein vom inneren und äußeren Schmelzepithel umschlossenes Stratum reticulare. Das innere Schmelzepithel beginnt sich zu diesem Zeitpunkt zur Bildung des okklusalen Kronenreliefs einzufalten. In der weiteren Entwicklung sind das dem inneren Schmelzepithel unmittelbar aufgelagerte Stratum intermedium sowie die zervikale Schlinge am Übergang des inneren zum äußeren Schmelzepithel zu identifizieren. Vom epithelialen Schmelzorgan umschlossen wird mesenchymales Gewebe, welches nach seiner Verdichtung zur Dentalpapille zu-nehmend von Nerven und Blutgefäßen durchzogen wird. Davon abzugrenzen ist das ebenfalls mesenchymale Zahnsäckchen, das Schmelzorgan und Papille umgibt.

¹⁹ Dieses besteht aus ein bis drei Lagen säulenförmiger Basalzellen, welche von wenigen Lagen flacher Zellen an der Oberfläche bedeckt werden [Ooë 1981].

Im Verlauf des späten Glockenstadiums findet die Differenzierung der Zellen des inneren Schmelzepithels zu Ameloblasten statt. Die unmittelbar benachbarten Zellen der Dentalpapille differenzieren sich zu Odontoblasten. Diese Differenzierungsprozesse und die nun folgende Zahnhartsubstanzbildung sind als Ergebnis reziproker epithelial-mesenchymaler Induktionsvorgänge zu verstehen [Goldberg et al. 2002; Radlanski 2011], so wie generell die Entstehung der Zähne auf Interaktionen zwischen dem ektodermalen Epithel der Mundhöhle, welchem das Schmelzorgan entstammt, und dem darunterliegenden mesodermalen Bindegewebe, dem Zahnsäckchen und Papille zuzuordnen sind, zurückzuführen ist. Bei diesem räumlich und zeitlich differenzierten Signalaustausch [Jernvall und Thesleff 2000; Jussila und Thesleff 2012; Tucker und Sharpe 2004] wird bis zum Erreichen des Knospenstadiums von einer Dominanz des Mundhöhlenepithels ausgegangen [Mina und Kollar 1987], während ab dem späten Knospenstadium das Mesenchym die aktive Rolle übernimmt [Avery 2002; Radlanski 2011]. Für die in diesem Rahmen stattfindende Determinierung des Zahntyps scheint eine in der medialen und den beiden lateralen Regionen der Mandibula unterschiedliche Genexpression verantwortlich zu sein [Tu-cker et al. 1998].

4.3.2 Osteogene Eigenschaften der Zahnanlagen

Inwieweit die Zahnanlagen ein osteogenes Potential besitzen, wurde in zahlreichen Studien untersucht. So konnten Palmer und Lumsden [1987] und Yoshikawa und Kollar [1981] bei Tierversuchen beobachten, dass es nach Verpflanzung von Zahnkeimen in die Subkutis oder in das Auge zur Bildung von Knochen kam. Ausgehend von der Vermutung, dass sich neben den Zähnen auch bestimmte Bestandteile des Zahnhalteapparats aus den Bestandteilen der Zahnanlagen entwickeln, konnten Diekwisch [2002] sowie Diep et al. [2009] eine intensive Wanderung markierter Zellen des Zahnsäckchens in die umliegende Knochenregion nachweisen. Cho und Garant [2000] beschreiben die Differenzierung von Zellen des Zahnsäckchens zu Osteoblasten. Darüber hinaus gelang es Kim et al. [2007], Mori et al. [2012] und Yamazaki et al. [2007], aus isolierten Zahnsäckchenzellen in Nährmedien Knochen zu züchten. So kann man heute davon ausgehen, dass neben Wurzelzement und Desmodont auch der die Zahnanlagen umgebende Knochen aus den Zellschichten des ektomesenchymalen Zahnsäckchens hervorgeht [Cho und Garant 2000; Ten Cate 1997; Ten Cate und Mills 1972], was sich nomenklatorisch in den häufig verwendeten Termini "Lamina cementoblastica", "Lamina periodontoblastica" und "Lamina osteoblastica" widerspiegelt.

In der Literatur uneinheitlich sind die Angaben zur morphologischen Entwicklung der mesenchymalen Anteile der Zahnanlage (Saccus und Papilla dentis). In einigen Arbeiten wird bereits ab dem Kappenstadium der Zahnanlage namentlich von Zahnsäckchen und Papille gesprochen, wobei davon ausgegangen wird, dass das Papillenmesenchym das Schmelzorgan teilweise überwächst und das Zahnsäckchen ausbildet [Avery 2002; Nanci und Ten Cate 2003]. In diesem Zusammenhang geben Osborn und Price [1988] an, in den Saccus dentis migrierende Papillenzellen beobachtet zu haben. In anderen Arbeiten wird die Ausbildung des Saccus dentis und der Papilla dentis erst in das Glockenstadium gestellt [Radlanski 2011; Schroeder 2000]. Weitere Uneinigkeit besteht über die morphologische Definition des Zahnsäckchens. Während zahlreiche Autoren wie Cho und Garant [2000], Diep et al. [2009], Palmer und Lumsden [1987] sowie Schumacher und Schmidt [1990] von einer Dreiteilung des Zahnsäckchen in eine faserig verdichtete, zahnkeimnahe innere, eine lockere intermediäre sowie eine dem Knochen benachbarte perifollikuläre Schicht sprechen, stellt für andere Autoren wie Schroeder [1986], Schuster [2012] und Ten Cate [1997] nur die innere, Saccus und Papilla dentis unmittelbar umgebende und durch ihren Fibroblasten- und Kollagenreichtum auch morphologisch zu identifizierende Schicht das eigentliche Zahnsäckchen ("dental follicle proper") dar. Eine der wenigen detaillierten Beschreibungen der Morphogenese des Saccus dentis in der Mandibula des Menschen findet sich bei Schuster [2012] für die fetalen Entwicklungsstadien von 68-160 mm SSL.

4.3.3 Regulation der Odontogenese und Interaktionen im Tooth-Bone-Interface

Viele der an der Regulation der Odontogenese beteiligten Signalmoleküle sind identisch mit denen, die bereits in Zusammenhang mit der Regulation der zellulären Aktivität bei Knochenbildung und -umbau resp. der Entwicklung der Mandibula dargestellt wurden (vgl. Kap. 4.1.3 und 4.2.2). Auch wenn die der Odontogenese zugrunde liegende Genexpression Gegenstand intensiver Untersuchungen ist [u. a. Jernvall und Thesleff 2000; Nieminen 2007; Tucker und Sharpe 2004], bleiben bis heute viele Zusammenhänge ungeklärt. Soweit aus Experimenten an Mäusen bekannt, werden im Initialstadium der Odontogenese vom Epithel der Mundhöhle Signalmoleküle wie FGFs und BMPs exprimiert [Porntaveetus et al. 2011]. Diese nehmen u. a. via JAG2 [Mitsiadis et al. 2010] Einfluss auf die im darunterliegenden Ektomesenchym aktiven Homöobox-Gene wie z.B. MSX1 und MSX2, welche scheinbar zahntypdeterminierend für die Frontzahnregion sind, sowie BARX1, DLX1 und DLX2, die sich gehäuft in der Molarenregion nachweisen lassen [Thomas et al. 1997; Thomas und Sharpe 1998]. Weitere Signalmoleküle wie PTX2, LHX6, LHX7, RUNX2 und PAX9 sind ebenfalls an der Bildung der Zahnleiste beteiligt [Radlanski 2011]. Der Begriff "reiterative signaling" beschreibt dabei den Sachverhalt, dass es auch im Verlauf der weiteren Zahnentwicklung immer wieder dieselben molekularen Signale sind, die aktiv werden [Jernvall und Thesleff 2000].

Einige der o. g. vom dentalen Mesenchym freigesetzten Signalmoleküle wie MSX1, DLX5 und DLX6, RUNX2 und BMP4 werden eng mit der Bildung des Alveolarfortsatzes in Verbindung gebracht, da dieser bei entsprechenden Knock-Out-Mäusen fehlgebildet ist resp. ganz fehlt [Fleischmannova et al. 2010; Ohazama et al. 2004; Zhang et al. 2003]. Auch der bereits in Kap. 4.1.3 erläuterte RANK/RANKL/OPG-Signalweg scheint in der Koordination von Odontogenese und Osteogenese eine Rolle zu spielen. So konnten diese drei Signalmoleküle nicht nur in sich entwickelndem Knochen nachgewiesen werden, sondern auch in Anteilen der Zahnanlagen: OPG im Epithel des frühen Knospenstadiums, OPG und RANK im inneren und äußeren Schmelzepithel und in der mesenchymalen Dentalpapille sowie RANKL im die Zahnanlagen umgebenden mesenchymalen Gewebe [Ohazama et al. 2004].

Des Weiteren wird die während der Wurzelbildung auf molekularer Ebene stattfindende Kommunikation zwischen Zahnsäckchen und Hertwigscher Epithelscheide nicht nur für die Differenzierung von Zemento- und Fibroblasten, sondern auch für die von Osteoblasten verantwortlich gemacht [Diekwisch 2002; Fleischmannova et al. 2010]. Auch während der Eruption der Zähne wird dem Zahnsäckchen, welches eine Vielzahl an Wachstumsfaktoren exprimiert [Nieminen 2007], ein maßgeblicher Einfluss auf die Remodellierungsvorgänge am umgebenden Knochen zugeschrieben [Cahill und Marks 1980]. So werden im Zahnsäckchen exprimierte Signalmoleküle wie TNF- α (Tumor necrosis factor α), BMP2, BMP3 und BMP6 für basal des durchbrechenden Zahnes stattfindende Knochenapposition verantwortlich gemacht [Wise et al. 2011; Yao et al. 2010], während okklusal der Zahnanlage stattfindende Resorptionsvorgänge dem Einfluss von ebenfalls dem Zahnsäckchen entstammenden Signalmolekülen wie RANKL, CSF1, IL-1 α , TNF- β 1 und VEGF zugeschrieben werden [Marks und Schroeder 1996; Wise 2009]. Zheng et al. [2012] vermuten, dass auch von den gebildeten Zahnartgeweben ein den Knochenumbau modulierender Einfluss ausgeht.

Für jüngere, der Eruption vorausgehende Entwicklungsstadien werden ebenfalls räumlich und zeitlich fein differenzierte Interaktionen zwischen Zahnanlagen und dem umgebenden Knochen vermutet [Radlanski 2011], jedoch erschweren eine bislang mangelnde Kenntnis der Morphogenese des Kieferknochens sowie eine fehlende topographische Zuordnung der Knochenumbauvorgänge ein umfassendes Verständnis dieser Signalwege.

5 AUFGABENSTELLUNG

Die vorliegende Studie verfolgt die nachstehenden Ziele:

- Untersuchung und Beschreibung von Morphologie und Morphogenese des die Zahnanlagen tragenden Anteils der Mandibula durch dreidimensionale Darstellung der beteiligten Strukturen in verschiedenen Stadien der Entwicklung (160-270 mm SSL / 18.-28. Woche post conceptionem).
- 2. Untersuchung und Beschreibung des Knochenwachstums im Zusammenhang mit der Odontogenese durch detaillierte, topographische Darstellung der an der Knochenoberfläche im Bereich der sich entwickelnden Zahnanlagen ablaufenden Knochenumbauvorgänge im 3D-Modell. Systematische Abstandsmessungen sollen helfen, eine mögliche Korrelation zwischen dem Knochenumbauverhalten und dem Abstand zwischen Zahnanlage und Knochen zu prüfen.
- Untersuchung und Beschreibung der an der chondralen Ossifikation der Mandibula beteiligten Knorpelinseln im Bereich der Zahnanlagen.
- 4. Darstellung ergänzender Befunde zur Morphologie des Zahnsäckchens im späten Glockenstadium.

6 MATERIAL UND METHODE

6.1 Material

Die im Folgenden dargelegten Untersuchungen wurden an vier menschlichen Feten²⁰ durchgeführt (vgl. Tab. 1) und erstrecken sich über die Scheitel-Steiß-Längen (SSL)²¹ 160 bis 270 mm, was den Entwicklungsstadien der ca. 18. bis 28. Woche²² entspricht [Hinrichsen 1990; Moore 1988]. Die Präparate entstammen legalen oder spontanen Schwangerschaftsabbrüchen und liegen in Form histologischer Schnittserien vor. Anzeichen für Missbildungen bestehen nicht.

²⁰ Aus der Sammlung Radlanski, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie.

²¹ Gemessen vom höchsten Punkt des Kopfes bis zum Steiß.

²² Gerechnet ab dem Tag der Empfängnis (post conceptionem).

Tab. 1: Aufstellung der untersuchten Feten und Schnittserien²⁰ (Fußnote S. 26).

Katalognr. SSL (mm) Woch		Woche ²³	Schnittserie	Schnittebene	Inhalt		
	160		160 18		PIT-1 *	horizontal	Corpus mandibulae
PIT 180294		18		PIT-3	frontal	Ramus ascendens und Kiefergelenk rechts	
			PIT-4	sagittal	Ramus ascendens und Kiefergelenk links		
			MIN-1 *	horizontal	Corpus mandibulae		
MIN 101293	190	19	MIN-3	frontal	Ramus ascendens und Kiefergelenk rechts		
			MIN-4	sagittal	Ramus ascendens und Kiefergelenk links		
	225	225		AMA-1 *	horizontal	Corpus mandibulae	
AMA 160294			21	AMA-3	frontal	Ramus ascendens und Kiefergelenk rechts	
			AMA-4	sagittal	Ramus ascendens und Kiefergelenk links		
			DAG-1	sagittal	Ramus ascendens und Kiefergelenk links		
	020392 270	270 28	28	DAG-2	frontal	Corpus mandibulae rechts regio m ₁ bis m ₂	
DAG 020392				28	DAG-3 *	horizontal	Corpus mandibulae regio i ₁ bis c
				DAG-4	frontal	Angulus mandibulae links	
					DAG-5	sagittal	Corpus mandibulae regio M ₁ , Ramus ascendens und Kiefergelenk rechts

Zur 3D-Rekonstruktion genutzte Schnittserien sind gekennzeichnet (*).

Standardverfahren der histologischen Technik folgend [Bancroft und Gamble 2008; Mulisch und Welsch 2010], wurden die Präparate zunächst mit Bouinscher Lösung²⁴ oder 4-10 prozentigem Formalin fixiert und anschließend mit RDO-Schnellentkalker (Eurobio S. A., Paris, France; Vertrieb: Pharmacia. Laborbedarf und Medizintechnik GmbH, Ratingen) bzw. EDTA für die Dauer von 2-30 Tagen²⁵ entkalkt. Nach gründlicher Wasserspülung folgten die Dehydratation in einer Alkoholreihe aufsteigender Konzentration, die Überführung in das Intermedium Xylol sowie die Einbettung in erwärmtes Paraffin. Mittels Mikrotoms (Reichert-Jung RM 2065, Leica, Nußloch, Germany) wurden anschließend Schnittserien mit einer Schnittdicke von 10 μm in horizontaler, frontaler und sagittaler Schnittrichtung angefertigt. Die im Wasserbad bei 37° C gestreckten, auf

²³ Angaben der Embryonalwoche (post conceptionem) nach Hinrichsen [1990] und Moore [1988].

²⁴ 71,4 % gesättigte, wässrige Pikrinsäure (1,2 %ig), 23,8 % Formalin (40 %ig), 4,8 % Eisessig.

²⁵ Abhängig von Größe und Entwicklungsstadium des Präparats.

Objektträger aufgezogenen, im Wärmeschrank getrockneten, durch Xylol entparaffinierten und in einer Alkoholreihe absteigender Konzentration rehydrierten Schnitte erfuhren in der Mehrzahl eine Färbung durch Hämatoxylin-Eosin (HE), wobei in definierten Abständen auch Spezialfärbungen wie Trichrom (Masson-Goldner, Van Gieson modifiziert nach Domagk) und Elastika (Resorcin-Fuchsin nach Hart mit Kernechtrot) Anwendung fanden. Zur abschließenden Eindeckung wurde Eukitt® (O. Kindler GmbH, Freiburg, Germany) genutzt.

6.2 Methode

6.2.1 Vorbemerkung

Zur Validierung der in großen Teilen manuell basierten Rekonstruktionstechnik, die im Folgenden beschrieben werden soll, wurde ein und dasselbe zahnanlagentragende Kiefersegment einer Maus von verschiedenen Mitarbeitern der Abteilung erstellt. Alle resultierenden Darstellungen waren deckungsgleich und zeigten auch bei der morphometrischen Analyse (Kap. 6.2.4) übereinstimmende Werte.

6.2.2 3D-Rekonstruktionstechnik

Bei einer eingehenden Untersuchung aller vorliegenden Schnittserien (Tab. 1, S. 27) unter dem Durchlichtmikroskop (Vanox T AH-2, Olympus, Tokyo, Japan) wurden die zur Rekonstruktion des zahnanlagentragenden Anteils der Mandibula geeigneten Schnittserien auf eine gute histologische Qualität sowie den physiologischen Entwicklungsstand des jeweiligen Präparats hin überprüft. Die so identifizierten Schnittserien wurden in einem weiteren Schritt mittels eines Durchlichtmikroskops (Standard WL, Zeiss, Oberkochen Germany) mit motorisiertem Mikroskoptisch (SCAN, Märzhäuser Wetzlar GmbH, Wetzlar, Germany) und montierter CCD-Farbkamera (ColorView IIIu, Olympus Soft Imaging Solutions, Münster, Germany) unter 100facher und zwecks Übersicht 40facher Vergrößerung fotografiert. Bildaufnahme und -verarbeitung erfolgten dabei mit Hilfe der Software analySIS® (Olympus Soft Imaging Solutions, Münster, Germany), welche im Modus "Multiple Image Alignment" bis zu 60 durch Abrastern des Präparats entstandene Einzelfotos zu einem einzigen Bild verbindet und so das Fotografieren großer Flächen bei gleichzeitig hoher Auflösung ermöglicht [Soft Imaging System GmbH 2004]. Auf das Fotografieren einzelner Schnitte, die deutliche, der vorangegangen histologischen Prozessierung geschuldete Artefakte aufwiesen, wurde verzichtet. Abstände von über 50 µm zwischen den fotografierten Schnitten entstanden dadurch jedoch in keinem Fall.

Anschließend wurden die Bilddaten im 3D-Modul der Software analySIS® (Olympus Soft Imaging Solutions, Münster, Germany) folgendermaßen weiterverarbeitet [Soft Imaging System GmbH 2008]: Durch eine Kalibrierung und einheitliche Skalierung der Bilder anhand des bei der Digitalisierung zugewiesenen Messbalkens sowie durch die Angabe des Höhenabstands zwischen den Bildebenen wurde ein maßstabsgerechter, dreidimensionaler Bildstapel erzeugt. Im nun folgenden Arbeitsschritt, der Alignierung, wurden die Bildebenen dieses Stapels unter besonderer Berücksichtigung von bekannten Leitstrukturen (u. a. Meckelscher Knorpel, Gefäß-Nerven-Strang, Drüsen, Außenkonturen des Gesichts) relativ zueinander ausgerichtet [Gaunt und Gaunt 1978; Meyer und Domanico 1988; Radlanski et al. 2003] (Abb. 1).





Dargestellt sind die Rahmen (grün) der ca. 150 zu einer Rekonstruktion genutzten und nach dem Alignierungsprozess einander maßstabsgerecht räumlich zugeordneten Bilder. Die exemplarisch angewählte Bildebene zeigt die rechte Hälfte einer fetalen Mandibula sowie die umliegenden Strukturen im HE-gefärbten Horizontalschnitt.

Die sich anschließende manuelle Segmentierung vollzog sich in zwei Schritten: Zunächst wurden die zu rekonstruierenden Strukturen (Knochen, Anteile der Zahnanlagen usw.) in jeder Bildebene, d. h. in zwei Dimensionen, einzeln manuell²⁶ umfahren (Abb. 2). In einem zweiten Arbeitsgang wurden die so entstandenen Polygone an morphologisch markanten Punkten auch in der dritten Dimension manuell miteinander verknüpft, wonach die verwendete Software analy-SIS® (Olympus Soft Imaging Solutions, Münster, Germany) ein mittels Oberflächentriangulation erstelltes 3D-Modell errechnete.

²⁶ Eine automatisierte Segmentierung war aufgrund der Komplexität der Strukturen nicht einsetzbar.



Abb. 2: Mit der Software analySIS® (Olympus Soft Imaging Solutions, Münster, Germany) im Rahmen der manuellen Segmentierung definierte Polygone, welche die zu rekonstruierenden Strukturen im histologischen Schnitt konturieren.

HE-gefärbter Horizontalschnitt durch den zur Rekonstruktion genutzten, die Zahnanlagen tragenden Anteil der rechten Mandibulahälfte (Fetus 190 mm SSL, MIN-1-101293). Farbig konturiert sind: Knochen (**■**), Meckelscher Knorpel bzw. Chondriolae symphysiales (**■**), Schmelzorgane (**■**), Dentalpapillen (**■**), N. - (**■**), A. - (**■**) und V. (**■**) alveolaris inferior.

Rekonstruiert wurde auf diese Weise jeweils die rechte Hälfte der Mandibula für die Stadien 160-270 mm, während die linke Hälfte sowie weitere zur Verfügung stehende Schnittserien mikroskopisch untersucht wurden (vgl. auch Abb. 3).



Abb. 3: Veranschaulichung der engen Verknüpfung von Histologie und dreidimensionaler Rekonstruktion. Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula vor HE-gefärbtem Horizontalschnitt (Fetus 190 mm SSL, MIN-1-101293), Ansicht von kranial.

6.2.3 Histomorphologische Zelldifferenzierung

Das Knochenumbauverhalten am zahnanlagentragenden Anteil der Mandibula wurde im Anschluss an die dreidimensionale Rekonstruktion dieses Bereichs untersucht, indem die die Knochenoberfläche säumenden Zellen einer histomorphologischen Zelldifferenzierung unterzogen wurden. Osteoblasten (Abb. 4a) wurden dabei als Marker für Knochenappositionszonen [Garant 2003; Jerosch et al. 2002; Nanci und Ten Cate 2003; Sodek und McKee 2000], Osteoklasten (Abb. 4b) dagegen als Marker der Knochenresorption [Blair 1998; Bradley und Oursler 2008; Eriksen 2010; Miyamoto und Suda 2003; Väänänen et al. 2000] gewertet.

Die Kennzeichnung der so identifizierten Knochenappositions- und -resorptionszonen in der 3D-Rekonstruktion erfolgte nach dem zuvor beschriebenen Verfahren der manuellen Segmentierung in den einzelnen Bildebenen (vgl. Kap. 6.2.2). Durch Verzicht auf die Erstellung eines dreidimensionalen Verbundes zwischen den einzelnen Polygonen, konnte eine farbliche Schraffierung der Knochenoberfläche in der Rekonstruktion gemäß dem vorherrschenden Knochenumbauverhalten (rot für Knochenapposition, grün für Knochenresorption) erzielt werden.

Durch Knochensaumzellen gekennzeichnete Ruhezonen des Knochenumbaus [Aarden et al. 1994; Miller et al. 1989; Radlanski 2011] sowie Bereiche, die sich nicht eindeutig der Knochenapposition resp. Knochenresorption zuordnen ließen, wurden nicht markiert.



100 µm



100 µm

Abb. 4: Typisches histologisches Erscheinungsbild der in der Rekonstruktion gekennzeichneten Knochenumbauzonen

b

a: Horizontalschnitt, HE-Färbung. Knochenapposition durch Osteoblasten.

b: Horizontalschnitt, HE-Färbung. Knochenresorption durch Osteoklasten.

6.2.4 Morphometrische Analyse

a

Im Anschluss wurden systematische Messungen des Durchmessers der Zahnanlagen sowie des Abstandes zwischen Zahnanlagen und Knochen durchgeführt, wobei das an der entsprechenden Messstelle vorherrschende Knochenumbauverhalten registriert wurde. Mit Hilfe der Software analySIS® (Olympus Soft Imaging Solutions, Münster, Germany) konnten Messungen sowohl im histologischen Schnitt als auch entgegen der Schnittrichtung im 3D-Modell vorgenommen werden. Dabei wurden folgende Parameter eingehalten:

- 1. Die Messung erfolgte in der Ebene des größten Durchmessers der jeweiligen Zahnanlage²⁷.
- Die Messung des Durchmessers der Zahnanlage und der Entfernung der Zahnanlage zum Knochen erfolgte entlang eines orthogonal durch die Zahnanlage gelegten, in vestibulolingualer, mesio-distaler und korono-apikaler Richtung ausgerichteten Fadenkreuzes.
- Für Abstandsmessungen zum Knochen wurde ein Erfassungsbereich von maximal 300 μm Abweichung von den Orthograden des Fadenkreuzes eingeräumt (Abb. 5).
- Ebenfalls unberücksichtigt blieben Messungen, bei denen andere Strukturen wie z. B. N., A. oder V. alveolaris inferior zwischen Zahnanlage und Knochen eine direkte Messung zur Knochenoberfläche verhinderten.



Abb. 5: Messsystematik der mit Hilfe der Software analySIS® (Olympus Soft Imaging Solutions, Münster, Germany) vorgenommenen Abstandsmessungen zwischen Zahnanlagen und Knochen.

Es wurde nur Knochen berücksichtigt (\blacksquare), der im Erfassungsbereich (\blacksquare) von maximal 300 µm Abweichung von der Orthogonalen (\blacksquare) lag.

²⁷ Miteinbezogen wurde neben Dentalpapille und Schmelzorgan auch das Zahnsäckchen (dental follicle proper).

Aus den ermittelten orthogonal zueinander stehenden Durchmessern der Zahnanlagen wurden die Volumina der Zahnanlagen näherungsweise unter Verwendung der Volumenformel für Ellipsoide [Legendre 1825] berechnet:

V Ellipsoid = $4/3 \Pi \cdot d_{vestibulo-lingual}/2 \cdot d_{mesio-distal}/2 \cdot d_{korono-apikal}/2$

Eine zusätzliche Vermessung der Länge der knöchernen Rinne erfolgte jeweils auf mittlerer Höhe der Milcheckzahnanlage. Die Krümmung der knöchernen Rinne fand dabei Berücksichtigung, indem eine Vermessung für das Front- und das Seitenzahnsegment getrennt voneinander vorgenommen und anschließend die Gesamtlänge aus der Summe der beiden Teilstrecken errechnet wurde. Ebenfalls auf mittlerer Höhe der Milcheckzahnanlage erfolgte für jeden Fetus eine Vermessung der Breite des zahnanlagentragenden Knochens distal der Milcheckzahnanlage.

Eine tabellarische Zusammenfassung sämtlicher Ergebnisse der morphometrischen Analyse sowie weitere Abbildungen dazu finden sich in Kap. 7.3.

7 ERGEBNISSE

7.1 Vorbemerkungen

Die sich entwickelnden mandibulären Strukturen im Bereich der Zahnanlagen sollen im Folgenden unter Ausschöpfung des gesamten vorliegenden Materials anhand von vier humanen Feten einer SSL von 160 bis 270 mm (ca. 18.-28. Woche post conceptionem) beschrieben werden. Die dreidimensionalen Rekonstruktionen zeigen jeweils die rechte Hälfte der Mandibula in standardisierten Ansichten und werden durch histologische Abbildungen ergänzt. Die linke Hälfte wurde bei der Befunderhebung zu Vergleichszwecken herangezogen, zeigte jedoch in keinem der untersuchten Stadien relevante Abweichungen. Hinweise auf eine pathologische Entwicklung fanden sich nicht.

Der Rekonstruktionsbereich, in welchem auch das Knochenumbauverhalten durch Farbmarkierungen erkennbar gemacht wird, beschränkt sich auf den die Zahnanlagen tragenden Abschnitt der Mandibula. Zahnanlagenferne Anteile des Ramus ascendens und weit kaudal der Zahnanlagen gelegene Anteile des Corpus mandibulae sind dementsprechend nicht mitdargestellt.

Die Farbwahl bei der Darstellung der einzelnen anatomischen Strukturen orientiert sich an der gebräuchlichen Kennzeichnung nach Blechschmidt [1963].

Verwendete Termini und Abkürzungen richten sich nach der Terminologia Embryologica [IFAA 2009]. Zusätzlich finden auch in der Zahnmedizin gängige Begriffe wie z. B. Molar für "Dens molaris" oder bukkal für "buccalis" Anwendung.

Zur Bezeichnung der einzelnen Zahnanlagen soll Folgendes angemerkt werden: Die untersuchten Präparate lassen sowohl Milchzahnanlagen als auch bereits die Anlagen bleibender Zähne erkennen. Sofern ihre Bezeichnung im Text abgekürzt wird, geschieht dies unter Verwendung der folgenden, in Anthropologie und Biologie gebräuchlichen Abkürzungen:

Anlage des i ₁	_	Anlage des ersten Milchschneidezahns des Unterkiefers
Anlage des I1	_	Anlage des ersten bleibenden Schneidezahns des Unterkiefers
Anlage des i2	_	Anlage des zweiten Milchschneidezahns des Unterkiefers
Anlage des I2	_	Anlage des zweiten bleibenden Schneidezahns des Unterkiefers
Anlage des c	_	Anlage des Milcheckzahns des Unterkiefers
Anlage des C	_	Anlage des bleibenden Eckzahns des Unterkiefers
Anlage des m ₁	_	Anlage des ersten Milchmolaren des Unterkiefers
Anlage des m ₂	_	Anlage des zweiten Milchmolaren des Unterkiefers
Anlage des M ₁	_	Anlage des ersten bleibenden Molaren des Unterkiefers

Die Beschreibung des Entwicklungsstandes der Zahnanlagen erfolgt anhand der gängigen, an der Morphologie der Zahnkeime orientierten Einteilung in das Leisten-, das Knospen-, das Kappenund das Glockenstadium. Letzteres lässt wiederum eine Untergliederung in ein frühes und ein spätes Stadium der Zahnglocke zu [vgl. Radlanski 2011]. Zusätzlich wird die beginnende Zahnhartsubstanzbildung in ihrem Ausmaß angegeben und lokalisiert.

Lagebeschreibungen erfolgen fide Zuckerkandl [1891], auch wenn die entsprechende anatomische Referenzstruktur noch nicht ausgebildet sein mag (z. B. "apikal" oder "interradikulär").

Davon abweichend werden allgemeine Lagebeschreibungen wie "oben", "unten", "vorne", "hinten" sowie "seitlich" und "mittig" [Zuckerkandl 1891] ersetzt durch die Begriffe "kranial", "kaudal", "anterior", "posterior" sowie "lateral" und "medial". Darüber hinaus genutzte Begriffe wie "zentral" und "peripher" beziehen sich im Folgenden nicht auf den Gesamtorganismus, sondern auf die knöcherne Rinne, welche die Zahnanlagen beherbergt.

Auf die uneinheitliche Nomenklatur des die Zahnanlagen umgebenden Knochens wurde bereits in den Kap 4.2.1 und 4.2.2 hingewiesen. Zum besseren Verständnis soll im Folgenden eine einheitliche Begriffswahl Anwendung finden (s. Tab. 5, S. 98).

Eine Zusammenfassung und übersichtliche Darstellung der vorgenommenen morphometrischen Analyse erfolgt anhand von Tabellen und Diagrammen übergreifend für alle untersuchten Stadien am Ende des Ergebnisteils.

7.2 Schnittserienrekonstruktionen

7.2.1 Fetus 160 mm SSL, ca. 18. Woche (PIT-180294)

Darstellungen, die den Knochenumbau am dreidimensionalen Modell für das Stadium von 160 mm SSL verdeutlichen, finden sich bereits in der Arbeit von Schuster [2012]. Auf ihre Abbildung wird in dieser Arbeit daher verzichtet, jedoch sollen sie durch dreidimensionale Rekonstruktionen im Hinblick auf im Kieferknochen befindliche Knorpelinseln ergänzt werden.

