

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

DISSERTATION

Zur Entwicklung des Kieferknochens im Bereich der Zahnanlagen

Histologische und morphologische Untersuchungen an der fetalen
Mandibula des Menschen während des Glockenstadiums der
Zahnanlagen (68 - 160 mm SSL)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Felix Paul Schuster

aus Eisenhüttenstadt/Brandenburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. Dr. R. J. Radlanski
 2. Prof. Dr. med. dent. J. Deschner
 3. Prof. Dr. Dr. G. Lauer

Datum der Promotion: 30. November 2012

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	4
2	LITERATURÜBERSICHT	
2.1	Der Kieferknochen im Bereich der Zahnanlagen	6
2.1.1	Nomenklatur des Alveolarfortsatzes	6
2.1.2	Entwicklung der Mandibula	7
2.1.3	Entwicklung der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen	8
2.1.4	Knochenumbauvorgänge während der Odontogenese	10
2.1.5	Ossifikation der Mandibula	10
2.2	Knochenbildung und Knochenumbau	11
2.2.1	Ossifikation	11
2.2.2	Knochenumbau	12
2.2.3	Regulation der zellulären Aktivität	14
2.3	Odontogenese	16
2.3.1	Glockenstadium und epithel-mesenchymale Interaktionen	16
2.3.2	Osteogenes Potenzial der Zahnanlagen	17
2.3.3	Regulationsvorgänge im Tooth-Bone-Interface	18
3	PROBLEMSTELLUNG	19
4	MATERIAL UND METHODE	
4.1	Material	20
4.2	Methode	21
4.2.1	3D-Rekonstruktionstechnik	21
4.2.2	Histomorphologische Zelldifferenzierung zur Bestimmung des Knochenumbauverhaltens	25
4.2.3	Morphometrische Analyse	27

5	ERGEBNISSE	
5.1	Vorbemerkungen	29
5.2	68 mm SSL, 10. Woche	31
5.3	70 mm SSL, 10. Woche	41
5.4	76 mm SSL, 11. Woche	45
5.5	83 mm SSL, 11./12. Woche	47
5.6	86 mm SSL, 12. Woche	49
5.7	87 mm SSL, 12. Woche	50
5.8	95 mm SSL, 12./13. Woche	60
5.9	100 mm SSL, 13. Woche	64
5.10	117 mm SSL, 14. Woche	66
5.11	151 mm SSL, 17. Woche	75
5.12	160 mm SSL, 18. Woche	75
5.13	Abstandsmessung zwischen Zahnanlage und Knochen mit Angabe des Knochenumbauverhaltens	85
6	DISKUSSION	
6.1	Material	90
6.2	Methode	91
6.2.1	3D-Rekonstruktionstechnik	91
6.2.2	Histomorphologische Zelldifferenzierung und Bestimmung der Knochenumbauzonen	92
6.2.3	Abstandsmessungen zwischen Zahnanlage und Knochen	93
6.3	Diskussion der Ergebnisse	94
6.3.1	Nomenklatorische Probleme und Begriffseinführung	94
6.3.2	Morphologie der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen	96
6.3.3	Knochenumbauvorgänge im Bereich der Zahnanlagen	98
6.3.4	Abstand zwischen Zahnanlage und Knochen sowie Zusammenhang zum Knochenumbauverhalten	99
6.3.5	Morphogenese der knöchernen Krypten und Septen	101
6.3.6	Ossifikation der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen	104
6.3.7	Morphologie des Zahnsäckchens	107
6.3.8	3D-Rekonstruktion und molekulare Regulation	110

7	ZUSAMMENFASSUNG	111
8	SUMMARY	113
9	LITERATURVERZEICHNIS	115
	LEBENS LAUF	125
	PUBLIKATIONS LISTE	126
	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	127
	DANKSAGUNG	128

1 EINLEITUNG

Die Abhängigkeit des Alveolarknochens von der Präsenz der Zähne ist allgemein bekannt. Über das Desmodont werden mechanische Kräfte auf den Alveolarknochen übertragen und sorgen damit für dessen Erhalt beziehungsweise Umbau. Es entsteht ein komplexes knöchernes Gebilde aus Alveolen und Septen, welches als Alveolarfortsatz bezeichnet wird [Radlanski 2011, Schröder 1986]. Verglichen mit der posteruptiven Kieferstruktur stellt sich die Frage, ob auch pränatal entsprechende Abhängigkeiten zwischen der Zahnanlage und dem umgebenden Knochen bestehen und wie sich die Morphologie des Kieferknochens im Bereich der Zahnanlagen zu dieser Phase gestaltet.

Die Entwicklung des Kieferknochens im Bereich der Zahnanlagen ist nur sehr unvollständig beschrieben und bisher nicht systematisch untersucht worden [Cho und Garant 2000, Schröder 1986]. Darstellungen der räumlichen Verhältnisse sind selten [Radlanski 1993] und die meisten verfügbaren Angaben gehen auf ältere Untersuchungen zurück [Hunter 1778, Landsberger 1923, Norberg 1933, Zuckerkandl 1891]. Hier werden erste knöcherne Strukturen beschrieben, wie zum Beispiel Septen. Allerdings erfolgt die Nomenklatur hierfür sehr uneinheitlich. Teilweise werden die anatomischen Bezeichnungen des Alveolarfortsatzes verwendet, obwohl der Alveolarknochen definitionsgemäß erst während der Eruption der Zähne entsteht [Baume 1953, Schröder 1986]. Auch Knochenumbauvorgänge werden im Bereich der Zahnanlagen beobachtet [Böcker und Becker 1965, Kjaer und Bagheri 1999, Norberg 1933], welche im Zusammenhang mit Proportionsänderungen und den dabei auftretenden mechanischen Kräften stehen könnten [Benjamin und Hillen 2003, Ingber 2005, Radlanski und Renz 2007]. Auch hier mangelt es an einer detaillierten Beschreibung und räumlichen Zuordnung. Der Meinung einiger Autoren zufolge, entwickeln sich Teile des Kieferknochens aus dem Zahnsäckchen [Diep et al. 2009, Ten Cate und Mills 1972]. Dabei wird die Morphologie und Entwicklung dieses Anteils der Zahnanlage in der Literatur widersprüchlich beschrieben [Cho und Garant 2000, Schumacher und Schmidt 1990].

Die Entwicklung der Zahnanlagen und des umgebenden Knochens ist in vielerlei Hinsicht von besonderem Interesse. Hier lässt sich das Aufeinandertreffen verschiedener Strukturen, wie Zahnanlagen, Kieferknochen, Meckelscher Knorpel sowie Nerven und Gefäße, und die dabei stattfindenden intensiven Umbau- und Differenzierungsprozesse in einem eng umschriebenen Kompartiment untersuchen. Die wechselseitigen epithelial-mesenchymalen Interaktionen

während der Odontogenese werden auf molekularer Ebene ausgiebig analysiert [Jernvall und Thesleff 2000, Tucker und Sharpe 2004]. Ebenso rückt die molekulare Regulation der Differenzierungsprozesse im sogenannten Tooth-Bone-Interface zunehmend in den Fokus [Fleischmannova et al. 2010]. Für die stetig voranschreitende Entdeckung biochemischer Signale mangelt es jedoch häufig an einer räumlichen und funktionellen Zuordnung. Es scheint von übergeordneter Bedeutung, ein Modell als topografische Basis zur Lokalisation relevanter biochemischer Signale zu entwickeln. So ließe sich ein räumliches und zeitliches Screening nach entsprechenden Faktoren und Interaktionen erleichtern, indem Umbauzonen auf der Knochenoberfläche entsprechend ihres Beginns, ihrer Verteilung und ihrer Ausdehnung dargestellt werden. Dabei wäre beispielsweise auch die Bestimmung der Wirkstrecken molekularer Signale durch die Ermittlung des Abstandes zwischen Zahnanlage und Knochen möglich.

Weiterführend ist die Grundlagenforschung zum morphologischen, molekularen und funktionalen Verhältnis zwischen Zahn und Knochen von generellem Interesse für die klinische Zahnmedizin sowie für die Regeneration von Zähnen (Bioengineering) [Yelick und Vacanti 2006].

Aktuell erfolgt im Rahmen des Projektes „Interaktionen zwischen Zahnanlage und Kieferknochen bei der Bildung des Alveolarfortsatzes“¹ eine systematische Untersuchung des Kieferknochens während der Odontogenese. Als Teil des Projektes soll die vorliegende Untersuchung einen Beitrag zur räumlichen Darstellung der Entwicklung der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen während des Glockenstadiums in den aufeinander folgenden Entwicklungsstadien von 68-160 mm Scheitel-Steiß-Länge (10.-18. Woche) leisten. Auszüge der eigenen Arbeit konnten kürzlich bereits vorgestellt werden² [Radlanski et al. 2010].

¹ 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).

² Siehe Publikationsliste Seite 126

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Der Kieferknochen im Bereich der Zahnanlagen

2.1.1 Nomenklatur des Alveolarfortsatzes

In der Literatur variiert die Bezeichnung für den Kieferabschnitt, der während der Zahnentwicklung die Zahnanlagen trägt. Ein allgemeingültiger Begriff existiert nicht. Einige Autoren sind der Meinung, dass dieser Abschnitt des Kiefers aus funktionellen und entwicklungsgeschichtlichen Gründen nicht als Alveolarfortsatz bezeichnet werden sollte [Baume 1953, Brodie 1942, Orbán 1927, Schröder 1986]. Andere Autoren verstehen diesen Kieferabschnitt als Teil der Entwicklung des Alveolarfortsatzes [Avery et al. 2002] und auch in der Terminologia Embryologica findet sich in Bezug auf die Mandibula die Bezeichnung *Pars alveolaris* [Whitmore 2009]. Zusätzlich werden die Begriffe Alveolarfortsatz und Alveolarknochen in der Literatur teilweise als Synonyme verwendet [Avery et al. 2002, Schröder 1986] oder der die Zahnanlage tragende Kieferknochen wird generell als Alveolarknochen bezeichnet [Diep et al. 2009, Fleischmannova et al. 2010, Kjaer und Bagheri 1999, Palmer und Lumsden 1987]. Um die fetalen Knochenstrukturen während der Zahnentwicklung möglichst ohne Missverständnisse zu beschreiben, sollen zunächst die Begriffe Alveolarfortsatz und Alveolarknochen abgegrenzt werden.

Der Alveolarfortsatz wird im Oberkiefer als Processus alveolaris und im Unterkiefer als Pars alveolaris bezeichnet. Er enthält definitionsgemäß die Alveolen und Wurzeln der durchgebrochenen Zähne und ist eine vom restlichen Kieferknochen abgrenzbare, zahnabhängige Struktur [Baume 1953, Brodie 1942, Cho und Garant 2000]. Nach Zahnextraktion kommt es zur Atrophie und bei Anodontie fehlt dieser Teil des Kiefers vollständig [Landsberger 1923, Schröder 1986]. Der Alveolarfortsatz ist durch eine spezielle Verbindung zwischen Zahn und Knochen gekennzeichnet - die sogenannte Thekodontie. Dies ist die syndesmotische Verbindung aus Wurzelzement, Desmodont und Alveolarknochen, was zusammenfassend als Parodont bezeichnet wird. Das Parodont entsteht mit der Eruption der Zähne. Hier bilden sich Desmodont sowie Zement und die Sharpeyschen Fasern inserieren in den umgebenden Knochen. Dabei entsteht der Alveolarknochen [Baume 1953, Cho und Garant 2000, Schröder 1986, Ten Cate und Mills 1972]. Dieser eigentliche Alveolarknochen, auch Lamina cribriformis beziehungsweise Lamina dura genannt [Jäger 1996], kleidet die Alveolen in

einer 0,1-0,4 mm dicken Schicht aus. Er besteht häufig aus Bündelknochen (Faserknochen), einem speziellen kompakten Knochen mit inserierenden Sharpeyschen Fasern. Neben dem Alveolarknochen setzt sich der Alveolarfortsatz zusätzlich aus Spongiosa und einer Außenkortikalis zusammen [Schröder 1986, Sodek und McKee 2000].

Zur Geburt sind die Zahnanlagen von Knochen umgeben und nehmen den größten Teil des basalen Kieferkörpers ein [Baume 1953, Weinmann 1941]. Allerdings ist wenig bekannt, in welcher Form der Knochen die Zahnanlage präeruptiv umgibt und wie diese Strukturen zu dieser Phase miteinander verbunden sind. Wie zuvor beschrieben, existieren das Desmodont und der Alveolarknochen noch nicht.

2.1.2 Entwicklung der Mandibula

Aus dem Ektomesenchym³ des ersten Viszeralbogens entstehen die mesenchymalen Strukturen des Unterkiefers [Cobourne und Sharpe 2003, Evans und Noden 2006]. Die Regulation findet unter gentischer Kontrolle von Homöobox-Genen⁴ statt, wie zum Beispiel MSX1/2, DLX2, LHX6/7 und BARX1. Sie regulieren die Gestaltbildung des Gesichts durch Segmentierung und Polarisierung [Mina 2001, Sharpe 1995, Thesleff 1995]. Ab der 5. Woche entsteht der paarige Meckelsche Knorpel [Kjaer et al. 1999, Radlanski et al. 2003, Wyganowska-Swiatkowska und Przystanska 2011]. Dieser primäre Knorpel fungiert als Leitstruktur für die Bildung des Unterkiefers. Durch Stemmkörperwachstum beeinflusst er aktiv das Gesichtswachstum [Blehschmidt und Freeman 2004, Radlanski 2011], nimmt im Laufe der Entwicklung eine S-Form an [Kjaer et al. 1999] und wird ab der 8. Woche resorbiert [Dokocil 1989, Rodriguez-Vazquez et al. 1997]. Der hintere Teil bildet die Gehörknöchelchen [Radlanski et al. 2003, Wyganowska-Swiatkowska und Przystanska 2011] und das Ligamentum sphenomandibulare [Kjaer et al. 1999, Sperber et al. 2010]. Der vordere Teil soll einen Beitrag zur Verknöcherung der Mandibula leisten [Dokocil 1989, Harada und Ishizeki 1998, Kjaer et al. 1999, Rodriguez-Vazquez et al. 1997] (siehe Abschnitt 2.1.5).

Die Mandibula selbst entsteht ab der 6. Woche lateral des Meckelschen Knorpels, im Bereich der Teilung des N. mentalis und des N. alveolaris inferior beziehungsweise dem späteren Foramen mentale [Kjaer 1990, Radlanski et al. 2003, Wyganowska-Swiatkowska und Przystanska 2011].

³ Entsteht durch Zellen, die aus der Neuralleiste (Ektoderm) in das Kopfmesenchym (Mesoderm) eingewandert sind [Evans und Noden 2006].

⁴ Homöobox-Gene codieren charakteristische Proteindomänen (Homöodomänen) [Sadler 2010].

Die Ossifikation setzt sich nach posterior und anterior fort, wobei für die Knochenbildung Scherkräfte verantwortlich gemacht werden. Sie entstehen, im Vergleich zum umgebenden Gewebe, durch schnelleres Wachstum des Meckelschen Knorpels [Blehschmidt und Freeman 2004, Radlanski 2011].

Mit der 8. Woche wird die Bildung einer nach kranial offenen, knöchernen Rinne mit einer oralen und lateralen Lamelle entlang des N. alveolaris inferior beschrieben, in welcher sich die Zahnanlagen entwickeln sollen [Böcker und Becker 1965, Norberg 1933, Radlanski et al. 2003].

2.1.3 Entwicklung der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen

Die weitere Entwicklung der Mandibula in Bezug auf die Knochenbildung im Bereich der Zahnanlagen ist stark fragmentiert und bislang nicht systematisch untersucht [Cho und Garant 2000, Schröder 1986]. Es ist unklar, wie genau die Zahnkeime in den Kieferknochen aufgenommen werden und einzelne Fächer entstehen. Der Großteil der verfügbaren Angaben geht auf ältere Studien zurück, wobei auch die Nomenklatur der knöchernen Strukturen sehr uneinheitlich ist. In der folgenden Beschreibung werden die Synonyme für dieselbe Struktur angegeben. Eine Zusammenfassung ist der Tabelle 6 (Seite 95) zu entnehmen.

Die zunächst entstehende knöcherne Rinne wird als *primitive Alveolenrinne* beziehungsweise *Alveolarrinne* bezeichnet [Böcker und Becker 1965, Norberg 1933, Schumacher und Schmidt 1990, Zuckerkandl 1891]. In der englischen Literatur finden sich dagegen Synonyme wie *bony groove* [Hunter 1778, Schröder 1986], *bony trough* [Nanci und Ten Cate 2003, Sperber et al. 2010] oder auch *bony gutter* [Radlanski et al. 2003]. Ab 40 mm Scheitel-Steiß-Länge (SSL) beobachtet Norberg die Entstehung einer Knochenmasse, welche die knöcherne Rinne überbrückt. Im Folgenden wird diese von ihm als *Knochenüberbrückung* benannt [Norberg 1933]. Die Anlage des ersten Milchmolaren ist von der knöchernen Rinne bereits umschlossen. Bei einer SSL von 110 mm beobachtet er einen geschlossenen Mandibularkanal und ein kräftiges Septum distal der Anlage des Milcheckzahnes. Dieses teilt die Rinne in zwei Teile. Im Unterkiefer entsteht damit anterior ein gemeinsames Kompartiment für die Frontzahnanlagen und posterior ein gemeinsames Kompartiment für die Milchmolarenanlagen. Im Oberkiefer hat der Milcheckzahnkeim zusätzlich ein eigenes Kompartiment [Kjaer und Bagheri 1999, Norberg 1933, Schumacher und Schmidt 1990]. Ab einer SSL von 160 mm wird eine zweite Septe zwischen der Anlage des Milcheckzahnes und der des zweiten Milchschnidezahnes beobachtet.

Auf diese Weise erhält der Milcheckzahnkeim sein eigenes Fach im Unterkiefer.

Innerhalb der Kompartimente entwickeln sich weitere Septen erst später [Kjaer und Bagheri 1999, Norberg 1933]. Die Bezeichnung dieser Septen und die Angaben zu ihrem Entstehungszeitpunkt variieren in der Literatur. Einige Autoren beschreiben ab dem späten Glockenstadium *interdentale Septen* [Norberg 1933, Schumacher und Schmidt 1990]. In der englischen Literatur ist dabei häufig die Rede von *bony septa* [Baume 1953, Cho und Garant 2000, Radlanski 1993]. Einige Autoren sprechen zu diesem Zeitpunkt auch von den am Alveolarfortsatz vorkommenden *Septa interalveolaria* [Kjaer und Bagheri 1999, Wetzel 1933]. Norberg beschreibt beginnende *interdentale Septen* ab einer SSL von 110 mm [Norberg 1933].

Durch die Septen entsteht ein eigenes knöchernes Fach für jede Zahnanlage. Auch hierfür variieren die Bezeichnungen. Die Verwendung des Begriffes *primitive Alveole* geht erneut auf Norberg zurück [Böcker und Becker 1965, Norberg 1933]. Teilweise wird auch von *Höhle* [Orbán 1927] oder *Fach* [Radlanski 2011] gesprochen. In der englischen Literatur ist dagegen die Rede von *alveolar-*, *dental-* beziehungsweise *bony crypt*⁵ [Avery et al. 2002, Baume 1953, Lungova et al. 2011, Wise und King 2008]. Einige Autoren verwenden auch hier den Begriff *Alveole* [Kjaer und Bagheri 1999], der nomenklatorisch dem späteren Alveolarfortsatz zuzuordnen ist.

Es ist wenig bekannt, wie die Zahnanlagen im Kieferkörper gelagert sind und wie sich der umgebende Knochen bis zur Eruption vervollständigt. In Norberg's Untersuchung bilden sich bis zur Geburt keine vollständigen Septen [Norberg 1933]. Andere Studien geben bei Geburt zehn, durch Septen getrennte, knöcherne Krypten an [Schröder 1986]. Diese bleiben nach oral offen [Norberg 1933] und die Zahnanlagen nehmen nahezu den gesamten Basalkörper der Mandibula ein [Baume 1953, Weinmann 1941]. Die Ersatzzähne entstehen in den knöchernen Krypten des Milchvorgängers und entwickeln sich ab der Eruption der Milchzähne in einer eigenen Krypte [Radlanski 2011, Schröder 1986]. Die Zuwachszähne besitzen dagegen von Beginn an eigene Krypten, wobei die Anlagen der zweiten und dritten Molaren vollständig von Knochen umgeben werden. Die während der Odontogenese auftretenden Umbauvorgänge des umliegenden Knochens sind bisher wenig untersucht.

⁵ Im folgenden Text wird in Anlehnung an die englische Literatur der Begriff *knöcherne Krypte* verwendet (Siehe Abschnitt 6.3.1).

2.1.4 Knochenumbauvorgänge während der Odontogenese

Während der Zahnentwicklung finden Umbauvorgänge am umgebenden Knochen statt. Innerhalb der Krypten der Zahnanlagen werden stellenweise Resorptionsvorgänge beschrieben [Böcker und Becker 1965, Kjaer und Bagheri 1999, Norberg 1933, Radlanski et al. 2010], deren Beginn ab der 10. Woche [Enlow 1990] beziehungsweise ab der 9. Woche [Radlanski et al. 2003] angegeben wird. Auch in Untersuchungen an Mäusen ließen sich während der Odontogenese Resorptionsvorgänge an der Knochenoberfläche beobachten [Lungova et al. 2011]. Einige Autoren führen Resorptionsvorgänge am basalen Knochen als Grund für die Entstehung der knöchernen Septen an [Wetzel 1933] beziehungsweise machen ein aktives Wachstum des Kieferknochens dafür verantwortlich [Lungova et al. 2011, Norberg 1933, Radlanski et al. 2010]. Die Knochenumbauvorgänge während der Eruption sind dagegen besser bekannt. Die Bildung eines Durchbruchweges erfolgt durch die Resorption des okklusalen Knochens, während apikal Knochenapposition stattfindet [Marks 1981, Proffit und Frazier-Bowers 2009]. Bei der Bildung der knöchernen Krypten werden ähnliche Vorgänge vermutet [Radlanski 2011]. Während der Eruption der Ersatzzähne kommt es zur Resorption des gesamten Alveolarknochens, des Milchzahnes sowie der Milchzahnwurzel. Es entsteht ein neuer Alveolarknochen für die bleibenden Zähne [Baume 1953, Irie und Ozawa 1990]. Der Alveolarfortsatz nimmt ab dem Durchbruch vertikal an Höhe zu und passt sich in der posteruptiven Phase der Stellung der Zähne an [Weinmann 1941]. Nach Zahnverlust atrophiert er [Schröder 1986, Ten Cate 1997].

2.1.5 Ossifikation der Mandibula

Es ist nicht restlos geklärt, wie genau die Mandibula verknöchert. Bekannt ist, dass der größte Teil des Unterkieferknochens desmal ossifiziert [Nanci und Ten Cate 2003, Radlanski et al. 2003]. Zusätzlich verknöchern aber auch einige Teile chondral. Demzufolge trägt sekundärer Knorpel⁶ am Processus coronoideus [Kjaer et al. 1999, Merida-Velasco et al. 1999, Radlanski et al. 2003], in der Symphysenregion [Goret-Nicaise 1982], am aufsteigenden Ast und am Angulus mandibularis [Radlanski et al. 2003] zur Verknöcherung der Mandibula bei. Das Auftreten dieses Knorpels ist allerdings nur vorübergehend und sehr variabel. Am Processus condylaris bildet sekundärer Knorpel die Gelenkfläche [Merida-Velasco et al. 1999, Nanci und Ten Cate 2003].

⁶ Sekundärer Knorpel entsteht später, unabhängig vom primären Meckelschen Knorpel. Die Zellen sind größer und es findet sich weniger Interzellulärsubstanz [Nanci und Ten Cate 2003].

Ob der Meckelsche Knorpel die Ossifikation der Mandibula durch chondrale Verknöcherung unterstützt, war lange umstritten. Einige Untersuchungen bestätigen die enchondrale Ossifikation des intramandibulären Teils des Meckelschen Knorpels, von anterior des Foramen mentale bis zur Symphyse [Doskocil 1989, Harada und Ishizeki 1998, Kjaer et al. 1999, Rodriguez-Vazquez et al. 1997]. Histochemisch konnte eine Ossifikation dargestellt werden [Ishizeki et al. 1999]. Manche Autoren beschreiben zusätzlich eine perichondrale Ossifikation des Meckelschen Knorpels [Rodriguez-Vazquez et al. 1997, Wyganowska-Swiatkowska und Przystanska 2011]. Dorsal der Symphyse entstehen kleine Knorpelreste. Sie werden als *Chondriola symphysialis*⁷ bezeichnet [Whitmore 2009], verknöchern nicht und lassen sich dem Meckelschen Knorpel zuordnen [Rodriguez-Vazquez et al. 1997]. Die in diesem Zusammenhang erwähnten *Ossicula mentales* entstehen erst ab der 28. Woche [Sperber et al. 2010].

Um die Vorgänge zur Bildung der Mandibula nachvollziehen zu können, werden folgend einige Grundlagen zur Physiologie des Knochens erläutert.

2.2 Knochenbildung und Knochenumbau

2.2.1 Ossifikation

Prinzipiell wird zwischen einer desmalen und einer chondralen Ossifikation unterschieden. Bei der desmalen Ossifikation entsteht Knochen direkt aus dem Bindegewebe. Es kommt zur Verdichtung von mesenchymalen Zellen und Differenzierung zu Osteoblasten. Im Ossifikationszentrum entsteht zunächst unregelmäßiger Geflechtknochen und später reifer Lamellenknochen [Olsen et al. 2000, Yang 2009]. Die Bezeichnung intramembranöse Ossifikation verweist auf die Bedeutung einer osteogenen Membran in Form des Periost [Proff und Romer 2009, Sodek und McKee 2000].

Für die Entstehung des Knochens werden Zugkräfte [Enlow 1990] beziehungsweise Scherkräfte verantwortlich gemacht [Benjamin und Hillen 2003, Ingber 2005, Klein-Nulend et al. 2005, Radlanski und Renz 2007]. Blechschmidt beschreibt in diesem Zusammenhang biodynamische Stoffwechselfelder, von denen eine sich gegenseitig bedingende Lage, Form- und Strukturentwicklung ausgeht. Bei der Entstehung des Knochens handelt es sich um sogenannte

⁷ Im Folgenden wird die grammatikalisch korrekte Schreibweise *Chondriola symphysiales* verwendet (Persönliche Mitteilung von Benjamin A. Marcus, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Institut für Geschichte der Medizin für Human- und Gesundheitswissenschaften).

Detraktionsfelder, die durch Scherkräfte an Grenzflächen charakterisiert sind [Bleeschmidt und Freeman 2004].

Für die chondrale Ossifikation werden dagegen Druckkräfte verantwortlich gemacht [Eames et al. 2004], wobei sogenannter Ersatzknochen indirekt aus einer knorpeligen Vorform entsteht. Zunächst kondensieren Mesenchymzellen und differenzieren sich zu Knorpelzellen. Die Größenzunahme des Knorpels erfolgt durch die Bildung von interstitieller Extrazellulärmatrix und appositionelle Zellzunahme [Yang 2009]. Es folgt die Hypertrophie der Knorpelzellen mit anschließender Mineralisierung, wobei sich zwei Formen der chondralen Ossifikation unterscheiden lassen. Bei der enchondralen Ossifikation kommt es zu Kapillareinsprossungen in den Knorpel und zur Einwanderung von Osteoblasten. Chondroklasten resorbieren den Knorpel und Osteoblasten synthetisieren neuen Knochen [Eames et al. 2003, Olsen et al. 2000]. Bei der perichondralen Ossifikation lagert sich eine sogenannte Knochenmanschette nach Kapillareinsprossung und Osteoblastendifferenzierung im Perichondrium ab [Jerosch et al. 2002, Nanci und Ten Cate 2003].

Das embryonale Knochenwachstum ist durch intensive Knochenumbauvorgänge bestimmt [Enlow 1990, Radlanski 2011]. Auch später unterliegt der Knochen zeitlebens einer physiologischen Erneuerung und Adaptation an Belastungsänderungen.

2.2.2 Knochenumbau

Die Begriffe zur Beschreibung der Knochenumbauvorgänge werden nicht einheitlich verwendet. Allgemein lässt sich zwischen Wachstumsvorgängen mit Größenveränderung und einer Erneuerung des Knochens ohne Größenveränderung unterscheiden.

Als *bone modeling*⁸ werden Umbauvorgänge bezeichnet, die zur Größen- und Formveränderung des Knochens führen [Frost 1963]. Knochenwachstum kann durch appositionelles Wachstum erfolgen, indem weiterer Knochen an den Außenflächen bereits gebildeten Knochens abgelagert wird [Enlow 1990]. Das für den Knorpel beschriebene interstitielle Wachstum ist im Knochen nicht direkt möglich, sondern beruht auf enchondraler Ossifikation, wie sie im Bereich der Gelenk und Epiphysenfuge stattfindet [Jerosch et al. 2002, Nanci und Ten Cate 2003]. Weiterhin kann eine Größenzunahme durch Apposition an den Knochenenden im Bereich der bindegewebigen Suturen erfolgen - sogenanntes suturales Wachstum [Nanci und Ten Cate 2003,

⁸ Wird auch als *Wachstumsremodellierung* bezeichnet [Enlow 1990].

Sperber et al. 2010]. Durch Apposition an einer fixierten Seite des Knochens entsteht eine Verlagerung der gegenüberliegenden Seite. Dies wird als *displacement* bezeichnet [Enlow 1990]. Eine Formveränderung des schon gebildeten Knochens findet durch variierende Resorptions- und Appositionsvorgänge statt. Bei gleichzeitiger Resorption und Apposition an gegenüberliegenden Seiten eines Knochensegments erfolgt eine Verlagerung des Segments im Raum. Dies wird als *shift* beziehungsweise *drift* bezeichnet [Enlow 1990, Frost 2001].

Bone remodeling ist der Knochenumbau, welcher zur physiologischen und funktionellen Adaptation der Knochenstruktur und Masse an eine veränderte mechanische Belastung führt [Frost 1963, Pogoda et al. 2005, Proff und Romer 2009]. Vorzugsweise sind mit diesem Begriff Umbauvorgänge gemeint, die nach Abschluss des Wachstums zeitlebens stattfinden und netto zu keiner Größenveränderung führen [Enlow 1990, Radlanski 2011]. Die ständige Anpassung des Knochens an mechanische Belastung wird durch das *Wolffsche Gesetz* (Transformationsgesetz des Knochens) beziehungsweise im Modell des Mechanostat⁹ beschrieben [Frost 2001]. Der komplexe, dynamische Prozess basiert auf der Resorption durch Osteoklasten mit darauf folgender Formation durch Osteoblasten [Eriksen 2010, Proff und Romer 2009]. Hierbei interagieren die Zellen eng miteinander, in der von Frost entdeckten *basic multicellular unit*¹⁰ [Frost 1963]. Die Initiierung der Resorption geschieht durch eine Mikroschädigung oder Osteozytenuntergang, wobei der Grad der Schädigung die Stärke der Resorption bestimmt [Cardoso et al. 2009, Colopy et al. 2004].

Auch der Alveolarfortsatz ist, zum Beispiel während der Eruption und der Adaptation der Stellung der Zähne an eine veränderte Okklusion, durch intensiven Knochenumbau gekennzeichnet [Jäger 1996, Orbán 1927, Weinmann 1941]. Diese unterscheiden sich allerdings vom klassischen bone remodeling, da der Erhalt des Alveolarknochens zahnabhängig ist und auf der Kraftübertragung durch desmodontale Fasern beruht [Radlanski 2011, Sodek und McKee 2000]. Die *turnover rate* ist höher als im Röhrenknochen, der Remodellierungsvorgang geht schneller vonstatten und die Osteoklasten resorbieren das 2- bis 4-fache ihres Volumens pro Tag [Garant 2003, Vignery und Baron 1980]. Es ist fraglich, inwieweit die Prinzipien des bone remodelling für die Embryonalentwicklung zutreffen.

⁹ Mechanostat beschreibt die maximal elastische Verformung des Knochens (Strain) durch kurzzeitig auftretende Maximalkräfte. Je nach Größe der Belastung werden vier Bereiche unterschieden: Knochenabbau, -erhalt, -aufbau und -bruch [Frost 2001].

¹⁰ Eine Art Kanal (Havers-Kanal) in welchem einer Resorptionsfront eine erneute Knochenablagerung folgt [Eriksen 2010, Frost 1963].

2.2.3 Regulation der zellulären Aktivität

Die Regulation des Knochenstoffwechsels ist ein komplexer Prozess auf zentraler und lokaler Ebene. Dabei nehmen eine Reihe von parakrinen, autokrinen und endokrinen Faktoren Einfluss auf die Zellen des Knochenumbaus [Eriksen 2010, Sodek und McKee 2000], wobei die Zellen sich auch untereinander in ihrer Aktivität stark beeinflussen. Von großem Interesse in der Forschung ist die Genregulation. So steuern Homöobox-Gene, wie zum Beispiel MSX2 und DLX5, die Osteoblastendifferenzierung durch Regulation von RUNX-2 [Shirakabe et al. 2001]. RUNX-2 (Runt-related transkription factor 2)¹¹ ist ein Transkriptionsfaktor und Schlüsselregulator bei der Differenzierung der Mesenchymzellen zu Osteoprogenitorzellen mit Einfluss auf alle wichtigen Expressionen des Osteoblasten [Ducy 2000, Komori 2010]. Schäden des RUNX-2 können zu einer Dyostosis cleidocranialis führen [Otto et al. 2002], Versuche mit RUNX-2 Knockout-Mäusen ergaben eine fehlende Reifung der Osteoblasten und Knochenbildung [Komori et al. 1997]. Besonders in der Maxilla und Mandibula und auch bei der epithelial-mesenchymalen Interaktion während der Zahnentwicklung nimmt RUNX-2 eine bedeutende Rolle ein [D'Souza et al. 1999, Komori 2010]. Eine Vielzahl weiterer Wachstumsfaktoren hat Einfluss auf die Regulierung der Osteoblastendifferenzierung und -aktivierung, wie zum Beispiel BMP-4¹² [Thesleff 1995], BMP-2 [Li et al. 2005], BMP-7 [Sodek und McKee 2000], VEGF (Vascular endothelial growth factor) [Harada et al. 1995], IGF (Insulin-like-growth-factor) [Linkhart et al. 1996] und NGF (Nerve growth factor) [Yada et al. 1994]. Die Osteoblasten bilden zunächst unverkalktes Osteoid, woraus später durch Apatitablagerung reifer Knochen entsteht [Garant 2003, Sodek und McKee 2000]. Bei der Mineralisation der Extrazellulärmatrix ist die charakteristische Expression von alkalischer Phosphatase und Kollagen Typ I von Bedeutung [Murshed et al. 2005, Sodek und McKee 2000].

Außerdem haben die Osteoblasten einen entscheidenden Einfluss auf die Osteoklastenproliferation, zum Beispiel über den RANK/RANKL/OPG Signalweg. Der Rezeptor RANK (Receptor activator of nuclear factor κ B)¹³ befindet sich an monozytären Osteoklastenvorläufern, der entsprechende Ligand RANKL (Receptor activator of nuclear factor κ B Ligand) wird von Osteoblasten sezerniert [Miyamoto und Suda 2003, Silvestrini et al. 2005, Väänänen und Laitala-Leinonen 2008]. Osteoprotegerin (OPG) gehört zur Superfamilie der TNF (Tumornekrosefaktoren), wird ebenfalls von Osteoblasten gebildet und hemmt RANKL [Khosla 2001,

¹¹ Eine ältere Bezeichnung ist CBfa-1 (Core-binding factor a1) [Khosla 2001]

¹² BMP's gehören zur Superfamilie der TGF- β (Transforming growth factors- β) und haben einen großen Effekt auf die Knochenbildung [Linkhart et al. 1996]

¹³ Synonyme sind ODF (Osteoclast differentiation factor), OPGL (Osteoprotegerin ligand) und TRANCE [Khosla 2001]

Yasuda et al. 1998]. Die Osteoklasten entwickeln sich durch die Fusion mononukleärer hämatopoetischer Vorläuferzellen unter Einfluss von M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) zu mehrkernigen Riesenzellen [Garant 2003, Miyamoto und Suda 2003]. Außerdem beeinflussen Wachstumsfaktoren, wie zum Beispiel Transforming growth factor- α (TGF- α) [Garant 2003], Neuropeptid VIP (Vasoactive intestinal peptide) [Hohmann et al. 1983] und einige endokrine Faktoren [Garant 2003, Pogoda et al. 2005], die Osteoklastenaktivität. Die Resorption selbst basiert auf der Sezernierung von Salzsäure, wobei ein saures Milieu in der Howship-Lakune durch Integrine abgegrenzt wird [Baron et al. 1985, Blair 1998, Väänänen et al. 2000]. Osteoklasten besitzen die höchste Mitochondriendichte und exprimieren große Mengen an saurer Phosphatase, Proteasen, Kollagenasen und Kathepsin K [Garant 2003, Väänänen und Laitala-Leinonen 2008]. Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass ein Mangel an funktionstüchtigen Osteoklasten zu unkontrollierter Knochenapposition führt [Amling et al. 2000, Dai et al. 2004].

Im Model der *Mechanotransduktion* übernehmen die Osteozyten als Mechanosensoren eine zentrale Rolle bei der Übersetzung mechanischer Kräfte in Zellaktivität. Sie sind in Knochenlakunen eingemauerte, umgewandelte Osteoblasten mit geringerer Syntheseleistung, die über ein komplexes, mit bone fluid gefülltes Kanalsystem (das sogenannte *lakunokanalikuläre System*) miteinander verbunden sind [Aarden et al. 1994, Bonewald 2007, Marotti 2000]. Einwirkender mikromechanischer Stress (Fluid-Scherkräfte) verursacht lokale Deformationen der Extrazellulärmatrix. Anhand von Versuchen konnte gezeigt werden, dass dies zu veränderten Flüssigkeitsströmen im lakunokanalikulären Netzwerk führt [Burger und Klein-Nulend 1999, Knothe Tate et al. 2000], worauf Osteozyten mit der Freisetzung von molekularen Signalen reagieren, welche die Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität regulieren [Kulkarni et al. 2010, Papachristou et al. 2009, Tan et al. 2007]. Die Wirkung von Prostaglandinen und Stickstoffmonoxid ist in diesem Zusammenhang intensiv untersucht [Bakker et al. 2001, Ralston et al. 1995].

Auch die Knochensaumzellen sollen an der Mechanotransduktion und am Mineralstoffwechsel beteiligt sein. Sie sind flache Zellen mit geringer Sekretionsleistung und bedecken circa 80% der inaktiven Knochenoberfläche [Eriksen 2010, Garant 2003, Miller et al. 1989]. Ihre genaue Funktion ist jedoch unbekannt und sie könnten auch inaktive Osteoblasten oder kleine Osteoklasten darstellen [Nanci und Ten Cate 2003]. Viele Details der Mechanotransduktion und der Regulation der Zellaktivität sind weiterhin unklar [Eriksen 2010].

2.3 Odontogenese

2.3.1 Glockenstadium und epithel-mesenchymale Interaktionen

Der hochkomplexe Gewebedifferenzierungsvorgang der Odontogenese wird in zahlreichen Lehrbüchern ausführlich erläutert [Avery et al. 2002, Nanci und Ten Cate 2003, Radlanski 2011]. Insbesondere ist das Glockenstadium (circa 10.-18. Woche) durch entscheidende histologische und morphologische Differenzierungen gekennzeichnet. Innerhalb des Schmelzorgans entwickelt sich ein deutliches Stratum reticulare, welches von dem inneren und dem äußeren Schmelzepithel begrenzt wird. Im weiteren Verlauf sind die zervikale Schlinge am Übergang des inneren zum äußeren Schmelzepithel und das Stratum intermedium zu erkennen. Die definitive Kronenform bildet sich. Während des späten Glockenstadiums differenzieren sich die Zellen des inneren Schmelzepithels zu Ameloblasten und die gegenüberliegenden Zellen der Papille zu Odontoblasten. Die Zahnhartsubstanzbildung ist Folge von reziproker Induktion an dieser Grenze zwischen Mesenchymzellen und Epithelzellen [Goldberg et al. 2002].

Grundsätzlich sind die Zahnanlagen und die sich daraus entwickelnden Zähne epithelial-mesenchymale Gebilde, die durch Interaktion zwischen dem oralen ektodermalen Mundhöhlenepithel und dem darunter liegenden mesodermalen Bindegewebe entstehen. Das Zahnsäckchen und die Papille, als ektomesenchymale Anteile, sowie das Schmelzorgan, als epithelialer Anteil, entwickeln sich aus zahlreichen, räumlich und zeitlich differenzierten Signalinteraktionen zwischen dem Mesenchym und dem Epithel. Zum einen unterscheidet sich das Mesenchym vom Epithel während des sogenannten Dominanzwechsels in der Freisetzung der Signale [Jernvall und Thesleff 2000, Thesleff 1995, Tucker und Sharpe 2004], zum anderen lassen sich räumlich nach der Genexpression im Bereich der Mandibula zwei laterale Regionen (determinierend für die Molaren) und eine mediale Region (determinierend für die Inzisivi) voneinander abgrenzen [Tucker et al. 1998].

Die späteren Anteile des Zahnes können den Anteilen der Zahnanlage zugeordnet werden. So entwickeln sich die parodontalen Anteile¹⁴ Zement, Desmodont und Alveolarknochen aus dem Zahnsäckchen. Sie sind entsprechend ektomesenchymalen Ursprungs [Cho und Garant 2000, Ten Cate 1997, Ten Cate und Mills 1972]. Dabei stellt sich die Frage nach dem Einfluss der Zahnanlagen auf die Knochenbildung.

¹⁴ Zudem wird die Gingiva häufig zum Parodont gerechnet, wobei diese epithelialen Ursprungs ist [Cho und Garant 2000].

2.3.2 Osteogenes Potenzial der Zahnanlagen

Die osteogenen Eigenschaften der Zahnanlagen konnten anhand von Transplantationsversuchen nachgewiesen werden. So kam es nach der Verpflanzung von Zahnkeimen in das Auge oder die Subkutis zur Knochenbildung [Palmer und Lumsden 1987, Yoshikawa und Kollar 1981]. Aufgrund der Ergebnisse zahlreicher Studien wird vermutet, dass sich der Alveolarknochen¹⁵ aus dem Zahnsäckchen entwickelt. Beispielsweise wurden intensive Wanderungen von markierten Zellen des Zahnsäckchens in den umliegenden Knochen beobachtet [Diekwisch 2002, Diep et al. 2009]. In weiteren Versuchen bildeten isolierte Zellen des Zahnsäckchens in entsprechenden Nährmedien Knochen [Kim et al. 2007, Yamazaki et al. 2007], beziehungsweise ließ sich deren Differenzierung in Osteoblasten nachweisen [Cho und Garant 2000]. Auch in Rekombinationsversuchen führte die Transplantation des Zahnsäckchens zur Knochenbildung [Palmer und Lumsden 1987, Ten Cate und Mills 1972].

Zur Beurteilung der Rolle des Zahnsäckchens bei der Knochenbildung ist die morphologische Entwicklung der mesenchymalen Anteile der Zahnanlage von Bedeutung. In der Literatur wird diese nicht einheitlich beschrieben. Einige Autoren bezeichnen das Zahnsäckchen und die Papille als solche bereits ab dem Kappenstadium. Das Mesenchym der Papille soll das Schmelzorgan teilweise überwachsen und das Zahnsäckchen bilden [Avery et al. 2002, Nanci und Ten Cate 2003]. Hierbei wurde die Migration von Papillenzellen in das Zahnsäckchen dargestellt [Osborn und Price 1988]. Andere Autoren beschreiben die Bildung des Zahnsäckchens und der Papille aus dem umgebenden verdichteten Ektomesenchym erst ab dem Glockenstadium [Radlanski 2011, Schröder 2000]. Morphologisch wird das Zahnsäckchen zu diesem Zeitpunkt häufig in drei Schichten unterteilt [Cho und Garant 2000, Diep et al. 2009, Palmer und Lumsden 1987, Schumacher und Schmidt 1990]: Eine dicht strukturierte innere Schicht (das eigentliche Zahnsäckchen) bedeckt die Papille und das Schmelzorgan. Es folgt eine lockere Zwischenschicht mit wenigen Zellen und eine lose äußere, perifollikuläre Schicht zum Knochen hin. Für manche Autoren stellt nur die fibroblastenreiche, parallel zur Zahnanlage verlaufende, innere Schicht das Zahnsäckchen dar (dental follicle proper) [Schröder 1986, Ten Cate 1997]. Eine morphologische Vorstellung zur Differenzierung des Zahnsäckchens in Kieferknochen besteht nicht. Dem Zahnsäckchen wird jedoch eine bedeutende Rolle im sogenannten Tooth–Bone–Interface zu geschrieben [Fleischmannova et al. 2010].

¹⁵ Die Autoren bezeichnen den Knochen, der die Zahnanlagen umgibt, als *Alveolarknochen*. Auf die irreführende Verwendung des Begriffes *Alveolarknochen* während der Embryonalentwicklung ist im Abschnitt 2.1.1 hingewiesen worden.

2.3.3 Regulationsvorgänge im Tooth-Bone-Interface

Die Genexpression während der Zahnentwicklung wird intensiv untersucht, dennoch bleiben viele Zusammenhänge bislang unverstanden [Jernvall und Thesleff 2000, Tucker und Sharpe 2004]. Zahlreiche Untersuchungen ergaben, dass in der Zahnanlage und im umliegenden Knochen räumlich und zeitlich unterschiedliche regulatorische Signale exprimiert werden [Fleischmannova et al. 2010, Pekka 1996]. Vom dentalen Mesenchym werden beispielsweise osteogene Transkriptionsfaktoren wie RUNX-2, DLX5/6 sowie MSX1 freigesetzt, bei entsprechenden Knock-Out-Mäusen fehlt der Alveolarfortsatz oder ist missgebildet. Ebenfalls bleibt bei der Hemmung des im Mesenchym gebildeten Wachstumsfaktors BMP-4 die Bildung des Alveolarfortsatzes aus [Fleischmannova et al. 2010, Ohazama et al. 2004, Zhang et al. 2003]. Viele weitere Wachstumsfaktoren sind im Zahnsäckchen nachweisbar [Pekka 1996].

Auch der RANK/RANKL/OPG Signalweg (siehe Abschnitt 2.3.3) spielt eine wichtige Rolle bei der räumlichen und zeitlichen Steuerung der Zahn- und Kieferknochenentwicklung. Die Zahnanlagen exprimieren den für die Osteoklastendifferenzierung entscheidenden Rezeptor RANK. Den entsprechenden Ligand RANKL bilden die umgebenden mesenchymalen Osteoblastenvorläufer. Eine Hemmung des RANKL hat eine verzögerte Zahnentwicklung zur Folge. OPG fungiert als Inhibitor des RANK/RANKL Weges und wirkt damit osteogen. Es wird ebenfalls in der Zahnanlage produziert [Ohazama et al. 2004].

Eine genaue Zuordnung der entgegengesetzt wirkenden Signale während der Bildung des Kieferknochens hat bisher nicht stattgefunden, da dreidimensionale Darstellungen der Knochenverhältnisse und ein Zusammenhang zum Auftreten von Knochenresorptions- und Knochenappositionsvorgängen fehlen.

Auch bei der Wurzelbildung sind molekulare Interaktionen zwischen der Hertwigschen Epithelscheide und dem Zahnsäckchen bekannt, welche die Differenzierung der Osteoblasten sowie Zementoblasten und Fibroblasten vermitteln [Diekwisch 2002, Fleischmannova et al. 2010]. Während der Eruption ist die Signalfreisetzung des Zahnsäckchens von entscheidender Bedeutung für die Steuerung der Umbauvorgänge. Signalmoleküle wie IL-1 α , TNF- β 1, RANKL, CSF-1 und VEGF regulieren Resorptionsvorgänge des koronalen Knochens. BMP-2 führt dagegen zur Knochenformation apikal [Cahill und Marks 1980, Cho und Garant 2000, Marks und Schroeder 1996]. Während der Zahnentwicklung können ähnliche, räumlich differenzierte Signalwege vermutet werden [Radlanski 2011].

3 PROBLEMSTELLUNG

Zusammenfassend kann folgende Aufgabenstellung für die vorliegende Arbeit formuliert werden:

1. Klärung der morphologischen Struktur und Entwicklung der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen durch dreidimensionale Darstellungen der beteiligten Strukturen.
2. Darstellung des Zusammenhanges zwischen Knochenwachstum und Entwicklung der Zahnanlagen durch histomorphologische Untersuchung des Knochenumbaus und systematische Abstandsmessungen zwischen Zahnanlagen und Knochen.
3. Weiterhin soll diese Untersuchung einen Beitrag zur Modalität der Ossifikation der Mandibula und zur Rolle des Zahnsäckchens leisten.

4 MATERIAL UND METHODE

4.1 Material

Die Grundlage dieser Untersuchung bilden histologische Schnittserien von 14 menschlichen Feten verschiedener Entwicklungsstadien aus der Sammlung Radlanski¹⁶. Die Präparate stammen von legalen oder spontanen Schwangerschaftsabbrüchen. Es finden sich keine Hinweise auf Missbildungen. Die untersuchten Stadien umfassen die Scheitel-Steiß-Längen (SSL)¹⁷ 68 bis 160 mm, was der 10.-18. Woche¹⁸ entspricht [Hinrichsen und Beier 1990, Sadler 2010] (Tabelle 1).

Die Präparatanfertigung erfolgte nach den Standardverfahren der histologischen Technik [Lang 2006, Mulisch und Welsch 2010]: Zur Fixierung wurde das Bouinsche Gemisch (15 ml gesättigte, wässrige Pikrinsäure, 5 ml 40 %iges Formalin, 1 ml Eisessig) oder Formalin (4-10%), zur Entkalkung der Hartgewebe RDO-Schnellentkalker (Eurobio, Paris, France) und Chelatbildner EDTA verwendet. Es folgte eine gründliche Spülung mit Wasser, Entwässerung in einer Alkoholreihe aufsteigender Konzentration, Einbringung in das Intermedium Xylol und Einbettung in flüssiges Paraffin bei 60°C im Brutschrank.

