

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

DISSERTATION

**Zur Entwicklung der Wurzeln und der Bildung des dentalen Zementes
im Zusammenhang mit dem peridentalen Knochen.**

Histologische und morphologische Untersuchungen der Molarenregion der
Maus während postnataler Stadien P14-P40.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Valentina Woth

aus Bickenbach an der Bergstraße

Datum der Promotion: 05. Juni 2016

*„Das schönste Glück des
denkenden Menschen ist, das
Erforschliche erforscht zu haben
und das Unerforschliche ruhig
zu verehren.“ (J. W. von Goethe)*

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	3
1 ZUSAMMENFASSUNG	6
1.1 Abstrakt (deutsch)	6
1.2 Abstract (english)	7
2 EINLEITUNG	8
3 LITERATURÜBERSICHT	10
3.1 Strukturbiologische und mikrostrukturelle Aspekte der Zementogenese	10
3.2 Entstehung und Lokalisation der verschiedenen Zementarten	11
3.2.1 Azellulär-afibrilläres Zement	12
3.2.2 Azelluläres Fremdfaserzement	12
3.2.3 Zelluläres und azelluläres Eigenfaserzement.....	13
3.2.4 Zelluläres Gemischtfaserzement.....	14
3.2.5 Zwischenzement	15
3.2.6 Zementoid	15
3.3 Anatomische Grundlagen der Wurzelbildung	15
3.4 Molekularbiologische Regulation der Zementbildung	16
3.5 Entstehung des peridentalen Knochens im Molarenbereich und die Remodellierungsprozesse während der Odontogenese	17
3.6 Molekularbiologische Regulation im <i>Tooth-Bone-Interface</i>	19
4 FRAGESTELLUNG	22
5 MATERIAL UND METHODE	23
5.1 Material und Färbemethode.....	23
5.2 Methode der 3D-Rekonstruktion aus Schnittserien.....	25
5.2.1 Vorbemerkung	25
5.2.2 Schnittserienherstellung und Bilderfassung	25
5.2.3 3D-Rekonstruktion	25
5.3 Histomorphologische Zelldifferenzierung.....	29
5.3.1 Knochenapposition und Knochenresorption	29
5.4 Darstellung der Verteilung des azellulären und zellulären Zementes	32
5.5 Dickenzunahme des Zementes	33
5.6 Messung in der 3D-Rekonstruktion.....	34
6 ERGEBNISSE	36
6.1 Vorbemerkungen	36
6.2 Stadium P14.....	37
6.2.1 Molar M ₁	37
6.2.2 Molar M ₂	39

INHALTSVERZEICHNIS

6.2.3 Molar M ₃	41
6.3 Stadium P16.....	45
6.3.1 Molar M ₁	45
6.3.2 Molar M ₂	47
6.3.3 Molar M ₃	49
6.4 Stadium P20.....	54
6.4.1 Molar M ₁	54
6.4.2 Molar M ₂	56
6.4.3 Molar M ₃	58
6.5 Stadium P22.....	63
6.5.1 Molar M ₁	63
6.5.2 Molar M ₂	65
6.5.3 Molar M ₃	67
6.6 Stadium P26.....	72
6.6.1 Molar M ₁	72
6.6.2 Molar M ₂	74
6.6.3 Molar M ₃	76
6.7 Stadium P32.....	81
6.7.1 Molar M ₁	81
6.7.2 Molar M ₂	83
6.7.3 Molar M ₃	85
6.8 Stadium P36.....	89
6.8.1 Molar M ₁	89
6.8.2 Molar M ₂	91
6.8.3 Molar M ₃	93
6.9 Stadium P40.....	98
6.9.1 Molar M ₁	98
6.9.2 Molar M ₂	100
6.9.3 Molar M ₃	102
6.10 Morphometrische Ergebnisse	107
6.10.1 Messungen der Wurzellänge M ₁ -M ₃ im 3D-Modell.....	107
6.10.2 Messungen der Dicke des zellulären Zementes im histologischen Schnitt (Alcianblau)	109
7 DISKUSSION	113
7.1 Material.....	113
7.2 Methode.....	113
7.2.1 Färbemethode	113
7.2.2 3D-Rekonstruktionstechnik	114
7.3 Ergebnisse.....	116
7.3.1 Entwicklung der Molaren M ₁ -M ₃ und der Wurzelbildung.....	116

INHALTSVERZEICHNIS

7.4	Vorbemerkung.....	118
7.4.1	Wurzelbildung und Längenmessung	119
7.4.2	Zemententwicklung und Dickenzunahme des zellulären Zementes.....	120
7.5	Zementdicke und die Drift der Zähne	122
7.6	Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M ₁ , M ₂ und M ₃	123
7.7	3D-Rekonstruktion und molekularbiologische Zusammenhänge im <i>Tooth-Bone-Interface</i>	124
8	LITERATURVERZEICHNIS	126
9	ANHANG	135
9.1	Lebenslauf	135
9.2	Publikationsliste	136
9.3	Eidesstattliche Versicherung	137
9.4	Danksagung	139

1 ZUSAMMENFASSUNG

1.1 Abstrakt (deutsch)

Die Verankerung des Zahnes in der Alveole ist nur durch einen intakten Zahnhalteapparat möglich. Die Wurzelbildung, die Zementogenese, und die Entstehung des peridentalen Knochens sind unverzichtbar für die Insertion der Desmodontalfasern und damit für die Befestigung des Zahnes in der Alveole. Die Entwicklung der Molaren M_1 - M_3 und die Knochenumbauvorgänge in den Alveolen, das „Bone Remodeling“, sind unter anderem auch für das Verständnis des Zahndurchbruches von Bedeutung.

Es wurden in der vorliegenden Arbeit die Entwicklung der Molaren M_1 - M_3 , die zeitlich-räumliche Entwicklung des dentalen Zementes und der peridentale Knochen während postnataler Stadien P14-P40 bei der Maus (*Mus musculus*) untersucht.

Außerdem wurden die Zementdicke des zellulären Zementes und die Wurzellänge der Molaren M_1 - M_3 morphometrisch analysiert.

Die ermittelten Ergebnisse führten zu folgenden Schlussfolgerungen:

1. Das Wurzelwachstum bei den Mausmolaren M_1 - M_3 ist ein kontinuierlicher Prozess, wobei die Entwicklung des Molaren M_3 im Vergleich mit den Molaren M_1 und M_2 insgesamt zeitlich verzögert eintritt.
2. Auch die Bildung des azellulären und zellulären Zementes ist ein kontinuierlicher Prozess, während die Dickenzunahme des zellulären Zementes mit dem Alter korreliert.
3. Die Knochenumbauvorgänge in den Alveolen M_1 - M_3 nehmen mit dem Alter ab. In den apikalen Bereichen findet - bedingt durch das Wurzelwachstum - vermehrt Knochenresorption statt, während in den interdentalen und interrädikulären Septa Knochenapposition dominiert.
4. Die knöcherne Umgebung, in der sich der Molar M_3 zeitlich verzögert zu den Molaren M_1 und M_2 entwickelt, kann nicht als Modell für die Dentition des Menschen angesehen werden, weil die Maus, anders als beim Menschen, nicht über einen dünnen Knochenkanal, das sogenannte „*Gubernaculum*“, verfügt.

Durch die 3D-Rekonstruktionen, das histomorphologische Verständnis von Wurzel- und Zementbildung und der Knochenumbauzonen innerhalb der Alveole ist die Voraussetzung geschaffen, um zukünftig weiterführende Untersuchungen hinsichtlich der räumlichen Zuordnung molekularbiologischer Prozesse bei der Entstehung des *Tooth-Bone-Interfaces* zu ermöglichen.

1.2 Abstract (english)

The anchorage of the tooth in the alveolus is only possible through an intact periodontal ligament. The root development, the cementogenesis, and the formation of the periodontal bone are essential for the insertion of the periodontal fibers and thus for the attachment of the tooth in the alveolus. The growth of the molars M_1 - M_3 and the bone remodeling in the alveoli are also important for the understanding of the eruption.

In this thesis, the development of molars M_1 - M_3 , the spatio-temporal expansion of the dental cementum and the periodontal bone of the mouse (*Mus musculus*) were studied during postnatal stages P14-P40. Furthermore, the cementum thickness of the cellular cementum and the root lengths of the molars were measured.

The results led to the following conclusions:

1. Root formation in the molars M_1 - M_3 of *Mus musculus* is a continuous process while the molar M_3 lags behind of M_1 and M_2 .
2. The development of acellular and cellular cementum is also a continuous process. The increase in thickness of the cellular cementum is correlated with age.
3. The bone remodeling in the alveoli of M_1 - M_3 decreases with age. In the apical areas of the roots bone resorption was increasingly found - due to root formation - whereas the interdental and interradicular septa were mainly dominated by bone apposition.
4. The bony environment in which the molar M_3 develops delayed in comparison to the molars M_1 and M_2 , cannot be considered as a model for the second dentition of humans because the mouse does not have a thin bony canal, the so-called "*Gubernaculum*".

3D-reconstructions and the histomorphological understanding of root formation, cementum formation and bone remodeling zones within the alveoli, are a precondition to allow further investigations with regard to the spatial arrangement of molecular processes in the development of the Tooth-Bone-Interface.

2 EINLEITUNG

Der Zahnhalteapparat (Parodont) ist eine komplexe anatomische Struktur, die sich bekanntermaßen in folgende Strukturen unterteilen lässt: Wurzelzement, Alveolarknochen, Wurzelhaut (Desmodont) und Gingiva (marginales Parodont) [SCHROEDER 1986; RADLANSKI 2011].

Die Wurzelbildung, die Zementogenese, und die Entstehung des Alveolarknochens sind essenziell für die Entwicklung der Zahn-Knochen-Verbindung. Besonders im Hinblick auf die Insertion der Parodontalfasern [SELVIG 1964; BOSSHARDT und SELVIG 1997] spielt das dentale Zement als „mineralisiertes Bindegewebe, das weder vaskularisiert noch innerviert ist, und die Oberfläche des Dentins mit einer dünnen Schicht bedeckt“ [RADLANSKI 2011], eine entscheidende Rolle bei der Zahnverankerung in der Alveole.

Schon 1950 versuchte BROWN, die Wurzeloberfläche in Größe und Beschaffenheit mit der sogenannten „membrane technique“ zu analysieren und fand heraus, dass die Wurzeloberfläche mit den verschiedenen Zahnformen variiert. Hierbei wurden die Wurzeln von bleibenden menschlichen Zähnen mit einer speziellen Latex-Lösung bestrichen. Danach wurde die entstandene Schicht von den Wurzeln wieder abgelöst und auf ein Karopapier gelegt. Die Wurzeloberfläche konnte somit durch Zählen der Quadrate vermessen werden.

Verschiedene Arten von Zement, insbesondere azelluläres Zement im zervikalen Abschnitt der Wurzel und zelluläres Zement, das den apikalen Bereich der Wurzel bedeckt, sind bereits von vielen Autoren untersucht worden [u.a. RETZIUS 1837; KLINGSBERG und BUTCHER 1960; BOSSHARDT und SELVIG 1997; DIEKWISCH 2001; NANJI und BOSSHARDT 2006; FOSTER 2012].

Auch die Knochenumbauvorgänge im Bereich der Zahnanlagen wurden bereits untersucht [SCHUSTER 2012; ALFAQEEH et al. 2013; ZIMMERMANN 2013; RADLANSKI et al. 2015].

Wie sich jedoch die zeitlich-räumliche Entwicklung und Morphogenese des dentalen Zementes in Zusammenhang mit der Wurzelbildung und des Alveolarknochens vollzieht, ist lückenhaft und nur wenig systematisch beschrieben worden.

Als weit verbreitetes Tiermodell dient hierbei das Mausmodell in Bezug auf die Zahn-Morphogenese im Vergleich mit der Zahnentwicklung des Menschen [STREELMAN et al. 2003; LUNGOVA et al. 2011].

EINLEITUNG

Hierbei wurde in der Vergangenheit hauptsächlich der Molar M_1 genauer betrachtet [LUNGOVA et al. 2011]. Es muss aber berücksichtigt werden, dass sich die Molaren M_1 und M_2 im Gegensatz zu Molar M_3 in Bezug auf die Bildung der Wurzel, des Zementes und des umgebenden Knochens unterschiedlich verhalten. Die Bildung dieser Strukturen bei den Molaren M_1 und M_2 ähneln eher den Zähnen der 1. Dentition des Menschen, während Modalitäten bei Molar M_3 eher den Verhältnissen der 2. Dentition ähneln [CHLASTAKOVA et al. 2011; RADLANSKI 2011]. Die Entwicklung des Molaren M_3 , der sich bei der Maus erst postnatal und in einem schon weitgehend ossifizierten Bereich entwickelt, muss bei diesem Vergleich besonders berücksichtigt werden. Eine Pilotstudie zur Entwicklung des Molaren M_3 stellt die Arbeit von CHLASTAKOVA et al. [2011] dar.

Das Projekt „Morphologische und zelluläre Interaktionen bei der Verankerung des Zahnes in der Alveole, Entwicklung von Zahnanlage, Knochen und Desmodont“¹ befasst sich mit genau dieser Problematik und darauf aufbauend die vorliegende Arbeit.

Ihr Ziel ist die vollständige dreidimensionale Darstellung der Molaren M_1 , M_2 und M_3 , der Wurzelbildung sowie die zeitlich-räumliche Entwicklung des dentalen Zementes im Zusammenhang mit den Knochenumbauvorgängen der Mandibula während der postnatalen Stadien P14-P40 bei der Maus. Die Untersuchung soll ferner Einblicke geben in die unterschiedlichen Entwicklungsumgebungen der Molaren M_1 und M_2 im Vergleich mit dem Molaren M_3 und die daraus resultierenden unterschiedlichen Regulationsmechanismen in der Zahn-Knochen-Verbindung aufzeigen. Zeitgleich entstanden die Arbeiten von MEY [2015] über die postnatalen Stadien P0-P20, und von NOWAK [2015] mit dem Schwerpunkt „Desmodontalfasern“ als wichtiger Bestandteil des gesamten Projektes.

Im Hinblick auf das wachsende Interesse an der molekularen Regulation im *Tooth-Bone-Interface* wird es künftig wichtig sein, die Flut an biochemischen Signalen sowohl räumlich als auch funktionell zuordnen zu können. Die 3D-Rekonstruktion bietet hierbei die topografische Grundlage, um bestimmte Signalmoleküle zu lokalisieren und deren Wirkstrecken nachvollziehen zu können. Die Morphogenese der Zahnwurzel, die zeitlich-räumliche Entwicklung des dentalen Zementes und die Knochenumbauvorgänge in der Alveole stellen somit die Grundlage für weiterführende Untersuchungen im *Tooth-Bone-Interface* dar.

Der Versuch der Implantation von künstlichen Zähnen aus der Retorte oder das sogenannte „*Tooth-Engineering*“ werden auch in Zukunft im Fokus der Forschung über das

¹Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) Ra 428/1-9 und der Grant Agency of the Czech Republic (GA CR), Prof. Dr. E. Matalova.

Zahn-Knochen-System stehen [OHAZAMA et al. 2004; MODINO und SHARPE 2005; SVANDOVÁ et al. 2014].

3 LITERATURÜBERSICHT

3.1 Strukturbiologische und mikrostrukturelle Aspekte der Zementogenese

Die ersten Untersuchungen über die Struktur des dentalen Zementes gehen auf Malpighi im 16. Jahrhundert zurück [ARZATE et al. 2015]. Ab dem 18. Jahrhundert wurde das Zement weiter an Pferde- und Elefantenzähnen erforscht, damals war man noch der Meinung, dass die Zähne nur aus Schmelz und Dentin bestünden. Die Studenten des Physiologen Jan Evangelista Purkinje, Fränkel und Raschkow (Universität Prag), erforschten 1835 zum ersten Mal das dentale Zement an menschlichen Zähnen [DENTON 1939]. Auch ANDERS ADOLF RETZIUS [1837] war einer der ersten, der das dentale Zement untersuchte und die sogenannten „Striae“ (Riefen, Rillen) im Zement entdeckte.

Das Zement stellt die Verbindung zwischen Wurzel dentin und dem Parodontalligament [LEHNEN 2010] dar und kann sowohl als strukturbiologische Komponente des Zahnes als auch des Zahnhalteapparates angesehen werden. Die Bildung des Wurzelzementes ist mit der Entstehung der Zahnwurzel eng verknüpft.

Die Meinungen in der Literatur zur Entwicklung und Differenzierung der Zementoprogenitorzellen sind ebenso wenig erforscht wie die Zelldynamik der Zementoblasten während der normalen Entwicklung, der Reparatur oder Regeneration [BOSSHARDT und SELVIG 1997]. Immer wieder wurde über die Mitwirkung der Gewebe von Epithel und Mesenchym debattiert [TEN CATE 1969 a und b; HAMMARSTRÖM, ALATLI und FONG 1996].

Die klassische Theorie besagt, dass sich mesenchymale Zellen aus dem dentalen Zahnsäckchen zu Zementoblasten differenzieren und Zement produzieren, wenn sich die Hertwig-Epithelscheide² (HERS) auflöst [TEN CATE 1969 a und b; FURSETH et al. 1986; SCHROEDER 1986; RADLANSKI 2011].

VON BRUNN [1891] hatte ursprünglich die Auflösung der HERS und die damit verbundene Penetration mit Bindegewebe aus dem Zahnsäckchen beschrieben.

Andere Autoren behaupteten, dass die Zellen aus dem Zahnsäckchen direkt in Kontakt mit dem Wurzel dentin treten [ORBAN 1944].

²Oskar Hertwig (1849-1919), Anatom in Berlin.

LITERATURÜBERSICHT

SCHOUR [1953], CHO und GARANT [1988] vertraten die Meinung, dass es sich mehr um einen aktiven Prozess und eine Migration der Zellen handele.

Einen ganz anderen Ansatz bieten Studien, die besagen, dass die Zementblasten von epithelialen Zellen abstammen [SLAVKIN 1976]. Geht man zurück auf HERTWIG [1874], so ist das sogenannte „Schmelzoberhäutchen“ (cuticula) für die Bildung von Zahn und Wurzel zuständig.

Einige Autoren waren auch der Meinung, dass azelluläres Zement von epithelialen und zelluläres Zement von mesenchymalen Ursprung abstammen könnten [THOMAS 1995; BOSSHARDT 2005].

Neuere Befunde haben jedoch den klassischen Ansatz bestätigt. Somit ist anzunehmen, dass Zement ein vom Zahnsäckchen abgeleitetes Bindegewebe ist, das sich nach Auflösung der HERS bildet [DIEKWISCH 2001].

Ein ganz neuer Ansatz in der Literatur bietet folgende Theorie: vom Mesenchym abstammende PDL (*periodontal ligament*) - Stammzellen sollen die hauptsächliche Quelle für die Bildung des zellulären Zementes sein, hierbei soll Osterix (OSX), auch als wichtiger Transkriptionsfaktor bei der Knochenbildung bekannt, eine entscheidende Rolle spielen [CAO et al. 2012].

3.2 Entstehung und Lokalisation der verschiedenen Zementarten

Das dentale Zement als körpereigenes Ausscheidungsprodukt der Zementblasten bedeckt sowohl den koronalen Anteil als auch den apikalen Bereich und die Furkation der Wurzel [SAMANDARI und MAI 1995].

Abhängig von ihrem Gehalt an Zellen, Fasern und Bestandteilen der kollagenen Matrix, werden in der Literatur folgende Zementarten unterschieden [RADLANSKI 2011]:

- azellulär-afibrilläres Zement
- azelluläres Fremdfaserzement
- zelluläres und azelluläres Eigenfaserzement
- zelluläres Gemischtfaserzement
- Zwischenzement
- Zementoid

Die zwei Hauptzementarten *azelluläres* (azelluläres Fremdfaserzement) und *zelluläres* Zement (zelluläres Gemischtfaserzement) [SCHROEDER 1986; THOMAS 1995; HAMMARSTRÖM, ALATLI und FONG 1996; NANJI und BOSSHARDT 2006; YAMAMOTO et al. 2010] stehen im Fokus dieser Arbeit. Gleichwohl sollen im Folgenden alle Zementarten kurz erläutert und ihre

strukturbiologischen Unterschiede dargestellt werden. Sowohl elektronenmikroskopische [SELVIG 1964; NANCI und BOSSHARDT 2006] als auch lichtmikroskopische Untersuchungen an Maus, Ratte und Mensch waren bereits Gegenstand mehrerer Studien [FOSTER 2012; SHUKLA et al. 2012].

3.2.1 Azellulär-afibrilläres Zement

Das azellulär-afibrilläre Zement wurde früher auch als „koronales Zement“ bezeichnet und ist die erste Zementart, die während der Zahnentwicklung gebildet wird [RADLANSKI 2011]. Es ist vor allem bei den Herbivoren (pflanzenfressende Tiere) bekannt, bei denen auch die Krone mit Zement bedeckt sein kann [RADLANSKI 2011]. Weder Zementozyten noch Kollagenfasern sind enthalten. Lichtmikroskopisch kann diese Zementart nicht vom azellulär-fibrillärem Zement unterschieden werden [LISTGARTEN 1968]. Beim Menschen ist dies nur ultrastrukturell möglich. Diese Zementart kommt auch in Form von Zementzungen oder Zementinseln koronal der Schmelz-Zement-Grenze vor, was beim Menschen aber eher selten der Fall ist [HELLWIG, KLIMEK und ATTIN 2009].

3.2.2 Azelluläres Fremdfaserzement

Das azelluläre Fremdfaserzement, auch als Verankerungszement bezeichnet [RADLANSKI 2011], enthält keine Zellen, weil diese an die Oberfläche verdrängt und nicht in der Matrix eingeschlossen werden. Die extrinsischen Fasern strahlen vom PDL (*periodontal ligament*) her in die Zementschicht ein und dienen der Verankerung des Zahnes in der Alveole. Diese Fremdfasern sind Kollagenfasern und werden auch Sharpeysche Fasern³ genannt. Die Entstehung findet sowohl prä- als auch posteruptiv statt. Das azelluläre Fremdfaserzement ist im oberen und mittleren Wurzeldrittel lokalisiert und bedeckt 60 bis 90% der gesamten Wurzellänge [RADLANSKI 2011].

Bei der Regulation von Mineralisationsprozessen sind die Adhäsionsmoleküle *Bone Sialoprotein* und Osteopontin beteiligt [SOMERMAN et al. 1990]. Details sind generell bisher nicht geklärt (siehe Molekularbiologische Regulation der Zementbildung, S. 16).

Im Lichtmikroskop sind sogenannte Zuwachslinien erkennbar (auch Salter-Linien genannt) [BERKOVITZ, HOLLAND und MOXHAM 2002]. Diese parallel zur Wurzeloberfläche verlaufenden Linien geben Hinweise auf eine schichtweise Anlagerung des Zementes. Dennoch

³ William Sharpey (1802-1880), britischer Anatom und Physiologe.

konnte im Transmissionselektronenmikroskop nicht geklärt werden, warum diese Linienstruktur entsteht [RENZ et al. 1997]. Auch die Zuordnung zum Lebensalter ist bisher nicht gelungen, da die Anzahl der Linien der verschiedenen Zähne stark variiert [RENZ und RADLANSKI 2006]. Das Zement hat, kurz bevor der Zahn in Okklusion tritt, eine Dicke von 10-15 μm erreicht. Es findet eine lebenslange, wenn auch sehr langsame Dickenzunahme von 0,01-0,1 μm pro Tag, statt [SEQUEIRA, BOSSHARDT und SCHROEDER 1992].

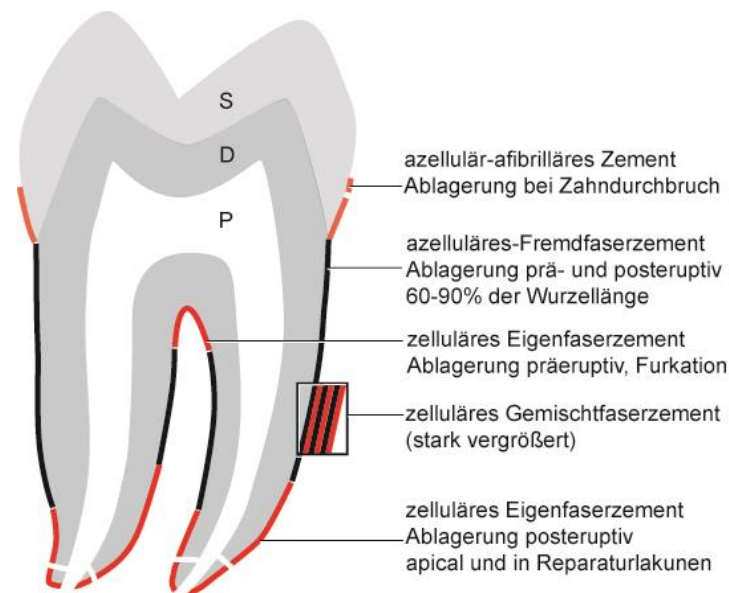


Abbildung 1 - Stark schematisierte Darstellung der Lokalisation der verschiedenen Zementarten, zusammengestellt aus Literaturangaben. Das zelluläre Gemischtfaserzement ist meist auf den apikalen 10-40% der Wurzelfläche verteilt. Bei jedem Menschen ist mit erheblichen Variationen zu rechnen. S = Schmelz, D = Dentin, P = Pulpa.

Aus: RADLANSKI [2011].

3.2.3 Zelluläres und azelluläres Eigenfaserzement

Das zelluläre Eigenfaserzement wird von Zementoblasten gebildet. Im Furkationsbereich bildet sich dieses Zement präeruptiv, im apikalen Drittel der Wurzel erst posteruptiv.

Von Bedeutung ist es vor allem bei Reparaturvorgängen, wie bspw. traumatischen Zahnschäden [SCHROEDER 1986]. Diese Art von Zement dient somit weniger der Verankerung des Zahnes in seiner Alveole.

Es sind keine Sharpeyschen Fasern enthalten. Stellenweise gibt es auch azelluläres und zelluläres Eigenfaserzement [SCHROEDER 2000]. Daraus entsteht dann das zelluläre Gemischtfaserzement (im Folgenden beschrieben). Die Bildung beginnt auch hier auf der

frischen Dentinoberfläche, wenn sich die HERS auflöst [BOSSHARDT und SCHROEDER 1992].

3.2.4 Zelluläres Gemischtfasorzement

Das zelluläre Gemischtfasorzement stellt eine Art Mischprodukt aus azellulärem bzw. zellulärem Eigenfasorzement und azellulärem Fremdfasorzement dar [RADLANSKI 2011].

Es kann apikal azelluläres Fremdfasorzement über dem zellulären Eigenfasorzement abgelagert werden. Koronal kann sich diese Zementart über dem azellulären Fremdfasorzement ausbreiten. In der Literatur wird es häufig auch als „sekundäres Zement“ bezeichnet und wurde von SHMAMINE 1910 zum ersten Mal mikroskopisch entdeckt. 10 bis 40% des apikalen Bereiches der Wurzel sind von zellulärem Gemischtfasorzement bedeckt, das - vor allem in den Wurzelfurkationen - von anterior nach posterior zunimmt.

Der Bildung von zellulärem Fremdfasorzement geht immer eine Schicht Eigenfasorzement voraus, bevor sich Fremdfasorzement darüber lagert. Die Schichten können sich abwechseln oder auch miteinander verwoben sein. Die eingemauerten Zementblasten werden als Zementozyten bezeichnet und können mit ihren zytoplasmatischen Fortsätzen mit benachbarten Zementozyten Kontakt aufnehmen [RADLANSKI 2011]. Die Schicht des Eigenfasorzementes kann eine Dicke von 10 µm erreichen, mineralfreie Zonen wiederum erreichen eine Dicke von ca. 5 µm [SELVIG 1965].

Außerdem ist eine kontinuierliche Dickenzunahme mit dem Alter zu beobachten.

Gerade im apikalen Bereich ist das zelluläre Gemischtfasorzement drei bis vier Mal dicker als das azelluläre Fremdfasorzement im koronalen Anteil der Wurzel [ZANDER und HÜRZELER 1958].

Dass die durchschnittliche Dicke und kontinuierliche Dickenzunahme in Korrelation mit dem Lebensalter stehen, wurde schon bei BLACK [1887], ZANDER und HÜRZELER [1958], AZAZ et al. [1974] und SCHROEDER [1986] beschrieben. Einige Autoren behaupteten auch, dass distal die Zementdicke mit dem Alter verstärkt zunehme, verantwortlich soll die sogenannte Mesialdrift sein [DASTMALCHI et al. 1990; WEHRBEIN et al. 1995].

Außerdem soll die Zementdicke bei der Bestimmung des Alters eines Menschen von Bedeutung sein. Studien hierzu gibt es von PINCHI, FORESTIERI und CALVITTI [2007].

Andere Autoren behaupteten, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen der mesialen und distalen Zementdicke an der Wurzel gebe [KRONFELD 1927; SPONHOLZ et al. 1986; BELLUCI und PERRINI 2002].

3.2.5 Zwischenzement

BENCZE [1927] hat als erster eine Art Zwischenschicht „intermediate layer“ beschrieben, gefolgt von dem Begriff „intermediate cementum“ (Zwischenzement) [HARRISON und RODA 1995]. Diese „Schicht“ wurde allerdings nicht beim Menschen gefunden [BOSSHARDT und SCHROEDER 1992; BOSSHARDT und SCHROEDER 1996].

TOMES [1914] wiederum behauptete, dass das Zement ohne Zwischenschicht mit der Granularschicht des Dentins verbunden sei.

Studien haben gezeigt, dass diese sogenannten „Zwischenschichten“ nicht eigenständig sind, sondern eher einen Grenzbereich zwischen Zement und Dentin darstellen [BOSSHARDT und SELVIG 1997; SCHROEDER 2000].

3.2.6 Zementoid

Es handelt sich hierbei um eine 3-8 µm dicke unstrukturierte Schicht, die dem azellulären Fremdfaserzement von außen aufliegt [HELLWIG, KLIMEK und ATTIN 2009].

An der Oberfläche befinden sich zahlreiche Fibroblasten, dazwischen strahlen die Desmodontalfasern ein.

3.3 Anatomische Grundlagen der Wurzelbildung

Die Bildung der Zahnwurzel wird hauptsächlich durch die Hertwig-Epithelscheide (HERS) beeinflusst. Epithelial-mesenchymale Interaktionen werden von einer Vielzahl von Wachstums- und Transkriptionsfaktoren begleitet [SOHN et al. 2014].

Von großer Bedeutung sind das innere und äußere Schmelzepithel des Schmelzorgans bei der Bildung der HERS. Die HERS geht aus der sogenannten zervikalen Schlinge hervor und gibt Form und Gestalt der Zahnwurzel vor. Auch die Odontoblasten spielen eine entscheidende Rolle und bilden die äußerste Schicht der Dentalpapille, sie produzieren das Dentin. Die Zementoblasten und Fibroblasten gehen aus dem Zahnsäckchen hervor und sind für die spätere Zementbildung respektive Faserbildung zuständig. Die HERS stellt eine Art „Schablone für die Wurzelbildung“ dar [RADLANSKI 2011] und die Grenzfläche zwischen HERS und Zahnpapille ist mit der späteren Zement-Dentin-Grenze deckungsgleich.

Bei mehrwurzeligen Zähnen bilden sich zwei oder mehrere Epithelzungen [NANCI 2003], die sich gegenüberliegen, sich zur Mitte hin treffen und miteinander verschmelzen. Es bilden sich zwei HERS, aus denen jeweils die einzelnen Wurzeln hervorgehen.

Die Wurzelbildung ist beendet, wenn die HERS zur Wurzelspitze hin immer enger wird und das *Foramen apicale* offen bleibt. Blutgefäße und Nerven haben hier ihre Durchtrittsstelle.

Nach Auflösung der HERS (beim Menschen) bzw. Zunahme der Durchlässigkeit (bei Nagetieren) treten die mesenchymalen Zellen des Zahnsäckchens mit dem Wurzelkollagen in Kontakt.

Spuren von Epithelresten können im Desmodont verbleiben und werden nach ihrem Entdecker als Mallassez-Epithelreste⁴ bezeichnet. Die Wurzelbildung beginnt zervikal und schreitet nach apikal fort. Der Prozess der Wurzelbildung ist erst 2-3 Jahre nach dem Durchbruch des jeweiligen Zahnes abgeschlossen [LÜLLMANN-RAUCH 2003].

3.4 Molekularbiologische Regulation der Zementbildung

Auch die Frage nach den Regulationsmechanismen ist bis jetzt noch nicht im Detail geklärt worden. Unter anderem sollen BMPs (Bone Morphogenetic Protein) eine Rolle spielen [BERRY et al. 2003; TABA Jr. et al. 2005].

BMP-2, BMP-4 und BMP-7 sollen die Differenzierung von Präosteoblasten fördern, die auch als Vorläuferzellen für Zementoblasten angesehen werden [NANCI 2003; PROFF und RÖMER 2009].

Gerade auch im Hinblick auf die Regeneration bei parodontalen Erkrankungen sollen BMPs Erfolge erzielt haben [RIPAMONTI und REDDI 1997; NANCI 2003; TABA Jr. et al. 2005].

Auch Schmelzmatrixproteine (vor allem Amelogenine) sollen für die Regeneration und Bildung von Zement wichtig sein [HAMMERSTRÖM 1996; BOSSHARDT 2005].

Schmelzmatrixproteine sollen hierbei die Proliferation, die Differenzierung von Zementoblasten und die Expression von Matrixgenen fördern [TABA Jr. et al. 2005]. Osteopontin und *Bone Sialoprotein* (BSP) [SOMERMAN et al. 1990; MACNEIL et al. 1994; ARZATE et al. 2014] als Adhäsionsmoleküle sollen bei Mineralisationsprozessen wichtig sein [RADLANSKI 2011].

Auch Sklerostin konnte im zellulären Zement nachgewiesen werden. Es wird angenommen, dass dieses gerade bei der späteren Zementbildung als wichtiger Faktor fungiert und, wie auch beim Knochen, eine Homöostaseregulation übernimmt [LEHNEN 2010].

Osteocalcin und γ -Carboxyglutamat (Gla) sind an der Regulation der Mineralisation beteiligt und fungieren als negative Regulatoren [ARZATE et al. 2014].

⁴M.L. Mallassez (1862-1910), Chirurg und Pathologe in Paris.

Die sogenannten zementspezifischen Proteine, „cementum-derived growth factor“ sind auch am Turnover für die umliegenden Gewebe und als Promotor an der periodontalen Regeneration beteiligt [ARZATE et al. 2014].

Bei der Bildung des azellulären Zementes soll auch die alkalische Phosphatase eine entscheidende Rolle spielen.

Bei Mäusen konnte bei fehlender alkalischer Phosphatase jedenfalls gezeigt werden, dass das azelluläre Zement nur sehr dünn und irregulär gebildet wurde, während der Alveolarknochen, das PDL (*periodontal ligament*) und das zelluläre Zement nicht betroffen waren [ARZATE et al. 2014].

Außerdem spielt die Kollagensynthese eine Rolle bei der Zementbildung. Der Faseranteil des Zementes besteht hauptsächlich aus Kollagen Typ I. Es findet sich aber auch Typ-III-Kollagen [BOSSHARDT und SELVIG 1997].

Lediglich Kollagen Typ-XII ist im Zement nur in geringen Mengen vorhanden. Kollagen Typ-XII spielt auch im Zusammenhang mit dem Zahndurchbruch eine Rolle, wenn sich die parodontalen Fasern ausrichten und der Zahn in okklusalen Kontakt mit seinem Antagonisten tritt [MACNEIL et al. 1998].

Es ist anzunehmen, dass die Signalmoleküle, die mit der Kollagensynthese korrelieren, auch bei der Zementbildung, vor allem beim faserhaltigen Zement, eine Rolle spielen [NANCI 2003].

Die Ähnlichkeit von Knochen und Zement ist unverkennbar. Demnach sind auch vermutlich Runx2 (Runt-related transcription factor 2), RANK-RANKL (Receptor Activator of NF- κ B - Receptor Activator of NF- κ B Ligand) und OPG (Osteoprotegerin) wichtig bei der Zementbildung [BERRY et al. 2003; NANCI 2003].

3.5 Entstehung des peridentalen Knochens im Molarenbereich und die Remodellierungsprozesse während der Odontogenese

Trotz zunehmenden Wissens über die Knochenbildung und Regulation auf molekularbiologischer Ebene bleiben die Fragen der Knochenmorphogenese, wie sich bspw. eine spezifische Form topologisch entwickelt, weiterhin ungeklärt [RADLANSKI et al. 2015].

Bekanntermaßen arbeitet der Zahn als eine funktionelle Einheit mit dem umliegenden Alveolarknochen [ALFAQEEH et al. 2013].

Der Knochen ist ständiger Veränderung ausgesetzt, damit Stabilität und Integrität gewährleistet bleiben [PROFF und RÖMER 2009].

LITERATURÜBERSICHT

Aus der Literatur ist allgemein bekannt, dass während der Zahnentwicklung auch Knochenumbauvorgänge stattfinden [FLEISCHMANNOVA 2010; SCHUSTER 2012].

Auf zellulärer Ebene gelten Osteoklasten als Hinweis für Knochenresorption [BLAIR 1998; MIYAMOTO und SUDA 2003; BRADLEY und OURSLER 2008; ERIKSEN 2010] und Osteoblasten als Hinweis für Knochenapposition [SODEK und MCKEE 2000; JEROSCH et al. 2002; GARANT 2003; NANCI 2003].

In einer Untersuchung von ALFAQEEH et al. [2013] an Mäuseembryonen wurde der Molar M_1 in vitro (Stadien E14-P0) genauer untersucht. Hierbei war eine wichtige Erkenntnis, dass die Trennung von M_1 aus der Alveole zu einer Ausdehnung der Zahnanlage führte. Es wird angenommen, dass die Größe der Zahnanlage von den umgebenden Strukturen abhängig ist bzw. durch diese beschränkt wird. Auch GRÜNEBERG [1937] konnte feststellen, dass bei einem Resorptionsdefekt des Knochens bei der *grey lethal mouse* sich die Zahnanlage klein und stark gefaltet in der Alveole entwickelt. Es handelt sich um ein „wohlbestimmtes, gleichzeitig stattfindendes Wechselspiel“ zwischen Knochenan- und abbau [RADLANSKI 2011]. Dieser Prozess wird als „Remodellierung“ (*Remodeling*) bezeichnet [PROFF und RÖMER 2009]. Über die gesamte Knochenoberfläche sind diese Remodellierungsprozesse verteilt, die Grundgestalt bleibt hierbei erhalten, die Größe nimmt zu und die Proportionen können sich verändern [RADLANSKI 2011].

Auch eine aktuelle Untersuchung von RADLANSKI et al. [2015] zeigt die morphologische Knochenentwicklung an der Mandibula der Maus während der Stadien E13-P20. Anhand von 3D-Rekonstruktionen konnte gezeigt werden, dass innerhalb der Alveolen, in denen sich die Zahnanlagen befinden, ein Wechselspiel von Knochenresorption und Knochenapposition stattfindet. Krypten entstehen durch Resorption und Knochensepta und -leisten durch aktive Knochenbildung [RADLANSKI et al. 2015].

Nach der Geburt (ab P16), wenn die Molaren in die Mundhöhle durchbrechen, ist apikal in der Alveole vermehrt Resorption zu verzeichnen, was auf das Wurzelwachstum zurückzuführen ist. Zwischen der mesialen und distalen Wurzel bilden sich knöcherne Septa [RADLANSKI et al. 2015]. Auch LUNGOVA et al. [2011] konnten Resorptionsvorgänge an der Knochenoberfläche feststellen. Morphologische Untersuchungen an humanen Präparaten wurden auch von NORBERG [1933], SCHUSTER [2012] und ZIMMERMANN [2013] durchgeführt.

Dreidimensionale Darstellungen der Knochenverhältnisse in Zusammenhang mit Knochenresorptions- und Knochenappositionsvorgängen bei Menschen sind erstmalig bei SCHUSTER [2012] und ZIMMERMANN [2013] beschrieben worden. Die Entwicklung bei der Eruption der Zähne ist in der Literatur hingegen ausführlicher untersucht worden.

Die Bildung eines Durchbruchweges für den Zahn erfolgt durch die Resorption des okklusalen Knochens, während apikal Knochenapposition stattfindet [MARKS Jr. 1981; PROFFIT und FRAZIER-BOWERS 2009].

Beim Menschen ist weiterhin bekannt, dass ein dünner Knochenkanal (ein sogenanntes „*Gubernaculum*“) zu finden ist, was teilweise sogar eine Verbindung zur oralen Knochenoberfläche aufweist [RADLANSKI 2011].

Wenn die bleibenden Zähne durchbrechen, kommt es beim Menschen zur Resorption des gesamten Alveolarknochens, der Milchzahnwurzel sowie der Milchzahnkrone. Es entsteht ein neuer Alveolarknochen für die Ersatzzähne [SCHUSTER 2012].

Der Alveolarfortsatz nimmt ab dem Durchbruch vertikal an Höhe zu und passt sich in der posteruptiven Phase der Stellung der Zähne an [WEINMANN 1941].

Nach Zahnverlust atrophiert - auch durch Fehlen der mechanischen Beanspruchung - der Alveolarknochen [SCHROEDER 1986].

3.6 Molekularbiologische Regulation im *Tooth-Bone-Interface*

Eine Zahnkrone ohne die funktionelle Verbindung mit der Zahnwurzel und dem umgebenden Knochen ist nutzlos [FLEISCHMANNOVA et al. 2010]. Die Regulationsmechanismen im *Tooth-Bone-Interface* zu dessen Bildung und Erhalt wurden bereits von mehreren Autoren untersucht [unter anderem THESLEFF 2003; FLEISCHMANNOVA et al. 2010; LUNGOVA et al. 2011]. Dennoch bleiben weiterhin viele Zusammenhänge auf molekularbiologischer Ebene ungeklärt. LUNGOVA et al. [2011] haben typische Signalmoleküle im *Tooth-Bone-Interface* beschrieben. Die räumlich und zeitlich unterschiedlich aktiven regulatorischen Signale wurden von FLEISCHMANNOVA et al. [2010] in einer weiteren Studie zusammengefasst. Das sogenannte „homebox-code model“, bestimmte Schlüsselgene, soll für die Bildung von Zahn und Alveolarknochen verantwortlich sein [FLEISCHMANNOVA et al. 2010]. Auch wurde das Fehlen von bestimmten osteogenen Transkriptionsfaktoren bei der Zahnentwicklung untersucht: Mäuse, die einen Mangel an Runx2 (Runx-related transcription factor 2), Dlx5/6 (Homeobox-Protein) und Msx1 (Homeobox-Protein) haben, kein oder/bzw. ein missgebildeter Alveolarknochen entwickelt. [OHAZAMA et al. 2004; FLEISCHMANNOVA 2010]. Auch bleibt bei der Hemmung des im Mesenchym gebildeten Wachstumsfaktors BMP-4 die Bildung des Alveolarfortsatzes aus [OHAZAMA et al. 2004; FLEISCHMANNOVA et al. 2010].

LITERATURÜBERSICHT

Der RANK/RANKL/OPG Signalweg unterstützt die räumlich-zeitliche Koordination bei der Zahn-Knochen-Entwicklung. BMP-6 ist im Zusammenhang mit Zahndurchbruch, Knochenentwicklung und Knochenregeneration von großer Bedeutung [ORALOVA et al. 2014].

Bei Mäusen, denen das *Mt1-mmp* Gen (matrix metallproteinase) fehlt, zeigte sich eine verstärkte Knochenresorption und ein verspäteter Zahndurchbruch [BARTLETT et al. 2003].

Bei der Wurzelbildung sind ebenfalls molekulare Interaktionen zwischen der Hertwig-Epithelscheide und dem Zahnsäckchen bekannt. Damit wird die Differenzierung der Osteoblasten sowie Zementoblasten und Fibroblasten gesteuert [DIEKWISCH 2001; FLEISCHMANOVA et al. 2010].

SHH (sonic hedgehog)/*Msx2* und IGF1 (insulin-like growth factor 1)/BMP-4 kontrollieren die epithelio-mesenchymalen Zusammenhänge bei der Bildung der HERS [FLEISCHMANOVA et al. 2010]. Wenn *Msx2*, ein Transkriptionsfaktor, bei Mäusen fehlt, bilden sich unregelmäßig geformte Wurzeln. Wie sich diese Unregelmäßigkeit morphologisch widerspiegelt, wurde bisher nicht geklärt. [YAMASHIRO et al. 2003].

Bei Mäusen mit einer mesenchymalen Dysplasie (*SHH*-Rezeptor ist mutiert) ist der Zahndurchbruch verzögert und die Wurzeln sind kürzer [NAKATOMI et al. 2006].

Während der Eruption der Zähne ist vor allem die Freisetzung von Signalmolekülen des Zahnsäckchens von Bedeutung [WISE und KING 2008; KJÆR 2014].

Es ist ein Zusammenspiel von vielen Gewebeveränderungen innerhalb der Zahn-Knochen-Verbindung, wie Resorption und Apposition des Alveolarknochens, der Entwicklung der Wurzeln und des Parodonts [KJÆR 2014].

KJÆR hat 2014 eine neue Hypothese zum Zahndurchbruch formuliert. Der Zahndurchbruch soll von folgenden drei Kriterien abhängen:

- es muss Raum im Durchbruchweg geschaffen werden
- es muss eine/n Kraft/Druck von unten geben
- es muss eine Anpassungsfähigkeit der periodontalen Membran geben.

In Tierexperimenten wurde jedoch bereits widerlegt, dass eine Kraft von unten notwendig ist, denn es kommt auch beim Festhalten des Zahnes mit einer Drahtligatur zu einem Durchbruchkanal [Wise und King 2008].

In Zukunft wird es von besonderem Interesse sein, den genauen Wirkungsort dieser Signalmoleküle zu kennen und auch die topografischen Verhältnisse genauer zu betrachten.

Dieses Wissen ist für die zukünftige Herstellung von Zähnen aus der Retorte von Bedeutung (das sogenannte „Tissue-Engineering“) [BIANCO und ROBEY 2001; CHAI und SLAVKIN 2003; OHAZAMA et al. 2004; SVANDOVA et al. 2014].

LITERATURÜBERSICHT

In einer Studie von OHAZAMA et al. [2004] ist es bereits bei der Maus gelungen, Zahnkeime mit einigen morphologischen Defiziten in Mesenchymzellen wachsen zu lassen, die normalerweise keine Zähne hervorbringen.

Immerhin konnte Zahnhartsubstanzbildung beobachtet werden, wenn Zahnkeime in bestimmten „scaffolds“ (exakte Form, Gerüst), in eine Art Organkultur (beispielsweise Nierenkapsel), angelegt wurden [IWATSUKI et al. 2006].

4 FRAGESTELLUNG

1. In der vorliegenden Untersuchung sollen die Zahnentwicklung, das Wurzelwachstum und die Zementbildung im Zusammenhang mit der Entwicklung des peridental Knochens am Beispiel von acht Entwicklungsstadien der Maus (P14-P40) unter morphologischen Gesichtspunkten beschrieben werden.
2. Anhand von dreidimensionalen Darstellungen sollen die Entwicklung der Wurzeln sowie die Verteilung und Ausdehnung des azellulären und zellulären Zementes auf den entstehenden Wurzeln der Molaren der Maus während postnataler Stadien P14-P40 sichtbar gemacht werden.
3. Ebenfalls mit der Methode der dreidimensionalen Rekonstruktion sollen histomorphometrische Untersuchungen zur Wurzellänge und der Dicke des zellulären Zementes der Molaren M_1 , M_2 und M_3 dargestellt werden.
4. Zudem sollen histomorphologische Untersuchungen und dreidimensionale Darstellungen der peridental Knochenumbauvorgänge in der Molarenregion der Mandibula durchgeführt werden.
5. Weiterhin soll diese Arbeit die in der Literatur beschriebenen Unterschiede der Entwicklung der Molaren M_1 und M_2 im Vergleich zum Molaren M_3 überprüfen und klären, inwieweit der Molar M_3 der Maus hinsichtlich seiner Entwicklungsbedingungen tatsächlich eher den Umständen der Entwicklung der Ersatzzähne (2. Dentition beim Menschen) ähnelt.

5 MATERIAL UND METHODE

5.1 Material und Färbemethode

Die in dieser Arbeit dargestellten Untersuchungen wurden an der Hausmaus (*Mus musculus*) vom Stamm C57BI/6J durchgeführt (Tabelle 1).⁵

Untersucht wurden Mäuse der postnatalen Stadien P14-P40 im Abstand von jeweils zwei Tagen. Zunächst wurden die Kopfpräparate der Mäuse in Formalin (Fa. Herbeta Arzneimittel, Berlin, Deutschland) und HistoChoice®⁶ (amresco®, Solon, Ohio) fixiert. Nach Entkalkung mit EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure, Fa. Herbeta Arzneimittel, Berlin, Deutschland) wurden diese in Alkohol mit aufsteigender Konzentration bis 100% überführt und danach in erwärmtes Paraffin (60°C) eingebettet (Sigma Paraplast® Regular, Steinheim, Deutschland).

