

5 Diskussion

5.1 Material

Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag in der 3D-Rekonstruktion. Daraus konnte folglich kein einzelnes Individuum in verschiedenen Reifestadien untersucht werden. Das Heranziehen histologischer Schnittserien ließ nur ein Studieren unterschiedlicher Embryonen und Feten unterschiedlicher Reifegrade zu. Obwohl die beiden jüngsten Embryonen annähernd gleich groß und alt waren, bestand dennoch das Problem der Vergleichbarkeit, denn zwei untersuchte Embryonen können nicht als Status quo angesehen werden. Denn obwohl sie äußerlich keine Missbildungen aufwiesen, können diese nicht ausgeschlossen werden. Um allgemeingültigere Aussagen treffen zu können, wäre eine Vielzahl von Untersuchungen an menschlichen Embryonen und Feten gleicher Reifestadien nötig, was mitunter an die Grenzen der Ethik stoßen und nicht durchführbar sein könnte.

Auch unter der Annahme, eine größere Anzahl von Studien wäre möglich, ergäbe sich weiterhin das Problem der Vergleichbarkeit, denn das angenommene Alter der Objekte muss nicht dem tatsächlichen Alter entsprechen. Denn während in der Embryologie das Alter ab der Ovulation gemessen wird (Entwicklungsalter), geschieht dies in der Klinik ab dem ersten Tag der letzten Periode, was dem Schwangerschaftsalter entspricht (HINRICHSSEN 1990). Da unsere Embryonen/Feten schon sehr alt sind, teilweise aus Aborten in den 60er Jahren stammend, können eventuelle Abweichungen nicht definitiv ausgeschlossen werden und es musste sich auf die Altersangaben der Schnittserien, die sich auf das Entwicklungsalter beziehen, verlassen werden. Dass es bei der Auswertung zu Differenzen, auch mit zeitlichen Angaben in der Literatur, kommen kann, ist nachzuvollziehen, wobei es fraglich erscheint, ob dort auch immer vom Entwicklungsalter gesprochen wird. In dieser Arbeit wurde jedoch das Alter der untersuchten Präparate anhand der SSL bestimmt, wodurch das Problem der genauen Altersangabe somit sekundär zu betrachten ist.

Die SSL wird neben der SFL (Scheitel-Fersen-Länge) am häufigsten verwendet (ENGLAND 1985). Doch durch Heranziehung der SSL ergibt sich ein weiterer Konflikt, denn Individuen mit gleicher SSL müssen nicht auch gleich weit entwickelt sein. Außerdem könnten Krümmung oder Torsion falsche Messergebnisse liefern. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass lebende Objekte grösser sind als zu histologischen Präparaten bearbeitete (HINRICHSSEN 1990). Denn obwohl die Bouin'sche Lösung zu den besten Fixierungsflüssigkeiten gehört und das Gewebe anschließend sehr gut angefärbt werden kann, kommt es während der Fixierung zu einer

Schrumpfung des Präparates von 2,5 %. Nach Tränkung in Alkohol beträgt sie sogar 10 % und nach Paraffineinbettung 20 % (ROMEIS 1989).

Zur Vermeidung dieser Fehler, die durch das Heranziehen der SSL bedingt sind, ist alternativ die Altersbestimmung unter Berücksichtigung des Entwicklungsgrades der Organe in Erwägung zu ziehen (ENGLAND 1985). Dieses, vom amerikanischen Embryologen Streeter geschaffene und von Prof. O'Rahilly modifizierte, Carnegie-Stadien-System beinhaltet „Schlüsselorgane“ des gesamten Embryos zur Einordnung in die Stadien 1–23, was der 1.–8. Woche entspricht (HINRICHSSEN 1990). Da in dieser Arbeit jedoch nur Köpfe als Schnittserien von Embryonen/Feten zur Verfügung standen, konnte dieses System keine Verwendung finden. Auch die von GOODMAN und STERN (1972) sowie MONTAGNON (1987) angeführte Altersbestimmung in Tagen post conceptionem konnte hier nicht verwendet werden, da aus oben genannten Gründen das Befruchtungsdatum und damit das genaue Alter der Embryonen und Feten nicht nachvollziehbar war. Die von manchen Autoren herangezogenen Mondmonate konnten aus denselben Gründen nicht in Betracht kommen⁵⁰.

Weitere Möglichkeiten zur Entwicklungs- und Altersbestimmung, wie sie vor allem in der pränatalen Diagnostik Anwendung finden, sind die Bestimmung des BPD (Biparietaler Kopfdurchmesser) ab der 12. Woche, ATD (Abdominaler Transversaldurchmesser) oder FL (Femurlänge) und daraus abgeleitet das Gewicht. Cephalometrische Messungen unter Verwendung der üblichen cephalometrischen Messpunkte, wie Sella, Basion, Nasion usw. zur Größenbestimmung des Kopfes, wurden bereits von KJAER et al. (1999) vorgenommen.

Ob SSL oder andere Längenparameter, Bestimmung nach Entwicklungsgrad und Einteilung in die unterschiedlichsten Stadien, Mondmonate- oder Kalendermonate, die Alters- und Größenbestimmung von Embryonen und Feten ist sehr komplex und wird uneinheitlich in der Literatur verwendet. Dies könnte Fehler in der Auswertung zur Folge haben.

⁵⁰ Ein Mondmonat beinhaltet 28 Tage, wohingegen sich ein Kalendermonat aus 30–31 Tagen zusammensetzt (ENGLAND 1985).

5.2 Methode

Methoden zur plastischen Rekonstruktion wurden bereits im späten 19. und frühen 20. Jahrhundert entwickelt. HIS (1868) mit der Modellierung in Gips, BORN (1883) mit der Wachsplattenmodellierung und BLECHSCHMIDT (1954), der sie modifizierte, waren Vorläufer auf diesem Gebiet. Durch diese Techniken waren innen liegende Strukturen jedoch nur schwer darzustellen. Mit dem Erarbeiten von Konturlinienbildern (HIS 1887, KASTSCHENKO 1887) und Weiterführung in erste 3D-Programme konnte dieser Nachteil ausgeräumt werden, doch eine automatische Oberflächendarstellung in den Programmen, die einen räumlichen Eindruck liefern würde, war noch nicht möglich. Die in dieser Arbeit benutzte Software analySIS[®] beruht auf dem Verfahren der Oberflächenrekonstruktion durch Triangulation (SOFT IMAGING SYSTEM GmbH [SIS] 2000). Damit können Oberflächen reproduziert und so eine plastisch-räumliche Anschauung realisiert werden.

Bereits früh wurde die Notwendigkeit der 3D-Darstellung erkannt. Denn ganz abgesehen, dass es durch die zweidimensionale Technik nicht möglich ist, Räumlichkeiten zu erfassen und damit Wachstumsvorgänge aufzuzeigen, kann es im Speziellen zu Fehlern bei Längenmessungen am histologischen Präparat kommen. Denn obwohl bei der Herstellung der Schnittserien idealerweise achsengerecht geschnitten wird, können Messungenauigkeiten, bedingt durch die 2D-Bearbeitung, nicht ausgeschlossen werden. Die Möglichkeit der 3D-Darstellung und Messung direkt im Objekt stellt diesen Fehler ab.

Natürlich sind bei der für diese Arbeit angewandten dreidimensionalen Technik, einige Dinge zu bedenken. Das geschulte Auge kann erkennen, ob die 3D-Rekonstruktionen horizontalen, sagittalen oder frontalen Schnittserien zugrunde liegen. Dies könnte auf das Alignieren zurückzuführen sein. Durch ein fehlerhaftes Alignieren könnten sich Fehler in Form der Strukturen wie auch bei den Messungen ergeben haben. Doch durch die allgemeine Kenntnis wie sich wichtige Strukturen, wie der Meckel'sche Knorpel, in ihrer Form entwickeln, kann diese Annahme weitestgehend ausgeschlossen werden. Optimal wäre alternativ die Anwendung sog. Passpunkte, Marker, die vor Zerschneiden in das Objekt eingefügt werden, z.B. Löcher, die mit Laserstrahl in z-Richtung durch das Objekt gebrannt werden (SOFT IMAGING SYSTEM GmbH [SIS] 2000).

In diesem Zusammenhang kam es bei der Bearbeitung der 3D-Objekte zuweilen vor, dass die Strukturen sehr zackig aussahen, was anatomisch eigentlich nicht der Fall ist. Dies konnte zudem auf Fehler in der Herstellung der Schnitte zurückzuführen sein. In diesem Falle wurde sich wiederum an den Leitstrukturen orientiert. Wies der Meckel'sche Knorpel in der gleichen Ebene

eine Kante auf, war es eindeutig, dass es sich um einen Fehler handeln musste, und die Ebene wurde nicht mit in die Rekonstruktion einbezogen. Dennoch könnten sich hier Fehler eingeschlichen haben, denn ganz auszuschließen war es tatsächlich nicht, dass es sich bei der Kante nicht doch um eine anatomische Struktur gehandelt haben könnte. Da jedoch mehrere Stadien verwendet wurden, konnte bei einem älteren Embryo/Fetus geprüft werden, ob sich an der gleichen Stelle eine anatomische Struktur entwickelt hatte. In diesem Falle war es durch die Software möglich, die herausgenommene Ebene im Objekt wieder einzufügen.