Mit Hilfe eines Mikrotoms (Leica, Reichert-Jung RM 2065, Nußloch, Germany) wurden Serienschnitte in horizontaler, frontaler und sagittaler Schnitttrichtung angefertigt. Bei der verwendeten Schnittdicke von 10 µm entstanden rund 1500 Schnitte je Stadium. Es folgte die Streckung im Warmwasserbad mit anschließender Trocknung bei 37°C.

Zur Färbung diente vorwiegend die Standardfärbung H.E. (Hämatoxylin-Eosin). Zusätzlich wurden einige Serien mit speziellen Färbungen, wie Trichrom (modifizierte Masson-Goldner-Färbung und Domagk, modifiziert nach van Gieson) und Elastika (Aldehydfuchsin-Färbung und Resorcin-Fuchsin nach Hart), behandelt. Für die Eindeckung wurde Eukitt verwendet (Kindler, Freiburg, Germany).

¹⁶ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie.

¹⁷ Die SSL wird in der lateralen Ansicht gemessen, vom höchsten Punkt des Kopfes bis zum Steiß.

¹⁸ Gerechnet wird vom Tag der Empfängnis an (post conceptionem).

Tabelle 1: Aufstellung der untersuchten Feten aus der Sammlung Radlanski, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut für Zahn-, Mund und Kieferheilkunde, Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie

Katalognummer	SSL (mm)	Alter (Woche)	Schnittebene
ART 270694	68	10	horizontal
XAN 060289	68	10	frontal
YPS 110489	70	10	sagittal
ZAR 131089	70	10	horizontal
ARI 160589	76	11	sagittal
FUL 140489	76	11	horizontal
CAE 240889	83	11/12	sagittal
ERI 191089	86	12	horizontal
DES 200597	87	12	horizontal
FLO 010689	95	12/13	sagittal
BEL 170294	100	13	horizontal
HUL 110589	117	14	frontal
ING 030689	151	17	sagittal
PIT 180494	160	18	horizontal

4.2 Methode

4.2.1 3D-Rekonstruktionstechnik

Zunächst wurden die Präparate ausführlich am Lichtmikroskop (Stemi SV 11 Zeiss; Zeiss Universal, Oberkochen, Germany) in einer 25-fachen bis 400-fachen Vergrößerung untersucht. Anschließend erfolgte die Auswahl der Präparate für die 3D-Rekonstruktionen nach qualitativen und repräsentativen Gesichtspunkten. Die 3D-Rekonstruktionstechnik ist ein bewährtes Verfahren zur räumlichen Darstellung der embryonalen Morphogenese [Gaunt und Gaunt 1978, Radlanski 1995].

Zur Validierung der Rekonstruktionstechnik wurden Proberekonstruktionen derselben Zahnanlage und des umgebenden Knochens von verschiedenen Personen erstellt. Es ergaben sich deckungsgleiche Darstellungen und nachfolgend konnten die nötige Auflösung und die Anzahl der benötigten Ebenen bestimmt werden. Die verwendete Software AnalySIS® [SoftImagingSolutionsGmbH 2008] hat sich bereits in zahlreichen Untersuchungen bewährt [Dietze 2008, Radlanski und Renz 2010]. Diese beinhaltet eine Reihe von Darstellungsoptionen

und Animationen, um die Räumlichkeit der Objekte zu vermitteln, wie zum Beispiel verschiedenartiges Einfärben, Schneiden, Schattieren und transparente Darstellung.

Zunächst wurden die histologischen Schnitte in einer 100-fachen Vergrößerung mit einer Kamera (ColorView IIIu, Olympus, Münster, Germany) und der Software AnalySIS® [SoftImagingSolutionsGmbH 2008] digitalisiert. Das sogenannte Multiple Image Alignment (MIA) ermöglichte es mit Hilfe eines motorisierten Mikroskops (Merzhäuser, Wetzlar, Germany) große Strukturen in hoher Auflösung zu erfassen, indem das Bild aus bis zu 60 Einzelbildern zusammengesetzt werden konnte. Die so entstandenen Bilddateien, mit einer Größe von bis zu 170 MB bei einer Auflösung von 200 dpi, wurden mit Übersichtsaufnahmen in 25-facher und 40-facher Vergrößerung ergänzt. Der Abstand der Schnitte zueinander konnte variiert werden. So wurde in Bereichen mit hoher Detailinformation, wie zum Beispiel im Bereich der Zahnanlage, ein Schnittabstand von 10 bis 50 μm verwendet. In Bereichen, in denen keine histomorphologischen Untersuchungen stattfanden, konnten größere Abstände bis 200 μm gewählt werden. Beispielsweise wurden der Processus condylaris sowie coronoideus und die Basis mandibulae nur in Übersichten dargestellt. Anschließend erfolgte systematisch der Reihenfolge nach eine maßstabgerechte, dreidimensionale Zuordnung der Schnittbilder [SoftImagingSolutionsGmbH 2008] (Abb. 1). Hierzu gehört die Kalibrierung der Größe mittels eines Messbalkens, die Festlegung der Höhenabstände der Ebenen zueinander und schließlich die Alignierung. Die Alignierung beinhaltet die relative Ausrichtung der Bildebenen zueinander mit Hilfe von Leitstrukturen, wie dem Meckelschen Knorpel, dem Auge oder der Gesichtskontur [Gaunt und Gaunt 1978, Meyer und Domanico 1988, Radlanski et al. 2003].

Nun ließen sich die einzelnen histologischen Strukturen nach dem Prinzip der Oberflächenrekonstruktion erfassen, indem Polygone der jeweiligen Struktur in der entsprechenden Ebene erstellt wurden (Abb. 2). Die Polygone mussten manuell eingegeben werden, da eine automatische Erkennung zu ungenauen Ergebnissen führte. Durch die Verbindung der Polygone mittels Triangulation [SoftImagingSolutionsGmbH 2008] entstanden 3D-Körper, wie in Abb. 3 dargestellt. Auf diese Weise wurden die SSL 60 mm, 87 mm, 117 mm und 160 mm dreidimensional rekonstruiert. Zusätzlich standen Übersichtrekonstruktionen aus früheren Untersuchungen für die SSL 70 mm, 76 mm und 95 mm der Auswertung zur Verfügung¹⁹.

Da jeweils die rechte Hälfte der Mandibula rekonstruiert wurde, folgte eine histologische Untersuchung der Serienschnitte der kontralateralen Seite. Es ergaben sich keine auffälligen Abweichungen.

¹⁹ 3D-Rekonstruktion: I. Schwarz und B. Danielowski, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie.

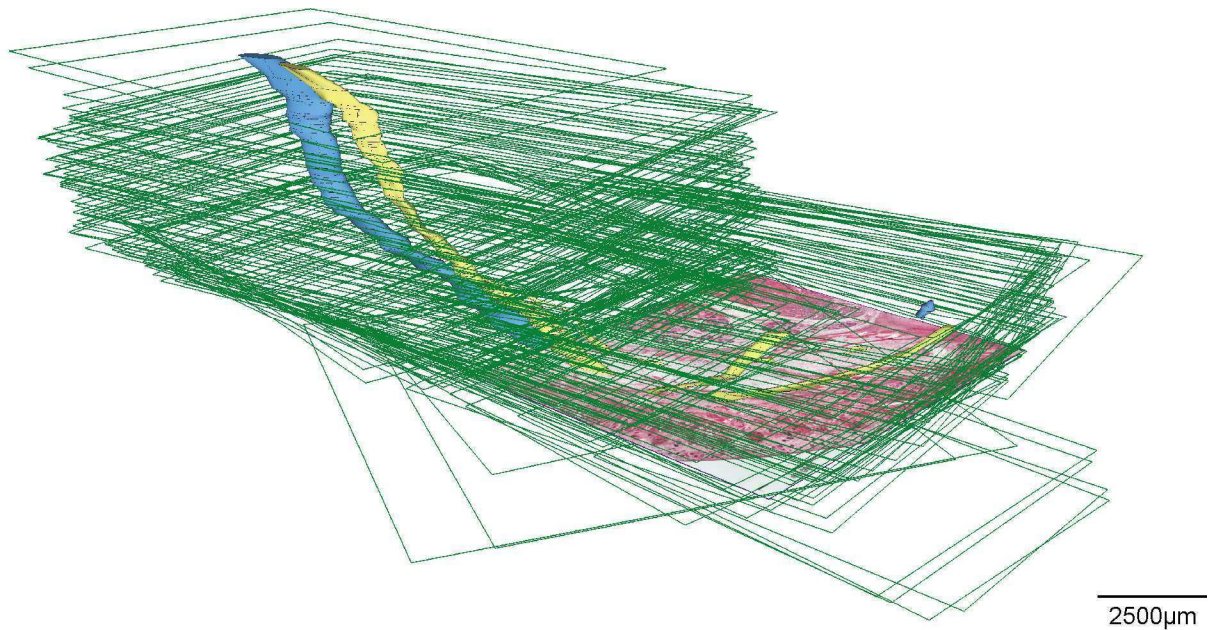


Abb. 1: Situation während des Alignierungsvorgangs in der Stapelfunktion der Software AnalySIS® [SoftImagingSolutionsGmbH 2008]

Dargestellt sind circa 120 verwendete Horizontalschnitte (grüne Rahmen) nach maßstabgerechter, räumlicher Zuordnung sowie die 3D-Teilrekonstruktion des Nervus alveolaris inferior (gelb) und des Meckelschen Knorpels (blau). In der unteren Ebene ist exemplarisch ein histologischer Schnitt angezeigt.

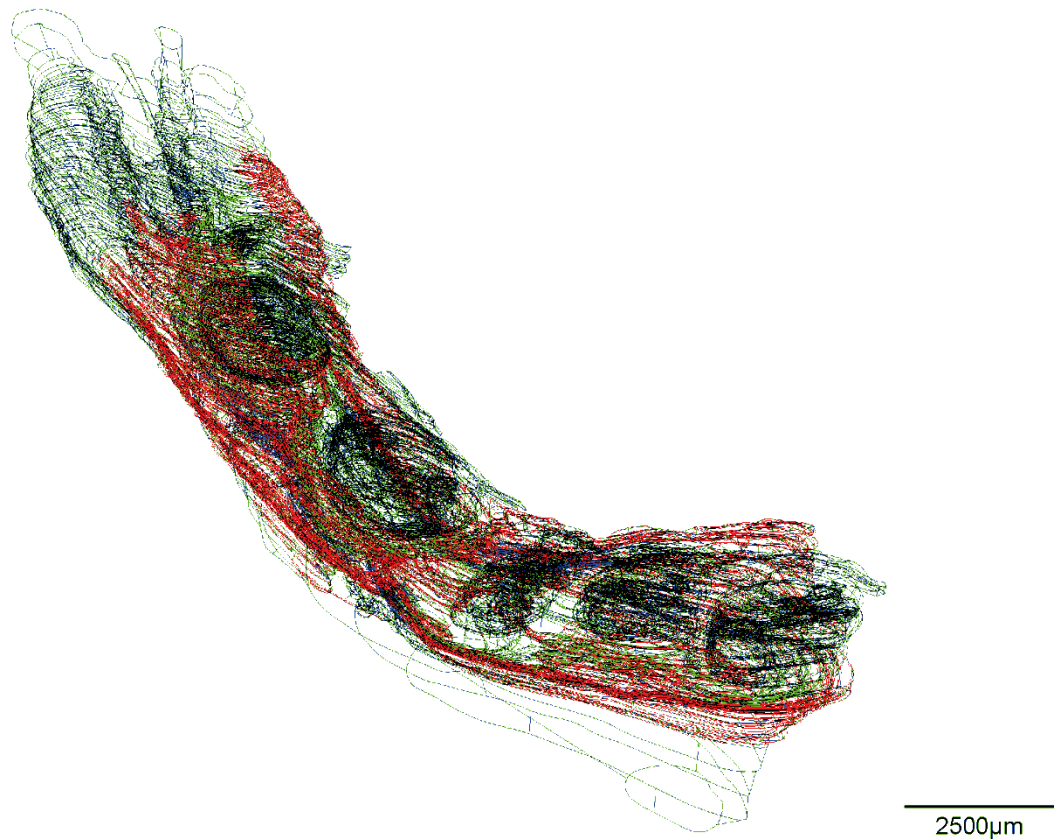


Abb. 2: Situation während der Oberflächenrekonstruktion mit der Software AnalySIS® [SoftImagingSolutionsGmbH 2008]

Dargestellt sind alle Polygone in räumlicher Zuordnung, die zur Rekonstruktion einer Mandibula und der umliegenden Strukturen sowie zur Bestimmung der Knochenumbauzonen erstellt wurden.

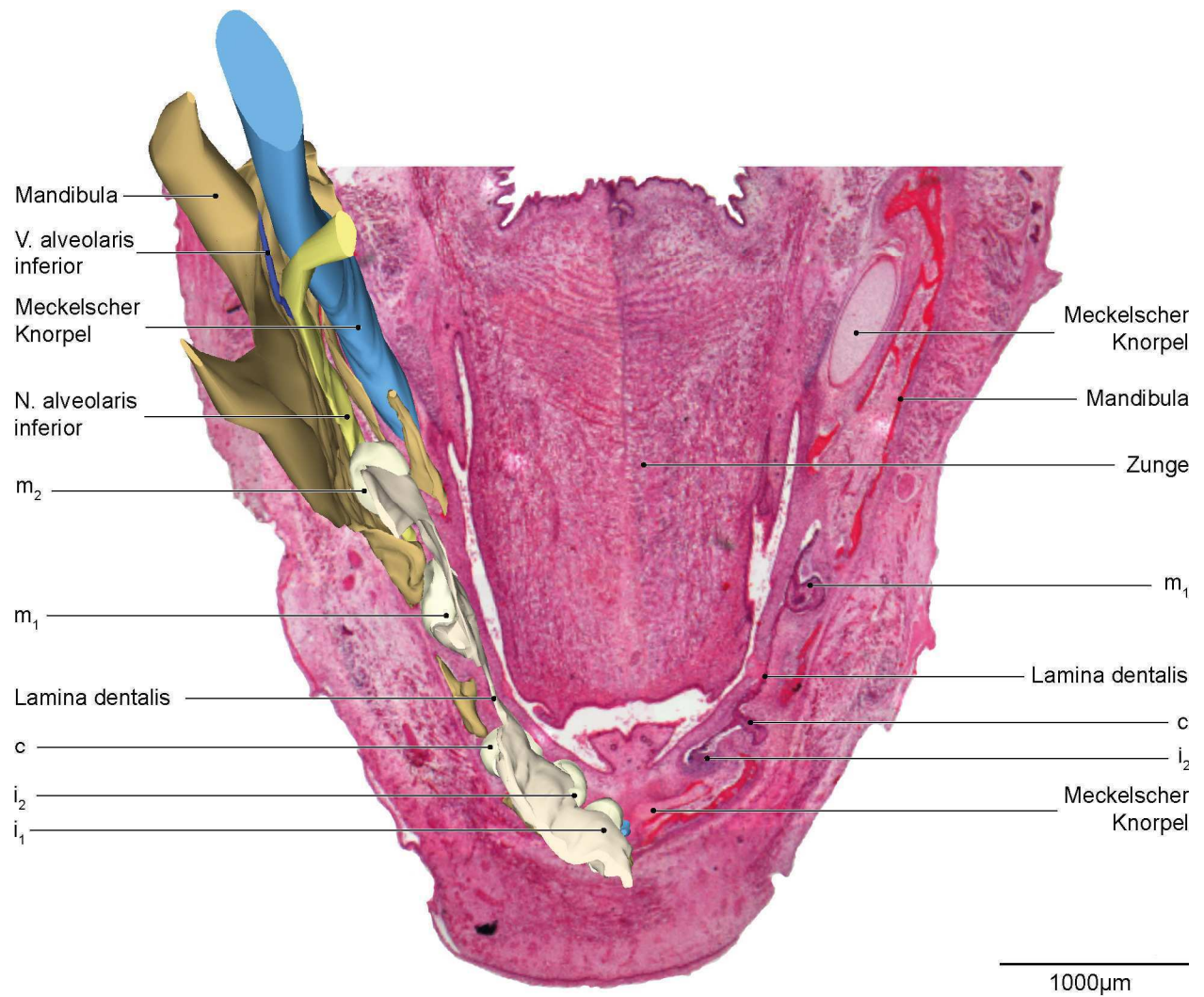


Abb. 3: Beispiel zur Veranschaulichung der Lage der 3D-Rekonstruktion im histologischen Schnitt
3D-Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Ansicht von kranial. Horizontalschnitt durch die Zahnanlagen der Mandibula. HE-Färbung.

4.2.2 Histomorphologische Zelldifferenzierung zur Bestimmung des Knochenumbauverhaltens

Nach der räumlichen Darstellung der Mandibula und der umliegenden Strukturen wurde die Knochenoberfläche im Bereich der Zahnanlagen auf Knochenumbauverhalten untersucht. Hierfür erfolgte eine bewährte Charakterisierung der Knochenoberfläche in Appositionszonen, Resorptionszonen und Ruhezone [Dietze 2008, Radlanski et al. 2003]. Die Anteile Processus mandibularis, Processus coronoideus, Angulus und Basis mandibulae blieben bei der Analyse unberücksichtigt.

Die Kennzeichnung der Knochenumbauzonen wurde nach dem gleichen Prinzip der Oberflächenrekonstruktion entsprechend der übrigen Objekte vorgenommen. Allerdings blieben die Polygone hier unverbunden und überlagern den Knochen um circa 10 µm, was zu einer Schraffierung der Knochenoberfläche führt. Die folgende Farbkodierung wurde festgelegt:

Rot - Knochenapposition, Grün - Knochenresorption und Blau - Ruhezone (Abb. 4).

Die Charakterisierung des Knochenumbauverhaltens orientierte sich nach dem jeweils vorherrschenden Zelltyp. Osteoblasten definieren typischerweise die Knochenappositionszonen, Osteoklasten die Knochenresorptionszonen und Knochensaumzellen die Ruhezone. Die Identifikation der jeweiligen Zelltypen erfolgte nach den allgemeinen morphologischen Kriterien, wie sie in Tabelle 2 aufgelistet sind. Zur Erfassung der Zonen wurden entsprechende Parameter festgelegt: Die Befunde mussten eindeutig sein. Bereiche, die sich keiner Umbauzone zuordnen ließen, blieben ohne Markierung. Bei Appositionszonen und Ruhezone war eine Mindestbreite entlang der Knochenoberfläche von 50 µm gefordert. Resorptionszonen wurden schon durch einen einzelnen Osteoklasten definiert.



Abb. 4: Farbkodierung der Knochenumbauzonen

Tabelle 2: Histomorphologische Kriterien zur Charakterisierung des Knochenumbauverhaltens und Angabe des Erfassungsbereiches

Kriterien der Knochenumbauzonen	Knochenappositionszone nach [Garant 2003, Jerosch et al. 2002, Nanci und Ten Cate 2003, Sodek und McKee 2000]	Knochenresorptionszone nach [Blair 1998, Bradley und Oursler 2008, Eriksen 2010, Miyamoto und Suda 2003, Väänänen et al. 2000]	Ruhezone nach [Aarden et al. 1994, Miller et al. 1989, Radlanski 2011]
spezifische Zellen	Osteoblasten	Osteoklasten	Knochensaumzellen
Zellgröße	10-35 µm	20-100 µm	gering
Zellform	kuboid bis prismatisch	Riesenzelle, amöboid	flach
Zellkern	groß, polarisiert	groß, mehrkernig	klein, schmal
Anordnung	dicht, pallisadenartig, saumartig	einzelnen oder in Gruppen	vereinzelt
weitere Merkmale	Osteoid, desmale Osteogenese mit Periost, keine Basalmembran	Howship-Lakune	Zellen liegen dem Knochen direkt auf
kleinster Erfassungsbereich der Zone	Mindestbreite der Appositionszone entlang der Knochenoberfläche: 50 µm	ein einzelner Osteoklast	Mindestbreite der Ruhezone entlang der Knochenoberfläche: 50 µm

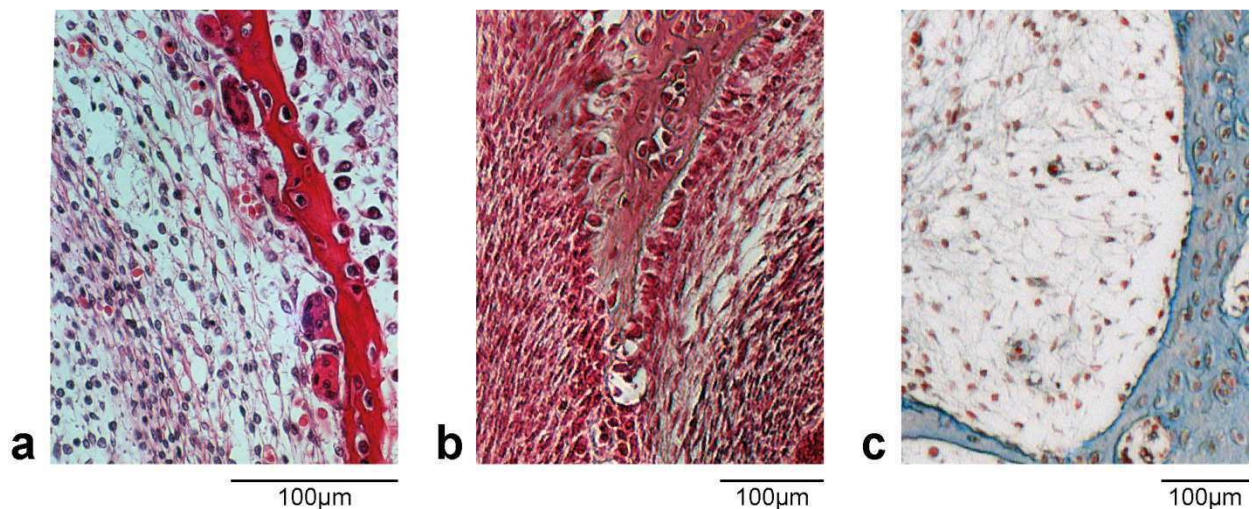


Abb. 5: Typische histologische Beispiele für die drei verschiedenen Knochenumbauzonen im Bereich der Zahnanlagen der Mandibula.

- a) Horizontalschnitt. HE-Färbung. Knochenresorption durch Osteoklasten.
- b) Horizontalschnitt. HE-Färbung. Knochenapposition durch Osteoblasten.
- c) Horizontalschnitt. Trichrom-Färbung. Ruhezone mit Knochensaumzellen.

4.2.3 Morphometrische Analyse

Schließlich wurden systematische Messungen des Abstandes zwischen der Zahnanlage und dem Knochen unter Angabe des Knochenumbauverhaltens an 9 Feten durchgeführt. Aufgrund des Zustands entfiel die Messung an zwei Präparaten. Von zwei Präparaten desselben Stadiums wurde nur eine vermessen.

Die Messung erfolgte im histologischen Schnitt mit Hilfe der Software AnalySIS® [SoftImagingSolutionsGmbH 2008] beziehungsweise eines Messokulars. Zunächst wurde die Ebene mit dem größten Umfang der jeweiligen Zahnanlage festgelegt. In dieser Ebene konnte ein Fadenkreuz orthogonal durch die Zahnanlage gelegt und anhand dieser Orthogonalen der Abstand der Zahnanlage²⁰ zum Knochen²¹ in bukkaler/labialer, lingualer, mesialer, distaler und apikaler Richtung ermittelt werden. Es wurde ein Erfassungsbereich von 300 µm Entfernung von der Orthogonalen eingerichtet, um Knochen zu berücksichtigen, der nicht streng orthogonal tangiert wurde (Abb. 6). Knochen außerhalb dieses Erfassungsbereichs blieb unberücksichtigt.

Die Zweidimensionalität des histologischen Schnittes bedingte fehlende Messungen, beispielsweise in apikaler Richtung bei Horizontalschnitten. Durch die 3D-Rekonstruktionen ließen sich einige Messungen indirekt ergänzen, indem die Schnitte bis zum Erscheinen des Knochens gezählt wurden.

Zusätzlich erfolgte die Messung des Durchmessers der Zahnanlagen in derselben Ebene in bukkolingualer, mesiodistaler und apikal-koronaler Ausdehnung.

Die Größe der Mandibula, bezogen auf die sagittale Ausdehnung, konnte im Bereich des Corpus mandibulae vom Hinterrand des aufsteigenden Astes bis zur Symphyse, mittig auf Höhe der Milcheckzahnanlage ermittelt werden. Die transversale Ausdehnung der Hemimandibula wurde distal der Milcheckzahnanlage gemessen.

²⁰ Den jeweiligen Anteil der Zahnanlage stellt entweder das verdichtete Mesenchym, das eigentliche Zahnsäckchen, das Schmelzorgan, die Papille oder die Ersatzzahnanlage dar.

²¹ Wenn der Meckelsche Knorpel die Zahnanlage begrenzte, wurde der Abstand zu diesem gemessen.



Abb. 6: Situation während der Messung des Abstandes zwischen Zahnanlage und Knochen mit der Software AnalySIS® [SoftImagingSolutionsGmbH 2008]

Es wurde nur Knochen berücksichtigt, der im Erfassungsbereich von 300 µm zu der Orthogonalen lag.

5 ERGEBNISSE

5.1 Vorbemerkungen

Die Mandibula und die umliegenden Strukturen der Stadien 60–160 mm SSL werden anhand von 11 Feten in chronologischer Reihenfolge beschrieben und mit histologischen Abbildungen sowie 3D-Rekonstruktionen beziehungsweise in kombinierten Abbildungen veranschaulicht. Die 3D-Rekonstruktionen ermöglichen eine detaillierte Darstellung der räumlichen Zusammenhänge der beteiligten Strukturen. Es wird jeweils die rechte Hälfte der Mandibula in verschiedenen Ansichten dargestellt, um die Körperlichkeit der Objekte zu vermitteln.

Auf die uneinheitliche Verwendung der verschiedenen Begriffe zur Bezeichnung der Knochenumbauvorgänge ist bereits hingewiesen worden (Abschnitt 2.2.2). Im Folgenden wird vereinfacht von Knochenumbau gesprochen. Entsprechend des jeweiligen Knochenumbauverhaltens ist die Knochenoberfläche in Knochenapposition, -resorption und Ruhezone eingeteilt und durch farbliche Schraffierung markiert. Dabei beschränkt sich der Untersuchungsrahmen auf den Bereich der Zahnanlagen.

Am Ende folgt eine Zusammenfassung der Messwerte in Form von Tabellen und Diagrammen.

Die verwendete Terminologie und die entsprechenden Abkürzungen orientieren sich an der aktuell geltenden Terminologia Embryologica [Whitmore 2009]. Es werden aber die in der Zahnmedizin gebräuchlichen Bezeichnungen verwendet, wie zum Beispiel Molar für Dens molaris und bukkal für buccalis. Die Angabe des Standes der Zahnentwicklung orientiert sich an der üblichen Einteilung in Knospen-, Kappen- und Glockenstadium, wobei das Glockenstadium in früh und spät unterteilt ist und beginnende Zahnhartsubstanzbildung angegeben wird [Avery et al. 2002, Nanci und Ten Cate 2003, Radlanski 2011]. Bei der Bezeichnung der Zähne ist zu beachten, dass es sich in der untersuchten Phase um die Anlagen der Milchzähne handelt. Abweichend davon sind die Anlagen der bleibenden Zähne gesondert bezeichnet. Es gelten die nachstehenden, in der Biologie und Anthropologie gebräuchlichen Abkürzungen [Radlanski 2011].

Anlage des i_1 -	Anlage des ersten Milchschnidezahnes des Unterkiefers
Anlage des i_2 -	Anlage des zweiten Milchschnidezahnes des Unterkiefers
Anlage des c -	Anlage des Milcheckzahnes
Anlage des C -	Anlage des bleibenden Eckzahnes
Anlage des m_1 -	Anlage des ersten Milchmolaren des Unterkiefers
Anlage des m_2 -	Anlage des zweiten Milchmolaren des Unterkiefers
Anlage des M_1 -	Anlage des ersten bleibenden Molaren des Unterkiefers

Bei der Lagebeschreibung werden die von Zuckerkandl geprägten Begriffe verwendet [Zuckerkandl 1891], auch wenn die anatomischen Strukturen noch nicht vollständig sind. Beispielsweise apikal, obwohl die Wurzel zu diesem Zeitpunkt noch nicht gebildet ist.

Auf die uneinheitliche Bezeichnung des Knochens, der die Zahnanlagen umgibt, wurde bereits in Abschnitt 2.1.3 hingewiesen. Zum besseren Verständnis werden in der nachstehenden Beschreibung einheitliche Begriffe verwendet (Tabelle 6, Seite 95). Die Rinne, in der sich die Gefäße und der N. alveolaris inferior befinden, wird als *knöcherne Rinne* bezeichnet. Sie besitzt eine laterale und eine linguale Lamelle. Innerhalb der Rinne kann der N. alveolaris inferior knöchern überbrückt sein (*knöcherne Überbrückung*). Eine von bukkal nach lingual durchgehende Septe zwischen den Zahnanlagen wird als *knöcherne Septe* bezeichnet. Unvollständige Septen lassen sich dagegen, je nach Ausprägung und Form, in *Knochengrat*, *Knochenvorsprung* oder *Knochenfortsatz* klassifizieren. Die knöchernen Mulde unterhalb einer Zahnanlage wird als *knöcherne Krypte* benannt.

Die Farbwahl für die einzelnen anatomischen Strukturen orientiert sich ebenfalls an der gebräuchlichen Kennzeichnung [Blechsmidt 1963].

5.2 68 mm SSL, 10. Woche

In diesem Stadium standen zwei Feten zur Verfügung. Die 3D-Rekonstruktion der Mandibula zeigt zu diesem Zeitpunkt einige Gestaltmerkmale der postnatalen Form. Es ist eine Unterteilung in Ramus mandibulae, Processus condylaris, Processus coronoideus sowie Corpus mandibulae möglich. Die Länge des Corpus mandibulae beträgt circa 6,7 mm sagittal und die Breite distal der Milcheckzahnanlage circa 0,5 mm transversal.

Der Meckelsche Knorpel liegt lingual der Mandibula. Der anteriore Teil verläuft in einem leichten Bogen unter die Anlagen der Frontzähne. Dort nimmt er die Form eines Schildes an, indem er schmaler und höher wird. Im Bereich der offenen Symphyse stoßen die beiden anterioren Enden des paarig angelegten Meckelschen Knorpels aneinander.

Es ist eine nach kranial offene knöchernen Rinne mit einer lateralen und einer lingualen Lamelle zu erkennen. Innerhalb dieser knöchernen Rinne verläuft der N. alveolaris inferior unterhalb der Zahnanlagen bis zu den Anlagen der Milchschnidezähne. Die Rinne ist im Bereich der Milcheckzahnanlage mit zwei knöchernen Überbrückungen des Nervs unterbrochen, wodurch jeweils ein gemeinsames Kompartiment für die Milchmolarenanlagen und für die Milchschnidezahnanlagen entsteht (Abb. 7). Der N. mentalis trennt sich auf Höhe der Anlage des m_1 und tritt am Foramen mentale in mehreren Strängen aus. Dieses ist kaudal der Anlage des m_1 lokalisiert. Der knöchernen Rand ist vollständig, aber nach kranial sehr schmal. Die Gefäße folgen dem Nerv, wobei die V. alveolaris inferior am Boden der knöchernen Rinne verläuft und auf Höhe der Anlage des m_1 in die Mandibula verzweigt.

Die Zahnanlagen befinden sich am Übergang vom Kappen- in das frühe Glockenstadium. Das Schmelzorgan ist von dichtem, gefäßreichem Mesenchym umgeben, welches zum Knochen hin etwas lockerer wird. Eine Unterteilung in Papille und Zahnsäckchen ist in diesem Stadium morphologisch nicht möglich (Abb. 11).

Auch die Zahnanlagen liegen im Bereich der knöchernen Rinne, wobei diese von der lingualen Lamelle nicht und von der lateralen Lamelle nur teilweise bedeckt werden. Die Außenflächen lateral und lingual sind mit starker Knochenapposition gekennzeichnet. Sie sind mit einem dichten Osteoblastensaum und dem Periost bedeckt. Zwischen den Zahnanlagen ist ebenfalls Apposition zu erkennen (Abb. 7).

Die Milchschnidezahnanlagen haben einen mesiodistalen Durchmesser von circa 250 μm . Sie liegen eng beieinander und zwischen ihnen existiert kein Knochen. Die Anlagen des i_1 und i_2 befinden sich in einem gemeinsamen knöchernen Kompartiment, welches noch sehr unvollständig ist und an den Innenseiten kaum Knochenumbau aufweist. Die Anlage des i_1 ist

wenig von Knochen gefasst. Eine labiale knöcherner Begrenzung fehlt. Nur mesiolabial ist eine geringe vertikale Knochenapposition feststellbar. An der Anlage des i_2 findet sich dagegen labial eine ausgeprägte Knochenlamelle mit Knochenapposition lateral und vertikal (Abb. 11). Diese Lamelle ist zwischen der Vestibularleiste und der Zahnanlage gelegen und verdeckt die gesamte labiale Seite des Zahnkeimes. Der Abstand zwischen dem Knochen und der Anlage des i_2 beträgt hier minimal 124 μm , mit überwiegend Ruhezonan an der Innenseite. Lingual existiert noch kein Knochen. Hier liegen die Zahnkeime dicht unter dem Mundhöhlenepithel des Sulcus glossoalveolaris. Mesial der Anlage des i_1 ist ebenfalls kein Knochen vorhanden. Distal der Anlage des i_2 besteht dagegen eine knöcherner Septe, welche den N. und die A. alveolaris inferior überbrückt (Abb. 11). Ein knöcherner Boden existiert apikal nicht. An dieser Stelle verläuft der Meckelsche Knorpel in geringen Abständen von minimal 35 μm zur Zahnanlage. Der Knorpel wird teilweise von einer dünnen Schicht aus perichondral ossifiziertem Knochen umgeben und zusätzlich stellenweise resorbiert.

Die Milcheckzahnanlage besitzt eine mesiodistale Ausdehnung von circa 300 μm . Der Zahnkeim liegt dicht unterhalb des Epithels der Mundhöhle in einer knöchernen Krypte, die mit einigen Resorptionsfeldern und auch Ruhezonan gekennzeichnet ist. Nach labial und lingual fehlt eine knöcherner Begrenzung. Ähnlich wie mesial, existiert auch distal eine knöcherner Septe (Abb. 10). Diese erscheint aber wesentlich massiver und liegt in einem geringen Abstand von minimal 25 μm zur Zahnanlage. Die Septe ist bukkal höher als lingual und von kranial gesehen mit vielen Osteoblasten besetzt. Der N. und die A. alveolaris inferior treten von distal, unterhalb der knöchernen Septe, in die Krypte der Anlage des c ein und setzen sich nach mesial fort. Apikal liegt der Knochen in etwa 100 μm Abstand zur Zahnanlage, wobei der Abstand nach apikal-lingual geringer wird und es hier zu einem direkten Kontakt mit dem verdichteten Mesenchym der Anlage des c kommt. Unterhalb des apikalen Knochens verläuft der Meckelsche Knorpel. Er wird auch hier resorbiert und es findet sich eine perichondrale Knochenlamelle.

Die Milchmolarenanlagen sind ungefähr gleich groß und haben einen mesiodistalen Durchmesser von circa 600 μm . Sie liegen mit circa 450 μm in einem wesentlich größeren Abstand zueinander als die Frontzahnanlagen mit circa 80 μm . Die Milchmolarenkeime befinden sich innerhalb der knöchernen Rinne in einem gemeinsamen Kompartiment, an dessen Innenseite häufig Resorption stattfindet. Die einzelnen Krypten sind noch sehr unvollständig. Eine knöcherner Septe zwischen den Anlagen existiert nicht. An der bukkalen Knochenlamelle ist lediglich ein breiter Knochenvorsprung mit Knochenapposition in die Rinne hinein zu verzeichnen (Abb. 7). Innerhalb des Kompartiments finden intensivere Knochenumbauvorgänge statt als im Bereich der Frontzahnanlagen. Die bukkale Knochenlamelle ist lateral mit

ausgeprägter Knochenapposition gekennzeichnet und auf Höhe der Anlage des m_1 unterbrochen. Die Anlage des m_2 ist dagegen bukkal vollständig von der dünnen Knochenlamelle bedeckt. Diese verläuft in geringen Abständen von 90 μm zur Zahnanlage und wird an der Innenseite intensiv resorbiert. Lingual fehlt die knöchernen Begrenzung vollständig. Hier verläuft die Zahnleiste. Mesial wird das gemeinsame Knochenkompartiment der Milchmolarenkeime, wie oben erwähnt, von einer massiven knöchernen Septe begrenzt. Mesiobukkal liegt die Anlage des m_1 in einem minimalen Abstand von 13 μm zu dieser Septe. Eine distale knöchernen Begrenzung ist nicht vorhanden. Hier verlaufen der N. und die A. alveolaris inferior, welche die Anlage des m_2 teilweise direkt tangieren. Apikal liegt der Knochen mit circa 200 μm in größerer Entfernung zu den Milchmolarenanlagen als im Bereich der Frontzahnanlagen. Hier verlaufen ebenfalls die Gefäße in geringen Abständen.

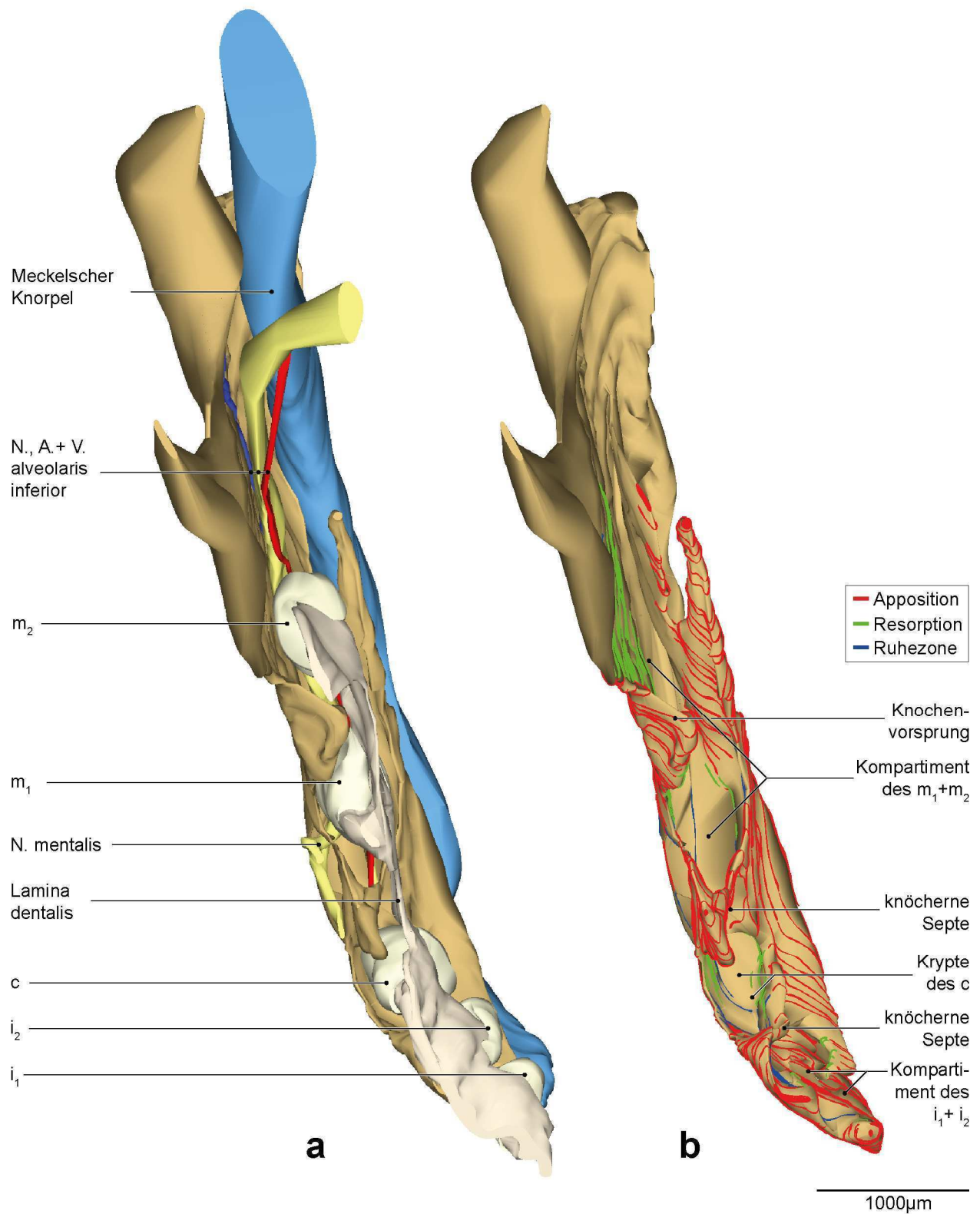


Abb. 7: Fetus 68 mm SSL, 10. Woche (ART 270694)

a) 3D-Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Ansicht von kranial.

b) Dieselbe Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Knochenumbauvorgängen im Bereich der Zahnanlagen.

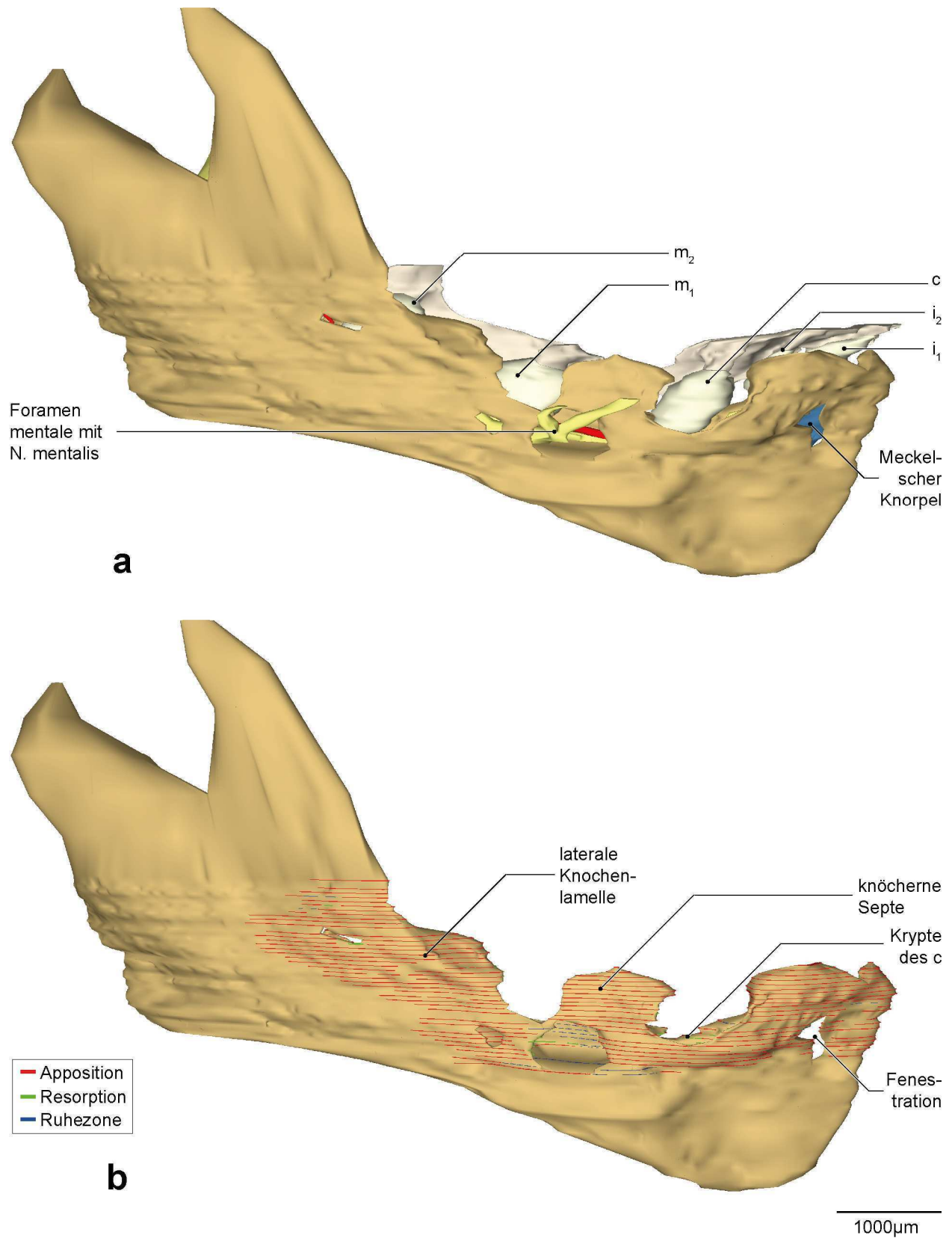


Abb. 8: Fetus 68 mm SSL, 10. Woche (ART 270694)

a) 3D-Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Ansicht von lateral.

b) Dieselbe Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Knochenumbauvorgängen im Bereich der Zahnanlagen.

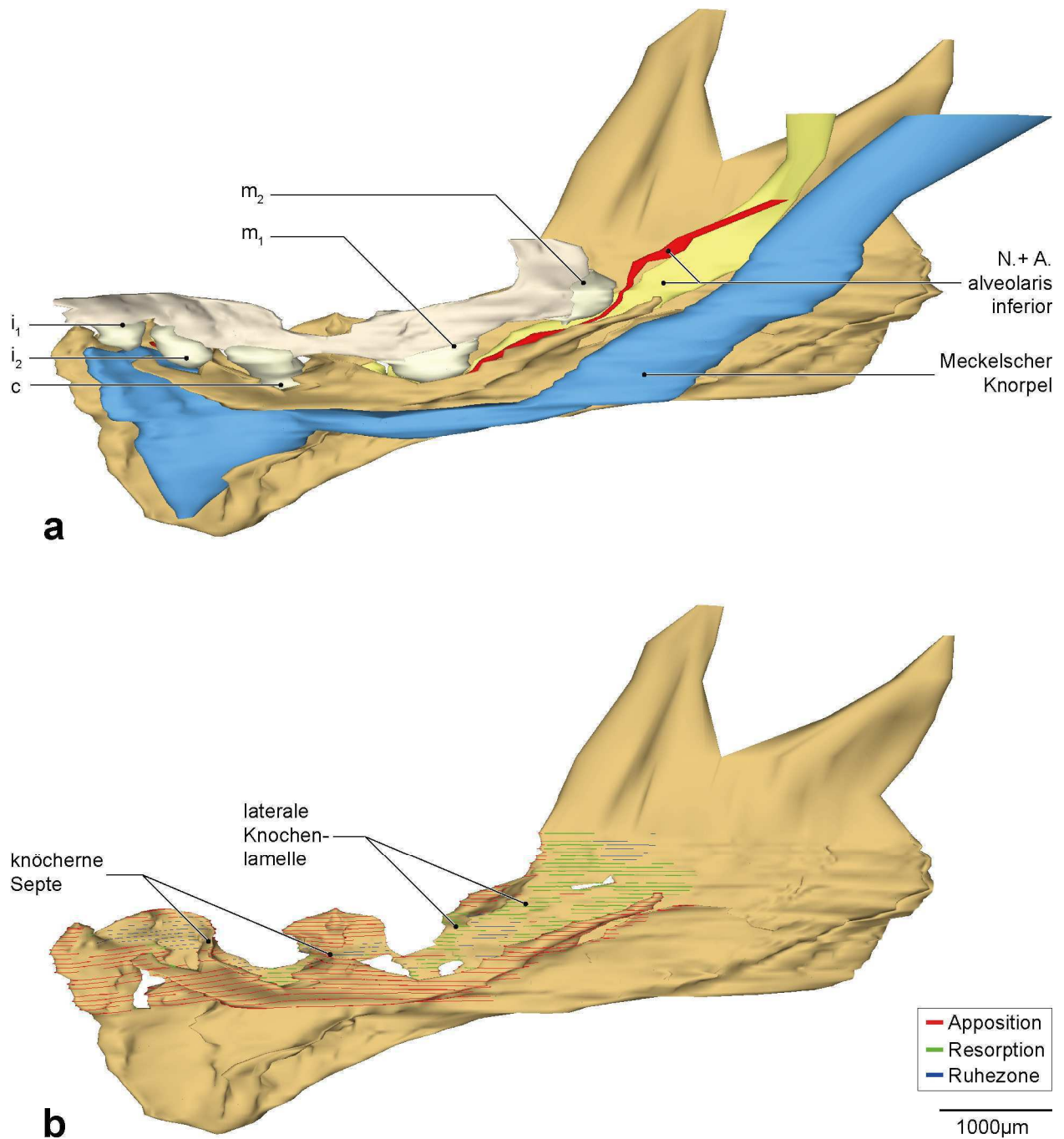


Abb. 9: Fetus 68 mm SSL, 10. Woche (ART 270694)

a) 3D-Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Ansicht von medial.

b) Dieselbe Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Knochenumbauvorgängen im Bereich der Zahnanlagen.