Es wurden Schnittserien (Dicke 10 µm), frontal (P14-P30 und P34-P40) und horizontal (P24, P28, P32, P36) angefertigt (Reichert-Jung RM 2056, Leica, Nußloch, Deutschland).

Die Paraffinschnitte wurden auf einen Glasobjektträger aufgezogen, im Wärmeschrank bei 37°C getrocknet und im Wechsel gefärbt. Es wurden folgende standardisierte Färbemethoden angewandt [BANCROFT und GAMBLE 2008; MULISCH und WELSCH 2010]:

- Hämatoxylin-Eosin (HE) [ROMEIS 1989]
- kombiniert Resorcin-Fuchsin-Trichrom [ROMEIS 1989, Anleitung §1605, nach Weigert und Masson-Goldner]
- Alcianblau (8GS, pH 2,5 für anionische Mucine und andere Polyanionen) [STEEDMAN 1950]
- Tartrate-Resistant Acid Phosphatase (TRAP) [COLE and WALTERS 1987; MARKS and GROLMAN 1987].

Die Eindeckung erfolgte mit dem Eindeckmedium Eukitt® (O. Kindler GmbH, Freiburg, Deutschland) oder mit Kaisers Glyceringelatine (Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland).

⁵Die Verwendung (Tötung) für wissenschaftliche Zwecke wurde beim Landesamt für Gesundheit und Soziales, I C1 Veterinärmedizin, in Berlin angezeigt.

⁶Im Telefonat am 14.07.2015 mit dem Hersteller wurde darauf hingewiesen, dass die genaue Zusammensetzung nicht bekannt gegeben wird.

MATERIAL UND METHODE

Mäuse- postnatal Stamm: C57Bl/6J	Dauer EDTA- Entkalk. Fa. Herbeta	in Paraffin eingebettet	Schnitt- dicke	Schnitt- richtung	HE	TRAP	Elastika- Trichrom	Alcianblau
P14 93-08	12 Wochen	X	10 µm	frontal	X	X	X	X
P16 97-08	8 Wochen	X	10 µm	frontal	X	falsch neg.*	X	X
P20 1-12	8 Wochen	X	10 µm	frontal				
P22 2-12	8 Wochen	X	10 µm	frontal	X	falsch neg.*	X	X
P24 3-12	8 Wochen	X	10 µm	frontal	X		X	X
P24 4-12	8 Wochen	X	10 µm	horizontal				
P26 5-12	8 Wochen	X	10 µm	frontal	X	falsch neg.*	X	X
P28 6-12	8 Wochen	X	10 µm	frontal	X		X	X
P28 7-12	8 Wochen	X	10 µm	horizontal				
P30 8-12	8 Wochen	X	10 µm	frontal	X		X	X
P32 9-12	8 Wochen	X	10 µm	horizontal	X	falsch neg.*	X	X
P32 10-12	8 Wochen	X	10 µm	frontal				
P34 11-12	8 Wochen	X	10 µm	frontal	X		X	X
P36 12-12	8 Wochen	X	10 µm	frontal	X	falsch neg.*	X	X
P36 13-12	8 Wochen	X	10 µm	horizontal				
P40 14-12	8 Wochen	X	10 µm	frontal	X	falsch neg.*	X	X

Tabelle 1 - Aufstellung der untersuchten Schnittserien im Überblick P14-P40.

*falsch neg.: Entkalkung hat nicht funktioniert.

5.2 Methode der 3D-Rekonstruktion aus Schnittserien

5.2.1 Vorbemerkung

Schon vor mehr als hundert Jahren wurden 3D-Rekonstruktionen aus histologischen Schnittserien hergestellt [BORN 1883; BLECHSCHMIDT 1963; GAUNT und GAUNT 1978]. Seit ungefähr dreißig Jahren sind diese auch PC-unterstützt [PETERKOVA et al. 1995; PETERKOVA et al. 1996; RADLANSKI 1995].

5.2.2 Schnittserienherstellung und Bilderfassung

Die Schnittserien (Tabelle 1) wurden unter einem Durchlichtmikroskop (Vanox AH-2, Olympus, Tokyo, Japan) untersucht und auf ihre histologische Qualität und ihren Entwicklungsstand überprüft. Die digitale fotografische Erfassung erfolgte bei 10-facher Vergrößerung (Olympus VS120-S5, Hamburg, Deutschland). Das computergesteuerte Mikroskop setzte je nach Größe des Schnittpräparates aus ca. 150-250 Einzelaufnahmen ein Gesamtbild zusammen. Je nach Größe des Präparats wurde jeder, jeder 2. oder jeder 4. Schnitt im Abstand von 10-50 µm so erfasst. Abgespeichert wurden die Bilder im TIFF-Format bei einer maximalen Bildgröße von 150 MB. Zur Begrenzung der Datenmenge bei der hohen Anzahl digitaler Bilder für eine Schnittserienrekonstruktion musste eine Komprimierung auf 8 Bit mit Hilfe der Software Photoshop CS4 (Adobe Systems Software, Irland) und Irfan View 4.35 (Irfan Skiljan, Wiener Neustadt, Österreich) vorgenommen werden.

5.2.3 3D-Rekonstruktion

Die Bilddaten wurden mit der Software analySIS® 5.0 (OSIS, Münster, Deutschland) weiterverarbeitet. Anhand des zugewiesenen Messbalkens bei der fotografischen Erfassung wurden die Bilder kalibriert und einheitlich skaliert. Die Alignierung und Erzeugung der maßstabsgerechten dreidimensionalen Bildstapel erfolgte manuell (Abbildung 2). Als Referenzstrukturen dienten die Konturen der anatomisch markanten Strukturen wie Zunge, N. alveolaris inferior und der aufsteigende Ast der Mandibula. [GAUNT und GAUNT 1978; MEYER und DOMANICO 1988; RADLANSKI et al. 2003].

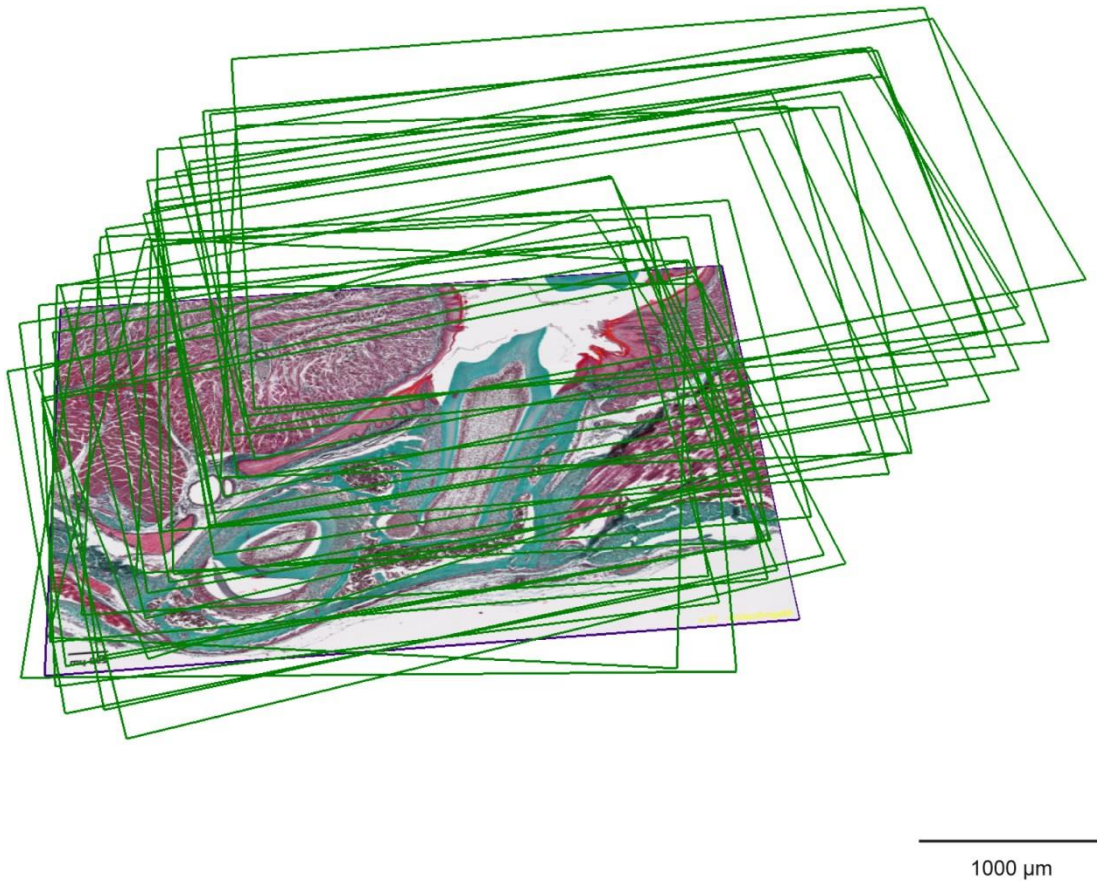


Abbildung 2 - Maßstabgerechter dreidimensionaler Bildstapel nach der Alignierung mit der Software analySIS® 5.0 (OSIS, Berlin, Deutschland).

Als Beispiel ist hier die unterste Bildebene (Trichromfärbung) der rechten Mandibulahälfte P22 abgebildet. Die darüber liegenden Bildebenen sind ausgeblendet und nur als Rahmen (grün) dargestellt.

Die manuelle Segmentierung erfolgte im Anschluss in zwei Schritten. Zuerst wurden einzelne zu rekonstruierende Strukturen (Zähne, N. alveolaris inferior, Mandibulahälfte usw.) manuell mit der Computermaus umfahren (Abbildung 3). Danach wurden die so entstandenen Polygone dreidimensional mit Hilfe der verwendeten Software analySIS® 5.0 (OSIS Soft Imaging Solutions, Münster, Deutschland) manuell miteinander verknüpft. Die Software errechnete mittels Oberflächentriangulation dann ein 3D-Modell (Abbildung 4). Die korrekte Identifizierung der anatomischen Strukturen und die Kontrolle des Triangulationsprozesses verlangen vom Beobachter detaillierte Kenntnisse zur Histologie der einzelnen Strukturen. Die Färbung kann ungleichmäßig sein, so dass Gewebegrenzen nicht immer scharf erscheinen. Zudem können Differenzierungen einzelner Gewebe unscharf konturiert sein. Es ist zurzeit noch nicht möglich, über ein automatisiertes Verfahren derartige 3D-Bilder zu erstellen.

MATERIAL UND METHODE

Die farbliche Kennzeichnung der unterschiedlichen anatomischen Strukturen in den erstellten 3D-Rekonstruktionen entspricht der von BLECHSCHMIDT [1963], mit einigen Modifikationen speziell für diese Arbeit (Tabelle 2).

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden in den 3D-Rekonstruktionen die anatomischen Strukturen wie Zement (azellulär und zellulär) und Knochenan- und abbau nicht zu Polygonen verbunden (Abbildung 6; Abbildung 7). Rekonstruiert wurde auf diese Weise jeweils die Molarenregion der rechten Mandibulahälfte. Die linke Hälfte der Mandibula und die weiter zur Verfügung stehenden Schnittserien aus früheren Stadien [MEY 2015] wurden histologisch untersucht und in die Auswertung einbezogen. Es ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen rechter und linker molarentragender Mandibulahälfte.



Abbildung 3 - Darstellung der zu rekonstruierenden Strukturen im histologischen Schnitt, die als definierte Polygone im Rahmen der manuellen Segmentierung mit Hilfe der Software analysisIS® 5.0 umrandet wurden. HE-gefärbter Frontalschnitt durch zahntragende rechte Mandibulahälfte (P22). Farblich markiert sind: Knochen (■), N.alv.inf (■), Dentin (■), Pulpa (■).

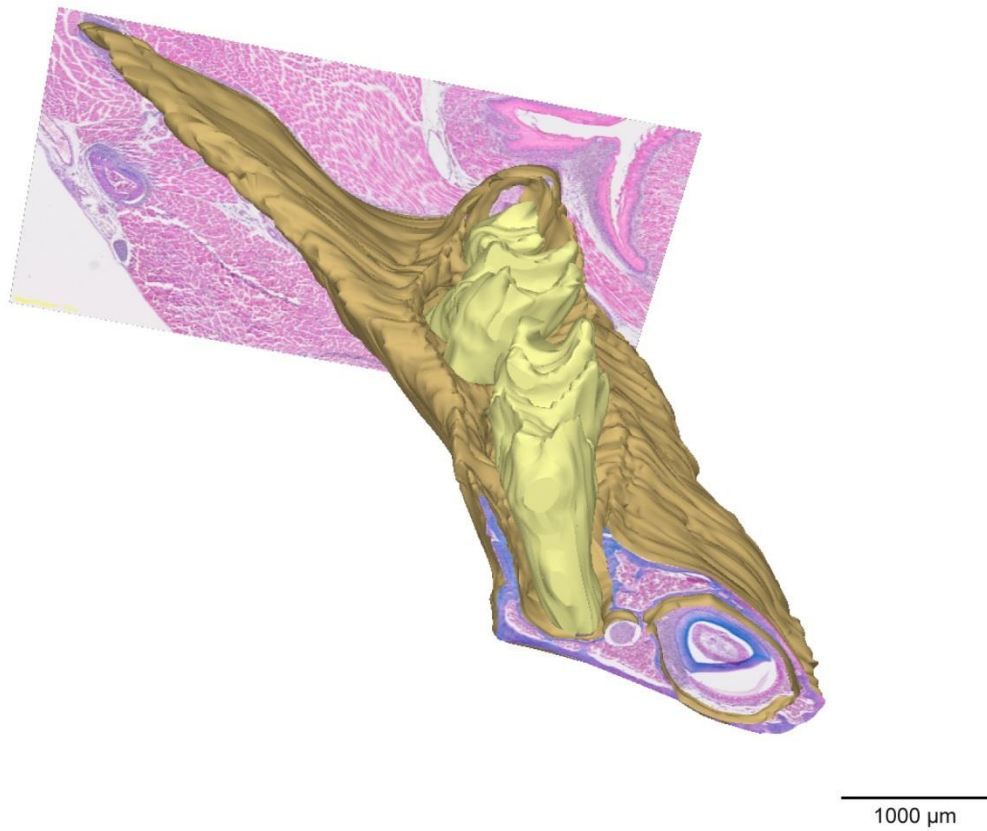


Abbildung 4 - 3D-Rekonstruktion der rechten Mandibulahälfte der Molarenregion.

Teilrekonstruktion der rechten Mandibulahälfte (P22) und der Molaren M_1 , M_2 , M_3 . Auf Höhe des M_3 und des Inzisivus wurde der Frontalschnitt (Färbung: Alcianblau) eingefügt; frontale Ansicht.

5.3 Histomorphologische Zelldifferenzierung

5.3.1 Knochenapposition und Knochenresorption

Im Anschluss an die 3D-Rekonstruktion wurden die Knochenoberflächen der Alveolen von M₁, M₂ und M₃ histomorphologisch untersucht. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auch hier kein dreidimensionaler Verbund erzeugt, sondern eine Schraffierung der Knochenoberfläche vorgenommen (Abbildung 6). Auf zellulärer Ebene gelten **Osteoklasten** als Hinweis für Knochenresorption [BLAIR 1998; MIYAMOTO und SUDA 2003; BRADLEY und OURSLER 2008; ERIKSEN 2010], (Abbildung 5 a und c) und **Osteoblasten** als Hinweis für Knochenapposition [SODEK und MCKEE 2000; JEROSCH et al. 2002; GARANT 2003; NANJI 2003], (Abbildung 5 b).

Farblich markiert wurden Knochenresorption in grün und Knochenapposition in rot.

Knochensaumzellen, die sogenannten Ruhezone des Knochenumbaus [AARDEN et al. 1994; RADLANSKI 2011], sowie Knochenabschnitte, die nicht eindeutig der Knochenapposition respektive der Knochenresorption zugewiesen werden konnten, wurden nicht markiert.

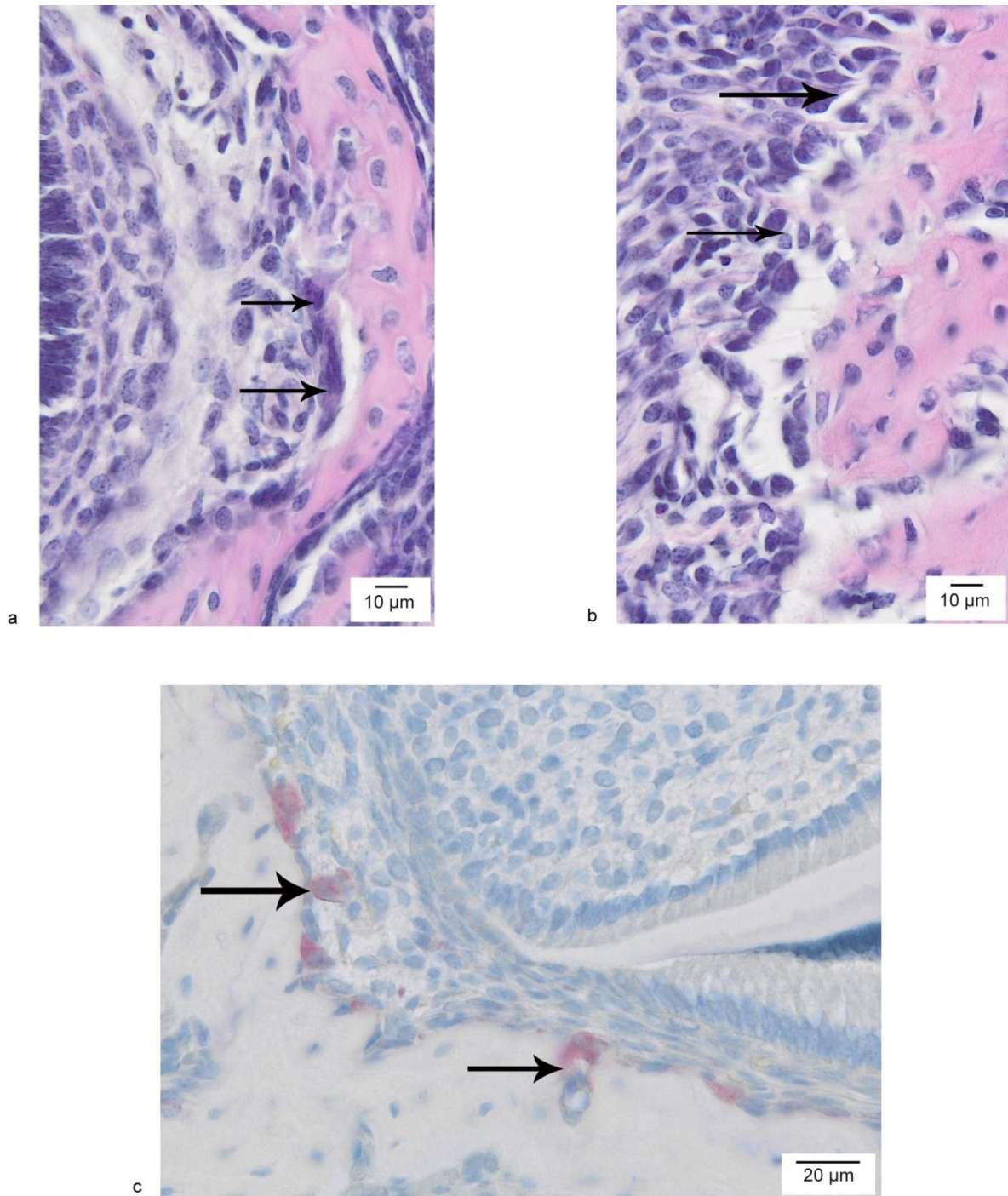


Abbildung 5 - Histologischer Frontalschnitt, charakteristisches Erscheinungsbild der in der Rekonstruktion erfassten Umbauzonen des Knochens.

a: HE-Färbung. Knochenresorption durch Osteoklasten (→), Vergrößerung 40x.

b: HE-Färbung. Knochenapposition durch Osteoblasten (→), Vergrößerung 40x.

c: TRAP-Färbung. Knochenresorption durch Osteoklasten (→), Vergrößerung 40x.

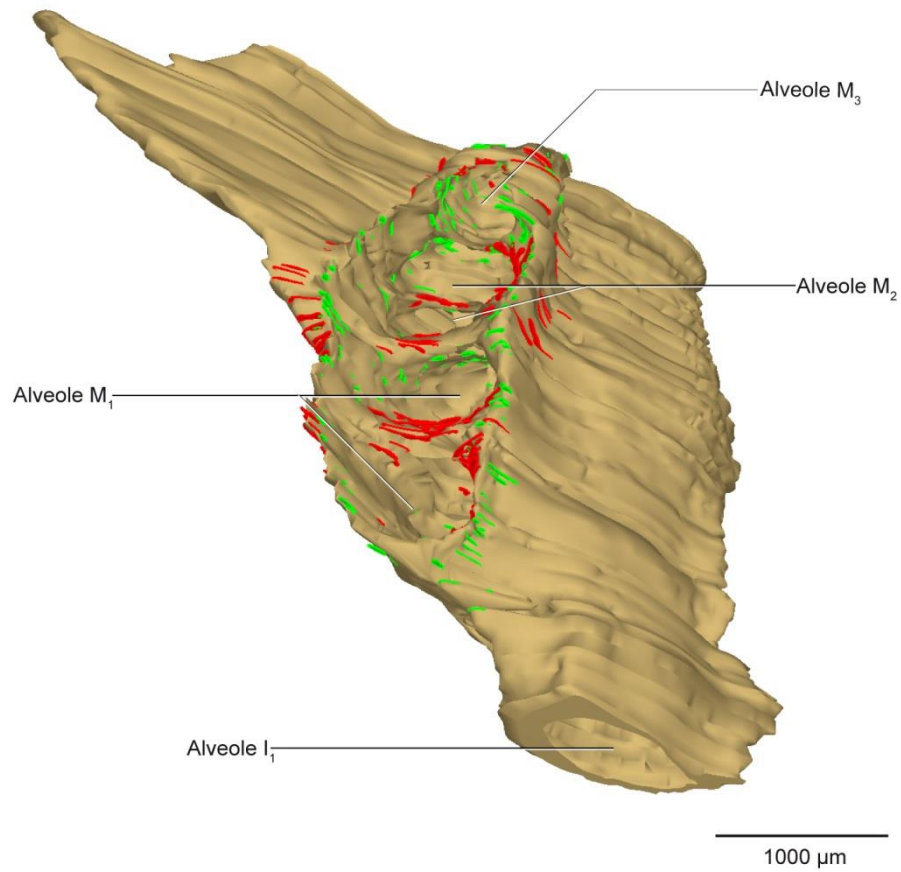


Abbildung 6 - Visualisierung des Knochenumbauverhaltens im Bereich der Alveolen, Ansicht von frontal und 45° kranial.

Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit den Alveolen M₁, M₂ und M₃ (P16) und des Inzisivus. Knochenresorption (■) und Knochenapposition (■) im Bereich der Alveolen sind schraffiert dargestellt.

5.4 Darstellung der Verteilung des azellulären und zellulären Zementes

Für den Nachweis des azellulären und zellulären Zementes wurde die Alcianblau-Färbung hinzugezogen, da diese spezifisch das dentale Zement färbt. Es wurde auch hier auf einen dreidimensionalen Verbund zwischen den einzelnen Polygonen verzichtet, damit eine gut erkennbare farbliche Schraffierung des Dentins erzielt werden konnte (Abbildung 7 a und b).

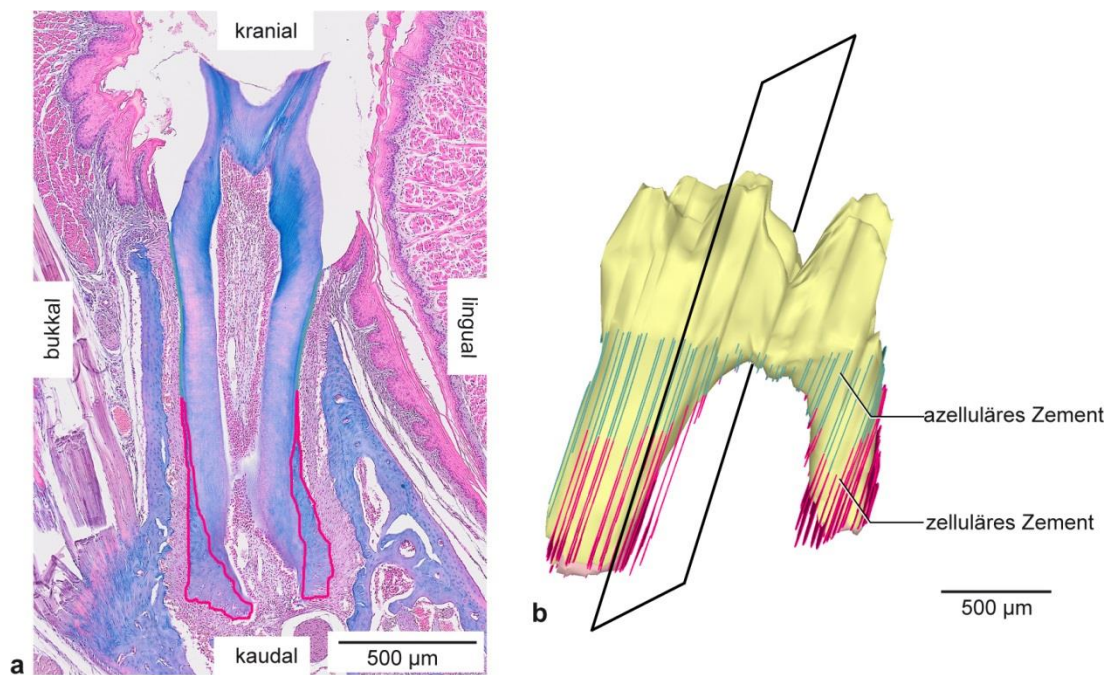


Abbildung 7 - Dreidimensionale Darstellung des dentalen Zementes des M₁ (P40).

a: Frontalschnitt des M₁ (P40). Histomorphologische Differenzierung des dentalen Zementes, schematisch umrandet wurden azelluläres Zement (■) und zelluläres Zement (■). Färbung Alcianblau, Vergrößerung: 20x.

b: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₁. Die umrandete Schnittebene entspricht dem histologischen Schnitt in Abb. a, Ansicht von lingual.

5.5 Dickenzunahme des Zementes

Die Dickenzunahme des Zementes wurde anhand der histologischen Schnitte, speziell anhand der Alcianblau-Färbung, dargestellt (Abbildung 8 a und b).

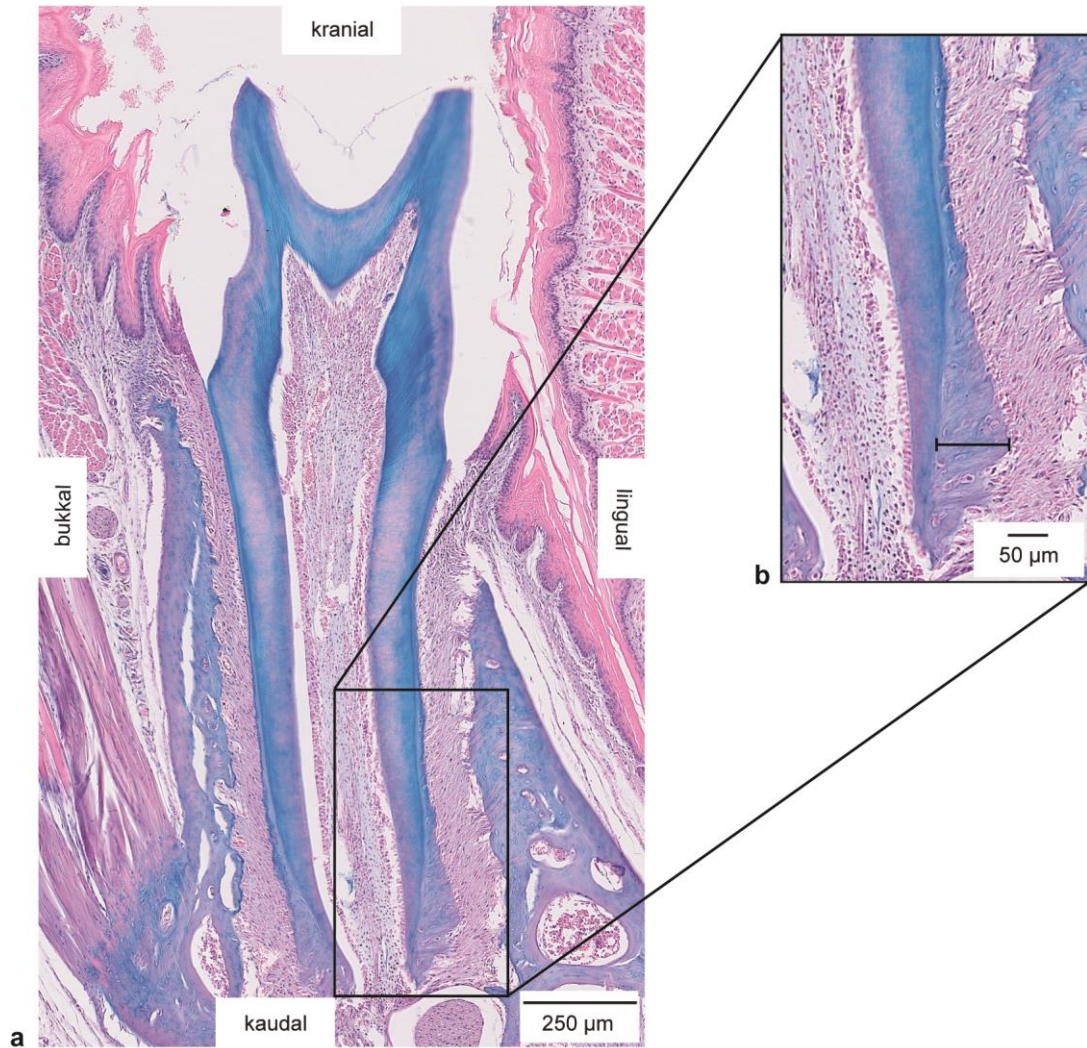


Abbildung 8 - Histologischer Frontalschnitt zur Darstellung der Dickenzunahme des zellulären Zementes bei der Maus.

a: Frontalschnitt durch den M₁ (P36), Alcianblau-Färbung, Vergrößerung 20x.

b: Ausschnittvergrößerung des zellulären Zementes, Alcianblau-Färbung.

5.6 Messung in der 3D-Rekonstruktion

Es wurde jeweils die Länge der mesialen und der distalen Wurzel von M_1 , M_2 und M_3 morphometrisch erfasst.

Folgende Parameter wurden hierbei eingehalten:

Zunächst wurde die Schmelz-Zement-Grenze von M_1 , M_2 und M_3 dreidimensional dargestellt und farblich markiert (■).

Die Messung erfolgte digital in der 3D-Rekonstruktion, jeweils in der Mitte der Wurzel (Abbildung 9).

Die mesiale und die distale Wurzel wurden sowohl von lingual als auch von bukkal gemessen (siehe Kapitel 6.10).

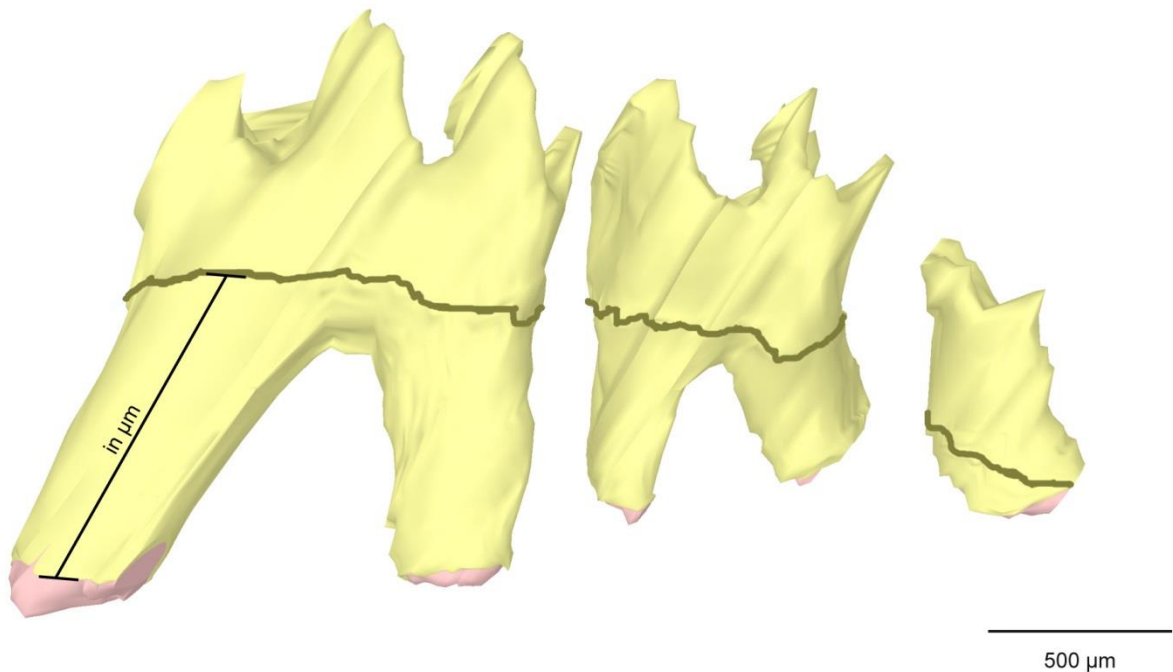


Abbildung 9 - Darstellung der Schmelz-Zement-Grenze in 3D.

Die systematische Messung der mesialen und distalen Wurzellänge von M_1 , M_2 und M_3 wurde durch Anlegen eines Messbalkens im 3D-Modell vorgenommen, P20; linguale Ansicht.

MATERIAL UND METHODE

Farbe	anatomisch/histologisch	analySIS-HSL			RGB		
		Farbe ¹	Satt ²	Hell ³	Rot ⁴	Grün ⁴	Blau ⁴
Umbauzonen							
	Knochenanbau	0	240	120	255	0	0
	Knochenabbau	80	240	120	0	255	0
Knochen							
	Mandibula	28	146	161	222	191	120
Zahnanlagen							
	Schmelz	149	180	191	164	185	242
	Dentin	40	240	196	255	255	162
	Papilla dentalis	0	240	216	255	204	204
Nerv/Arterie							
	N. alveolaris inferior	40	240	120	255	255	0
	A. alveolaris inferior	0	249	110	234	0	0
Zahnhalteapparat							
	Azelluläres Zement	120	79	115	82	163	163
	Zelluläres Zement	220	240	120	255	0	128
Sonstige Markierungen							
	Schmelz-Zement-Grenze	40	240	60	116	111	4

Tabelle 2 - Farbmodell analySIS®5.0 für die 3D-Markierung der einzelnen anatomischen Strukturen und der für die Knochenumbauprozesse verantwortlichen Zelltypen (modifiziert nach BLECHSCHMIDT 1963).

- | | | | |
|---|-------------------------|------------------------------------|-----------------|
| 1 | Farbton (Hue): | Werte-Bereich 0-239 | (in Word 0-255) |
| 2 | Sättigung (Saturation): | Werte-Bereich 0-240 (Farbreinheit) | (in Word 0-255) |
| 3 | Helligkeit (Lightness): | Werte-Bereich 0-240 (Schwarz-Weiß) | (in Word 0-255) |
| 4 | RGB-Farbanteil: | Werte-Bereich 0-255 | |

6 ERGEBNISSE

6.1 Vorbemerkungen

In der vorliegenden Untersuchung sollen die Zahnentwicklung, das Wurzelwachstum und die Zementbildung im Zusammenhang mit der Entwicklung des peridental Knochens am Beispiel von acht Entwicklungsstadien der Maus (P14-P40) unter morphologischen Gesichtspunkten beschrieben werden.

Die Befunderhebung fand sowohl an histologischen Schnitten als auch an 3D-Rekonstruktionen statt, wobei nur die rechte Hälfte der Molarenregion der Mandibula rekonstruiert wurde. Die linke Hälfte der Mandibula wurde zum Vergleich herangezogen und in die Ergebnisauswertung mit aufgenommen. 3D-Rekonstruktionen wurden jeweils von den Stadien P14, P16, P20, P22, P26, P32, P36 und P40 erstellt. Es ergaben sich keine relevanten Abweichungen oder Hinweise auf eine pathologische Entwicklung.

Das farblich markierte Knochenumbauverhalten beschränkte sich in der 3D-Rekonstruktion auf den zahntragenden Abschnitt der Mandibula.

Die farbliche Markierung der einzelnen anatomischen Strukturen orientierte sich an der gebräuchlichen Kennzeichnung nach BLECHSCHMIDT [1963] (Tabelle 2, S. 35), modifiziert für die vorliegende Arbeit.

Die untersuchten Präparate ließen ausschließlich Anlagen bleibender Zähne erkennen.

Ihre Bezeichnung im Text wird, wie in der Biologie häufig verwendet, wie folgt abgekürzt:

I ₁	- Erster bleibender Schneidezahn des Unterkiefers
M ₁	- Erster bleibender Molar des Unterkiefers
M ₂	- Zweiter bleibender Molar des Unterkiefers
M ₃	- Dritter bleibender Molar des Unterkiefers
N. alv. inf.	- Nervus alveolaris inferior
A. alv. inf.	- Arteria alveolaris inferior.

Die Kronenentwicklung der Molaren wurde ebenfalls beschrieben, da ihr Entwicklungszustand Hinweise auf das Reifestadium eines Zahnes im Gesamten während der Zahnentwicklung darstellt.

Bei der 3D-Rekonstruktion wurde nur der Abschnitt der A. alv. inf. rekonstruiert, der histologisch eindeutig zu erkennen war.

Die 3D-Darstellung bietet die einzig mögliche Gelegenheit, an der Rekonstruktion Messungen in alle Richtungen des Raumes (nicht nur in der herkömmlichen Schnittrichtung) durchzuführen.

Voraussetzung hierfür ist die richtige Zusammensetzung der einzelnen Schnitte. An einzelnen histologischen Schnitten ist dies nicht möglich, da die Schnittebene nicht in Richtung der Messstrecke verläuft.

Die morphometrische Analyse wurde anhand von Tabellen und grafischen Auswertungen am Ende des Ergebnisteiles, übergreifend für alle untersuchten Stadien, zusammengefasst.

Auf die Messung des zellulären Zementes bei P32 wurde bei der morphometrischen Analyse verzichtet, um Parallaxefehler durch die horizontale Schnittrichtung zu vermeiden.

6.2 Stadium P14

Darstellungen, die das Knochenumbauverhalten am 3D-Modell für das Stadium P14 verdeutlichen, finden sich bereits in der Arbeit von MEY [2015]. Auf die Abbildungen, die keinen Aufschluss über das Wurzelwachstum oder die Zementbildung geben, wird in dieser Arbeit verzichtet. Im Stadium P14 musste beim Färben der histologischen Schnitte auf die Alcianblau-Färbung verzichtet werden, da keine ausreichende Anzahl an ungefärbten Schnitten vorhanden war.

6.2.1 Molar M_1

Entwicklung des M_1 und benachbarter anatomischer Strukturen

Das Kronenwachstum war abgeschlossen. Die Wurzel war erst zur Hälfte ihrer Gesamtlänge entwickelt. Die Messungen der Wurzellänge ergaben an der mesialen Wurzel eine Länge von 820 μm bukkal und 590 μm lingual. Die distale Wurzel erreichte eine Länge von 574 μm bukkal und 595 μm lingual (Tabelle 3; Diagramm 1, S. 107).

Der M_1 war komplett von oraler Schleimhaut bedeckt, denn ein Durchbruch in die Mundhöhle hatte noch nicht stattgefunden. Der *Limbus alveolaris* verlief im oberen koronalen Bereich des Zahnes. Im Gegensatz zu den anderen Zähnen zeigte der N. alv. inf. eine besonders enge Lagebeziehung zu M_1 . Deshalb wurde er als Referenzstruktur ausgewählt und es wurden die Abstände zu den Wurzeln des M_1 gemessen. Der Abstand des N. alv. inf. zur mesialen Wurzel betrug 25,2 μm und zur distalen Wurzel 109,42 μm . Im Bereich der mesialen Wurzel von M_1 war dieser nicht von Knochen bedeckt (Abbildung 10 b; Abbildung 14 a und b).

Zementbildung

Es konnte noch keine dünne Schicht von azellulärem Zement im koronalen Anteil des Zahnes histologisch festgestellt werden. Zelluläres Zement war ebenfalls noch nicht zu sehen (Abbildung 13 a und b). Das *Foramen apicale* war noch weit geöffnet (Abbildung 10 b).

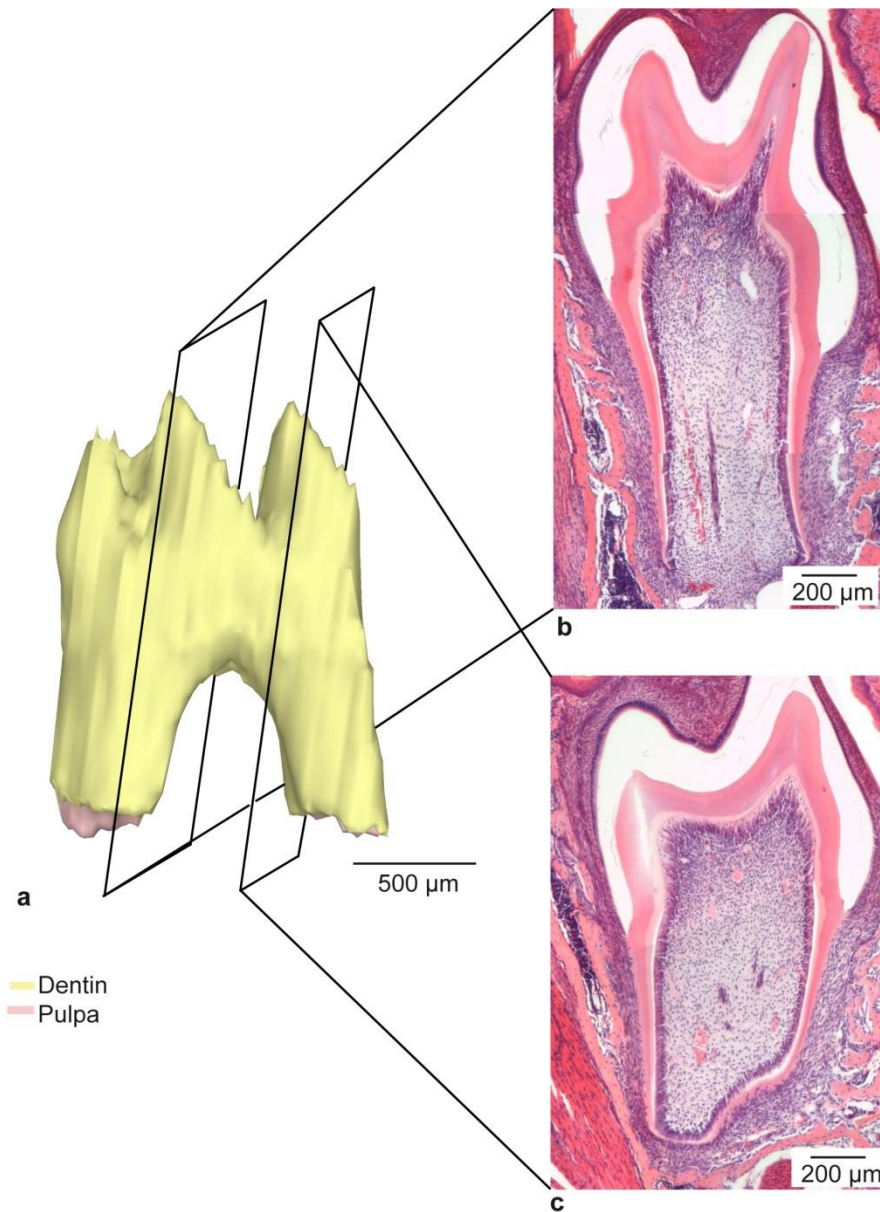


Abbildung 10^{*} - Zementbildung M₁, Stadium P14, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₁, die Wurzeloberfläche ist frei von Zement.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₁, mesiale Wurzel (Frontalebene, HE-Färbung).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M₁, distale Wurzel (Frontalebene, HE-Färbung).

^{*}3D-Rekonstruktion: Irene Schwarz (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin).

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₁

Die knöcherne Umgebung von M₁ war - bedingt durch die Bildung der Wurzel - hauptsächlich von Resorption im apikalen Bereich geprägt. Sowohl in der mesialen als auch in der distalen Alveole fand Knochenresorption statt. Ein kräftiges interradiikuläres Septum trennte die mesiale von der distalen Wurzel des M₁. Eine klare Trennung der Alveolen von M₁ und M₂ war nicht zu erkennen. In diesem Bereich fand sowohl Knochenapposition als auch Knochenresorption statt. Am bukkalen und lingualen *Limbus alveolaris* der mesialen und distalen Alveole des M₁ war vermehrt Knochenresorption zu beobachten. (Abbildung 14 c und d; Abbildung 15 b).

6.2.2 Molar M₂

Entwicklung des M₂ und benachbarter anatomischer Strukturen

Die Krone von M₂ war zur Hälfte durchgebrochen und das Wurzelwachstum hatte begonnen. Der Zahn M₂ war von oralem Weichgewebe bedeckt. Es hatte noch kein Durchbruch in die Mundhöhle stattgefunden. Die Messungen der Wurzellänge ergaben an der mesialen Wurzel eine Länge von 423 µm bukkal und 313 µm lingual. Die distale Wurzel erreichte eine Länge von 350 µm bukkal und 379 µm lingual (Tabelle 3, S. 107; Diagramm 2, S. 108).

Zementbildung

Es war weder azelluläres noch zelluläres Zement histologisch zu erkennen. Das *Foramen apicale* war noch weit geöffnet (Abbildung 11; Abbildung 13).

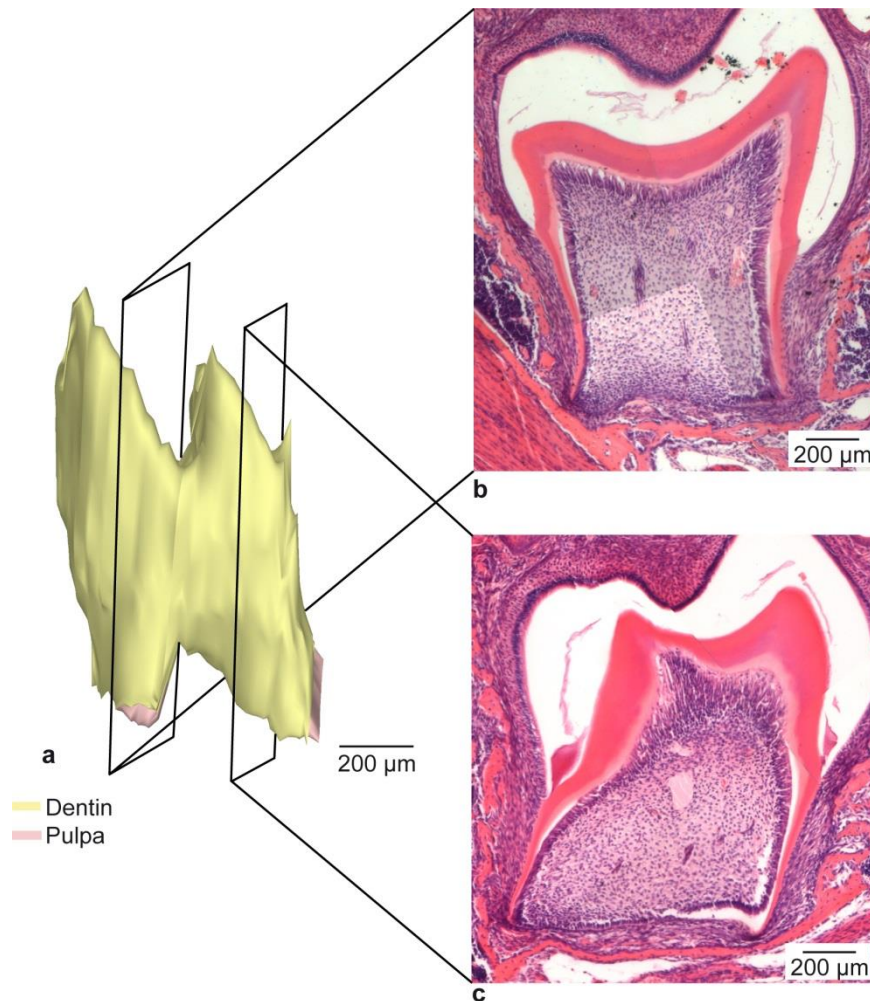


Abbildung 11^{*} - Zementbildung M₂, Stadium P14, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₂, die Wurzeloberfläche ist frei von Zement.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₂, mesiale Wurzel (Frontalebene, HE-Färbung).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M₂, distale Wurzel (Frontalebene, HE-Färbung).