Sind diese potenziellen Fehler bekannt und hinterfragt, können sie bedacht behandelt oder gar eliminiert werden.

Alternativ zur alleinigen Verwendung von histologischen Schnittserien wären unter anderem der Ultraschall, Röntgen, CT oder MRT und Überführung der Ergebnisse ins Dreidimensionale. Diese Verfahren könnten zum Erhalt einer groben Übersicht beitragen. Das MRT, welches auf dem Prinzip der Protonenanregung basiert und zum Erkennen von Hart- und Weichgewebe dient, ist beim fixierten Objekt allerdings nicht anwendbar. 3D-CT-Untersuchungen wurden bereits von NEUMANN et al. (1997) durchgeführt, wodurch unter anderem Ossifikationzentren sehr präzise identifiziert und lokalisiert werden konnten. Doch waren mit diesem Verfahren nur die skelettalen Strukturen darstellbar, alle anderen blieben unberücksichtigt. Auch vorstellbare röntgenologische Verfahren würden aus denselben Gründen nur lückenhafte Informationen liefern. Die Möglichkeit von Untersuchungen am lebenden Objekt, wie Ultraschall oder MRT, sind zu erwähnen, jedoch ethisch ausgeschlossen.

Demzufolge leistet die Untersuchung von zweidimensionalen histologischen Schnittserien und Überführung ins Dreidimensionale weiterhin den wesentlichen Beitrag zum Verständnis von morphologischen Zusammenhängen. RADLANSKI (1995 und 2003) unterstreicht in seinen Studien über die primordiale Zahnanlagen die Notwendigkeit der 3D-Rekonstruktionen, denn Wachstumsvorgänge können nur im Zusammenhang mit den umgebenden Strukturen betrachtet werden. Außerdem sind durch dieses Verfahren detailgetreue Differenzierungen kleinster anatomischer Strukturen möglich.

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Cavum tympani

Die Literatur beschreibt relativ ausführlich die Entstehung des Cavum tympani, jedoch sind die Bestandteile in rekonstruierter Form sowie morphologische Zusammenhänge nur spärlich zu finden. In diesem Kapitel werden allgemeingültige Tatsachen bestätigt, bzw. durch weitere Erkenntnisse ergänzt.

Wie bereits in **Kap. 2.2.2.1** erwähnt, sind die Grenzen des definitiven Cavum tympani in der frühen embryonalen und fetalen Entwicklung schwer abzugrenzen. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass es noch bis zum 8. intrauterinen Monat mit Mesenchym gefüllt ist. Des Weiteren entstehen die Wände erst ab dem 4. Monat durch Ossifikationsvorgänge. Da sich jedoch die Membrana tympani oder die Fenestra vestibuli an den adulten Begrenzungen beteiligen, konnten sie mit in die Messungen dieser Studie einbezogen werden. Der Meckel'sche Knorpel sowie der Proc. styloideus sind nur indirekt mit zu den Grenzen zu zählen, denn der Malleus wird zu einem Bestandteil des Cavum tympani, während sich der Proc. styloideus im Grunde zu weit caudal befindet, um ihn als Teil der knöchernen caudalen Wand zu sehen. Dennoch wurde unter Einbeziehung dieser Strukturen das Cavum tympani vermessen, denn die histologischen Präparate, sowie deren 3D-Rekonstruktionen erweckten den Eindruck, dass das Cavum tympani durch den Meckel'schen Knorpel und den Proc. styloideus in seinen Ausdehnungen bestimmt wird. In den Stadien von 22 mm SSL (EMM 150787, 7. Woche) und 53 mm (HAN 040389, 9. Woche) wird dies in den histologischen Detailaufnahmen sowie in den dazugehörigen 3D-Rekonstruktionen sehr deutlich. Meckel'scher Knorpel, Proc. styloideus, Manubrium mallei und die knorpelige Ohrkapsel umrahmen dabei das Cavum tympani und scheinen dessen Formentwicklung wie auch die Membrana tympani in ihrer Ausdehnung und Formbildung zu beeinflussen. Es scheint, als führte dies zu einer Stauchung des primären Cavum tympani und der Membrana tympani mit der konvexen Fläche nach ventrocaudal, während sich das Manubrium mallei der konkaven Seite annähert. Während dieses im jüngsten Stadium noch eine Distanz von 138 µm zur Membrana tympani aufweist, hat sich der Abstand bis zum Stadium von 56 mm SSL (THE 230494, 9.–10. Woche) auf annähernd 0 µm verringert (**Kap. 4.10.1**).

Nach ARS (1989) ist das Cavum tympani zunächst flach und nach horizontal, medial und caudal ausgerichtet, um sich später nach vertikal aufzubauen. Dies kann im Rahmen dieser Arbeit nur teilweise bestätigt werden. Denn bereits in den jüngsten Stadien von 19 bis 25 mm (CHR 220687, EMM 150787, JOS 080289) ist eine relativ starke vertikale Ausrichtung zu erkennen,

die sich zusehends intensiviert und in den Stadien von 56 mm SSL (THE 230494, 9.–10. Woche) und 87 mm SSL (DES 200597, 12. Woche) ihren Höhepunkt erreicht. Im ältesten Stadium von 150 mm (T26, 18. Woche) scheint es sich dagegen wieder etwas nach horizontal zu orientieren. Dies mag auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass nur eine Kopfhälfte rekonstruiert wurde und so ggf. die Lage des Kopfes im Raum nicht exakt definiert werden konnte. Die Membrana tympani liegt durch alle Stadien hinweg parallel und in sehr enger nachbarschaftlicher Beziehung zum Cavum tympani, das zuvor erörterte gilt für sie gleichermaßen.

Nach MEIKLE (2002) entwickelt sich erst in der 9. Woche die knorpelige Ohrkapsel. In der vorliegenden Arbeit ist sie hingegen schon deutlich im kleinsten Stadium (7. Embryonalwoche) zu erkennen. Dies könnte jedoch darin begründet liegen, dass, wie bereits erwähnt, die Literatur keine einheitlichen Angaben macht, und man nicht erwägen kann, ob es sich etwa um das Schwangerschaftsalter oder das Entwicklungsalter handelt. Diese daraus resultierenden Abweichungen sollten berücksichtigt werden, doch dürfen sie daraus schlussfolgernd bei nur leichten Differenzen mit unseren Ergebnissen keine Grundlage zur Diskussion bieten.

JAHRSDOERFER (1988) beschreibt eine Beeinflussung einiger Strukturen des Cavum tympani, wie den Stapes, die knorpelige Ohrkapsel oder die Mandibula auf den Verlauf des N. facialis. Dies kann auf Grund unserer Ergebnisse, außer im Falle der Mandibula, bestätigt werden. Der Verlauf wird nämlich bereits in den jüngsten Stadien deutlich und erst beim Fetus von 56 mm SSL (THE 230494, 9.–10. Woche) ist die Bildung der knöchernen Mandibula so weit nach dorsal fortgeschritten, dass eine Beeinflussung auf den N. facialis erst denkbar wäre. Der Meckel'sche Knorpel, um den sich die Mandibula desmal entwickelt, könnte dagegen durchaus auf den N. facialis wirken. Während der N. facialis im Adulten zunächst in der medialen Wand verläuft, um anschließend nach caudal abzubiegen (BERKOVITZ et al. 1988, TREPEL 1999), so liegt er in unserem jüngsten Stadium von 19 mm SSL (CHR 220687, 6.–7. Woche) und folgenden noch lateral des Stapes. Zu diesem Zeitpunkt ist er bereits ausgebildet, eine beginnende Entwicklung ventral des Stapes, wie JAHRSDOERFER (1988) beschreibt, ist jedoch nicht auszuschließen.

Über die embryologische Entwicklung der Binnenohrmuskeln M. stapedius und M. tensor tympani ist zur Zeit nur so viel bekannt, als dass sich der M. stapedius aus dem Interhyale ableitet (HOUGH 1963). Diese Arbeit sollte einen Beitrag dazu leisten, die beiden Muskeln

darzustellen, was, auf Grundlage der herangezogenen Literatur, zuvor noch nie geschehen war. Außerdem soll sie einen Anstoß für weiterführende Studien auf diesem Gebiet bieten.

5.3.2 Membrana tympani und Umgebungsstrukturen

Eine Verdreifachung der Länge der Membrana tympani, wie sie ARS (1989) zwischen der 11.–16. Woche anzeigt, kann durch vorliegende Messergebnisse nicht widerlegt werden.

