

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

DISSERTATION

Embryologische Untersuchungen zur Entwicklung des
Alveolarknochens im Oberkiefer beim Menschen zur Zeit der
vorgeburtlichen Entwicklungsstadien von
19 bis 68 mm SSL

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Uta Kalinke

aus Jena

Datum der Promotion: 12.09.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Abstract	3
1.1	Zusammenfassung	3
1.2	Summary	5
2	Einleitung	7
3	Grundlagen und Literaturübersicht	9
3.1	Maxilla	9
3.2	Zahnentwicklung	9
3.2.1	Zahnentwicklung und molekularbiologische Grundlagen Signale und Transkriptionsfaktoren während der Zahnentwicklung	11
3.3	Zahnanlagen und Processus alveolaris maxillae	11
3.4	Kompartimente	12
3.5	Theorien zum Zahndurchbruch	13
3.6	Knochen: Histologische und molekularbiologische Grundlagen	14
3.7	Histologie und Molekularbiologie der Knochenumbauvorgänge	15
3.7.1	Osteoblasten	15
3.7.2	Osteozyten	16
3.7.3	Knochensaumzellen	17
3.7.4	Osteoklasten	17
3.7.5	Knochenumbau	18
3.8	Zahn-Knochen-Beziehung	20
3.8.1	Tooth-Bone-Komplex	20
3.8.2	Funktionelle Matrix	21
4	Aufgabenstellung	23
5	Material und Methode	24
5.1	Material	24
5.2	3D-Rekonstruktionstechnik	25

6	Ergebnisse	26
6.1	Vorbemerkungen	26
6.2	Farblegende	26
6.3	Embryo CHR (220687), 19 mm SSL, 7. Woche	27
6.4	Embryonen 20 – 36 mm SSL, 7. – 8. Woche	30
6.5	Darstellung der Größenrelationen der verschiedenen Entwicklungsstadien	31
6.6	Schnittserienrekonstruktion des Embryos DOR (100785), 37 mm SSL, 8. Woche	33
6.7	Embryonen 38 – 53 mm SSL, 8. – 9. Woche	48
6.8	Schnittserienrekonstruktion des Embryos SIM (240489), 54 mm SSL, 9. Woche	54
6.9	Embryonen 55 – 67 mm SSL, 9. – 10. Woche	70
6.10	Schnittserienrekonstruktion des Embryos ART (270694), 68 mm SSL, 10. Woche	74
7	Morphometrische Analyse	83
7.1	Abstandsmessungen – cranial	83
7.2	Abstandsmessungen – vestibulär	85
7.3	Abstandsmessungen – palatinal	87
7.4	Durchmesser der Zahnanlagen	89
8	Diskussion	91
8.1	Material	91
8.2	3D-Rekonstruktionsmethode	92
8.3	Ergebnisse	94
8.3.1	Kompartimente	94
8.3.2	Knochenreaktion	97
8.3.3	Knochen-Nerv-Beziehung	97
8.3.4	Räumliche Einengung / Epithelverdickung	98
9	Literaturverzeichnis	100
10	Anhang	109
10.1	Lebenslauf	109
10.2	Publikationsliste	110
10.3	Eidesstattliche Versicherung	111
10.4	Danksagung	113

1 Abstract

1.1 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Darstellung des die sich bildenden Zahnanlagen umgebenden Knochens im Hinblick auf seine Form, Bildung und Veränderung. Der Untersuchungsschwerpunkt wurde dabei auf die Ausbildung von Kompartimenten und Krypten durch interdentale Septierungen ausgerichtet.

Der Alveolarfortsatz ist eine von den Zähnen abhängige Struktur und somit von besonderem Interesse für die Zahnmedizin. Die Kenntnis über die Beziehung dieser beiden Strukturen zueinander ist jedoch noch immer lückenhaft. Während Aspekte der molekularen Steuerung des Knochenumbaus bereits intensiver untersucht wurden, blieben die morphologisch fassbaren Veränderungen des die Zahnanlagen umgebenden Knochens bisher nur vergleichsweise selten und lückenhaft untersucht.

Zur gründlichen Beschreibung der Entwicklungs- und Wachstumsvorgänge dieser Strukturen wurde die Ausformung der Maxilla anhand von 24 Schnittserien menschlicher Embryonen der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) 19 bis 68 mm mikroskopisch untersucht und dreidimensional rekonstruiert. Zonen des Knochenan- und -abbaus wurden histomorphologisch identifiziert und durch farbliche Markierungen am 3D-Modell veranschaulicht. Durch Abstandsmessungen zwischen Zahnanlagen und umgebendem Knochen wurden zusätzliche Informationen zur Raumverteilung und Proportion der Strukturen gewonnen.

Es ergaben sich folgende Befunde:

- Die junge Maxilla befand sich zunächst allseits im Wachstum: Bis zur 9. Woche (37 mm SSL) fand ausschließlich ein Zuwachs an Knochensubstanz, d.h. Knochenapposition durch Osteoblasten statt. Erste Vertiefungen im Knochen wurden im Bereich der späteren Alveolen sichtbar.
- Ab der 9. Woche jedoch (37 mm SSL) traten erstmals vereinzelte, den Knochen resorbierende Osteoklasten auf.
- Die Septenbildung ging, ebenfalls ab der 9. Woche (37 mm SSL), zum Einen von einem Knochenfortsatz cranial der Zahnanlage des seitlichen Milchschnidezahnes aus und zum Anderen von einem deutlich stärker ausgeprägten Knochenfortsatz zwischen der Zahnanlage des Milcheckzahns und der des ersten Milchmolaren.

- In den folgenden Stadien der Entwicklung wurde die Anlage des seitlichen Milchschnidezahnes bis auf ihre mesiale, zur Zahnanlage des mittleren Milchschnidezahnes weisende Fläche vollständig von Knochensubstanz umschlossen. Dabei wurde ein Abstand von 200 μm zwischen Zahnanlage und Knochen nicht unterschritten. Zwischen der Milcheckzahnanlage und dem distal davon gelegenen Septum wurde hingegen ein Abstand von 300 μm nicht unterschritten.
- Eine knöcherne Begrenzung der labialen Fläche der Milcheckzahnanlage fehlte in allen untersuchten Stadien.
- Die Eckzahnregion wies ab dem ersten sichtbaren Osteoklasten immer die höchste Dichte dieses Zelltyps auf.
- Ab einer SSL von 68 mm bestand eine deutliche Einteilung in drei Knochenfächer: Ein Fach für die beiden Milchschnidezähne, eines für den Milcheckzahn und ein Fach für die Milchmolaren.

In regelmäßigen Abständen fanden sich oberhalb der Zahnanlagen Vertiefungen im Knochen. Nicht zuletzt deshalb kann von einer Interaktion zwischen Zahnanlagen und Knochen ausgegangen werden. Diese Erkenntnis zeigt, wie wichtig es ist, weiterführende Forschungen zu betreiben, um die gegenseitige Abhängigkeit verschiedener Strukturen (molekular und mechanisch) in der Knochen- und Zahnentwicklung erklären zu können.

1.2 Summary

The aim of this study was the examination of the bone surrounding the developing tooth primordia with special focus on its shape, formation and development. Special attention was paid to the formation of bony compartments and crypts through interdental septation.

The alveolar bone is a tooth-dependant structure and therefore of great interest in dentistry, however, our knowledge of the relationship between the developing dental primordia and the contemporaneously forming alveolar bone is still incomplete. While aspects of the molecular regulation of bone remodeling have been studied intensively, morphological changes of the bone surrounding the developing teeth remain to be elucidated. In order to thoroughly investigate the growth and development of these bony structures, the formation of the maxilla was studied microscopically based on 24 histological serial sections of human embryos of a crown-rump length (CRL) ranging from 19 to 68 mm, which were virtually reassembled into three dimensional models. Additionally, zones of bone resorption and apposition were histomorphologically identified and marked in different colors on the 3D-models surfaces. Further information on the spatial arrangement and the three dimensional proportions was gathered by systematic distance measurements between the developing teeth and the surrounding bone.

The following results were achieved in this study:

- The young maxilla initially grew in all dimensions: Until the 9th week (37 mm CRL), solely a gain in bone substance, i. e. bone apposition by osteoblasts took place. First impressions within the bone became visible in areas of the future alveoli.
- Starting from the 9th week (37 mm CRL), bone resorbing osteoclasts emerged.
- The formation of interdental septa likewise starting from the 9th week (37 mm CRL), initiates for one thing from a bony process cranial of the developing lateral deciduous incisor and for another thing from an even more pronounced bony process in between the tooth germs of the deciduous canine and the first deciduous molar.
- In the following developmental stages, the tooth germ of the lateral deciduous incisor became, except for its mesial side adjacent to the developing first deciduous incisor, completely enclosed by alveolar bone. The distance between tooth primordium and bone never exceeded 200 μm . The distance between the tooth germ of the deciduous canine and the bony septum distal of it never exceeded 300 μm .

- An osseous wall labial to the developing deciduous canine was missing in all examined stages.
- From the first emergence of osteoblasts, the area of the developing deciduous canine always showed the highest density of this cell type.
- Starting from a CRL of 68 mm, a clear separation into three bony compartments became visible: One for the tooth germs of both deciduous incisors, one for the primordium of the deciduous canine and one for the developing deciduous molars.

Not least because the alveolar bone showed impressions above the developing dental primordia within steady distances it is safe to assume that the developing tooth interacts with the forming alveolar bone and vice versa. This finding emphasizes the importance of further research in order to be able to explain the mutual dependence of certain structures (molecular and mechanical) during the development to teeth and the surrounding bone.

2 Einleitung

Beim Menschen sind die Zähne im Kieferknochen befestigt. Diese Verankerung der Zähne in den Zahnfächern des Kieferknochens wird als thekodont bezeichnet (WIEDERSHEIM 1909). Verbunden sind sie durch ein den Zahn umgebendes Gewebe. Dieses verankert jeden einzelnen Zahn im Kiefer. Deshalb nennt man diese Struktur Zahnhalteapparat. Er besteht aus Gingiva, Desmodont, Wurzelzement und Alveolarknochen (WOLF 1989) und bildet den morphologischen und funktionellen Zusammenhalt (SCHUMACHER 1990).

Im Laufe des Lebens kann es zu Parodontopathien kommen. Dies bedeutet, dass eine Entzündung der Gingiva auf tiefere Strukturen des Zahnhalteapparates übergreift. Die Folge ist ein Abbau des parodontalen Gewebes einschließlich des Kieferknochens (WOLF 1989).

Nach dem Verlust des Zahnes bilden sich die knöchernen Anteile des Kiefers zurück, in denen die Zahnwurzeln eingelassen sind. Diese Strukturen sind somit zahnabhängig (SCHRÖDER 2000).

Weitgehend unbekannt sind die Mechanismen der Erhaltung und der Bildung des Knochens.

Wenn nachweisbar wäre, wie der Alveolarknochen entsteht, könnte man erwarten, hieraus auch Erkenntnisse zu dessen Erhaltung zu gewinnen.

Um hierzu möglicherweise einen Beitrag zu leisten, untersuchen wir, wie der Alveolarknochen im Zusammenhang mit der Bildung der Zahnanlagen entsteht.

Im Rahmen des Projektes „Interaktionen zwischen Zahnanlage und Kieferknochen bei der Bildung des Alveolarfortsatzes“¹ befassten sich bereits SCHUSTER (2012) und ZIMMERMANN (2013) mit Fragen zur Morphogenese des Alveolarfortsatzes des Unterkiefers.

Das primäre Anliegen dieser Arbeit ist es, die Entstehung der knöchernen Anteile des Oberkiefers (Processus alveolaris maxillae) darzustellen sowie die Veranschaulichung der Umbauvorgänge an der Knochenkontur der Maxilla zur benachbarten Zahnanlage.

Die Zahnanlagen im Embryo entstehen aus dem Ektoderm der Mundhöhle und dem Mesenchym, welches aus den Neuralleistenzellen hervorgeht. Es kommt zur Ausbildung von Zahnleisten mit Zahnknospen. Die verschiedenen Stadien werden unterteilt in: Knospen-, Kappen- und Glockenstadium (RADLANSKI 2011).

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

Die Bildung des Kieferknochens verläuft im Ober- und Unterkiefer unterschiedlich. Im Gegensatz zum Unterkiefer, der zwar größtenteils desmal ossifiziert, aber auch stellenweise auf enchondralem Wege verknöchert, findet man beim Oberkiefer nur die desmale Variante der Ossifikation. Es bilden sich einzelne Ossifikationszentren (SPERBER 1992), die sich dann vereinen.

Bisher sind lediglich wenige Aspekte der Lagebeziehung zwischen Zahnanlagen und Knochen untersucht.

Vergleicht man den Knochen beim Embryo, der wenige Wochen alt ist, mit einem älteren, fällt auf, dass sich der Abstand zwischen Knochen und Zahnanlage verändert: er wird kleiner.

Zum Beispiel beträgt bei einem 37 mm großen Embryo der Abstand zwischen i^1 und dem umgebenen Knochen 100 μm (RADLANSKI 1993). Dieser Knochen zeigt keine Anzeichen von Vertiefungen, wohingegen der Knochen eines älteren Embryos die Zahnanlage fast vollständig umschließt.

Die Frage nach der Bildung der Zahnanlagenfächer stellten sich schon NORBERG (1932) und SCHUMACHER (1990). Beide beschreiben drei Fächer für Schneidezähne, Eckzahn und Molaren. Diese Knochenrinne wird durch zwei Septen getrennt.

KJAER (1999) veranschaulicht zwei Fächer, eines für den Schneidezahn und eines für den Eckzahn. Das Eckzahnfach ist labial nicht geschlossen.

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, wie der Knochen um die Zahnanlage entsteht und welche Mechanismen anatomisch und zellulär nötig sind, damit sich dieser Knochen bilden kann.

3 Grundlagen und Literaturübersicht

3.1 Maxilla

Die Maxilla ist der zentrale Knochen des Mittelgesichts. Sie grenzt bei jeder Gesichtshälfte an die Augenhöhle, die Nasenhöhle, und sie bildet den größten Teil des Mundhöhlendachs. Sie trägt die Oberkieferzähne, indem sie die Wurzeln dieser Zähne aufnimmt.

Die Maxilla bildet sich durch desmale Ossifikation. Für den Beginn der Knochenbildung gibt es verschiedene Angaben. Nach WOO (1949) und ENLOW (1989) ist am Ende der 6. Woche post conceptionem (p. c.) ein erster Knochenkern zu erkennen. AVERY (1987) und BERKOVITZ et al. (2002) datieren dieses Ereignis etwas später, um die 8. Woche p. c.

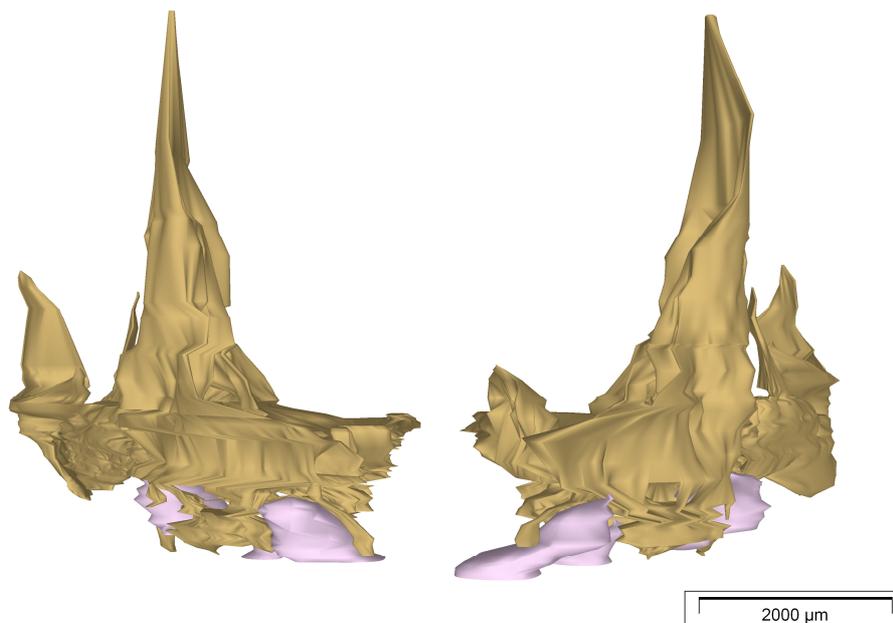


Abb. 1: Embryo ART 270694 (68 mm SSL).

Übersichtsrekonstruktion der Maxilla (ocker) mit Darstellung der Mesenchymverdichtung (lila) der Zahnanlagen der 1. Dentition. Ansicht von frontal.

3.2 Zahnentwicklung

Zähne entstehen aus dem Mundhöhlenektoderm und zum anderen aus dem Mesenchym, das von den Neuralleistenzellen stammt.

Im Bereich des zukünftigen Oberkiefers bildet sich nach RÖSE (1891) zwischen dem 30. bis

40. Tage des Embryonallebens aus dem Ektoderm der Mundhöhle eine Zahnleiste. An der lingualen Fläche dieser Zahnleiste kommt es in der 7. Woche zu knotenförmigen Verdickungen, den Zahnknospen (RADLANSKI 1993).

Nach LECHE (1892) werden 3 verschiedene Stadien unterteilt:

Knospenstadium:

Diese knotigen Verdickungen wachsen in das umliegende Mesenchym ein. Entsprechend der Zahl der Zähne sind das jeweils 10 dieser Strukturen für den Oberkiefer und für den Unterkiefer. Die Zahnknospen, dabei handelt es sich um die Anlage der Schmelzorgane, sind mit der Zahnleiste verbunden. In der Mitte der Verdickung bildet sich der Schmelzknoten (AHRENS 1913). Er wird im Knospen- und Kappenstadium als primärer Schmelzknoten bezeichnet (JERNVALL et al. 1994).

Kappenstadium:

Jede Zahnknospe stülpt sich ein und nimmt so die Form einer länglichen Kappe an.

Die Ränder wachsen und umschließen die Mesenchymzellen. Die Höhlung der Zahnkappe enthält dadurch verdichtetes Mesenchym, das zur Zahnpapille, dem Vorläufer der Zahnpulpa wird (AHRENS 1913).

Durch ein schnelleres Wachstum der Ränder bekommen die Zahnknospen eine Kappen-, dann eine Glockenform.

Jede Kappe besteht aus zwei Schichten, dem äußeren und dem inneren Schmelzepithel. Letzteres begrenzt die Zahnpapille (LANGMANN 1989).

Glockenstadium:

Mit dem weiteren Wachstum der Zahnkappe und der zunehmenden Vertiefung der Höhlung nimmt die Zahnanlage die Form einer Glocke an. Die Zellen des inneren Schmelzepithels differenzieren sich zu Ameloblasten, welche den Schmelz produzieren. Die Mesenchymzellen, die dem inneren Schmelzepithel anliegen, werden hochprismatisch und entwickeln sich zu Odontoblasten. Die Odontoblasten sind für die Bildung des Dentins zuständig.

Die Zahnwurzel entsteht erst kurz vor dem Zahndurchbruch (LANGMANN 1989). Das innere Schmelzepithel vereinigt sich mit dem äußeren und senkt sich in die Tiefe des Mesenchyms. Diese sogenannte Hertwig-Epithelscheide gibt die Form der späteren Wurzel vor. In der Umgebung des Schmelzorgans verdichtet sich das Mesenchym zum Zahnsäckchen. Daraus entstehen Zement und Zahnhalteapparat.

3.2.1 Zahnentwicklung und molekularbiologische Grundlagen

Signale und Transkriptionsfaktoren während der Zahnentwicklung

Der Schmelzknoten (AHRENS 1913) ist eine Verdickung an jeder Zahnknospe, die auch in neuerer Zeit wieder im Zentrum wissenschaftlichen Interesses stand (THESSLEFF 2001, JERNVALL et al. 1994, LOSSDÖRFER 2002, KNOTHE TATE ML 1998). Jüngere Untersuchungen haben verdeutlicht, dass es im Schmelzknoten komplexe Signalkaskaden gibt, die die Kontrolle über die Entwicklung der Form der einzelnen Zahnanlagen ausüben sollen (THESSLEFF et al. 2001; VAAHTOKARI et al. 1996).

Im primären Schmelzknoten (Bezeichnung der linsenartigen Verdickung im Knospen- und Kappenstadium) werden Signalmoleküle, u. a. der Fibroblast Growth Factor-4 (FGF-4), Bone Morphogenetic Protein (BMP-2, -4, -7) und Sonic hedgehog (SHH) gebildet, die für die Entwicklung der Zahnanlagen in den Stadien der Knospen- und Glockenformen essentiell sind.

Der sekundäre Schmelzknoten, im Epithel an den jeweiligen Höckerspitzen liegend, soll hingegen bedeutend sein für die Morphogenese der Molaren und Prämolaren (HILL 1995, KNOTHE TATE ML 1998).

Hinweise darauf ergeben sich, wenn man z. B. die Gene für Msh homeobox-1 (msx-1) und Lymphoide Enhancer-binding factor-1 (lef-1) inaktiviert, dann endet die Zahnanlagenentwicklung bereits im Knospenstadium. Setzt man das Pax-9-Gen außer Funktion, entstehen zahnlose Mausmutanten (MEIKLE 2002; PETERS 1999). Unbekannt ist allerdings, wie das Wachstum der Epithelzellen gefördert oder gebremst wird. Somit ist es sinnvoll und notwendig, die räumliche Verteilung der Signale darzustellen, um zu wissen wie ein möglicher Zusammenhang zwischen der Gestaltentwicklung der Zahnanlagen und der molekularen Steuerung zustande kommt (RADLANSKI 2011).

3.3 Zahnanlagen und Processus alveolaris maxillae

In den Processus alveolaris maxillae (Alveolarfortsätzen) sind die Zähne des Oberkiefers eingelassen. Dieser Teil des Oberkiefers entsteht nur, wenn Zähne vorhanden sind. Er bildet sich erst mit dem Zahndurchbruch aus (SCHUMACHER et al. 1990). Das Fortbestehen des Alveolarfortsatzes ist somit vom Zahnerhalt abhängig.

Sind die Zahnanlagen kongenital nicht angelegt (Anodontie), bildet sich an dieser Stelle kein Processus alveolaris maxillae.

3.4 Kompartimente

Bisher liegen lediglich Beschreibungen der Knochenfächer (spätere Alveolen) vor. Allerdings ist noch ungeklärt wie diese genau entstehen.

Bei der Rekonstruktion der Schnittserie eines 30 mm großen Embryos beobachtet JACOBY (1894) folgendes: „Die Maxillen sind bereits angelegt und zeigen, wie auch die Mandibula, topographische Beziehungen zu den Zahnanlagen, ohne dass man jedoch natürlich etwa schon von Alveolen reden könnte.“

KÖLLIKER (1882) und LECHE (1895) vertreten allerdings beide die Meinung, dass die Zahnanlagen und die Knochenentwicklung ursprünglich zwei verschiedene Erscheinungen sind. Zu dieser Zeit hielt man sich an die vorherrschende Evolutionslehre. Es fanden noch keine genaueren experimentellen Forschungen statt, auf die man sich stützen konnte.

WETZEL (1920) schreibt, dass die einheitliche Rinne zur Aufnahme der Zähne in Fächer durch Septa interalveolaria eingeteilt ist. Diese Interdentalsepten sollen stehengebliebene Teile sein. Diesen Sachverhalt gilt es noch genauer zu klären². SCHUMACHER et al. (1990) schildert die Ausformung einer Knochenrinne durch die Bildung einer Außen- und Innenlamelle, die die Zahnkeime des Glockenstadiums enthält.

In Übereinstimmung mit NORBERG (1932) wird auch nach SCHUMACHER et al. (1990) diese Knochenrinne durch zwei Septen in drei Fächer unterteilt. Bei Embryonen der SSL 50 bis 70 mm sind folgende Bereiche zu erkennen:

Ein Fach für die Schneidezähne, eines für den Eckzahn und ein weiteres für den Molarenbereich. Nach der Entstehung weiterer interdentaler Knochenspannen erhält jeder Milchzahn seine eigene Alveole. Die Milchzahnalveolen sind lingual nicht vom Knochen umwachsen, die Ersatzzahnalveolen sind dagegen allseitig eingefasst (SCHUMACHER et al. 1990).

KJAER und BAGHERI (1999) beschreiben etwas detaillierter die Umgebung dieser Fächer, gehen allerdings nicht auf die Molaren ein.

KJAER (1999) schreibt, dass die Alveolarknochenbildung eng mit der Zahnentwicklung zusammenhängt. Sie stellt in einer Studie die Knochenentwicklung um Schneidezähne und Eckzähne dar.

² Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG (Ra 428/1-9 und Ra 428/1-11), von der COST-Action B8 in den Jahren 1995 bis 2001 als auch von der COST-Action B23 in den Jahren 2002 bis 2007, sowie in Zusammenarbeit mit der tschechischen Akademie der Wissenschaften, Prof. Dr. E. Matalova (GACR 524/08/JO32).

NORBERG (1932) benutzt den Begriff der primitiven Zahnalveole. Damit beschreibt er die Knochenkavitäten, in welchen die Zahnfollikel, sowohl die der Milchzähne als auch die der permanenten Zähne, vor ihrem Durchbruch eingeschlossen liegen. Im Gegensatz dazu gibt es Wurzelalveolen, durch deren Wände und Boden die Verbindung zwischen dem durchgebrochenen Zahn und dem Processus alveolaris zustande kommt.

3.5 Theorien zum Zahndurchbruch

Das Zusammenspiel zwischen Parodont und Hartgewebe gibt dem Zahn Halt, führt aber auch zur Bewegung des Zahnes. Proliferierendes Bindegewebe des Parodonts oder Ansammlung von peridontaler extrazellulärer Flüssigkeit, die eine vermehrte Permeabilität der Gefäße zur Folge hat, würde dazu führen, dass Zahn und Knochen sich voneinander entfernen. Dies stellt nach Ansicht von SPERBER (1992) eine Kraft dar, die den Zahndurchbruch fördert.

Es wurden aber auch andere Theorien zum Zahndurchbruch formuliert, die im Folgenden kurz gewürdigt werden:

Der Zahndurchbruch sollte beispielsweise dadurch zustande kommen, dass die wachsende Pulpa im Bereich der apikalen Öffnung der Wurzel nach dem Rückstoßprinzip den Zahn bewegt. Diese Vermutung wurde widerlegt, da nach Entfernung der Pulpa der Zahn weiterhin Richtung okklusal rückt (TEN CATE 1969).

Eine andere Theorie besagt, dass der Zahndurchbruch durch den periapikalen Knochen zustande kommt. Dies traf ebenfalls nicht zu, denn als man den Knochen entfernte, setzte der Zahn seine Bewegung fort (TEN CATE 1969).

Eine weitere Annahme ist, dass die Hertwig-Epithelscheide den Zahn nach okklusal drücken soll. Allerdings setzte der Zahn seinen Durchbruch auch nach Entfernung dieser Struktur ungehindert fort (TEN CATE 1969).

Auch die Kraft des Wurzelwachstums allein reicht nicht aus, einen Zahn zum Durchbruch zu bewegen, denn wurzellose Zähne brechen ebenfalls durch (CAHILL und MARKS 1980).

Die Kraft die nötig ist, einen Zahn nach okklusal zu bewegen, ist unter anderem im Desmodont zu suchen (TEN CATE 1969, WISE 2002). Durch die Kontraktion der Fibroblasten entsteht eine Zugkraft, die den Zahn antreibt (MAIN 1966, BERKOVITZ 1972). Allerdings steht dies im Widerspruch zu Erkenntnissen von CAHILL und MARKS (1980) sowie WITKOP (1975), die zeigen, dass auch wurzellose Zähne ohne peridontalen Faserapparat durchbrechen.

Knochenwachstum, Zahnentwicklung und Zahndurchbruch sind zumindest voneinander abhängige Faktoren, zu dieser Erkenntnis kamen MARKS and SCHROEDER (1996).

Der Zahndurchbruch ist das Ergebnis von mehreren Faktoren, die gleichzeitig, nacheinander oder sporadisch während der Durchbruchphase auftreten. Der Zahndurchbruch ist ein intermittierender Prozess, der aus Bewegungs- und Ruhephasen besteht (SPERBER 1992, PROFFIT 1991).

3.6 Knochen: Histologische und molekularbiologische Grundlagen

Knochen allgemein

Die Mesenchymzellen, aus denen der Knochen im Kopfbereich entsteht, stammen aus den kranialen Neuralleistenzellen. Diese Zellen differenzieren sich auf ihrem Weg zum Gesicht von ektodermalen Neuralleistenzellen zu ektomesenchymalen Zellen (KANG 2005). Die Maxilla wird durch desmale Verknöcherung gebildet.

Im Oberkiefer bilden sich während der 7. Schwangerschaftswoche erste Ossifikationszentren, welche durch die von Osteoblasten sezernierte Osteoidmatrix entstehen (SPERBER 1992).

Knochenhistologie und biochemische Grundlagen

Bestandteile des Knochens sind verschiedene Zelltypen (Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten) und die mineralisierte Extrazellulärmatrix (LÜLLMANN-RAUCH 2003).

Die Hauptbestandteile der Extrazellulärmatrix sind Kollagenfibrillen und Hydroxylapatit-Kristalle.

Eine Einteilung erfolgt in Geflecht- und Lamellenknochen nach räumlicher Anordnung der Extrazellulärmatrix.

Die Knochenbildung, der Knochenumbau und die Erhaltung des Knochens werden durch eine Vielzahl von Einflussnehmenden Faktoren gesteuert. Eine wichtige vermittelnde Rolle spielen die Signalmoleküle, von denen die wichtigsten hier Erwähnung finden sollen.

Die Kontrolle der Knochenbildung erfolgt unter anderem durch Bone morphogenetic proteins (BMPs). Besondere Aufgaben kommen ihnen in der embryonalen Entwicklung und bei der Differenzierung der Knochenzellen zu. Die BMPs besitzen eine Knochenaufbauende Wirkung, was in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde von besonderem Interesse ist, wenn Alveolarknochen und Zahnhalteapparat nicht mehr vorhanden sind (CHEN et al. 2004, GROENEVELD et al. 2000).

Aber auch andere Signalproteine sind von Bedeutung:

Die Colony-stimulating factors (CSFs) fördern die Differenzierung der Vorläufer der Osteoklasten. Osteoblasten bilden CSF-1 und geben dieses in die Knochenmatrix ab (GARANT

2003). Interleukine fördern den Knochenabbau durch IL-1 und IL-6 und können diesen auch bremsen durch IL-4, IL-10 und IL-13 (GARANT 2003, ONOE et al. 1996).

Bei der Remodellierung des Knochens spielen weiterhin der Insulin-like growth factor-I und -II (IGF-I und -II) eine Rolle. Sie können die Osteoklasten anregen (HILL et al. 1995) oder auch bei den Osteoblasten Knochenneubildung bewirken.

Bezogen auf den Knochenumbau stimuliert der Transforming growth factor- α (TGF- α) sowohl die Präosteoblasten als auch die Osteoklasten. TGF- β wird bei der Knochenresorption freigesetzt und fördert die Proliferation der Präosteoblasten. Ebenso verhindert TGF- β den Abbau der Knochenmatrix durch Wirkungsabschwächung von RANKL (aktiviert die Osteoklasten).

Gefördert werden auch Osteoklasten vom Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), welcher von Osteoblasten produziert wird.

Der Oberregulator ist Runx-2 (Runt-related transcription factor 2). Er spielt eine zentrale Rolle im gesamten Signalnetzwerk, das die Osteoblastendifferenzierung ordnet (KATAGIRI et al. 2002).

Der hormonelle Einfluss auf die Knochenneubildung wird durch Parathormon (PTH), Steroidhormone und Leptin reguliert. Osteoklasten werden u. a. durch Parathormon aktiviert. Der Antagonist ist Calcitonin, der Ca^{2+} in den Knochen wieder einbaut. Steroidhormone aus der Nebennierenrinde wirken anabol, sie stimulieren die Synthese der Knochenmatrix, was zum Absterben der Osteoklasten führt. Kommt es zum erhöhten Einfluss von Steroidhormonen hemmen sie allerdings das Knochenwachstum, indem sie die Aktivität der Osteoblasten einschränken (GARANT 2003). Der Knochenabbau wird auch durch Leptin verhindert (DUCY et al. 2000).

3.7 Histologie und Molekularbiologie der Knochenumbauvorgänge

3.7.1 Osteoblasten

Die Osteoblasten liegen auf der Knochenoberfläche und sezernieren die organische Grundsubstanz des Knochens, das Osteoid.

Osteoid besteht aus Kollagen Typ I, Proteoglykane, Osteokalzin, Osteonektin, Osteopontin sowie Wachstumsfaktoren mit autokriner und parakriner Wirkung auf das Knochenwachstum.

Osteoblasten sind an der Hartsubstanzbildung (Mineralisation) beteiligt. Ohne vorherige Osteoblastenaktivität vermögen Osteoklasten nicht zu resorbieren.

Aktive Osteoblasten entwickeln sich in 3 Richtungen weiter:

- sie umgeben sich mit Knochenmatrix und werden zu **Osteozyten**;
- über die Hälfte der Osteoblasten wird nach Fertigstellung der Knochenmatrix überflüssig, es kommt zur **Apoptose**;
- die nicht eingemauerten drosseln ihre synthetischen Aktivitäten, kehren in den **inaktiven Zustand** zurück und reihen sich wieder in das Endost ein (LÜLLMANN-RAUCH 2003).

Osteoblasten leiten sich von mesenchymalen Stammzellen ab, die durch Festlegung für diese Laufbahn zu Osteoprogenitor-Zellen werden.

Unter Einfluss von Wachstumsfaktoren (z. B. BMP-2) sowie verschiedener Hormone werden zeitlebens Osteoblasten nachgeliefert.

Diese "Knochenbildner" sind zuständig für die Synthese von Kollagen und die Steuerung der Mineralisation.

Sie regulieren auch den Knochenabbau, indem sie den Osteoklasten-Haushalt überwachen.

Osteoblasten sitzen als einschichtige Lage dicht an dicht nahe der mineralisierten Matrix, jedoch von dieser getrennt durch eine noch nicht mineralisierte Matte aus Kollagenfibrillen, die sie selbst hergestellt haben.

Diese Osteoidschicht stellt das organisch-chemische Grundgerüst der im Bau befindlichen neuen Knochenlamelle dar.

Runx2 und Osterix sind wichtige Moleküle für die Induktion der Osteoblasten-Differenzierung, denn Runx2-null-Mausmutanten und Osterix-null-Mausmutanten haben weder Knochen noch Osteoblasten (KATAGIRI und TAKAHASHI 2002).

Osteoblasten stehen über Zytoplasmafortsätze mit Osteozyten in Kontakt.

3.7.2 Osteozyten

Osteozyten sind von Knochengrundsubstanz umgeben. Ihr Zelleib ist mandelförmig und liegt in einer Knochenhöhle (Lakune).

Vom Zelleib gehen zahlreiche Fortsätze ab, die in Knochenkanälchen liegen. In diesen Kanälchen fließt das „bone fluid“ (KNOTHE TATE ML 1998). Diese Verzweigungen stehen mit Fortsätzen anderer Osteozyten in Kontakt und bilden gap junctions aus. Durch diese Verbindung entsteht ein Austausch von Ionen und Molekülen.

Osteozyten können über ihre Fortsätze mit Osteoblasten und Knochensaumzellen verbunden sein (LINß und FANGHÄNEL 1999).

Die Funktion der Osteozyten ist nicht im Einzelnen geklärt, scheint aber für die Erhaltung des

Knochens wichtig zu sein, denn dort wo sie abgestorben sind, wird die Knochenmatrix durch Osteoklasten beseitigt.

Es ist zu vermuten, dass vitale Osteozyten den Zellen des Endosts über gap junctions und durch Abgabe von Wirkstoffen Nachrichten über den Zustand und die Reparaturfähigkeit der Knochenmatrix übermitteln (LÜLLMANN-RAUCH 2003).

Wahrscheinlich fungieren die Osteozyten als “Mechanosensoren” und geben Signale an die im Endost liegenden Osteoblasten, die ihrerseits die Osteoklasten aktivieren (KLEIN-NULEND et al. 2003, DUNCAN et al. 1995).

3.7.3 Knochensaumzellen

Knochensaumzellen sind langgestreckte, abgeflachte Zellen, die über ihre Zytoplasmaausläufer in Kontakt mit Osteozytenfortsätzen stehen.

Sie liegen auf der Knochenmatrix und werden somit auch als **Oberflächenosteozyten** oder **ruhende Osteoblasten** bezeichnet. Sie werden zu Osteoklasten aktiviert, durch Parathormon stimuliert und sezernieren Enzyme, welche die Osteoidschicht (die den mineralisierten Knochen überzieht) auflösen.

Osteoklasten können sich somit an der Knochenoberfläche anlagern und mit der Knochenresorption beginnen.

Wahrscheinlich werden Osteoklasten von den Knochensaumzellen angezogen und durch diese zur Knochenresorption stimuliert (LINß und FANGHÄNEL 1999).