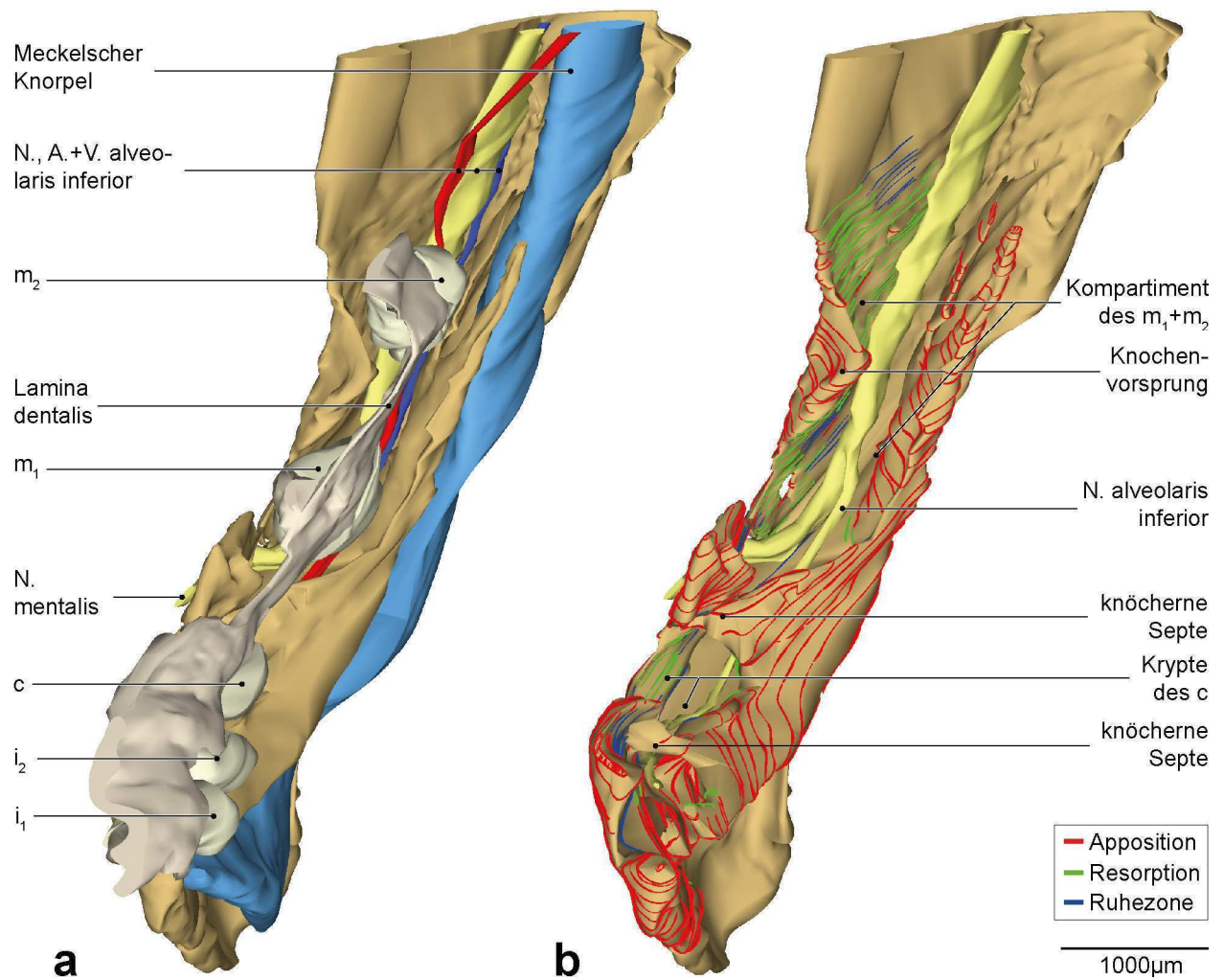


Abb. 10: Fetus 68 mm SSL, 10. Woche (ART 270694)

a) 3D-Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Ansicht von ventral, 45° kranial, 45° medial.

b) Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit N. alveolaris inferior und Knochenumbauvorgängen im Bereich der Zahnanlagen.

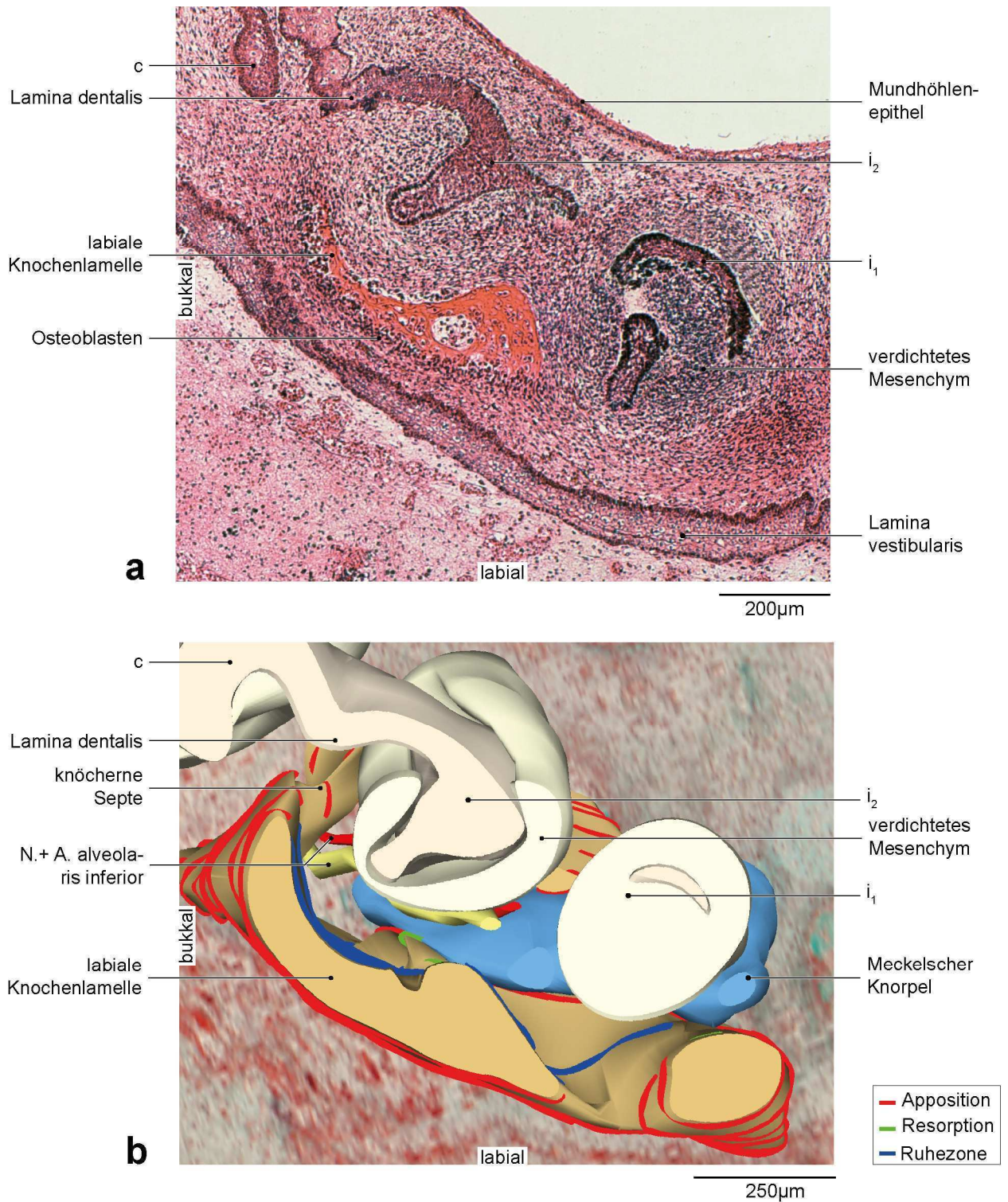


Abb. 11: Fetus 68 mm SSL, 10. Woche (ART 270694)

a) Horizontalschnitt durch die Region der rechten Milchschnidezahnanlage der Mandibula. HE-Färbung.

b) 3D-Teilrekonstruktion der rechten Milchschnidezahnanlagen der Mandibula und der umliegenden Strukturen mit Horizontalschnitt (Trichrom-Färbung) im Hintergrund. Ansicht von kranial. Die Zahnanlagen sind horizontal geschnitten. (Der histologische Schnitt im Hintergrund ist softwarebedingt unscharf.)

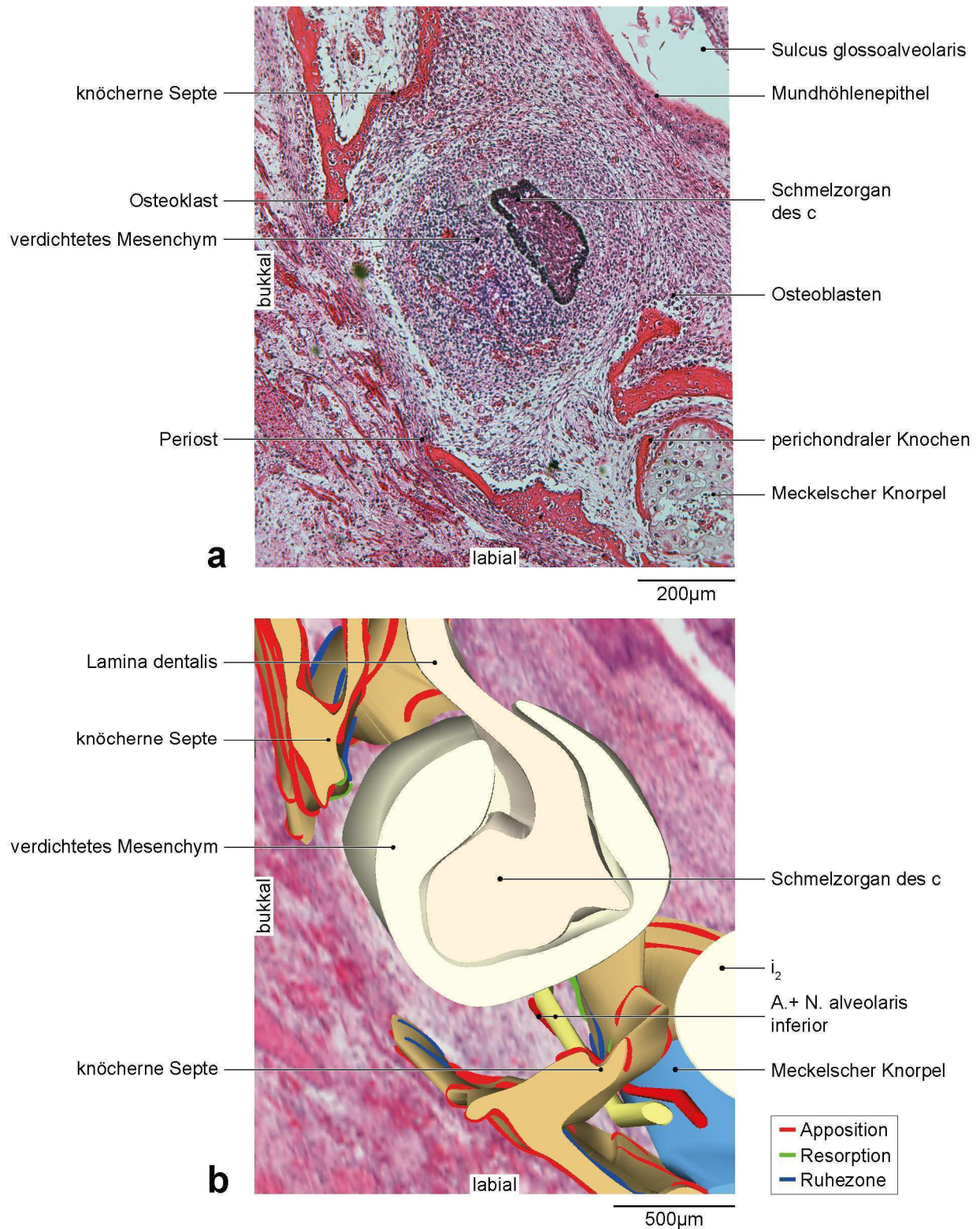


Abb. 12: Fetus 68 mm SSL, 10. Woche (ART 270694)

a) Horizontalschnitt durch die Region der rechten Milcheckzahnanlage der Mandibula. HE-Färbung.

b) 3D-Teilrekonstruktion der rechten Milcheckzahnanlage der Mandibula und der umliegenden Strukturen mit Horizontalschnitt (HE-Färbung) im Hintergrund. Ansicht von kranial. Die Zahnanlage ist horizontal geschnitten. (Der histologische Schnitt im Hintergrund ist softwarebedingt unscharf.)

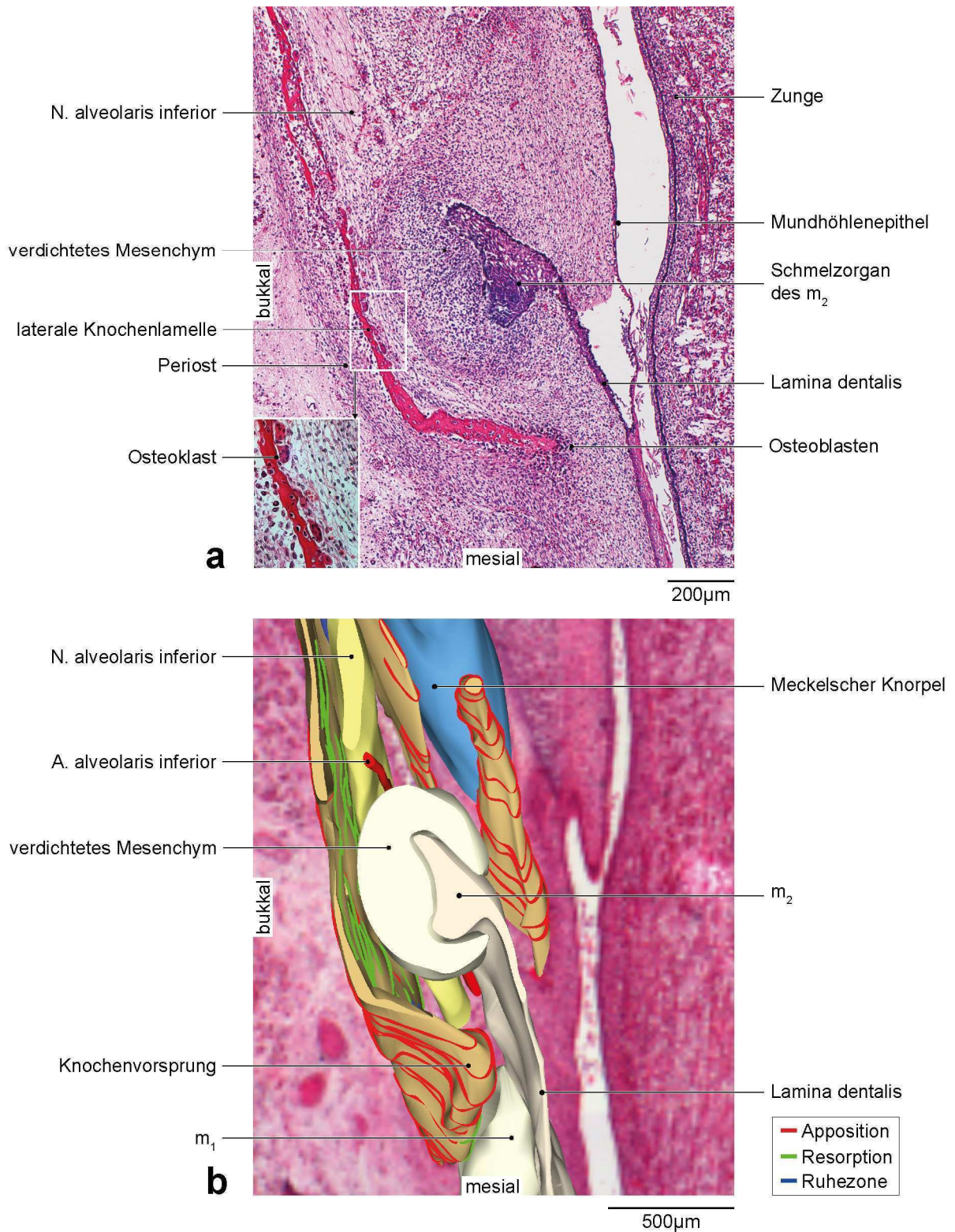


Abb. 13: Fetus 68 mm SSL, 10. Woche (ART 270694)

a) Horizontalschnitt durch die Region der rechten zweiten Milchmolarenanlage der Mandibula. HE-Färbung. Der vergrößerte Ausschnitt zeigt die Resorption der bukkalen Knochenlamelle durch Osteoklasten.

b) 3D-Teilrekonstruktion der rechten zweiten Milchmolarenanlage der Mandibula und der umliegenden Strukturen mit Horizontalschnitt (HE-Färbung) im Hintergrund. Ansicht von kranial. Die Zahnanlage ist horizontal geschnitten. (Der histologische Schnitt im Hintergrund ist softwarebedingt unscharf.)

5.3 70 mm SSL, 10. Woche

In diesem Stadium standen zwei Feten²² zur Verfügung. Die Zahnanlagen befinden sich am Übergang vom Kappen- in das frühe Glockenstadium. Sie liegen dicht unterhalb des Mundhöhlenepithels und haben an Größe zugenommen. Entsprechend zeigt die Anlage des m_1 eine mesiodistale Ausdehnung von circa 800 μm . Die Zahnleiste für die Zuwachszähne ist geringfügig angelegt. Auch in diesem Stadium sind die Schmelzorgane von dichtem Mesenchym umschlossen und eine Unterscheidung zwischen Zahnsäckchen und Papille ist nur topografisch an einigen Stellen möglich. Zwischen den Zahnanlagen und Knochen liegt eine Schicht lockeres Bindegewebe. Im Bereich der Milchmolarenanlagen ist diese breiter als im Bereich der Milchschnidezahnanlagen. Die Krypten sind sehr unvollständig. An der Innenseite der Krypten findet wenig Resorption statt. Allerdings ist an allen Außenflächen lateral als auch lingual ausgeprägte Knochenapposition in Form von desmaler Osteogenese zu beobachten.

Die Anlagen des i_1 und i_2 sind kaum von Knochen gefasst (Abb. 14). Labial der Anlage des i_2 liegt eine Knochenlamelle mit Apposition nach kranial (Abb. 15). Apikal der beiden Zahnkeime verläuft der Meckelsche Knorpel. Er bildet in diesem Stadium den Boden der Krypten der Milchschnidezahnkeime, wobei apikal der Anlage des i_2 eine dünne Schicht perichondralen Knochens gebildet ist und der Knorpel leicht resorbiert wird (Abb. 15). Die Milcheckzahnanlage ist labial und lingual kaum von Knochen umgeben. Es finden sich einige Resorptionszonen an der Innenseite der unvollständigen Krypte. Mesial und distal liegt eine durchgehende knöcherne Septe vor. Die mesiale Septe ist schmaler und hat mit 50 μm einen geringen Abstand zur Zahnanlage. Die Milchmolarenanlagen teilen sich ein gemeinsames Kompartiment, wobei die laterale Knochenlamelle die Anlage des m_2 fast vollständig bedeckt. Hier liegt der Knochen in geringem Abstand von 85 μm und es sind intensive Resorptionsvorgänge zu erkennen.

²² Die histologischen Befunde konnten zusätzlich an einer aus früheren Untersuchungen stammenden Übersichtsrekonstruktion überprüft werden (3D-Rekonstruktion: I. Schwarz und B. Danielowski, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie).

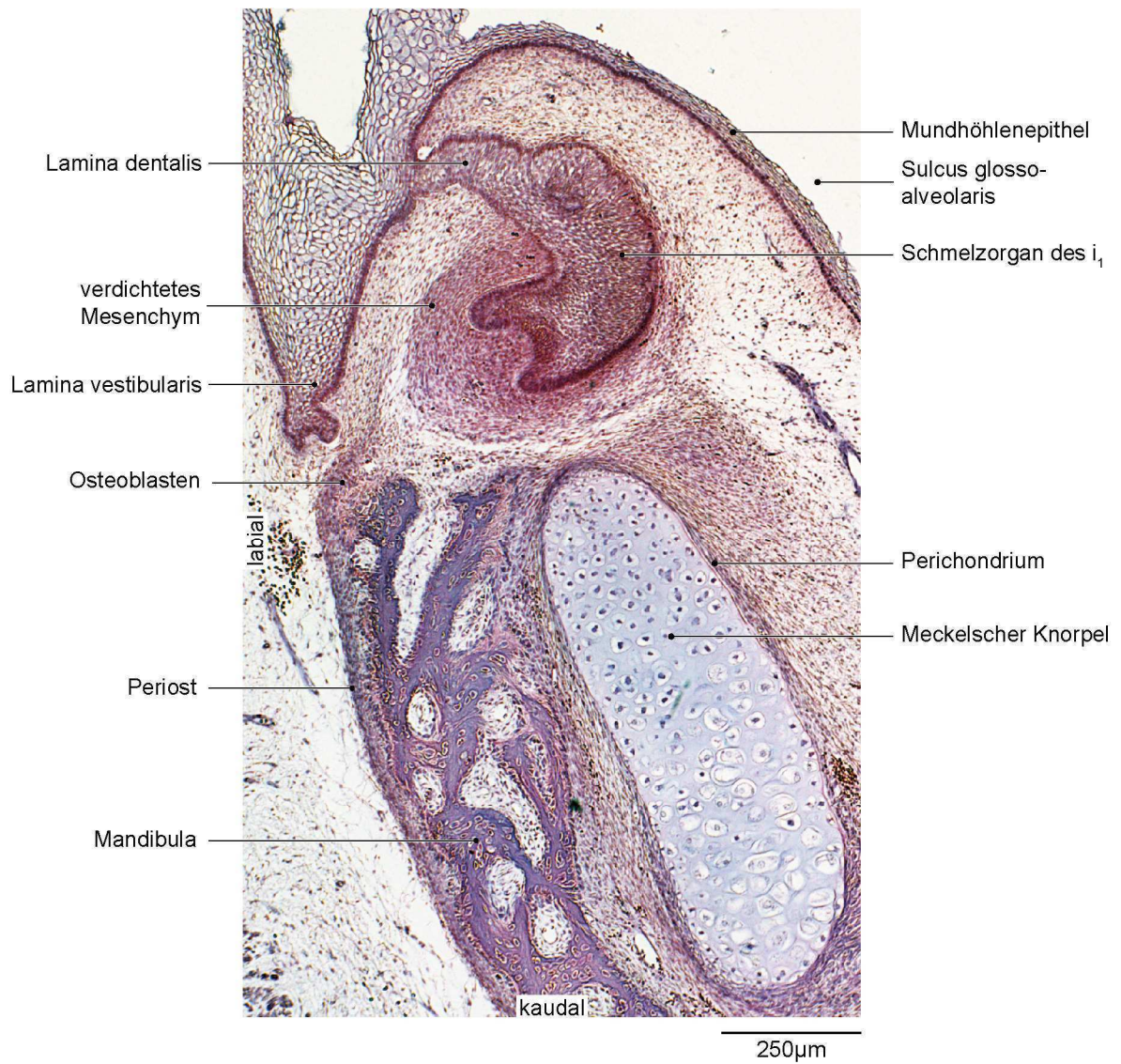


Abb. 14: Fetus 70 mm SSL, 10. Woche (YPS 110489)
Sagittalschnitt durch die Region der rechten ersten Milchschneidezahnanlage der Mandibula. HE-Färbung.

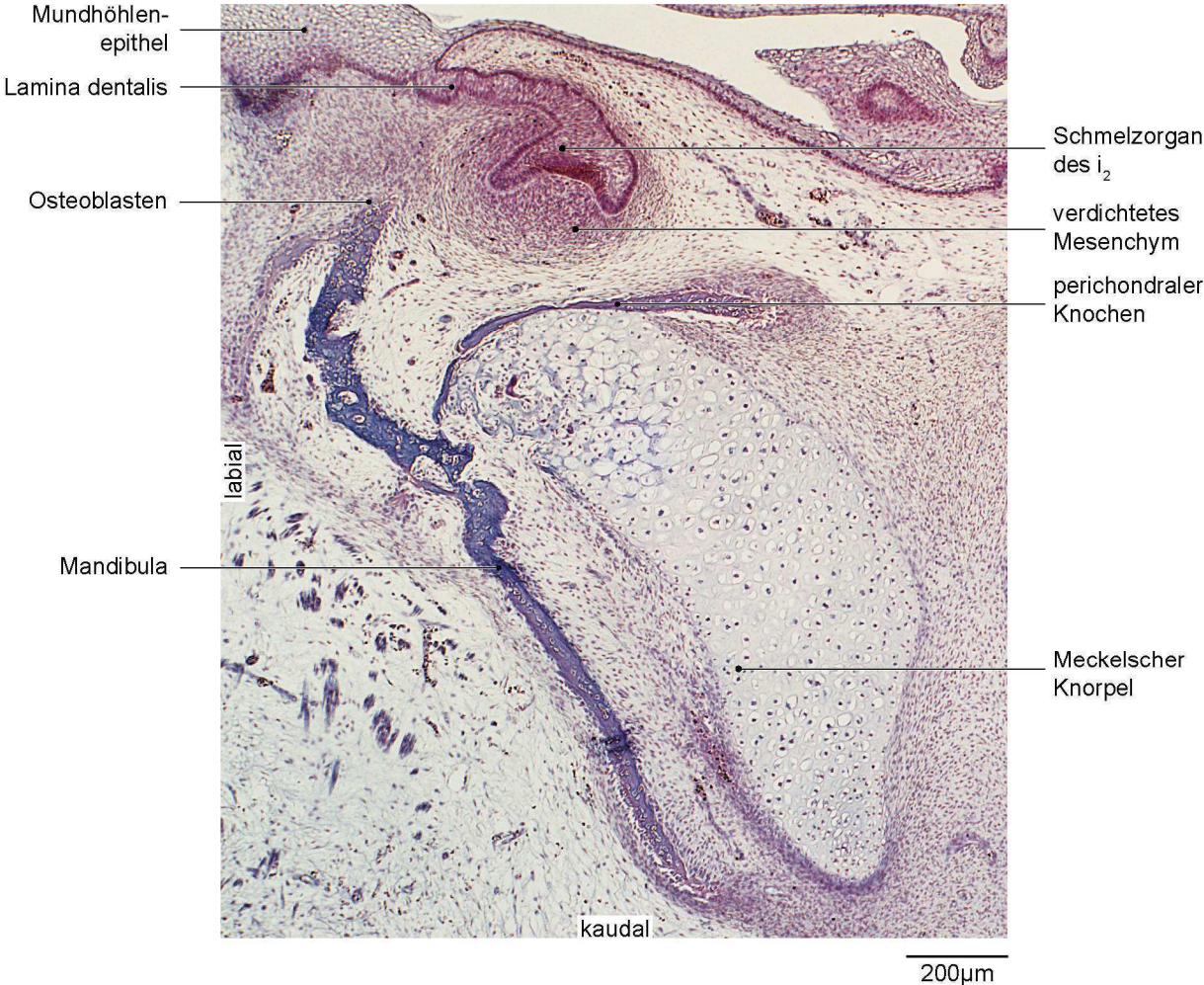


Abb. 15: Fetus 70 mm SSL, 10. Woche (YPS 110489)
Sagittalschnitt durch die Region der rechten zweiten Milchschnidezahnanlage der Mandibula. HE-Färbung.

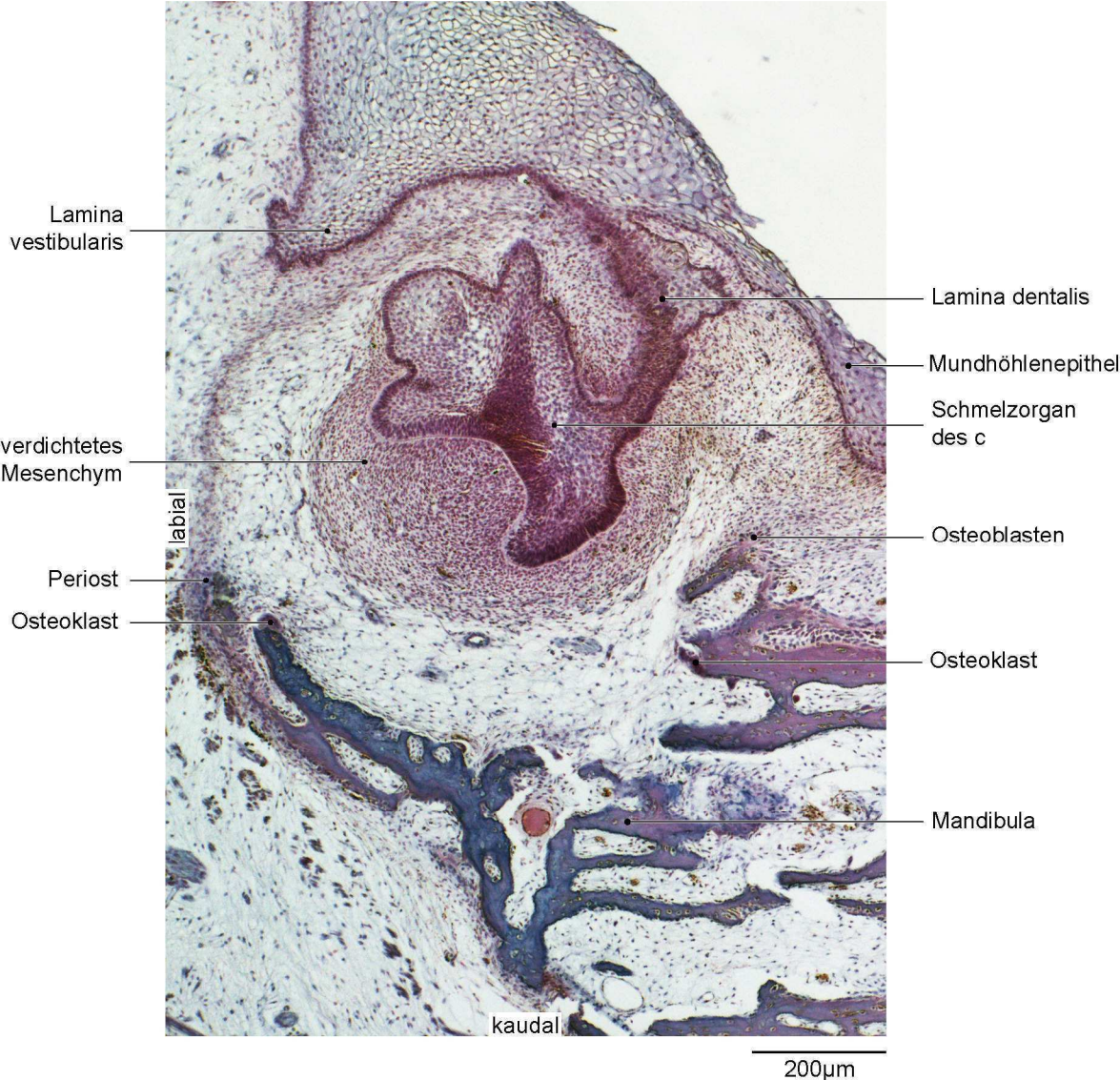


Abb. 16: Fetus 70 mm SSL, 10. Woche (YPS 110489)
Sagittalschnitt durch die Region der rechten Milcheckzahnanlage der Mandibula. HE-Färbung.

5.4 76 mm SSL, 11. Woche

In diesem Stadium standen zwei Feten²³ zur Verfügung. Die Zahnanlagen haben das frühe Glockenstadium erreicht. Sie befinden sich wiederum dicht unterhalb des Mundhöhlenepithels und sind durch lockeres Bindegewebe zum Knochen hin abgegrenzt. An einigen Stellen ist eine topografische Unterteilung des verdichteten Mesenchyms in Papille und Zahnsäckchen möglich. An den Innenseiten der knöchernen Krypten bestehen einige Resorptionszonen, hauptsächlich um die Anlage des c und bukkal der Anlage des m_2 . Im Bereich der Frontzahnanlagen sind kaum Osteoklasten lokalisiert. Knochenapposition findet sehr intensiv an den Außenflächen des umgebenden Knochens statt. Eine linguale knöcherne Begrenzung der Zahnkeime fehlt noch immer. Die Anlage des i_1 ist kaum von Knochen gefasst und liegt zwischen der Lamina vestibularis und dem Mundhöhlenepithel. Auf Höhe der Anlage des i_2 ist labial erneut eine breite Knochenlamelle zu verzeichnen, die von lateral mit einem dichten Osteoblastensaum bedeckt ist. Der Abstand zwischen Zahnanlage und Knochen beträgt in diesem Bereich 140 μm . Der Meckelsche Knorpel verläuft apikal der Frontzahnanlagen in einem Abstand von minimal 50 μm . Er nimmt hier die Form eines Schildes an und wird stärker resorbiert als in den Stadien zuvor. Es sind viele Blutgefäßeinsprossungen und teilweise eine dünne Schicht perichondralen Knochens zu beobachten, die den Knorpel von den Zahnkeimen trennt (Abb. 18). Die Milcheckzahnanlage befindet sich in einer deutlichen knöchernen Krypte. Allerdings fehlt eine bukkale knöcherne Begrenzung. Mesial sowie distal der Anlage des c besteht wiederum eine knöcherne Septe. Der Abstand zum Knochen beträgt distal 95 μm . Hier sind einige Osteoklasten lokalisiert. Auf Höhe der Anlage des m_1 fehlt eine bukkale Begrenzung und zwischen den Milchmolarenkeimen kann kein Knochen gefunden werden. Der N. alveolaris inferior verläuft apikal in engem Kontakt zu den Milchmolarenanlagen.

²³ Die histologischen Befunde konnten zusätzlich an einer aus früheren Untersuchungen stammenden Übersichtsrekonstruktion überprüft werden (3D-Rekonstruktion: I. Schwarz und B. Danielowski, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie).

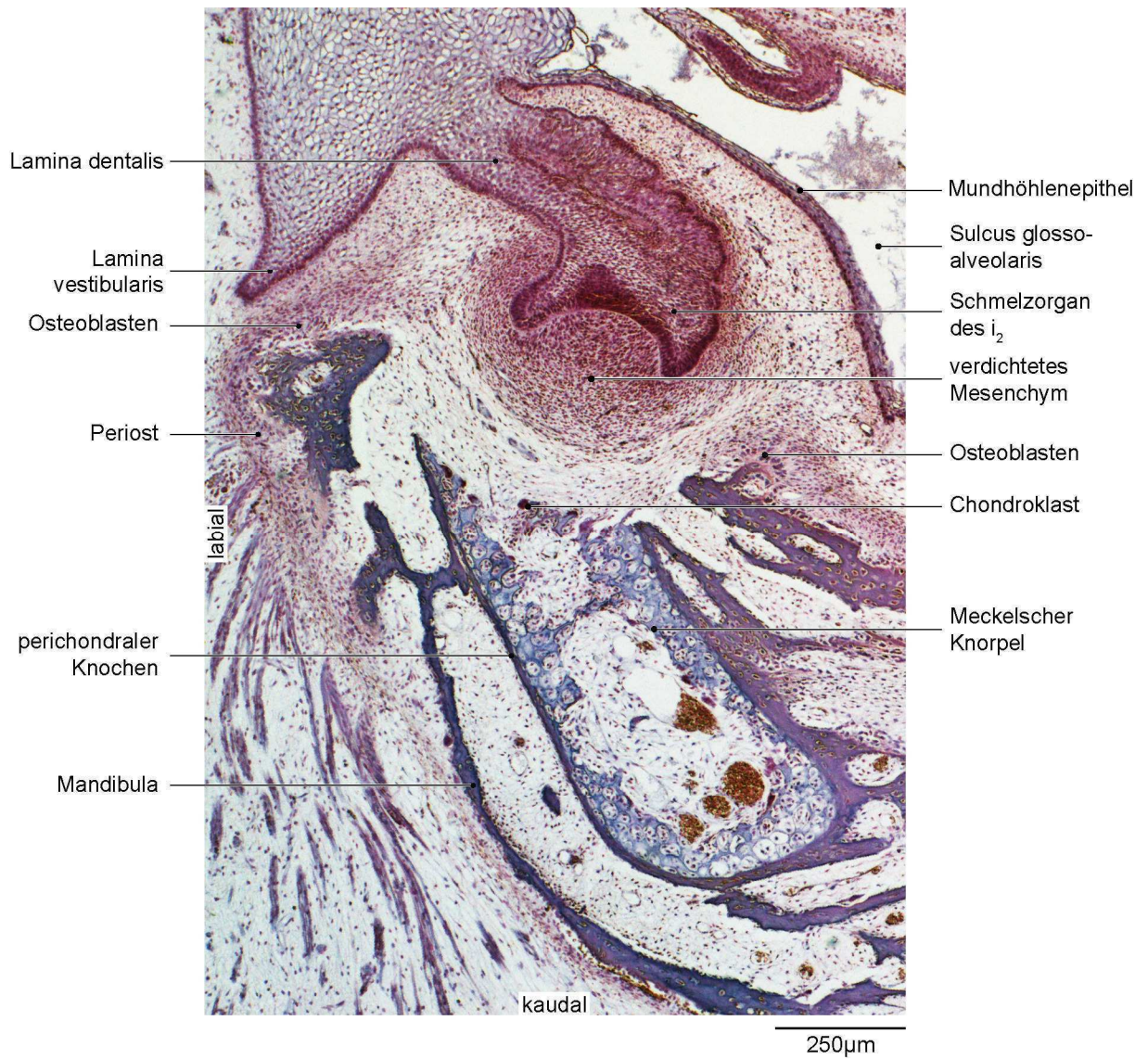


Abb. 17: Fetus 76 mm SSL, 11. Woche (ARI 160589)
 Sagittalschnitt durch die Region der rechten zweiten Milchschnidezahnanlage der Mandibula. HE-Färbung.

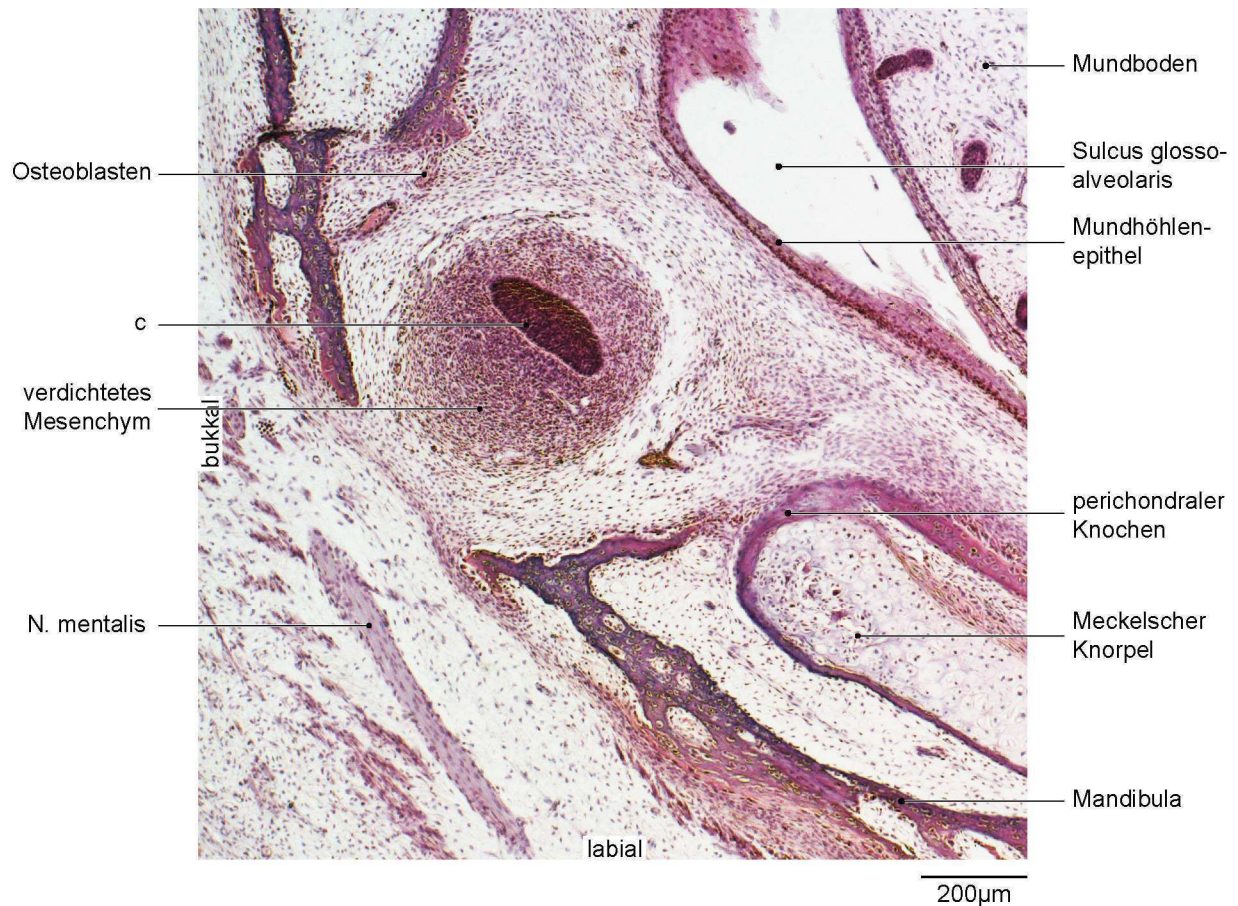


Abb. 18: Fetus 76 mm SSL, 11. Woche (FUL 140489)
 Horizontalschnitt durch die Region der rechten Milcheckzahnanlage der Mandibula. HE-Färbung.

5.5 83 mm SSL, 11./12. Woche

Die Zahnanlagen befinden sich im frühen Glockenstadium und haben weiter an Größe zugenommen. Die mesiodistale Ausdehnung der Anlage des m_1 beträgt circa 1000 μm . Die knöchernen Krypten der Zahnanlagen sind deutlicher zu erkennen und zur Zahnanlage hin mit wesentlich mehr Osteoklasten besetzt. Appositionelles Knochenwachstum findet ausgeprägt an allen Außenflächen des die Zahnanlage umgebenden Knochens statt. Eine linguale knöcherne Begrenzung fehlt noch immer und auch die Anlagen der Milchschnidezähne sind weiterhin wenig von Knochen gefasst. Labial und apikal der Anlage des i_2 liegt der Knochen in geringen Abständen von circa 50 μm zur Zahnanlage. In diesem Stadium ist vermehrt Knochenresorption im Bereich der Frontzahnanlagen zu verzeichnen (Abb. 19). Auch die Resorption des Meckelschen Knorpels hat deutlich zugenommen. Wiederum fehlt eine labiale knöcherne Begrenzung der Anlage des c. Mesial und distal dieses Zahnkeimes findet sich eine knöcherne Septe. Die Septen werden an den der Zahnanlage zugewandten mesialen und distalen Seiten

stark resorbiert (Abb. 19). Die Anlage des m_1 ist minimal 85 μm von der distalen Septe entfernt. Nach kranial hingegen findet an den Septen Knochenapposition statt. Der N. mentalis tritt in unmittelbarer Umgebung, kaudal der Anlage des m_1 aus dem Foramen mentale aus. Die Anlage des m_2 ist gut mit Knochen gefasst. Auch hier lassen sich intensive Resorptionsvorgänge erkennen.

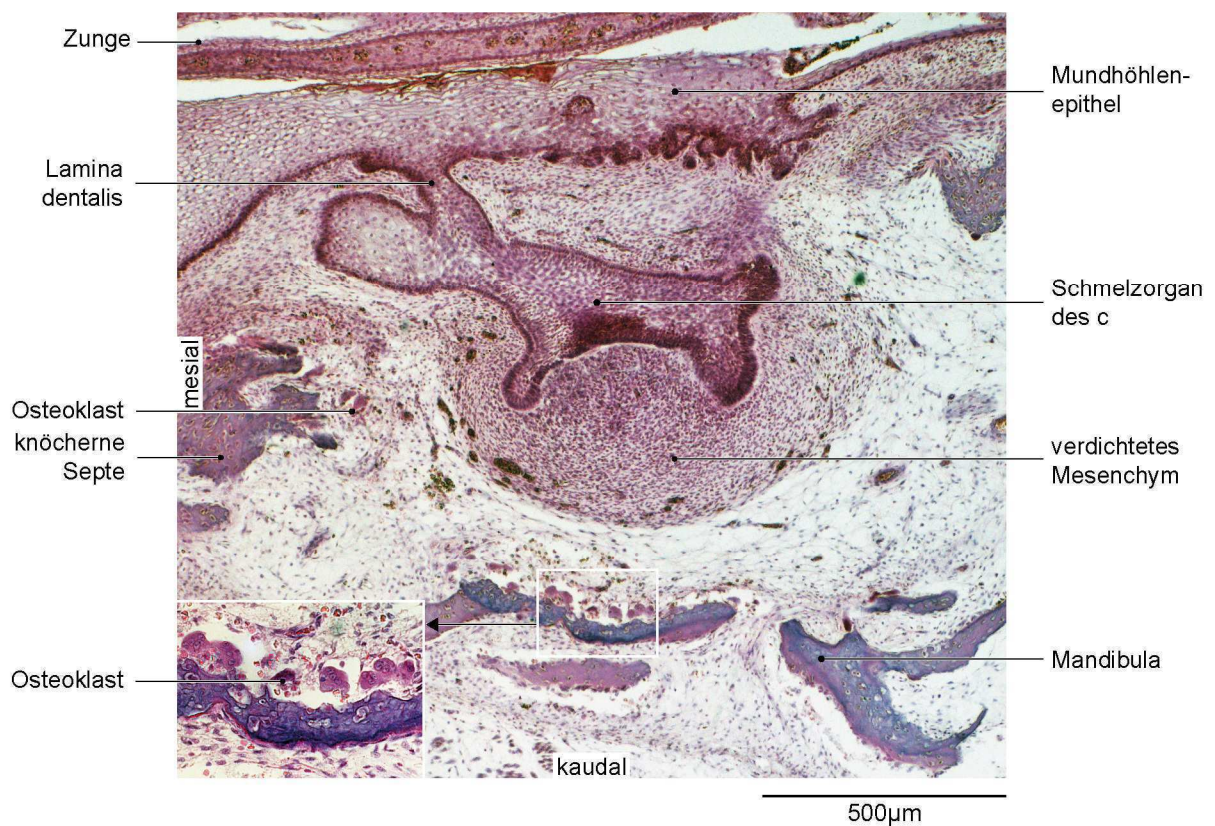


Abb. 19: Fetus 83 mm SSL, 11./12. Woche (CAE 240889)

Sagittalschnitt durch die Region der rechten Milcheckzahnanlage der Mandibula. HE-Färbung. Der vergrößerte Ausschnitt zeigt die Resorption des kaudalen Knochens durch Osteoklasten.

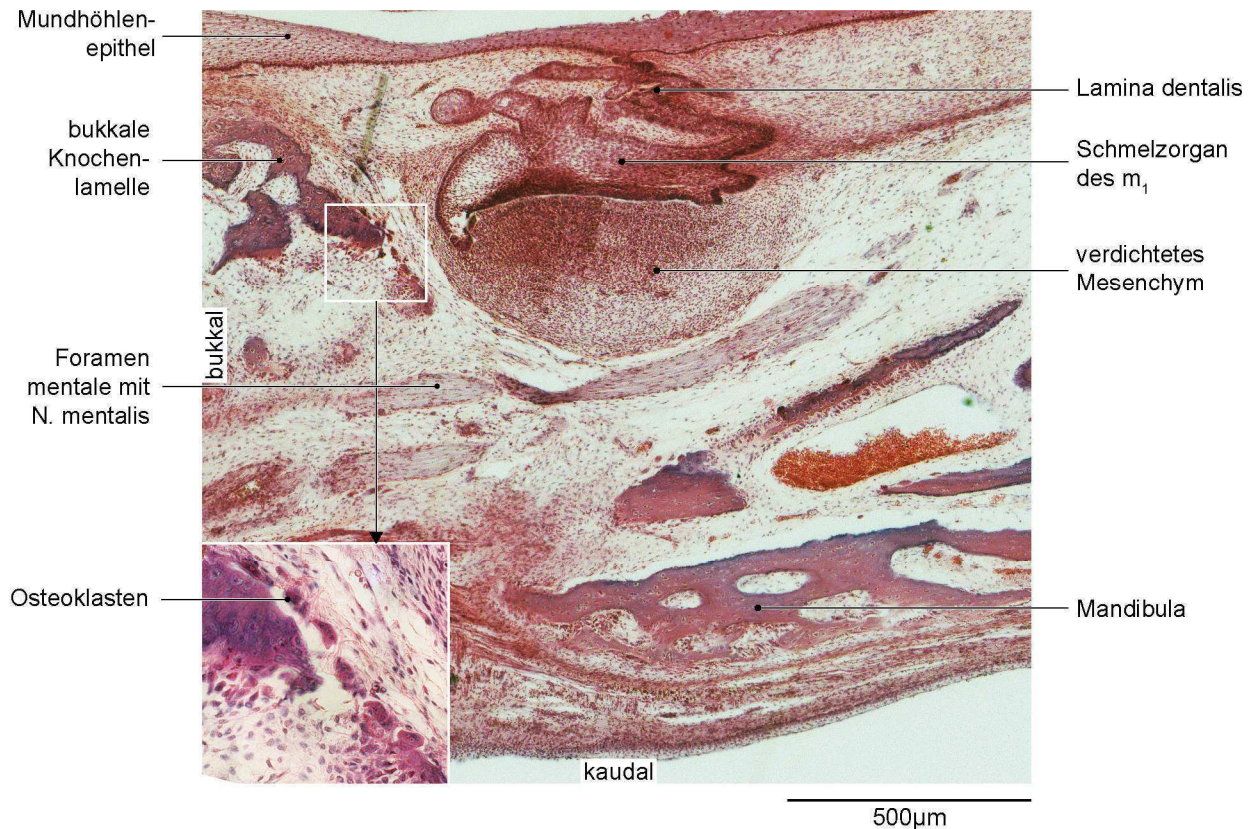


Abb. 20: Fetus 83 mm SSL, 11./12. Woche (CAE 240889)

Sagittalschnitt durch die Region der rechten ersten Milchmolarenanlage der Mandibula. HE-Färbung. Der vergrößerte Ausschnitt zeigt die Resorption der bukkalen Knochenlamelle durch Osteoklasten.

5.6 86 mm SSL, 12. Woche

Die Zahnanlagen befinden sich im frühen Glockenstadium. Die Anlage des m_1 ist die größte Zahnanlage. Die knöchernen Krypten ähneln in ihrer Morphologie den Stadien zuvor. Sie sind deutlich zu erkennen und die Verteilung der Knochenumbauzonen ähnelt ebenfalls den früheren Stadien. An den Innenseiten der Krypten finden sich viele Resorptionszonen, außerhalb sind fast ausschließlich Knochenappositionszonen lokalisiert. Die Anlagen der Milchmolaren sind stärker von Knochen umgeben als die Frontzahnanlagen. Die Anlage des i_1 ist kaum, die Anlage des i_2 nur labial und distal von Knochen gefasst (Abb. 21). An der Milcheckzahnanlage fehlt die labiale knöcherne Begrenzung. Knöcherne Septen sind nur mesial und distal der Anlage des c zu verzeichnen (Abb. 21). Die distale Septe ist sehr massiv geformt, mit ausgeprägter Knochenapposition nach kranial. Der Meckelsche Knorpel ist unterhalb der Anlage des c in seiner Kontinuität unterbrochen, wird intensiv resorbiert und ist unterhalb der Milchschnidezahnanlagen von perichondralem Knochen umgeben. Bukkal und lingual der Anlage des m_1 fehlt eine

knöchernen Begrenzung. Mesial dieses Zahnkeimes lässt sich ein Knochenvorsprung mit Knochenapposition erkennen, welcher aber keine durchgehende Septe bildet.