In diesem Stadium lässt die Gestalt der Mandibula eine Unterteilung in Ramus mandibulae, Processus condylaris, Processus coronoideus sowie Corpus mandibulae zu. Die knöcherne Rinne, welche die Zahnanlagen fasst, misst eine Gesamtlänge von ca. 12,4 mm. Distal der Milcheckzahnanlage besitzt der Knochen eine transversale Breite von ca. 2,65 mm. Der Corpus mandibulae ist distal der Zahnanlage des M₁ sagittal geteilt (Abb. 10). Die Teilung setzt sich nach kranial im Ramus ascendens fort. Darin verlaufen, ebenfalls aufsteigend, N., A. und V. alveolaris inferior. Der Knochen des Corpus mandibulae weist zum Teil Trabekelstruktur auf (Abb. 6).

Der Meckelsche Knorpel liegt der Lingualseite der Mandibula an und verläuft parallel zu Ramus und Corpus mandibulae, bis er nach anterior in regio m_1 endet (Abb. 7). Im Symphysenbereich sind lingual gelegene Chondriolae symphysiales erkennbar (Abb. 8).

Der N. alveolaris inferior verläuft zusammen mit der A. alveolaris inferior apikal der Zahnanlagen bis zur Anlage des i₁ am Boden der knöchernen Rinne, welche abgesehen von zwei breiten knöchernen Überbrückungen von Nerv und Arterie mesial und distal der Anlage des c nach kranial offen ist. Distoapikal der Anlage des ersten Milchmolaren zweigen der N. und die A. mentalis ab, welche hier durch das Foramen mentale treten. Das Foramen mentale ist weit kaudal der Anlage des m₁ gelegen und zirkulär von dichtem Knochen begrenzt (Abb. 13). Die V. alveolaris inferior verläuft kaudal von Nerv und Arterie und ist größtenteils vollständig von Knochen umschlossen.

Die Zahnanlagen werden von der lateralen und der geringfügig niedrigeren lingualen Lamelle der knöchernen Rinne fast vollständig gefasst. Lediglich die laterale Lamelle zeigt auf Höhe der Anlage des Milcheckzahnes eine deutliche Einziehung und verliert auch mesiolabial der Anlage des i₁ an Höhe, so dass die betreffende Milchzahnanlage hier nur in ihrem apikalen Drittel von Knochen umgeben ist (Abb. 13). Eine Kompartimentierung des die Zahnanlagen tragenden Knochens ist erkennbar, wobei nur die Milcheckzahnanlage eine eigene, jedoch noch unvollständig ausgebildete Krypte besitzt: Diese wird distal von einer kontinuierlichen, halbhohen knöchernen Septe und mesial von einem fortlaufenden Knochengrat begrenzt, welcher im kranialen Anteil beider Lamellen jeweils in einen Knochenfortsatz übergeht. Beide beschriebenen Strukturen
überbrücken den Nerven. Zwischen den restlichen Zahnanlagen sind lediglich angedeutete und kaudal nicht fortlaufende Knochengrate erkennbar, so dass sich die Anlagen von i_1 und i_2 bzw. von m_1 , m_2 und M_1 ein gemeinsames Kompartiment teilen.

Die den Zahnanlagen zugewandten Knochenanteile weisen an ihrer Oberfläche größtenteils Resorptionszonen auf. Interdental hervorspringende knöcherne Strukturen wie Knochengrate, Knochenfortsätze resp. die halbhohe knöcherne Septe distal der Anlage des c zeigen jeweils auf einer der beiden den Zahnanlagen zugewandten Seiten Resorptionsvorgänge, während die jeweils andere Seite durch Knochenapposition gekennzeichnet ist. Anterior der Anlage des m₁ bzw. des Foramen mentale ist jeweils die distale Fläche der genannten knöchernen Strukturen die Resorptionsseite, posterior davon ist es die mesiale Fläche, welche Resorptionsvorgängen unterliegt (Abb. 9). An den Außenflächen der Mandibula findet mit wenigen Ausnahmen Knochenapposition statt.

Die Milchzahnanlagen befinden sich im späten Glockenstadium. Eine beginnende Zahnhartsubstanzbildung resp. Dentin- und Schmelzbildung ist an den Anlagen von i1 und i2 sowie am mesiobukkalen Höcker der Anlage von m1 zu verzeichnen. Das von den Zahnglocken umschlossene, dichte Gewebe der Papillen ist deutlich erkennbar. Das Zahnsäckchen (dental follicle proper) ist zumeist als dünner Überzug morphologisch zu identifizieren. Das umgebende lockere Mesenchym zeigt interdental stellenweise zusätzliche faserige Verdichtungen (Abb. 6). Diese gehen in eine an den Knochen angrenzende, zellreich verdichtete Mesenchymschicht über. Die linguokoronal der Zahnanlagen gelegene generelle Zahnleiste ist nur zwischen den Anlagen von c und m1 unterbrochen (Abb. 15). Ansonsten verläuft sie kontinuierlich und ist nach distal bereits zur Zuwachszahnanlage des M₁ verlängert. Die Anlage des M₁ befindet sich im Kappenstadium. Sie ist umgeben von erkennbar verdichtetem Mesenchym (Abb. 10). Lingual der Anlage des Milcheckzahns senkt sich bereits deutlich erkennbar die Ersatzzahnleiste für den bleibenden Eckzahn ein (Abb. 14). Auch die Ausbildung der Ersatzzahnleisten für I1 und I2 hat lingual der entsprechenden Milchzahnanlagen bereits begonnen. Die genannten Epitheleinsenkungen sind, ebenso wie die Anlage des M1, von sichtbar verdichtetem Mesenchym umgeben. Zwischen Zahnanlagen und Knochen befindet sich stets eine Schicht lockeren Mesenchyms (Abb. 6).

Die Milchschneidezahnanlagen im späten Glockenstadium teilen sich ein gemeinsames Kompartiment im Knochen. Die Anlage des i_1 besitzt ein Volumen von näherungsweise 2,8 mm³ und ist damit in Relation zur Anlage des i_2 mit einem Volumen von ca. 1,7 mm³ die größere der beiden Milchschneidezahnanlagen. Die Anlage des i_1 ist mesial und labial nur in ihrem apikalen Drittel von Knochen gefasst, während die Labialfläche der Anlage des i_2 in einem Abstand von ca. 230 µm vollständig von Knochen bedeckt wird. Auf der Innenseite dieser knöchernen Lamelle findet Knochenresorption statt; an den nach labial und kranial weisenden Außenflächen dagegen Knochenapposition. In Höhe der beiden Schneidezahnanlagen weist die soeben beschriebene laterale Knochenlamelle knorpelige Anteile auf (Abb. 13). Diese lassen an ihren den Zahnanlagen direkt benachbarten Innenflächen einen dichten Chondroklastenbesatz erkennen, werden sonst jedoch von einer knöchernen Manschette gefasst.

Lingual werden beide Schneidezahnanlagen fast vollständig von einer kräftig ausgebildeten Knochenlamelle bedeckt (Abb. 14), welche zur Anlage des i_1 in einem Abstand von ca. 215 µm verläuft und zur kleineren Anlage des i_2 einen Abstand von ca. 335 µm aufweist. Auch hier weisen die Innenflächen einen deutlichen Osteoklastenbesatz auf, während die nach lingual und kranial weisenden Außenflächen von Osteoblasten besiedelt werden. Die einzige Ausnahme bildet ein posterior der Chondriolae symphysiales auf Höhe der Schneidezahnanlagen gelegenes Areal von ca. 1300 x 440 µm – hier findet Knochenresorption statt. Auch die linguale Lamelle enthält in Höhe der Schneidezahnanlagen Knorpelinseln (Abb. 14). Diese sind im Gegensatz zu den Knorpelinseln des labialen Knochens jedoch auch an ihrer den Zahnanlagen zugewandten Seite zu großen Teilen von einer perichondralen Knochenmanschette umgeben. Stellenweise wird eine Resorption durch Chondroklasten sichtbar (Abb. 11c).

Apikal der Schneidezahnanlagen verläuft der Boden der knöchernen Rinne, welcher Resorptionsvorgängen unterliegt, in einem Abstand von ca. 150 µm zu den Zahnkeimen.

Zwischen den Anlagen von i_1 und i_2 bilden sowohl der labial als auch der lingual gelegene Knochen einen Knochengrat aus, welcher an seiner nach mesial, d. h. zur Anlage des i_1 weisenden Fläche Knochenapposition aufweist, von distal dagegen durch Osteoklasten resorbiert wird. Distoapikal der Anlage des i_2 wird der N. alveolaris inferior durch einen klar ausgeprägten Knochengrat überbrückt. Auch dieser Knochengrat zeigt an seiner Mesialfläche Knochenapposition und an seiner Distalfläche Knochenresorption. Des Weiteren zieht ein schmaler, fingerförmiger Knochenfortsatz, welcher an der lingualen Knochenlamelle entspringt, zwischen die Anlagen von i_2 und c. Auch dieser unterliegt dem zuvor genannten Knochenumbauverhalten.

Die Anlage des c besitzt ein Volumen von ca. 1 mm³ und befindet sich im späten Glockenstadium. Die Zahnhartsubstanzbildung hat noch nicht eingesetzt. Die Ersatzzahnleiste für den bleibenden Eckzahn hat sich bereits so weit nach apikal eingesenkt, dass sie die koronale Hälfte der Milcheckzahnanlage von lingual verdeckt (Abb. 14).

Innerhalb ihrer gemeinsamen Krypte liegt die Anlage des c weit labial. Hier weist die laterale Knochenlamelle nahezu auf ganzer Höhe des Zahnkeims eine starke Einziehung von ca. 1300 µm Breite auf (Abb. 13). Mesio- und distolabial davon gelegene Anteile der Kryptenwand zei-

gen auf ihrer Innenseite Knochenresorption, auf ihren nach labial und kranial gerichteten Außenflächen hingegen Knochenapposition.

Die linguale Kryptenwand, zu der die Ersatzzahnleiste des C in einem Abstand von ca. 95 μ m liegt, ist durchgängig ausgeprägt und schließt kranial mit dem Zahnkeim ab (Abb. 14). Auch hier weisen die Innenseiten Knochenresorption und die Außenseiten Knochenapposition auf.

Apikal befindet sich der Boden der knöchernen Rinne in einem relativ großen Abstand von ca. 500 µm zur Milcheckzahnanlage. Hier verläuft der N. alveolaris inferior.

Die distale Begrenzung der Krypte besteht aus einer von labial nach lingual fortlaufenden, halbhohen Septe, welche auf einer breiten knöchernen Überbrückung des Nerven fußt. Ihre nach mesial gerichtete Fläche wird von Osteoblasten besiedelt, während ihre nach distal zur Anlage des m_1 gerichtete Fläche von deutlicher Knochenresorption gekennzeichnet ist (Abb. 9). Latero- und linguokoronal geht diese Septe jeweils in einen leichten Knochengrat über, welcher an seinem kranialen Ende einen schmalen, fingerförmigen Knochenfortsatz nach interdental entsendet. Diese aufeinander zulaufenden Knochenfortsätze, welche demselben Knochenbrücke ähnelnd, oberhalb der Zahnanlagen von c und m_1 in den Interdentalraum aus. Die generelle Zahnleiste weist an dieser Stelle eine Unterbrechung auf. Der labial gelegene Knochengrat zwischen den Anlagen von c und m_1 enthält in seinem kranialen Ende eine Knorpelinsel (Abb. 13). Diese wird an ihrer zur Anlage des m_1 weisenden Innenfläche resorbiert und ist ansonsten allseits von einer dünnen Knochenspange gefasst.

Die Anlagen der Milchmolaren, welche sich im späten Glockenstadium befinden, teilen sich zusammen mit der im Kappenstadium befindlichen Anlage des ersten bleibenden Molaren ein gemeinsames knöchernes Kompartiment. Während die Anlagen der Milchmolaren in diesem Kompartiment hintereinander angeordnet sind, befindet sich die Anlage des M₁ in ihrer vollen Ausdehnung kranial der Anlage von m₂ (Abb. 13 + 14). Mit einem Volumen von ca. 4,6 mm³ zeigt die Anlage des m₁ nicht nur in Relation zu den Frontzahnanlagen, sondern auch im Vergleich zu den weiteren Seitenzahnanlagen die größte Ausdehnung (das Volumen der Anlage von m₂ beträgt ca. 3,4 mm³, das der Anlage von M₁ ca. 0,1 mm³).

Die laterale Knochenlamelle verliert distal der Krypte des c leicht an Höhe, so dass die Anlage des m_1 labial in einem Abstand von ca. 315 μ m nur zu ca. drei Vierteln von Knochen bedeckt wird (Abb. 13). Das Knochenumbauverhalten besteht hier aus deutlicher Knochenresorption an den der Zahnanlage zugewandten Innenflächen und deutlicher Knochenapposition an den nach bukkal und koronal weisenden Außenflächen. Die einzige Fenestration des lateralen Knochens

stellt das ca. 1000 μ m apikal der Zahnanlage des m₁ gelegene Foramen mentale dar (Abb. 13), durch welches der N. mentalis tritt.

Distal der ersten Milchmolarenanlage steigt die laterale Knochenlamelle zu einem zwischen den Zahnanlagen von m₁ und m₂ ausgebildeten Knochenvorsprung auf, welcher sich auf der Innenseite der Lamelle in einem nach kaudal auslaufenden Knochengrat fortsetzt. Dieser die Zahnanlage des m₁ nach kranial überragende Knochenvorsprung weist zirkulär sowie kranial Knochenapposition auf und beherbergt eine Knorpelinsel (Abb. 13). Der hier enthaltene Knorpel wird in seinem kaudalen Anteil von einer dünnen Knochenspange gefasst, kranial überragt er den knöchernen Vorsprung. Der daraus entspringende, oben erwähnte Knochengrat zwischen den Anlagen von m₁ und m₂ zeigt an seiner Mesialfläche Knochenresorption und an seiner Distalfläche Knochenapposition (Abb. 9). Dies bedeutet eine Seitenumkehr des an allen Knochengraten anterior der Anlage des m₁ bzw. des Foramen mentale beobachteten Knochenumbauverhaltens.

In ihrem weiteren Verlauf folgt die laterale Knochenlamelle der nach posterior ansteigenden Kurve, welche die Zahnanlagen in sagittaler Richtung beschreiben, resp. setzt sich in ihrem posterioren Anteil nach kranial als Ramus ascendens fort. Somit werden die Zahnanlagen des m₂ und des M₁ auf ihrer bukkalen Seite nicht nur vollständig von Knochen bedeckt, sondern sogar geringfügig an Höhe überragt (Abb. 13). Der Abstand des bukkalen Knochens zur Anlage des m₂ beträgt ca. 215 µm, der zur deutlich kleineren Anlage des M₁ ca. 440 µm. Das vorherrschende Knochenumbauverhalten in diesen Bereichen besteht auch hier aus Knochenresorption an den den Zahnanlagen zugewandten Innenflächen sowie aus Knochenapposition an allen nach außen weisenden Flächen. Allerdings besitzt die Innenfläche des bukkal der Anlage des m₂ gelegenen Knochens verstreut auch einige wenige Knochenappositionszonen. Knorpelinseln finden sich im posterioren Anteil der lateralen Knochenlamelle kranial auf Höhe der Anlage des M₁ sowie in einem Gebiet, welches, distoapikal der Anlage des m₂ beginnend, einem von Knochen umschlossenen Seitenast der V. alveolaris inferior nach kranial folgt (Abb. 13). In diesem Bereich unterliegen die zum Gefäß hin freiliegenden Knorpelanteile zumeist einer Resorption durch Chondroklasten (Abb. 11a).

Lingual der Seitenzahnanlagen verläuft die Zahnleiste. Ebenso wie der bukkale Knochen folgt die linguale Knochenlamelle der sagittal nach posterior ansteigenden Anordnung der Seitenzahnanlagen, bedeckt diese dabei in einem Abstand von ca. 440 µm jedoch nur in ihrer apikalen Hälfte (Abb. 14). Auf Höhe des apikalen Pols der Anlage des m₁ ist die sonst kontinuierliche linguale Knochenlamelle punktuell fenestriert. Ein Gefäß- oder Nervendurchtritt ist dabei nicht zu verzeichnen. Etwa 1000 µm kaudal dieser Fenestration endet der von distokranial kommende, dem Knochen dicht anliegende Meckelsche Knorpel an einer deutlich hervorspringenden, nach anterior und kaudal steil abfallenden Knochenstufe (Abb. 7 + 12). Konstant finden sich Knochenresorptionsvorgänge auf den zahnanlagenzugewandten Innenflächen der lingualen Lamelle und deutliche Knochenappositionsvorgänge auf deren Außenflächen.

Apikal der Anlage des m_1 verläuft der distale Rand der knöchernen Überbrückung des N. alveolaris inferior in einem Abstand von ca. 180 µm zur Zahnanlage. Apikal der Anlage des m_2 befindet sich der Boden der knöchernen Rinne in ca. 600 µm Entfernung zum Zahnkeim.

Distal der Anlage des m₂ und von N. und A. alveolaris inferior vereinigen sich die laterale und die linguale Knochenlamelle; somit ist die knöcherne Rinne hier trogartig geschlossen. Dem beginnenden Ramus ascendens folgend, ist die V. alveolaris inferior in diesem Bereich noch von Knochen gefasst. Ab Höhe der Anlage des M₁ ist dies nicht mehr der Fall: Nun liegen Nerv, Arterie und Vene gemeinsam zwischen den lateral und lingual wieder separat voneinander verlaufenden Knochenlamellen. Mesial des Gefäß-Nerven-Strangs zeigen beide Knochenlamellen auf ihren Innenseiten intensive Knochenapposition und nähern sich bis auf einen Abstand von ca. 280 µm einander an. Der Meckelsche Knorpel befindet sich in diesem Bereich distal der lingualen Lamelle (Abb. 14); auch hier findet Knochenapposition statt.



Abb. 6: Fetus 160 mm SSL, ca. 18. Woche (PIT-1-180294). Übersicht über den die Zahnanlagen tragenden Abschnitt der Mandibula.

Horizontalschnitt, HE-Färbung.



Abb. 7: Fetus 160 mm SSL, ca. 18. Woche (PIT-1-180294). Anteriores Ende des Meckelschen Knorpels. Horizontalschnitt, HE-Färbung.



Abb. 8: Fetus 160 mm SSL, ca. 18. Woche (PIT-1-180294). Region der Symphysis menti. Horizontalschnitt, Trichrom- Färbung.



Abb. 9: Fetus 160 mm SSL, ca. 18. Woche (PIT-1-180294). Anlage des m₁ mit umgebendem Knochen. Horizontalschnitt, HE-Färbung.



Abb. 10: Fetus 160 mm SSL, ca. 18. Woche (PIT-1-180294). Anlage des M₁ mit umgebendem Knochen. Horizontalschnitt, HE-Färbung.



Abb. 11: Fetus 160 mm SSL, ca. 18. Woche (PIT-1-180294). Exemplarische Auswahl histologischer Horizontalschnitte durch intramandibulär gelegene Knorpelinseln.

- a: Region distal der Anlage von m2 in enger Nachbarschaft zur V. alveolaris inferior.
- **b:** Region bukkal zwischen den Anlagen von c und m₁.
- c: Region lingual der Schneidezahnanlagen.



Abb. 12: Fetus 160 mm SSL, ca. 18. Woche (PIT-1-180294), Ansicht von kranial.

3D-Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Knochen und Zahnanlagen mit Anteilen der generellen Zahnleiste sind zur Sichtbarmachung der im Knochen enthaltenen knorpeligen Anteile transparent dargestellt.



Abb. 13: Fetus 160 mm SSL, ca. 18. Woche (PIT-1-180294), Ansicht von lateral.

Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Der Knochen ist zur Sichtbarmachung der im Knochen enthaltenen knorpeligen Anteile transparent dargestellt.



Abb. 14: Fetus 160 mm SSL, ca. 18. Woche (PIT-1-180294), Ansicht von medial.

Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Der Knochen ist zur Sichtbarmachung der im Knochen enthaltenen knorpeligen Anteile transparent dargestellt.



Abb. 15: Fetus 160 mm SSL, ca. 18. Woche (PIT-1-180294), Ansicht von anterior, 45° kranial, 45° medial. Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Knochen und Zahnanlagen mit Anteilen der generellen Zahnleiste sind zur Sichtbarmachung der im Knochen enthaltenen knorpeligen Anteile transparent dargestellt.

7.2.2 Fetus 190 mm SSL, ca. 19. Woche (MIN-101293)

Sowohl die Länge der knöchernen Rinne, welche nun ca. 13,2 mm misst, als auch die transversale Breite der Mandibula distal der Anlage des c, welche nun ca. 2,8 mm beträgt, haben zugenommen. Die grobe Gestalt der Mandibula ähnelt der im zuvor beschriebenen Stadium. Lediglich unmittelbar anterior des Angulus mandibulae zeigt die kaudale Außenkontur des Corpus mandibulae eine Abweichung: Sie verläuft hier leicht konkav, die Außenfläche des Knochens weist in diesem Bereich eine sich nach lateral und medial ausdehnende Resorptionszone auf (Abb. 21c + 22c).

Der Meckelsche Knorpel, dem posterioren Anteil der lingualen Knochenlamelle eng anliegend, endet leicht anterior der Anlage des m_1 . Auch in diesem Stadium sind Chondriolae symphysiales im lingualen Symphysenbereich zu erkennen (Abb. 20a).

Der N. alveolaris inferior verläuft, begleitet von der A. alveolaris inferior, am Boden der knöchernen Rinne. Anders als im vorangegangenen Stadium werden Nerv und Arterie jedoch an keiner Stelle vollständig knöchern überbrückt (Abb. 20c). Der N. und die A. mentalis zweigen apikal der Anlage des m₁ ab und treten mesioapikal davon durch das zirkulär von Knochen begrenzte Foramen mentale. Die kaudal von Nerv und Arterie stark verzweigt verlaufende V. alveolaris inferior ist lediglich in ihrem anterior der Anlage des m₁ gelegenen Anteil nahezu vollständig von Knochen gefasst. Ihren restlichen Verlauf nach posterior teilt sie ohne knöcherne Begrenzung mit dem N. und der A. alveolaris inferior (Abb. 20c).

Während die laterale Lamelle der knöchernen Rinne insgesamt drei vertikale Einziehungen zeigt, nämlich labial im koronalen Viertel der Anlage von i_1 , labial bis zur Hälfte der Milcheckzahnanlage sowie bukkal bis ins apikale Viertel der Anlage von m_1 hinein (Abb. 21b), werden die Zahnanlagen auf der lingualen Seite fast vollständig von einer in ihrer Höhe konstanten knöchernen Lamelle bedeckt (Abb. 22b).

Eine Kompartimentierung des die Zahnanlagen tragenden Knochens ist erkennbar. Obwohl an keiner Stelle eine durchgängige, den N. alveolaris inferior überbrückende Septe besteht, kann im weitesten Sinne von einer eigenen, wenn auch unvollständigen Krypte der Milcheckzahnanlage gesprochen werden, da mesial und distal dieser Zahnanlage die am stärksten ausgebildeten knöchernen Trennstrukturen zu erkennen sind. Mesial der Anlage des c handelt es sich dabei um ein von lateral bis weit nach zentral in die Nähe des Nerven reichendes, halbhohes Septum, welches kraniovestibulär in einen Knochenvorsprung übergeht. Distal der Anlage des c ragt ebenfalls ein von der lateralen Knochenlamelle ausgehendes, halbhohes und zum Nerven hin unterbrochenes Septum in den Interdentalraum hinein (Abb. 16). Diesem streckt sich ein von der lingualen Knochenlamelle ausgehender, schmaler, fingerförmiger Knochenfortsatz entgegen. Zwischen den

restlichen Zahnanlagen befinden sich stellenweise Knochengrate (Abb. 20d). Die Anlagen von i_1 und i_2 bzw. von m_1 , m_2 und M_1 befinden sich weiterhin in gemeinsamen Kompartimenten (Abb. 23a-e).

Das Knochenumbauverhalten folgt dem bereits im vorangegangenen Stadium beschriebenen groben Schema von Knochenresorption an den zahnanlagenzugewandten Innenflächen des Knochens und Knochenapposition an allen nach außen weisenden Flächen der Mandibula. Wieder unterliegen die interdental hervorspringenden knöchernen Trennstrukturen auf einer ihrer beiden den Zahnanlagen zugewandten Seiten der Resorption durch Osteoklasten und auf der jeweils anderen Seite der Knochenapposition durch Osteoblasten (Abb. 20d). Analog zum zuvor beschriebenen Stadium von 160 mm SSL entspricht auch in diesem Stadium anterior der Anlage des m₁ bzw. des Foramen mentale die nach distal gewandte Fläche der Resorptionsseite, posterior davon ist es die mesiale Fläche, welche Resorptionsvorgänge aufweist (Abb. 18).

Alle Milchzahnanlagen befinden sich im späten Glockenstadium und haben an Größe zugenommen. Eine beginnende Schmelz- und Dentinbildung ist weiterhin nur an den Anlagen von i₁ und i2 sowie am mesiobukkalen Höcker der ersten Milchmolarenanlage zu erkennen (Abb. 23c). Das dichte und stark vaskularisierte Gewebe der Dentalpapillen wird von den Zahnglocken gefasst. Das Schmelzorgan der ersten Milchmolarenanlage entsendet in seinem apikalen Bereich bereits zwei, jedoch noch relativ kurze, strangförmige Fortsätze, welche von lingual und bukkal kommend aufeinander zulaufen und somit beginnen, das papilläre Gewebe in einen mesialen und einen distalen Anteil zu trennen. Es kann von einer beginnenden Ausbildung der Hertwigschen Epithelscheide gesprochen werden (Abb. 17). Das Zahnsäckchen (dental follicle proper) ist nun durchgängig als dünner Überzug zu identifizieren und auch vom mesenchymalen Gewebe der Papillen abzugrenzen. Die Zahnanlagen sind in lockeres Bindegewebe eingebettet. Interdental weist dieses Gewebe faserige Verdichtungen auf, welche in bukkolingualer Richtung in Verlängerung der interdental hervorspringenden knöchernen Trennstrukturen verlaufen und in eine an den bukkalen und lingualen Knochen angrenzende, zellreich verdichtete Mesenchymschicht übergehen. Linguokoronal der Zahnanlagen liegt die Zahnleiste, welche, abgesehen von einer Unterbrechung zwischen den Anlagen von c und m₁, durchgehend von der Anlage des ersten Milchschneidezahns bis zur Anlage des ersten bleibenden Molaren reicht. Letzterer befindet sich nun im frühen Glockenstadium und ist von einer Schicht erkennbar verdichteten Mesenchyms umgeben. Lingual der Milchfrontzahnanlagen entsendet die generelle Zahnleiste die entsprechenden Ersatzzahnleisten für I1, I2 und C. Dabei ist die Ersatzzahnleiste des bleibenden Eckzahnes am weitesten ausgebildet, die des I2 hingegen am wenigsten. Die epithelialen Einstülpungen umgebend findet sich auch hier verdichtetes Mesenchym.

Die Anlage des i_1 teilt sich ein gemeinsames knöchernes Kompartiment mit der benachbarten Anlage des i_2 (Abb. 20c), welche eine Distalrotation von ca. 32° aufweist (Abb. 23c). Beide Zahnanlagen besitzen ein größeres Volumen als im zuvor untersuchten Stadium von 160 mm SSL. Weiterhin ist die Anlage des i_1 , nun mit einem Volumen von ca. 3,4 mm³, im Vergleich zur Anlage des i_2 , nun mit einem Volumen von ca. 2,4 mm³, die größere der beiden Milchschneidezahnanlagen. Lingual der Anlagen von i_1 und i_2 beginnen sich die Ersatzzahnleisten für deren bleibende Nachfolger einzusenken.

Die Anlage des i_1 ist mesial fast vollständig von Knochen gefasst. Dieser hält einen Abstand von ca. 35 µm zur Zahnanlage und weist an seiner zahnanlagenzugewandten Seite dichten Osteoklastenbesatz auf (Abb. 20d). Er enthält des Weiteren in seinem kranialen Anteil eine Knorpelinsel (Abb. 20b), welche an ihrer zur Zahnanlage hin freiliegenden Oberfläche ebenso wie der umgebende Knochen resorbiert wird (Abb. 19c). Die nach außen weisende Knochenoberfläche zeigt hingegen Knochenapposition.

Die Höhe der lateralen Knochenlamelle nimmt labial der Anlage des i_1 ab, so dass die Zahnanlage hier nur zu ca. drei Vierteln von Knochen bedeckt wird. Zur Anlage des i_2 hin gewinnt der labial gelegene Knochen wieder an Höhe und überragt die Anlage des i_2 geringfügig. Labial der zweiten Milchschneidezahnanlage enthält die laterale Knochenlamelle, welche in einem Abstand von ca. 335 µm zur Zahnanlage liegt, eine Knorpelinsel im koronalen Bereich (Abb. 23b). Zur Zahnanlage hin freiliegende Knorpelanteile werden ebenso wie der umliegende Knochen stark resorbiert, während die labial bedeckende Knochenfläche Knochenapposition aufweist (Abb. 19b). Kaudal dieser Knorpelinsel findet sich eine dellenartige Ausdünnung des labialen Knochens mit abweichendem Knochenumbauverhalten: In einem Areal von ca. 500 x 500 µm wird die laterale Knochenlamelle beidseitig resorbiert (Abb. 21c).

Lingual werden die Anlagen von i_1 in einem Abstand von ca. 345 µm und von i_2 in einem Abstand von ca. 245 µm vollständig von Knochen gefasst. Mesiolingual der Anlage des i_1 zeigt die sonst kontinuierliche linguale Knochenlamelle eine kleine, tropfenförmige Einziehung in ihrem koronalen Randverlauf. Distal davon nimmt der Knochen einen nach kranial konvexen Verlauf an. Die im Symphysenbereich dem Knochen vorgelagerten Chondriolae symphysiales sind zu unterscheiden von einer Knorpelinsel, welche sich, von einer Knochenspange umschlossen, im kranialen Anteil des lingual der Anlagen von i_1 und i_2 gelegenen Knochens befindet (Abb. 22b). Eindringende Chondroklasten resorbieren den Knorpel (Abb. 19d). Die linguale Knochenlamelle ist im Bereich der Milchschneidezahnanlagen durch Knochenresorption an ihrer den Zahnanlagen zugewandten Innenfläche gekennzeichnet; nach kranial weisende Außenflächen zeigen ausnahmslos Knochenapposition (Abb. 23e). Die nach lingual gewandte Knochenoberfläche weist ebenso wie im zuvor untersuchten Stadium neben vorherrschenden Knochenappositionsfeldern auch ein Areal auf, in welchem Osteoklasten den Knochen resorbieren. Dieses Gebiet liegt posterior der Chondriolae symphysiales in regio i_2 und erstreckt sich in einer Breite von ca. 1500 µm über die kaudalen zwei Drittel des Corpus mandibulae (Abb. 22c). Damit weist es eine deutlich größere Ausdehnung auf als im Stadium von 160 mm SSL.

