

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 Maxilla des Menschen
während des Glockenstadiums der Zahnanlagen
(160-270 mm SSL)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Matthias Konietzny
aus Esslingen am Neckar

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

1. ABSTRAKT (DEUTSCH)	3
2. ABSTRACT (ENGLISH)	5
3. EINLEITUNG	7
3.1. STAND DER FORSCHUNG	8
3.1.1. Effektorzellen und Typen der Ossifikation	8
3.1.2. Knochenwachstum und Knochenumbau	10
3.1.3. Biochemische und physikalische Regulatoren von Knochenbildung und –umbau.....	11
3.2. TERMINOLOGISCHE UND NOMENKLATORISCHE ERLÄUTERUNGEN	13
3.2.1. Alters- und Zeitangaben in der Fetalentwicklung	13
3.2.2. Nomenklatur des benachbarten Knochens um die Zahnanlagen	14
3.3. EMBRYONAL- UND FETALENTWICKLUNG DER MAXILLA.....	14
3.3.1. Entstehung und Ossifikation der Maxilla	15
3.3.2. Knochenumbauvorgänge um die maxillären Zahnanlagen während der Zahnentwicklung .	16
3.4. ODONTOGENESE.....	17
3.4.1. Zahnentwicklung unter besonderer Berücksichtigung des Glockenstadiums	17
3.4.2. Peri- und interdentale Knochenbildung um die Zahnanlagen	18
3.4.3. Osteogene Eigenschaften der Zahnanlagen und regulatorische Signalwege zum umliegenden Knochen (Tooth-Bone-Interface).....	20
3.5. ZIELSETZUNG DIESER UNTERSUCHUNG.....	22
4. METHODIK	25
4.1. MATERIAL	25
4.1.1. Histologische Technik	26
4.2. METHODE	26
4.2.1. Konturerfassung und 3D-Rekonstruktion.....	26
4.2.2. Makromorphologisch: Knochen und Zahnanlagen	28
4.2.3. Mikromorphologisch: Knochenumbauvorgänge auf zellulärer Ebene.....	29
4.2.4. Morphometrische Analyse des Abstands vom Zahnsäckchen zum maxillären Knochen	30
5. ERGEBNISSE	32
5.1. FETUS 160 MM SSL, CA. 18. SSW (PIT-2/180294).....	35
5.1.1. 3D-Rekonstruktionen.....	35
5.1.2. Knochenbildung an den Zahnanlagen	44
5.1.3. Form und Lage der Zahnanlagen	45
5.1.4. Knochenumbauvorgänge um die Zahnanlagen	46

5.1.5.	Abstand der Zahnanlage zum benachbarten Knochen.....	47
5.2.	FETUS 225 MM SSL, CA. 21. SSW (AMA-2/160294)	49
5.2.1.	3D-Rekonstruktionen.....	49
5.2.2.	Knochenbildung an den Zahnanlagen	58
5.2.3.	Form und Lage der Zahnanlagen.....	59
5.2.4.	Knochenumbauvorgänge um die Zahnanlagen	60
5.2.5.	Abstand der Zahnanlage zum benachbarten Knochen.....	61
5.3.	FETUS 270MM SSL, CA. 28. SSW (DAG-7/020392).....	63
5.3.1.	3D-Rekonstruktionen.....	63
5.3.2.	Knochenbildung an den Zahnanlagen	72
5.3.3.	Form und Lage der Zahnanlagen.....	73
5.3.4.	Knochenumbau an den Zahnanlagen.....	74
5.3.5.	Abstand der Zahnanlage zum benachbarten Knochen.....	75
5.4.	VERGLEICH DER ABSTÄNDE IN UNTERSCHIEDLICHEN ENTWICKLUNGSSTADIEN	76
5.5.	MORPHOMETRISCHE ANALYSE.....	79
6.	DISKUSSION	81
6.1.	MATERIAL	81
6.1.1.	Altersbestimmung.....	81
6.2.	METHODIK.....	82
6.2.1.	Fehlerquellen während der histologischen Aufbereitung.....	82
6.2.2.	Konturerfassung und 3D-Rekonstruktionstechnik	83
6.2.3.	Histomorphologische Zelldifferenzierung.....	84
6.2.4.	Histologische Technik zur Zelldifferenzierung.....	85
6.3.	NOMENKLATORISCHE UNSTIMMIGKEITEN DES DIE ZAHNANLAGEN UMGEBENDEN KNOCHENS	85
6.4.	KNOCHENUMBAUVORGÄNGE IM BEREICH DER ZAHNANLAGEN.....	87
6.5.	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN KNOCHENUMBAU UND ZAHNANLAGE-KNOCHEN-ABSTAND.....	88
6.6.	PERI- UND INTERDENTALE KNOCHENBILDUNG UM DIE ZAHNANLAGEN DER MAXILLA.....	91
6.7.	KNOCHENUMBAU UM DIE MAXILLÄREN ZAHNANLAGEN.....	95
7.	LITERATURVERZEICHNIS.....	98
8.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	112
9.	LEBENS LAUF	114
10.	PUBLIKATIONS LISTE	115
11.	DANKSAGUNG.....	116

1. ABSTRAKT (Deutsch)

Aktuelle Untersuchungen der pränatalen Knochenbildung und Knochenentwicklung um die einzelnen Zahnanlagen fehlen weitestgehend. Bislang wurden lediglich die molekularen Mechanismen des *Tooth-Bone-Interface* untersucht, während morphologische Zusammenhänge wenig Beachtung fanden. In dieser Arbeit werden erstmals computergestützt und dreidimensional solche morphologisch bedeutsamen Wachstumsvorgänge der Zahnanlagen und des benachbarten Knochens in der fetalen Maxilla untersucht.

Der Fokus liegt dabei auf den Knochenumbauvorgängen bzw. der Bildung von peri- und interdentalen Knochen um die Zahnanlagen von Feten im Glockenstadium (SSL 160-270 mm; SSW ca. 18-28 Wochen p.c.). Mikroskopisch untersucht wurden fünf histologische Schnittserien; drei wurden exemplarisch mithilfe der Software *AnalySIS*[®] 3D dreidimensional rekonstruiert, um zeitliche Entwicklungsstufen abzubilden: das jüngste (160 mm SSL), das mittlere (225 mm SSL) und das älteste Stadium (270 mm SSL). Weiter wurden histomorphologische Gegebenheiten von Knochenumbauvorgängen in Form von Appositionszonen, Resorptionszonen und Ruhezonen ermittelt und die Abstände von den Zahnsäckchen der Zahnanlagen zum umliegenden Knochen nach mesial, distal, palatinal und vestibulär gemessen. Die Frage nach etwaigen Interaktionen/Gesetzmäßigkeiten im Umbauverhalten hinsichtlich der Entwicklung der einzelnen Zahnanlagen und des Abstands der einzelnen Zahnanlagen zum benachbarten Knochen war hierbei zentral.

Die vorliegende Untersuchung bestätigt den aktuellen Forschungsstand erstmals auch für den Oberkiefer, dass die Zahnanlagen in sogenannten knöchernen Krypten von Knochen umschlossen sind und sich in diesen entwickeln. Wir zeigen, dass die vollständige Bildung interdentaler Septen und damit eine vollständige Kompartimentierung der einzelnen Zahnanlagen in mesio-distaler Richtung bis zu einem Entwicklungsstadium von SSL 270 mm (28. SSW) unterbleibt. Dabei bildet die Milcheckzahnanlage eine gewisse Ausnahme; ihre knöchernen Septen werden zuerst gebildet. Dennoch umbaut der benachbarte Knochen im untersuchten Zeitraum nie komplett die angrenzenden Zahnanlagen. Vielmehr können wir belegen, dass diese knöcherne Septe zentral offen verbleibt. Auch nach vestibulär zeigt der Eckzahn eine fehlende vollständige knöcherne Begrenzung, die sich in der weiteren Entwicklung zwar reduziert, jedoch bis zur 28. SSW nicht schließt.

Innerhalb der knöchernen Krypten dominieren Resorptionsvorgänge um die Zahnanlagen herum. An der äußeren Knochenseite (zahnanlagenfern) findet sich hauptsächlich

Knochenanbau. Diese Prozesse implizieren ein ‚zentrifugales‘ Knochenwachstum, und zwar bei gleichzeitiger Volumenzunahme der Zahnanlagen.

Die Abstandsmessungen der einzelnen Zahnanlagen zum benachbarten maxillären Knochen werfen weitere Fragen auf, da die Abstände des mittleren Fetus (SSL 225 mm) oftmals höhere Werte aufwiesen als die des älteren (SSL 270 mm). Individuelle Wachstumsschübe und etwaige physiologische Variabilitäten der Feten können auch in dieser Untersuchung nicht ausgeschlossen werden. Dennoch zeigen unsere Ergebnisse der Abstandsmessungen, dass eine Anlehnung der Abstände an einen sich zukünftig entwickelnden Parodontalspalt plausibel erscheint.

2.ABSTRACT (English)

Recent studies on prenatal bone formation and bone development around the developing teeth are lacking. While molecular mechanisms underlying the tooth-bone-interface have been examined, morphological contexts were given little attention. This study closely examines such morphologically substantial bone development processes of developing teeth and the neighboring bone in the fetal maxilla applying for the first time computer-based and three-dimensional methods.

Our main focus lies on bone development processes and the formation of peridental and interdental bone around the developing teeth of fetuses in the bell stage (CRL 160-270 mm, approx. 18-28 WG). Five series of histological sections were microscopically examined; three were reconstructed in 3D using *AnalySIS*[®] 3D to illustrate different developmental stages of 160 mm CRL, 225 mm CRL and 270 mm CRL. We aimed at determining the histomorphological conditions of bone development processes (apposition zones, resorption zones, and inactive zones). Distances from the dental follicles of the developing teeth to the surrounding bone in mesial, distal, palatal, and vestibular directions were measured. Possible interactions or regularities within the modifying process regarding the development of single teeth and their distance to the surrounding bone were investigated.

We for the first time confirm also for the upper jaw that the developing teeth are enclosed by bone in bony crypts; they develop within the latter. The formation of interdental septa and a complete compartmentalization of the single developing teeth remain undone in a mesio-distal direction until a developmental stage of 270 mm CRL (WG 28). The developing primary canine is an exception with its bony septa being formed firstly. The surrounding bone never completely encloses the neighboring developing teeth within the investigation period; the bony septum remains open in a central position. The canine lacks a complete bony margin in a vestibular direction that cannot be counterbalanced until WG 28.

Resorption processes dominate around the developing teeth. At the outward side of the bone, bone formation predominates. These processes imply a “centrifugal” bone formation with a concurrent volume increase of the developing teeth.

Open questions remain with the distance measurements from the single developing teeth to the neighboring maxillary bone. The measured distances of the middle fetus are often bigger than those of the older fetus. Individual growth spurts and a possible physiological variability

Abstract

of the fetuses cannot be excluded in this study. However, our distance measurement results make it plausible that the distances follow a prospectively developing periodontal space.

3. EINLEITUNG

Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung zum morphologischen, molekularen und funktionalen Verhältnis zwischen Zahn und Knochen sind heute von großem Interesse für klinische Therapieansätze in der regenerativen Zahnmedizin, z. B. im Bereich der Parodontologie und Implantologie bzw. allgemein beim sogenannten „bioengineering“ (Yelick und Vacanti 2006, Young *et al.* 2005, Wolf *et al.* 2003, Egusa *et al.* 2012).

Bei der Entwicklung des Alveolarknochens sind die Zahnanlagen maßgeblich beteiligt (Landsberger 1911, Landsberger 1923, Schroeder 1986). Dass der Kieferknochen respektive der Alveolarknochen als ein „zahnabhängiges“ Gebilde gilt, ist allgemein bekannt (Ten Cate 1972, Ten Cate *et al.* 1971). Nach dem Durchbruch der Zähne entsteht ein komplexes knöchernes Gebilde aus Alveolen sowie zahlreichen knöchernen, interdentalen bzw. interradikulären Septen, welche den Alveolarfortsatz bilden und formen (Radlanski 2011, Schroeder 1986). Durch die funktionelle Belastung der Zähne über das Desmodont wirken mechanische Kräfte auf den Alveolarknochen ein, die für dessen Erhalt bzw. den Umbau des Knochens sorgen (Kinoshita *et al.* 1982).

Erste Hinweise auf Knochenumbauvorgänge um die Zahnanlagen werden von Norberg (1932), Böker und Becker (1965) und Kjaer und Bagheri (1999) beschrieben. Generell gibt es bisher nur relativ unvollständige und kaum systematische pränatale Untersuchungen zur Entwicklung des benachbarten Kieferknochens um die einzelnen Zahnanlagen (Cho und Garant 2000, Schroeder 1986). Besonders die Darstellung der räumlichen Verhältnisse zueinander sind selten untersucht worden (Radlanski 1993). Zwar existieren wenige und oftmals ältere Untersuchungen, die schon pränatal erste Knochenstrukturen um die Zahnanlagen beschreiben (Hunter 1778, Landsberger 1923, Norberg 1932, Zuckerkandl 1891), jedoch fehlt es in diesen an einer meist einheitlichen Bezeichnung der anatomischen Strukturen. Beispielsweise wird von Alveolen gesprochen, welche erst nach Bildung der Zahnwurzeln entstehen oder auch vom Alveolarknochen, welcher ein posteruptives Gebilde darstellt (Baume 1953, Schroeder 1986, Radlanski 2011). Knochenumbauvorgänge um die Zahnanlagen scheinen nach Benjamin und Hillen (2003), Ingber (2005) und Radlanski und Renz (2007) durch Proportionsänderungen und die dabei auftretenden mechanischen Kräfte induziert. Jedoch fehlt eine detaillierte Beschreibung und präzise räumliche Zuordnung der einzelnen Strukturen zueinander. Während wechselseitige epithelial-mesenchymale Interaktionen bei der Zahnentwicklung auf molekularer Ebene bereits analysiert werden (Jernvall und Thesleff 2000, Tucker und Sharpe 2004), rückt auch die

molekulare Regulation der Differenzierungsprozesse im sogenannten „Tooth-Bone-interface“ in den Fokus des Interesses (Fleischmannova *et al.* 2010). Aufgrund der dabei immer mehr entdeckten Signalproteine und molekularbiologischen Prozesse ist eine dreidimensionale Darstellung der Morphologie zu unterschiedlichen Zeitpunkten nahezu unerlässlich, um so den funktionellen Wirkungszusammenhang genauer zuordnen zu können und durch Abstandsmessungen die Wirkstrecken molekularer Signale zu verstehen.

Durch die in dieser Studie vorgenommene räumliche Darstellung der morphologischen Entwicklung der Zahnanlagen in Abhängigkeit zum sich entwickelnden benachbarten Kieferknochen, soll dem beschriebenen Wissensbedarf Rechnung getragen werden. Die vorliegende Untersuchung ist Teil des Projekts „Interaktionen zwischen Zahnanlage und Kieferknochen bei der Bildung des Alveolarfortsatzes“, einer systematischen Untersuchung des sich bildenden Kieferknochens während der Zahnentwicklung. Ziel der vorliegenden Teilstudie ist die dreidimensionale Darstellung der knöchernen menschlichen Maxilla im Bereich der Zahnanlagen während des Glockenstadiums an Feten der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) von 160 bis 270 mm und einer nach Hinrichsen (1990) und Moore (1988) entsprechenden 18. bis 28. Schwangerschaftswoche (SSW) *post conceptionem* (5.1.1).

3.1. Stand der Forschung

Zum besseren Verständnis der pränatalen Entwicklung der menschlichen Maxilla werden zunächst einige Grundlagen von Knochenbildung, Knochenumbau und Zahnentwicklung beschrieben.

3.1.1. Effektorzellen und Typen der Ossifikation

Knorpel- und Knochengewebe zählen zu den Stütz- und Bindegeweben und sind das härteste Bindegewebe des Menschen (Ulfig 2005). Knochengewebe besteht aus einer verkalkten Knochenmatrix (Knochengrundsubstanz), die von Osteoblasten gebildet und von Osteoklasten abgebaut wird (Welsch 2006). Um Knochen zu erhalten, muss das Gewebe einen Reifungsprozess durchlaufen, bevor es mineralisiert wird. Die noch im Wesentlichen unverkalkte Knochenmatrix wird als Osteoid bezeichnet (Garant 2003, Schroeder 1986). Es besteht zu 90 % aus Kollagen Typ I, mit geringen Anteilen an Typ V. Die verbleibenden 10 % der Knochengrundsubstanz sind nichtkollagene Proteine und Wachstumsfaktoren (Garant 2003, Garg 2006). Die nichtkollagenen Proteine regulieren die Mineralisation der Knochenmatrix, die Modulation der Zellkontakte und kontrollieren die Anbau- und Abbauprozesse im Knochen (Young *et al.* 1993).