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₂

Auch die knöcherne Umgebung von M₂ zeigte eine Mischung aus Knochenan- und abbau, wobei im apikalen Drittel der mesialen und distalen Alveole hauptsächlich Knochenresorption stattfand. Auch an der bukkalen und lingualen Alveolenwand überwog der Knochenabbau. Der *Limbus alveolaris* zeigte bukkal und lingual ebenfalls Knochenresorption.

^{*} 3D-Rekonstruktion: Irene Schwarz (Abteilung für orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin).

Es zeigte sich auch hier die Ausbildung eines interdentalen Septums, das die mesiale von der distalen Wurzel trennte. Vereinzelt konnten hier Osteoblasten und somit Knochenapposition lokalisiert werden (Abbildung 14 c und d; Abbildung 15 b).

6.2.3 Molar M_3

Entwicklung des M_3 und benachbarter anatomischer Strukturen

Die Schmelzbildung hatte bei Zahn M_3 begonnen, es war noch kein Wurzelwachstum zu sehen. Deshalb waren noch keine Messungen der Wurzellänge möglich. Die Krone des M_3 war komplett von oraler Schleimhaut bedeckt (Abbildung 12 b).

Zementbildung

Es waren weder azelluläres noch zelluläres Zement entwickelt (Abbildung 12 a und b, Abbildung 13).

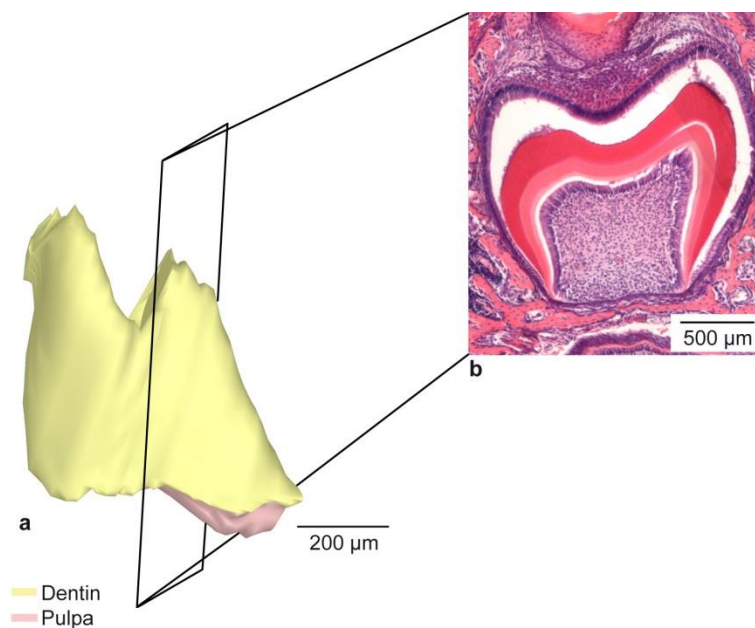


Abbildung 12* - Zementbildung M_3 , Stadium P14, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M_3 , die Wurzeloberfläche ist frei von Zement.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M_3 (Frontalebene, Färbung, HE-Färbung).

* 3D-Rekonstruktion: Irene Schwarz (Abteilung für orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin).

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₃

Die Zahnanlage des M₃ war noch zu einem Drittel koronal von Knochen umschlossen. Knochenresorption fand in der gesamten Alveole statt, vor allem im apikalen Bereich, aber auch an den bukkalen und lingualen Wänden der Alveole.

Knochenapposition fand außerhalb am *Limbus alveolaris* sowohl lingual und bukkal als auch distal statt (Abbildung 14 c und d; Abbildung 15 b).

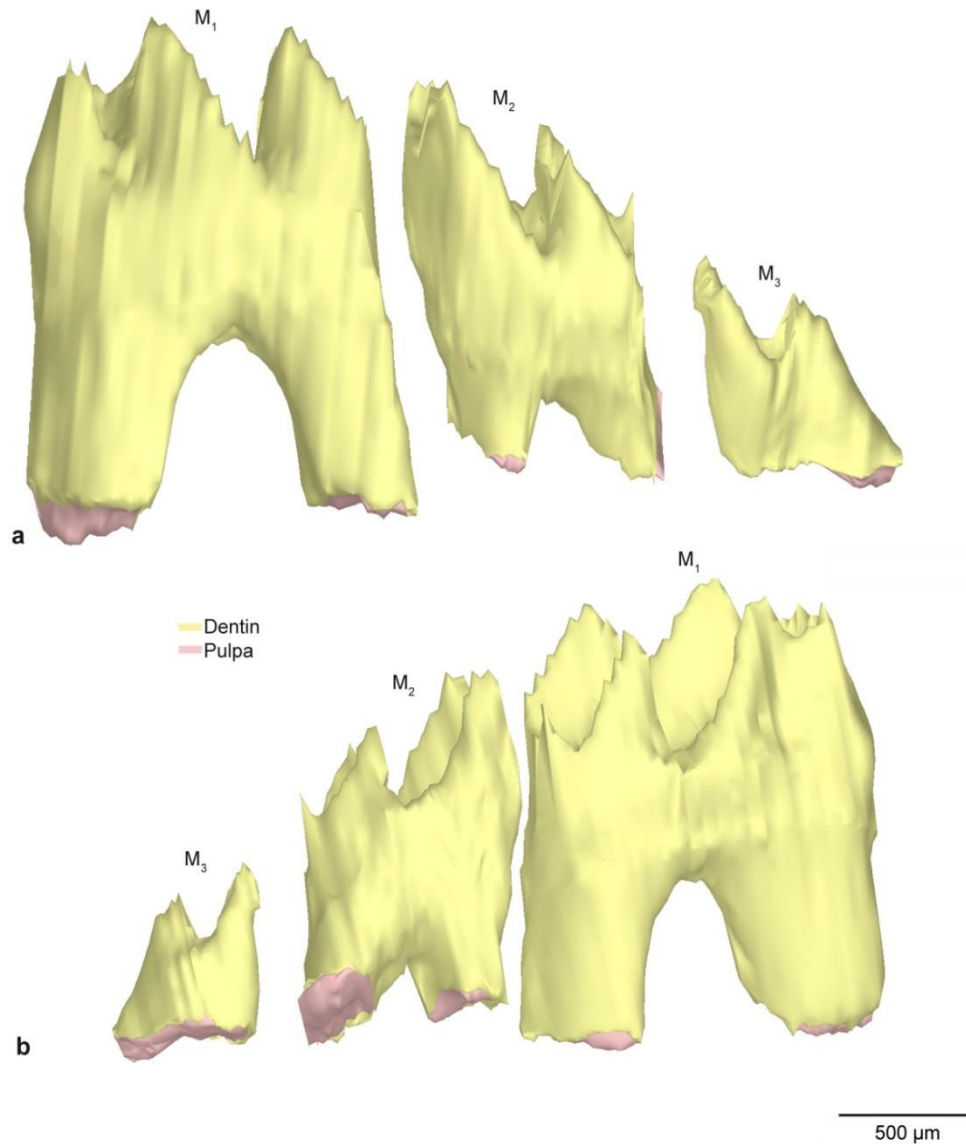


Abbildung 13* - 3D-Rekonstruktion von M₁, M₂, M₃, Stadium P14.

a: Dentinfläche ist frei von Zement, Ansicht von lingual.

b: Wie in a, Ansicht von bukkal.

* 3D-Rekonstruktion: Irene Schwarz (Abteilung für orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin).

ERGEBNISSE

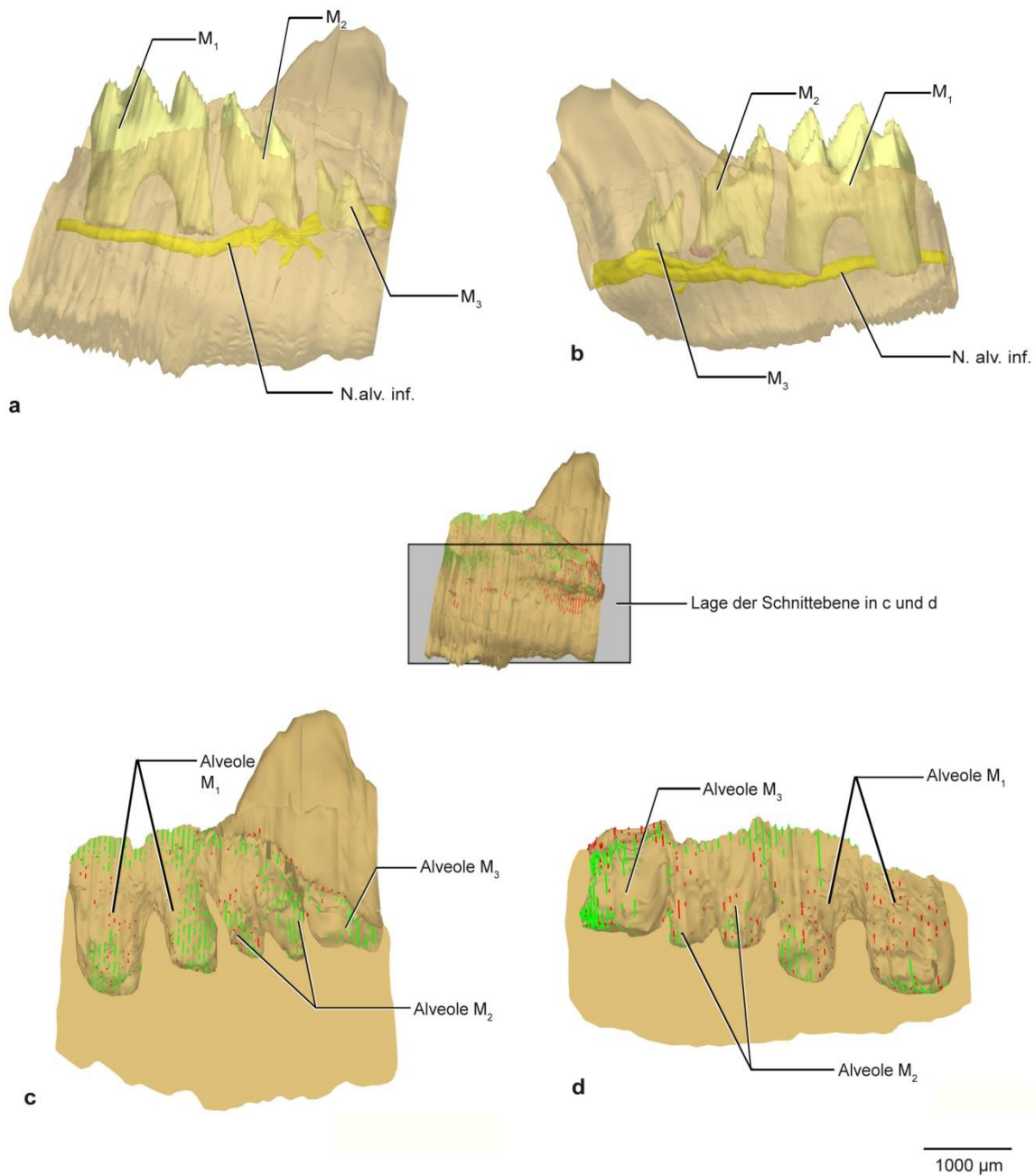


Abbildung 14^{*} - 3D-Übersichtsdarstellung der Molarenregion der rechten Mandibulahälfte, P14.

a: Ansicht von lingual, die Mandibula ist transparent dargestellt, Verlauf der A. und des N. alv. inf. ist dargestellt.

b: Wie in a, Ansicht von bukkal.

c: Mandibula sagittal geschnitten, mittig durch die Zähne. Ansicht des bukkalen Anteils von lingual. Das Erscheinungsbild der Schnittkante ist zur Veranschaulichung glatt dargestellt.

d: Wie in c, Ansicht des lingualen Anteils von bukkal.

^{*} 3D-Rekonstruktion: Irene Schwarz (Abteilung für orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin).

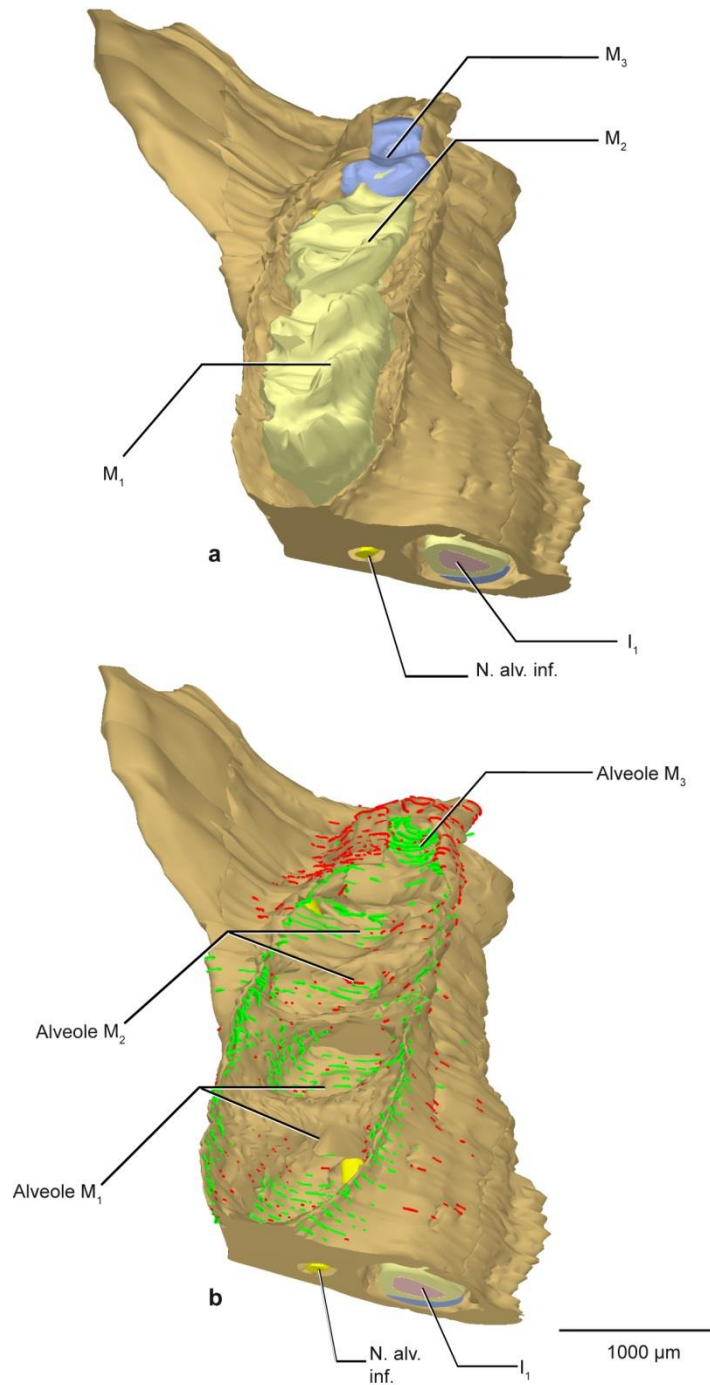


Abbildung 15^{*} – 3D-Rekonstruktion der Molarenregion der Mandibula, Ansicht von frontal und 45° kranial, Stadium P14.

a: Molaren M_1 - M_3 in ihren Alveolen, Schmelz nur bei M_3 dargestellt, I_1 angeschnitten, Schmelz (■), Dentin (■), Pulpa (■).

b: Molaren entfernt, farblich gekennzeichnet sind **rot** der Knochenanbau und **grün** der Knochenabbau.

* 3D-Rekonstruktion: Irene Schwarz (Abteilung für orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin).

6.3 Stadium P16

6.3.1 Molar M₁

Entwicklung des M₁ und benachbarter anatomischer Strukturen

Die Krone war vollständig entwickelt. Die Wurzel stellte sich mit zwei Drittel ihrer Gesamtlänge dar. Die Messung der Wurzellänge ergab folgende Werte: die mesiale Wurzel wies eine Länge von 1019 µm bukkal und 795 µm lingual auf. Die distale Wurzel war insgesamt etwas kürzer und hatte eine Länge von 670 µm bukkal und 664 µm lingual (Tabelle 3; Diagramm 1, S. 107).

Der M₁ war fast in die Mundhöhle durchgebrochen, aber noch von dünner Schleimhaut bedeckt (Abbildung 16 b). Sowohl die mesiale als auch die distale Wurzelspitze standen in enger anatomischer Lagebeziehung zum N. alv. inf. Der Abstand des N. alv. inf. zur mesialen Wurzel des M₁ betrug 14 µm und zur distalen Wurzel 25 µm. Die A. alv. inf. wurde hier nur im Bereich des M₁ nicht rekonstruiert (Abbildung 20 a und b).

Zementbildung

Eine dünne Schicht von azellulärem Zement zeigte sich sowohl an der mesialen als auch an der distalen Wurzel des M₁. Hauptsächlich im koronalen Anteil konnte dies auch dreidimensional rekonstruiert werden (Abbildung 16 a, b und c).

Vereinzelt fanden sich auch Zementinseln an der mesialen Wurzel auf der lingualen und bukkalen Wurzeloberfläche im mittleren Wurzeldrittel. Auch in der Furkation und an der distalen Wurzel auf der lingualen und bukkalen Wurzeloberfläche konnten vereinzelt Zementinseln von koronal nach apikal beobachtet werden. Zelluläres Zement war noch nicht erkennbar (Abbildung 16; Abbildung 19 a und b).

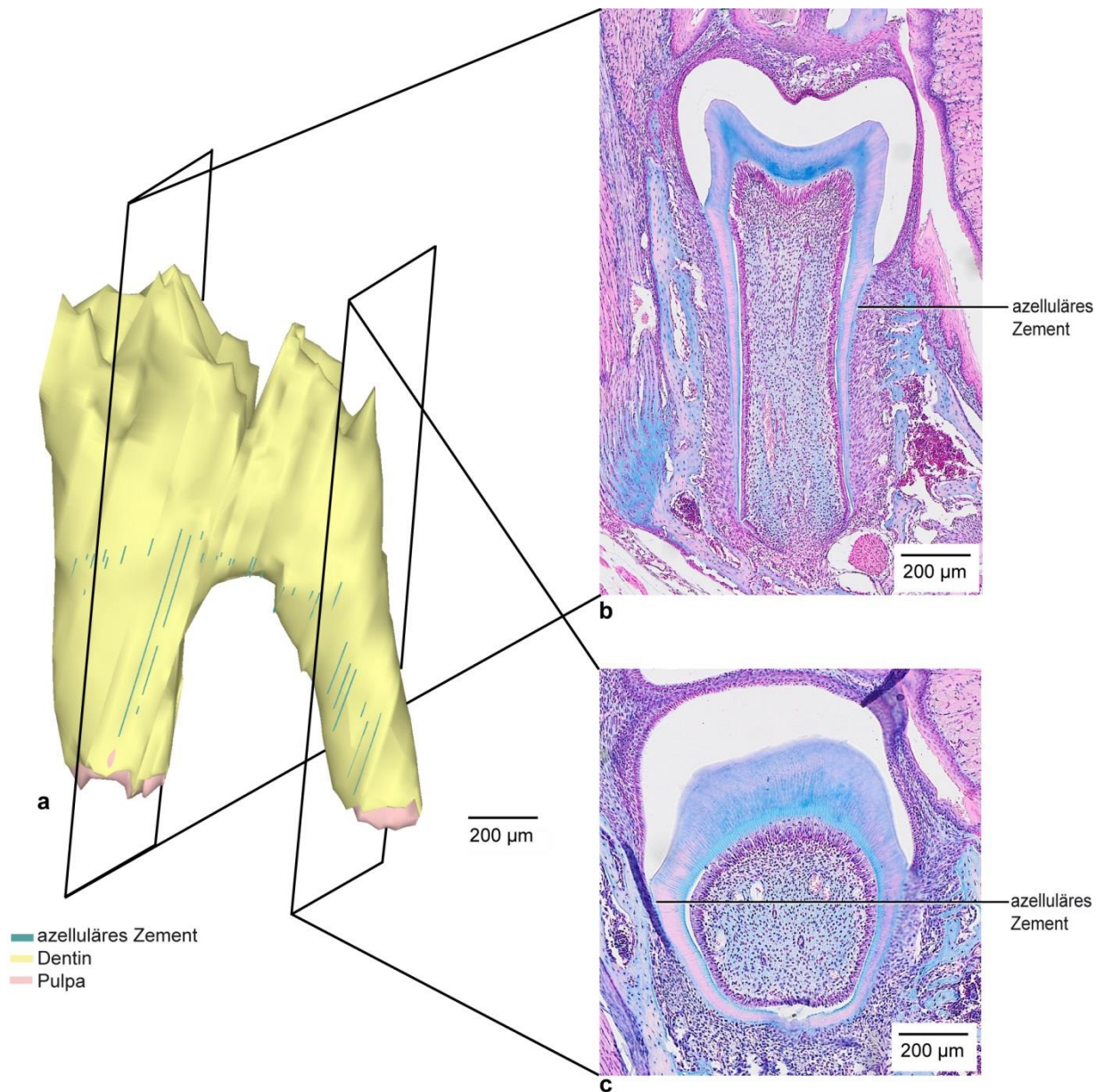


Abbildung 16 - Zementbildung M_1 , Stadium P16, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M_1 .

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M_1 , mesiale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M_1 , distale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₁

Die knöcherne Ummantelung war an der lingualen Alveolenwand des M₁ reduziert. An der bukkalen Alveolenwand war die Krone bis zur Hälfte von Knochen umgeben.

In der Alveole der mesialen und distalen Wurzel fand im apikalen Drittel hauptsächlich Knochenresorption statt (Abbildung 20 c und d). Auch am lingualen und bukkalen Rand des *Limbus alveolaris* war Knochenabbau zu erkennen.

Die bukkale und linguale Wand der mesialen Alveole und der Furkationsbereich waren geprägt von Knochenapposition. Es hatte sich ein deutlich erkennbares interdentes Septum zwischen der mesialen und distalen Alveole gebildet (Abbildung 20 c und d; Abbildung 21 b).

6.3.2 Molar M₂

Entwicklung des M₂ und benachbarter anatomischer Strukturen

Die Kronenbildung des M₂ war bei P16 abgeschlossen und die Wurzellänge zu einem Drittel der Gesamtlänge entwickelt.

Die mesiale Wurzel wies eine Länge von 574 µm bukkal und 524 µm lingual auf. Die distale Wurzel war etwas kürzer mit 495 µm bukkal und 436 µm lingual (Tabelle 3, S. 107; Diagramm 2, S.108).

Zementbildung

Auch bei M₂ zeigte sich eine dünne Schicht von azellulärem Zement sowohl an der mesialen als auch an der distalen Wurzel. Im koronalen Anteil der Wurzeln konnte diese auch dreidimensional rekonstruiert werden (Abbildung 17 a).

Vereinzelt fanden sich auch hier Zementinseln an der mesialen Wurzel auf der lingualen und bukkalen Wurzeloberfläche im mittleren Wurzeldrittel und in der Furkation. Auf der lingualen und bukkalen Wurzeloberfläche der distalen Wurzel war ebenfalls bis ins mittlere Wurzeldrittel azelluläres Zement erkennbar (Abbildung 19 a und b). Zelluläres Zement war noch nicht ausgebildet.

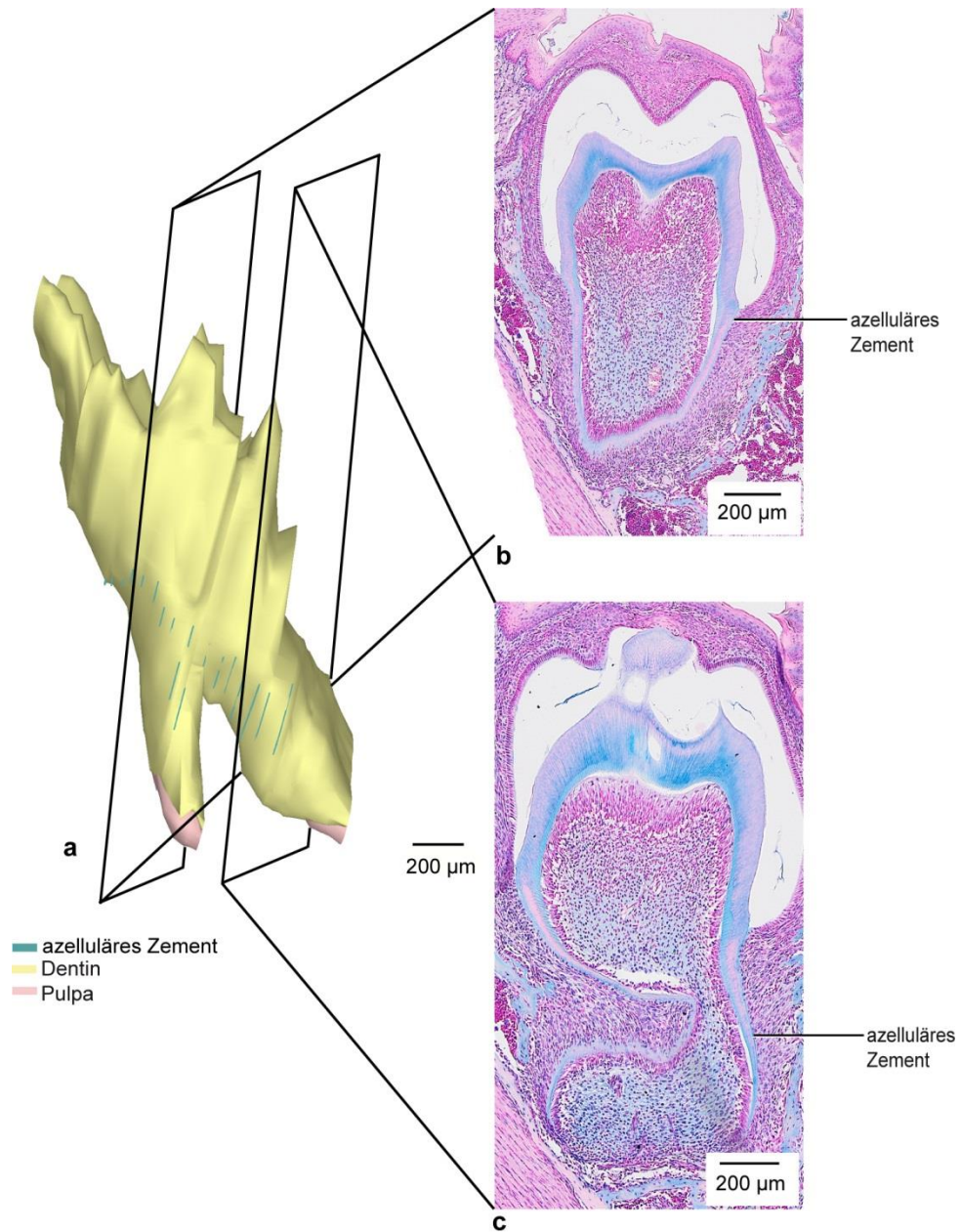


Abbildung 17 - Zementbildung M₂, Stadium P16, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₂.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₂, mesiale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M₂, distale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₂

Die Krone von M₂ war zirkulär zu zwei Drittel freiliegend von Knochen. Die Knochenumbauvorgänge zeigten eine Abwechslung von An- und Abbau in den knöchernen Regionen von M₂ mit einer Dominanz von Knochenanbau innerhalb der mesialen und distalen Alveole. Es zeigte sich auch hier ein interradiikuläres Septum zwischen mesialer und distaler Wurzel. Der *Limbus alveolaris* zeigte sowohl Knochenan- als auch abbau (Abbildung 21 b). Im apikalen Bereich der Alveolen und auch vereinzelt an den Wänden fand Knochenresorption statt (Abbildung 20 c und d).

6.3.3 Molar M₃

Entwicklung des M₃ und benachbarter anatomischer Strukturen

Die Kronenbildung war vollständig abgeschlossen und die Wurzelbildung hatte begonnen. Morphometrische Daten konnten nicht erhoben werden, da das *Foramen apicale* noch geöffnet war (Abbildung 18 b).

Zementbildung

Weder azelluläres noch zelluläres Zement waren entwickelt. (Abbildung 18 a und b; Abbildung 19).

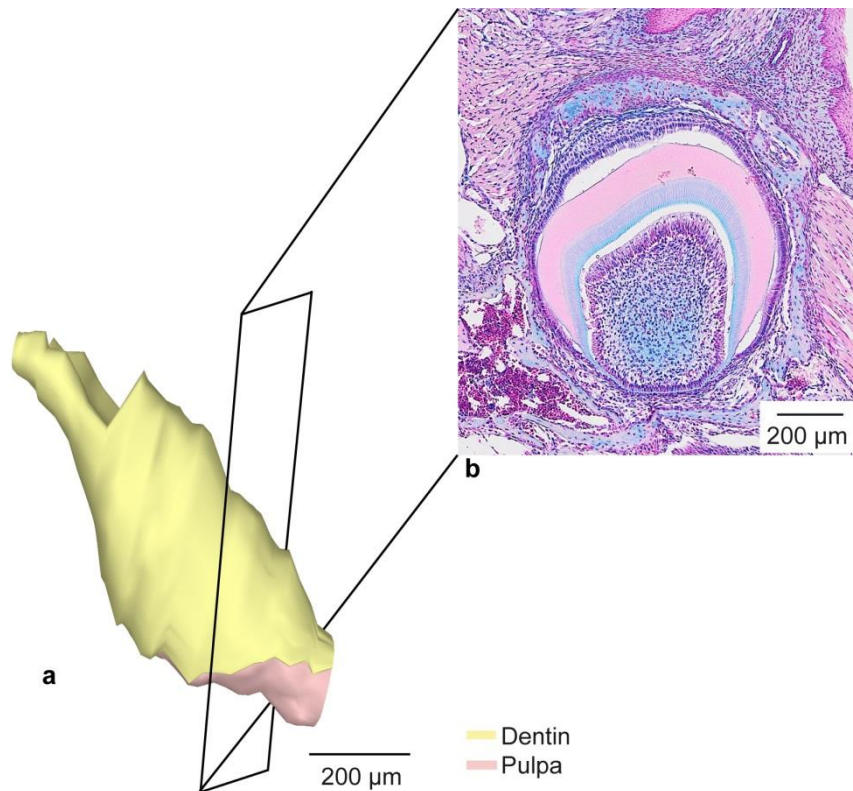


Abbildung 18 - Zementbildung M₃, Stadium P16, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₃, die Wurzeloberfläche ist frei von Zement.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₃ (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₃

Der Zahn M₃ war vor allem distal noch völlig von Knochen umschlossen (Abbildung 21 a), die knöcherne Öffnung nach koronal betrug ca. 500 µm im Durchmesser, was relativ schmal im Vergleich zu den Entwicklungsstadien von M₁ und M₂ war. In der gesamten Alveole fand, wie im Stadium P14, hauptsächlich Knochenabbau statt (Abbildung 20 c und d). Außerhalb der Alveole fand Knochenapposition statt (Abbildung 21 b).

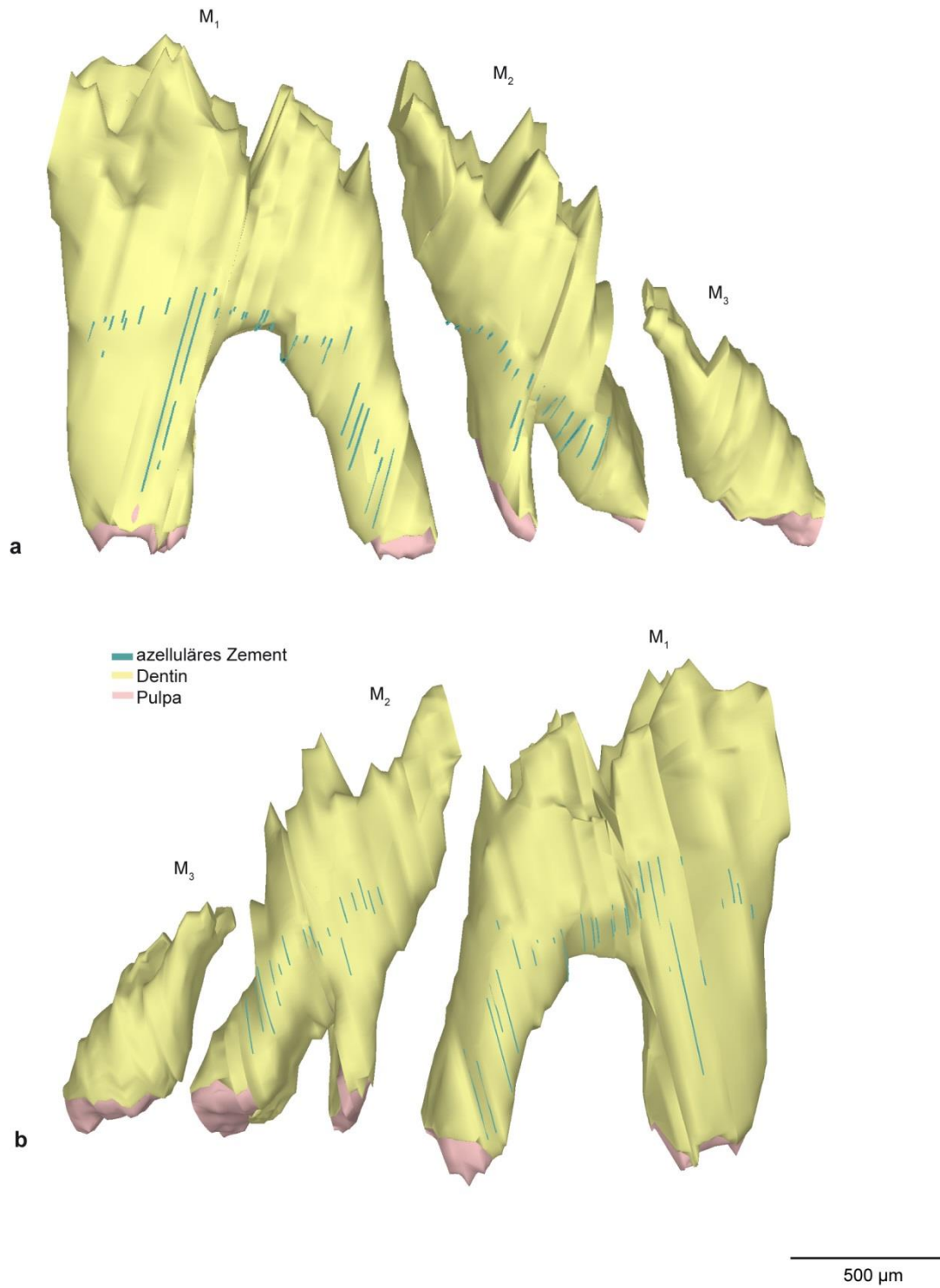


Abbildung 19 - 3D-Rekonstruktion von M₁, M₂, M₃, Stadium P16.

a: Azelluläres Zement ist farblich markiert, Ansicht von lingual.

b: Wie in a, Ansicht von bukkal.

ERGEBNISSE

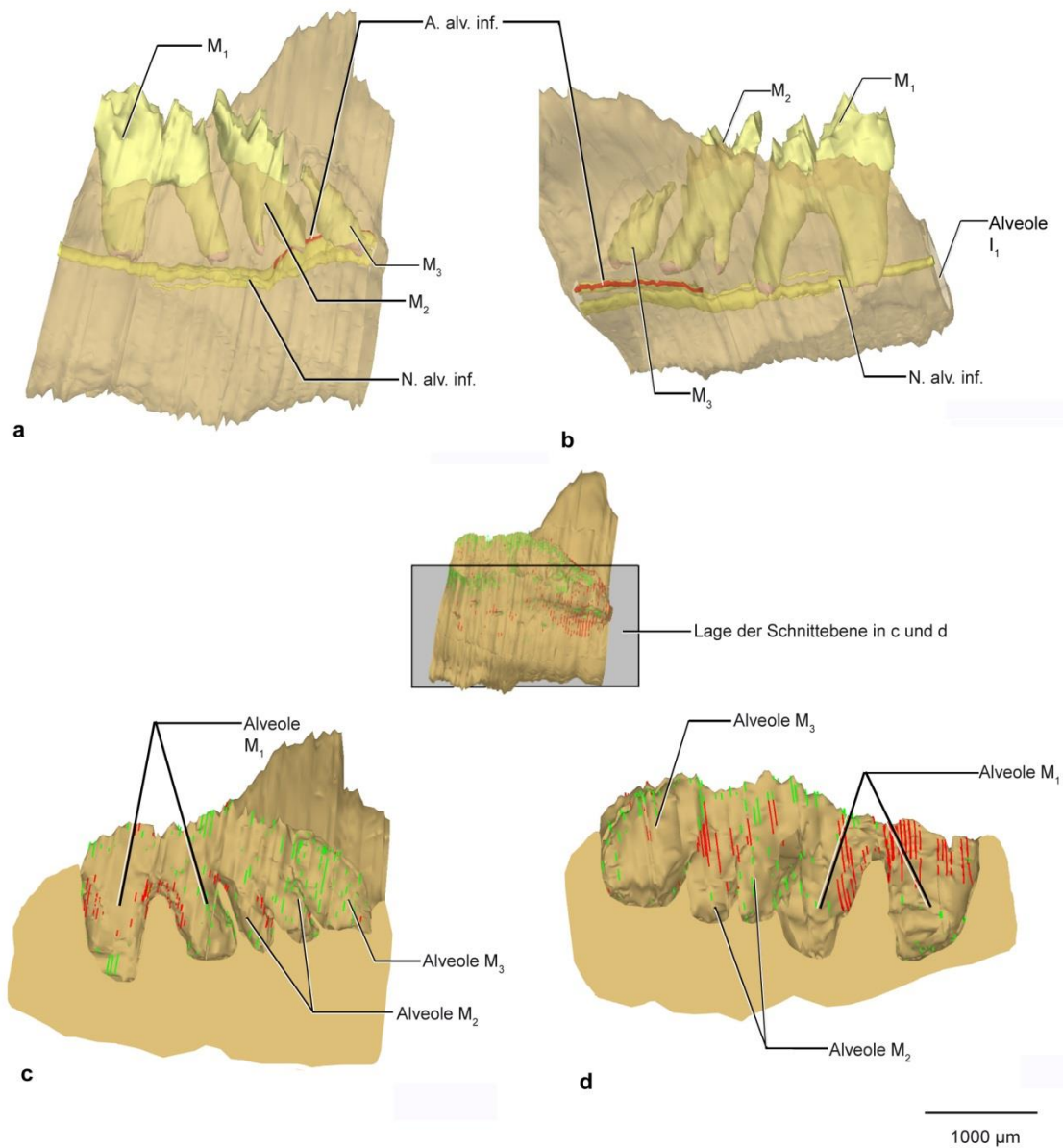


Abbildung 20 - 3D-Übersichtsdarstellung der Molarenregion der rechten Mandibulahälfte, P16.

a: Ansicht von lingual, die Mandibula ist transparent dargestellt, Verlauf der A. und des N. alv. inf. ist dargestellt.

b: Wie in a, Ansicht von bukkal.

c: Mandibula sagittal geschnitten, mittig durch die Zähne. Ansicht des bukkalen Anteils von lingual. Das Erscheinungsbild der Schnittkante ist zur Veranschaulichung glatt dargestellt.

d: Wie in c, Ansicht des lingualen Anteils von bukkal.

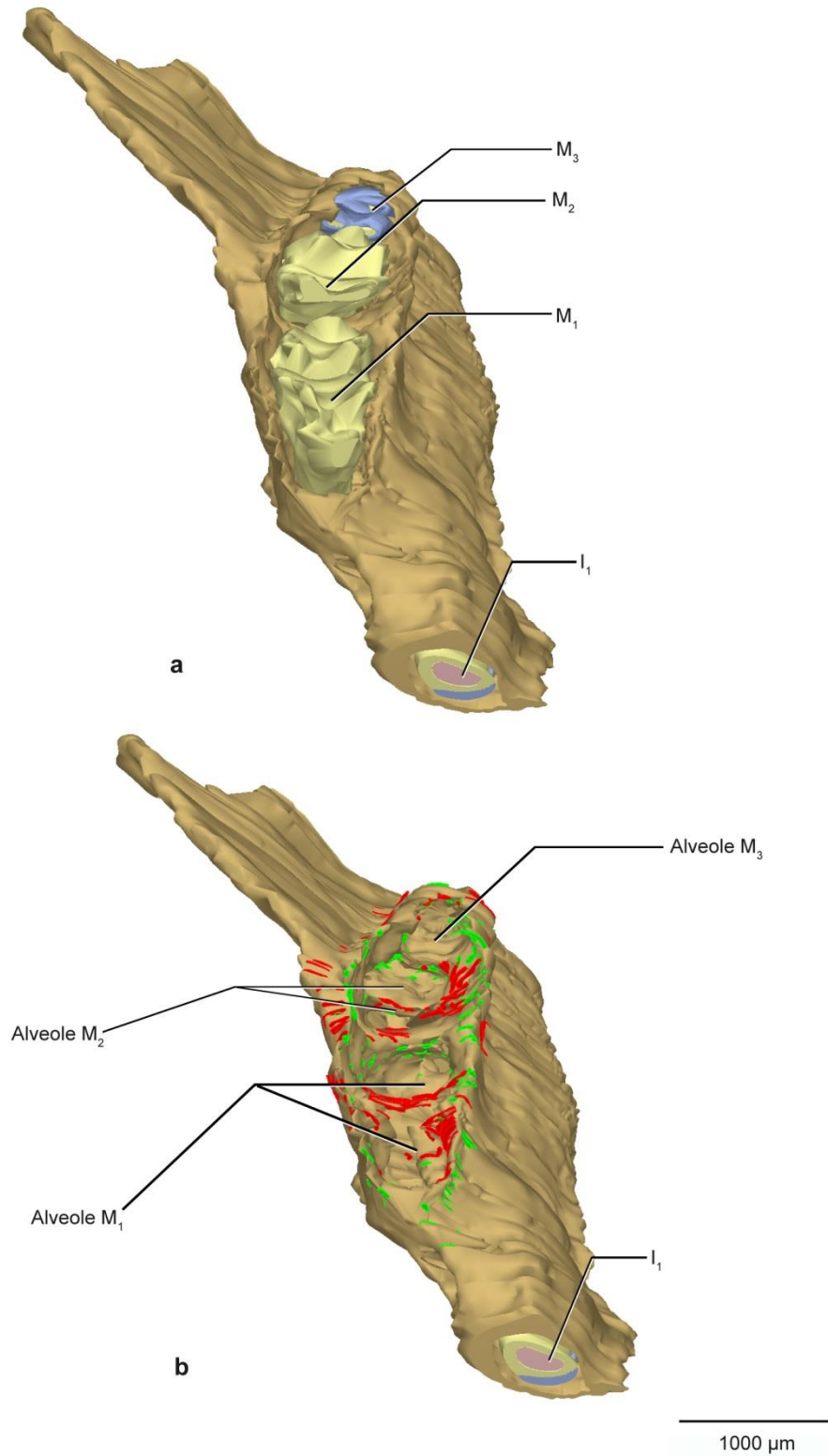


Abbildung 21 - 3D-Rekonstruktion der Molarenregion der Mandibula, Ansicht von frontal und 45° kranial, Stadium P16.

a: Molaren M₁-M₃ in ihren Alveolen, Schmelz nicht dargestellt, I₁ angeschnitten, Schmelz (■), Dentin (■), Pulpa(■).

b: Molaren entfernt, farblich gekennzeichnet sind **rot** der Knochenanbau und **grün** der Knochenabbau.

6.4 Stadium P20

6.4.1 Molar M₁

Entwicklung des M₁ und benachbarter anatomischer Strukturen

Der Zahn M₁ war vollständig in die Mundhöhle durchgebrochen, während sich die Wurzel weiterhin im Wachstum befand. Die mesiale Wurzel wies eine Länge von 1075 µm bukkal und 822 µm lingual auf. Die distale Wurzel war vergleichsweise kürzer und es ergab sich eine Länge von 699 µm bukkal und 685 µm lingual (Tabelle 3; Diagramm 1, S. 107).

Der Längenabstand des N. alv. inf zur mesialen Wurzel des M₁ betrug 77 µm, während der Abstand zur distalen Wurzel 130 µm betrug.

Zementbildung

Im Stadium P20 war, wie in den früheren Stadien, eine dünne Schicht von azellulärem Zement zu erkennen, die sich sowohl koronal als auch bis ins mittlere Wurzeldrittel, vor allem an der mesialen Wurzel bis hin zur Furkation, ausgedehnt hatte. Die distale Wurzel blieb an der disto-lingualen Wurzeloberfläche unbedeckt von azellulärem Zement (koronal und bis ins mittlere Wurzeldrittel). Auch an der mesialen Wurzel blieben vor allem an der bukkalen Dentinoberfläche Stellen frei von azellulärem Zement.

Zelluläres Zement wurde zum ersten Mal lichtmikroskopisch sichtbar. Hauptsächlich im apikalen Drittel der Wurzeln und in der Furkation konnte dies rekonstruiert werden. Auch die bukkale Wurzeloberfläche der mesialen und distalen Wurzel war mit einer Schicht von zellulärem Zement bedeckt (Abbildung 22 a).

Die Messung der Dicke des zellulären Zementes ergab bei der mesialen Wurzel bukkal-apikal einen Wert von 18,03 µm und lingual-apikal einen Wert von 6,83 µm. Bei der distalen Wurzel ergab sich bukkal-apikal ein Wert von 14,79 µm und lingual-apikal ein Wert von 36,13 µm (Tabelle 4, S. 109; Diagramme 4-7, S.110-112).

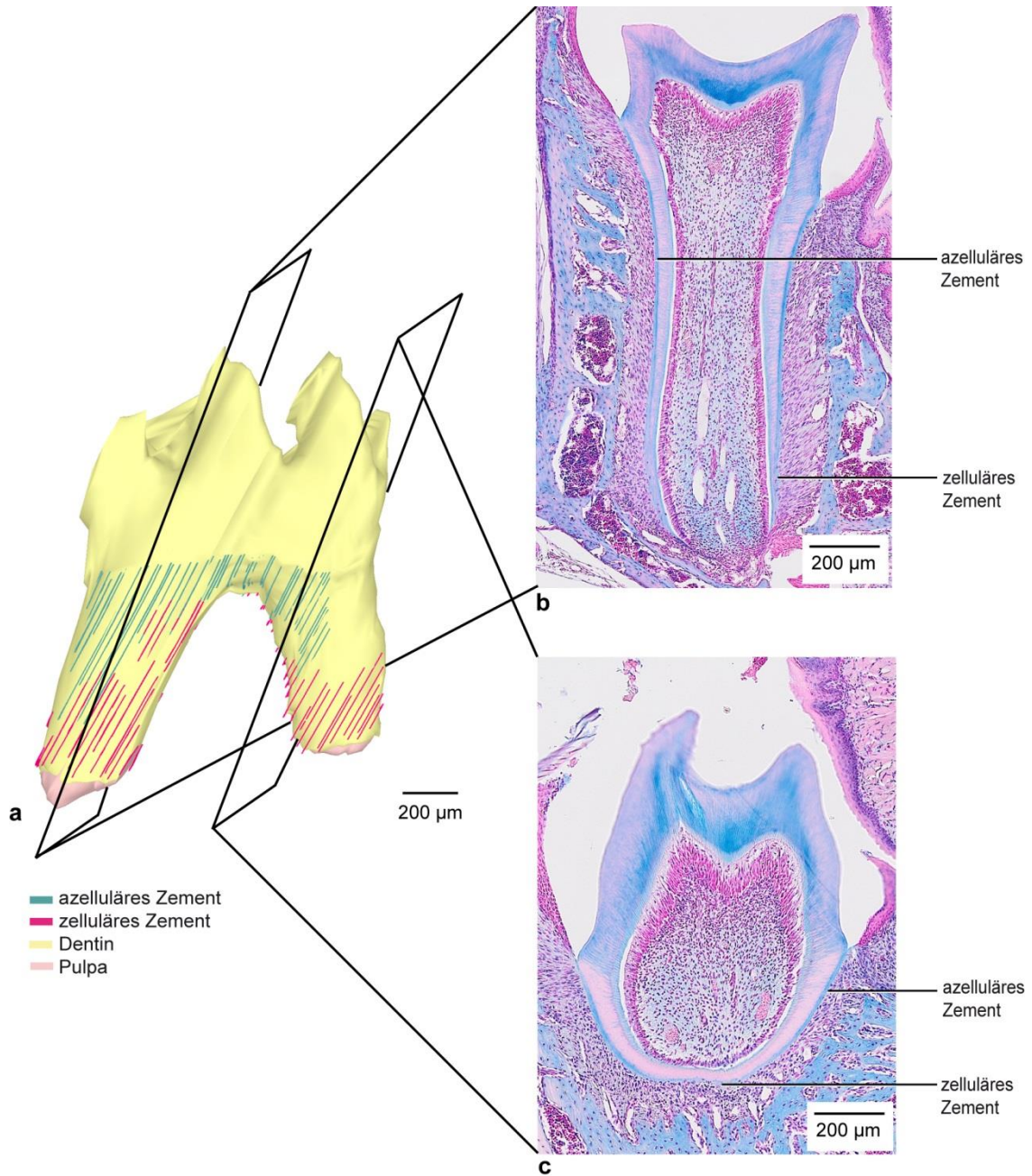


Abbildung 22* - Zementbildung M₁, Stadium P20, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₁.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₁, mesiale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M₁, distale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

* 3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₁

Die knöcherne Umgebung von M₁ ähnelte denen der früheren Stadien (P14-P16). Die mesiale Alveole zeigte apikal Knochenresorption und an der distalen Wand Knochenapposition. Im Furkationsbereich fand hauptsächlich Knochenapposition statt. Ein deutlich ausgebildetes interradiikuläres Septum war sichtbar (Abbildung 27 b). Der linguale *Limbus alveolaris* wies hauptsächlich Knochenabbau auf, am bukkalen Rand war eine Mischung aus Knochenan- und abbau zu erkennen (Abbildung 26 c; Abbildung 27 b).