Nach DECLAU et al. (1989) ist die bogenförmige Gestalt der Membrana tympani in der zunehmenden Lageveränderung des Manubrium mallei begründet. Da beide Strukturen in dem jüngsten Stadium bereits existieren und sich die Membrana tympani schon dort bogenförmig gestaltet, scheint diese Behauptung sehr unwahrscheinlich, doch können wir dem auch nichts entgegensetzen. Dazu wäre eine Untersuchung jüngerer Stadien empfehlenswert. Nach O'RAHILLY und MÜLLER (2001) und MALLO (1998) ist die Formbildung der Membrana tympani wahrscheinlich abhängig vom Annulus tympanicus. Doch wie bereits erwähnt, weist die Anlage der Membrana tympani in den frühesten Stadien schon annähernd ihre adulte gebogene Form auf. Es ist eher wahrscheinlich, dass die Anwesenheit der Membrana tympani, des Cavum tympani und des N. facialis die Entstehung des Annulus tympanicus induziert, denn nach BLECHSCHMIDT (2002) entwickelt sich Knochen in Detraktionsfeldern, wie RADLANSKI und RENZ (2006) am Beispiel der desmalen Mandibula zeigten. Eine zusätzliche Beeinflussung der Formung der Membrana tympani durch den sich ab dem Stadium von 56 mm SSL (THE 230494, 9.–10. Woche) desmal entwickelnden Annulus tympanicus ist denkbar. Dies kann jedoch durch die 3D-Rekonstruktionen nicht eindeutig bewiesen werden, da sich die Gestalt der Membrana tympani durch Auftreten des Annulus tympanicus nicht bedeutend ändert. Dass weiterhin Zugmechanismen für die Formgebung verantwortlich sein sollen (MALLO 1998) halte ich desgleichen eher für unwahrscheinlich. Betrachtet man **Abb. 4-43 (Kap. 4.8)** genauer, so stellt man fest, dass die Fasern, die den Annulus tympanicus und den Malleus miteinander verbinden, die Membrana tympani nur tangieren und dort nicht gleichfalls ansetzen.

Wie in der Literaturübersicht gezeigt, gibt es keine einheitliche Meinung zur Ossifikation des Annulus tympanicus. Anhand unserer Ergebnisse müssen wir ARS (1989), der von einer enchondralen Ossifikation ausgeht, widersprechen, und schließen uns der allgemeingültigeren Auffassung der desmalen Ossifikation (AMIN und TUCKER 2006, MALLO und GRIDLEY 1996, ANSON et al. 1955) an, denn der Annulus tympanicus ist in keinem Stadium knorpelig. Er erscheint zwischen der 9.–10. Woche (SSL von 56 mm, THE 230494) und ist bereits zu diesem

Zeitpunkt zu einem Halbring ausgebildet, was nach BERENDES et al. (1979) erst einige Wochen später geschehen soll.

5.3.3 Ossicula auditoria

Wie bereits im **Kap. 2.4.2.2** aufgegriffen, ist das *Articulatio incudomallearis*, auch Hammer-Ambossgelenk genannt, auf frühe entwicklungsgeschichtliche Stadien zurückzuführen, denn diese beiden Ossicula auditoria sind die Homologen des *Os articulare* und *Os quadratum*, welche essentielle Komponenten der Artikulation zwischen Oberkiefer und Unterkiefer niedriger Lebewesen (Amphibien, Reptilien) sind (CARLSON 1984, HAECKEL 1903, MEIKLE 2002). Dieses sog. primäre Kiefergelenk hat sich im Laufe der Evolution nach dorsal verlagert. Bei den Säugetieren ist es zur Ausbildung des sekundären Kiefergelenkes gekommen, welches als Squamoso-Dentalgelenk bezeichnet wird und dem eigentlichen Kiefergelenk entspricht (GROSSER und ORTMANN 1970, STARCK 1975). Aus dem Hyomandibulare bei primitiven Fischen, über die Columella bei Amphibien und Reptilien, hat sich der Stapes bei den Säugetieren entwickelt (SCHUMACHER und CHRIST 1993, HAECKEL 1903) und das Goniale als einstiger Deckknochen des Unterkiefers wurde zum Proc. anterior des Malleus (STARCK 1975). Diese phylogenetischen Grundlagen sind in der sog. Reichert-Gaupp'schen Theorie⁵¹ zusammengefasst. Diese wurde durch OTTO (1984) jedoch kontrovers diskutiert und widerlegt. Denn seinen Studien zufolge, leiten sich alle Ossicula auditoria von der Hyomandibula ab. Das primäre Kiefergelenk, das Quadrato-Articulargelenk, wandert nicht nach dorsal, sondern bleibt als unterer Teil des eigentlichen Kiefergelenkes erhalten, wobei das Quadrato-Squamosalgelenk zum oberen Teil wird. Ein Squamoso-Dentalgelenk bildet sich dagegen nicht.

OTTO (1984) war es auch, der die gesamte Gehörknöchelchenkette zum zweiten Visceralbogen zugehörig sah. Die Herkunft der Ossicula auditoria aus den Visceralbögen ist allerdings nicht eindeutig, wie **Tabelle 2-1** in **Kap. 2.4.2.1** beweist. In unserem jüngsten Stadium von 19 mm SSL (CHR 220687, 6.–7. Woche) ist der Meckel'sche Knorpel mit dem Malleus verbunden und histologisch ist keine Grenze zu erkennen. Malleus und Incus liegen in sehr enger nachbarschaftlicher Beziehung, sie ordnen sich parallel zueinander an. Auf Grund dieser Lagebeziehung tendieren wir zu der Ansicht, dass sie sich aus einem Visceralbogen ableiten, nämlich aus dem ersten. Eine vorangegangene Fusion ist weder beim Malleus noch beim Incus

⁵¹ Die morphologischen Grundlagen des primären und sekundären Kiefergelenkes sowie der Abstammung des Malleus und Incus aus den ersten beiden Visceralbogenknorpeln wurden von den Anatomen K. B. Reichert und E. Gaupp in der Reichert-Gaupp'schen Theorie beschrieben.

histologisch zu erkennen und darstellbar, weshalb eine Abstammung teilweise, oder vollständig, aus dem zweiten Visceralbogen, jedoch auch nicht ausgeschlossen werden kann. Dazu ist die Notwendigkeit gegeben, frühere Stadien zu Beginn der Visceralbogenentstehung in der 5. Embryonalwoche zu untersuchen.

Die unterschiedlichen Auffassungen der Entstehung der Basis stapedis, speziell die Annahme, dass sie sich auch teilweise aus der Ohrkapsel entwickelt, könnten auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass die Basis stapedis histologisch aus 2 Knorpelschichten besteht, die durch Bindegewebe getrennt sind (LINDSAY et al. 1960). Auf Grund der histologischen Untersuchungen und der 3D-Rekonstruktionen, die den Stapes noch bis zum zweitältesten Stadium von 87 mm SSL (DES 200597, 12. Woche) als ringförmiges Gebilde ohne Basis stapedis zeigen, schließe ich mich der Annahme an, dass er zum Teil, nämlich in der Region der Basis stapedis, aus der Ohrkapsel, dem Os temporale, hervorgeht.

Die Gestalt der Ossicula auditoria ist zu Beginn ihrer Anlage als sehr einfach zu beschreiben, doch wird sie im Laufe der Entwicklung immer präziser und der adulten Form ähnlicher. Deshalb muss hier BROMAN (1899), ENLOW (1990) und OESTERLE (1932) entgegengehalten werden, die den Stapes noch im 5.–6. Monat als plump bezeichnen. Im ältesten Stadium von 150 mm SSL (T26, 18. Woche) weist der Stapes bereits eine sehr starke Ähnlichkeit mit der adulten Form auf (**Abb. 5-1**). Dabei sind der Stapes und der Incus den definitiven Formen ähnlicher als der Malleus. Ein Proc. lateralis ist noch nicht eindeutig definierbar und der Proc. anterior noch nicht mit dem Rest verbunden.