Die Effektorzellen für Knochenbildung (Ossifikation) und Knochenumbau (3.1.2) sind die Osteoblasten und Osteoklasten (Enlow 1963). Osteoblasten entstammen aus pluripotenten mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarkstromas (Jerosch *et al.* 2002, Owen 1985). Sie bilden die unmineralisierte Interzellulärsubstanz des Knochens (Osteoid) und sezernieren außerdem in großer Menge das Enzym alkalische Phosphatase, welches die Knochenmatrix auf die bevorstehende Mineralisierung vorbereitet. Nachdem die Osteoblasten ihre Funktion der Knochenbildung und Regulation erfüllt haben, sterben 50-70% von ihnen durch Apoptose ab (Jerosch *et al.* 2002). Ein Teil der verbleibenden Osteoblasten wird zu den von Knochenmatrix umschlossenen Osteozyten (Meikle 2002) mit geringer metabolischer Aktivität (Banks 1993). Junge Osteozyten sind peripher im neu gebildeten Knochen lokalisiert und steuern die Reifung und Mineralisation der neugebildeten Knochenmatrix (Schroeder 1986). Durch zunehmende Knochenapposition an der Knochenoberfläche gelangen diese Osteozyten in tiefere Schichten des Knochens und reifen aus (Lüllmann-Rauch 2003). Ein weiterer Teil der verbleibenden Osteoblasten nach der Knochenbildung verbleibt als ruhende Zellen an der inneren Oberfläche des Knochens (Jerosch *et al.* 2002). Man bezeichnet diese Hauptzellen der inneren Knochenhaut auch als Knochensaumzellen oder *bone lining cells* (Drenckhahn 2004). Diese extrem dünnen (0.1-1 µm), abgeflachten Zellen mit einem Durchmesser von etwa 50 µm besitzen feine Fortsätze, mit denen sie mit den darunterliegenden Osteozyten verbunden sind (Parfitt 1984). Ihre Funktion ist bisher nicht ausreichend geklärt (Radlanski 2011). Wahrscheinlich werden Osteoklasten (s.u.) durch die Knochensaumzellen angezogen und durch diese zur Knochenresorption stimuliert (Linss und Fanghänel 1999), wobei Garant (2003) den Knochensaumzellen eine Schutzfunktion vor den Osteoklasten zuspricht. Weiteren Studien nach können Knochensaumzellen zu knochenbildenden Osteoblasten reaktiviert werden (Chow *et al.* 1998) und durch das *bone fluid* die Regulation des Knochenbaus steuern (Miller und Jee 1987, Radlanski 2011).

Osteoblasten sind neben der Knochenbildung jedoch auch maßgeblich am Knochenabbau beteiligt. Sie bauen den Osteoidsaum ab und bereiten so den Weg für die knochenabbauenden Osteoklasten (Welsch 2006). Osteoklasten sind große, stark verzweigte, bewegliche Zellen (Riesenzellen) (Junqueira und Carneiro 1991). Sie haben einen erheblich vergrößerten Zellleib, der 50 oder mehr Zellkerne enthalten kann (Junqueira und Carneiro 1991). Osteoklasten liegen auf der Knochenoberfläche, die nicht mit Osteoid bedeckt ist (Radlanski 2011) und haben die Fähigkeit, Knochen zu resorbieren. Dabei bilden sie eine Mulde im Knochen, die sogenannte Howship-Lakune (Garant 2003). Zur Resorption des Knochens produziert der Osteoklast

Salzsäure (HCl) und lytische Enzyme, wie Cathepsin K (CATK) und Metalloprotease 9 (Welsch 2006). Durch eine transmembranöse Ionenpumpe wird im Raum zwischen Osteoklast und Knochen ein saures Milieu geschaffen, welches die anorganischen Calciumsalze auflöst (Garant 2003). Zum Abbau der organischen Knochenmatrix, vor allem Kollagen, werden anschließend Cathepsine und Matrixmetalloproteasen vom Osteoklast ausgeschieden (Welsch 2006, Garant 2003). Boyle *et al.* (2003) machen TRAP und CATK zu den Hauptenzymen, die für den Abbau der organischen und anorganischen Knochenmatrix verantwortlich sind.

Die Knochenbildung erfolgt entweder desmal oder chondral. Allein die Röhrenknochen der Extremitäten stellen eine Mischform zwischen desmaler und chondraler Ossifikation dar, wobei jüngste Forschungsergebnisse auch Knorpelinseln in der menschlichen Mandibula zeigen konnten (Schuster 2012, Zimmermann 2013). Ob es sich dabei auch um eine Mischform in der Knochenbildung handelt, konnte noch nicht geklärt werden. Bei der desmalen Ossifikation entsteht der Knochen unmittelbar aus dem embryonalen Bindegewebe (Mesenchym); dieser Vorgang wird daher als *direkte Knochenbildung* bezeichnet (Junqueira und Carneiro 1991). Multipotente Mesenchymzellen differenzieren sich zu Osteoblasten, die dann die Produktion des Osteoids aufnehmen. Dabei werden zunächst kleinere Knochen trabekel gebildet, die zu größeren Knochenarealen fusionieren. Das Wachstum erfolgt dabei durch Apposition, d. h. neue Knochen substanz wird außen angelagert. Den durch die desmale Ossifikation entstandenen Knochen nennt man Bindegewebsknochen oder Deckknochen (Junqueira und Carneiro 1991).

Bei der chondralen Ossifikation entsteht zunächst eine Vorform aus hyalinem Knorpel, das sogenannte Primordialskelett. In seiner Gestalt ähnelt es bereits weitgehend dem späteren Knochen. In der Folge wird es schrittweise durch Chondroklasten abgebaut und nach und nach durch Osteoblasten mit Knochen ersetzt. Diese Art der Knochenbildung ist eine *indirekte* Knochenbildung. Der Knochen wird hierbei von Zellen des periostalen Bindegewebes gebildet, die in das Knorpelmodell eingedrungen sind (Junqueira und Carneiro 1991). Bei der chondralen Ossifikation kann man zwei Formen unterscheiden, die bei der Knochenbildung zeitlich etwas gegeneinander versetzt ablaufen: die perichondrale und die enchondrale Ossifikation (Junqueira und Carneiro 1991).

3.1.2. Knochenwachstum und Knochenumbau

Knochenwachstum findet durch Knochenapposition an Oberflächen von Knochen statt, in deren Bereich die knochenbildenden Zellen, die Osteoblasten, angesiedelt sind, ebenso wie die knochenabbauenden Zellen, die Osteoklasten (Radlanski 2011). Das Ausmaß des

Knochenwachstums wird durch die Aktivität der Knochenzellen bestimmt und ist durch eine Größen- und Formveränderung gekennzeichnet.

Das embryonale und fetale Knochenwachstum ist von massiven Knochenumbauvorgängen geprägt (Enlow 1990, Radlanski 2011). Auch in der Folge durchläuft der Knochen lebenslang eine physiologische Erneuerung und Anpassung an Belastungsänderungen. Dabei ist auf eine unterschiedliche Bezeichnung der Umbauvorgänge zu achten. So werden Knochenumbauvorgänge, die eine Größen- und Formveränderung bewirken, als *bone modeling* oder *growth remodeling* bezeichnet (Frost 1963, Enlow 1990). Der Begriff *bone remodeling* beschreibt hingegen einen Umbauvorgang, der ohne Größenveränderung vonstattengeht und eine funktionelle physiologische Adaptation des Knochens auf Belastungsänderungen darstellt sowie zeitlebens abläuft (Radlanski 2011, Enlow 1990, Frost 1963, Pogoda *et al.* 2005, Proff und Römer 2009). Diese permanente Anpassung des Knochens an sich ändernde mechanische Belastungen, wird durch das Transformationsgesetz des Knochens (Wolffsches Gesetz) (Wolf 1995) beziehungsweise durch das von Frost (2001) etablierte Modell Mechanostat beschrieben.

Beim *bone modeling* kommt es durch appositionelles Wachstum zu einer Größen- und Formveränderung des Knochens, indem sich „neuer“ Knochen an den Außenflächen des bestehenden Knochens anlagert (Enlow 1990). Sind gleichzeitig keine Resorptionsvorgänge vorhanden, so spricht Enlow (1990) von *displacement*. Bei gleichzeitiger Apposition und Resorption von Knochen an dessen gegenüberliegenden Seiten, bezeichnet man diesen Vorgang als *shift* beziehungsweise *drift* (Enlow 1990, Frost 2001). Neben einem appositionellen Wachstum kommt es im Rahmen einer chondralen Ossifikation ebenfalls zu einer Größenzunahme durch interstitielles Wachstum von Knorpel, wie es im Bereich der Gelenk- und Epiphysenfuge stattfindet (Jerosch *et al.* 2002, Nanci und Ten Cate 2003, Sperber *et al.* 2010).

3.1.3. Biochemische und physikalische Regulatoren von Knochenbildung und –umbau

Die Regulation des Knochenumbaus auf molekularer Ebene ist ein komplexer Prozess, der strengen Regeln unterliegt (Proff und Römer 2009). Einige wichtige Signalwege des Knochenstoffwechsels sollen im Weiteren vorgestellt werden.

In der Bildung von Ober- und Unterkiefer sowie bei der epithelial-mesenchymalen Interaktion während der Odontogenese hat RUNX-2 (*Runt-related transcription factor 2*) einen besonderen Einfluss (D'Souza *et al.* 1999, Komori 2010). RUNX-2 (früher: *Core-binding factor 1* (Cbfa1) bzw. *Osteoblast-specific factor 2* (Osf2)) ist ein Transkriptionsfaktor und zentraler Regulator bei

der Differenzierung der Mesenchymzellen zu Osteoprogenitorzellen über Präosteoblasten, bis hin zu Osteoblasten. Homöobox-Gene wie DLX-5 und MSX-2 wiederum steuern die Osteoblastendifferenzierung durch Regulation von RUNX-2 (Shirakabe *et al.* 2001, Ducy 2000, Komori 2010). Versuche an RUNX-2 Knock-Out-Mäusen zeigten, dass eine Osteoblastenreifung und damit eine Knochenbildung fehlte (Komori *et al.* 1997). Eine weitere Interaktion mit RUNX-2 wird bei der Expression von Osteocalzin, Osteopontin, bei der Kollagensynthese und des Bone-Sialoproteins (BSP) beschrieben (Sodek *et al.* 2000, Komori 2002).

Auch andere Wachstumsfaktoren haben einen regulativen Einfluss auf die Knochenbildung und dessen Umbau. Als Beispiel sind dabei die *Bone Morphogenetic Proteins* (BMPs), die VEGFs (*Vascular Endothelial Growth Factors*), die IGFs (*Insulin-like Growth Factors*), der TGF-alpha (*Transforming Growth Factor alpha*) und die NGFs (*Nerve Growth Factors*) zu nennen (Yada *et al.* 1994, Thesleff 1995, Li *et al.* 2005, Sodek und McKee 2000, Linkhart *et al.* 1996, Harada *et al.* 1995, Garant 2003, Hill *et al.* 1995).

Die knochenbildenden Osteoblasten beeinflussen auch die Differenzierung der Osteoklasten. Dies geschieht bspw. über den RANK/RANKL/OPG-Signalweg (Khosla 2001). Die Osteoblasten exprimieren das Signalmolekül RANKL (*Receptor Activator of NF- κ B Ligand*), an dessen Liganden der Rezeptor RANK (*Receptor Activator of NF- κ B*) bindet. Dies wirkt sich fördernd auf die Proliferation und Aktivität der Osteoklasten aus (Miyamoto und Suda 2003, Silvestrini *et al.* 2005, Väänänen und Laitala-Leinonen 2008). Das Osteoprotegerin (OPG) kann auch von Osteoblasten gebildet werden und hemmt die Bildung von knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten) durch Hemmung des Signalmoleküls RANKL (Hofbauer *et al.* 2000, Garant 2003, Yasuda *et al.* 1998).

Aber nicht nur biochemische Faktoren nehmen Einfluss auf die Knochenbildung und dessen Umbau. Auch physikalische Kräfte beeinflussen die Aktivität der Knochenzellen und führen zu unterschiedlichen Gewebereaktionen (Ingber 2005, Steding 1967). Blechschmidt (2004) spricht von „biodynamischen Stoffwechselfeldern“, in denen sich die Struktur-, Lage- und Formentwicklung gegenseitig beeinflussen und damit steuern. Auch Radlanski und Renz (2006) sehen die Möglichkeit, dass molekulare Signalkaskaden auch durch mechanische Kräfte ausgelöst werden können. Uneinigkeit herrscht in der Literatur über die Art der physikalischen Krafteinwirkung. Während Enlow (1990) die Knochenbildung durch Zugkräfte zurückführt, machen Radlanski und Renz (2006), Klein-Nulend *et al.* (2005), Ingber (2005), Blechschmidt (1948, 2004) und Benjamin und Hillen (2003) Scherkräfte dafür verantwortlich. Druckkräfte

bewirken bei vorhandenem Knochen dessen Resorption (Fujiiki *et al.* 2012). Bei der Mechanotransduktion fungieren Osteozyten als Regulator auf mechanische Reize und setzen diese in zelluläre Aktivität um (Cowin und Weinbaum 1998, Burger und Klein-Nulend 1999, Kletsas *et al.* 1998). Dennoch sind viele Vorgänge in der Mechanotransduktion und allgemein in der Regulation der Zellaktivität weiterhin unklar (Eriksen 2010, Schuster 2012).

3.2. Terminologische und nomenklatorische Erläuterungen

3.2.1. Alters- und Zeitangaben in der Fetalentwicklung

Um sowohl die im Folgenden verwendete Zeitangaben zur Fetalentwicklung, wie auch Begriffe zur Zahnentwicklung möglichst unmissverständlich handzuhaben, werden zunächst die relevanten Erläuterungen vorgenommen.

Die vorgeburtliche Entwicklung des Menschen ist in zwei Perioden unterteilt: man unterscheidet die Embryonalperiode von der Fetalperiode (Drews 1993). Die Embryonalperiode beinhaltet die Entwicklung des sogenannten Embryos von der Befruchtung der Eizelle bis zur 8. Woche *post conceptionem* (p. c.) und einer Scheitel-Steiß-Länge (SSL) des Embryos bis 28-30 mm. In diesem Zeitraum findet die Bildung der Organanlagen (Organogenese) statt. Ab der 9. Woche (p. c.) und einer SSL von ca. 40 mm bis zur Geburt beginnt die Fetalperiode. Der Embryo wird jetzt Fetus genannt. Die ursprünglich von Streeter (1942) entwickelte Einteilung der Embryonen in Bezug ihres Alters, ihrer Größe und ihres Entwicklungsstadiums in die sogenannten Carnegie-Stadien, wurde später von O’Rahilly und Müller (1987) überarbeitet. Diese neue Einteilung erfolgte in 23 Stadien für die Embryonalperiode mit Angabe des embryonalen Alters in Tagen, der Größe in mm Scheitel-Steiß-Länge und der Woche *post ovulationem* bzw. *post conceptionem* (die Altersangaben wurden hierbei gleichgesetzt) (Drews 1993). Für die Fetalperiode wurden entsprechende Einteilungen von Moore und Persaud (2007), Hinrichsen (1990) und Sadler (2010) beschrieben.

Zu erwähnen ist, dass in der Literatur oft eine verwirrende Terminologie in Bezug auf pränatale Altersangaben herrscht (O’Rahilly und Müller 2000). Es finden sich Angaben wie *post menstruationem*, *post conceptionem* und *post ovulationem* oder teilweise keine Angaben, um die tatsächliche Schwangerschaftswoche (SSW) bestimmen zu können (Croft *et al.* 1999, Witt und Kasper 1999, Vasconcellos und Ferreira 1998, Ulfing *et al.* 1999). Auch die Vermessung von Feten mit unterschiedlichen Methoden kann zu Ungenauigkeiten führen (Kjaer 1980, Kjaer und Kjaer 1998, Lacroix *et al.* 1984, Degani 2001, Hinrichsen 1990, Moore 1988, Smulian *et al.*

1995).

In dieser Studie wurde die Einteilung nach Hinrichsen (1990) und Moore (1988) gewählt. Entsprechend liegen die untersuchten Feten in ihrer Entwicklung in der ca. 18. bis 28. Schwangerschaftswoche (SSW) *post conceptionem*.

3.2.2. Nomenklatur des benachbarten Knochens um die Zahnanlagen

Die Begriffe „Alveolarfortsatz“ und „Alveolarknochen“ werden in der Literatur oft uneinheitlich und missverständlich benutzt. Der „Alveolarfortsatz“ ist eine abgrenzbare Struktur vom restlichen menschlichen Kieferknochen, die sich erst mit der Zahneruption bildet und damit in ihrem Volumen und Gestalt von der Anzahl der vorhandenen durchgebrochenen Zähne abhängig ist (Radlanski 2011, Cho und Garant 2000, Baume 1953, Brodie 1942). Sie atrophiert nach Zahnverlust wieder und fehlt bei Nichtanlage der ortsständigen Zahnanlage (Landsberger 1923, Ten Cate 1997). Der „Alveolarknochen“ ist Teil der Zahnalveole und besteht aus einer 0,1-0,4 mm dicken Schicht Bündelknochen (Stein und Weinmann 1925). Die Zahnalveole (Alveole) bildet sich ebenfalls erst beim Durchbruch der Zähne bzw. deren Wurzelbildung mit dem dazugehörigen Zahnhalteapparat. Damit ist der „Alveolarknochen“ Teil des Parodonts, welches zusätzlich aus Desmodont und Wurzelzement besteht und eine posteruptive Struktur ist (Ten Cate und Mills 1972, Cho und Garant 2000, Baume 1953, Schroeder 1986).

Relevant ist diese Erwähnung aufgrund der uneinheitlichen Verwendung der Begriffe in der Literatur. Bei Autoren wie Kjaer und Bagheri (1999), Palmer und Lumsden (1987), Fleischmannova *et al.* (2010) sowie Diep *et al.* (2009) wird der Begriff „Alveolarknochen“ verallgemeinert und somit auch für den zahortragenden Kieferabschnitt pränataler Strukturen verwendet, während Avery (2002) Begriffe wie „Alveolarfortsatz“ und „Alveolarknochen“ synonym verwendet.