3.7.4 Osteoklasten

Osteoklasten gehen mit Monozyten und Makrophagen aus gemeinsamen Stammzellen des Knochenmarks hervor.

Sie besitzen einen großen azidophilen Zelleib mit etwa 3 bis 20 Kernen. Osteoklasten sind lysosomen- und mitochondrienreiche Zellen. Sie haften mit dem Bürstensaum am Knochen und bilden so zur Umgebung eine abgeschlossene Resorptionslakune (Howship-Lakune), in die H^+ -Ionen gepumpt werden. Dort entsteht ein saures Milieu. Durch sezernierende saure Proteasen wird organische Grundsubstanz abgebaut.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass auch aus Monozyten über die Stufe mehrkerniger, nicht resorbierender Makrophagen aktiv knochenresorbierende Osteoklasten entstehen können (LINß und FANGHÄNEL 1999).

Koordination der Funktion von Osteoblasten und Osteoklasten:

Osteoblasten sezernieren Zytokin M-CSF (macrophage colony-stimulating factor). Dieser fördert die Proliferation der Osteoklasten-Vorläufer.

Ein membranständiges Protein der Osteoblasten, der RANKL-Ligand, ist nötig für die Fusion zu einer mehrkernigen Zelle, die Differenzierung und Aktivierung zum resorbierenden Osteoklasten sowie zur Verhinderung der Apoptose.

RANKL interagiert mit einem Rezeptor RANK (receptor activator of nuclear factor) auf den Osteoklasten-Vorläufern (KATAGIRI und TAKAHASHI 2002).

Der Osteoblast kann die Effekte des RANKL durch ein von ihm selbst sezerniertes Protein (Osteoprotegerin, OPG) blockieren. Der Osteoblast wird im Sinne einer Rückkopplung durch den Osteoklasten stimuliert. Wachstumsfaktoren wie z. B. IGF werden durch die Osteoklastentätigkeit freigesetzt und stimulieren so die Osteoblasten (LÜLLMANN-RAUCH 2003).

3.7.5 Knochenumbau

Der Wachstumsprozess des Knochens erfolgt durch Anlagerung von neuem Knochengewebe auf der einen Seite (Apposition) und durch Wegnahme von Knochen auf der anderen Seite (Resorption). Diesen gleichzeitig stattfindenden Prozess nennt man „Drift“ oder Transformation (ENLOW 1989).

Bei der Knochenremodellierung laufen alle Prozesse von Subtraktion oder Addition an der Knochenoberfläche ab. Diese Prozesse geschehen ohne Beteiligung von Ort, Zeit, Ausdehnung, Zweck und Mechanismus (PARFITT 1984).

Die Knochendicke bleibt konstant, wenn das Ausmaß der Resorptions- und Appositionsvorgänge gleich groß ist. Zur Vergrößerung einzelner Knochenanteile kommt es nur, wenn auf einer Seite die Apposition dominiert. Überwiegt die Apposition auf der einen Seite, führt dies auf der anderen Seite zu einer Verlagerung (Displacement). ENLOW unterscheidet ein primäres Displacement, wobei eine Verlagerung in Kombination mit eigenem Knochenwachstum stattfindet. Kommt es zu einer Lageveränderung aufgrund des Wachstums einer benachbarten Struktur, nennt man dies ein sekundäres Displacement. Die Maxilla wird durch expansives Wachstum der Weichgewebe dieser Region weg vom Schädel nach vorn unten bewegt. Diese Verlagerung schafft Platz für neuen Knochenzuwachs, entspricht dem Ausmaß des Knochenanbaus und verläuft stets in entgegen gesetzter Richtung zur Apposition (ENLOW 1989, 1990).

Ein expansives Wachstum der Milchzahnkeime führt zu Resorption und Apposition von Knochengewebe (SCHUMACHER 1990).

Es existieren sowohl eine Modellierungs- als auch eine Remodellierungsseite. An der Modellierungsseite erfolgt der konstante und regelmäßige Knochenanbau ohne vorherige Resorption.

Die Remodellierungsseite zeigt kontinuierliche zyklische Aktivierung, Resorptions- und Remodellierungsaktivität (VIGNERY und BARON 1980).

Nach RECKER (1988) unterscheidet sich die Modellierung von der Remodellierung durch sechs verschiedene Aspekte:

Die Resorption und Formation treten meist an unterschiedlichen Knochenoberflächen auf und haben keine räumliche Verbindung. Es gibt keine feste Beziehung zwischen ihnen, jede Aktivität findet unabhängig von der anderen statt, um eine angemessene Veränderung von Größe und Gestalt zu erreichen. Modellierung erfordert eine kontinuierliche Aktivität an der gleichen Oberfläche ohne lang anhaltende Unterbrechung. Bei der Remodellierung wiederholen sich Zyklen von Resorption, Formation und Ruhe an der Oberfläche. Während des gesamten Wachstumszeitraums ist jeweils die vollständige periostale oder endostale Oberfläche aktiv und zwar entweder appositiver oder resorptiver Natur, wogegen bei der Remodellierung nur ein kleiner Anteil der Oberfläche funktionstüchtig sein kann. Die Wachstumsrate bzw. die Bilanz unterscheidet sich dabei eindeutig. Bei der Remodellierung ist die Anbaurate gegenüber der Resorptionsrate vermindert, bei der Modellierung überwiegt die Anbaurate deutlich und letztendlich führt die Modellierung zu einem Nettogewinn an Knochenvolumen und Masse, wogegen es bei der Remodellierung zu keiner Veränderung oder einem Nettoverlust kommt.

Theorien für Knochenumbau

Osteoklasten und Osteoblasten können u. a. auf bioelektrische Potentiale reagieren. Sie bauen in negativ geladenen Feldern Knochen auf und umgekehrt in positiv geladenen Feldern Knochen ab (JUSTUS and LUFT 1970). Bioelektrische Stresspotentiale sind wahrscheinlich für die Anpassung der Knochenstruktur an neue funktionelle Erfordernisse verantwortlich (DAVIDOVITCH 1991, ISAACSON and BLOEBAUM 2010).

Aber auch mechanischer Stress wird in Osteoblasten- bzw. Osteoklasten-Aktivität umgesetzt. Die Veränderung der Knochenbelastung führt zu einer veränderten Verformung der Hydroxylapatit-Kristalle, deren Löslichkeit wird dadurch besonders beeinflusst (JUSTUS and LUFT 1970).

Ständiger Umbau führt zur Reparatur von Mikroschäden, Anpassung der Materialmenge (Kompakta) sowie der Spongiosa-Architektur an Veränderungen der mechanischen Beanspruchung (funktionelle Anpassung), und die Bereithaltung von rasch verfügbarem Calcium erlaubt eine Vorbeugung gegen Materialermüdung (LÜLLMANN-RAUCH 2003).

3.8 Zahn-Knochen-Beziehung

3.8.1 Tooth-Bone Komplex

BLECHSCHMIDT (1955) fiel auf, dass sich der Knochen, auch schon bei jungen Embryonen (SSL 32 mm), bevorzugt in der Nähe der Zahnleiste entwickelt.

FLEISCHMANNOVA et al. (2010) beschreiben in einem Review die funktionellen Wechselwirkungen zwischen Zahn und umgebenden Knochen (Tooth-Bone-Interface), besonders die Mechanismen der Zellen und Gewebe innerhalb einer bestimmten Struktur und auch im Zusammenhang mit benachbarten Formationen.

Die Bestandteile des Tooth-Bone-Komplexes sind zum einen die Zellen des oralen Mundhöhlenektoderms und zum anderen die Mesenchymzellen aus der Neuralleiste. Der Tooth-Bone-Komplex entwickelt sich im Zusammenhang mit epithelio-mesenchymalen Interaktionen dieser beiden Zellformen.

Die Zahnentwicklung beginnt mit lokaler Verdickung des oralen Ektoderms. Dieses induziert die Kondensation des von der Neuralleiste abstammenden Mesenchyms (BLECHSCHMIDT 1948). Das orale Ektoderm umschließt nach weiterem Wachstum das dentale Mesenchym (LUMSDEN 1988).

Signale vom Mesenchym induzieren die Bildung des primären Schmelzknotens, das epitheliale Signalzentrum für die Regulation des Überganges vom Keim- zum Kappenstadium (JERNVALL and THESLEFF 2000).

Der sekundäre Schmelzknoten reguliert in mehrhöckerigen Zähnen die Bildung der Höcker (JERNVALL et al. 1994).

Die mesenchymalen Zellen, die mit dem dentalen Epithel in Kontakt stehen, differenzieren sich im Glockenstadium zu dentinbildenden Osteoblasten (THESLEFF et al. 2001).

Das benachbarte innere Schmelzepithel differenziert sich zu schmelzbildenden Ameloblasten.

Aus dem obersten mesenchymalen Teil des Zahnkeims, der dentalen Follikelumgebung, dem Zahnepithel und der mesenchymalen Papille entwickeln sich Strukturen des Parodontiums (Zement, periodontogenes Ligament / Fasern und Knochen).

In der frühen Embryonalentwicklung kommt es zur Bildung der Zahnanlage und des benachbarten Knochens. BMP-, FGF-Familien und extrazelluläre Matrixmoleküle kontrollieren die Zahnkeimentwicklung und die Entstehung der Zahnkappe sowie der Zahnglocke (NEUBUSER et al. 1997).

TUCKER und SHARPE (1999) entwickelten ein Modell, in dem sie beschreiben, wo sich welche Signale befinden und was sie induzieren oder unterdrücken. Durch die Blockade eines Proteins (BMP-4) konnten sie einige Aspekte der Regulation der Bildung von Schneidezähnen und Molaren aufklären. BMP-4 fördert die Bildung der Schneidezähne und unterdrückt die Ausbildung des Gens *Barx1*, welches die Bildung der Molaren vorantreibt. Ist BMP-4 gehemmt, wird *Barx1* in der Schneidezahnregion ausgeschüttet, und es entwickeln sich in dieser Region Molaren anstatt Schneidezähne (TUCKER et al. 1998, LEZOT et al. 2000, TUCKER und SHARPE 2004). Noch nicht erforscht ist, ob noch andere, ebenfalls von BMP-4 kontrollierte Signalstoffe neben *Barx-1* eine Rolle spielen. Eine Interaktion zwischen PAX-9 und MSX-1 ergänzt BMP-4, welches für die Entwicklung des Schmelzknoten im Zahnepithel wichtig ist (MATALOVA et al. 2008).

Bei Mäusen fehlt der Alveolarknochen oder ist abnormal entwickelt, wenn *Runx-2*, *Dlx 5/6* oder *Msx-1* nicht gebildet werden (SATOKATA and MAAS 1994; KOMORI 2010).

3.8.2 Funktionelle Matrix

MOSS (1962) beschreibt in einem Modell die funktionelle Beziehung zwischen Knochen und Weichgewebmatrix. Jedes Knochenwachstum ist eine Antwort auf die genetischen Determinanten, die in den Weichgeweben lokalisiert sind. Das Knochengewebe ist demnach völlig passiv, es bestimmt sein eigenes Wachstum nicht selbst (ENLOW 1989).

Ähnlich beschreibt das *Wolffsche Gesetz* (WOLFF 1892 und FROST 1994) diesen biologischen Prozess: Die mechanische Belastung des Knochens führt zu einer Neubildung von Knochengewebe, die Entlastung dagegen zu Knochenschwund. Das bedeutet, die innere und äußere Knochenarchitektur folgt der externen Inanspruchnahme, somit formt die Funktion das Organ.

Diesen Gedankengang äußert schon NORBERG (1932), indem er die Entwicklung der primitiven Alveole im Milchgebiss folgenderweise beschrieb:

“Das dentale Epithel ist ein bestimmender Faktor für die mesodermalen Gewebe der Kiefer. Der ‘primitive Processus alveolari’ wird gebildet durch Hartgewebe unter ständigem Auf- und Abbau der Schmelzorgane im Fetalleben.”

Auch in anderen Gebieten der Ontogenese des Menschen finden sich Analogien, z. B. hat das Gehirn Bedeutung für die Formgestaltung des Schädels und somit auch für das Gesicht (NORBERG 1932 und BLECHSCHMIDT 1960).

BÖCKER und BECKER (1965) kommen zu dem Ergebnis:

“Die Zahnentwicklung hat keinen Einfluss auf das Wachstum des Kieferkörpers, sondern nur einen Einfluss auf das Wachstum seines Anhanggebildes, des Zahnfachteiles. Lediglich die oralwärts gelegenen Anteile der Alveolarrinne und der primitiven Alveolen zeigten sich in ihrer Entwicklung von den wachsenden Zahnanlagen beeinflusst.” Sie betrachten allerdings nicht den gesamten Knochen, sondern nur die beginnende Alveole.

Auch KJAER (1998) widmet sich der Interaktion zwischen zwei Geweben, und zwar dem Nervengewebe und dem Knochengewebe in der frühen Entwicklung. Sie kommt zu dem Schluss, dass vor der Knochenbildung das Nervengewebe vorhanden sein muss.

BLECHSCHMIDT (1978) beschreibt verschiedene Stoffwechselfelder, die bei der Morphogenese wirksam sein können. So können z. B. Detraktionsfelder Entstehungsgebiete für Knochen sein.

Demnach könnte auch der Zug eines Nervens zur Knochenbildung führen.

4 Aufgabenstellung

Für die vorliegende Arbeit werden folgende Aufgaben formuliert:

1. Analyse der morphologischen Struktur der Maxilla im Bereich der Zahnanlagen. Es werden in den verschiedenen Stadien der Entwicklung (19 bis 68 mm SSL, 7. bis 10. Woche post conceptionem) dreidimensionale Darstellungen des Knochens und die ihn umgebenden Strukturen charakterisiert.
2. Veranschaulichung der Wechselbeziehungen zwischen Knochenentwicklung und Wachstum der Zahnanlagen durch histomorphologische Untersuchungen des Knochenumbaus und systematische Abstandsmessungen zwischen Zahnanlagen und Knochen.

5 Material und Methode

5.1 Material

Für die vorliegende Studie wurden 24 menschliche Embryonen und Feten unterschiedlicher Entwicklungsstadien aus der Sammlung von Prof. Dr. Dr. R. J. Radlanski, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie untersucht. Alle Embryonen liegen als Schnittserien mit unterschiedlichen Schnittrichtungen vor.

Katalognummer		SSL (mm)	Schnitt-richtung	Geschätztes Alter (Wo.)	Rekonstruktion
CHR	220687	19	SAG	7	
ADE	160787	20	SAG	7	
EMM	150787	22	SAG	7	
DID	110688	22	HOR	7	
BAL	110787	24	HOR	7	
JOS	80289	25	HOR	8	
PIP	161189	31	SAG	8	
DOR	100785	37	SAG	8	x
HEI	90785	38	SAG	8	
RIC	150589	38	SAG	8	
STE	130687	40	HOR	8	
PAU	50787	40	SAG	8	
KUR	30389	41	HOR	8	
KAR	200789	45	SAG	9	
HAN	40389	53	SAG	9	
JOH	300685	53	HOR	9	
SIM	240489	54	SAG	9	x
THE	230494	54	HOR	9	
TIB	20689	55	FRO	9	
URS	250889	60	SAG	10	
VIK	240589	65	HOR	10	
WAL	161089	67	HOR	10	
ART	270694	68	HOR	10	x
XAN	60289	68	FRO	10	

Tabelle 1.

Die Scheitel-Steiß-Längen (SSL) der Embryonen betragen zwischen 19 bis 68 mm, dies entspricht etwa dem Alter der 7. bis 10. Woche. Die Scheitel-Steiß-Länge wird vom Scheitel bis zum Mittelpunkt zwischen beiden Gesäßerhebungen gemessen (LANGMANN 1989).

Die Präparate waren äußerlich unversehrt und zeigten keinerlei Anzeichen von Missbildungen. Sie stammen von legalen oder spontanen Schwangerschaftsabbrüchen.

Die Herstellung der histologischen Schnittserien entstanden nach einer standardisierten Methode. In Bouinscher Lösung erfolgte zunächst eine Fixierung der Embryonen, danach die Dehydrierung durch Alkohol mit steigender Konzentration bis zu 100 % (ROMEIS 1989). Je nachdem, in welchem Volumen die Objekte vorlagen, wurde mittels RDO-Schnellentkalker für die Zeit von 2 bis 30 Tagen eine Entkalkung durchgeführt. Anschließend wurden die Präparate nach Standardverfahren in Paraffin eingebettet und in horizontale und sagittale Serien von 10 µm Dicke (bzw. 7 µm, hier beim größten Embryo ART) geschnitten und mit Hämotoxylin-Eosin (HE) eingefärbt.

5.2 3D-Rekonstruktionstechnik

Aus den 24 vorliegenden Schnittserien wurden drei für eine räumliche Rekonstruktion ausgewählt. Die anatomischen Strukturen der Schnittserien wurden mit dem Lichtmikroskop (Zeiss, Jena) mit 6,3 bis 10-facher Vergrößerung dargestellt und diagnostiziert.

Danach erfolgte die Aufnahme dieser ausgewählten Bereiche mit einer Digitalkamera (Color View III, SIS, Münster). Größere Schnitte wurden bei höherer Vergrößerung im Meanderscan mit einem motorgetriebenen Merzhäuser-Tisch (Merzhäuser, Wetzlar, Deutschland) aufgenommen. Anschließend erfolgte die Zusammensetzung dieser digital erfassten Aufnahmen. Mit Hilfe der Software Analysis (SIS, Münster, Deutschland) konnten die Konturen von Knochen und Zahnanlagen 3D-rekonstruiert werden. Die Diagnostik der Knochenumbauvorgänge fand histologisch statt und wurde nach Erstellung der dreidimensionalen Rekonstruktion farblich dieser aufgelagert.

Mit Hilfe der angewandten Technik ist es möglich, morphologisch bedeutsame Wachstumsvorgänge, detaillierte Zusammenhänge zwischen Knochen und Zahnanlagen unabhängig von der Schnittrichtung aus jeder Perspektive zu betrachten und somit zu untersuchen.

6 Ergebnisse

6.1 Vorbemerkungen

Die im Folgenden dargestellten Befunde basieren auf Untersuchungen von 24 Schnittserien von Embryonen der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) 19 mm bis 68 mm (Tabelle 1). Davon wurden für diese Arbeit drei repräsentative Serien ausgewählt und drei dreidimensionale Rekonstruktionen angefertigt.

Alle Rekonstruktionen werden in den Ansichten von anterior, kaudal sowie die rechte Seite von lateral und medial dargestellt.

Besonderes Augenmerk wurde in dieser Arbeit auf die knöchernen Elemente der Maxilla gelegt, die der späteren Aufnahme der Zahnanlagen dienen und die Beziehung dieser beiden Strukturen zueinander zeigen.

Die Stadien werden nicht von jeder Zahnanlage zur gleichen Zeit durchlaufen, sie sind entlang des Zahnbogens verschieden, wie auch der Durchbruch der Zähne in der Mundhöhle unterschiedlich ist (RADLANSKI 2011).

6.2 Farblegende

Farbe	Anatomische Struktur
-------	----------------------

	Maxilla
	verdichtetes Mesenchym
	Epithel
	Arterie
	Nerv
	Bulbus oculi
	Augenlinse

Farbe	Kategorie
-------	-----------

	Osteoklasten
	Osteoblasten
	Knochensaumzellen

6.3 Embryo CHR (220687), 19 mm SSL, 7. Woche

Zahnanlage des i^1

Die Anlage des i^1 befindet sich im Knospenstadium. Die Epithelvorwölbung ist allseits rund und die Vestibularlamina ist von der Dentallamina gut abgrenzbar. Die Zahnknospe wird von einem kleinen Saum verdichteten Mesenchyms umgeben.

Die Maxilla befindet sich in Form von vereinzelt Knochenseln cranial der Vestibular- und Dentallamina. Sie ist 80 μm von der Zahnknospe entfernt.

Ebenfalls cranial von der Zahnknospe befindet sich der N. alveolaris superior in 70 μm Entfernung.

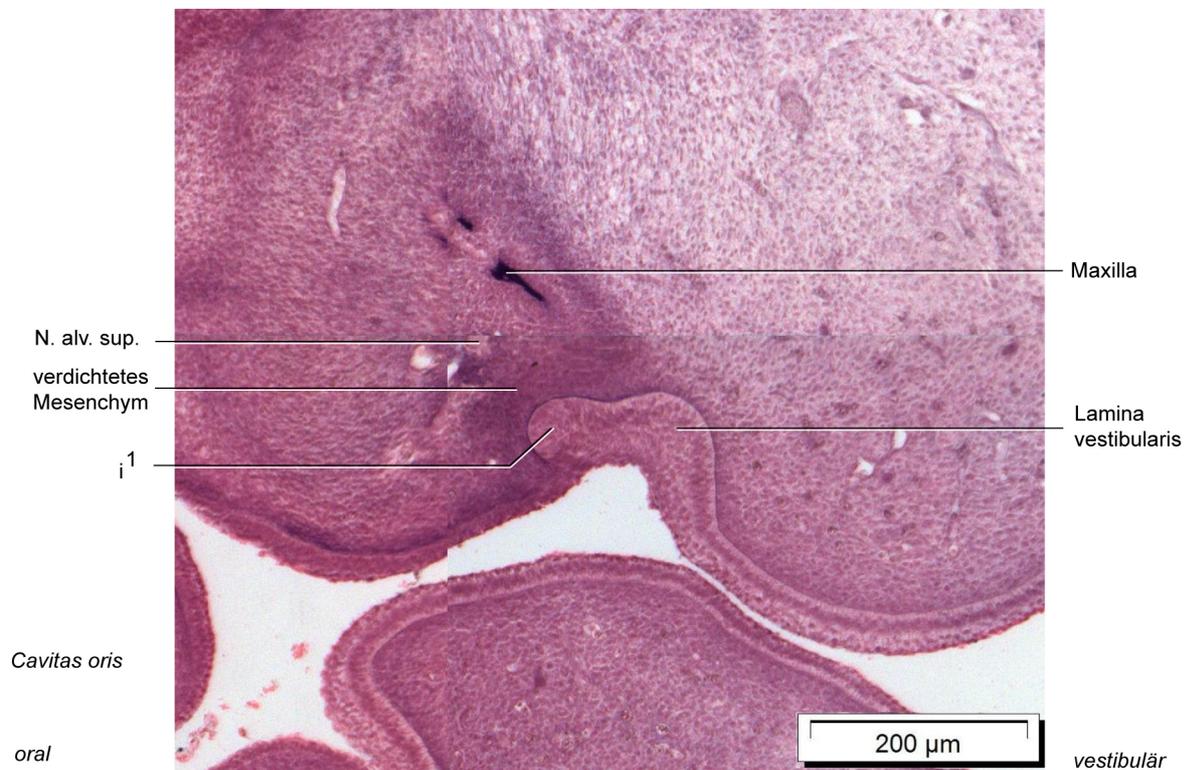


Abb. 2: Embryo CHR 220687 (19 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlage des i^1 im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

Zahnanlage des i^2

Die Knospe des seitlichen Schneidezahnes ist wie die des i^1 rund, aber etwas kleiner in ihrem Umfang. Vestibularlamina und Dentallamina sind gut zu unterscheiden. Umgeben wird die Anlage von schmalen verdichtetem Mesenchym.

Die Knocheninseln der Maxilla haben sich im Bereich des i^2 vereint und liegen 70 μm von der Zahnanlage entfernt.

Der N. alveolaris superior befindet sich cranial von der Knospe und hat einen Abstand zur Zahnanlage von 80 μm .



Abb.3 : Embryo CHR 220687 (19 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlage des i^2 im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

Zahnanlage des c^1

Die Zahnanlage des Eckzahnes befindet sich im Knospenstadium. Die Form ist allseitig rund und größer im Durchmesser als die Zahnknospen des i^1 und i^2 . Vestibularlamina und Dentallamina sind bauchiger geformt als bei den zuvor beschriebenen beiden Zahnanlagen.

Umgeben wird die Knospe von verdichtetem Mesenchym.

Die Maxilla erweitert ihre Gestalt um weitere Knocheninseln, die palatinal vom N. alveolaris superior liegen. Somit wird der Nerv vestibulär und palatinal von Knochensubstanz begrenzt.

Die Maxilla ist 100 μm und der N. alveolaris superior etwa 200 μm von der Zahnanlage entfernt.

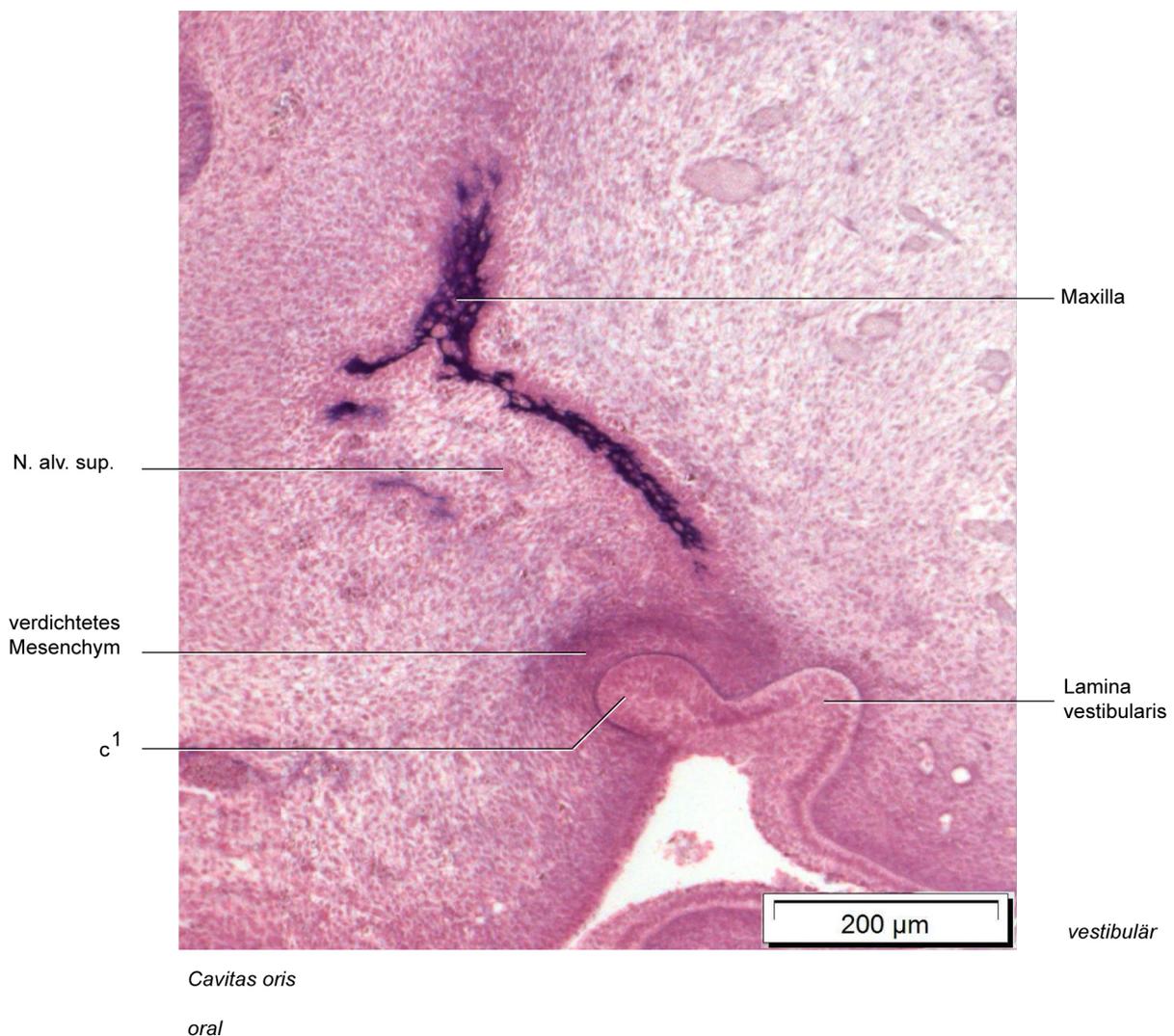


Abb. 4: Embryo CHR 220687 (19 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlage des c^1 im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

Zahnanlagen des m^1 und m^2

Die Zahnanlagen der Milchmolaren befinden sich ebenfalls im Knospenstadium. Die Epithelleiste weist kleinere Vorwölbungen auf, im Gegensatz zu den übrigen Zahnanlagen.

Die Maxilla umgibt auch hier den N. alveolaris superior von vestibulär und palatinal. Die Maxilla ist 100 μm von der Epithelleiste entfernt.



Abb. 5: Embryo CHR 220687 (19 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlagen m^1 und m^2 im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

6.4 Embryonen 20 - 36 mm SSL, 7. bis 8. Woche

Die Embryonen wachsen, wobei sowohl die Maxilla als auch die Zahnanlagen an Größe zunehmen. In diesen Stadien sind ausschließlich Osteoblasten sichtbar.

6.5 Darstellung der Größenrelationen der verschiedenen Entwicklungsstadien

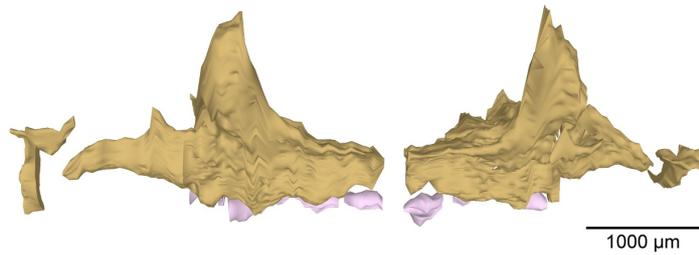


Abb. 6: Embryo DOR 100785 (37 mm SSL, 8. Woche).

Maxilla (ocker), Zahnanlagen (lila), Arcus zygomaticus (ocker). Ansicht von anterior.

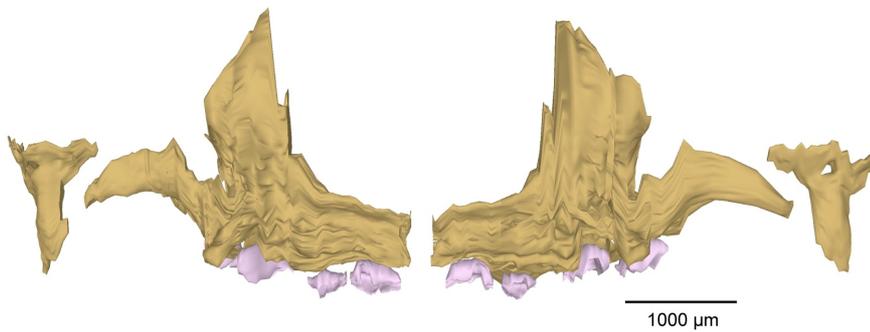


Abb. 7: Embryo SIM 240489 (54 mm SSL, 9. Woche).

Maxilla (ocker), Zahnanlagen (lila), Arcus zygomaticus (ocker). Ansicht von anterior.

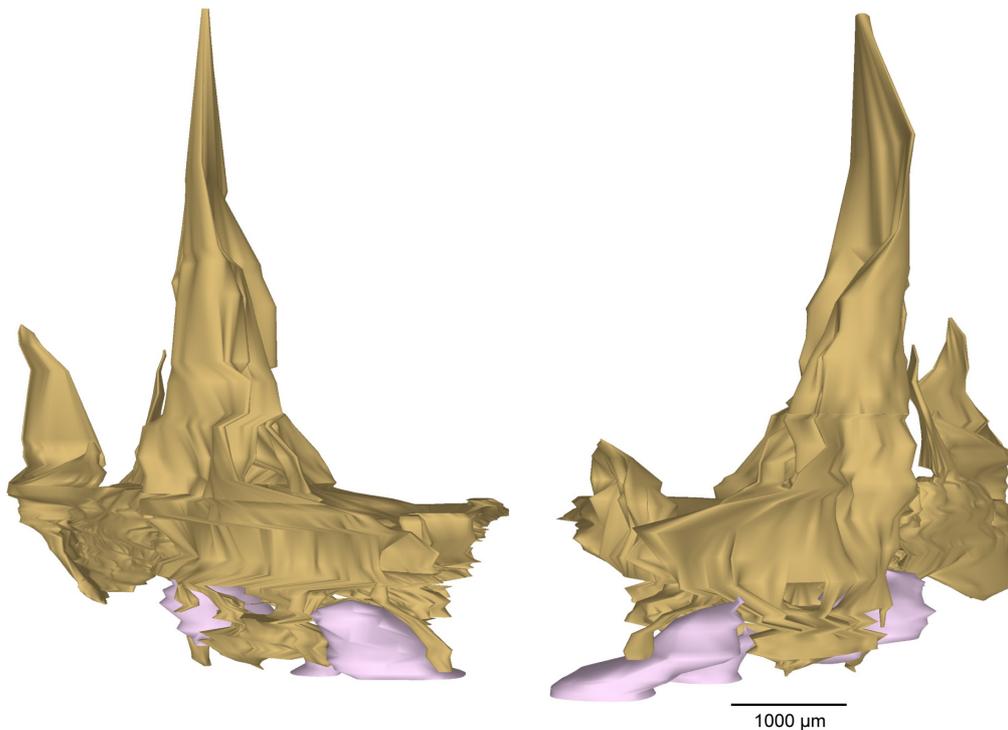


Abb. 8: Embryo ART 270694 (68 mm SSL, 10. Woche).

Maxilla (ocker), Zahnanlagen (lila), Arcus zygomaticus (ocker). Ansicht von anterior.

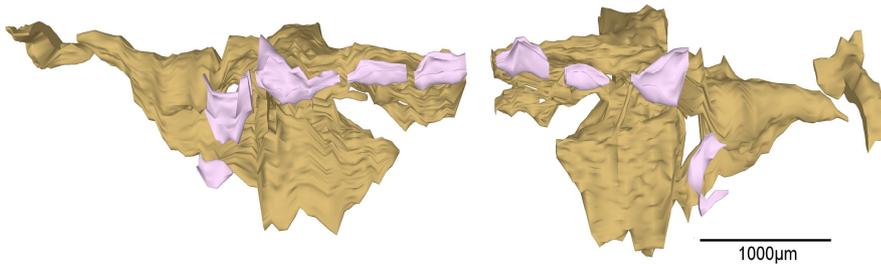


Abb. 9: Embryo DOR 100785 (37 mm SSL, 8. Woche).

Maxilla (ocker), Zahnanlagen (lila), Arcus zygomaticus (ocker). Ansicht von kaudal.

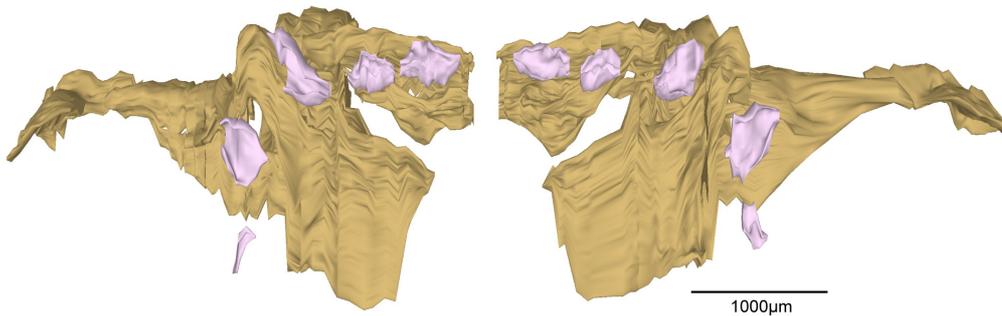


Abb. 10: Embryo SIM 240489 (54 mm SSL, 9. Woche).

Maxilla (ocker), Zahnanlagen (lila), Arcus zygomaticus (ocker). Ansicht von kaudal.

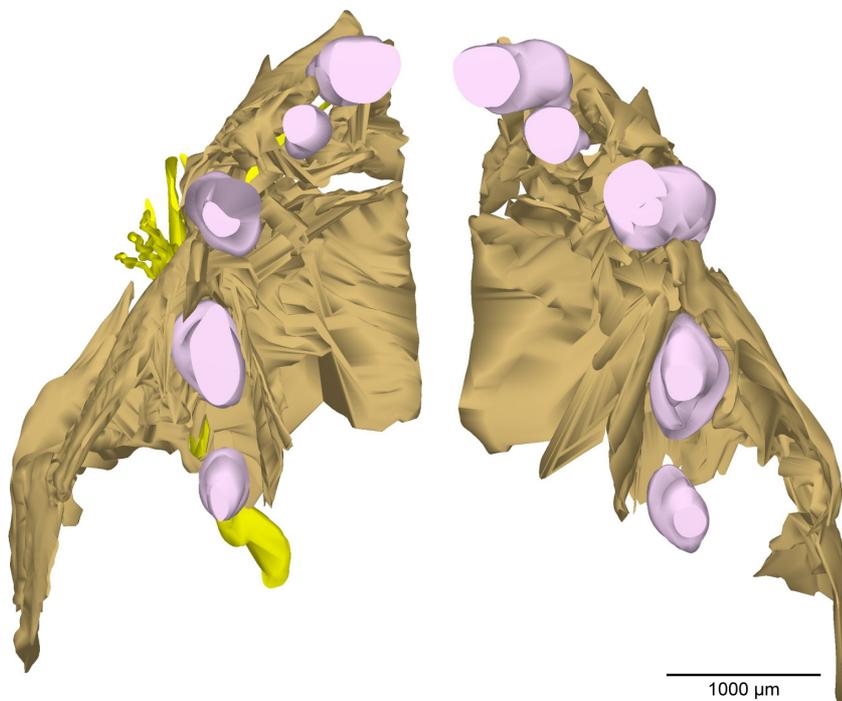


Abb. 11: Embryo ART 270694 (68 mm SSL, 10. Woche).