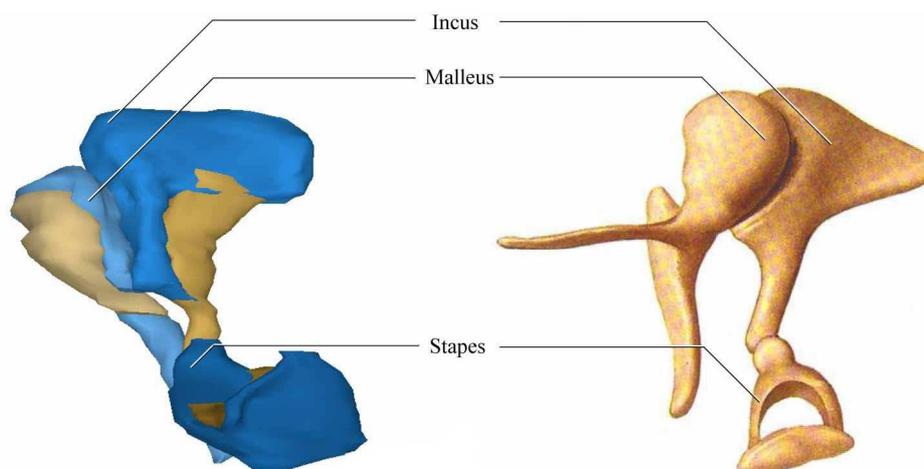


Abb. 5-1 Links: Fetus 150 mm SSL, 18. Woche (T26), 3D-Rekonstruktion
 Rechts: Abbildung aus SOBOTTA (1993)
 Darstellung der rechten Ossicula auditoria
 Ansicht von mediocranial, links ist ventral

Unabhängig der Feststellung, dass sich die Formen der Ossicula auditoria im Zuge der Entwicklung vom jüngsten bis zum ältesten Stadium definieren und präzisieren, könnten die in dieser Arbeit ebenso dargestellten unterschiedlichen Formvarianten der Ossicula auditoria zudem auf die schon von UNUR et al. (2002) beschriebene Formvariabilität zurückzuführen sein. Nach SARRAT et al. (1988) und UNUR et al. (2002) ist diesbezüglich der Stapes sehr variationsreich, während der Incus eher formstabil scheint. Dies kann nicht bestätigt werden, denn auf Grund der 3D-Darstellungen scheint gerade der Incus, zumindest intrauterin, in seiner Gestalt sehr verschieden zu sein, während der Stapes eher zu ähnlichen Formen neigt (**Abb. 5-2**).

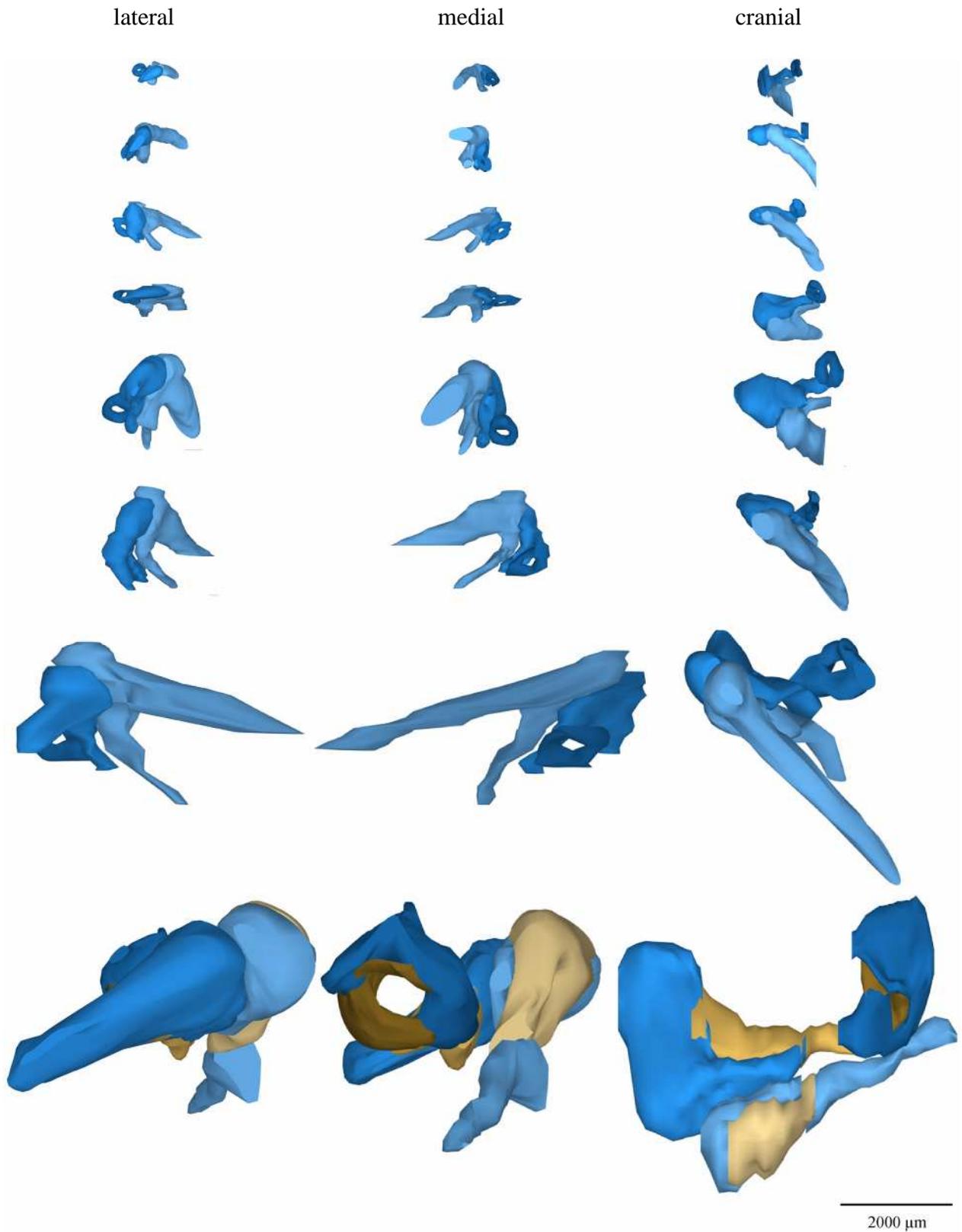


Abb. 5-2

3D-Rekonstruktion der Ossicula auditoria aller verwendeten Schnittserien von 19–150 mm SSL in aufsteigender Reihenfolge von oben nach unten

Darstellung der Relation ihrer Grössenzunahme

Ansicht von lateral, medial und cranial auf die knorpeligen und knöchernen Vorstufen im rechten Mittelohr

Nach ANSON et al. (1955), SPERBER (2001) und WHYTE et al. (2002) ossifizieren die Ossicula auditoria im 4. Monat, nach BROMAN (1899) gegen Ende des 5. Monats. Auf Grund vorliegender Ergebnisse kann beiden Meinungen nicht widersprochen werden, denn nur im ältesten Stadium von 150 mm SSL (T 26, 18. Woche) ist eine Ossifikation zu verzeichnen, und dies entspricht dem 5. Monat. Dass sie bereits im 4. Monat ossifizieren, ist jedoch nicht auszuschließen. Sie verknöchern jeweils, wie HINRICHSSEN (1990) und RICHANY et al. (1954) bereits beschrieben, aus einem Ossifikationszentrum hinaus. Verknöchert sind folgende Bereiche: Übergang Caput-Collum-Manubrium mallei, oberer und mittlerer Teil des Crus longum incudis und die zum Foramen gerichtete Fläche der Basis stapedis sowie zum Teil die Crura stapedis. Um festzustellen, an welchen Stellen sich die Ossifikationszentren exakt bilden, ist die Untersuchung jüngerer Stadien, zwischen der 12. und 18. Woche, nötig.

Während Analysen von OLSZEWSKI (1990) präzise prozentuale Größenzunahmen der Ossicula auditoria postnatal und während der 20.–40. Woche ergaben, sind Wachstumsverhältnisse in früheren Stadien noch eher unbekannt. DECLAU et al. (1989), die in ihrer Studie ein Längenwachstum des Malleus zwischen der 14. bis 20. Woche um den Faktor 1,75 feststellen, ist für das embryonale Geschehen nicht heranzuziehen. Embryonale, jedoch oberflächlichere Angaben von BROMAN (1899), sind nur als Grundlage für vorliegende Untersuchungen nach genaueren morphologischen Erkenntnissen zu betrachten. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, wie BROMAN (1899) auf die Parameter des embryonalen Malleus schließen konnte, zumal dieser in unserer Studie bis auf das älteste Stadium mit dem Meckel'schen Knorpel verbunden, und in seinen Ausdehnungen nicht vollständig fassbar und so nicht messbar war. Der Incus dagegen als unabhängiger Knorpel nimmt in seiner Höhe um das 6,4fache zu, dies entspricht einer Größenzunahme von Stadium zu Stadium um den Faktor 1,3–1,8. Im ältesten Stadium hat er etwa 65 % seiner adulten Höhe von 6,47 mm (UNUR et al. 2002) erreicht. In seiner Breite nimmt der Incus um das 6,9fache zu. Der Stapes wächst in seiner mediolateralen Ausdehnung um das 9,1fache, in dorsoventraler Richtung um das 8,5fache. Zieht man seine definitive Länge von 3,2 mm (UNUR et al. 2002) heran, ergibt das eine Größe im ältesten Stadium von 74 % in mediolateraler und 83 % in dorsoventraler Richtung, je nachdem, wie man „Länge“ definieren möchte.