Apikal der Anlagen von i_1 und i_2 ist der Boden der knöchernen Rinne jeweils muldenförmig vertieft. Hier findet in einem Abstand von 200 bis 300 µm zu den Zahnanlagen Knochenresorption statt. Zwischen diesen Mulden erhebt sich interdental ein leichter Knochengrat, welcher sich nach kranial nur auf der Innenseite der lateralen Knochenlamelle fortsetzt. Er weist an seiner Mesialfläche einen Osteoblasten-, an seiner Distalfläche hingegen einen Osteoklastenbesatz auf (Abb. 20d). Distoapikal der Anlage des i_2 erhebt sich eine halbhohe knöcherne Septe, welche an der Innenseite der lateralen Knochenlamelle fortläuft und kranial der Zahnanlagen in einem Knochenfortsatz endet. Kaudal fällt die Septe im Bereich des N. alveolaris inferior steil ab und wird damit nach lingual unterbrochen (Abb. 23d). Anders als im zuvor untersuchten Stadium von 160 mm SSL wird der N. alveolaris inferior an dieser Stelle also nicht vollständig überbrückt. Die Mesialfläche der Septe ist durch Knochenapposition (Abb. 23e), ihre Distalfläche dagegen durch Knochenresorption gekennzeichnet (Abb. 20d).

Die Anlage des c besitzt ein Volumen von ca. 1,6 mm³ und befindet sich im späten Glockenstadium. Die Zahnhartsubstanzbildung hat noch nicht eingesetzt. Lingual davon senkt sich die Ersatzzahnleiste für den bleibenden Eckzahn nach apikal ein und verdeckt dabei die koronale Hälfte der Milcheckzahnanlage. Innerhalb ihrer gemeinsamen Krypte liegt die Milcheckzahnanlage weit labial (Abb. 20a). Ebenso wie im Stadium zuvor weist der labial gelegene Knochen an dieser Stelle eine deutliche Einziehung auf (Abb. 21a-c). Die Anlage des c wird hier nur in ihrer apikalen Hälfte von Knochen in einem Abstand von ca. 265 µm bedeckt. Distal dieser Vförmigen Einziehung erhebt sich die laterale Knochenlamelle zu einem Knochenvorsprung, der die Milcheckzahnanlage geringfügig überragt. Die Innenfläche des Knochens weist einen dichten Osteoklastenbesatz auf, welcher sich im mesialen Bereich der o. g. Einziehung ein Stück weit auf der labialen Außenfläche fortsetzt. Alle weiteren nach kranial und labial weisenden Knochenoberflächen unterliegen deutlicher Knochenapposition (Abb. 21c).

Die linguale Knochenlamelle verläuft in einem Abstand von ca. 90 µm zur Ersatzzahnleiste des C und schließt kranial mit dem Zahnkeim ab (Abb. 22b). Die den Zahnanlagen zugewandte Fläche zeigt Knochenresorption, die nach kranial und lingual gewandten Außenflächen Knochenapposition. Der Meckelsche Knorpel endet an der Lingualfläche des Knochens apikal der Milcheckzahnanlage an einer deutlich nach anterior und kaudal abfallenden Knochenstufe (Abb. 20c). Apikal der Anlage des Milcheckzahns verlaufen der N. und die A. alveolaris inferior am Boden der knöchernen Rinne, welcher in einem Abstand von ca. 400 μ m zur Zahnanlage liegt. Kaudal davon, von Knochen umschlossen, befindet sich die V. alveolaris inferior (Abb. 20c). In ihrer unmittelbaren Umgebung liegen mehrere kleine, von Knochenspangen gefasste Knorpelinseln (Abb. 21b + 22b).

Distoapikal der Anlage des c erhebt sich vom Boden der knöchernen Rinne eine halbhohe Septe, welche sich an der Innenseite der labialen Knochenlamelle nach kranial fortsetzt und dort in dem zuvor erwähnten Knochenvorsprung zwischen den Anlagen von c und m_1 endet. Nach lingual ist diese Septe nicht fortlaufend, da sie im Bereich des N. alveolaris inferior ähnlich einem Einschnitt steil abfällt. Die linguale Knochenlamelle lässt erst kranial des Nerven einen deutlichen Knochengrat erkennen. Von diesem ausgehend steigt ein schmaler, fingerförmiger Knochenfortsatz zwischen den Anlagen von c und m_1 auf (Abb. 23d + e). Alle eben genannten interdental gelegenen Knochenstrukturen werden auf ihrer zur Anlage des m_1 weisenden Distalfläche resorbiert. Nach zentral und zur Anlage des c weisende Flächen unterliegen der Knochenapposition (Abb. 18 + 23e).

Die Anlagen der Milchmolaren teilen sich zusammen mit der Anlage des M_1 , welche sich hier distokranial der Anlage des m_2 befindet, ein gemeinsames Kompartiment im Knochen. Die Anlage des m_1 stellt, nun mit einem Volumen von ca. 7,4 mm³, weiterhin die größte Zahnanlage des Unterkiefers dar. Das Volumen der Anlage des m_2 beträgt ca. 5,6 mm³, das der Anlage des M_1 ca. 0,2 mm³.

Vom Knochenvorsprung zwischen c und m_1 ausgehend verliert die laterale Knochenlamelle bukkal der ersten Milchmolarenanlage stark an Höhe. Auf einer Breite von ca. 1800 µm wird die Anlage des m_1 nur in ihrem apikalen Viertel von Knochen gefasst. Entsprechend ist auch die Höhe des Knochens, der das Foramen mentale nach kranial begrenzt, mit ca. 500 µm deutlich kleiner als im zuvor untersuchten Stadium (vgl. dazu Abb. 21a mit Abb. 13). Distal dieser Einziehung steigt die laterale Knochenlamelle fast ebenso steil zu einem Knochenvorsprung kranial der Anlagen von m_1 und m_2 an, wie sie zuvor abgefallen ist, und folgt anschließend der in der Sagittalen leicht nach kranial ansteigenden Anordnung der Zahnanlagen. Die Anlagen von m_2 und M_1 werden somit auf ihrer Bukkalseite vollständig von Knochen bedeckt. Dabei beträgt der Abstand des Knochens zur Anlage des m_2 ca. 255 µm. Das Vorhandensein von Knochen bukkal der Anlage des M_1 ist ein Befund, der der Betrachtung der histologischen Schnittserie zu entnehmen ist. Die Teilrekonstruktion der Mandibula muss an dieser Stelle unvollständig bleiben, da hier ein makropräparatorisch verursachter Schnitt die genaue räumliche Darstellung des Knochens in seinem kranialen Anteil verhindert. Die den Zahnanlagen zugewandten Innenflächen der lateralen Knochenlamelle sind durch Knochenresorption, die nach kranial und bukkal weisenden Außenflächen durch Knochenapposition gekennzeichnet (Abb. 20d).

Ein analoges Knochenumbauverhalten zeigt die linguale Knochenlamelle, die im Vergleich zum vorangegangenen Stadium an Höhe gewonnen hat. Sie folgt konstant dem leichten Anstieg nach kranial, den die Seitenzahnanlagen in der Sagittalen beschreiben, und bedeckt diese auf ihrer Lingualseite zu mehr als zwei Dritteln (Abb. 22b). Der Abstand zwischen Zahnanlagen und lingual gelegenem Knochen nimmt dabei von anterior nach posterior zu. So beträgt er zur Anlage des m₁ noch ca. 85 μ m, zur Anlage des m₂ bereits ca. 300 μ m und zur deutlich kleineren Anlage des M₁ schließlich ca. 915 μ m. Dem Knochen lingual eng anliegend verläuft der Meckelsche Knorpel (Abb. 23a).

Apikal der Anlagen von m_1 und m_2 verlaufen der N., die A. und die V. alveolaris inferior am Boden der knöchernen Rinne (Abb. 20c). Dieser Boden weist einen Abstand von ca. 460 μ m zu den Zahnanlagen auf und wird durch Knochenresorption gekennzeichnet (Abb. 20d).

In den Interdentalraum zwischen den Anlagen von m_1 und m_2 ragt, von der bukkalen Knochenlamelle ausgehend, ein Knochengrat hinein, der nach kaudal oberhalb des N. alveolaris inferior endet. Ebenso wie im Stadium von 160 mm SSL kehrt sich an dieser Stelle das Knochenumbauverhalten um, so dass nun die nach mesial gewandte Fläche Knochenresorption zeigt, während an der Distalfläche Knochenapposition stattfindet (Abb. 18). Gegenüber von diesem Knochengrat zeigt die linguale Knochenlamelle ein sehr schmales, in kraniokaudaler Richtung verlaufendes Areal mit Knochenapposition (Abb. 20d).

Nach distal wird die Anlage des m₂ in ihrer apikalen Hälfte durchgehend von Knochen, welcher Resorptionsvorgängen unterliegt, in einem Abstand von ca. 450 µm gefasst. Hier ist die knöcherne Rinne trogartig geschlossen. Die V. alveolaris inferior tritt in diesem Bereich wieder in den Knochen ein. Dem Verlauf der Vene folgend sind auch in diesem Stadium mehrere kleine Knorpelinseln im Knochen zu finden (Abb. 21b). Diese werden sämtlich von einer klar abgrenzbaren Knochenspange gefasst, welche an ihrer Oberfläche zumeist einen dichten Osteoblastenbesatz aufweist. Sofern Chondroklasten den Knorpel resorbieren, unterliegen benachbarte Knochenareale ebenfalls der Resorption (Abb. 19a).

Ab der kranialen Hälfte der Anlage des m₂ verlaufen die laterale und die linguale Knochenlamelle distal der Zahnanlagen wieder getrennt voneinander und bieten dem N. und der A. alveolaris inferior einen ca. 340 µm breiten spaltförmigen Durchgang nach posterior.





Horizontal angeschnittene 3D-Teilrekonstruktion der Milcheckzahnanlage vor HE-gefärbtem Horizontalschnitt, Ansicht von kranial. (Die leichte Unschärfe der histologischen Abbildung im Hintergrund ist softwarebedingt.)



Abb. 17: Fetus 190 mm SSL, ca. 19. Woche (MIN-1-101293). Beginnende Ausbildung der Hertwigschen Epithelscheide an der Anlage des m₁.

3D-Teilrekonstruktion der ersten Milchmolarenanlage vor Trichrom-gefärbtem Horizontalschnitt, Ansicht von apikal, 45° bukkal. (Die leichte Unschärfe der histologischen Abbildung im Hintergrund ist softwarebedingt.)



Abb. 18: Fetus 190 mm SSL, ca. 19. Woche (MIN-1-101293). Anlage des m₁ mit umgebendem Knochen. Horizontalschnitt, Trichrom-Färbung.



Abb. 19: Fetus 190 mm SSL, ca. 19. Woche (MIN-1-101293). Exemplarische Auswahl histologischer Horizontalschnitte durch intramandibulär gelegene Knorpelinseln.

- a: Region distal der Anlage des m2 in enger Nachbarschaft zur V. alveolaris inferior.
- **b:** Region labial der Anlage des i₂.
- c: Region mesial der Anlage des i₁.
- **d:** Region lingual der Anlagen von i_1 und i_2 .



Abb. 20: Fetus 190 mm SSL, ca. 19. Woche (MIN-1-101293), Ansicht von kranial.

- a: 3D-Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula.
- **b:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Knochen und Zahnanlagen sind zur Sichtbarmachung der im Knochen enthaltenen knorpeligen Anteile transparent dargestellt.
- **c:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Die Zahnanlagen sind zur Sichtbarmachung des kryptalen Knochens entfernt worden.
- d: Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge.



Abb. 21: Fetus 190 mm SSL, ca. 19. Woche (MIN-1-101293), Ansicht von lateral.

- a: 3D-Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula.
- **b:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Der Knochen ist zur Sichtbarmachung der im Knochen enthaltenen knorpeligen Anteile transparent dargestellt.
- **c:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge. Der N. alveolaris inferior ist transparent dargestellt.



Abb. 22: Fetus 190 mm SSL, ca. 19. Woche (MIN-1-101293), Ansicht von medial.

- a: 3D-Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula.
- **b:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Der Knochen ist zur Sichtbarmachung der im Knochen enthaltenen knorpeligen Anteile transparent dargestellt.
- c: Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge. Der Meckelsche Knorpel ist transparent dargestellt.



Abb. 23: Fetus 190 mm SSL, ca. 19. Woche (MIN-1-101293), Ansicht von anterior, 45° kranial, 45° medial.

- a: 3D-Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula.
- **b:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Knochen und Zahnanlagen sind zur Sichtbarmachung der im Knochen enthaltenen knorpeligen Anteile transparent dargestellt.



- c: Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Zahnsäckchen und Schmelzorgan der Zahnanlagen sind zur Sichtbarmachung der Zahnhartsubstanzen entfernt worden.
- **d:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Die Zahnanlagen sind zur Sichtbarmachung des kryptalen Knochens entfernt worden.
- e: Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge und des N. alveolaris inferior.

7.2.3 Fetus 225 mm SSL, ca. 21. Woche (AMA-160294)

Die Mandibula hat an Größe zugenommen. Die knöcherne Rinne misst nun eine Länge von ca. 15,4 mm, während der Knochen distal der Anlage des c eine Breite von ca. 3 mm besitzt. Ebenso wie im Stadium von 190 mm SSL verläuft die kaudale Außenkontur des Corpus mandibulae unmittelbar anterior des Angulus mandibulae leicht konkav und weist hier eine nach lateral und medial ausufernde Knochenresorptionszone auf.

Der Meckelsche Knorpel liegt der Mandibula auf ihrer Lingualseite eng an, lässt hier aber nicht nur wie zuvor ein anteriores Ende im Bereich der Anlage von m_1 , sondern auch ein posteriores Ende unmittelbar distal der Anlage von M_1 erkennen (Abb. 31a). Deutlich weiter posteriokranial davon (außerhalb des Rekonstruktionsbereichs) ist parallel zum Ramus ascendens ein weiterer Anteil des Meckelschen Knorpels zu finden.

Der N. alveolaris inferior verläuft zusammen mit der A. alveolaris inferior am Boden der knöchernen Rinne. Dabei wird er in diesem Stadium an zwei Stellen durchgehend knöchern überbrückt, nämlich wie schon im Stadium von 160 mm SSL mesio- und distoapikal der Anlage des c (Abb. 31d + e). Apikal der Anlage des m_1 zweigen der N. und die A. mentalis ab und treten mesioapikal der Zahnanlage durch das Foramen mentale. Dieses ist zirkulär von dichtem Knochen begrenzt (Abb. 29a). Die kaudal von Nerv und Arterie stark verzweigt verlaufende V. alveolaris inferior ist wie im Stadium zuvor nur in ihrem anterior der Anlage des m_1 gelegenen Anteil von Knochen umschlossen. In ihrem posterior davon gelegenen Anteil fehlt eine knöcherne Begrenzung nach kranial, so dass sie hier ihren Verlauf in enger Beziehung zu N. und A. alveolaris inferior fortsetzt (Abb. 28c).

Die laterale Knochenlamelle hat an Höhe gewonnen und bedeckt die Zahnanlagen nun nicht mehr nur nach labial bzw. bukkal, sondern im Seitenzahnbereich bereits auch ein kleines Stück nach kranial (Abb. 28a). Die einzige verbliebene Einziehung der lateralen Knochenlamelle findet sich labial der Anlage des c im koronalen Drittel des Zahnkeims (Abb. 29a-c).

Die linguale Lamelle der knöchernen Rinne ist durchgehend ausgebildet und verliert nur im Bereich der Milchmolarenanlagen leicht an Höhe, so dass sie fast alle Zahnanlagen nach lingual vollständig bedeckt (Abb. 30a + b).

Die Kompartimentierung des die Zahnanlagen tragenden Knochens entspricht weitgehend der der zuvor beschriebenen Stadien. Die Anlagen der Milchschneidezähne teilen sich weiterhin (Abb. 25), ebenso wie die Anlagen von m₁, m₂ und M₁, ein gemeinsames knöchernes Kompartiment, während die Anlage des Milcheckzahns in einer eigenen, wenn auch unvollständigen Krypte liegt. Diese Krypte wird mesial von einer halbhohen, teils fenestrierten knöchernen Septe und distal von einer ebensolchen, jedoch durchgehend ausgebildeten Septe sowie einer fingerförmigen Knochenbrücke kranial der Zahnanlagen begrenzt. Analog zum Stadium von 160 mm SSL, jedoch im Gegensatz zum Stadium von 190 mm SSL, bilden die genannten Septen von lateral nach lingual durchgängige Überbrückungen des N. alveolaris inferior (Abb. 31d + e). Das grundlegende Knochenumbauverhalten von vorherrschender Knochenresorption an den zahnanlagenzugewandten Innenflächen und Knochenapposition an allen nach peripher weisenden Außenflächen entspricht dem in beiden Stadien zuvor Beobachteten. Ebenso verhält es sich mit dem Knochenumbauverhalten, dem die interdental gelegenen knöchernen Trennstrukturen unterliegen (Abb. 28d).

Alle Zahnanlagen haben ihr Volumen im Vergleich zum Stadium von 190 mm SSL in etwa verdoppelt und liegen deutlich dichter beieinander (vgl. dazu Abb. 28a mit Abb. 20a). Die Milchzahnanlagen befinden sich im späten Glockenstadium und weisen nun alle eine beginnende bzw. zunehmende Bildung von Dentin und Schmelz auf. Die Inzisalkanten der Milchschneidezahnanlagen sind bereits in ihrer vollen Breite von Dentin und Schmelz überzogen. Die Anlage des c weist erstmalig Hartsubstanzbildung an ihrer inzisalen Spitze auf. Die Zahnanlage des m₁ lässt neben einem dentin- und schmelzbedeckten mesiobukkalen Höcker nun auch eine erste Schicht Dentin am mediobukkalen Höcker erkennen, während die Anlage von m₂ den ersten Dentin- und Schmelzüberzug an ihrem mesiobukkalen Höcker zeigt (Abb. 31c).

Es sind in diesem Stadium die Anlagen von m₁ und m₂, die interradikulär bereits eine Hertwigsche Epithelscheide auszubilden beginnen. Das Zahnsäckchen (dental follicle proper) ist als verdichteter, faseriger Überzug von Schmelzorgan und Papille durchgängig zu erkennen und sowohl vom dichten Gewebe der Dentalpapillen als auch vom lockeren Mesenchym der Umgebung abzugrenzen. Der Abstand zwischen den Zahnanlagen ist stellenweise so gering, dass die Abgrenzung zweier benachbarter Zahnsäckchen voneinander schwerfällt (Abb. 25). Dort, wo ein größerer Abstand zwischen den Zahnanlagen vorliegt, d. h. außerhalb der Bereiche der größten Ausdehnung der Zahnanlagen, finden sich wie auch in den vorangegangenen Stadien interdental zum Knochen hin auslaufende, faserige Verdichtungen des ansonsten lockeren, die Zahnanlagen umgebenden Mesenchyms. Linguokoronal der Zahnanlagen liegt die Zahnleiste, welche sich bandartig und nur zwischen den Anlagen von c und m1 unterbrochen von der Anlage des i1 bis zur Anlage des M1 erstreckt. Ihre Verbindung zu den Zahnglocken der Milchzahnanlagen löst sich dabei immer weiter auf. Die Anlage des M₁ befindet sich im frühen Glockenstadium (Abb. 26), während die bleibenden Zähne I1, I2 und C lingual der Anlagen ihrer Milchvorgänger weiterhin nur ihre Ersatzzahnleisten erkennen lassen (Abb. 28a). Erneut ist die Ersatzzahnleiste des C am weitesten, die des I2 am wenigsten entwickelt. Umgebend findet sich stets eine Schicht verdichteten Mesenchyms.

Die Anlagen von i_1 und i_2 teilen sich weiterhin ein gemeinsames Kompartiment im Knochen (Abb. 25). Erneut weist die Anlage des i_2 dabei eine Distalrotation auf; diese beträgt ca. 40° (Abb. 31c). Das Volumen beider Zahnanlagen hat im Vergleich zum Stadium von 190 mm SSL um mehr als das Doppelte zugenommen. Die Anlage des i_1 besitzt nun ein Volumen von ca. 7,1 mm³, die kleinere Anlage des i_2 eines von ca. 6,5 mm³. Lingual der Milchschneidezahnanlagen beginnen sich die Ersatzzahnleisten für I₁ und I₂ einzusenken.

Die Anlage des i₁ wird mesial auf nahezu ganzer Höhe in einem Abstand von ca. 60 µm von Knochen gefasst. Dieser enthält in seinem kranialen Anteil eine kleine Knorpelinsel (Abb. 28b), welche ebenso wie der benachbarte Knochen auf der zahnanlagenzugewandten Fläche resorbiert wird (Abb. 27c). Nach kranial und lateral weisende Knochenflächen unterliegen der Knochenapposition (Abb. 31e).

Die laterale Knochenlamelle bedeckt die Labialfläche der Anlage des i_1 in einem Abstand von ca. 60 µm und die der Anlage des i_2 in einem Abstand von ca. 115 µm auf ganzer Höhe. Kranial zwischen den Anlagen von i_1 und i_2 umschließt sie kleinere Knorpelinseln (Abb. 29b), deren in Richtung der Zahnanlagen freiliegende Oberflächen von einem dichten Chondroklastenbesatz gekennzeichnet sind (Abb. 27b). Das Knochenumbauverhalten der lateralen Knochenlamelle besteht aus Knochenresorption auf den zahnanlagenzugewandten Innenflächen sowie aus Knochenapposition an allen nach kranial und labial weisenden Außenflächen (Abb. 28d + 29c).

Von lingual werden die Milchschneidezahnanlagen vollständig von Knochen verdeckt. Dieser hält einen Abstand von ca. 250 μ m zur Anlage des i₁ und einen Abstand von ca. 185 μ m zur Anlage des i₂. Im Symphysenbereich sind der lingualen Knochenlamelle die Chondriolae symphysiales vorgelagert (Abb. 24), welche im Vergleich zum vorangegangenen Stadium von 190 mm SSL stark an Größe abgenommen haben (vgl. dazu Abb. 30a mit Abb. 22a). Analog zu den zuvor untersuchten Stadien umschließt die linguale Knochenlamelle kranial der Chondriolae symphysiales zusätzliche Knorpelinseln (Abb. 30b), welche größtenteils von Knochen gefasst sind (Abb. 27d). Während die zahnanlagenzugewandte Innenfläche der lingualen Knochenlamelle von Osteoklasten besiedelt wird, zeigen ihre nach kranial und lingual weisenden Außenflächen größtenteils Knochenapposition. Wie zuvor bildet ein Areal von ca. 1500 μ m Breite posterior der Chondriolae symphysiales in regio i₂ eine Ausnahme: Hier wird der Corpus mandibulae, nun nahezu auf ganzer Höhe, lingual von Osteoklasten resorbiert (Abb. 30c).

Apikal der Anlagen von i_1 und i_2 ist der Boden der knöchernen Rinne jeweils muldenförmig vertieft. Hier findet in einem Abstand von 100 bis 150 µm zu den Zahnanlagen Knochenresorption statt (Abb. 28d). Zwischen diesen Mulden erhebt sich interdental ein leichter Knochengrat, der sich auf den Innenseiten der lateralen und lingualen Knochenlamelle schnell verliert. Erst in ihrer kranialen Hälfte lassen sowohl die laterale als auch die linguale Knochenlamelle eine Fortsetzung dieses Knochengrates erkennen. Beidseits endet dieser schließlich in einem kleinen Knochenvorsprung kranial der Zahnanlagen. Knochenappositionsfelder befinden sich auf der zur Anlage des i₁ weisenden Mesialfläche des Grates, während seine Distalfläche durch Knochenresorption gekennzeichnet ist (Abb. 31e). Ein identisches Knochenumbauverhalten zeigt die halbhohe knöcherne Septe, die das Kompartiment distal der Anlage des i₂ begrenzt. Diese überbrückt den kaudal davon verlaufenden N. alveolaris inferior und weist einige kleine Fenestrierungen auf. Kranial der Septe ragt von der lateralen Knochenlamelle ein Knochenvorsprung in den Interdentalraum hinein. Dieser erfährt von labial und kranial Knochenapposition, von zentral und kaudal dagegen Knochenresorption. Des Weiteren beherbergt er in seinem Inneren eine kleine Knorpelinsel (Abb. 31b).

Die Anlage des c hat mit ca. 3,4 mm³ ihr Volumen im Vergleich zum zuvor untersuchten Stadium in etwa verdoppelt. Lingual der koronalen Hälfte der Milcheckzahnanlage befindet sich die Ersatzzahnleiste des C. Wie schon in den Stadien zuvor liegt die Anlage des c in ihrer Krypte weit labial (Abb. 28a). Die laterale Knochenlamelle verläuft hier in einem Abstand von ca. 75 µm zur Zahnanlage und weist in deren koronalem Drittel eine deutliche Einziehung auf (Abb. 29a-c). Distal der Einziehung erhebt sich der labiale Knochen zu einem Knochenvorsprung, welcher die Anlagen von c und m₁ in ihrer Höhe überragt. Darin enthalten ist eine von Knochen umschlossene Knorpelinsel (Abb. 31b). Das Knochenumbauverhalten an der lateralen Knochenlamelle besteht wiederum aus Knochenresorption an der zahnanlagenzugewandten Innenfläche und Knochenapposition an den nach peripher weisenden Außenflächen.Ein ebensolches Knochenumbauverhalten zeigt auch die linguale Knochenlamelle, welche zur Ersatzzahnleiste des C in einem Abstand von ca. 80 µm liegt.

Apikal der Anlage des c verläuft der Resorptionsvorgängen unterliegende, muldenförmig gestaltete Boden der knöchernen Rinne in einem Abstand von ca. 470 µm (Abb. 28d).

Nach distal wird die Krypte der Milcheckzahnanlage durch eine halbhohe, den N. alveolaris inferior überbrückende, knöcherne Septe begrenzt, welche sich an der Innenseite der lateralen und lingualen Knochenlamelle jeweils in Form eines Knochengrats nach kranial fortsetzt, um schließlich in einer schmalen Knochenbrücke kranial von Septum und Zahnanlagen zu enden. Diese interdentalen Trennstrukturen unterliegen der Knochenapposition an ihren der Anlage des c zugewandten Mesialflächen (Abb. 31e) sowie der Knochenresorption an ihren der Anlage des m₁ zugewandten Distalflächen (Abb. 28d).

Die Anlagen der Milchmolaren teilen sich weiterhin zusammen mit der Anlage des M₁, welche sich nun distal der Anlage des m₂ befindet, ein gemeinsames Kompartiment (Abb. 31a). Auch in

diesem Stadium stellt die Anlage des m_1 mit nun 15,4 mm³ die voluminöseste Zahnanlage des Unterkiefers dar. Die Anlagen von m_2 und M_1 haben ihr Volumen im Vergleich zum Stadium von 190 mm SSL ebenfalls näherungsweise verdoppelt. Damit umfasst die Anlage von m_2 nun ca. 12,6 mm³, die von M_1 nun ca. 0,4 mm³.

Die in ihrem Verlauf nach posterior leicht ansteigende laterale Knochenlamelle überragt die Seitenzahnanlagen geringfügig an Höhe und neigt sich koronal der Zahnanlagen nach zentral, so dass sie von kranial betrachtet auch das bukkale Fünftel der Anlagen von m₁ und m₂ verdeckt (Abb. 28a). Der Abstand zwischen Zahnanlagen und bukkalem Knochen beträgt auf Höhe der ersten Milchmolarenanlage ca. 130 μ m, auf Höhe der zweiten Milchmolarenanlage ca. 195 μ m und auf Höhe der Anlage des ersten bleibenden Molaren schließlich ca. 550 μ m. Das Foramen mentale befindet sich mesioapikal der Anlage des m₁ (Abb. 29a). Die Innenflächen der lateralen Knochenlamelle zeigen Knochenresorption (Abb. 31e), ihre Außenflächen hingegen größtenteils Knochenapposition (Abb. 29c).

Ebenso lässt sich das Knochenumbauverhalten an der lingualen Knochenlamelle beschreiben, welche in ihrem Verlauf nach posterior ebenfalls an Höhe gewinnt. So wird die Anlage des m_1 lingual in einem Abstand von ca. 30 µm nur zu zwei Dritteln von Knochen bedeckt, die Anlage des m_2 in einem Abstand von ca. 50 µm dagegen schon zu drei Vierteln und die Anlage des M_1 in einem Abstand von ca. 670 µm auf ihrer ganzen Höhe (Abb. 30b). Auf der Lingualfläche des Knochens erstreckt sich zwischen dem mesialen Pol der Anlage von m_1 und dem distalen Pol der Anlage von M_1 der Meckelsche Knorpel (Abb. 30a).

Apikal der Anlagen von m_1 , m_2 und M_1 verlaufen der N. und die A. sowie die in diesem Bereich nicht mehr zirkulär von Knochen umschlossene V. alveolaris inferior (Abb. 28c). Am Boden der knöchernen Rinne findet fast ausnahmslos Knochenresorption statt (Abb. 28d).

Als weiterhin einzige knöcherne Trennstruktur innerhalb des gemeinsamen Kompartiments der Seitenzahnanlagen bilden sowohl die laterale als auch die linguale Knochenlamelle auf ihrer Innenfläche einen zierlichen, kaudal nicht fortlaufenden Knochengrat zwischen den Anlagen von m_1 und m_2 aus. Wie in beiden zuvor untersuchten Stadien kehrt sich an diesem Grat distal der Anlage des m_1 bzw. des Foramen mentale das Knochenumbauverhalten so um, dass nun die nach mesial gewandte Fläche Knochenresorptionsvorgängen unterliegt, während die zur Anlage des m_2 weisende Distalfläche appositionelles Wachstum erfährt (Abb. 28d + 31e). Eine im kranialen Abschnitt des lateralen Knochengrats enthaltene Knorpelinsel (Abb. 31b) wird ebenfalls von mesial resorbiert, von distal und bukkal dagegen von durch Osteoblasten besiedeltem Knochen gefasst. Analog zu den zuvor untersuchten Stadien ist die knöcherne Rinne distal der Anlage des m_2 zunächst trogartig geschlossen. Der Knochen weist hier einen Abstand von ca. 1015 µm zur Zahnanlage auf und wird an seiner zahnanlagenzugewandten Oberfläche resorbiert. Weiter kranial, d. h. distal der Anlage des M₁, trennt ein schmaler Spalt von ca. 400 µm Breite die nun wieder separat voneinander verlaufende laterale und linguale Knochenlamelle. Während der N. und die A. alveolaris inferior durch diese spaltartige Öffnung nach posteriokranial ziehen, tritt die V. alveolaris inferior distoapikal der Anlage des m₂ wieder in den Knochen ein. Wie in den Stadien zuvor wird ihr Verlauf im Knochen von zahlreichen Knorpelinseln begleitet (Abb. 29b), die stellenweise von Chondroklasten resorbiert, größtenteils jedoch von perichondralem Knochen gefasst werden (Abb. 27a).



Abb. 24: Fetus 225 mm SSL, ca. 21. Woche (AMA-1-160294). Region der Symphysis menti. Horizontalschnitt, Trichrom-Färbung.



Abb. 25: Fetus 225 mm SSL, ca. 21. Woche (AMA-1-160294). Knöchernes Kompartiment der Milchschneidezahnanlagen.

3D-Teilrekonstruktion des Mandibularknochens vor HE-gefärbtem Horizontalschnitt, Ansicht von kranial. (Die leichte Unschärfe der histologischen Abbildung im Hintergrund ist softwarebedingt.)



Abb. 26: Fetus 225 mm SSL, ca. 21. Woche (AMA-1-160294). Anlage des M₁ mit umgebendem Knochen. Horizontalschnitt, Trichrom-Färbung.



Abb. 27: Fetus 225 mm SSL, ca. 21. Woche (AMA-1-160294). Exemplarische Auswahl histologischer Horizontalschnitte durch intramandibulär gelegene Knorpelinseln.

- a: Region distal der Anlage des m2 in enger Nachbarschaft zur V. alveolaris inferior.
- **b:** Region labial (interdental) der Anlagen von i_1 und i_2 .
- **c:** Region mesial der Anlage des i₁.
- d: Region lingual der Anlage des i₁.