3.3. Embryonal- und Fetalentwicklung der Maxilla

Die verknöcherte Maxilla besteht aus mehreren Anteilen: *Processus alveolaris*, *Processus frontalis*, *Processus zygomaticus* und *Processus palatinus*. Der knöcherne Anteil des Oberkiefers, in dem die Zahnanlagen bzw. die Zahnwurzeln in Funktion stehender Zähne beherbergt sind, wird als Alveolarfortsatz oder *Processus alveolaris* bezeichnet (3.2.2). Dieser Bereich der Maxilla ist eine "zahnabhängige“ Struktur und bildet sich nach Verlust der Zähne wieder zurück (Resorption). Außerdem unterbleibt bei Kindern mit totaler Anodontie die Bildung der Alveolarfortsätze (Landsberger 1911, Landsberger 1923, Schroeder 1986).

3.3.1. Entstehung und Ossifikation der Maxilla

In das Mesenchym der orofazialen Region des menschlichen Embryos wandern pluripotente Zellen aus der Neuralleiste ein. Diese Zellen sind notwendig für die Bildung der Knorpel- und Knochenstrukturen sowie der Muskulatur und der mesenchymalen Anteile der Zahnanlagen (Chai und Maxson 2006, Hanken und Gross 2005, Helms *et al.* 2005, Mitsiadis *et al.* 2003, O’Rahilly und Müller 2007). Die Bildung der Zahnanlagen geschieht aus der Dento-Gingivalleiste (Zahnleiste) heraus, und zwar ursprünglich abgeteilt aus einer Leiste von verdichtetem Mundhöhlenepithel, welches sich in das Mesenchym eingesenkt hat (Radlanski 2011, Norberg 1932).

Nach Entstehung erster Knochenkerne in Clavicula und Mandibula in Carnegie-Stadium 18-20, folgt die Maxilla als drittes skelettales Element in der Ossifikation (O’Rahilly und Gardner 1972). Während der Embryonalentwicklung wölben sich etwa in der 5. Schwangerschaftswoche (SSW) unterhalb der noch zweigeteilten Nasenanlage bilateral zunächst epitheliale Maxillawülste hervor. Die Maxilla entsteht als paarige Anlage im Mesenchym im Zwickel zwischen den expandierenden Augen, der Nasenkapsel und in den beiden seitlichen Gaumenfortsätzen oberhalb der sich ausdehnenden Mundhöhle, wobei mehrere Verknöcherungszentren erst später zur Maxilla verschmelzen (Kjaer 1989a, Kjaer 1998, Sandikcioglu *et al.* 1994, Silau *et al.* 1994).

In der Literatur herrschen verschiedene Auffassungen über den Zeitpunkt der ersten Verknöcherungen in der Maxilla. Nach Woo (1949), Moore und Lavelle (1974), Enlow (1990) und Schroeder (1992) gibt es diese beim Embryo in der 6. bzw. gegen Ende der 6. Schwangerschaftswoche (SSW). Dies entspricht in etwa einer SSL von 8-14 mm (Moore und Lavelle 1974, Griffin 1984). Andere Autoren wiederum beobachteten erste Verknöcherungen erst in der 7. SSW (O’Rahilly und Gardner 1972, Bollobas 1984, Sperber 1992, Kjaer 1989a, Lange 1999).

Woo (1949) beschreibt das früheste auftretende Ossifikationszentrum der Maxilla als kleine dreieckige Lamelle an der äußeren Oberfläche der knorpeligen Nasenkapsel über der Eckzahnanlage, was von Moore und Lavelle (1974) bestätigt wird, nach denen sich die Ossifikationszentren in der Region des zukünftigen Milcheckzahnes befinden und nach anterior ausbreiten. Kjaer und Keeling (1999) zufolge wird zunächst ein Verknöcherungszentrum kaudal vom *Nervus infraorbitalis* erkennbar (kaudale Begrenzung des Foramen), dann im Bereich des *Foramen palatinum* (mediale Begrenzung des Foramen) und schließlich im Bereich des

Foramen incisivum (anteriore Begrenzung des Foramen). O’Rahilly und Gardner (1972) sehen das erste Verknöcherungszentrum etwa am Ende der 7. SSW am *Nervus infraorbitalis* in Höhe der Abzweigung vom *Ramus alveolaris superior anterior*. Für dieselbe SSW beschreibt Lange (1999) erste mesenchymale Verdichtungszone, die lateral der knorpeligen Nasenkapsel verlaufen und medial und kaudal dem Verlauf der Faserbündel des *Nervus infraorbitalis* folgen. Kjaer (1990) findet erste Verknöcherungen der Maxilla in der Region des Milchzahn bei Embryos der SSL 22-33 mm, also erst in der 8. SSW. Der *Nervus infraorbitalis* war bereits vorhanden. Die Verknöcherung setzte frontal des bestehenden Nervs ein und verlief entlang des Nervenbündels von anterior nach posterior in Form einer Rinne (Kjaer 1989a, 1990). Diese topographische Lage der initialen Knochenbildung wurde auch von Mall (1906), Wood *et al.* (1969), Schröder (1992) und Sperber (1992) beschrieben. Auch Sperber (1992) bestätigt erste Verknöcherungen bei ca. 8 Wochen alten Embryos am *Processus palatinus*. Avery (2002) und Berkovitz *et al.* (2002) datieren entsprechend das erste maxilläre Ossifikationszentrum auf die 8. Schwangerschaftswoche. Gegen Ende der 8. SSW kommt es zur Entwicklung des *Processus palatinus* an der Kontaktstelle zwischen *Processus alveolaris* und *Processus frontalis* (Moore und Lavelle 1974). Die orale Wand des *Processus alveolaris* ist nach Moore und Lavelle (1974) zum Ende des 3. Monats p. c. (ca. 12. SSW) gebildet und ergänzt damit die Rinne für die Milchzahnanlagen.

Die verschiedenen Ossifikationszentren stehen offenbar in topographischer Abhängigkeit zu den angrenzenden Nerven. Von diesen Zentren aus erfolgt gleichseitig die weitere desmale Verknöcherung, bis sich der Knochen durch Wachstum und Verschiebung zur Mitte vereinigt. Das Vorhandensein von separaten Verknöcherungszentren in der Prämaxilla (i.e. paarige Knochenanlagen im Bereich des primären Gaumens und damit Teil der Maxilla) ist umstritten, da sie beim Erwachsenen selten nachweisbar sind. Einige Autoren behaupten, dass die separaten Verknöcherungszentren der Prämaxilla beim Menschen nicht existieren (Jacobson 1955, Scheerer und Hildmann 1980, Wood *et al.* 1969, Schroeder 1992). Andere Autoren wiederum postulieren, dass embryologisch durchaus abgrenzbare Verknöcherungszentren zu erkennen sind (Starck 1975, Radlanski *et al.* 2004).

3.3.2. Knochenumbauvorgänge um die maxillären Zahnanlagen während der Zahnentwicklung

Die Zahnanlagen des Oberkiefers erhalten nach Böcker und Becker (1965) durch benachbarte Knochenumbauvorgänge an den seitlichen Knochenlamellen immer wieder genügend Raum zum Wachstum. Die Autoren konnten zeigen, dass es Zahnanlagen-nah zur Knochenresorption und

auf der gegenüberliegenden Seite, Zahnanlagen-fern (Außenseite der Maxilla), zur Knochenapposition kam. Auch andere Autoren beschreiben Resorptionsvorgänge innerhalb der knöchernen Krypten der Zahnanlagen (Kjaer und Bagheri 1999, Norberg 1932, Radlanski *et al.* 2010, Schuster 2012), deren Beginn auf die 10. SSW (Enlow 1990) beziehungsweise auf die 9. Woche (Radlanski *et al.* 2003) datiert wird. Untersuchungen an Mäusen zeigten ähnliche Resorptionsvorgänge bei der Zahnentwicklung (Lungova *et al.* 2011). Während Wetzel (1933) die Bildung von knöchernen Septen als Ergebnis von Knochenresorptionen im basalen Anteil des die Zahnanlagen umgebenden Knochen beschreibt, machen andere Autoren ein appositionelles, also „aktives“, Wachstum für deren Entstehung verantwortlich (Radlanski *et al.* 2010, Schuster 2012, Zimmermann 2013, Norberg 1932, Lungova *et al.* 2011).

3.4. Odontogenese

Die Zahnentwicklung (Odontogenese) ist ein hochkomplexer Vorgang und beispielhaft für multifaktorielle Prozesse bei der Gewebedifferenzierung und Organentwicklung (Zimmermann 2013). Sie wird in zahlreichen Lehrbüchern eingehend beschrieben (Radlanski 2011, Schroeder 1992, Avery 2002, Nanci und Ten Cate 2003).

3.4.1. Zahnentwicklung unter besonderer Berücksichtigung des Glockenstadiums

Die Verdickung des Mundhöhlenepithels in der 6. SSW und seine nachfolgende Einsenkung in das darunterliegende Mesenchym werden als Beginn der Zahnentwicklung angesehen (Radlanski 2011). Für jede Zahnanlage verdickt sich das Epithel der Zahnleiste weiter und bildet zunächst eine Zahnknospe (Knospenstadium), dann eine Zahnkappe (Kappenstadium) und schließlich eine Zahnglocke (Glockenstadium). Diese Bezeichnungen leiten sich von dem morphologischen Erscheinungsbild der Zahnanlagen ab.

Insbesondere das Glockenstadium ist entscheidend durch morphologische und histologische Differenzierungen charakterisiert (Schuster 2012). Das Glockenstadium wird zuerst von den Zahnanlagen der Frontzähne des Milchgebisses 11-16 Wochen nach der Ovulation (64-130 mm SSL) und im Molarenbereich erst zwischen 15 und 21 Wochen nach Ovulation (120-200 mm SSL) erreicht (Radlanski 1993). Die Zellen, welche in diesem Stadium die Innenfläche der Zahnglocke bilden, differenzieren sich zu sogenannten Ameloblasten und die gegenüberliegenden Zellen der Papille zu Odontoblasten. Im weiteren Verlauf umschließt die Zahnglocke die Zahnpapille. Die eigentliche Zahnanlage besteht aus dem Schmelzorgan, der Zahnpapille und dem Zahnsäckchen (Radlanski 2011). Eine Zahnhartsubstanzbildung ist das Ergebnis reziproker

Induktionsvorgänge von Epithel- und Mesenchymzellen in diesem Bereich (Goldberg *et al.* 2002, Radlanski 2011).

Im Glockenstadium wird bereits die für die einzelne Zahnanlage typische Form erkennbar und es beginnt die Bildung des okklusalen Höcker- und Fissurenreliefs durch Einfaltung des inneren Schmelzepithels (Radlanski 1995). Mit dem Wachstum der Zahnanlagen nimmt auch der Abstand zwischen den einzelnen Keimen schon im frühen Glockenstadium deutlich ab, und es kommt teilweise sogar zu einer Staffelstellung im Frontzahnbereich und einer versetzten Lage im Molarenbereich (Ooe 1956, Ooe 1962, Ooe 1981). In diesem Stadium ist auch eine Volumenzunahme des Kieferknochens bei den Feten erkennbar. Der Abstand der Zahnanlagen zum benachbarten Knochen beträgt zwischen 60 bis 1000 μm (Radlanski 1993). Aufgrund der ebenfalls gestiegenen Volumenzunahme der Zahnanlagen, sind in den Regionen mit geringem Knochenabstand erste Resorptionsvorgänge des Knochens zu finden (Radlanski *et al.* 2003, Radlanski *et al.* 2004b). Die Interaktion zwischen Zahnanlagen und umgebenden Knochen (Fleischmannova *et al.* 2010) gestaltet im weiteren Verlauf die Verankerung der Zahnanlagen in ihren jeweiligen knöchernen Alveolen (Radlanski 2011).

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass die Bildung der Milcheckzahnanlage vor der Anlage der Milchschnidezähne stattfindet (Kjaer 1988, Kjaer 1989a). Weiterhin wurde gezeigt, dass im Oberkiefer zuerst der mittlere Schneidezahn und dann der seitliche Incisivus gebildet werden, während die Reihenfolge im Unterkiefer genau umgekehrt ist (Kjaer 1988). Diese unterschiedliche Zahnentwicklung zwischen Ober- und Unterkiefer wurde auf die in Abhängigkeit stehende Entwicklung von Nerven- und Knochengewebe zurückgeführt (Kjaer 1990, Christensen *et al.* 1993, Kjaer 1975, Kjaer 1989b).

3.4.2. Peri- und interdentale Knochenbildung um die Zahnanlagen

Für die morphologische Entwicklung der Maxilla im Bereich der Zahnanlagen stehen insgesamt nur wenige und oftmals ältere Studien zur Verfügung, wobei in den vergangenen zwei Dekaden das Forschungsinteresse an diesem Thema zugenommen hat.

Norberg (1932) beschreibt die Anlage und Entwicklung von sogenannten primitiven Alveolen hauptsächlich während der Fetalperiode. Bis zu einer SSL von 40 mm besteht eine knöcherne Rinne, die auch als primitive Alveolenrinne oder Alveolarrinne bezeichnet wurde (Norberg 1932, Böcker und Becker 1965). Diese „Rinne“ wird nach Zuckerkandl (1891) im vierten embryonalen Monat auf jeder Seite in 2 Fächer geteilt. Rambaud und Renault (1864) grenzen,

ebenfalls im 4. Embryonalmonat, den Milcheckzahn von den Milchschnidezähnen durch eine knöcherne Struktur vom übrigen Gaumen ab. Ab einer SSL von 54 mm beschreibt Norberg (1932) Zeichen einer deutlich hervortretenden Alveolenbildung im Oberkiefer. Er unterscheidet dabei 3 Alveolengruppen: die primitiven Alveolen der Schneidezähne, des Eckzahnes und der Milchmolaren, wobei eine vollständige interdental Septierung noch nicht wahrnehmbar ist. Neuere Studien von Kjaer und Bagheri (1999) konnten diese Unterteilung in 3 Gruppen im Oberkiefer bestätigen. Eine erste Septierung der Alveolen für die Frontzahnanlagen (i^1 , i^2) und distal des ersten Milchmolars beginnt nach Norberg (1932) ab einer SSL von 72 mm. Er bezeichnet diese „Septen“ als sekundäre Gebilde, da sie seiner Ansicht nach durch Knochenapposition am Boden und den Rändern der knöchernen Alveolarrinne entstehen. Auch Radlanski und Renz (2010) beschreiben eine aktive Knochenbildung im interdentalen Bereich der Zahnanlagen.

Kjaer und Bagheri (1999) konnten zeigen, dass die Bildung von interdentalen Knochen zwischen den Frontzahnanlagen der Milchzähne frühestens nach der 22. SSW im Oberkiefer erfolgt. Während ab einer SSL von 54 mm bis zu diesem Zeitpunkt die zukünftigen Alveolen bereits mediale und laterale Knochengrenzen aufzeigen, so erhält der Milcheckzahn erst ab einer Größe von 110 mm SSL eine diskrete laterale Begrenzung. Diese ist immer noch sehr tief (Richtung kranial) und scheinbar unvollständig verknöchert (Norberg 1932). Nach Kjaer und Bagheri (1999) fehlt der laterale Knochen in der Eckzahnregion bei allen untersuchten Embryonen und Feten (SSL 25-205 mm). Im Oberkiefer kommt es ab dem 5. Fetalmonat (SSL 139 mm) zur Verschmelzung der Alveolargruppen. Die mesiale und distale Knochenüberbrückung im Bereich des Eckzahnes wird durch Resorption reduziert, so dass feine „Knochenkämme“ (Septen) zurück bleiben. Auf ähnliche Weise beschreibt Norberg (1932) die Entstehung der medio-lateralen Knochenbegrenzung der „Alveolen“. So sollen gewisse Partien durch Knochenanbau gebildet werden und andere wiederum durch Abbau von bereits gebildetem Material entstehen. In diesem Stadium weist die Eckzahnalveole immer noch keine wesentliche laterale Begrenzung durch Knochen auf. Ab dem 6. Monat nach Ovulation zeigen sich, insbesondere im Frontzahnbereich, jedoch deutlich markierte Knochenkompartimente. Eine Knochenbildung zwischen den einzelnen Milchmolaren nimmt zu. Das jetzige Septum zwischen Eckzahn und dem ersten Milchmolaren unterscheidet sich nur unbedeutend von den übrigen. Die Alveole des seitlichen Milchschnidezahnes ist nun nach palatinal verschoben und erscheint von den angrenzenden Zahnanlagen eingeengt. Mit dem 8. Fetalmonat (SSL 285 mm) ist weder eine gemeinsame Alveolarrinne vorhanden, noch findet man die 3 Alveolargruppen. Die „Alveolen“

sind nach Norberg (1932) bis auf den 2. Milchmolaren scharf begrenzt. Dieser ist nach distal noch weit geöffnet. Die Interdentalsepten entwickeln sich nach Norberg (1932) aus der Peripherie und wachsen aufeinander zu. Sie schließen sich jedoch intrauterin niemals gänzlich.

Auch die Entstehung des sogenannten Alveolarfortsatzes steht in enger Abhängigkeit zu der Entwicklung der Zahnanlagen in Größe, Form und Stellung (Schroeder 1986). Ab dem Glockenstadium der Zahnanlagen beginnt für die einzelnen Zahnanlagen die Ausbildung von dünnem interdentalem Knochen, der einer späteren Alveolenausbildung entspricht und die einzelnen Zahnanlagen voneinander trennt (Schroeder 1992, Norberg 1929, Radlanski 1993, Norberg 1932). Aus ihnen entwickeln sich die späteren Interdentalsepten der Milchzähne, und die einzelnen Zahnanlagen erhalten knöcherne Kompartimente, welche koronalwärts teilweise offen, d. h. lediglich von der Mundschleimhaut bedeckt bleiben (Norberg 1932). Die Zähne der ersten Dentition (Milchzähne) und des ersten Molaren der bleibenden Zähne sind bis zur Geburt nicht von Knochen bedeckt und weisen daher keine eruptiven Knochenresorptionen auf (Schroeder 1986).