Maxilla (ocker), Zahnanlagen (lila), Arcus zygomaticus (ocker) und N. alv. sup. (gelb). Ansicht von kaudal.

6.6 Schnittserienrekonstruktion des Embryos DOR (100785), 37 mm SSL, 8. Woche

Der jüngste rekonstruierte Embryo, von dem in dieser Untersuchung eine räumliche Rekonstruktion angefertigt wurde, hat eine Scheitel-Steiß-Länge von 37 mm, dies entspricht etwa der 8. Schwangerschaftswoche.

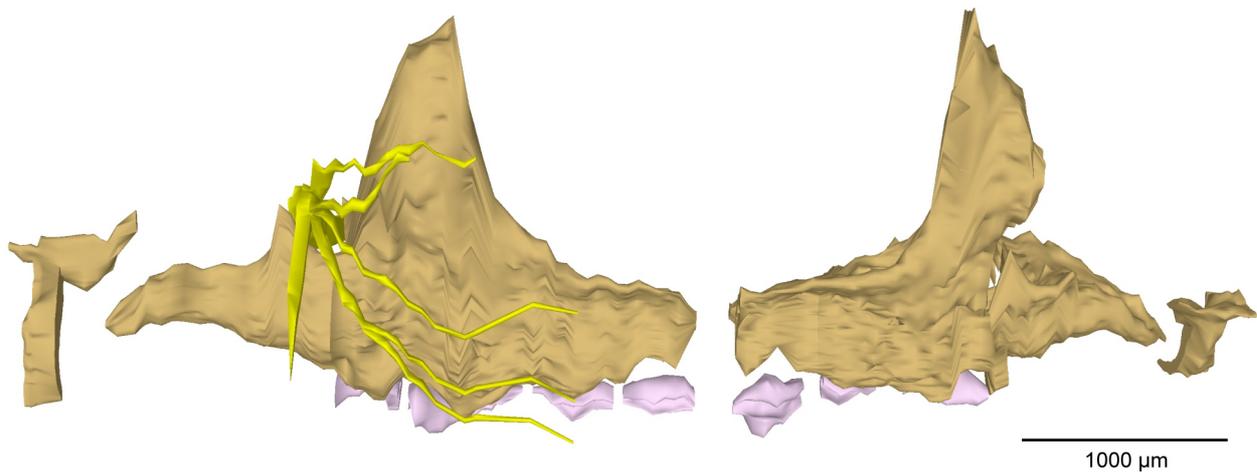


Abb. 12: Embryo DOR 100785 (37 mm SSL).

Übersichtsrekonstruktion der Maxilla mit Darstellung der Mesenchymverdichtung der Zahnanlagen (lila) der 1. Dentition sowie des N. infraorbitalis (rechts). Ansicht von frontal.

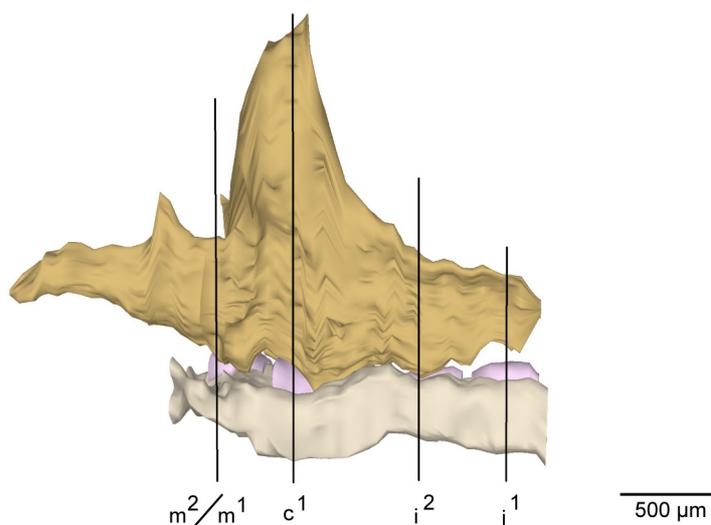


Abb. 13: Embryo DOR 100785 (37 mm SSL).

Darstellung der rechten Hälfte der Maxilla in der Ansicht von frontal. Eingezeichnet sind die vertikal liegenden Schnittebenen der Zahnanlagen, die im Folgenden beschrieben werden.

Zahnanlage des i^1

Die Anlage des i^1 hat das typische Knospenstadium erreicht.

Die Epithelvorwölbung ist allseits rund, und es zeigt sich eine linsenförmige Verdickung im Zentrum der Zahnanlage, die als Schmelzknoten (AHRENS 1913) bezeichnet wird.

Die Vestibularlamina ist deutlich durch eine tiefe Furche von der Dentallamina getrennt, diese teilt die beiden epithelialen Einstülpungen voneinander.

Das Mesenchym, welches die Zahnknospe umgibt, ist stark verdichtet. Die Maxilla bildet eine gut ausgeformte Höhle um das verdichtete Mesenchym.

In der Höhle befindet sich relativ zentral gelegen der N. alveolaris superior. Die A. alveolaris superior liegt bei dieser Knospe etwas außerhalb der Höhle, nahe der Zahnanlage.

Die Zahnanlage ist ca. 300 μm vom cranialsten Bereich der späteren Alveole entfernt.

Einige Ausläufer der Maxilla nähern sich der Zahnanlage. Die Maxilla ragt hier mit ihren Ausläufern bis auf etwa 150 μm an die eingesenkten Epithelleisten heran.

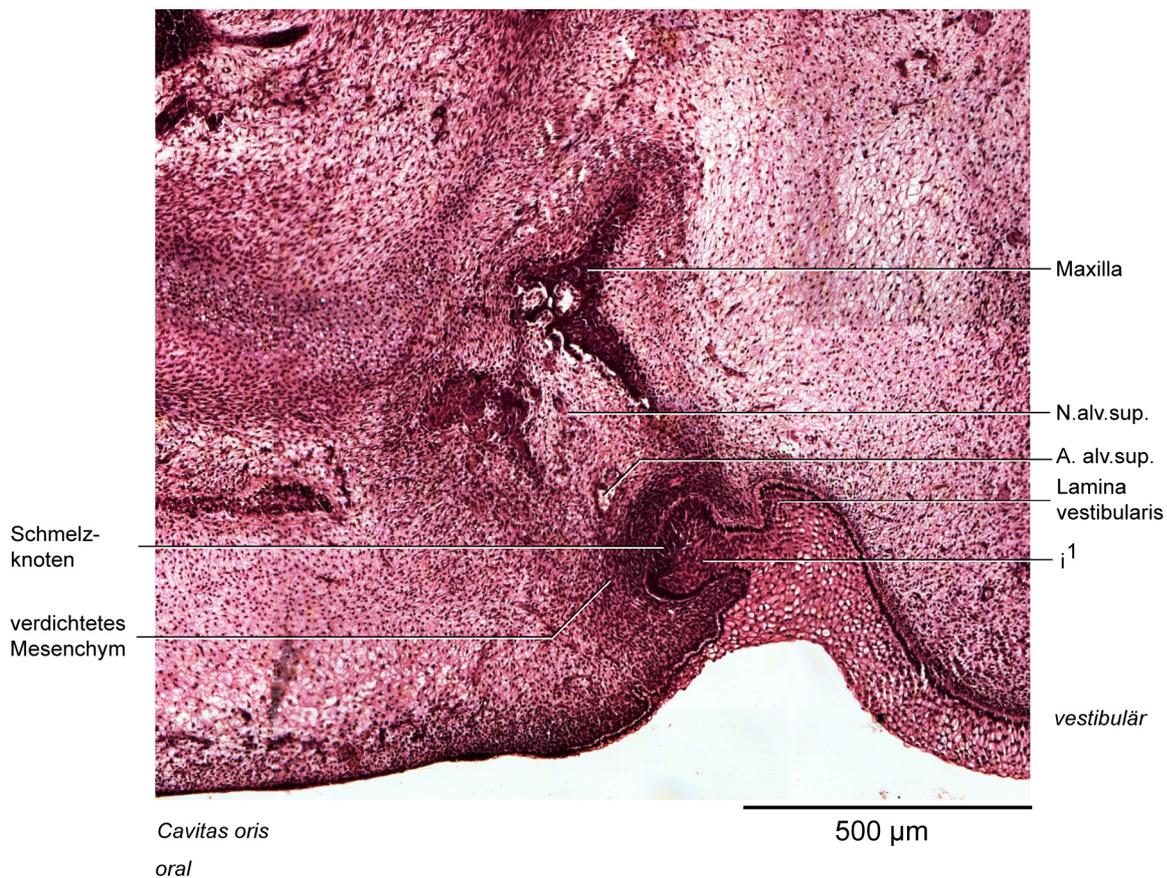


Abb. 14: Embryo DOR 100785 (37 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlage des i^1 im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

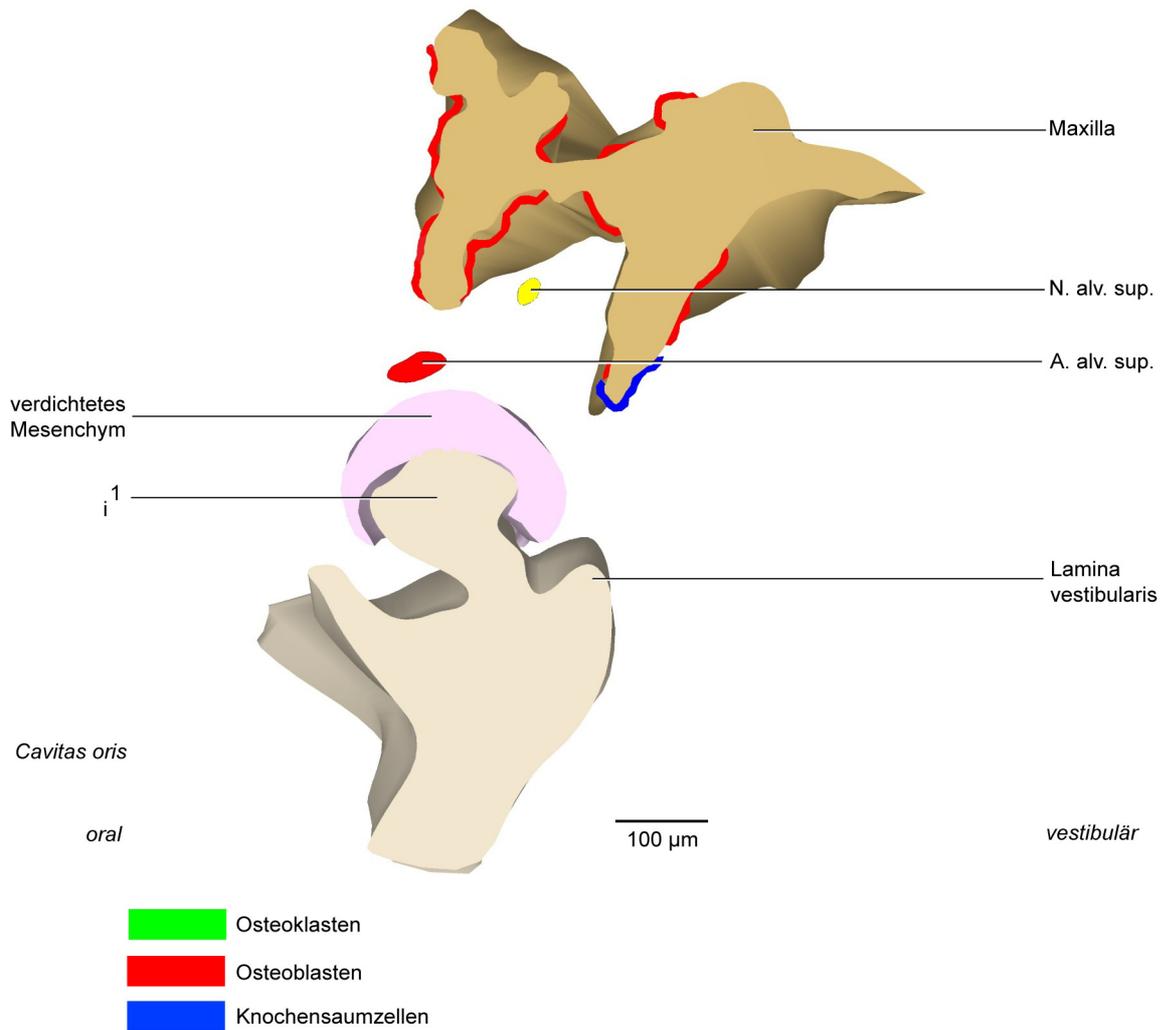


Abb. 15: Embryo DOR 100785 (37 mm SSL).

Teilrekonstruktion zur Darstellung der Lagebeziehung zwischen der rechten Zahnanlage des i¹ und der Maxilla in der Ansicht von lateral.

Veranschaulichung der Knochenumbauvorgänge an der Maxilla in Beziehung zur räumlichen Ausdehnung benachbarter Strukturen (N. alveolaris superior und A. alveolaris superior).

Dieser Bereich zeigt einen deutlichen Anbau des Knochens, am Boden der späteren Alveole (cranial) als auch an den Ausläufern der Maxilla in Richtung Zahnanlage. Ein kleiner Bereich, welcher von Knochensaumzellen begleitet wird, ist an einem der Ausläufer der Maxilla sichtbar.

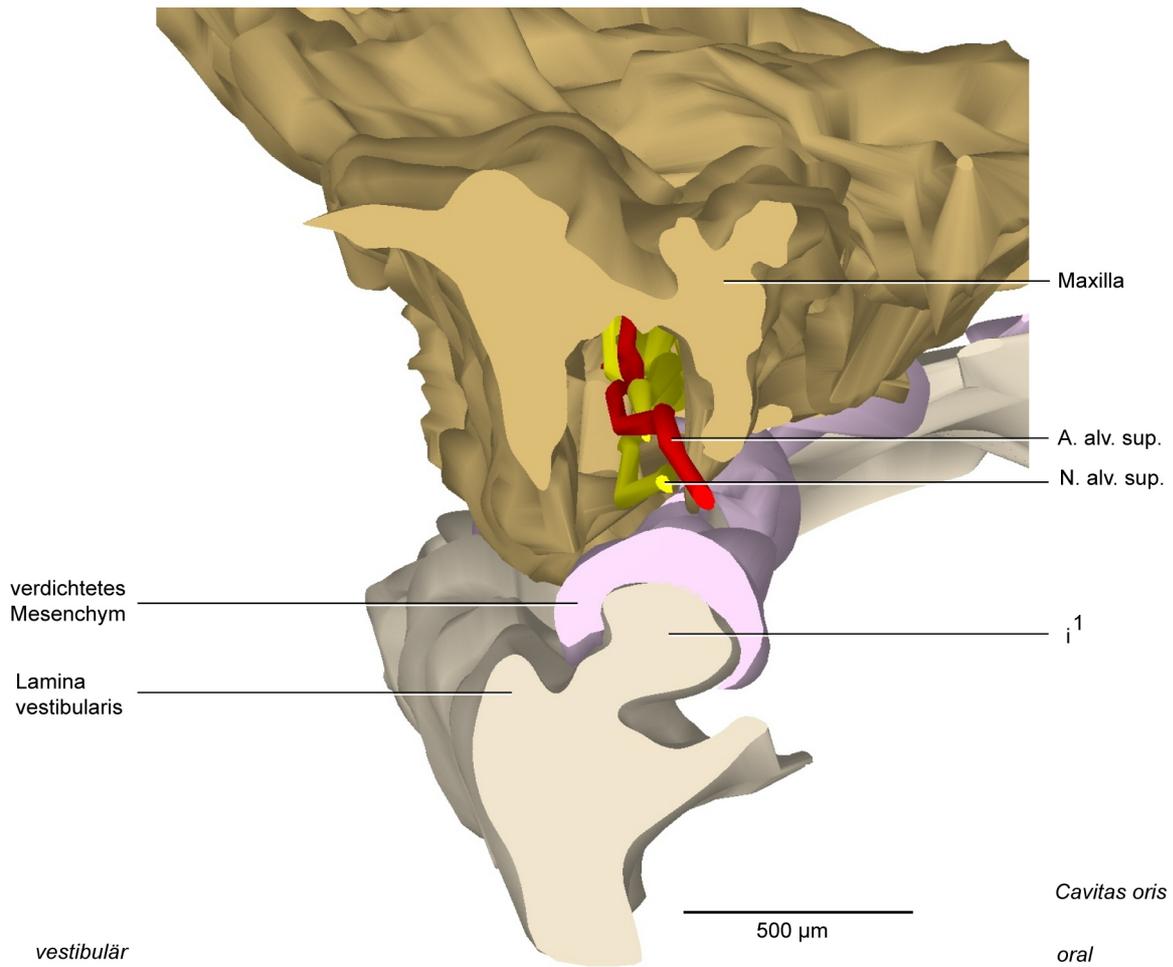


Abb. 16: Derselbe Embryo DOR 100785 (37 mm SSL) in der Ansicht von medial.

Zahnanlage des i^2

Die Knospe des seitlichen Schneidezahnes ist oval und schmaler als die des mittleren Schneidezahnes i^1 . Die Vestibularlamina ist hier bauchig geformt. Die Entfernung zwischen Vestibularlamina und Zahnanlage i^2 ist etwas größer als die Entfernung der Vestibularlamina und der Zahnanlage des i^1 .

Oberhalb der Zahnanlage (cranial) befindet sich eine schmale Knochenbrücke, ausgehend von den beiden Ausläufern der Maxilla. Die Maxilla formt einen deutlich erkennbaren Hohlraum. In dessen Mitte befinden sich der N. alveolaris superior und die A. alveolaris superior.

Das Mesenchym hat sich hier ebenfalls um die Zahnanlage verdichtet.

Der Abstand von der Zahnanlage zum tiefsten Punkt der späteren Alveole beträgt ca. 400 μm . Die Knochenbrücke ist dort allerdings nur 60 μm entfernt.



Abb. 17: Embryo DOR 100785 (37 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlage des i^2 im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

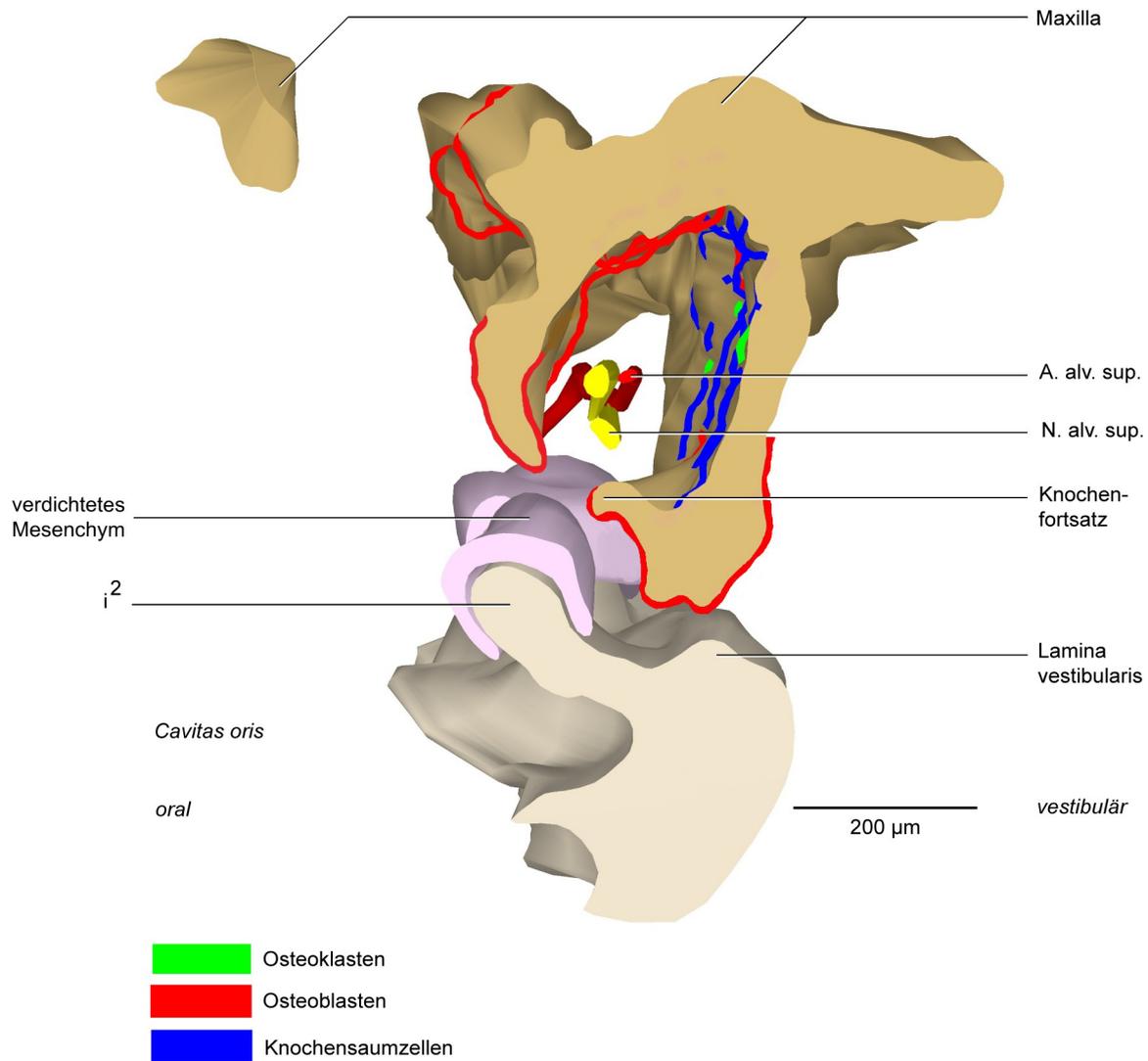


Abb. 18: Embryo DOR 100785 (37 mm SSL).

Teilrekonstruktion zur Darstellung der Lagebeziehung zwischen der rechten Zahnanlage des i^2 und der Maxilla in der Ansicht von lateral.

Veranschaulichung der Knochenumbauvorgänge an der Maxilla in Beziehung zur räumlichen Ausdehnung benachbarter Strukturen (N. alveolaris superior und A. alveolaris superior).

Der Anbau dominiert auch hier im Bereich der Ausläufer der Maxilla und im inneren der Höhle an der oralen Seite mit Osteoblasten, allerdings ist in der Höhle an der vestibulären Knochenwand eine deutliche Ruhezone mit Knochensaumzellen und wenigen Osteoklasten zu sehen.

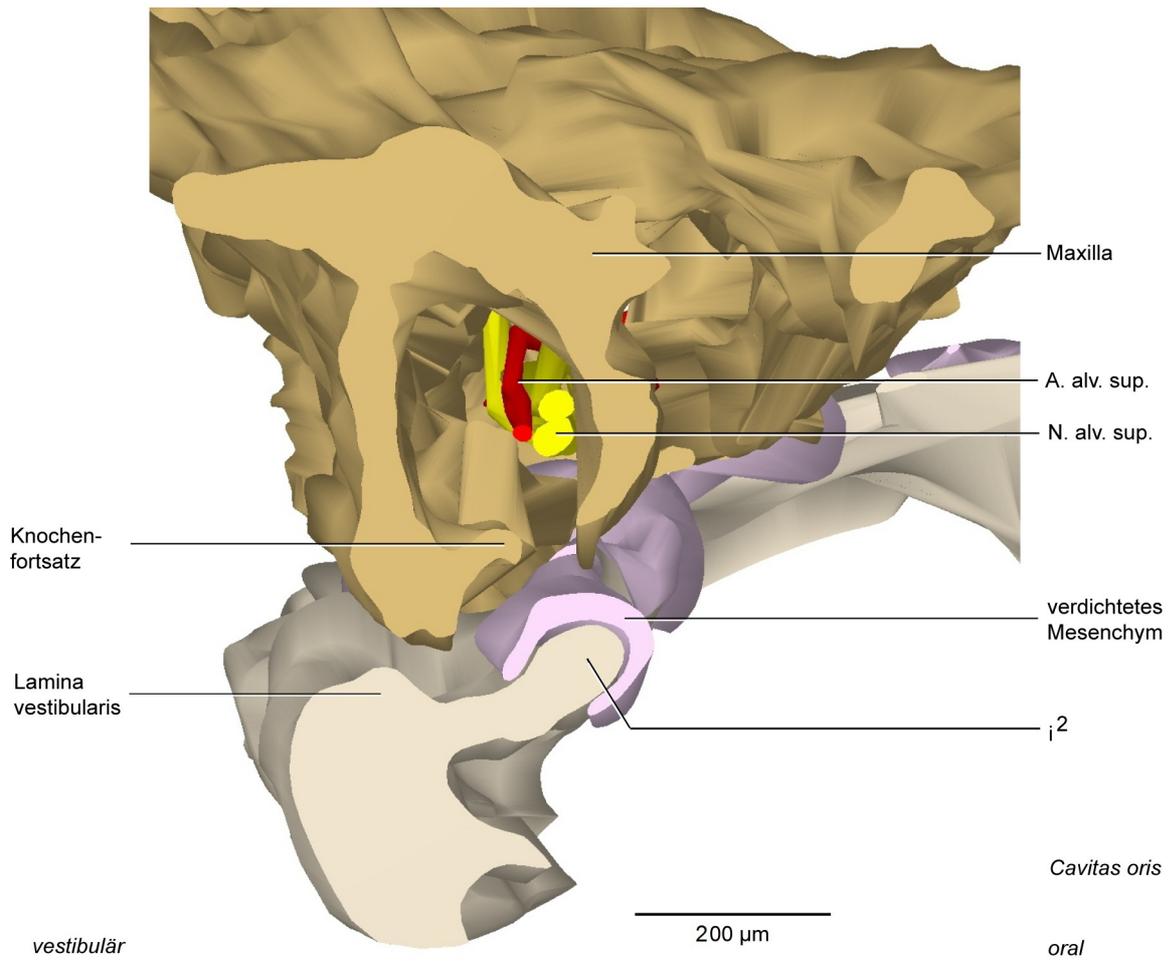


Abb. 19: Derselbe Embryo DOR 100785 (37 mm SSL) in der Ansicht von medial.

Zahnanlage des c^1

Die Zahnanlage des Eckzahnes hat das Kappenstadium erreicht, vestibuläre und orale Ränder der Zahnanlage sind schwach ausgebildet.

Der mesiale Rand der Kappe ist weniger bauchig geformt. Die komplette Zahnanlage kippt nach distal.

Deutlich zu sehen sind die laterale Schmelzleiste (BOLK 1913) und die dadurch entstandene Schmelznische (BOLK 1913).

Ein Teil der Maxilla breitet sich mesial vor der Zahnanlage nach kaudal aus. Die Abbildung verdeutlicht dieses, wobei der Knochen genau zwischen Vestibularlamina und Dentallamina entlang wandert.

Hierbei ist eine orale Spaltbildung des Epithels zu erkennen.

Die Mesenchymverdichtung zeigt sich oberhalb der Zahnanlage. Auch hier liegen N. alveolaris superior und A. alveolaris superior in der Höhle, welche sich oberhalb der Zahnanlage befindet.

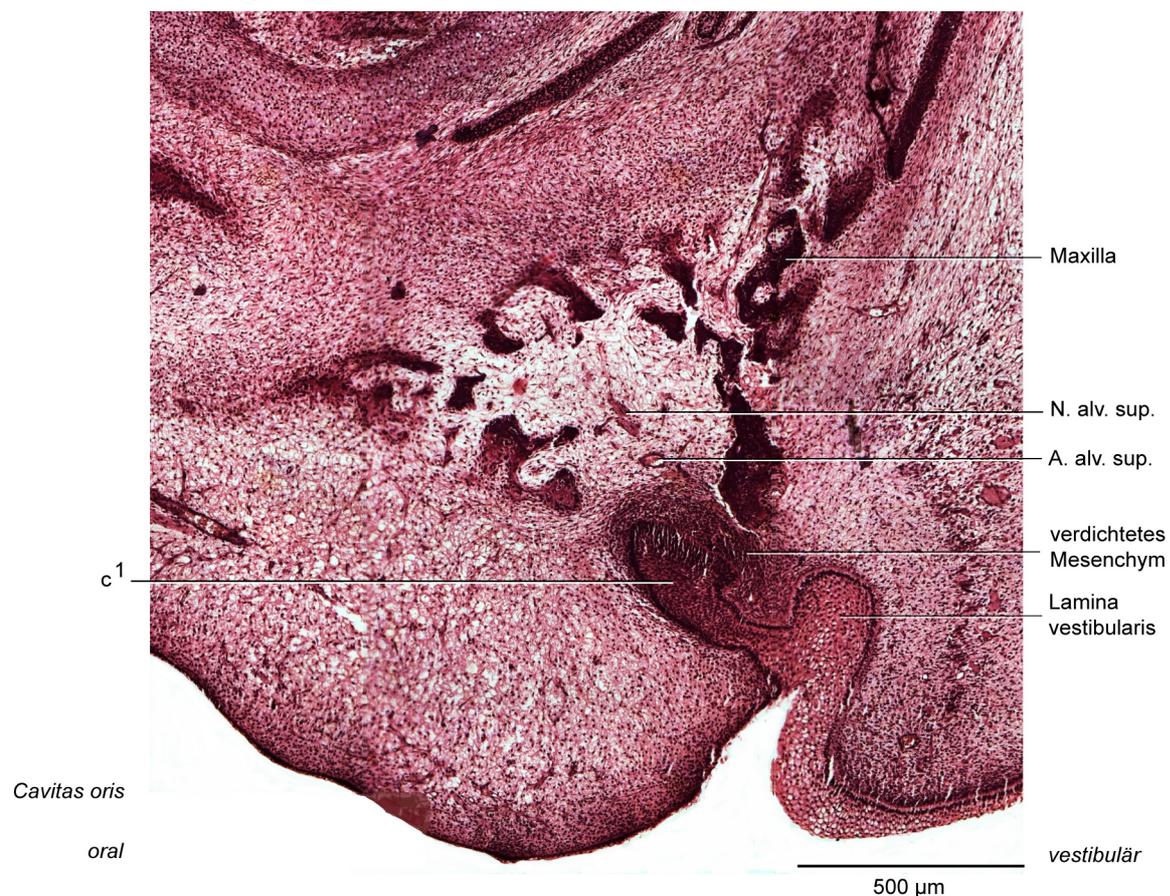


Abb. 20: Embryo DOR 100785 (37 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlage des c^1 im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

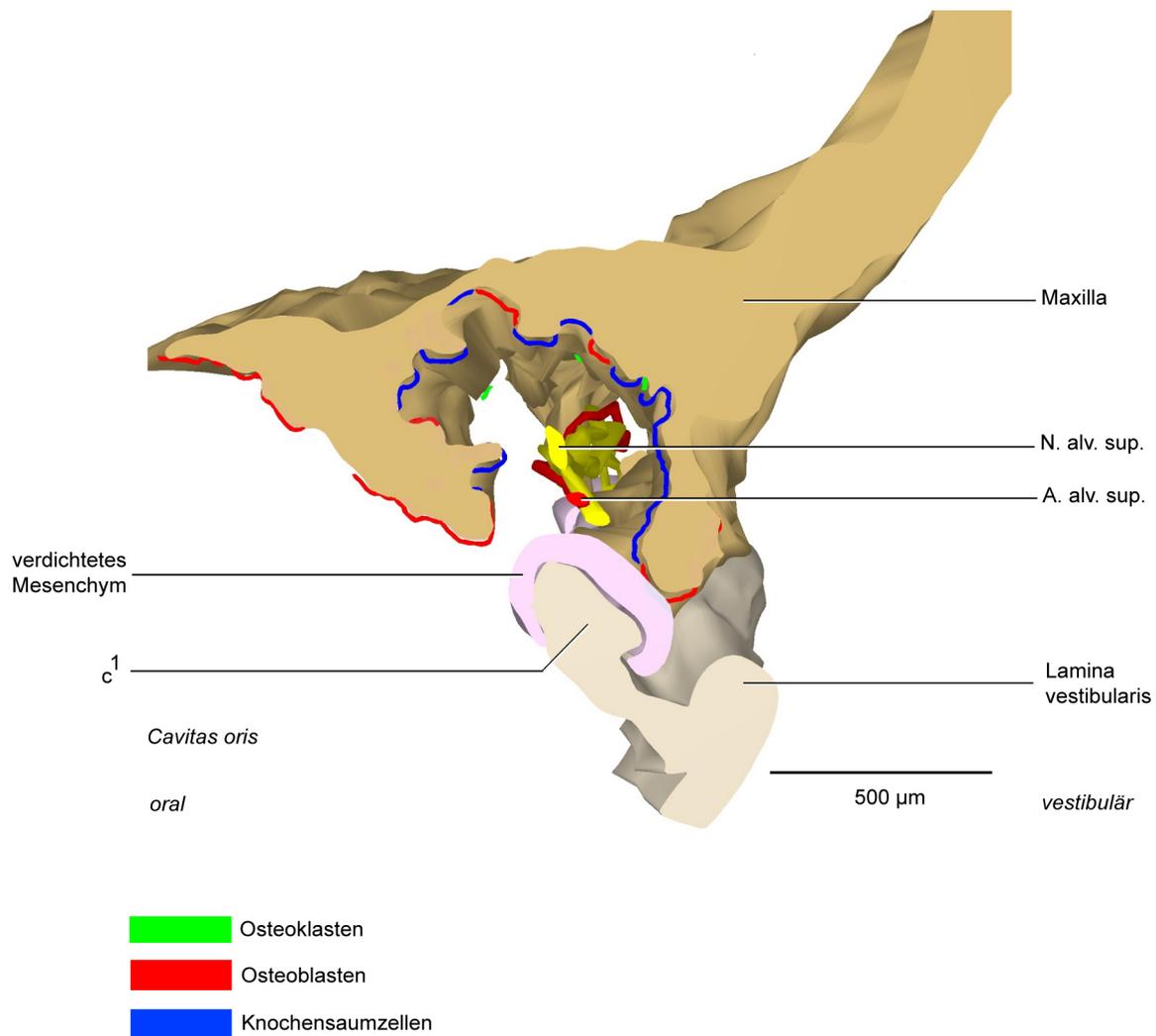


Abb. 21: Embryo DOR 100785 (37 mm SSL).

Teilrekonstruktion zur Darstellung der Lagebeziehung zwischen der rechten Zahnanlage des c¹ und der Maxilla in der Ansicht von lateral.

Veranschaulichung der Knochenumbauvorgänge an der Maxilla in Beziehung zur räumlichen Ausdehnung benachbarter Strukturen (N. alveolaris superior und A. alveolaris superior).

Die spätere Alveole wird mit Knochensaumzellen und vereinzelt Osteoklasten ausgekleidet. Ebenfalls befinden sich am Boden und an der oralen inneren Wand der Höhle wenige Osteoblasten. Dominant sind auch hier die Osteoblasten an den Ausläufern der Maxilla in der Nähe (110 µm) der Zahnanlage.