Abb. 28: Fetus 225 mm SSL, ca. 21. Woche (AMA-1-160294), Ansicht von kranial.

- a: 3D-Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula.
- **b:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Knochen und Zahnanlagen sind zur Sichtbarmachung der im Knochen enthaltenen knorpeligen Anteile transparent dargestellt.
- c: Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Die Zahnanlagen sind zur Sichtbarmachung des kryptalen Knochens entfernt worden.
- d: Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge.



Abb. 29: Fetus 225 mm SSL, ca. 21. Woche (AMA-1-160294), Ansicht von lateral.

- a: 3D-Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula.
- **b:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Der Knochen ist zur Sichtbarmachung der im Knochen enthaltenen knorpeligen Anteile transparent dargestellt.
- c: Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge. Der N. alveolaris inferior ist transparent dargestellt.



Abb. 30: Fetus 225 mm SSL, ca. 21. Woche (AMA-1-160294), Ansicht von medial.

- a: 3D-Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula.
- **b:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Der Knochen ist zur Sichtbarmachung der im Knochen enthaltenen knorpeligen Anteile transparent dargestellt.
- c: Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge. Der Meckelsche Knorpel ist transparent dargestellt.



Abb. 31: Fetus 225 mm SSL, ca. 21. Woche (AMA-1-160294), Ansicht von anterior, 45° kranial, 45° medial.

- a: 3D-Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula.
- **b:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Knochen und Zahnanlagen sind zur Sichtbarmachung der im Knochen enthaltenen knorpeligen Anteile transparent dargestellt.


- c: Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Zahnsäckchen und Schmelzorgan der Zahnanlagen sind zur Sichtbarmachung der Zahnhartsubstanzen entfernt worden.
- d: Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Die Zahnanlagen sind zur Sichtbarmachung des kryptalen Knochens entfernt worden.
- e: Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge und des N. alveolaris inferior.

7.2.4 Fetus 270 mm SSL, ca. 28. Woche (DAG-020392)

In diesem Stadium ist eine 3D-Rekonstruktion der Mandibula nur in ihrem anterioren Anteil bis distal der Anlage des c erfolgt, da das zugrunde liegende fetale Material makropräparatorisch in verschiedene Segmente unterteilt wurde, welche sich bezüglich ihrer Schnittrichtung unterscheiden. Der erhobene Befund erstreckt sich jedoch, basierend auf der Auswertung der verfügbaren histologischen Schnittserien, auf die gesamte Mandibula.

Die Gesamtlänge der knöchernen Rinne kann für dieses Stadium aufgrund der o. g. Problematik nicht angegeben werden. Wohl aber ist festzustellen, dass die Länge der knöchernen Rinne im Frontzahnbereich, d. h. ihre Länge bis zur knöchernen Septe distal der Anlage des c, nun ca. 6,8 mm statt der im Stadium von 225 mm SSL gemessenen 6,1 mm beträgt. Ebenso hat die transversale Breite des mandibulären Knochens distal der Anlage des c zugenommen. Sie beträgt nun ca. 4 mm im Vergleich zu im vorangegangenen Stadium gemessenen 3 mm.

Der Meckelsche Knorpel liegt der Mandibula auf ihrer lingualen Außenfläche eng an, verläuft hier jedoch nicht mehr durchgängig. So erstreckt sich ein ca. 1,6 mm langer Anteil, welcher sich in seinem anterioren und posterioren Ende verjüngt, entlang einer Knochenstufe in regio m_1 (Abb. 39a). Ein weiterer Anteil schließt sich nach einer kurzen Unterbrechung posterior davon an und zieht ab regio m_2 (Abb. 33) entlang des Ramus ascendens nach posteriokranial.

Wie auch in den Stadien zuvor verlaufen N. und A. alveolaris inferior in enger Beziehung zueinander am Boden der knöchernen Rinne. Durchgehend knöchern überbrückt werden sie erneut nur mesio- und distoapikal der Anlage des c (Abb. 39d + e). Apikal der Anlage des m₁ zweigt der N. mentalis ab und tritt, begleitet von der A. mentalis, durch das mesioapikal der ersten Milchmolarenanlage gelegene, zirkulär von Knochen begrenzte Foramen mentale (Abb. 37a). Die V. alveolaris inferior verläuft auch hier stark verzweigt kaudal von Nerv und Arterie. Ihre im Frontzahnbereich vorhandene knöcherne Begrenzung nach kranial, in den Stadien zuvor noch durchgehend ausgebildet, ist nur noch lückenhaft vorhanden (Abb. 36c). In ihrem posterioren Anteil distal der Anlage des m₁ wird die Vene nun jedoch erstmalig wieder von Knochen überbrückt (Abb. 33), welcher stellenweise zum kranial davon verlaufenden N. alveolaris inferior gewandte Knochenappositionszonen erkennen lässt.

Die laterale Lamelle der knöchernen Rinne zeigt wie im Stadium von 190 mm SSL in ihrem kranialen Randverlauf insgesamt drei vertikale Einziehungen: labial im Bereich des koronalen Drittels der Anlage von i_1 , labial bis in die apikale Hälfte der Milcheckzahnanlage hinein (Abb. 37ac) sowie bukkal des koronalen Viertels der ersten Milchmolarenanlage. Distal der letztgenannten Einziehung neigt sich die laterale Knochenlamelle kranial der Zahnanlagen nach zentral und bedeckt bukkale Anteile der Anlagen von m₁ und m₂ stellenweise auch nach koronal. Wie schon zuvor weist die linguale Lamelle der knöchernen Rinne einen deutlich konstanteren Höhenverlauf auf. Sie überragt die Frontzahnanlagen und die Anlagen von m₂ und M₁ geringfügig. Lediglich die Anlage des m₁ wird lingual nur zu ca. vier Fünfteln von Knochen gefasst (Abb. 38b). Die Kompartimentierung des die Zahnanlagen tragenden Knochens ist weitgehend gleich geblieben: Eine halbhohe knöcherne Septe mesial der Anlage des c sowie eine ebensolche Septe und eine kranial davon gelegene Knochenbrücke distal des Zahnkeims stellen weiterhin die einzigen interdental fortlaufenden knöchernen Trennstrukturen der Mandibula dar (Abb. 32). Auch das Knochenumbauverhalten an den Innen- und Außenflächen der knöchernen Rinne sowie an den interdental gelegenen Knochenstrukturen folgt weiterhin dem in den Stadien zuvor beobachteten Muster. Hinzu kommen Knochenappositionszonen, welche die Ränder der lateralen und lingualen Knochenlamelle nach zentral säumen, sofern diese die Zahnanlagen überragen (Abb. 36d).

Alle Zahnanlagen haben weiter an Größe gewonnen, wobei ein deutlicher Volumenzuwachs vor allem an den Seitenzahnanlagen zu verzeichnen ist. Während die Anlage des M1 ins späte Glockenstadium eingetreten ist (Abb. 34), ist an den Milchzahnanlagen die Zahnhartsubstanzbildung deutlich vorangeschritten (Abb. 39c). So wird die Anlage des i₁ bereits in ihrem koronalen Viertel, die des i2 in ihrem koronalen Fünftel von Dentin und Schmelz bedeckt. Die inzisale Spitze der Milcheckzahnanlage zeigt eine stärker als im Stadium zuvor ausgebildete Zahnhartsubstanzkappe und die Anlage des m1 nicht mehr nur einen Dentin- und Schmelzüberzug am mesio- und mediobukkalen Höcker, sondern auch eine dünne Dentinkappe am mesiolingualen Höcker. Die Anlage des m2 weist zwar weiterhin nur eine Schmelz- und Dentinbedeckung des mesiobukkalen Höckers auf (Abb. 33), jedoch hat auch hier die Dicke der Zahnhartsubstanzschichten zugenommen. Die nach interradikulär entsendeten, aufeinander zulaufenden Hertwigschen Epithelfortsätze beider Milchmolaren haben sich apikal einander dicht angenähert. Die Schmelzorgane und Dentalpapillen umschließend sind die Zahnsäckchen (dental follicles proper) als faseriger Überzug auszumachen, welcher sich gegen das lockere Bindegewebe der Umgebung abgrenzt. Im Bereich der stark gewachsenen Milchmolarenanlagen lässt sich stellenweise kaum mehr lockeres Bindegewebe zwischen Zahnanlagen und lateraler bzw. lingualer Knochenlamelle erkennen. Hier liegt das dental follicle proper nahezu in direktem Kontakt zum Knochen. Die lingual der Zahnanlagen gelegene generelle Zahnleiste ist im Frontzahnbereich in Auflösung begriffen und liegt hier stellenweise nur noch inselförmig vor. Im Seitenzahnbereich ist sie dagegen noch als dünner, durchgehender Strang zu erkennen, der sich bis zur Anlage des M1 verlängert. Die von verdichtetem Mesenchym umgebenen Ersatzzahnleisten für I1, I2 und C haben sich lingual ihrer Milchvorgänger weiter nach apikal eingesenkt (Abb. 38b).

Die Schneidezahnanlagen teilen sich ein gemeinsames Kompartiment im Knochen. Die Anlage des i_2 steht dabei erneut um ca. 40° nach distal rotiert (Abb. 39c). Das Volumen beider Zahnanlagen hat geringfügig zugenommen und beträgt nun ca. 7,7 mm³ für den i_1 und ca. 6,6 mm³ für den i_2 . Ihrem koronalen Viertel lingual benachbart befinden sich die Ersatzzahnleisten für die bleibenden Schneidezähne (Abb. 36a).

Die Anlage des i_1 wird mesial in einem Abstand von ca. 35 µm zu etwa drei Vierteln von Knochen gefasst. Nach einer kleinen Einziehung, welche bis ins koronale Drittel der Zahnanlage reicht, setzt sich die laterale Knochenlamelle auf gleicher Höhe entlang der Labialfläche des Zahnkeims fort und bedeckt in ihrem weiteren Verlauf die etwas weiter kaudal gelegene Anlage des i_2 auf ihrer ganzen Höhe. Der labiale Knochen enthält entlang der Milchschneidezahnanlagen mehrere Knorpelinseln in seinem kranialen Anteil (Abb. 37b). Diese werden stellenweise von Chondroklasten resorbiert (Abb. 35b). Der Abstand zwischen Milchschneidezahnanlagen und lateraler Knochenlamelle beträgt ca. 160 µm, wobei die den Zahnanlagen zugewandten Innenflächen größtenteils Knochenresorption, die nach peripher weisenden Außenflächen hingegen Knochenapposition aufweisen (Abb. 36d).

Die linguale Knochenlamelle überragt die Milchschneidezahnanlagen geringfügig und verläuft in einem Abstand von ca. 180 µm zur Anlage des i1 und von ca. 60 µm zu der des i2. Auf den zahnanlagenzugewandten Innenflächen der lingualen Knochenlamelle findet überwiegend Knochenresorption statt, auf den nach mesial und kranial weisenden Außenflächen dagegen Knochenapposition (Abb. 39e). Die linguale Außenfläche weist analog zu den vorangegangenen Stadien jedoch nicht nur Knochenapposition, sondern auch ein großes Areal auf, in welchem der Knochen resorbiert wird. Letzteres erstreckt sich rautenförmig zwischen den Chondriolae symphysiales, welche der lingualen Knochenlamelle auch hier im Symphysenbereich vorgelagert sind, und dem anterioren Ende des Meckelschen Knorpels in regio m₁ auf einer Breite von ca. 5000 µm (Abb. 38c). Es ist damit deutlich größer als in allen zuvor untersuchten Stadien. Von den Chondriolae symphysiales erneut abzugrenzen sind Knorpelinseln, welche vom lingualen Knochen auf etwa gleicher Höhe umschlossen werden (Abb. 36b) und eine deutliche Resorption durch Chondroklasten sowie Gefäßeinsprossungen erkennen lassen (Abb. 35d). Zusätzlich findet sich im vorliegenden Präparat eine sehr stark ausgeprägte Knorpelinsel, die sich von mesial bis linguoapikal der Anlage des i1 innerhalb des Knochens schildartig erstreckt (Abb. 38b). Zur Anlage des i₁ hin freiliegende Knorpeloberflächen zeigen Resorptionsvorgänge durch Chondroklasten; der überwiegende Großteil des Knorpels wird jedoch von einer Knochenmanschette umschlossen, welche an ihrer Oberfläche zum Teil Knochenresorption, zum Teil aber auch Knochenapposition aufweist (Abb. 35c).

Der apikal der Milchschneidezahnanlagen muldenförmig vertiefte Boden der knöchernen Rinne verläuft in einem Abstand von ca. 40 μ m zur Anlage des i₁ resp. von ca. 70 μ m zur Anlage des i₂. Hier findet Knochenresorption statt (Abb. 36d).

Zwischen den Anlagen von i₁ und i₂ bilden sowohl die laterale als auch die linguale Knochenlamelle auf ihrer Innenfläche einen zierlichen Knochengrat aus, welcher kranial beidseits in einem nach interdental einragenden Knochenfortsatz endet. Der lingual entspringende Knochenfortsatz zeigt dabei die deutlich stärkere Ausprägung und reicht nach zentral bis zur Mitte der knöchernen Rinne (Abb. 36a). An den genannten Knochengraten und -fortsätzen findet sich nach mesial und kranial gerichtet Knochenapposition, nach distal weisend dagegen Knochenresorption (Abb. 36d).

Distal der Anlage des i₂ wird das Kompartiment der Schneidezahnanlagen von einer halbhohen knöchernen Septe, welche den N. alveolaris inferior überbrückt, und zwei kranial davon in den Interdentalraum hineinragenden Knochenfortsätzen der lateralen und lingualen Knochenlamelle begrenzt. Auch diese interdentalen Trennstrukturen unterliegen dem o. g. Knochenumbauverhalten (Abb. 32).

Die Anlage des c hat ihr Volumen mit nun ca. 4,5 mm³ im Vergleich zum zuvor beschriebenen Stadium um ca. ein Drittel vergrößert. Ihre knöcherne Krypte (Abb. 32) teilt sie sich mit der lingual von ihr verlaufenden Ersatzzahnleiste für den bleibenen Eckzahn (Abb. 36a).

Die laterale Knochenlamelle weist im Bereich der weit labial gelegenen Anlage des c eine tiefe Einziehung bis zur apikalen Hälfte der Zahnanlage auf, steigt distal davon jedoch wieder zu einem Knochenvorsprung zwischen den Anlagen von c und m_1 auf, welcher beide Zahnanlagen überragt (Abb. 37a). Der genannte Knochenvorsprung beherbergt eine zur Anlage des c hin freiliegende und in diesem Bereich von Chondroklasten besiedelte Knorpelinsel (Abb. 37b). Die auf der Innenfläche der lateralen Knochenlamelle dominierenden Knochenresorptionsvorgänge erstrecken sich im Bereich der Einziehung auch ein kleines Stück in anteriorer Richtung auf die labiale Außenfläche. Letztere besitzt sonst jedoch, ebenso wie die nach kranial und kaudal weisenden Außenflächen des Corpus mandibulae, einen dichten Osteoblastenbesatz (Abb. 37c).

Die linguale Knochenlamelle überragt die Anlage des c geringfügig an Höhe und liegt in einem Abstand von ca. 620 µm zur Milcheckzahnanlage bzw. von ca. 80 µm zur Ersatzzahnleiste des C (Abb. 38b). Während an der den Zahnanlagen zugewandten Innenfläche Knochenresorption erfolgt, überwiegt an den nach peripher weisenden Außenflächen die Knochenapposition.

Apikal der Anlage des c findet am muldenförmig vertieften Boden der knöchernen Rinne, über welchen der N. und die A. alveolaris inferior hinwegziehen, Knochenresorption statt (Abb. 36d).

Distal wird die Krypte des c durch eine den N. alveolaris inferior überbrückende, halbhohe Septe begrenzt, die nach kranial in einen Knochengrat entlang der Innenflächen der lateralen und lingualen Knochenlamelle übergeht, um schließlich in einer schmalen, fortlaufenden Knochenbrücke kranial von Septum und Zahnanlagen zu enden. Knochenappositionsfelder finden sich auch hier an den nach mesial weisenden Flächen wieder, während die zur Anlage des m₁ weisenden Distalflächen der Knochenresorption unterliegen (Abb. 32).

Die Anlagen von m₁, m₂ und M₁ teilen sich auch in diesem Stadium noch ein gemeinsames Kompartiment im Knochen. Ihre Größe hat deutlich zugenommen. So besitzt die im Vergleich zum zuvor untersuchten Stadium um ca. 70% gewachsene Anlage des m₁ als größte Zahnanlage des Unterkiefers nun ein Volumen von ca. 26,3 mm³. Hervorzuheben ist auch der Volumenzuwachs, den die nun im späten Glockenstadium befindliche Anlage des ersten bleibenden Molaren erfahren hat (Abb. 34): Mit ca. 2,9 mm³ beträgt ihr Volumen in etwa das Siebenfache der im zuvor untersuchten Stadium gemessenen 0,4 mm³.

Die Seitenzahnanlagen werden bukkal von der lateralen Knochenlamelle in einem geringen Abstand von ca. 70 bis 90 μ m bedeckt und auch kranial in ihrem bukkalen Fünftel überragt, da sich hier der Knochen nach zentral neigt. Die einzige Ausnahme bildet eine schmale Einziehung bukkal der Anlage des m₁, welche sich auf das koronale Viertel der Zahnanlage beschränkt. Nur das Foramen mentale mesioapikal der Anlage des m₁ durchbricht die sonst durchgehend ausgebildete laterale Knochenlamelle (Abb. 37a), welche an ihren Innenflächen Knochenresorptions-, an ihren Außenflächen dagegen Knochenappositionsvorgänge erkennen lässt.

Einem vergleichbaren Knochenumbauverhalten unterliegt auch die linguale Knochenlamelle. Sie bedeckt die apikalen vier Fünftel der Anlage des m_1 nach bukkal in einem Abstand von ca. 20 µm, die Anlagen von m_2 und M_1 in einem Abstand von ca. 50 resp. 400 µm dagegen auf voller Höhe. Auf der Lingualfläche des Knochens erstrecken sich zwei voneinander getrennte Abschnitte des Meckelschen Knorpels, und zwar entlang einer Knochenvorwölbung in regio m_1 (Abb. 38a) sowie ab regio m_2 nach posteriokranial fortlaufend (Abb. 33).

Unmittelbar apikal der Seitenzahnanlagen verlaufen der N. und die A. alveolaris inferior am Boden der knöchernen Rinne. Kaudal davon und nur in regio m₁ nicht von Knochen bedeckt befindet sich die V. alveolaris inferior (Abb. 33). Während unmittelbar kranial der Vene gelegene Abschnitte des knöchernen Bodens stellenweise Knochenapposition zeigen, ist der Großteil der Knochenoberflächen apikal der Zahnanlagen Knochenresorptionsvorgängen unterworfen.

Zwischen den Anlagen von m₁ und m₂ findet sich insbesondere auf der Innenfläche der lateralen Knochenlamelle ein deutlich ausgeprägter Knochengrat, der kranial der Zahnanlagen in einem Knochenvorsprung endet. Eine in diesem Knochenvorsprung enthaltene Knorpelinsel wird auf ihrer den Zahnanlagen zugewandten Fläche durch Chondroklasten resorbiert. Zwar bildet auch die linguale Knochenlamelle einen Knochengrat sowie einen Knochenvorsprung aus, jedoch sind beide schwächer ausgeprägt als an der lateralen Lamelle. Gemein haben die interdental gelegenen Knochenstrukturen beider Lamellen das Knochenumbauverhalten, welches sich hier ebenso wie in allen bisher untersuchten Stadien umkehrt: Waren es anterior der Anlage des m₁ die Mesialflächen, welche Knochenappositionsvorgängen unterlagen (Abb. 32 + 39e), und die Distalflächen, welche resorbiert wurden, so sind es posterior der Anlage des m₁ die Distalflächen, die Knochenappositionsvorgängen unterliegen, und die Mesialflächen, die resorbiert werden. Nach distal ist die knöcherne Rinne erneut trogartig geschlossen und bietet erst kranial der Anlage von m₂ einen spaltartigen Durchtritt für den N. und die A. alveolaris inferior nach posterior. Die V. alveolaris inferior verläuft in diesem Bereich, ebenfalls analog zu den vorangegangenen Stadien, im lateralen Anteil des Knochens und wird hier von zahlreichen Knorpelinseln begleitet. Letztere werden zum Großteil von Knochenspangen gefasst, welche Knochenapposition an ihren Oberflächen erkennen lassen; freiliegende Knorpeloberflächen zeigen häufig einen Chondroklas-

tenbesatz (Abb. 35a).



Abb. 32: Fetus 270 mm SSL, ca. 28. Woche (DAG-3-020392). Krypte der Milcheckzahnanlage. 3D-Teilrekonstruktion des Mandibularknochens mit Darstellung des Knochenumbauverhaltens vor Trichromgefärbtem Horizontalschnitt, Ansicht von kranial. (Die leichte Unschärfe der histologischen Abbildung im Hintergrund ist softwarebedingt.)



Abb. 33: Fetus 270 mm SSL, ca. 28. Woche (DAG-2-020392). Anlage des m₂ mit umgebendem Knochen. Frontalschnitt, HE-Färbung.



Abb. 34: Fetus 270 mm SSL, ca. 28. Woche (DAG-5-020392). Anlage des M₁ mit umgebendem Knochen. Sagittalschnitt, HE-Färbung.



Abb. 35: Fetus 270 mm SSL, ca. 28. Woche (DAG-3-020392). Exemplarische Auswahl histologischer Horizontalschnitte durch intramandibulär gelegene Knorpelinseln.

- a: Region distal der Anlage des m2 in enger Nachbarschaft zur V. alveolaris inferior.
- **b:** Region labial (interdental) der Anlagen von i_1 und i_2 .
- **c:** Region mesial der Anlage des i₁.
- d: Region lingual der Anlage des i₁.



Abb. 36: Fetus 270 mm SSL, ca. 28. Woche (DAG-3-020392), Ansicht von kranial.

- **a:** 3D-Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Die Anteile distal des dargestellten anterioren Abschnitts sind aufgrund der makroskopischen Präparation nicht enthalten.
- **b:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Knochen und Zahnanlagen sind zur Sichtbarmachung der im Knochen enthaltenen knorpeligen Anteile transparent dargestellt.
- **c:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Die Zahnanlagen sind zur Sichtbarmachung des kryptalen Knochens entfernt worden.
- d: Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge.



Abb. 37: Fetus 270 mm SSL, ca. 28. Woche (DAG-3-020392), Ansicht von lateral.

- a: 3D-Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula.
- **b:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Der Knochen ist zur Sichtbarmachung der im Knochen enthaltenen knorpeligen Anteile transparent dargestellt.
- **c:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge. Der N. alveolaris inferior ist transparent dargestellt.



Abb. 38: Fetus 270 mm SSL, ca. 28. Woche (DAG-3-020392), Ansicht von medial.

- a: 3D-Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula.
- **b:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Der Knochen ist zur Sichtbarmachung der im Knochen enthaltenen knorpeligen Anteile transparent dargestellt.
- c: Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge. Der Meckelsche Knorpel ist transparent dargestellt.



Abb. 39: Fetus 270 mm SSL, ca. 28. Woche (DAG-3-020392), Ansicht von anterior, 45° kranial, 45° medial.

a: 3D-Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula.

- **b:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Knochen und Zahnanlagen sind zur Sichtbarmachung der im Knochen enthaltenen knorpeligen Anteile transparent dargestellt.
- c: Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula. Zahnsäckchen und Schmelzorgan der Zahnanlagen sind zur Sichtbarmachung der Zahnhartsubstanzen entfernt worden.
- **d:** Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Die Zahnanlagen sind zur Sichtbarmachung des kryptalen Knochens entfernt worden.
- e: Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge und des N. alveolaris inferior.

7.3 Morphometrische Analyse

Die Ergebnisse der Abstandsmessungen zwischen Zahnanlagen und Knochen sind in Tab. 2 zusammengefasst und in Abb. 40 graphisch dargestellt. Das an der jeweiligen Messstelle beobachtete Knochenumbauverhalten ist dabei als farbliche Markierung angegeben.

Im Frontzahnbereich ist eine direkte Abstandsmessung zwischen den Ersatzzahnleisten der bleibenden Frontzähne und der bukkalen Knochenlamelle nicht möglich, da die Milchzahnanlagen dazwischen liegen. Umgekehrt wird die Milcheckzahnanlage im Bereich der Messebene häufig von der lingual davon gelegenen Anlage des bleibenden Eckzahns verdeckt. Im Seitenzahnbereich ist eine direkte Messung nach apikal häufig nicht möglich, da hier der N. alveolaris inferior verläuft. Die Anzahl möglicher Messungen zu interdental gelegenem Knochen variiert in Abhängigkeit von dessen Ausprägung: Letztere nimmt trotz eines generellen Wachstums der Mandibula (vgl. Tab. 4) nicht kontinuierlich zu, da die wachsenden Zahnanlagen zunehmend mehr Raum in Anspruch nehmen (vgl. Tab. 3). Diese Volumenzunahme der Zahnanlagen geht tendenziell mit einer Abnahme des Abstandes zwischen Zahnanlagen und Knochen einher. So nimmt der Mittelwert aller Messungen eines einzelnen Stadiums mit zunehmender SSL von maximal 383 µm (160 mm SSL) über 362 µm (190 mm SSL) und 249 mm (225 mm SSL) bis hin zu 201 µm (270 mm SSL) kontinuierlich ab (Abb. 40). Geringe Abstände werden mit zunehmender SSL häufiger. Sind es in den Stadien von 160 und 190 mm SSL nur ca. 17 % der Messwerte, die den Wert von 200 µm unterschreiten²⁸, so sind es in den Stadien von 225 mm und 270 mm SSL bereits ca. 67 %. Die Innenflächen der Krypten und Kompartimente weisen sowohl Knochenresorptions- als auch Knochenappositionszonen auf, wobei die Knochenresorption das vorherrschende Knochenumbauverhalten darstellt, während sich Bereiche der Knochenapposition vorwiegend auf den Interdentalraum beschränken. So sind 73 % aller Messwerte mit Knochenresorption assoziiert, nur 17 % dagegen mit Knochenapposition²⁹. 94 % dieser mit Knochenapposition assoziierten Werte repräsentieren dabei Messstrecken zu interdental gelegenen Knochenstrukturen, und zwar im Frontzahnbereich zur Mesialfläche der Knochengrate bzw. -septen und ab regio m2 zu deren Distalfläche. Bei geringen Abständen zwischen Zahnanlagen und Knochen erhöht sich der Anteil der mit Knochenresorption assoziierten Messwerte nochmals. So sind in einem Abstand von 200 µm und weniger sogar 86 % der Messwerte mit Knochenresorption assoziiert und nur 4 % der Knochenapposition zuzuordnen.

²⁸ Da die spätere Parodontalspaltbreite ca. 200 μm beträgt [Newman et al. 2011, Schroeder 1986], wurde diese Größe als Orientierungswert genutzt.

²⁹ Die verbleibenden 10 % der Messwerte lassen sich weder Appositions- noch Resorptionszonen zuordnen.

Tab. 2: Abstände zwischen Zahnanlagen und Knochen mit Angabe des Knochenumbauverhaltens.

Die farbliche Markierung kennzeichnet das vorherrschende Knochenumbauverhalten im Bereich der jeweiligen Messstelle: Knochenapposition (rot), Knochenresorption (grün), keinem der zuvor genannten Umbauverhalten zuzuordnen (schwarz). Kein Knochen im Erfassungsbereich vorhanden (-); keine direkte Messung zum Knochen möglich, da andere Struktur (Nerv, Gefäß, andere Zahnanlage) vorgelagert (/); Teilpräparat der Mandibula, entsprechende Kieferanteile sind nicht enthalten (×).

	Zahn- anlage		Abstand zwischen Zahnanlage und Knochen (µm)				
Stadium (Katalognr.)		Stadium der Zahnentwicklung	labial/ bukkal	lingual	mesial	distal	apikal
	i_1	Zahnhartsubstanzbildung	-	214	-	-	150
	i ₂	Zahnhartsubstanzbildung	227	335	-	345	150
160 mm SSL (PIT 180294) 18. Woche	с	späte Glocke	493	/	-	762	500
	m1	Zahnhartsubstanzbildung	314	-	397	294	180
	m ₂	späte Glocke	213	439	836	532	600
	M ₁	Kappe	437	-	-	500	/
	С	Leiste	/	95	86	699	/
	i_1	Zahnhartsubstanzbildung	-	344	37	-	200
	i ₂	Zahnhartsubstanzbildung	334	246	-	-	300
	с	späte Glocke	264	/	-	576	400
190 mm SSL	m_1	Zahnhartsubstanzbildung	281	85	50	-	/
19. Woche	m ₂	späte Glocke	256	299	433	448	460
	M_1	frühe Glocke	388	915	-	×	810
	I_1	Leiste	/	208	283	500	/
	С	Leiste	/	91	-	840	/
	i_1	Zahnhartsubstanzbildung	60	250	60	-	100
	i ₂	Zahnhartsubstanzbildung	115	186	-	97	150
	с	Zahnhartsubstanzbildung	73	/	59	203	470
225 mm SSL	m_1	Zahnhartsubstanzbildung	131	30	65	55	/
(AMA 160294)	m ₂	Zahnhartsubstanzbildung	197	50	109	1017	/
21. Woche	M ₁	frühe Glocke	549	670	-	1540	/
	I_1	Leiste	/	220	125	256	/
	I ₂	Leiste	/	186	-	-	/
	С	Leiste	/	82	32	321	/
	i_1	Zahnhartsubstanzbildung	140	179	33	-	40
	i ₂	Zahnhartsubstanzbildung	185	59	-	244	70
	с	Zahnhartsubstanzbildung	163	622	50	316	280
270 mm SSL (DAG 020392) 28. Woche	m_1	Zahnhartsubstanzbildung	70	20	109	-	/
	m ₂	Zahnhartsubstanzbildung	144	50	-	×	100
	M_1	späte Glocke	90	397	-	×	/
	I ₁	Leiste	/	270	374	393	/
	I ₂	Leiste	/	54	174	698	/
	С	Leiste	/	78	-	435	/



Abb. 40: Graphische Darstellung der Abstände zwischen Zahnanlagen und Knochen mit Angabe des Knochenumbauverhaltens sowie Übersicht über die Entwicklung des arithmetischen Mittelwerts aller Messwerte eines Stadiums.

Aufgetragen sind alle Messwerte aus Tab. 2 mit entsprechender farblicher Markierung des an der Messstelle beobachteten Knochenumbauverhaltens.

Tab. 3: Durchmesser und Volumen der Zahnanlagen.

Angegeben ist der größte Durchmesser der Zahnanlagen in ihrem mittleren Drittel in jeweils labio- bzw. bukkolingualer, mesio-distaler sowie apiko-koronaler Richtung. Die Volumina der Zahnanlagen wurden näherungsweise unter Verwendung der Volumenformel für Ellipsoide berechnet [Legendre 1825]:

V $_{Ellipsoid}~=~4/3~\Pi~\cdot~d$ $_{vestibulo-lingual}/2~\cdot~d$ $_{mesio-distal}/2~\cdot~d$ $_{korono-apikal}/2$

Für die Ersatzzahnleisten von I₁, I₂ und C wurde zur Orientierung jeweils nur die apiko-koronale Ausdehnung ermittelt (sonst /). Teilpräparat der Mandibula, entsprechende Kieferanteile sind nicht enthalten (\times).