Da Fehler in den linearen Messungen liegen könnten, wurden zusätzlich die Flächen⁵² und Volumina des Incus und Stapes ermittelt. Diese sind in den **Abb. 5-3** und **5-4** zu finden.

⁵² Zur Ermittlung der Flächen wurden 3 Punkte an den Objekten gewählt. Die Flächen der so erhaltenen Messdreiecke sind proportional zu den Oberflächen.

Es ist schematisch dargestellt, dass die Größenzunahme von Incus und Stapes exponentiell verläuft. Dabei nimmt die Fläche des Incus vom jüngsten bis zum ältesten Stadium um das 48,3fache, das des Stapes um das 48,6fache zu. Die Volumina steigen beim Incus um das 332fache, beim Stapes um das 524fache. Dabei weisen sie zwischen der 8. und 9. Woche (T61 und HAN) und zwischen der 12. und 18. Woche (DES und T26) einen starken Wachstumsschub auf.

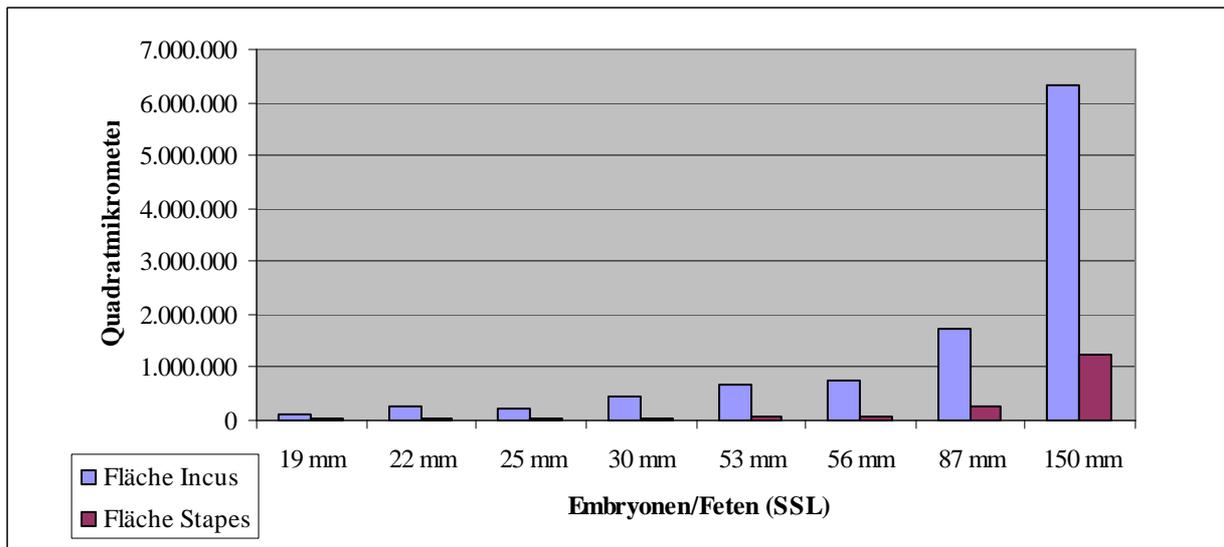


Abb. 5-3 Grafische Darstellung der Größenzunahme von Incus und Stapes
Die Werte wurden unter Zuhilfenahme von Messdreiecken ermittelt.

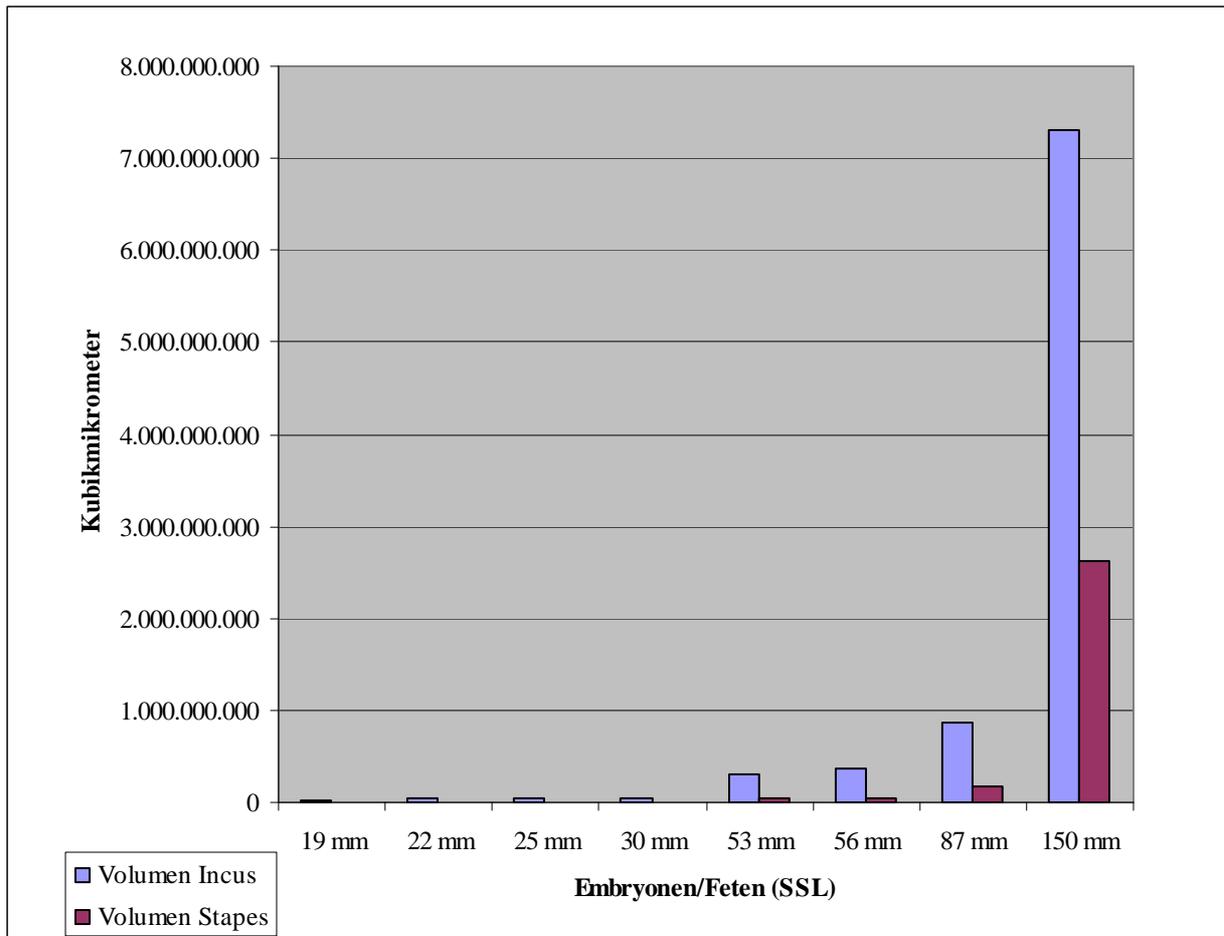


Abb. 5-4 Grafische Darstellung der Größenzunahme von Incus und Stapes
Die Volumina wurden von der Software errechnet.

Man könnte auf Grund der Tatsache, dass einige Strukturen des Mittelohres sich in frühen Stadien annähernd senkrecht der Körperlängsachse anordnen und sich durch die allgemeine Vergrößerung und Lateralverschiebung des Gehirns in ihrer Lage verändern, annehmen, dass auch das Verhältnis Incus zu Stapes eine ähnliche Entwicklung vollzieht. Die Messergebnisse in **Abb. 5-5** zeigen, dass dies nicht der Fall ist. In allen Stadien hat der Stapes zum Incus einen Winkel von durchschnittlich 50–80°.

Derartige Winkelmessungen zwischen den Ossicula auditoria Incus und Stapes wurden bis dato noch nie durchgeführt, dagegen sehr wohl Messungen innerhalb eines Objektes. UNUR et. al (2002) bestimmten Winkelmaße anhand von Bildern der Ossicula auditoria Neugeborener und verglichen dies mit älteren Studien. Dieses Verfahren erscheint sehr schwierig, da, je nachdem aus welcher Perspektive das Bild aufgenommen wird, es zu unterschiedlichen Werten kommen kann. An diesem Punkt sei erneut auf die Bedeutung der 3D-Rekonstruktion hingewiesen, da durch die Möglichkeit der Drehung der Objekte dieser Fehler ausgeräumt wird.