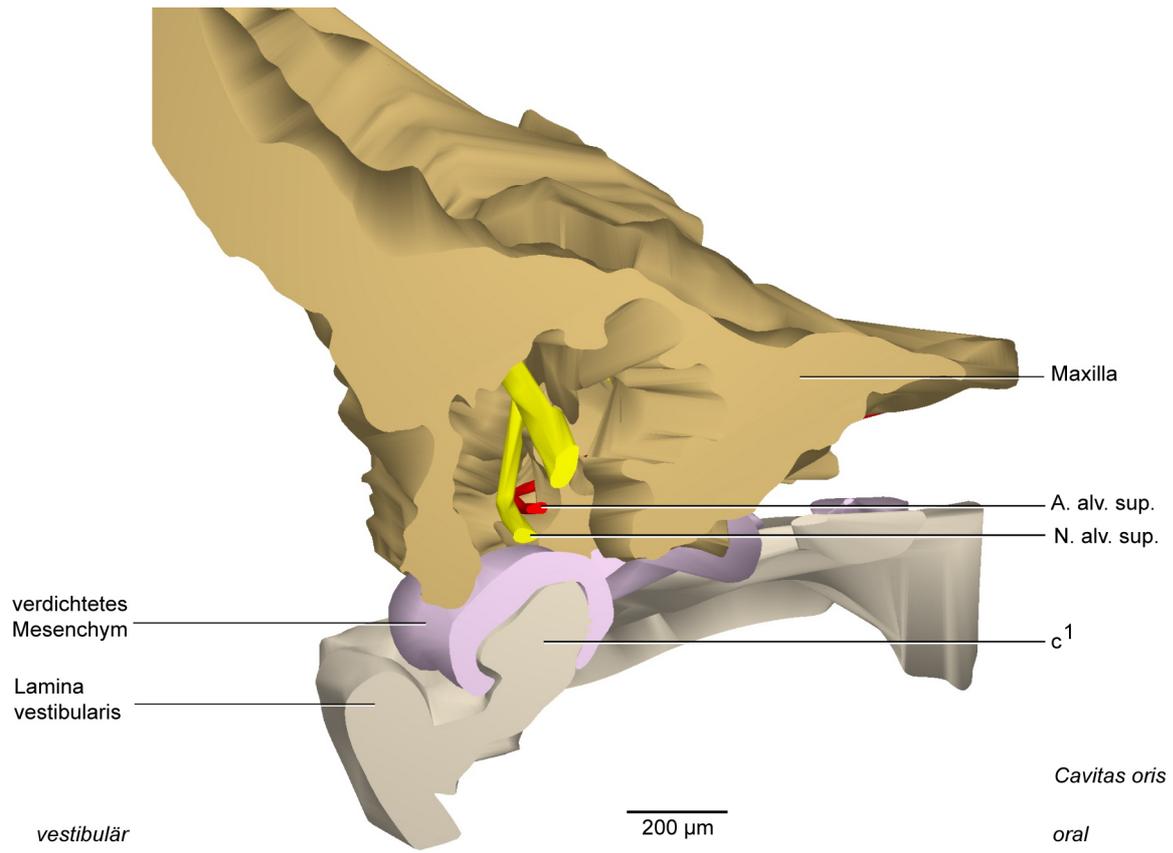


Abb. 22: Derselbe Embryo DOR 100785 (37 mm SSL) in der Ansicht von medial.

Zahnanlage des m¹

Die Zahnanlage des ersten Milchmolaren hat das frühe Kappenstadium erreicht. Hier ist eine Vertiefung im Zentrum der Zahnanlage sichtbar. Die Zahnanlage hat einen winkligen Umriss und neigt sich nach distal.

Der Oberkieferknochen befindet sich 450 µm und der N. alveolaris superior 750 µm cranial von der Anlage entfernt.

Zahnanlage des m²

Die Zahnanlage des zweiten Milchmolaren befindet sich im Knospenstadium.

Mit ihrer distalen Neigung ist sie, wie auch schon die Zahnanlage des ersten Molaren, am weitesten vom Kieferknochen entfernt. In leicht mesialer Richtung beträgt der Abstand zwischen Knospe und Knochen 370 µm. Senkrecht (cranial) davon ist keine Knochensubstanz vorhanden.

In diesem Bereich befinden sich N. alveolaris superior und A. alveolaris superior etwas weiter von einander entfernt. Die Arterie liegt oberhalb der beiden Molaren in ca. 180 µm Entfernung.

Der N. alveolaris superior hat hier im gesamten Oberkieferknochen den größten Abstand zur Zahnanlage. Er zieht sich in einer separaten Höhlung 900 µm von der Zahnanlage entfernt durch den Knochen.

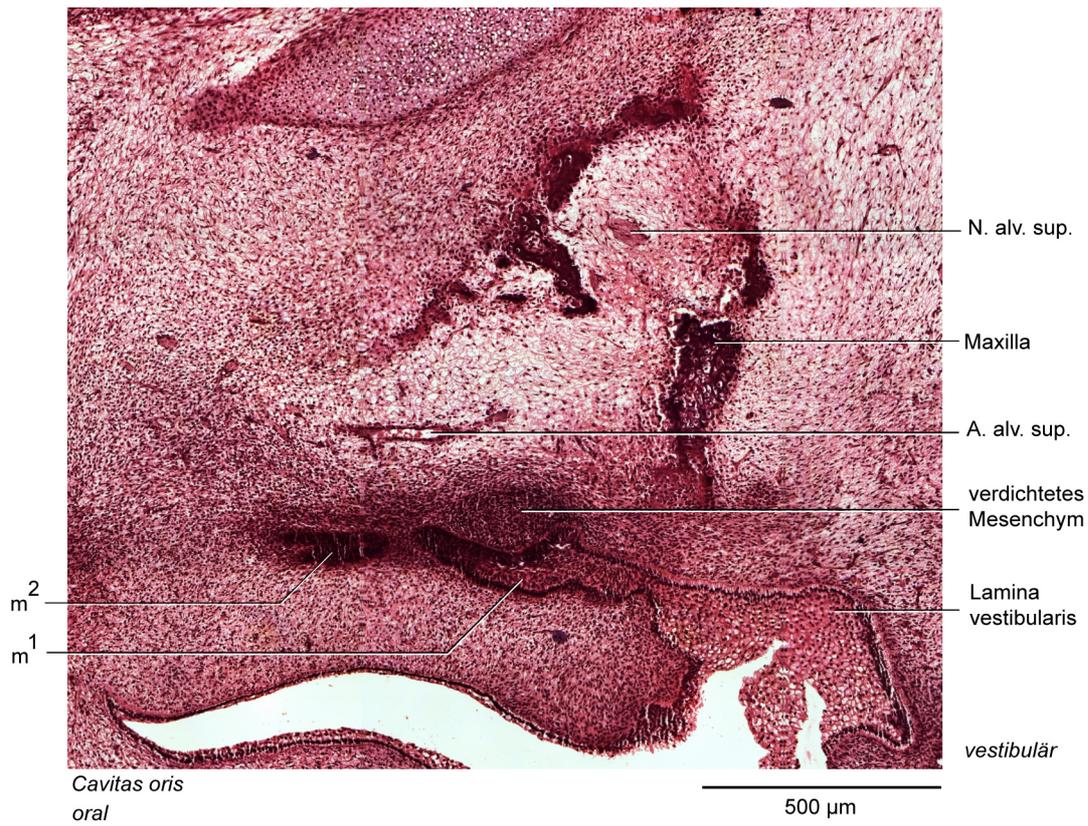


Abb. 23: Embryo DOR 100785 (37 mm SSL). Histologische Darstellung der Zahnanlagen m¹ und m² im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

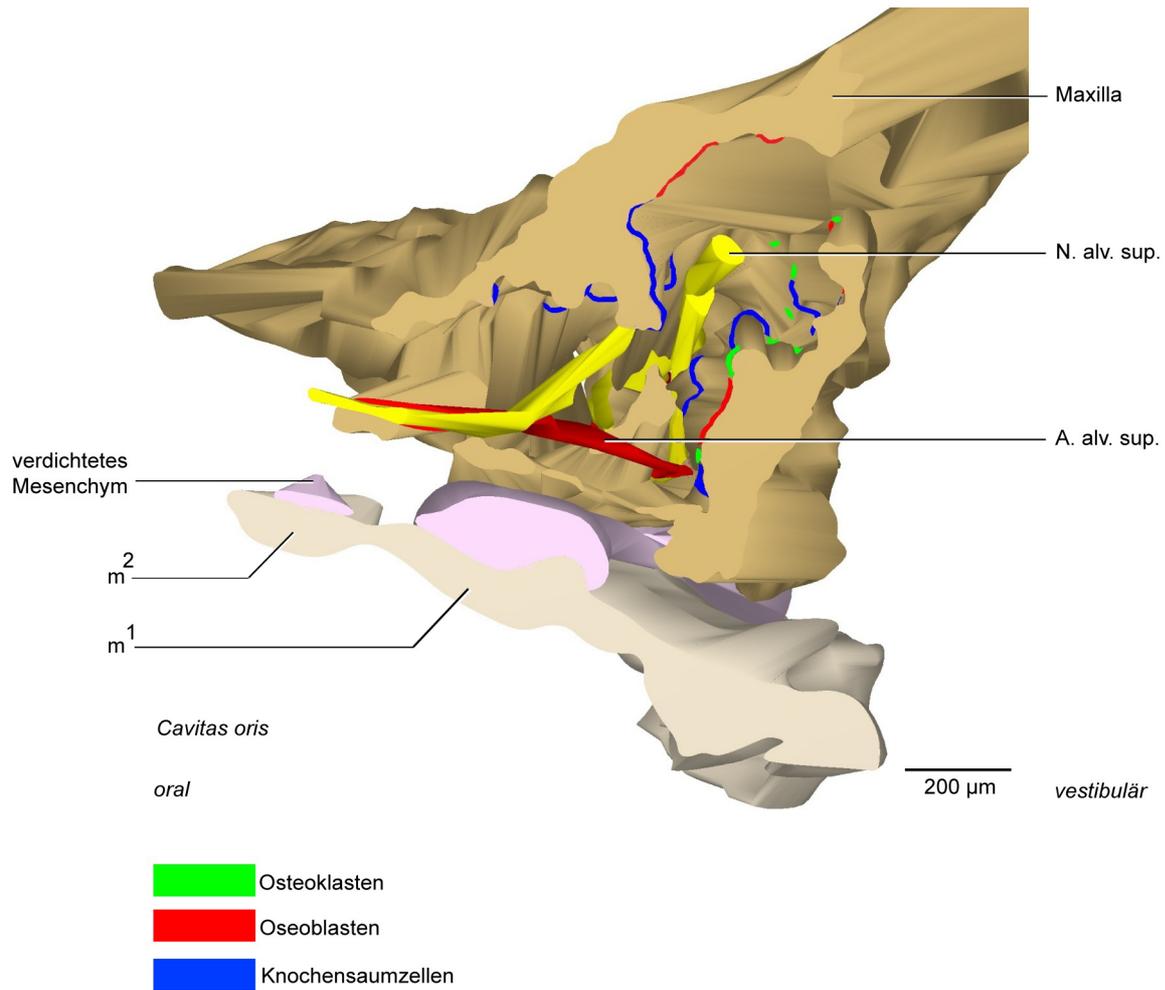


Abb. 24: Embryo DOR 100785 (37 mm SSL).

Teilrekonstruktion zur Darstellung der Lagebeziehung zwischen den rechten Zahnanlagen m^1 , m^2 und der Maxilla in der Ansicht von lateral.

Veranschaulichung der Knochenumbauvorgänge an der Maxilla in Beziehung zur räumlichen Ausdehnung benachbarter Strukturen (N. alveolaris superior und A. alveolaris superior).

Die Höhle kleiden auch hier Knochensaumzellen mit vereinzelt Osteoklasten aus. Am Boden der späteren Alveole (cranial) und an der Innenseite der vestibulären Wand sind Osteoblasten zu sehen.

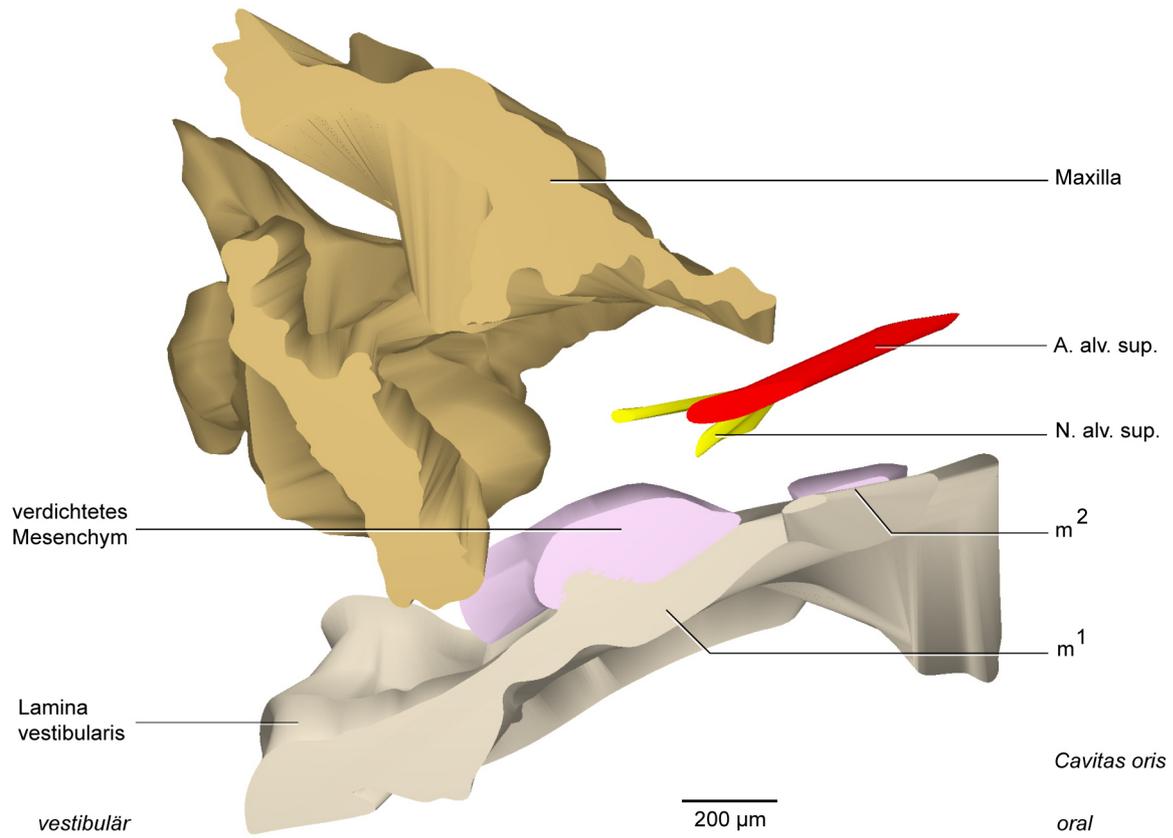


Abb. 25: Derselbe Embryo DOR 100785 (37 mm SSL) in der Ansicht von medial.

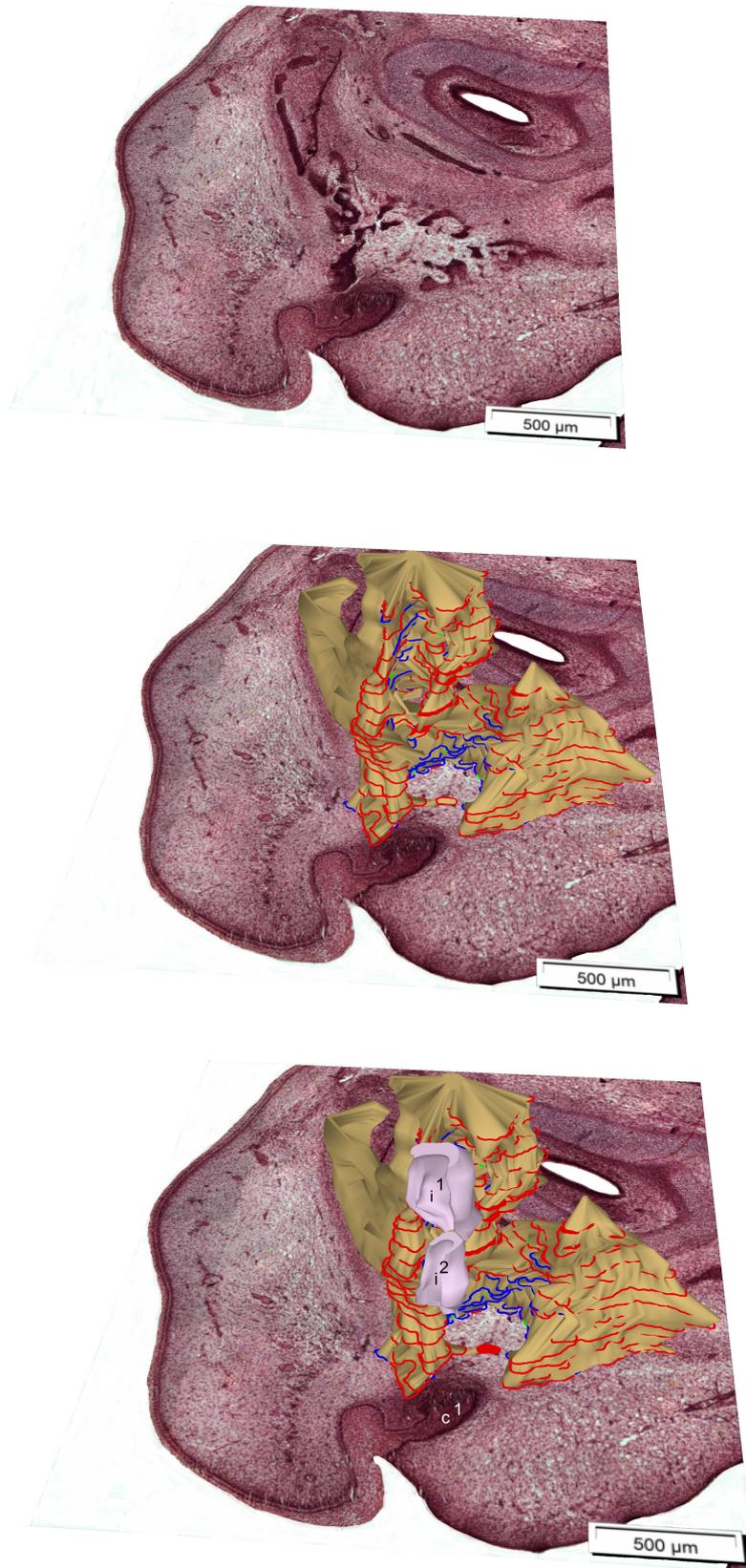


Abb. 26: Embryo DOR 100785 (37 mm SSL).

Histologische Darstellung des c^1 im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung. Darstellung der rechten Maxilla mit den Zahnanlagen des i^1 , i^2 und c^1 in der Ansicht von medial. Knochenumbauzonen: grün – Resorption; rot – Apposition; blau – inaktive Region

6.7 Embryonen 38 - 53 mm SSL, 8. - 9. Woche

Für diese Entwicklungsphase standen 8 Embryonen zur Verfügung. Die Zahnanlagen der i^1 und i^2 befinden sich im Knospenstadium. Das Kappenstadium herrscht bei allen c^1 vor. Die Zahnanlagen der Milchmolaren m^1 und m^2 befinden sich im frühen Kappenstadium. Dichtes Mesenchym umgibt die jeweilige Zahnanlage der verschiedenen Stadien.

Cranial der Zahnanlagen bildet die Maxilla einen Hohlraum. Dieser wird von lockerem Bindegewebe ausgefüllt. Darin eingebettet liegen N. alveolaris superior und A. alveolaris superior.

Eine schmale Knochenbrücke befindet sich cranial im Übergang von der Zahnanlage des i^2 zum c^1 (Abb. 29).

Im vestibulären Bereich der Zahnanlagen des i^2 und c^1 breitet sich die Maxilla zwischen Dentallamina und Vestibularlamina aus. In Abb. 28 beträgt der Abstand zwischen Zahnanlage und dem Ausläufer der Maxilla 60 μm .

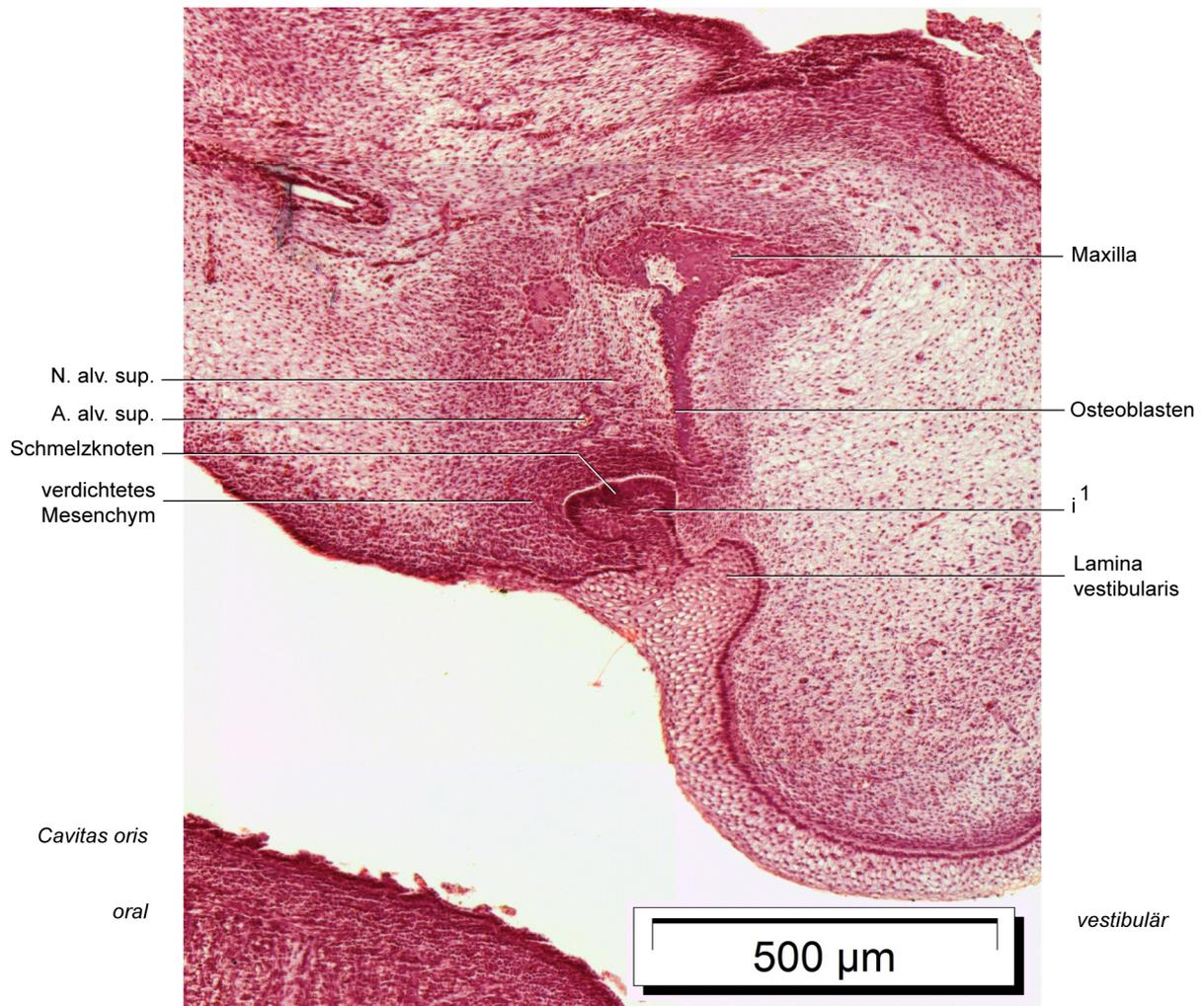


Abb. 27: Embryo PAU 50787 (40 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlage des i¹ im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.



Abb. 28: Embryo PAU 50787 (40 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlage des i^2 im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

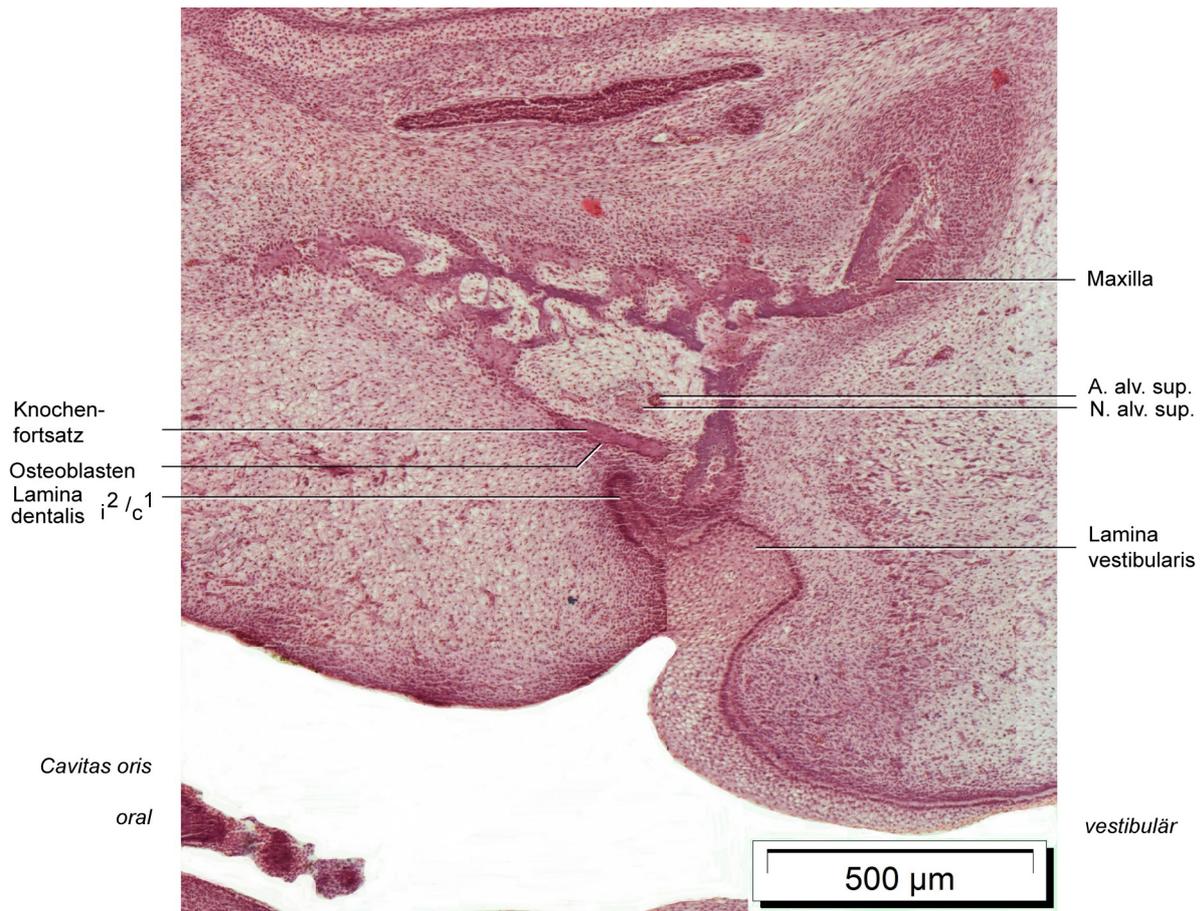


Abb. 29: Embryo PAU 50787 (40 mm SSL).

Histologische Darstellung der Lamina dentalis im Übergang von der Zahnanlage des i^2 zum c^1 im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

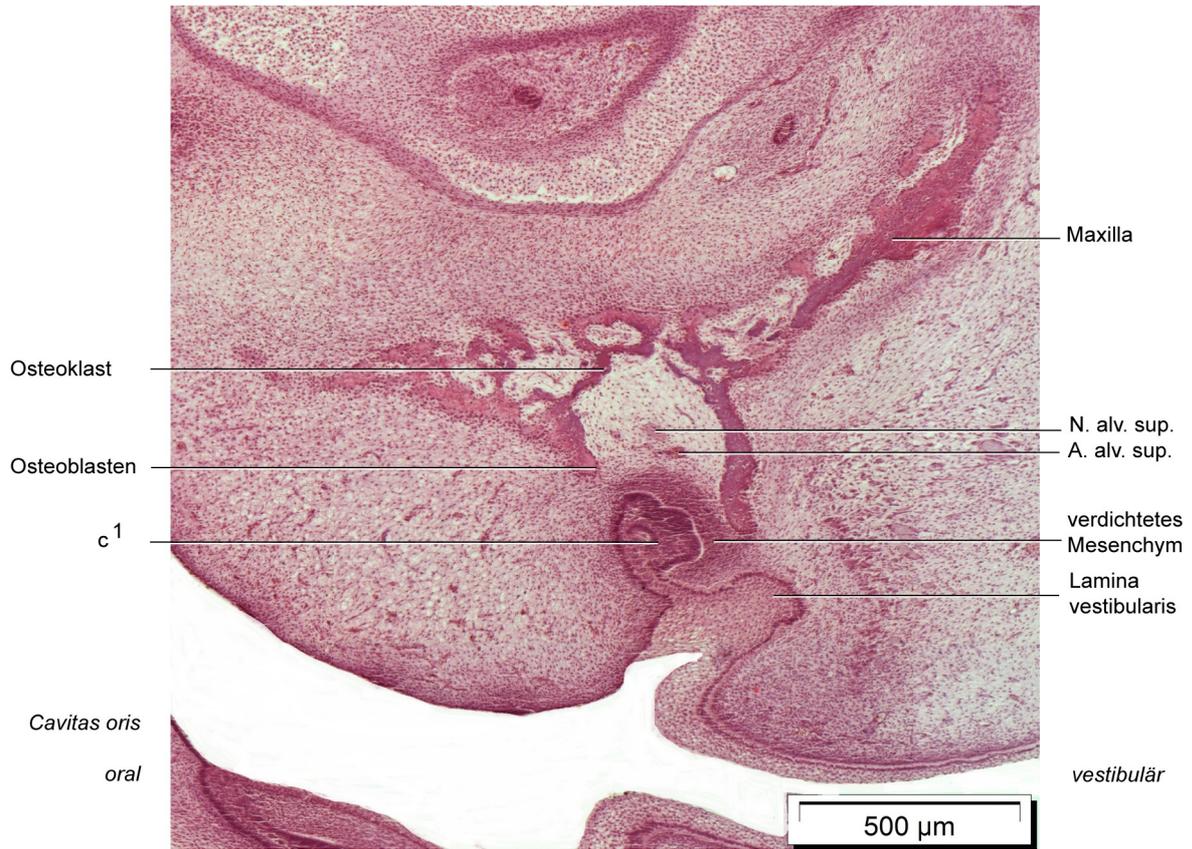


Abb. 30: Embryo PAU 50787 (40 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlage des c¹ im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

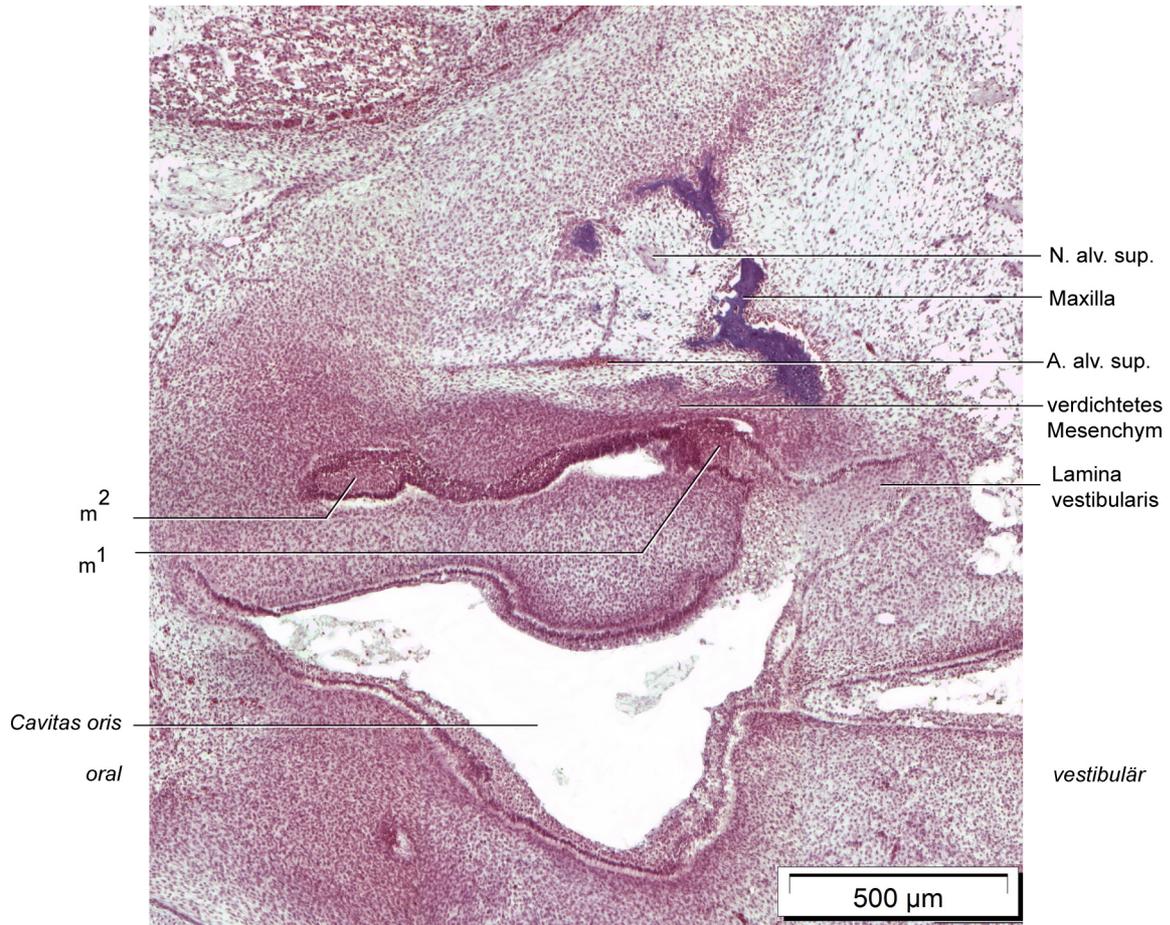


Abb. 31: Embryo KAR 200789 (45 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlagen m^1 und m^2 im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

6.8 Schnittserienrekonstruktion des Embryos SIM (240489), 54 mm SSL, 9. Woche

Dieser Embryo hat eine Scheitel-Steiß-Länge von 54 mm, dies entspricht etwa der 9. Schwangerschaftswoche.

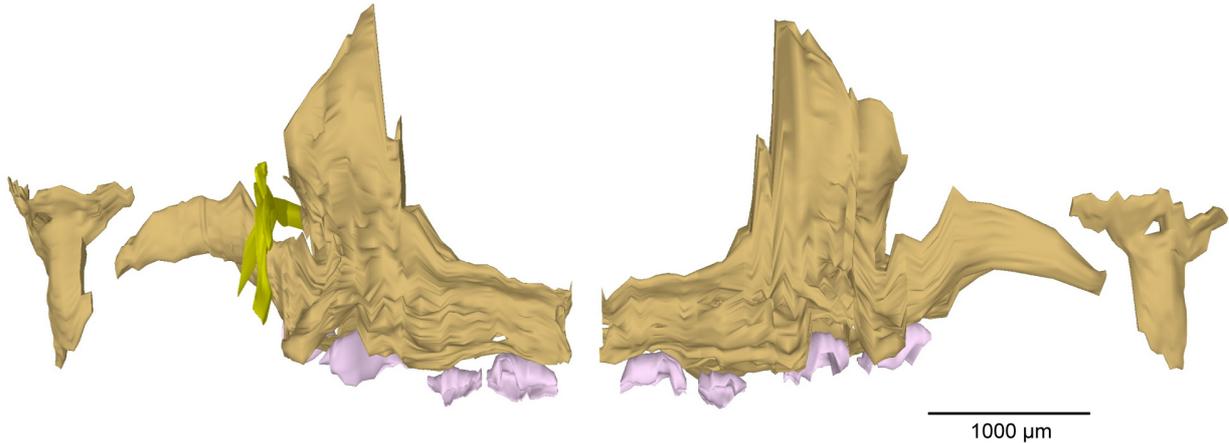


Abb. 32: Embryo SIM 240489 (54 mm SSL).

Übersichtsrekonstruktion der Maxilla mit Darstellung der Mesenchymverdichtung der Zahnanlagen (lila) der 1. Dentition sowie des N. infraorbitalis (rechts). Ansicht von frontal.

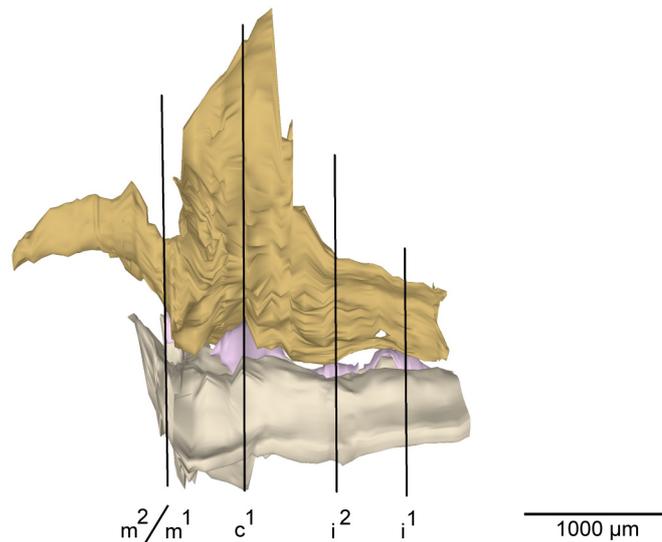


Abb. 33: Embryo SIM 240489 (54 mm SSL).

Darstellung der rechten Hälfte der Maxilla in der Ansicht von frontal. Eingezeichnet sind die vertikal liegenden Schnittebenen der Zahnanlagen, die im Folgenden beschrieben werden.