	Zahn- anlage		Durchmes	X7 1		
Stadium (Katalognr.)		Stadium der Zahn- entwicklung	vestibulo- lingual	mesio- distal	apiko- koronal	(mm^3)
	i ₁	Zahnhartsubstanzbildung	1490	2056	1750	2,81
	i ₂	Zahnhartsubstanzbildung	1332	1598	1550	1,73
160 mm 18. Woche (PIT 180294)	с	späte Glocke	1010	1247	1500	0,99
	m_1	Zahnhartsubstanzbildung	1691	2713	1900	4,56
	m ₂	späte Glocke	1523	2321	1850	3,42
	M_1	Kappe	523	560	600	0,1
	С	Leiste	/	/	550	/
	i_1	Zahnhartsubstanzbildung	1393	2112	2200	3,39
	i ₂	Zahnhartsubstanzbildung	1556	1726	1700	2,39
	с	späte Glocke	1191	1432	1800	1,61
190 mm	m_1	Zahnhartsubstanzbildung	2012	2915	2400	7,37
(MIN 101293)	m ₂	späte Glocke	1939	2550	2150	5,57
× ,	M_1	frühe Glocke	599	583	950	0,17
	I_1	Leiste	/	/	200	/
	С	Leiste	/	/	590	/
	i_1	Zahnhartsubstanzbildung	1789	2750	2750	7,08
	i ₂	Zahnhartsubstanzbildung	2071	2386	2500	6,47
	с	Zahnhartsubstanzbildung	1428	1904	2350	3,35
225 mm	m_1	Zahnhartsubstanzbildung	2696	3768	2900	15,43
21. Woche (AMA 60294)	m ₂	Zahnhartsubstanzbildung	2615	3528	2600	12,56
(111111002)1)	M ₁	frühe Glocke	832	812	1250	0,44
	I ₁	Leiste	/	/	250	/
	I ₂	Leiste	/	/	150	/
	С	Leiste	/	/	850	/
	i_1	Zahnhartsubstanzbildung	1889	2747	2830	7,69
270 mm 28. Woche (DAG 020392)	i ₂	Zahnhartsubstanzbildung	1937	2517	2580	6,59
	с	Zahnhartsubstanzbildung	1771	2024	2380	4,47
	m ₁	Zahnhartsubstanzbildung	3294	4800	3177	26,3
	m ₂	Zahnhartsubstanzbildung	3027	×	2868	×
	M ₁	späte Glocke	1240	2300	1929	2,88
	I ₁	Leiste	/	/	350	/
	I ₂	Leiste	/	/	200	/
	С	Leiste	/	/	1010	/

Tab. 4: Ausdehnung des die Zahnanlagen tragenden Knochens.

Alle hier aufgeführten Messungen wurden auf halber Höhe der Milcheckzahnanlage (c) vorgenommen (Abb. 41a). Die Länge der knöchernen Rinne wurde dabei unter Berücksichtigung ihrer Krümmung für den Front- (F) und den Seitenzahnbereich (S) getrennt voneinander ermittelt. Ihre Gesamtlänge (G) ergibt sich entsprechend aus der Summe der beiden Teilstrecken (F + S). Die transversale Ausdehnung des die Zahnanlagen tragenden Knochens (T) wurde distal der Anlage des c gemessen. Zum genauen Verlauf der Messstrecken vgl. Abb. 41b.

Stadium (Katalognr.)	Länge	transversale		
	Frontzahn- bereich (F)	Seitenzahn- bereich (S)	Gesamtlänge (F + S)	Knochens (T) (mm)
160 mm/18. Wo. (PIT 180294)	5,84	6,55	12,39	2,65
190 mm/19. Wo. (MIN 101293)	6,06	7,16	13,22	2,8
225 mm/21. Wo. (AMA 160294)	6,78	8,6	15,38	3
270 mm/28. Wo. (DAG 020392)	7,25	×	×	4



Abb. 41: Darstellung der zur Vermessung des zahnanlagentragenden Knochens genutzten Messstrecken.

- a: Skizze der rechten Hälfte der Mandibula und der darin enthaltenen Zahnanlagen, Ansicht von medial. Der Boden der knöchernen Rinne ist als rote Linie angedeutet. Alle Messungen am zahnanlagentragenden Knochen wurden auf mittlerer Höhe der Milcheckzahnanlage (c) vorgenommen.
- b: Skizze der rechten Hälfte der Mandibula und der darin enthaltenen Zahnanlagen, Ansicht von kranial. Eingezeichnet sind die Messstrecken zur Bestimmung der Länge der knöchernen Rinne im Front- (F) und Seitenzahnbereich (S) sowie die Messstrecke zur Bestimmung der transversalen Ausdehnung des die Zahnanlagen tragenden Knochens distal der Milcheckzahnanlage (T).

8 DISKUSSION

8.1 Material

8.1.1 Anzahl untersuchter Feten

Vor allem für ältere Stadien der pränatalen Entwicklung wie den hier untersuchten sind Präparate menschlicher Feten ohne Hinweise auf pathologische Veränderungen nur in sehr begrenztem Maß verfügbar. Insofern kann ein Einblick in die fortgeschrittene menschliche Fetalentwicklung im Rahmen der vorliegenden Studie nur soweit gewährt werden, wie es die Menge des vorliegenden Materials erlaubt. Dabei kann trotz des Fehlens von Missbildungsanzeichen in den untersuchten Präparaten eine pathologische Entwicklung nicht vollends ausgeschlossen werden. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass zur Bearbeitung der vorliegenden Aufgabenstellung eine Entwicklungsbeschreibung nicht an ein und demselben Individuum in verschiedenen Stadien vorgenommen werden konnte, sondern sich eine solche mangels in-vivo-Methode (vgl. Kap. 8.2.1) zwangsläufig aus der Betrachtung verschiedener Individuen in verschiedenen Entwicklungsstadien ergeben musste. Um interindividuelle Unterschiede durch statistische Analyse bewerten resp. allgemeingültige Aussagen treffen zu können, wäre die Untersuchung einer deutlich größeren Anzahl von Feten jeweils gleichen Entwicklungsstadiums zu fordern. Dies erscheint für menschliche Präparate kaum realisierbar. Dennoch sind Untersuchungen am menschlichen Fetus, auch wenn statistisch nicht auswertbar, berechtigt und wichtig, da das Verständnis des menschlichen Organismus im Zentrum des Forschungsinteresses steht und die Vergleichbarkeit von Untersuchungen an Mäusen bis zu einem gewissen Grad fragwürdig bleibt. Die Modellhaftigkeit der Maus ist allein schon dadurch begrenzt, dass diese nur eine Dentition sowie eine im Vergleich zum Menschen eingeschränkte Heterodontie (nur Inzisivi und Molaren) besitzt bei stellenweise deutlich abweichender Morphologie und Physiologie: Die Molaren der Maus weisen an ihren Höckerspitzen schmelzfreie Areale auf und ihre Inzisivi besitzen eine Wurzel, die, ebenfalls anders als beim Menschen, nahezu horizontal und in ihrem distalen Anteil apikal der Molaren im Kieferknochen liegt. Unterscheidend kommt hinzu, dass ein lebenslang anhaltendes Wachstum dieser Inzisivi durch stetige Apposition der Zahnhartsubstanzen, auch der von Schmelz, erfolgt.

8.1.2 Artefakte

Es ist anzunehmen, dass im Rahmen der histologischen Prozessierung nahezu unvermeidliche Dimensionsänderungen des Materials aufgetreten sind. Sowohl die Fixierung als auch die Paraffineinbettung mit einer Materialschrumpfung von bis zu 20% sowie die Schnittanfertigung selbst sind in diesem Zusammenhang zu nennen [Mulisch und Welsch 2010]. Weitere Artefaktquellen können in einer erschwerten Hartgewebsfixierung und dem Prozess der Hartgewebsentkalkung gesehen werden. Zwar blieben Schnitte mit identifizierbar erhöhtem Artefaktaufkommen bei der Rekonstruktion unberücksichtigt, doch sind mögliche Dimensionsabweichungen bei der Evaluierung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

8.1.3 Altersangaben

Zunächst ist zu erwähnen, dass in der Literatur eine verwirrende Terminologie in Bezug auf pränatale Altersangaben herrscht, welche auf einer mangelnden Abgrenzung resp. synonymen Verwendung der in diesem Zusammenhang benutzten Begriffe beruht [O'Rahilly und Müller 2000]. Der Terminus "Gestationsalter" wird je nach Textquelle verwendet als Altersangabe post menstruationem (entspricht im Deutschen der Schwangerschaftswoche) [z. B. Croft et al. 1999], post ovulationem [z. B. Witt und Kasper 1999.] bzw. post fertilisationem/conceptionem [z. B. de Vasconcellos und Ferreira 1998] oder gar nicht weiter definiert [z. B. Ulfig et al. 1999].

Zu dieser häufig auftretenden terminologischen Unschärfe kommt, dass die Referenzangabe "post menstruationem" anamnestischen Ungenauigkeiten unterliegt und Datierungen des Zeitpunktes von Ovulation und Befruchtung nur im Bereich der Schätzung liegen können.

Mit Hilfe von Parametern wie dem CNO³⁰- und dem TNO³¹-Index [Kjaer 1980; Kjaer und Kjaer 1998; Lacroix et al. 1984], dem Kopfumfang, dem biparietalen Durchmesser, dem Abdominalumfang, der Femurlänge, der Fußlänge und der in dieser Studie verwendeten Scheitel-Steiß-Länge wird versucht, Rückschlüsse auf das Alter eines Fetus zu ziehen [Degani 2001; Hinrichsen 1990; Moore 1988]. Diesem Vorgehen haften jedoch unausweichlich Ungenauigkeiten an, da neben Messabweichungen [Hinrichsen 1990] sowohl interindividuelle [Kjaer 1980] als auch geschlechtsabhängige [Degani 2001; Smulian et al. 1995] Unterschiede dazu führen können, dass Alter resp. dessen Schätzung und Entwicklungsstadium voneinander abweichen. Es bleibt zu vermuten, dass auch stellenweise in der Literatur voneinander abweichenden Angaben zu Entstehungszeitpunkten bestimmter Strukturen³² resp. zum Einsetzen bestimmter Prozesse³³ zumindest teilweise auf solchen interindividuellen Unterschieden resp. auf der Unschärfe pränataler Altersangaben fußen.

³⁰ Composite number of ossified bones in hand and foot.

³¹ Total number of ossified bones in hand and foot.

³² Beispielsweise beschreiben Radlanski et al. [2002] ein vollständig von Knochen umschlossenes Foramen mentale bereits für eine geringere SSL als Kjaer [1989].

³³ Beispielsweise wird das Einsetzen von Knochenresorptionsvorgängen innerhalb der knöchernen Krypten von Radlanski et al. [2003] in die 9., von Enlow [1990] dagegen in die 10. Woche post conceptionem datiert.

Zu betonen ist also, dass die in der vorliegenden Arbeit getätigten Angaben zum Fetalalter der Präparate (post conceptionem)³⁴ vor dem Hintergrund der o. g. Problematik nur als grobe Orientierung verstanden werden sollten.

Die Auswirkung der erläuterten Schwierigkeiten im Bereich der absoluten Altersbestimmung auf die Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung ist jedoch als sehr gering einzustufen, ist doch für die Beschreibung einer Entwicklung, wie sie hier vorgenommen wurde, vor allem eine in sich stimmige, relative Sortierung der Präparate nach ihrem Entwicklungsstand elementar wichtig. Von einer solchen darf ausgegangen werden, da zusätzlich zur Scheitel-Steiß-Länge morphologische Kriterien wie beispielsweise der Entwicklungsgrad der Zahnanlagen und deren Zahnhartsubstanzgehalt zur Einschätzung des Entwicklungsstadiums herangezogen wurden (vgl. auch Abb. 42, S. 103).

Es soll mit Blick auf die zukünftige Forschung angemerkt sein, dass Untersuchungen im Schneidezahnbereich des Unterkiefers [Kjaer 1980] darauf hinweisen, dass die Stadien der Zahnentwicklung deutlich enger mit der Entwicklung des umgebenden Knochens korrelieren als mit Parametern wie der SSL oder dem CNO³⁰- resp. TNO³¹-Index. Ein weiterer Erkenntnisgewinn über eine solche zeitlich mit dem Entwicklungsstadium korrelierende Morphologie lokaler Strukturen könnte in Zukunft eine Beschreibung der Fetalentwicklung erleichtern: Wenn, ähnlich den Carnegie-Stages [vgl. u. a. O'Rahilly und Müller 1987; Streeter 1942] im Embryonalstadium, auch für das Fetalstadium ein chronologisches Modell aus der strukturellen Entwicklung des Fetus abgeleitet werden könnte, ließe sich die Vergleichbarkeit von Fetaluntersuchungen erhöhen und so ein umfassenderes Verständnis der menschlichen Entwicklung gewinnen.

8.2 Methode

8.2.1 3D-Rekonstruktionstechnik

Ein umfassendes Verständnis von Entwicklungsvorgängen ist unmittelbar von einer Kenntnis der morphologischen Gegebenheiten resp. Veränderungen abhängig [Blechschmidt 2004; Radlanski 1999 und 2011; Steding 1967] und kann entsprechend nicht aus der bloßen Identifizierung regulierender Signalmoleküle hervorgehen. Daher sollte im Rahmen dieser Arbeit ein Beitrag zur dreidimensionalen Darstellung der an der mandibulären Entwicklung im Bereich der Zahnanlagen beteiligten Strukturen geleistet werden. Eine aus der Betrachtung verschiedener Entwick-

³⁴ Nach Hinrichsen [1990] und Moore [1988] von der gemessenen SSL abgeleitet.

lungsstadien abzuleitende Interpretation der Wachstumsvorgänge [Radlanski et al. 1999] sollte durch die topographische Zuordnung der an den Umbauvorgängen und folglich unmittelbar an den Formveränderungen des Knochens beteiligten Zellen ermöglicht resp. erleichtert werden. Zwei zentrale Anforderungen an die zu nutzende Methode ließen sich somit definieren:

- 1. Gewinn eines detaillierten, dreidimensionalen Modells;
- 2. Möglichkeit, Zellen erkennen, voneinander unterscheiden und räumlich präzise der Topographie des Modells zuordnen zu können.

Vor dem Hintergrund dieser Anforderungen sollen im Folgenden einige Methoden genannt und diskutiert werden.

Zunächst naheliegend mag die Durchführung einer systematischen anatomischen Präparation erscheinen. Doch da dieses Vorgehen an fetalem und damit klein dimensioniertem Material nahezu unmöglich ist und zudem zwingend mit einer Destruktion des präparierten Gewebes einhergeht, ist es für die Bearbeitung der Aufgabenstellung ungeeignet. Auch eine reine Betrachtung histologischer Schnittserien ist durch vom Schnittwinkel abhängige Wahrnehmungsverzerrungen [Plackova 1963] nicht dazu geeignet, Strukturen dreidimensional zu erfassen.

Große Fortschritte haben in jüngster Zeit bildgebende Verfahren gemacht, darunter das μ CT und das μ MRT, welche an vielen Stellen der Forschung bereits zur Gewinnung dreidimensionaler Modelle genutzt werden. Doch bei der Untersuchung nicht vitalen Materials im vor allem zur Darstellung mineralisierter Substanzen geeigneten μ CT [Neumann et al. 1997] stellt die zur Weichgewebsdarstellung erforderliche Kontrastmittelapplikation ein zentrales Problem dar. Bei Untersuchungen im μ MRT ist es die trotz stetiger Fortschritte noch vergleichsweise geringe Auflösung. Entsprechend ließe sich zwar ein Gewinn an dreidimensionaler Information aus diesen beiden Methoden ableiten, jedoch z. Zt. noch keine Beurteilung der Zellen in hinreichendem Maße. Zwar existieren auch bildgebende Verfahren wie die Ultraschall-Mikroskopie [Foster und Brown 2011] und die Optische Kohärenztomografie [Yelbuz et al. 2002], die bis auf zelluläre Ebene auflösend sind, allerdings liegt hier der limitierende Faktor in der Eindringtiefe der entsendeten Wellen und damit in der Größe des zu untersuchenden Präparats.

Die genutzte Methode der 3D-Rekonstruktion aus histologischen Schnittserien mag also zunächst als zu umständlich und zeitintensiv erscheinen, stellt aber zurzeit unter den o.g. Anforderungen noch immer die Methode der Wahl dar. Sie wurde, ausgehend von mechanischen Modellbautechniken [Born 1883; His 1887], weiterentwickelt bis zu heute verwendeten computergestützten Verfahren [Machin et al. 1996; Radlanski und Jäger 1990; Roberts et al. 2012] und hat sich entsprechend vielfach bewähren können. Artefaktquellen wie der histologischen Prozessierung geschuldete Dimensionsschwankungen der Schnitte (vgl. Kap. 8.1.2) sind bekannt und können, da sie in der Rekonstruktion zu identifizieren sind, berücksichtigt werden. Eine weitere potentielle Fehlerquelle ist der Prozess der Alignierung. Bei paraffineingebettetem Material wie dem für diese Arbeit vorliegenden gestaltet sich das Einbringen von externen Markern zur Alignierung [Ongaro et al. 1991], wie es bei Kunststoffeinbettung erfolgen kann [Knabe et al. 2002; Streicher et al. 1997], wenig erfolgversprechend, da durch die weiche Konsistenz des Paraffins selbst und den Prozess der Entparaffinierung vor der endgültigen Schnitteindeckung eine Positionsänderung der Marker zu erwarten ist. Durch die Berücksichtigung möglichst zahlreicher anatomischer Referenzstrukturen innerhalb eines größtmöglich zu wählenden Bildausschnitts, wie sie in dieser Untersuchung mit Hilfe von Übersichtsaufnahmen erfolgt ist, kann dennoch von einer zuverlässigen relativen Ausrichtung der Schnitte zueinander ausgegangen werden [Gaunt und Gaunt 1978; Radlanski und Renz 2010].

Eine Anwendung der o. g. bildgebenden Verfahren und der möglichen Kombination dieser Verfahren mit einer histologischen Auswertung kann für zukünftige Fragestellungen interessant sein, deren Beantwortung sowohl eine 3D-Sicht als auch eine zelluläre Analyse anatomischer Strukturen erfordert. Hierzu finden z. Zt. in der Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin weiterführende Untersuchungen statt.

8.2.2 Histomorphologische Zelldifferenzierung

Die im histologischen Schnitt vorgenommene histomorphologische Zelldifferenzierung dient bei der vorliegenden Untersuchung dem Rückschluss auf das jeweilig vorherrschende Umbauverhalten an der Knochenoberfläche. Es wird entsprechend von einer statischen Momentaufnahme der beteiligten Zellen auf den von diesen Zellen bewirkten dynamischen Vorgang des Knochenumbaus geschlossen. Dies ist insofern legitim, als die Interpretationen der Wachstumsvorgänge erst aus verschiedenen Momentaufnahmen verschiedener Entwicklungsstadien abgeleitet werden [Blechschmidt 1954 und 1960; Radlanski et al. 1999]. Genaue Aussagen über die Intensität der Knochenumbauvorgänge können jedoch nicht getätigt werden, da entsprechende Spezialfärbungen wie z. B. eine Tetrazyklin-Doppelmarkierung [Avioli und Krane 1998] oder immunhistochemische Färbungen von alkalischer Phosphatase resp. Tartrat-resistenter saurer Phosphatase (TRAP) [Minkin 1982] für das vorliegende Material nicht mehr realisierbar waren. Für zukünftige Untersuchungen wäre deren Anwendung sicherlich hilfreich.

8.2.3 Morphometrische Analyse

Die Abstandsmessungen zwischen Zahnanlagen und Knochen wurden aus Gründen der Reproduzier- und Vergleichbarkeit jeweils nur in der Ebene der größten Ausdehnung der Zahnanlage vorgenommen. Daraus ergibt sich eine eingeschränkte Anzahl von Messungen, deren Aussagekraft in Bezug auf den gesamten, die Zahnanlage umgebenden Knochen entsprechend begrenzt ist. Die Messungen dienten in dieser Arbeit daher nur einer ersten Orientierung über einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Knochenumbauverhalten und dem Abstand zwischen Zahnanlage und Knochen. Sie können interessante Hinweise für weitere diesbezügliche Untersuchungen geben.

8.3 Ergebnisse

8.3.1 Nomenklatur des die Zahnanlagen umgebenden Knochens

Die in der Literatur uneinheitliche Nomenklatur des die Zahnanlagen umgebenden Knochens wurde bereits in den Kapiteln 4.2.1 und 4.2.2 dargestellt. Die Ergebnisse der Projektstudie zur pränatalen Entwicklung der Mandibula, in die sich auch diese Arbeit einbettet, zeigen auf, dass viele der in diesem Zusammenhang verwendeten Termini die strukturellen Unterschiede zwischen dem Kieferknochen vor und nach der Eruption der Zähne nicht hinreichend berücksichtigen. Die vor diesem Hintergrund zusammen mit Schuster [2012] erarbeitete und in der vorliegenden Studie präferierte Begriffswahl (vgl. Tab. 5) soll im Folgenden unter dem Aspekt der eigenen Ergebnisse und in Auseinandersetzung mit den in der Literatur jeweils synonym verwendeten Begriffen erläutert und diskutiert werden.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Untersuchung der pränatalen Strukturen der Mandibula. Die Eruption der Zähne liegt selbst im Stadium der Fetalentwicklung noch fern. Auch im ältesten der hier untersuchten Fetalstadien einer SSL von 270 mm besitzen die Zahnanlagen noch keine mineralisierten Wurzelanteile und auch der umgebende Knochen wird noch nicht von Desmodontalfasern durchsetzt. Daher ist eine Existenz von eigentlichem Alveolarknochen, der als von Parodontalfasern gekennzeichnete Struktur definiert wird [Baume 1953; Cho und Garant 2000; Schroeder 1986 und 2000; Ten Cate und Mills 1972], in dieser Phase auszuschließen. Der von Avery [2002], Diekwisch [2002], Diep et al. [2009], Fleischmannova et al. [2010], Kjaer und Bagheri [1999] sowie Palmer und Lumsden [1987] verwendete Begriff "Alveolarknochen" resp. "alveolar bone" für den die Zahnanlagen umgebenden Knochen erscheint folglich ungeeignet.

Ebenso lässt sich zu diesem Zeitpunkt, anders als an der Mandibula nach Durchbruch der Zähne, noch keine klare Einteilung des Corpus mandibulae in Basis und Pars alveolaris mandibulae vornehmen. Vielmehr nehmen die Zahnanlagen den Großteil des gesamten Kieferkörpers ein. Daher sollte auch auf die in der Terminologia Embryologica vorgeschlagene begriffliche Unterscheidung zwischen einem "Pars alveolaris" und einem "Pars nonalveolaris" [IFAA 2009] sowie auf die Verwendung von Begriffen wie "Alveolarfortsatz" resp. "alveolar process" [Avery 2002] und "basaler Knochen" [Baume 1953; Weinmann 1941] in diesem Zusammenhang verzichtet werden. Solange kein allseits akzeptierter, treffenderer Terminus gefunden ist, empfiehlt sich meines Erachtens eine neutrale, rein morphologische Bezeichnung. Dementsprechend findet in dieser Studie der Begriff "der die Zahnanlagen tragende resp. umgebende Knochen" Verwendung.

Auch bei der Beschreibung der einzelnen die Zahnanlagen umgebenden Knochenstrukturen wird in der vorliegenden Arbeit bewusst auf die Verwendung von Begriffen verzichtet, die eine nomenklatorische Nähe zu posteruptiven Strukturen wie der Alveole und dem Zahn aufweisen. Dies geschieht, um den strukturellen und funktionellen Unterschied zwischen pränatalem (präeruptivem) und postnatalem (posteruptivem) Mandibularknochen sowie zwischen sich entwickelnden Zahnanlagen und ausgereiften Zähnen auch nomenklatorisch zu verdeutlichen. Bei der Begriffsfindung ist daher nach eigener Ansicht und in Übereinstimmung mit Schuster [2012] auch hier eine Orientierung an morphologisch-deskriptiven Begriffen, die häufig der englischen Literatur entstammen, zu empfehlen. So erscheinen Bezeichnungen wie z. B. "bony groove" [Avery 2002; Hunter 1778; Radlanski 1993; Schroeder 1986] und "bony gutter" [Radlanski et al. 2003] für die trogförmige Knochenrinne, aus der sich die Mandibula entwickelt, - in dieser Arbeit als "knöcherne Rinne" bezeichnet - geeigneter als die Termini "Alveolar- resp. Alveolenrinne" [Böcker und Becker 1965; Norberg 1933; Schumacher und Schmidt 1990; Zuckerkandl 1891], da letztere das Vorhandensein von Alveolen insinuieren. Gleiches gilt für Termini wie "primitive Alveole" [Böcker und Becker 1965; Norberg 1933] und "Alveolus" [Kjaer und Bagheri 1999; Kjaer et al. 1999] als Bezeichnung für die knöchern umgrenzte Mulde, in der sich die einzelne Zahnanlage befindet. Die Bezeichnung "bony crypt" [Avery 2002; Baume 1953; Lungova et al. 2011; Schroeder 1986; Sperber et al. 2010; Wise und King 2008] - in dieser Arbeit als "knöcherne Krypte" verwendet - erscheint in diesem Zusammenhang sinnvoller. Analog dazu sollte auch eine knöchern umgrenzte Mulde, in der sich mehrere Zahnanlagen befinden, nicht als "Alveolengebiet" [Norberg 1933] resp. "common alveolus" [Kjaer und Bagheri 1999] bezeichnet werden. Eher bietet sich dafür der Begriff "bony compartment" an [Cho und Garant 2000; Kjaer und Bagheri 1999], wie er in Anlehnung an Radlanski [2011], Schroeder [2000] sowie Schumacher und Schmidt [1990] auch in diese Arbeit als "knöchernes Kompartiment" Eingang gefunden hat.

Die Benennung der zwischen den Zahnanlagen befindlichen Knochenstrukturen sollte ebenfalls ohne Verweis auf posteruptive Strukturen erfolgen. Deshalb bietet es sich an, Begriffe wie "Knochensepte" resp. "bony septum" [Avery 2002; Baume 1953; Norberg 1933; Schroeder 1986] den Termini "interdentale Septe" [Norberg 1933; Schroeder 2000; Schumacher und Schmidt 1990] und "Septum interalveolare" [Kjaer und Bagheri 1999; Wetzel 1933] vorzuziehen. Dementsprechend findet in dieser Arbeit vorzugsweise der Begriff "knöcherne Septe" Verwendung.

Eine Übersicht über die Nomenklatur der knöchernen Strukturen im Bereich der Zahnanlagen unter Angabe der in der Literatur verwendeten und den in dieser Arbeit genutzten Termini findet sich in der folgenden Tabelle (Tab. 5).

Beschreibung der in dieser Arbeit unter- suchten knöchernen Struktur	In der Literatur synonym verwendete Bezeichnungen	In dieser Arbeit bevorzugte Bezeichnung
der die Zahnanlagen tragende Anteil des Kieferknochens	Pars alveolaris mandibulae [IFAA 2009], alveolar process [Avery 2002], Alveolarknochen / alveolar bone [Avery 2002; Diekwisch 2002; Diep et al. 2009; Fleischmannova et al. 2010, Kjaer und Bagheri 1999; Palmer und Lumsden 1987], basaler Knochen [Baume 1953; Weinmann 1941]	der die Zahnanlagen tragende / umgebende Knochen
trogförmige Rinne, die zunächst nur N., A. und V. alveolaris inferior, später aber auch die Zahnanlagen fasst	(primitive) Alveolar- resp. Alveolenrinne [Böcker und Becker 1965; Norberg 1933; Schumacher und Schmidt 1990; Zuckerkandl 1891], bony groove [Avery 2002; Hunter 1778; Radlanski 1993; Schroeder 1986], bony gutter [Radlanski et al. 2003], bony trough [Nanci und Ten Cate 2003; Schroeder 1986; Sperber et al. 2010]	knöcherne Rinne mit einer lingualen (medialen) und einer labialen / bukkalen (lateralen) Lamelle
Überbrückung des N. alveolaris inferior	Knochenüberbrückung / bony bridging [Cho und Garant 2000; Norberg 1933; Schroeder 1986]	knöcherne Überbrückung
von Knochen umgrenzte Mulde, in der sich die einzelne Zahnanlage befindet	primitive Alveole [Böcker und Becker 1965; Norberg 1933], primitive Zahnhöhle resp. Zahnkeimhöhle [Orban 1927, Schroeder 2000], Zahnfach / Knochenfach [Baume 1953; Radlanski 2011], Knochenkavität [Norberg 1933], alveolar / dental / bony crypt [Avery 2002; Baume 1953; Lungova et al. 2011; Schroeder 1986; Sperber et al. 2010; Wise und King 2008], Alveolus [Kjaer und Bagheri 1999; Kjaer et al. 1999]	knöcherne Krypte
von Knochen umgrenzte Mulde, in der sich mehrere Zahnanlagen befinden	knöchernes Kompartiment / bony compartment [Cho und Garant 2000; Kjaer und Bagheri 1999; Radlanski 2011; Schroeder 2000; Schumacher und Schmidt 1990], <i>Alveolengebiet</i> [Norberg 1933], common alveolus [Kjaer und Bagheri 1999]	knöchernes Kompartiment
zwischen den Zahnanlagen befindlicher Knochen	zwischen den Zahnanlagen befindlicher Knochen zwischen den Zahnanlagen befindlicher Knochen zahnanlagen befindlicher Knochen zwischen zahnanlagen befindlicher Knochen zwischen zeptum interalveolare [Kjaer und Bagheri 1999; Wetzel 1933], <i>interdentales Knochenbälkchen</i> [Norberg 1933; Radlanski 2011]	

Tab. 5: Übersicht über die Nomenklatur der knöchernen Strukturen im Bereich der Zahnanlagen.³⁵

³⁵ Modifizierte Version der zusammen mit Schuster erarbeiteten Tabelle zur Nomenklatur [vgl. Schuster 2012].

8.3.2 Morphologische Entwicklung der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen

Die niedergelegten Befunde zur Morphologie der mandibulären Strukturen zu verschiedenen Zeitpunkten der fetalen Entwicklung, gewonnen aus dreidimensionalen Darstellungen des Unterkiefers, sollen im Folgenden Grundlage für eine Interpretation der Wachstums- und morphologischen Veränderungsvorgänge sein und im Licht der bisher relativ raren Literatur zu diesem Thema diskutiert werden. Eine der wenigen detaillierten Beschreibungen der morphologischen Entwicklung der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen findet sich in der Arbeit von Schuster [2012], die ebenfalls eingebettet ist in das laufende Projekt "Interaktionen zwischen Zahnanlage und Kieferknochen bei der Bildung des Alveolarfortsatzes"⁸ (Fußnote S. 9) und die der vorliegenden Studie unmittelbar vorangehenden Fetalstadien von 68-160 mm SSL zum Gegenstand hat.

Die räumliche Ausdehnung der Zahnanlagen und des sie tragenden Knochenabschnitts der Mandibula nimmt in den hier untersuchten Fetalstadien der SSL 160-270 mm kontinuierlich zu (Abb. 42). Unter Einschluss der von Schuster [2012] untersuchten Stadien fällt mit aller Vorsicht im Hinblick auf die statistische Belastbarkeit des begrenzten Materials auf, dass die Milchzahnanlagen einen besonders großen Volumenzuwachs zwischen der ca. 18. und 21. Woche (160-225 mm SSL) zeigen. Da die Zahnanlagen schneller expandieren als der sich ihnen bietende Raum innerhalb der knöchernen Rinne, nimmt entgegen den Angaben von Garn et al. [1979] der Abstand zwischen den Zahnanlagen deutlich erkennbar ab. Diese zunehmende räumliche Enge geht mit einer bis zur 21. Woche (225 mm SSL) zunehmenden Distalrotation der Anlage des i₂ einher (Abb. 42). Ein für das adulte Gebiss häufig beschriebener Zusammenhang zwischen einer räumlichen Enge und der Rotation von Zähnen [u. a. Shigenobu et al. 2007] lässt sich also bereits für den präeruptiven Zahnanlagenbogen vermuten.