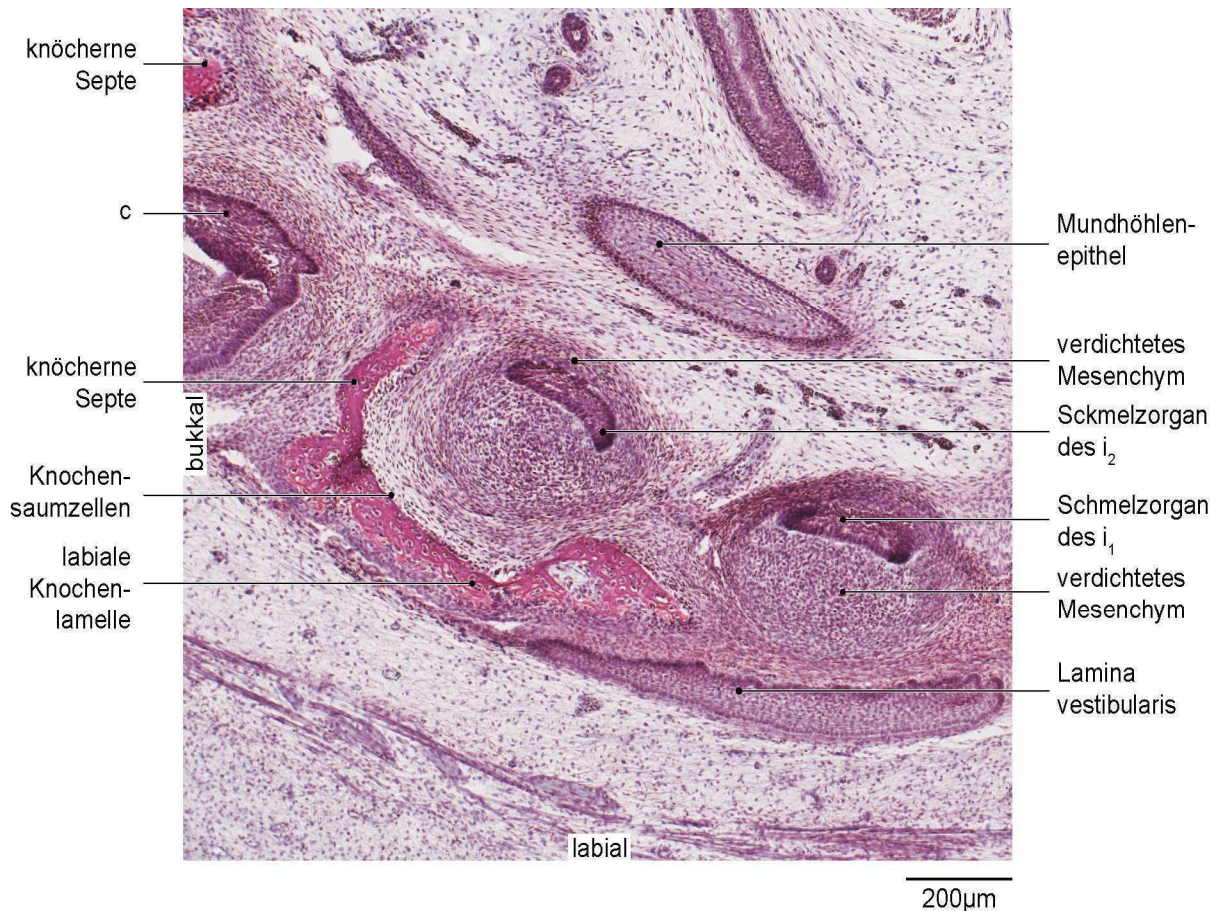


Abb. 21: Fetus 86 mm SSL, 12. Woche (ERI 191089)
 Horizontalschnitt durch die Region der rechten Milchschnidezahnanlagen der Mandibula. HE-Färbung.

5.7 87 mm SSL, 12. Woche

Die 3D-Rekonstruktion der Mandibula dieses Stadiums zeigt einige wesentliche Gestaltmerkmale der typischen adulten Mandibula. Der Ramus mandibulae ist relativ schmal und entlang der Nerven und Gefäße sagittal geteilt. Der Processus coronoideus sowie der Processus condylaris sind zu erkennen. Die Mandibula hat gering an Größe zugenommen. Das Corpus mandibulae weitet sich stark nach kaudal aus, hat eine Länge von circa 6,8 mm sagittal und distal der Anlage des c eine Breite von circa 0,6 mm transversal.

Die Symphyse ist weit geöffnet. Hier stoßen die beiden anterioren Enden des paarig angelegten Meckelschen Knorpels aneinander. Auf beiden Seiten verläuft der Meckelsche Knorpel in einer ausgeprägten S-Form und ist im Bereich der Frontzahnanlagen teilweise vollständig von Knochen umgeben beziehungsweise durch Knochen ersetzt. Der breite Knorpelschild im Bereich des Mentums hat sich zu einem länglichen Kegel verändert (Abb. 24).

Im Bereich der Zahnanlagen lässt sich eine knöchernen Rinne mit einer lateralen und einer lingualen Lamelle identifizieren. In dieser Rinne verläuft der N. alveolaris inferior unterhalb der Zahnanlagen und ist bis zur Anlage des i_1 zu verfolgen. Der N. mentalis teilt sich kranial der Anlage des m_1 ab und tritt in mehreren Strängen aus dem Foramen mentale aus. Dieses liegt kaudal der Anlage des m_1 . Der knöchernen Rand des Foramen ist nach dorsal-kranial nicht geschlossen. Ein vollständiger Mandibularkanal existiert zu diesem Zeitpunkt ebenfalls nicht. Es sind lediglich knöchernen Überbrückungen der Rinne mesial und distal der Milcheckzahnanlage zu verzeichnen. Die A. alveolaris inferior folgt dem Verlauf des Nervs. Die V. alveolaris inferior erstreckt sich ebenfalls parallel zum Nervus am Boden der knöchernen Rinne bis auf Höhe der Anlage des m_1 , um dann in die Mandibula einzutreten. Unabhängig von Nerv und Arterie ist die Vene bereits zu großen Teilen von Knochen umgeben.

Die Zahnanlagen befinden sich am Übergang in das späte Glockenstadium. An der zervikalen Schlinge des Schmelzorgans wird das verdichtete Mesenchym in Papille und Zahnsäckchen geteilt. Es folgt in seiner Anordnung der Kontur des äußeren Schmelzepithels und ist histologisch durch eine kollagenreiche, fibrillenreiche Struktur gekennzeichnet. Zwischen den Zahnanlagen und dem Knochen liegt lockeres, teilweise gefäßreiches Bindegewebe. Die Zahnkeime werden von der lateralen Lamelle der knöchernen Rinne bedeckt. Diese ist auf Höhe der Anlage des c und des m_1 unterbrochen. Die linguale Lamelle ist niedriger und bedeckt die Zahnanlagen nur maximal zu einem Drittel. Die Krypten sind deutlicher zu erkennen als in den Stadien zuvor, je nach Zahnanlage verschieden ausgeprägt und an der Innenseite mit einigen Knochenresorptionszonen besetzt. Apposition findet im Bereich der Zahnanlagen in Form von desmaler Ossifikation an nahezu allen lingualen und lateralen Außenflächen des Knochens statt. Ebenso ist mesial und distal der Anlage des c eine nach kranial gerichtete Knochenapposition sichtbar.

Die Milchschneidezahnanlagen haben einen mesiodistalen Durchmesser von circa 600 μm , wobei die Anlage des i_1 die breiteste der Frontzahnanlagen ist. Um die Zahnanlagen herum hat der Knochen etwas an Höhe zugenommen, ist außerhalb der Krypte durch intensive Apposition und an den Innenseiten durch wenige Resorptionszonen sowie Ruhezone gekennzeichnet. Die Anlage des i_1 ist wenig von Knochen gefasst und nach mesial ohne knöchernen Begrenzung. Der Knochen befindet sich bukkodistal in einem Abstand von 120 μm zur Zahnanlage. Die Krypte

der Anlage des i_2 ist deutlicher zu erkennen (Abb. 22). Labial hat der Knochen einen sehr geringen Abstand von minimal 30 μm und es finden sich einige Resorptionszonen. Apikal liegt der Meckelsche Knorpel in geringem Abstand von 20 μm zur Zahnanlage. Dieser wird stellenweise stark resorbiert und ist häufig von perichondral gebildetem Knochen umgeben (Abb. 26). Zwischen den Anlagen des i_1 und i_2 ist kein Knochen vorhanden. Distal der Anlage des i_2 befindet sich Richtung apikal die knöchernen Überbrückung des N. alveolaris inferior und davon ausgehend eine geringe, schmale knöchernen Septe. Teile dieser Septe stellen kleinere Knorpelinseln dar, welche keine Verbindung zum Meckelschen Knorpel aufweisen (Abb. 26).

Die Milcheckzahnanlage hat einen mesiodistalen Durchmesser von circa 600 μm . Die knöchernen Krypte lässt sich mit einer mesialen und distalen knöchernen Begrenzung deutlich erkennen. Allerdings fehlt weiterhin eine labiale und linguale Begrenzung. An den Innenseiten der Krypte sind einige Resorptionszonen lokalisiert. Die distale Septe ist massiver und zeigt einen, auf der bukkalen Seite gelegenen, ausgeprägten Knochenvorsprung mit Knochenapposition nach kranial (Abb. 24). Die Zahnanlage befindet sich hier in einem Abstand von minimal 87 μm . Apikal liegt der Knochen in einem Abstand von 130 μm . Hier tritt der N. alveolaris inferior unterhalb der knöchernen Septen in die Krypte von distal ein und mesial wieder aus (Abb. 27). Der Meckelsche Knorpel ist in seiner Kontinuität unterbrochen und wird kräftig resorbiert.

Die Milchmolarenanlagen sind deutlich größer als die Frontzahnanlagen. Die Anlage des m_1 ist zu dieser Zeit mit einem Durchmesser von circa 900 μm der größte Zahnkeim des Unterkiefers. Die Zahnleiste der Zuwachszähne ist sichtbar. Die Anlage des m_1 und m_2 teilen sich ein gemeinsames Kompartiment, eine knöchernen Septe zwischen diesen Zahnanlagen besteht nicht. Allerdings ist auf der bukkalen Seite ein Knochenvorsprung mit nach kranial gerichteter Apposition zu erkennen. Die Anlage des m_2 liegt relativ weit oberhalb im aufsteigenden Ast. An den Innenseiten des Kompartiments liegen viele Resorptionszonen und einige kleine unregelmäßige Appositions- und Ruhezone. Besonders an der bukkalen Innenseite auf Höhe der Anlage des m_2 ist ein breites Resorptionsfeld lokalisiert. Die knöchernen Lamelle ist hier sehr dünn und liegt in geringen Abständen von 90 μm zur Zahnanlage (Abb. 28). Auf Höhe der Anlage des m_1 ist die laterale Knochenlamelle unterbrochen. Mesiolingual der Milchmolarenkeime liegt die Zahnleiste. Die linguale Knochenlamelle fasst die Zahnanlagen lediglich zu einem Drittel. Allerdings ist hier teilweise intensive Knochenapposition zur Zahnanlage hin zu verzeichnen. Mesial wird das Kompartiment von der distalen knöchernen Septe begrenzt. Diese verläuft in einem Abstand von 110 μm zur Zahnanlage und ist distal mit Resorption gekennzeichnet. Distal und apikal der Milchmolarenkeime verlaufen der N. und die A. alveolaris inferior in geringen Abständen. Der Knochen ist apikal 250 bis 600 μm von den Zahnanlagen entfernt.

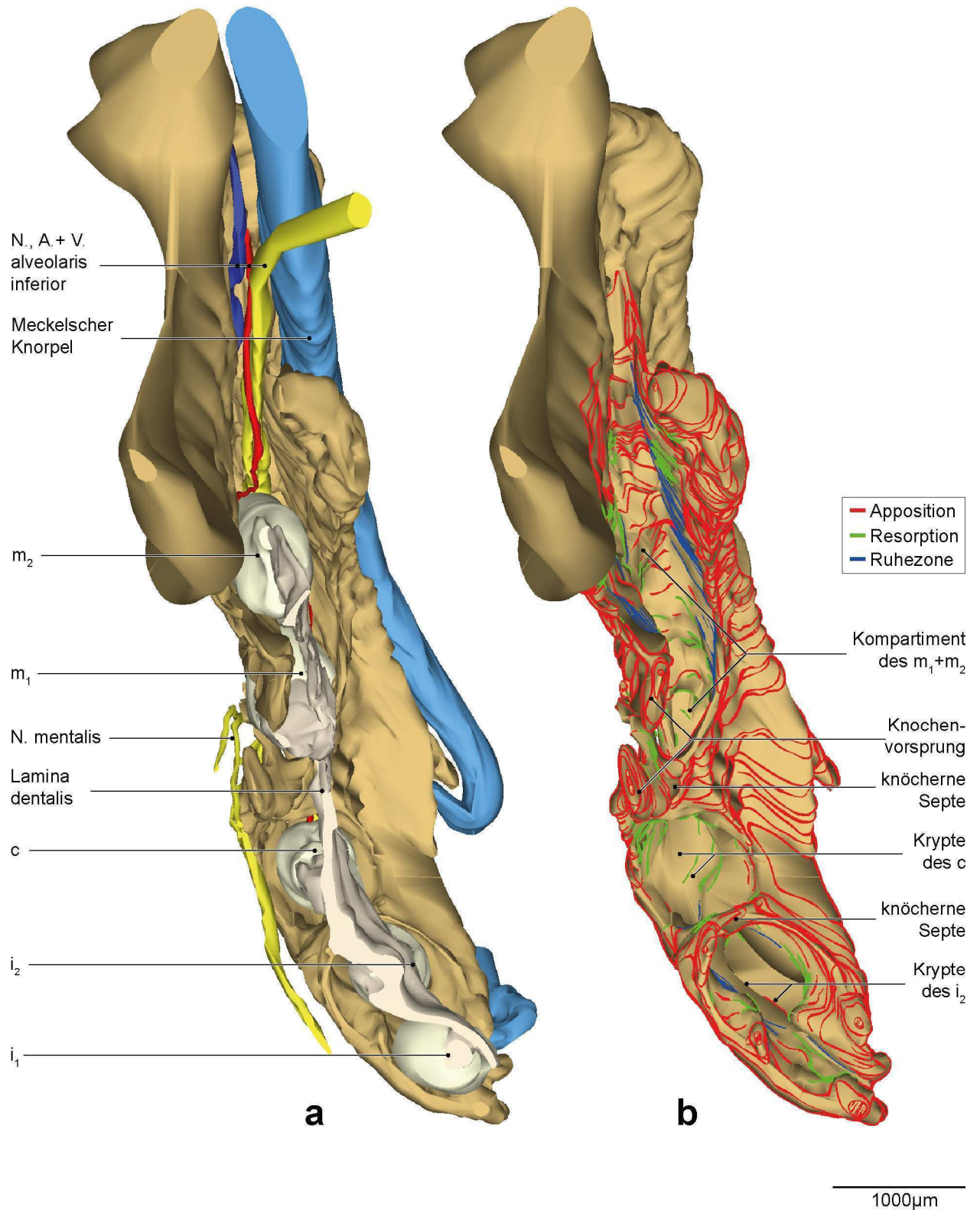


Abb. 22: Fetus 87 mm SSL, 12. Woche (DES 200597)

a) 3D-Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Ansicht von kranial.
b) Dieselbe Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Knochenumbauvorgängen im Bereich der Zahnanlagen.

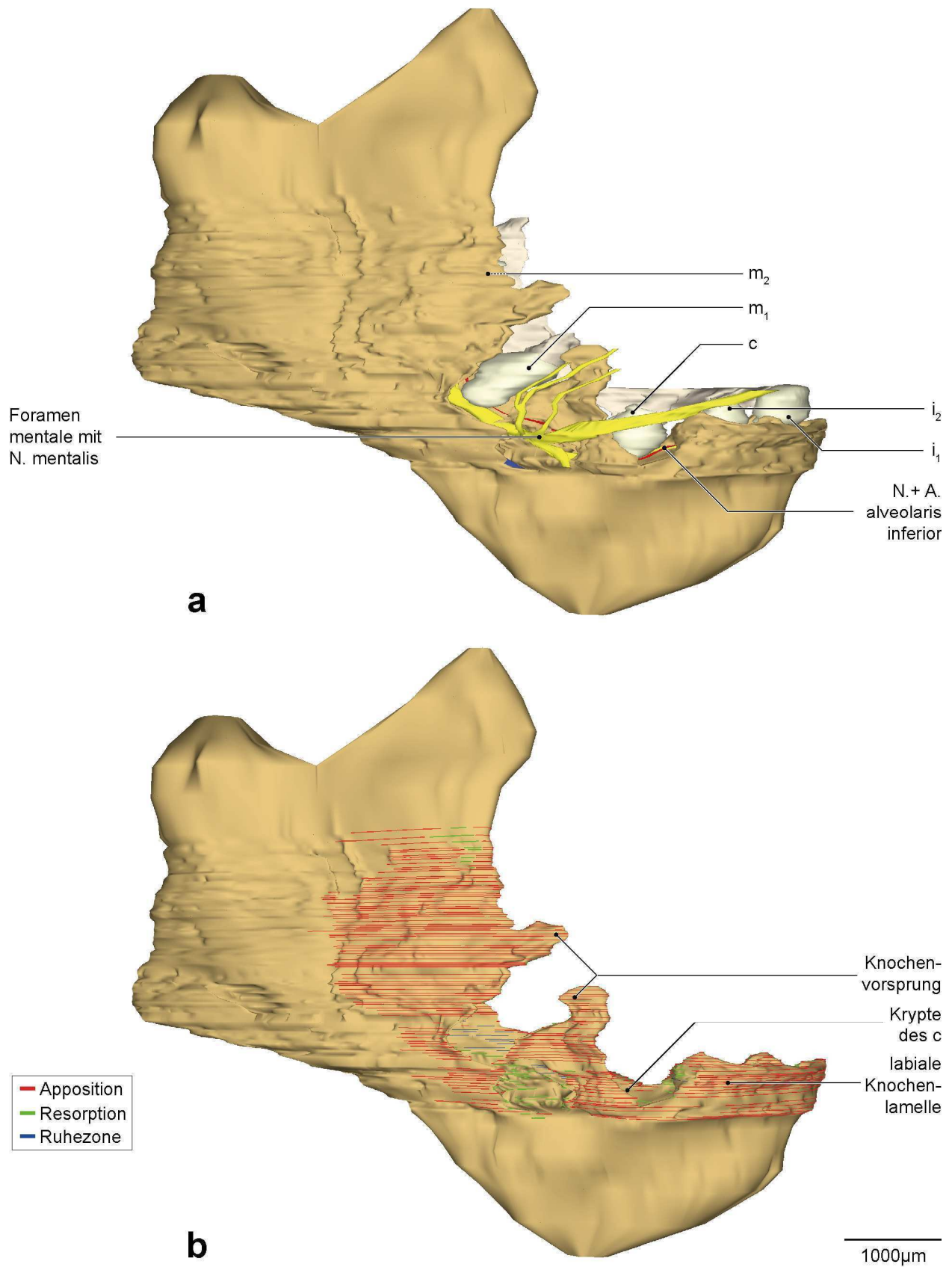


Abb. 23: Fetus 87 mm SSL, 12. Woche (DES 200597)

a) 3D-Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Ansicht von lateral.
b) Dieselbe Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Knochenumbauvorgängen im Bereich der Zahnanlagen.

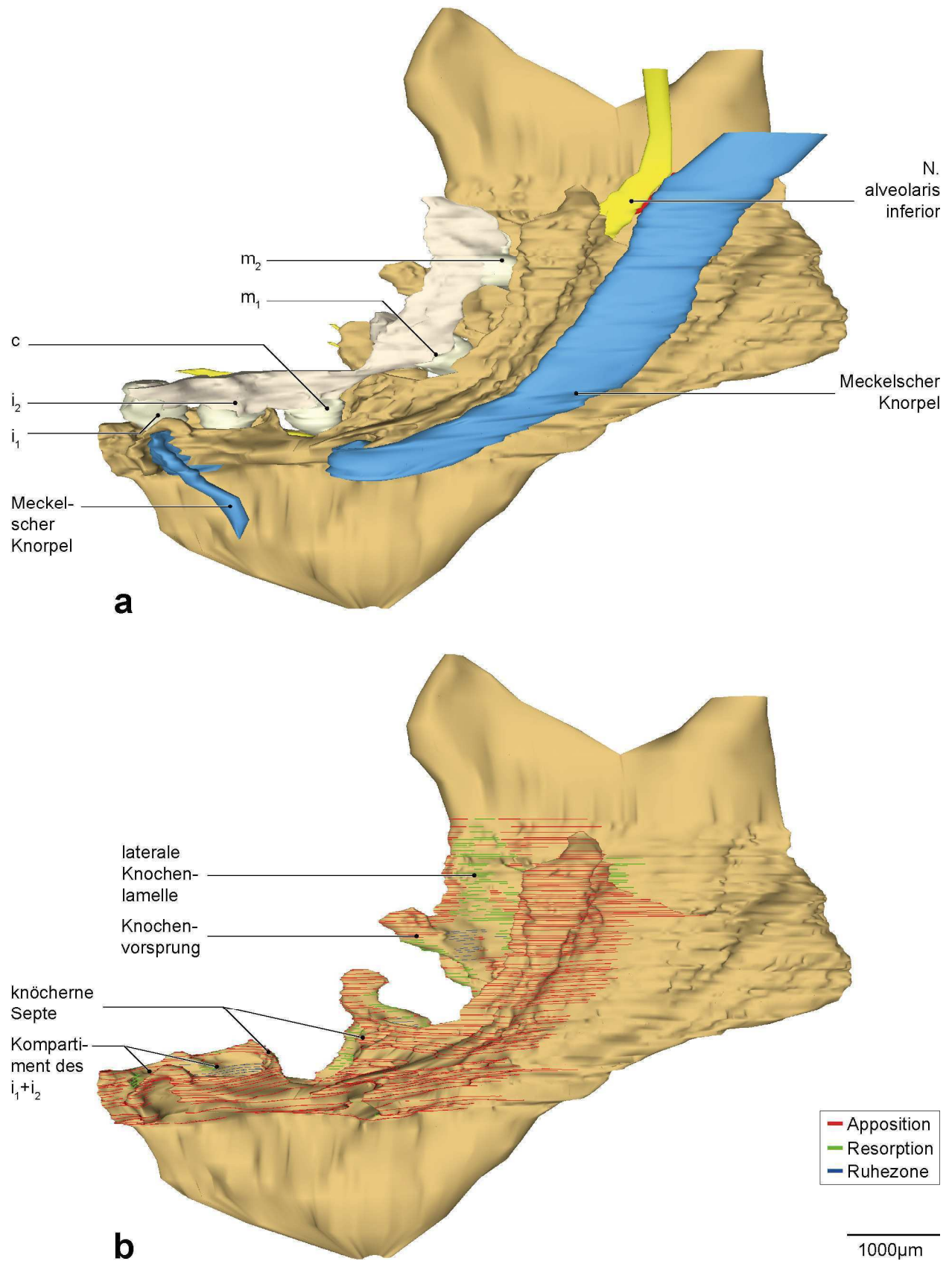


Abb. 24: Fetus 87 mm SSL, 12. Woche (DES 200597)

a) 3D-Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Ansicht von medial.

b) Dieselbe Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Knochenumbauvorgängen im Bereich der Zahnanlagen.

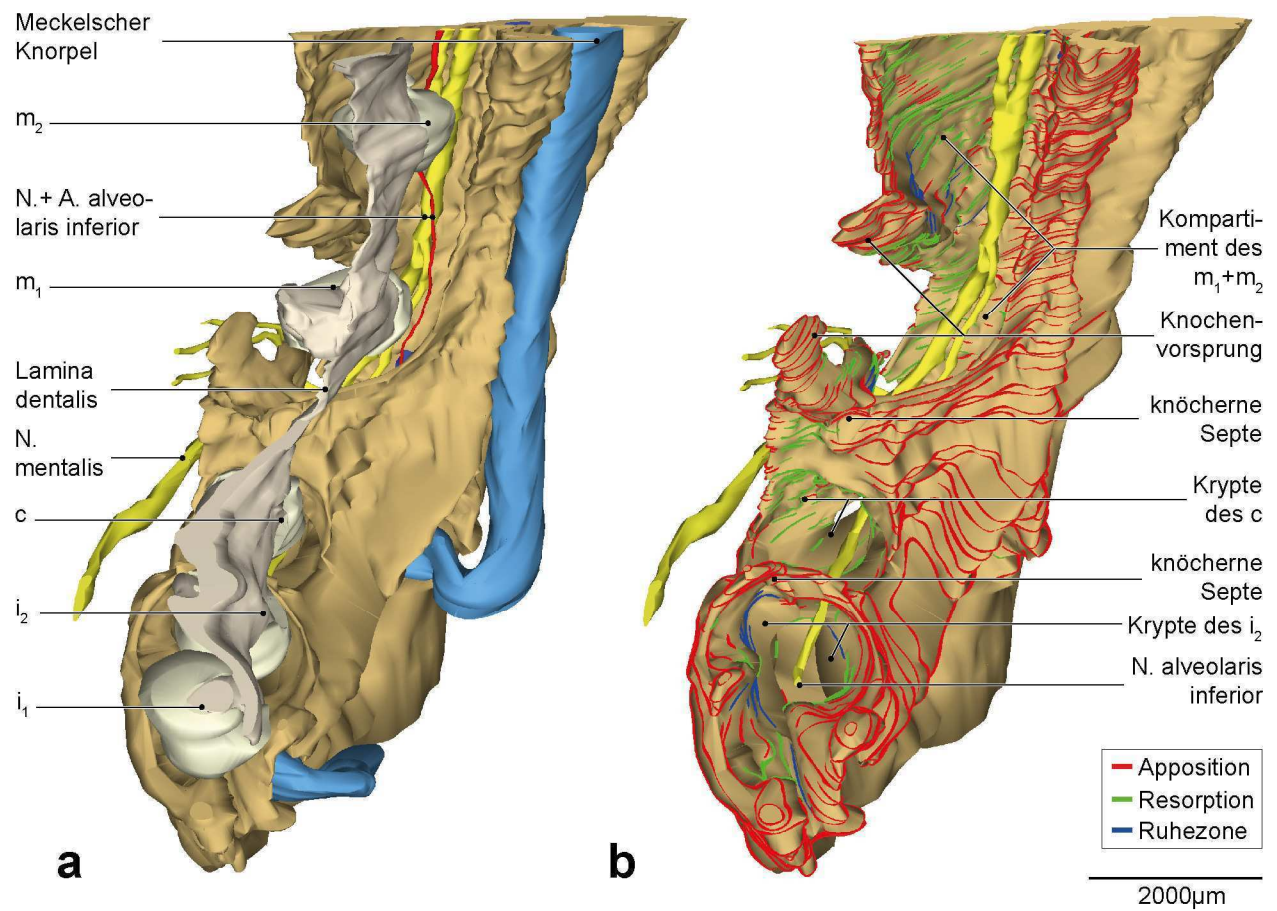


Abb. 25: Fetus 87 mm SSL, 12. Woche (DES 200597)

a) 3D-Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Ansicht von ventral, 45° kranial, 45° medial.

b) Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit N. alveolaris inferior und Knochenumbauvorgängen im Bereich der Zahnanlagen.

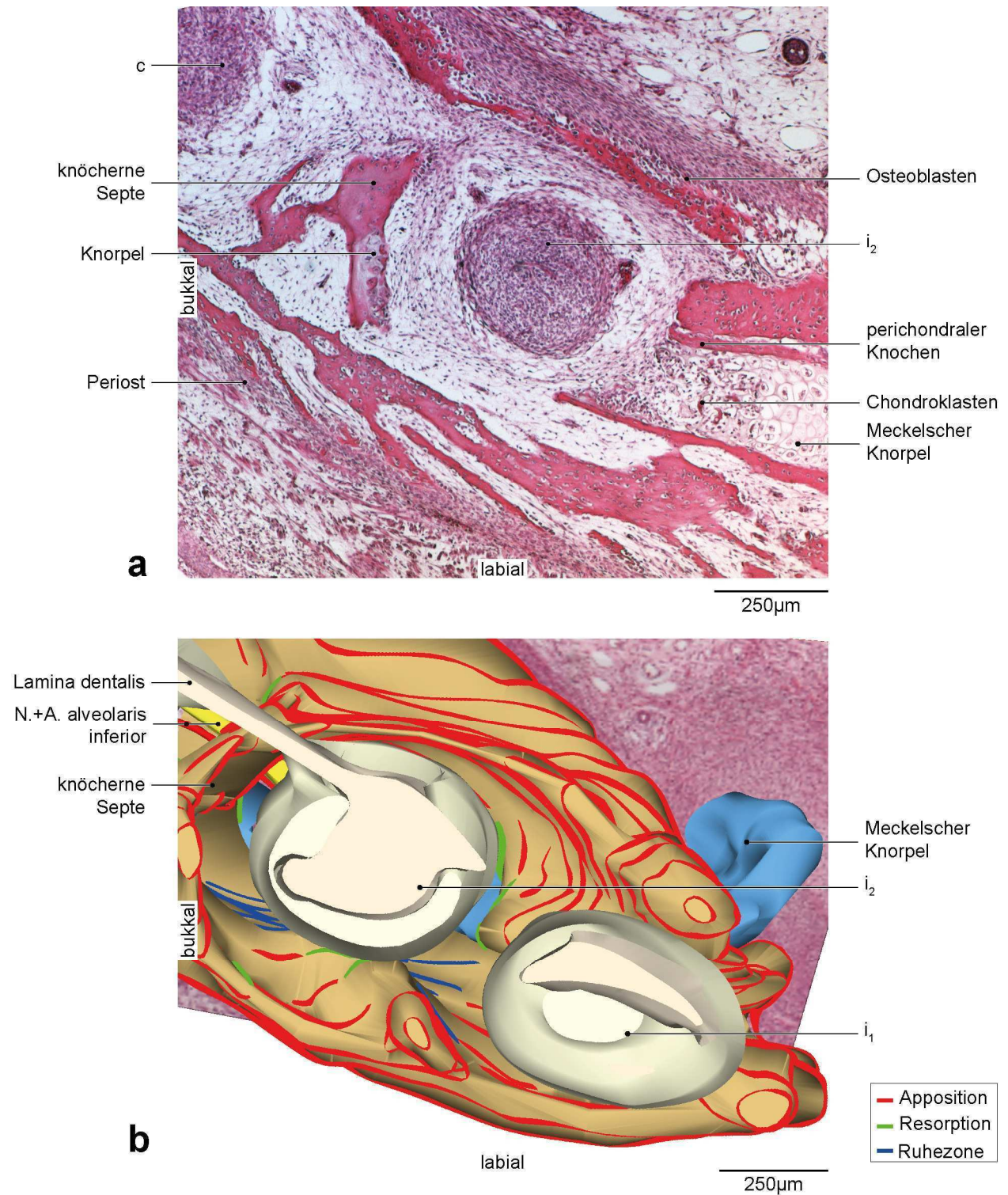


Abb. 26: Fetus 87 mm SSL, 12. Woche (DES 200597)

a) Horizontalschnitt durch die Region der rechten zweiten Milchschnidezahnanlage der Mandibula. HE-Färbung. Die Zahnanlage ist im unteren Drittel geschnitten.

b) 3D-Teilrekonstruktion der rechten Milchschnidezahnanlagen der Mandibula und der umliegenden Strukturen mit Horizontalschnitt (HE-Färbung) im Hintergrund. Ansicht von kranial. Die Zahnanlagen sind horizontal geschnitten. (Der histologische Schnitt im Hintergrund ist softwarebedingt unscharf.)

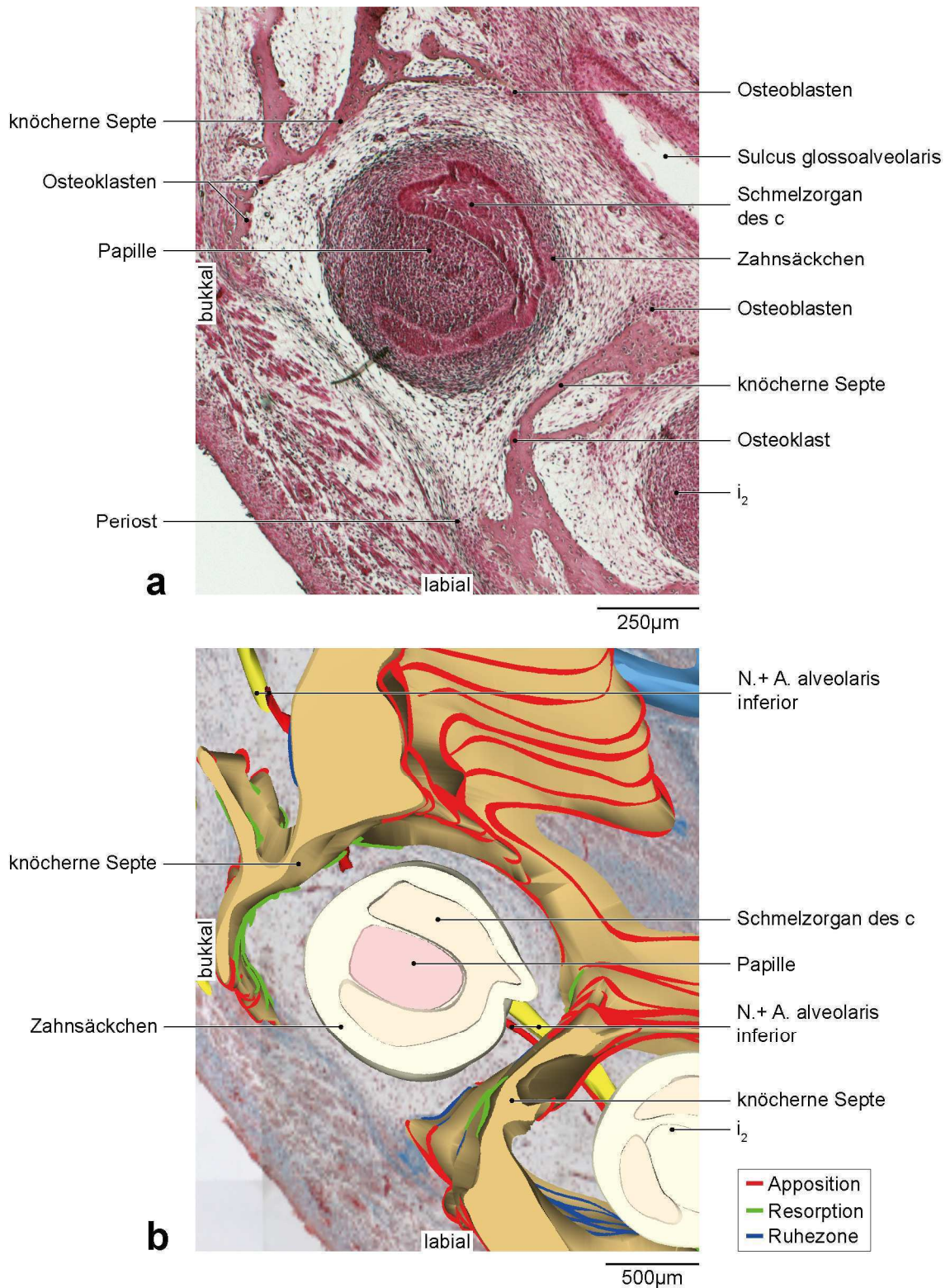


Abb. 27: Fetus 87 mm SSL, 12. Woche (DES 200597)

a) Horizontalschnitt durch die Region der rechten Milcheckzahnanlage der Mandibula. HE-Färbung.

b) 3D-Teilrekonstruktion der rechten Milcheckzahnanlage der Mandibula und der umliegenden Strukturen mit Horizontalschnitt (Trichrom-Färbung) im Hintergrund. Ansicht von kranial. Die Zahnanlage ist horizontal geschnitten. (Der histologische Schnitt im Hintergrund ist softwarebedingt unscharf.)

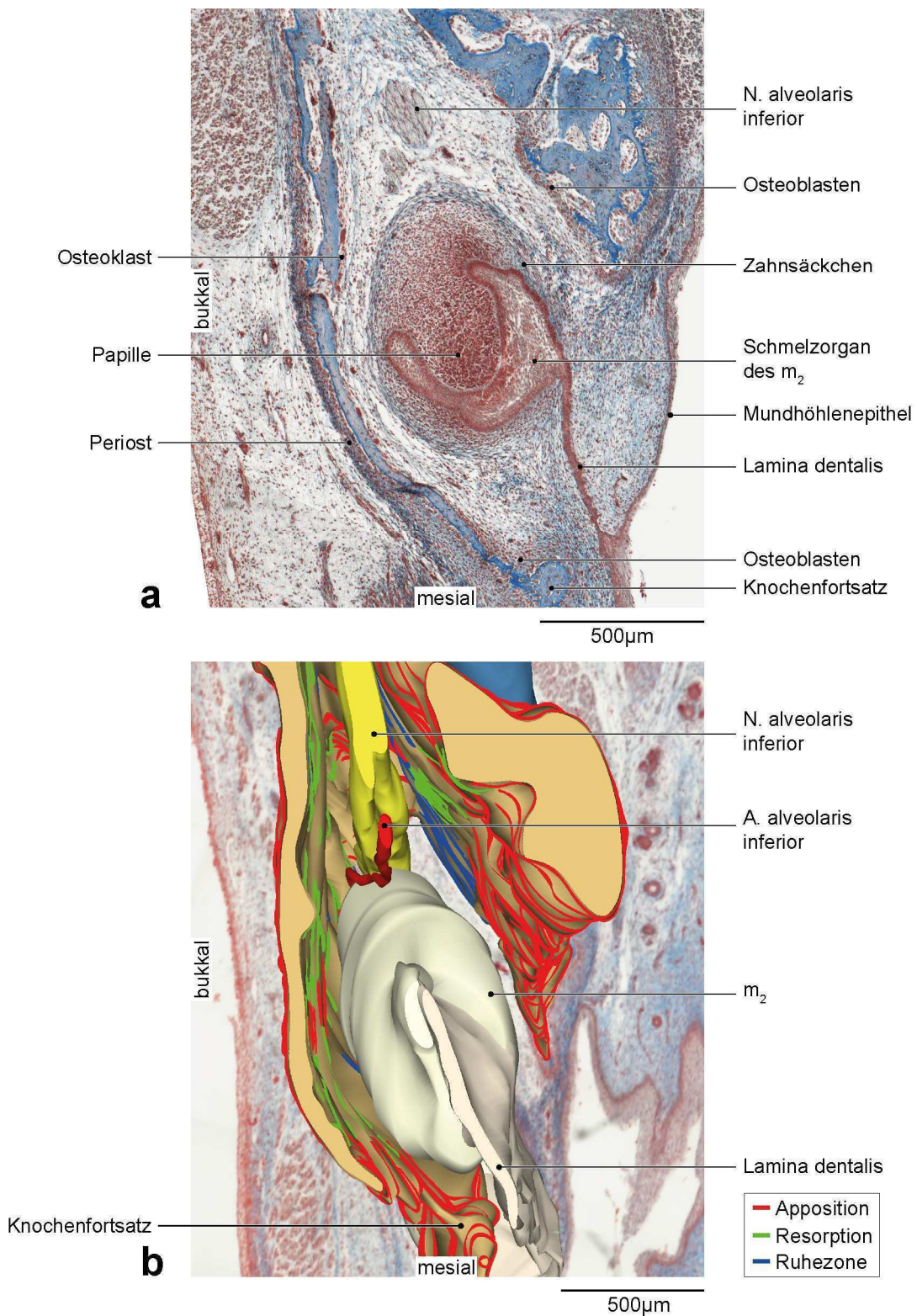


Abb. 28: Fetus 87 mm SSL, 12. Woche (DES 200597)

a) Horizontalschnitt durch die Region der rechten zweiten Milchmolarenanlage der Mandibula. Trichrom-Färbung.
b) 3D-Teilrekonstruktion der rechten zweiten Milchmolarenanlage der Mandibula und der umliegenden Strukturen mit Horizontalschnitt (Trichrom-Färbung) im Hintergrund. Ansicht von kranial. Die 3D-Teilrekonstruktion ist oberhalb der Zahnanlage horizontal geschnitten. (Der histologische Schnitt im Hintergrund ist softwarebedingt unscharf.)

5.8 95 mm SSL, 12./13. Woche

Neben der histologischen Schnittserie stand eine Übersichtskonstruktion²⁴ zur Verfügung. Die Zahnanlagen befinden sich am Übergang in das späte Glockenstadium und haben weiter an Größe zugenommen. Die Anlage des m_1 hat eine mesiodistale Ausdehnung von 1100 μm . Am Schmelzorgan ist die zervikale Schlinge gut ausgebildet. Eine deutliche topografische Differenzierung des verdichteten Papillengewebes ist möglich. Das Zahnsäckchen erscheint als dünner Überzug entlang des Schmelzorgans, mit konzentrischer Anordnung der Fibrillen. Zum Knochen hin folgt eine Schicht lockeres Bindegewebe.

Die knöchernen Krypten sind je nach Zahnanlage verschieden ausgeprägt, wobei eine Knochenresorption an den Innenseiten und eine deutliche Knochenapposition in Form von desmaler Osteogenese an den Außenflächen feststellbar ist. Auffällig ist in diesem Stadium das vermehrte Auftreten von Knorpelinseln innerhalb des Knochens im Bereich der Zahnanlagen. Erneut ist die Anlage des i_1 wiederum kaum von Knochen gefasst. Sie liegt dicht unterhalb des Mundhöhlenepithels, zwischen dem Sulcus glossoalveolaris und der teilweise eingerissenen Lamina vestibularis. Apikal finden sich einige Resorptionszonen, die meist mit kleinen Knorpelinseln assoziiert sind (Abb. 29). Die Krypte der Anlage des i_2 ist vollständiger. Die labiale Knochenlamelle bedeckt fast die gesamte Zahnanlage und weist Knochenapposition nach kranial auf. Hier sind ebenfalls einige Knorpelinseln mit Chondroklasten lokalisiert (Abb. 30). Kaudal der Anlage des i_2 und des c ist der Meckelsche Knorpel stark resorbiert und in seiner Kontinuität unterbrochen. Eine knöcherner bukkale sowie linguale Begrenzung der Anlage des c fehlt und eine knöcherner Septe ist nur zwischen der Anlage des c und m_1 nachzuweisen. Zwischen den übrigen Zahnanlagen sind keine Septen zu verzeichnen, sondern Knochengrate mit Apposition an den Innenseiten der Krypten. Die Milchmolarenanlagen sind bukkal und lingual gut von Knochen umgeben, wobei sich an der bukkalen Innenseite einige Resorptionszonen befinden. Apikal der Anlage des m_1 tritt der N. alveolaris inferior aus dem Foramen mentale aus (Abb. 31). Die bukkale Knochenlamelle auf Höhe der Anlage des m_2 ist sehr dünn und überragt die Zahnanlage nach kranial (Abb. 32). Zwischen den Milchmolarenanlagen besteht auf der bukkalen Seite ein breiter Knochenfortsatz mit starker Apposition nach kranial. Distal der Anlage des m_2 sind ebenfalls kleine Knorpelinseln im Knochen lokalisiert.

²⁴ Die histologischen Befunde konnten zusätzlich an einer aus früheren Untersuchungen stammenden Übersichtskonstruktion überprüft werden (3D-Rekonstruktion: I. Schwarz und B. Danielowski, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie).

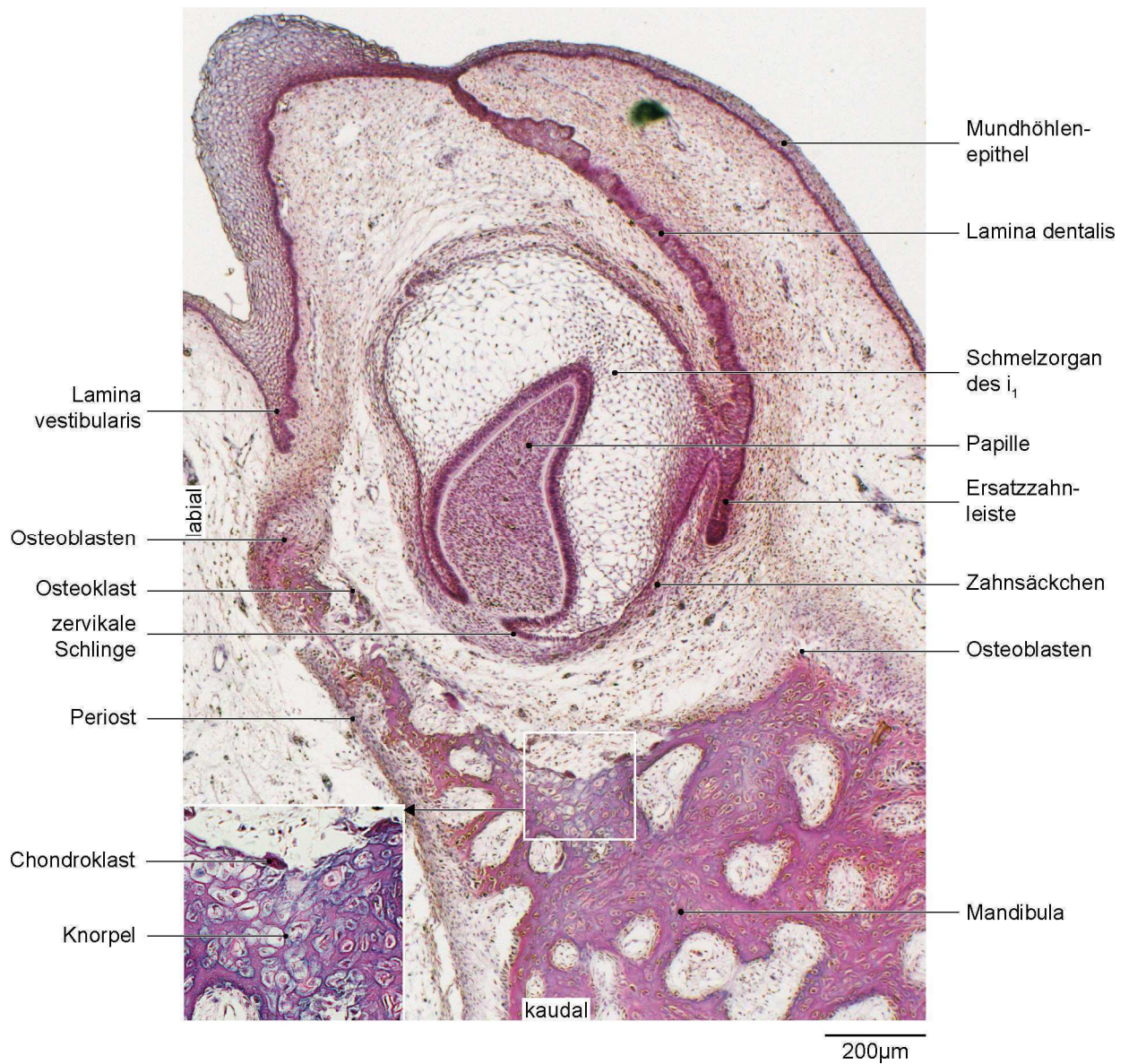


Abb. 29: Fetus 95 mm SSL, 12./13. Woche (FLO 010689)

Sagittalschnitt durch die Region der rechten ersten Milchschnidezahnanlage der Mandibula. HE-Färbung. Der vergrößerte Ausschnitt zeigt die Resorption des apikalen Knorpels durch Chondroklasten.

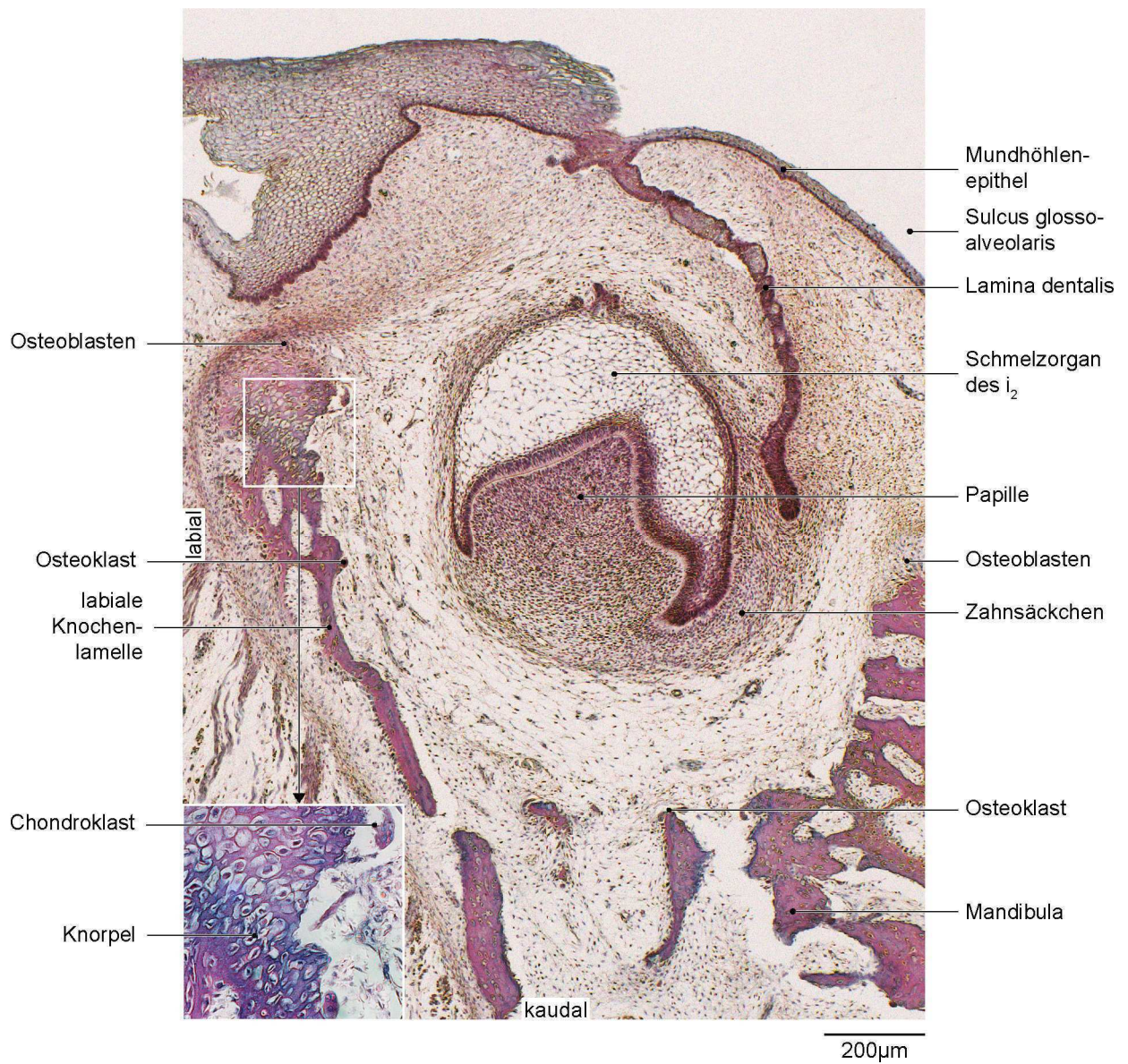


Abb. 30: Fetus 95 mm SSL, 12./13. Woche (FLO 010689)

Sagittalschnitt durch die Region der rechten zweiten Milchschnidezahnanlage der Mandibula. HE-Färbung. Der vergrößerte Ausschnitt zeigt die Resorption des bukkalen Knorpels durch Chondroklasten.