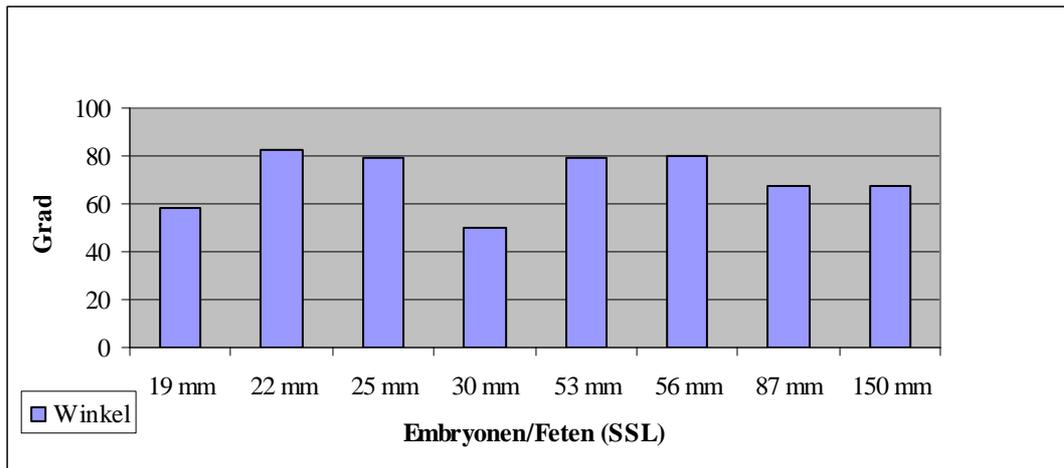


Abb. 5-5 **Räumliche Anordnung des Incus zum Stapes**
Grafische Darstellung der Winkelverhältnisse

Diese Arbeit soll einen Anstoß geben, weiter und detaillierter die Regionen des Cavum tympani und der Ossicula auditoria zu analysieren. Denn obwohl die Literatur sich bereits ab Ende des 19. Jahrhunderts sehr aufmerksam diesen komplexen Themen widmete, bleiben auch nach dieser Studie einige Fragen offen. Gerade die Untersuchung jüngerer menschlicher Stadien scheint sehr sinnvoll. Da hier das Material aus ethischen Gründen sehr begrenzt sein könnte, müsste auf Experimentaltiere, wie die Maus, zurückgegriffen werden. Es ist möglich, dass entsprechende Ergebnisse nicht vollständig auf menschliche Prozesse übertragbar wären, doch würden sie, gerade auf dem Gebiet von molekularbiologischen Regulationsprozessen, die unerlässlich im Zusammenhang mit den morphologischen Veränderungen zu betrachten sind, wichtige Informationen liefern.

6 Zusammenfassung

Neben der kurativen Tätigkeit ist es für den praktizierenden Zahnarzt von Bedeutung, Kenntnisse über das orofaciale System zu haben. Da die Ossicula auditoria in den Regionen der ersten beiden Visceralbögen entstehen, und gerade der erste Visceralbogen maßgeblich an der Gesichtsentwicklung beteiligt ist, scheinen Kenntnisse über die Mittelohrregion für den Zahnarzt sehr sinnvoll. Deshalb war es Ziel dieser Dissertation, die morphologische Entwicklung der Ossicula auditoria mit ihren Umgebungsstrukturen aufzuzeigen und darzustellen.

Hierzu wurden 8 Schnittserien menschlicher Embryonen und Feten (7.–18. Entwicklungswoche, 19–150 mm SSL) histologisch untersucht und mit Hilfe der 3D-Software AnalySIS® (Soft Imaging System GmbH [SIS] 2000) rekonstruiert. Anhand der dreidimensionalen Objekte und tabellarischer sowie grafischer Darstellungen wurden die unterschiedlichen vorgeburtlichen Entwicklungsstadien nachvollziehbar. Dabei wurde sich nicht nur auf die Entwicklung des Mittelohres beschränkt, sondern diese im Zusammenhang mit wichtigen Strukturen im Kopf-Hals-Bereich betrachtet. Dadurch war die Möglichkeit gegeben, die Strukturen des Mittelohres im Raum anzuordnen. Diese scheinen sich gegenseitig in ihrer Morphogenese zu beeinflussen. Die Ossicula auditoria werden ab der sechsten Embryonalwoche zu einfachen Gebilden knorpelig. Der Malleus ist histologisch nicht vom Meckel'schen Knorpel abgrenzbar. Im Laufe ihrer Entwicklung präzisieren sich ihre Formen, in der 18. Woche weisen sie eine starke Ähnlichkeit mit der adulten Gestalt auf. Neben den morphogenetischen Entwicklungen wurden auch relative Grössenveränderungen sichtbar, wobei das Computerprogramm zudem die Möglichkeit genauer Abstands-, Volumen- und Winkelmessungen bot.

Durch diese Untersuchungen wurde die teilweise lückenhafte Befundlage der Entwicklung in der Mittelohrregion ergänzt und zu den umgebenden Strukturen in Beziehung gesetzt. Aufgrund der engen nachbarschaftlichen Lage zwischen der Mittelohrregion und dem ersten Visceralbogen wird das Verständnis der Entstehung von pathologischen Veränderungen, insbesondere Fehlbildungen, erleichtert. Diese Arbeit soll Ausgangspunkt für weitergehende spezielle morphologische und klinische Untersuchungen sein.

7 Summary

Next to the curative task it is very important for the practising dentist to have a good knowledge about the orofacial system. Due to the fact that the auditory ossicles arise from the regions of the first and second pharyngeal arch, especially the first pharyngeal arch is significantly involved in the growth of the face, it seems to be expedient for the dentist to have good knowledge of the middle ear. Therefore it was the intent of this dissertation to disclose and illustrate the morphogenesis of the auditory ossicles and their surrounding structures.

8 series of human embryos and fetuses (7th to the 18th developmental week, between 19 and 150 mm CRL) were examined histologically and reconstructed with the 3D-Software AnalySIS® (Soft Imaging System GmbH [SIS] 2000). Based on three-dimensional objects and tabular as well as graphical presentations the various prenatal developmental stages became comprehensible. In the course of this not only the development of the middle ear region was examined but also considered in combination with important structures of the head-neck-region. Thereby, there was the possibility to locate the middle ear structures in a dimensional space. These seem to interact in their morphogenesis. The auditory ossicles become cartilaginous simple shapes during the 6th week. The malleus does not differentiate from Meckel's cartilage histologically. In the course of their growth they are more specified. In the 18th week they are very similar to their adult forms. Next from the morphogenetic evolutionary changes the software made it possible to determine relative changes of growth. Furthermore, distance-, volume- and angle measurements could be carried out.

With this research the partial incomplete findings in literature about evolution of the middle ear structures were complemented and applied to the surrounding structures. On the basis of the close location of the middle ear region to the first pharyngeal arch it is easy to understand that pathological alterations, in particular abnormalities of development, can arise. This analysis should be the starting point for advanced special morphological and clinical studies.

8 Literaturverzeichnis

Amin S, Tucker AS. Joint formation in the middle ear: lessons from the mouse and guinea pig. *Dev Dyn* 2006;235(5):1326–1333.

Anson BJ, Bast TH, Richany SF. The fetal and early postnatal development of the tympanic ring and related structures in man. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1955;64(3):802–823.

Anson BJ, Bast TH. Developmental anatomy of the temporal bone and auditory ossicles in relation to some problems in endaural surgery. *Laryngoscope* 1958;68(8):1380–1388.

Anson B, Hanson JS, Richany SF. Early embryology of the auditory ossicles and associated structures in relation to certain anomalies observed clinically. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1960;69:427–447.

Anson BJ. Die Embryologie und Anatomie des Facialiskanals und des Facialisnerven. *Arch Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilk* 1965;184:269–284.

Ars B. Organogenesis of the middle ear structures. *J Laryngol Otol* 1989;103(1):16–21.

Bargmann W. Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 7. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977.

Benninghoff A, Drenckhahn D. Anatomie, Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. 16. Aufl. Bd 2. Elsevier, Urban & Fischer, München 2004.

Berendes J, Link R, Zöllner F. Hals-Nasen-Ohren Heilkunde in Praxis und Klinik. 2. Aufl. Bd 5. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979.

Berkovitz BKB, Moxham BJ, Furnival J. A textbook of head and neck anatomy. Wolfe Medical Publications, London 1988.

Blebschmidt E. Rekonstruktionsverfahren mit Verwendung von Kunststoffen. Ein Verfahren zur Ermittlung und Rekonstruktion von Entwicklungsbewegungen. *Z Anat Entwicklgesch* 1954;118:170–174.

Blebschmidt E. Die vorgeburtlichen Entwicklungsstadien des Menschen. S. Karger Verlag, Basel 1960.

Blebschmidt E. Der menschliche Embryo. Schattauer Verlag, Stuttgart 1963.

Blebschmidt E. Anatomie und Ontogenese des Menschen. Biologische Arbeitsbücher. Bd 22. Quelle & Meyer Verlag, Heidelberg 1978.

Blebschmidt E. Wie beginnt das menschliche Leben. Vom Ei zum Embryo. 8. Aufl. Christiana Verlag, Stein am Rhein 2008.