Ab der 21. Woche (225 mm SSL) scheint nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie hingegen eine deutliche Verlangsamung des Wachstums der Milchzahnanlagen, vor allem jedoch der Milchfrontzahnanlagen einzutreten (Abb. 43). Diese Beobachtung wird durch Untersuchungen von Butler [1992] sowie Kraus und Jordan [1965] gestützt, die eine solche Wachstumsverlangsamung ebenfalls ab der 21. Woche beschreiben. Butler [1992] führt diese Verlangsamung auf die voranschreitende Zahnhartsubstanzbildung zurück, die im Frontzahnbereich ab der beginnenden Mineralisierung der Approximalflächen und im Seitenzahnbereich ab einer flächigen Mineralisierung des okklusalen Reliefs besonders deutlich hervortreten soll. Diese Vermutung erscheint im Hinblick auf die hier vorgelegten Ergebnisse insofern plausibel, als die Zahnhartsubstanzbildung ab einer SSL von 225 mm (ca. 21. Woche) die Inzisalkanten der Milchschneidezahnanlagen überschreitet. Die ab der 21. Woche nur geringfügig verlangsamte Volumenzunahme der Anlage des m_1 (Abb. 43) ließe sich in Verbindung bringen mit der nun konfluierenden Mineralisierung des mesio- und mediobukkalen Höckers (Abb. 42).

Die Anlage des ersten bleibenden Molaren, die anders als die Milchzahnanlagen noch keine Zahnhartsubstanzbildung zeigt und sich während des hier untersuchten Zeitraums vom Kappenins späte Glockenstadium entwickelt, nimmt dagegen über den gesamten Untersuchungszeitraum mit steigender Geschwindigkeit an Volumen zu (Abb. 43). Die Anlagen für die bleibenden Frontzähne lingual ihrer Milchvorgänger verbleiben hingegen im Stadium der Leiste und verlängern sich hier lediglich weiter nach apikal.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass die Seitenzahnanlagen zwischen der 18. und 28. Woche (160-270 mm SSL) stärker und konstanter wachsen als die Frontzahnanlagen. Auch wenn die Messwerte für das Stadium von 270 mm SSL aufgrund des vorliegenden Materials unvollständig bleiben, scheint das Wachstum der knöchernen Rinne einen unmittelbar mit dem unterschiedlichen Wachstum der Zahnanlagen im Front- und Seitenzahnbereich korrelierenden Verlauf zu nehmen (Abb. 44). Dies lässt einen engen Zusammenhang zwischen dem Entwicklungsstand der Zahnanlagen und dem des umgebenden Knochens vermuten, wie er auch von Kjaer [1980] konstatiert wird. Die Feststellung Böckers und Beckers [1965], dass von den Zahnanlagen nur ein geringer Einfluss auf die Gestaltentwicklung des Kieferknochens ausgehe, erscheint insofern eher unwahrscheinlich.

Norberg [1933] beschreibt einen vollständigen Mandibularkanal, der den N. alveolaris inferior und die begleitende Arterie und Vene fasst, bereits ab einer SSL von 110 mm. Dagegen trifft Schuster [2012] die Aussage, dass auch bis zu einer SSL von 160 mm noch kein vollständiger Mandibularkanal bestehe, die V. alveolaris inferior jedoch schon teilweise von Knochen umschlossen sei. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen die Norberg [1933] widersprechenden Feststellungen Schusters [2012] und zeigen darüber hinaus auch für die folgenden Entwicklungsstadien bis zu einer SSL von 270 mm noch keinen vollständigen Mandibularkanal. Es sind weiterhin nur Knochenbrücken mesial und distal der Milcheckzahnanlage festzustellen³⁶, wobei diese zwischenzeitlich im Stadium von 190 mm Unterbrechungen aufweisen und somit temporär unvollständig werden. Auch die aus diesen Überbrückungen des Nerven ab der 10. Woche erwachsenden Septen [Schuster 2012] zeigen keine konstant zunehmende Ausprägung, sondern vielmehr eine zwischenzeitlich im Stadium von 190 mm SSL festzustellende Unterbre-

³⁶ Während Norberg [1933] die Entstehung solcher knöchernen Überbrückungen bereits ab einer SSL von 40 mm beschreibt, werden sie nach aktuellen Untersuchungen im Rahmen dieses Projekts erst für eine SSL von 53 mm (ca. 9. Woche) konstatiert (persönliche Mitteilung von N. Tsengelsaikhan, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie).

chung resp. Ausdünnung, wie sie von Norberg [1933] bereits für eine SSL von 163 mm beschrieben wird.

Über den gesamten Entwicklungszeitraum von 160-270 mm SSL (18.-28. Woche) stellen diese Septen mesial und distal der Milcheckzahnanlage trotz intermittierender Rückbildung die weiterhin deutlichsten Unterteilungen der knöchernen Rinne dar. Die Ausbildung knöcherner Trennstrukturen zwischen den übrigen Zahnanlagen schreitet nur langsam voran. Die von Schuster [2012] abweichend von Kjaer und Bagheri [1999], Norberg [1933] sowie Schumacher und Schmidt [1990] beschriebene Kompartimentierung der knöchernen Rinne des Unterkiefers in drei statt in zwei Abschnitte, nämlich in eine eigene Krypte der Milcheckzahnanlage und ein mesial und distal davon befindliches Kompartiment der Schneide- und der Seitenzahnanlagen, bleibt also bis in die 28. Woche hinein erkennbar.

Innerhalb der gemeinsamen Kompartimente weist die knöcherne Rinne bei einer SSL von 160 mm analog zu Norbergs Beobachtungen bei einer SSL von 163 mm [1933] lediglich feine Knochengrate zwischen den Milchzahnanlagen auf; zur Anlage des M₁ hin findet sich noch gar keine knöcherne Abgrenzung. Die vorliegende Arbeit, die über die von Norberg [1933] für die Mandibula beschriebenen Scheitel-Steiß-Längen hinausgeht, zeigt, dass dieser Zustand im Bereich der Seitenzahnanlagen bis zu einer SSL von 270 mm (ca. 28. Woche) nahezu unverändert bleibt. Zwischen den Schneidezahnanlagen kann erst ab einer SSL von 225 mm (ca. 21. Woche) von einer über das Stadium des Knochengrats hinausgehenden Septenbildung durch zunehmende Ausbildung von Knochenfortsätzen gesprochen werden. Dies deckt sich mit den Aussagen von Kjaer und Bagheri [1999], die die Septenbildung an dieser Stelle auf eine fortan verlangsamte Breitenzunahme der Anlage des i₂ [Kraus und Jordan 1965] zurückführen. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen, wie oben bereits erläutert, in Einklang mit den Untersuchungen von Butler [1992] sogar für eine deutliche Verlangsamung der Breitenzunahme aller Milchfrontzahnanlagen ab der ca. 21. Woche (Abb. 44). Will man der Hypothese von Kjaer und Bagheri [1999] folgen, könnte im Umkehrschluss die im Bereich der Seitenzahnanlagen noch weitgehend fehlende Ausbildung knöcherner Septen mit der hier beobachteten, besonders ausgeprägten Expansion der Zahnanlagen erklärt werden (Abb. 43 + 44).

Schuster [2012] beschreibt bis zu einer SSL von 160 mm eine mit dem Alter des Fetus zunehmende Integration der Zahnanlagen in den Kieferknochen. Diese Aussage besitzt grundsätzlich auch für die weitere Entwicklung bis zur SSL von 270 mm Gültigkeit. So werden die Zahnanlagen nach vestibulär und lingual zunehmend von den beiden Lamellen der knöchernen Rinne gefasst. Ab einer SSL von 225 mm ist sogar eine geringfügige Bedeckung der Milchmolarenanlagen nach kranial durch die laterale Lamelle festzustellen (Abb. 42). Der von Schuster [2012] für jüngere Stadien beschriebene deutliche Höhenunterschied zwischen der lateralen und der lingualen Lamelle der knöchernen Rinne verliert sich mit ansteigender SSL zunehmend. Auffällig bleibt jedoch der im Vergleich zur lingualen Lamelle unregelmäßigere Höhenverlauf der lateralen Knochenlamelle. Diese bildet zwischen den Zahnanlagen häufig Knochenvorsprünge aus, die die Zahnanlagen überragen, fällt aber auch entlang der Labialflächen der Zahnanlagen stellenweise deutlich ab. Eine ausgeprägte Einziehung des Knochens labial der Milcheckzahnanlage bleibt nach den vorliegenden Ergebnissen auch über die von Schuster [2012] sowie Kjaer und Bagheri [1999] beschriebenen Stadien hinaus bis zu einer SSL von 270 mm (ca. 28. Woche) bestehen. Ursächlich für die in diesem Bereich unvollständige knöcherne Begrenzung könnte die labial-exzentrische Lage der Milcheckzahnanlage sein, wobei es sich der Genauigkeit halber empfiehlt, nicht wie in den beiden vorgenannten Studien von einem "Fehlen" dieser knöchernen Begrenzung zu sprechen, sondern lediglich von einer partiellen Einziehung, die Teile der Zahnanlage entblößt. Im adulten Gebiss labial des Eckzahnes häufig zu findende Dehiszenzen und Fenestrationen des Knochens [Garant 2003; Nimigean et al. 2009] resp. Rezessionen der Gingiva [Newman et al. 2011] könnten also bereits entwicklungsbedingt begünstigt werden [vgl. Schuster 2012].

Eine Einziehung der lateralen Knochenlamelle bukkal der ersten Milchmolarenanlage, die auch in den von Schuster [2012] untersuchten Stadien bereits stellenweise Erwähnung findet, tritt dagegen nicht durchgängig auf. Sie fehlt in den Stadien von 160 und 225 mm SSL vollständig, tritt im Stadium von 190 mm SSL jedoch sehr ausgeprägt hervor. Der bukkale Knochen zeigt zu diesem Zeitpunkt eine Einziehung bis ins apikale Viertel der ersten Milchmolarenanlage hinein, was hier zu einer Ausdünnung der kranialen knöchernen Begrenzung des Foramen mentale führt. Ähnliches wird im Rahmen von Untersuchungen zum Foramen mentale bei einer SSL von 76 mm [Radlanski et al. 2002] und von 117 mm [Radlanski et. al. 2003] beschrieben. Die Autoren setzen die Rückbildung von Knochen in diesem Bereich in engen Zusammenhang mit dem Anwachsen und der daraus resultierenden räumlichen Nähe der ersten Milchmolarenanlage. Ein solcher Zusammenhang erscheint als allein verantwortliche Ursache für die Knochenrückbildung im Stadium von 190 mm SSL wenig wahrscheinlich, da die Anlage des m₁ in der Phase von 160 bis 190 mm SSL weniger Volumen zulegt als im Stadium von 190 bis 225 mm SSL (Abb. 43). Auch ihre Nähe zum bukkalen Knochen ist im Stadium von 225 mm SSL größer als im Stadium von 190 mm SSL (s. Tab. 2, S. 86). Es bleibt somit die Frage offen, inwiefern auch andere Ursachen, wie z. B. phasenweise vom Gewebe der Zahnanlagen verstärkt exprimierte Resorptionsfaktoren, eine modulierende Rolle bei der Formentwicklung der Mandibula spielen.



2000 µm

Abb. 42: Maßstabsgerechte Darstellung der dreidimensional rekonstruierten Strukturen der rechten Hälfte der Mandibula humaner Feten in den Stadien 160 - 270 mm SSL, Ansicht von kranial.

Oben: Darstellung der Zahnanlagen (■) und des sie tragenden knöchernen Abschnitts der Mandibula (■) sowie des N. (■), der A. (■) und der V. (■) alveolaris inferior und des Meckelschen Knorpels (■).

Unten: Alleinige Darstellung der Zahnanlagen des jeweiligen Stadiums. Zahnleiste und Schmelzepithel sind zur Sichtbarmachung der Zahnhartsubstanzen Schmelz (
) und Dentin (
) sowie der Papilla dentis (
) transparent dargestellt.



Abb. 43: Synoptische Darstellung der Volumenzunahme der Zahnanlagen (mm³) über die fetalen Entwicklungsstadien der ca. 10.-28. Woche (68-270 mm SSL).³⁷

Um die Volumenzunahme der Zahnanlagen im hier untersuchten Zeitraum (ca. 18.-28. Woche / 160-270 mm SSL) im Zusammenhang mit ihrer vorangegangenen Entwicklung darzustellen, wurden die von Schuster [2012] erarbeiteten Messwerte für das Stadium von 68 mm SSL (10. Woche - ART 270694²⁰) in die Abbildung integriert.

³⁷ In der 10. Woche sind alle Milchzähne bereits angelegt. Ihre Volumina sind jedoch so klein, dass sich die Werte hier maßstabsbedingt nahe dem Nullpunkt überlagern.



Abb. 44: Synoptische Darstellung der Zunahme der mesio-distalen Ausdehnung der Zahnanlagen und der Länge der knöchernen Rinne im Front- und Seitenzahnbereich (mm) über die fetalen Entwicklungsstadien der ca. 10.-28. Woche (68-270 mm SSL).

Die ähnliche Farbwahl für die Frontzahnanlagen und den sie umgebenden anterioren Anteil der knöchernen Rinne sowie für die Seitenzahnanlagen und den diese umgebenden posterioren Anteil der knöchernen Rinne soll die enge Verknüpfung dieser Strukturen in ihrer Entwicklung verdeutlichen, die aus dem Kurvenverlauf hervorgeht.

Auch in diese Abbildung wurden die von Schuster [2012] dementsprechend ermittelten Werte für das Stadium von 68 mm SSL (10. Woche - ART 270694²⁰) integriert.

Um eine Interpretation der Wachstumsprozesse an der Mandibula zu erleichtern, wurde in dieser Arbeit das Knochenumbauverhalten im Bereich der Zahnanlagen eingehend untersucht. Zu einer ersten orientierenden Überprüfung eines u. a. von Kjaer und Bagheri [1999], Radlanski et al. [2002] sowie Radlanski et al. [2003] angedeuteten möglichen Zusammenhangs zwischen dem Knochenumbauverhalten und dem Abstand, den die Zahnanlagen und der sie umgebende Knochen zueinander aufweisen, wurden im Rahmen dieses Forschnugsprojektes systematische Abstandsmessungen durchgeführt. Die Ergebnisse sollen im Folgenden diskutiert werden.

8.3.3 Knochenumbauvorgänge im Bereich der Zahnanlagen

Dem Knochenumbauverhalten wird schon in Untersuchungen von Böcker und Becker [1965], Lungova et al. [2011], Norberg [1933], Radlanski [2011] sowie Radlanski et al. [2003] eine entscheidende Rolle bei der mit der Integration der Zahnanlagen einhergehenden Gestaltbildung des Kieferknochens zugeschrieben. Schuster [2012] konnte diese Vorgänge an der Mandibula von Feten einer SSL von 68-160 mm (ca. 10.-18. Woche) bereits präzisierend im dreidimensionalen Modell ergänzen. Daran schließt die vorliegende Studie methodisch und inhaltlich an, indem sie den Einblick in die topographische Verteilung der Knochenumbauprozesse im Bereich der Zahnanlagen für die selten beschriebenen älteren Fetalstadien von 160-270 mm SSL (ca. 18.-28. Woche) erweitert.

An den Innenflächen der knöchernen Krypten findet überwiegend Knochenresorption durch Osteoklasten statt, während die nach peripher weisenden Außenflächen der knöchernen Rinne vornehmlich von Knochenapposition durch Osteoblasten gekennzeichnet sind.

Eine Abweichung von diesem Knochenumbauverhalten, welches ein zentrifugales Größenwachstum der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen zu bewirken scheint, zeigt sich in allen hier untersuchten Fetalstadien (160-270 mm SSL) an der Außenfläche der lingualen Knochenlamelle in der Region der lateralen Milchschneidezahnanlage (Abb. 45). Während Schuster [2012] an dieser Stelle für jüngere Entwicklungsstadien noch ausschließlich Knochenapposition angibt, weisen die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass sich ab einer SSL von 160 mm, also in etwa ab der 18. Woche, eine mit dem Fetalalter in ihrer Ausdehnung deutlich anwachsende Resorptionszone ausbildet. Diese erstreckt sich vorwiegend entlang des ehemals intramandibulär verlaufenden und nunmehr nahezu vollständig ossifizierten Anteils des Meckelschen Knorpels zwischen Chondriolae symphysiales und dem noch erhaltenen Abschnitt des Meckelschen Knorpels distal der Milcheckzahnanlage (vgl. auch Abb. 38c, S. 83). Daher liegt die Vermutung nahe, dass eine kausale Verbindung zwischen den hier einsetzenden Resorptionsprozessen und der ehemaligen Lage des Meckelschen Knorpels existiert. So könnten im Rahmen der chondralen Ossifikation des Meckelschen Knorpels [vgl. u. a. Ishizeki et al. 1999; Orliaguet et al. 1993; Rodriguez-Vazquez et al. 1997; Schuster 2012] von Osteoblasten an die Knochenmatrix abgegebene, Osteoklasten stimulierende Signalmoleküle wie beispielsweise MCSF1 (Macrophage colony stimulating factor 1) [Garant 2003; Miyamoto und Suda 2003] für die erst später auftretende Knochenresorption in diesem Bereich verantwortlich sein. Aber auch eine vom Meckelschen Knorpel unabhängige Ursache für die Knochenresorption in Form mechanotransduktiver Einflüsse, die von benachbart wachsendem Weichgewebe wie der Glandula sublingualis, der Zunge und der Mundbodenmuskulatur ausgehen [Lee et al. 2001], bleibt denkbar. Im Ergebnis könnte die Resorption des mandibulären Knochens in diesem Bereich die Formgebung des wachsenden Mandibularbogens, vor allem seine Krümmung beeinflussen.

Für die Innenseiten der knöchernen Krypten beschreibt Schuster [2012] bis zur SSL von 160 mm (ca. 18. Woche) eine mit dem Alter des Fetus einhergehende Zunahme von Resorptionszonen. Eine solche Zunahme kann für die hier untersuchten weiteren Entwicklungsstadien nur bis zu einer SSL von 190 mm SSL (ca. 19. Woche) beobachtet werden. Für die folgenden Stadien bis 270 mm SSL (ca. 28. Woche) lässt sich eine solche Zunahme nicht mehr feststellen. Stattdessen unterliegen in diesen Stadien nahezu alle den Zahnanlagen zugewandten Knochenoberflächen, abgesehen von einigen Arealen an den interdental gelegenen Knochenstrukturen, gleichbleibenden weiträumigen Resorptionsvorgängen. Diese lassen entgegen den Beschreibungen von Schuster [2012] keine im Vergleich zur Region der Milchinzisivi stärkere Ausprägung in der Milchmolarenregion erkennen.

Die zwischen den Zahnanlagen befindlichen Knochenareale, in den hier untersuchten Stadien zum Teil bereits zu unvollständigen Septen ausgeformt, zeigen abweichend von den sonstigen Innenflächen der knöchernen Rinne auch Zonen der Knochenapposition. Der Auffassung Wetzels [1933], nach der die knöchernen Septen nur passives Resultat umgebender Knochenresorption sind, muss daher widersprochen werden. Durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erfährt vielmehr die von Norberg [1933] geäußerte und von Schuster [2012] geteilte Annahme eines aktiven Wachstums interdentaler Septen bei gleichzeitiger resorptiver Vertiefung der knöchernen Krypten Bestätigung. Allerdings gibt Schuster [2012] an, dass die Knochenapposition an interdentalen Septen nur nach kranial gerichtet sei und ihre Mesial- und Distalflächen größtenteils der Knochenresorption unterliegen. Die Ergebnisse dieser Studie beschreiben für den gesamten hier untersuchten Zeitraum ein davon abweichendes Knochenumbauverhalten. So zeigt eine der beiden den Zahnanlagen zugewandten Seiten einer interdental gelegenen Knochenstruktur stets Knochenapposition und nur ihre andere Seite Knochenresorption. Anterior der Anlage des ersten Milchmolaren resp. des Foramen mentale scheint es sich konstant um die Mesialfläche der Septen zu handeln, die der Knochenapposition unterliegt, posterior davon dagegen um die Distalfläche (Abb. 45). Das von Enlow [1990] beschriebene Prinzip des "shift" resp. "drift", nach
welchem sich die Position einer knöchernen Struktur im Raum durch Knochenapposition auf ihrer einen und gleichzeitig stattfindende Knochenresorption auf ihrer anderen Seite verändert, trifft nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie also nicht nur auf die bukkalen und lingualen Kryptenwände zu [Schuster 2012], sondern auch auf die zwischen den Zahnanlagen befindlichen Knochenstrukturen. Der aus dem Knochenumbauverhalten abzuleitende Richtungswechsel dieser "Septenwanderung", der von regio m₁ ausgeht (Abb. 45), deutet darauf hin, dass das Wachstumszentrum des Corpus mandibulae, wie von Lee et al. [2001] beschrieben, in der Region der ersten Milchmolarenanlage resp. des Foramen mentale zu suchen ist. Lee et al. [2001] vermuten dabei eine kausale Verbindung zum an dieser Stelle häufig beobachteten Beginn der Mandibula-Ossifikation in der ca. 6. Woche [Kjaer 1990; Radlanski et al. 2003; Wyganowska-Swiatkowska und Przystanska 2011].

Während ein solcher monokausaler Zusammenhang für initiale Stadien der Mandibula-Entwicklung zutreffen mag, ließe sich im hier untersuchten Zeitraum der Fetalentwicklung eine zunehmende Beeinflussung des Mandibula-Wachstums durch die zunehmend in den Kieferknochen integrierten Zahnanlagen vermuten. So könnte eine weitere mögliche Ursache für ein von regio m1 ausgehendes Wachstum des zahnanlagentragenden Anteils der Mandibula, auf das die Richtung der "Septenwanderung" hinzudeuten scheint, in der rapiden Volumenzunahme der ersten Milchmolarenanlage liegen, die diejenige der übrigen Zahnkeime deutlich übersteigt (Abb. 43, S. 104). Wollte man den Ausführungen von Autoren wie Blechschmidt [2004], Ingber [2005], Radlanski und Renz [2006] sowie Fujiki et al. [2012] folgen, welche mechanischen Kräften einen steuernden Einfluss auf die molekularen Signalkaskaden zuschreiben, so könnte mechanischen Kräften auch hier eine bedeutende Rolle zukommen. Eine mit der Größenzunahme der Zahnanlagen einhergehende Veränderung der Druckverhältnisse innerhalb der knöchernen Rinne könnte demnach die Resorption an den Innenflächen der knöchernen Krypten begünstigen. Von der am stärksten expandierenden Zahnanlage des m₁, die über weitergeleitete Druckkräfte auch Auswirkungen auf benachbarte Krypten resp. Kompartimente haben könnte, wäre bei einem solchen Zusammenhang der entsprechend größte Einfluss auf den Knochenumbau und die damit einhergehende Ausdehnung der knöchernen Rinne zu erwarten. Folgt man dem Gedanken der mechanischen Beeinflussung molekularer Signalwege weiter, so könnte auch die Knochenapposition an den interdentalen Knochenstrukturen auf mechanische Ursachen wie Zugkräfte [Enlow 1990] resp. Scherkräfte [Benjamin und Hillen 2003; Blechschmidt 2004; Ingber 2005; Klein-Nulend et al. 2005; Radlanski und Renz 2006] zurückzuführen sein. Das Auftreten dieser Kräfte im Interdentalraum lässt sich in Übereinstimmung mit Schuster [2012] als wahrscheinlich

annehmen, da sich die Zahnanlagen in unmittelbarer Nachbarschaft zueinander in unterschiedlichem Maße ausdehnen und damit verbunden auch ihre Position im Raum verändern.



Abb. 45: Schema des Knochenumbaus am zahnanlagentragenden Anteil der Mandibula.³⁸

Knochenapposition (+), Knochenresorption (-), Wachstumsrichtungen (\rightarrow).

Dargestellt ist der Bereich um die Anlage des ersten Milchmolaren resp. das Foramen mentale. Zeitgleich mit der Ausdehnung der Zahnanlagen wird der sie umgebende Knochen zu großen Teilen resorbiert. Das Knochenumbauverhalten an den interdentalen Knochenstrukturen, deren eine Seite stets der Knochenresorption und deren andere Seite stets der Knochenapposition unterliegt, kehrt sich in seiner Wachstumsrichtung an der Krypte der ersten Milchmolarenanlage spiegelbildlich um: Anterior der Anlage des ersten Milchmolaren resp. des Foramen mentale handelt es sich um die Mesialfläche der Septen, die der Knochenapposition unterliegt, posterior davon dagegen um die Distalfläche.

- a: Sagittalschnitt. Es wird sichtbar, dass Knochenapposition an den Septen auch nach kranial erfolgt.
- b: Horizontalschnitt. Die Außenflächen der Mandibula sind größtenteils durch Knochenapposition gekennzeichnet.
 Eine Ausnahme stellt ein innerhalb des hier untersuchten Entwicklungszeitraums anwachsendes Areal der Knochenresorption anterior der Milcheckzahnanlage dar.

³⁸ Der ursprüngliche Entwurf dieser Darstellung wurde dankenswerterweise von Prof. Dr. Dr. RJ Radlanski zur Verfügung gestellt, in der Arbeit von Schuster [2012] modifiziert und in der vorliegenden Studie erneut an die hinzugewonnenen Ergebnisse und Einsichten angepasst.

Inwiefern sich nach den vorliegenden Ergebnissen auch ein Zusammenhang zwischen den Knochenumbauvorgängen und dem Abstand zwischen Zahnanlagen und umgebendem Knochen herstellen lässt, soll Gegenstand der Diskussion im folgenden Kapitel sein.

8.3.4 Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Knochenumbauverhalten und dem Abstand zwischen Zahnanlagen und Knochen?

Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Knochenumbauverhalten und dem Abstand, den die Zahnanlagen und der sie umgebende Knochen zueinander aufweisen, wurde in einigen Arbeiten bereits angedeutet. So vermuten Kjaer und Bagheri [1999], Radlanski et al. [2002], Radlanski et al. [2003] sowie Schuster [2012], dass geringe Abstände zwischen Zahnanlagen und Knochen resorptive Vorgänge am Knochen begünstigen könnten. Morphometrische Untersuchungen der räumlichen Beziehungen zwischen Zahnanlage und Knochen sind jedoch rar. Eine der wenigen findet sich bei Schuster [2012], dessen Abstandsmessungen für die Stadien 68-160 mm SSL im Rahmen dieser Arbeit dank der einheitlich gewählten Messmethodik (Kap. 6.2.4) vergleichbar für die Stadien 160-270 mm SSL fortgeführt werden konnten.

Es soll hier jedoch noch einmal betont werden, dass die in beiden Arbeiten durchgeführten Messungen nur einer ersten Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Abstand der Zahnanlagen zum Knochen und dem dort auftretenden Knochenumbauverhalten dienen sollten. Da eine statistisch belastbare Aussage sowohl eine größere Menge an Präparaten als auch mehr Messungen pro Zahnanlage erfordern würde, besitzen die erhobenen Messwerte eher deskriptiven Charakter und sollten dementsprechend nur als Hinweise auf mögliche Tendenzen verstanden werden.

Der adulte Alveolarfortsatz zeigt einen Abstand zwischen Zahnwurzeln und Kieferknochen, d. h. eine Parodontalspaltbreite von ca. 200 μ m [Newman et al. 2011; Schroeder 1986]. Bereits für die Kieferentwicklung ließe sich daher vermuten, dass sich ein Abstand in dieser Größenordnung zwischen Zahnanlage und Knochen einstellt. Tatsächlich deuten sowohl die Ergebnisse von Schuster [2012] als auch die Ergebnisse dieser Studie an, dass Abstände unter 200 μ m zwischen Zahnanlagen und Knochen deutlich häufiger mit Knochenresorption assoziiert sind als Abstände über 200 μ m (Abb. 46).



Abb. 46: Synoptische Darstellung der Verteilung des Knochenumbauverhaltens über alle Abstandsmessungen zwischen Zahnanlagen und Knochen, aufgeteilt nach Messwerten > 200 μm und Messwerten < 200 μm.
a: Für die von Schuster [2012] untersuchten Stadien von 68-160 mm SSL (ca. 10.-18. Woche).
b: Für die hier untersuchten Stadien von 160-270 mm SSL (ca. 18.-28. Woche).

Allerdings beschreibt Schuster [2012] für die Feten von 68-160 mm SSL eine fortschreitende Zunahme des Abstandes zwischen den Zahnanlagen und dem sie umgebenden Knochen von durchschnittlich 177 µm im jüngsten (ca. 10. Woche) auf durchschnittlich 380 µm im ältesten Stadium (ca. 18. Woche) bei gleichzeitiger Zunahme der Resorptionszonen innerhalb der knöchernen Rinne. Während geringe Abstände also seltener werden, scheint die Ausdehnung der Resorption am Kieferknochen in dieser Phase dennoch zuzunehmen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen für die sich daran anschließenden Entwicklungsstadien bis zu einer SSL von 270 mm (ca. 28. Woche) eine mit der Volumenzunahme der Zahnanlagen einhergehende Abnahme des Abstandes zwischen Zahnanlagen und Knochen bis hin zu durchschnittlich 201 µm im ältesten Stadium (Abb. 40, S. 87). Geringe Abstände werden im untersuchten Zeitraum mit zunehmender SSL häufiger. Sind es in den Stadien von 160 und 190 mm SSL nur ca. 17 % der Messwerte, die den Wert von 200 µm unterschreiten, so sind es in den Stadien von 225 mm und 270 mm SSL bereits ca. 66 %. Dennoch ist eine Zunahme der Resorption

am die Zahnanlagen umgebenden Knochen nur bis zur SSL von 190 mm (ca. 19. Woche) deutlich zu erkennen, während sie in den Folgestadien bis 270 mm SSL (ca. 28. Woche) mehr oder weniger gleich bleibt.

Diese Beobachtungen stellen zwar nicht zwangsläufig einen Widerspruch zum oben angedeuteten Zusammenhang zwischen geringen Zahnanlage-Knochen-Abständen und knochenresorptiven Prozessen dar, sprechen aber dafür, dass auch andere, übergeordnete und zeitlich differenziert auftretende Regelmechanismen das Knochenumbauverhalten am Kieferknochen beeinflussen. Insofern ist auch denkbar, dass geringe Abstände zwischen Zahnanlagen und Knochen nicht die direkte Ursache für die am Knochen gehäuft auftretende Resorption sind, sondern dass sie ebenso wie die Resorption selbst nur Folge und damit Indikator des Zahnanlagenwachstums sind, in dessen Rahmen eine phasenweise verstärkte, möglicherweise mechanotransduktiv ausgelöste [vgl. Fujiki et al. 2012] Expression von Resorptionsfaktoren erfolgt. In jedem Falle erscheint nach den Ergebnissen dieser Studie ein größerer Einfluss der Zahnanlagen auf die Gestaltbildung des umgebenden Knochens wahrscheinlich, als er von Böcker und Becker [1965] vermutet wird.

8.3.5 Ossifikation der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen

Dass der Mandibularknochen zu großen Teilen aus desmaler Ossifikation hervorgeht, ist allgemein anerkannt [Nanci und Ten Cate 2003; Radlanski 2011; Radlanski et al. 2003; Schroeder 2000; Schumacher und Schmidt 1990] und findet in dieser Studie erneute Bestätigung. So werden seine Außenflächen hier größtenteils durch zahlreiche, von Periost bedeckte Osteoblasten gesäumt.