Abb. 31: Fetus 95 mm SSL, 12./13. Woche (FLO 010689)
Sagittalschnitt durch die Region der rechten ersten Milchmolarenanlage der Mandibula. HE-Färbung.

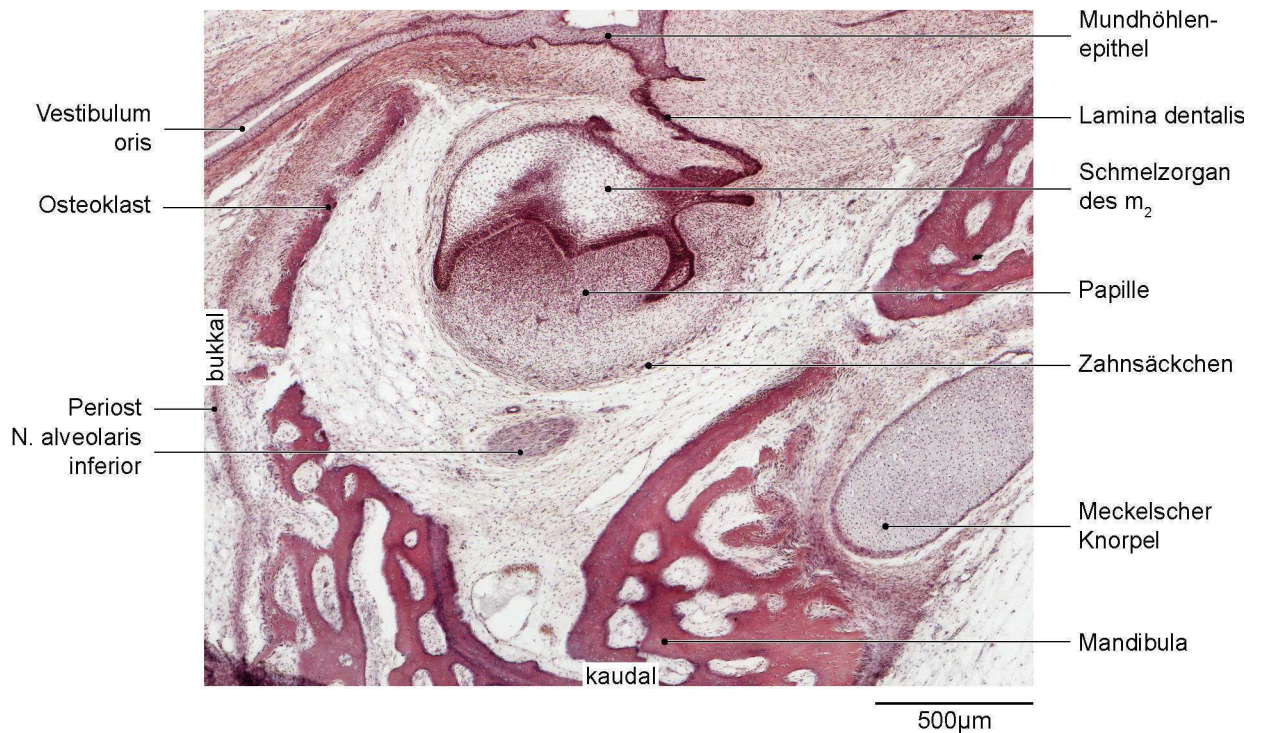


Abb. 32: Fetus 95 mm SSL, 12./13. Woche (FLO 010689)
Sagittalschnitt durch die Region der rechten zweiten Milchmolarenanlage der Mandibula. HE-Färbung.

5.9 100 mm SSL, 13. Woche

Der Reifegrad des Präparats dieses Stadiums ist sichtlich fortgeschritten. Die Mandibula hat an Größe zugenommen und misst sagittal eine Länge von circa 9 mm. Ebenso haben die Zahnanlagen an Größe zugenommen. Die Anlage des m_1 besitzt eine mesiodistale Ausdehnung von 1300 μm . Der Knochen ist massiver und zeigt teilweise Trabekelstruktur. Die Symphyse aus dichtem Bindegewebe ist schmaler als in den Stadien zuvor. Der Meckelsche Knorpel ist entlang des Ramus mandibulae nur bis auf Höhe der Anlage des m_1 zu verfolgen. Im anterioren Bereich lassen sich Reste desselben in Form der Chondriola symphysiales erkennen. Die Zahnlagen befinden sich im späten Glockenstadium und liegen teilweise sehr dicht nebeneinander. In den Anlagen des i_1 und m_1 ist erste Zahnhartsubstanz nachweisbar. Die Ersatzzahnanlage des C ist gebildet. Die Papille lässt sich histologisch sehr deutlich an der zervikalen Schlinge vom umliegenden Mesenchym abgrenzen. Das Zahnsäckchen umschließt in einer dünnen Schicht das Schmelzorgan und die Papille, ist aber stellenweise kaum zu identifizieren. Zwischen den Zahnanlagen und dem Knochen liegt eine Schicht lockeres Bindegewebe.

Knochenapposition ist an den Außenflächen der Krypten zu erkennen. Insgesamt umschließen die knöchernen Krypten die Zahnanlagen umfassender als in den Stadien zuvor. So ist die Anlage des i_1 von labial sowie lingual gut mit Knochen umgeben. Dieser liegt in einem Abstand von 140 μm zur Zahnanlage und ist mit ausgeprägter Resorption an der Innenseite assoziiert. Mesiolingual und apikal sind Knorpelinseln innerhalb des Knochens zu verzeichnen, welche stark resorbiert werden und ihrer Lage nach zu urteilen, Resten des Meckelschen Knorpels entsprechen (Abb. 33). Labial der Anlage des i_2 findet sich eine massive knöcherne Begrenzung mit Knochenapposition nach kranial und lateral. Auch hier sind einige kleine Knorpelinseln lokalisiert. Eine flache, unvollständige knöcherne Begrenzung labial sowie lingual der Anlage des c ist zu erkennen. Der Knochen befindet sich mesiolingual in einer Entfernung von circa 140 μm zur Zahnanlage. Eine knöcherne Überbrückung mesial der Anlage des c fehlt. Distal ist dagegen zwischen der Anlage des c und m_1 eine massive Septe mit starker Knochenapposition nach kranial ausgebildet. Zwischen den Anlagen des m_1 und m_2 und den Anlagen des i_1 und i_2 kommen keine Septen vor. Zwischen den Milchmolarenanlagen ist bukkal ein ausgeprägter Knochenvorsprung mit Knochenapposition in einem Abstand von 450 μm zur Zahnanlage lokalisiert und eine knöcherne Lamelle bedeckt die Milchmolarenkeime von bukkal. Auf Höhe der Anlage des m_2 liegt der Knochen mit einigen Resorptionszonen in einem Abstand von circa 350 μm . Lingual fehlt noch immer zu großen Teilen eine knöcherne Begrenzung. Apikal verläuft der N. alveolaris inferior.

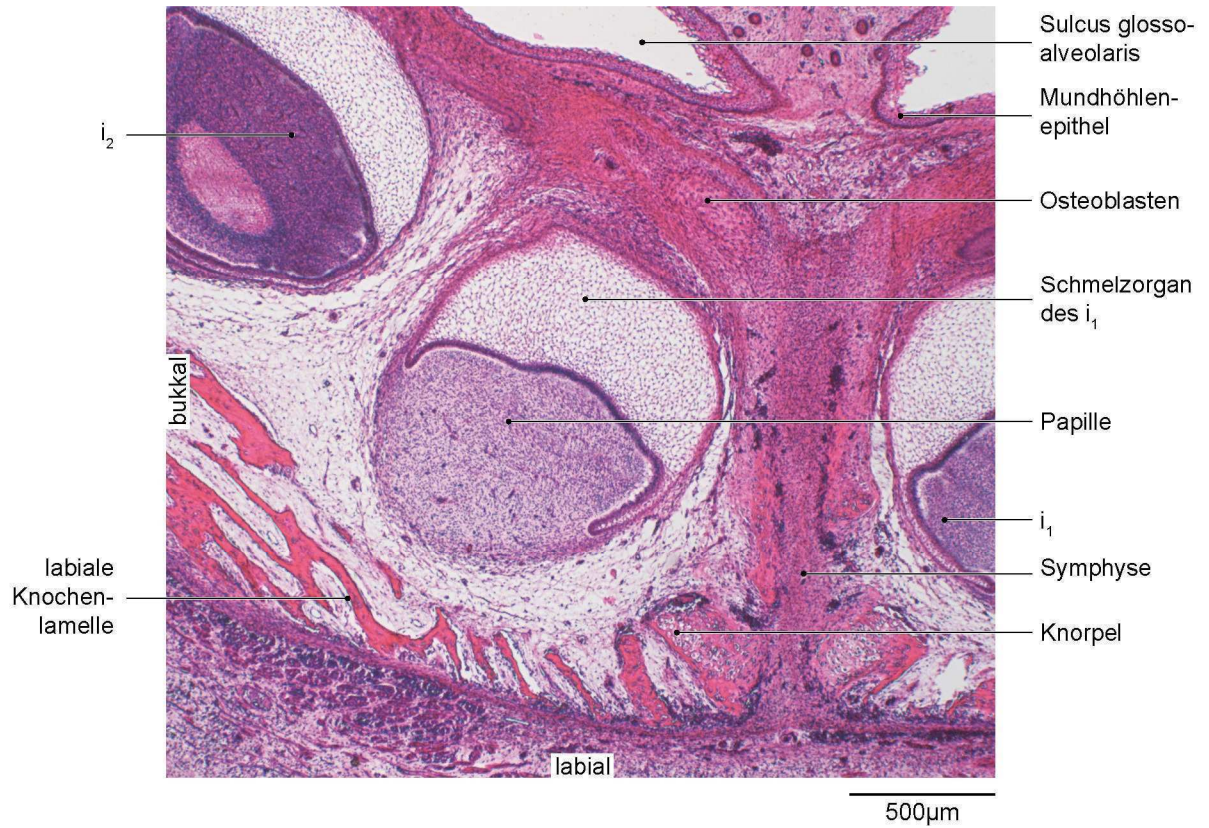


Abb. 33: Fetus 100 mm SSL, 13. Woche (BEL 170294)
 Horizontalschnitt durch die Region der rechten ersten Milchschneidezahnanlage der Mandibula. HE-Färbung.



Abb. 34: Fetus 100 mm SSL, 13. Woche (BEL 170294)
 Horizontalschnitt durch die Region der rechten ersten Milchmolarenanlage der Mandibula. HE-Färbung.

5.10 117 mm SSL, 14. Woche

Die 3D-Rekonstruktion der Mandibula dieses Stadiums ist relativ lang gestreckt und im Bereich des Mentums vertikal verbreitert. Die Größe des Corpus mandibulae misst sagittal circa 7-8 mm und distal der Anlage des c 0,7 mm transversal. Im Bereich der Zahnkeime ist die knöcherne Rinne mit einer lateralen Lamelle und einer flachen lingualen Lamelle zu erkennen.

Der Meckelsche Knorpel verläuft lingual des Ramus mandibulae, knickt auf Höhe der Anlage des c nach lateral ab und verläuft ab hier in einem leichten Bogen unterhalb der Frontzahnanlagen bis zur Symphyse. Der anteriore Teil wird stark resorbiert und ist teilweise vollständig von Knochen umschlossen (Abb. 37). Im Bereich des Mentums liegt er als breiter Knorpelschild vor.

Der N. alveolaris inferior verläuft am Boden der knöchernen Rinne unterhalb der Zahnanlagen. Ein Mandibularkanal existiert nicht. Lediglich zwischen der Anlage des c und m_1 ist eine knöcherne Überbrückung des Nervs zu verzeichnen. Distal der Anlage des m_1 trennt sich der N. mentalis ab und tritt kaudal der Zahnanlage aus dem Foramen mentale aus. Der knöcherne Rand des Foramen ist geschlossen, aber nach dorsal-kranial hin sehr dünn.

Die A. alveolaris inferior folgt dem Verlauf des Nervs. Die V. alveolaris inferior verläuft ebenfalls parallel zum Nerv und ist an vielen Stellen schon mit Knochen umgeben.

Die Zahnanlagen befinden sich am Übergang in das späte Glockenstadium. Das verdichtete Mesenchym der Papille unterhalb des Schmelzorgans ist gut sichtbar. Dieses geht an der zervikalen Schlinge in das Zahnsäckchen über. Das Zahnsäckchen ist reich an Gefäßen und Kollagen und lagert sich in konzentrischen Lagen um die Zahnanlage. Zwischen den Zahnanlagen und dem Knochen liegt eine Schicht lockeres Bindegewebe. Die knöchernen Krypten der Anlagen des c und m_1 sind deutlich zu erkennen. Eine linguale knöcherne Begrenzung der Zahnkeime fehlt zu großen Teilen. Die laterale knöcherne Lamelle ist höher, aber auf Höhe der Anlage des c und m_1 unterbrochen. An den Innenseiten der Krypten unterhalb der Zahnanlagen sind viele Resorptionszonen lokalisiert. An den äußeren Flächen der Krypten nach lingual und nach lateral ist dagegen ausschließlich Knochenapposition zu finden, ebenso zwischen den Zahnanlagen nach kranial.

Die Milchschnidezahnanlagen haben einen mesiodistalen Durchmesser von circa 700 μm . Sie liegen in einem gemeinsamen Kompartiment sehr eng beieinander. Innerhalb des Kompartiments sind wenige Resorptionszonen lokalisiert. Die Anlage des i_1 ist kaum von Knochen gefasst. Eine labiale, linguale und mesiale Begrenzung fehlt. In distolabialer Richtung liegt der Knochen circa 170 μm von der Zahnanlage entfernt. Allerdings hat sich labial der Anlage des i_2 eine deutliche

Knochenlamelle mit Knochenapposition nach lateral und kranial gebildet. Zwischen den Milchschnidezahnanlagen ist labial-kranial ein geringer Knochenfortsatz mit Knochenapposition zu verzeichnen (Abb. 38). Distal der Anlage des i_2 besteht keine durchgehende Septe, sondern ein schmaler, von der labialen Lamelle ausgehender, fingerförmiger Knochenfortsatz. Dieser ist nach kranial hin mit Knochenapposition gekennzeichnet. An den der Zahnanlage zugewandten Seiten wird der Knochenfortsatz jedoch resorbiert (Abb. 39). Apikal liegt stellenweise Knochen in geringen Abständen von 15 μm zur Zahnanlage. Unter der dünnen perichondralen Knorpelschicht ist der Meckelsche Knorpel bereits stark aufgelöst (Abb. 39).

Die Milcheckzahnanlage hat einen mesiodistalen Durchmesser von circa 600 μm . Unterhalb der Zahnanlage wird der Knochen überwiegend resorbiert. Labial und lingual fehlt eine knöchernerne Begrenzung. Distal der Anlage des c liegt eine breite knöchernerne Septe, die den N. und die A. alveolaris inferior überbrückt und nach kranial mit Knochenapposition assoziiert ist. An den der Zahnanlage zugewandten Seiten wird sie resorbiert (Abb. 40). Apikal ist der Knochen circa 130 μm entfernt. Hier verläuft der N. alveolaris inferior nach mesial. Außerdem sind Reste des Meckelschen Knorpels zu finden, die stark resorbiert werden.

Die Milchmolarenanlagen haben einen mesiodistalen Durchmesser von circa 800 μm , wobei die Anlage des m_1 die größere ist. Die Zahnleiste der Zuwachszähne ist distal der Anlage des m_2 ausgebildet. Die knöchernerne Krypte der Anlage des m_1 ist deutlich zu erkennen. An den Innenseiten der Krypte finden sich ausschließlich Resorptions- und Ruhezone. Die bukkale Knochenlamelle ist auf Höhe der Anlage des m_1 unterbrochen, bedeckt aber zu zwei Drittel die Anlage des m_2 . Dort beträgt der Abstand zur Zahnanlage circa 150 μm . Die Innenseite des Knochens ist an dieser Stelle mit ausgeprägter Resorption gekennzeichnet (Abb. 41). Die linguale Knochenlamelle bedeckt die Anlage des m_1 zur Hälfte. Lingual der Anlage des m_2 verlaufen ein schmaler Knochenfortsatz und der Meckelsche Knorpel. Mesial der Anlage des m_1 befindet sich die knöchernerne Septe in einem Abstand von circa 240 μm . Zwischen den Milchmolarenanlagen ist auf der bukkalen Seite ein Knochenvorsprung mit Apposition zu verzeichnen, der die Zahnanlagen kranial überragt (Abb. 38). Distal der Anlage des m_2 liegt keine knöchernerne Begrenzung vor. Apikal ist der Knochen circa 250 μm von den Milchmolarenkeimen entfernt und der N. alveolaris verläuft hier in teilweise direktem Kontakt zu den Zahnanlagen.

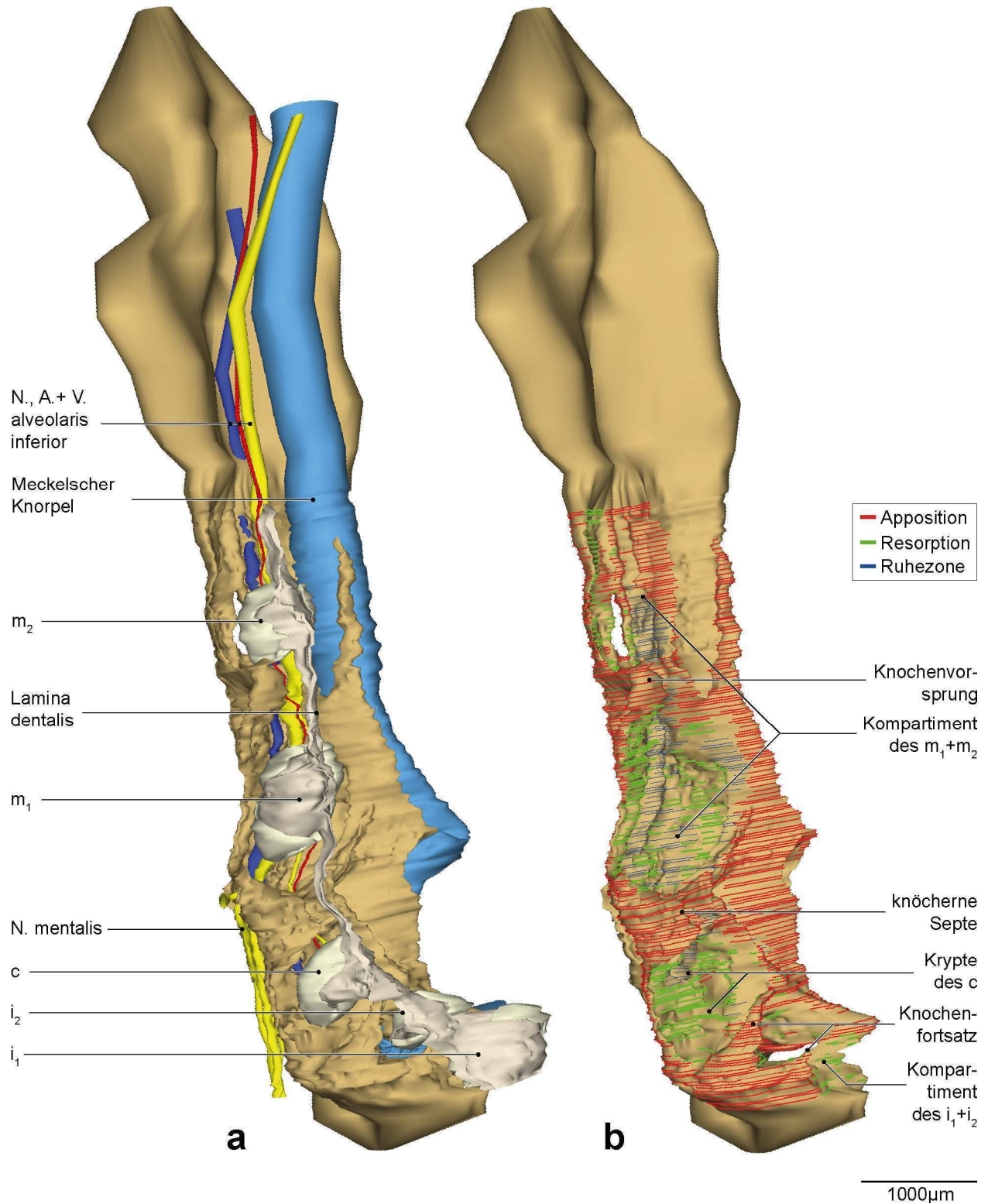
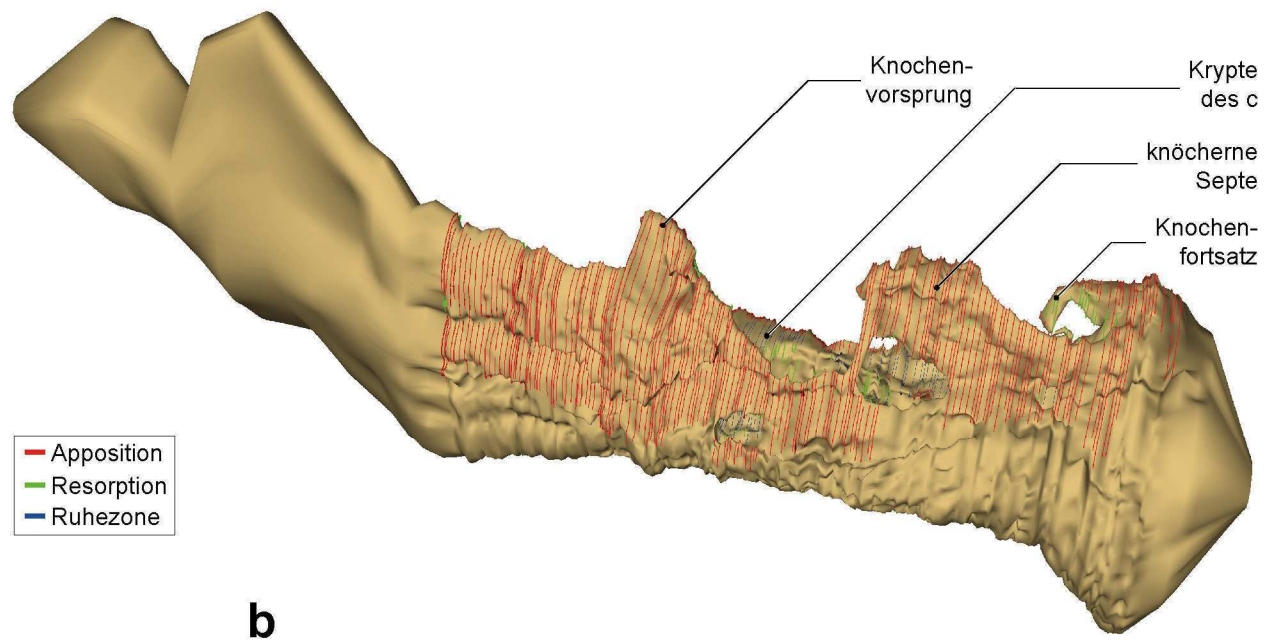
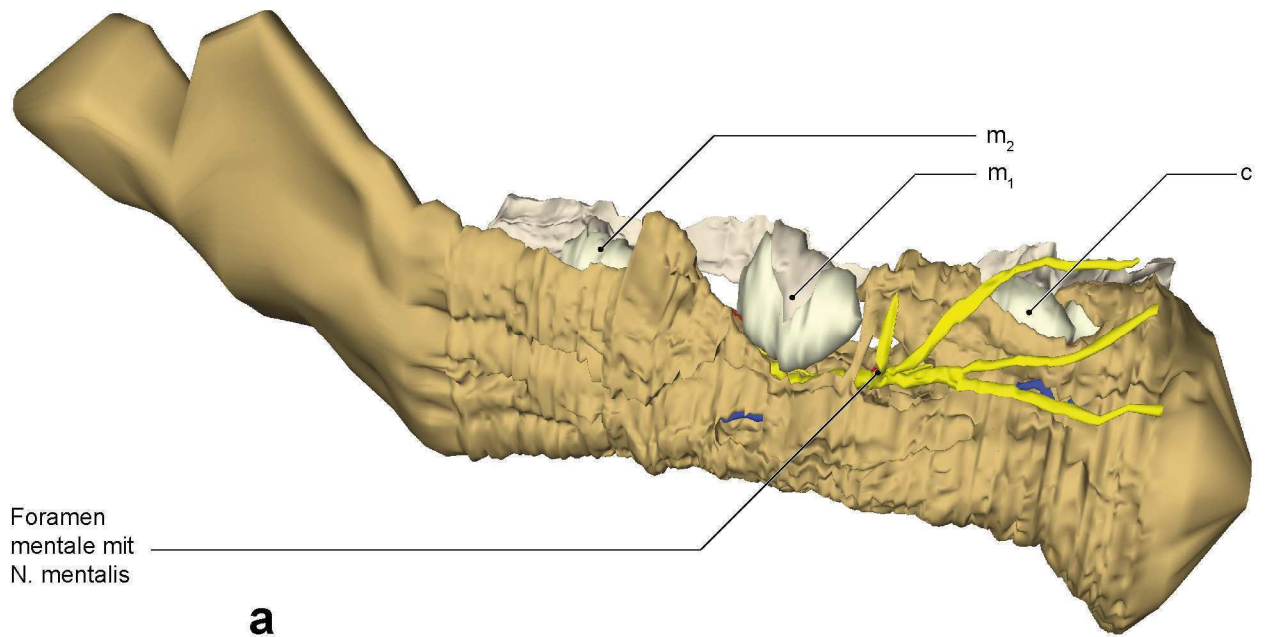


Abb. 35: Fetus 117 mm SSL, 14. Woche (HUL 110589)

a) 3D-Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Ansicht von kranial.
b) Dieselbe Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Knochenumbauvorgängen im Bereich der Zahnanlagen.



1000 μ m

Abb. 36: Fetus 117 mm SSL, 14. Woche (HUL 110589)

a) 3D-Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Ansicht von lateral.

b) Dieselbe Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Knochenumbauvorgängen im Bereich der Zahnanlagen.

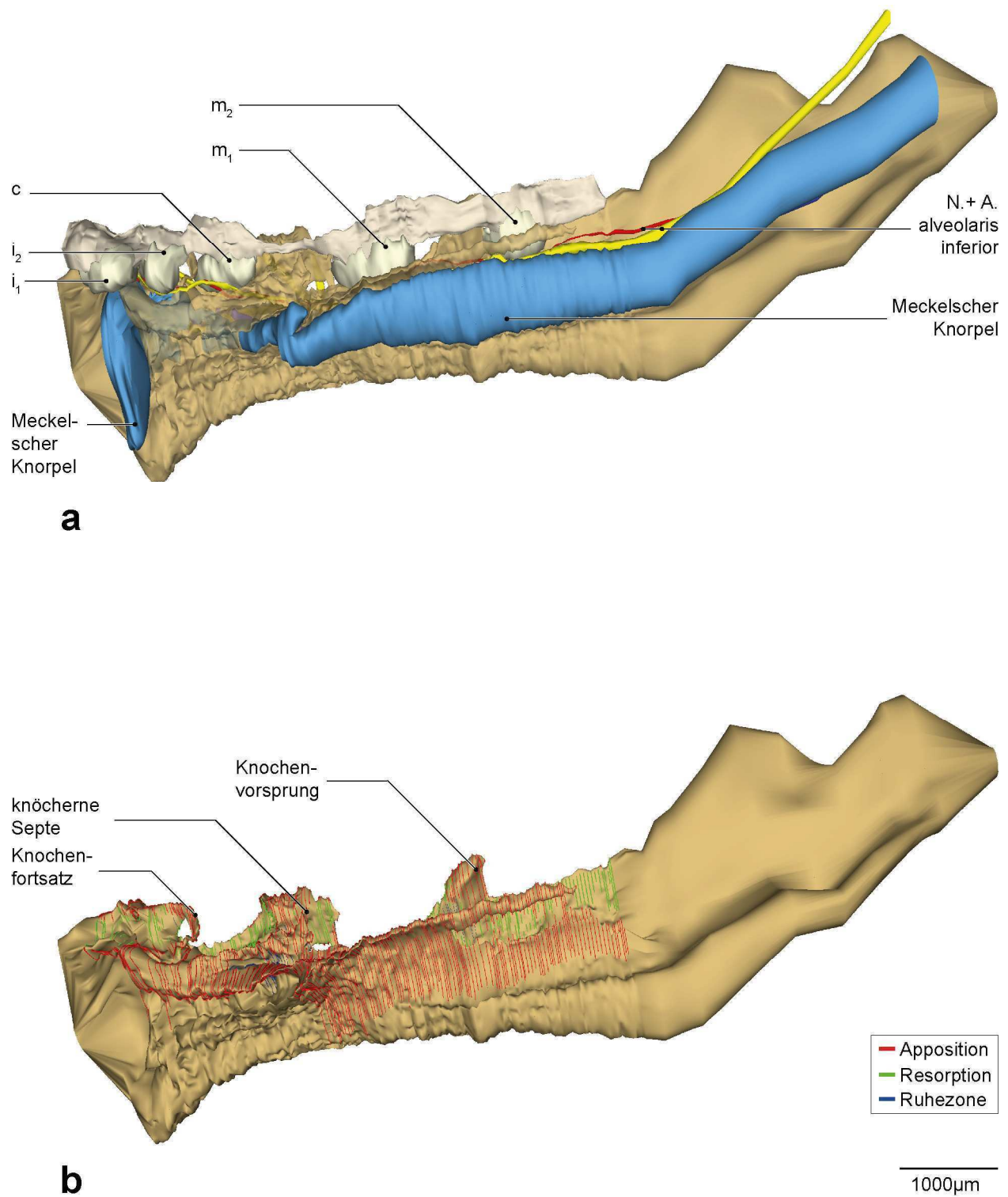


Abb. 37: Fetus 117 mm SSL, 14. Woche (HUL 110589)

a) 3D-Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Ansicht von medial. Unterhalb der Anlagen des i_2 und c ist der Knochen transparent, um den Meckelschen Knorpel darzustellen.

b) Dieselbe Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Knochenumbauvorgängen im Bereich der Zahnanlagen.

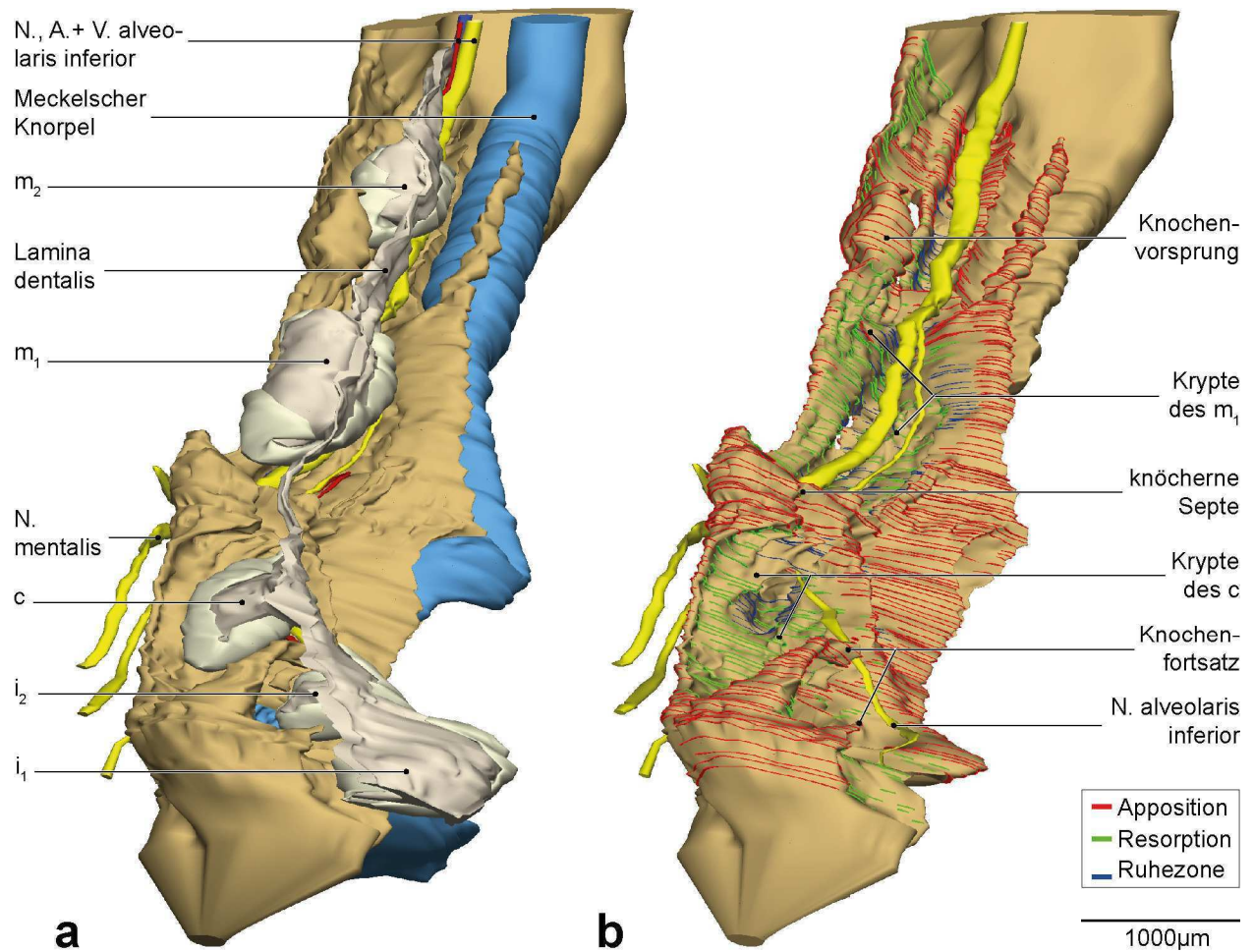


Abb. 38: Fetus 117 mm SSL, 14. Woche (HUL 110589)

a) 3D-Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Ansicht von ventral, 45° kranial, 45° medial.

b) Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit N. alveolaris inferior und Knochenumbauvorgängen im Bereich der Zahnanlagen.

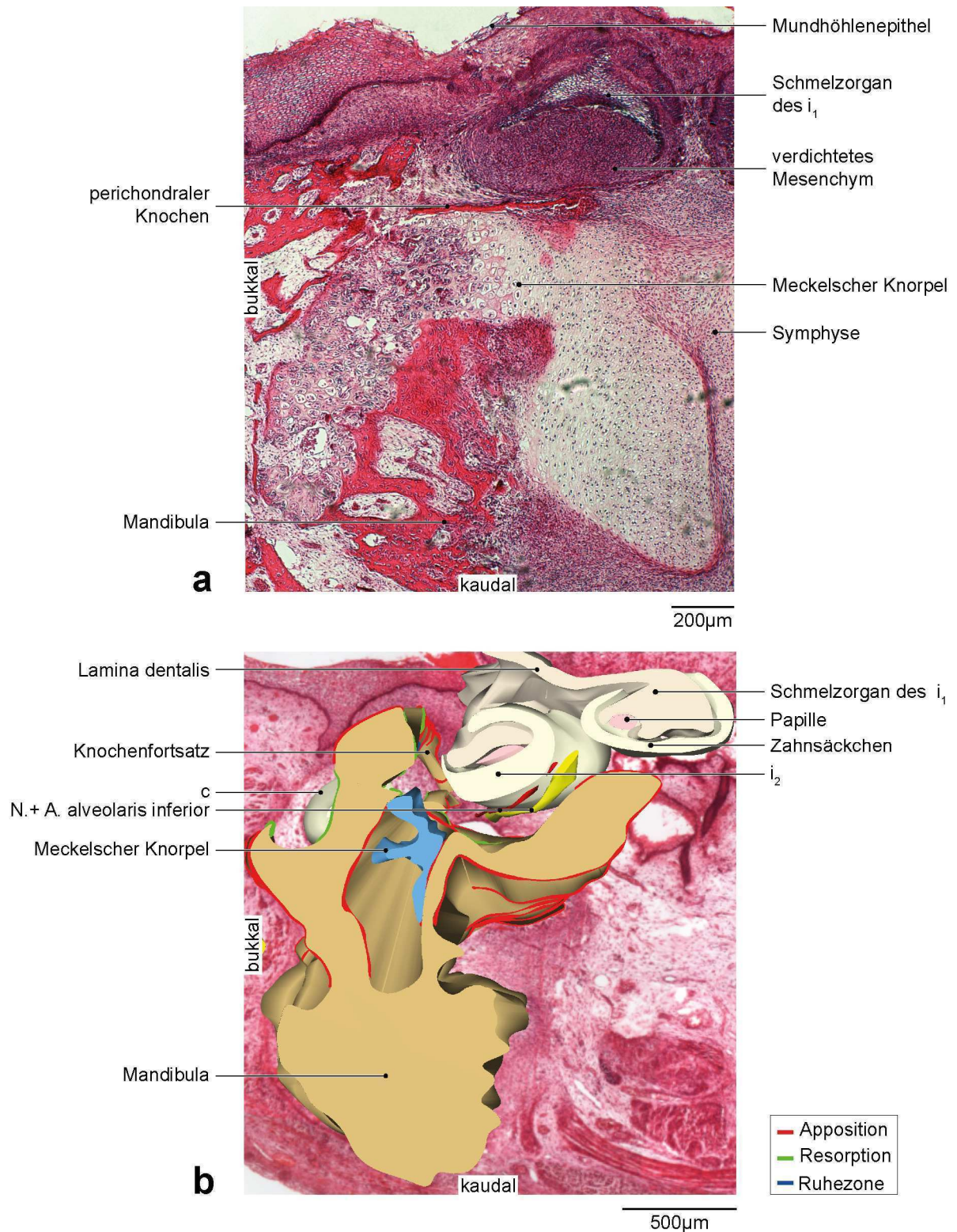


Abb. 39: Fetus 117 mm SSL, 14. Woche (HUL 110589)

a) Frontalschnitt durch die Region der rechten ersten Milchschneidezahnanlage der Mandibula. HE-Färbung.

b) 3D-Teilrekonstruktion der rechten Milchschneidezahnanlagen der Mandibula und der umliegenden Strukturen mit Frontalschnitt (HE-Färbung) im Hintergrund. Ansicht von ventral. Die Zahnanlagen sind frontal geschnitten. (Der histologische Schnitt im Hintergrund ist softwarebedingt unscharf.)

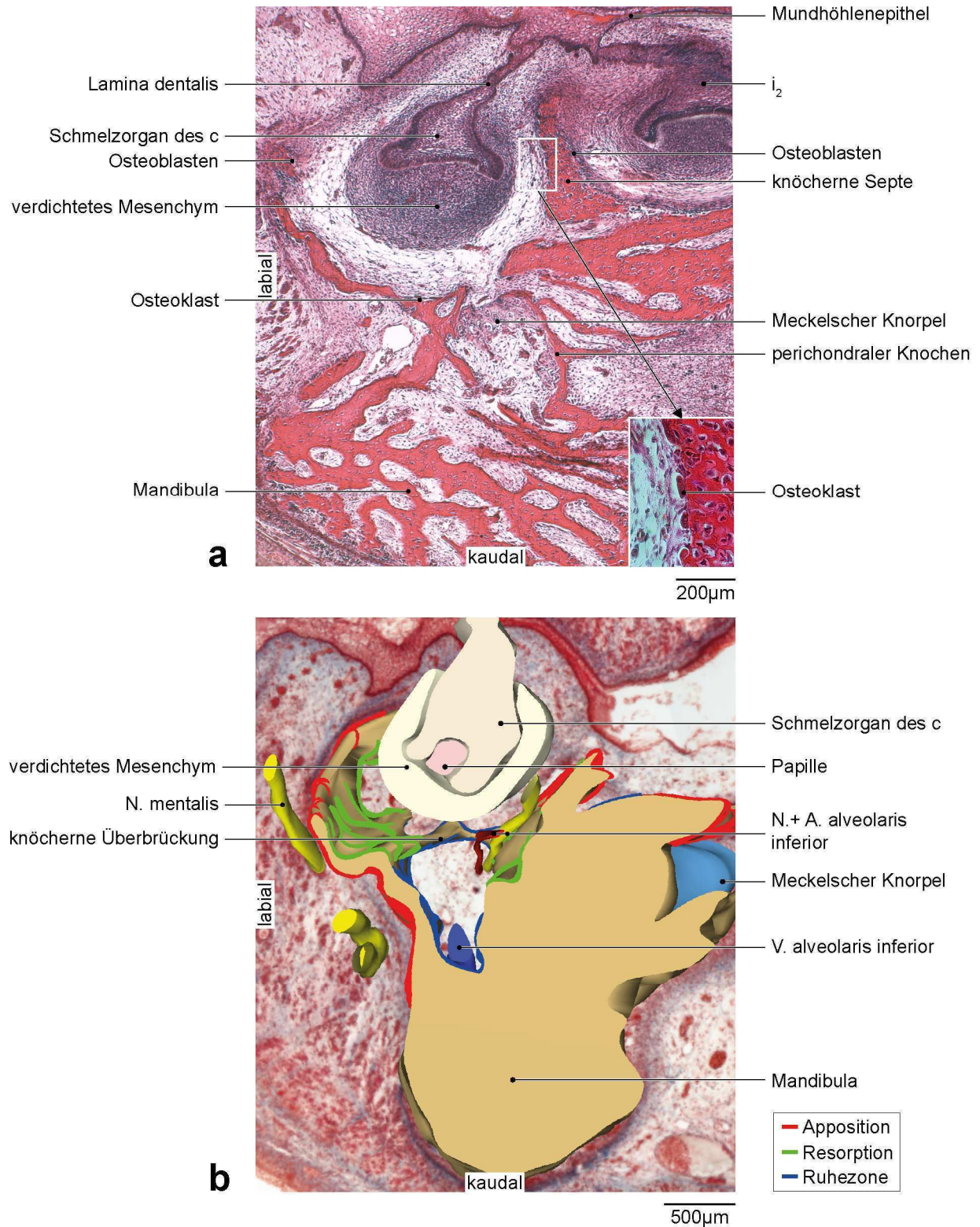


Abb. 40: Fetus 117 mm SSL, 14. Woche (HUL 110589)

a) Frontalschnitt durch die Region der rechten Milchzahnanlage der Mandibula. HE-Färbung. Der vergrößerte Ausschnitt zeigt die Resorption der knöchernen Septe von distal durch Osteoklasten

b) 3D-Teilrekonstruktion der rechten Milchzahnanlage der Mandibula und der umliegenden Strukturen mit Frontalschnitt (Trichrom-Färbung) im Hintergrund. Ansicht von ventral. Die Zahnanlage ist frontal geschnitten. (Der histologische Schnitt im Hintergrund ist softwarebedingt unscharf.)

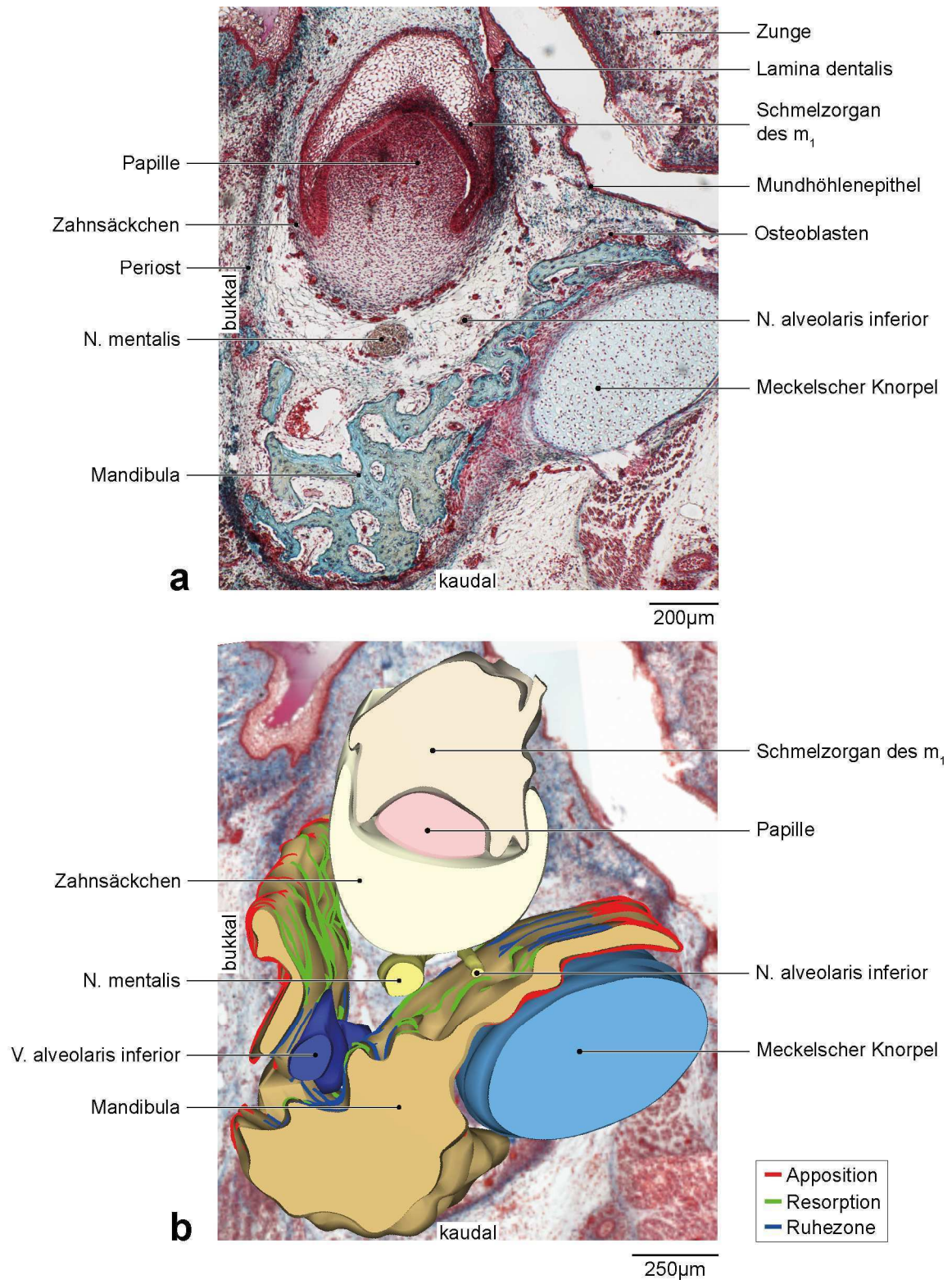


Abb. 41: Fetus 117 mm SSL, 14. Woche (HUL 110589)

a) Frontalschnitt durch die Region der rechten ersten Milchmolarenanlage der Mandibula. Trichrom-Färbung.

b) 3D-Teilrekonstruktion der rechten ersten Milchmolarenanlage der Mandibula und der umliegenden Strukturen mit Frontalschnitt (Trichrom-Färbung) im Hintergrund. Ansicht von ventral. Die Zahnanlage ist frontal geschnitten. (Der histologische Schnitt im Hintergrund ist softwarebedingt unscharf.)

5.11 151 mm SSL, 17. Woche

Das Präparat dieses Stadiums ist eingeschränkt erhalten. Die Zahnanlagen befinden sich im späten Glockenstadium und das Schmelzorgan ist von verdichtetem Mesenchym umgeben. Zum Knochen hin folgt eine Schicht lockeres Bindegewebe. An den Innenseiten der knöchernen Krypten ist deutliche Knochenresorption zu erkennen, die Außenflächen weisen dagegen Apposition in Form von desmaler Osteogenese auf. Die Anlage des i_1 ist wenig vom Knochen gefasst und eine mesiale knöcherne Begrenzung fehlt. Im Bereich der Symphyse sind die Chondriola symphysiales zu verzeichnen. Apikal der Frontzahnanlagen wird der Meckelsche Knorpel resorbiert und an einigen Stellen ist perichondraler Knochen gebildet. Die bukkale Knochenlamelle bedeckt die Zahnanlagen, die Anlagen des c und m_1 sind bukkal nur zur Hälfte mit Knochen umgeben. An der Innenseite der bukkalen Begrenzung findet auf Höhe der Anlage des m_2 eine ausgeprägte Knochenresorption statt. Die linguale Knochenlamelle bedeckt die Zahnanlagen nur geringfügig. Eine knöcherne Septe ist nur zwischen der Anlage des c und m_1 gebildet. Zwischen den Anlagen des m_1 und m_2 ist bukkal ein Knochenfortsatz mit ausgeprägter Knochenapposition nach kranial zu erkennen. Distal der Anlage des m_2 finden sich Knorpelinseln, die stark resorbiert werden. Der N. alveolaris inferior verläuft apikal der Milchmolarenanlagen und tritt apikal der Anlage des m_1 als N. mentalis aus dem Foramen mentale aus.