3.4.3. Osteogene Eigenschaften der Zahnanlagen und regulatorische Signalwege zum umliegenden Knochen (Tooth-Bone-Interface)

Ob die Zahnanlagen über osteogene Eigenschaften verfügen, wurde in zahlreichen Studien untersucht. Bei Transplantationsversuchen an Tieren mit der Verpflanzung von Zahnkeimen in die Subkutis oder das Auge kam es zu einer Knochenbildung (Palmer und Lumsden 1987, Yoshikawa und Kollar 1981). Das es einen lange vermuteten Zusammenhang zwischen den Zellen des Zahnsäckchens und dem benachbarten Knochen geben musste, zeigten Untersuchungen von Diekwisch (2002) und Diep *et al.* (2002). Sie konnten eine intensive Wanderung von markierten Zellen des Zahnsäckchens in benachbarte Knochenareale nachweisen. Andere Autoren berichten über eine Knochenbildung in Nährmedien aus isolierten Zellen des Zahnsäckchens (Mori *et al.* 2012, Yamazaki *et al.* 2007, Kim *et al.* 2007). Cho und Garant (2000) konnten eine Differenzierung von Zahnsäckchenzellen zu Osteoblasten nachweisen. Das Zahnsäckchen ist offenbar neben der Bildung von Wurzelzement und dem Desmodont auch für die Bildung des Knochens um die Zahnanlagen verantwortlich, der scheinbar ebenfalls ektomesenchymalen Ursprungs ist (Cho und Garant 2000, Ten Cate 1997, Ten Cate und Mills 1972).

Die morphologische Entwicklung der mesenchymalen Anteile der Zahnanlage ist für die Beurteilung der Knochenbildung durch das Zahnsäckchen von Bedeutung. So soll das

Mesenchym der Papille das Schmelzorgan bereits ab dem Kappenstadium teilweise überwachsen und das Zahnsäckchen bilden (Avery *et al.* 2002, Nanci und Ten Cate 2003, Schuster 2012). Andere Autoren beschreiben die Bildung des Zahnsäckchens und der Papille aus dem umgebenden verdichteten Ektomesenchym erst ab dem Glockenstadium (Radlanski 2011, Schröder 2000, Schuster 2012). Uneinigkeit besteht in dem genauen morphologischen Aufbau des Zahnsäckchens (Cho und Garant 2000, Diep *et al.* 2009, Palmer und Lumsden 1987, Schumacher und Schmidt 1990). Eine der wenigen detaillierten Beschreibungen zur Morphogenese des Zahnsäckchens des Menschen findet sich in der Arbeit von Schuster (2012) für die Entwicklungsstadien von 68-160 mm SSL im Unterkiefer.

Die an der Zahnentwicklung beteiligten Signalstoffe sind überwiegend die gleichen, die auch den Knochenstoffwechsel bei der Knochenbildung bzw. beim Knochenumbau der Maxilla beteiligt sind. Dennoch bleiben, trotz intensiver Untersuchungen (Tucker und Sharpe 2004, Nieminen 2007, Jernvall und Thesleff 2000), viele Zusammenhänge ungeklärt. An der Maus können bereits vor einer morphologisch sichtbaren Verdickung des Mundhöhlenepithels bei der Zahnentwicklung zwei Regionen unterschieden werden. Im anterioren Bereich wird das *Bone-Morphogenetic-Proteine-4* (BMP-4) exprimiert, während im späteren Molarenbereich die Wachstumsfaktoren FGF-8 und FGF-9 im Epithel nachweisbar sind. Diese Signalmoleküle beeinflussen die Homöobox-Gene, die im darunter liegenden im Mesenchym aktiv werden. In der Frontzahnregion sind z. B. MSX-1 und MSX-2 nachweisbar, und im Molarenbereich finden sich BARX-1 und die Transkriptionsfaktoren DLX-1 und DLX-2 (Thomas und Sharpe 1998, Thomas *et al.* 1997). Als weitere Signalmoleküle sind PAX-9, PTX-2, DLX-3, DLX-6, DLX-6, DLX-7, LHX-6, LHX-7 und RUNX-2 zu nennen, die unterschiedlich verteilt und verschieden ausgeprägt, aber ebenfalls an der Bildung der Zahnleiste beteiligt sind (Radlanski 2011). Es sind oft dieselben molekularen Signale, die in den verschiedenen Stadien der Odontogenese immer wieder aktiv werden (Radlanski 2011). Jernvall und Thesleff (2000) beschreiben diesen Ablauf als „reiterative signaling“.

Die Signalmoleküle aus dem dentalen Mesenchym, wie bspw. die osteogenen Transkriptionsfaktoren RUNX-2, MSX-1, DLX-5, DLX-6 und dem Wachstumsfaktor BMP-4 sind maßgeblich an der Bildung des Alveolarfortsatzes beteiligt. So konnte mit Versuchen an entsprechenden Knock-Out-Mäusen gezeigt werden, dass dieser entweder fehlt oder missgebildet wird (Fleischmannova *et al.* 2010, Ohazama *et al.* 2004, Zhang *et al.* 2003).

Eine weitere wichtige Rolle im Ablauf der Zahn- und Kieferknochenentwicklung scheint der

Signalweg RANK/RANKL/OPG zu spielen. Diese Signalmoleküle konnten sowohl im Knochen, den Zahnanlagen und im benachbarten mesenchymalen Gewebe um die Zahnanlagen nachgewiesen werden. Die Hemmung des RANKL hat eine verzögerte Zahnentwicklung zur Folge, während OPG knochenbildend wirkt, indem es den RANK/RANKL-Weg inhibiert (Ohazama *et al.* 2004).

Molekulare Interaktionen zwischen dem Zahnsäckchen und der Hertwigschen Epithelscheide bei der Wurzelbildung sind bereits in einigen Details bekannt. Es kommt dabei nicht nur zur Differenzierung von Fibro- und Zementoblasten, sondern auch zu Osteoblasten (Diekwisch 2002, Fleischmannova *et al.* 2010). Dem Zahnsäckchen wird auch beim Durchbruch der Zähne ein maßgeblicher Einfluss auf Remodellierungsvorgänge am benachbarten Knochen durch Exprimierung einer Vielzahl an Wachstumsfaktoren zugeschrieben (Cahill und Marks 1980, Nieminem 2007). Dabei werden Signalmoleküle wie IL-1alpha, TNF-beta1, RANKL, CSF-1 und VEGF freigesetzt, die Resorptionsvorgänge des Knochen im koronalen bzw. okklusalen Bereich der Zahnanlagen regulieren (Wise 2009, Marks und Schroeder 1996). Signalmoleküle wie TNF-alpha, BMP-2, BMP-3 und BMP-6 werden für eine Knochenapposition apikal des durchbrechenden Zahnes verantwortlich gemacht, welche ebenfalls vom Zahnsäckchen exprimiert werden (Wise *et al.* 2011, Yao *et al.* 2010).

Radlanski (2011) vermutet, dass bereits während der Zahnentwicklung, also präeruptiv, schon ähnliche räumlich und zeitlich differenzierte Signalwege und Interaktionen zwischen den Zahnanlagen und dem benachbarten Knochen bestehen. Eine genaue topographische Zuordnung der verschiedenen Signalwege bei der Zahn- und Kieferknochenentwicklung hat bislang nicht stattgefunden, da die mangelnde Kenntnis der Morphogenese des Kieferknochens und der Umbauvorgänge um die Zahnanlagen dies bisher erschwert hat (Schuster 2012, Zimmermann 2013).

3.5. Zielsetzung dieser Untersuchung

Dass während der Odontogenese Umbauvorgänge am umliegenden Knochen stattfinden, ist bekannt (Avery 2002, Nanci und Ten Cate 2003, Radlanski 2011), jedoch sind diese Prozesse im Vergleich zu Studien zu Knochenumbauprozessen während der Zahneruption (Marks 1981, Proffitt und Frazier-Bowers 2009) nur wenig erforscht. Die enge Lage, sowie die Formkongruenz zwischen den fetalen Zahnanlagen und den sie umgebenden knöchernen Strukturen, legt eine Interaktion dieser Gewebe nahe, die auf zellulärer Ebene reguliert werden dürften. Während auf molekularbiologischer Ebene in den vergangenen Jahren viele Studien detaillierte Erkenntnisse gebracht haben (Fleischmannova *et al.* 2010), liegen neuere Forschungsergebnisse über die

morphologische Entwicklung der menschlichen Maxilla und deren Zahnanlagen nur vereinzelt vor (Radlanski 1993). Auch fehlen detaillierte pränatale Beschreibungen von Bildung, Wachstum und Gestaltveränderung des peri- und interdentalen Knochens der Maxilla auf morphologischer Ebene als Ausdruck einer Dynamik der Entwicklungsprozesse. Nur vereinzelt findet man Literatur über die Umbauvorgänge an den alveolären Anteilen der Maxilla während der Entwicklung der Zahnanlagen (Böcker und Becker 1965, Jäger 1996, Radlanski *et al.* 1989, Enlow 1990).

Bislang fehlt es demnach an einer chronologisch umfassenden räumlichen Darstellung der Gestaltentwicklung des Kieferknochens im Bereich der Zahnanlagen in Verbindung mit einer topographischen Zuordnung der Knochenumbauvorgänge (Zimmermann 2013).

Weiterhin erschwert dieses fehlende Wissen um die Morphogenese des Kieferknochens und die Umbauvorgänge um die Zahnanlagen ein präzises Verständnis der relevanten Signalwege bei der Zahn- und Kieferknochenentwicklung (Schuster 2012, Zimmermann 2013).

Vor diesem Hintergrund wurde die vorliegende Untersuchung über die Bildung von peri- und interdentalen Knochen um und in Abhängigkeit der maxillären Zahnanlagen durchgeführt. Berücksichtigt wurden dabei die Lage der einzelnen Zahnanlagen zueinander, zum benachbarten Knochen durch Abstandsmessungen und die Knochenumbauvorgänge um die Zahnanlagen. Verglichen wurden die unterschiedlichen Zahnanlagen im gleichen Entwicklungsstadium, sowie auch gleiche Zahnanlagen in unterschiedlichen Reifegraden (160-270 mm SSL). Natürlich stellen die Knochenumbauvorgänge in dieser Studie eine Momentaufnahme der einzelnen Strukturen zum Zeitpunkt nach der histologischen Verarbeitung dar. Diese lassen aus diesem Grunde kaum Rückschlüsse auf dynamische Entwicklungsvorgänge des Knochens zu. Um eindeutige quantitative Aussagen treffen zu können, müssten intravitale Markierungen der Knochenzellen vorgenommen werden, die allerdings in unserer Untersuchung an menschlichem Material ausgeschlossen sind. Dennoch können nach Radlanski *et al.* (1999) und Schuster (2012) durchaus Verallgemeinerungen aus der Kontinuität der chronologischen Entwicklungsreihenfolge der Feten formuliert werden..

Um Entwicklungsvorgänge verstehen und beurteilen zu können, reicht es zusammenfassend nicht aus, nur die molekularbiologische Grundlagenforschung voranzutreiben und die beteiligten Signalmoleküle und deren -wege zu kennen. Zunächst erfordert es die Kenntnis über die morphologischen Gegebenheiten bzw. deren Veränderungen, um Entwicklungsvorgänge verstehen zu können (Radlanski 1999 und 2011, Steding 1967, Blechschmidt 2004), zu der diese

Untersuchung einen Beitrag leisten soll.

Die vorliegende Arbeit hat folgende Aufgabenstellung:

Untersuchung und Beschreibung der Morphogenese und Morphologie des knöchernen Anteils der menschlichen Maxilla um die Zahnanlagen durch dreidimensionale Darstellung der beteiligten Strukturen in unterschiedlichen Entwicklungsstufen (160-270 mm SSL / 18.-28. Woche *post conceptionem*).

Untersuchung und Beschreibung der Morphologie und Morphogenese der Zahnanlagen durch dreidimensionale Darstellung in verschiedenen Stadien der Entwicklung (160-270 mm SSL / 18. 28. Woche *post conceptionem*).

Untersuchung und Beschreibung der Bildung von peri- und interdentalen Knochensepten und der Knochenumbauvorgänge in Form von Resorption- und Appositionsfeldern um die einzelnen Zahnanlagen im 3D-Modell.

Systematische Messungen der Abstände zwischen den einzelnen Zahnanlagen zum benachbarten Knochen und Darstellung der Knochenumbauvorgänge im Messbereich.

4.METHODIK

4.1. Material

Für die vorliegende Untersuchung wurden bereits vorliegende histologische Schnittserien von 5 menschlichen Feten mit einer Scheitel-Steiß-Länge (SSL) von 160 bis 270 mm und einem entsprechenden Alter von der ca. 18. bis zur ca. 28. Schwangerschaftswoche (SSW) *post conceptionem* herangezogen (Tabelle 1). Das Untersuchungsmaterial stammt von legalen oder spontanen Aborten (Sammlung Radlanski, Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie am Institut für Zahn-, Mund- Kieferheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin). Als entscheidende Kriterien bei der Präparateauswahl sind der histologisch gute Erhaltungsgrad, sowie die Abwesenheit von Missbildungen zu nennen.

Die Scheitel-Steiß-Länge (SSL) wurde nach Angaben von Langmann (1989) vom Scheitel bis zum Mittelpunkt beider Gesäßerhebungen gemessen. Nach Moore und Persaud (2007) wurde die SSL-abhängige Altersbestimmung für die Fetalperiode herangezogen (Hinrichsen 1990, Sadler 2010).

Tabelle 1: Präparate, die Eingang in die vorliegende Untersuchung fanden. Angegeben sind Größe (SSL) und errechnetes Alter (SSW) der Feten. Die erste Spalte gibt die interne Katalognummer der histologischen Präparate an. Bei einem Fetus entstammte die untersuchte Maxilla der linken Körperhälfte; drei der Feten wurden per 3D-Verfahren rekonstruiert (X).

Katalognummer	SSL (mm)	Alter (SSW)	Schnitttrichtung	Kieferabschnitt (Maxilla)	3D
PIT-2/180294	160	18	horizontal	rechts	X
MIN-2/101293	190	19	horizontal	rechts	
AMA-2/160294	225	21	horizontal	rechts	X
LUI-2/010293	250	22	sagittal	links	
DAG-7/020392	270	28	horizontal	rechts	X

Das Gesamtprojekt wurde bewilligt durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (EA4/017/06) und gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Ra 428/1-9 und Ra 428/1-11).

4.1.1. Histologische Technik

Die Anfertigung der histologischen Schnittserien erfolgte nach den Standardverfahren der histologischen Technik (Lang 2006, Mulisch und Welsch 2010). Dabei wurden die Feten zunächst in Bouinscher Lösung (150 ml gesättigte Pikrinsäurelösung, 50 ml Formaldehyd 40% ig, 10 ml Eisessig) fixiert und mit RDO-Schnellentkalker (*Eurobio S.A.*, Paris; Frankreich) bzw. dem Chelatbildner Ethylendiamintetraacetat (EDTA) je nach Größe und Entwicklungsstadium für die Dauer von 4 bis 6 Wochen entkalkt. Im Anschluss wurden die Präparate durch Alkohol mit steigender Konzentration bis zu 100% dehydriert (Romeis 1989), in Paraffin eingebettet und in horizontale oder sagittale Serien mit Schnitten von jeweils 10 µm Dicke mittels Mikrotom geschnitten (*Leica, Reichert-Jung RM 2065*, Nußloch, Deutschland). Nach der abschließenden routine-histologischen Bearbeitung wurden die Schnittserien gefärbt.

Die Standardfärbung erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin (H. E). Zusätzlich wurden ausgewählte Schnitte mit speziellen Färbungen, wie Trichrom (modifizierte Masson-Goldner-Färbung und Domagk, modifiziert nach van Gieson) und Elastika (Aldehydfuchsin-Färbung und Resorcin-Fuchsin nach Hart mit Kernechtrot), behandelt. Für die Eindeckung wurde *Eukitt®* verwendet (O. Kindler GmbH, Freiburg, Germany).

Zur weiteren Analyse wurden diejenigen Präparate herangezogen, welche Zahnanlagen und/oder ortsständigen Knochen aufwiesen. Bei der Anfertigung der histologischen Schnittserien bei den Feten dieser Größe war angemessenerweise nur jeder 5. Schnitt aufgezogen worden; deshalb betrug der Abstand zwischen den einzelnen Schnitten 50 µm.

4.2. Methode

4.2.1. Konturerfassung und 3D-Rekonstruktion

Alle histologischen Schnittserien wurden eingehend unter einem Lichtmikroskop (Stemi SV 11 Zeiss, Zeiss, Oberkochen, Deutschland) untersucht (Tab.1). Die zur 3D-Rekonstruktion geeigneten Schnittserien der ausgewählten Feten wurden anschließend mit einem Durchlichtmikroskop (Standard WL, Zeiss, Oberkochen, Deutschland) mit motorisiertem Mikroskoptisch (SCAN, Merzhäuser Wetzlar GmbH, Wetzlar, Deutschland) und einer daran angeschlossenen CCD-Farbkamera (ColorViewIIIu, Olympus, Berlin, Deutschland) in verschiedenen Vergrößerungen photographiert.