Dass kleinere Bereiche der Mandibula auch chondraler Ossifikation unterliegen, ist ebenfalls allgemein bekannt. Sowohl die chondrale Ossifikation des anterioren, intramandibulär verlaufenden Anteils des primären Meckelschen Knorpels [Doskocil 1989; Ishizeki et al. 1999; Kjaer et al. 1999; Rodriguez-Vazquez et al. 1997; Schuster 2012; Wyganowska-Swiatkowska und Przystanska 2011] als auch die chondrale Ossifikation sekundärer Knorpelinseln im Bereich von Ramus und Angulus mandibulae [u. a. Merida-Velasco 1993; Radlanski et al. 2003] sowie von Processus coronoideus und condylaris [u. a. Merida-Velasco et al. 1999; Radlanski 2011] wird in der Literatur beschrieben. Ein Knorpelstrang, der entlang eines Seitenastes der V. alveolaris inferior in allen hier untersuchten Stadien innerhalb des Ramus mandibulae auftritt und sich häufig bis distokaudal der Anlage des m₂ erstreckt (vgl. u. a. Abb. 13, S. 44), lässt sich diesen Beschreibungen zuordnen.

Sekundäre Knorpelinseln, die Gegenstand chondraler Ossifikation in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Zahnanlagen sind, werden in der Literatur dagegen nur sehr selten behandelt [Low 1909; Schuster 2012] resp. nur am Rande erwähnt [Merida-Velasco et al. 1993].

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten alle den Zahnanlagen benachbarten chondralen Ossifikationszentren in der Mandibula für die Fetalstadien von 160-270 mm SSL (ca. 18.-28. Woche) dreidimensional sichtbar gemacht werden. Vor dem Hintergrund ihrer Lage sollen im Folgenden ihr Ursprung sowie ihre mögliche funktionelle Bedeutung diskutiert werden. Zwar variieren generell Anzahl und Ausprägung chondraler Ossifikationszentren innerhalb des zahnanlagentragenden Abschnitts der Mandibula [Fawcett 1905], jedoch fällt bei den hier untersuchten Präparaten zusätzlich auf, dass sich die knorpeligen Areale im mandibulären Knochen immer wieder an denselben charakteristischen Orten wiederfinden.

So konnten durch alle hier untersuchten Stadien hinweg knorpelige Areale innerhalb der lingualen Lamelle der knöchernen Rinne entlang der Anlagen von i₁ und i₂ auf etwa gleicher Höhe mit den Chondriolae symphysiales beobachtet werden. Im Stadium von 190 mm SSL (ca. 19. Woche) ergaben die Befunde zusätzliche, vereinzelte, apikal der Anlagen von i₂ und c gelegene Knorpelinseln. Aufgrund ihrer Lage ist anzunehmen, dass sie Überbleibsel des in jüngeren Stadien hier intramandibulär verlaufenden Anteils des Meckelschen Knorpels³⁹ sind und nicht, wie von Low [1909] angenommen, sekundäre Knorpelstrukturen. Sie zeigen in Form einer perichondralen Knochenmanschette Anzeichen einer vorangegangenen perichondralen Ossifikation, wie sie von Rodriguez-Vazquez et al. [1997], Schuster [2012] sowie Wyganowska-Swiatkowska und Przystanska [2011] für den Meckelschen Knorpel beschrieben wird, und nun vorwiegend Merkmale der enchondralen Ossifikation⁴⁰, wie sie von Doskocil [1989], Ishizeki et al. [1999] sowie Kjaer et al. [1999] für den Meckelschen Knorpel angegeben werden (Abb. 47). Es lässt sich vermuten, dass die beobachtete enchondrale Ossifikation, ähnlich ihrer Funktion bei der Bildung des Röhrenknochens, auch am die Frontzahnanlagen tragenden Abschnitt der Mandibula zum Längenwachstum beiträgt, so wie es auch Bhaskar et al. [1953] andeuten.

Posterior der Milcheckzahnanlage ist der Meckelsche Knorpel entlang der Seitenzahnanlagen noch erhalten und wird von Perichondrium umgeben. Er liegt der Lingualfläche des Knochens dicht an und besitzt hier noch seine feinzellige, intrazellulärmatrixreiche Struktur, wie sie von Nanci und Ten Cate [2003] als typisch für primären Knorpel angegeben wird. Scherkräfte, deren Auftreten zwischen Knochen und Knorpel vermutet wird [Radlanski 2011], könnten ein appositionelles Wachstum des Knochens in diesem Bereich begünstigen [Blechschmidt 2004; Schuster

³⁹ Vgl. auch die dreidimensionalen Darstellungen der mandibulären Strukturen in früheren Entwicklungsstadien bei Radlanski et al. [2003] und Schuster [2012].

⁴⁰ Hypertrophie der Chondrozyten im Bereich der Resorption durch Chondroklasten, Gefäßeinsprossung und Knochenneubildung durch Osteoblasten [Eames et al. 2004; Mackie et al. 2008].

2012]. Ab einer SSL von 225 mm weist der Meckelsche Knorpel in seinem Verlauf entlang der Seitenzahnanlagen jedoch zunehmend Lücken auf. Die Mechanismen, die zu dieser Regression des Knorpels führen, sind bislang nicht hinreichend bekannt. Entgegen den Beobachtungen von Harada und Ishizeki [1998] für den anterioren Anteil des medialen Abschnitts des Meckelschen Knorpels zeigen die vorliegenden Präparate keine Einsprossung von Gefäßen mit einhergehender Resorption des Knorpels durch Osteoklasten und Makrophagen. Die zu konstatierende Rückbildung erfolgt vielmehr ohne erkennbare Veränderungen der Knorpelstruktur. Eine ebenfalls von Harada und Ishizeki [1998] für weiter posterior gelegene Anteile des medialen Abschnitts des Meckelschen Knorpels beschriebene Zelltransformation von Chondrozyten zu Fibroblasten erscheint daher auch für den vorderen medialen Anteil des Meckelschen Knorpels entlang der Seitenzahnanlagen wahrscheinlich.

Obwohl die Chondriolae symphysiales stellenweise als sekundäre Knorpelstrukturen bezeichnet werden [Bareggi et al. 1994], sprechen besonders die dreidimensionalen Mandibula-Rekonstruktionen von Radlanski et al. [2003] und Schuster [2012] für ihre Herkunft vom primären Meckelschen Knorpel. Auch ihre Bezeichnung in der Terminologia embryologica als "Islets of Meckel" [IFAA 2009] sowie die Untersuchungen von Bertolini et al. [1967], Goret-Nicaise [1984], Goret-Nicaise et al. [1984] und Rodriguez-Vazquez et al. [1997] stützen diesen Befund. Als dem dorsalen Symphysenbereich vorgelagerte Knorpelinseln sind sie innerhalb des hier untersuchten Zeitraums von der ca. 18. bis zur 28. Woche in unterschiedlicher Ausprägung zu beobachten (s. auch Abb. 48). Obwohl sich weder eine Ossifikation noch eine Kalzifizierung der Chondriolae symphysiales in diesen Stadien der Fetalentwicklung feststellen lässt, sprechen sowohl ihre Lage als auch ihre Form in Übereinstimmung mit Rodriguez-Vazquez et al. [1997] und Doskocil [1989] dafür, dass sie Vorstufen der von Goret-Nicaise [1982] sowie Goret-Nicaise und Dhem [1982] beschriebenen "Ossicula mentalia" darstellen, die zum Verbund der beiden Mandibulahälften in der Symphyse beitragen sollen.

Die hier vorliegenden Präparate zeigen ab einer SSL von 190 mm (ca. 19. Woche) zusätzliche Knorpelareale im Mandibularknochen des anterioren Symphysenbereichs (Abb. 48). Sie dehnen sich im Stadium von 270 mm SSL (ca. 28. Woche) schildartig bis in den apikal der Anlage des i₁ gelegenen Knochen aus, lassen stellenweise kalzifizierte Areale erkennen und unterliegen enchondraler Ossifikation. Da diese Knorpelstrukturen abseits des ehemaligen Verlaufs des Meckelschen Knorpels auftreten und sich erst bilden, wenn ein Großteil dieses primären Knorpels bereits resorbiert wurde, ist davon auszugehen, dass sie sekundärer Genese sind. Orliaguet et al. [1993] berichten Ähnliches für Feten ab der 20. Woche und sprechen von einem Anwachsen der Knorpelareale bis zur Ausbildung einer Synchondrose ("true synchondrosis") der beiden Mandi-

bulahälften in der 28. Woche. Für eine großflächige, die jüngeren Stadien übertreffende Ausdehnung des Knorpels innerhalb des symphysennahen Kieferknochens in der 28. Woche sprechen auch die Befunde der vorliegenden Studie. Der Angabe Orliaguets et al. [1993] einer zu diesem Zeitpunkt bestehenden "echten Synchondrose" der beiden Hemimandibeln muss jedoch widersprochen werden, da der Großteil des bestehenden Knorpels nach den hier erhobenen Befunden von Knochen umschlossen wird und in der Medianebene nicht fusioniert. Eine weiterhin klare Abgrenzung zwischen den Mandibulahälften bleibt erhalten (Abb. 48). Blechschmidt 1948 und 2004, de la Fuente und Helms [2005] sowie Radlanski und Renz [2006] führen die Ausbildung von Knorpel, Eames et al. [2004] das Auftreten chondraler Ossifikation auf Druckkräfte zurück. Für beide Zusammenhänge scheint auch das beschriebene Auftreten ossifizierender sekundärer Knorpelstrukturen im Bereich der Symphyse zu sprechen, da hier zunehmende Druckkräfte durch das aufeinander zustrebende Wachstum der beiden Mandibulahälften angenommen werden können.

Weitere sekundäre Knorpelinseln, die enchondrale Ossifikationszentren in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Zahnanlagen darstellen (Abb. 49), konnten im Rahmen der vorliegenden Studie auch innerhalb der lateralen Lamelle der knöchernen Rinne nachgewiesen werden. Druckkräfte, die in Folge des rapiden Zahnanlagenwachstums zu vermuten sind, könnten auch ihre Entstehung begünstigen. Nur selten finden sich jedoch Beschreibungen ihrer Form, Ausprägung und Lage in der Literatur. Low [1909] beschreibt sekundäre Knorpelinseln summarisch im Knochen bukkal der Frontzahnanlagen und konstatiert, dass ihr Auftreten lediglich innerhalb der Stadien von 130 bis 230 mm SSL zu beobachten sei. Die Befunde von Schuster [2012], die Knorpelinseln bukkal der Frontzahnanlagen bereits ab einer SSL von 95 mm zeigen, sprechen dafür, dass diese Strukturen bereits früher entstehen als von Low [1909] angegeben. Die Befunde der vorliegenden Studie, die sekundären Knorpel innerhalb der lateralen Lamelle auch noch bei einer SSL von 270 mm erkennen lassen, sprechen dafür, dass diese auch länger persistieren als von Low [1909] angegeben. Vor allem aber bezüglich der Lage dieser Knorpelinseln ergeben sich neue Erkenntnisse aus der erst hier durchgeführten dreidimensionalen Rekonstruktion. Nicht nur kann die Angabe Schusters [2012], laut derer bei einer SSL von 160 mm auch sekundärer Knorpel im Knochen bukkal der Seitenzahnanlagen auftritt, bestätigt und um die Stadien bis 270 mm SSL erweitert werden, vielmehr wird auch deutlich, dass diese Knorpelinseln stets im kranialen Rand der bukkalen Lamelle und hier vorwiegend innerhalb der interdental aufragenden Knochenvorsprünge auftreten. Der in seiner Höhe girlandenartig-unregelmäßige Verlauf der lateralen Knochenlamelle (vgl. Kap. 8.3.2) scheint also maßgeblich durch sekundären Knorpel bedingt zu sein, der hier durch enchondrale Ossifikation (Abb. 49) zu einem verstärkten Knochenzuwachs

nach kranial und zentral zwischen die Zahnanlagen führt. Daraus abzuleiten ist eine Beteiligung chondraler Ossifikation an der interdentalen Septenbildung, die bisher allein als desmaler Ossifikationsprozess angesehen wurde [Norberg 1933; Fawcett 1905; Schuster 2012].



Abb. 47: Enchondrale Ossifikation der verbliebenen Anteile des Meckelschen Knorpels lingual der Anlage des i₁ (Fetus 270 mm SSL, ca. 28. Woche, DAG-3-020392). Horizontalschnitt, Trichrom-Färbung nach Masson-Goldner.



Abb. 48: Symphysis menti eines Feten von 270 mm SSL (ca. 28. Woche, DAG-3-020392). Horizontalschnitt, Trichrom-Färbung nach Masson-Goldner.



Abb. 49: Enchondrale Ossifikation sekundären Knorpels innerhalb der bukkalen Lamelle zwischen den Anlagen von i₂ und c (Fetus 160 mm SSL, ca. 18. Woche, PIT-1-180294). Horizontalschnitt, HE-Färbung.

Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie der Schluss ziehen, dass chondrale Ossifikation einen weitaus größeren Beitrag zur Bildung des zahnanlagentragenden Abschnitts der Mandibula leistet als bisher angenommen. Die erstellten dreidimensionalen Rekonstruktionen können für die weitere Forschung das topographisch gezielte Screening nach regulierenden Signalmolekülen wie beispielsweise BMP-7 erleichtern, dessen Rolle bei der Bildung und Ossifizierung von Knorpel von Jin et al. [2003] hervorgehoben wird.

8.3.6 Morphologie des Zahnsäckchens

Dem Zahnsäckchen wird in zahlreichen Untersuchungen eine wichtige Rolle bei der Entstehung des die Zahnanlagen umgebenden Knochens zugeschrieben. So schließen Diekwisch [2002] sowie Diep et al. [2009] aus einer beobachteten Wanderung markierter Zahnsäckchenzellen in den umgebenden Knochen, Cho und Garant [2000] sowie Mori et al. [2012] aus einer konstatierten Differenzierung dieser Mesenchymzellen zu Osteoblasten und Palmer und Lumsden [1987], Ten Cate und Mills [1972] sowie Yoshikawa und Kollar [1981] aus Transplantationsversuchen, dass dem Zahnsäckchen ein osteogenes Potential zukommt. Die Angaben zur Morphologie des Zahnsäckchens variieren hingegen. Sie sollen im Folgenden in Anknüpfung an die Ausführungen von Schuster [2012] für die Stadien von 68-160 mm SSL (10.-18. Woche) im Licht der eigenen Ergebnisse für die Stadien von 160-270 mm SSL (ca.18.-28. Woche) ergänzend diskutiert werden.

Schuster [2012] rechnet in Übereinstimmung mit Schroeder [1986] und Ten Cate [1997] dem Zahnsäckchen nur das unmittelbar um Schmelzorgan und Papille gelegene, erkennbar verdichtete Mesenchym zu und gibt an, dass kein morphologischer Hinweis auf eine Dreischichtigkeit⁴¹ des Zahnsäckchens bestehe, wie sie von vielen Autoren angegeben wird [Cho und Garant 2000; Diep et al. 2009; Palmer und Lumsden 1987; Schumacher und Schmidt 1990]. Dem muss nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie zumindest für die untersuchten Stadien von 160-270 mm SSL (ca. 18.-28. Woche) widersprochen werden. Wie aus den Abb. 50a-d hervorgeht, lässt sich in jedem der hier untersuchten Präparate neben der unmittelbar um den Zahnkeim gelegenen Schicht des dental follicle proper und der des sie umgebenden lockeren Mesenchyms eine dritte, dem Knochen benachbarte Schicht ausmachen, die vor allem interdental als faserige Verdichtung hervortritt. Dass die Verdichtung des Mesenchyms zum dental follicle proper eine unmittelbare Reaktion des Mesenchyms auf das Epithel der Zahnanlage darstellt, kann angenommen werden, zumal eine solche Reaktion bereits im Stadium der Leiste zu erkennen ist (Abb. 50 a-d). Glaubt man nun Schuster [2012], dass eine Dreiteilung des die Zahnanlage umgebenden Mesenchyms in früheren Stadien noch nicht ersichtlich ist, so erscheint es möglich, dass diese sich erst im Verlauf des späten Glockenstadiums der Zahnanlagen ausbildet. So könnte sich die äußere, perifollikulär verdichtete Mesenchymschicht erst im Rahmen der mit dem Wachstum der Zahnanlagen zunehmenden Enge innerhalb der knöchernen Rinne entwickeln und morphologischer Ausdruck von Druck- und Scherkräften sein, die nach Blechschmidt [2004], de la Fuente und Helms [2005], Fujiki et al. [2012] sowie Radlanski und Renz [2006] Einfluss auf den Knochenumbau nehmen (s. auch Kap. 8.3.3). Sie könnte jedoch auch als Hinweis auf die von Diekwisch [2002] sowie Diep et al. [2009] beschriebene Zellwanderung mesenchymaler Zahnsäckchenzellen zum Knochen und deren nach Cho und Garant [2000] dort stattfindende Differenzierung zu Osteoblasten verstanden werden. Da jedoch der überwiegende Anteil der zahnanlagenzugewandten Knochenoberfläche nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie nicht von Osteoblasten, sondern von Osteoklasten besiedelt wird, ist vor allem eine molekulare Regulation des Knochenumbaus durch das Zahnsäckchen zu vermuten, wie sie auch durch Untersuchungen von Kawakami et al. [2000] und Liu et al. [2005] bestätigt wird.

⁴¹ 1. Schicht konzentrisch um den Zahnkeim verdichteten Mesenchyms (dental follicle proper), 2. Zwischen Zahnkeim und Knochen gelegene Schicht lockeren Mesenchyms, 3. Zellreichere, dem Knochen benachbarte, perifollikuläre Mesenchymschicht.



Abb. 50: Zur Morphologie des Zahnsäckchens im späten Glockenstadium der Zahnanlagen. Exemplarische Auswahl histologischer Horizontalschnitte (HE-Färbung) durch die Region der Milcheckzahnanlage.

- a: Fetus 160 mm SSL, ca. 18. Woche (PIT-180294).
- **b:** Fetus 190 mm SSL, ca. 19. Woche (MIN-101293).
- c: Fetus 225 mm SSL, ca. 21. Woche (AMA-160294).
- d: Fetus 270 mm SSL, ca. 28. Woche (DAG-020392).

8.4 Ausblick

Obwohl die Anzahl entdeckter Signalmoleküle im sogenannten Tooth-Bone-Interface [Fleischmannova et al. 2010] rasant zunimmt, konnte ein umfassendes Verständnis der Entwicklungsvorgänge im menschlichen Kiefer bislang nicht gewonnen werden [Radlanski 2011]. Ursächlich hierfür scheint mitunter die bis heute nur lückenhafte, dreidimensionale Vorstellung von der Morphologie der beteiligten Strukturen während ihrer Entwicklung zu sein, welche eine räumliche wie funktionelle Zuordnung regulierender Signale sowie ein gezielteres Screening nach weiteren biochemischen Faktoren erlauben würde. Daher kann die im Rahmen dieser Studie weitergeführte Erarbeitung von 3D-Modellen der fetalen Mandibula zukünftige Untersuchungen zu molekularen und biochemischen Interdependenzen im Tooth-Bone-Interface⁴² erleichtern, indem sie lokale und temporäre Unterschiede während der Gestaltbildung der Mandibula durch Kennzeichnung der Knochenumbauprozesse sichtbar machen konnte. Schuster [2012] spricht in diesem Zusammenhang von 3D-Modellen als "histomorphologischem Grundgerüst zur Ermittlung induktiver und molekulargenetischer Abhängigkeiten".

Welche Fragen sind also aus den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit für die zukünftige Forschung abzuleiten?

1. Inwiefern lässt sich das temporär und lokal unterschiedliche Knochenumbauverhalten an den Innenseiten der knöchernen Krypten in Verbindung bringen mit einer möglicherweise ebenso temporär und lokal unterschiedlichen Expression von Mediatoren des Knochenumbaus wie RANK, RANKL und OPG durch das epitheliale und mesenchymale Gewebe der Zahnanlagen [Ohazama et al. 2004]?

2. Wie reguliert sich der Abstand, den Zahnanlagen und Knochen zueinander einhalten und welcher scheinbar bereits in der fetalen Mandibula der adulten Parodontalspaltbreite von ca. 200 μ m [Newman et al. 2011; Schroeder 2000] entgegenstrebt? Sind es die Wirkstrecken biochemischer Signale zwischen Zahnanlagen und Knochen, die hier eine steuernde Rolle spielen?

3. Wie verändern sich die mechanischen Kräfte im Bereich des die Zahnanlagen tragenden Knochens im Laufe der Entwicklung, und wie genau gestaltet sich ihr vielfach diskutierter Einfluss [Benjamin und Hillen 2003; Blechschmidt 1948 und 2004; Enlow 1990; Ingber 2005; Klein-Nulend et al. 2005; Radlanski und Renz 2006; Steding 1967] auf die molekularen Regulationsmechanismen im Tooth-Bone-Interface? Inwiefern sind also die beobachteten, wachstums-

⁴² In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. E. Matalova, gefördert durch die Grantová agentura České republiky (GAČR 524/08/JO32).

bedingten Veränderungen knöcherner Krypten und Septen im Sinne des Enlowschen "shifts" [Enlow 1990] sowie die Ausbildung chondraler Ossifikationszentren im Bereich der Zahnanlagen mechanisch induziert?

Mögliche Wege, sich der Beantwortung dieser Fragen zu nähern, könnten in der Erfassung der Expressionsmuster bisher bekannter molekularer Signale und ihrer anschließenden räumlichen Zuordnung zu den beschriebenen Knochenumbauvorgängen im dreidimensionalen Modell liegen sowie in der Errechnung auftretender mechanischer Kräfte aus den Proportionsveränderungen der beteiligten Strukturen mit Hilfe von Finite-Element-Methoden [Fujiki et al. 2012; Gedrange et al. 2008; Hambli et al. 2011].

9 LITERATURVERZEICHNIS

Aarden EM, Burger EH, Nijweide PJ. Function of osteocytes in bone. J Cell Biochem 1994;55(3):287-99.

Amling M, Neff L, Priemel M et al. Progressive increase in bone mass and development of odontomas in aging osteopetrotic c-src-deficient mice. Bone 2000;27(5):603-10.

Avery JK, ed. Oral Development and Histology. 3rd ed. Stuttgart: Thieme, 2002.

Avioli LV und Krane SM, eds. Metabolic bone disease and clinically related disorders. 3rd ed. San Diego: Academic Press, 1998.

Bakker AD, Soejima K, Klein-Nulend J et al. The production of nitric oxide and prostaglandin E(2) by primary bone cells is shear stress dependent. J Biomech 2001;34(5):671-7.

Bancroft JD und Gamble M, eds. Theory and Practice of Histological Techniques. 6th ed. Oxford: Elsevier LTD, 2008.

Bareggi R, Narducci P, Grill V et al. On the presence of a secondary cartilage in the mental symphyseal region of human embryos and fetuses. Surg Radiol Anat 1994;16(4):379-84.

Baume LJ. The development of the lower permanent incisors and their supporting bone: A roentgenographic and histologic study in rhesus macaques. Am J Orthod 1953;39(7):526-44.

Benjamin M und Hillen B. Mechanical influences on cells, tissues and organs - 'Mechanical Morphogenesis'. Eur J Morphol 2003;41(1):3-7.

Bertolini R, Wendler D, Hartmann E. Die Entwicklung der Symphysis mentis beim Menschen. Anat Anz 1967;121(1):55-71.

Bhaskar SN, Weinmann JP, Schour I. Role of Meckel's cartilage in the development and growth of the rat mandible. J Dent Res 1953;32(3):398-410.

Blair HC. How the osteoclast degrades bone. Bioessays 1998;20(10):837-46.

Blechschmidt E. Mechanische Genwirkungen. Göttingen: Musterschmidt, 1948.

Blechschmidt E. Rekonstruktionsverfahren mit Verwendung von Kunststoffen. Ein Verfahren zur Ermittlung und Demonstration von Entwicklungsbewegungen. Z Anat Entwicklungsgesch 1954;118(2):170-4.

Blechschmidt E. The stages of human development before birth: An introduction to human embryology. - Die vorgeburtlichen Entwicklungsstadien des Menschen: Eine Einführung in die Humanembryologie. London, Basel, New York: S. Karger, 1960.

Blechschmidt E. Der menschliche Embryo: Dokumentationen zur kinetischen Anatomie. Stuttgart: Schattauer, 1963.

Blechschmidt E. The ontogenetic basis of human anatomy: a biodynamic approach to development from conception to birth. Ed. and transl. by Freeman B Berkeley. CA: North Atlantic Books, 2004.

Böcker FW und Becker R. Zahnentwicklung und Kieferwachstum. Dtsch Zahnärztebl 1965;19:454-62.

Born, G. Die Plattenmodellirmethode. Arch Mikr Anat 1883;22:584-99.

Bradley EW und Oursler MJ. Osteoclast culture and resorption assays. Methods Mol Biol 2008;455:19-35.

Brodie AG. On the Growth of the Jaws and the Eruption of the Teeth. Angle Orthod 1942;12(3):109-23.

Buchtova M, Stembirek J, Glocova K et al. Early regression of the dental lamina underlies the development of diphyodont dentitions. J Dent Res 2012;91(5):491-8.

Burger EH und Klein-Nulend J. Mechanotransduction in bone - role of the lacuno-canalicular network. FASEB J 1999;13:101-12.

Butler PM. Correlative growth of upper and lower tooth germs in the human foetus. Ann Zool Fennici 1992;28:261-71.

Cahill DR und Marks SC Jr. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. J Oral Pathol 1980;9(4):189-200.

Cai XX, Luo E, Yuan Q. Interaction between Schwann cells and osteoblasts in vitro. Int J Oral Sci 2010;2(2):74-81.

Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone Morphogenetic Proteins. Growth Factors 2004;22(4):233-41.

Cho MI und Garant PR. Development and general structure of the periodontium. Periodontol 2000 2000;24:9-27.

Clarkin CE und Gerstenfeld LC. VEGF and bone cell signalling: an essential vessel for communication? Cell Biochem Funct 2012;doi:10.1002/cbf.2911.

Cobourne MT und Sharpe PT. Tooth and jaw: molecular mechanisms of patterning in the first branchial arch. Arch Oral Biol 2003;48(1):1-14.

Cowin SC und Weinbaum S. Strain amplification in the bone mechanosensory system. Am J Med Sci 1998;316(3):184-8.

Croft MS, Desai G, Seed PT et al. Application of obstetric ultrasound to determine the most suitable parameters for the aging of formalin-fixed human fetuses using manual measurements. Clin Anat 1999;12(2):84–93.

Dai XM, Zong XH, Akhter MP et al. Osteoclast deficiency results in disorganized matrix, reduced mineralization, and abnormal osteoblast behavior in developing bone. J Bone Miner Res 2004;19(9):1441-51.

Degani S. Fetal Fetal biometry: clinical, pathological, and technical considerations. Obstet Gynecol Surv 2001;56(3):159-67.

de la Fuente L und Helms JA. Head, shoulders, knees, and toes. Dev Biol 2005;282(2):294-306.

Depew MJ, Lufkin T, Rubenstein JL. Specification of jaw subdivisions by Dlx genes. Science 2002;298(5592):381-5.

de Vasconcellos HA, Ferreira E. Metatarsal growth during the second trimester: a predictor of gestational age? J Anat 1998;193(1):145–9.

Diekwisch TG. Pathways and fate of migratory cells during late tooth organogenesis. Connect Tissue Res 2002;43(2-3):245-56.

Diep L, Matalova E, Mitsiadis TA et al. Contribution of the tooth bud mesenchyme to alveolar bone. J Exp Zool B Mol Dev Evol 2009;312B(5):510-7.

Dixon AD. The development of the jaws. Dent Pract 1958;9:10-17.

Doskocil M. Mechanism of the reduction of Meckel's cartilage in man. Folia Morphol (Praha) 1989;37(1):113-8.

Drenckhahn D und Kugler P. Knochengewebe. In: Drenckhahn D, Hrsg. Benninghoff Anatomie. München: Elsevier, Urban und Fischer, 2004:133-49.

D'Souza RN, Åberg T, Gaikwad J et al. Cbfa1 is required for epithelial-mesenchymal interactions regulating tooth development in mice. Development 1999;126:2911-20.

Ducy P. Cbfa1: a molecular switch in osteoblast biology. Dev Dyn 2000;219(4):461-71.

Eames BF, de la Fuente L, Helms JA. Molecular ontogeny of the skeleton. Birth Defects Res C Embryo Today 2003;69(2):93-101.

Eames BF, Sharpe PT, Helms JA. Hierarchy revealed in the specification of three skeletal fates by Sox9 and Runx2. Dev Biol 2004;274(1):188-200.

Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M et al. Stem cells in dentistry - Part II: Clinical applications. J Prosthodont Res 2012;56(4):229-48.

Enlow DH. Facial growth. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1990.

Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. Rev Endocr Metab Disord 2010;11(4):219-27.

Evans DJ und Noden DM. Spatial relations between avian craniofacial neural crest and paraxial mesoderm cells. Dev Dyn 2006;235(5):1310-25.

Fawcett E. Ossification of Lower Jaw in Man. Jour A M A 1905;45(10):696-705.

Ferguson CA, Tucker AS, Sharpe PT. Temporospatial cell interactions regulating mandibular and maxillary arch patterning. Development 2000;127(2):403-12.

Fleischmannova J, Matalova E, Sharpe PT et al. Formation of the tooth-bone interface. J Dent Res 2010;89(2):108-15.

Foster FS und Brown AS. Micro-ultrasound and its application to longitudinal studies of mouse eye development and disease. Cold Spring Harb Protoc 2012;2012(4):494-503.

Francis-West PH, Robson L, Evans DJ. Craniofacial development: the tissue and molecular interactions that control development of the head. In: Beck F, Christ B, Kriz W et al., eds. Adv Anat Embryol Cell Biol. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2003;169(III-VI):1-138.

Frost HM. Bone remodelling dynamics. Springfield: Charles C Thomas Company, 1963.

Frost HM. From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. Anat Rec 2001;262(4):398-419.

Fujiki K, Aoki K, Marcian P et al. The influence of mechanical stimulation on osteoclast localization in the mouse maxilla: bone histomorphometry and finite element analysis. Biomech Model Mechanobiol 2012;11(5): doi:10.1007/s10237-012-0401-z.

Garant PR. Oral cells and tissues. Chicago: Quintessence Pub. Co, 2003.

Garn SM, Burdi AR, Babler WJ et al. Crown size-arch space relationships during human prenatal dental development. J Dent Res 1979;58(2):554-9.

Gaunt WA und Gaunt PN. Three-dimensional reconstruction in biology. Pitman Medical Publications: London, 1978.

Gedrange T, Mai R, Weingaertner J et al. Finite element representation of bone substitute remodelling in the jaw bone. Biomed Tech (Berl) 2008;53(5):220-3.

Goldberg M, Septier D, Bourd K et al. The dentino-enamel junction revisited. Connect Tissue Res 2002;43(2-3):482-9.

Goldman HM, Millsap JS, Brenman HS. Origin of registration of the architectural pattern, the lamina dura, and the alveolar crest in the dental radiograph. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1957;10(7):749-58.

Goret-Nicaise M. The mandibular symphysis of the newborn. Histologic and microradiographic study. Rev Stomatol Chir Maxillofac 1982;83(5):266-72.

Goret-Nicaise M. Symphysis menti in the human fetus. Anat Anz 1984;156(3):217-24.

Goret-Nicaise M und Dhem A. Presence of chondroid tissue in the symphyseal region of the growing human mandible. Acta Anat (Basel) 1982;113(3):189-95.

Goret-Nicaise M, Lengele B, Dhem A. The function of Meckel's and secondary cartilages in the histomorphogenesis of the cat mandibular symphysis. Arch Anat Microsc Morphol Exp 1984;73(4):291-303.