6.4.2 Molar M₂

Entwicklung des M₂ und benachbarter anatomischer Strukturen

Der Zahn M₂ war zu diesem Zeitpunkt gerade durchgebrochen, das Wurzelwachstum war auf zwei Drittel der Gesamtlänge fortgeschritten. Folgende Messwerte ergaben sich bei der Längenbestimmung der Wurzel: die mesiale Wurzel wies bukkal eine Länge von 589 µm und 548 µm lingual auf. Die distale Wurzel war mit 505 µm bukkal und 488 µm lingual nicht wesentlich kürzer (Tabelle 3, S.107; Diagramm 2, S. 108).

Zementbildung

Auch bei M₂ war eine dünne Schicht von azellulärem Zement erkennbar, die sich von koronal bis ins mittlere Wurzeldrittel erstreckte. Sowohl an der mesio-lingualen Wurzeloberfläche als auch an der disto-lingualen Wurzeloberfläche blieben Stellen frei von azellulärem Zement. Auch die disto-bukkale Wurzeloberfläche war nicht mit azellulärem Zement bedeckt.

Im apikalen Drittel der Wurzel konnte auch hier zelluläres Zement dreidimensional rekonstruiert werden. Hauptsächlich die bukkale Wurzeloberfläche der mesialen und distalen Wurzel war mit einer gleichmäßigen Schicht von zellulärem Zement bedeckt. Die disto-linguale Wurzeloberfläche und auch Teile der Furkation blieben unbedeckt von zellulärem Zement. Es fiel auf, dass in diesem Stadium die Zementbildung des M₂ im Vergleich zu M₁ weniger entwickelt war und viele Stellen des Dentins frei von Zement blieben (Abbildung 23 a; Abbildung 25 a und b).

Die Messung der Dicke des zellulären Zementes ergab bei der mesialen Wurzel bukkal-apikal einen Wert von 8,04 µm und lingual-apikal einen Wert von 12,65 µm. Bei der distalen Wurzel ergab sich bukkal-apikal ein Wert von 10,34 µm und lingual-apikal ein Wert von 6,35 µm (Tabelle 5, S. 109; Diagramme 4-7, S. 110-112).

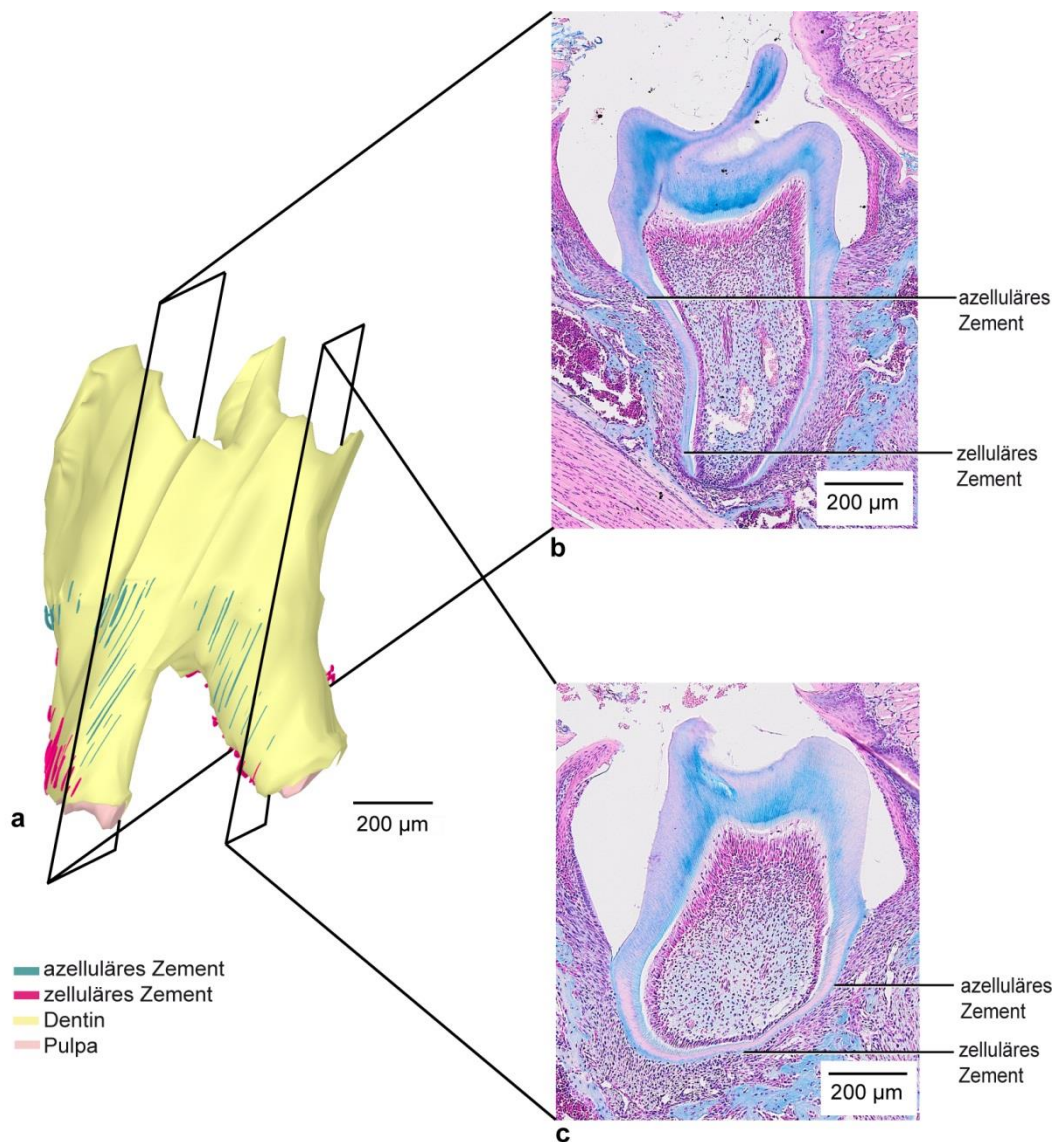


Abbildung 23^{*} - Zementbildung M₂, Stadium P20, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₂.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₂, mesiale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M₂, distale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

^{*} 3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₂

Auch hier gestaltete sich die knöcherne Umgebung ähnlich wie in den früheren Stadien. Die mesiale und distale Alveole zeigten apikal Knochenresorption. In der Furkation fand Knochenanbau statt, auch hier trennte ein knöchernes Septum die mesiale von der distalen Wurzel (Abbildung 27 b).

Der *Limbus alveolaris* wies lingual hauptsächlich Knochenabbau auf, am bukkalen Rand fand sowohl Knochenan- als auch abbau statt mit einer Dominanz von Knochenanbau (Abbildung 26 c und d; Abbildung 27 b). Immer deutlicher war auch das interdentale Septum zwischen M₁ und M₂ zu erkennen, geprägt von Knochenapposition.

6.4.3 Molar M₃

Entwicklung des M₃ und benachbarter anatomischer Strukturen

Die Kronenbildung war vollständig abgeschlossen und es waren erste Anzeichen einer Wurzelbildung zu erkennen (Abbildung 24 a und b).

Zementbildung

Es waren weder azelluläres noch zelluläres Zement entwickelt (Abbildung 24; Abbildung 25).

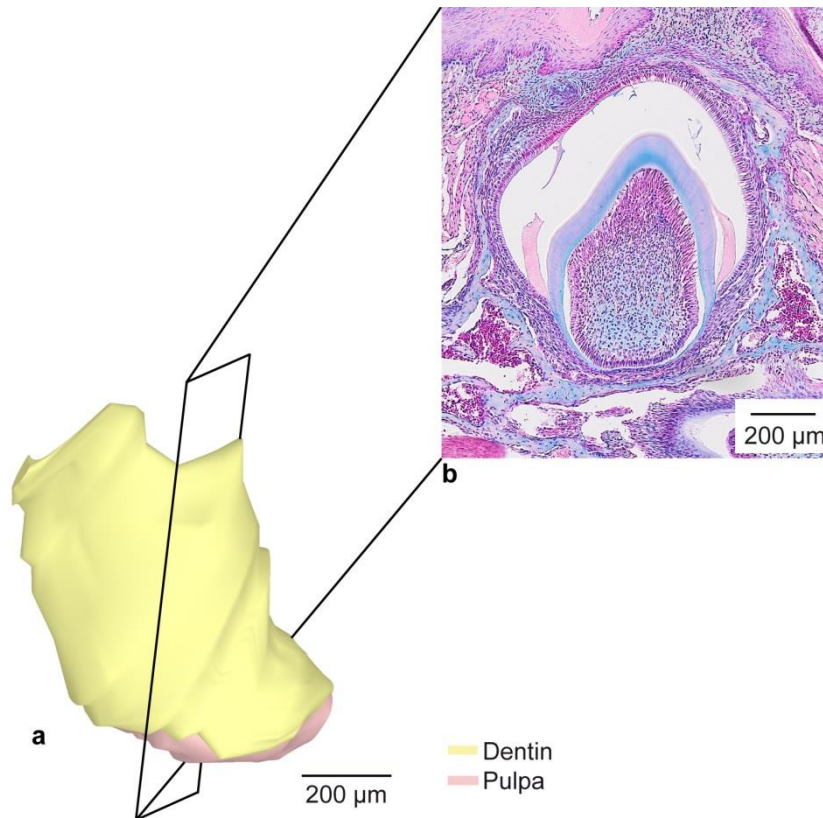


Abbildung 24^{*} - Zementbildung M₃, Stadium P20, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₃, die Wurzeloberfläche ist frei von Zement.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₃ (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₃

Die knöcherne Umgebung des M₃ war auch bei P20 geprägt von Knochenresorption innerhalb der Alveole. Knochenapposition fand an der bukkalen Wand der Alveole statt. Außerhalb der Alveole dominierte ebenfalls Knochenanbau. Der bukkale knöcherne *Limbus alveolaris* zeigte verstärkt Knochenresorption, während am lingualen *Limbus alveolaris* eine Mischung von Knochenan- und abbau zu erkennen war (Abbildung 26 c und d; Abbildung 27 b).

^{*}3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

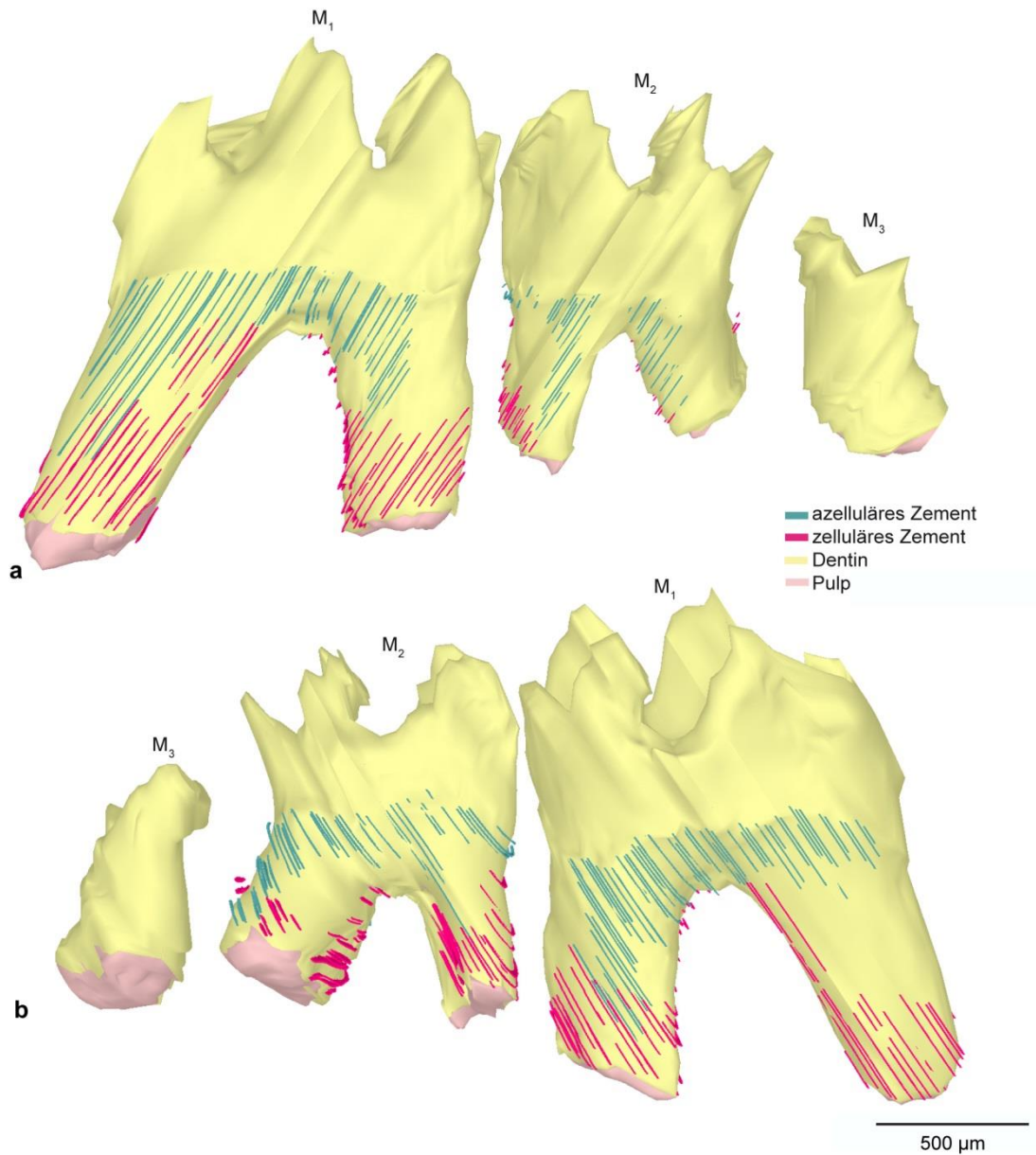


Abbildung 25^{*} - 3D-Rekonstruktion von M₁, M₂, M₃, Stadium P20.

a: Azelluläres und zelluläres Zement sind farblich markiert, Ansicht von lingual.

b: Wie in a, Ansicht von bukkal.

^{*}3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

ERGEBNISSE

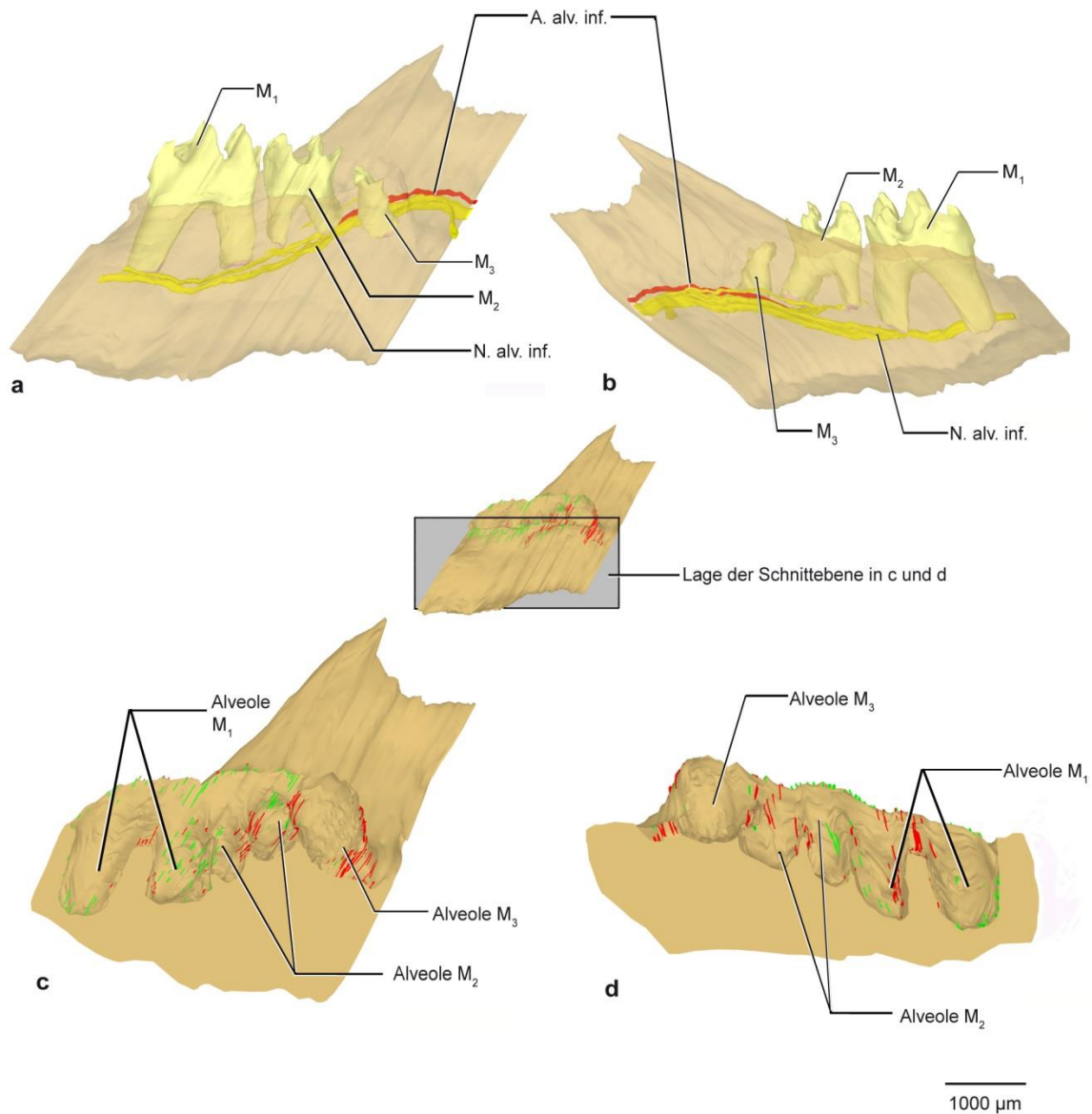


Abbildung 26* - 3D-Übersichtsdarstellung der Molarenregion der rechten Mandibulahälfte, P20.

a: Ansicht von lingual, die Mandibula ist transparent dargestellt, Verlauf der A. und des N. alv. inf. ist dargestellt.

b: Wie in a, Ansicht von bukkal.

c: Mandibula sagittal geschnitten, mittig durch die Zähne. Ansicht des bukkalen Anteils von lingual. Das Erscheinungsbild der Schnittkante ist zur Veranschaulichung glatt dargestellt.

d: Wie in c, Ansicht des lingualen Anteils.

* 3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

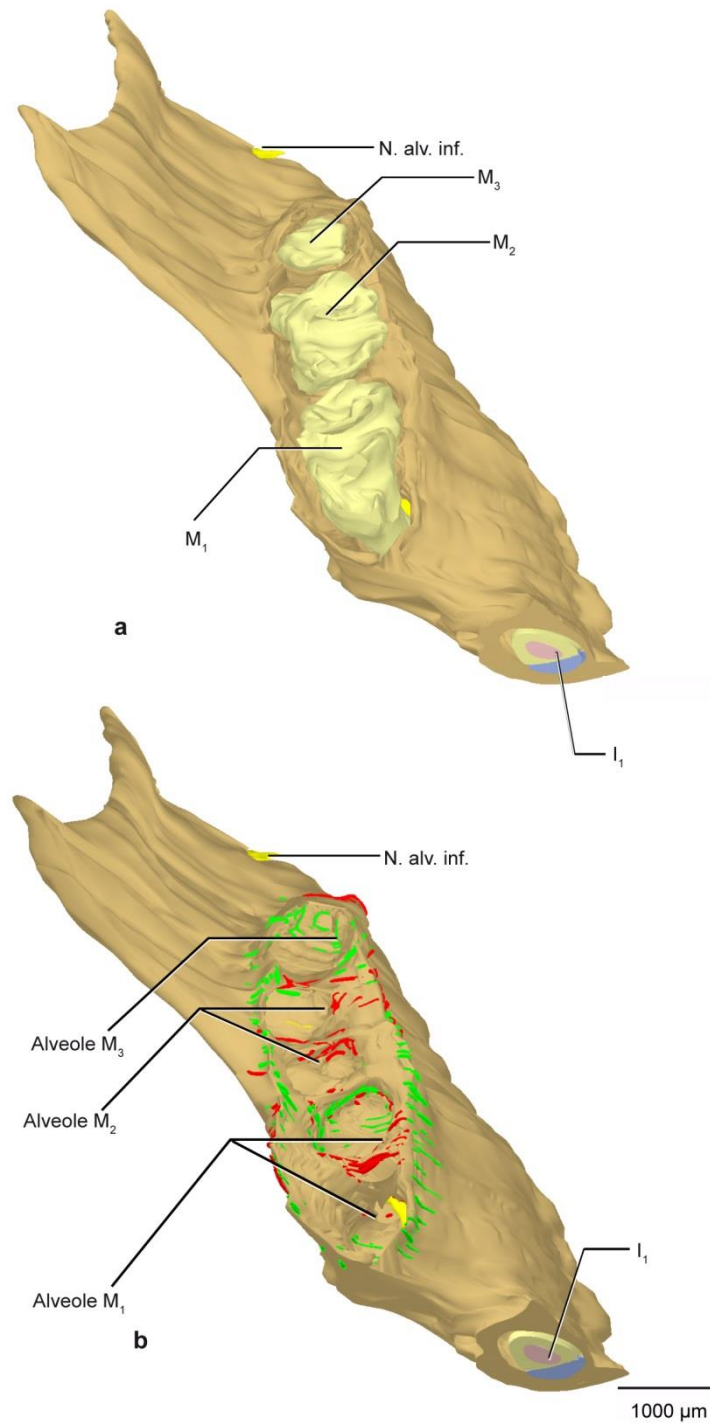


Abbildung 27^{*} - 3D-Rekonstruktion der Molarenregion der Mandibula, Ansicht von frontal und 45° kranial, Stadium P20.

a: Molaren M₁-M₃ in ihren Alveolen, Schmelz nicht dargestellt, I₁ angeschnitten, Schmelz (■), Dentin (■), Pulpa (■).

b: Molaren entfernt, farblich gekennzeichnet sind rot der Knochenanbau und grün der Knochenabbau.

^{*}3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

6.5 Stadium P22

6.5.1 Molar M₁

Entwicklung des M₁ und benachbarter anatomischer Strukturen

In diesem Stadium war der Zahn vollständig in die Mundhöhle durchgebrochen (bereits bei P20) (Abbildung 33 a). Das Wurzelwachstum war abgeschlossen und die mesiale Wurzel wies eine Länge von 1092 µm bukkal und 881 µm lingual auf. Die distale Wurzel war insgesamt etwas kürzer und hatte eine Länge von 715 µm bukkal und 721 µm lingual (Tabelle 3; Diagramm 1, S. 107). Der *Limbus alveolaris* befand sich lingual und bukkal auf Höhe des zervikalen Wurzeldrittels an der Schmelz-Zement-Grenze. Im Gegensatz zu den anderen Zähnen zeigte der N. alv. inf. auch hier eine besonders enge Lagebeziehung zu M₁. Der Abstand des N. alv. inf. zur mesialen Wurzel betrug 5 µm und zur distalen Wurzel 12 µm. Er verlief apikal der Zähne bis zum I₁ am Boden der Zahnwurzeln im *Canalis mandibularis* und hatte am *Foramen mentale* seinen Austrittspunkt (Abbildung 32 a und b).

Die A. alv. inf. wurde auch hier im Bereich des M₁ nicht rekonstruiert (siehe Stadien P14-P20).

Zementbildung

Von der Schmelz-Zement-Grenze bis ins mittlere Wurzeldrittel waren sowohl die mesiale als auch die distale Wurzel mit einer gleichmäßig dünnen Schicht von azellulärem Zement bedeckt. Dennoch blieben Stellen an der distalen Wurzel (disto-lingual) im mittleren Drittel von Zement unbedeckt (Abbildung 28 a).

Im apikalen Drittel beider Wurzeln ließ sich eine zunehmend gleichmäßige Schicht von zellulärem Zement nachweisen, die bis in die Bifurkation des M₁ reichte (Abbildung 31 a und b). Die Messung der Dicke des zellulären Zementes ergab bei der mesialen Wurzel bukkal-apikal einen Wert von 20,03 µm und lingual-apikal einen Wert von 7,86 µm. Bei der distalen Wurzel ergab sich bukkal-apikal ein Wert von 17,02 µm und lingual-apikal ein Wert von 36,75 µm (Tabelle 4, S. 109; Diagramme 4-7, S.110-112).

Es fiel auf, dass vor allem im apikalen Bereich disto-lingual eine sehr dicke Schicht von zellulärem Zement vorhanden war, die auch in den späteren Stadien an Dicke zunahm.

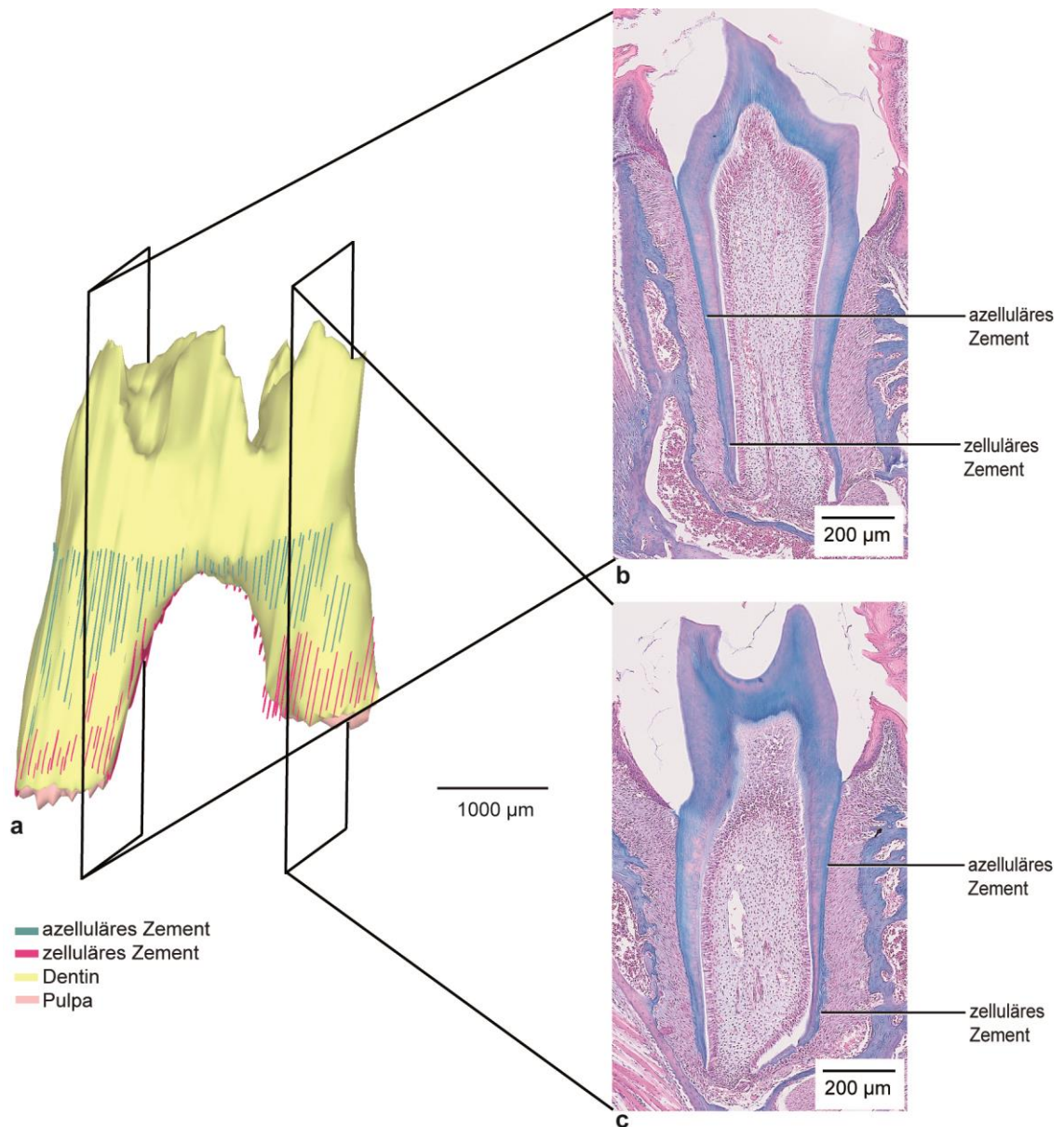


Abbildung 28 - Zementbildung M₁, Stadium P22, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₁.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₁, mesiale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M₁, distale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₁

In der Bifurkation des M₁ fand verstärkt Knochenapposition statt, was auf die Bildung des knöchernen interradiikulären Septums zurückzuführen war. An der distalen Wand der distalen Alveole in Richtung apikal und am lingualen *Limbus alveolaris* überwog hingegen die Knochenresorption (Abbildung 33 b).

Innerhalb der Alveolen waren die Wände (bukkal und lingual) vereinzelt von Osteoklasten bedeckt. Am bukkalen Rand des *Limbus alveolaris* fand sowohl Knochenapposition als auch Knochenresorption statt (Abbildung 32 c und d).

Interdentale Septa waren zwischen M₁ und M₂ gut ausgebildet, auch hier erfolgte Knochenapposition (Abbildung 33 b).

Im Vergleich mit den früheren Stadien nahmen die Knochenumbauvorgänge insgesamt ab.

6.5.2 Molar M₂

Entwicklung des M₂ und benachbarter anatomischer Strukturen

Der Zahn M₂ war ebenfalls vollständig in die Mundhöhle durchgebrochen.

Das Wurzelwachstum war noch nicht abgeschlossen. Die Messung der mesialen Wurzel ergab eine Länge von 616 µm bukkal und 574 µm lingual. Die distale Wurzel wies eine Länge von 548 µm bukkal und 514 µm lingual auf (Tabelle 3, S.107; Diagramm 2, S. 108).

Der Abstand der mesialen Wurzel zum N. alv. inf. betrug 151 µm, der Abstand zur distalen Wurzel 119 µm.

Zementbildung

Auch bei M₂ ließ sich eine dünne Schicht von azellulärem Zement nachweisen, der an der mesialen Wurzel von der Schmelz-Zement-Grenze bis ins mittlere Wurzeldrittel reichte.

Es blieben aber auch hier einige Stellen frei von Zement. An der distalen Wurzel befand sich hauptsächlich im oberen koronalen Drittel und an der lingualen Dentinfläche der Wurzel eine Schicht von azellulärem Zement.

Zelluläres Zement war an der mesialen Wurzel im unteren Wurzeldrittel vollständig ausgebildet, an der distalen Wurzel waren nur wenige Stellen im apikalen Bereich von zellulärem Zement bedeckt. Die disto-bukkale Wurzeloberfläche blieb weitgehend frei von Dentin (Abbildung 29 a; Abbildung 31). Die Zemententwicklung war bei M₂ im Vergleich mit M₁ verzögert. Die Messung der Dicke des zellulären Zementes ergab bei der mesialen Wurzel bukkal-apikal einen Wert von 24,27 µm und lingual-apikal einen Wert von 14,47 µm. Bei der distalen Wurzel ergab sich

ERGEBNISSE

bukkal-apikal ein Wert von 16,38 μm und lingual-apikal ein Wert von 12,87 μm (Tabelle 5, S. 109; Diagramme 4-7, S. 110-112).

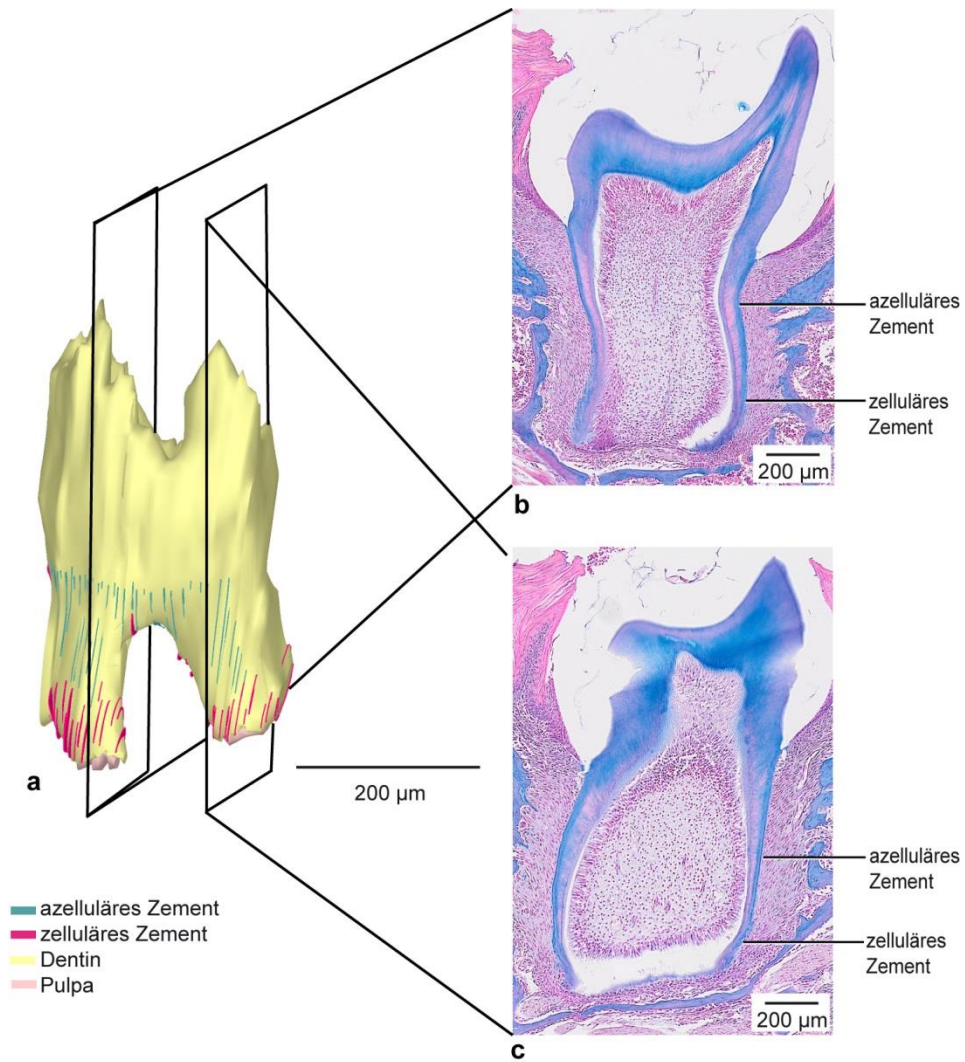


Abbildung 29 - Zementbildung M₂, Stadium P22, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₂.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₂, mesiale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M₂, distale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₂

Am lingualen *Limbus alveolaris* überwog die Knochenresorption, während am bukkalen *Limbus alveolaris* Knochenapposition stattfand.

Vereinzelt ließen sich Osteoklasten in der Bifurkation feststellen, dennoch überwog auch hier, wie bei M₁, die Knochenapposition. Ein interradiikuläres Septum war deutlich erkennbar.

Im mittleren und apikalen Drittel der mesialen und distalen Alveole fand hauptsächlich Knochenresorption statt. Auch in den Alveolen von M₂ nahmen die Knochenumbauvorgänge ab (Abbildung 32 c und d; Abbildung 33 b).

6.5.3 Molar M₃

Entwicklung des M₃ und benachbarter anatomischer Strukturen

Die Entwicklung des M₃ war im Vergleich zu M₁ und M₂ insgesamt verzögert. Die Kronenbildung war bei P22 vollständig abgeschlossen, sowohl Schmelz als auch Dentin waren ausgebildet. Der Zahn war vergleichsweise klein.

Die Wurzelbildung hatte begonnen und der Zahn war noch vollständig von Schleimhaut bedeckt (Abbildung 30 b). Die Messung der mesialen Wurzel ergab eine Länge von 214 µm bukkal und lingual. Die distale Wurzel wies eine Länge von 215 µm sowohl bukkal als auch lingual auf (Tabelle 3, S. 107; Diagramm 3, S. 108). Der Abstand zum N. alv. inf. betrug 274 µm. In der Umgebung des M₃ konnte die A. alv. inf. rekonstruiert werden. Sie verlief dorsal von M₃ in enger Lagebeziehung zum N. alv. inf.

Zementbildung

Die Schmelz-Zement-Grenze war bis ins obere Drittel der Wurzel mit einer dünnen Schicht von azellulärem Zement bedeckt. Es war noch kein zelluläres Zement vorhanden (Abbildung 30 a; Abbildung 31 a und b).

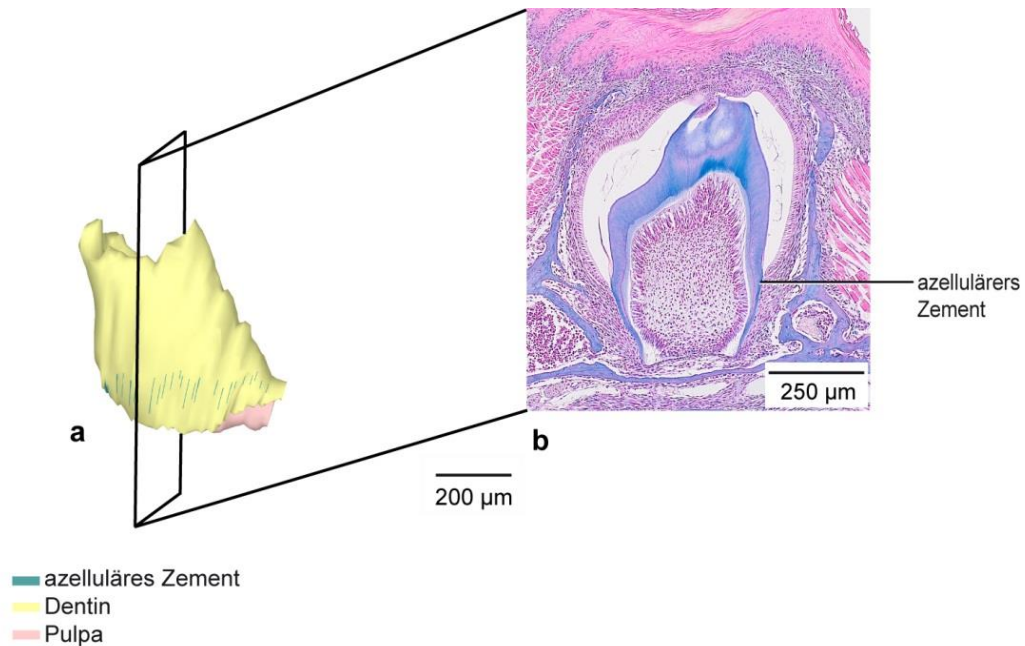


Abbildung 30 - Zementbildung M₃, Stadium P22, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₃.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₃ (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₃

Der *Limbus alveolaris* befand sich im oberen Kronendrittel. Der distale koronale Anteil des Zahnes war noch vollständig von Knochen bedeckt (Abbildung 33 b).

Innerhalb der Alveole fand Knochenresorption statt. Auch am lingualen *Limbus alveolaris* war, wie bei M₂, Knochenresorption zu verzeichnen. An der mesialen Alveolenwand überwog Knochenapposition im Hinblick auf die Bildung eines interdentalen Septums zwischen M₂ und M₃ (Abbildung 32 c und d; Abbildung 33 b).

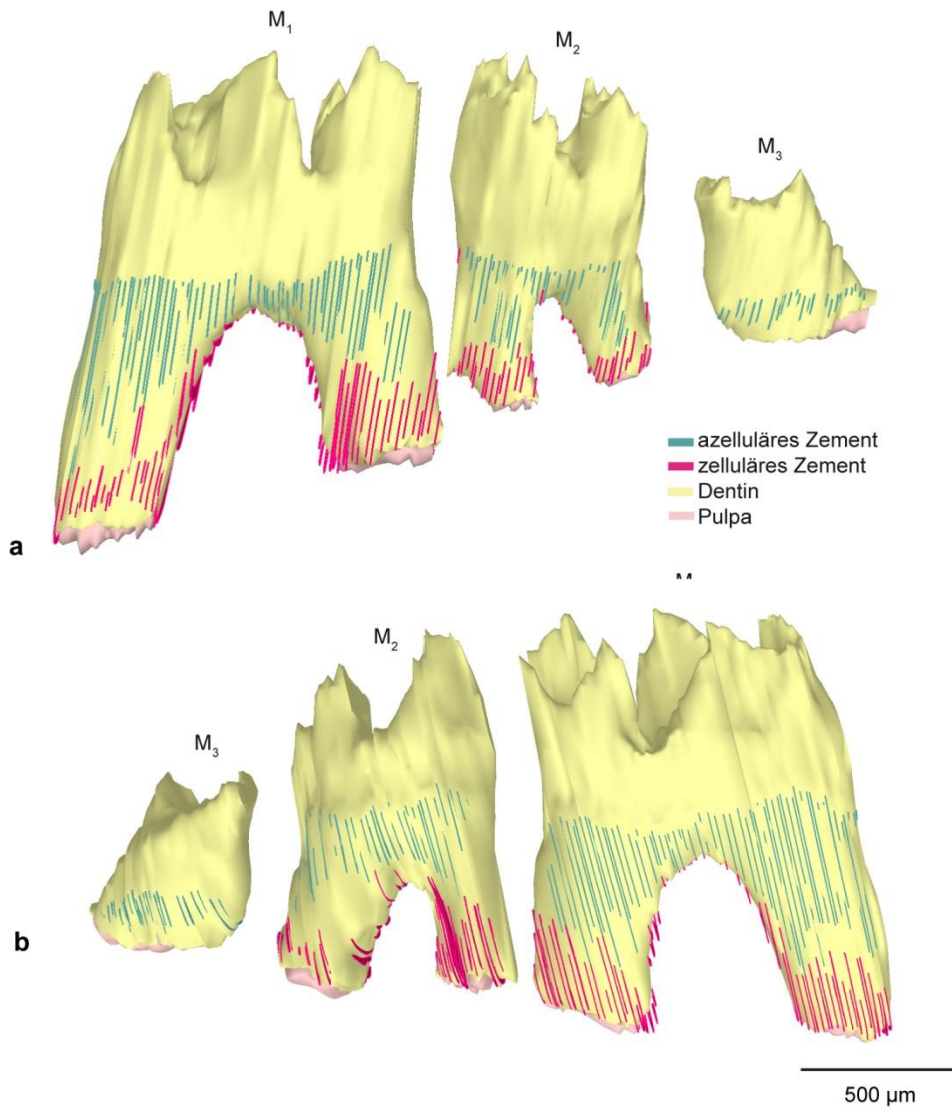


Abbildung 31 - 3D-Rekonstruktion von M₁, M₂, M₃, Stadium P22.

a: Azelluläres und zelluläres Zement sind farblich markiert, Ansicht von lingual.

b: Wie in a, Ansicht von bukkal.

ERGEBNISSE

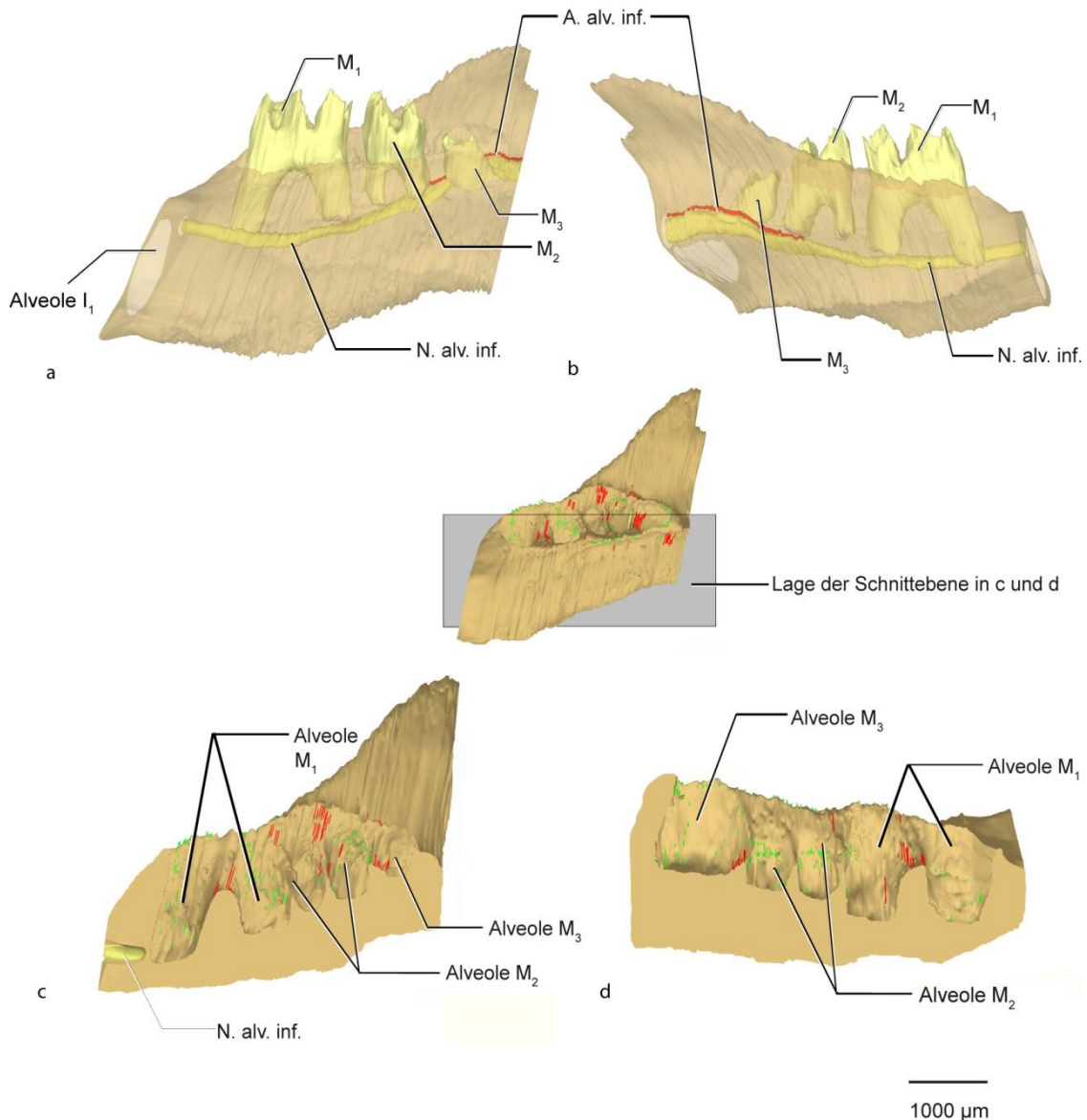


Abbildung 32 - 3D-Übersichtsdarstellung der Molarenregion der rechten Mandibulahälfte, P22.

a: Ansicht von lingual, die Mandibula ist transparent dargestellt, Verlauf der A. und des N. alv. inf. ist dargestellt.

b: Wie in a, Ansicht von bukkal.

c: Mandibula sagittal geschnitten, mittig durch die Zähne. Ansicht des bukkalen Anteils von lingual. Das Erscheinungsbild der Schnittkante ist zur Veranschaulichung glatt dargestellt.

d: Wie in c, Ansicht des lingualen Anteils von bukkal.