Die Verwendung der Software *AnalySIS® 5.0* (Olympus, Berlin, Deutschland) ermöglichte es,

die so erstellten einzelnen 2-D-Bilder mit Hilfe des Tools „Multiple Image Alignment (MIA)“ computergestützt zu einem dreidimensionalen Gesamtbild (3D-Rekonstruktion) zusammenzufügen. Dazu war es erforderlich, die einzelnen kalibrierten Bilder einheitlich zu skalieren und jeder Bildebene ihren eigenen Höhenabstand in der Schnittserie zu geben. Dadurch erhielten wir einen maßstabgerechten und dreidimensionalen Bildstapel. Durch den Vorgang der Alignierung wurden nun die einzelnen übereinanderliegenden Bildebenen des Stapels relativ zueinander ausgerichtet und überlagert. Zur Orientierung bedienten wir uns bekannten Leitstrukturen, wie z. B. den Außenkonturen des Gesichts, einem Gefäß-Nerven-Strang etc. (Gaunt und Gaunt 1978, Meyer und Domanico 1988, Radlanski *et al.* 2003). Zusätzlich war es durch die verwendete Software möglich, solche Gesamtbilder, und zwar aufgenommen mit unterschiedlichen Vergrößerungen (4.2.2, 4.2.3), maßstabgerecht zu verbinden.

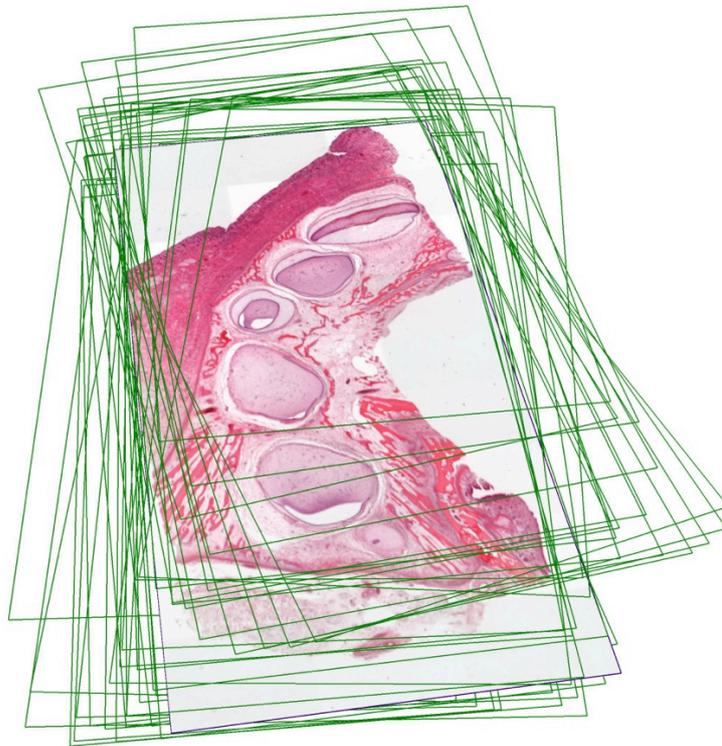


Abbildung 1: Maßstabgerechter dreidimensionaler Bildstapel nach der Alignierung mit der Software AnalySIS®5.0 (Fa. Olympus, Berlin, Deutschland). Als Beispiel ist eine Bildebene im Horizontalschnitt der linken Hälfte einer fetalen Maxilla mit den Zahnanlagen und den benachbarten Strukturen gezeigt (H. E.-Färbung). Die anderen Bildebenen sind ausgeblendet und nur durch Rahmen (grün) gekennzeichnet.

Weiter wurden im Zuge der manuellen Segmentierung die einzelnen zu rekonstruierenden Strukturen, wie Knochen, Zahnsäckchen etc. manuell auf jeder Bildebene einzeln umfahren und markiert. Die entstandenen sogenannten Polygone (2-D) wurden anschließend manuell

miteinander verbunden und softwaregestützt konnte ein, durch die sogenannte Oberflächen-triangulation, errechnetes 3D-Modell der gewünschten Strukturen erzeugt werden.

Die Aufnahmen zur Konturerfassung erfolgten in zwei Phasen (zur Begründung siehe 4.2.2). In der ersten Phase wurde jeweils die gesamte rechte Kieferhälfte der Maxilla im Bereich der vorhandenen Zahnanlagen mit einer 25-fachen Vergrößerung aufgenommen. Die linke Seite diente der Kontrolle, wurde aber nicht gesondert rekonstruiert. In der zweiten Phase wurden die einzelnen Zahnanlagen mit ihrem benachbarten Knochen separat in 100-facher Vergrößerung fotografiert (4.2.3).

Durch diese dreidimensionale Rekonstruktion in zwei Phasen war es möglich, sowohl anatomische Strukturen (Vergr. 25-fach), als auch morphologisch bedeutsame Wachstumsvorgänge auf zellulärer Ebene (Vergr. 100-fach), unabhängig von der Schnittrichtung und aus in jeder Perspektive am Computermonitor zu betrachten und zu untersuchen.

4.2.2. Makromorphologisch: Knochen und Zahnanlagen

Zur digitalen Erfassung der vorliegenden anatomischen Strukturen erfolgte in einer ersten Phase die Aufnahme der histologischen Schnitte in 25-facher Vergrößerung. Dabei wurde die gesamte rechte Kieferhälfte fotografiert und mit der Software *AnalySIS*[®] 5.0 (Olympus, Berlin, Deutschland) bearbeitet. Die computer-gestützte Bearbeitung ermöglichte dann eine 3D-Rekonstruktion der gesamten Schnittserie. In dieser Vergrößerung konnten die verschiedenen Zahnanlagen in ihren Entwicklungsstadien und der vorhandene benachbarte Knochen bestimmt werden. Folgend wurde das Stadium der Zahnanlagen anhand der bereits gebildeten Strukturen von Zahnschmelz (Enamelum), Zahnbein (Dentin) und der Zahnpapille ermittelt und farbig markiert (Tabelle 2). Man erhielt bereits jetzt einen Eindruck der topographischen Gegebenheiten und Beziehungen der einzelnen Zahnanlagen zum benachbarten Knochen in sämtlichen Betrachtungsrichtungen.

Eine eindeutige Bestimmung der Knochenumbauvorgänge auf zellulärer Ebene in Form von Knochenanbau durch Osteoblasten, Knochenabbau durch Osteoklasten und „Ruhezonen“ durch Knochensaumzellen konnte unter dieser Vergrößerung allerdings nicht vorgenommen werden, da die verschiedenen Zellen nicht eindeutig erkennbar waren. Daraufhin wurden Detailaufnahmen der einzelnen Zahnanlagen mit dem benachbarten Knochen in 100-facher Vergrößerung angefertigt.

4.2.3. Mikromorphologisch: Knochenumbauvorgänge auf zellulärer Ebene

In der nun eingesetzten 100-fachen Vergrößerung bestand die Möglichkeit, die Zellqualität am Computer anhand der vorher unter dem Mikroskop hergestellten Photographien der histologischen Schnitte reproduzierbar zu diagnostizieren.

Für die Zellidentifikation wurden anhand morphologischer und färbespezifischer Kriterien folgende Zelltypen für die Umbauvorgänge bestimmt:

- Knochenanbauzonen (Osteoblasten)
- Knochenabbauzonen (Osteoklasten)
- Knochensaumzellen (*Bone-Lining Cells*).

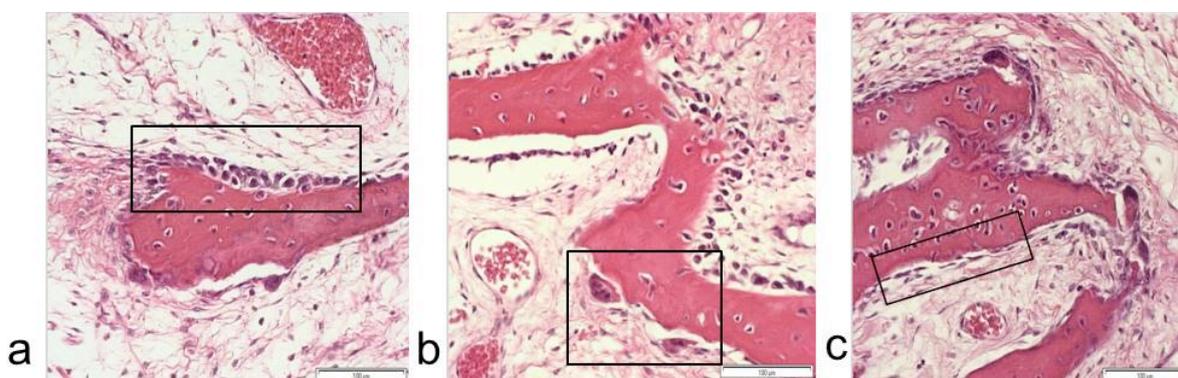


Abbildung 2: Typische histologische Beispiele für die drei verschiedenen Knochenumbauzonen im Bereich der Zahnanlagen der Maxilla (aus Sammlung Radlanski, Berlin). a) Horizontalschnitt. HE-Färbung. Knochenapposition durch Osteoblasten. b) Horizontalschnitt. HE-Färbung. Knochenresorption durch Osteoklasten. c) Horizontalschnitt. HE-Färbung. Ruhezonen mit Knochensaumzellen.

Als Einschränkung sind vereinzelte Areale zu nennen, denen keine eindeutige Zellzugehörigkeit zuzuordnen ist. Diese Zonen blieben ab einer Länge $>50 \mu\text{m}$ unmarkiert und wurden im Rahmen dieser Arbeit als „nicht diagnostizierbar“ bezeichnet. Unter dieser Länge von $50 \mu\text{m}$ wurden sie den zuvor diagnostizierten Knochenzellen zugeordnet.

Die einzelnen Zelltypen (Osteoblasten, Osteoklasten und Knochensaumzellen) wurden software-gestützt auf den Bildern der histologischen Schnitte mit dem Programm Photoshop 5.0 LE verschiedenfarbig markiert und maßstabsgetreu in die Software *AnalySIS*[®]5.0 (Olympus, Berlin, Deutschland) importiert. Durch Alignierung der histologischen Bilder und der markierten Bilder in demselben Maßstab wurden die Knochenumbauvorgänge und die Kontur der anatomischen Strukturen in einer 3D-Rekonstruktion vereint. Die Bestimmung der Knochenumbauzonen beschränkte sich hierbei ausschließlich auf die Region um die einzelnen Zahnanlagen. Bei unklarer Diagnose während der Bestimmung der Zellqualitäten am

Computermonitor, wurde das Lichtmikroskop (Stemi SV 11 Zeiss, Zeiss, Oberkochen, Deutschland) bei 100-facher bzw. 160-facher Vergrößerung zu Hilfe genommen und der Befund in den PC übertragen.

Durch das Programm *AnalySIS*[®] 5.0 konnten die Aufnahmen mit unterschiedlichen Vergrößerungen nach unseren Vorgaben rechnerisch ineinander integriert werden. Die entsprechenden farbigen Darstellungen der einzelnen Regionen des Knochenanbaus, des Knochenabbaus und der Regionen der Knochensaumzellen werden nach der gebräuchlichen Kennzeichnung von Blechschmidt (1963) in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2: Angewendetes Farbmodell bei der 3D-Darstellung der fetalen Strukturen. Darstellung der verwendeten Farben bei der Markierung der morphologischen Strukturen und der für den Knochenumbau verantwortlichen Zelltypen in den 3D-Rekonstruktionen (nach Blechschmidt 1963).

Farbe	Anatomische Struktur / Knochenumbauvorgang
Zahnanlagen	
	Schmelz
	Dentin
	Zahnpapille
	Zahnsäckchen
Knochen (bindegewebige Herkunft)	
	Knochen der Maxilla
Umbauzonen	
	Osteoblasten-Anbau
	Liningcells-Ruhezone
	Osteoklasten-Abbau

4.2.4. Morphometrische Analyse des Abstands vom Zahnsäckchen zum maxillären Knochen

Zum Vergleich der topographischen Beziehungen der einzelnen Zahnanlagen zum maxillären Knochen in den unterschiedlichen Entwicklungsstadien der Feten wurden maßstabsgetreue Messungen des Abstands von den einzelnen Zahnsäckchen zum benachbarten Knochen in 100-facher Vergrößerung mit Hilfe der Software *AnalySIS*[®] 5.0 (Olympus, Berlin, Deutschland) vorgenommen

Die Messungen erfolgten bei jedem Fetus im Bereich des größten Durchmessers des einzelnen Zahnsäckchens in horizontaler Ebene zum Knochen und stets nach mesial, distal, vestibulär und palatinal (in μm). Die für diese Messungen geeigneten Schnitte wurden entsprechend eines von lateraler Betrachtung ausgehenden möglichst großen Durchmessers ausgewählt. Messungen, die keinen Knochen in der genannten Richtung enthielten, wurden mit nicht messbar (n.m.) markiert. Zusätzlich wurde der Durchmesser (in μm) der Zahnsäckchen dieser Schnittserie in Richtung anterior-posterior und vestibulär-palatinal bestimmt (Abb. 3).

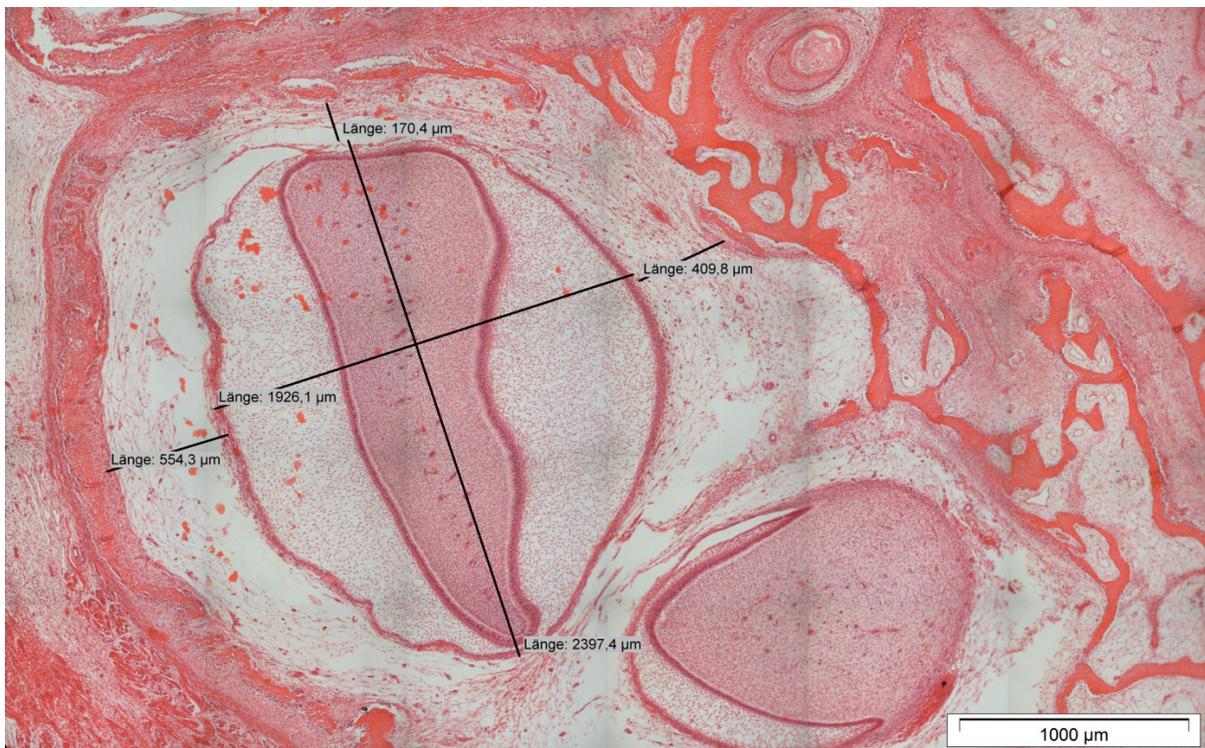


Abbildung 3: Beispielhafte Darstellung einer Abstandsmessung. Dargestellt ist eine Abstandsmessung vom Zahnsäckchen des i^1 zum benachbarten Knochen sowie Bestimmung des Durchmessers der Zahnanlage (in μm).

4.3.

5. ERGEBNISSE

Die im Anschluss dargestellten Befunde nehmen Bezug auf die 3D-Rekonstruktionen von, aus fünf histologischen Schnittserien ausgewählten, drei Schnittserien menschlicher Feten mit unterschiedlichen Entwicklungsstadien (4.1). Zur 3D-Rekonstruktion wurden der jüngste Fetus (160 mm SSL), der mittlere Fetus (225 mm SSL) und der älteste Fetus (270 mm SSL) ausgewählt. Die dreidimensionalen Rekonstruktionen zeigen die rechte Hälfte der Maxilla und sind durch histologische Übersichtsaufnahmen ergänzt. Die linke Hälfte der Maxilla wurde bei der Diagnostik nur zum Vergleich herangezogen und nicht 3D-rekonstruiert. Relevante Abweichungen zur kontralateralen Seite wurden dabei nicht festgestellt. Die anderen histologischen Schnittserien dienen hier zur Kontrolle. Weiterhin waren keine Hinweise auf eine pathologische Entwicklung der Feten erkennbar.

Der rekonstruierte Bereich ist auf den peri- und interdentalen Knochen der Maxilla um die Zahnanlagen und die Zahnanlagen selbst beschränkt. Der Knochenumbau wurde farblich nach den gebräuchlichen Kennzeichnungen von Blechschmidt (1963) markiert.