Zahnanlage des i^1

Die Anlage i^1 befindet sich im Kappenstadium. Die Ränder der Zahnanlage sind rund und bauchig geformt. Die Zahnanlage ist in ihrer Breite unterschiedlich ausgebildet. Im mesialen Bereich ist sie schmaler als im distalen. Hier ist ihre Ausformung vergleichbar mit einem offenen Trog. Die mesio-distale Ausrichtung ist größer als die vestibulo-orale. In der Mitte der Zahnanlage befindet sich eine Nische, in welche der Schmelzknoten eingelagert ist (Abb. 34). Die Kappe der Zahnanlage des i^1 erhebt sich etwas nach vestibulär über die Vestibularleiste (Abb. 34).

Die vestibulären Ausläufer der Maxilla befinden sich in direkter Umgebung ($80\ \mu\text{m}$) zur Zahnanlage. Die dorsalen Ausläufer der Maxilla halten hier einen größeren Abstand ein ($250\ \mu\text{m}$). Zwischen beiden Ausläufern der Maxilla zeigt sich die spätere Alveole, in der der N. alveolaris superior und die A. alveolaris superior enthalten sind.

Cranial von der Zahnanlage befindet sich kondensiertes Mesenchym, vor allem um die Randwülste und den Schmelzknoten. Die Verdichtung des Mesenchyms cranial der Zahnanlage hat dort einen rundlicheren ausgeformten Charakter, im Gegensatz zum vorigen Stadium, wobei dies ein flacheres Aussehen hat.

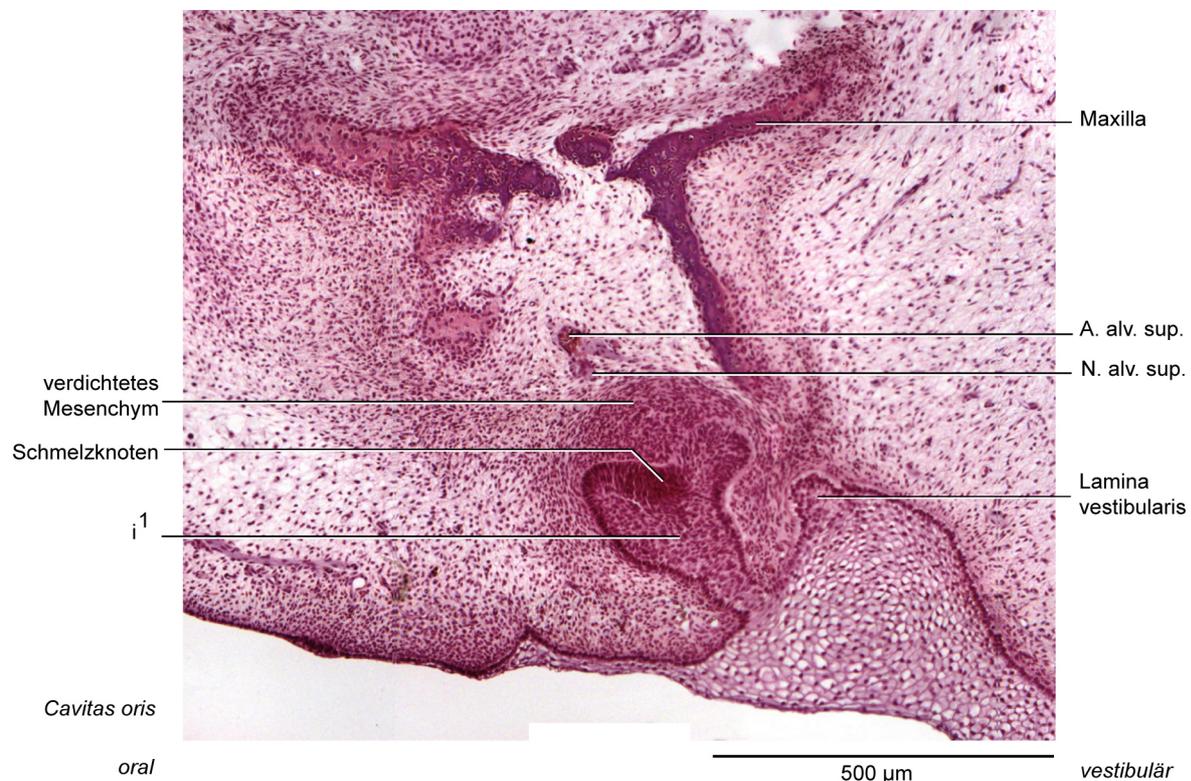


Abb. 34: Embryo SIM 240489 (54 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlage des i^1 im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

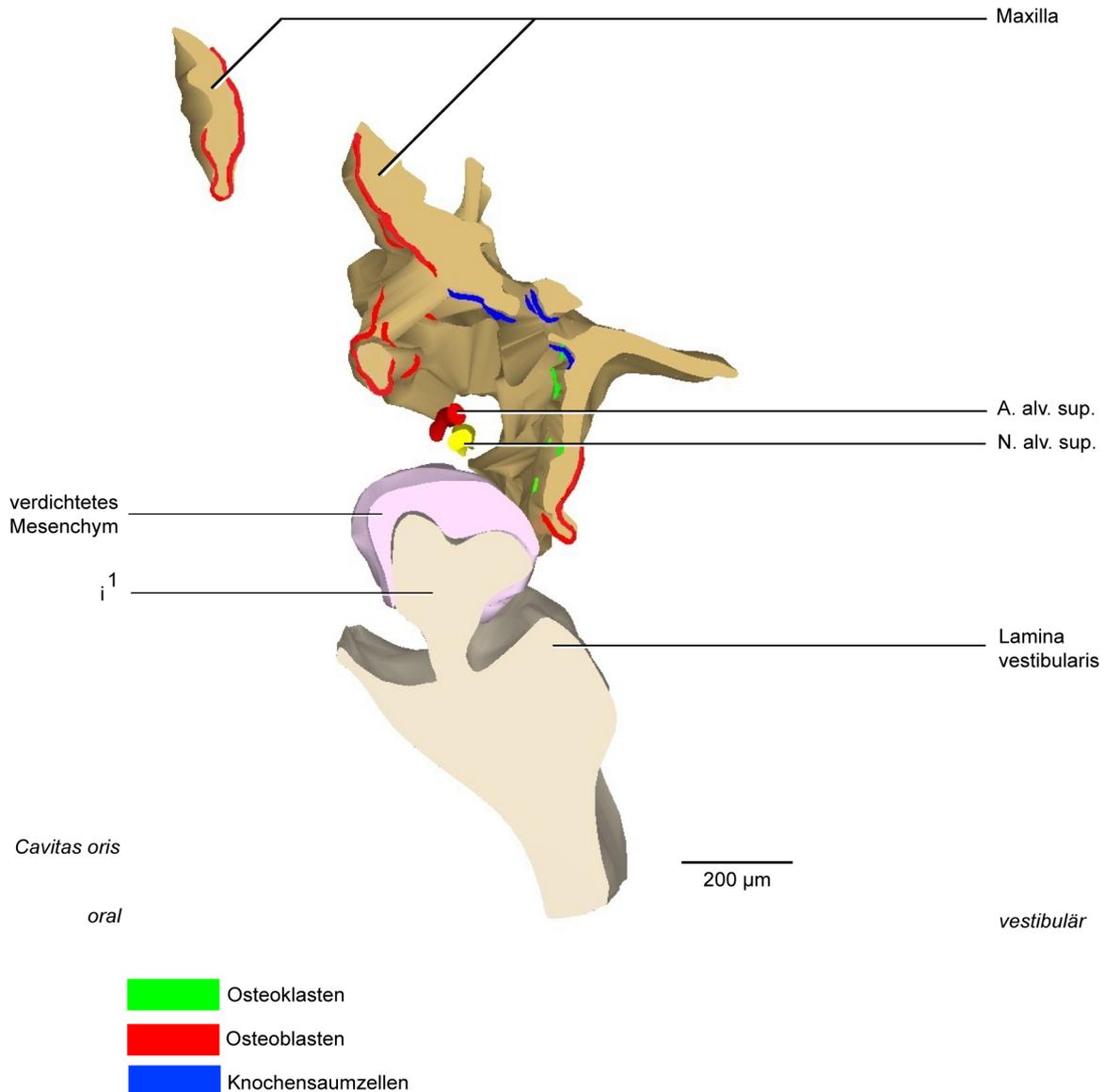


Abb. 35: Embryo SIM 240489 (54 mm SSL).

Teilrekonstruktion zur Darstellung der Lagebeziehung zwischen der rechten Zahnanlage des i^1 und der Maxilla in der Ansicht von lateral.

Veranschaulichung der Knochenumbauvorgänge an der Maxilla in Beziehung zur räumlichen Ausdehnung benachbarter Strukturen (N. alveolaris superior und A. alveolaris superior). Die Ausläufer der Maxilla werden von Osteoblasten ausgekleidet. Am Boden der späteren Alveole (cranial) zeigen sich einige Osteoklasten, welche von Knochensaumzellen begleitet werden. Entlang der inneren Wand der vestibulären Ausläufer der Maxilla befindet sich eine resorptive Zone mit Osteoklasten, auch nahe des verdichteten Mesenchyms des 1. Milchschneidezahnes.

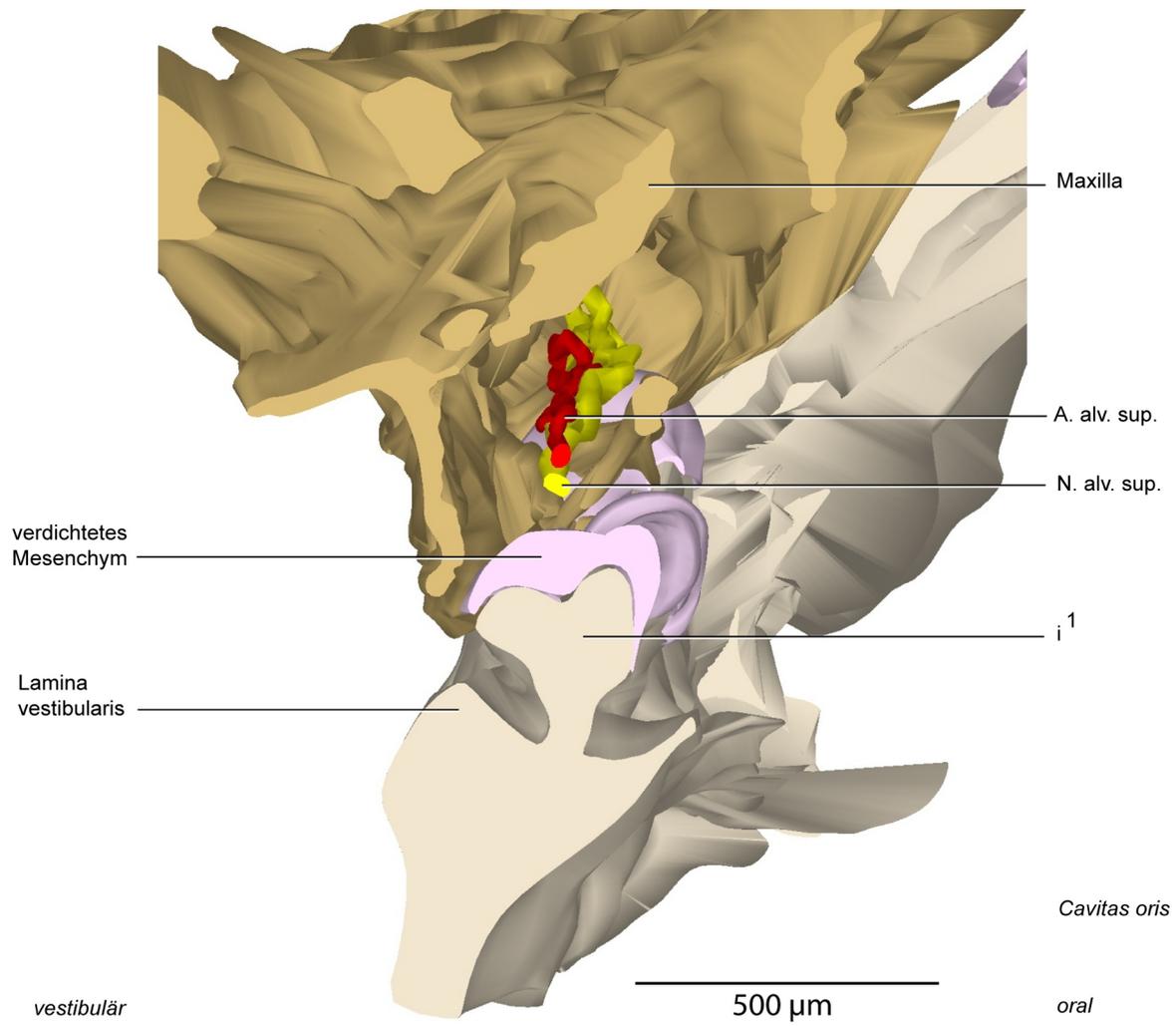


Abb. 36: Derselbe Embryo SIM 240489 (54 mm SSL) in der Ansicht von medial.

Zahnanlage i^2

Die Zahnanlage i^2 hat das Kappenstadium erreicht. Die Kappe ist schmaler als die des zentralen Schneidezahnes. Die Form der Kappe hat eine annähernd gleiche Ausdehnung in mesio-distaler und vestibulo-oraler Richtung.

Die craniale Sicht zeigt die Bildung eines flachen Troges. Eine Nische in der Mitte ist sichtbar. Die Entfernung der Zahnanlage zur Vestibularleiste ist hier zweimal größer als die Entfernung in Region i^1 .

Der Schmelzknoten ist schwach ausgebildet.

Ein Ausläufer der Maxilla befindet sich vestibulär von der Zahnanlage in 100 μm Entfernung. Ein schmaler Knochenfortsatz zieht sich cranial von der Zahnanlage von vestibulär in Richtung oral.

Um die Anlage zeigt sich kondensiertes Mesenchym.



Abb. 37: Embryo SIM 240489 (54 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlage des i^2 im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

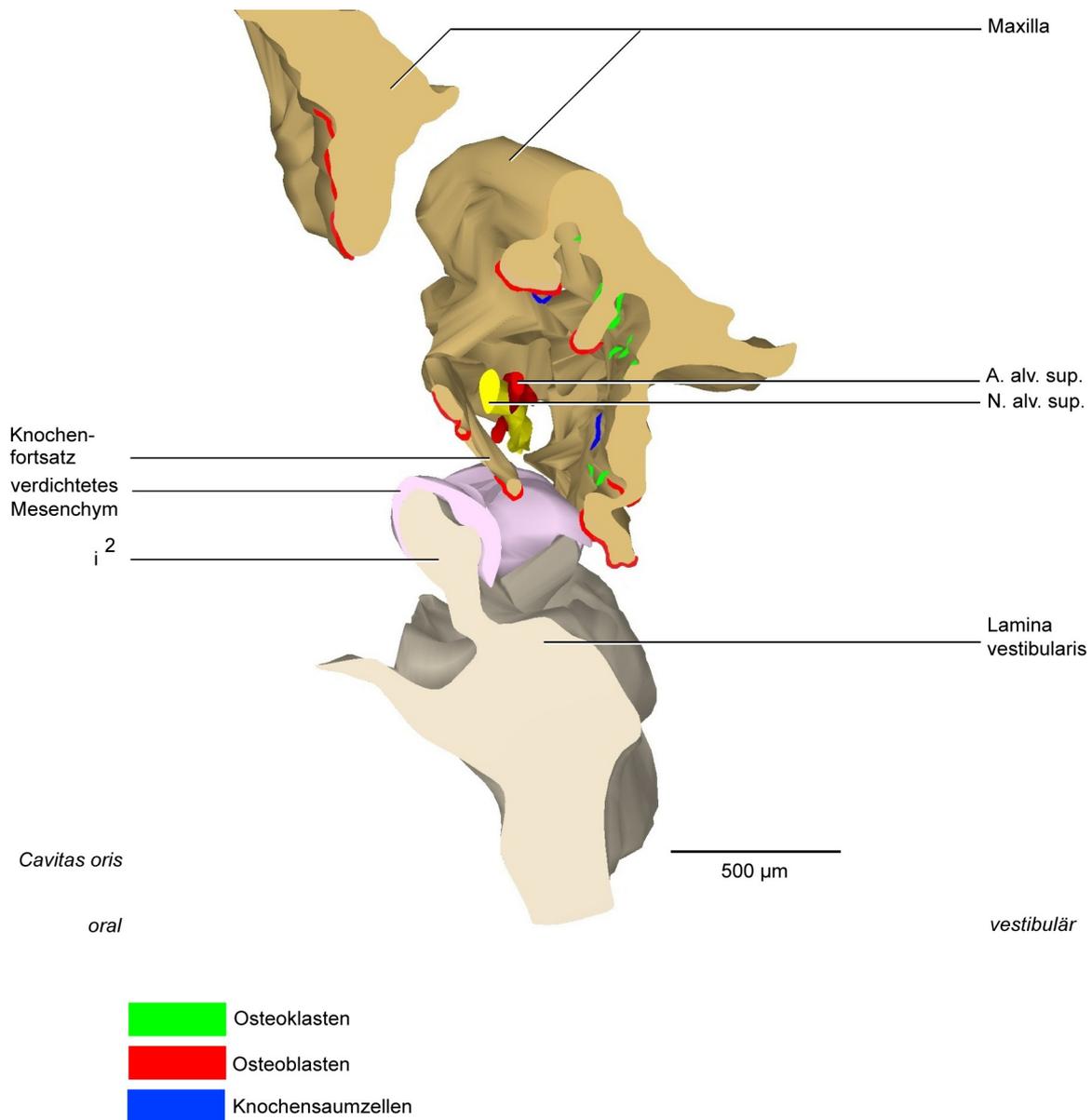


Abb. 38: Embryo SIM 240489 (54 mm SSL).

Teilrekonstruktion zur Darstellung der Lagebeziehung zwischen der rechten Zahnanlage des i^2 und der Maxilla in der Ansicht von lateral.

Veranschaulichung der Knochenumbauvorgänge an der Maxilla in Beziehung zur räumlichen Ausdehnung benachbarter Strukturen (N. alveolaris superior und A. alveolaris superior).

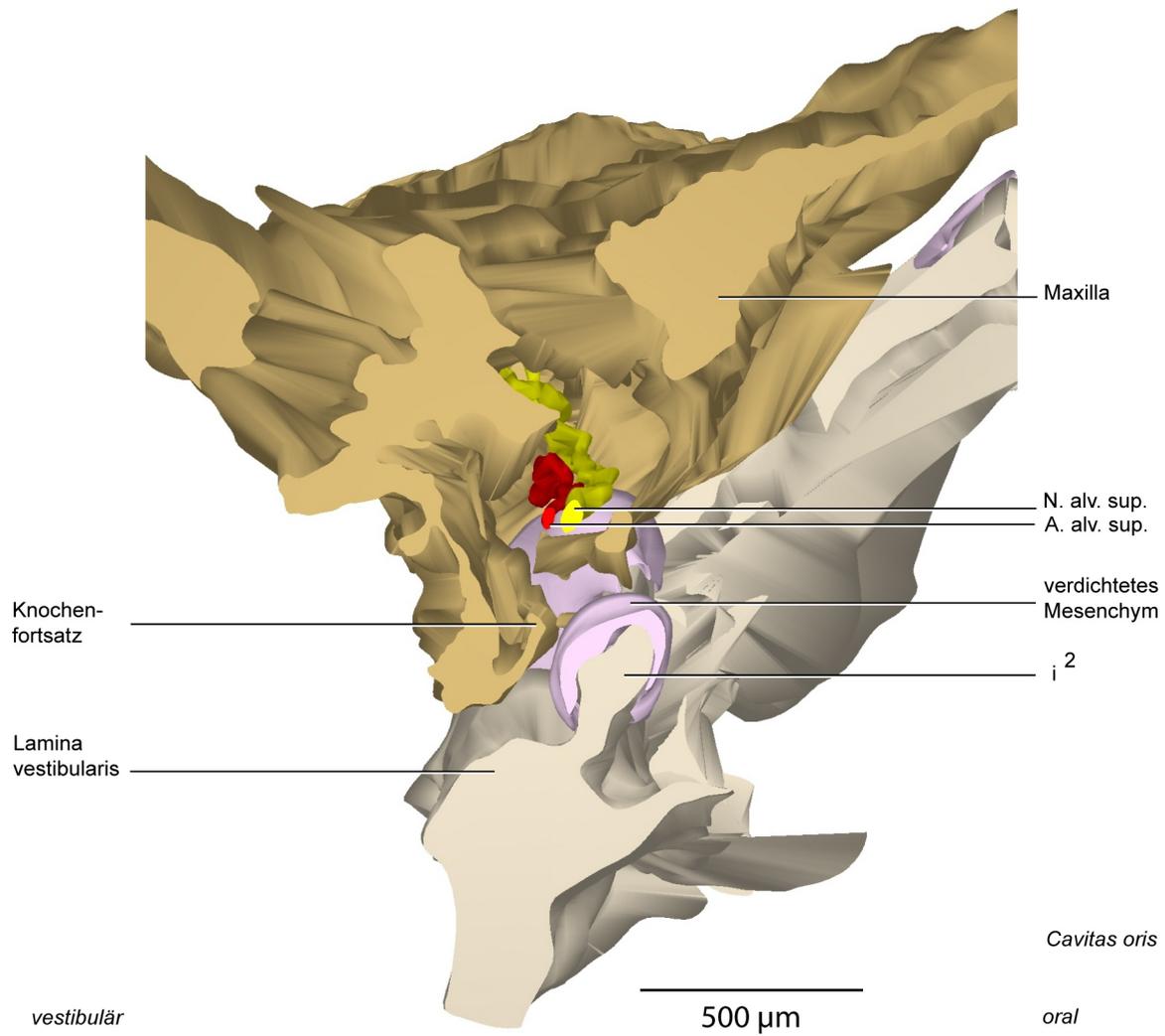


Abb. 39: Derselbe Embryo SIM 240489 (54 mm SSL) in der Ansicht von medial.

Zahnanlage des c¹

Die Zahnanlage c¹ befindet sich im Glockenstadium. Die Form der Glocke ist mesial und distal dünn auslaufend. Vestibulär und palatinal sind die Ränder wesentlich dicker. Die Gestalt der Glocke ist nach vestibulär abgeknickt.

Um die Zahnanlage zeigt sich verdichtetes Mesenchym. Der Schmelzknoten ist deutlich ausgebildet.

Die Ausläufer der Maxilla reichen bis an die Zahnanlage heran. Die Distanz beträgt 50 µm.

In der Höhle, welche die Maxilla cranial der Zahnanlage formt, befinden sich die A. alveolaris superior und der N. alveolaris superior.

Eine orale Spaltbildung im Epithel geht aus der Vestibular- und Zahnleiste hervor. Dies ist der Beginn der Ausformung des Vestibulums, wobei sich Vestibulär- und Dentallamina voneinander entfernen.



Abb. 40: Embryo SIM 240489 (54 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlage des c¹ im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

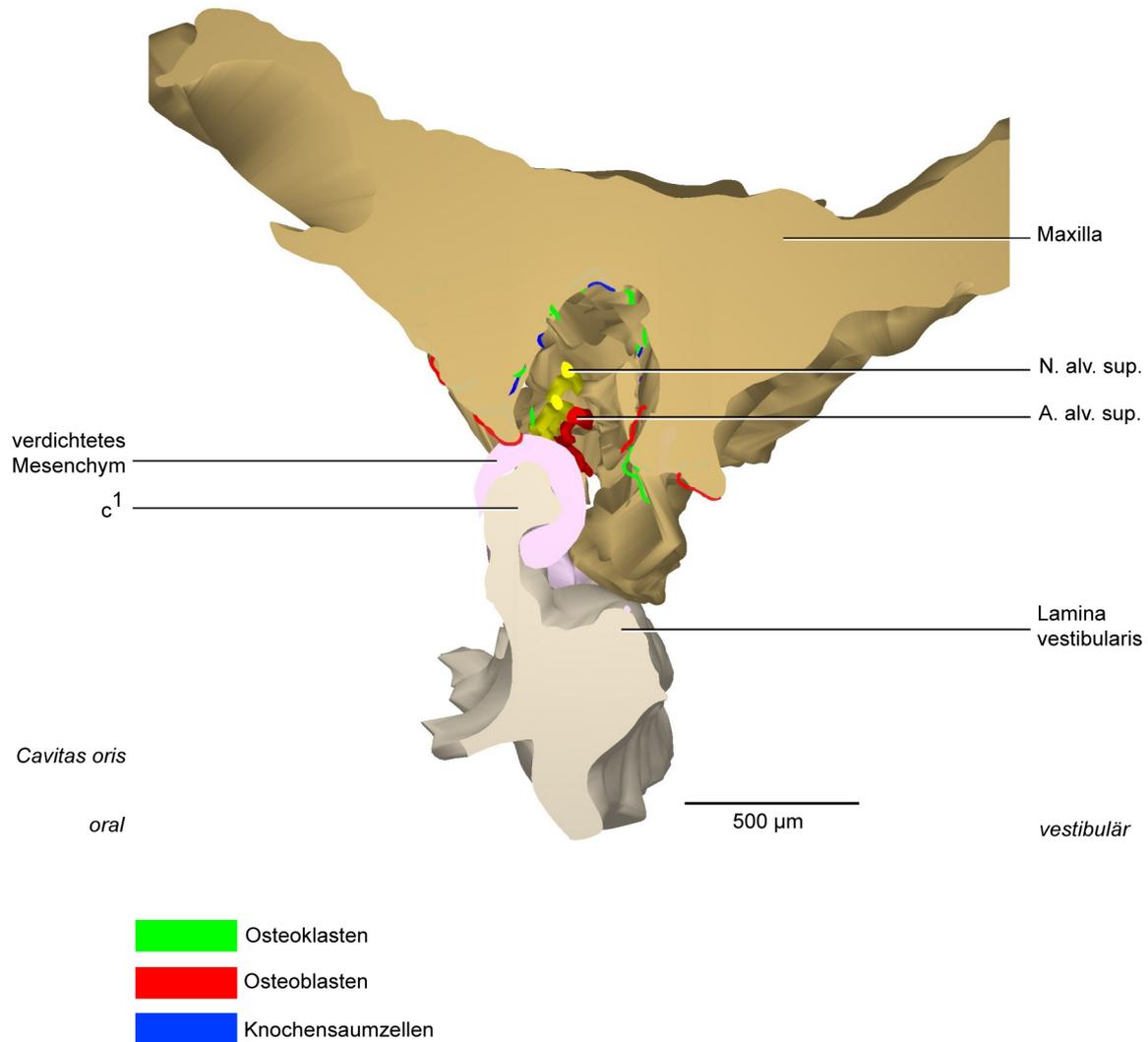


Abb. 41: Embryo SIM 240489 (54 mm SSL).

Teilrekonstruktion zur Darstellung der Lagebeziehung zwischen der rechten Zahnanlage des c¹ und der Maxilla in der Ansicht von lateral.

Veranschaulichung der Knochenumbauvorgänge an der Maxilla in Beziehung zur räumlichen Ausdehnung benachbarter Strukturen (N. alveolaris superior und A. alveolaris superior).

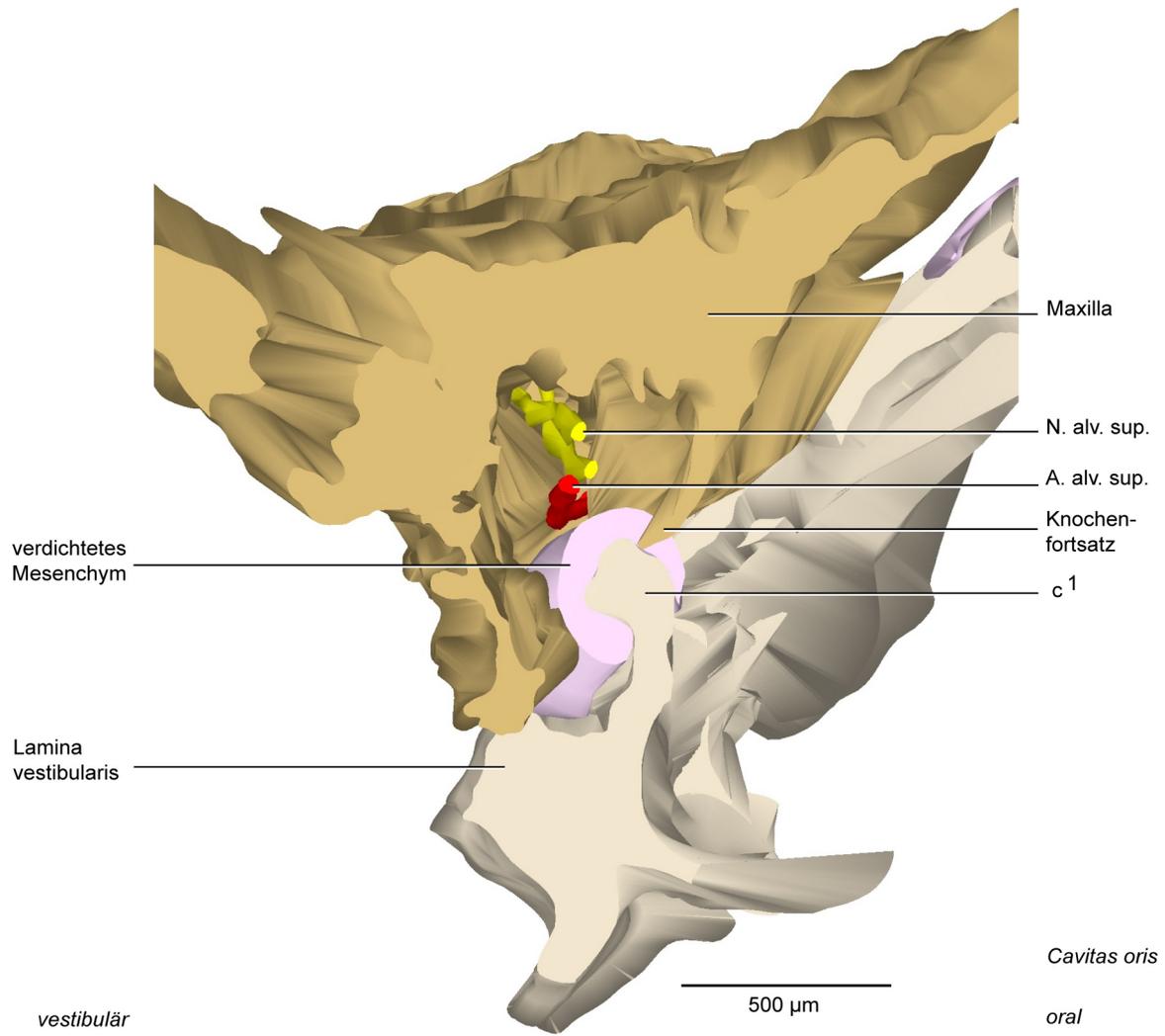


Abb. 42: Derselbe Embryo SIM 240489 (54 mm SSL) in der Ansicht von medial.

Zahnanlage m¹

Die Zahnanlage m¹ befindet sich im Glockenstadium. Diese Anlage ist die größte von diesem Embryo. Die Zahnanlage überragt deutlich die Vestibularleiste. Oberhalb der Anlage sind sowohl der N. alveolaris superior als auch die A. alveolaris superior zu erkennen. Der Schmelzknoten ist schwach ausgebildet.

In der Region zwischen c¹ und m¹ dehnt sich die Maxilla in Richtung Vestibularleiste aus, wobei nach cranial wesentlich mehr Platz zum Knochen (220 µm) zu erkennen ist. Distal befindet sich keine Knochensubstanz.

Zahnanlage m²

Die Zahnanlage m² befindet sich im Knospenstadium. Die Erscheinung der Anlage ist flach, ein Schmelzknoten ist nicht erkennbar.

Die Maxilla hat eine Entfernung von 440 µm zum zweiten Milchmolaren. Cranial und posterior ist kein Knochen vorhanden. In anteriorer Richtung liegt die Zahnanlage des m¹.



Abb. 43: Embryo SIM 240489 (54 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlagen m^1 und m^2 im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

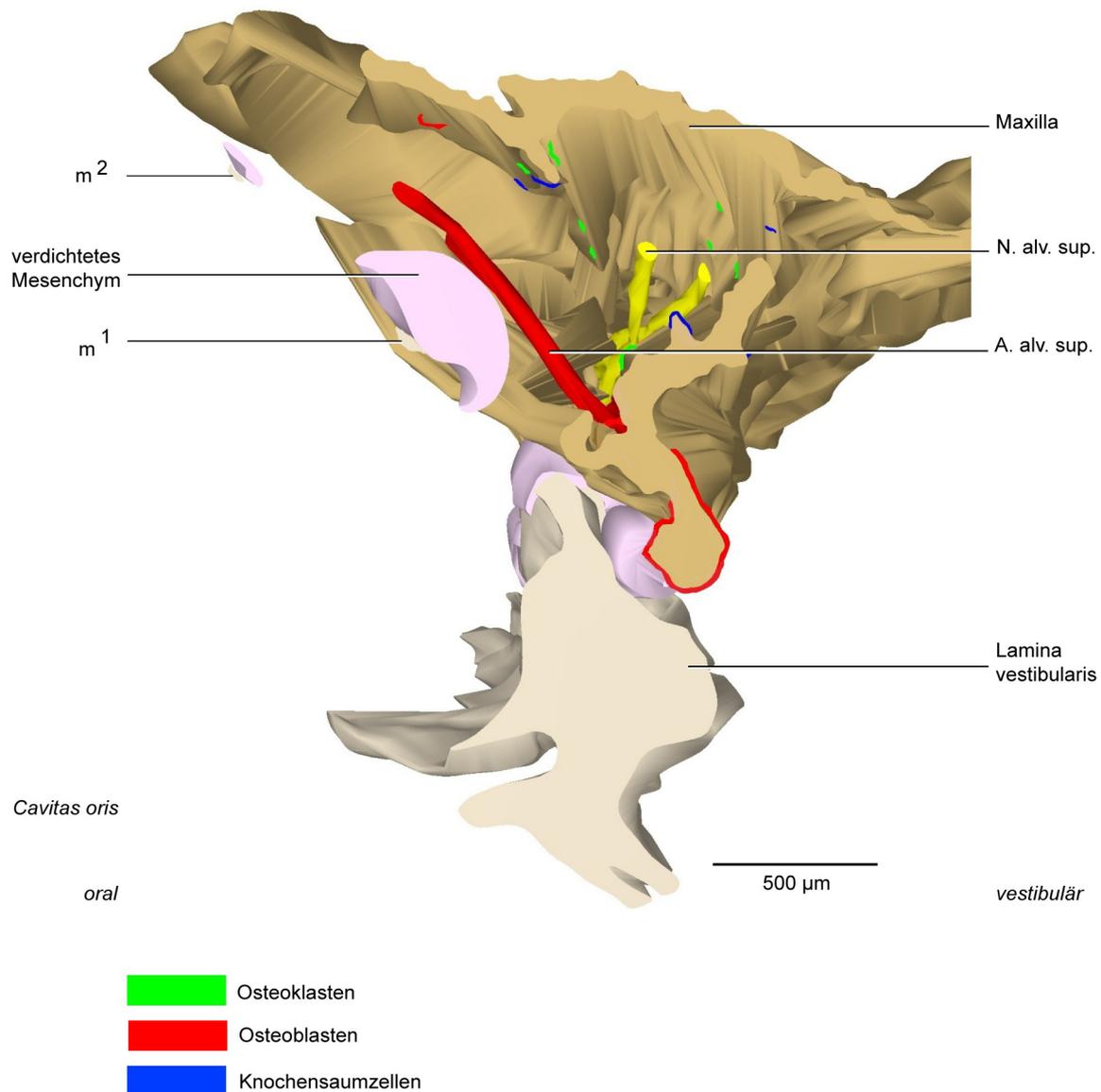


Abb. 44: Embryo SIM 240489 (54 mm SSL).

Teilrekonstruktion zur Darstellung der Lagebeziehung zwischen den rechten Zahnanlagen m¹, m² und der Maxilla in der Ansicht von lateral.

Veranschaulichung der Knochenumbauvorgänge an der Maxilla in Beziehung zur räumlichen Ausdehnung benachbarter Strukturen (N. alveolaris superior und A. alveolaris superior).

Osteoblasten kleiden den vestibulären Ausläufer der Maxilla aus. Cranial des m¹ befinden sich vereinzelte Osteoklasten und Knochensaumzellen. Cranial des m² sind wenige Osteoblasten sichtbar.