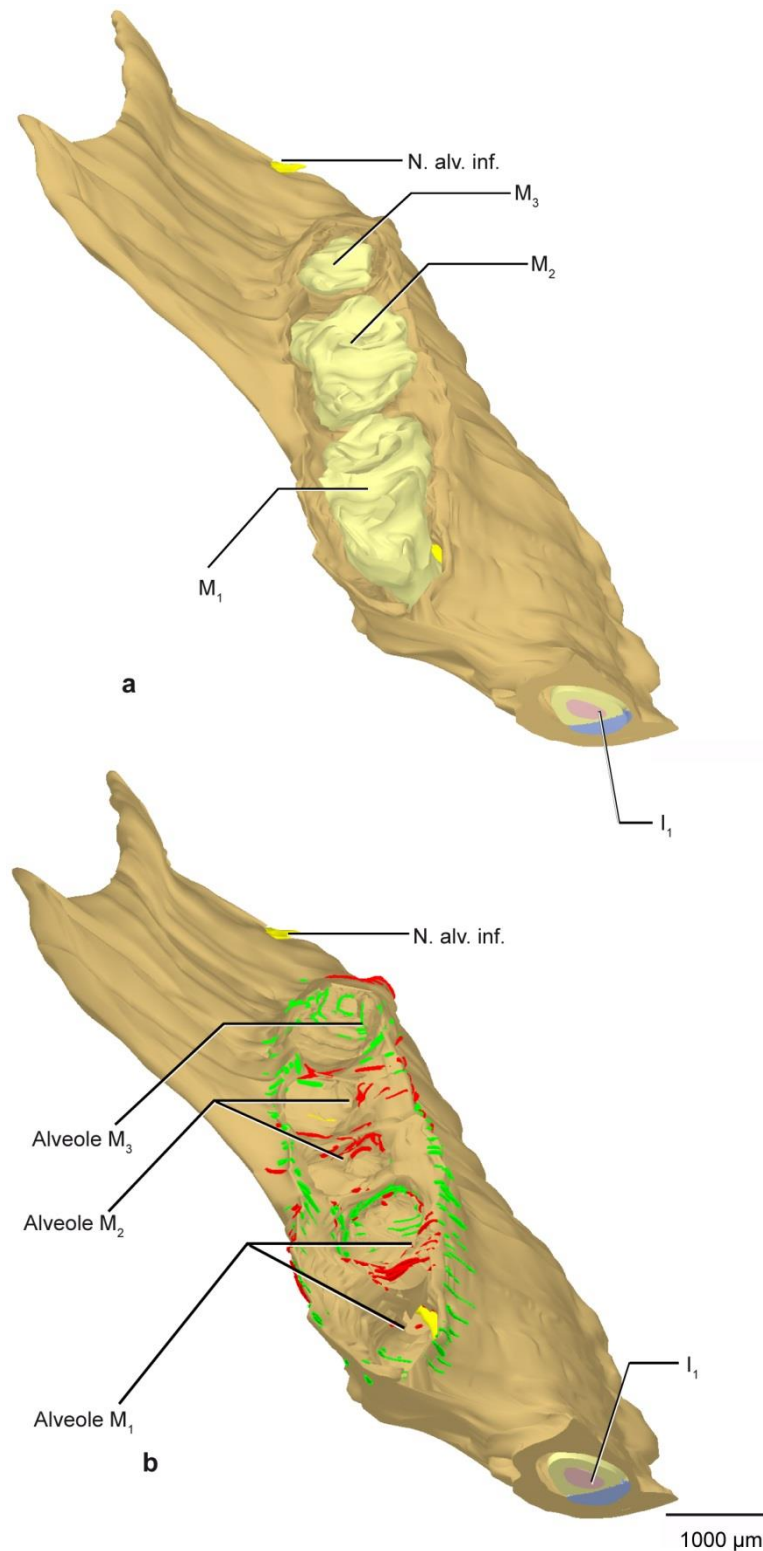


Abbildung 33 - 3D-Rekonstruktion der Molarenregion der Mandibula, Ansicht von frontal und 45° kranial, Stadium P22.

a: Molaren M_1 - M_3 in ihren Alveolen, Schmelz nicht dargestellt, I_1 angeschnitten, Schmelz (■), Dentin (■), Pulpa(■).

b: Molaren entfernt, farblich gekennzeichnet sind rot der Knochenanbau und grün der Knochenabbau.

6.6 Stadium P26

6.6.1 Molar M₁

Entwicklung des M₁ und benachbarter anatomischer Strukturen

Krone und Wurzel waren vollständig ausgebildet. Die mesiale Wurzel wies eine Länge von 1179 µm bukkal und 1064 µm lingual auf. Die distale Wurzel war im Verhältnis kürzer und wies eine Länge von 814 µm bukkal und 765 µm lingual auf. Der Abstand des N. alv. inf. zur mesialen Wurzel betrug 11,7 µm, zur distalen Wurzel 115 µm (Tabelle 3; Diagramm 1, S. 107).

Zementbildung

Der koronale Anteil und das mittlere Wurzeldrittel waren vollständig von azellulärem Zement bedeckt. Es blieben kaum Stellen des Dentins unbedeckt (Abbildung 34 a). Lediglich an der bukkalen Wurzeloberfläche der mesialen Wurzel waren Bereiche frei von Zement (Abbildung 37 a und b).

Es hatte sich, vor allem im apikalen Wurzelbereich, eine gleichmäßig dicke Schicht von zellulärem Zement gebildet. Sowohl bukkale als auch linguale Anteile der Wurzelspitze waren komplett mit zellulärem Zement bedeckt (Abbildung 34 a; Abbildung 37).

Die Messung der Dicke des zellulären Zementes ergab bei der mesialen Wurzel bukkal-apikal einen Wert von 21,61 µm und lingual-apikal einen Wert von 31,96 µm. Bei der distalen Wurzel ergab sich bukkal-apikal ein Wert von 33,58 µm und lingual-apikal ein Wert von 37,98 µm (Tabelle 4, S.109; Diagramme 4-7, S. 110-112).

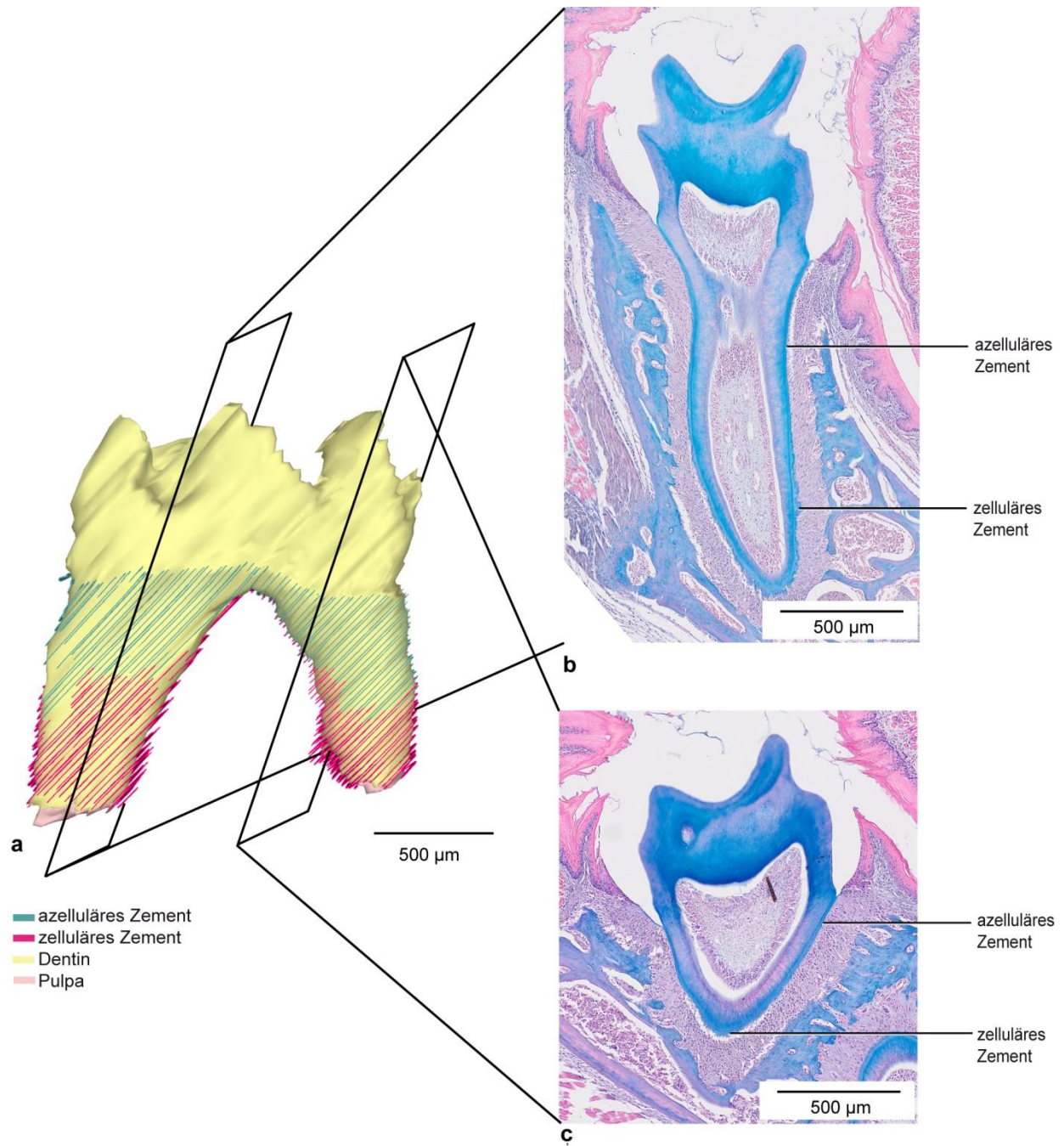


Abbildung 34^{*} - Zementbildung M₁, Stadium P26, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₁.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₁, mesiale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M₁, distale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

^{*}3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₁

Die knöcherne Umgebung war auch im Stadium P26 unverändert im Vergleich zu den früheren Stadien. Innerhalb der mesialen und distalen Alveole zeigte sich verstärkt Knochenresorption. Auch die bukkalen und lingualen Wände der Alveolen waren von Knochenabbau geprägt (Abbildung 38 c und d).

Im Furkationsbereich fand weiterhin vermehrt Knochenanbau statt (Abbildung 38 c und d; Abbildung 39 b). Der bukkale Rand des *Limbus alveolaris* zeigte eine Mischung aus Knochenan- und abbau mit einer Dominanz von Knochenanbau (Abbildung 39 b).

Die Knochenumbauvorgänge wurden, verglichen mit den früheren Stadien, insgesamt weniger.

6.6.2 Molar M₂

Entwicklung des M₂ und benachbarter anatomischer Strukturen

Das Wurzelwachstum war vollständig abgeschlossen. Die mesiale Wurzel wies eine Länge von 659 µm bukkal und 592 µm lingual auf. Die distale Wurzel war im Verhältnis kürzer und wies eine Länge von 605 µm bukkal und 527 µm lingual auf (Tabelle 3, S. 107; Diagramm 2, S. 108).

Zementbildung

Der koronale Anteil der Wurzel und das mittlere Wurzel Drittel waren von azellulärem Zement bedeckt.

Lediglich an der bukkalen Wurzeloberfläche der mesialen Wurzel blieb eine Fläche unbedeckt (Abbildung 35 a).

Es war eine ausgeprägte, dicke und gleichmäßige Schicht von zellulärem Zement vorhanden.

Sowohl bukkale, linguale als auch mesiale und distale Anteile der Wurzelspitze waren mit zellulärem Zement bedeckt. Auch die Furkation wies eine gleichmäßige Schicht von zellulärem Zement auf (Abbildung 35 a; Abbildung 37).

Die Messung der Dicke des zellulären Zementes ergab bei der mesialen Wurzel bukkal-apikal einen Wert von 53,37 µm und lingual-apikal einen Wert von 16,81 µm. Bei der distalen Wurzel ergab sich bukkal-apikal ein Wert von 35,81 µm und lingual-apikal ein Wert von 17,91 µm (Tabelle 5, S. 109; Diagramme 4-7, S. 110-112).

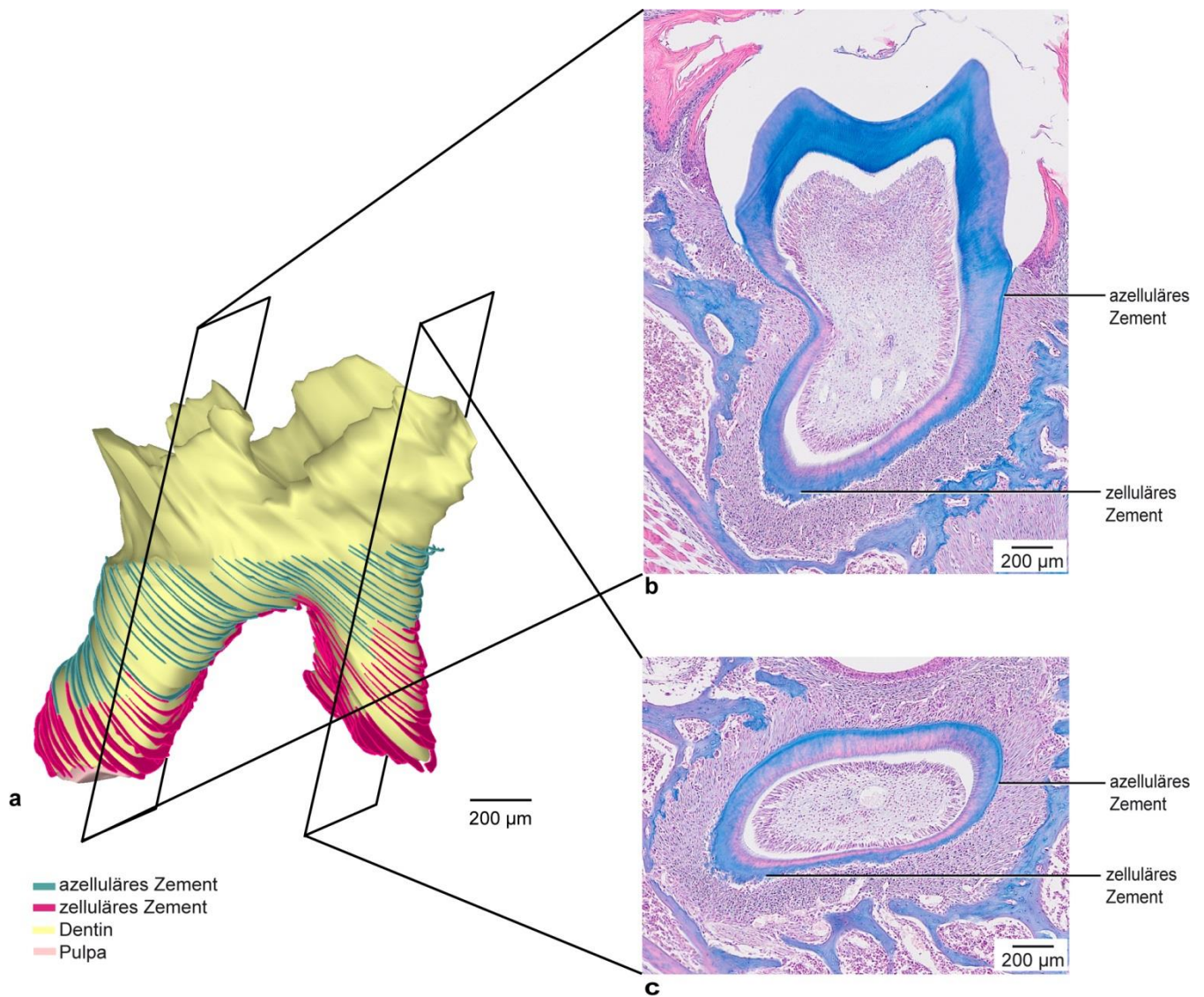


Abbildung 35^{*} - Zementbildung M₂, Stadium P26, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₂.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₂, mesiale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M₂, distale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

* 3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₂

Es konnte kein Unterschied zu den früheren Stadien festgestellt werden. Innerhalb der mesialen und distalen Alveole fand vermehrt Knochenresorption statt. Bukkale und linguale Alveolenwände waren von ebenfalls von Osteoklasten bedeckt (Abbildung 38 c und d).

Im Furkationsbereich trat vermehrt Knochenanbau auf. Es hatte sich ein starkes interradikuläres Septum gebildet. Vereinzelt waren in der mesialen Alveole im apikalen Bereich Osteoblasten zu finden. Der bukkale Rand des *Limbus alveolaris* zeigte vermehrt Knochenabbau. Die Knochenumbauvorgänge wurden insgesamt weniger (Abbildung 38 c und d; Abbildung 39 b).

6.6.3 Molar M₃

Entwicklung des M₃ und benachbarter anatomischer Strukturen

Der M₃ war zu einem Drittel in die Mundhöhle durchgebrochen, die Wurzellänge war zu einem Drittel der Gesamtlänge ausgebildet. Die Länge der Wurzel ergab folgende Messwerte: mesiale Wurzel 332 µm bukkal und 323 µm lingual, distale Wurzel 469 µm bukkal und 524 µm lingual (Tabelle 3, S. 107; Diagramm 3, S. 108).

Zementbildung

Eine gleichmäßige Schicht von azellulärem Zement war zu sehen (Abbildung 36 a). Die Bildung von zellulärem Zement hatte begonnen, wobei zunächst der Furkationsbereich der Wurzel von zellulärem Zement bedeckt war. Distale Bereiche der distalen Wurzel waren frei von zellulärem Zement, während sich mesial schon eine gleichmäßige Schicht zeigte (Abbildung 36 a; Abbildung 37 b).

Die Messung der Dicke des zellulären Zementes ergab bei der mesialen Wurzel bukkal-apikal einen Wert von 3,9 µm und lingual-apikal einen Wert von 9,74 µm. Bei der distalen Wurzel ergab sich bukkal-apikal ein Wert von 3,71 µm und lingual-apikal ein Wert von 4,19 µm (Tabelle 6, S. 110; Diagramme 4-7, S. 110-112).

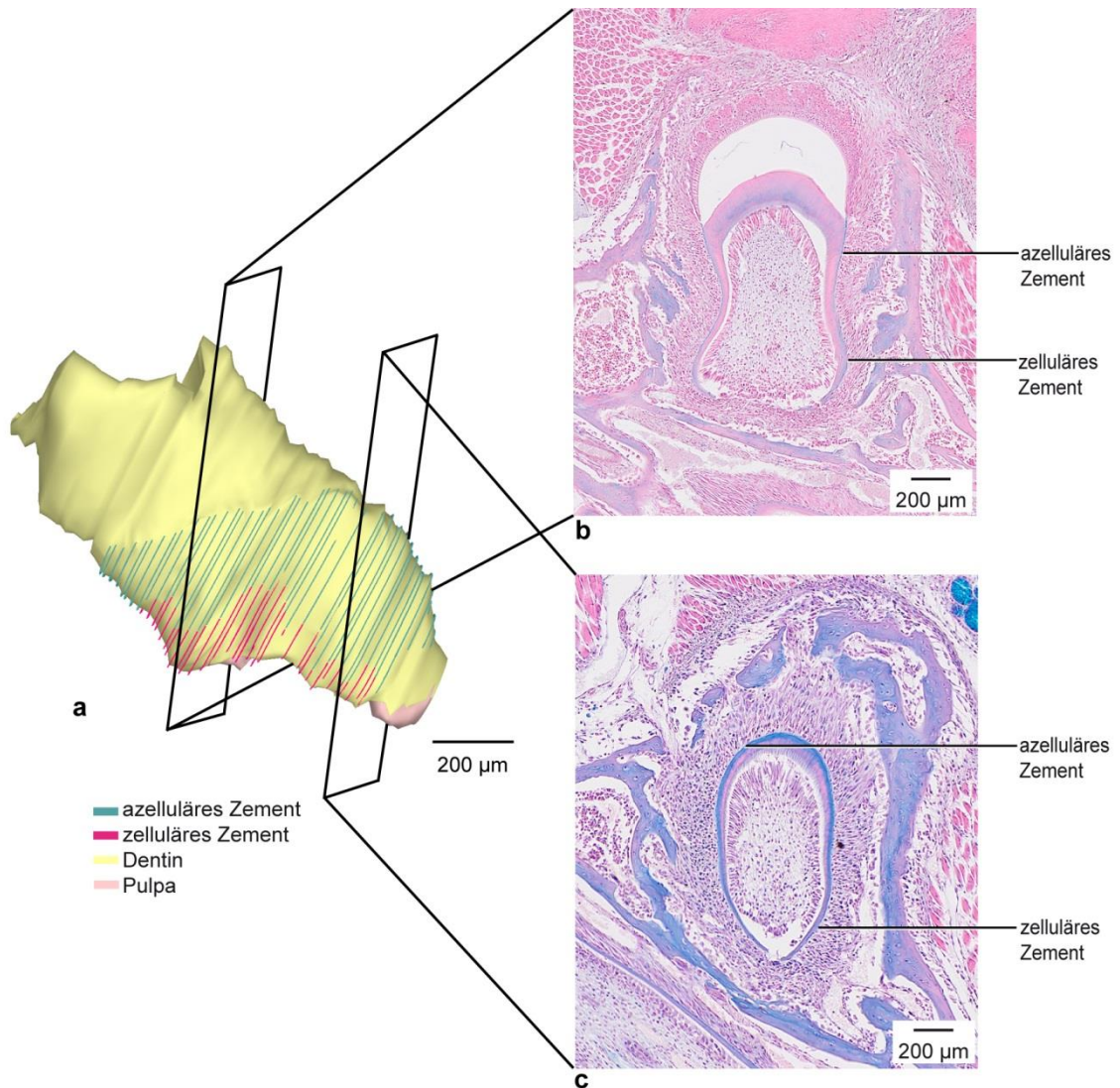


Abbildung 36^{*} - Zementbildung M₃, Stadium P26, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₃.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₃, mesiale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M₃, distale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

^{*}3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₃

Auch hier zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede zu den früheren Stadien P14-P22. Innerhalb der Alveole fand Knochenresorption statt, am distalen Anteil des Alveolarfortsatzes vermehrt Knochenapposition.

Der bukkale Rand des *Limbus alveolaris* zeigte Knochenresorption und -apposition, disto-lingual hingegen verstärkt Knochenapposition. Der posteriore Anteil der Alveole zeigte verstärkt Knochenresorption (Abbildung 38 c und d; Abbildung 39 b).

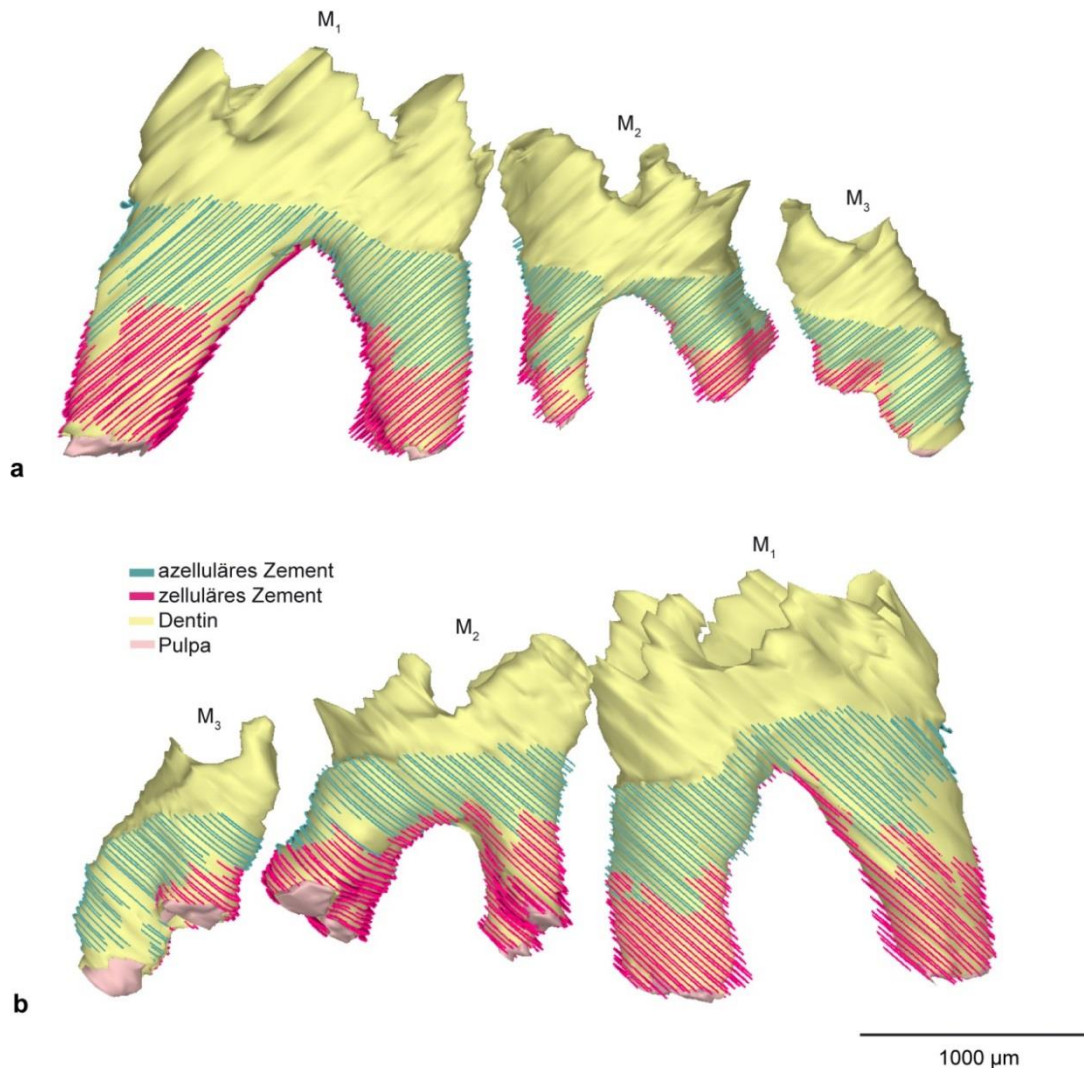


Abbildung 37* - 3D-Rekonstruktion von M₁, M₂, M₃, Stadium P26.

a: Azelluläres und zelluläres Zement sind farblich markiert, Ansicht von lingual.

b: Wie in a, Ansicht von bukkal.

* 3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

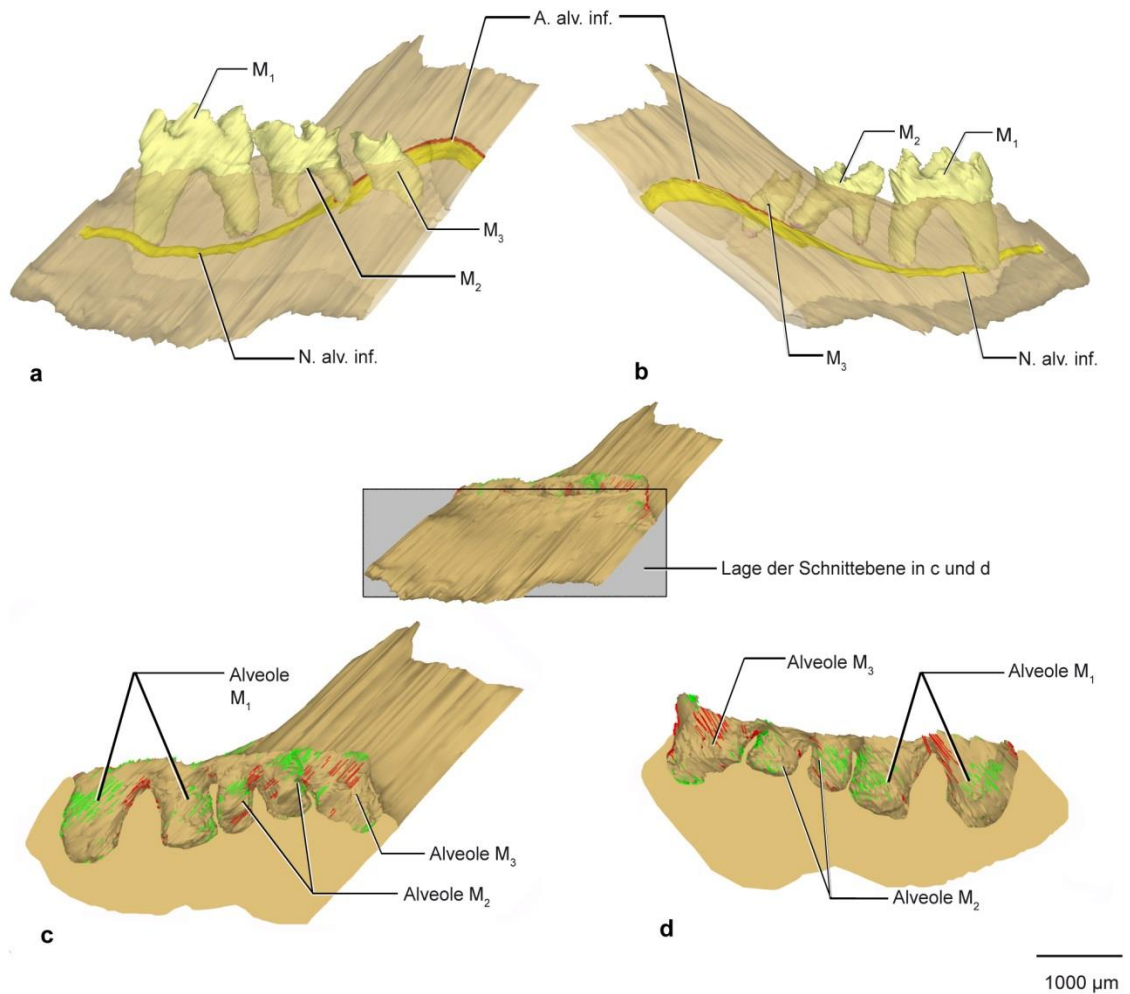


Abbildung 38^{*} - 3D-Übersichtsdarstellung der Molarenregion der rechten Mandibulahälfte, P26.

a: Ansicht von lingual, die Mandibula ist transparent dargestellt, Verlauf der A. und des N. alv. inf. ist dargestellt.

b: Wie a, Ansicht von bukkal.

c: Mandibula sagittal geschnitten, mittig durch die Zähne. Ansicht des bukkalen Anteils von lingual. Das Erscheinungsbild der Schnittkante ist zur Veranschaulichung glatt dargestellt.

d: Wie c, Ansicht des lingualen Anteils von bukkal.

^{*} 3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

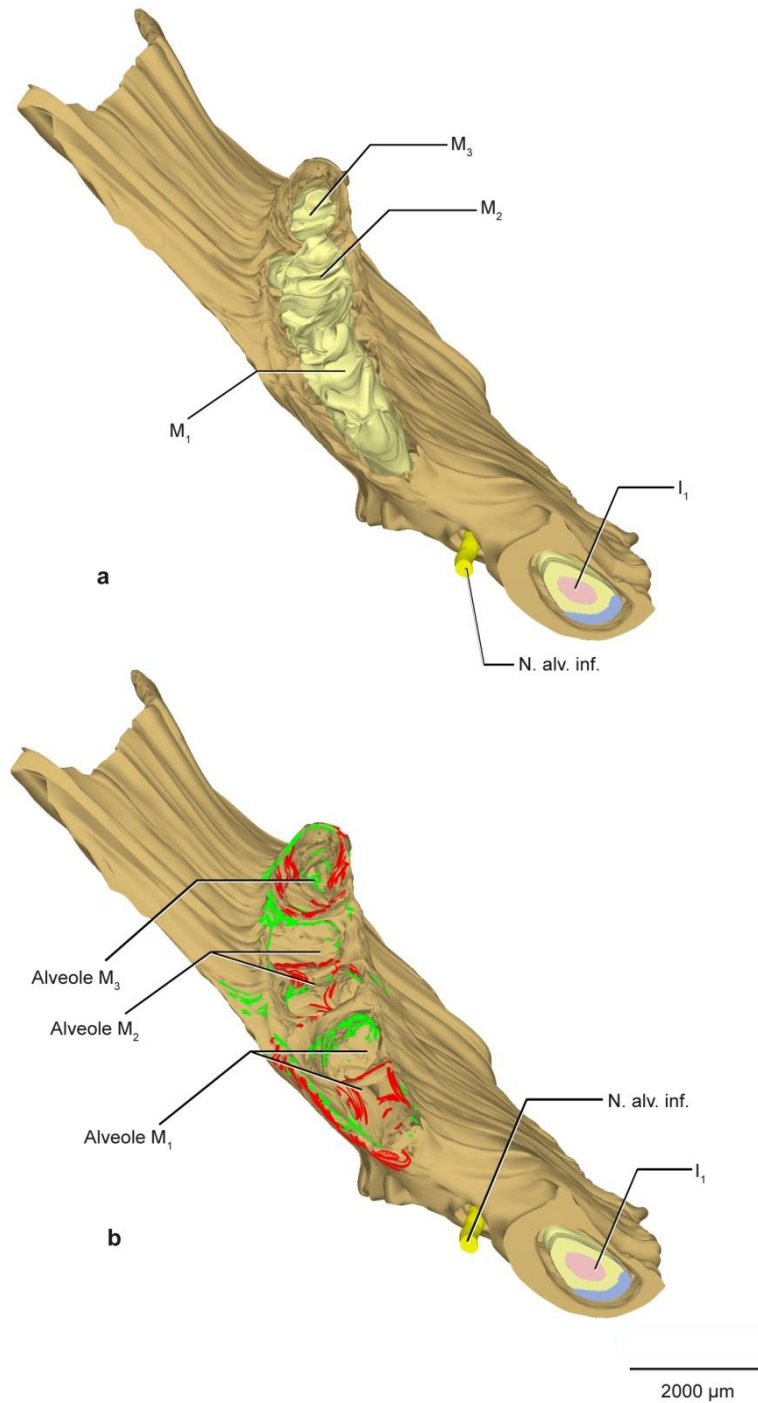


Abbildung 39^{*} - 3D-Rekonstruktion der Molarenregion der Mandibula, Ansicht von frontal und 45° kranial, Stadium P26.

a: Molaren M₁-M₃ in ihren Alveolen, Schmelz nicht dargestellt, I₁ angeschnitten, Schmelz (■), Dentin (■), Pulpa (■).

b: Molaren entfernt, farblich gekennzeichnet sind rot der Knochenanbau und grün der Knochenabbau.

^{*}3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

6.7 Stadium P32

6.7.1 Molar M₁

Entwicklung des M₁ und benachbarter anatomischer Strukturen

Das Kronen- und Wurzelwachstum waren vollständig abgeschlossen (Abbildung 40 a, b und c). Auch hier konnte ein Zuwachs der Wurzellänge festgestellt werden. Die Messung der Wurzellänge ergab folgende Messwerte: mesiale Wurzel bukkal 1224 µm und 1110 µm lingual. Die distale Wurzel war etwas kürzer und wies eine Länge von 926 µm bukkal und 777 µm lingual auf (Tabelle 3; Diagramm 1, S. 107). Der Abstand des N. alv. inf. zur mesialen Wurzel betrug 68 µm und zur distalen Wurzel 365 µm.

Zementbildung

Eine gleichmäßig verteilte Schicht von azellulärem Zement konnte im gesamten koronalen und mittleren Wurzeldrittel rekonstruiert werden. Auch eine ausgeprägte dicke Schicht von zellulärem Zement war im apikalen Drittel vorhanden. Die Zementbildung war im Stadium P32 bei M₁ abgeschlossen. Auch in den folgenden Stadien ließ sich lediglich eine kontinuierliche Dickenzunahme beobachten (Abbildung 40 a; Abbildung 43).

Auf die Messung der Dickenzunahme des zellulären Zementes apikal wurde aufgrund von Parallaxefehlern verzichtet (P32 ist horizontal geschnitten).

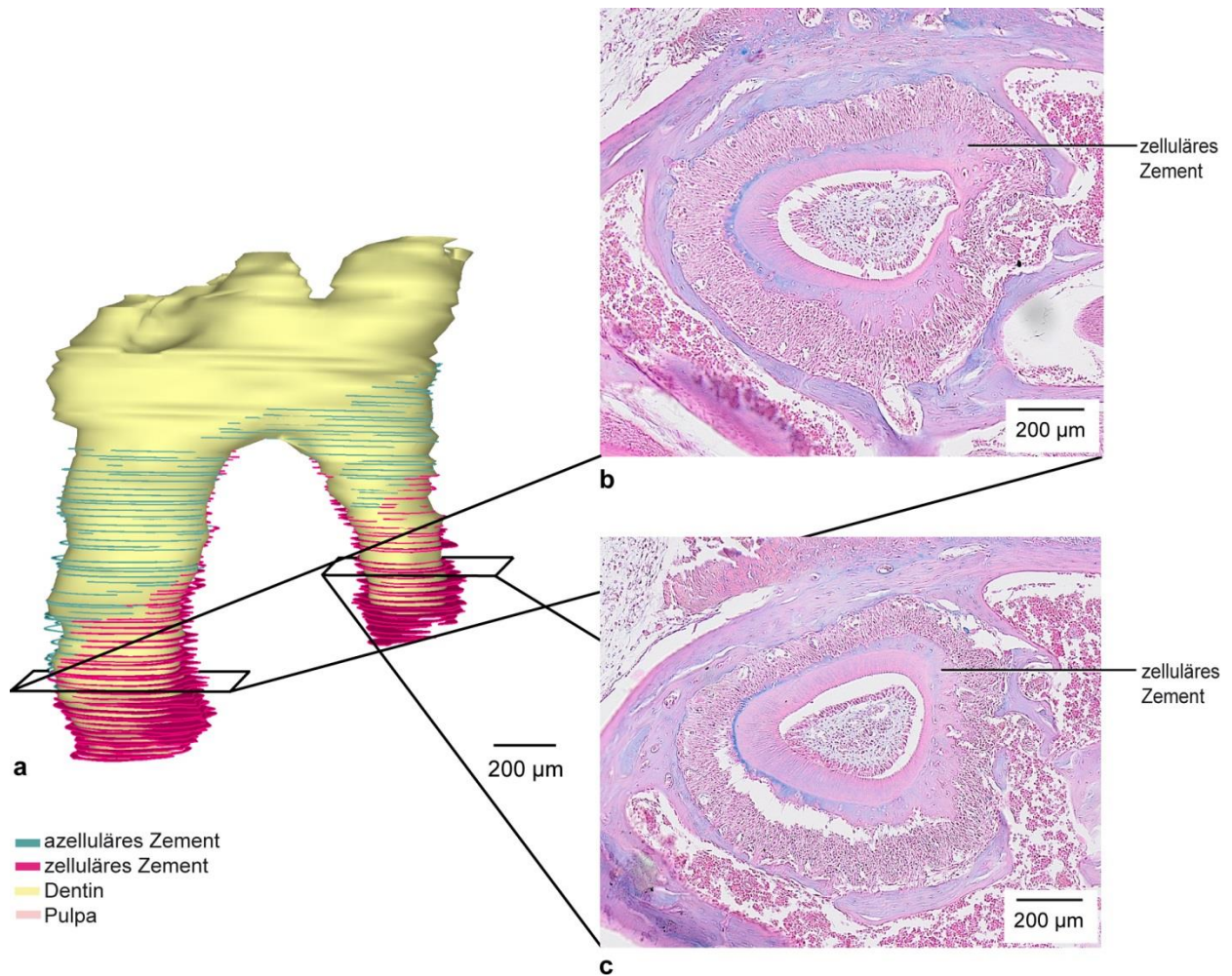


Abbildung 40 - Zementbildung M₁, Stadium P32, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₁.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₁, mesiale Wurzel (Horizontalebene, Färbung, Alcianblau).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M₁, distale Wurzel (Horizontalebene, Färbung, Alcianblau).

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₁

Die Knochenumbauvorgänge nahmen in den Alveolen weiterhin ab. Knochenabbau fand vermehrt an der mesialen und bukkalen Wand der mesialen Alveole und an der distalen Wand der distalen Alveole statt. Im Bereich der Furkation dominierte weiterhin Knochenapposition. Am lingualen Rand des *Limbus alveolaris* konnten vereinzelt Osteoblasten identifiziert werden (Abbildung 44 c und d; Abbildung 45 b).

6.7.2 Molar M₂

Entwicklung des M₂ und benachbarter anatomischer Strukturen

Der Zahn war vollständig in die Mundhöhle durchgebrochen und das Wurzelwachstum war abgeschlossen.

Die mesiale Wurzel wies eine Länge von 781 µm bukkal und 687 µm lingual auf. Bei der Messung der distalen Wurzel ergaben sich Messwerte von 634 µm bukkal und 607 µm lingual (Tabelle 3, S. 107; Diagramm 2, S. 108).

Zementbildung

Es war eine ungleichmäßige Schicht von azellulärem Zement im koronalen und mittleren Wurzel Drittel zu sehen. Teilweise war nur die unbedeckte Dentinfläche zu sehen. Vor allem an der bukkalen Dentin Oberfläche der mesialen Wurzel und auch im Bereich der Furkation konnte dies beobachtet werden.

Eine ausgeprägte dicke Schicht von zellulärem Zement war im apikalen Drittel vorhanden (Abbildung 41 a; Abbildung 43). Hier blieben keine Stellen frei von zellulärem Zement. Auf die Messung der Dickenzunahme des zellulären Zementes apikal wurde aufgrund von Parallaxefehlern verzichtet (P32 ist horizontal geschnitten).

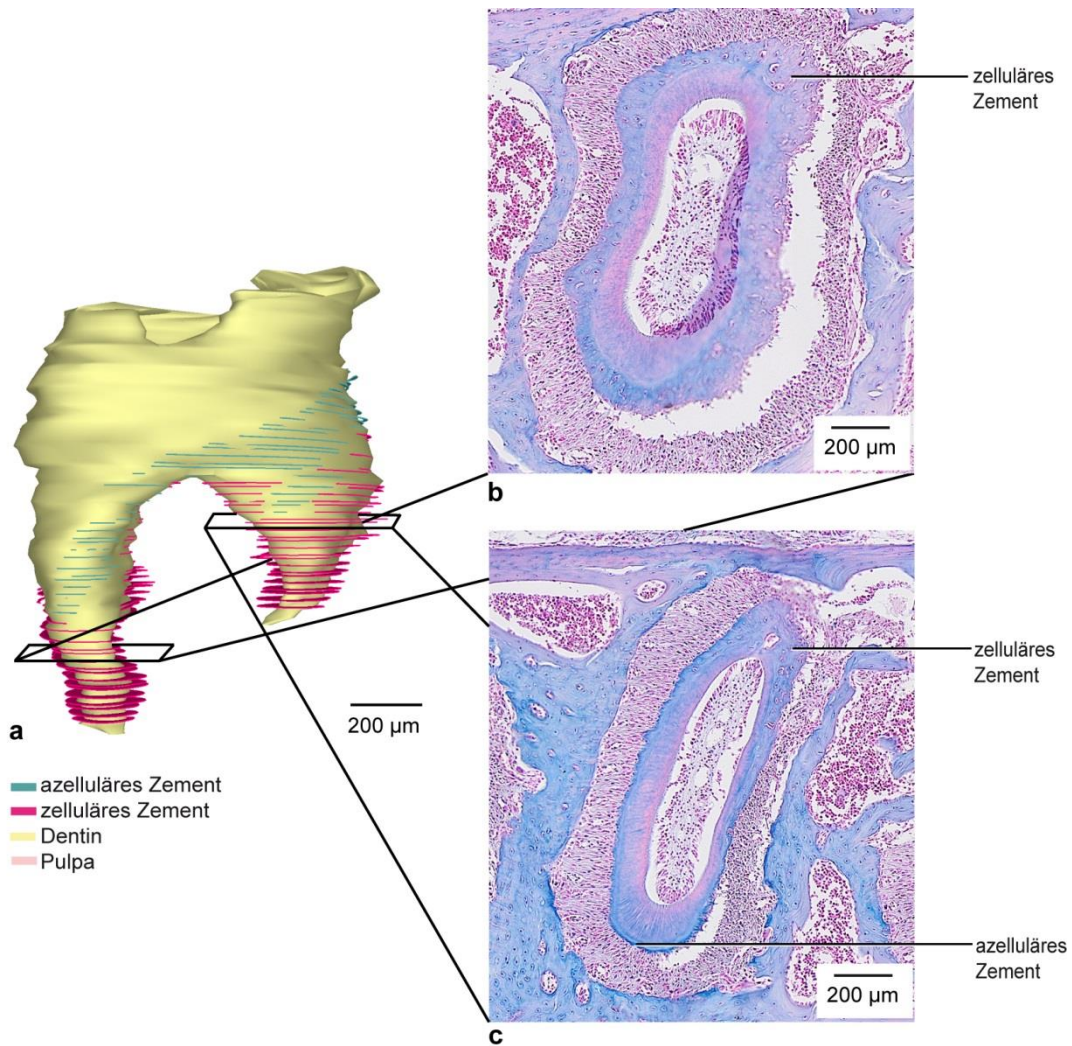


Abbildung 41 - Zementbildung M_2 , Stadium P32, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M_2 .

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M_2 , mesiale Wurzel (Horizontalebene, Färbung, Alcianblau).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M_2 , distale Wurzel (Horizontalebene, Färbung, Alcianblau).

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M_2

Auch bei M_2 nahmen die Knochenumbauvorgänge in der Alveole ab. Knochenabbau fand vermehrt an der mesialen und bukkalen Wand der mesialen Alveole und an der distalen Wand der distalen Alveole statt (Abbildung 44 c und d).

Im Bereich der Furkation dominierte die Knochenapposition, vereinzelt konnten aber auch Osteoklasten identifiziert werden. Am lingualen Rand des *Limbus alveolaris* waren auch vereinzelt Osteoblasten zu erkennen (Abbildung 45 b).

6.7.3 Molar M₃

Entwicklung des M₃ und benachbarter anatomischer Strukturen

Der M₃ war zur Hälfte in die Mundhöhle durchgebrochen. Die Wurzel befand sich noch im Wachstum. Es zeigte sich die Bildung einer Furkation. Die mesiale Wurzel wies eine Länge von 475 µm bukkal und 513 µm lingual auf. Bei der Messung der distalen Wurzel ergaben sich Messwerte von 595 µm bukkal und 539 µm lingual (Tabelle 3, S. 107; Diagramm 3, S.108).

Zementbildung

Eine ungleichmäßig ausgebildete Schicht von zellulärem Zement war zu sehen.

Ganze Bereiche des koronalen Anteils der Wurzeln blieben völlig frei von Zement. (Abbildung 42 a). Die Zementbildung war im Vergleich zu M₁ und M₂ zeitlich verzögert. Die Bildung von zellulärem Zement hatte begonnen, aber auch hierbei blieben Stellen des Wurzeldentins frei von Zement. Auf die Messung der Dickenzunahme des zellulären Zementes apikal wurde aufgrund von Parallaxefehlern verzichtet (P32 ist horizontal geschnitten).

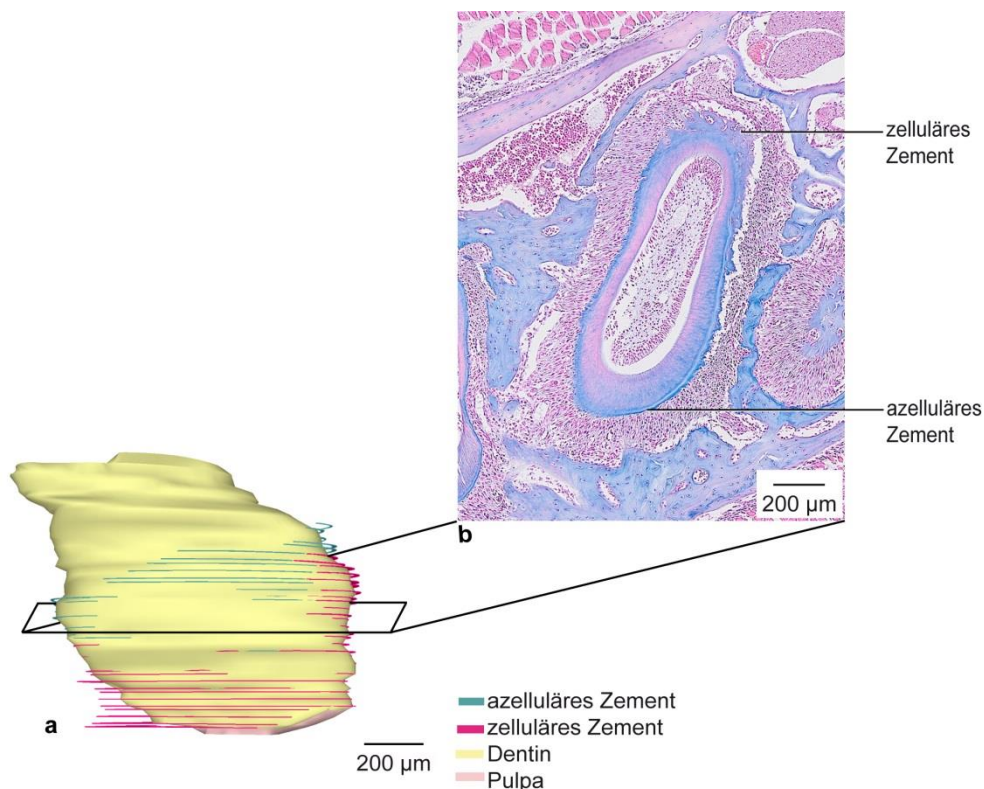


Abbildung 42 - Zementbildung M₃, Stadium P32, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₃.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₃ (Horizontalebene, Färbung, Alcianblau).