Zunächst werden zur Übersicht die Größenverhältnisse der Feten im 3D-Modell gezeigt (Abb. 4). Im Anschluss wird je Fetus die 3D-Rekonstruktion dargestellt (5.1.1, 5.2.1 und 5.3.1), anschließend die entsprechende Knochenbildung, Lage und Form der Zahnanlagen beschrieben (5.1.2, 5.1.3, 5.2.2, 5.2.3, 5.3.2, 5.3.3), die relevanten Abstände der Zahnanlagen in tabellarischer Form (5.1.5, 5.2.5, 5.3.5) und die Knochenumbauvorgänge um die Zahnanlagen angegeben (5.1.4, 5.2.4, 5.3.4). Sämtliche Rekonstruktionen werden in den Ansichten von kaudal, kranial und lateral dargestellt und sind nach ihrer Scheitel-Steiß-Länge (SSL) aufsteigend geordnet.

Die zur Beschreibung benutzte Terminologie und die Abkürzungen orientieren sich an der *Terminologia Embryologica* (IFAA 2009). Weiter werden auch gebräuchliche zahnmedizinische Bezeichnungen verwendet, wie z. B. Molar für *Dens molaris*.

Die Angabe des Entwicklungsstandes der einzelnen Zahnanlagen erfolgt durch die übliche Einteilung der Zahnkeime anhand ihrer Morphologie in Knospen-, Kappen- und Glockenstadium, wobei letzteres in ein frühes und spätes Glockenstadium unterteilt wird (Radlanski 2011). Ebenfalls wird eine auftretende Zahnhartsubstanzbildung bei den Zahnanlagen angegeben und rekonstruiert.

Bei der Bezeichnung der Zähne ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei den untersuchten Zahnanlagen hauptsächlich um Milchzähne handelt, wobei aber auch die Anlagen von bleibenden Zähnen vorhanden sind. Diese werden im Weiteren gesondert bezeichnet. Abkürzungen werden nach den in Biologie und Anthropologie gebräuchlichen Termini vorgenommen (Radlanski 2011):

Anlage des i^1	Anlage des ersten Milchschnidezahns im Oberkiefer
Anlage des i^2	Anlage des zweiten Milchschnidezahns im Oberkiefer
Anlage des c	Anlage des Milcheckzahns im Oberkiefer
Anlage des m^1	Anlage des ersten Milchmolaren im Oberkiefer
Anlage des m^2	Anlage des zweiten Milchmolaren im Oberkiefer
Anlage des M^1	Anlage des ersten bleibenden Molaren im Oberkiefer

Auf eine uneinheitliche Nomenklatur in Bezug auf den die Zahnanlagen umgebenden Knochen wurde bereits im Kapitel 3.2 hingewiesen. Eine einheitliche Begriffswahl wurde von Schuster (2012) und Zimmermann (2013) entwickelt und findet auch hier modifiziert Anwendung (Tab. 8).

Ergebnisse

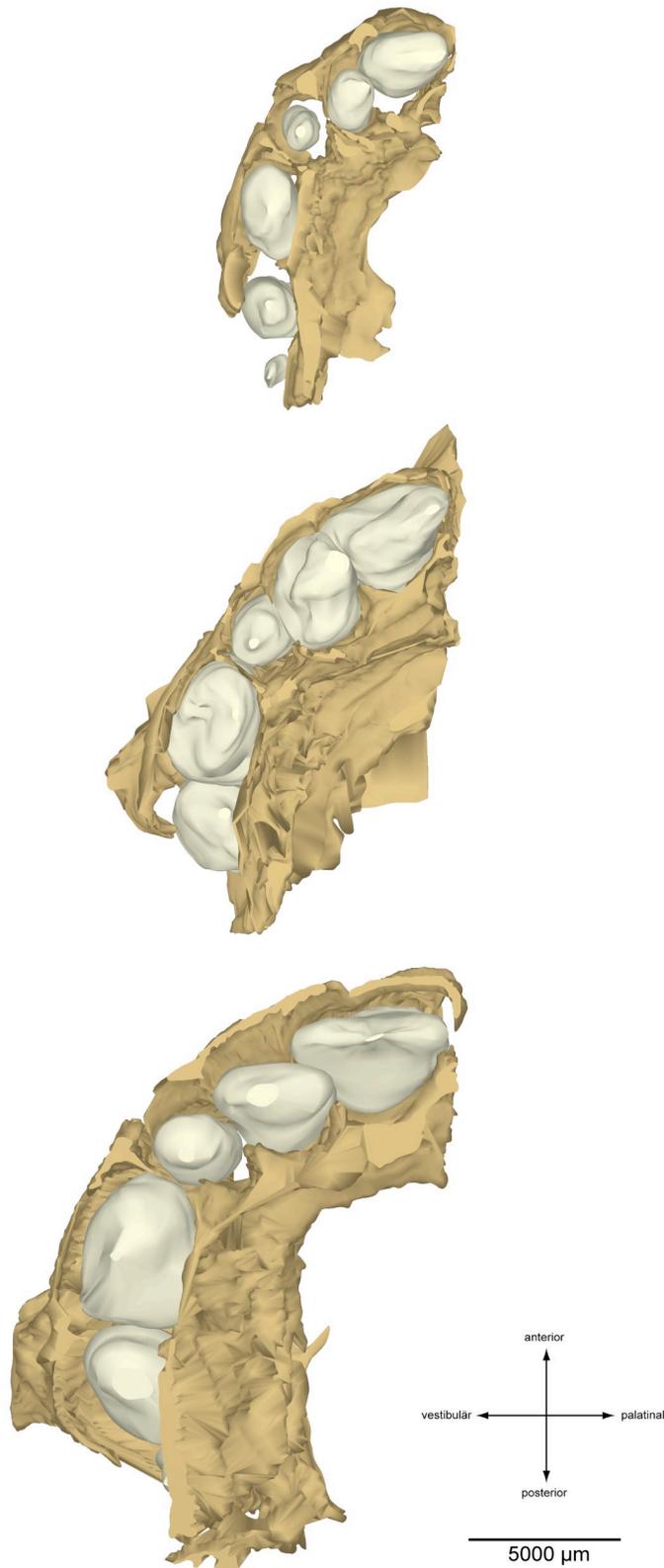


Abbildung 4: Darstellung der Größenverhältnisse in 3D der untersuchten Feten mit einer SSL von 160-270 mm. Dargestellt sind die Größenverhältnisse für den untersuchten Fetus 160 mm SSL (ca. 18. SSW; PIT-2/180294; oben), den Fetus 225 mm SSL (ca. 21. SSW; AMA-2/160294; Mitte) sowie den Fetus 270 mm SSL (ca. 28. SSW; DAG-7/020392) in der Ansicht von kaudal.

5.1. Fetus 160 mm SSL, ca. 18. SSW (PIT-2/180294)

5.1.1. 3D-Rekonstruktionen



Abbildung 5: Zahnanlagen aus der histologischen Schnittserie PIT-2/180294 eines menschlichen Fetus von 160 mm SSL, ca. 18.SSW im Horizontalschnitt. Färbung H. E.. Links: Der peri- und interdentale Knochen (K) beginnt, die Zahnanlagen zu umwachsen. V = Vestibuläres Epithel. Rechts: Räumliche Darstellung aus derselben Schnittserie. Ocker: maxillärer Knochen, blau: Schmelz, gelb: Dentin, rosa: mesenchymale Dentalpapille.

Ergebnisse

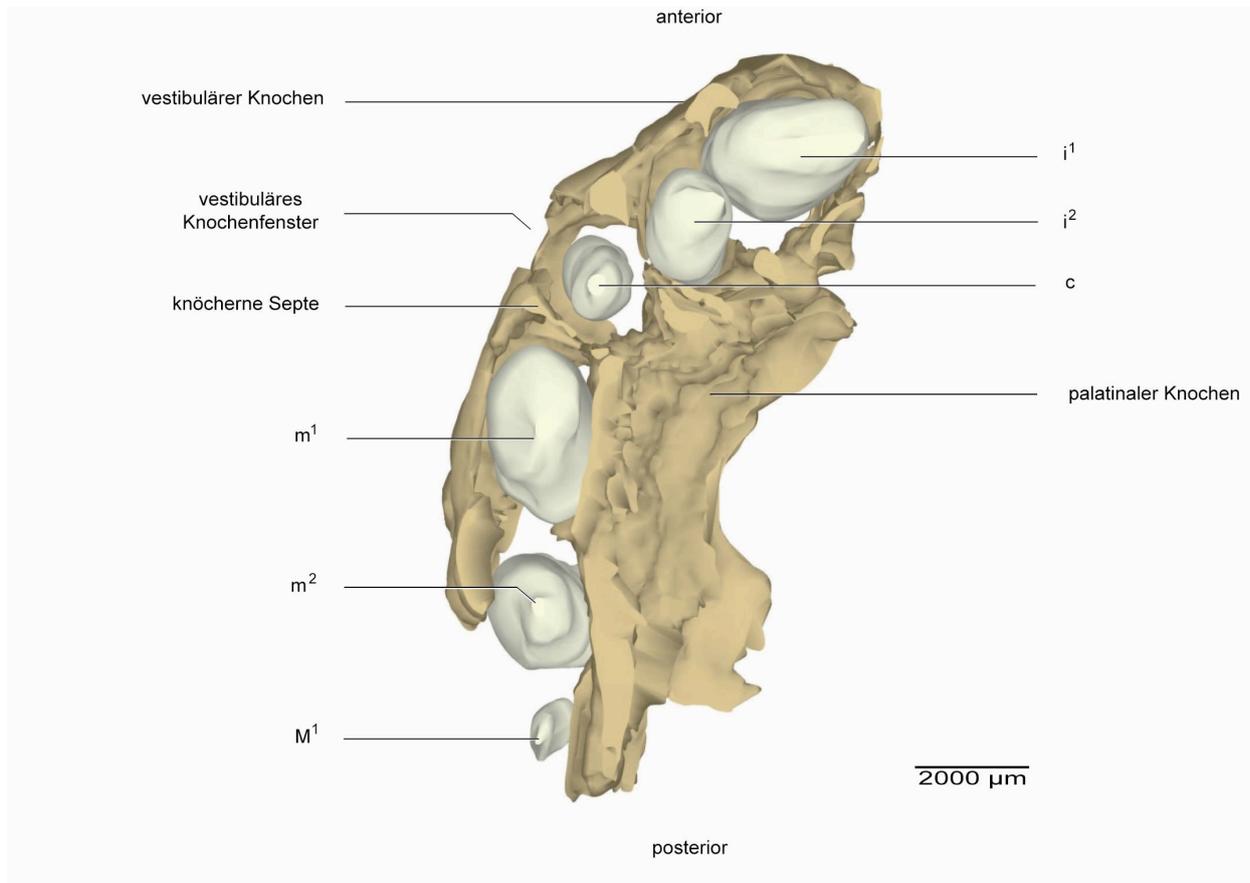


Abbildung 6: Computergraphische 3D-Rekonstruktion aus der histologischen Schnittserie PIT-2/180294 eines menschlichen Fetus von 160 mm SSL, ca. 18. SSW. Darstellung der rechten Hälfte der Maxilla in der Ansicht von kaudal mit den in ihr enthaltenen Zahnsäckchen der Zahnanlagen i¹, i², c, m¹, m², M¹ und des umgebenden Knochens. In diesem Stadium der Entwicklung sind die Ausbildung von knöchernen Septen und ein vestibuläres Knochenfenster in der Region des Milcheckzahns erkennbar.

Ergebnisse

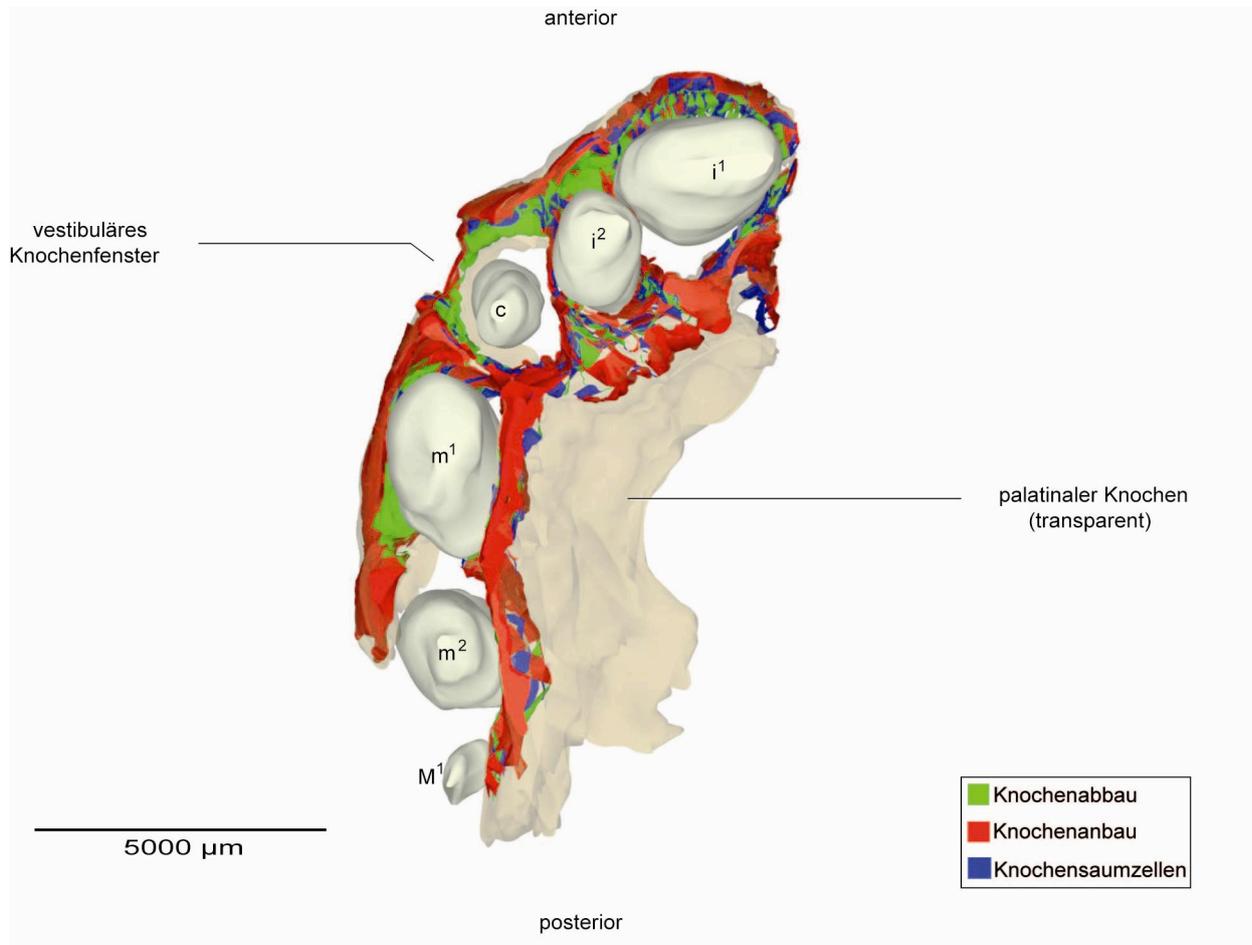


Abbildung 7: Computergraphische 3D-Rekonstruktion des menschlichen Fetus von 160 mm SSL von kaudal mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge. Der Knochen ist transparent dargestellt, damit die Regionen des Knochenanbaus (rot), des Knochenabbaus (grün) und die Regionen der Knochensaumzellen (dunkelblau) sichtbar werden. Zahnsäckchen (hellbeige).

Ergebnisse

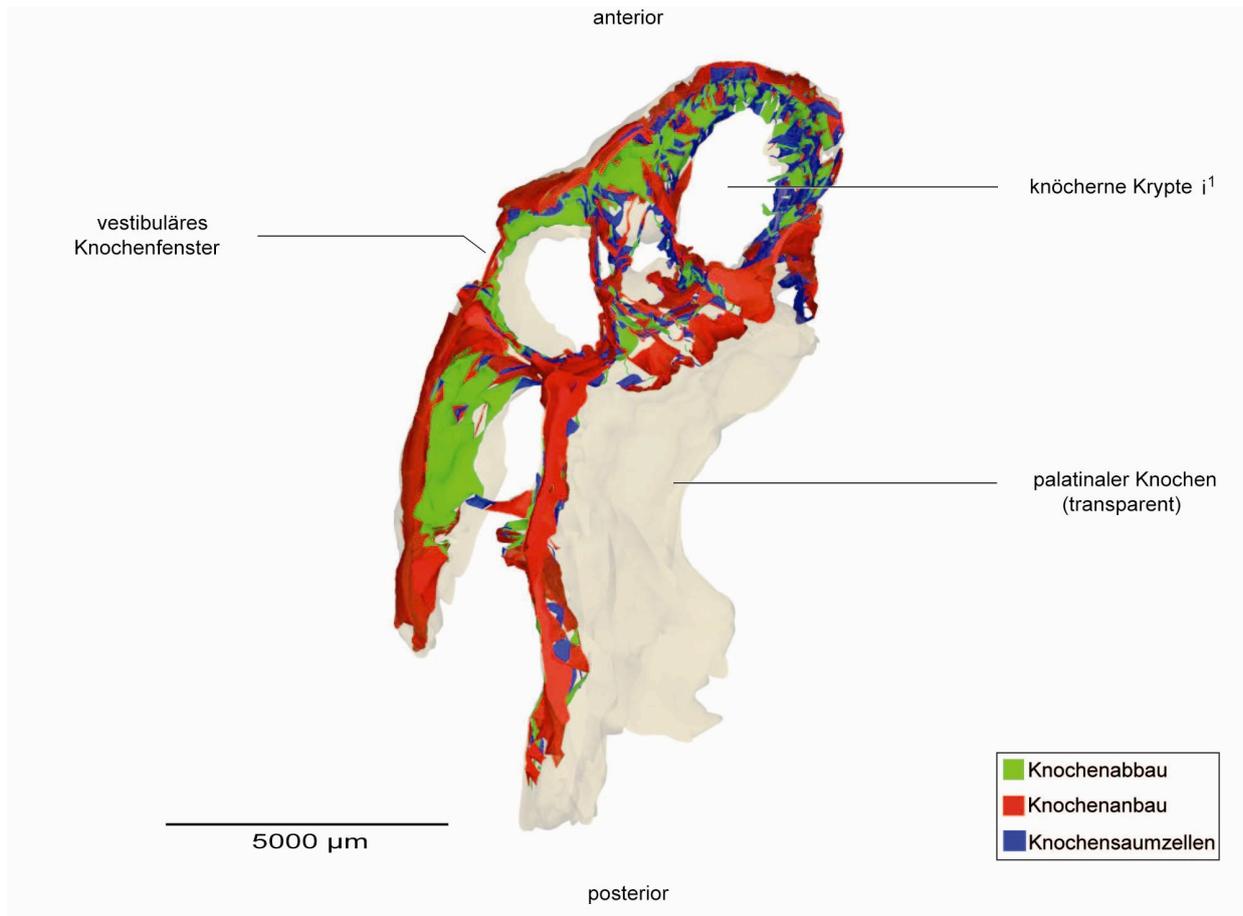


Abbildung 8: Computergraphische 3D-Rekonstruktion des menschlichen Fetus von 160 mm SSL von kaudal mit zusätzlicher Darstellung der Regionen von Knochenumbauvorgängen in den knöchernen Krypten. Die Zahnsäckchen wurden dafür samt Inhalt entfernt.