5.12 160 mm SSL, 18. Woche

Die Mandibula hat kräftig an Größe zugenommen. Sagittal misst sie eine Länge von circa 14 mm und distal der Anlage des c eine transversale Breite von circa 2,6 mm. Der Processus condylaris und coronoideus sind im Präparat nicht erhalten. Das Corpus mandibulae ist massiver als in den Stadien zuvor und hat teilweise Trabekelstruktur. Der posteriore Teil ist sagittal geteilt. Der Meckelsche Knorpel verläuft lingual parallel zum Ramus mandibulae und endet auf Höhe der Anlage des m_1 . Im Bereich der Symphyse sind die Chondriola symphysiales zu identifizieren. Der N. alveolaris inferior erstreckt sich am Boden der knöchernen Rinne unterhalb der Zahnanlagen bis zur Anlage des i_1 . Distal der Anlage des m_1 trennt sich der N. mentalis ab. Dieser tritt weit kaudal der Anlage des m_1 aus dem Foramen mentale aus. Das Foramen mentale ist, im Vergleich zu den Stadien zuvor, breitflächig von Knochen umgeben. Ein vollständig mit Knochen umgebender Mandibularkanal existiert nicht. Allerdings sind breite knöcherne Überbrückungen mesial und distal der Anlage des c zu verzeichnen. Die A. alveolaris inferior

folgt dem N. alveolaris inferior. Die V. alveolaris inferior verläuft ebenso parallel zum Nerv, verzweigt stark und ist größtenteils schon von Knochen umgeben.

Im Bereich der Zahnanlagen ist die knöcherne Rinne eindeutig sichtbar. Die laterale und linguale Knochenlamelle ist wesentlich höher als in den Stadien zuvor und bedeckt nun größtenteils die Zahnanlagen. Die linguale Lamelle ist etwas niedriger als die laterale Lamelle. Letztere ist auf Höhe der Anlage des c noch immer unterbrochen. Die knöchernen Krypten der Zahnanlagen sind deutlicher zu erkennen. An deren Innenseiten sind vorrangig Knochenresorptionszonen und nur wenige Appositions- sowie Ruhezone auffindbar. An den lateralen und lingualen Außenflächen der Krypten ist wiederum massiv Apposition zu verzeichnen.

Die Zahnanlagen haben ebenfalls kräftig an Größe zugenommen. Sie befinden sich im späten Glockenstadium mit teilweise Zahnhartsubstanzbildung. Das dichte Gewebe der Papille lässt sich deutlich erkennen. Das Zahnsäckchen ist dagegen kaum zu identifizieren. Nur an wenigen Stellen ist es als dünner Überzug der Zahnanlage zu vermuten. Zwischen Knochen und Zahnanlagen liegt eine Schicht lockeres Bindegewebe. Die Zahnleiste ist zwischen der Anlage des i_2 und des c unterbrochen.

Die Milchschnidezahnanlagen befinden sich im späten Glockenstadium mit erster Zahnhartsubstanzbildung. Die Anlage des i_1 ist mit einem mesiodistalen Durchmesser von circa 2000 μm die breiteste der Frontzahnanlagen. Noch immer sind die Anlagen des i_1 und i_2 in einem gemeinsamen Kompartiment lokalisiert. An den Innenseiten des Knochens sind weniger Resorptionszonen zu finden als in den Krypten der Milchmolarenanlagen, aber deutlich mehr als in den jüngeren Stadien. Die Anlage des i_1 ist labial und mesial nicht von Knochen begrenzt. Labial der Anlage des i_2 liegt im Abstand von circa 150 μm wiederum eine knöcherne Lamelle vor, die die Zahnanlage vollständig bedeckt. An der Innenseite wird der Knochen resorbiert, nach labial und kranial ist dagegen Apposition vorzufinden. Innerhalb des labialen Knochens lassen sich einige Knorpelinseln erkennen, die stark resorbiert werden. Lingual sind die Zahnkeime im Vergleich zu den früheren Stadien deutlich von Knochen begrenzt. Eine knöcherne Lamelle bedeckt die Zahnanlagen des i_1 und i_2 in einem Abstand von circa 60 μm fast vollständig. Auch hier bestehen Teile des Knochens aus Knorpel, der massiv von Chondroklasten resorbiert wird. Zwischen den Anlagen des i_1 und i_2 ist keine durchgehende Septe, sondern ein an der labialen Innenseite gelegener Knochengrat mit Apposition ausgebildet (Abb. 45). Distal apikal der Anlage des i_2 befindet sich eine knöcherne Überbrückung des N. alveolaris inferior mit einem leichten appositionellen Knochengrat (Abb. 45). Zusätzlich zieht von distolingual ein schmaler, fingerförmiger Knochenfortsatz zwischen die Anlage des i_2 und c (Abb. 47). Apikal ist ein vollständiger knöcherner Boden in verhältnismäßig geringen Abständen von circa 150 μm zu den

Milchschneidezahnanlagen ausgebildet. Der Meckelsche Knorpel ist verschwunden.

Die Milcheckzahnanlage befindet sich im späten Glockenstadium, aber die Zahnhartsubstanzbildung hat noch nicht begonnen. Sie ist mit einem mesiodistalen Durchmesser von circa 1300 μm die kleinste Milchzahnanlage. Lingual der Anlage des c ist die Anlage des bleibenden Eckzahns im Kappenstadium zu erkennen (Abb. 47). Beide Anlagen liegen in einer gemeinsamen knöchernen Krypte, die aber insgesamt weniger deutlich ausgebildet ist als in den Stadien zuvor. Die Innenseiten sind hauptsächlich mit Knochenresorption gekennzeichnet. Labial ist die knöcherne Lamelle unterbrochen. Lingual ist die Milcheckzahnanlage fast vollständig mit Knochen bedeckt. So wie mesioapikal, befindet sich auch distoapikal eine knöcherne Überbrückung des N. alveolaris inferior. Allerdings ist die distale Überbrückung horizontal breiter gestaltet und bildet eine halbhohe knöcherne Septe zwischen der Anlage des c und m_1 (Abb. 47). Von lateral und lingual ziehen hier schmale, fingerförmige Knochenfortsätze zwischen die Zahnkeime (Abb. 48). Die Zahnleiste löst sich an dieser Stelle auf. Apikal liegt der Knochen in großer Entfernung von circa 500 μm zur Zahnanlage. Hier verläuft der N. alveolaris inferior.

Die Milchmolarenanlagen befinden sich im späten Glockenstadium mit beginnender Zahnhartsubstanzbildung in der Anlage des m_1 . Distal ist der bleibende erste Molar im Kappenstadium zu erkennen. Die Anlage des m_1 ist mit einem mesiodistalen Durchmesser von circa 2700 μm die größte Zahnanlage des Unterkiefers. Alle drei Zahnanlagen liegen ohne knöcherne Separation in einem gemeinsamen Kompartiment, an dessen Innenseiten hauptsächlich Knochenresorptions- und zusätzlich einige Appositions- sowie Ruhezone lokalisiert sind. Die laterale Knochenlamelle bedeckt die Anlage des m_1 zu drei Viertel, die Anlage des m_2 vollständig. Hier liegt die dünne Knochenlamelle in einem Abstand von 160 μm zur Anlage des m_2 . Sie wird zur Zahnanlage hin ausgeprägt resorbiert. Bukkal der Anlage des M_1 sind einige Knorpelinseln mit Chondroklasten zu erkennen (Abb. 49). Lingual verläuft die Zahnleiste und der Knochen bedeckt die Zahnanlagen nur zu circa einem Drittel. Mesiobukkal der Anlage des m_1 besteht ein Knochenvorsprung mit Apposition nach kranial. Dieser verläuft in einem Abstand von circa 200 μm und überragt die Zahnanlage. Teilweise befinden sich auch hier Knorpelinseln innerhalb des mesiobukkalen Knochens mit vielen Chondroklasten (Abb. 48). Zwischen den Anlagen des m_1 und m_2 ist bukkokranial ebenfalls ein Knochenvorsprung mit Apposition nach kranial zu erkennen. Davon ausgehend bildet sich an der bukkalen Innenseite nach kaudal ein deutlicher Knochengrat mit Apposition zwischen die Zahnkeime (Abb. 45). Auch hier sind einige Knorpelinseln mit Chondroklasten zu verzeichnen. Distal der Anlage des m_1 und M_1 fehlt eine knöcherne Begrenzung. Apikal verlaufen der N. und die A. alveolaris inferior in engem Kontakt und der Knochen ist circa 200 bis 600 μm von den Zahnanlagen entfernt.

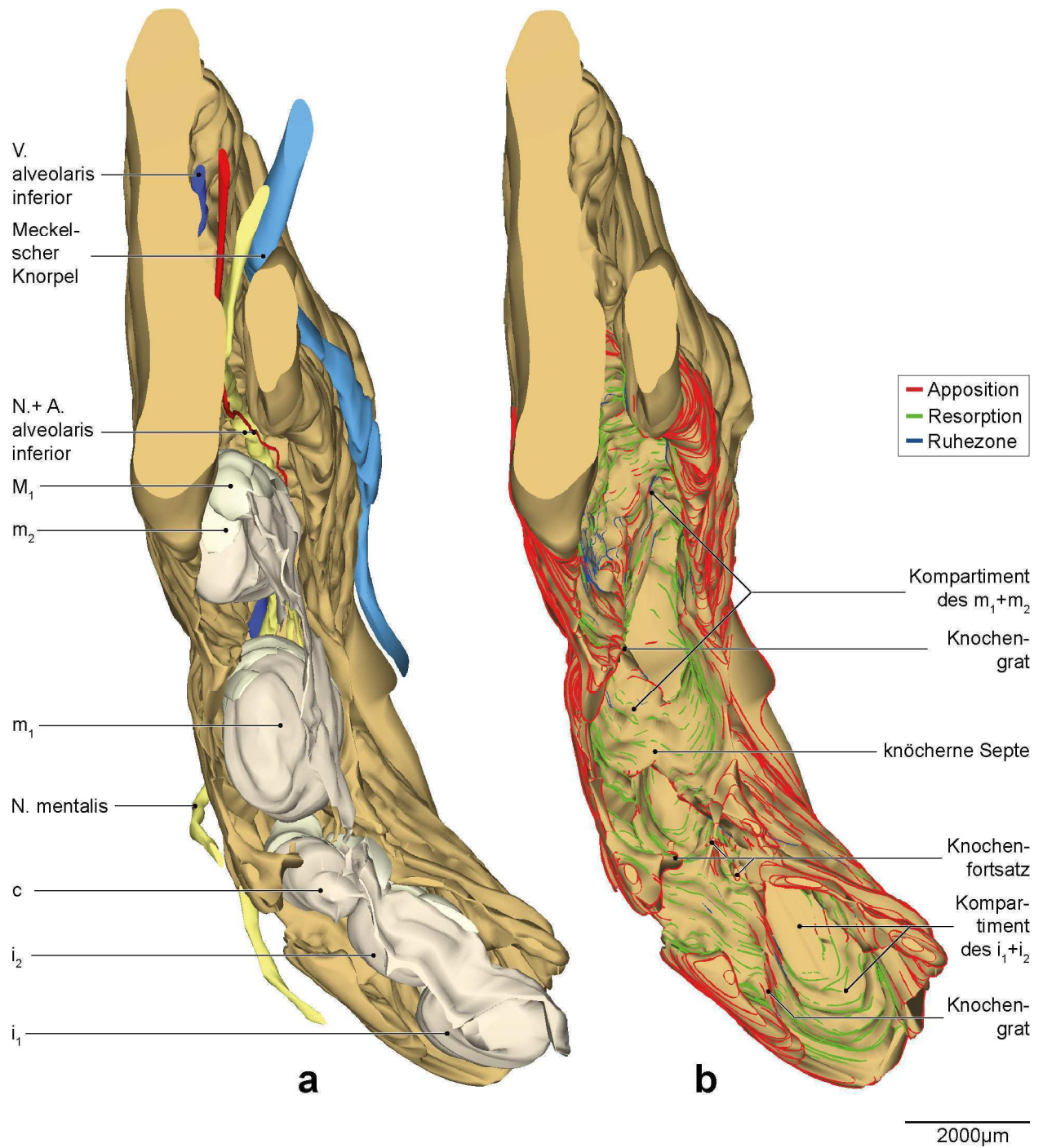


Abb. 42: Fetus 160 mm SSL, 18. Woche (PIT 180494)

a) 3D-Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Ansicht von kranial. Der Processus condylaris und Processus coronoideus sind nicht dargestellt.

b) Dieselbe Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Knochenumbauvorgängen im Bereich der Zahnanlagen.

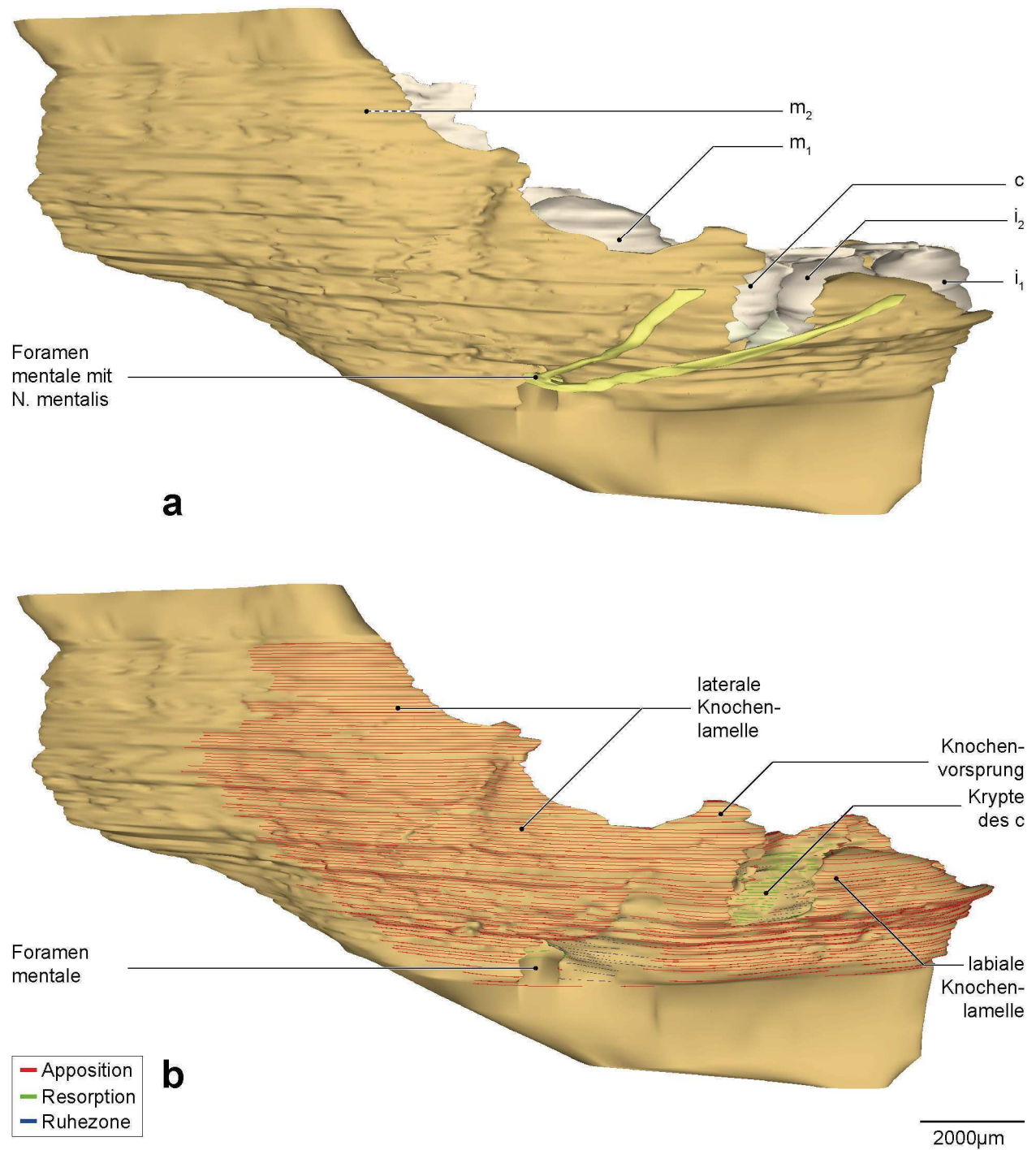


Abb. 43: Fetus 160 mm SSL, 18. Woche (PIT 180494)

a) 3D-Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Ansicht von lateral. Der Processus condylaris und Processus coronoideus sind nicht dargestellt.

b) Dieselbe Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Knochenumbauvorgängen im Bereich der Zahnanlagen.

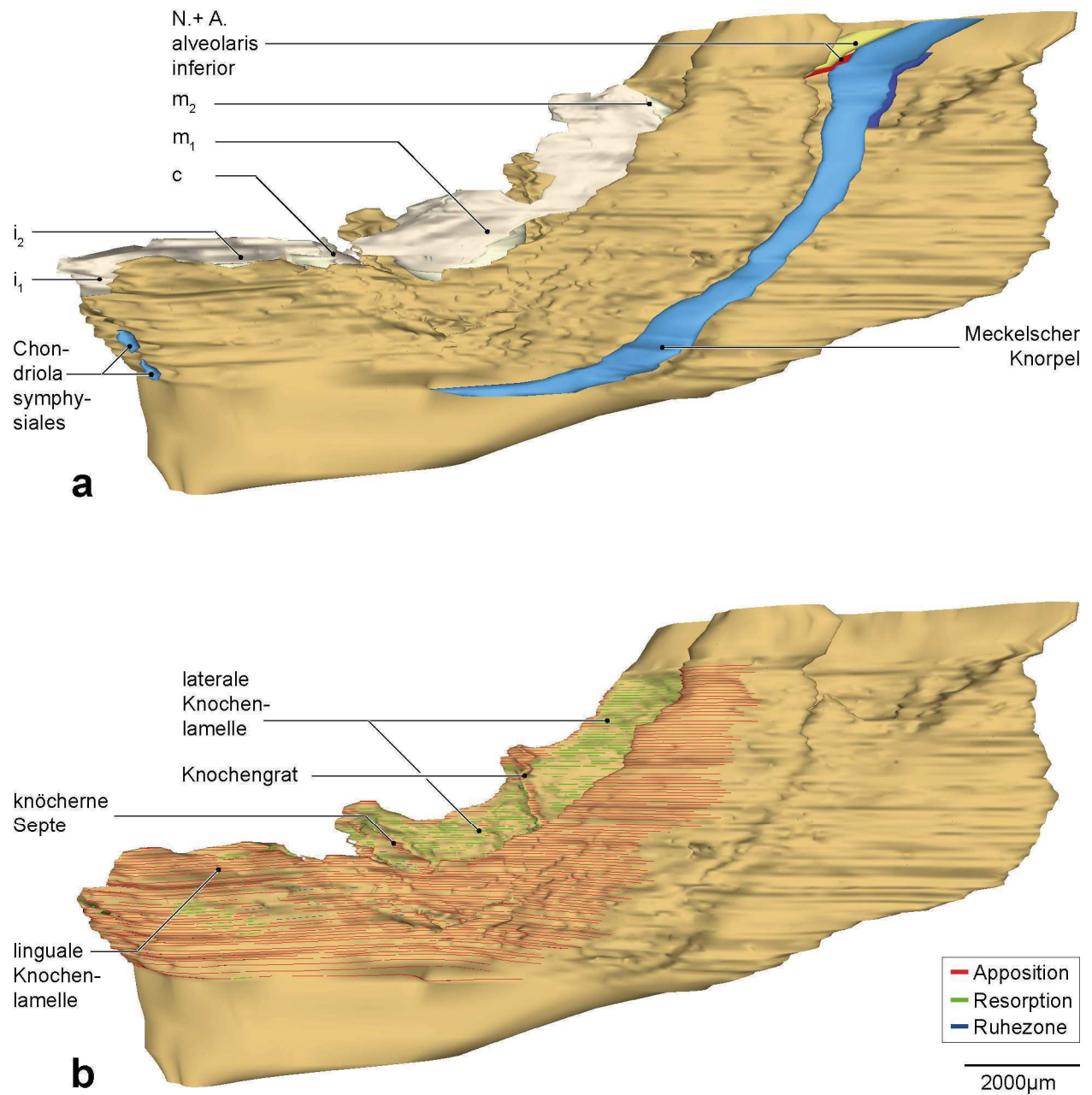


Abb. 44 : Fetus 160 mm SSL, 18. Woche (PIT 180494)

a) 3D-Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Ansicht von medial. Der Processus condylaris und Processus coronoideus sind nicht dargestellt.

b) Dieselbe Rekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit Knochenumbauvorgängen im Bereich der Zahnanlagen.

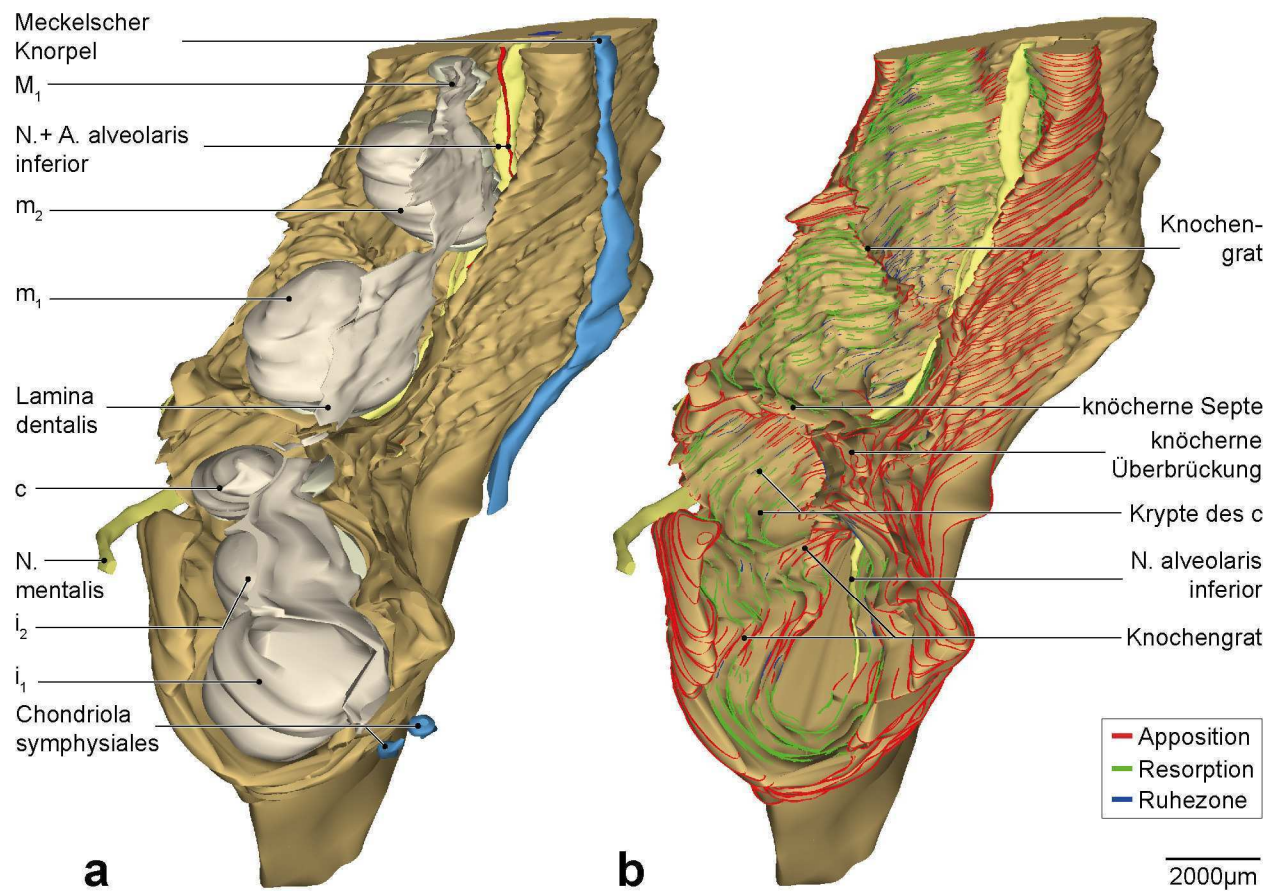


Abb. 45: Fetus 160 mm SSL, 18. Woche (PIT 180494)

a) 3D-Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen. Ansicht von ventral, 45° kranial, 45° medial.

b) Dieselbe Teilrekonstruktion der rechten Hälfte der Mandibula mit N. alveolaris inferior und Knochenumbauvorgängen im Bereich der Zahnanlagen.

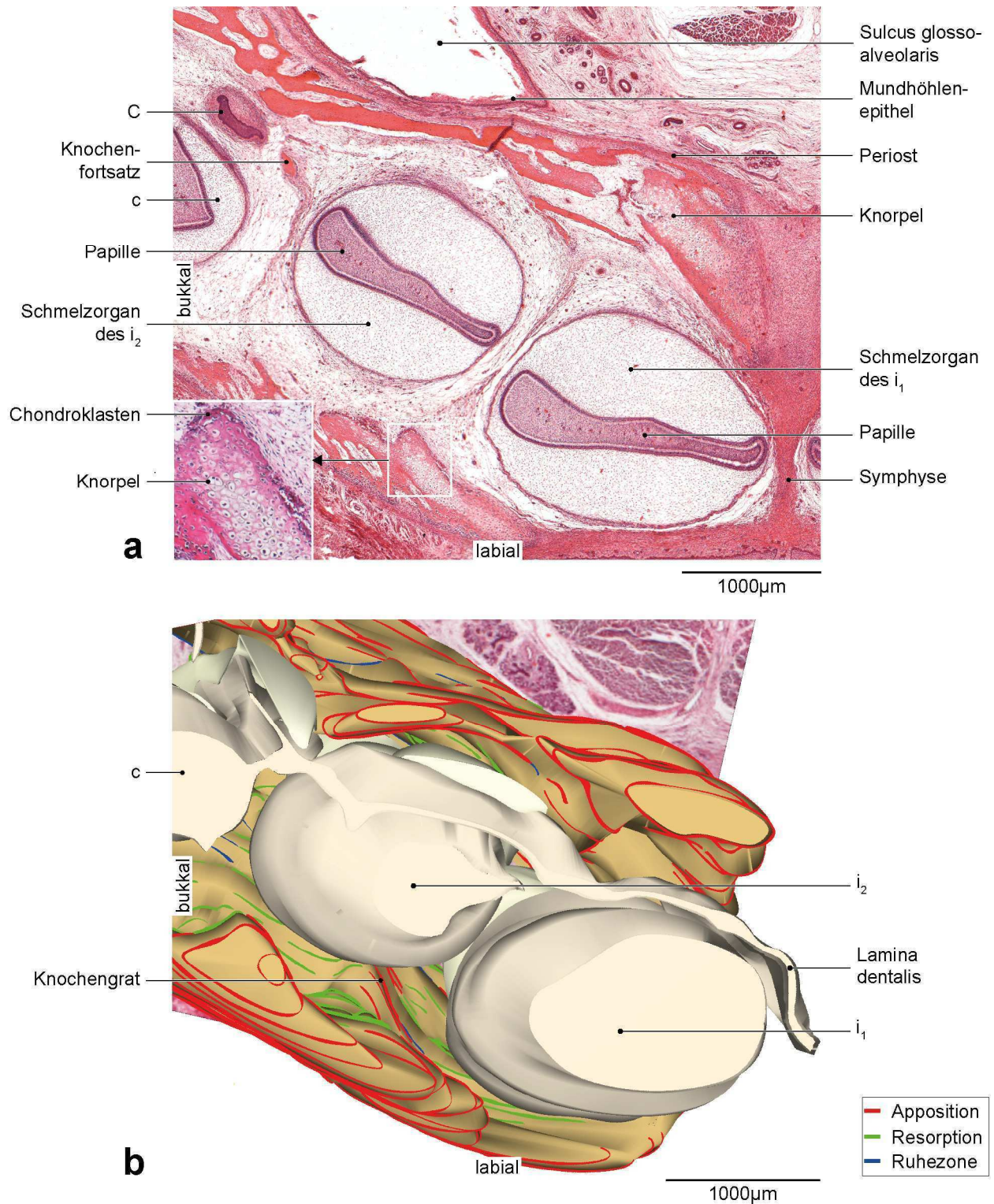


Abb. 46: Fetus 160 mm SSL, 18. Woche (PIT 180494)

a) Horizontalschnitt durch die Region der rechten zweiten Milchschneidezahnanlage der Mandibula. HE-Färbung.

b) 3D-Teilrekonstruktion der rechten Milchschneidezahnanlagen der Mandibula und der umliegenden Strukturen mit Horizontalschnitt (HE-Färbung) im Hintergrund. Ansicht von kranial. Die Zahnanlagen sind horizontal geschnitten. (Der histologische Schnitt im Hintergrund ist softwarebedingt unscharf.)

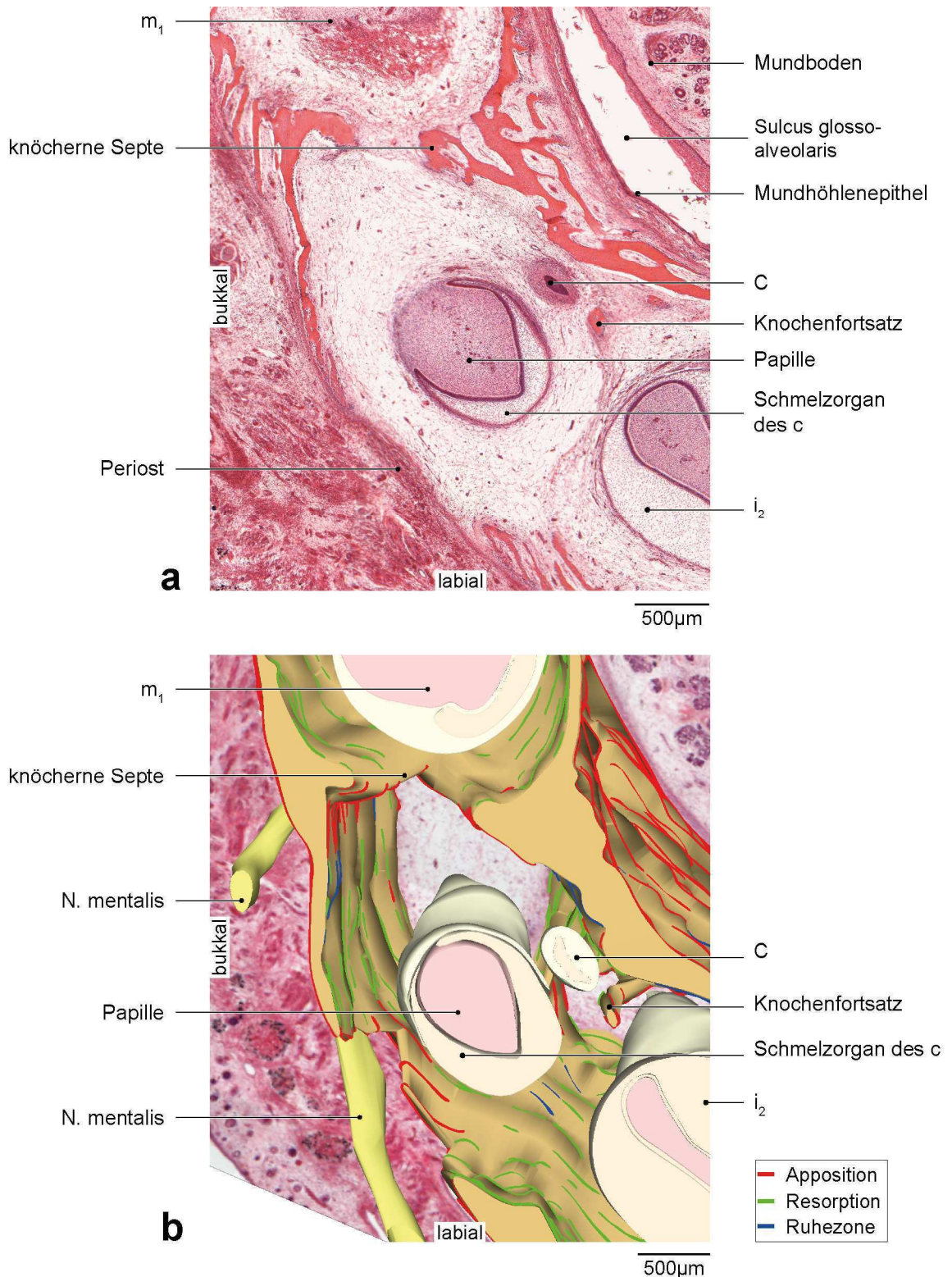


Abb. 47: Fetus 160 mm SSL, 18. Woche (PIT 180494)

a) Horizontalschnitt durch die Region der rechten Milcheckzahnanlage der Mandibula. HE-Färbung.

b) 3D-Teilrekonstruktion der rechten Milcheckzahnanlage der Mandibula und der umliegenden Strukturen mit Horizontalschnitt (HE-Färbung) im Hintergrund. Ansicht von kranial. Die Zahnanlage ist horizontal geschnitten. (Der histologische Schnitt im Hintergrund ist softwarebedingt unscharf.)

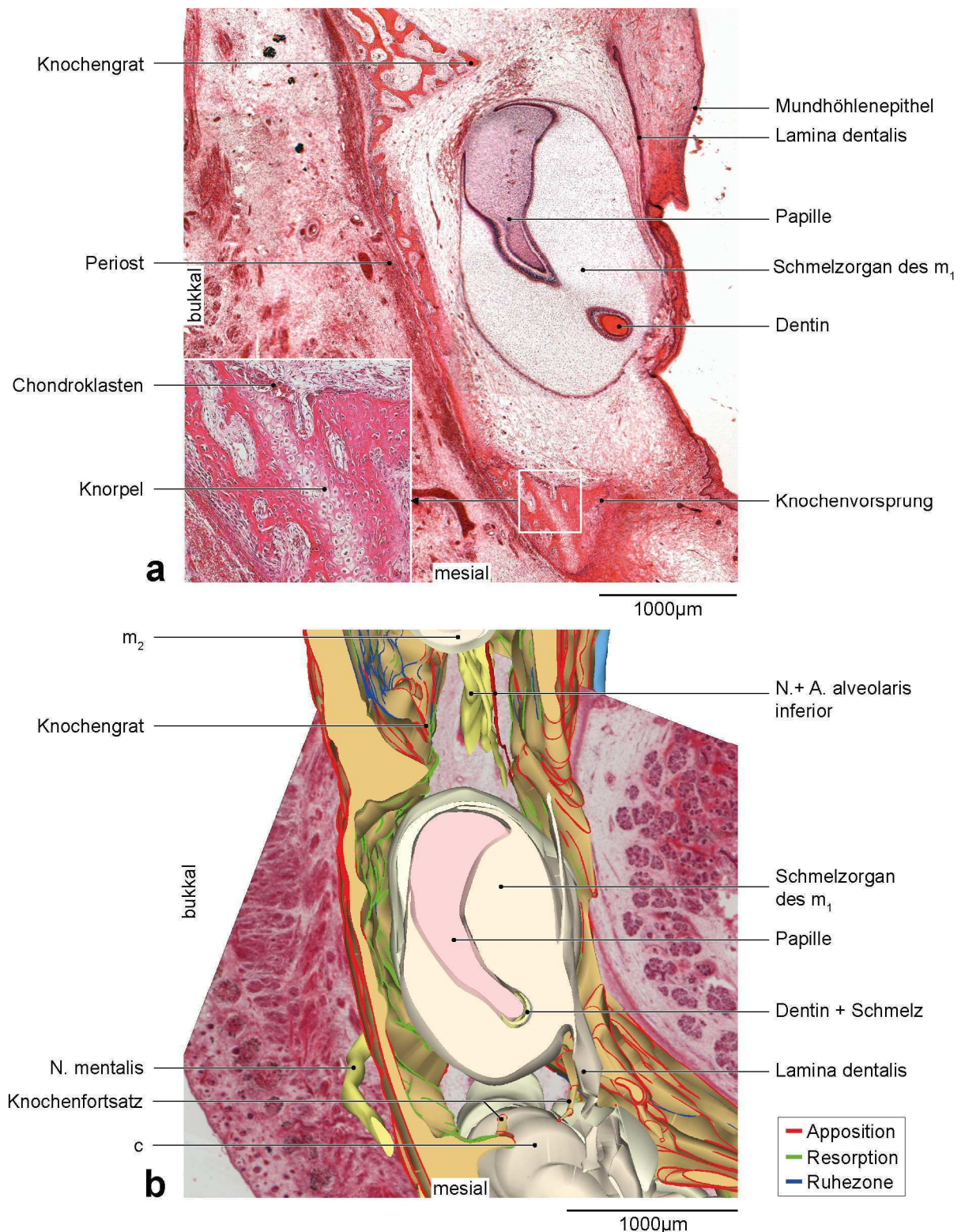


Abb. 48: Fetus 160 mm SSL, 18. Woche (PIT 180494)

a) Horizontalschnitt durch die Region der rechten ersten Milchmolarenanlage der Mandibula. HE-Färbung. Der vergrößerte Ausschnitt zeigt die Resorption der knöchernen Septe von distal durch Osteoklasten

b) 3D-Teilrekonstruktion der rechten ersten Milchmolarenanlage der Mandibula und der umliegenden Strukturen mit Horizontalschnitt (HE-Färbung) im Hintergrund. Ansicht von kranial. Die Zahnanlage ist horizontal geschnitten. (Der histologische Schnitt im Hintergrund ist softwarebedingt unscharf.)

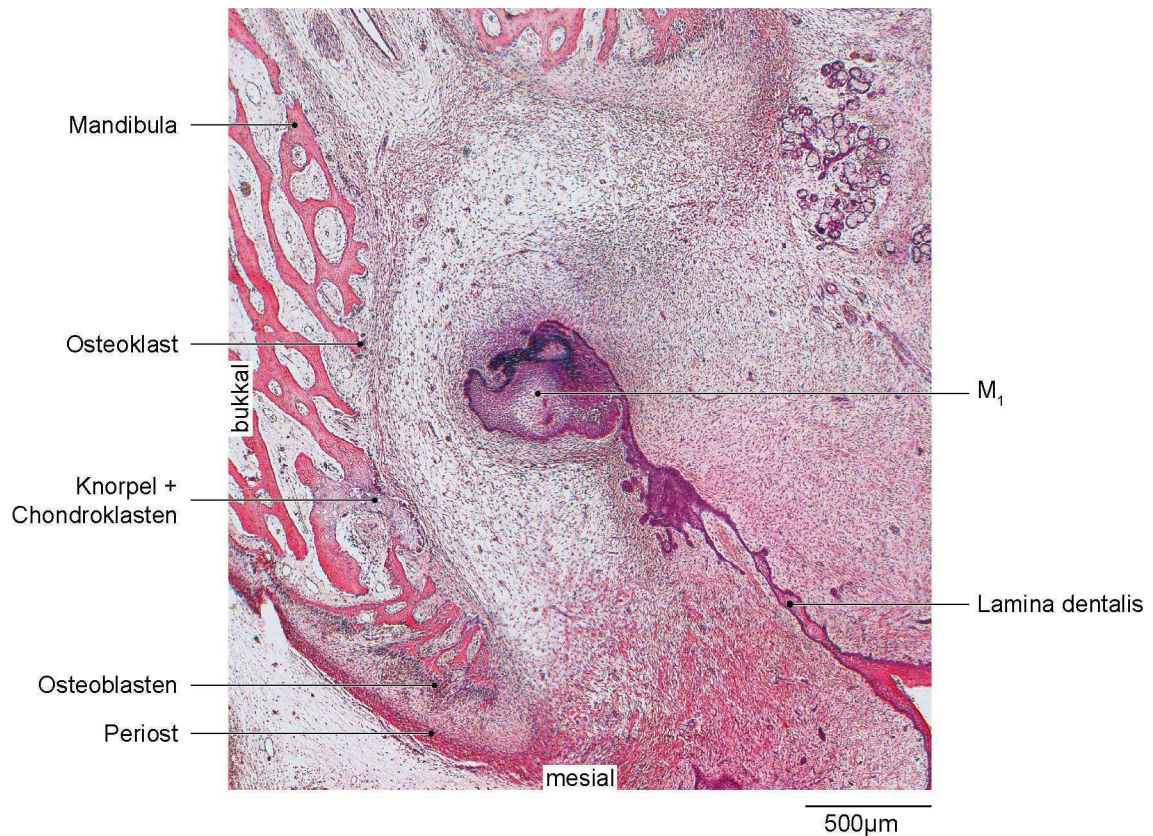


Abb. 49: Fetus 160 mm SSL, 18. Woche (PIT 180494)

Horizontalschnitt durch die Region der rechten ersten Molarenanlage der Mandibula. HE-Färbung.

5.13 Abstandsmessung zwischen Zahnanlage und Knochen mit Angabe des Knochenumbauverhaltens

Die Messungen des Abstandes des Knochens labial/bukkal, lingual, mesial, distal und apikal der Zahnanlage sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Mit zunehmender Scheitel-Steiß-Länge werden die Zahnanlagen stärker von Knochen umgeben und es ergeben sich mehr sinnvolle Messstrecken. Je vollständiger die knöchernen Krypten der Zahnanlagen sind, das heißt, je mehr der Knochen die Zahnanlagen bedeckt, desto größer ist die Anzahl der möglichen Messungen. Demzufolge sind die Milchschnidezahnanlagen, im Vergleich zu den Milchmolarenanlagen, weniger von Knochen umgeben und weniger Messungen sind möglich. Labial der Anlage des i_1 , c und m_1 fehlt in fast allen Stadien eine knöcherne Begrenzung, wodurch sich hier kaum Messwerte ergeben. Auch lingual sind die Messungen aufgrund der flachen knöchernen Lamelle begrenzt. Apikal ist der Abstand zum Knochen im Bereich der Milchmolarenanlagen größer als im Bereich der Milchschnidezahnanlagen.

Die Knochenoberfläche, an der die Messung stattfand, wurde auf Knochenumbauvorgänge untersucht. Jeder Messwert in der Tabelle 3 ist entsprechend des jeweiligen Knochenumbauverhaltens farblich dargestellt. Im Diagramm (Abb. 50) sind dieselben Messwerte aus der Tabelle 3 für das jeweilige Stadium grafisch dargestellt. Auch hier ist jeder Messwert entsprechend des Knochenumbauverhaltens farblich gekennzeichnet. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurden indirekte Messungen (siehe Abschnitt 4.2.3) nicht berücksichtigt. Die Spanne der Messung variiert für die verschiedenen Stadien und reicht von 35 bis 315 μm (68mm SSL) und von 150 bis 850 μm (160 mm SSL). Der Mittelwert aller Messungen eines einzelnen Stadiums nimmt mit zunehmender SSL von minimal 177 μm (68mm SSL) bis maximal 380 μm (160 mm SSL) zu. Der Mittelwert aus allen Messwerten, der in den Stadien 68 bis 160 mm SSL gemessenen Abstände, beträgt 246 μm .

An den Innenseiten der knöchernen Krypte finden sich alle drei Zonen des Knochenumbaus. Allerdings kommen diese in unterschiedlicher Quantität vor. Knochenapposition ist relativ gleichmäßig auf die verschiedenen Stadien verteilt. Ruhezonen kommen bei größerer SSL seltener vor. Am häufigsten ist die Innenseite der Krypte mit Knochenresorption gekennzeichnet. 53% aller Messwerte sind eindeutig mit Resorption assoziiert und 25% mit Apposition. 22% der Messwerte sind mit einer Ruhezone assoziiert, beziehungsweise können keiner der drei Zonen eindeutig zugeordnet werden.

Bei geringen Abständen zwischen Zahnanlage und Knochen kommt Knochenresorption häufiger vor. So sind unterhalb von 200 μm ²⁵ 62% der Messwerte mit Resorption assoziiert und 8% der Werte mit Knochenapposition. 30% der Messwerte sind hier mit einer Ruhezone assoziiert, beziehungsweise können keiner Umbauzone eindeutig zugeordnet werden.

²⁵ Die Größenordnung orientiert sich an einem ungefähren Mittelwert des späteren Parodontalspalts [Newman 2011, Schröder 1986]

Tabelle 3: Abstände zwischen Zahnanlage und Knochen mit Angabe des Knochenumbauverhaltens

Im mittleren Drittel jeder Zahnanlage erfolgte jeweils eine Messung des Abstandes zum Knochen labial/bukkal, lingual, mesial, distal und apikal.

Legende: Angaben in μm ; kein Knochen im Erfassungsbereich der gemessenen Ebene (-); keine Messung möglich aufgrund der Zweidimensionalität der Schnittebene (/); Abstand zum Meckelschen Knorpel (M).

Die Farbkodierung entspricht dem an der jeweiligen Stelle der Messung vorherrschenden Knochenumbauverhalten: Apposition (rot), Resorption (grün), Ruhezone (blau), nicht beurteilbar (schwarz)

Stadium (Katalog-Nr.)	Zahn-anlage	Stand der Zahnentwicklung	bukkal/ labial	lingual	mesial	distal	apikal
68 mm SSL 10. Woche (ART 270694)	i ₁	Kappenstadium	-	-	-	-	35
	i ₂	Kappenstadium	124	-	-	-	100
	c	Kappenstadium	-	-	188	182	105
	m ₁	frühes Glockenstadium	-	-	293	-	175
	m ₂	frühes Glockenstadium	90	-	216	300	315
70 mm SSL 10. Woche (ZAR 131089)	i ₁	frühes Glockenstadium	-	-	-	-	/
	i ₂	Kappenstadium	124	-	-	-	/
	c	Kappenstadium	-	-	124	199	/
	m ₁	frühes Glockenstadium	-	-	48	95	/
	m ₂	Kappenstadium	86	285	-	428	/
76 mm SSL 11. Woche (ARI 160589)	i ₁	frühes Glockenstadium	-	47	/	/	47
	i ₂	frühes Glockenstadium	136	95	/	/	162
	c	frühes Glockenstadium	/	/	171	95	237
	m ₁	frühes Glockenstadium	/	/	361	-	475
	m ₂	frühes Glockenstadium	/	/	285	-	760
83 mm SSL 11./12. Woche (CAE 240889)	i ₁	frühes Glockenstadium	-	-	/	/	47
	i ₂	frühes Glockenstadium	47	76	/	/	95
	c	frühes Glockenstadium	/	/	218	285	114
	m ₁	frühes Glockenstadium	/	/	85	665	237
	m ₂	frühes Glockenstadium	/	/	161	617	380
87 mm SSL 12. Woche (DES 200597)	i ₁	spätes Glockenstadium	-	-	-	-	20 (M)
	i ₂	frühes Glockenstadium	141	-	-	161	110 (M)
	c	frühes Glockenstadium	-	-	87	87	130
	m ₁	spätes Glockenstadium	-	-	166	109	250
	m ₂	frühes Glockenstadium	90	211	379	220	580
95mm 12./13. Woche (FLO 010689)	i ₁	spätes Glockenstadium	76	-	/	/	90
	i ₂	spätes Glockenstadium	180	152	/	/	256
	c	frühes Glockenstadium	/	/	-	285	316
	m ₁	spätes Glockenstadium	/	/	180	503	304
	m ₂	spätes Glockenstadium	/	/	190	342	513
100 mm SSL 13. Woche (BEL 170294)	i ₁	Zahnhartsubstanzbildung	190	-	143	-	/
	i ₂	spätes Glockenstadium	456	313	-	-	/
	c	spätes Glockenstadium	428	-	145	713	/
	m ₁	Zahnhartsubstanzbildung	314	-	275	361	/
	m ₂	spätes Glockenstadium	409	-	561	409	/
117 mm SSL 14. Woche (HUL 110589)	i ₁	spätes Glockenstadium	-	-	-	167	15
	i ₂	frühes Glockenstadium	150	-	-	140	105
	c	frühes Glockenstadium	-	160	-	240	187
	m ₁	spätes Glockenstadium	-	137	240	400	290
	m ₂	frühes Glockenstadium	152	225	260	820	250
160 mm SSL 18. Woche (PIT 180494)	i ₁	Zahnhartsubstanzbildung	-	214	-	-	150
	i ₂	Zahnhartsubstanzbildung	227	335	-	345	150
	c	spätes Glockenstadium	-	157	-	762	500
	m ₁	Zahnhartsubstanzbildung	314	-	397	294	180
	m ₂	spätes Glockenstadium	213	404	851	532	600
	M ₁	Kappenstadium	482	-	-	500	-

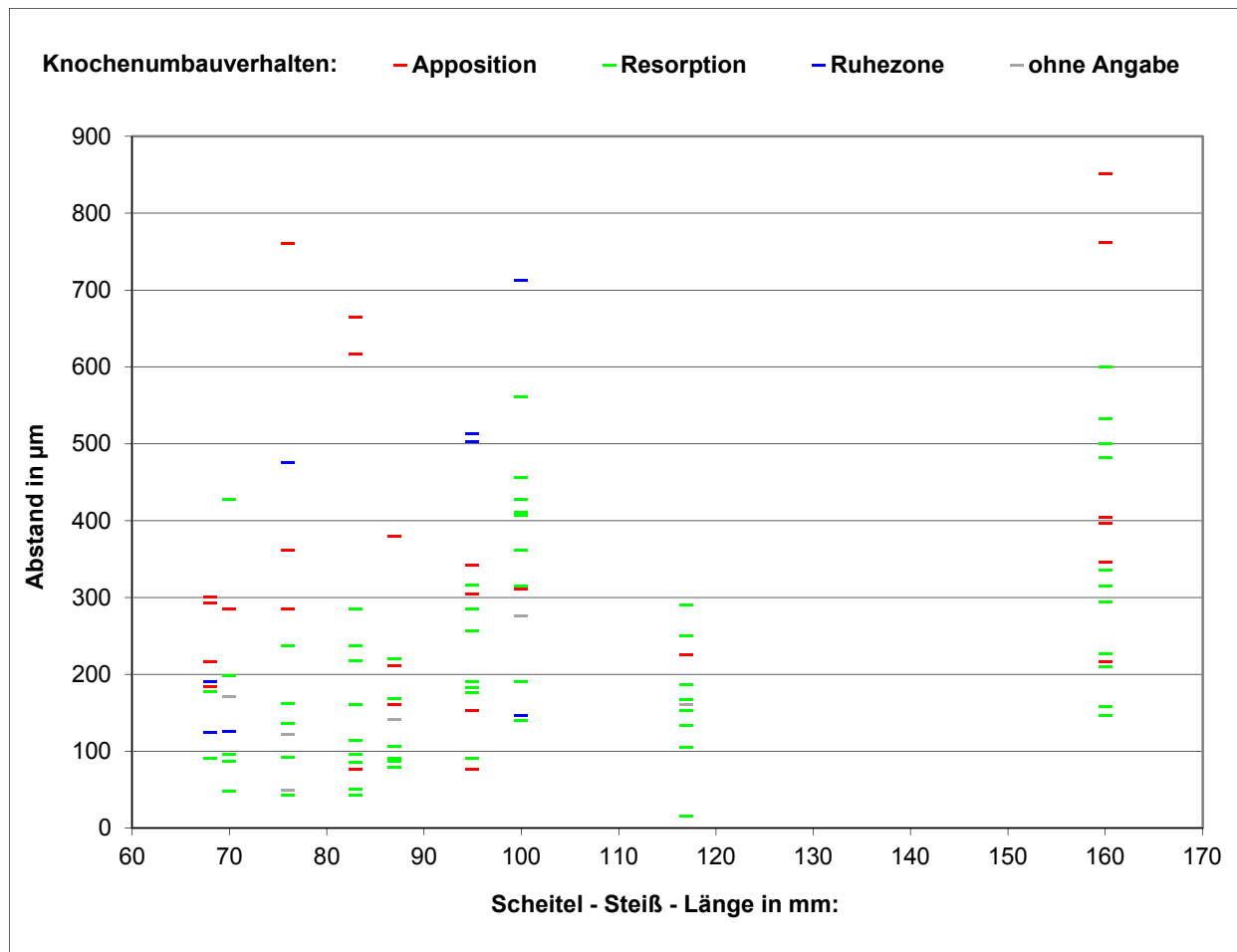


Abb. 50: Grafische Darstellung der Abstände zwischen Zahnanlage und Knochen mit Angabe des Knochenumbauverhaltens. Aufgetragen sind die Messwerte aus der Tabelle 3 für das jeweilige Stadium.