ERGEBNISSE

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₃

Eine klare Trennung der mesialen von der distalen Wurzel durch ein knöchernes Septum konnte noch nicht festgestellt werden. Der Zahn war im Vergleich zu M₁ und M₂ viel stärker von Knochen umgeben. Innerhalb der Alveole von M₃ dominierte Knochenresorption. Vor allem an der distalen Wand und in Richtung des apikalen Drittels traten vermehrt Osteoklasten auf.

Am lingualen Rand des *Limbus alveolaris* fand vermehrt Knochenapposition statt. (Abbildung 44 c und d; Abbildung 45 b).

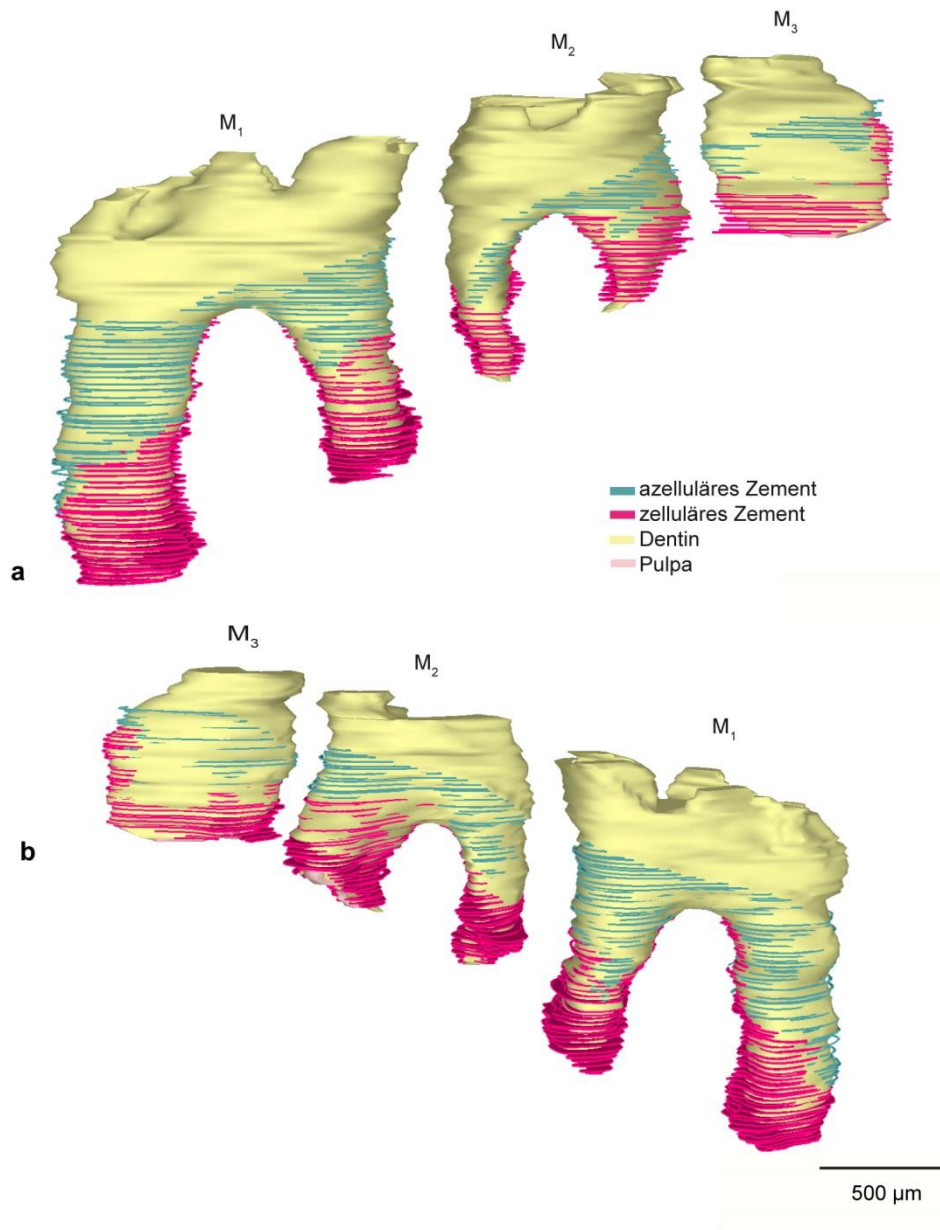


Abbildung 43 - 3D-Rekonstruktion von M₁, M₂, M₃, Stadium P32.

a: Azelluläres und zelluläres Zement sind farblich markiert, Ansicht von lingual.

b: Wie in a, Ansicht von bukkal.

ERGEBNISSE

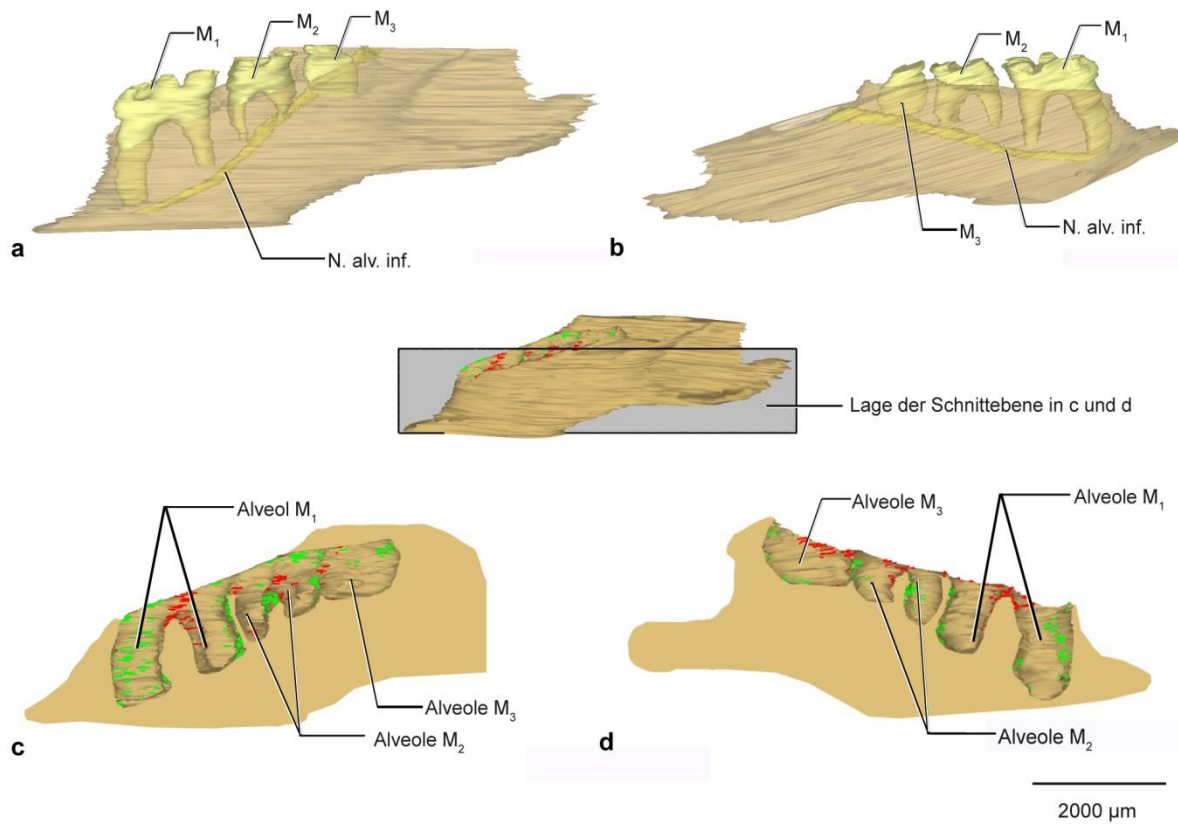


Abbildung 44 - 3D-Übersichtsdarstellung der Molarenregion der rechten Mandibulahälfte, P32.

a: Ansicht von lingual, die Mandibula ist transparent dargestellt, Verlauf der A. und des N. alv. inf. ist dargestellt.

b: Wie in a, Ansicht von bukkal.

c: Mandibula sagittal geschnitten, mittig durch die Zähne. Ansicht des bukkalen Anteils von lingual. Das Erscheinungsbild der Schnittkante ist zur Veranschaulichung glatt dargestellt.

d: Wie in c, Ansicht des lingualen Anteils von bukkal.

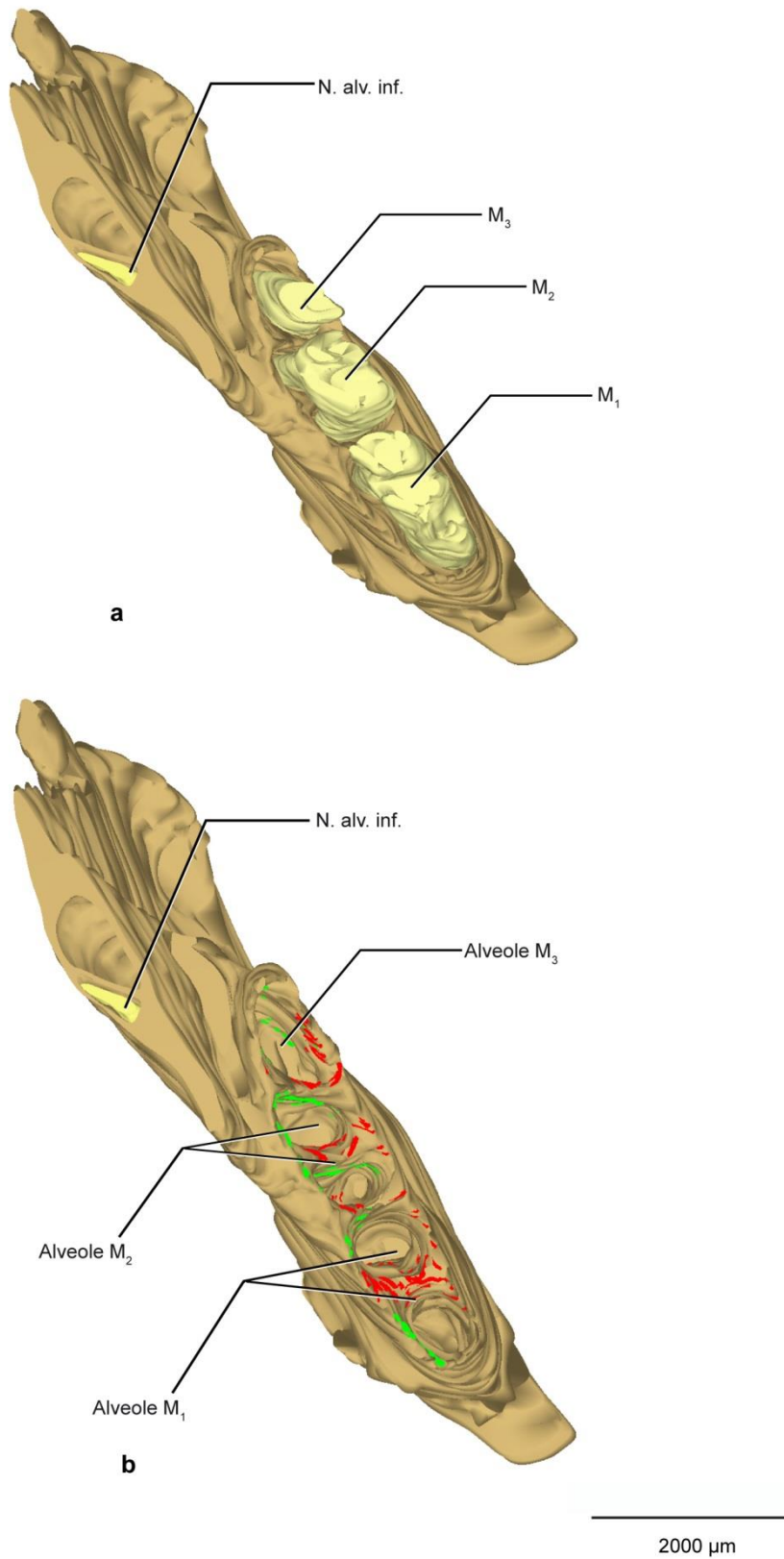


Abbildung 45 - 3D-Rekonstruktion der Molarenregion der Mandibula, Ansicht von frontal und 45° kranial, Stadium P32.

a: Molaren M₁-M₃ in ihren Alveolen, Schmelz nicht dargestellt.

b: Molaren entfernt, farblich gekennzeichnet sind **rot** der Knochenanbau und **grün** der Knochenabbau.

6.8 Stadium P36

6.8.1 Molar M₁

Entwicklung des M₁ und benachbarter anatomischer Strukturen

Verglichen mit Stadium P32 ergaben sich keine anatomischen Veränderungen oder Besonderheiten. Die mesiale Wurzel wies eine Länge von 1361 µm bukkal und 1176 µm lingual auf. Die distale Wurzel war, wie in den früheren Stadien, kürzer und hatte eine Länge von 938 µm bukkal und 780 µm lingual erreicht (Tabelle 3; Diagramm 1, S. 107). Der Abstand des N. alv. inf. zur mesialen Wurzel betrug 9 µm, zur distalen Wurzel 26,25 µm.

Zementbildung

Beide Zementarten waren vollständig ausgebildet (Abbildung 46 a; Abbildung 49).

Die Messung der Dicke des zellulären Zementes ergab bei der mesialen Wurzel bukkal-apikal einen Wert von 51,01 µm und lingual-apikal einen Wert von 71,00 µm. Bei der distalen Wurzel ergab sich bukkal-apikal ein Wert von 60,77 µm und lingual-apikal ein Wert von 67,49 µm (Tabelle 4, S. 109; Diagramm 4-Diagramm 7, S.110-112).

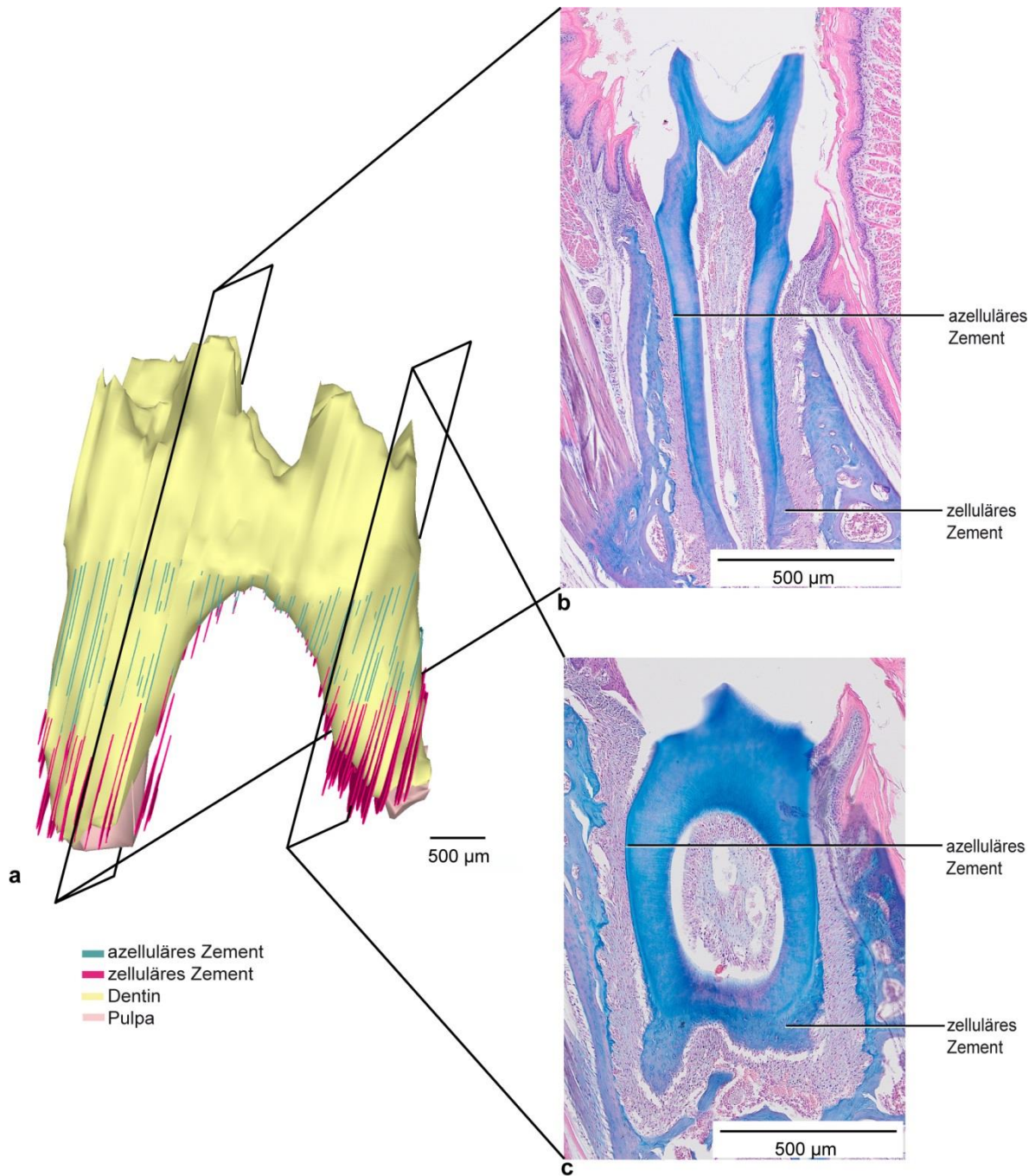


Abbildung 46 - Zementbildung M₁, Stadium P36, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₁.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₁, mesiale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M₁, distale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₁

Auch bei P36 waren kaum aktive Veränderungen zu verzeichnen. Vereinzelt fanden sich Osteoblasten in der Furkation. Die Bildung eines interradiikulären Septums war vollständig abgeschlossen. Auch das interdentale Septum zwischen M₁ und M₂ war vollständig ausgebildet. Knochenresorption konnte sowohl an der bukkalen Wand der mesialen als auch an der distalen Alveole festgestellt werden (Abbildung 50 c und d; Abbildung 51 b).

6.8.2 Molar M₂

Entwicklung des M₂ und benachbarter anatomischer Strukturen

Wie bei Zahn M₁ ergaben sich keine anatomischen Veränderungen oder Besonderheiten im Vergleich zu Stadium P32. Die mesiale Wurzel wies eine Länge von 797 µm bukkal und 812 µm lingual auf. Die distale Wurzel war, wie in den früheren Stadien, kürzer und hatte eine Länge von 690 µm bukkal und 663 µm lingual erreicht (Tabelle 3, S. 107; Diagramm 2, S. 108).

Zementbildung

Beide Zementarten waren auch hier vollständig ausgebildet (Abbildung 47 a; Abbildung 49).

Die Messung der Dicke des zellulären Zementes ergab bei der mesialen Wurzel bukkal-apikal einen Wert von 95,94 µm und lingual-apikal einen Wert von 40,23 µm. Bei der distalen Wurzel ergab sich bukkal-apikal ein Wert von 109,52 µm und lingual-apikal ein Wert von 42,03 µm (Tabelle 5, S. 109; Diagramme 4-7, S. 110-112).

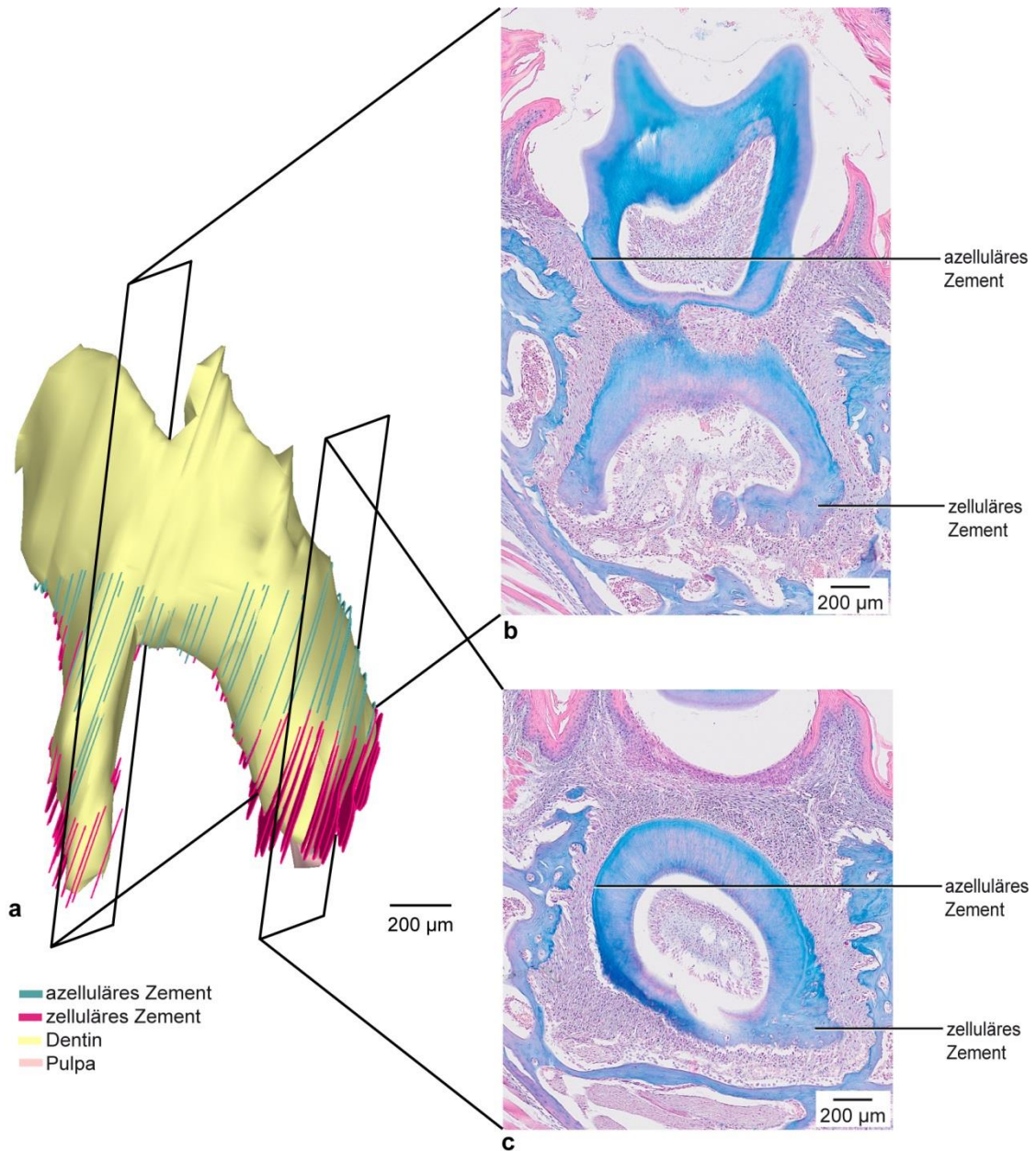


Abbildung 47 - Zementbildung M₂, Stadium P36, Ansicht von lingual

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₂.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₂, mesiale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M₂, distale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₂

Knochenresorption fand an der distalen Wand der mesialen und distalen Alveole statt.

Vereinzelt konnte im Bereich der Furkation und in den Alveolen Knochenapposition festgestellt werden (Abbildung 50 c und d; Abbildung 51 b). Insgesamt nahmen auch hier die Knochenumbauvorgänge ab. Ein köchernes interdetales Septum zwischen M₂ und M₃ konnte festgestellt werden (Abbildung 50 c und d).

6.8.3 Molar M₃

Entwicklung des M₃ und benachbarter anatomischer Strukturen

Der M₃ war zu zwei Drittel in die Mundhöhle durchgebrochen. Das Wurzelwachstum war auf ein Drittel der Gesamtlänge vorangeschritten. Die mesiale Wurzel erreichte eine Länge von 519 µm bukkal und 570 µm lingual, die distale Wurzel hingegen eine Länge von 638 µm bukkal und 575 µm lingual (Tabelle 3, S. 107; Diagramm 3, S. 108).

Zementbildung

Azelluläres Zement war vollständig ausgebildet, es blieben aber vereinzelt apikale Bereiche der Wurzeln noch unbedeckt von zellulärem Zement.

Die Messung der Dicke des zellulären Zementes ergab bei der mesialen Wurzel bukkal-apikal einen Wert von 5,68 µm und lingual-apikal einen Wert von 20,64 µm. Bei der distalen Wurzel ergab sich bukkal-apikal ein Wert von 23,15 µm und lingual-apikal ein Wert von 19,58 µm (Tabelle 6, S. 110; Diagramme 4-7, S. 110-112).

Die Dickenzunahme des zellulären Zementes fiel im Vergleich mit M₁ und M₂ geringer aus.

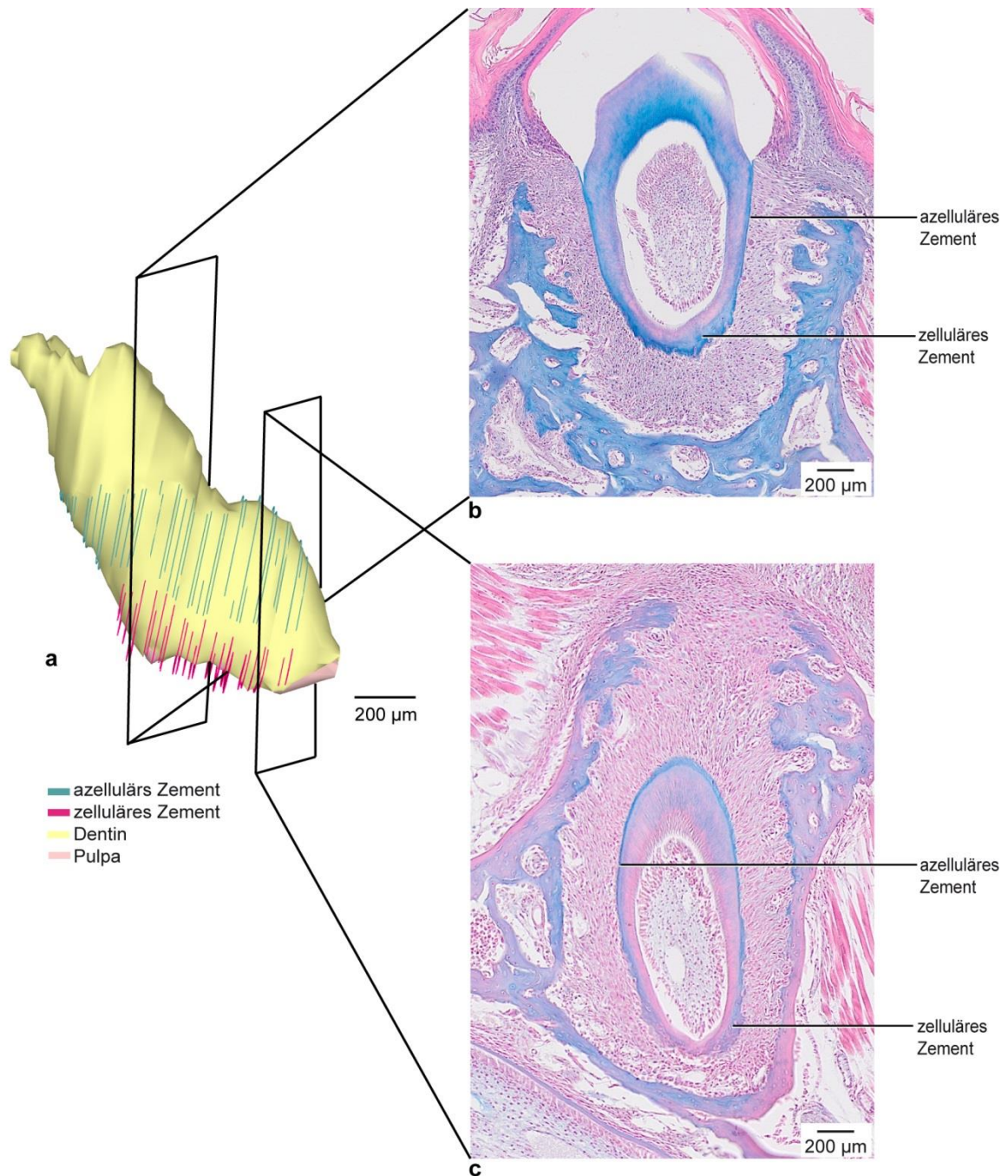


Abbildung 48 - Zementbildung M₃, Stadium P36, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₃.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₃, mesiale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M₃, distale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₃

Innerhalb der Alveole, hauptsächlich im distalen und apikalen Bereich, fand Knochenresorption statt. Außerhalb der Alveole fand Knochenapposition statt. Die Alveole hatte insgesamt an Größe zugenommen. Die Bildung eines interradiikulären Septums konnte jedoch noch nicht festgestellt werden. Auch hier nahmen im Vergleich zu den früheren Stadien die Knochenumbauvorgänge ab (Abbildung 50 c und d; Abbildung 51 b).

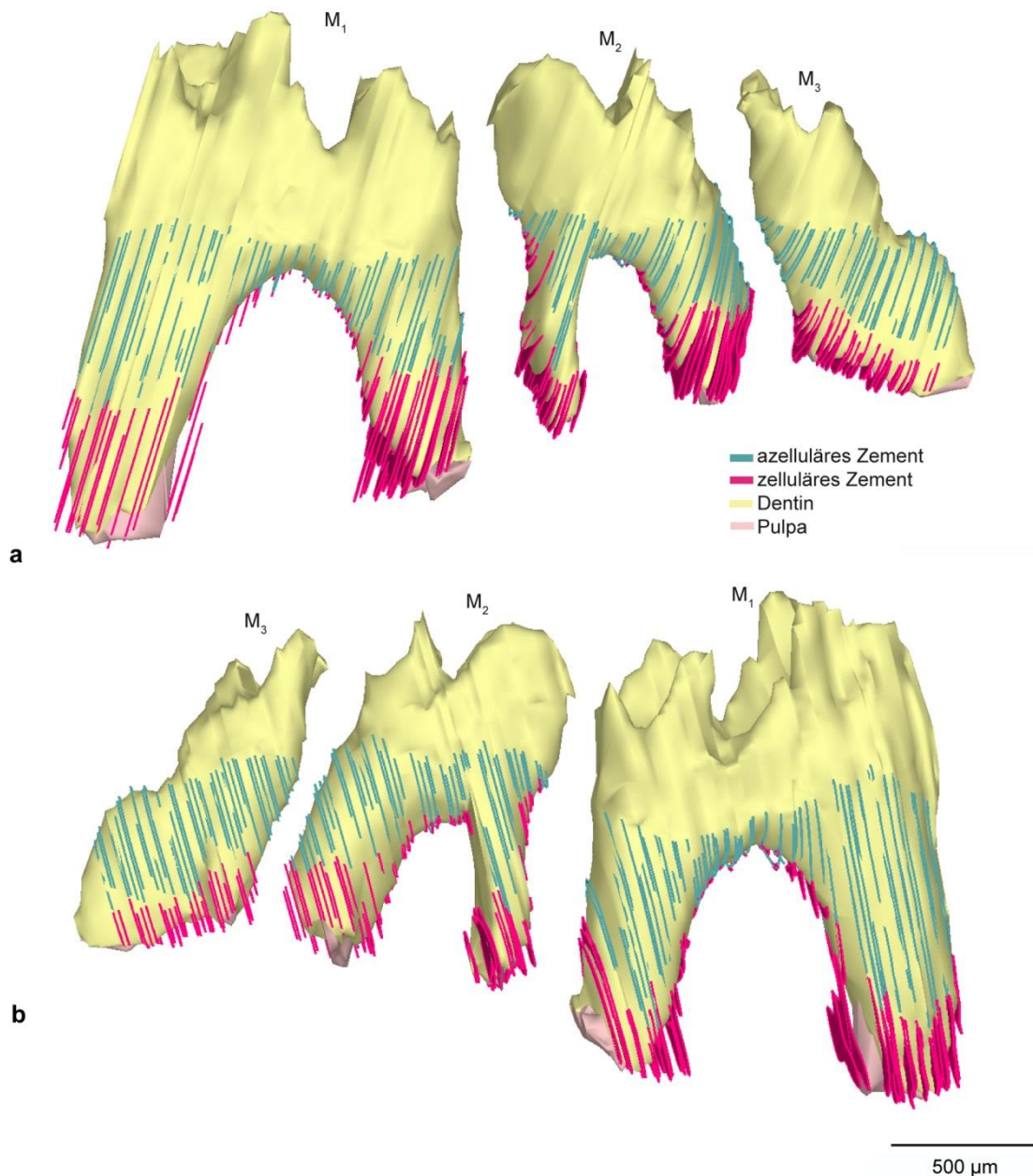


Abbildung 49 - 3D-Rekonstruktion von M₁, M₂, M₃, Stadium P36.

a: Azelluläres und zelluläres Zement sind farblich markiert, Ansicht von lingual.

b: Wie in a, Ansicht von bukkal.

ERGEBNISSE

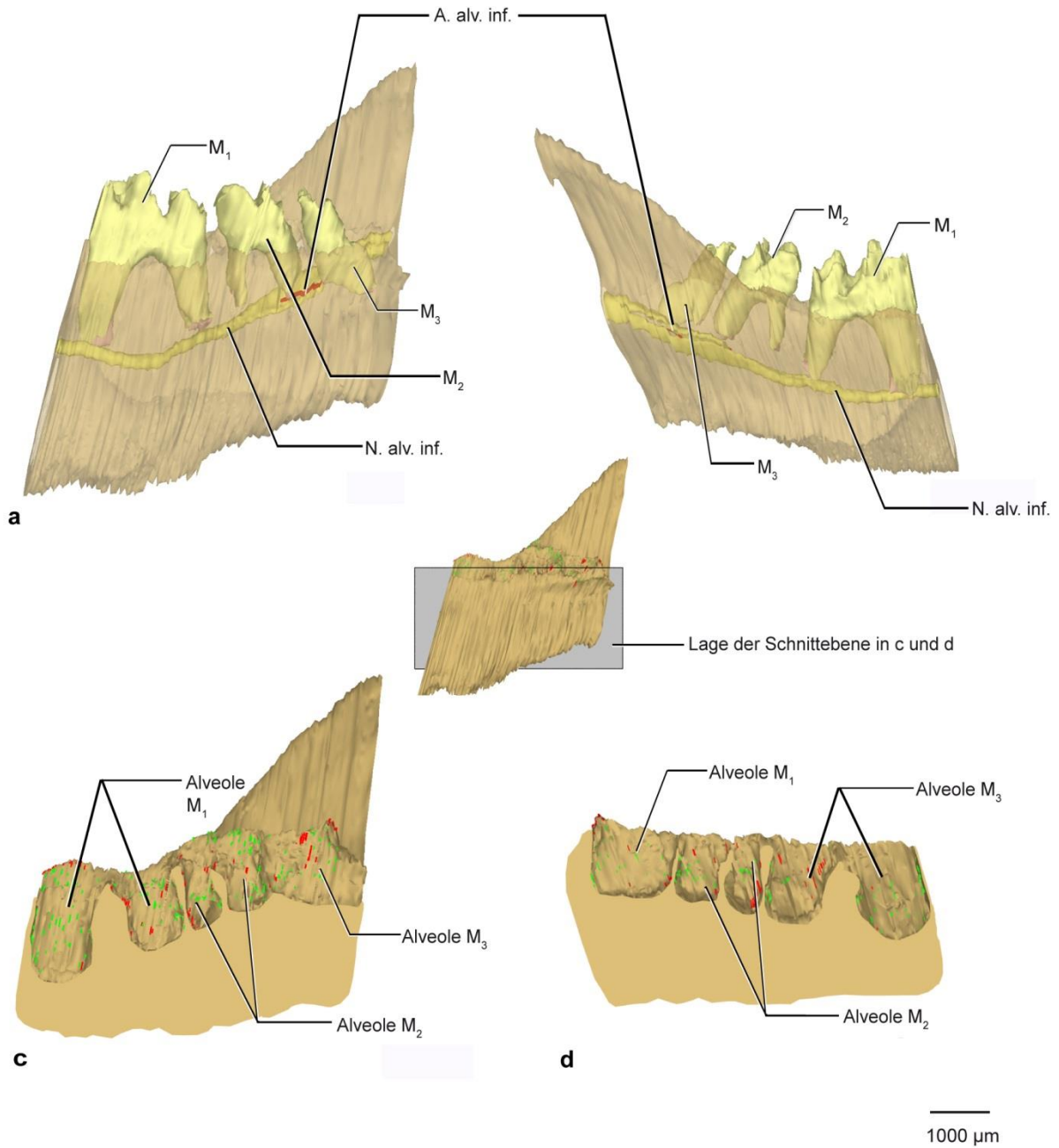


Abbildung 50 - 3D-Übersichtsdarstellung der Molarenregion der rechten Mandibulahälfte, P36.

a: Ansicht von lingual, die Mandibula ist transparent dargestellt, Verlauf der A. und des N. alv. inf. ist dargestellt.

b: Wie in a, Ansicht von bukkal.

c: Mandibula sagittal geschnitten, mittig durch die Zähne. Ansicht des bukkalen Anteils von lingual. Das Erscheinungsbild der Schnittkante ist zur Veranschaulichung glatt dargestellt.

d: Wie in c, Ansicht des lingualen Anteils von bukkal.

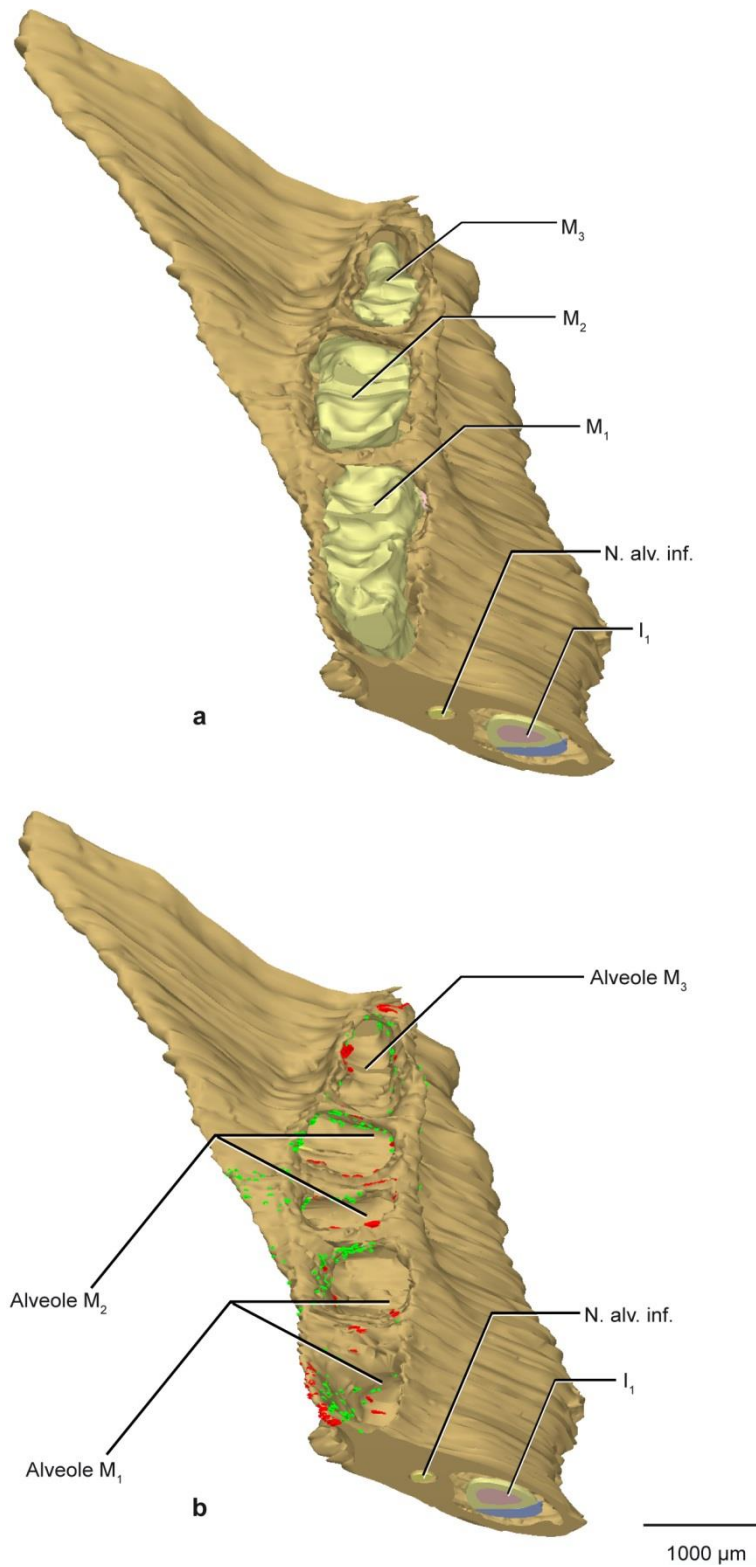


Abbildung 51 - 3D-Rekonstruktion der Molarenregion der Mandibula, Ansicht von frontal und 45° kranial, Stadium P36.

a: Molaren M₁-M₃ in ihren Alveolen, Schmelz nicht dargestellt, I₁ angeschnitten, Schmelz (■), Dentin (■), Pulpa (■).

b: Molaren entfernt, farblich gekennzeichnet sind rot der Knochenanbau und grün der Knochenabbau.

6.9 Stadium P40

6.9.1 Molar M₁

Entwicklung des M₁ und benachbarter anatomischer Strukturen

Es ergaben sich keine anatomischen Veränderungen oder Besonderheiten im Vergleich zu Stadium P36 (Abbildung 52 a). Die mesiale Wurzel wies eine Länge von 1460 µm bukkal und 1214 µm lingual auf. Die distale Wurzel war, wie in den früheren Stadien, kürzer und hatte eine Länge von 958 µm bukkal und 897µm lingual erreicht (Tabelle 3; Diagramm 1, S. 107). Der Abstand des N. alv. inf. zur mesialen Wurzel betrug 9,5 µm, zur distalen Wurzel 70 µm.

Zementbildung

Beide Zementarten waren, wie bereits bei P36, vollständig ausgebildet (Abbildung 52 a; Abbildung 55).

Die Messung der Dicke des zellulären Zementes ergab bei der mesialen Wurzel bukkal-apikal einen Wert von 65,18 µm und lingual-apikal einen Wert von 74,71 µm. Bei der distalen Wurzel ergab sich bukkal-apikal ein Wert von 102,33 µm und lingual-apikal ein Wert von 190,66 µm (Tabelle 4, S. 109; Diagramme 4-7, S. 110-112).

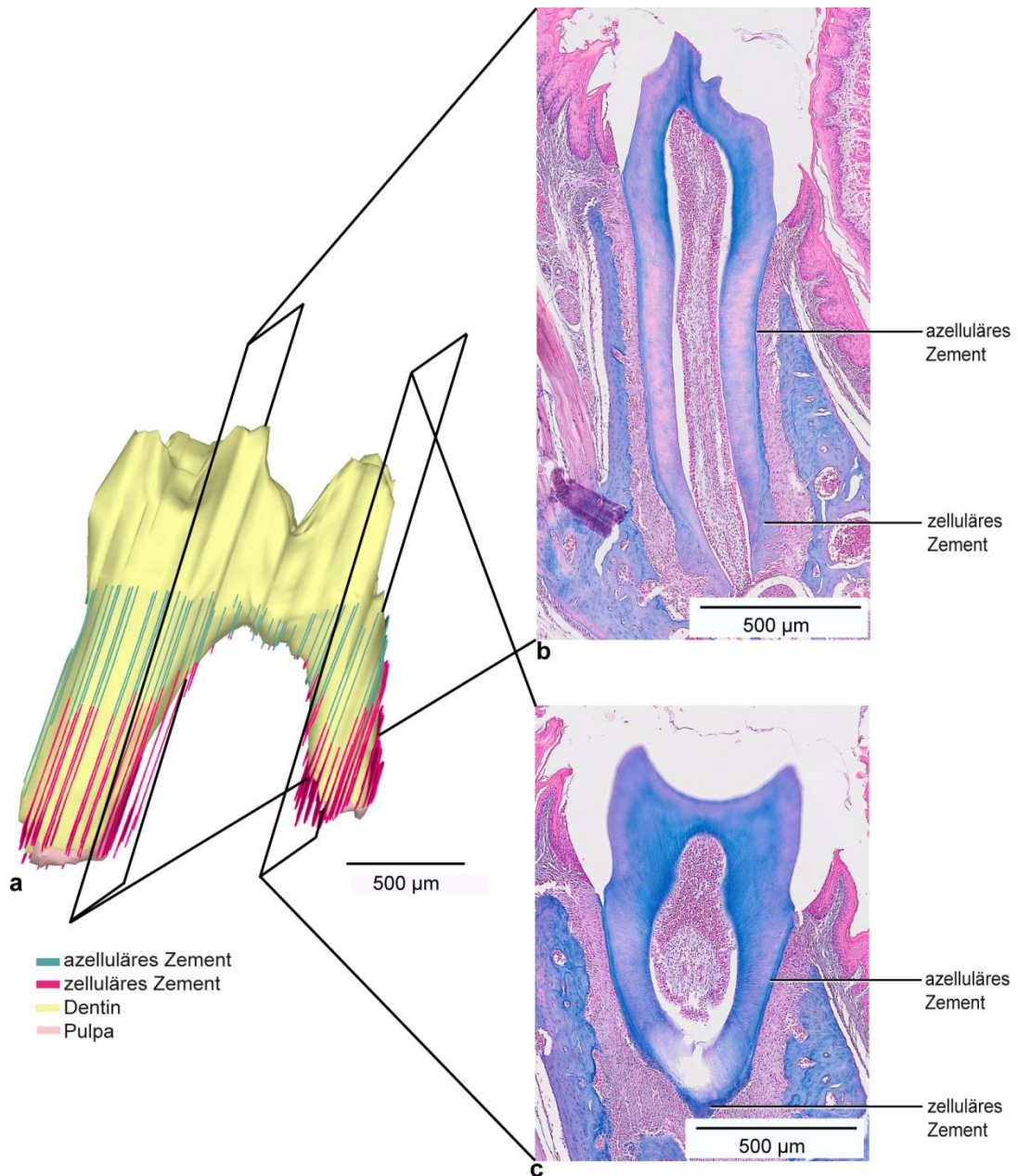


Abbildung 52* - Zementbildung M_1 , Stadium P40, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M_1 .

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M_1 , mesiale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M_1 , distale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

* 3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₁

Es waren kaum aktive knöcherne Veränderungen zu verzeichnen. Vereinzelt konnten Osteoblasten in der Furkation festgestellt werden. Knochenresorption fand an der distalen und bukkalen Wand der mesialen und distalen Alveole statt (Abbildung 56 c und d; Abbildung 57 b).

6.9.2 Molar M₂

Entwicklung des M₂ und benachbarter anatomischer Strukturen

Wie bei M₁ ergaben sich keine anatomischen Veränderungen oder Besonderheiten im Vergleich zu Stadium P36. Die mesiale Wurzel wies eine Länge von 807 µm bukkal und 866 µm lingual auf. Die distale Wurzel war, wie in den früheren Stadien, kürzer und hatte eine Länge von 705 µm bukkal und 674 µm lingual erreicht (Tabelle 3, S. 107; Diagramm 2, S. 108).

Zementbildung

Beide Zementarten waren auch hier vollständig ausgebildet (Abbildung 53 a).

Die Messung der Dicke des zellulären Zementes ergab bei der mesialen Wurzel bukkal-apikal einen Wert von 107,36 µm und lingual-apikal einen Wert von 75,55 µm. Bei der distalen Wurzel ergab sich bukkal-apikal ein Wert von 114,42 µm und lingual-apikal ein Wert von 57,57 µm (Tabelle 5, S. 109; Diagramme 4-7, S. 110-112).