Grigoriou M, Tucker AS, Sharpe PT et al. Expression and regulation of Lhx6 and Lhx7, a novel subfamily of LIM homeodomain encoding genes, suggests a role in mammalian head development. Development 1998;125(11):2063-74.

Hambli R, Katerchi H, Benhamou CL. Multiscale methodology for bone remodelling simulation using coupled finite element and neural network computation. Biomech Model Mechanobiol 2011;10(1):133-45.

Harada Y und Ishizeki K. Evidence for transformation of chondrocytes and site-specific resorption during the degradation of Meckel's cartilage. Anat Embryol (Berl) 1998;197(6):439-50.

Helms JA, Cordero D, Tapadia MD. New insights into craniofacial morphogenesis. Development 2005;132(5):851-61.

Hill PA, Reynolds JJ, Meikle MC. Osteoblasts mediate insulin-like growth factor-I and -II stimulation of osteoclast formation and function. Endocrinology 1995;136(1):124-31.

Hinrichsen KV. Humanembryologie. Lehrbuch und Atlas der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen. Berlin: Springer, 1990.

His W. Über die Methoden der plastischen Rekonstruktion und über deren Bedeutung für Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Anat Anz 1887;2:382-94.

Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. J Bone Miner Res 2000;15(1):2-12.

Hunter J. The natural history of the human teeth: explaining their structure, use, formation, growth, and diseases. London: J. Johnson, 1778.

Ingber DE. Mechanical control of tissue growth: function follows form. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102(33):11571-2.

IFAA (International Federation of Associations of Anatomists). Terminologia Embryologica. Kapstadt: 2009. http://www.unifr.ch/ifaa/ (TE PrePublication, 2010: accessed Sept 21, 2012).

Ishizeki K, Saito H, Shinagawa T et al. Histochemical and immunohistochemical analysis of the mechanism of calcification of Meckel's cartilage during mandible development in rodents. J Anat 1999;194(2):265-77.

Jäger A. Untersuchung der Remodellierungsvorgänge an der Lamina dura menschlichen Alveolarknochens: Entwicklung und Anwendung eines halbautomatischen Messsystems zur histomorphometrischen Analyse. Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH, 1996.

Jernvall J und Thesleff I. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. Mech Dev 2000;92(1):19-29.

Jerosch J, Bader A, Uhr G. Knochen: curasan Taschenatlas spezial. Stuttgart: Thieme, 2002.

Jin QM, Anusaksathien O, Webb SA et al. Gene therapy of bone morphogenetic protein for periodontal tissue engineering. J Periodontol 2003;74(2):202-13.

Jussila M und Thesleff I. Signaling networks regulating tooth organogenesis and regeneration, and the specification of dental mesenchymal and epithelial cell lineages. Cold Spring Harb Perspect Biol 2012;4(4): doi:10.1101/cshperspect.a008425.

Kamiya N. The role of BMPs in bone anabolism and their potential targets SOST and DKK1. Curr Mol Pharmacol 2012;5(2):153-63.

Kang P und Svoboda KK. Epithelial-mesenchymal transformation during craniofacial development. J Dent Res 2005;84(8):678-90.

Kawakami M, Kuroda S, Yoshida CA et al. Dental follicle cell-conditioned medium enhances the formation of osteoclast-like multinucleated cells. Eur J Orthod 2000;22(6):675-82.

Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK system. Endocrinology 2001;142(12):5050-5.

Kim JY, Cho SW, Hwang HJ et al. Evidence for expansion-based temporal BMP4/NOGGIN interactions in specifying periodontium morphogenesis. Cell Tissue Res 2007;330(1):123-32.

Kjaer I. Development of deciduous mandibular incisors related to developmental stages in the mandible. Acta Odontol Scand 1980;38(4):257-62.

Kjaer I. Formation and early prenatal location of the human mental foramen. Scand J Dent Res 1989;97(1):1-7.

Kjaer I. Correlated appearance of ossification and nerve tissue in human fetal jaws. J Craniofac Genet Dev Biol 1990;10(3):329-36.

Kjaer I und Bagheri A. Prenatal development of the alveolar bone of human deciduous incisors and canines. J Dent Res 1999;78(2):667-72.

Kjaer I, Keeling JW, Fischer-Hansen B. The prenatal human cranium - normal and pathologic development. Kopenhagen: Munksgaard, 1999. Kjaer MS und Kjaer I. Human fetal hand size and hand maturity in the first half of the prenatal period. Early Hum Dev 1998;50(2):193-207.

Klein-Nulend J, Bacabac RG, Mullender MG. Mechanobiology of bone tissue. Pathol Biol (Paris) 2005;53(10):576-80.

Kletsas D, Basdra EK, Papavassiliou AG. Mechanical stress induces DNA synthesis in PDL fibroblasts by a mechanism unrelated to autocrine growth factor action. FEBS Lett 1998;430(3):358-62.

Knabe W, Washausen S, Brunnett G et al. Use of "reference series" to realign histological serial sections for threedimensional reconstructions of the positions of cellular events in the developing brain. J Neurosci Methods 2002;121(2):169-80.

Knothe Tate ML, Steck R, Forwood MR et al. In vivo demonstration of load-induced fluid flow in the rat tibia and its potential implications for processes associated with functional adaptation. J Exp Biol 2000;203(18):2737-45.

Komori T. Runx2, a multifunctional transcription factor in skeletal development. J Cell Biochem 2002;87(1):1-8.

Komori T. Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2. Cell Tissue Res 2010;339(1):189-95.

Kopf J, Petersen A, Duda GN et al. BMP2 and mechanical loading cooperatively regulate immediate early signalling events in the BMP pathway. BMC Biol 2012;10:37-45.

Kraus BS und Jordan RE. The human dentition before birth. Philadelphia: Lea and Febiger, 1965.

Kulkarni RN, Bakker AD, Everts V et al. Inhibition of osteoclastogenesis by mechanically loaded osteocytes: involvement of MEPE. Calcif Tissue Int 2010;87(5):461-8.

Lacroix B, Wolff-Quenot MJ, Haffen K. Early human hand morphology: an estimation of fetal age. Early Hum Dev 1984;9(2):127–36.

Landsberger R. Histologische Untersuchungen über das alveoläre Wachstum und seine Beziehung zu der Entwicklung des Zahnkeimes. Dtsch Monatsschr für Zahnh 1923;41:417-29.

Lee SK, Kim YS, Oh HS et al. Prenatal development of the human mandible. Anat Rec 2001;263(3):314-25.

Legendre AM. Traité des fonctions et des intégrales Euleriennes. Bd 1. Paris: Hugard-Courier, 1825.

Linkhart TA, Mohan S, Baylink DJ. Growth factors for bone growth and repair: IGF, TGF beta and BMP. Bone 1996;19:1-12.

Linß W und Fanghänel J. Histologie. Zytologie, allgemeine Histologie, mikroskopische Anatomie. Berlin: Walter de Gruyter, 1999.

Liu D, Yao S, Pan F et al. Chronology and regulation of gene expression of RANKL in the rat dental follicle. Eur J Oral Sci 2005;113(5):404-9.

Low A. Further Observations on the Ossification of the Human Lower Jaw. J Anat Physiol 1909; 44(1): 83–95.

Lungova V, Radlanski RJ, Tucker AS et al. Tooth-bone morphogenesis during postnatal stages of mouse first molar development. J Anat 2011;218(6):699-716.

MacDonald ME und Hall BK. Altered timing of the extracellular-matrix-mediated epithelial-mesenchymal interaction that initiates mandibular skeletogenesis in three inbred strains of mice: development, heterochrony, and evolutionary change in morphology. J Exp Zool 2001;291(3):258-73.

Machin GA, Sperber GH, Ongaro I et al. Computer graphic three-dimensional reconstruction of normal human embryo morphogenesis. Anat Embryol (Berl) 1996;194(5):439-44.

Mackie EJ, Ahmed YA, Tatarczuch L et al. Endochondral ossification: How cartilage is converted into bone in the developing skeleton. Int J Biochem Cell Biol 2008;40(1):46-62.

Marks SC Jr und Schroeder HE. Tooth eruption: theories and facts. Anat Rec 1996;245(2):374-93.

Matsuo I, Kuratani S, Kimura C et al. Mouse Otx2 functions in the formation and patterning of rostral head. Genes Dev 1995;9(21):2646-58.

Maurer T, Zimmermann G, Maurer S et al. Inhibition of osteoclast generation: a novel function of the bone morphogenetic protein 7/osteogenic protein 1. Mediators Inflamm 2012;doi:10.1155/2012/171209.

Merida-Velasco JA, Sanchez-Montesinos I, Espin-Ferra J et al. Developmental differences in the ossification process of the human corpus and ramus mandibulae. Anat Rec 1993;235(2):319-24.

Merida-Velasco JR, Rodriguez-Vazquez JF, Merida-Velasco JA et al. Development of the human temporomandibular joint. Anat Rec 1999;255(1):20-33.

Meyer EP und Domanico VJ. Three-dimensional reconstruction: a tissue embedding method for alignment of serial sections. J Neurosci Methods 1988;26(2):129-32.

Miller SC, de Saint-Georges L, Bowman BM et al. Bone lining cells: structure and function. Scanning Microsc 1989;3(3):953-61.

Miller SC und Jee WSS. Bone lining cells. In: Hall BK, ed. Bone: bone metabolism and mineralization. Vol 4. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992:1–19.

Mina M. Regulation of mandibular growth and morphogenesis. Crit Rev Oral Biol Med 2001;12(4):276-300.

Mina M und Kollar EJ. The induction of odontogenesis in non-dental mesenchyme combined with early murine mandibular arch epithelium. Arch Oral Biol 1987;32(2):123-7.

Mina M, Gluhak J, Upholt WB et al. Experimental analysis of Msx-1 and Msx-2 gene expression during chick mandibular morphogenesis. Dev Dyn 1995;202(2):195-214.

Mina M, Wang YH, Ivanisevic AM et al. Region- and stage-specific effects of FGFs and BMPs in chick mandibular morphogenesis. Dev Dyn 2002;223(3):333-52.

Minkin C. Bone acid phosphatase: tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclast function. Calcif Tissue Int 1982;34(3):285-90.

Mitsiadis TA, Graf D, Luder H et al. BMPs and FGFs target Notch signalling via Jagged 2 to regulate tooth morphogenesis and cytodifferentiation. Development 2010;137(18):3025-35.

Miyamoto T und Suda T. Differentiation and function of osteoclasts. Keio J Med 2003;52(1):1-7.

Moore KL. The Developing Human. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 1988.

Mori G, Ballini A, Carbone C et al. Osteogenic differentiation of dental follicle stem cells. Int J Med Sci 2012;9(6):480-7.

Mulisch M und Welsch U, Hrsg. Romeis Mikroskopische Technik. 18. Aufl. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 2010.

Murshed M, Harmey D, Millan JL et al. Unique coexpression in osteoblasts of broadly expressed genes accounts for the spatial restriction of ECM mineralization to bone. Genes Dev 2005;19(9):1093-104.

Nakayama Y, Yang L, Takai H et al. Fibroblast growth factor 2 and forskolin induce mineralization-associated genes in two kinds of osteoblast-like cells. J Oral Sci 2012;54(3):251-9.

Nanci A und Ten Cate AR. Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function. 6th ed. St. Louis: Mosby-Wolfe, 2003.

Neumann K, Moegelin A, Temminghoff M et al. 3D-computed tomography: a new method for the evaluation of fetal cranial morphology. J Craniofac Genet Dev Biol 1997;17(1):9-22.

Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR et al., eds. Carranza's Clinical Periodontology. 11th ed. St. Louis, Missouri: Saunders, 2011.

Nieminen P, ed. Gene expression in tooth. Helsinki: 2007. http://bite-it.helsinki.fi/ (maintained by Tooth and Craniofacial Development Group of the Developmental Biology Programme, Institute of Biotechnology, University of Helsinki: accessed Oct 10, 2012).

Nimigean VR, Nimigean V, Bencze MA et al. Alveolar bone dehiscences and fenestrations: an anatomical study and review. Rom J Morphol Embryol 2009;50(3):391-7.

Norberg O. Die Morphogenese der primitiven Zahnalveolen beim Menschen und ihre Bedeutung für die Stellungsanomalien der Zähne. Embryologische Studie. Anat Embryol 1933;100(3):394-432.

Ohazama A, Courtney JM, Sharpe PT. Opg, Rank, and Rankl in tooth development: co-ordination of odontogenesis and osteogenesis. J Dent Res 2004;83(3):241-4.

Okamoto M, Murai J, Yoshikawa H et al. Bone morphogenetic proteins in bone stimulate osteoclasts and osteoblasts during bone development. J Bone Miner Res 2006;21(7):1022-33.

Olsen BR, Reginato AM, Wang W. Bone development. Annu Rev Cell Dev Biol 2000;16:191-220.

Ongaro I, Sperber GH, Machin GA et al. Fiducial points for three-dimensional computer-assisted reconstruction of serial light microscopic sections of umbilical cord. Anat Rec 1991;229(2):285-9.

Ooë T. Human Tooth and Dental Arch Development. Tokyo: Ishiyaku Publishers, 1981.

O'Rahilly R und Müller F. Developmental stages in human embryos: including a revision of Streeter's "horizons" and a survey of the Carnegie Collection. Washington, D. C.: Carnegie Institution of Washington Publication, 1987.

O'Rahilly R und Müller F. Prenatal Ages and Stages - Measures and Errors. Teratology 2000;61(5):382-4.

Orliaguet T, Dechelotte P, Scheye T et al. The relationship between Meckel's cartilage and the development of the human fetal mandible. Surg Radiol Anat 1993;15(2):113-8.

Orbán B. Beziehungen zwischen Zahn und Konochen. Bewegung der Zahnkeime. Anat Embryol 1927; 83(5):804-16. Osborn JW und Price DG. An autoradiographic study of periodontal development in the mouse. J Dent Res 1988;67(2):455-61.

Palmer RM und Lumsden AG. Development of periodontal ligament and alveolar bone in homografted recombinations of enamel organs and papillary, pulpal and follicular mesenchyme in the mouse. Arch Oral Biol 1987;32(4):281-9.

Papachristou DJ, Papachroni KK, Basdra EK et al. Signaling networks and transcription factors regulating mechanotransduction in bone. Bioessays 2009;31(7):794-804.

Peters H und Balling R. Teeth. Where and how to make them. Trends Genet 1999;15(2):59-65.

Plackova A. Ein Beitrag zum Studium der Entwicklung der Zahnleiste und der Vorhofleiste beim Menschenembryo. Dtsch Zahnärztl Z 1963;39:265-72.

Pogoda P, Priemel M, Rueger JM et al. Bone remodeling: new aspects of a key process that controls skeletal maintenance and repair. Osteoporos Int 2005;16(2):18-24.

Porntaveetus T, Otsuka-Tanaka Y, Basson MA et al. Expression of fibroblast growth factors (Fgfs) in murine tooth development. J Anat 2011;218(5):534-43.

Proff P und Römer P. The molecular mechanism behind bone remodelling: a review. Clin Oral Investig 2009;13(4):355-62.

Proffit WR und Frazier-Bowers SA. Mechanism and control of tooth eruption: overview and clinical implications. Orthod Craniofac Res 2009;12(2):59-66.

Radlanski RJ. Contributions to the Development of Human Deciduous Tooth Primordia. Illinois: Quintessence Publishing Co, Inc, 1993.

Radlanski RJ. Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie. 1. Aufl. Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH, 2011.

Radlanski RJ und Jäger A. Computergestütze 3-D-Rekonstruktion zur Darstellung embryonaler Gestaltentwicklung. Wiss Z Ernst-Moritz-Arndt-Univ Greifswald 1990;39-40:68-9.

Radlanski RJ, Kjaer I, Vastardis H et al. Morphometric studies on the fetal development of the human mandible. Fortschr Kieferorthop 1994;55(2):77-83.

Radlanski RJ, van der Linden FP, Ohnesorge I. 4D-computerized visualisation of human craniofacial skeletal growth and of the development of the dentition. Ann Anat 1999;181(1):3-8.

Radlanski RJ, Renz H, Müller U et al. Prenatal morphogenesis of the human mental foramen. Eur J Oral Sci 2002;110(6):452–9.

Radlanski RJ, Renz H, Klarkowski MC. Prenatal development of the human mandible. 3D reconstructions, morphometry and bone remodelling pattern, sizes 12-117 mm CRL. Anat Embryol (Berl) 2003;207(3):221-32.

Radlanski RJ und Renz H. Genes, forces and forms: mechanical aspects of prenatal craniofacial development. Dev Dyn 2006;235(5):1219-29.

Radlanski RJ und Renz H. An atlas of prenatal development of the human orofacial region. Eur J Oral Sci 2010;118(4):321-4.

Radlanski RJ, Renz H, Kalinke U et al. Prenatal Formation of the Maxillary and Mandibular Alveolar Bone in Humans. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol 2011;49(3):113-5.

Roberts N, Magee D, Song Y et al. Toward Routine Use of 3D Histopathology as a Research Tool. Am J Pathol 2012;180(5):1835-42.

Rodriguez-Vazquez JF, Merida-Velasco JR, Merida-Velasco JA et al. Development of Meckel's cartilage in the symphyseal region in man. Anat Rec 1997;249(2):249-54.

Schroeder HE. The periodontium. In: Oksche A, Vollrath L, eds. Handbook of Microscopic Anatomy. Vol. V/5. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1986.

Schroeder HE. Orale Strukturbiologie: Entwicklungsgeschichte, Struktur und Funktion normaler Hart- und Weichgewebe der Mundhöhle und des Kiefergelenks. 5. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2000.

Schumacher GH und Schmidt H. Anatomie und Biochemie der Zähne. 4. Aufl. Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit, 1990.

Schuster FP. Zur Entwicklung des Kieferknochens im Bereich der Zahnanlagen. Histologische und morphologische Untersuchungen an der fetalen Mandibula des Menschen während des Glockenstadiums der Zahnanlagen (68 - 160 mm SSL). Diss Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2012.

Sharpe PT. Homeobox genes and orofacial development. Connect Tissue Res 1995;32(1-4):17-25.

Shigenobu N, Hisano M, Shima S et al. Patterns of dental crowding in the lower arch and contributing factors. A statistical study. Angle Orthod 2007;77(2):303-10.

Shirakabe K, Terasawa K, Miyama K et al. Regulation of the activity of the transcription factor Runx2 by two homeobox proteins, Msx2 and Dlx5. Genes Cells 2001;6(10):851-6.

Silvestrini G, Ballanti P, Patacchioli F et al. Detection of osteoprotegerin (OPG) and its ligand (RANKL) mRNA and protein in femur and tibia of the rat. J Mol Histol 2005;36(1-2):59-67.

Smulian JC, Campbell WA, Rodis JF et al. Gender-specific second-trimester biometry. Am J Obstet Gynecol 1995;173(4):1195–201.

Sodek J, Ganss B, McKee MD. Osteopontin. Crit Rev Oral Biol Med 2000;11(3):279-303.

Sodek J und McKee MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. Periodontol 2000 2000;24:99-126.

Soft Imaging System GmbH. analySIS® Handbuch ColorView IIIu. Münster: Olympus Soft Imaging Solutions, 2004.

Soft Imaging System GmbH. analySIS® Benutzerhandbuch 3D-Bearbeitung. Münster: Olympus Soft Imaging Solutions, 2008.

Sperber GH, Sperber SM, Guttmann GD. Craniofacial Embryogenetics and Development. 2nd ed. Shelton: People's Medical Pub. House USA, 2010.

Steding G. Die Ursachen der embryonalen Epithelverdickungen. Acta Anat (Basel) 1967;68(1):37-67.

Stein G und Weinmann J. Die physiologische Wanderung der Zähne. Zeitschr für Stomatol 1925;23:733-44.

Streeter GL. Developmental horizons in human embryos. Description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. In: Carnegie Institution of Washington, Pub. 541. Contrib Embryol 1942;30(197):211-45.

Streicher J, Weninger WJ, Müller GB. External marker-based automatic congruencing: a new method of 3D reconstruction from serial sections. Anat Rec 1997;248(4):583-602.

Tan SD, de Vries TJ, Kuijpers-Jagtman AM et al. Osteocytes subjected to fluid flow inhibit osteoclast formation and bone resorption. Bone 2007;41(5):745-51.

Ten Cate AR. The development of the periodontium - a largely ectomesenchymally derived unit. Periodontol 2000 1997;13:9-19.

Ten Cate AR und Mills C. The development of the periodontium: the origin of alveolar bone. Anat Rec 1972;173(1):69-77.

Thesleff I. Homeobox genes and growth factors in regulation of craniofacial and tooth morphogenesis. Acta Odontol Scand 1995;53(3):129-34.

Thomas BL, Tucker AS, Qui M et al. Role of Dlx-1 and Dlx-2 genes in patterning of the murine dentition. Development 1997;124(23):4811-8.

Thomas BL und Sharpe PT. Patterning of the murine dentition by homeobox genes. Eur J Oral Sci 1998;106(1):48-54.

Tucker AS, Matthews KL, Sharpe PT. Transformation of tooth type induced by inhibition of BMP signaling. Science 1998;282(5391):1136-8.

Tucker AS und Sharpe PT. The cutting-edge of mammalian development; how the embryo makes teeth. Nat Rev Genet 2004;5(7):499-508.

Ulfig N, Neudörfer F, Bohl J. Distribution patterns of vimentin-immunoreactive structures in the human prosencephalon during the second half of gestation. J Anat 1999;195(1):87–100.

Väänänen HK, Zhao H, Mulari M et al. The cell biology of osteoclast function. J Cell Sci 2000;113(3):377-81.

Väänänen HK und Laitala-Leinonen T. Osteoclast lineage and function. Arch Biochem Biophys 2008;473(2):132-8.

Weinmann JP. Bone changes related to eruption of the teeth. Angle Orthod 1941;11(2):83-99.

Weiss K, Stock D, Zhao Z et al. Perspectives on genetic aspects of dental patterning. Eur J Oral Sci 1998;106:55-63.

Wetzel G. Lehrbuch der Anatomie für Zahnärzte und Studierende der Zahnheilkunde. 3. Aufl. Jena: G. Fischer, 1933.

Wise GE. Cellular and molecular basis of tooth eruption. Orthod Craniofac Res 2009;12(2):67-73.

Wise GE und King GJ. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. J Dent Res 2008;87(5):414-34.

Wise GE, He H, Gutierrez DL et al. Requirement of alveolar bone formation for eruption of rat molars. Eur J Oral Sci 2011;119(5):333-8.

Witt M und Kasper M. Distribution of cytokeratin filaments and vimentin in developing human taste buds. Anat Embryol (Berl) 1999;199(4):291–9.

Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH. Parodontologie. Farbatlanten der Zahnmedizin Bd. 1., 3. Aufl. Stuttgart: Thieme-Verlag, 2003.

Wyganowska-Swiatkowska M und Przystanska A. The Meckel's cartilage in human embryonic and early fetal periods. Anat Sci Int 2011;86(2):98-107.

Yada M, Yamaguchi K, Tsuji T. NGF stimulates differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells. Biochem Biophys Res Commun 1994;205(2):1187-93.

Yamazaki H, Tsuneto M, Yoshino M et al. Potential of dental mesenchymal cells in developing teeth. Stem Cells 2007;25(1):78-87.

Yang Y. Skeletal morphogenesis during embryonic development. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2009;19(3):197-218.

Yao S, Prpic V, Pan F et al. TNF-alpha upregulates expression of BMP-2 and BMP-3 genes in the rat dental follicle - implications for tooth eruption. Connect Tissue Res 2010;51(1):59-66.

Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. Endocrinology 1998;139(3):1329-37.

Yelbuz TM, Choma MA, Thrane L et al. Optical coherence tomography: a new high-resolution imaging technology to study cardiac development in chick embryos. Circulation 2002;106(22):2771-4.

Yelick PC und Vacanti JP. Bioengineered teeth from tooth bud cells. Dent Clin North Am 2006;50(2):191-203, VIII.

Yoshikawa DK und Kollar EJ. Recombination experiments on the odontogenic roles of mouse dental papilla and dental sac tissues in ocular grafts. Arch Oral Biol 1981;26(4):303-7.

Young CS, Abukawa H, Asrican R et al. Tissue-engineered hybrid tooth and bone. Tissue Eng 2005;11(9-10):1599-610.

Yu J, Shi J, Jin Y. Current approaches and challenges in making a bio-tooth. Tissue Eng Part B Rev 2008;14(3):307-19.

Zhang Z, Song Y, Zhang X et al. Msx1/Bmp4 genetic pathway regulates mammalian alveolar bone formation via induction of Dlx5 and Cbfa1. Mech Dev 2003;120(12):1469-79.

Zheng Y, Zhang J, Cao X et al. Tooth hard tissue stimulates bone remodeling as a potential motive force during tooth eruption. Mol Med Report 2012;5(5):1207-11.

Zuckerkandl E. Mikroskopische Anatomie (der Mundhöhle mit besonderer Berücksichtigung der Zähne). In: Scheff J, Hrsg. Handbuch der Zahnheilkunde. Bd. 1. Wien: Alfred Hölder, 1891.

10 ANHANG

10.1 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

10.2 Publikationsliste

- Tsengelsaikhan N, Schuster F, Zimmermann C, Renz H, Radlanski RJ. Formation of the Mandibular Alveolar Bone in Humans. 10th TMD (Tooth Morphogenesis and Differentiation) Meeting 1.-4. Sept. 2010, Berlin, Tagungsband S. 128.
- Radlanski RJ, Renz H, Kalinke U, Tsengelsaikhan N, Konietzny M, Schuster F, Ditscher S, Zimmermann C. Prenatal Formation of the Maxillary and Mandibular Alveolar Bone in Humans. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol 2011;49(3):113-5.
- Schuster F, Zimmermann C, Tsengelsaikhan N, Renz H, Radlanski RJ. Zur pränatalen Morphogenese des Alveolarfortsatzes des Menschen - Untersuchungen an der fetalen Mandibula in den Entwicklungsstadien 19 - 270 mm SSL. 44. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung der DGZMK, 12.-13.1.2012 in Mainz, Tagungsband S. 55.
- Radlanski RJ, Renz H, Matalova E, KalinkeU, Konietzny M, R. Mey R, Tsengelsaikhan N, Schuster F, Wehofsky R, Zimmermann C. Zusammenhang zwischen Abstand und Knochenumbau bei der Zahn- und Alveolenentwicklung? 44. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung der DGZMK, 12.-13.1.2012 in Mainz, Tagungsband S. 26.
- 5. Zimmermann C, Renz H, Radlanski RJ. 3D-Models of Physiological Tissue Interactions -A Procedural Method for Computer Assisted 3D-Reconstructions and their Importance for the Depiction of Tissue Interactions Illustrated on the Example of Tooth-Bone-Development. Konference mladých vědeckých pracovníků s mezinárodní účastí 2012 na FVL VFU Brno, 29.-30. 5. 2012 in Brünn, Tagungsband S.13-6.

10.3 Eidesstattliche Versicherung

"Ich, Camilla Angela Zimmermann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Zur Entwicklung des Kieferknochens im Bereich der Zahnanlagen - Histologische und morphologische Untersuchungen an der fetalen Mandibula des Menschen während des späten Glockenstadiums der Zahnanlagen (160 -270 mm SSL)", selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe "Uniform Requirements for Manuscripts (URM)" des ICMJE *-www.icmje.org*) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Berlin, den 04.02.2013

Camilla A. Zimmermann

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Camilla Angela Zimmermann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

 Tsengelsaikhan N, Schuster F, Zimmermann C, Renz H, Radlanski RJ. Formation of the Mandibular Alveolar Bone in Humans.10th TMD (Tooth Morphogenesis and Differentiation) Meeting 1.-4.9.2010, Berlin, Tagungsband S. 128.

Beitrag im Einzelnen: Erstellung, Auswertung und Präsentation erster Befunde für die Entwicklungsstadien 160-270 mm SSL, Mitarbeit an der synoptischen Darstellung dieser Befunde im Entwicklungszeitraum 19-270 mm SSL.

 Radlanski RJ, Renz H, Kalinke U, Tsengelsaikhan N, Konietzny M, Schuster F, Ditscher S, Zimmermann C. Prenatal Formation of the Maxillary and Mandibular Alveolar Bone in Humans. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol 2011;49(3):113-5.

Beitrag im Einzelnen: Erstellung und Auswertung der Befunde für die Entwicklungsstadien 160-270 mm SSL, Mitarbeit an der synoptischen Darstellung dieser Befunde im Entwicklungszeitraum 19-270 mm SSL.

 Schuster F, Zimmermann C, Tsengelsaikhan N, Renz H, Radlanski RJ. Zur pränatalen Morphogenese des Alveolarfortsatzes des Menschen - Untersuchungen an der fetalen Mandibula in den Entwicklungsstadien 19-270 mm SSL. 44. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung der DGZMK, 12.-13.1.2012 in Mainz, Tagungsband S. 55.

Beitrag im Einzelnen: Erstellung, Auswertung und Präsentation neuer Befunde für die Entwicklungsstadien 160-270 mm SSL, maßgebliche Mitarbeit an der synoptischen Darstellung dieser Befunde im Entwicklungszeitraum 19-270 mm SSL, maßgeblicher Anteil am schriftlich eingereichten Beitrag.

 Radlanski RJ, Renz H, Matalova E, KalinkeU, Konietzny M, R. Mey R, Tsengelsaikhan N, Schuster F, Wehofsky R, Zimmermann C. Zusammenhang zwischen Abstand und Knochenumbau bei der Zahn- und Alveolenentwicklung? 44. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung der DGZMK, 12.-13.1.2012 in Mainz, Tagungsband S. 26.

Beitrag im Einzelnen: Erstellung, Auswertung und Präsentation neuer Befunde für die Entwicklungsstadien 160-270 mm SSL, maßgebliche Mitarbeit an der synoptischen Darstellung dieser Befunde im Entwicklungszeitraum 19-270 mm SSL, maßgeblicher Anteil am schriftlich eingereichten Beitrag.

 Zimmermann C, Renz H, Radlanski RJ. A Procedural Method for Computer Assisted 3D-Reconstructions and their Importance for the Depiction of Tissue Interactions illustrated on the Example of Tooth-Bone-Development. Konference mladých vědeckých pracovníků s mezinárodní účastí 2012 na FVL VFU Brno, 29.-30.5.2012 in Brünn, Tagungsband S. 13-16.

Beitrag im Einzelnen: Eigenständig erarbeitete und präsentierte Abhandlung über die im Rahmen der Dissertation genutzte Methode der dreidimensionalen Rekonstruktion anatomischer Strukturen aus histologischen Schnittserien.

Berlin, den 04.02.2013

Camilla A. Zimmermann

10.4 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Ralf Johannes Radlanski, dem Spiritus rector dieser von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützten Untersuchungsreihe. Als wissenschaftliches Vorbild hat er meine Arbeit durch Anregungen, fruchtbare Diskussion und interessierte Anteilnahme stets gefördert und begleitet. Ihm verdanke ich auch die Anregung zu ersten wissenschaftlichen Publikationen und zur aktiven Teilnahme an nationalen wie internationalen Kongressen und Tagungen.

Auch den Mitarbeitern der Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie Herrn Dr. Herbert Renz, Frau Irene Schwarz, Frau Barabara Danielowski und Frau Beate Lion, sowie meinen Mitdoktoranden Herrn Dr. Felix Schuster und Frau Nyamdorj Tsengelsaikhan danke ich für ihre freundliche Unterstützung.

Und schließlich möchte ich besonders herzlich meinen Eltern danken, ohne deren allzeitige Ermutigung und Unterstützung diese Arbeit nicht entstanden wäre.