Tabelle 4: Durchmesser der Zahnanlagen

Der größte Durchmesser im mittleren Drittel der Zahnanlage wurde exemplarisch in vier Stadien ermittelt. Angaben in μm .

Stadium (Katalog-Nr.)	Zahnanlage	Stadium der Zahnentwicklung	bukkal/labial - lingual	mesial-distal	apikal-koronal
68 mm SSL 10. Woche (ART 270694)	i ₁	Kappenstadium	378	283	315
	i ₂	Kappenstadium	309	200	280
	c	Kappenstadium	435	345	575
	m ₁	frühes Glockenstadium	436	595	630
	m ₂	frühes Glockenstadium	503	656	455
87 mm SSL 12. Woche (DES 200597)	i ₁	spätes Glockenstadium	534	648	500
	i ₂	frühes Glockenstadium	547	567	480
	c	frühes Glockenstadium	597	621	550
	m ₁	spätes Glockenstadium	641	937	680
	m ₂	frühes Glockenstadium	614	775	520
117 mm SSL 14. Woche (HUL 110589)	i ₁	spätes Glockenstadium	772	480	490
	i ₂	frühes Glockenstadium	571	400	485
	c	frühes Glockenstadium	619	580	617
	m ₁	spätes Glockenstadium	689	800	962
	m ₂	frühes Glockenstadium	683	660	673
160 mm SSL 18. Woche (PIT 180494)	i ₁	Zahnhartsubstanzbildung	1490	2055	1750
	i ₂	Zahnhartsubstanzbildung	1332	1598	1550
	c	spätes Glockenstadium	1010	1246	1500
	m ₁	Zahnhartsubstanzbildung	1691	2712	1900
	m ₂	spätes Glockenstadium	1523	2320	1850
	M ₁	Kappenstadium	523	560	600

Tabelle 5: Größe der Mandibula

Die sagittale Ausdehnung wurde am Corpus mandibulae in der Ansicht von lateral, auf Höhe der Milcheckzahnanlage gemessen. Die transversale Ausdehnung der rechten Hälfte der Mandibula wurde distal der Milcheckzahnanlage gemessen. Angaben in μm .

Stadium (Katalog-Nr.)	Sagittale Ausdehnung	Transversale Ausdehnung
68 mm SSL 10. Woche (ART 270694)	6700	450
87 mm SSL 12. Woche (DES 200597)	6900	580
117 mm SSL 14. Woche (HUL 110589)	7750	700
160 mm SSL 18. Woche (PIT 180494)	14300	2650

6 DISKUSSION

6.1 Material

Die vorliegende Untersuchung beschreibt Entwicklungsvorgänge an der menschlichen Mandibula der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) 68-160 mm. Dies entspricht der 10.-18. Woche²⁶ [Hinrichsen und Beier 1990, Sadler 2010] und die Zahnanlagen befinden sich zu dieser Zeit überwiegend im Glockenstadium der Zahnentwicklung [Radlanski 2011]. Humanes Material zur Erforschung der pränatalen kraniofazialen Morphogenese ist nur begrenzt verfügbar. So stammen die verwendeten Feten teilweise von Aborten aus den 1960er Jahren. Es sind keine Anzeichen von Missbildungen zu erkennen, dennoch können diese nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Bei der Untersuchung humaner Präparate ist prinzipiell die mögliche Abweichung durch individuelle Entwicklungsunterschiede zu beachten. Um allgemeingültige Aussagen zu treffen, wäre für die Untersuchung eine größere Anzahl an Feten des gleichen Reifegrades nötig. Dies ist praktisch nicht umsetzbar. Dennoch können Verallgemeinerungen aus der Kontinuität der chronologischen Entwicklungsreihenfolge der Feten formuliert werden [Radlanski et al. 1999].

Ein weiteres Problem der Vergleichbarkeit der Präparate stellt die generelle Altersbestimmung dar. Da Angaben zur Konzeption oder zum Menstruationsbeginn fehlen, wurde der Reifegrad der Feten anhand der SSL bestimmt. Diese Methode wird häufig verwendet und die Feten können dem entsprechenden Alter zugeordnet werden [Hinrichsen und Beier 1990]. Die Bestimmung des Entwicklungsgrades anhand morphologischer Kriterien ermöglicht prinzipiell Abweichungen in der Zuordnung [Kjaer und Kjaer 1998, O'Rahilly und Muller 2010]. Auch bei der Messung der SSL können Messungsungenauigkeiten durch Krümmung und Torsion des Feten entstehen [Hinrichsen und Beier 1990]. So zeigt sich beispielsweise in dieser Arbeit in den Zahnanlagen des Feten der SSL von 100 mm bereits Zahnhartsubstanzbildung, in den Zahnanlagen des Feten der SSL von 117 mm dagegen noch nicht. Eine gewisse Variabilität des Reifegrades bei gleicher SSL ist allerdings physiologisch [Hinrichsen und Beier 1990, O'Rahilly und Muller 2010].

Weiterhin kann es zu einer Dimensionsänderung des Präparates im Rahmen der histologischen Präparationstechnik kommen. So beträgt die Schrumpfung bei Paraffineinbettung bis zu 20% [Mulisch und Welsch 2010]. Ebenfalls können Artefakte, bedingt durch die erschwerte Fixierung

²⁶ Gerechnet wird vom Tag der Empfängnis an (post conceptionem).

des Hartgewebes, eine kaum vermeidbare Fehlerquelle für die ermittelten Messwerte darstellen. Die Ergebnisse sind unter Beachtung dieser möglichen Abweichungen zu bewerten.

6.2 Methode

6.2.1 3D-Rekonstruktionstechnik

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beruhen auf der räumlichen Zuordnung der untersuchten Strukturen. Erst die dreidimensionale Darstellung und Betrachtung aus verschiedenen Perspektiven ermöglicht eine Untersuchung der räumlichen Beziehung beteiligter Struktur sowie eine Untersuchung der morphologisch bedeutsamen Wachstumsvorgänge mit Lokalisation der Knochenumbauzonen. Um Entwicklungsvorgänge über die Zeit zu veranschaulichen, wurden mehrere Darstellungen zu verschiedenen Stadien angefertigt. Dies ermöglicht eine Interpretation der Wachstumsvorgänge [Radlanski et al. 1999].

Die dreidimensionale Rekonstruktion ist ein bewährtes Verfahren zur räumlichen Darstellung der Topografie verschiedener Strukturen [Gaunt und Gaunt 1978, Radlanski 1995]. Es wurden verschiedene Techniken entwickelt, von Gipsmodellierungen [His 1887], über Wachsplattungsverfahren nach Born [Born 1883], bis hin zu computergestützten 3D-Programmen [Radlanski und Jäger 1990].

Die in dieser Untersuchung verwendete Software AnalySIS® [SoftImagingSolutionsGmbH 2008] beruht auf dem Prinzip der Oberflächenrekonstruktion durch Triangulation von Konturlinienbildern. Sie ist sehr gut geeignet, um das räumliche Verhältnis histologischer Strukturen darzustellen [Radlanski und Renz 2010].

Eine potenzielle Fehlerquelle birgt der Alignierungsvorgang. Hier kann es zu Abweichungen in der achsengerechten Zuordnung kommen, was zu ungenauen Darstellungen und veränderten Messwerten führen kann. Allerdings sind diese Abweichungen in der 3D-Rekonstruktion als Verzerrung sichtbar und eine entsprechende Korrektur kann erfolgen. Wenige Schnittebenen konnten, zum Beispiel aufgrund von Schrumpfung, nicht korrigiert werden und wurden verworfen. Als Orientierung dienten Übersichtsaufnahmen und Leitstrukturen, wie der Meckelsche Knorpel, das Auge und die Gesichtskontur [Gaunt und Gaunt 1978, Radlanski und Renz 2010]. Eventuell könnten in folgenden Untersuchungen artifiziell eingebrachte Markierungen die Zuordnung optimieren [Meyer und Domanico 1988, Ongaro et al. 1991]. Ebenfalls könnten zukünftig technisch weiterentwickelte dreidimensional bildgebende Verfahren

wie Mikro-CT oder MRT in Betracht kommen [Monsour und Dudhia 2008]. Allerdings sind das Auflösungsvermögen und die Möglichkeit der Weichgewebstdarstellung noch eingeschränkt. Auf zellulärer Ebene ist die 3D-Rekonstruktion histologischer Schnittserien bislang das Mittel der Wahl.

6.2.2 Histomorphologische Zelldifferenzierung und Bestimmung der Knochenumbauzonen

Durch die Untersuchung der Knochenoberfläche auf Knochenumbauvorgänge konnten ergänzend zur Morphologie intensive Wachstumsvorgänge dargestellt werden. Die Charakterisierung des Knochenumbauverhaltens erfolgte durch die Identifizierung der spezifischen Zellen und die bewährte Einteilung in Knochenapposition (Osteoblasten), Knochenresorption (Osteoklasten) und ruhenden Knochen (Knochensaumzellen) [Dietze 2008, Radlanski et al. 2003].

Die drei Knochenumbauzonen ließen sich anhand bestimmter Kriterien (Tabelle 2) sicher unterscheiden. Bereiche, in denen keine eindeutige Charakterisierung möglich war, blieben ohne Kennzeichnung. Die für den Knochen bewährten Trichrom-Färbungen (modifizierte Masson-Goldner-Färbung und Domagk, modifiziert nach van Gieson) [Mulisch und Welsch 2010] erwiesen sich auch als äußerst hilfreich bei der Identifizierung von Osteoklasten und -blasten. Sie wurden verstärkt verwendet.

Knochensaumzellen sind mit ruhender Knochenoberfläche assoziiert [Miller et al. 1989]. Ihre genaue Funktion ist allerdings unklar. Teilweise sollen sie an der Mechanotransduktion [Aarden et al. 1994, Burger und Klein-Nulend 1999, Klein-Nulend et al. 2005] sowie an der Sekretion regulatorischer Faktoren [Eriksen 2010] beteiligt sein. Sie können aber auch inaktive Osteoblasten oder kleine Osteoklasten darstellen [Nanci und Ten Cate 2003].

Ein histologischer Schnitt lässt kaum Aussagen über die dynamischen Entwicklungsvorgänge des Knochens zu. In einigen Arbeiten wurde zur Unterscheidung der Intensität eine Einteilung in starke und schwache Umbauzonen anhand der Anzahl der Zellen vorgenommen [Dietze 2008, Radlanski et al. 2003]. In der vorliegenden Arbeit kann die Entwicklung der knöchernen Strukturen durch die dreidimensionale Rekonstruktion mehrerer aufeinanderfolgender Stadien und die Kennzeichnung der Knochenumbauzonen anschaulich beschrieben werden.

In zukünftigen Untersuchungen könnten zusätzlich Spezialfärbungen wie die Tetracyclin-

Doppelmarkierung [Avioli und Krane 1998] Verwendung finden, um die Wachstumsintensität anhand dynamischer Parameter wie Formations- und Resorptionsrate darzustellen. Ebenfalls könnten immunhistochemische Färbungen gegen spezifische Antigene wie alkalische Phosphatase, Osteopontin, RANKL, Osteocalcin oder die TRAP-Färbung²⁷ [Domon und Wakita 1991, Minkin 1982] genutzt werden. Hierbei ließe sich die quantitative Aussage zur Verteilung der Knochenumbauzonen optimieren. Allerdings waren diese Methoden für die vorliegenden humanen Präparate nicht mehr realisierbar.

6.2.3 Abstandsmessungen zwischen Zahnanlage und Knochen

Es wurden systematische Abstandsmessungen zwischen den Zahnanlagen und dem Knochen mit Angabe des Knochenumbauverhaltens anhand von neun histologischen Schnittserien durchgeführt.

Die Messung erfolgte in der Ebene des größten Umfangs der Zahnanlage. Diese wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit als Referenzebene gewählt. Somit konnten die Messungen räumlich eindeutig jeweils labial/bukkal, lingual, mesial, distal und apikal zugeordnet werden. Mit der Messung des geringsten Abstandes war dies vergleichsweise kaum möglich.

Da nur der Knochen berücksichtigt wurde, der sich in der Ebene des größten Umfangs der Zahnanlage und im Erfassungsbereich befand, ist eine Aussage über die Vollständigkeit einer einzelnen Krypte eingeschränkt. Sie ergibt sich erst im Vergleich der verschiedenen Zahnanlagen untereinander und im Vergleich mit anderen Stadien.

Die Messungen wurden im histologischen Schnitt durchgeführt, wobei sich eine 3D-Rekonstruktion als äußerst hilfreich bei der räumlichen Zuordnung erwies und sich die Anzahl der Messwerte dadurch erhöhte.

²⁷ Enzymatische Färbung der *tartrate resistant acid phosphatase* zum Nachweis von Osteoklasten.

6.3 Diskussion der Ergebnisse

6.3.1 Nomenklatorische Probleme und Begriffseinführung

Den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung zufolge unterscheidet sich der Kieferknochen während der Zahnentwicklung strukturell vom späteren Alveolarfortsatz. Das Parodont mit Alveolarknochen und Desmodont existiert zum Zeitpunkt der fetalen Entwicklung noch nicht, denn der Alveolarknochen ist eine PDL²⁸-abhängige Struktur und desmodontale Fasern inserieren den Knochen erst während der Eruption der Zähne [Baume 1953, Cho und Garant 2000, Ten Cate und Mills 1972]. Aus diesem Grund ist die Verwendung des Begriffes *Alveolarknochen* [Diekwisch 2002, Diep et al. 2009, Fleischmannova et al. 2010, Kjaer und Bagheri 1999, Palmer und Lumsden 1987] für die präeruptive Phase der Mandibula ungeeignet. Auch die Bezeichnung *Alveolarfortsatz* bezieht sich definitionsgemäß auf in Funktion stehende Zähne mit parodontalen Strukturen. Den Angaben der Terminologia Embryologica zufolge, wird die Mandibula in eine *Pars alveolaris* und eine *Pars nonalveolaris* unterteilt [Whitmore 2009]. Diese Einteilung erscheint ebenfalls aus den oben genannten Gründen kritisch. Da sich die Zahnanlagen bis zur Geburt im Kieferknochen entwickeln, ist der Begriff *basaler Knochen* [Baume 1953, Weinmann 1941] geeigneter.

Die nomenklatorische Bezeichnung, der in dieser Studie beschriebenen knöchernen Strukturen, ist in der Literatur uneinheitlich und irreführend. Die Tabelle 6 fasst die in der Literatur verwendeten Begriffe zusammen und gibt den in dieser Arbeit bevorzugten Begriff an. Die Bezeichnung *primitive Alveolenrinne* beziehungsweise *Alveolarrinne* [Böcker und Becker 1965, Norberg 1933, Schröder 2000, Schumacher und Schmidt 1990, Zuckerkandl 1891] suggeriert das Vorhandensein von Alveolen. Aus den oben genannten Gründen sollten Begriffe, die sich auf den Alveolarknochen beziehen, bei der morphologischen Beschreibung des Knochens im Bereich der Zahnanlagen keine Verwendung finden. Stattdessen kann die entsprechende englische Bezeichnung *bony groove (knöcherne Rinne)* [Avery et al. 2002, Hunter 1778, Radlanski 1993, Schröder 1986] genutzt werden. Die Bezeichnung für die knöchernen Mulde, in der die Zahnanlage liegt, variiert ebenfalls von *primitiver Zahnalveole* [Böcker und Becker 1965, Norberg 1933], *Zahnkeimhöhle* beziehungsweise *primitive Zahnhöhle* [Orbán 1927, Schröder 2000] bis *Zahnfach* beziehungsweise *Knochenfach* [Baume 1953, Radlanski 2011]. Auch hier erscheint der Begriff *Alveole* [Kjaer und Bagheri 1999] ungeeignet. Entsprechend der englischen Literatur [Avery et al. 2002, Baume 1953, Schröder 1986, Sperber et al. 2010] sollte von der

²⁸ PDL = (engl.) periodontal ligament.

knöchernen Krypte (crypt) gesprochen werden.

Ähnlich variabel ist die Nomenklatur der *knöchernen Septen* zwischen den Zahnanlagen. Statt der Begriffe *interdentale Septen* [Norberg 1933, Schumacher und Schmidt 1990] und *Septa interalveolaria* [Kjaer und Bagheri 1999, Wetzel 1933], die sich ursprünglich auf den späteren Alveolarfortsatz beziehen, ist die englische Übersetzung von *bony septa* [Avery et al. 2002, Baume 1953, Cho und Garant 2000, Schröder 1986] geeigneter. Unvollständige Septen werden in der vorliegenden Untersuchung je nach Ausprägung als *Knochengrat*, *Knochenfortsatz* oder *Knochenvorsprung* bezeichnet.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Nomenklatur der knöchernen Strukturen im Bereich der Zahnanlagen

Es sind die verschiedenen, in der Literatur verwendeten Synonyme für jede Struktur und die in dieser Arbeit bevorzugte Bezeichnung angegeben.

Beschreibung der knöchernen Struktur, die in der vorliegenden Arbeit ermittelt wurde	Synonyme in der Literatur	in dieser Arbeit verwendete Bezeichnung
trogförmige Rinne, in der der N. alveolaris inferior und die Gefäße verlaufen	(primitive) Alveolarrinne/Alveolenrinne [Böcker und Becker 1965, Norberg 1933, Schröder 2000, Schumacher und Schmidt 1990, Zuckerkandl 1891], bony groove [Avery et al. 2002, Hunter 1778, Radlanski 1993, Schröder 1986], trough [Nanci und Ten Cate 2003, Schröder 1986, Sperber et al. 2010], bony gutter [Radlanski et al. 2003]	knöcherne Rinne mit einer lingualen und einer lateralen Lamelle
Überbrückung des N. alveolaris inferior	Knochenüberbrückung (bony bridging) [Cho und Garant 2000, Norberg 1933, Schröder 1986]	knöcherne Überbrückung
Mulde, in der die Zahnanlage liegt	bony/dental/alveolar crypt [Avery et al. 2002, Baume 1953, Lungova et al. 2011, Schröder 1986, Sperber et al. 2010, Wise und King 2008], primitive Zahnalveole [Böcker und Becker 1965, Norberg 1933], primitive Zahnhöhle/Zahnkeimhöhle [Orbán 1927, Schröder 2000], Alveolus [Kjaer und Bagheri 1999, Kjaer et al. 1999], Zahnfach/Knochenfach [Baume 1953, Radlanski 2011], Knochenkavität [Norberg 1933]	knöcherne Krypte
Septen zwischen den Zahnanlagen	interdentale Septen [Norberg 1933, Schröder 2000, Schumacher und Schmidt 1990], bony septa [Avery et al. 2002, Baume 1953, Schröder 1986], Septum interalveolare [Kjaer und Bagheri 1999, Wetzel 1933], interdental Knochenbälkchen [Norberg 1933, Radlanski 2011]	knöcherne Septe , eine unvollständige Septe wird je nach Form als Knochengrat , Knochenfortsatz oder Knochenvorsprung bezeichnet
gemeinsames Kompartiment für die Anlagen des m_1 und m_2 und des i_1 und i_2	knöchernes Kompartiment [Cho und Garant 2000, Kjaer und Bagheri 1999, Norberg 1933, Radlanski 2011, Schröder 2000, Schumacher und Schmidt 1990], common alveolus [Kjaer und Bagheri 1999]	knöchernes Kompartiment

6.3.2 Morphologie der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen

Diese Untersuchung vermittelt eine dreidimensionale Darstellung der morphologischen Knochenverhältnisse während des Glockenstadiums. Es werden räumliche Veränderungen im Laufe der Entwicklung dargestellt und der Einfluss der Zahnanlagen, des Meckelschen Knorpels und des N. alveolaris inferior beschrieben. Die Angaben in der Literatur sind diesbezüglich sehr begrenzt [Cho und Garant 2000, Schröder 1986].

Bei einer SSL von 68 mm (10. Woche) ist die *knöcherne Rinne* der Mandibula zu erkennen, wie sie in der Literatur mehrfach beschrieben wird [Böcker und Becker 1965, Norberg 1933, Orliaguet et al. 1993, Radlanski et al. 2003, Schröder 1986]. Die Zahnkeime liegen nur zum Teil innerhalb der Rinne. Der Nervus und die Arteria alveolaris inferior verlaufen in dieser Rinne unterhalb der Zahnanlagen. Die Vena alveolaris inferior verläuft parallel und ist teilweise schon von Knochen umgeben. Ein vollständig mit Knochen umgebender Mandibularkanal ist in der vorliegenden Untersuchung bis zur SSL von 160 mm (16. Woche) nicht nachweisbar, womit der Aussage von Norberg widersprochen werden muss, demnach ein vollständiger Mandibularkanal ab 110 mm SSL vorliegt [Norberg 1933]. Auch in aktuellen Untersuchungen²⁹ bis zu einer SSL von 270 mm bleibt der Mandibularkanal unvollständig. Es sind lediglich knöcherne Überbrückungen des Nervs in Form von knöchernen Septen mesial und distal der Anlage des c ausgebildet. Diese sind in der vorliegenden Arbeit ab der SSL von 68 mm (10. Woche) nachweisbar. Aktuelle Untersuchungen³⁰ zeigen diese knöchernen Überbrückung bereits ab der SSL von 53 mm (9. Woche). Norberg erwähnt die erste Überbrückung schon ab 40 mm SSL [Norberg 1933]. Abweichend von den Ergebnissen der vorliegenden Studie beschreibt er die zweite Septe zwischen der Anlage des i_2 und c dagegen erst ab 160 mm SSL.

In den untersuchten Präparaten stellt sich die Septe distal der Anlage des c breiter und massiver dar als die mesiale Septe. Die mesiale Septe verliert mit zunehmendem Alter im Vergleich zur Zahnanlage an Höhe. Andere Autoren beobachten die ersten knöchernen Septen zwischen den Zahnanlagen erst ab dem späten Glockenstadium (12.-18. Woche) [Cho und Garant 2000, Norberg 1933, Schröder 2000]. Dieser Zeitpunkt kann also auf die 10. Woche korrigiert werden. Hier befinden sich einige Zahnanlagen noch im Kappenstadium und zwei knöchernen Überbrückungen, jeweils zwischen der Anlage des i_2 und c und der Anlage des c und m_1 , bilden

²⁹ Persönliche Mitteilung von C. Zimmermann, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie.

³⁰ Persönliche Mitteilung von N. Tsengelsaikhan, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie.

die ersten Septen.

Die ersten Septen entstehen also früher als bisher angenommen und teilen die knöchernen Rinne in einen anterioren und einen posterioren Bereich. Damit kann die Vorstellung der Kompartimentierung [Kjaer und Bagheri 1999, Norberg 1933, Schumacher und Schmidt 1990] bestätigt werden. Allerdings handelt es sich hierbei im Unterkiefer nicht, wie von den Autoren angegeben, um ein gemeinsames Kompartiment der Frontzahnanlagen. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen zu dem Schluss kommen, dass das anteriore Kompartiment nur die beiden Milchschnidezahnanlagen beinhaltet und die Milcheckzahnanlage eine eigene Krypte besitzt. Die Entwicklung ähnelt somit der des Oberkiefers, für den ebenfalls drei Kompartimente angegeben werden [Kjaer und Bagheri 1999, Norberg 1933, Schumacher und Schmidt 1990]. Innerhalb dieser Kompartimente entwickeln sich die Septen zwischen den Milchschnidezahnanlagen und den Milchmolarenanlagen erst später. In der vorliegenden Untersuchung blieben die Septen zwischen diesen Zahnkeimen bis zur SSL von 160 mm (18. Woche) unvollständig ausgebildet. Allerdings sind zwischen den Zahnanlagen an der Innenseite der lateralen knöchernen Lamelle *Knochenvorsprünge* und später *Knochengrate* zu erkennen (Abb. 45). Ab der SSL von 117 mm (14. Woche) wachsen auch schmale, fingerförmige *Knochenfortsätze* zwischen die Zahnkeime (Abb. 38). Auch in aktuellen Untersuchungen der Stadien 160-270mm SSL³¹ sind weiterhin keine vollständigen Septen zwischen den Milchmolarenanlagen und den Milchschnidezahnanlagen zu erkennen. Auffällig ist in diesem Zusammenhang die räumliche Enge zwischen den Anlagen des i_1 und i_2 , die einer Knochenbildung wenig Raum lassen. Kjaer begründet dies mit der starken Breitenzunahme in mesiodistaler Richtung und beobachtet eine Septe an dieser Stelle erst in der 21./22. Woche [Kjaer und Bagheri 1999].

Je älter der Fetus ist, desto mehr sind die Zahnanlagen vom Kieferknochen umgeben, wobei die Morphologie der Krypten je nach Zahnanlage unterschiedlich ausgeprägt ist. So sind die Zahnanlagen bei der SSL von 68 mm (10. Woche) lingual noch nicht von Knochen bedeckt. Bei der SSL von 160 mm (18. Woche) begrenzt die linguale Lamelle der knöchernen Rinne die Zahnanlagen dagegen zu großen Teilen. Die laterale Lamelle ist bereits bei der SSL von 68 mm wesentlich höher. So befindet sich lateral der Anlagen des i_2 und m_2 in allen Stadien eine knöchernen Begrenzung. Allerdings ist die laterale Lamelle auf Höhe der Anlage des c in allen Stadien unterbrochen. Hier könnte das Fehlen einer labialen knöchernen Begrenzung auf die exzentrische Lage der Milcheckzahnanlage im Zahnbogen zurückgeführt werden (Abb. 51).

³¹ Persönliche Mitteilung von C. Zimmermann, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie.

Kjaer gibt die Knochenbildung an dieser Stelle erst ab der 22. Woche an [Kjaer und Bagheri 1999]. Auch im adulten Gebiss steht der Eckzahn exzentrisch im Zahnbogen. Die labiale Lamelle ist hier häufig sehr dünn (0,1mm) und nicht selten kommt es zu Fenestrationsen und Dehiszenzen [Garant 2003, Nimigean et al. 2009]. Das Fehlen der labialen knöchernen Begrenzung der Milcheckzahnanlage während der fetalen Entwicklung könnte damit prädisponierend für spätere Gingivarezessionen an dieser Stelle wirken [Newman et al. 2011].

In der vorliegenden Untersuchung bleibt die knöcherne Krypte der Anlage des i_1 sehr unvollständig. Eine mesiale knöcherne Begrenzung fehlt. Ebenso fehlt häufig eine bukkale Begrenzung der Anlage des m_1 .

Die ermittelten Ergebnisse zur Entwicklung des Kieferknochens im Bereich der Zahnanlagen können durch weitere Untersuchungen in jüngeren und älteren Stadien im Rahmen des Projektes „Interaktionen zwischen Zahnanlage und Kieferknochen bei der Bildung des Alveolarfortsatzes“³² ergänzt werden.

6.3.3 Knochenumbauvorgänge im Bereich der Zahnanlagen

Wie die histomorphologische Untersuchung der Zellen an der Knochenoberfläche im Bereich der Zahnanlagen zeigt, finden intensive Knochenumbauvorgänge während des Glockenstadiums statt. Auch ältere Untersuchungen geben eine Beteiligung von Resorptions- und Appositionsvorgängen bei der Entwicklung der knöchernen Krypten an [Böcker und Becker 1965, Kjaer und Bagheri 1999, Lungova et al. 2011, Norberg 1933, Radlanski 2011]. Mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung können diese Vorgänge präzisiert werden. An den Innenseiten der Krypten findet unterhalb der Zahnanlagen vornehmlich durch Osteoklasten vermittelte Resorption des Knochens statt. Je älter der Fetus ist, desto häufiger finden sich Resorptionszonen, wobei besonders im Bereich der Milchmolarenanlagen meist ausgeprägtere Resorptionszonen zu finden sind als im Bereich der Milchschnidezahnanlagen. Erste Resorptionsvorgänge unterhalb der Zahnanlagen werden ab der 10. Woche [Enlow 1990] beziehungsweise ab der 9. Woche [Radlanski et al. 2003] beschrieben. Diese Aussage lässt sich durch die vorliegenden Ergebnisse unterstützen, wobei die Resorptionsvorgänge bukkal der Anlage des m_2 bei der SSL von 68mm (10. Woche) bereits sehr ausgeprägt sind und aktuelle

³² 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).

Hinweise³³ daraufhin deuten, dass die Resorption noch früher beginnt.

An den lateralen und lingualen Außenflächen der Krypten dagegen ist nahezu ausschließlich Knochenapposition vorzufinden.

Zwischen den Zahnanlagen ist sowohl Knochenapposition als auch -resorption zu beobachten. Die knöchernen Septen weisen eine nach kranial gerichtete Apposition auf, wobei an den der Zahnanlage zugewandten mesialen und distalen Seiten der Septen vorrangig Resorption stattfindet. Zusätzlich ist Knochenapposition an den Innenseiten der Krypten, zwischen den Anlagen des m_1 und m_2 und des i_1 und i_2 , in Form von Knochenvorsprüngen, Knochengraten und Knochenfortsätzen zu beobachten.

6.3.4 Abstand zwischen Zahnanlage und Knochen sowie Zusammenhang zum Knochenumbauverhalten

Bei der Abstandmessung zwischen Zahnanlage und Knochen korreliert die Anzahl der Messwerte mit dem morphologischen Befund. Demzufolge sind die knöchernen Krypten der verschiedenen Zahnanlagen unterschiedlich ausgeprägt. Mit zunehmender SSL wird die Zahnanlage stärker von Knochen umwachsen und es ergeben sich mehr Messwerte.

Der Abstand zwischen Zahnanlage und Knochen während der Fetalentwicklung ist bislang kaum untersucht worden. Die einzigen verwendbaren Angaben beziehen sich auf eine Untersuchung im Knospen- und Kappenstadium [Radlanski 1993]. Hier werden im Bereich der Frontzahnanlagen (60-120 μm) kleinere Abstände zum Knochen angegeben als im Bereich der Milchmolarenanlagen (250-1000 μm). Die Angabe, an welcher Stelle der Zahnanlage gemessen wurde, fehlt. In dieser Untersuchung können diese Werte für apikale Messungen bestätigt werden. Der durchschnittliche apikale Abstand aller Messungen der Stadien der SSL 68-160 mm beträgt für die Anlage des i_1 58 μm . Für die Anlage des c ergibt sich ein Wert von 227 μm und für die des m_2 485 μm . Mit zunehmender SSL nimmt der Abstand zu. Dementsprechend nimmt der Mittelwert aller Messungen eines Stadiums von 177 μm (68 mm SSL) auf 380 μm (160 mm SSL) zu.

Durch die Angabe des Knochenumbauverhaltens für die Knochenoberfläche, an der die Abstandsmessung stattfand, können quantitative Aussagen zum Knochenumbauverhalten

³³ Persönliche Mitteilung von N. Tsengelsaikhan, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie.

getroffen und Zusammenhänge zwischen dem Umbauverhalten und dem Abstand hergestellt werden. Demzufolge findet innerhalb der Krypte hauptsächlich Resorption statt, da 53% aller Messungen mit einer Knochenresorption assoziiert sind. Vergleichsweise sind nur 25% der Messungen mit einer Knochenapposition und 22% der Messwerte mit einer Ruhezone assoziiert beziehungsweise können keiner der drei Zonen eindeutig zugeordnet werden. Um die Charakterisierung des Umbauverhaltens in Bezug auf große und kleine Abstände näher zu differenzieren, wurde ein Referenzwert von 200 μm gewählt. Dieser orientiert sich an einem ungefähren Mittelwert des späteren Parodontalspalts [Newman et al. 2011, Schröder 1986]. Unterhalb von 200 μm sind 62% der Messungen mit einer Knochenresorption assoziiert und nur 8% mit einer Apposition. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass innerhalb der Krypten hauptsächlich Resorptionsvorgänge stattfinden. Je geringer der Abstand zwischen wachsender Zahnanlage und Mandibula, desto mehr Resorption und desto weniger Apposition tritt auf. Es kann vermutet werden, dass sich der Abstand zwischen Knochen und Zahnanlage der Breite des späteren Parodontalspaltes nähert, indem der Knochen unterhalb von 200 μm resorbiert und in größerem Abstand formiert wird.

Um diesen Zusammenhang herzustellen ist allerdings eine statistische Auswertung nötig, die zum einen mehr Messungen pro Zahn und zum anderen eine größere Anzahl an Präparaten beinhaltet. Durch 3D-Rekonstruktionen ist eine räumliche Zuordnung möglich und die Anzahl der möglichen Messungen kann erhöht werden. Kritisch sind allerdings die fehlenden Messwerte zwischen der SSL von 117 mm bis 160 mm, da die Präparate hier aus qualitativen Gründen nicht zur morphometrischen Analyse geeignet waren. Erschwerend kommen individuelle Unterschiede in der Reife der Feten hinzu. Die durchgeführten Messungen sollten daher deskriptiv genutzt werden und Tendenzen aufzeigen.

Weiterführend lässt sich die ermittelte Größenordnung nutzen, um beispielsweise die Wirkstrecken der Signalmoleküle des sogenannten Tooth-Bone-Interface zu bestimmen³⁴.

³⁴ In Kooperation mit der tschechischen Akademie der Wissenschaften, Prof. Dr. E. Matalova (GACR 524/08/JO32).

6.3.5 Morphogenese der knöchernen Krypten und Septen

Diese Untersuchung stellt die frühe morphologische Reaktion des Kieferknochens auf die wachsenden Zahnanlagen in Form von *knöchernen Septen* und *knöchernen Krypten* dar. Sie sind aufgrund der erkennbaren morphologischen Zusammenhänge vermutlich zahnanlageabhängige Strukturen. Entgegen der Meinung einiger Autoren [Böcker und Becker 1965] haben die Zahnanlagen damit einen formativen Einfluss auf die Kieferentwicklung. Durch die Untersuchung der Feten unterschiedlicher Stadien kann die Morphologie der Strukturen zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt werden, wodurch sich Wachstumsvorgänge und Gestaltbildung beschreiben lassen. Radlanski spricht in diesem Zusammenhang von der Notwendigkeit der vierdimensionalen Darstellung [Radlanski et al. 1999]. Zusätzlich lassen sich die morphologischen Veränderungen durch die Bestimmung der Knochenumbauzonen mit zunehmender SSL als Entwicklungsvorgänge interpretieren. Bei der Entstehung der knöchernen Krypten und Septen ergeben sich Zusammenhänge zwischen Wachstumsvorgängen und Morphogenese entsprechend grundlegender Prinzipien des Knochenwachstums [Blechsmidt und Freeman 2004, Enlow 1990, Radlanski und Renz 2007].

Wie zuvor dargelegt, ist die Entwicklung der knöchernen Krypte durch intensive Knochenumbauvorgänge geprägt. Die Intensität nimmt mit zunehmendem Alter zu. Die Größenzunahme der Krypte erfolgt nach lateral sowie lingual. Der Knochen unterhalb der Zahnanlagen wird resorbiert. Auf diese Weise erfolgt die Volumenzunahme der Krypte entsprechend einem Hohlkörper zentrifugal, durch Apposition an den Außenseiten bei gleichzeitiger Resorption an den Innenseiten (Abb. 52). Dieses Prinzip wird als *shift* beziehungsweise *drift* bezeichnet [Enlow 1990].

Ein kausaler Zusammenhang zum Wachstum der Zahnanlage kann vermutet werden. Durch eine entsprechende Größenzunahme der Zahnanlage (Tabelle 4) können veränderte Druckkräfte zur Resorption des Knochens führen. Nach Sperber bilden die Zahnanlagen in diesem Zusammenhang die funktionelle Matrix für die Entwicklung des Kieferabschnitts, der die Zahnanlagen trägt [Sperber et al. 2010].

Die *knöchernen Septen* sind ebenfalls durch intensive Umbauvorgänge geprägt. Es ist sowohl Apposition als auch Resorption zu beobachten. Die Morphologie der Septen stellt sich mannigfaltig dar und bleibt bis 160 mm SSL (18. Woche) unvollständig. Nur die kräftige Septe distal der Anlage des c ist konstant nachweisbar. Sie wächst nach kranial und wird gleichzeitig von mesial und distal resorbiert. Es resultiert eine Ausdünnung. Ein ähnliches Wachstumsmuster gilt für die schmalere Septe mesial der Anlage des c. Allerdings wird diese im Laufe der Entwicklung

stärker resorbiert, sodass sie ab der SSL von 100 mm (13. Woche) nicht mehr durchgängig ist. Zwischen den Milchmolarenanlagen und den Schneidezahnanlagen wächst der Knochen in Form von breiten *Knochenvorsprüngen* und *Knochengraten* sowie schmalen, fingerförmigen *Knochenfortsätzen* (Abb. 45). Diese Strukturen könnten Vorstufen der späteren Septen darstellen [Norberg 1933] oder Ergebnis von Knochenresorption sein [Wetzel 1933]. Die Ergebnisse dieser Untersuchung lassen eine Kombination aus beidem vermuten. Allerdings muss den Septen eine aktive Apposition vorausgehen, da sie eine Überbrückung des N. alveolaris inferior darstellen und Nerven generell den Knochen nicht „durchbohren“, sondern von ihm umwachsen werden [Kjaer 1990]. Die Mechanismen, die zu einem Wachstum des Knochens zwischen den Zahnanlagen führen, sind nicht bekannt. Hier können Scherkräfte vermutet werden, die durch eine Größenzunahme der Zahnkeime und Stellungsänderungen zueinander entstehen (Abb. 51).

Um die Zahnanlagen herum wächst der Knochen in dünnen Lamellen nach kranial und die Krypten nehmen damit an Höhe zu. Diese komplexe Knochenstruktur entsteht vermutlich wiederum durch auftretende Scherkräfte, die aber nicht wie im Alveolarfortsatz durch inserierende Sharpeysche Fasern übertragen werden, da das Desmodont noch nicht existiert. Mögliche Scherkräfte könnten entstehen, da die Zahnanlagen stärker an Größe zunehmen als die Mandibula. So nimmt der mesiodistale Durchmesser der Anlage des m_1 in den untersuchten Stadien von 600 μm auf 2300 μm zu. Dies ergibt eine 3,8 fache Vergrößerung. Die Mandibula vergrößert sich in der Sagittalen von 6700 auf 14000 μm . Dies entspricht einer 2,1 fachen Vergrößerung.

Des Weiteren können wachsende Strukturen, wie die Zunge oder der Meckelsche Knorpel, und intrauterine Bewegungsaufnahme des Feten, wie Kieferschlussreflexe, Schlucken und Saugen [Enlow 1990], zu Scherkräften führen. Schon eine Zellvermehrung allein kann durch Volumenzunahme Scherkräfte am Knochen verursachen, wobei sich dem proliferierenden Mundhöhlenepithel eine Gestaltungsfunktion für den darunterliegenden Knochen zuschreiben lässt [Blehschmidt und Freeman 2004, Ingber 2005].

Generell konnten solche Scherkräfte am lebenden Fetus bisher nicht gemessen und nur durch Proportionsveränderungen vermutet werden [Benjamin und Hillen 2003, Blehschmidt und Freeman 2004, Ingber 2005, Klein-Nulend et al. 2005, Radlanski und Renz 2007]. Allerdings wären hierfür morphometrische Analysen des gesamten orofazialen Bereichs notwendig.

Eventuell können Finite-Element-Methoden [Gedrange et al. 2008, Hambli et al. 2011] zukünftig eine Möglichkeit darstellen, um von Proportionsveränderungen auf veränderte Kraftverhältnisse zu schließen. Die morphologische Entwicklung der knöchernen Krypten und Septen ist in Abb. 52 schematisch dargestellt.

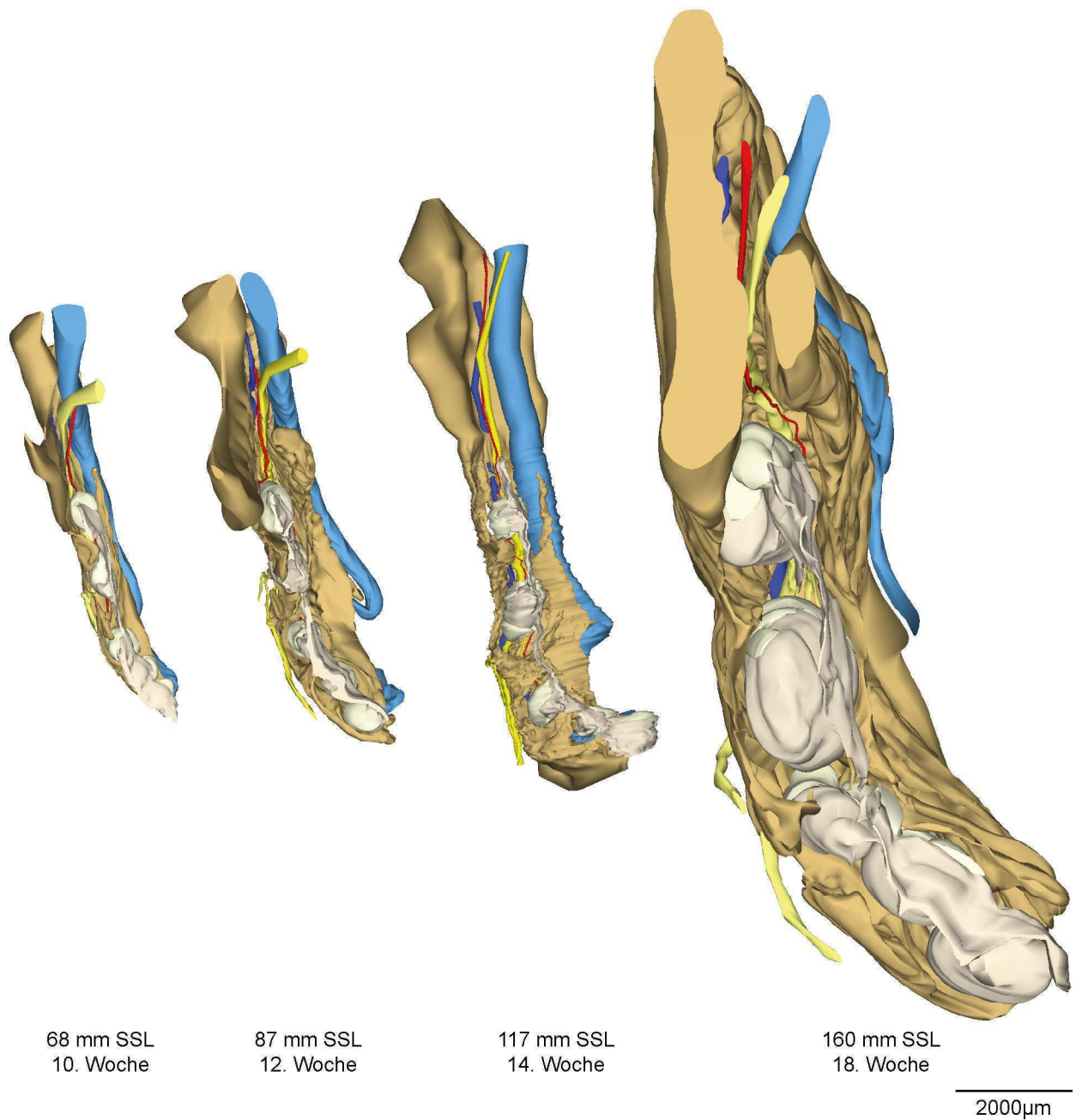


Abb. 51: 3D-Rekonstruktionen der rechten Hälfte der Mandibula und der umliegenden Strukturen der Entwicklungsstadien 68-160 mm SSL

Ansicht von kranial. Die Mandibula ist um das circa zweifache gewachsen. Die Zahnanlagen sind durchschnittlich um das circa vierfache gewachsen. Ein deutlicher Wachstumsschub ereignet sich zwischen der 14. und 18. Woche.

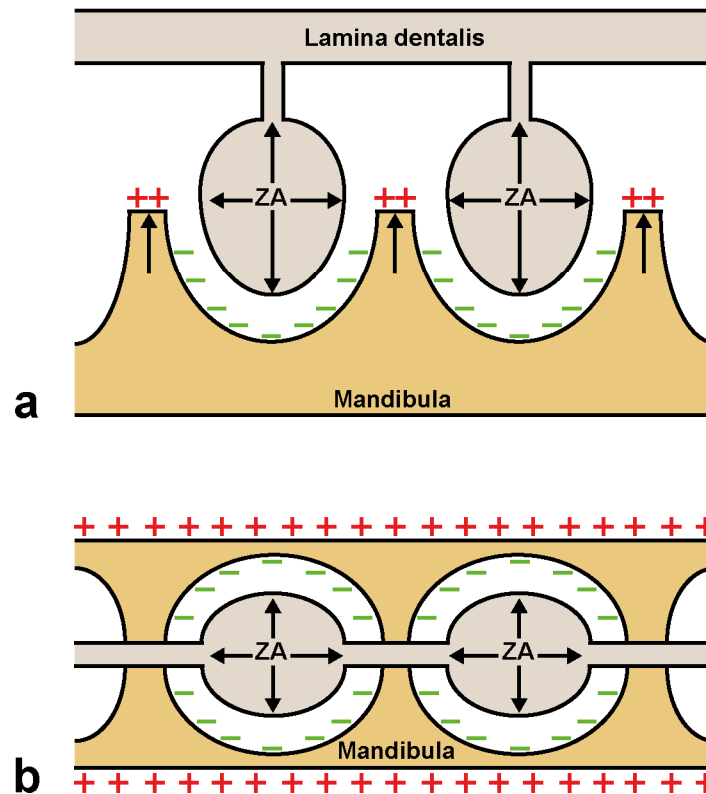


Abb. 52: Schematische Darstellung der morphologischen Entwicklung der knöchernen Krypten und Septen
a) Sagittalschnitt: Die Zahnanlagen (ZA) dehnen sich aus, was zu einer Resorption (grün) des Knochens unterhalb der Zahnanlagen führt. Zwischen den Zahnanlagen und marginal wächst (rot) der Knochen nach kranial.
b) Horizontalschnitt. Auch seitlich der Zahnanlagen wird der Knochen resorbiert. Gleichzeitig wächst der Knochen in die Breite. Dies führt zu einer zentrifugalen Größenzunahme der Krypten.
 Wesentlich komplexer sind die Wachstumsvorgänge der knöchernen Septen. Sie wachsen nach kranial bei gleichzeitig seitlicher Resorption. Auf diese Weise werden sie zunehmend schmaler und teilweise wieder abgebaut. Zusätzlich bewegen sich die Zahnkeime durch die Längenzunahme der Mandibula und durch die Vergrößerung des Zahnbogens vermutlich gegeneinander, wodurch Scherkräfte entstehen könnten.

6.3.6 Ossifikation der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen

In der vorliegenden histologischen Studie konnten alle drei Arten der Ossifikation im Bereich der Zahnanlagen beobachtet werden: desmale, perichondrale und enchondrale Ossifikation.

Der Knochen im Bereich der Zahnanlagen wird überwiegend durch desmale Ossifikation gebildet. An nahezu allen lateralen und lingualen Außenflächen sind dichte Osteoblastensäume und verdichtetes Mesenchym entsprechend des Periosts zu erkennen. Stellenweise finden sich auch einzelne Osteoblastenreihen. Eine generell überwiegend desmale Ossifikation der Mandibula wird in der Literatur häufig beschrieben [Nanci und Ten Cate 2003, Radlanski et al. 2003, Schröder 2000, Schumacher und Schmidt 1990].

Apikal und lingual der Milchschnidezahnanlagen verläuft der Meckelsche Knorpel. Er bildet

hier den knorpeligen Boden der Krypten bis zur SSL von 86 mm (12. Woche). Ab der SSL von 70 mm (10. Woche) ist stellenweise eine dünne Schicht perichondral gebildeten Knochens zwischen den Zahnanlagen und dem Meckelschem Knorpel nachweisbar. In der folgenden Entwicklung entstehen große Teile des Knochens lingual und apikal der Frontzahnanlagen durch perichondrale Ossifikation des Meckelschen Knorpels (Abb. 15). Diese ist in der Literatur bisher selten erwähnt worden [Rodriguez-Vazquez et al. 1997, Wyganowska-Swiatkowska und Przystanska 2011]. Für die Entstehung des Knochens seitlich des Meckelschen Knorpels können Scherkräfte vermutet werden, bedingt durch das Längenwachstum (Stemmkörperwachstum) des Knorpels [Blehschmidt und Freeman 2004, Radlanski 2011]. Das Abknicken des Meckelschen Knorpels (S-Form [Kjaer et al. 1999]) ist in Abb. 51 zu erkennen und spricht für ein stärkeres Längenwachstum des Knorpels im Vergleich zum umgebenden Gewebe.