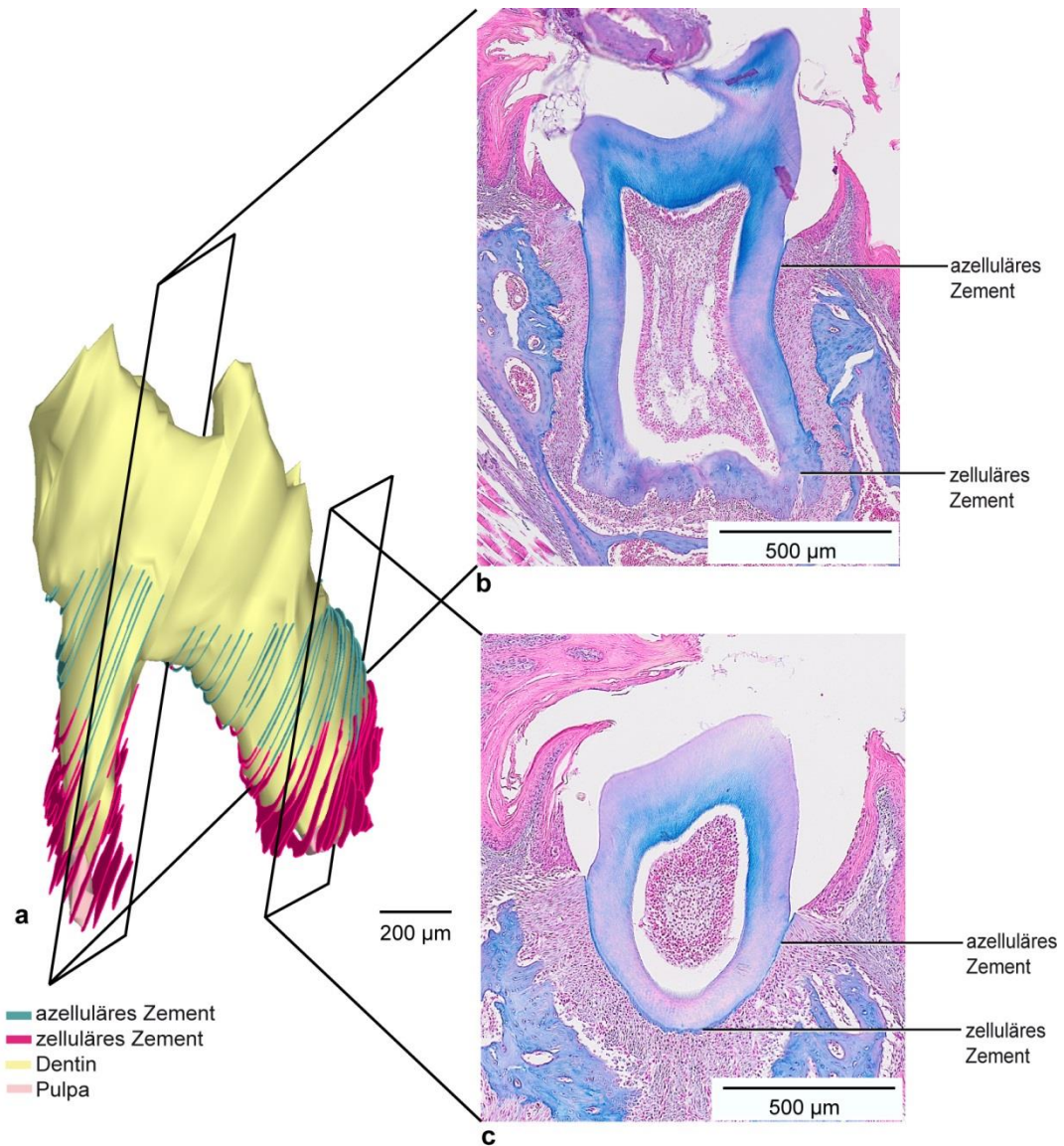


Abbildung 53* - Zementbildung M_2 , Stadium P40, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M_2 .

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M_2 , mesiale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M_2 , distale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M_2

Im Furkationsbereich fand vermehrt Knochenapposition statt. Die Bildung eines interradiikulären Septums war abgeschlossen. Innerhalb der mesialen und distalen Alveole fand eine Mischung aus Knochenan- und abbau statt (Abbildung 56 c und d; Abbildung 57 b).

* 3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

6.9.3 Molar M₃

Entwicklung des M₃ und benachbarter anatomischer Strukturen

Der Zahn M₃ war vollständig in die Mundhöhle durchgebrochen. Die mesiale Wurzel war zur Hälfte der Gesamtlänge, die distale Wurzel zu zwei Drittel entwickelt.

Die Bildung der Bifurkation hatte begonnen. Die Messung der Wurzellänge ergab bei der mesialen Wurzel eine Länge von 572 µm bukkal und 576 µm lingual. Die distale Wurzel war etwas länger und der Messwert betrug 734 µm bukkal und 728 µm lingual (Tabelle 3, S. 107; Diagramm 3, S. 108).

Zementbildung

Beide Zementarten waren vollständig ausgebildet (Abbildung 54 a). Das Wurzelwachstum war noch nicht abgeschlossen. Das *Foramen apicale* war noch geöffnet (Abbildung 54 b).

Die Messung der Dicke des zellulären Zementes ergab bei der mesialen Wurzel bukkal-apikal einen Wert von 15,86 µm und lingual-apikal einen Wert von 25,98 µm. Bei der distalen Wurzel ergab sich bukkal-apikal ein Wert von 38,06 µm und lingual-apikal ein Wert von 28,29 µm (Tabelle 6, S. 110; Diagramme 4-7, S. 110-112).

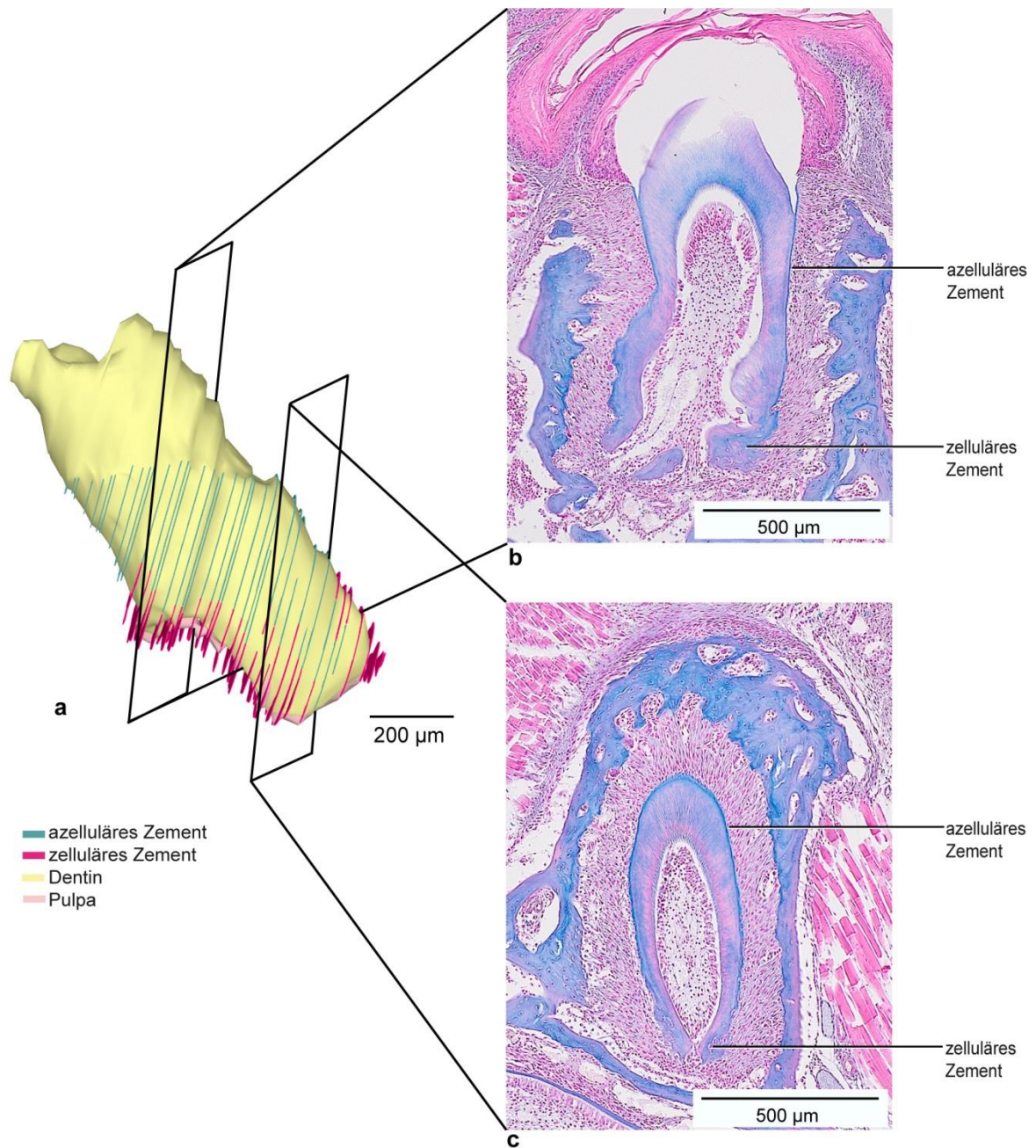


Abbildung 54^{*} - Zementbildung M₃, Stadium P40, Ansicht von lingual.

a: Dreidimensionale Rekonstruktion des M₃.

b: Histologischer Schnitt zentral durch den M₃, mesiale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

c: Histologischer Schnitt zentral durch den M₃, distale Wurzel (Frontalebene, Färbung, Alcianblau).

^{*}3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₃

Innerhalb der Alveole, hauptsächlich im distalen Bereich, fand vermehrt Knochenresorption statt. Die Ausbildung eines knöchernen interdentalen Septums zwischen M₂ und M₃ war hier eindeutig zu sehen, dieser Bereich war von Knochenapposition geprägt. Auch die Bildung eines intraradikulären Septums war ansatzweise zu erkennen. Hier fanden sich vereinzelt Osteoblasten (Abbildung 56 c und d; Abbildung 57 b).

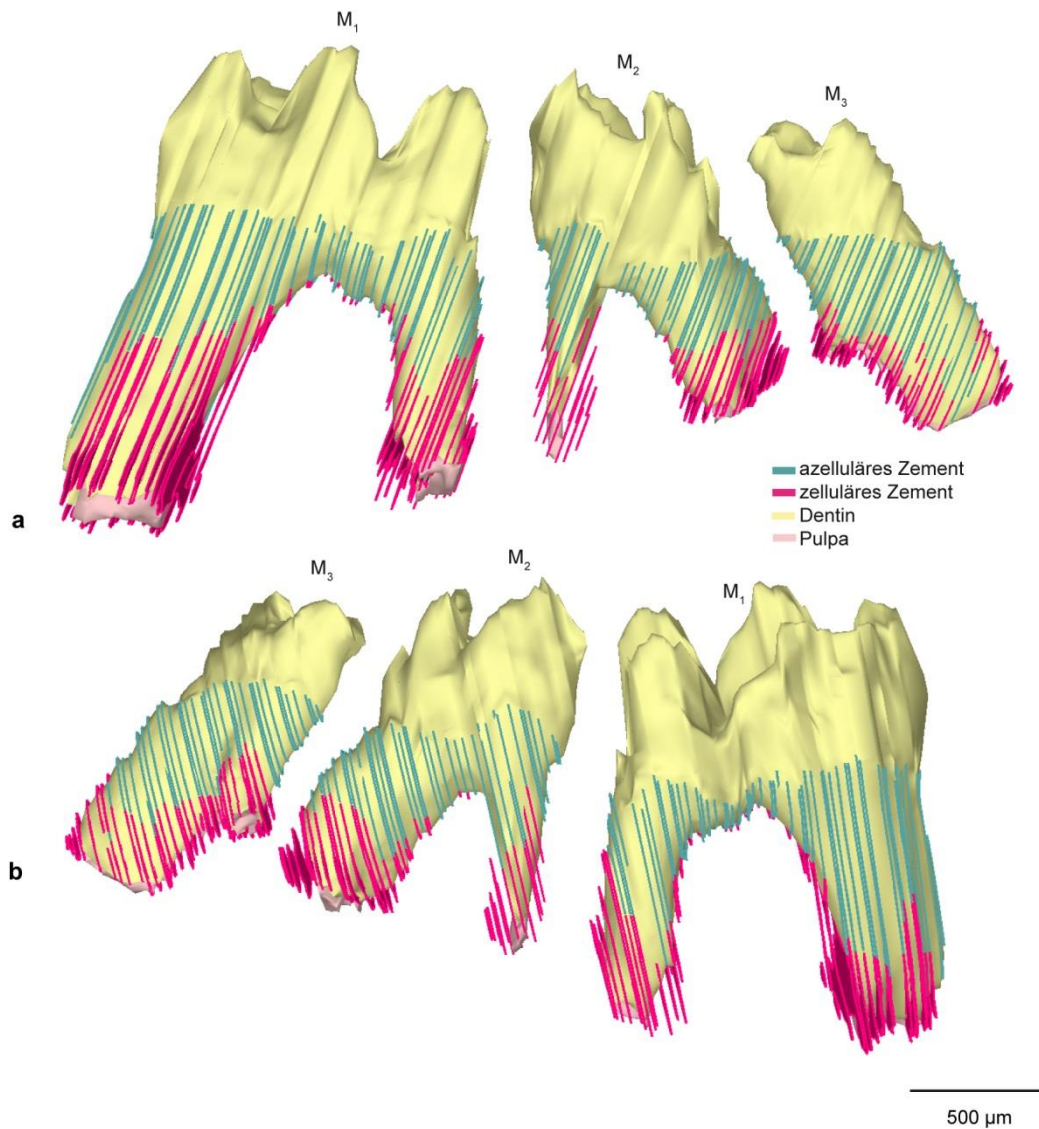


Abbildung 55^{*} - 3D-Rekonstruktion von M₁, M₂, M₃, Stadium P40, Ansicht von lingual.

a: Azelluläres und zelluläres Zement sind farblich markiert, Ansicht von lingual.

b: Wie in a, Ansicht von bukkal.

^{*}3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

ERGEBNISSE

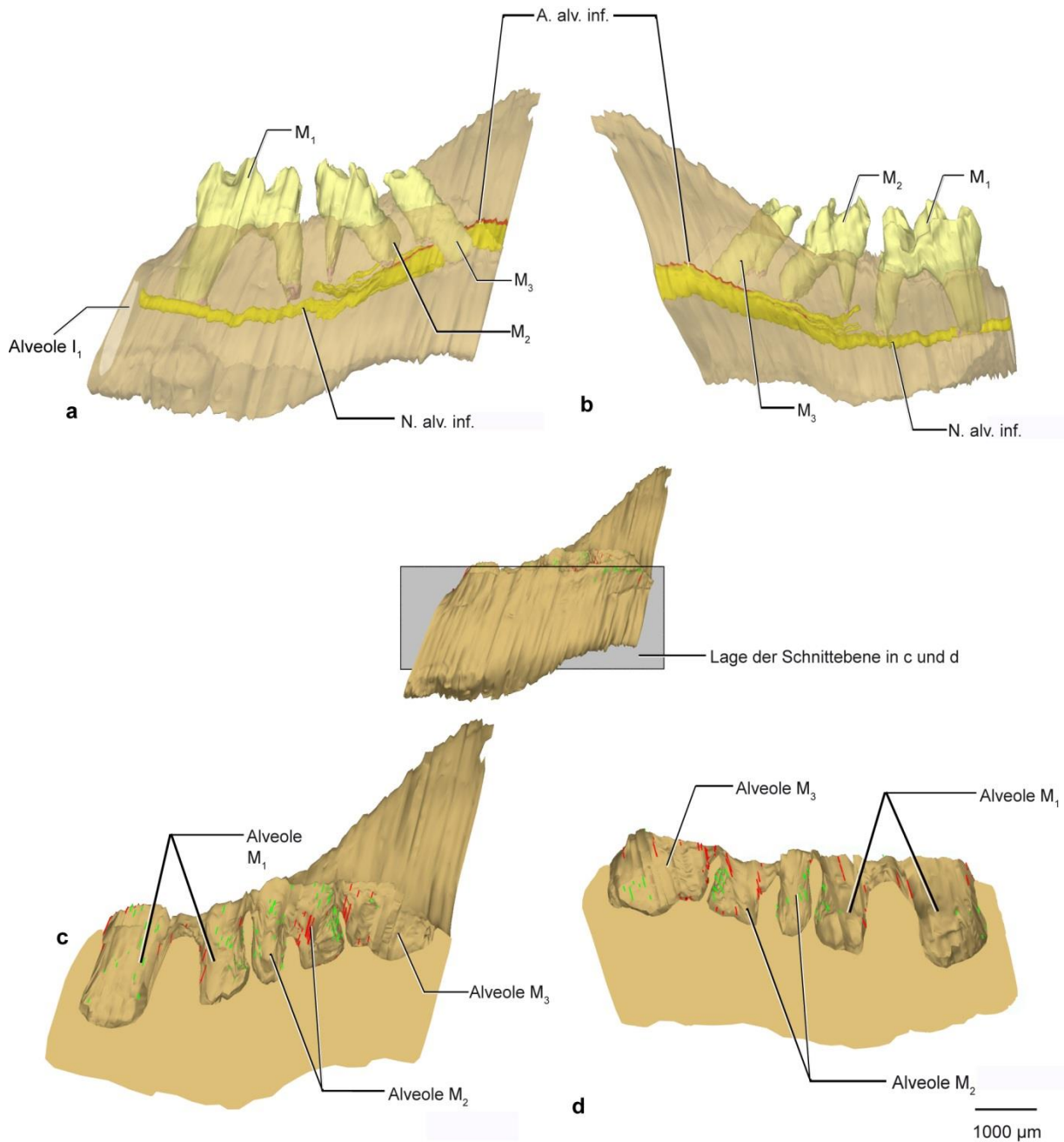


Abbildung 56^{*} - 3D-Übersichtsdarstellung der Molarenregion der rechten Mandibulahälfte, P40.

a: Ansicht von lingual, die Mandibula ist transparent dargestellt, Verlauf der A. und des N. alv. inf. ist dargestellt.

b: Wie in a. Ansicht von bukkal.

c: Mandibula sagittal geschnitten, mittig durch die Zähne. Ansicht des bukkalen Anteils von lingual. Das Erscheinungsbild der Schnittkante ist zur Veranschaulichung glatt dargestellt.

d: Wie in c, Ansicht des lingualen Anteils von bukkal.

^{*}3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

ERGEBNISSE

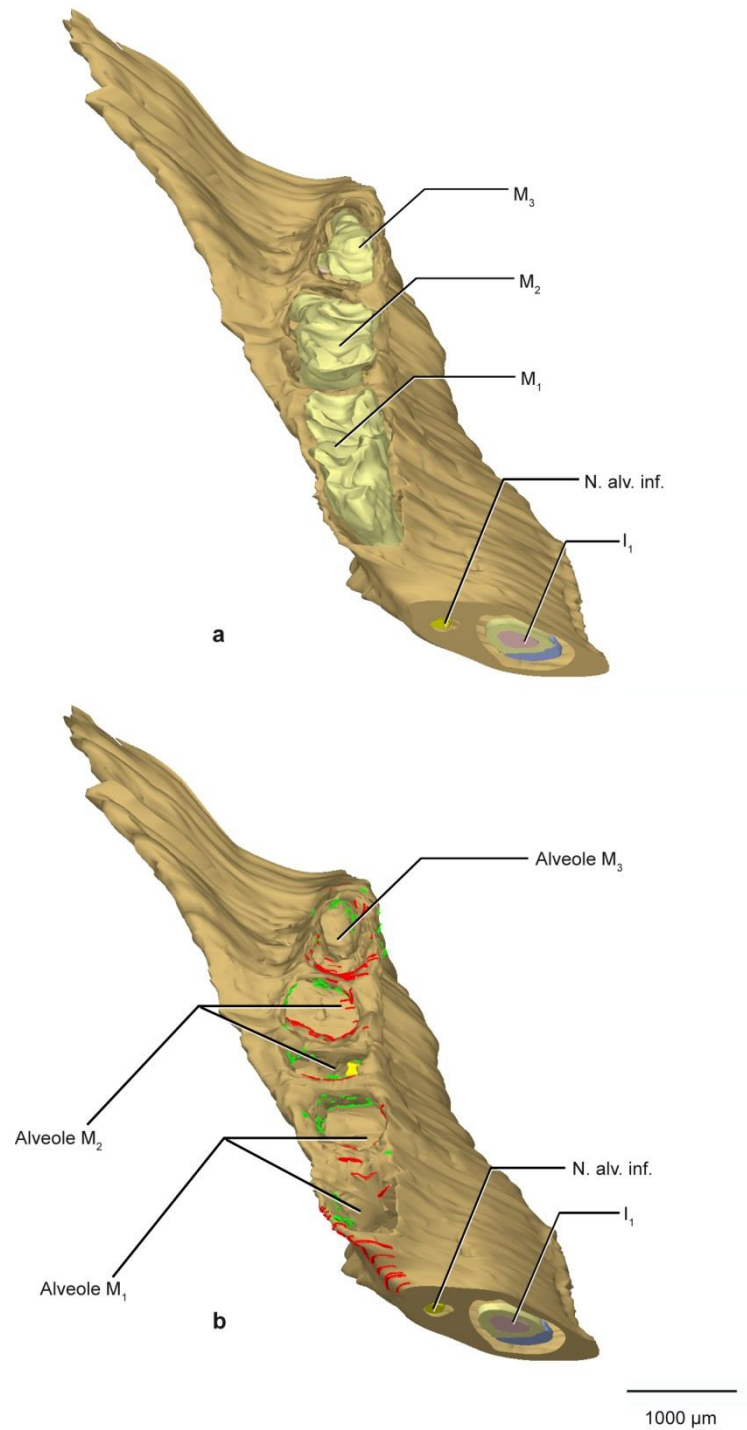


Abbildung 57^{*} - 3D-Rekonstruktion der Molarenregion der Mandibula, Ansicht von frontal und 45° kranial, Stadium P40.

a: Molaren M₁-M₃ in ihren Alveolen, Schmelz nicht dargestellt, I₁ angeschnitten, Schmelz (■), Dentin (■), Pulpa (■).

b: Molaren entfernt, farblich gekennzeichnet sind rot der Knochenanbau und grün der Knochenabbau.

^{*}3D-Rekonstruktion: Isabel Nowak (Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Charité Berlin), von der Autorin ergänzt.

ERGEBNISSE

6.10 Morphometrische Ergebnisse

6.10.1 Messungen der Wurzellänge M_1 - M_3 im 3D-Modell

Stadium	M_1				M_2				M_3			
	mesiale Wurzel		distale Wurzel		mesiale Wurzel		distale Wurzel		mesiale Wurzel		distale Wurzel	
	bukkal	lingual	bukkal	lingual	bukkal	lingual	bukkal	lingual	bukkal	lingual	bukkal	lingual
P14	820	590	574	595	423	313	350	379	/	/	/	/
P16	1019	795	670	664	574	524	495	436	/	/	/	/
P20	1075	822	699	685	589	548	505	488	/	/	/	/
P22	1092	881	715	721	616	574	548	514	214	214	215	215
P26	1179	1064	814	765	659	592	605	527	332	323	469	524
P32	1224	1110	926	777	781	687	634	607	475	513	595	539
P36	1361	1176	938	780	797	812	690	663	519	570	638	575
P40	1460	1214	958	897	807	866	705	674	572	576	734	728

Tabelle 3 - Messungen der mesialen und distalen Wurzellänge (M_1 - M_3) in μm (bukkal und lingual) im 3D-Modell; Stadium P14-P40.

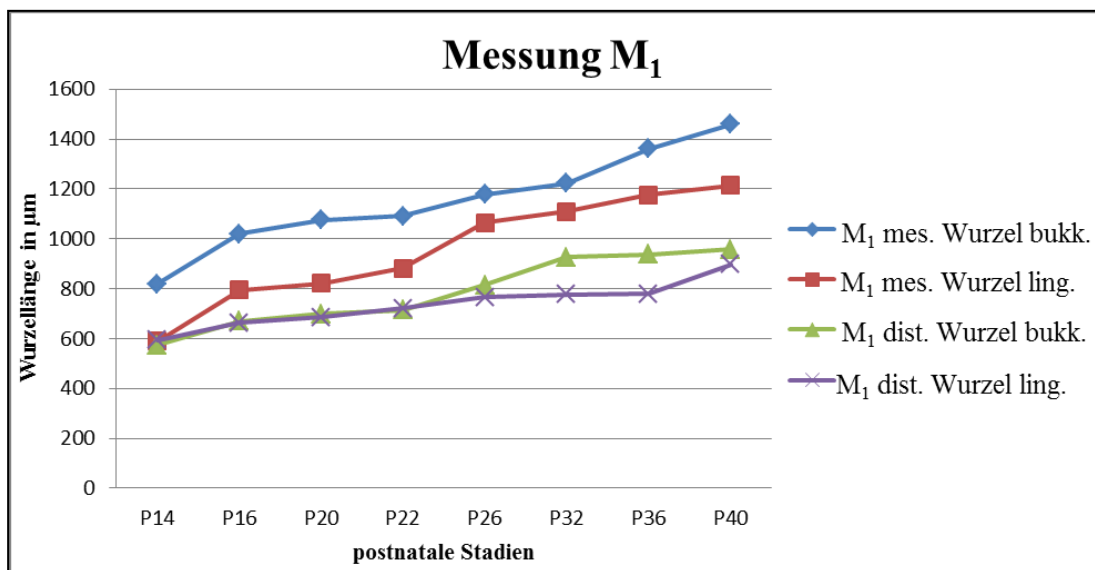


Diagramm 1 - Messung der Wurzellänge des M_1 in μm (P14-P40).

ERGEBNISSE

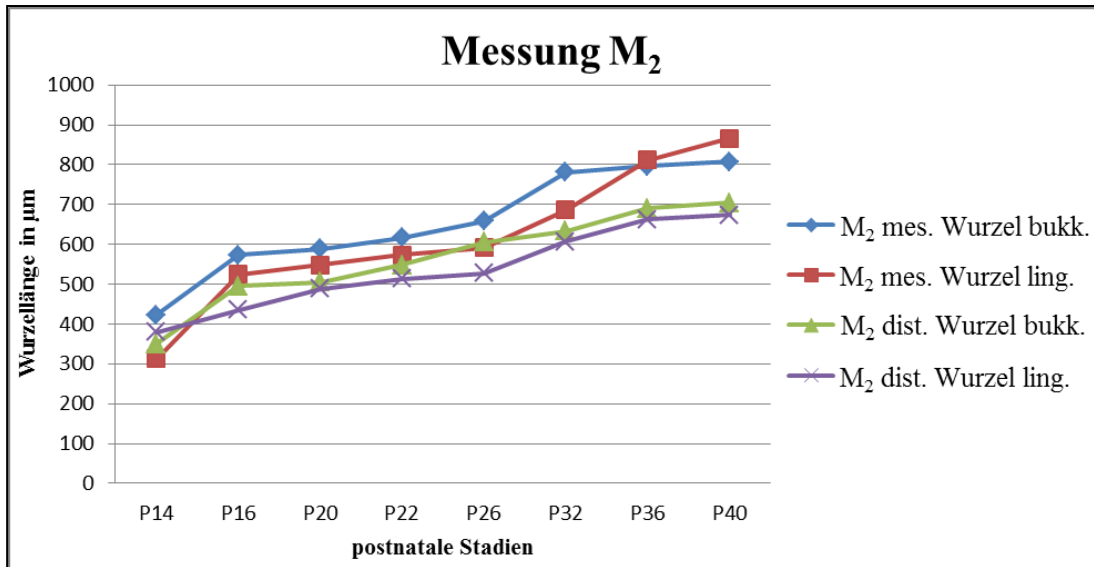


Diagramm 2 - Messung der Wurzellänge des M₂ in μm (P14-P40).

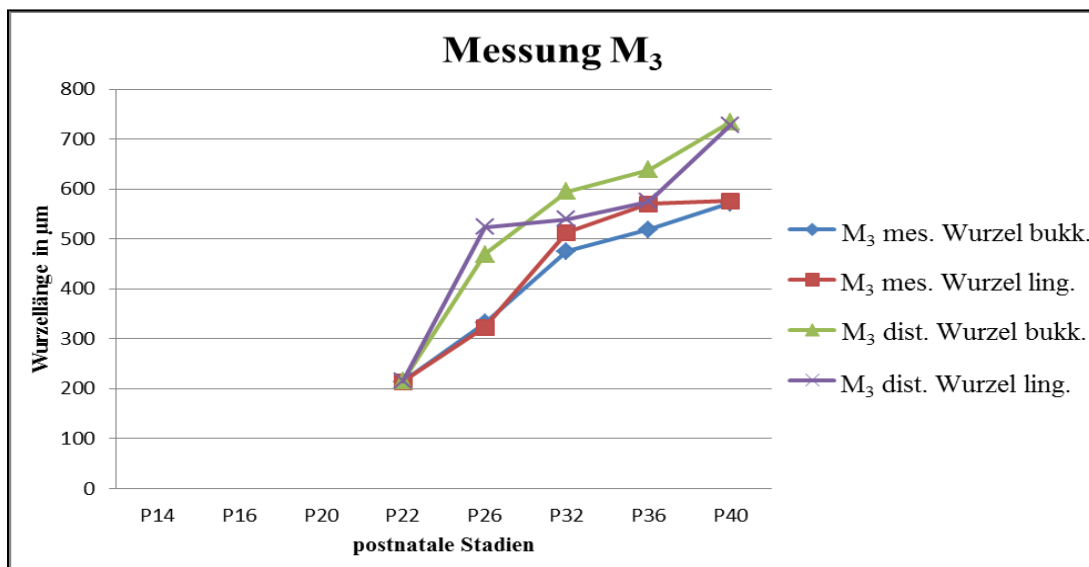


Diagramm 3 - Messung der Wurzellänge des M₃ in μm (P14-P40).

ERGEBNISSE

6.10.2 Messungen der Dicke des zellulären Zementes im histologischen Schnitt (Alcianblau)

Stadien	M ₁			
	mesiale Wurzel		distale Wurzel	
	bukkal-apikal	lingual-apikal	bukkal-apikal	lingual-apikal
P20 frontal	18,03	6,82	14,79	36,13
P22 frontal	20,03	7,86	17,02	36,75
P26 frontal	21,61	31,96	33,58	37,98
P36 frontal	51,01	71,00	60,77	67,49
P40 frontal	65,18	74,71	102,33	190,66

Tabelle 4 - Messungen der Dicke des zellulären Zementes der mesialen und distalen Wurzel von M₁ (jeweils bukkal-apikal und lingual-apikal) in µm; P20-P40.

Stadien	M ₂			
	mesiale Wurzel		distale Wurzel	
	bukkal-apikal	lingual-apikal	bukkal-apikal	lingual-apikal
P20 frontal	8,04	12,65	10,34	6,35
P22 frontal	24,27	14,47	16,38	12,87
P26 frontal	53,37	16,81	35,81	17,91
P36 frontal	95,94	40,23	109,52	42,03
P40 frontal	107,36	75,55	114,42	57,57

Tabelle 5 - Messungen der Dicke des zellulären Zementes der mesialen und distalen Wurzel von M₂ (jeweils bukkal-apikal und lingual-apikal) in µm; P20-P40.

ERGEBNISSE

M₃					
		mesiale Wurzel		distale Wurzel	
Stadien	bukkal-apikal	lingual-apikal	bukkal-apikal	lingual-apikal	
P20 frontal	/	/	/	/	
P22 frontal	/	/	/	/	
P26 frontal	3,9	9,74	3,71	4,19	
P36 frontal	5,68	20,64	23,15	19,58	
P40 frontal	15,86	25,98	38,06	28,29	

Tabelle 6 - Messungen der Dicke des zellulären Zementes der mesialen und distalen Wurzel von M₃ (jeweils bukkal-apikal und lingual-apikal) in µm; P20-P40.

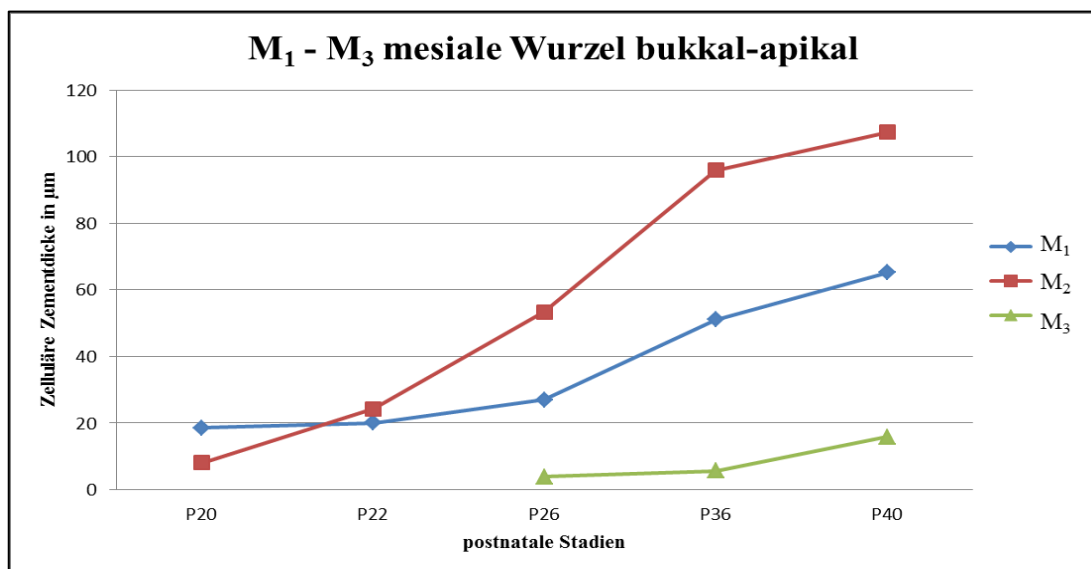


Diagramm 4 - Messung der Dicke des zellulären Zementes an der mesialen Wurzel (bukkal-apikal) von M₁-M₃ in µm (P14-P40).

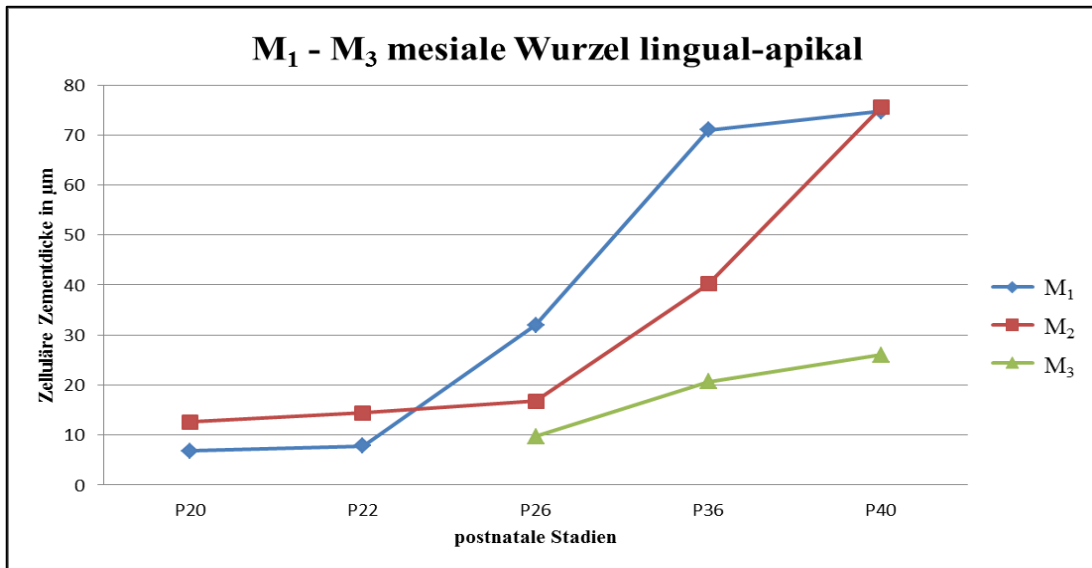


Diagramm 5 - Messung der Dicke des zellulären Zementes an der mesialen Wurzel (lingual-apikal) von M₁-M₃ in µm (P14-P40).

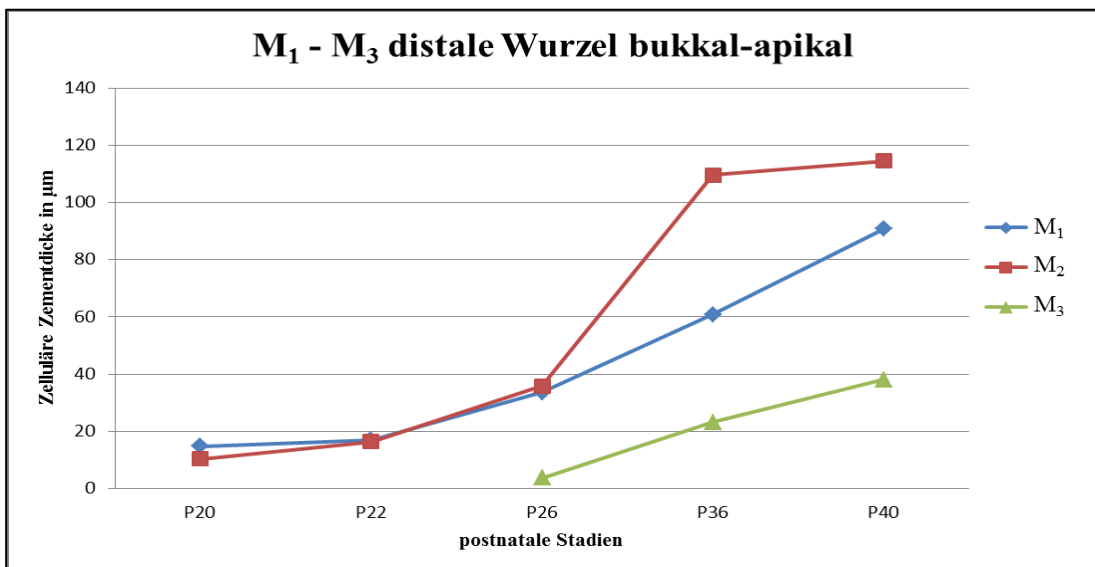


Diagramm 6 - Messung der Dicke des zellulären Zementes an der distalen Wurzel (bukkal-apikal) von M₁-M₃ in µm (P14-P40).

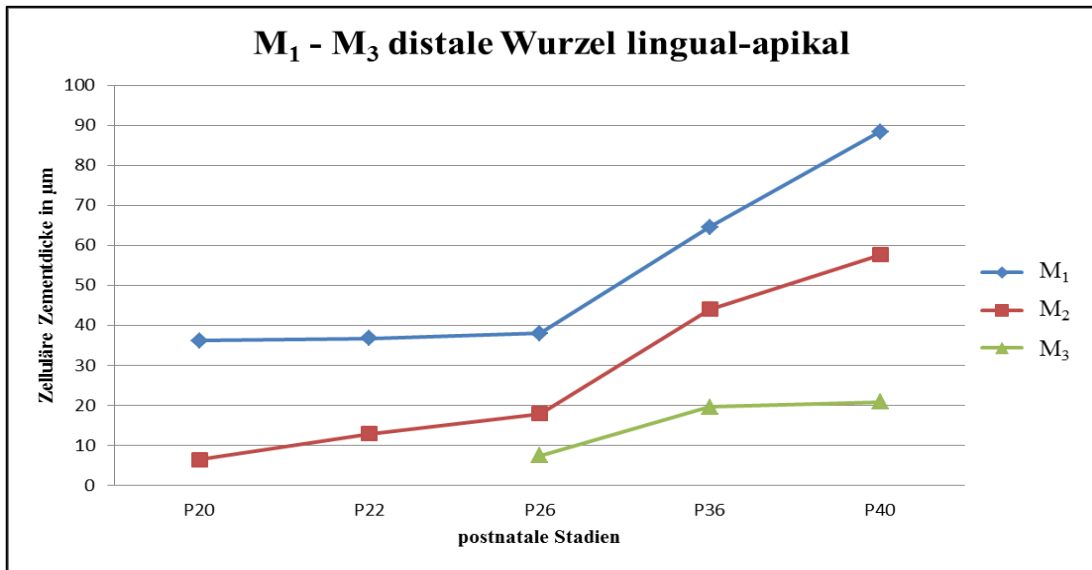


Diagramm 7 - Messung der Dicke des zellulären Zementes an der distalen Wurzel (lingual-apikal) von M₁-M₃ in µm (P14-P40).

7 DISKUSSION

7.1 Material

Es stellt sich die berechtigte Frage, warum in dieser Arbeit murine und nicht humane Präparate untersucht wurden.

Das Mausmodell ist ein bekanntes und häufig verwendetes Modell für die Forschung an der kraniofazialen Morphogenese.

Es wäre gewiss wünschenswert gewesen, humane Präparate zu den Untersuchungen heranzuziehen. Mangels ausreichenden humanen Untersuchungsmaterials in den postnatalen Stadien ist dies jedoch nicht möglich. Die Maus (*Mus musculus*) bleibt aufgrund ihrer schnellen Entwicklung für diese speziellen Untersuchungen am besten geeignet. Außerdem sind die Ergebnisse mit anderen Studien gut vergleichbar.

Auch wenn sich die Zähne der Maus von denen des Menschen unterscheiden (Anzahl der Zähne, Anzahl der Dentition, Schmelzfreiheit der Höckerspitzen), so entsprechen die anatomischen Gemeinsamkeiten der Molaren der Maus in Bezug auf die vorliegende Fragestellung am ehesten denen des Menschen.

Das bekannte Problem der genauen Alterseinteilung der Maus bleibt auch in dieser Arbeit nicht unberücksichtigt. Die Stadien-Einteilung wurde nach Tagen, mit der üblichen Unsicherheit, was den genauen Zeitpunkt der Ovulation betrifft, vorgenommen. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Reihenfolge der Stadien auch denen der Theiler-Stages entspricht [THEILER 1989].

7.2 Methode

7.2.1 Färbemethode

Bei der Färbemethodik sind die üblichen Schwankungen zu beachten. So können Artefakte bei histologischen Schnitten durch Schrumpfungen oder Risse entstehen und müssen bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Es ist eine kaum vermeidbare Fehlerquelle, gerade auch im Hinblick auf die in dieser Untersuchung ermittelten Messwerte.

Auch die Dimensionen der Präparate sind nicht konstant [HINRICHSSEN und BEIER 1990]: bei der Fixierung und Paraffineinbettung kann es zu einer Schrumpfung von bis zu 20% kommen [MULISCH und WELSCH 2010].

DISKUSSION

Es stellte sich heraus, dass die Alcianblau-Färbung eine gut geeignete Methode darstellt, um das dentale Zement darzustellen. Weitere ergänzende immunhistologische Färbemethoden (monoklonale Antikörper), wie beispielsweise Anti-Vimentin, Nachweis in Fibroblasten, [SCULEAN et al. 2003] oder CAP (Cementum Attachment Protein), das eine hohe Bindungsaffinität zu Fibronectin, Hydroxylapatit, Zement und Zementoblasten aufweist [SAITO et al. 2001], führten in den Vorversuchen zu dieser Arbeit zu keinen erwähnenswerten Erkenntnissen.

7.2.2 3D-Rekonstruktionstechnik

Die Ergebnisse dieser Arbeit beruhen auf der Darstellung der zeitlich-räumlichen Entwicklung der verschiedenen anatomischen Strukturen. Gerade die dreidimensionale Darstellung ermöglicht einen Überblick über räumliche Beziehungen und morphologische Veränderungen bzw. Entwicklungsprozesse. Damit auch eine zeitliche Untersuchung der Wachstumsvorgänge möglich war, wurden postnatale Stadien im Abstand von jeweils zwei Tagen von P14-P40 untersucht.

Die dreidimensionale Rekonstruktion ist eine häufig verwendete Untersuchungsmethode zur räumlichen Darstellung der Topografie verschiedener anatomischer Strukturen [GAUNT und GAUNT 1978; RADLANSKI 1995]. Bereits seit dem 19. Jahrhundert werden räumliche Rekonstruktionen mithilfe von histologischen Schnitten hergestellt. In früheren Arbeiten gab es aufwendige Verfahren wie Gipsmodellierungen [HIS 1887] oder das sogenannte Wachsplattenverfahren nach Born [BORN 1883]. Später wurden mit PC-gestützten 3D-Programmen und entsprechender Software 3D-Rekonstruktionen erstellt [RADLANSKI und JÄGER 1990].

Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Software analySIS® [OSIS Soft Imaging Solutions, Münster, Deutschland] errechnet mittels Oberflächentriangulation ein 3D-Modell. Die Software ermöglicht, dass fertige 3D-Objekt in verschiedenen Perspektiven im Raum darzustellen. Strukturen können transparent gestaltet werden, um auch darunterliegende Strukturen sichtbar zu machen (N. alv. inf., Wurzeln). Auch Schraffierungen, wie bspw. bei der Darstellung des dentalen Zementes und der Knochenumbauvorgänge in den Alveolen, lassen genaue Untersuchungen auf zellulärer Ebene zu.

DISKUSSION

Das Herstellen einer 3D- Rekonstruktion aus Schnittserien ist kein voll automatisierter Prozess, wie bspw. der Gewinn einer 3D-Rekonstruktion bei der Computertomografie (CT).

Die Fehlerquellen sind bekannt. Einzelne Schnitte können durch Schrumpfungen, Artefakte oder Färbedefizite die Erfassung der Konturen in der Ebene beeinträchtigen. Der Alignierungsprozess (das Zusammensetzen der Einzelschnitte zu einem räumlichen Stapel) erfordert detaillierte histologische Kenntnisse der einzelnen Strukturen. Markante Leitstrukturen, wie z.B. die Zunge, der aufsteigende Ast oder das Kiefergelenk [GAUNT und GAUNT 1978; RADLANSKI und RENZ 2010], dienen hierbei als Orientierung bei der manuellen Zuordnung. Bisher erfolglos waren Versuche mit artifiziell eingebrachten Markierungen, die die Zuordnung optimieren sollten [MEYER und DOMANICO 1988; ONGARO et al. 1991].

Da die Herstellung der 3D-Rekonstruktionen aus histologischen Serienschnitten einen großen Zeitaufwand mit sich bringt, stellt sich auch die Frage nach alternativen Methoden. Eine ergänzende Methode könnte die Magnetresonanztomografie (MRT) sein, die besonders der Darstellung von Weichteilen und Knorpelstrukturen dient [PASLER 2008].

Da aber damit kaum Informationen über den Knochen respektive die Knochenumbauvorgänge in den Alveolen übermittelt werden, ist diese Methode für die Zwecke dieser Arbeit ungeeignet, wie auch das erzielbare Auflösungsvermögen eher unzureichend ist.

Die Mikrocomputertomografie (μ CT) [MONSOUR und DUDHIA 2008] stellt ein mögliches ergänzendes Verfahren dar. NAVEH et al. [2011] zeigten im 3D- μ CT bspw. die Zahnbewegungen unter Belastung des M_1 bei Ratten. Hierbei gestaltete sich aber die Weichgewebsdarstellung problematisch. Gerade aber das Zusammenspiel von Zahn und umliegendem Weichgewebe ist für diese Arbeit von großer Bedeutung.

Folglich würden auch diese Verfahren eher zu einem unvollständigen Ergebnis führen. Auch gibt es in diesem Zusammenhang keine Möglichkeit, Zellen selektiv anzufärben und histologisch zu beurteilen.

Deshalb bleibt die 3D-Rekonstruktionstechnik von histologischen Schnittserien vorerst die bevorzugte Methodik für die vorliegende Fragestellung.

7.3 Ergebnisse

7.3.1 Entwicklung der Molaren M_1 - M_3 und der Wurzelbildung

Für die Durchbruchzeiten und die Zeitfolge bei der Wurzelbildung der Molaren der Maus gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. In dieser Arbeit richtete sich der Zeitpunkt danach, ab wann die Molaren nicht mehr von Schleimhaut bedeckt waren. Dies konnte sowohl histologisch als auch in dreidimensionalen Darstellungen verifiziert werden. Die Ergebnisse in der Arbeit von MEY [2015] stimmen mit den Ergebnissen dieser Arbeit überein. MEY [2015] spricht bei Molar M_1 ab dem Stadium P16 von einem „Zahnfach“. LUNGOVA et al. [2011] beschrieben den Durchbruch der unteren beiden M_1 bei P20, was ebenfalls mit den hier ermittelten Ergebnissen übereinstimmt.

Auch die Zahnanlage des M_3 und ihre knöcherne Umgebung wurden bei CHLASTAKOVA et al. [2011] beschrieben. Es sei eine enge Verbindung zum Knochen zu verzeichnen, was vorliegend ebenfalls bestätigt werden kann. Der Beginn der Wurzelbildung bei Molar M_3 sei ab dem Stadium P12 zu erkennen [CHLASTAKOVA et al. 2011]. Bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit waren erste Anzeichen einer Wurzelbildung erst bei P20 zu erkennen, während MEY [2015] feststellte, dass zum Zeitpunkt P20 noch keine Wurzelbildung sichtbar wäre.

Anders als bei CHLASTAKOVA et al. 2011 fand kein kompletter Stopp des Wurzelwachstums des M_3 bei P16 statt, da bei P16 noch keine eindeutige Wurzelbildung zu erkennen war.

Die Durchbruchzeit des M_3 soll laut CHLASTAKOVA et al. [2011] bei P26 sein. Bei der vorliegenden Arbeit war M_3 bei P26 erst zu einem Drittel in die Mundhöhle durchgebrochen. Der vollständige Durchbruch erfolgte bei P40.