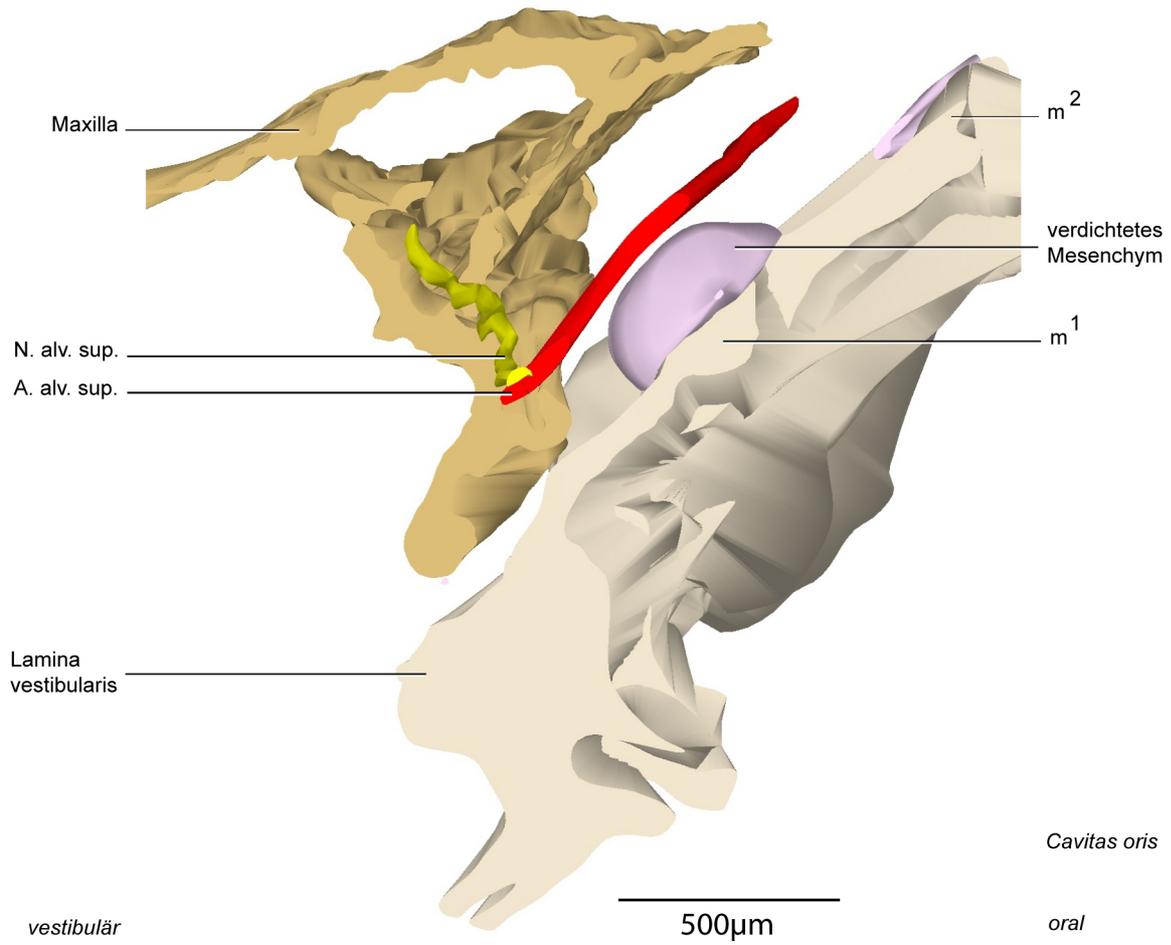


Abb. 45: Derselbe Embryo SIM 240489 (54 mm SSL) in der Ansicht von medial.

Knochenform

Auffällig ist eine größere Knochenbrücke distal vom Milcheckzahn.

Knochenumbauvorgänge:

Alle Umbauzonen sind deutlich zu erkennen, wobei der Anbau überwiegt.

Die Maxilla wächst, Osteoblasten sind oralwärts vor allem am Knochen vestibulär und palatinal der Zahnanlage vorzufinden.

Resorptive Felder mit Ruhezonen im Bereich der späteren Alveole sind cranial der Zahnanlage anzutreffen.

Kombinierte Ruhe- und Abbauzonen sind auf inneren Flächen der alveolären Knochenbälkchen lokalisiert (kaudal).

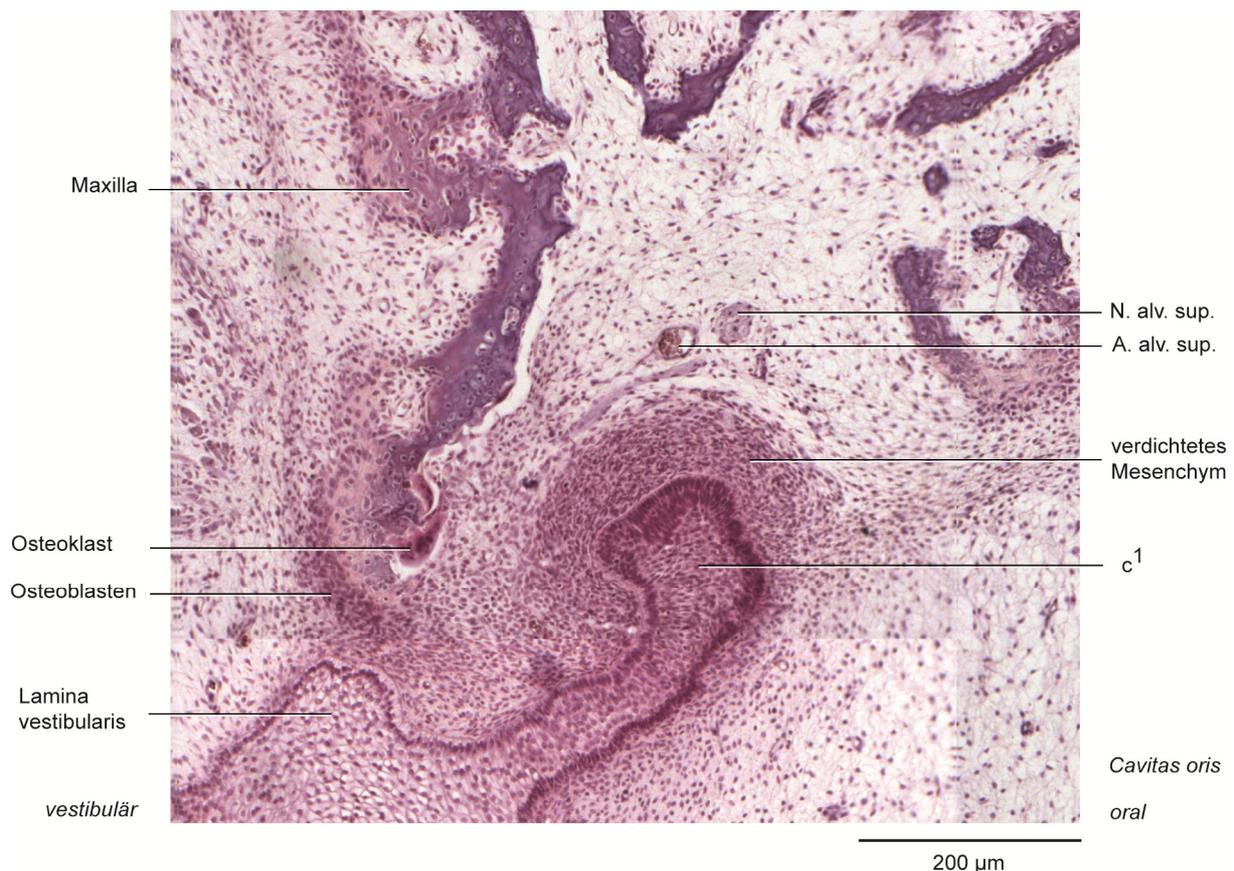


Abb. 46: Embryo SIM 240489 (54 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlage c¹ im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

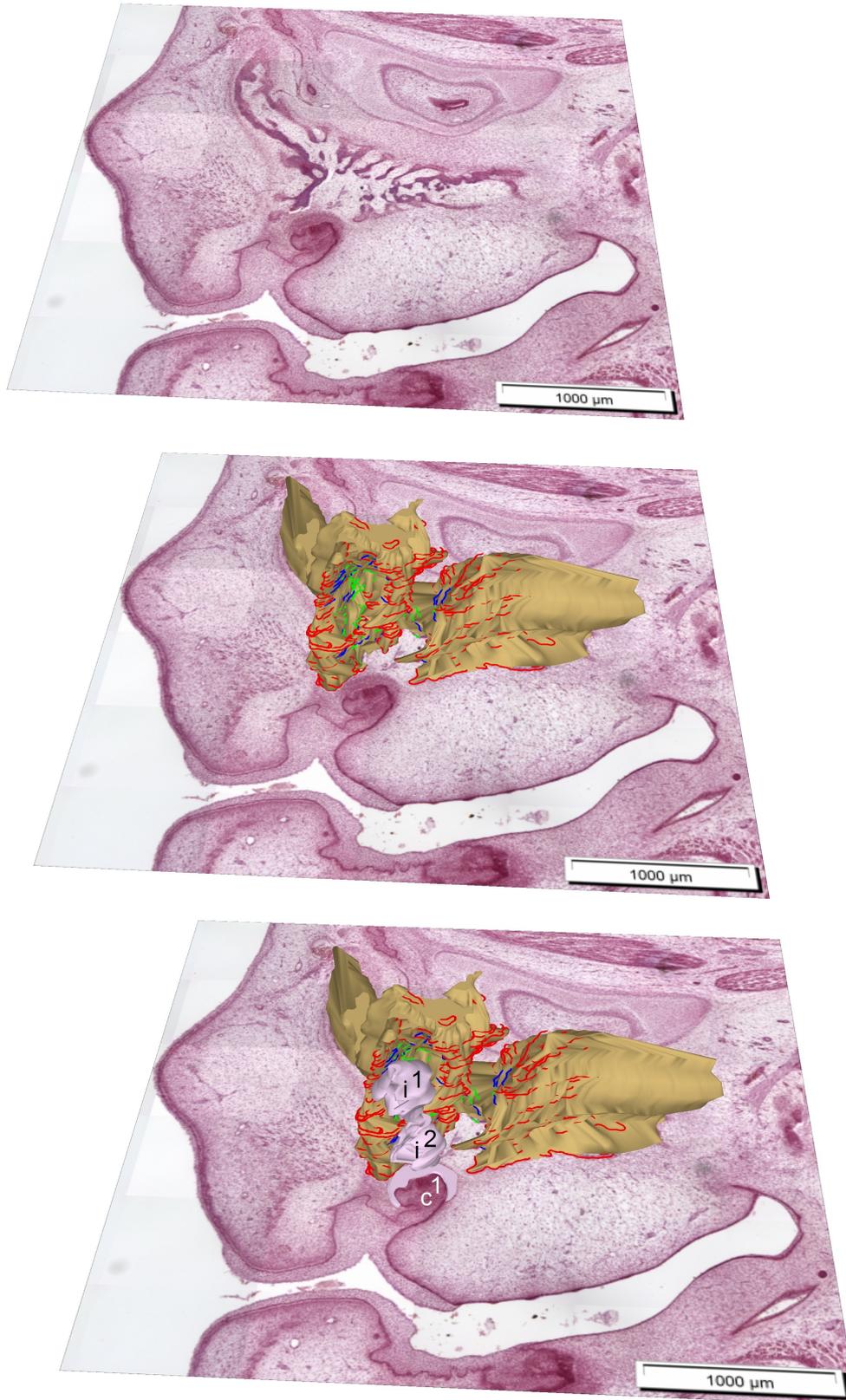


Abb. 47: Embryo SIM 240489 (54 mm SSL).

Histologische Darstellung des c^1 im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung. Darstellung der rechten Maxilla mit den Zahnanlagen des i^1 , i^2 und c^1 in der Ansicht von medial. Knochenumbauzonen: grün – Resorption; rot – Apposition; blau – inaktive Region

6.9 Embryonen 55 – 67 mm SSL, 9. – 10- Woche

Zum Studium dieser Entwicklungsphase standen vier Embryonen zur Verfügung.

Die Zahnanlagen haben das Glockenstadium erreicht. Das verdichtete Mesenchym um die jeweiligen Zahnanlagen zeigt sich zunehmend in kreisrunder Gestalt. Die Zahnanlagen sind durch lockeres Bindegewebe zum Knochen hin abgegrenzt.

Die Vestibularlamina formt sich lang gestreckt in Richtung cranial und erreicht bei i^2 und c^1 die gleiche Höhe der jeweiligen Zahnanlage.

Die Maxilla breitet sich bei i^2 und c^1 auch oral um die Zahnanlagen aus. Bukkal an c^1 fehlt allerdings die knöcherne Begrenzung (Abb. 50).

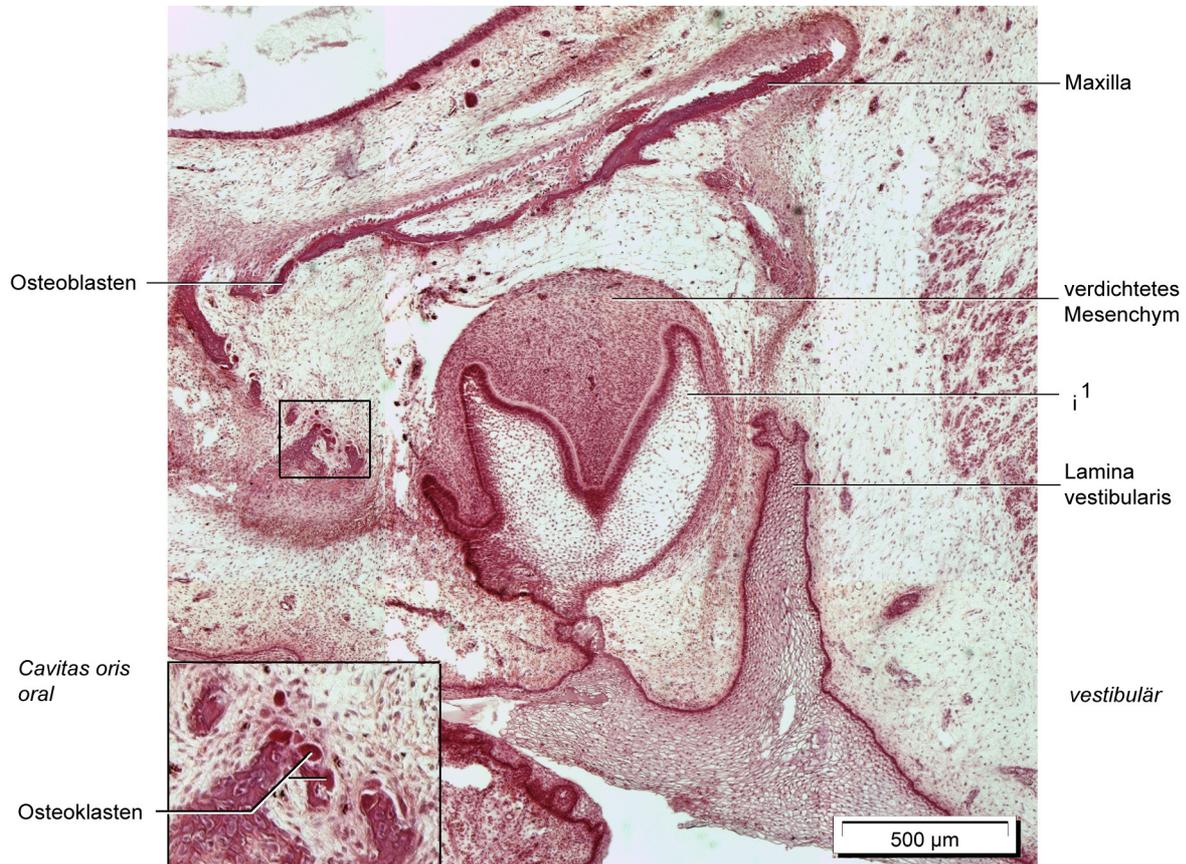


Abb. 48: Embryo URS 250889 (60 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlage des i^1 im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

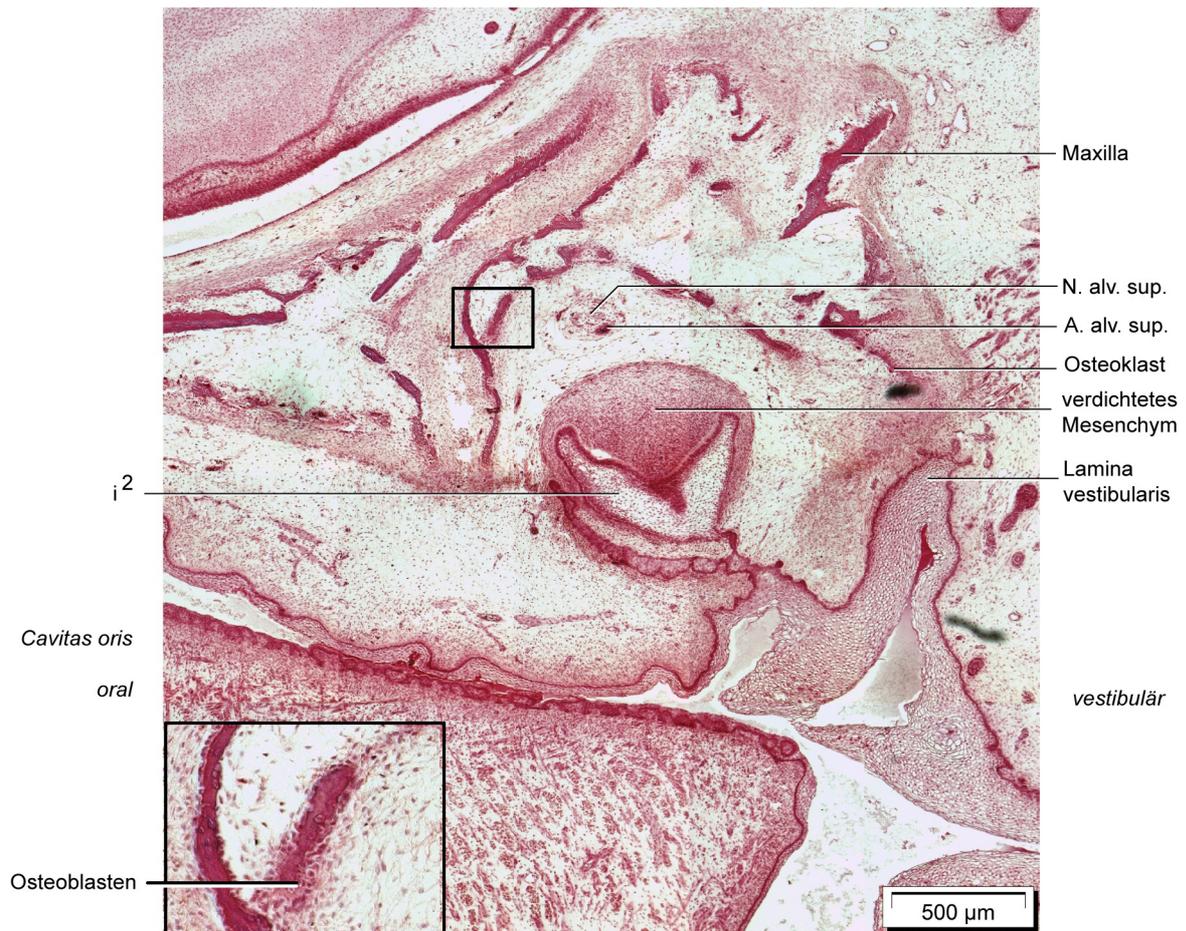


Abb. 49: Embryo URS 250889 (60 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlage des *i*² im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.



Abb. 50: Embryo URS 250889 (60 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlage des c¹ im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

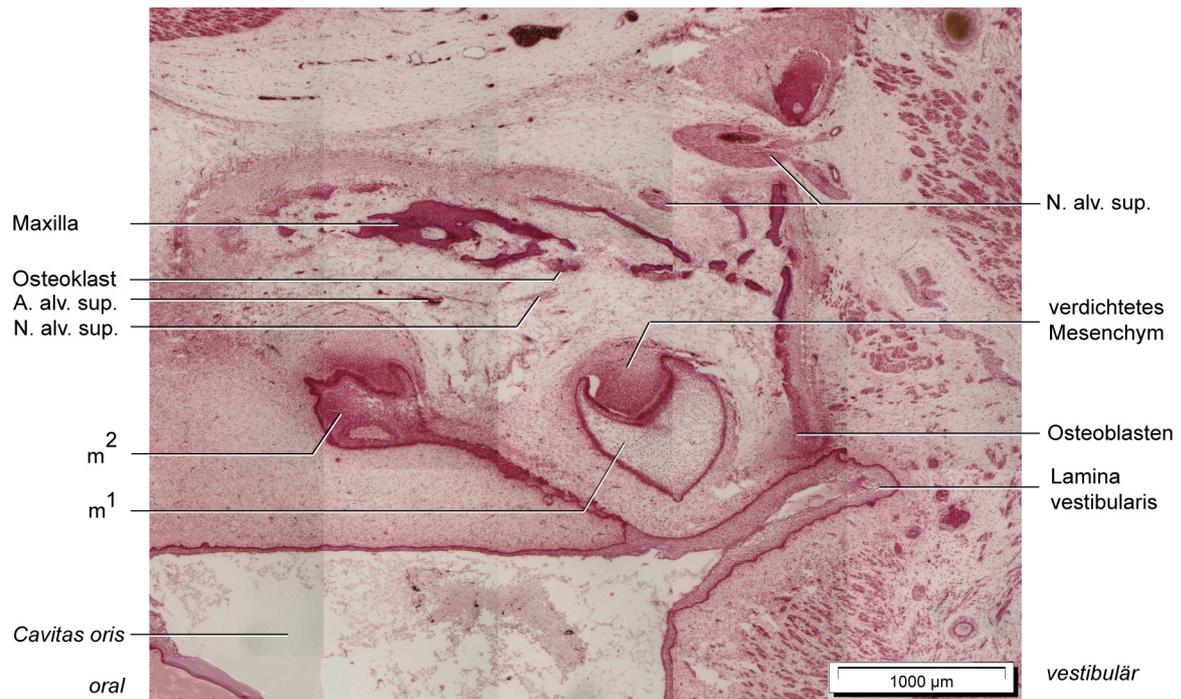


Abb. 51: Embryo URS 250889 (60 mm SSL).

Histologische Darstellung der Zahnanlagen m¹ und m² im sagittal-vertikalen Schnitt. HE-Färbung.

6.10 Schnittserienrekonstruktion des Embryos ART (270694), 68 mm SSL, 10. Woche

Dieser Embryo mit einer Scheitel-Steiß-Länge von 68 mm (10. Schwangerschaftswoche) wurde horizontal geschnitten. Die Schnitte sind in Hämatoxylin-Eosin gefärbt und der Höhenabstand zwischen den verwendeten Schnitten liegt bei 35 μm .

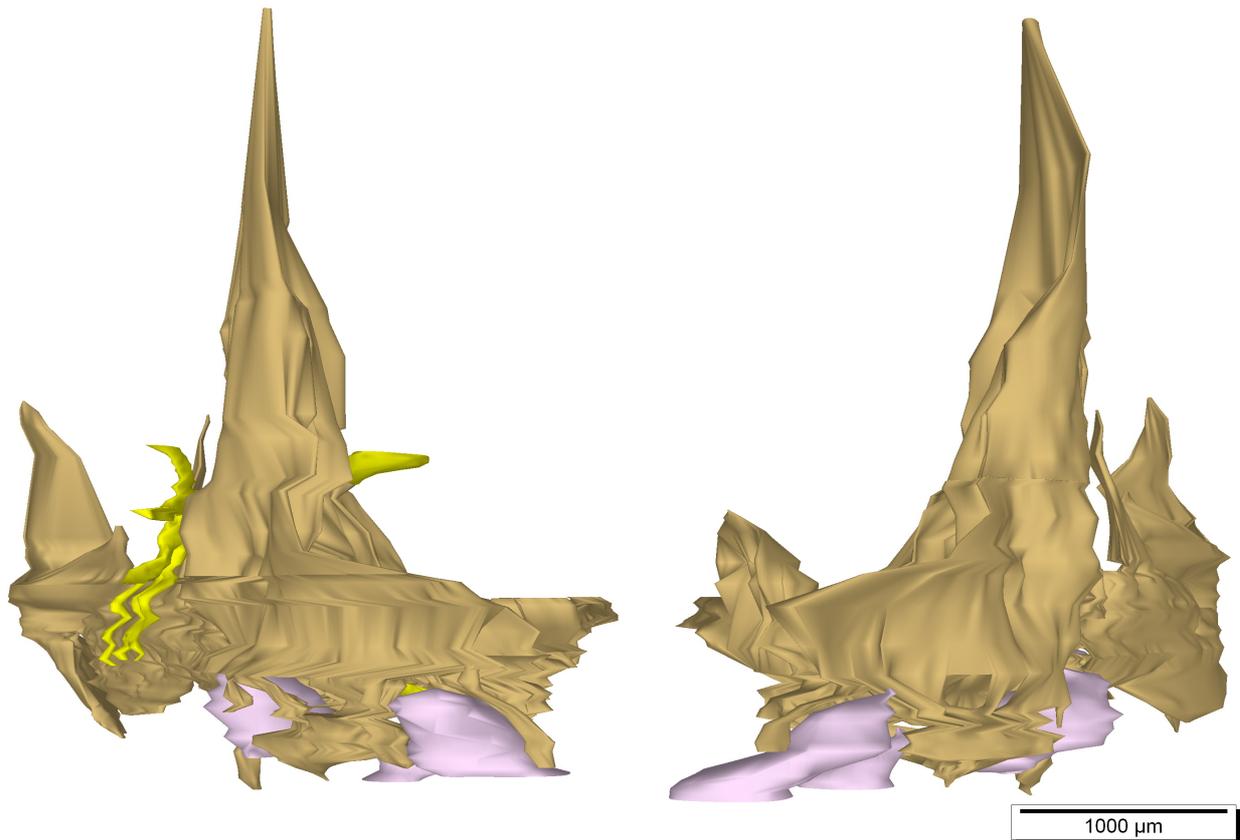


Abb. 52: Embryo ART 270694 (68 mm SSL).

Übersichtsrekonstruktion der Maxilla mit Darstellung der Mesenchymverdichtung der Zahnanlagen (lila) der 1. Dentition, sowie des N. infraorbitalis (rechts). Ansicht von frontal.

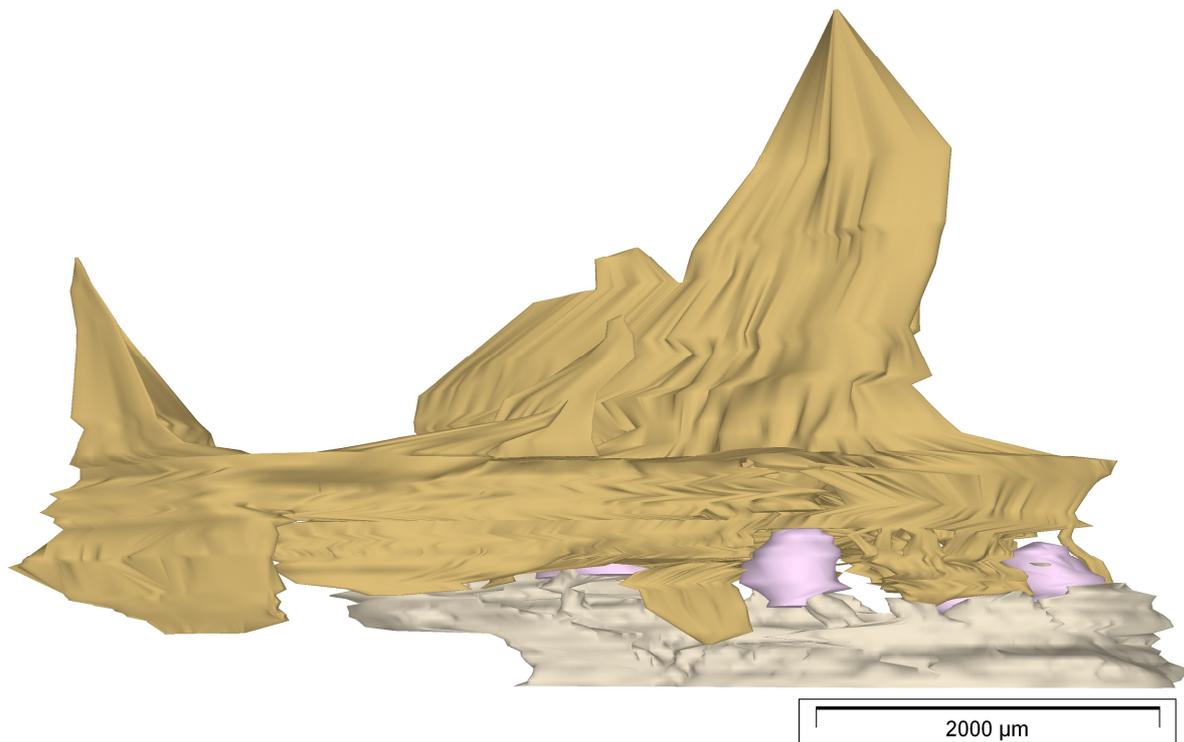


Abb. 53: Derselbe Embryo ART 270694 (68 mm SSL), rechte Maxilla in der Ansicht von lateral. Zusätzlich ist hier die Lamina dentalis (grau) mit dargestellt.

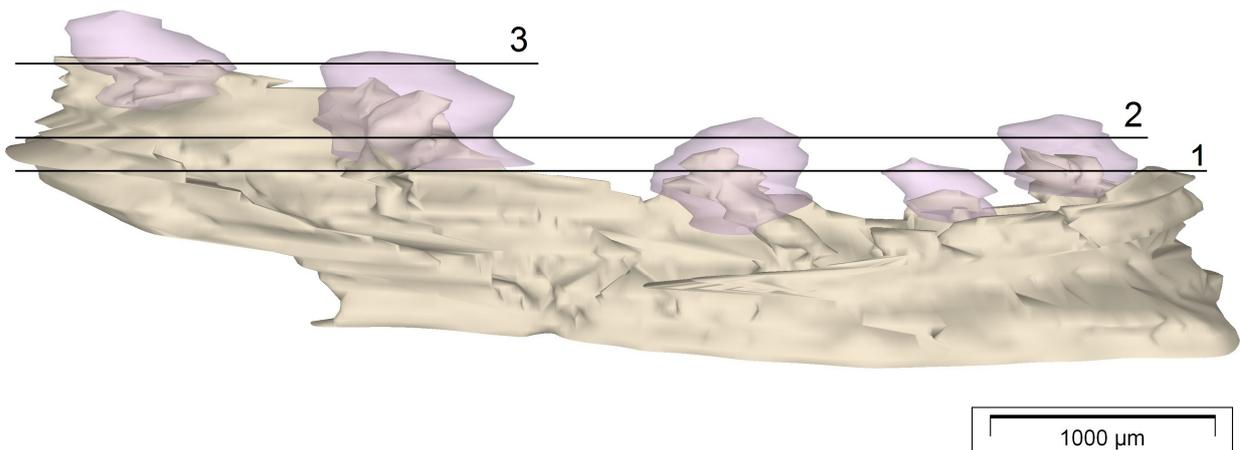


Abb. 54: Embryo ART 270694 (68 mm SSL).

Darstellung der Schnittebenen (1-3 vgl. Abb. 55, 56, 57) durch die rechte Lamina dentalis mit den Mesenchymverdichtungen der 1. Dentition in der Ansicht von lateral.

Zahnanlage des i^1

Die Zahnanlage des i^1 befindet sich im Glockenstadium. Der Abstand zwischen der Zahnanlage und der Vestibularleiste ist relativ klein im Gegensatz zum i^2 . Die Zahnanlage überragt die Vestibularleiste mit zwei Dritteln. Der Durchmesser der Glocke ist in mesio-distaler Richtung größer als in vestibulo-oraler Richtung. Das Mesenchym, welches die Zahnanlage umgibt, ist stark verdichtet.

Die Zahnanlage wird mesial und distal von Knochen begrenzt, vestibulär und palatinal nicht.

Zahnanlage des i^2

Die Zahnanlage des i^2 hat das Kappenstadium erreicht. Die Zahnanlage befindet sich etwas nach palatinal gelegen und ist in ihrem Durchmesser deutlich kleiner als der mittlere Schneidezahn.

Der Abstand der Zahnanlage zur Vestibularleiste ist größer als bei der Anlage des ersten oberen Schneidezahnes. Die Vestibularleiste wird von der Zahnanlage überragt, hier allerdings betrifft dies die gesamte Anlage.

Die Zahnanlage ist fast vollständig von Knochen begrenzt. Die Knochenwände sind vestibulär, palatinal und distal ausgebildet. Mesial von der Zahnanlage befindet sich kein Knochen.

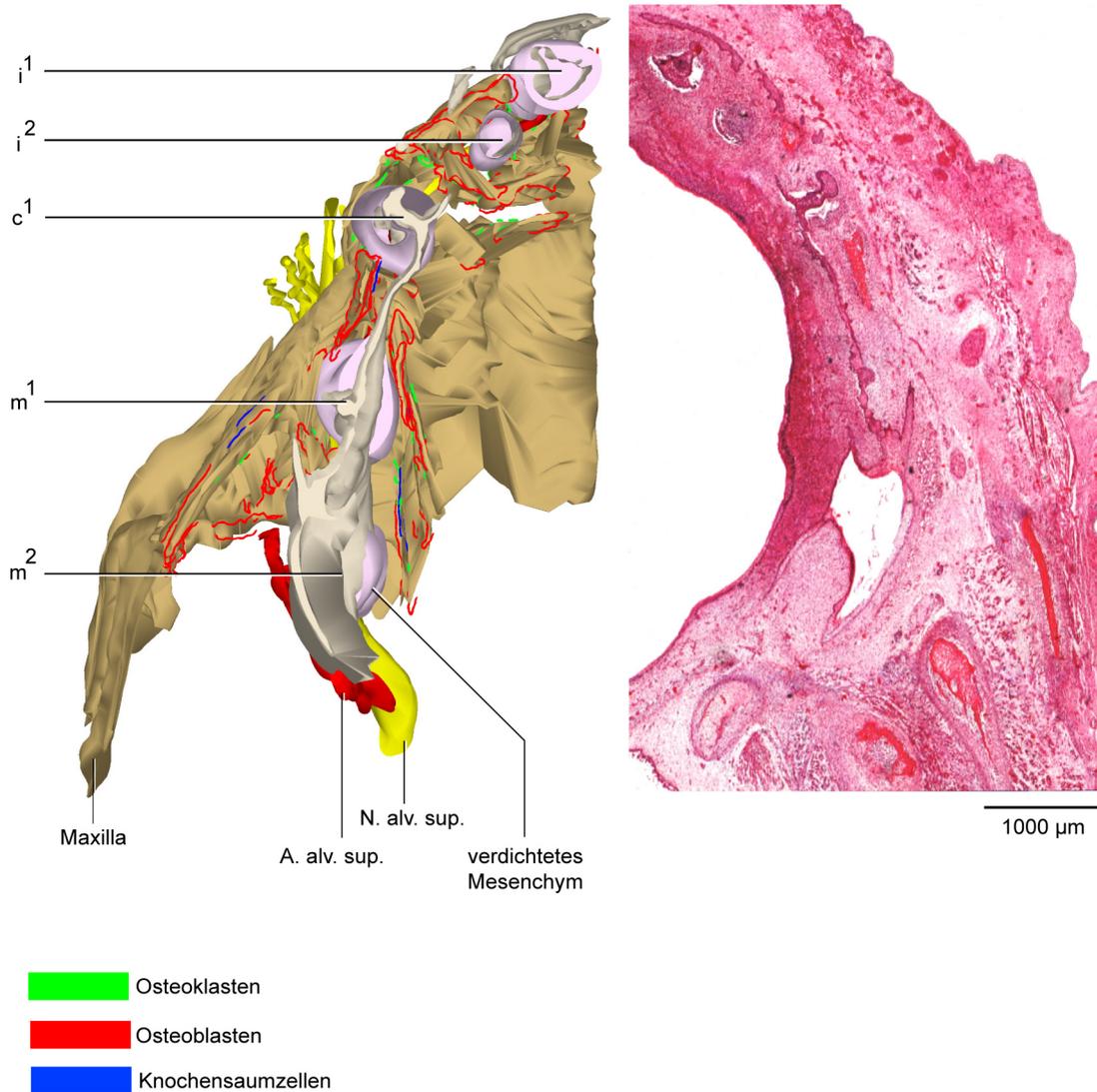


Abb. 55: Schnittebene 1

Embryo ART 270694 (68 mm SSL).

Übersichtsrekonstruktion der 1. Dentition im Bereich der rechten Hälfte der Maxilla in der Ansicht von kaudal. Linke Hälfte (rechts im Bild): Histologischer Horizontalschnitt (HE-Färbung) durch die Zahnanlagen.

Veranschaulichung der Knochenumbauvorgänge.

Diese Schnittebene zeigt vorwiegend mit Osteoblasten gesäumte Knochenfortsätze, diese sind besonders deutlich in der lateralen Ansicht (Abb. 58) erkennbar.

Zahnanlage des c^1

Die Anlage c^1 befindet sich im Glockenstadium. Die Glocke ist deutlich nach distal geneigt, wobei die Vestibularleiste vollständig von der Anlage überragt wird.