Eine klassische enchondrale Ossifikation, wie von einigen Autoren für den intramandibulären Teil des Meckelschen Knorpels (anterior des Foramen mentale bis zur Symphyse) angegeben [Dorskocil 1989, Harada und Ishizeki 1998, Ishizeki et al. 1999, Kjaer et al. 1999, Rodriguez-Vazquez et al. 1997], konnte kaum beobachtet werden. Den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung zufolge, ist ab der 10. Woche (68 mm SSL) eine zunehmende Resorption des Meckelschen Knorpels und das Einwachsen perichondral gebildeten Knochens anzunehmen, ähnlich der Vorgänge zur Bildung der Diaphyse des Röhrenknochens (Abb. 53).

Allerdings verbleiben im Zuge der Resorption des Meckelschen Knorpels einige kleinere Reste apikal in den Krypten der Anlagen des i_1 und i_2 (Abb. 29). Sie ossifizieren vermutlich enchondral. Ab der SSL von 87 mm (12. Woche) sind weitere Knorpelinseln unregelmäßig im Knochen entlang der Zahnanlagen verteilt. Die Knorpelanteile mesial und lingual der Anlage des i_1 und distal der Anlage des i_2 könnten weitere Reste des Meckelschen Knorpels repräsentieren. Durch die dreidimensionale Veranschaulichung der topografischen Verhältnisse in der vorliegenden Untersuchung lässt sich allerdings feststellen, dass die Knorpelinseln labial der Anlage des i_1 und i_2 und bukkal der Anlage des m_1 , m_2 und M_1 vom Meckelschen Knorpel unabhängige sekundäre Knorpel darstellen. Sekundäre Knorpel sind in der Mandibula bereits für den Processus condylaris, Processus coronoideus, die Symphysenregion, den aufsteigenden Ast und den Angulus mandibularis beschrieben [Goret-Nicaise 1982, Kjaer et al. 1999, Merida-Velasco et al. 1999, Radlanski et al. 2003]. Im Bereich der Zahnanlagen sind sie bisher nicht erwähnt worden. Damit können die knöchernen Krypten als ein weiteres Reservoir für sekundäre Knorpel während der Entwicklung der Mandibula angesehen werden.

Interessanterweise sind diese Knorpelinseln in der vorliegenden Studie stetig mit Chondroklasten besetzt (Abb. 48), was einer typischen enchondralen Ossifikation mit Apoptose der Chondrozyten,

Gefäßeinsprossung und Knochenneubildung entspricht [Eames et al. 2004, Ishizeki et al. 1999]. Eine Transformation der Chondrozyten in Osteoblasten ist dagegen umstritten [Enlow 1990, Hall 1972, Harada und Ishizeki 1998]. Die Entstehung dieser Knorpelinseln, bedingt durch den hydrostatischen Druck aufgrund der Volumenzunahme der Zahnanlage, könnte die Differenzierung der Osteochondroprogenitorzelle in Chondroblasten stimulieren [Eames et al. 2004]. Unter Scherkräften differenzieren sich diese gemeinsamen Vorläuferzellen dagegen zu Osteoblasten [Blehschmidt und Freeman 2004, de la Fuente und Helms 2005, Radlanski und Renz 2007].



Abb. 53: Resorption des Meckelschen Knorpels mit perichondraler Ossifikation

Fetus 95 mm SSL, 12./13. Woche (FLO 010689). Sagittalschnitt durch den Meckelschen Knorpel, kaudal der rechten zweiten Milchschneidezahnanlage der Mandibula. HE-Färbung.

6.3.7 Morphologie des Zahnsäckchens

Die vorliegende Untersuchung stellt die morphologische Veränderung des Zahnsäckchens während der Odontogenese dar. Im Kappenstadium ist das Schmelzorgan von verdichtetem Mesenchym umgeben. Histologisch bestehen in der HE- und Trichrom-Färbung keine Unterschiede zwischen den zentralen und lateralen Anteilen des Mesenchyms und das Zahnsäckchen ist nicht von der Papille abgrenzbar (Abb. 54). In der folgenden Entwicklung verdichtet sich das unmittelbar umgebende Mesenchym zunehmend. Zum Knochen hin wird das Mesenchym lockerer. Im frühen Glockenstadium lässt sich das stark verdichtete Mesenchym der Zahnanlage gut vom umgebenden Gewebe unterscheiden und an einigen Stellen ist topografisch eine Differenzierung zwischen Zahnsäckchen und Papille möglich. Ab dem späten Glockenstadium ist durch die Ausbildung der *zervikalen Schlinge*³⁵ die Papille räumlich deutlich abgegrenzt. Mit fortschreitender Entwicklung wird auch eine histologische Unterscheidung möglich, da sich das verdichtete Mesenchym des Zahnsäckchens in flachen, konzentrischen Lagen zum Schmelzorgan und zur Papille ausrichtet. Es ist reich an Kollagen und formiert sich zu einer dünnen, gefäßreichen Außenkontur der Zahnanlage. Bei Zahnhartsubstanzbildung erscheint es sehr filigran und dünn und ist lichtmikroskopisch häufig kaum mehr zu identifizieren.

Die Verwendung der Bezeichnungen *Zahnsäckchen* und *Papille* während des Kappenstadiums [Avery et al. 2002, Nanci und Ten Cate 2003] erscheint verfrüht. Entsprechend der oben erwähnten Ergebnisse sollten diese Begriffe erst ab dem Glockenstadium verwendet werden [Radlanski 2011, Schröder 2000]. Die morphologische Unterscheidung von drei verschiedenen Schichten innerhalb des Zahnsäckchens [Cho und Garant 2000, Diep et al. 2009, Palmer und Lumsden 1987, Schumacher und Schmidt 1990] ließ sich nicht bestätigen. Übereinstimmend mit der Aussage einiger Autoren [Schröder 1986, Ten Cate 1997] stellt lediglich die innere Schicht das eigentliche Zahnsäckchen dar. Die zum Knochen hin liegende Schicht lockeren Bindegewebes kann nicht direkt der Zahnanlage zugordnet werden. Sie geht oral fließend in das umgebende Mesenchym über. In einigen Untersuchungen wurde die Wanderung von markierten Zellen des Zahnsäckchens in den Knochen beobachtet, woraus die Autoren schließen, dass sich der Alveolarknochen³⁶ aus dem Zahnsäckchen entwickelt. [Diekwisch 2002, Diep et al. 2009]. Versuche zur Transplantation des Zahnsäckchens kamen zu gleichen Schlussfolgerungen [Palmer

³⁵ Entsteht durch die Proliferation am Übergang des äußeren und inneren Schmelzepithels [Nanci und Ten Cate 2003, Radlanski 2011].

³⁶ Auf die von einigen Autoren irreführende Verwendung des Begriffes *Alveolarknochen* während der Zahnentwicklung ist in Abschnitt 6.3.1 hingewiesen worden.

und Lumsden 1987, Ten Cate und Mills 1972]. Dagegen lässt sich bei der Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur dreidimensionalen Entwicklung annehmen, dass der Großteil der Krypten, wie von einige Autoren angegeben [Baume 1953, Schröder 1986, Sperber et al. 2010], aus dem basalen Kieferknochen entsteht. Es finden sich keine separaten knöchernen Anteile, die sich aus dem Zahnsäckchen bilden, sondern der Knochen wächst aktiv appositionell um die Zahnanlagen und wird unterhalb dieser resorbiert. Als wahrscheinlich gilt dagegen eine molekulare Regulation des Knochenbaus im Bereich der Zahnanlagen durch das Zahnsäckchen.

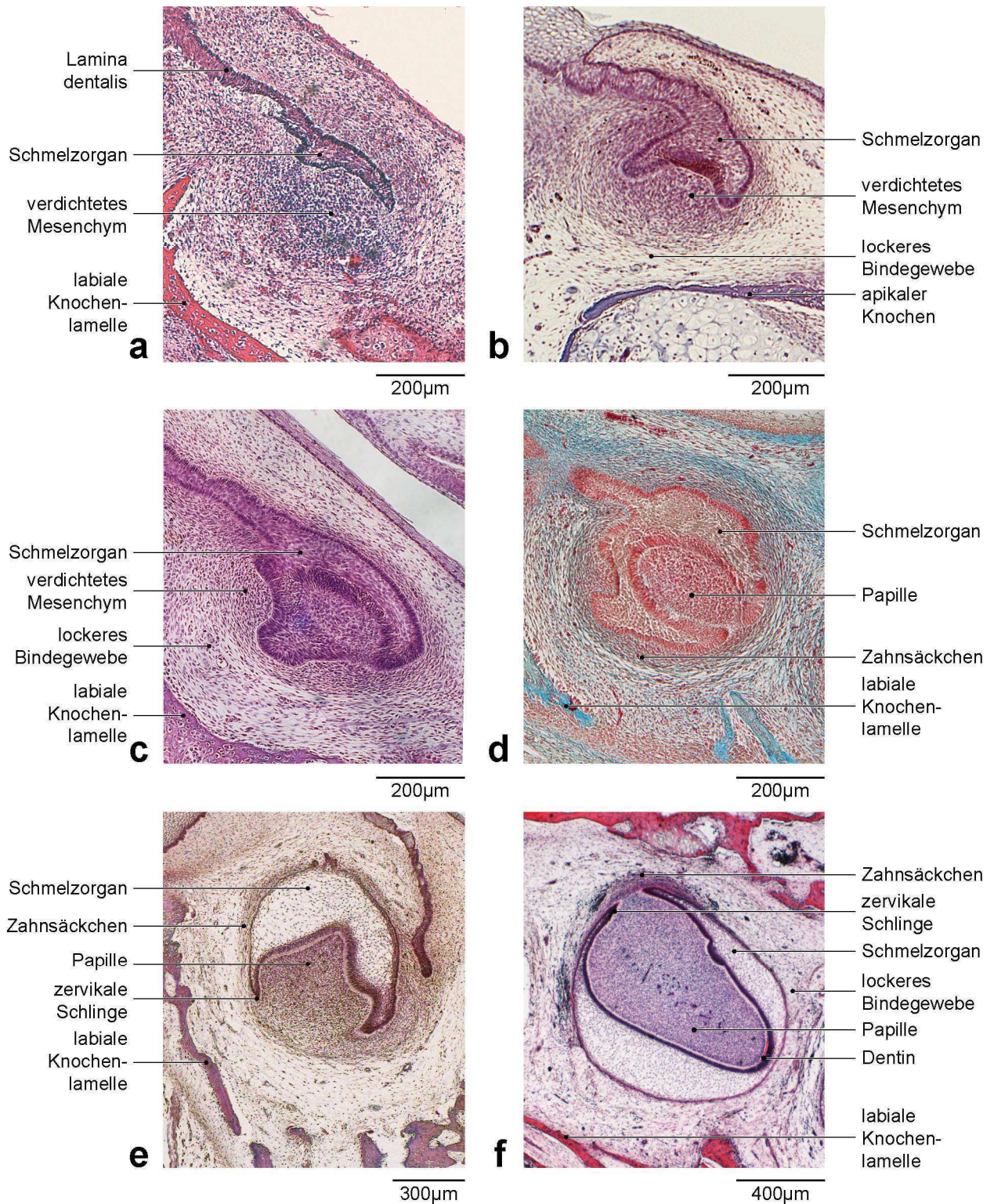


Abb. 54: Morphologie des Zahnsäckchens in den Stadien 68–160 mm SSL (10.-18. Woche)

Histologischer Schnitt durch die rechte zweite Milchschneidezahnanlage der Mandibula. HE-Färbungen.

a) Fetus 68 mm SSL, 10. Woche (ART 270694). Horizontalschnitt. Kappenstadium mit verdichtetem Mesenchym.

b) Fetus 70 mm SSL, 10. Woche (YPS 110489). Sagittalschnitt. Kappenstadium.

c) Fetus 76 mm SSL, 11. Woche (FUL 140489). Horizontalschnitt. Übergang in das frühe Glockenstadium.

d) Fetus 87 mm SSL, 12. Woche (DES 200597). Horizontalschnitt. Trichrom-Färbung. Frühes Glockenstadium mit Zahnsäckchen und Papille.

e) Fetus 95 mm SSL, 12./13. Woche (FLO 010689). Sagittalschnitt. Spätes Glockenstadium.

f) Fetus 160 mm SSL, 18. Woche (PIT 180494). Horizontalschnitt. Zahnhartsubstanzbildung.

6.3.8 3D-Rekonstruktion und molekulare Regulation

Die Erstellung von 3D-Modellen mit Charakterisierung der Knochenoberflächen in Apposition, Resorption und Ruhezone bildet ein histomorphologisches Grundgerüst zur Ermittlung induktiver und molekulargenetischer Abhängigkeiten³⁷.

Die Fülle an Signalstoffen im sogenannten Tooth-Bone-Interface [Fleischmannova et al. 2010] nimmt rasant zu und stößt noch immer auf eine mangelnde dreidimensionale Vorstellung der Entwicklungsvorgänge des Kieferknochens. Die vorliegende Untersuchung kann einen Beitrag zur räumlichen Zuordnung dieser Regulierungsprozesse während der Zahnentwicklung leisten und beispielsweise ein Screening nach entsprechenden Faktoren sowie die Ermittlung der Wirkstrecke erleichtern. Die intensiven Signalinteraktionen zwischen der sich entwickelnden Zahnanlage und dem umgebenden Knochen wurden bis heute nicht vollständig ermittelt [Fleischmannova et al. 2010, Ohazama et al. 2004, Tucker und Sharpe 2004]. Aber es können regelmäßige Signalwege, wie sie zum Zeitpunkt der Eruption ablaufen, vermutet werden [Marks 1981, Wise und King 2008].

Mechanische Kräfte sind für Wachstum und Entwicklung von entscheidender Bedeutung [Benjamin und Hillen 2003, Blechschmidt und Freeman 2004, Ingber 2005, 2006, Mammoto und Ingber 2010, Radlanski und Renz 2007]. Doch trotz vieler Erkenntnisse ist weiterhin unklar, wie genau die Mechanismen zur Regulation der Knochenbildung funktionieren [Pogoda et al. 2005]. Wie zum Beispiel ist die Vermittlung der mechanischen Kräfte in biochemische Signale des Tooth–Bone–Interface gestaltet? In wie weit kann das, für das postnatale bone remodeling bekannte, Modell der Mechanotransduktion zur Erklärung der Krypten- und Septenbildung beitragen [Burger und Klein-Nulend 1999, Duncan und Turner 1995, Frost 2001, Klein-Nulend et al. 2005]? Korreliert die Expression von bestimmten Signalen mit den Wachstumsvorgängen des Knochens während der Zahnentwicklung? Denkbar sind weiterführende histologische Untersuchungen an markierten Mäusen, um beispielsweise einen Zusammenhang zwischen der Expression von RANK im Zahnsäckchen und der morphologischen Reaktion des Knochens herzustellen. Dabei ermöglicht die 3D-Darstellung die Verknüpfung zwischen Gestaltbildung und molekularer Steuerung.

³⁷ In Zusammenarbeit mit der tschechischen Akademie der Wissenschaften, Prof. Dr. E. Matalova (GACR 524/08/JO32)

7 ZUSAMMENFASSUNG

Die Abhängigkeit des Alveolarknochens von der Präsenz der Zähne und die entsprechend komplexe knöcherne Struktur des Alveolarfortsatzes sind allgemein bekannt. Schon vor der Eruption besteht eine enge Beziehung zwischen den sich entwickelnden Zahnanlagen und dem sie umgebenden Knochen. Über die genaue pränatale Entwicklung des Knochens im Bereich der Zahnanlagen und die räumliche Anordnung der beteiligten Strukturen ist allerdings wenig bekannt. Intensiver untersucht ist dagegen die molekulare Steuerung des Knochenumbaus im sogenannten *Tooth-Bone-Interface*. Jedoch stößt die Fülle der entdeckten Faktoren auf eine mangelnde räumliche Zuordnung. Erst durch die dreidimensionale Darstellung können morphologisch bedeutsame Wachstumsvorgänge untersucht werden.

In diesem Zusammenhang stellte sich die Frage nach der morphologischen Entwicklung des Kieferknochens während der Zahnentwicklung.

Hierfür wurde im Rahmen des Projektes „Interaktionen zwischen Zahnanlage und Kieferknochen bei der Bildung des Alveolarfortsatzes“³⁸ die menschliche Mandibula anhand von 14 Schnittserien von Feten der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) 68 bis 160 mm (Glockenstadium der Zahnentwicklung) mikroskopisch untersucht. Davon wurden vier Schnittserien exemplarisch mit Hilfe der Software AnalySIS® dreidimensional rekonstruiert, der Knochen im Bereich der Zahnanlagen histomorphologisch auf Knochenumbauvorgänge (Resorptions-, Appositions- und Ruhezone) untersucht sowie systematische Abstandsmessungen durchgeführt.

Die ermittelten Ergebnisse führen zu folgenden Schlussfolgerungen:

1. Die Zahnanlagen entwickeln sich in *knöchernen Krypten*: Bereits pränatal besteht eine ausgeprägte Beziehung zwischen Zahnanlagen und Knochen. Diese unterscheidet sich strukturell zu den Verhältnissen im späteren Alveolarfortsatz. Da der Alveolarknochen und das Desmodont noch nicht gebildet sind, muss nomenklatorisch differenziert werden: Die Zahnentwicklung findet nicht in den Alveolen des Alveolarfortsatzes statt, sondern es bildet sich an der Mandibula zunächst eine *knöcherne Rinne*, welche die Zahnanlagen im Laufe der Entwicklung zunehmend umgibt, bis schließlich jeweils eine *knöcherne Krypte* entsteht. Diese bleiben bis zur SSL von 160 mm (18. Woche) unvollständig. Die labiale knöcherne Begrenzung der Milcheckzahnanlage fehlt in allen untersuchten Stadien. Mesial und distal dieser Anlage entstehen hingegen die ersten

³⁸ 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).

knöchernen Septen. Die Milchmolaren- und Milchschnidezahnkeime entwickeln sich jeweils in einem gemeinsamen *Kompartiment*, in welchem eine unvollständige Separation in Form von *Knochenvorsprüngen*, *Knochenfortsätzen* und *Knochengraten* zu erkennen ist.

2. Die Zahnanlagen senken sich in den Kieferknochen ein: Die *knöchernen Krypten* wachsen zentrifugal durch ein Zusammenspiel aus Knochenapposition und -resorption. Unterhalb der Zahnanlage finden intensive Knochenresorptionsvorgänge statt, vorzugsweise dort, wo der Abstand zwischen wachsender Zahnanlage und Mandibula geringer wird. An den Außenseiten der Krypten sowie marginal findet appositionelles Knochenwachstum statt. Knöcherne Septen sind ebenfalls Ergebnisse aktiven Knochenwachstums, wobei sie einem intensiven Umbau unterliegen.

3. Anteile der *knöchernen Krypte* entstehen durch chondrale Ossifikation: Der Kieferknochen im Bereich der Zahnanlagen weist alle drei Formen der Knochenbildung auf. Hauptsächlich findet desmale Ossifikation statt. Durch perichondrale Ossifikation des Meckelschen Knorpels bilden sich große Teile des Knochens lingual sowie kaudal der Zahnanlagen. Außerdem entwickelt sich an einigen Stellen sekundärer Knorpel in unmittelbarer Nähe der Zahnanlagen. Diese Anteile der Krypte sind vom Meckelschen Knorpel unabhängig und ossifizieren enchondral.

4. Der Kieferknochen entwickelt sich samt *knöcherner Krypten* als zusammenhängendes Gebilde: Separate knöcherne Anteile, die sich aus dem Zahnsäckchen bilden, sind nicht zu erkennen. Das Zahnsäckchen lässt sich innerhalb der Zahnanlage erst ab dem Glockenstadium topografisch und histologisch vom verdichteten Ektomesenchym differenzieren. Es umschließt in konzentrischen, kollagenreichen Lagen Schmelzorgan und Papille, wird zunehmend filigraner und ist schließlich kaum mehr zu erkennen.

Die vorliegenden 3D-Modelle mit Charakterisierung der Knochenoberfläche entsprechend des Umbauverhaltens bilden die Grundlage für weiterführende Untersuchungen zur Ermittlung mechanischer und molekulargenetischer Abhängigkeiten der Knochenbildung und des Knochenumbaus während der Zahnentwicklung.

8 SUMMARY

The dependence of the alveolar bone to the presence of teeth and the corresponding complex bony structure of the alveolar bone are well known. Even before the eruption of teeth, there is a close relationship between the developing tooth germs and surrounding bone. However, little is known about the exact prenatal development of the surrounding bone and the spatial arrangement of involving structures. In comparison, the molecular regulation of bone remodeling within the so-called *tooth-bone-interface* has been studied intensively. However, although there is an abundance of identified factors on the aforementioned area, unfortunately, there is still a lack of examination of spatial association. Only through three-dimensional reconstructions it is possible to examine the important morphological growth processes that occur.

Within this context, the morphological development of the jaws during tooth development is of high interest.

Over the course of the project "Interactions between tooth germs and jaw during formation of alveolar process"³⁹ the human mandible was examined microscopically in 14 serial sections of fetuses of crown-rump-length (CRL) 68 to 160 mm (bell stage of the tooth development). Four representative serial sections of these were reconstructed three-dimensionally using the software AnalySIS®. The bone was studied histologically on bone modeling processes (resorption, apposition and resting areas) and systematic distance measurements were conducted.

The results obtained lead to the following conclusions:

1. The tooth germs develop in *bony crypts*: There is a pronounced relationship between tooth germs and bone already in prenatal stages, but it differs structurally from the conditions in future alveolar process. Alveolar bone and periodontal ligament are not formed yet. Therefore, a differentiated nomenclature should be used. The tooth development does not take place in the alveoli of the alveolar process. First it starts with the formation of a *bony groove* in the mandible, which surrounds the tooth germs increasingly during development, until finally each one gets a *bony crypt*. They remain incomplete until CRL of 160 mm (18th week). The labial bony wall of the crypt of the deciduous canine germ is missing in all examined stages. But mesial and distal to this germ arise the first *bony septa*. The deciduous molar and incisor germs develop each in a common compartment in which is recognizable an incomplete separation in form of *bony*

³⁹ Supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG (Ra 428/1-9 and Ra 428/1-11), by the COST Action B8 in the years 1995 to 2001 and by the COST Action B23 2002-2007, and in cooperation with the Czech Academy of Sciences, Prof. Dr. E. Matalova (GACR 524/08/JO32)

protuberances, bony processes and bone ridges.

2. The tooth germs lower into the jaw: The *bony crypts* grow centrifugally through a combination of bone apposition and resorption. Below the tooth germs intensive bone resorption takes place, particularly where the distance between growing tooth germ and mandible gets reduced. Appositional bone growth takes place on the outer sides of the crypts and marginal. Bony septa are also results of active bone growth, though they undergo extensive remodeling.

3. Some parts of the *bony crypt* arise from chondral ossification: The tooth germs surrounding bone shows all three types of bone formation, although this bone occurs primarily through intramembranous ossification. Large parts of the bone lingual and caudal to the tooth germs are formed by perichondral ossification of Meckel's cartilage. In addition, in some places secondary cartilages develop in close vicinity to the tooth germs. These parts of the crypt are independent of the Meckel's cartilage and ossify endochondrally.

4. The jaw with its *bony crypts* develops as a coherent entity: Separate bony parts, which arise from the dental follicle, are not visible. The dental follicle can be differentiated topographically and histologically from dense ectomesenchyme only at the beginning of bell stage. It encloses in concentric and collagen-rich layers enamel organ and papilla, becoming increasingly intricate, and finally is hardly recognizable.

These present 3D-models with the characterization of bone surface according to bone remodeling form the basis for further studies especially determining mechanical and molecular genetic dependencies of bone formation and bone remodeling during tooth development.

9 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Aarden EM, Burger EH und Nijweide PJ: Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem* (1994); 55(3): p. 287-99.
- 2 Amling M, Neff L, Priemel M et al.: Progressive increase in bone mass and development of odontomas in aging osteopetrotic c-src-deficient mice. *Bone* (2000); 27(5): p. 603-10.
- 3 Avery JK, Steele PF und Avery N: Oral development and histology. 2. Edition. New York: Thieme (2002).
- 4 Avioli LV und Krane SM: Metabolic bone disease and clinically related disorders. 3.Edition. San Diago: Academic Press (1998).
- 5 Bakker AD, Soejima K, Klein-Nulend J et al.: The production of nitric oxide and prostaglandin E(2) by primary bone cells is shear stress dependent. *J Biomech* (2001); 34(5): p. 671-7.
- 6 Baron R, Neff L, Louvard D et al.: Cell-mediated extracellular acidification and bone resorption: evidence for a low pH in resorbing lacunae and localization of a 100-kD lysosomal membrane protein at the osteoclast ruffled border. *J Cell Biol* (1985); 101(6): p. 2210-22.
- 7 Baume LJ: The development of the lower permanent incisors and their supporting bone: A roentgenographic and histologic study in rhesus macaques. *American journal of orthodontics* (1953); 39(7): p. 526-544.
- 8 Benjamin M und Hillen B: Mechanical influences on cells, tissues and organs - 'Mechanical Morphogenesis'. *Eur J Morphol* (2003); 41(1): p. 3-7.
- 9 Blair HC: How the osteoclast degrades bone. *Bioessays* (1998); 20(10): p. 837-46.
- 10 Blechschmidt E: Der menschliche Embryo: Dokumentationen zur kinetischen Anatomie. Stuttgart: Friedrich-Karl Schattauer-Verlag (1963).
- 11 Blechschmidt E und Freeman B: The ontogenetic basis of human anatomy: a biodynamic approach to development from conception to birth. Berkeley: North Atlantic Books (2004).
- 12 Böcker FW und Becker R: Zahnentwicklung und Kieferwachstum. *Dtsch Zahnärztebl* (1965); 19: p. 454-462.
- 13 Bonewald LF: Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Ann N Y Acad Sci* (2007); 1116: p. 281-90.
- 14 Born G: Die Plattenmodellirmethode. *Archiv für Mikroskopische Anatomie* (1883); 22(1): p. 584-599.

- 15 Bradley EW und Oursler MJ: Osteoclast culture and resorption assays. *Methods Mol Biol* (2008); 455: p. 19-35.
- 16 Brodie AG: On the Growth of the Jaws and the Eruption of the Teeth. *The Angle Orthodontist* (1942); 12(3): p. 109-123.
- 17 Burger EH und Klein-Nulend J: Mechanotransduction in bone-role of the lacuno-canalicular network. *FASEB J* (1999); 13(9001): p. 101-12.
- 18 Cahill DR und Marks SC, Jr.: Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. *J Oral Pathol* (1980); 9(4): p. 189-200.
- 19 Cardoso L, Herman BC, Verborgt O et al.: Osteocyte apoptosis controls activation of intracortical resorption in response to bone fatigue. *J Bone Miner Res* (2009); 24(4): p. 597-605.
- 20 Cho MI und Garant PR: Development and general structure of the periodontium. *Periodontol 2000* (2000); 24: p. 9-27.
- 21 Cobourne MT und Sharpe PT: Tooth and jaw: molecular mechanisms of patterning in the first branchial arch. *Arch Oral Biol* (2003); 48(1): p. 1-14.
- 22 Colopy SA, Benz-Dean J, Barrett JG et al.: Response of the osteocyte syncytium adjacent to and distant from linear microcracks during adaptation to cyclic fatigue loading. *Bone* (2004); 35(4): p. 881-91.
- 23 D'Souza RN, Aberg T, Gaikwad J et al.: *Cbfa1* is required for epithelial-mesenchymal interactions regulating tooth development in mice. *Development* (1999); 126(13): p. 2911-20.
- 24 Dai XM, Zong XH, Akhter MP et al.: Osteoclast deficiency results in disorganized matrix, reduced mineralization, and abnormal osteoblast behavior in developing bone. *J Bone Miner Res* (2004); 19(9): p. 1441-51.
- 25 de la Fuente L und Helms JA: Head, shoulders, knees, and toes. *Dev Biol* (2005); 282(2): p. 294-306.
- 26 Diekwisch TG: Pathways and fate of migratory cells during late tooth organogenesis. *Connect Tissue Res* (2002); 43(2-3): p. 245-56.
- 27 Diep L, Matalova E, Mitsiadis TA et al.: Contribution of the tooth bud mesenchyme to alveolar bone. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* (2009); 312B(5): p. 510-7.
- 28 Dietze AM: Modellierung- und Remodellierungsvorgänge bei der pränatalen Morphogenese der Maxilla und des Os palatinum des Menschen unter Berücksichtigung benachbarter Strukturen. Berlin: Charite - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Diss (2008).

- 29 Domon T und Wakita M: Electron microscopic and histochemical studies of the mononuclear osteoclast of the mouse. *Am J Anat* (1991); 192(1): p. 35-44.
- 30 Duskocil M: Mechanism of the reduction of Meckel's cartilage in man. *Folia Morphol (Praha)* (1989); 37(1): p. 113-8.
- 31 Ducy P: Cbfa1: a molecular switch in osteoblast biology. *Dev Dyn* (2000); 219(4): p. 461-71.
- 32 Duncan RL und Turner CH: Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int* (1995); 57(5): p. 344-58.
- 33 Eames BF, De La Fuente L und Helms JA: Molecular ontogeny of the skeleton. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews* (2003); 69(2): p. 93-101.
- 34 Eames BF, Sharpe PT und Helms JA: Hierarchy revealed in the specification of three skeletal fates by Sox9 and Runx2. *Dev Biol* (2004); 274(1): p. 188-200.
- 35 Enlow DH: Facial growth. 3.Edition. Philadelphia: Saunders (1990).
- 36 Eriksen EF: Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord* (2010); 11(4): p. 219-27.
- 37 Evans DJ und Noden DM: Spatial relations between avian craniofacial neural crest and paraxial mesoderm cells. *Dev Dyn* (2006); 235(5): p. 1310-25.
- 38 Fleischmannova J, Matalova E, Sharpe PT et al.: Formation of the tooth-bone interface. *J Dent Res* (2010); 89(2): p. 108-15.
- 39 Frost HM: Bone remodelling dynamics. Springfield: Charles C Thomas Company (1963).
- 40 Frost HM: From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. *Anat Rec* (2001); 262(4): p. 398-419.
- 41 Garant PR: Oral cells and tissues. Chicago: Quintessence Pub. Co (2003).
- 42 Gaunt PN und Gaunt WA: Three dimensional reconstruction in biology. London: Pitman Medical Publications (1978).
- 43 Gedrange T, Mai R, Weingaertner J et al.: Finite element representation of bone substitute remodelling in the jaw bone. *Biomed Tech (Berl)* (2008); 53(5): p. 220-3.
- 44 Goldberg M, Septier D, Bourd K et al.: The dentino-enamel junction revisited. *Connect Tissue Res* (2002); 43(2-3): p. 482-9.
- 45 Goret-Nicaise M: The mandibular symphysis of the newborn. Histologic and microradiographic study. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* (1982); 83(5): p. 266-72.

- 46 Hall BK: Immobilization and cartilage transformation into bone in the embryonic chick. *Anat Rec* (1972); 173(4): p. 391-403.
- 47 Hambli R, Katerchi H und Benhamou CL: Multiscale methodology for bone remodelling simulation using coupled finite element and neural network computation. *Biomech Model Mechanobiol* (2011); 10(1): p. 133-45.
- 48 Harada S, Rodan SB und Rodan GA: Expression and regulation of vascular endothelial growth factor in osteoblasts. *Clin Orthop Relat Res* (1995)(313): p. 76-80.
- 49 Harada Y und Ishizeki K: Evidence for transformation of chondrocytes and site-specific resorption during the degradation of Meckel's cartilage. *Anat Embryol (Berl)* (1998); 197(6): p. 439-50.
- 50 Hinrichsen KV und Beier HM: *Humanembryologie: Lehrbuch und Atlas der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag (1990).
- 51 His W: Über die Methoden der plastischen Rekonstruktion und über deren Bedeutung für Anatomie und Entwicklungsgeschichte. *Anat Anz* (1887)(2): p. 382-394.
- 52 Hohmann EL, Levine L und Tashjian AH, Jr.: Vasoactive intestinal peptide stimulates bone resorption via a cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent mechanism. *Endocrinology* (1983); 112(4): p. 1233-9.
- 53 Hunter J: *The natural history of the human teeth: explaining their structure, use, formation, growth, and diseases*. London: J. Johnson (1778).
- 54 Ingber DE: Mechanical control of tissue growth: function follows form. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2005); 102(33): p. 11571-2.
- 55 Ingber DE: Mechanical control of tissue morphogenesis during embryological development. *Int J Dev Biol* (2006); 50(2-3): p. 255-66.
- 56 Irie K und Ozawa H: Relationships between tooth eruption, occlusion and alveolar bone resorption: histochemical and cytological studies of bone remodeling on rat incisor alveolar bone facing the enamel after root resection. *Arch Histol Cytol* (1990); 53(5): p. 511-22.
- 57 Ishizeki K, Saito H, Shinagawa T et al.: Histochemical and immunohistochemical analysis of the mechanism of calcification of Meckel's cartilage during mandible development in rodents. *J Anat* (1999); 194(2): p. 265-77.
- 58 Jäger A: *Untersuchung der Remodellierungsvorgänge an der Lamina dura menschlichen Alveolarknochens: Entwicklung und Anwendung eines halbautomatischen Meßsystems zur histomorphometrischen Analyse*. Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH (1996).
- 59 Jernvall J und Thesleff I: Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev* (2000); 92(1): p. 19-29.

- 60 Jerosch J, Bader A und Uhr G: Knochen: curasan Taschenatlas spezial. Stuttgart: Thieme (2002).
- 61 Khosla S: Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* (2001); 142(12): p. 5050-5.
- 62 Kim JY, Cho SW, Hwang HJ et al.: Evidence for expansion-based temporal BMP4/NOGGIN interactions in specifying periodontium morphogenesis. *Cell Tissue Res* (2007); 330(1): p. 123-32.
- 63 Kjaer I: Correlated appearance of ossification and nerve tissue in human fetal jaws. *J Craniofac Genet Dev Biol* (1990); 10(3): p. 329-36.
- 64 Kjaer I und Bagheri A: Prenatal development of the alveolar bone of human deciduous incisors and canines. *Dent Res* (1999); 78(2): p. 667-672.
- 65 Kjaer I, Keeling J und Hansen BF: The prenatal human cranium: normal and pathologic development: Munksgaard (1999).
- 66 Kjaer MS und Kjaer I: Human fetal hand size and hand maturity in the first half of the prenatal period. *Early Hum Dev* (1998); 50(2): p. 193-207.
- 67 Klein-Nulend J, Bacabac RG und Mullender MG: Mechanobiology of bone tissue. *Pathol Biol (Paris)* (2005); 53(10): p. 576-80.
- 68 Knothe Tate ML, Steck R, Forwood MR et al.: In vivo demonstration of load-induced fluid flow in the rat tibia and its potential implications for processes associated with functional adaptation. *J Exp Biol* (2000); 203(18): p. 2737-45.
- 69 Komori T: Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2. *Cell Tissue Res* (2010); 339(1): p. 189-95.
- 70 Komori T, Yagi H, Nomura S et al.: Targeted disruption of *Cbfa1* results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell* (1997); 89(5): p. 755-64.
- 71 Kulkarni RN, Bakker AD, Everts V et al.: Inhibition of osteoclastogenesis by mechanically loaded osteocytes: involvement of MEPE. *Calcif Tissue Int* (2010); 87(5): p. 461-8.
- 72 Landsberger R: Histologische Untersuchungen über das alveoläre Wachstum und seine Beziehung zu der Entwicklung des Zahnkeimes. *Deutsche Monatschr f Zahnh* (1923); 41: p. 417.
- 73 Lang G: Histotechnik: Praxislehrbuch für die Biomedizinische Analytik. Wien, New York: Springer (2006).
- 74 Li G, Cui Y, McIlmurray L et al.: rhBMP-2, rhVEGF(165), rhPTN and thrombin-related peptide, TP508 induce chemotaxis of human osteoblasts and microvascular endothelial cells. *J Orthop Res* (2005); 23(3): p. 680-5.

- 75 Linkhart TA, Mohan S und Baylink DJ: Growth factors for bone growth and repair: IGF, TGF beta and BMP. *Bone* (1996); 19(1): p. 1-12.
- 76 Lungova V, Radlanski RJ, Tucker AS et al.: Tooth-bone morphogenesis during postnatal stages of mouse first molar development. *J Anat* (2011); 218(6): p. 699-716.
- 77 Mammoto T und Ingber DE: Mechanical control of tissue and organ development. *Development* (2010); 137(9): p. 1407-20.
- 78 Marks SC, Jr.: Tooth eruption depends on bone resorption: experimental evidence from osteopetrotic (ia) rats. *Metab Bone Dis Relat Res* (1981); 3(2): p. 107-15.
- 79 Marks SC, Jr. und Schroeder HE: Tooth eruption: theories and facts. *Anat Rec* (1996); 245(2): p. 374-93.
- 80 Marotti G: The osteocyte as a wiring transmission system. *J Musculoskelet Neuronal Interact* (2000); 1(2): p. 133-6.
- 81 Merida-Velasco JR, Rodriguez-Vazquez JF, Merida-Velasco JA et al.: Development of the human temporomandibular joint. *Anat Rec* (1999); 255(1): p. 20-33.
- 82 Meyer EP und Domanico VJ: Three-dimensional reconstruction: a tissue embedding method for alignment of serial sections. *J Neurosci Methods* (1988); 26(2): p. 129-32.
- 83 Miller SC, de Saint-Georges L, Bowman BM et al.: Bone lining cells: structure and function. *Scanning Microsc* (1989); 3(3): p. 953-60; 960-1.
- 84 Mina M: Regulation of mandibular growth and morphogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* (2001); 12(4): p. 276-300.
- 85 Minkin C: Bone acid phosphatase: tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclast function. *Calcif Tissue Int* (1982); 34(3): p. 285-90.
- 86 Miyamoto T und Suda T: Differentiation and function of osteoclasts. *Keio J Med* (2003); 52(1): p. 1-7.
- 87 Monsour PA und Dudhia R: Implant radiography and radiology. *Australian Dental Journal* (2008); 53(1): p. 11-25.
- 88 Mulisch M und Welsch U: *Romeis Mikroskopische Technik*. 18.Aufl. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag (2010).
- 89 Murshed M, Harmey D, Millan JL et al.: Unique coexpression in osteoblasts of broadly expressed genes accounts for the spatial restriction of ECM mineralization to bone. *Genes Dev* (2005); 19(9): p. 1093-104.
- 90 Nanci A und Ten Cate AR: *Ten Cate's oral histology: development, structure, and function*. 6. Edition. St. Louis: Mosby (2003).

- 91 Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR et al.: Carranza's clinical periodontology. 11. Edition. St. Louis: Elsevier - Health Sciences Division (2011).
- 92 Nimigean VR, Nimigean V, Bencze MA et al.: Alveolar bone dehiscences and fenestrations: an anatomical study and review. Rom J Morphol Embryol (2009); 50(3): p. 391-7.
- 93 Norberg O: Die Morphogenese der primitiven Zahnalveolen beim Menschen und ihre Bedeutung für die Stellungsanomalien der Zähne. Anat Embryol (1933); 100(3): p. 394-432.
- 94 O'Rahilly R und Muller F: Developmental stages in human embryos: revised and new measurements. Cells Tissues Organs (2010); 192(2): p. 73-84.
- 95 Ohazama A, Courtney JM und Sharpe PT: Opg, Rank, and Rankl in tooth development: co-ordination of odontogenesis and osteogenesis. J Dent Res (2004); 83(3): p. 241-4.
- 96 Olsen BR, Reginato AM und Wang W: Bone development. Annu Rev Cell Dev Biol (2000); 16: p. 191-220.
- 97 Ongaro I, Sperber GH, Machin GA et al.: Fiducial points for three-dimensional computer-assisted reconstruction of serial light microscopic sections of umbilical cord. Anat Rec (1991); 229(2): p. 285-9.
- 98 Orbán B: Beziehungen zwischen Zahn und Knochen. Bewegung der Zahnkeime. Anatomy and Embryology (1927); 83(5): p. 804-816.
- 99 Orliaguet T, Dechelotte P, Scheye T et al.: The relationship between Meckel's cartilage and the development of the human fetal mandible. Surg Radiol Anat (1993); 15(2): p. 113-8.
- 100 Osborn JW und Price DG: An autoradiographic study of periodontal development in the mouse. J Dent Res (1988); 67(2): p. 455-61.
- 101 Otto F, Kanegane H und Mundlos S: Mutations in the RUNX2 gene in patients with cleidocranial dysplasia. Hum Mutat (2002); 19(3): p. 209-16.
- 102 Palmer RM und Lumsden AG: Development of periodontal ligament and alveolar bone in homografted recombinations of enamel organs and papillary, pulpal and follicular mesenchyme in the mouse. Arch Oral Biol (1987); 32(4): p. 281-9.
- 103 Papachristou DJ, Papachroni KK, Basdra EK et al.: Signaling networks and transcription factors regulating mechanotransduction in bone. Bioessays (2009); 31(7): p. 794-804.
- 104 Pekka N: Gene expression in tooth (WWW database). <http://bite-it.helsinki.fi>: Developmental Biology Programme of the University of Helsinki (1996).
- 105 Pogoda P, Priemel M, Rueger JM et al.: Bone remodeling: new aspects of a key process that controls skeletal maintenance and repair. Osteoporos Int (2005); 16(2): p. 18-24.

- 106 Proff P und Romer P: The molecular mechanism behind bone remodelling: a review. *Clin Oral Investig* (2009); 13(4): p. 355-62.
- 107 Proffit WR und Frazier-Bowers SA: Mechanism and control of tooth eruption: overview and clinical implications. *Orthod Craniofac Res* (2009); 12(2): p. 59-66.
- 108 Radlanski RJ: Contributions to the development of human deciduous tooth primordia. Illinois: Quintessence Pub. Co. (1993).
- 109 Radlanski RJ: Morphogenesis of human tooth primordia: the importance of 3D computer-assisted reconstruction. *Int J Dev Biol* (1995); 39(1): p. 249-56.
- 110 Radlanski RJ: Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie. 1.Aufl. Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH (2011).
- 111 Radlanski RJ und Jäger A: Computergestützte 3-D-Rekonstruktion zur Darstellung embryonaler Gestaltentwicklung. *Wiss Z Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald* (1990)(39-40): p. 68-9.
- 112 Radlanski RJ und Renz H: An atlas of prenatal development of the human orofacial region. *European Journal of Oral Sciences* (2010); 118(4): p. 321-324.
- 113 Radlanski RJ und Renz H: Genes, forces and forms: mechanical aspects during prenatal craniofacial development. *Developmental Dynamics* (2007); 235(Craniofacial Development Special Issue): p. 1219-29.
- 114 Radlanski RJ, Renz H, Kalinke U et al.: Preantatal formation of the maxillary and mandibular alveolar bone in humans. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* (2010); 49: p. 113-115.
- 115 Radlanski RJ, Renz H und Klarkowski MC: Prenatal development of the human mandible. 3D reconstructions, morphometry and bone remodelling pattern, sizes 12-117 mm CRL. *Anat Embryol (Berl)* (2003); 207(3): p. 221-32.
- 116 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): p. 3-8.
- 117 Ralston SH, Ho LP, Helfrich MH et al.: Nitric oxide: a cytokine-induced regulator of bone resorption. *J Bone Miner Res* (1995); 10(7): p. 1040-9.
- 118 Rodriguez-Vazquez JF, Merida-Velasco JR, Merida-Velasco JA et al.: Development of Meckel's cartilage in the symphyseal region in man. *Anat Rec* (1997); 249(2): p. 249-54.
- 119 Sadler TW: Langman's medical embryology. 11th. Baltimore, Philadelphia: Lippincott William & Wilkins (2010).

- 120 Schröder HE: Orale Strukturbiologie: Entwicklungsgeschichte, Struktur und Funktion normaler Hart- und Weichgewebe der Mundhöhle und des Kiefergelenks. 5.Aufl. Stuttgart: Thieme (2000).
- 121 Schröder HE: The periodontium. Handbook of microscopic anatomy. Berlin: Springer-Verlag (1986).
- 122 Schumacher GH und Schmidt H: Anatomie und Biochemie der Zähne. 4. Aufl. Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit (1990).
- 123 Sharpe PT: Homeobox genes and orfacial development. *Connect Tissue Research* (1995); 32(1-4): p. 17-25.
- 124 Shirakabe K, Terasawa K, Miyama K et al.: Regulation of the activity of the transcription factor Runx2 by two homeobox proteins, Msx2 and Dlx5. *Genes Cells* (2001); 6(10): p. 851-6.
- 125 Silvestrini G, Ballanti P, Patacchioli F et al.: Detection of osteoprotegerin (OPG) and its ligand (RANKL) mRNA and protein in femur and tibia of the rat. *J Mol Histol* (2005); 36(1-2): p. 59-67.
- 126 Sodek J und McKee MD: Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontol 2000* (2000); 24: p. 99-126.
- 127 SoftImagingSolutionsGmbH: analiSIS® Benutzerhandbuch 3D-Bearbeitung. Münster: Olympus (2008).
- 128 Sperber GH, Sperber SM und Guttman GD: Craniofacial Embryogenetics and Development. 2.Edition. Shelton: People's Medical Pub. House USA (2010).
- 129 Tan SD, de Vries TJ, Kuijpers-Jagtman AM et al.: Osteocytes subjected to fluid flow inhibit osteoclast formation and bone resorption. *Bone* (2007); 41(5): p. 745-51.
- 130 Ten Cate AR: The development of the periodontium - a largely ectomesenchymally derived unit. *Periodontol 2000* (1997); 13(1): p. 9-19.
- 131 Ten Cate AR und Mills C: The development of the periodontium: The origin of alveolar bone. *The Anatomical Record* (1972); 173(1): p. 69-77.
- 132 Thesleff I: Homeobox genes and growth factors in regulation of craniofacial and tooth morphogenesis. *Acta Odontol Scand* (1995); 53(3): p. 129-34.
- 133 Tucker A und Sharpe P: The cutting-edge of mammalian development; how the embryo makes teeth. *Nat Rev Genet* (2004); 5(7): p. 499-508.
- 134 Tucker AS, Matthews KL und Sharpe PT: Transformation of tooth type induced by inhibition of BMP signaling. *Science* (1998); 282(5391): p. 1136-8.
- 135 Väänänen HK und Laitala-Leinonen T: Osteoclast lineage and function. *Arch Biochem Biophys* (2008); 473(2): p. 132-8.

- 136 Väänänen HK, Zhao H, Mulari M et al.: The cell biology of osteoclast function. *J Cell Sci* (2000); 113(3): p. 377-81.
- 137 Vignery A und Baron R: Dynamic histomorphometry of alveolar bone remodeling in the adult rat. *Anat Rec* (1980); 196(2): p. 191-200.
- 138 Weinmann JP: Bone Changes Related to Eruption of the Teeth. *The Angle Orthodontist* (1941); 11(2): p. 83-99.
- 139 Wetzel G: Lehrbuch der Anatomie für Zahnärzte und Studierende der Zahnheilkunde. 3. Aufl. Jena: Fischer (1933).
- 140 Whitmore I: Terminologia Embryologica. <http://www.unifr.ch/ifaa/>: International Federation of Associations of Anatomists (2009).
- 141 Wise GE und King GJ: Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res* (2008); 87(5): p. 414-34.
- 142 Wyganowska-Swiatkowska M und Przystanska A: The Meckel's cartilage in human embryonic and early fetal periods. *Anat Sci Int* (2011); 86(2): p. 98-107.
- 143 Yada M, Yamaguchi K und Tsuji T: NGF stimulates differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* (1994); 205(2): p. 1187-93.
- 144 Yamazaki H, Tsuneto M, Yoshino M et al.: Potential of dental mesenchymal cells in developing teeth. *Stem Cells* (2007); 25(1): p. 78-87.
- 145 Yang Y: Skeletal morphogenesis during embryonic development. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* (2009); 19(3): p. 197-218.
- 146 Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al.: Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* (1998); 139(3): p. 1329-37.
- 147 Yelick PC und Vacanti JP: Bioengineered teeth from tooth bud cells. *Dent Clin North Am* (2006); 50(2): p. 191-203.
- 148 Yoshikawa DK und Kollar EJ: Recombination experiments on the odontogenic roles of mouse dental papilla and dental sac tissues in ocular grafts. *Arch Oral Biol* (1981); 26(4): p. 303-7.
- 149 Zhang Z, Song Y, Zhang X et al.: Msx1/Bmp4 genetic pathway regulates mammalian alveolar bone formation via induction of Dlx5 and Cbfa1. *Mech Dev* (2003); 120(12): p. 1469-79.
- 150 Zuckerkandl E: Mikroskopische Anatomie der Zähne. In: J. Scheff. Handbuch der Zahnheilkunde. Bd. 1. Wien: Alfr. Hölder (1891).

LEBENS LAUF

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

Berlin, den 22. April 2012

Felix Paul Schuster

PUBLIKATIONSLISTE

SCHUSTER, F., ZIMMERMANN, C., TSENGELSAIKHAN, N., RENZ, H., RADLANSKI, R.J.: Zur pränatalen Morphogenese des Alveolarfortsatzes des Menschen. 44. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung der DGZMK, 12.- 13.1.2012 in Mainz.

RADLANSKI, R.J., 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.

TSENGELSAIKHAN, N., SCHUSTER, F., ZIMMERMANN, C., RENZ, H.: Formation of the mandibular alveolar bone in humans. 10th Tooth Morphogenesis And Differentiation - Meeting, September 1 – 4, 2010, Berlin.

RADLANSKI, R.J., 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. Bulletin du Groupement International pour la Recherche Scientifique en Stomatologie et Odontologie 49 (2010); 49: p.113-115.

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Ich, Felix Paul Schuster, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Zur Entwicklung des Kieferknochens im Bereich der Zahnanlagen -
histologische und morphologische Untersuchungen an der fetalen Mandibula des Menschen
während des Glockenstadiums der Zahnanlagen (68 - 160 mm SSL)“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die
(unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt
habe.

Berlin, den 22. April 2012

Felix Paul Schuster

DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Radlanski, der diese Arbeit ermöglichte und durch intensive Begleitung in den vergangenen Jahren Anteil nahm.

Ebenfalls möchte ich den Mitarbeitern und Doktoranden der Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Herrn Dr. Renz, Frau Schwarz, Frau Danielowski, Frau Lion, Frau Zimmermann und Frau Tsengelsaikhon für ihre freundliche Unterstützung danken.

Schließlich danke ich meiner Familie und weiteren Helfern, ohne die diese Arbeit nicht entstanden wäre.