Ergebnisse

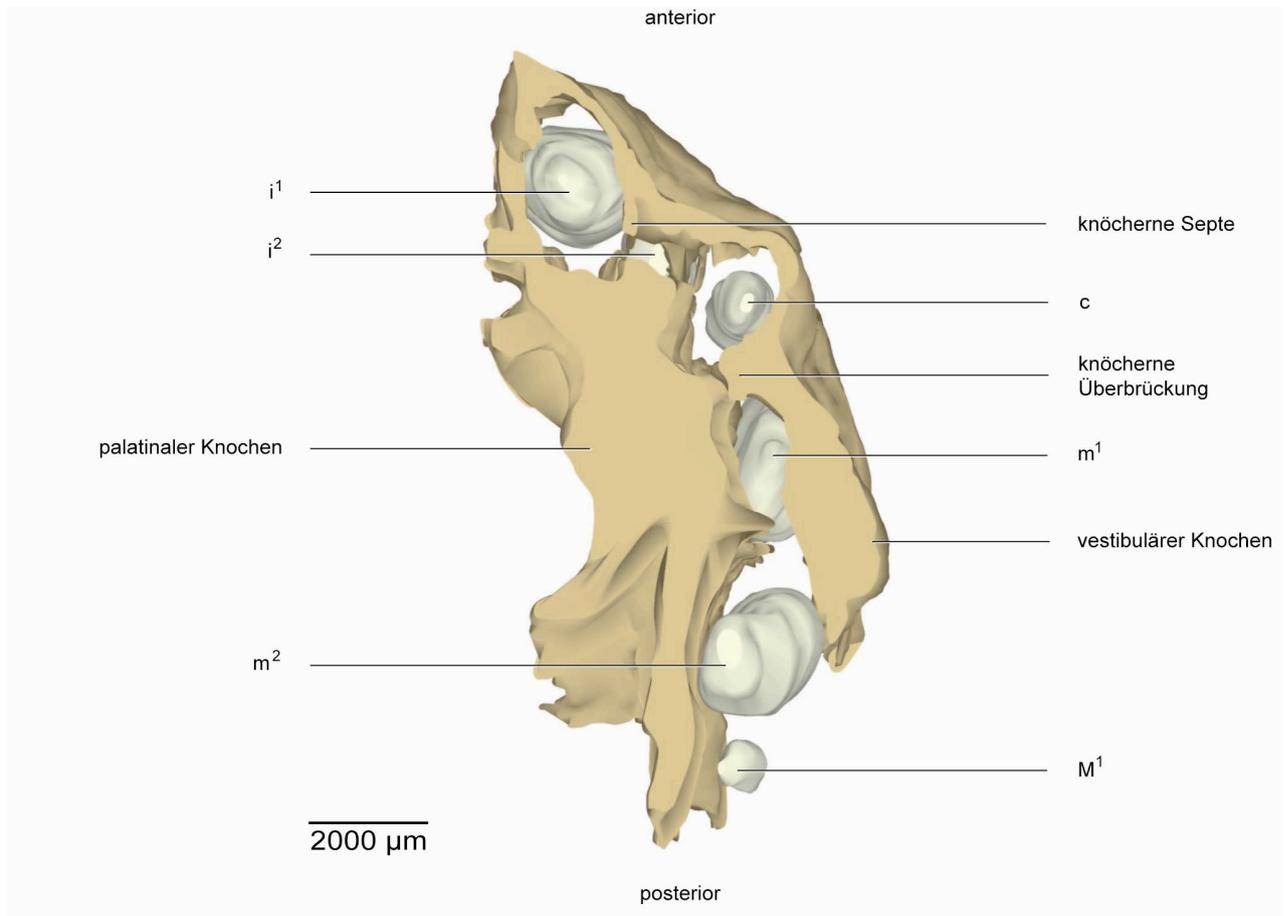


Abbildung 9: Computergraphische 3D-Rekonstruktion aus der histologischen Schnittserie PIT-2/180294 eines menschlichen Fetus von 160 mm SSL, ca. 18. SSW. Darstellung der rechten Hälfte der Maxilla in der Ansicht von kranial im Anschnitt mit ihren knöchernen Septen. Zahnsäckchen (hellbeige) und Knochen (ocker).

Ergebnisse

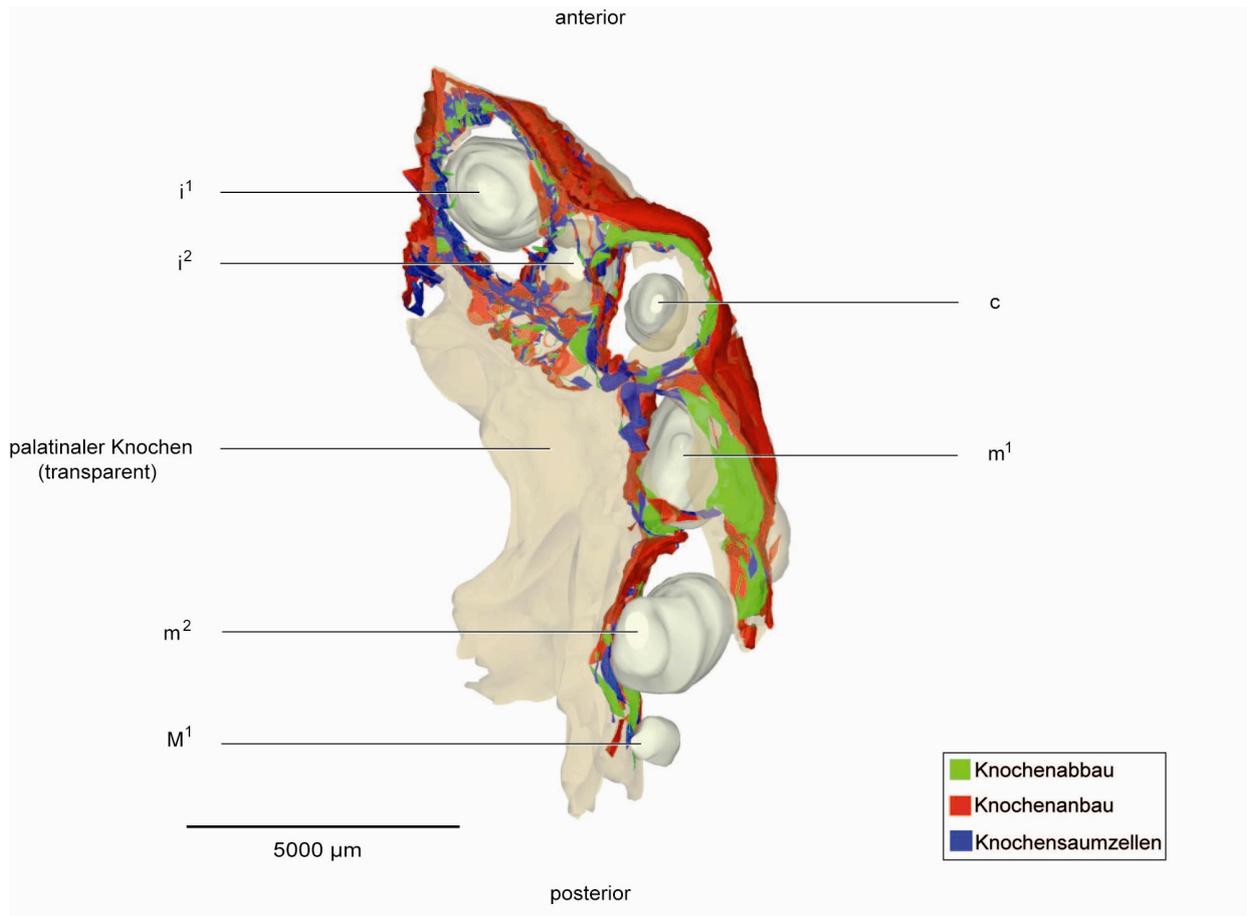


Abbildung 10: Computergraphische 3D-Rekonstruktion des menschlichen Fetus von 160 mm SSL im Anschnitt von kranial mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge. Der Knochen ist transparent dargestellt, damit die Regionen des Knochenanbaus (rot), des Knochenabbaus (grün) und die Regionen der Knochensaumzellen (dunkelblau) sichtbar werden. Zahnsäckchen (hellbeige).

Ergebnisse

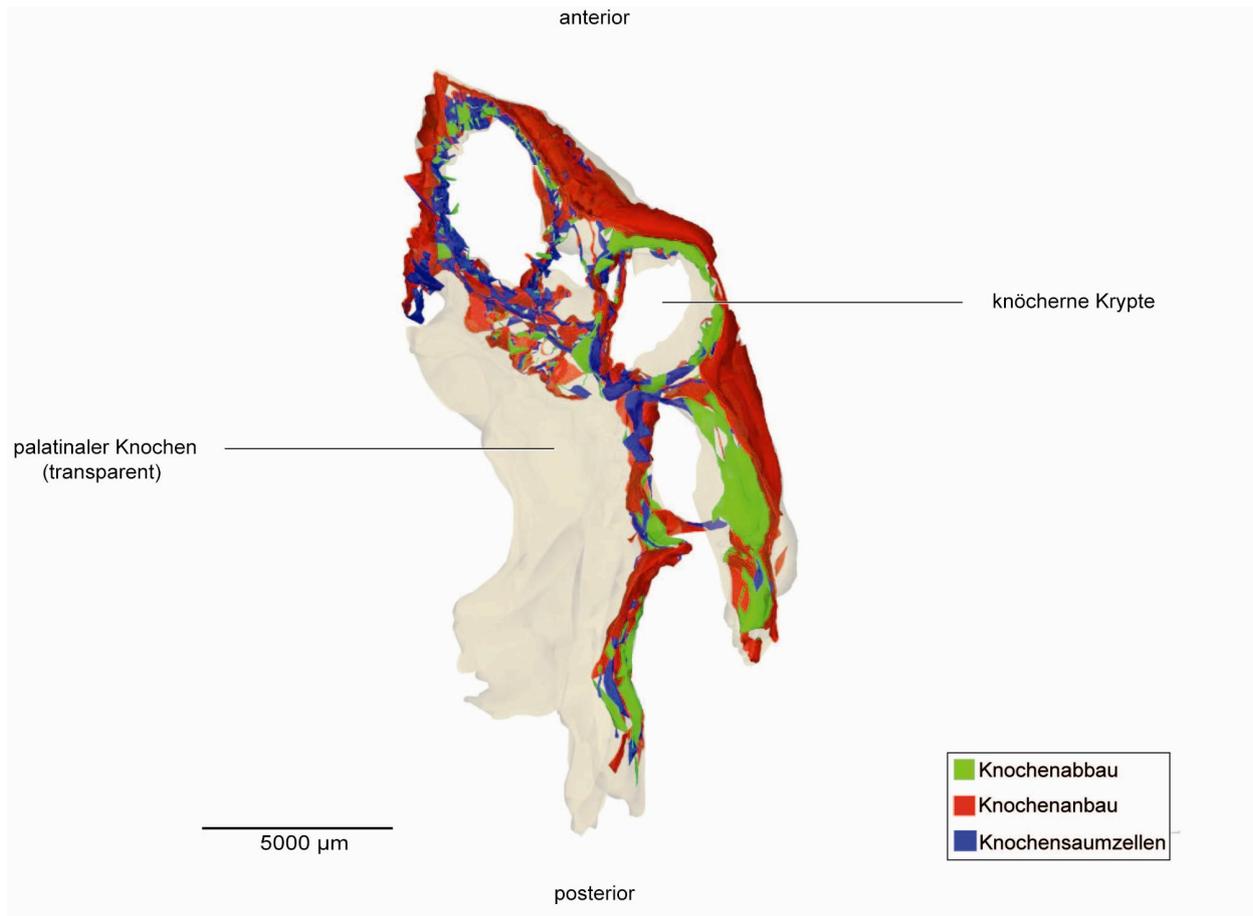


Abbildung 11: Computergraphische 3D-Rekonstruktion des menschlichen Fetus von 160 mm SSL von kranial mit zusätzlicher Darstellung der Regionen von Knochenumbauvorgängen in den knöchernen Krypten. Die Zahnsäckchen wurden dafür samt Inhalt entfernt.

Ergebnisse

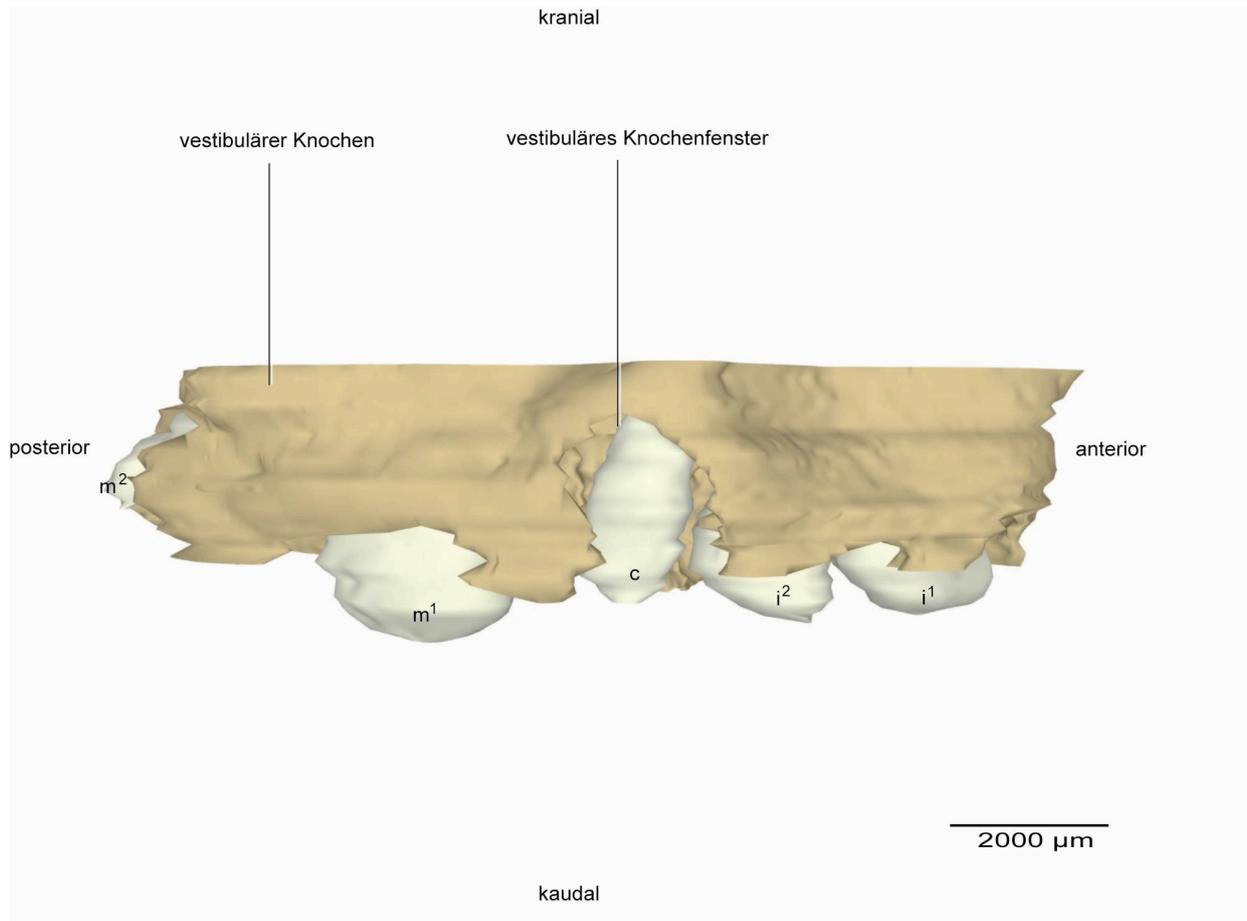


Abbildung 12: Computergraphische 3D-Rekonstruktion aus der histologischen Schnittserie PIT-2/180294 eines menschlichen Fetus von 160 mm SSL, ca. 18. SSW. Darstellung der rechten Hälfte der Maxilla in der Ansicht von lateral. Zahnsäckchen (hellbeige) und Knochen (ocker). Großes vestibuläres Knochenfenster in der Region des Milcheckzahnes c.