Die Zahnanlage ist von drei Seiten (mesial, palatinal und distal) von Knochen umgeben, jedoch nicht vestibulär. Dies zeigt sich in einem deutlichen Knochenfenster in Abb. 58 und 59.

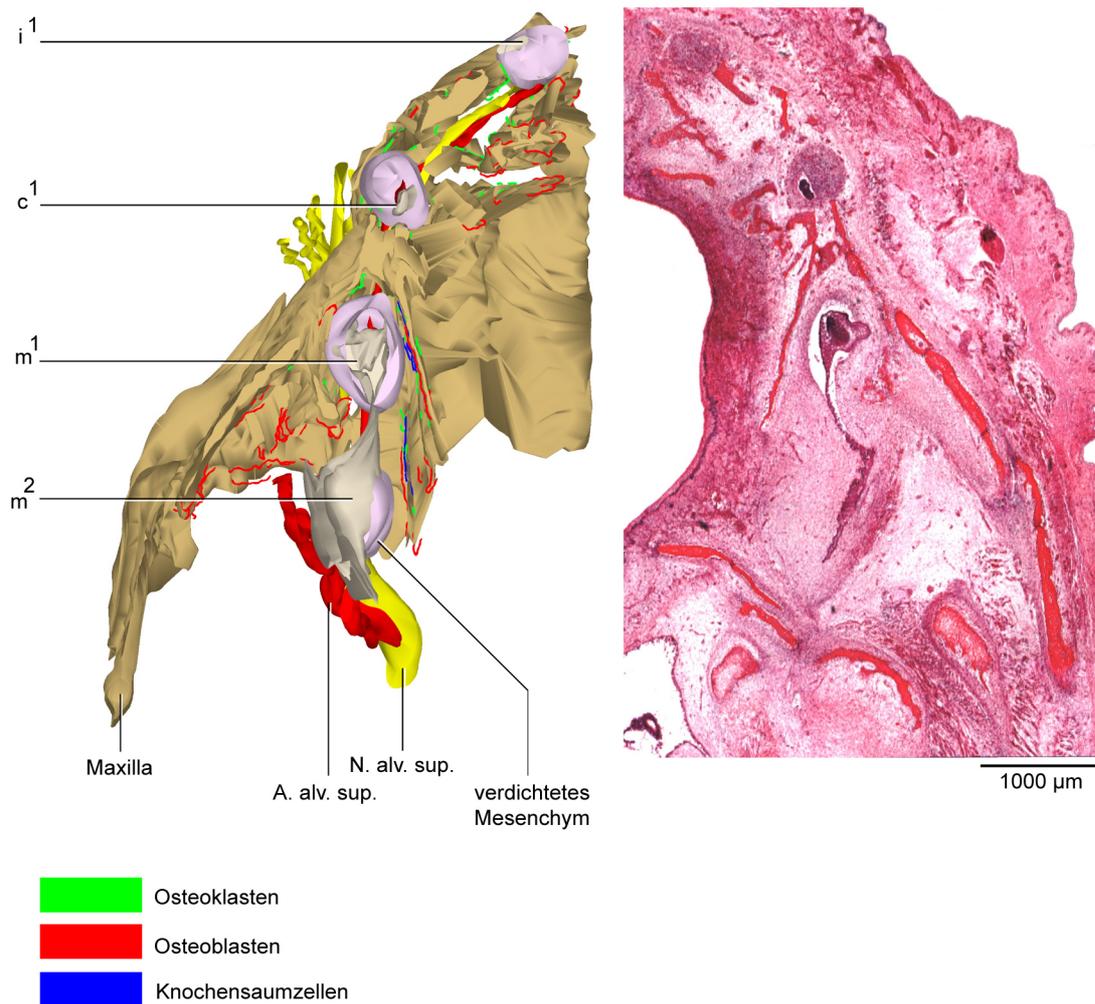


Abb. 56: Schnittebene 2

Embryo ART 270694 (68 mm SSL).

Übersichtsrekonstruktion der 1. Dentition im Bereich der rechten Hälfte der Maxilla in der Ansicht von kaudal. Linke Hälfte (rechts im Bild): Histologischer Horizontalschnitt (HE-Färbung) durch die Zahnanlagen.

Veranschaulichung der Knochenumbauvorgänge.

Zahnanlage des m¹

Die Zahnanlage m¹ befindet sich im Glockenstadium. Die Vestibularleiste wird vollständig von der Zahnanlage überragt.

Die Glocke wird mesial, vestibulär und palatinal von Knochen begrenzt, distal dagegen nicht. Ein relativ breiter Ausläufer der Maxilla zeigt sich zwischen der Zahnanlage des ersten Molaren und des Eckzahnes. Er reicht etwa 600 µm nach kaudal.

Zahnanlage des m²

Die Zahnanlage m² befindet sich im Kappenstadium. Die Kappe ist nach medial geneigt.

Die Zahnanlage wird nur palatinal von der Maxilla umgeben. Mesial, distal und vestibulär ist kein Knochen in direkter Nachbarschaft.

Die Entfernung des palatinalen Knochens zur Mesenchymverdichtung beträgt 250 µm.

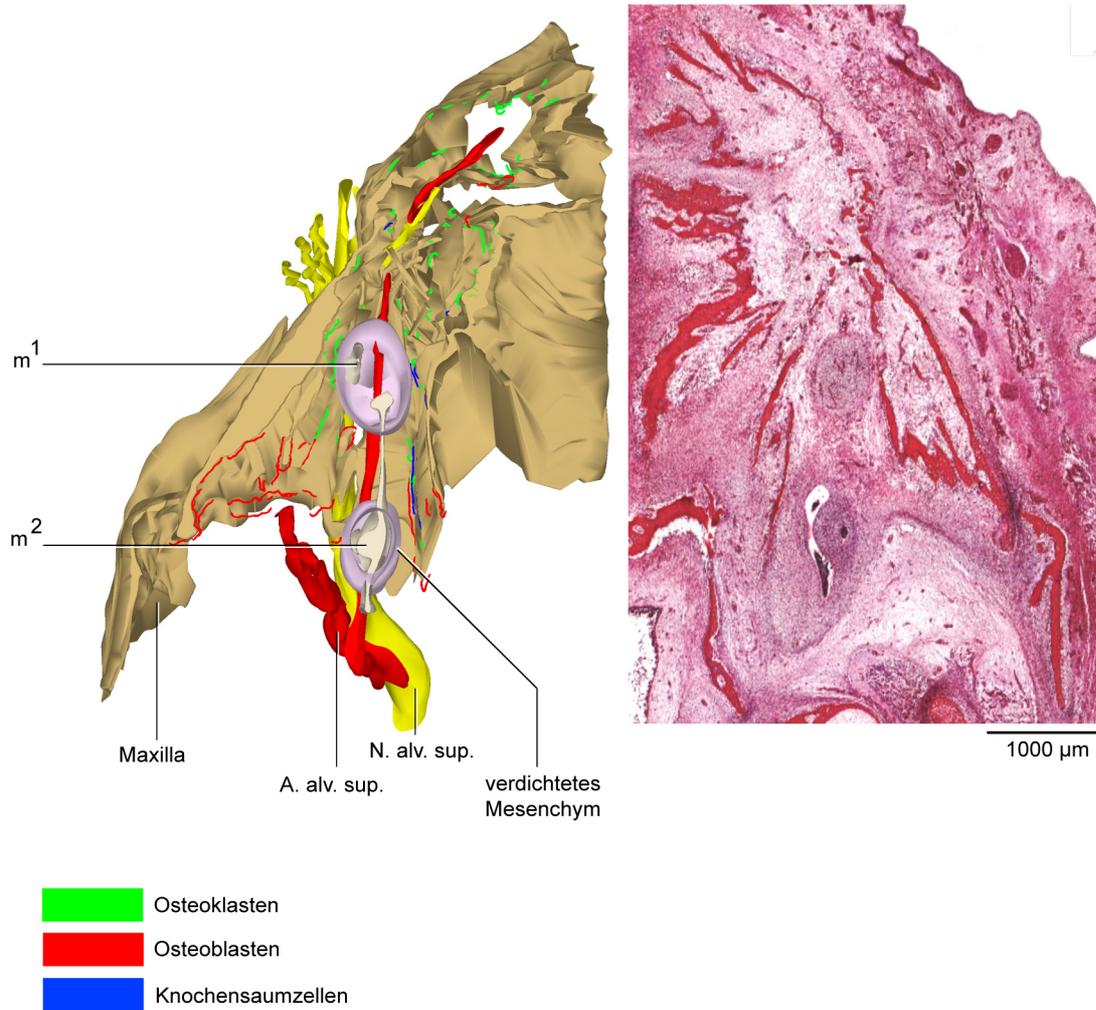


Abb. 57: Schnittebene 3

Embryo ART 270694 (68 mm SSL).

Übersichtsrekonstruktion der 1. Dentition im Bereich der rechten Hälfte der Maxilla in der Ansicht von kaudal. Linke Hälfte (rechts im Bild): Histologischer Horizontalschnitt (HE-Färbung) durch die Zahnanlagen.

Veranschaulichung der Knochenumbauvorgänge.

Diese Schnittebene zeigt die Resorption (grün) der alveolären Oberfläche durch Osteoklasten im Bereich des i^1 , i^2 und c^1 .

Knochenform

Bei der Betrachtung des basalen Teil der Maxilla von lateral zeigen sich drei vestibuläre Verlängerungen: je eine mesial der Milchschnidezähne, vestibulär des zweiten Milchschnidezahnes und die längsten Ausläufer sind distal des Milcheckzahnes zu sehen.

Knochenumbauvorgänge

Alle Umbauzonen sind in diesem Stadium vorhanden, wobei der Anbau dominiert.

Osteoblastensäume erstrecken sich besonders an den Knochenflächen mesial und distal des Milcheckzahnes, die kaudalwärts um die Zahnanlage wachsen (Lateralansicht).

In der Tiefe der späteren Alveolen (v. a. in Regio 53) gibt es größere Osteoklasten-Tätigkeit (Abb. 59).

In diesem Stadium sind die Osteoklasten weniger stark von den Knochensaumzellen (Abb.59) begleitet. Im hinteren Teil gibt es lokal begrenzte, kleine Felder mit inaktiven Zellen (Bereich 1. und 2. Milchmolar).

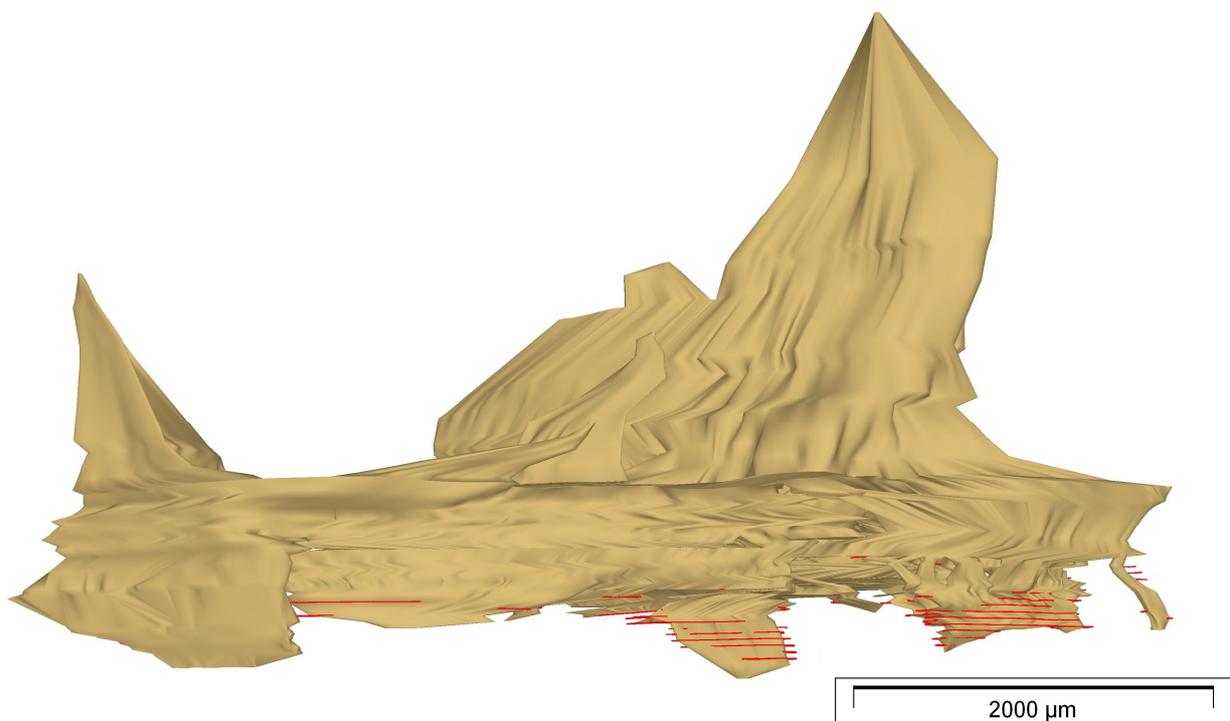


Abb. 58: Embryo ART 270694 (68 mm SSL).

Darstellung der rechten Hälfte der Maxilla mit ihren Knochenfortsätzen sowie den Knochenumbauzonen, hier die Osteoblasten (rot). Ansicht von lateral.

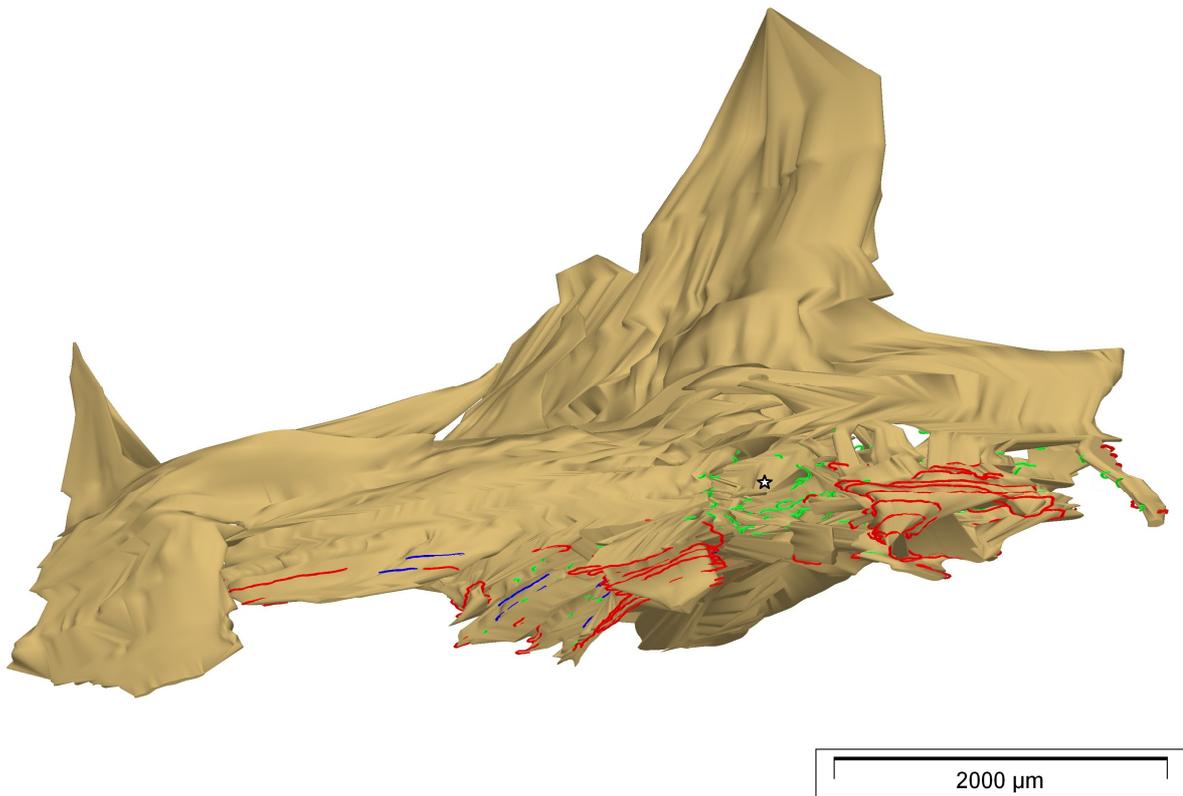


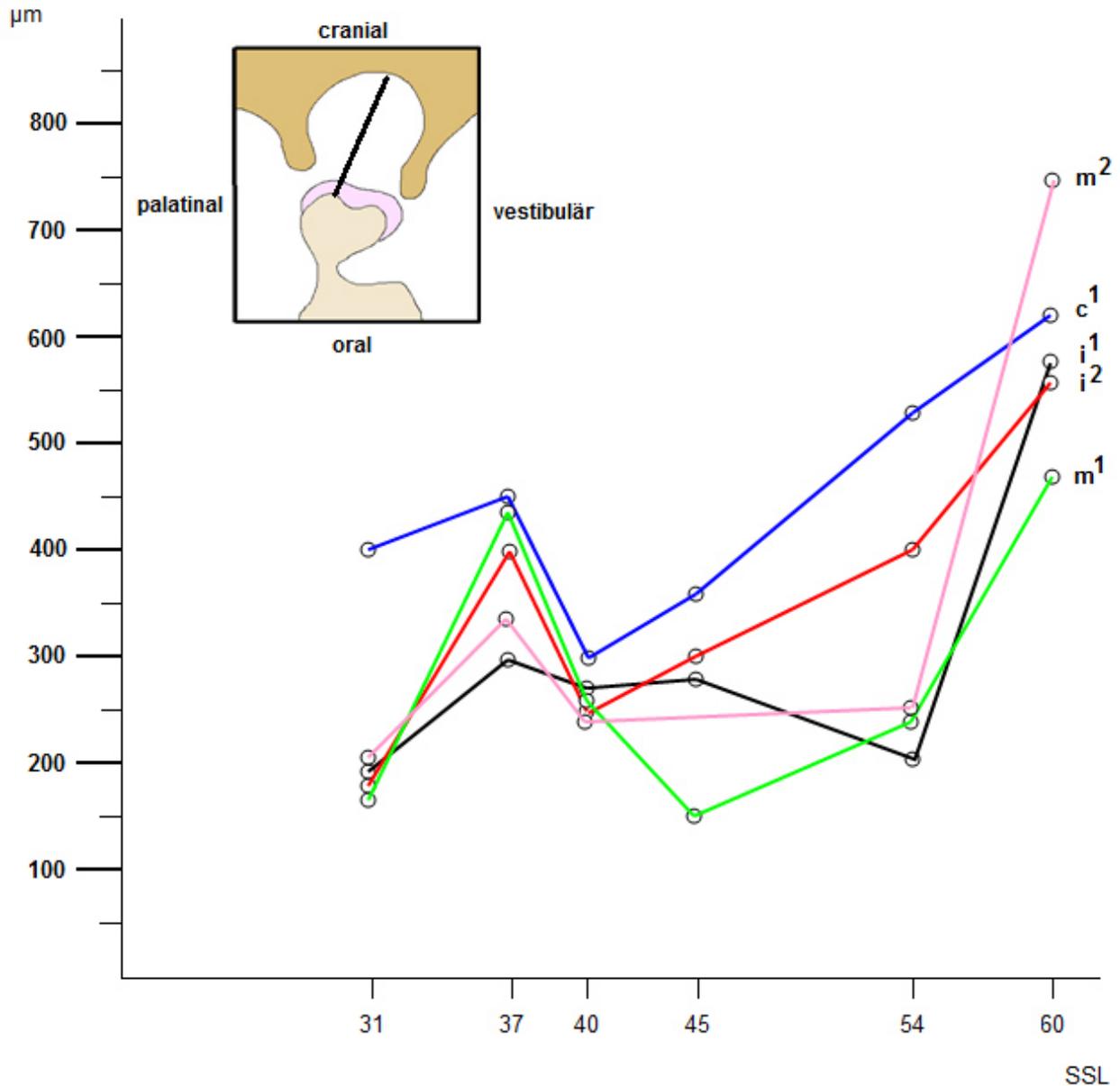
Abb. 59: Embryo ART 270694 (68 mm SSL).

Darstellung der rechten Hälfte der Maxilla mit ihren Knochenumbauvorgängen: Knochenapposition (rot), Resorption (grün) und Ruhezone (blau). Ansicht von schräg kaudal.

★ Die spätere Alveole des Milcheckzahnes 53 zeigt hier besonders deutlich einen Bereich mit vorwiegender Osteoklastentätigkeit.

7 Morphometrische Analyse

7.1 Abstandsmessungen – cranial

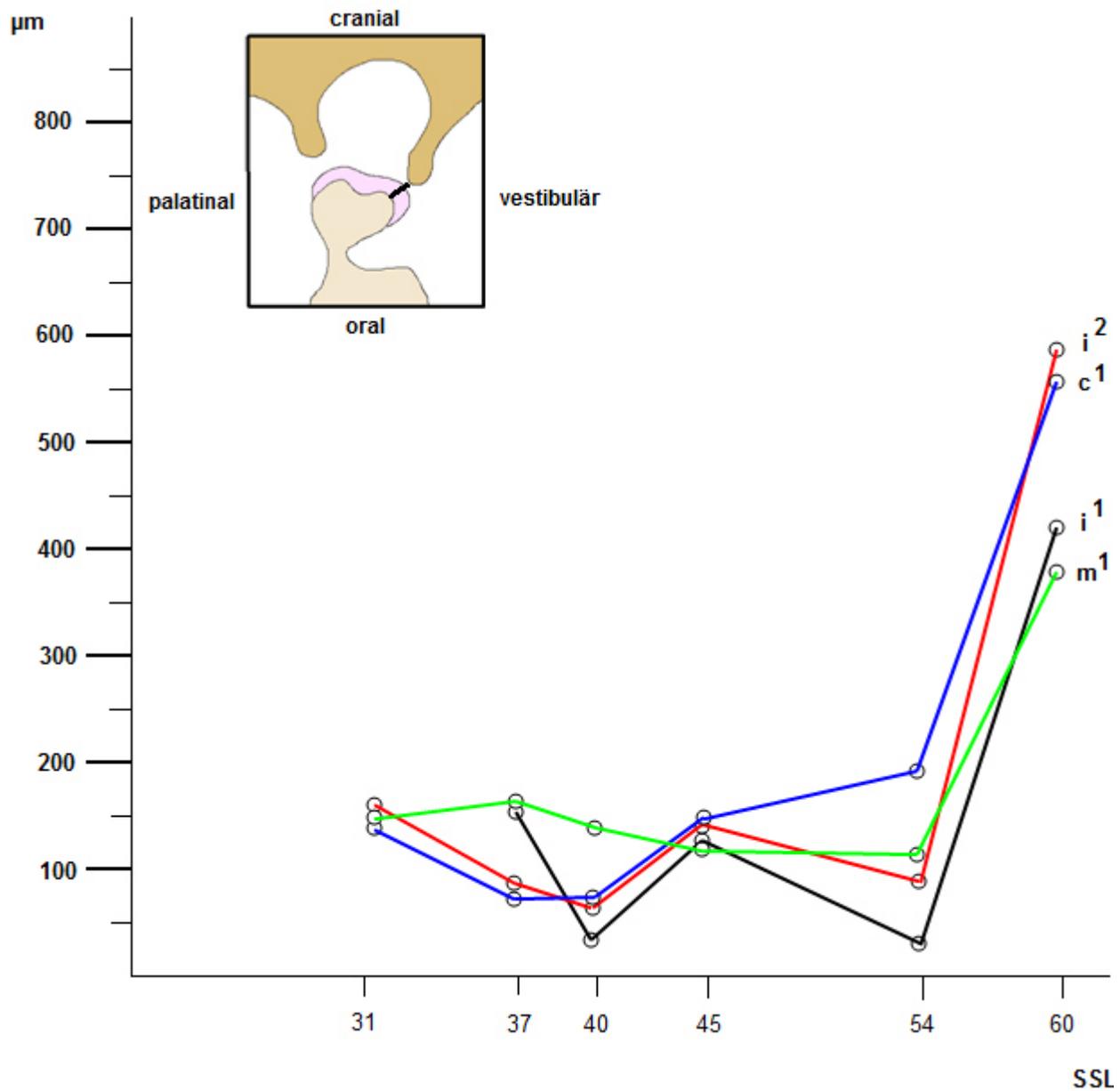


Grafik 1: Abstände der Zahnanlagen zum cranialen Bereich in der späteren Alveole, gemessen wurde im Sagittalschnitt vom Epithel der Zahnanlage zum höchsten Punkt des betreffenden Knochenbereichs (siehe Abbildung oben links, ocker: Maxilla, beige: Epithel, lila: Mesenchymverdichtung).

Es ergaben sich folgende Befunde:

- Bis zu einer SSL von 37 mm wird der Abstand der Zahnanlagen zum cranialen Bereich der späteren Alveole größer.
- Ab einer SSL von 37 mm verringert sich der Abstand um ca. 150 μm .
- Ab einer SSL von 45 mm nimmt der Abstand wieder zu (außer bei i^1 dort vergrößert sich dieser erst ab einer SSL von 54 mm).
- m^2 hat den größten Abstand zur Maxilla ca. 750 μm bei einer SSL von 60 mm.
- m^1 hat den geringsten Abstand bei einer SSL von 45 mm mit ca. 150 μm .

7.2 Abstandsmessungen – vestibulär

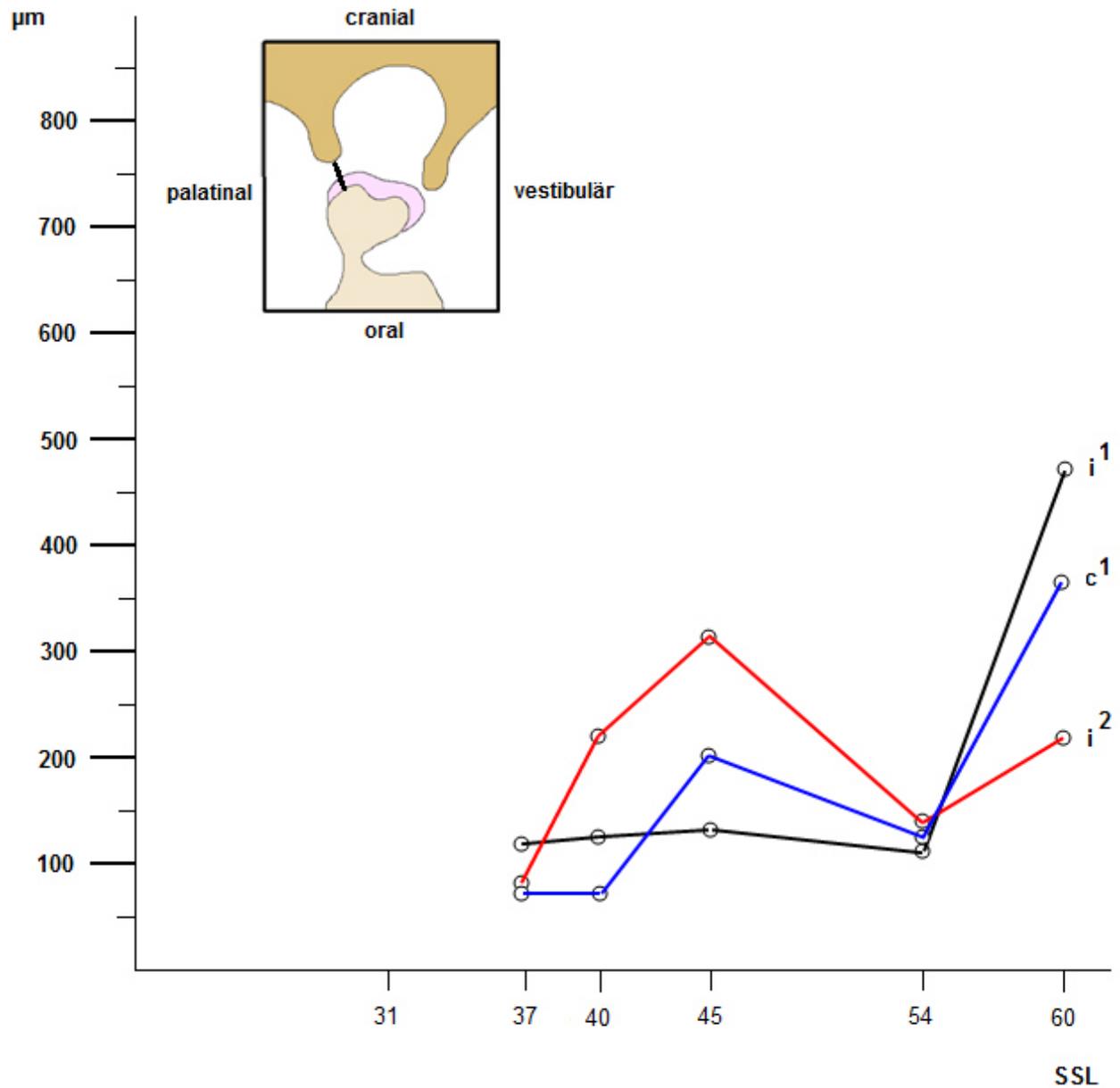


Grafik 2: Abstände der Zahnanlagen zum vestibulären Bereich in der späteren Alveole, gemessen wurde im Sagittalschnitt vom Epithel der Zahnanlage zum betreffenden Knochenbereich (siehe Abbildung oben links, ocker: Maxilla, beige: Epithel, lila: Mesenchymverdichtung).

Es ergaben sich folgende Befunde:

- Der Abstand zur vestibulären Begrenzung der Zahnanlagen bleibt bis zu einer SSL von 54 mm bei allen Zahnanlagen unter 200 μm .
- Ab einer SSL von 54 mm vergrößert sich der Abstand der Zahnanlagen zur vestibulären Begrenzung. Die größte Entfernung besteht bei einer SSL von 60 mm bei i^2 .
- Zur Zahnanlage des m^2 kann hier keine Aussage getroffen werden, da in diesen Stadien noch keine vestibuläre Begrenzung vorliegt.

7.3 Abstandsmessungen – palatinal

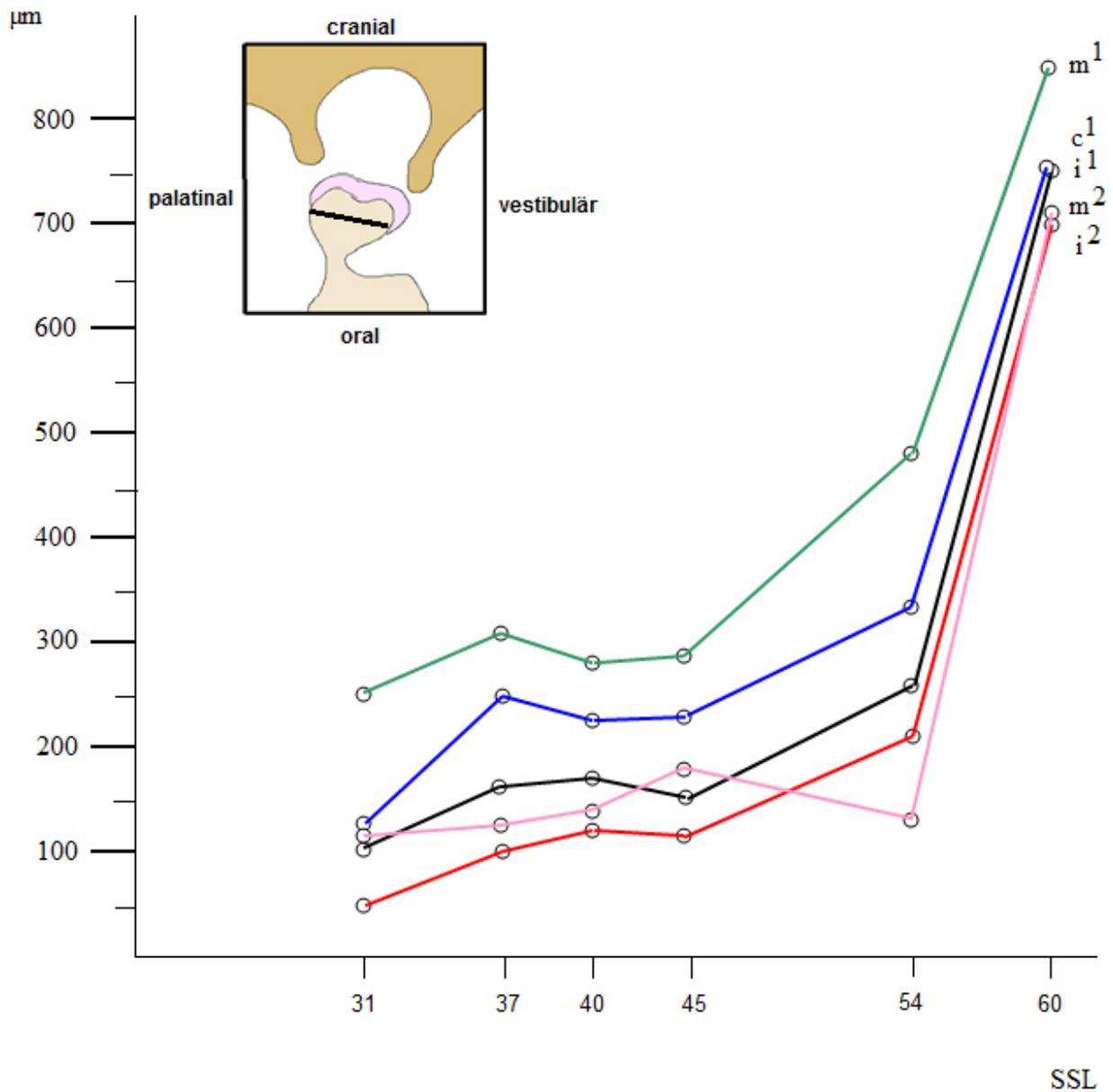


Grafik 3: Abstände der Zahnanlagen zum palatinalen Bereich in der späteren Alveole, gemessen wurde im Sagittalschnitt vom Epithel der Zahnanlage zum betreffenden Knochenbereich (siehe Abbildung oben links, ocker: Maxilla, beige: Epithel, lila: Mesenchymverdichtung).

Es ergaben sich folgende Befunde:

- Eine palatinale Begrenzung liegt bis zur SSL von 60 mm bei den folgenden Zahnanlagen vor: i^1 , i^2 und c^1 .
- Bei den Zahnanlagen der Molaren gibt es bis zur SSL 60 mm keine palatinale Begrenzung.
- Bis zu einer SSL von 54 mm bleibt der Abstand zur palatinalen Begrenzung zwischen 70 und ca. 300 μm .
- Ab einer SSL von 54 mm nimmt der Abstand zu.
- Die größte Zunahme ist an der Zahnanlage des i^1 zu messen mit ca. 470 μm .

7.4 Durchmesser der Zahnanlagen



Grafik 4: Durchmesser der Zahnanlagen, gemessen wurde im Sagittalschnitt durch den breitesten Epithelbereich der Zahnanlage (siehe Abbildung oben links, ocker: Maxilla, beige: Epithel, lila: Mesenchymverdichtung).

Es ergaben sich folgende Befunde:

- Der Durchmesser der Zahnanlagen bleibt bis zu einer SSL von 54 mm unter 500 μm .
- Ab einer SSL von 54 mm nimmt der Durchmesser bis zu 850 μm bei m^1 (60 mm SSL) zu.
- Innerhalb von einer Woche Entwicklungszeit der Embryonen verdoppelt sich der Durchmesser der Zahnanlage des c^1 von ca. 300 μm bei einer SSL von 54 mm auf ca. 750 μm bei einer SSL von 60 mm.

Zusammenfassend ist ein regelmäßiges Abstandsverhalten der in ihrer Entwicklung unterschiedlichen Zahnanlagen zum Knochen zu erkennen. Der Abstand nimmt mit zunehmendem Alter der Embryonen zu (außer im Entwicklungsbereich zwischen 37 mm bis 40 mm SSL).

Auffallend ist die Vergrößerung des Abstandes der Zahnanlagen zum jeweiligen Knochenbereich ab einer SSL von 54 mm. Dieses korreliert mit der Zunahme des Durchmessers der Zahnanlagen.

Je weiter der Embryo entwickelt ist, desto größer sind die Zahnanlagen, die wiederum einen größeren Abstand zum Knochen einhalten.

8 Diskussion

8.1 Material

Die 24 ausgewählten Schnittserien geben hier nur einen kleinen begrenzten Beitrag zur morphologischen Entwicklung der zahntragenden Anteile der menschlichen Maxilla. Weil solches Material nur begrenzt zur Verfügung steht, ist es kaum möglich, eine größere Anzahl einzelner Schnittserien in denselben Entwicklungsstadien zu untersuchen, um allgemein gültige Aussagen treffen zu können.

Das Material, das zur Verfügung stand, erlaubte es Schnittserien in unterschiedlichen Reifestadien zu untersuchen. Der Reifegrad wurde indirekt anhand der Körpergröße (Scheitel-Steiß-Länge, SSL) gemessen.