Boenig H, Bertolini R. Leitfaden der Entwicklungsgeschichte des Menschen. 10. Aufl. Georg Thieme Verlag, Leipzig 1971.

- Born G.** Die Plattenmodellirmethode. Arch Mikr Anat 1883;584–599.
- Broman I.** Die Entwicklungsgeschichte der Gehörknöchelchen beim Menschen. Verlag von J.F. Bergmann, Wiesbaden 1899.
- Brookes M, Zietman A.** Clinical embryology. A color atlas and text. CRC Press, Boca Raton 1998.
- Bruzewicz S, Suder E.** Prenatal growth of the human tympanic membrane. Ann Anat 2004;186(3):271–276.
- Carlson BM.** Patten`s foundations of embryology. 4th ed. Tata McGraw-Hill Publishing Company Ltd., New York 1984.
- Ching HY, Bottrill ID.** An unusual stapes. Surg Radiol Anat 2006;28(5):474–476.
- Christ B, Wachtler F.** Medizinische Embryologie. Molekulargenetik-Morphologie-Klinik. Ullstein Medical Verlagsgesellschaft mbH & Co, Wiesbaden 1998.
- Declau F, Moeneclae L, Marquet J.** Normal growth pattern of the middle ear cleft in the human fetus. J Laryngol Otol 1989;103(5):461–465.
- Declau F, Jacob W, Montoro S, Marquet J.** Dehiscence of the facial canal: developmental aspects. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1991;21(1):21–32.
- Drews U.** Taschenatlas der Embryologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1993.
- England MA.** Farbatlas der Embryologie. Lütjen-Drecoll E. (Übers). Schattauer Verlag, Stuttgart 1985.
- Enlow DH.** Facial growth. 3rd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1990.
- Fitzgerald MJT, Fitzgerald M.** Human embryology. Bailliere Tindall Ltd., London 1994.
- Francis-West PH, Robson L, Evans DJR.** Craniofacial development: the tissue and molecular interactions that control development of the head. Springer Verlag, Berlin 2003.
- Gaunt WA, Gaunt PN.** Three dimensional reconstruction in biology. Pitman Medical Publications, London 1978.
- Gendron-Maguire M, Mallo M, Zhang M, Gridley T.** Hoxa-2 mutant mice exhibit homeotic transformation of skeletal elements derived from cranial neural crest. Cell 1993;75(7):1317–1331.
- Germelmann AR.** Beitrag zur pränatalen Morphogenese des Os hyoideum beim Menschen. Computergestützte 3D-Rekonstruktionen und histologische Untersuchung menschlicher Embryonen/Feten von 19–150 mm CRL (7. –18. Woche). Zahnmed. Diss. Charité – Universitätsmedizin, Berlin 2008.

- Goodman AS, Stern IB.** Morphologic development of the human fetal salivary glands. *J Dent Res* 1972;51(4):990–999.
- Graham A, Smith A.** Patterning the pharyngeal arches. *Bioessays* 2001;23(1):54–61.
- Gray H.** Gray's Anatomy - The anatomical basis of clinical practice. Standing S. (Editor-in-chief). 39th ed. Elsevier, Churchill Livingstone, Edinburgh 2005.
- Grosser O, Ortman R.** Grundriss der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Springer Verlag, Berlin 1970.
- Haeckel E.** Anthropogenie oder Entwicklungsgeschichte des Menschen. Keimes- und Stammesgeschichte. Verlag von Wilhelm Engelmann, Leipzig 1903.
- Hanson JR, Anson BJ, Strickland EM.** Branchial sources of the auditory ossicles in man: II. Observations of the embryonic stages from 7 mm to 28 mm (CR length). *Arch Otolaryngol* 1962;76:200–215.
- Helms JA, Schneider RA.** Cranial skeletal biology. *Nature* 2003;423(6937):326–331.
- Hinrichsen KV.** Humanembryologie. Lehrbuch und Atlas der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen. Springer Verlag, Berlin 1990.
- His W.** Untersuchungen über die erste Anlage des Wirbeltierleibes. Vogel Verlag, Leipzig 1868.
- His W.** Über die Methoden der plastischen Rekonstruktion und über deren Bedeutung für die Anatomie und Entwicklungsgeschichte. *Anat Anz* 1887:382–394.
- Hough JVD.** Congenital malformations of the middle ear. *Arch Otolaryngol* 1963;78:335–343.
- Jahrsdoerfer R.** Embryology of the facial nerve. *Am J Otol* 1988;9:423–426.
- Kastschenko N.** Die graphische Isolierung. *Anat Anz* 1887;426–435.
- Kida K.** Developmental studies on the petrous part of the human temporal bone - special references to the morphogenesis of the facial nerve canal. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1996;71(2):205–216.
- Kjaer I, Keeling JW, Fischer-Hansen B.** The Prenatal Human Cranium- normal and pathologic development. Munksgaard, Copenhagen 1999.
- Lambert PR.** Congenital absence of oval window. *Laryngoscope* 1990;100(1):37–40.
- Lambert PR, Dodson EE.** Congenital malformations of the external auditory canal. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:741–760.
- Lanz T von, Wachsmuth W.** Praktische Anatomie. Bd 1. Springer Verlag, Berlin 1985.
- Lautenbach E.** Wörterbuch Zahnmedizin. Verlag Dausien, Hanau 1992.

Lindsay JR, Sanders SH, Nager GT. Histopathologic observations in so-called congenital fixation of the stapedial footplate. *Laryngoscope* 1960;70:1587–1602.

Linß W, Fanghänel J. Histologie, Zytologie, Allgemeine Histologie, Mikroskopische Anatomie. Walter de Gruyter, Berlin 1999.

Louryan S. Development of the auditory ossicles in the human embryo: correlations with data obtained in mice. *Bull Assoc Anat* 1993;77(236):29–32.

Louryan S, Vanmuylder N, Rèsimont S. Ectopic stapes: a case report with embryologic correlations. *Surg Radiol Anat* 2003;25:342–344.

Mallo M, Gridley T. Development of the mammalian ear: coordinate regulation of formation of the tympanic ring and external acoustic meatus. *Development* 1996;122:173–179.

Mallo M. Retinoic acid disturbs mouse middle ear development in a stagespecific fashion. *Dev Biol* 1997;184:175–186.

Mallo M. Embryological and genetic aspects of middle ear development. *Int J Dev Biol* 1998;42:11–22.

Mallo M, Schrewe H, Martin JF, Olson EN, Ohnemus S. Assembling a functional tympanic membrane: signals from the external acoustic meatus coordinate development of the malleal manubrium. *Development* 2000;127(19):4127–4136.

Marion M, Hinojosa R, Khan AA. Persistence of the stapedial artery: a histopathologic study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93(3):298–312.

Martin C, Oletski A, Bertholon P, Prades JM. Abnormal facial nerve course associated with stapes fixation or oval window absence: report of two cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:79–85.

Masuda Y, Saito R, Endo Y, Kondo Y, Ogura Y. Histiological development of stapes footplate in human embryos. *Acta Med Okayama* 1978;32(2):109–117.

Meikle MC. Craniofacial development, growth and evolution. Bateson Publishing, Bressingham 2002.

Michaels L, Soucek S. Development of the stratified squamous epithelium of the human tympanic membrane and external canal: the origin of auditory epithelial migration. *Am J Anat* 1989;184:334–344.

Miyake T, Cameron AM, Hall BK. Stage-specific onset of condensation and matrix deposition for Meckel's and other first arch cartilages in inbred C57BL/6 mice. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1996;16:32–47.

Montagnon J. Problèmes posés par la détermination de l'âge des embryos et fœtus humains. *Acta Anat* 1987;130:64.