Auch bei der Albino-Maus, die von COHN [1957] untersucht wurde, erfolgte die Zahnentwicklung frühzeitiger als in der vorliegenden Untersuchung an den Mausemolaren (vgl. Tabelle 7, S. 118).

Auch andere Parameter der Gebissentwicklung erfolgten bei der Albino-Maus [COHN 1957] früher:

Der Durchbruch des Molaren M_1 fand in vorliegender Arbeit erst bei P20 statt, demnach ca. drei Tage später als bei COHN [1957]. Auch der Molar M_2 brach erst bei P22 durch.

Am 24. und 25. Tag sollten laut COHN [1957] bei der Albino-Maus beide Molaren, M_1 und M_2 , ihre volle Wurzellänge erreicht haben, was mit den Ergebnissen dieser Arbeit nicht übereinstimmt. Das Wurzelwachstum setzte sich fort. (Tabelle 3; S. 107).

Die Entwicklung des Molaren M_3 lag im Vergleich mit den Molaren M_1 und M_2 weit zurück, denn dieser brach laut COHN [1957] bei der Albino-Maus erst zwischen dem 28. und 29. Tag in

DISKUSSION

die Mundhöhle durch und hatte am Ende des 35. Tages die Okklusion mit seinem Antagonisten erreicht. Die Untersuchungen dieser Arbeit ergaben, dass bei P32 der M₃ bis zur Hälfte in die Mundhöhle durchgebrochen war. Erst ab P40 konnte man von einem kompletten Durchbruch sprechen.

Die Zementbildung geht mit der Wurzelbildung einher. Diese ist auch bei COHN [1957] beschrieben worden. Deshalb sei hier darauf verwiesen.

Bei der Untersuchung von COHN [1957] an der Albino-Maus war das zelluläre Zement bei allen drei Molaren ab dem 31. Tag und das zelluläre Zement an den Wurzelspitzen ab dem 35. Tag histologisch zu erkennen.

Die ermittelten Ergebnisse dieser Arbeit im Vergleich waren wie folgt:

- M₁: Beginn Bildung azelluläres Zement bei P16 und zelluläres Zement bei P20
- M₂: Beginn Bildung azelluläres Zement bei P16 und zelluläres Zement bei P20
- M₃: Beginn Bildung azelluläres Zement bei P22 und zelluläres Zement bei P26

Nähere Erklärungen zur Dickenzunahme des zellulären Zementes (morphometrische Ergebnisse) sind in Kapitel 7.3.3 dargestellt.

Die Anzahl der Wurzeln von M₁-M₃ ist ebenfalls in der Literatur beschrieben worden.

Bei der Arbeit von COHN [1957] an der Albino-Maus wurde die Anzahl der Wurzeln im Unterkiefer wie folgt angegeben: M₁= zwei Wurzeln; M₂= zwei Wurzeln; M₃= eine Wurzel (vgl. Tabelle 7, S. 118).

Eine andere Untersuchung von Braikoff [1927] an der Maus ergab sogar drei Wurzeln bei Molar M₃. Verglichen mit der vorliegenden Arbeit gab es lediglich einen Unterschied bei M₃. Bei Molar M₃ wurden zwei Wurzeln ermittelt. Auch bei der Maus kann es somit, wie beim Menschen, zu unterschiedlichen anatomischen Wurzelkonfigurationen kommen.

DISKUSSION

TABLE I

Summary of the developmental and morphological features of the molars

	MOLARS		
	M-1	M-2	M-3
Initiation of tooth bud	14th day in utero	16th day in utero	4th–6th day
Dentinogenesis begins	20th day in utero	2nd day	10th day
Amelogenesis begins	1st–2nd day	3rd–4th day	11th–12th day
Eruption into oral cavity	16th–17th day	18th–19th day	28th–29th day
Functional occlusion	24th day	25th day	35th day
Number of cusps upper/lower	3/5	3/4	3/3
Number of roots upper/lower	3/2	3/2	3/1

Tabelle 7 – aus: COHN [1957]

7.4 Vorbemerkung

Die Wurzel- und Zementbildung wurde auch bei anderen Spezies als der Maus untersucht: bei *Macaca fascicularis* [BOSSHARDT, LUDER und SCHROEDER 1989], bei der Albino-Maus [COHN 1957] und auch beim Menschen [ZANDER und HÜRZELER 1958; LEHNEN 2010].

Insofern wäre es wünschenswert gewesen, eine vergleichende Darstellung in Form einer Tabelle oder einer Grafik anzufertigen. Dies war aber nicht möglich, weil die Werte an unvergleichbaren Stellen und zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen wurden. Außerdem liegen stellenweise nur Mittelwerte vor.

Hilfsweise kann ein Vergleich aller Mittelwerte hinzugezogen werden. Hierzu mussten allerdings die in dieser Arbeit ermittelten Einzelwerte zusammengefasst werden.

Das Zusammenfassen der Einzelmessungen über die untersuchten Stadien hinweg zu Mittelwerten, die Aufschluss über den täglichen Wurzelzuwachs respektive die Dickenzunahme des zellulären Zementes geben, kann somit nur eine Annäherung sein.

Die Vorbemerkung bezieht sich auf die folgenden Kapitel 7.4.1 und 7.4.2.

7.4.1 Wurzelbildung und Längenmessung

Die Wurzelbildung und Wurzellänge der Molaren bei der Maus (*Mus musculus*) sind in der Literatur unzureichend beschrieben.

Es finden sich auch hier Untersuchungen an der Albino-Maus von COHN [1957]. Dieser fand heraus, dass die Wurzeln von M₁ und M₂ die gleiche Länge aufwiesen. Jedoch wurde weder näher beschrieben, zu welchem postnatalen Stadium dies der Fall ist, noch um wie viel die Wurzel pro Tag wächst. Die morphometrischen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergaben jedoch, dass die Wurzeln des Molaren M₂ deutlich kürzer waren als die Wurzeln des Molaren M₁ zum Zeitpunkt der Messung (vgl. Tabelle 3, S. 107).

Ergänzend kann eine Untersuchung von BOSSHARDT, LUDER und SCHROEDER [1989] hinzugezogen werden, die am *Macaca fascicularis* (bei Molar M₁ und M₂ der Mandibula) das durchschnittliche Wurzelwachstum pro Tag untersuchte. Ermittelt wurde hierbei ein durchschnittliches Wachstum von initial 10-18 µm pro Tag.

Die vorliegende Arbeit bot die Möglichkeit, die Wurzellänge am 3D-Modell zu messen und die unterschiedlichen, morphometrisch ermittelten Messdaten der Wurzellängen der Molaren miteinander zu vergleichen. Festgehalten werden kann, dass ein kontinuierliches Längenwachstum der Wurzeln von P14 bis P40 stattfindet. Auf Grundlage der tabellarischen Auswertung (Tabelle 3, S.107) wurde ein Mittelwert pro Tag errechnet, der Aufschluss darüber geben soll, um wie viel µm die Wurzellänge pro Tag zugenommen hat. Der Molar M₁ wies ein durchschnittliches Wurzelwachstum von 14,39-31,17 µm auf. Bei Molar M₂ wurde ein durchschnittliches Längenwachstum von 12,55-25,65 µm errechnet, während bei Molar M₃ im Mittel ein Längenwachstum von 18,67-31,75 µm vorlag. Die durchschnittliche Längenzunahme der mesialen und distalen Wurzel ist in nachstehender Tabelle 8 dargestellt. Mithin wiesen die mesiale Wurzel des M₁ und die distale Wurzel des M₃ die größte Längenzunahme auf.

DISKUSSION

M ₁			
mesiale Wurzel		distale Wurzel	
bukkal	lingual	bukkal	lingual
30,03 µm	31,17 µm	16,38 µm	14,39 µm

M ₂			
mesiale Wurzel		distale Wurzel	
bukkal	lingual	bukkal	lingual
18,62 µm	25,65 µm	19,05 µm	12,55 µm

M ₃			
mesiale Wurzel		distale Wurzel	
bukkal	lingual	bukkal	lingual
19,4 µm	18,67 µm	29,81 µm	31,75 µm

Tabelle 8 - Durchschnittliche Längenzunahme der Wurzeln M₁-M₃ pro Tag in µm (P14-P40).

Die Wurzelbildung bei M₃ trat verzögert ein. Deshalb war eine morphometrische Auswertung erst ab Stadium P22 möglich. Im Vergleich zu M₁ und M₂ waren sowohl die mesiale als auch die distale Wurzel des M₃ kürzer. Die mesiale Wurzel des M₃ war ab dem Stadium P22 im Vergleich zu M₁ und M₂ am kürzesten, während die distale Wurzel im Stadium P40 bereits in etwa die gleiche Länge erreicht hatte wie die distale Wurzel von M₂ (vgl. M₂ disto-bukkal: 705 µm und disto-lingual: 674 µm mit M₃ disto-bukkal: 734 µm und disto-lingual: 728 µm).

Es lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob mit dem Stadium P40 die Wurzellänge des M₃ komplett abgeschlossen war, da das *Foramen apicale* noch eine Öffnung zeigte. Diesbezüglich müssten ältere Stadien hinzugezogen werden.

7.4.2 Zemententwicklung und Dickenzunahme des zellulären Zementes

Untersuchungen zur Zemententwicklung und Dickenzunahme des zellulären Zementes sind sowohl an der Maus, der Albino-Ratte, am *Macaca fascicularis* als auch an humanen Präparaten durchgeführt worden. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten histologischen Frontal- und Horizontalschnitte der Maus (*Mus musculus*) wurden in Alcianblau gefärbt. Diese spezielle Färbung erwies sich als sehr hilfreich, um das zelluläre Zement darzustellen und morphometrisch zu analysieren.

DISKUSSION

Aus der Literatur ist bekannt, dass die zelluläre Zementdicke je nach Wurzellokalisierung variiert. So finden sich im apikalen Drittel und in den interradikulären Regionen von mehrwurzeligen Zähnen durchschnittliche Schichten von 50-200 µm bei der Maus [LEHNEN 2010].

Bei Untersuchungen an der Albino-Ratte konnte festgestellt werden, dass die Zementogenese ein kontinuierlich ablaufender Prozess ist, der vor allem in jungen Jahren mit einer höheren Rate an Zementzuwachs stattfindet LOURIDIS et al. [1972].

Studien an menschlichen Zähnen zeigten ebenfalls, dass die Zementdicke mit dem Alter korreliert und ein stetiger Zementzuwachs stattfindet. Die Zementdicke beim Menschen kann sich im Alter von 11 bis 76 Jahren fast verdreifachen [ZANDER und HÜRZELER 1958].

Auch AZAZ et al. [1974] führten Untersuchungen an bleibenden Eckzähnen und Prämolaren des Menschen im Alter von 9 bis 70 Jahre durch. Eine Besonderheit war, dass es sich um impaktierte Zähne (also ohne mastikatorische Funktion) handelte und nur das zervikale und mittlere Wurzeltriertel untersucht wurden, da die Wurzeln teilweise nicht vollständig entwickelt waren. Es konnte festgestellt werden, dass auch hier die Zementdicke mit dem Alter der Zähne korreliert.

Erst die Untersuchungen von BOSSHARDT, LUDER und SCHROEDER [1989] am *Macaca fascicularis* gaben Aufschluss über den Zementzuwachs in Raten: zelluläres Zement wuchs initial mit einer Rate von täglich 0,4-3,1 µm und später nur noch um 0,1-0,5 µm.

In der vorliegenden Untersuchung konnte auf Grundlage der tabellarischen Auswertung (Tabelle 4, Tabelle 5, Tabelle 6, S. 110-112) ein Mittelwert pro Tag errechnet werden, der Aufschluss darüber geben soll, wie stark der Zementzuwachs pro Tag war. Die Messergebnisse an der Maus (*Mus musculus*) ergaben Folgendes:

Es konnte ein stetiger Zementzuwachs an allen drei Molaren festgestellt werden.

Bei Molar M₁ wurde an der mesialen Wurzel bukkal-apikal ein Zementzuwachs im Mittel von 1,97 µm pro Tag und lingual-apikal im Mittel von 2,85 µm pro Tag errechnet.

An der distalen Wurzel des M₁ wurde bukkal-apikal ein Mittelwert von 4,59 µm pro Tag und lingual-apikal von 8,59 µm pro Tag ermittelt.

Molar M₂ zeigte an der mesialen Wurzel bukkal-apikal einen täglichen Zementzuwachs im Mittel von 5,62 µm und lingual-apikal von 3,16 µm.

An der distalen Wurzel des M₂ konnte bukkal-apikal im Mittel ein Zementzuwachs von 4,12 µm pro Tag und lingual-apikal von 2,71 µm errechnet werden.

Da bei Molar M₃ erst ab Stadium P26 das zelluläre Zement morphometrisch erfasst werden konnte, wurden hier nur jeweils sechs Messwerte pro Wurzel einbezogen (vgl. Tabelle 6, S.110).

An der mesialen Wurzel des M₃ wurde bukkal-apikal ein Zementzuwachs im Mittel von 1,36 µm pro Tag und lingual-apikal von 1,2 µm ermittelt. Der Zementzuwachs an der distalen Wurzel des Molar M₃ erreichte bukkal-apikal einen Wert von 2,84 µm und lingual-apikal von 1,86 µm pro Tag. Insgesamt kann festgehalten werden, dass an den distalen Wurzeln der Molaren M₁ und M₃ der Zementzuwachs im Mittel am größten war. Bei Molar M₂ jedoch war der Zementzuwachs im Mittel größer an der mesialen Wurzel, vor allem bukkal-apikal (5,62 µm).

7.5 Zementdicke und die Drift der Zähne

Ein weiterer Aspekt, der häufig in der Literatur beschrieben wurde, ist die Drift der Zähne im Zusammenhang mit der Zementdicke an den Wurzeln der Molaren. Untersuchungen an humanen Präparaten beschäftigten sich mit der Dickenzunahme des Zementes und der sogenannten Mesialdrift der Zähne.

STAMFELJ et al. [2008] fanden heraus, dass durch die Mesialdrift die Dickenzunahme des Zementes am stärksten an der distalen Wurzel der Molaren war. DASTMALCHI et al. [1990] stellten ebenfalls fest, dass distal das Zement dicker war und begründeten dies mit den vorherrschenden Zugkräften, die bei der Mesialdrift auftreten sollen.

Kontrovers hierzu stehen die Ergebnisse von KORNFELD [1927], SPONFELD et al. [1986], BELLUCI und PERRINI [2002], die wiederum keinen signifikanten Unterschied zwischen mesialer und distaler Zementdicke feststellen konnten.

An Nagetieren ist diesbezüglich in der Literatur nur wenig untersucht worden.

Es wurde lediglich festgestellt, dass an der Albino-Ratte die Zementdicke mit dem Alter korreliert [LOURDIS et al. 1972].

Die vorliegenden morphometrischen Untersuchungen dieser Arbeit ergaben, dass an den distalen Wurzeln der Molaren M₁ und M₃ ein stärkerer Zuwachs an zellulärem Zement stattfand. Sowohl bukkal-apikal als auch lingual-apikal konnte im Stadium P40 eine größere Dickenzunahme an der distalen Wurzel im Vergleich zur mesialen Wurzel beobachtet werden (vgl. Tabelle 4, S. 109; Tabelle 6, S. 110).

Lediglich die mesiale Wurzel bei Molar M₂ ergab eine Abweichung bei der bukkal-apikalen Messung (im Mittel 5,62 µm). Hier war der Zementzuwachs größer als bei der distalen Wurzel. Bei der distalen Wurzel bukkal-apikal des Molar M₂ konnte wiederum ein eindeutiger Zementzuwachs beobachtet werden (im Mittel 4,12 µm).

Insoweit kann nach diesen Ergebnissen bei *Mus musculus* im Gegensatz zum Menschen, bei dem eindeutig ein Mesialdrift morphologisch und klinisch bekannt ist, nicht eindeutig geklärt werden, ob bei der Maus im Laufe der Jahre ein Mesial- oder ein Distaldrift der Molaren stattfindet.

7.6 Knochenumbauvorgänge in den Alveolen des M₁, M₂ und M₃

In Anlehnung an die Arbeit von MEY [2015] und RADLANSKI et al. [2015], bei der die prä- und postnatalen Stadien E13-P20 der Maus untersucht wurden, ist dies eine Weiterführung der Studie für die postnatalen Stadien von P14 bis P40. Es gibt in der Literatur vergleichsweise wenige Studien, die sich mit Knochenumbauvorgängen in den Alveolen der Maus befassen.

Beim Menschen hingegen wurde das „*Bone Remodeling*“ an der Mandibula während ihrer pränatalen Entwicklung beschrieben [MAUSER et al. 1975; RADLANSKI und KLARKOWSKI 2001; RADLANSKI et al. 2003]. Die Knochenumbauvorgänge beim Menschen wurden erstmals bei SCHUSTER [2012] und ZIMMERMANN [2013] dreidimensional dargestellt.

Es konnte in dieser vorliegenden Arbeit festgestellt werden, dass die Knochenumbauvorgänge innerhalb der Alveolen vom Wachstum der Zahnanlagen abhängig sind. Auch bei den älteren Mäusen ist ein Wechselspiel von Knochenan- und abbau zu verzeichnen.

Im apikalen Bereich der Alveolen findet vermehrt Knochenresorption, was auf die Wurzelbildung zurückzuführen ist, statt. Die interradiikulären und interdentalen Septa sind von Knochenapposition geprägt.

Diese Kompartimentbildung des Alveolarknochens trennt sowohl die mesiale von der distalen Wurzel in den Alveolen des M₁-M₃ durch interradiikuläre Septa, als auch die Molaren voneinander durch interdentalen Septa.

MEY [2015] hat in seiner Arbeit gezeigt, dass die Umbauvorgänge mit dem Alter abnehmen, was mit den vorliegenden Untersuchungen bestätigt wird.

Außerdem sollte diese Arbeit Aufschluss darüber geben, ob der Molar M₃ bei der Maus hinsichtlich seiner Entwicklungsbedingungen tatsächlich eher den Umständen der Entwicklung der Ersatzzähne (2. Dentition des Menschen) entspricht.

Aus der Literatur ist bekannt, dass gerade die Zuwachszähne okklusal weitgehend von Knochen bedeckt sind [RADLANSKI 2011].

Die Ergebnisse dieser Arbeit führten zu folgender Schlussfolgerung: Innerhalb der Alveole von M₃ dominierte vor allem Knochenresorption, während außerhalb der Alveole Knochenapposition

stattfindet. Es bleibt dennoch ein wesentlicher Unterschied zwischen der 2. Dentition des Menschen und der Dentition bei der Maus insofern bestehen, als die Maus nicht über einen dünnen Knochenkanal verfügt, der die Reste der Zahnleiste und Bindegewebe enthält [RADLANSKI 2011]. In der Literatur wird es als „*Gubernaculum*“ bezeichnet. Es zeigte sich, dass teilweise sogar eine Verbindung bis zur oralen Knochenoberfläche möglich ist. Demnach kann die Maus nicht als Modell für die 2. Dentition des Menschen angesehen werden.

7.7 3D-Rekonstruktion und molekularbiologische Zusammenhänge im *Tooth-Bone-Interface*

Die 3D-Rekonstruktion bildet die notwendige histomorphologische Grundlage, um weiterführende molekularbiologische Zusammenhänge im *Tooth-Bone-Interface* in Zukunft zu verstehen.

Histomorphologische Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten, dass die Wurzelbildung bei den Mausmolaren M_1 - M_3 ein kontinuierlicher Prozess ist, wobei die Entwicklung des Molaren M_3 im Vergleich mit den Molaren M_1 und M_2 insgesamt verzögert verläuft.

Auch die Entwicklung des azellulären und zellulären Zementes ist ein kontinuierlicher Wachstumsprozess. Die Dickenzunahme des zellulären Zementes korreliert mit dem Alter der Maus und geht mit einem konstanten Zementzuwachs einher.

Die Knochenumbauvorgänge in den Alveolen M_1 - M_3 nehmen mit dem Alter ab. In den apikalen Bereichen findet - bedingt durch das Wurzelwachstum - vermehrt Knochenresorption statt, während in den interradiikulären und interdentalen Septa Knochenapposition dominiert.

Die knöcherne Umgebung, in der sich Molar M_3 zeitlich verzögert zu den Molaren M_1 und M_2 entwickelt, kann nicht als Modell für die 2. Dentition des Menschen angesehen werden, weil die Maus nicht über einen dünnen Knochenkanal, das sogenannte „*Gubernaculum*“, verfügt.

DISKUSSION

Aufbauend auf den oben genannten Schlussfolgerungen muss im Anschluss geklärt werden, welche der bereits bekannten Signalmoleküle im *Tooth-Bone-Interface* die Zementbildung fördern oder inhibieren. Auch die Aktivität oder Inhibition von Remodellierungsvorgängen muss noch im Detail geklärt werden. Runx2 gilt bekanntermaßen als Master-Regulator für die Knochenbildung [DUCY et al. 1997]. Das sogenannte RANK-RANKL-System aktiviert wiederum die Osteoklasten und somit den Knochenabbau [OHAZAMA et al. 2004].

Die Osteoblasten-Aktivierung, und damit auch Knochenbildung, korreliert mit TgF β (*Transforming growth factor β*), BMP-2 und BMP-7 [CHEN et al. 2004].

BMP-2, BMP-4 und BMP-7 fördern aber nicht nur die Differenzierung von Präosteoblasten, sondern werden auch als Vorläuferzellen für Zementoblasten angesehen [NANCI 2003; PROFF und RÖMER 2009]. Diese Akteure scheinen somit nicht nur knochenspezifisch zu sein, sondern wurden auch bei der Zementbildung nachgewiesen.

Insoweit stellt sich die Frage, wer nun der übergeordnete Regulator ist. Dies war nicht Thema der vorliegenden Arbeit. Ziel der vorliegenden Arbeit war, die räumlich-zeitlichen Aspekte der Wurzel- und Zementbildung aufzuzeigen, was uns anhand von 3D-Rekonstruktionen erstmals gelungen ist.

Das 3D-Modell bietet somit die Grundvoraussetzung, um morphologische Gestaltbildung und molekulare Steuerung sinnvoll miteinander zu verknüpfen. Die 3D-Rekonstruktion bleibt weiterhin die bevorzugte Methodik, um zu klären, welche Wirkstrecken die Signalmoleküle zurücklegen müssen, um ihre Funktion ausführen zu können. Nur so wird ein Verständnis des *Tooth-Bone-Interface* möglich. Gerade auch im Hinblick auf das *Tooth-Engineering* oder die *Tooth-Regenerative-Therapy* werden die gewonnenen Erkenntnisse für zukünftige Therapieansätze von großem klinischem Interesse sein.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Aarden EM, Burger EH, Nijweide PJ. Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem* 1994;55(3):287-99.
- 2 Alfaqeeh SA, Gaete M, Tucker AS. Interactions of the tooth and bone during development. *J Dent Res* 2013; 92(12):1129-1135.
- 3 Arzate H, Zeichner-David M, Mercado-Celis G. Cementum proteins: role in cementogenesis biomineralization, periodontium formation and regeneration. *Periodontol* 2000. 2015 Feb;67(1):211-33.
- 4 Azaz B, Ulmansky M, Moshev R, Sela J. Correlation between age and thickness of cementum in impacted teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974 Nov; 38(5):691-4.
- 5 Bancroft JD und Gamble M, eds. *Theory and Practice of Histological Techniques*. 6th ed. Oxford: Elsevier LTD, 2008.
- 6 Bartlett JD, Zhou Z, Skobe Z, Dobeck JM, Tryggvason K. Delayed tooth eruption in membrane type-1 matrix metalloproteinase deficient mice. *Connect Tissue Res* 2003; 44Suppl 1:300-304.
- 7 Belluci C, Perrini N. A study on the thickness of radicular dentine and cementum in anterior and premolar teeth. *Int. Endod. J* 2002;35:594-606.
- 8 Bencze L. Befunde an der Dentinzementgrenze. *Z Stomat* 1927;25:887-896.
- 9 Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ. *Oral Anatomy, Histology and Embryology*. 2002; 3rd ed. Edingburgh: Mosby.
- 10 Berry JE, Zhao M, Jin Q, Foster BL, Viswanathan H, Somerman MJ. Exploring the origins of cementoblasts and their trigger factors. *Connect Tissue Res*. 2003;44 Suppl 1:97-102.
- 11 Bianco P, Robey PG. Stem cells in tissue engineering. *Nature*. 2001 Nov 1;414 (6859):118-21.
- 12 Black GV. A study of the histological characters of the periosteum and peridental membrane. Keener, Chicago 1887.
- 13 Blair HC. How the osteoclast degrades bone. *Bioessays* 1998;20(10):837-46.
- 14 Blechschmidt E. *Der menschliche Embryo: Dokumentationen zur kinetischen Anatomie*. Stuttgart: Friedrich-Karl Schattauer-Verlag 1963.
- 15 Born G: Die Plattenmodellirmethode. *Archiv für Mikroskopische Anatomie* 1883;22 (1): p.584-599.

LITERATURVERZEICHNIS

- 16 Bosshardt D, Luder HU, Schroeder HE. Rate and growth pattern of cementum apposition as compared to dentine and root formation in a fluorochrome-labelled monkey (*Macaca fascicularis*). *J Biol Buccale* 1989;17:3-13.
- 17 Bosshardt DD, Schroeder HE. Initial formation of cellular intrinsic fiber cementum in developing human teeth. A light- and electron-microscopic study. *Cell Tissue Res* 1992;267:321-335.
- 18 Bosshardt DD, Schroeder HE. Cementogenesis reviewed: a comparison between human premolars and rodent molars. *Anat Rec.* 1996 Jun;245(2):267-92.
- 19 Bosshardt DD, Selvig KA. Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root. *Periodontol* 2000, 1997;Vol 13,41-75.
- 20 Bosshardt DD. Are cementoblasts a subpopulation of osteoblasts or a unique phenotype? *J Dent Res* 2005;84:390-406.
- 21 Bradley EW, Oursler MJ. Osteoclast culture and resorption assays. *Methods Mol Biol* 2008;455:19-35.
- 22 Braikoff, BN. Kauwerkzeuge bei Ratte und Maus. *Deut. Mschr. Zahnh.* 1927;45:193-203.
- 23 Brown R. A method of measurement of root area. *J Can Dent Ass* 1950;16:130-132.
- 24 Brunn A von. Beiträge zur Kenntnis der Zahnentwicklung. *Arch. Mikrosk. Anat.* 1891; 38:142-156.
- 25 Cao Z, Zhang H, Zhou X, Han X, Ren Y, Gao T, Xiao Y, de Crombrughe B, Somerman MJ, Feng JQ. Genetic evidence for the vital function of Osterix in cementogenesis. *J Bone Miner Res.* 2012 May; 27(5):1080-92.
- 26 Chai Y, Slavkin HC. Prospects for tooth regeneration in the 21st century: a perspective. *Microscopy research and technique* 2003; 60:469-479.
- 27 Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors.* 2004 Dec;22(4):233-41.
- 28 Chlastakova I, Lungova V, Wells K, Tucker AS, Radlanski RJ, Misek I, Matalova E. Morphogenesis and bone integration of the mouse mandibular third molar. *Eur J Oral Sci* 2011;119:265-274.
- 29 Cho MI, Garant PR. Ultrastructural evidence of directed cell migration during initial cementoblast differentiation in root formation. *J Periodontal Res.* 1988 Jul;23(4):268-76.
- 30 Cohn SA, Development of the molar teeth in the albino mouse. *Am J Anat* 1957;101: 295-310.

LITERATURVERZEICHNIS

- 31 Cole AA, Walters LM. Tartrate-resistant acid phosphatase in bone and cartilage following decalcification and cold-embedding in plastic. *J Histochem Cytochem.* 1987 Feb; 35(2):203-6.
- 32 Dastmalchi R, Polson A, Bouwsma O, Proskin H. Cementum thickness and mesial drift. *J Clin Periodontol.* 1990 Nov;17(10):709-13.
- 33 Denton GB. The discovery of cementum. *J Dent Res* 1939;18:239.
- 34 Diekwisch TG. The developmental biology of cementum. *Int. J. Dev. Biol.* 2001;45: 695-706.
- 35 Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell.* 1997 May 30;89(5):747-54.
- 36 Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11(4):219-27.
- 37 Fleischmannova J, Matalova E, Sharpe PT, Misek I, Radlanski RJ. Formation of the Tooth-Bone-Interface. *J Dens Res* 2010; 89(2):108-115.
- 38 Foster BL. Methods for studying tooth root cementum by light microscopy. *International Journal of Oral Science* 2012;4:119-128.
- 39 Furseth R, Selvig KA, Mjör IA. The Periodontium. In *Human Oral Embryology and Histology* (ed. I. A. Mjör and O. Fejerskov), pp. 131-202. Copenhagen: Munksgaard 1986.
- 40 Garant PR. *Oral cells and tissues.* Chicago: Quintessence Pub. Co, 2003.
- 41 Gaunt PN und Gaunt WA. *Three dimensional reconstruction in biology.* London: Pitman Medical Publications 1978.
- 42 Grüneberg H. *J Anat.* The relations of endogenous and exogenous factors in bone and tooth development. 1937 Jan;71(Pt 2):236-244.1
- 43 Hammarström L, Alatli I, Fong CD. Origins of cementum. *Oral Dis.* 1996 Mar;2(1):63-9.
- 44 Harrison JW, Roda RS. Intermediate cementum. Development, structure, composition, and potential function. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995 May;79(5):624-33.
- 45 Hellwig E, Klimek J, Attin T. In: *Einführung in die Zahnerhaltung.* 5. Überarb. und erweit. Auflage. Deutscher Zahnärzte Verlag, 2009.
- 46 Hertwig O. Über das Zahnsystem der Amphibien und seine Bedeutung für die Genese der Skelette der Mundhöhle. Eine vergleichende anatomische, entwicklungsgeschichtliche Untersuchung. *Arch Mikrosk Anat* 1974; 9 [Suppl 1]: 205-208.

LITERATURVERZEICHNIS

- 47 His W. Über die Methoden der plastischen Rekonstruktion und über deren Bedeutung für Anatomie und Entwicklungsgeschichte. *Anat Anz* 1887;(2): p.382-394.
- 48 Iwatsuki S, Honda MJ, Harada H, Ueda M. Cell proliferation in teeth reconstructed from dispersed cells of embryonic tooth germs in a three-dimensional scaffold. *Eur J Oral Sci.* 2006 Aug;114(4):310-7.
- 49 Jerosch J, Bader A, Uhr G. Knochen: curasan Taschenatlas spezial. Stuttgart: Thieme, 2002.
- 50 Kjær I. Mechanism of human tooth eruption: review article including a new theory for future studies on the eruption process. *Scientifica (Cairo)*. 2014; 2014:341905.
- 51 Klingsberg J, Butcher EO. Comparative histology of age changes in oral tissues of rat, hamster and monkey. *J Dent Res* 1960;39:158-169.
- 52 Kronfeld, R. Die Zementhyperplasien an nicht funktionierenden Zähnen. *Österr. Z. Stomatol.* 1937; 25,1218-1228.
- 53 Lehnen, SDM. Immunhistochemischer Nachweis von Sklerostin im Rahmen der Zementogenese bei der Maus. Diss. Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn 2010.
- 54 Listgarten MA. A light and electron microscopic study of coronal cementogenesis. *Arch Oral Biol.* 1968 Jan;13(1):93-114.
- 55 Louridis O, Bazopoulou- Kyrkanidou E, Demetriou N. Age effect upon cementum width of albino rat: a histometric study. *J Periodont* 1972;43:533-536.
- 56 Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. Kiel: Georg Thieme Verlag, 2003.
- 57 Lungova V, Radlanski RJ, Tucker AS, Renz H, Misek I, Matalova E. Tooth-Bone morphogenesis during postnatal stages of mouse first molar development. *J. Anat.* 2011;218, pp 699-716.
- 58 Macneil RL, Sheng N, Strayhorn C, Fisher LW, Somerman MJ. Bone Sialoprotein is localized to the root surface during cementogenesis. *J Bone Miner Res.* 1994 Oct;9(10):1597-606.
- 59 Marks SC Jr. Tooth eruption depends on bone resorption: experimental evidence from osteopetrotic (ia) rats. *Metab Bone Dis Relat Res* 1981; 3(2):p.107-15.
- 60 Marks SC Jr, Grolman ML. Tartrate-resistant acid phosphatase in mononuclear and multinuclear cells during the bone resorption of tooth eruption. *J Histochem Cytochem.* 1987 Nov;35(11):1227-30.
- 61 Mey R. Umbauvorgänge des peridental Knochens in der Molarenregion der Maus. Histologische und morphologische Untersuchungen der Stadien P0-P20. Med-Diss. Charité-Universitätsmedizin Berlin, 2015, *in Vorbereitung*.

LITERATURVERZEICHNIS

- 62 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.
- 63 Miyamoto T und Suda T. Differentiation and function of osteoclasts. *Keio J Med* 2003;52(1):1-7.
- 64 Modino SA, Sharpe PT. Tissue engineering of teeth using adult stem cells. *Arch Oral Biol* 2005;50: 255-258.
- 65 Monsour PA und Dudhia R: Implant radiography and radiology. *Australian Dental Journal* 2008;53(1) p.11-25.
- 66 Mulisch M und Welsch U. *Romeis Mikroskopische Technik*. 18.Aufl. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 2010.
- 67 Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol* 2000. 2006;40:11-28.
- 68 Nanci A. *Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function*. 6th edition ed. St. Louis: Mosby; 2003
- 69 Nakatomi M, Morita I, Eto K, Ota MS. Sonic hedgehog signaling is important in tooth development. *J Dens Res* 2006;85:427-431.
- 70 Naveh GR, Shahar R, Brumfeld V, Weiner S. Tooth movements are guided by specific contact areas between the tooth root and the jaw bone: A dynamic 3D microCT study of the rat molar. *J Struct Biol*. 2012 Feb;177(2):477-83.
- 71 Norberg O: Die Morphogenese der primitiven Zahnalveolen beim Menschen und ihre Bedeutung für die Stellungsanomalien der Zähne. *Anat Embryol* 1933;100(3): p.394-432.
- 72 Nowak I. Zur Entwicklung des Desmodonts im Zusammenhang mit dem peridentalen Knochen. Histologische und morphologische Untersuchungen der Molarenregion der Maus in den postnatalen Stadien P8-P40. Med-Diss. Charité-Universitätsmedizin Berlin, 2015, *in Vorbereitung*.
- 73 Ohazama A, Modino SA, Miletich I, Sharpe PT. Stem-cell-based tissue engineering of murine teeth. *J Dent Res* 2004;83(7):518-522.
- 74 Ongaro I, Sperber GH, Machin GA. Fiducial points for three-dimensional computer-assisted reconstruction of serial light microscopic sections of umbilical cord. *The Anatomical Record* 1991;229:285-289.
- 75 Oralova V, Chlastakova I, Radlanski RJ. Distribution of BMP6 in the alveolar bone during mouse mandibular molar eruption. *Connect tissue Res*, 2014; 55(5-6):357-366
- 76 Orban B. Cementum. In *Oral Histology and Embryology* (ed. B. Orban) 1944; pp. 154-176. St-Louis: C.V. Mosby.

LITERATURVERZEICHNIS

- 77 Pasler FA. Zahnärztliche Radiologie. 5. aktualisierte Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008.
- 78 Peterkova R, Peterka M, Vonesch JL, Ruch JV. Contribution of 3-D computer-assisted reconstructions to the study of the initial steps of mouse odontogenesis. *Int J Dev Biol.* 1995 Feb;39(1):239-47.
- 79 Peterkova R, Lesot H, Vonesch JL, Peterka M, Ruch JV. Mouse molar morphogenesis revisited by three dimensional reconstruction. I. Analysis of initial stages of the first upper molar development revealed two transient buds. *Int J Dev Biol.* 1996 Oct;40(5):1009-16.
- 80 Pinchi V, Forestieri AL, Calvitti M. Thickness of the dental (radicular) cementum: a parameter for estimating age. *J Forensic Odontostomatol.* 2007 Jun;25(1):1-6.
- 81 Proff P, Römer P. The molecular mechanism behind bone remodeling: a review. *Clin Oral Investig.* 2009 Dec;13(4):355-62.
- 82 Proffit WR, Frazier-Bowers SA: Mechanism and control of tooth eruption: overview and clinical implications. *Orthod Craniofac Res* 2009;12(2): p.59-66.
- 83 Radlanski RJ und Jäger A. Computergestützte 3-D-Rekonstruktion zur Darstellung embryonaler Gestaltentwicklung. *Wiss Z. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.* 1990;39-40:68-9.
- 84 Radlanski RJ. Morphogenesis of human tooth primordia: The importance of 3D computer-assisted reconstruction. *Int J Dev Biol.* 1995 Feb;39(1):249-56.
- 85 Radlanski RJ und Klarkowski MC. Bone remodeling of the human mandible during prenatal development. *J Orofac Orthop.* 2001 May;62(3):191-201.
- 86 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.
- 87 Radlanski RJ und Renz H. An atlas of prenatal development of the human orofacial region. *European Journal of Oral Sciences* 2010;118(4):p.321-324.
- 88 Radlanski RJ. *Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie.* 1. Aufl. Berlin: Quintessenz Verlags- GmbH, 2011.
- 89 Radlanski RJ, Renz H, Zimmermann CA, Mey R, Matalova E. Morphogenesis of the compartmentalizing bone around the molar primordia in the mouse mandible during dental development stages between lamina, bell-stage, and root formation (E13-P20). *Ann Anat.* 2015 Feb 1; 200:1-14.
- 90 Renz H, Schaefer V, Duschner H, Radlanski RJ. Incremental Lines in Root Cementum of Human Teeth: An Approach to their Ultrastructural Nature by microscopical techniques. *Adv Dent Res.* 1997 Nov;11(4):472-7.

LITERATURVERZEICHNIS

- 91 Renz H, Radlanski RJ. Incremental lines in root cementum of human teeth - a reliable age marker Homo. 2006;57(1):29-50.
- 92 Retzius AA. Bemerkungen über den inneren Bau der Zähne, mit besonderer Rücksicht auf den im Zahnknochen vorkommenden Röhrenbau. Arch Anat Physiol Wiss Med 1837; pp 486-566.
- 93 Ripamonti U, Reddi AH. Tissue engineering, morphogenesis, and regeneration of the periodontal tissues by bone morphogenetic proteins. Crit Rev Biol Med. 1997;8(2): 154-63.
- 94 Romeis B. Mikroskopische Technik. 17. Ed. Böck P, editor. München: Urban und Schwarzenberg; 1989.
- 95 Saito M, Iwase M, Maslan S. Expression of cementum-derived attachment protein in bovine tooth germ during cementogenesis. Bone. 2001 Sep; 29(3):242-8.
- 96 Samandari F, Mai FK. In: Funktionelle Anatomie für Zahnmediziner, Band 1. Quintessenz Verlag GmbH Berlin, 1995.
- 97 Schour I. Noye's Histology and Embryology, 7th ed., p.165. Lea and Febiger, Philadelphia 1953.
- 98 Schroeder HE. The Periodontium. In: Oksche A, Vollrath L, eds. Handbook of Microscopic Anatomy. Vol V/5. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1986.
- 99 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.
- 100 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.
- 101 Sculean A, Berakdar M, Windisch P, Remberger K, Donod N, Brex M. Immunohistochemical investigation on the pattern of vimentin expression in regenerated and intact monkey and human periodontal ligament. Arch Oral Biol. 2003 Jan;48(1):77-86.
- 102 Selvig KA. An ultrastructural study of cementum formation. Acta Odontol Scand. 1964 Feb;22:105-20.
- 103 Selvig KA. The fine structure of human cementum. Acta Odontol Scand. 1965. Aug;23(4):423-41.
- 104 Sequira P, Bosshardt D, Schroeder HE. Growth of acellular extrinsic fiber cementum (AEFC) and density of inserting fibers in human premolars of adolescents. J Periodont Res. 1992;27(134):134-42.

LITERATURVERZEICHNIS

- 105 Shmamine T. Das sekundäre Zement. Dt. Zahnheilk in Vorträgen, Heft 13. Thieme, Leipzig, pp 3-65, 1910.
- 106 Shukla D, Vinuth DP, Sowmya SW et al. Cementum made more visual. J Forensic Odontostomatol. 2012 Jul 1; 30(1):29-37.
- 107 Slavkin HC. Towards a cellular and molecular understanding of periodontics. Cementogenesis revisited. J. Periodontol 1976;47:249-255.
- 108 Sodek J und McKee MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. Periodontol 2000. 2000 Oct;24:99-126.
- 109 Soft Imaging System GmbH. analysis® Benutzerhandbuch 3D- Bearbeitung. Münster: Olympus Soft Imaging Solutions, 2008.
- 110 Sohn WJ, Choi MA, Yamamoto H, Lee S, Lee Y, Jung JK, Jin MU, An CH, Jung HS, Suh JY, Shin HI, Kim JY. Contribution of mesenchymal proliferation in tooth root morphogenesis. J Dent Res 2014;93(1):78-83.
- 111 Somerman MJ, Shroff B, Agraves WS, Morrison G, Craig AM, Denhardt DT, Foster RA, Sauk JJ. Expression of the attachment protein during cementogenesis. J Biol Buccale. 1990 Sep;18(3):207-14.
- 112 Sponholz, H, Kühne, W, Hämmerling, HU. Anatomisch-histologische Untersuchungen zur Zementapposition unter besonderer Berücksichtigung funktioneller Reize. Zahn Mund Kieferheilkd. Zentralbl. 1986;74:563-566.
- 113 Stamford I, Vidmar G, Cvetko E. et al. Cementum thickness in multirooted human molars: A histometric study by light microscopy. Ann Anat 2008;190:129-139.
- 114 Steedman HF. Alcian blue 8GS: a new stain for mucin Q J Microsc Sci. 1950 Dec; 91(4):477-9.
- 115 Streelman JT, Webb JF, Albertson RC, Kocher TD. The cusp of evolution and development: a model of cichlid tooth shape diversity. Evol Dev. 2003 Nov-Dec; 5(6):600-8.
- 116 Svandova E, Vesela B, Krivanek J. Recent approaches in tooth engineering research. Folia Biologica (Praha) 2014;60 (Suppl1), 21-29.
- 117 Taba M Jr, Jin Q, Sugai JV et al. Current concepts in periodontal bioengineering. Orthod Craniofac Res. 2005 Nov; 8 (4):292-302.
- 118 Ten Cate AR. In: The biology of the periodontium (eds. A.R. Melcher and W.H. Bowen), pp. 53-90. New York: Academic Press 1969a.
- 119 Ten Cate AR. In: The biology of the periodontium (eds. A.R. Melcher and W.H. Bowen), pp. 91-104. New York: Academic Press 1969b.

LITERATURVERZEICHNIS

- 120 Theiler K. The House Mouse: Atlas of Embryonic Development. Department of Anatomy; University of Zurich, Switzerland, 1989.
- 121 Thessleff I. Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. *Journal of Cell Science* 2003;116:1647-1648.
- 122 Thomas HF. Root formation. *Int. J. Dev. Biol.* 1995;39: 231-237.
- 123 Tomes CS, A Manual of Dental Anatomy, Human and Comparative. Churchill, London, 7th ed., p.119. 1914.
- 124 Wehrbein, H., Fuhrmann, RAW., Diedrich, PR. Human histologic tissue response after long-term orthodontic tooth movement. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 1995;107:360-371.
- 125 Weinmann JP: Bone Changes Related to Eruption of the Teeth. *The Angle Orthodontist* 1941;11(2):83-99.
- 126 Wise GE, King GJ. Mechanism of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 2008;87:414-434.
- 127 Yamamoto T, Li M, Liu Z, Guo Y, Hasegawa T, Masuki H, Suzuki R, Amizuka N. Histological review of the human cellular cementum with special reference to an alternating lamellar pattern. *Odontology* 2010;98:102-109.
- 128 Yamashiro T, Tummers M, Thessleff I. Expression of bone morphogenetic proteins and Msx genes during root formation. *J Dent Res* 2003;82:172-176.
- 129 Zander HA, Hürzeler B. Continuous cementum apposition. *J Dent Res.* 1958 Nov-Dec;37(6):1035-44.
- 130 Zimmermann CA. Histologische und morphologische Untersuchungen an der fetalen Mandibula des Menschen während des späten Glockenstadiums der Zahnanlagen (160-270 mm SSI). Diss. Charité-Universitätsmedizin Berlin, 2013.

9 ANHANG

9.1 Lebenslauf

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

9.2 Publikationsliste

1. Woth V, Nowak I, Renz H, Radlanski RJ. The Pattern of cementum formation on the developing roots in mice during stages P12-P40. 11th TMD (Tooth Morphogenesis and Differentiation Meeting) 26-32. Mai 2011; La Londe les Maures: Tagungsband S. 2.
2. Woth V, Nowak I, Renz H, Radlanski RJ. Entwicklung und Morphologie der Zementbildung bei der Wurzelbildung von Mäusen während postnataler Stadien P12-P40. 46. Jahrestagung der AfG; 09-10. Jan. 2014; Mainz: Tagungsband S. 45.

9.3 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa Valentina Woth, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

**„Zur Entwicklung der Wurzeln und der Bildung des dentalen Zementes im
Zusammenhang mit dem peridental Knochen.**

Histologische und morphologische Untersuchungen der Molarenregion der Maus während
postnataler Stadien P14-P40“

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/der Betreuer/in, 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

Lisa Valentina Woth

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen:

Lisa Valentina Woth hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. Woth V, Nowak I, Renz H, Radlanski RJ. The Pattern of cementum formation on the developing roots in mice during stages P12-P40. 11th TMD (Tooth Morphogenesis and Differentiation Meeting) 26-32. Mai 2011; La Londe les Maures: Tagungsband S. 2.

Beitrag im Einzelnen: Erstellung, Auswertung und Präsentation erster Befunde für die postnatalen Stadien P12-P40, Posterpräsentation.

2. Woth V, Nowak I, Renz H, Radlanski RJ. Entwicklung und Morphologie der Zementbildung bei der Wurzelbildung von Mäusen während postnataler Stadien P12-P40.

46. Jahrestagung der AfG, 09-10.Jan. 2014; Mainz: Tagungsband S.45.

Beitrag im Einzelnen: Erstellung, Auswertung und Präsentation erster Befunde für die postnatalen Stadien P12-P40; Vortrag und Posterpräsentation.

Berlin, den

Prof. Dr. Dr. Ralf Johannes Radlanski

Lisa Valentina Woth

9.4 Danksagung

An erster Stelle geht mein Dank an meinen Doktorvater, Herrn Professor Dr. Dr. Ralf J. Radlanski. Zahlreiche anregende Diskussionen, regelmäßige Doktorandenseminare und die Möglichkeit, an internationalen wissenschaftlichen Kongressen teilnehmen zu dürfen, haben nicht nur meinen Horizont erweitert, sondern mich auch immer wieder inspiriert und meine Freude an guter wissenschaftlicher Arbeit wachsen lassen. Hohe Fachkompetenz sowie seine fürsorgliche und warmherzige Betreuung machen Herrn Prof. Dr. Dr. Radlanski zu einem „geduldigen Mentor“, der seine Doktoranden und Doktorandinnen stets zielführend voranbringt.

Den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie danke ich ganz herzlich für ihre unverzichtbare, tatkräftige Mithilfe.

Herrn Dr. Herbert Renz danke ich für die vielen konstruktiven und lehrreichen Gespräche, die mein wissenschaftliches Denken immer wieder in die richtige Bahn gelenkt haben.

Zuverlässig und mit Sorgfalt haben Frau Irene Schwarz und Frau Barbara Danielowski eine beachtliche Vorleistung erbracht und die Grundlage dafür geschaffen, dass die vorliegende Arbeit auf "sichere Beine gestellt" ist. Dafür wie auch für sämtliche liebevolle Unterstützung und die sympathischen, aufheiternden Gespräche danke ich beiden Damen herzlich.

Frau Beate Lion danke ich für ihre verbindliche, herzliche Art und ihre bewundernswerte Gabe, jedes Problem auf Anhieb lösen zu können.

Meiner Mitpromovendin Isabel Nowak danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit.

Von Herzen danke ich meinem Bruder Andreas, meinem Verlobten Arun Wadhawan sowie meiner ehemaligen Kommilitonin und Herzensfreundin Julia Rasp. Sie haben mich in vielerlei Hinsicht unterstützt und waren auf liebenswerte Art und Weise stets darum bemüht, mir - bei aller Ernsthaftigkeit dieser Arbeit - doch auch immer wieder ein Stück weit Entspannung und heitere Gelassenheit zu vermitteln.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen geliebten Eltern, Theresia und Christian Woth. Ihr unerschütterlicher Glaube an mich hat mich auf meinem Lebensweg stets begleitet und immer wieder aufs Neue bestärkt. Ihnen sei diese Arbeit gewidmet.