Der Vorteil dieser Messung liegt in ihrer häufigen Anwendung in der Embryologie und erleichtert somit den Vergleich mit anderen Studien (HINRICHSSEN 1990). Allerdings muss auch berücksichtigt werden, dass Individuen mit gleicher SSL nicht unbedingt gleich weit entwickelt sein müssen. Des Weiteren können die Messergebnisse durch die Krümmung des Körpers in der Sagittalebene verfälscht werden. Junge Embryonen sind zudem häufig torquiert und es kann zu Veränderungen bei den unterschiedlichen Fixierungen kommen. Bedacht werden muss ebenfalls die Längenabweichung nach der Fixierung: Lebende Embryonen können durchaus 1 bis 5 mm länger als fixierte sein (HINRICHSSEN 1990).

Um Messfehler dieser Art zu umgehen, sollte laut GOODMAN und STERN (1972) sowie MONTAGNON (1987) eine Altersbestimmung in Tagen post conceptionem genannt werden. In dieser Arbeit konnte das Alter der Individuen allerdings nur in Relation zur SSL geschätzt werden, da das genaue Befruchtungsdatum nicht vorliegt.

Eine weitere Methode zur Vermeidung der oben genannten Messfehler wäre die Einteilung in Carnegiestadien (HINRICHSSEN 1990; O'RAHILLY und MÜLLER 1990). Da es sich bei den untersuchten Schnittserien ausschließlich um Kopfpräparate handelt, konnten die Carnegiestadien keine Anwendung finden, da sie die Entwicklungskriterien des gesamten Organismus einbeziehen.

8.2 3D-Rekonstruktionsmethode

Räumliche Rekonstruktionen anhand von histologischen Schnitten wurden bereits im 19. Jahrhundert angefertigt: HIS (1887) gestaltete Gipsmodelle und BORN (1883) modellierte Wachsplatten. Durch diesen Umweg über die Histologie ist es möglich, mikroskopisch kleine Strukturen räumlich darzustellen.

Die in dieser Arbeit benutzte Software *AnalySis* (Soft Imaging Solutions GmbH Münster 2008) beruht auf dem Verfahren der Übereinanderlagerung der Objekte aus den einzelnen Ebenen (wie auch schon die klassische Wachsplattentechnik nach BORN 1883) und aus der nachfolgenden Oberflächenrekonstruktion durch Triangulation. Mit Hilfe der Software können Oberflächen reproduziert und eine virtuelle räumliche Ansicht verwirklicht werden.

Die dreidimensionale Darstellung der Strukturen bietet eine gute Beurteilung der Lagebeziehung der Weichgewebe und des umgebenden Knochens. Durch künstliches Anschneiden der virtuell erzeugten Objekte ist es auch möglich, die Form des Knochens zu untersuchen, der in Hohlräumen liegt. Es können auch Einblicke in Vertiefungen erlangt werden wie im Bereich der späteren Alveolen um die Zahnanlagen herum oder begleitende, sich formende Nervenkanäle.

Die Darstellung der komplexen anatomischen Lagebeziehungen ist die Grundlage, um mögliche Wechselwirkungen der benachbarten Strukturen zueinander beurteilen zu können.

Damit die Entwicklungsvorgänge über einen Zeitraum analysiert werden können, wurden für die vorliegende Arbeit eine Abfolge von mehreren Stadien rekonstruiert und untersucht. Dies gibt Auskunft über die ablaufenden Wachstumsvorgänge (RADLANSKI et al. 1999 und BLECHSCHMIDT 1960).

Bei der Überführung der zweidimensionalen Schnittserien in die dreidimensionale Darstellung sind systembedingte Fehler bekannt, die vermieden werden müssen: Nach dem Schneiden werden die fotografisch erfassten und digitalisierten Abbilder der einzelnen Schnitte wieder einander zugeordnet. Durch ein falsches Alignieren kann es zu Fehlern bei der Rekonstruktion der Gestalt der anatomischen Strukturen kommen. Dies würde sich durch eine Deformation zeigen und könnte, falls dies offenbar wird, bearbeitet werden. Auch Schrumpfung, die bei der Herstellung der Schnittserien entstehen, sind augenscheinlich wahrnehmbar und können ausgeglichen werden. Die Kenntnis vorhandener Leitstrukturen erleichtert die Orientierung beim Alignieren wie beispielsweise die Kontur des Gesichts, die Lage und Form der Augäpfel oder der Nasenhöhle (RADLANSKI und RENZ 2010).

ONGARO und SPERBER (1991) versuchten das Problem folgendermaßen zu lösen: Sie verwendeten objektive externe Marker im Schnitt neben dem Objekt, allerdings wurden Marker und Präparate oft disloziert, da eine unterschiedliche lokale Härte im Gewebe und im Paraffinblock vorlag.

Alternative Verfahren zur vergrößernden räumlichen Darstellung der Präparate mit anatomischer Alignierung wären z. B. die Mikromagnetresonanztomographie (μ MRT), womit Hart- und Weichgewebe dargestellt werden können. Da das Objekt und die Detektoren in der gleichen Lagebeziehung bleiben, ist diese Methode möglich. Allerdings sind das Auflösungsvermögen und die Darstellung des Weichgewebes begrenzt zu veranschaulichen.

Beim histologischen Schnitt ist das nicht so präzise realisierbar, da sich aufgrund der ungleichen Gewebe auch eine unterschiedliche Schrumpfung während des Herstellungsprozesses ergeben kann. Die Präparate lagen bereits als Schnittserien fixiert vor. Dennoch ermöglicht die histologische Untersuchung der Zellen bislang die beste Möglichkeit diese zu analysieren und 3D-Rekonstruktionen zu erstellen.

Zum anderen bietet die Mikrocomputertomographie (μ CT) auch die Möglichkeit der Darstellung der knöchernen Formen, aber es würde hier die Darstellung der Weichgewebe fehlen, was zur Beurteilung des möglichen Zusammenspiels der Zahnanlagen und ihrer umliegenden Weichgewebe nötig wäre. Somit würden beide Verfahren lediglich eine unvollständige Information für die Wachstumsvorgänge gestatten, die aber nur im Zusammenhang mit den umgebenden Strukturen charakterisiert werden können.

Die dreidimensionale Darstellung erlaubt es, die Wirkorte und Wirkstrecken der Signalmoleküle in Zusammenhang mit den Ergebnissen aus der aktuellen molekularbiologischen Forschung zu bringen (THESLEFF und SHARPE 1997, RADLANSKI und RENZ 2006, MATALOVA et al. 2008).

Die Region zwischen den Zahnanlagen und des sie umgebenden Knochens wurde als „Tooth-Bone-Interface“ (FLEISCHMANNOVA et al. 2010) bezeichnet. In diesem Review wird die Vielfalt der Signalstoffe deutlich, aber es fehlt bisher eine genaue Beschreibung morphologisch fassbarer Veränderungen dieser Region im Zusammenhang mit den hier wirksamen Signalproteinen.

Am Beispiel des Proteins BMP-4 wird deutlich, welche Auswirkungen Signalmoleküle haben können: Durch die Blockade dieses Signalstoffes wachsen Molaren statt Schneidezähne.

Barx-1 wird in der Schneidezahnregion ausgeschüttet, sobald BMP-4 gehemmt ist, und somit entstehen keine Schneidezähne, sondern es kommt zur Molarenbildung in der

Schneidezahnregion. Lässt man die Embryonalentwicklung allerdings nur einen weiteren Tag voranschreiten, so hatte die Beeinflussung des BMP-4 keinerlei Effekt mehr. Dies zeigt, dass wichtige Entscheidungen auf molekularer Ebene nur im Raum und Zeit eindeutig zu beurteilen sind (TUCKER und SHARPE 2004, LEZOT et al. 2000). In Anlehnung an SCHUSTER (2012) gilt es zu klären, in wie weit eine Wechselwirkung von bestimmten Signalen mit den Wachstumsvorgängen des Knochens während der Zahnentwicklung besteht. Möglich sind anknüpfende histologische Untersuchungen an markierten Mäusen, um die unterschiedlichen Wanderrouen der verschiedenen Signalstoffe im Zusammenhang mit der Modifikation des Knochens zu zeigen.

8.3 Ergebnisse

Dargestellt werden in dieser Untersuchung die morphologischen Verhältnisse des Knochens, der Zahnanlagen und der benachbarten Strukturen (N. alveolaris superior und A. alveolaris superior). Wie in der Literaturübersicht gezeigt, gibt es wenige Angaben über die Interaktion dieser Strukturen während der pränatalen Entwicklung.

Aus diesem Grund sollte in dieser Dissertation die morphologische Charakterisierung während der unterschiedlichen Entwicklungsstadien durchgeführt werden.

8.3.1 Kompartimente

Bei einem Embryo der SSL von 22 mm (7. Woche) beschreibt NORBERG (1932) eine Furche in den Ossa incisiva, welche der Dento-Gingivalleiste im Zwischenkiefergebiet entspricht. Das Gebiet des Eckzahnkeims nimmt er als eine Einsenkung im Knochen wahr. Das Schmelzorgan der künftigen Milchmolaren beschreibt der Autor als eine offene Rinne im Os maxillare. In der vorliegenden Arbeit kann dies bestätigt werden, allerdings auch schon in jüngeren Stadien wie bei SSL 19 mm sind vor allem in der Eckzahnregion erste Hinweise einer Vertiefung im Knochen sichtbar.

Die ersten Anzeichen des Schmelzorgans erkennt NORBERG (1932) bei einer SSL von 20 bis 30 mm. ORBAN (1929) hat die Anlagen schon für frühere Stadien der Entwicklung beschrieben. Dies ist auch in den untersuchten Präparaten ab einer SSL von 19 mm zu beobachten.

WETZEL (1920) beschreibt knöcherne Interdentalsepten. Seiner Auffassung nach entstehen diese nicht als Auflagerungen, sondern sind stehengebliebene Teile, die durch Apposition von Knochensubstanz verstärkt und vervollständigt werden.

Dieser Aussage muss hier teilweise widersprochen werden, denn bei einer SSL von 68 mm ist im Bereich der Eckzahnanlage bei unseren Präparaten sowohl Apposition als auch Resorption besonders deutlich zu sehen. Mesial und distal der Eckzahnanlage erschaffen Osteoblasten die späteren Alveolenwände durch Apposition. Cranial der Eckzahnanlage hingegen herrscht Resorption, welche durch zahlreiche Osteoklasten charakterisiert ist.

In der vorliegenden Untersuchung ist ab einer SSL von 37 mm (8. Woche) ein kleiner Knochenfortsatz zwischen den Anlagen des seitlichen Milchschnidezahnes und dem Eckzahn zu sehen (Abb. 17 und 18). Ab diesem Zeitpunkt wächst der Knochen nicht mehr nur vestibulär und palatinal um die Zahnanlagen, sondern auch cranial der Anlagen. Dies kann als beginnende Septe gedeutet werden. Ebenso sind Osteoklasten (Resorption) ab diesem Stadium in kleiner Anzahl vorhanden. In den vorigen Entwicklungsstadien herrschte nur Anbau (Apposition). Dies unterstützt die Hypothese, dass Alveolen und somit auch Interdentalsepten nicht nur durch Apposition, sondern durch Anbau und Abbau des Knochens entstehen.

Bei THOUREN (1917) geht aus einer seiner Rekonstruktionen hervor, dass im dorsalen Teil des Modells, hinter der Anlage des Eckzahnes, ein Knochenterritorium vom Os maxillare nach unten dringt. Die vorliegende Arbeit bestätigt diese Aussage, wobei es sich in diesem Gebiet fast ausschließlich um Apposition handelt. Zwischen der Eckzahnanlage und der Anlage des ersten Milchmolaren zeigt die Knochenbrücke ein deutlich massiveres Ausmaß als der zuvor beschriebene gracilere Bereich zwischen den Anlagen des seitlichen Schneidezahnes und der Eckzahnanlage. Dieser Knochenbereich nimmt in seiner Ausdehnung vor allem durch Apposition in den folgenden Stadien weiter an Größe zu.

Da dies in der Literatur bis zu jenem Zeitpunkt nicht genügend Beachtung erhalten hatte, geht NORBERG (1932) auf diese Knochenüberbrückung näher ein. Am Wachsmo-
dell von Schnittserienrekonstruktionen beschreibt er eine Einsenkung vor der Knochenüberbrückung. Diese entspricht dem Gebiet des Eckzahnes. Eine offene Rinne hinter der Überbrückung wird das Schmelzorgan der künftigen Milchmolaren einschließen. Am Wachsmo-
dell eines 54 mm großen Embryos wird dies deutlich. Hier sind nun die offensichtlichen Zeichen der Entwicklung von Alveolen zu erkennen. Erst im kappenförmigen Stadium des Schmelzorgans zeigen sich deutliche Spuren der Alveolenbildung. Eine klare Unterscheidung dreier Alveolengruppen ist nachweisbar. Ein Bereich im Os incisivum, ein weiterer im Os maxillare hinter der

Knochenüberbrückung und ein Abschnitt im Os maxillare vor der Knochenbrücke (NORBERG 1932). Deutliche Septen sind noch nicht wahrnehmbar. Die bestehenden Alveolen haben aber sowohl mediale als auch laterale Knochengrenzen erhalten (NORBERG 1932).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen dies, wobei die vestibulären, im Gegensatz zu den oralen Knochenfortsätzen, besonders ausgeprägt sind.

KJAER und BAGHERI (1999) haben sich ebenfalls mit der Frage der Kompartimentbildung beschäftigt, allerdings verwendeten sie für ihre Forschungen nur zweidimensional aufbereitete Untersuchungsmaterialien. Geprüft wurden Maxillen in unterschiedlichen Stadien. Sie analysierten bei 61 Feten im Alter von 9 bis 22 Wochen (25 bis 205 mm SSL) wie, wo und wann der Alveolarknochen gebildet wird. Die Ergebnisse von KJAER und BAGHERI (1999) sind folgende: Mit Ausnahme dreier Feten besteht kein Knochen zwischen i^1 und i^2 . Anhand der vorliegenden Ergebnisse kann dies auch in jüngeren Stadien der 7. bis 10. Woche bestätigt werden.

In den histologischen Schnitten in der 21. und 22. Woche ist kein Knochen vestibulär von c^1 sichtbar, wobei die Schneidezähne von Knochen umschlossen sind. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich in allen Präparaten die knochenlose Vestibularseite des Eckzahnes, allerdings ist der mittlere Schneidezahn ebenfalls vestibulär noch nicht vom Knochen eingefasst.

Es besteht eine Übereinstimmung in der Eckzahnregion aber nicht in der Schneidezahnregion. Alle Embryonen dieser Untersuchung bis zum Alter von 10 Wochen (68 mm SSL) lassen noch keinen Knochen vestibulär des i^1 erkennen.

Mögliche Erklärungen für das Fehlen des vestibulären Knochens der Eckzahnregion sind zum einen der Wachstumsdruck, ein sich nach labial bewegendes Zahn, welcher die Knochenbildung verhindert oder resorbierende Faktoren, welche von der Zahnanlage freigesetzt werden.

Im Tierexperiment lässt sich hier vielleicht ein Zusammenhang zwischen physikalischem Druck und Regulationsvorgängen, die für den Knochenabbau von Bedeutung sind, ermitteln.

8.3.2 Knochenreaktion

„Der Knochen bewirkt und kontrolliert sein Wachstum nicht selbst. Die Membranen und andere Weichgewebe, welche den Knochen umschließen, produzieren und überwachen das Knochenwachstum. Der Knochen selbst ist passiv.“ (ENLOW 1989).

„Der Zahnkeim hat somit Einfluss auf die Knochenumbauvorgänge an den Wänden der Alveolarrinne und der später entstehenden primitiven Alveolen. Jeder Einengung durch den umgebenden Knochen wirkt die sich mächtig vergrößernde und immer neuen Raum beanspruchende junge Zahnanlage energisch entgegen (Osteoklastenwirkung), so dass die Alveolarrinne zu Wachstum und dauernder Vergrößerung gezwungen wird (Osteoblastenwirkung)“ (BÖCKER und BECKER 1965).

Die in dieser Arbeit erhobenen Befunde bestätigen die Aussagen von BECKER und BÖCKER (1965). In Abb. 46 kann man den genannten Sachverhalt gut nachvollziehen. An der Innenseite des Ausläufers der Maxilla ist eine große zusammenhängende Resorptionszone mit Osteoklasten lokalisiert. Diese ist dem Zahnkeim zugewandt. Die Außenseite des Ausläufers ist dagegen mit Osteoblasten besetzt.

Auch MOSS (1962) beschreibt eine *funktionelle Matrix* in der jedes Knochenwachstum als eine Antwort auf die funktionellen Beziehungen zu verstehen ist. Knochenumfang und Richtung bestimmt der Knochen nicht selbst. Genetische Determinanten sind demnach offenbar vollständig im Weichgewebe lokalisiert und nicht im harten Teil des Knochens. Das vorliegende Konzept schildert allerdings nur was passiert, es berücksichtigt keine Regulationsprozesse auf zellulärer und molekularer Ebene (ENLOW 1989).

8.3.3 Knochen-Nerv-Beziehung

Nach KJAER (1998) formt sich das Mesenchym unter dem Einfluss des Nervens lokal zu Knochen um. Morphologisch kann dies bestätigt werden, denn in allen histologischen Schnitten in denen der N. alveolaris superior sichtbar ist, befindet er sich zumeist zentral in der Höhle. Das Knochengewebe scheint einen Abstand zum Nerv zu halten und bildet sich um den Nervenstrang herum (RADLANSKI et al. 2002, MÜLLER 1996). Schon beim kleinsten Embryo CHR (19 mm SSL, 6. Woche) dieser Untersuchung ist das sichtbar.

Beim Embryo DOR (37 mm SSL, 8. Woche) zeigt sich in der Abb. 23 eine separate kleine Höhle cranial des m¹. Auch hier befindet sich der N. alveolaris superior in der Mitte. Diese Höhle liegt

allerdings etwas weiter cranial von der Zahnanlage entfernt, im Gegensatz zu den Höhlen der übrigen Zahnanlagen i^1 , i^2 und c^1 . Auch hier scheint sich der Knochen um den Nerv zu bilden, unabhängig von der Lage der Zahnanlage.

In Abb.17 zeigt sich bei demselben Embryo cranial des i^2 eine Knochenbrücke, die den Nerv vollständig einzuschließen versucht.

Diesem Thema widmet sich auch DAVIES (1988), indem er die Entwicklung der peripheren Nerven im embryonalen Kopf beschreibt. Dabei entstehen diese zuerst, und später erfolgt die Ossifikation. Auch DIXON (1953) äußert sich zu diesem Zusammenhang folgendermaßen:

„Im Bereich der Eckzahnanlage entsteht das erste Verknöcherungszentrum, durch diese Lokalisation besteht ein Zusammenhang mit der Ausbildung der *Rr. alveolares superiores anteriores* des *N. Infraorbitalis*.“ Diesen Zusammenhang veranschaulicht BLECHSCHMIDT (2004) anhand eines Detraktionsfeldes wobei durch Zug eines Nervs Knochen entsteht.

8.3.4 Räumliche Einengung / Epithelverdickung

Wenn, nach BLECHSCHMIDT (1955), ein beliebiger Abschnitt eines wachsenden Epithels lokal in seinem Flächenwachstum eingengt wird, verdichtet sich dieses Epithel. BLECHSCHMIDT geht auf das unterschiedliche Wachstum der Strukturen näher ein und kommt zu dem Ergebnis, dass das Deckepithel der Labialfalte dem Epithel der Zahnleiste vorausseilt. Es herrscht also eine Wachstumsdifferenz zwischen oberflächlichen und tieferen Gewebsschichten.

Es liegt nahe, dass die Umgebung der Zähne Einfluss auf deren Gestalt hat (RADLANSKI 1989). Der Meckelknorpel und der Ramus ascendens der Mandibula begrenzen das Epithelwachstum dorsal im Oberkiefer. Wenn das Zahnleistenepithel in diesem begrenzten Raum weiter wächst, kommt es zur Ausbildung von Verdickungen und Faltungen entlang des Epithels. Unter der Annahme, dass die Anzahl der Verdickungen von den mechanischen Materialeigenschaften des Epithels abhängig ist, wäre damit nach BLECHSCHMIDT (1960) und nach RADLANSKI (1989) auch die jeweils spezie-spezifische Anzahl der Zähne festgelegt.

Als Ursache für die Begrenzung der flächenhaften Ausdehnung können folgende Aspekte eine Rolle spielen: Sehr nahe am distalen Ende der Zahnleiste verlaufen der Meckelsche Knorpel und der Ramus ascendens. Auch auf den Oberkiefer wirkt der geschwungen verlaufende Meckelknorpel als dorsale Begrenzung des dentogenen Epithels.

STEDING (1967) führte anhand von Ringimplantaten den experimentellen Nachweis, dass die Ursache der Epithelverdickungen in der Begrenzung ihrer flächenhaften Ausdehnung zu finden ist.

BLECHSCHMITDT (1960) und RADLANSKI (1989) gingen auf die unterschiedlichen Zellformen der Zahnknospen ein. Auch in der vorliegenden Arbeit sind hochprismatische Zellen zu erkennen. In Abb. 46 sind diese hochprismatischen Zellen mit einer eher keilförmigen Form in dem marginalen Epithel der Knospe sichtbar. Die Zellen in der Zahnleiste hingegen haben eine würfelförmige Gestalt. Dies kann als eine Folge des Wachstums in einem begrenzten Raum gedeutet werden.

BLECHSCHMIDT (1948, 1960) zeigte, dass auch andernorts im Körper Keilepithelien als Grundlage von Organanlagen zu finden sind, wo Epithelien im Flächenwachstum behindert werden (z. B. bei Drüsenanlagen, Haarfolikeln oder Extremitätenanlagen).

Ein weiterer Hinweis auf mechanische Ursachen ist in Abb. 37 zu sehen, die Zahnknospen wölben sich nach palatinal und nicht nach vestibulär. Die Krümmung der Zahnleiste führt hier zu verstärkter Kompression, wobei sich die konkave Seite stärker auffaltet (RADLANSKI 1991).

9 Literaturverzeichnis

Ahrens H. Die Entwicklung der menschlichen Zähne. Anat. Hefte, Berlin 1913;48:169-266.

Avery JK. Development prenatal craniofacial skeleton. In Oral development and histology, 1987: pp. 42-53.

Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ. Oral anatomy, embryology and histology. 3rd ed., Edinburgh: Mosby, 2002.

Berkovitz BKB, Migdalski A, Solomon M. The effect of the lathyritic agent aminoacetonitrile on the unimpeded eruption rate in normal and root-resected rat lower incisors. Arch Oral Biol. 1972;17:1755-63.

Blehschmidt E. Mechanische Genwirkungen. Musterschmidt, Göttingen 1948.

Blehschmidt E. Die Entwicklungsbewegungen der Zahnleiste. Funktionelle Faktoren bei der Frühentwicklung des menschlichen Kauapparats. Roux`Archiv für Entwicklungsmechanik, Bd. 147, 1955;474-88.

Blehschmidt E. Die vorgeburtlichen Entwicklungsstadien des Menschen. Karger, Basel 1960.

Blehschmidt E. Anatomie und Ontogenese des Menschen. Quelle und Meyer, Heidelberg 1978.

Blehschmidt E. The ontogenetic basis of human anatomy. The biodynamic approach to development from conception to adulthood. Freeman B, editor. Berkeley, CA: North Atlantic Books, 2004.

Böcker FW, Becker R. Zahnentwicklung und Kieferwachstum. In: Das Deutsche Zahnärzteblatt 1965;19:454-462.

Bolk L. Odontologische Studien. Gustav Fischer Verlag, Berlin 1913.

Born G. die Plattenmedellirmethode. Archiv für Mikroskopische Anatomie 1883;22(1):584-599.

Cahill DR, Marks SC. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. *J oral Path* 1980;9:189-200.

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

Davidovitch Z. Tooth movement. In: *Crit Rev Oral Biol Med* 1991;2(4):411-50.

Davies AM. The trigeminal system: an advantageous experimental model for studying neuronal development. *Development* 1988;103:175-183.

Dixon AD. The early development of the maxilla. *Dental Practit. & dental Rec.*, Bristol 1953;3:331-336. aus Schumacher et al. 1990.

Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*. 2000;100(2):197-207.

Duncan RL, Turner CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int*. 1995;57(5):344-58.

Enlow DH. *Handbuch des Gesichtswachstums*. Wawerla T (Übers.). Quintessenz Verlag, Berlin 1989.

Enlow DH. *Facial growth*. 3. Edition. Philadelphia: Saunders 1990.

Fleischmannova J, Matalova E, Sharpe PT, et al. Formation of the Tooth-Bone Interface. *J Dent Res* 2010;89(2):108-15.

Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod*. 1994;64(3):175-88.

Garant PR. *Oral Cells and Tissues*. Quintessence, Chicago 2003.

Goodman AS, Stern IB. Morphologic development of the human fetal salivary glands. *J Dent Res.* 1972;51(4):990-999.

Groeneveld EH, Burger EH. Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. *Eur J Endocrinol.* 2000;142:9-21.

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

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

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

Isaacson BM, Bloebaum RD. Bone bioelectricity: what have we learned in the past 160 years? In: *J Biomed Mater Res A* 2010;95(4):1270-9.

Jacoby M. Ein Beitrag zur Kenntnis des menschlichen Primordialcraniums. *Arch. Mikrosk. Anat.* 1894 aus Norberg 1932:394-432.

Jernvall J, Kettunen P, Karavanova I, Martin LB, Thesleff I. Evidence for the role of the enamel knot as a control center in mammalian tooth cusp formation: non-dividing cells express growth stimulating Fgf-4 gene. *Int J Dev Biol.* 1994;38(3):463-9.

Jernvall J, Thesleff I. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev.* 2000;92:19-29.

Justus R, Luft JH. A mechanochemical hypothesis for bone remodeling induced by mechanical stress. In: *Calc. Tiss. Res.* 1970;5:222-235.

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

Katagiri T, Takahashi N. Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. Oral Dis. 2002;8(3):147-59.

Kjaer I. Neuro-Osteology. In: Crit Rev Oral Biol Med 1998;9 (2): 224-244.

Kjaer I, Bagheri A. Prenatal Development of the Alveolar Bone of Human Deciduous Incisors and Canines. In: J Dent Res 1999;78 (2): 667-672.

Klein-Nulend J, Nijweide PJ, Burger EH. Osteocyte and bone structure. Curr Osteoporos Rep. 2003;1(1):5-10.

Knothe Tate ML, Niederer P, Knothe U. In vivo tracer transport through the lacunocanicular system of rat bone in an environment devoid of mechanical loading. Bone. 1998;22(2):107-17.

Kölliker TH. Über das OS intermaxillare des Menschen und die Anatomie der Hasenscharte und des Wolfsrachens. Nov. Acta Leop.-Carol.-Acad. 1882 aus Norberg 1932.

Komori T: Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX 2. Cell Tissue Res 2010;339(1):189-95.

Langmann J. Medizinische Embryologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1989.

Leche W. Zur Entwicklungsgeschichte des Zahnsystems der Säugetiere usw. Bibl. Zool. 1895 aus Norberg 1932.

Lezot F, Thomas B, Hotton D, et al. Biomineralization, life-time of odontogenic cells and differential expression of the two homeobox genes MSX-1 and DLX-2 in transgenic mice. J Bone Miner Res 2000;15:430-441.

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

Lossdörfer S, Gotz W, Jager A. Localization of IL-1alpha, IL-1 RI, TNF, TNF-RI and TNF-RII during physiological drift of rat molar teeth – an immunohistochemical and in situ hybridization study. *Cytokine*. 2002;20:7-16.

Lüllmann-Rauch R. *Histologie*. Thieme Verlag, Stuttgart 2003.

Lumsden AG. Spatial organization of the epithelium and the role of neural crest cells in the initiation of the mammalian tooth germ. *Development*. 1988;103:155-69.

Main JHP, Adams D. Experiments on the rat incisor into the cellular proliferation and blood-pressure theories of tooth eruption. *Arch Oral Biol*. 1966;11:163-78.

Marks SC, Schroeder HE. Tooth Eruption: Theories and Facts. *The anatomical Record* 1996;245:374-393.

Matalova E, Fleischmannova J, Sharpe PT, Tucker AS. Tooth agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry. *J Dent Res* 2008;87:617-623.

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

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

Moss ML. The functional matrix. In *Vistas in Orthodontics* (ed. Kraus BS and Riedel RA). Lea & Febiger, Philadelphia 1962.

Müller U. Untersuchungen zur Morphogenese des Foramen mentale. In *Zahnmed Diss*, FU Berlin 1996.

Neubuser A, Peters H, Balling R, Martin GR. Antagonistic interactions between FGF and BMP signaling pathways: a mechanism for positioning the sites of tooth formation. *Cell* 1997;90:247-255.

Norberg O. Die Morphogenese der primitiven Zahnalveolen beim Menschen und ihre Bedeutung für die Stellungsanomalien der Zähne. Springer Verlag, Stockholm 1932.

Ongaro I, Sperber G, et al. Fiducial Points for Three-Dimensional Computer-Assisted Reconstruction of Serial Light Microscopic Sections of Umbilical Cord. *The Anatomical Record* 1991;229:285-89.

Onoe Y, Miyaura C, Kaminakayashiki T, et al. IL-13 and IL-14 inhibit bone resorption by suppressing cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin synthesis in osteoblasts. *J Immunol.* 1996;156(2):758-64.

O'Rahilly R, Müller F. Embryologie und Teratologie des Menschen. Bern 1999. Hans Huber

Orban B. Entwicklungsgeschichte und Histogenese. *Fortschr. D. Zahnheilk.* 1929 aus Norberg 1932.

Parfitt, AM. The cellular basis of the bone remodelling: The quantum concept re-examined in light of recent advances in the cell biology of bone. *Calcif Tiss Int* 1984;36:37-45.

Peters H, Wilm B, Sakai N, et al. Pax1 and Pax9 synergistically regulate vertebral column development. *Development* 1999; 126(23):5399-408.

Proffit WR, Prewitt JR, Baik HS, Lee CF. Video microscope observations of human remolar eruption. *J. Dent. Res.* 1991;70:15-18.

Radlanski RJ, Jäger A, Seidl W, et al. Zur Frühentwicklung menschlicher Zahnanlagen unter Einschluss der Umgebung. In: *Dtsch Zahnärztl Z.* 1989;44(2):127-29.

Radlanski RJ, Jäger A. Zur Lage und Ausdehnung von Epitheleinsenkungen neben Vestibularleiste und Zahnleiste. *Dtsch Zahnärztl Z* 1991;46:305-308.

Radlanski RJ. Contributions to the Development of Human Deciduous Tooth Primordia. Quintessence, 1993.

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

Radlanski RJ, Renz H, Müller U, et al. Prenatal morphogenesis of the human mental foramen. In *Eur J Oral Sci* 2002;110:452-59.

Radlanski RJ, Renz H. Genes and forces and forms: mechanical aspects of prenatal craniofacial development. *Dev Dyn* 2006;235:1219-1229

Radlanski RJ und Renz H. An atlas of prenatal development of the human orofacial region. *European Journal of Oral Sciences* 2010;118(4):321-324.

Radlanski RJ, Renz H, Kalinke U et al. Prenatal formation of the maxillary and mandibular alveolar bone in humans. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* 2010;49:113-115.

Radlanski RJ. *Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie*. Quintessenz Verlag, Berlin 2011.

Recker RR. *Bone histomorphometry: Techniques and interpretation* CRC Press Inc., Boca Raton, Florida 1988.

Romeis B. *Mikroskopische Technik*. Urban & Schwarzenberg, München, 1989.

Röse C. Über die Entwicklung der Zähne des Menschen. *Arch. mikrosk. Anat.*, Berlin 1891;38:447-491, aus Schumacher et. al. 1990.

Satokata I, Maas R. *Msx1* deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet* 1994;6:348-356.

Schröder HE. *Orale Strukturbiologie, Entwicklungsgeschichte, Struktur und Funktion normaler Hart- und Weichgewebe der Mundhöhle und des Kiefergelenks*. 5. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000.

Schumacher GH, Schmidt H, Börnig H, et al. *Anatomie und Biochemie der Zähne*. 4. Auflage. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1990.

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

Sperber GH. Embryologie des Kopfes. Arnold WH (Übers.). Quintessenz Verlag, Berlin 1992.

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

Ten Cate AR. The development of the periodontium. In: Melcher AH, Bowen WH, editors. The biology of the periodontium. London: Academic Press, 1969:p. 53 ff.

Thesleff I, Keranen S, Jernvall J. Enamel Knots as Signaling Centers Linking Tooth Morphogenesis and Odontoblast Differentiation. In Advances in Dental Research 2001;15:14-18.

Thesleff I, Sharpe P. Signalling network regulating dental development. In Mech Dev 1997;67:111-123.

Thourén G. Über die Sutura incisiva und das Os intermaxillare beim Menschen. Disputationsabhandlung. Aus d. Anatom. U. D. Pathol.-Anatom. Inst. D. Carolinischen Medico-Chirurg. Inst. zu Stockholm 1917.

Tucker AS, Matthews KL, Sharpe PT. Transformation of tooth type induced by inhibition of BMP signaling. Science 1998;282:1136-1138.

Tucker AS, Sharpe PT. Molecular genetics of tooth morphogenesis and patterning: the right shape in the right place. J Dent Res 1999;78:826-834.

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

Vahtokari A, Aberg T, Thesleff I. Apoptosis in the developing tooth: association with an embryonic signaling center and suppression by EGF and FGF-4. Development. 1996;122:121-9.

Vignery A, Baron R. Dynamic histomorphometry of alveolar bone remodeling in the adult rat. In: Anat Rec. 1980;196(2):191-200.

Wetzel G. Lehrbuch der Anatomie für Zahnärzte. Gustav Fischer Verlag, Jena 1920.

Wiedersheim R. Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere. 7. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Jena 1909.

Wise GE, Frazier-Bowers S, D'Souza RN. Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption. Crit Rev Oral Biol Med. 2002;13 (4):323-34.

Witkop CJ. Hereditary defects of dentine. Dent. Clin. North Am 1975;19:25-45.

Wolf F, Rateitschak KH. Farbatlanten der Zahnmedizin 1, Parodontologie, 3. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1989.

Wolff J, Das Gesetz der Transformation der Knochen. August Hirschwald, Berlin 1892.

Woo JK. Ossification and growth of the human maxilla, premaxilla and palate bone. In: Anat Rec. 1949;105 (4):737-761.

Zimmermann CA. Zur Entwicklung des Kieferknochens im Bereich der Zahnanlagen. Histologische und morphologische Untersuchungen an der fetalen Mandibula des Menschen während des Glockenstadiums der Zahnanlagen (160 bis 270 mm SSL). Diss Charité – Universitätsmedizin Berlin 2013.

10 Anhang

10.1 Lebenslauf

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

10.2 Publikationsliste

Kalinke U, Konietzny M, Ditscher S, Renz H, Radlanski RJ. Formation of the Maxillary Alveolar Bone in Humans. 10th TMD (Tooth Morphogenesis and Differentiation) Meeting 1.-4.9.2010, Berlin, Tagungsband S. 128.

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

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

10.3 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Uta Kalinke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Embryologische Untersuchungen zur Entwicklung des Alveolarknochens im Oberkiefer beim Menschen zur Zeit der vorgeburtlichen Entwicklungsstadien von 19 bis 68 mm SSL“, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Berlin, den 12.02.14

Uta Kalinke

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Uta Kalinke hatte folgenden Anteil an den folgenden Puplicationen:

1. Kalinke U, Konietzny M, Ditscher S, Renz H, Radlanski RJ. Formation of the Maxillary Alveolar Bone in Humans.10th TMD (Tooth Morphogenesis and Differentiation) Meeting 1.-4.9.2010, Berlin, Tagungsband S. 128.

Beitrag im Einzelnen: Erstellung, Auswertung und Präsentation erster Befunde für die Entwicklungsstadien 19-68 mm SSL, Mitarbeit an der synoptischen Darstellung dieser Befunde im Entwicklungszeitraum 19-68 mm SSL.

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

Beitrag im Einzelnen: Erstellung und Auswertung der Befunde für die Entwicklungsstadien 19-68 mm SSL.

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

Beitrag im Einzelnen: Erstellung und Auswertung der Befunde für die Entwicklungsstadien 19-68 mm SSL.

Berlin, den 12.02.14

Uta Kalinke

10.4 Danksagung

Mein allerherzlichster Dank gilt Prof. Dr. Dr. Ralf J. Radlanski, der mir die Forschungsarbeit zu diesem Thema ermöglicht hat und mit seinem Wissen stets zur Seite stand. Anregende Gespräche in den unzähligen Doktorandenseminaren und engagierte Betreuung motivierten mich fortwährend.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern der Abteilung Experimentelle Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Frau Irene Schwarz, Frau Barbara Danielowski, Herrn Herbert Renz und Frau Beate Lion, die durch unermüdlichen Einsatz eine äußerst angenehme und produktive, wissenschaftliche Atmosphäre schufen.

Speziellen Dank an Camilla, Conni, Matthias und Stephan.

Meinen lieben Eltern danke ich für die viele Unterstützung.