- Moore KL, Persaud TVN.** Embryologie. Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen. 4. Aufl. Lütjen-Drecoll E. (Übers.). Schattauer Verlag, Stuttgart 1996.
- Netter FH.** Atlas der Anatomie des Menschen. 2. Aufl. Novartis, Basel 1999.
- Neumann K, Moegelin A, Temminghoff N, Radlanski RJ, Langford A Unger M, Langer R, Bier J.** 3D-Computed tomography: a new method for the evaluation of fetal cranial morphology. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1997;17(1):9–22.
- Nishimura Y, Kumoi T.** The embryologic development of the human external auditory meatus. Preliminary report. *Acta Otolaryngol* 1992;112(3):496–503.
- Oesterle F.** Über den Feinbau der Gehörknöchelchen und seine Entstehung. Med. Diss. Bayer. Julius Maximilians-Universität, Würzburg 1932.
- Olszewski J.** Zur Morphometrie der Gehörknöchelchen beim Menschen im Rahmen der Entwicklung. *Anat Anz* 1990;171(3):187–191.
- Opitz C, Witkowski R, Tinschert S.** Genetisch bedingte Fehlbildungen im orofaziocranialen Bereich. Quintessenz Verlag, Berlin 2001.
- Otto HD.** Der Irrtum der Reichert-Gauppschen Theorie. Ein Beitrag zur Onto- und Phylogenese des Kiefergelenks und der Gehörknöchelchen der Säugetiere. *Anat Anz* 1984;155:223–238.
- Phelps PD, Poswillo D, Lloyd GA.** The ear deformities in mandibulofacial dysostosis (Treacher Collins syndrome). *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1981;6(1):15–28.
- Poswillo D.** The pathogenesis of the Treacher Collins syndrome (mandibulofacial dysostosis). *Br J Oral Surg* 1975;13(1):1–26.
- Proops D, Hawke M, Berger G, MacKay A.** The anterior process of the malleus. *J Otolaryngol* 1984;13(1):39–43.
- Pschyrembel W.** Klinisches Wörterbuch. 259. Aufl. Walter de Gruyter, Berlin 2002.
- Radlanski RJ.** Morphogenesis of human tooth primordia: the importance of 3D computer-assisted reconstruction. *Int J Dev Biol* 1995;39(1):249–256.
- Radlanski RJ.** Prenatal craniofacial morphogenesis: four-dimensional visualization of morphogenetic processes. *Orthod Craniofac Res* 2003;6 Suppl 1:89–94.
- Radlanski RJ.** Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie. Quintessenz Verlag, Berlin 2010.
- Radlanski RJ, Jäger A.** Computergestützte 3D-Rekonstruktionen zur Darstellung embryonaler Gestaltentwicklung. *Wiss Z Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Med Reihe*: 39–40, 1990.
- Radlanski RJ, Renz H, Tabatabai A.** Prenatal development of the muscles in the floor of the mouth in human embryos and fetuses from 6.9 to 76 mm CRL. *Ann Anat* 2001;183:511–518.

- Radlanski RJ, Renz H.** Genes, forces and forms: mechanical aspects of prenatal craniofacial development. *Dev Dyn* 2006;235(5):1219–1229.
- O`Rahilly R, Müller F.** Human embryology and teratology. 3rd ed. Wiley-Liss Inc., New York 2001.
- Richany SF, Bast TH, Anson BJ.** The development and adult structure of the malleus, incus and stapes. *Ann Otol Rinol Laryngol* 1954;63:394–434.
- Rodríguez-Vázquez JF, Mérida Velasco JR, Jiménez Collado J.** A study of the os goniale in man. *Acta Anat* 1991;142(2):188–192.
- Rodríguez-Vázquez JF.** Development of the stapes and associated structures in human embryos. *J Anat* 2005;207:165–173.
- Rohen JW.** Anatomie für Zahnmediziner. 2. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart 1988.
- Rohen JW, Lütjen-Drecoll E.** Funktionelle Embryologie. Die Entwicklung der Funktionssysteme des menschlichen Organismus. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart 2006.
- Romeis B.** Mikroskopische Technik. 17. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München 1989.
- Sadler TW.** Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 10. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003.
- Samandari F, Mai JK.** Funktionelle Anatomie für Zahnmediziner. Bd 1. Quintessenz Verlag, Berlin 1995.
- Santagati F, Minoux M, Ren S, Rijli FM.** Temporal requirement of Hoxa2 in cranial neural crest skeletal morphogenesis. *Development* 2005;132:4927–4936.
- Sarrat R, García Guzmán A, Torres A.** Morphological variations of human ossicula tympani. *Acta Anat* 1988;131(2):146–149.
- Schaefer C, Spielmann H, Vetter K.** Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit. 7. Aufl. Elsevier, Urban & Fischer, München 2006.
- Schulze S.** Kurzlehrbuch Embryologie. Elsevier, Urban & Fischer, München 2006.
- Schumacher GH, Christ BEA.** Embryonale Entwicklungen und Fehlbildungen des Menschen. Anatomie und Klinik. 10. Aufl. Ullstein Mosby GmbH & Co. KG, Berlin 1993.
- Sharpe PT.** Homeobox genes and orofacial development. *Connect Tissue Res* 1995;32:17–25.
- Sinowatz F, Seitz J, Bergmann M, Petzoldt U, Fanghänel J.** Embryologie des Menschen. Kurzlehrbuch. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 1999.
- Sobotta J.** Atlas der Anatomie des Menschen. Bd 1. Kopf, Hals, obere Extremität. Hrsg: R. Putz und R. Pabst. 20. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München 1993.

Soft Imaging System GmbH. analySIS[®] Benutzerhandbuch 3D-Bearbeitung. Soft Imaging System GmbH Münster, 2000.

Sperber GH. Craniofacial development. BC Decker Inc., Hamilton 2001.

Starck D. Embryologie. Ein Lehrbuch auf allgemein biologischer Grundlage. 3. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975.

Steding G. The anatomy of the human embryo. A scanning electron-microscopic atlas. S. Karger Verlag, Basel 2009.

Stevens A, Lowe J. Human histology. 2nd Ed. C.V. Mosby Co, Saint Louis 1997.

Trepel M. Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 2. Aufl. Urban & Fischer, München 1999.

Tucker AS, Watson RP, Lettice LA, Yamada G, Hill RE. Bapx1 regulates patterning in the middle ear: altered regulatory role in the transition from the proximal jaw during vertebrate evolution. *Development* 2004;131(6):1235–1245.

Unur E, Ülger H, Ekinci N. Morphometrical and morphological variations of middle ear ossicles in the newborn. *Erciyes Medical Journal* 2002;24(2):57–63.

Waldeyer A. Anatomie des Menschen. Fanghänel J., Pera F., Anderhuber F. und Nitsch R. (Hrsg.). 17. Aufl. Walter de Gruyter, Berlin 2003.

Weissenberg R. Grundzüge der Entwicklungsgeschichte des Menschen. 12. Aufl. Georg Thieme Verlag, Leipzig 1931.

Whyte JR, González L, Cisneros AI, Yus C, Torres A, Sarrat R. Fetal development of the human tympanic ossicular chain articulations. *Cells Tissues Organs* 2002;171:241–249.

Yamada G, Mansouri A, Torres M, Stuart ET, Blum M, Schultz M, De Robertis EM, Gruss P. Targeted mutation of the murine gooseoid gene results in craniofacial defects and neonatal death. *Development* 1995;121:2917–2922.

Zondek M. Beiträge zur Entwicklungsgeschichte der Gehörknöchelchen. Med. Diss. Friedrich-Wilhelms-Universität, Berlin 1893.

9 Danksagung

Mein hauptsächlichster Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ralf J. Radlanski für das Anvertrauen des Dissertationsthemas. Durch seine unermüdliche Begleitung und Hingabe, konstruktive Kritik bei unseren zahlreichen Treffen und Doktorandenseminaren, sowie durch zahlreiche nützliche Verbesserungsvorschläge, gab er der Arbeit erst die richtige Ausrichtung. Seine Tür stand für mich immer offen, ich hätte mir keine bessere Betreuung dieser Arbeit vorstellen können.

Den Mitarbeitern der Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie möchte ich ebenfalls danken. Herr Dr. Renz stand mir in technischen Dingen beratend zur Seite und eröffnete mir stets neue Sichtweisen zur Bearbeitung des Themas. Frau Irene Schwarz führte mich gewissenhaft in die 3D-Software *analySIS*[®] ein und bot mir zu jeder Tages- und Nachtzeit ihre Hilfe an. Frau Barbara Danielowski erleichterte mir den Zugang zur Histologie am Zeichenmikroskop und Frau Beate Lion half durch ihre freundliche Unterstützung in organisatorischen Angelegenheiten.

Ich danke Frau Dr. Kristiina Heikinheimo der Dental School der University of Turku (Finnland), die mir durch ihre Leihgabe die Möglichkeit gab, eine größere Anzahl an Embryonen und Feten unterschiedlicher Stadien zu untersuchen.

An dieser Stelle sei auch meiner Mitdoktorandin und Freundin Anna-Rachel Germelmann für die Inspiration und ihre einfallsreiche und motivierende Art gedankt. Gemeinsam sind wir durch die Dissertationszeit gegangen und die vielen anregenden Gespräche während der letzten Jahre führten letztendlich nicht minder zum Gelingen dieser Arbeit.

Besonderen Dank schulde ich meinen Eltern für ihre Geduld und Anteilnahme an dieser Arbeit, da diese außerhalb meiner beruflichen Tätigkeit und damit ausschließlich in der Freizeit durchgeführt wurde. Sie ertrugen meine bis tief in die Nacht dauernde Schreibtischarbeit und nahmen mir möglichst jede Arbeit ab, damit ich mich voll und ganz der Dissertation widmen konnte.

Wieder Andere standen mir durch Hilfe in Fertigstellung des Manuskriptes unterstützend bei.

10 Lebenslauf

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