Ergebnisse

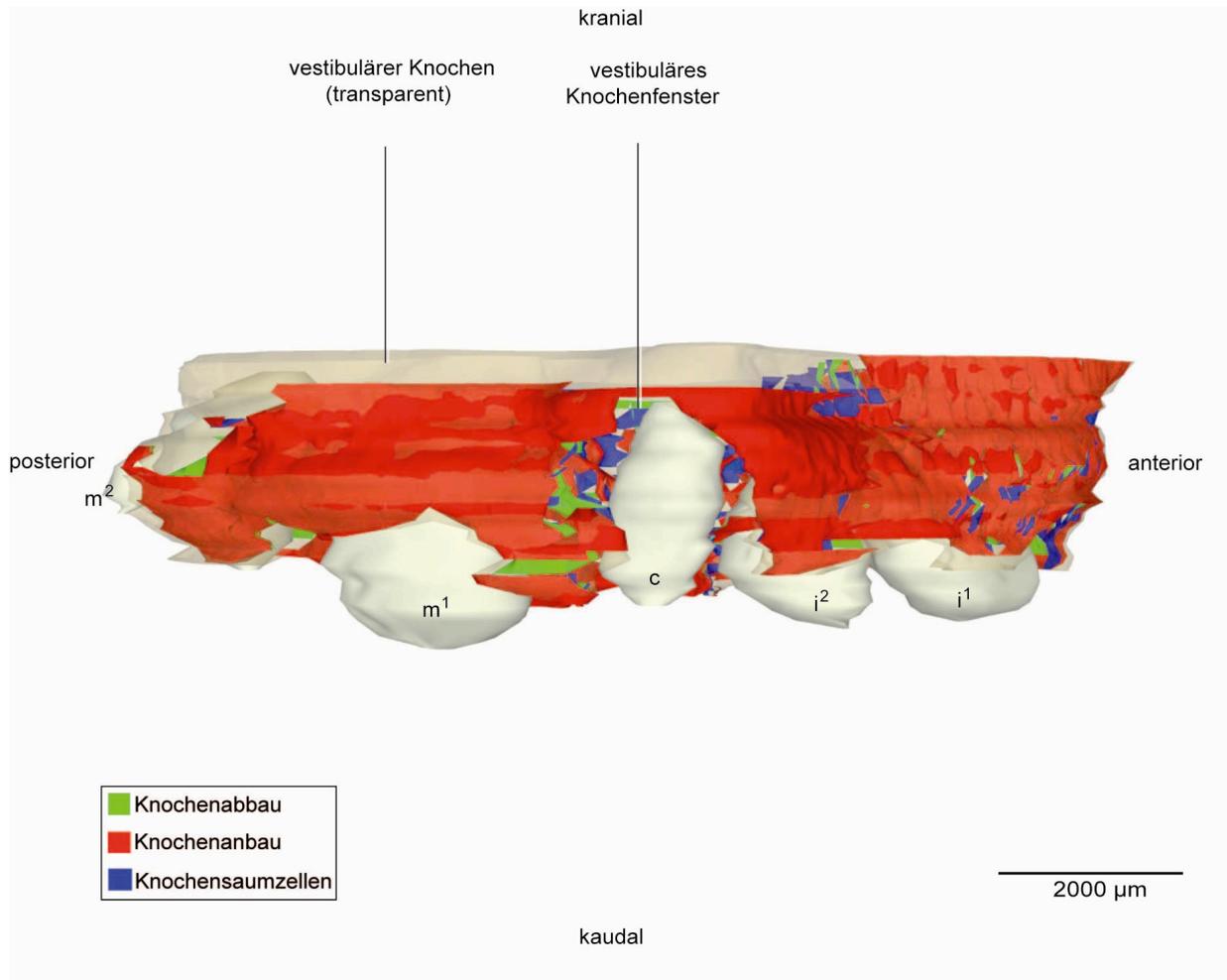


Abbildung 13: Computergraphische Rekonstruktion des menschlichen Fetus von 160 mm SSL von lateral mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge. Der Knochen ist transparent dargestellt, damit die Regionen des Knochenanbaus (rot), des Knochenabbaus (grün) und die Regionen der Knochensaumzellen (dunkelblau) sichtbar werden. Zahnsäckchen (hellbeige).

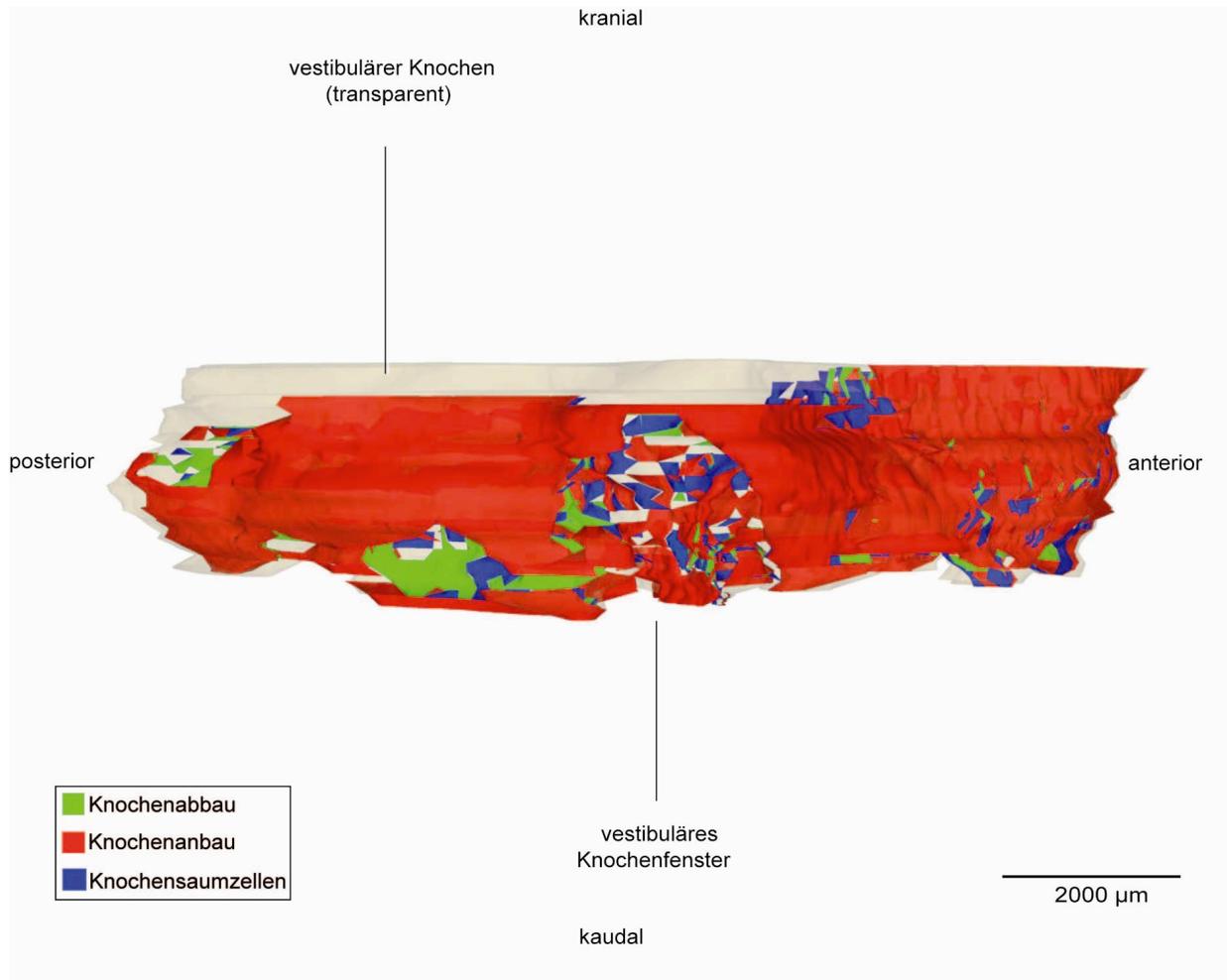


Abbildung 14: Computergraphische Rekonstruktion des menschlichen Fetus von 160 mm SSL von lateral mit zusätzlicher Darstellung der Regionen von Knochenumbauvorgängen. Die Zahnsäckchen wurden samt Inhalt dafür entfernt.

5.1.2. Knochenbildung an den Zahnanlagen

Der Knochenverlauf ist im Stadium 160 mm SSL im palatinalen Anteil als durchgängig anzusehen. In horizontaler Schnittrichtung ist vestibulär ein eher gewölbter Knochenverlauf um die Zahnanlagen sichtbar. Bei lateraler Ansicht erkennt man, dass die Knochenapposition im Bereich des Interdentalraums, der zukünftigen knöchernen Septen, weiter fortgeschritten ist als unmittelbar in der vestibulären Region um die Zahnanlagen. Es ergibt sich dadurch ein wellenartiger Verlauf in kranio-kaudaler Richtung des Knochens um die Zahnanlagen. An den Zahnanlagen der Frontzähne i^1 , i^2 hat die Bildung von peri- und interdentalen Knochen bereits begonnen (Abb. 5, Abb. 6). Die Zahnanlagen sind, mit Ausnahme der Milcheckzahnanlage, vestibulär und palatinal etwa zu $\frac{2}{3}$ von maxillärem Knochen bedeckt. Die größte Knochenapposition findet sich im Bereich der zukünftigen Interdentalsepten, die geringste

Knochenbildung zeigt sich vestibulär jeweils etwas oberhalb der Mitte der Zahnsäckchen von i^1 und i^2 (Abb. 12). Von besonderem Interesse ist die Zahnanlage des Milcheckzahnes (c). Hier finden wir ein großes vestibuläres Knochenfenster, das die Zahnanlage nur im letzten kranialen Anteil bedeckt (Abb. 12). Mesial und distal finden wir bereits in diesem Stadium eine deutliche Septierung vor und hinter der Zahnanlage (c), wobei die knöchernen Septe distal ausgeprägter erscheint (Abb. 6). Die Anlagen der Milchmolaren (m^1 , m^2) sind unterschiedlich stark von Knochen umwachsen. Die Anlage des ersten Milchmolaren (m^1) ist vestibulär etwa zur Hälfte mit Knochen bedeckt und zeigt im distalen Bereich die beginnende Ausbildung einer interdentalen Septe. Mesial ist eine deutliche knöchernen Septierung zum zukünftigen Milcheckzahn vorhanden (Abb. 6). Bei der Anlage des ersten Milchmolaren ist die Knochenbildung im mesialen Bereich stärker als im zentralen Teil der Zahnanlage und noch geringer distal.

Die vestibuläre Knochenbildung im Bereich des zukünftigen Milchmolaren (m^2) ist nur unvollständig, während sie palatinal entwickelt ist. Sie beläuft sich in anterior-posterior Richtung auf nur etwa die Hälfte der Zahnanlage (Abb. 5, Abb. 6). Durch seine kraniale Lage ist er in der lateralen Ansicht gänzlich von maxillärem Knochen bedeckt (Abb. 12). Eine Ausbildung von interdentalen Septen ist im mesialen Bereich nur angedeutet und distal nicht vorhanden (Abb. 5, Abb. 6).

Eine Knochenbildung in der Region des ersten bleibenden Molaren (M^1) findet ausschließlich palatinal statt (Abb. 5). Vestibulär ist in diesem Stadium keine Knochenbildung vorhanden (Abb. 5).

Zu diesem Zeitpunkt werden 3 Kompartimente mit Zahnanlagen nachgewiesen, wobei sich die Zahnanlagen der Frontzähne (i^1 , i^2) und die Zahnanlagen der Seitenzähne (m^1 , m^2 , M^1) jeweils noch in einem gemeinsamen Kompartiment befinden. Sind die Zahnanlagen von Knochen umgeben, so ist die Knochenbildung im Bereich der knöchernen Septen (mesial und distal der Zahnanlage) ausgeprägter als im mittleren Bereich der Zahnanlage.

5.1.3. Form und Lage der Zahnanlagen

In diesem Entwicklungsstadium (160 mm SSL) befinden sich alle Zahnanlagen der Milchzähne im Glockenstadium (Tab. 3). Für nahezu jede Zahnanlage wird jetzt eine typische Zahnform erkennbar. Die Frontzahnanlagen haben in der Ansicht von okklusal eine querovale bis rundliche Form (Abb. 5 bzw. Abb. 6). Die Eckzahnanlage erscheint als abgerundetes Dreieck bis

rautenförmig, die Molaren als eher rein rauteförmig, wobei die Zahnanlage des zweiten Milchmolaren stark abgerundete Ecken aufweist (Abb. 6). Der erste bleibende Molar hat eine abgeflachte ovale Form (Abb. 5, Abb. 6).

Die Anlagen der Milchschnidezähne nehmen die bekannte Staffelstellung in verschiedenen Richtungen ein. Im Frontzahnbereich liegt die Zahnanlage des lateralen Milchschnidezahns palatinal hinter der Zahnanlage des mittleren Milchschnidezahns (Abb. 5, Abb. 6). Nach kaudal weisen diese Zahnanlagen aber eine gleiche Ausrichtung auf (Abb. 12). Die Anlage des Milcheckzahns (c) ist in diesem Stadium mehr kranial ausgerichtet und reiht sich im Zahnbogen etwas weiter vestibulär ein (Abb. 5, Abb. 10). Die Zahnanlage des ersten Milchmolaren (m^1) liegt etwa auf Ebene der Frontzähne in kranio-kaudaler Richtung (Abb. 12). In vestibulärer Richtung ist seine Lage vergleichbar mit der des Milcheckzahns, wobei sich über die Hälfte der Zahnanlage im palatinalen Bereich der knöchernen Krypte befindet. Die Anlage des zweiten Milchmolaren (m^2) liegt in vestibulo-palatinaler Richtung deckungsgleich hinter dem ersten Milchmolaren (Abb. 5). In der Ansicht von lateral ist er im Vergleich zu seinem Vorgänger (m^1) deutlich nach kranial versetzt (Abb. 12). Die Zahnanlage des ersten bleibenden Molaren (M^1) ist eher palatinal gerichtet und liegt noch weit kranial (Abb. 6).

5.1.4. Knochenumbauvorgänge um die Zahnanlagen

In diesem Stadium der Entwicklung (160 mm SSL) finden wir im vestibulären und palatinalen Außenbereich des maxillären Knochens hauptsächlich Knochenanbau (rot) (Abb. 8). Knochenanteile, welche den Zahnanlagen zugewandt sind, zeigen eine überdurchschnittliche Knochenresorption (grün) mit vereinzelt Ruhe-zonen (blau) (Abb. 8).

Im Bereich um die Anlagen i^1 und i^2 zeigt sich vestibulär und palatinal ein starker Knochenanbau (rot). Innerhalb der knöchernen Krypten finden wir zu diesem Zeitpunkt bei diesen Zahnanlagen neben vielen Arealen der Knochenresorption auch viele Ruhe-zonen (Abb. 8, Abb. 11).

Im Bereich des interdentalen Knochens finden wir distal i^1 Knochenanbau (rot), auch distal von i^2 zu c kann Knochenanbau (rot) und Ruhe-zonen (blau) gefunden werden. Nach mesial von i^2 zu i^1 dominiert zu diesem Zeitpunkt eine Ruhezone (blau) mit geringem Knochenabbau (grün) (Abb. 8). Mesial von c entsteht eine typische Interdentalsepte, welche durch starken Knochenanbau (rot) charakterisiert ist (Abb. 8, Abb. 11). Auch distal verzeichnen wir eine Septierung. Hier finden wir dennoch distal c mehrere Ruhe- und Knochenabbau-zonen (Abb. 11). Andererseits ist mesial m^1 eine verstärkte Knochenanbauphase zu erkennen. Die knöchernen

Septe um die Zahnanlage des Milcheckzahnes (c) gestaltet sich im distalen Bereich viel ausgeprägter (Abb. 6). Während der m^1 im mesialen Bereich bereits einen deutlichen Knochenanbau (rot) zur Bildung einer interdentalen Septe zu verzeichnen hat, so gibt es im distalen Bereich nur erste Anzeichen von Knochenanbau (Abb. 8). Daher kann im distalen Übergang vom m^1 zu m^2 nur von einer angedeuteten Septierung gesprochen werden. Der Knochenanbau (rot) findet hier wiederum mesial des m^2 und nur palatinal statt (Abb. 8, Abb. 11). Der M^1 ist vestibulär nicht von Knochen bedeckt (Abb. 6).

5.1.5. Abstand der Zahnanlage zum benachbarten Knochen

Obwohl die Zahnanlagen der Milchschnidezähne eine gewisse Staffelstellung untereinander einnehmen (Abb. 5, 5.1.3), zeigt sich bei den Abstandsmessungen vom Zahnsäckchen zum benachbarten Knochen, dass der i^1 bei der vestibulären Messung mit 554 μm einen größeren Abstand aufweist als der i^2 mit 539 μm . Die Messung in palatinaler Richtung ergibt beim i^1 mit 409 μm einen größeren Abstand, als beim nach palatinal verschobenen i^2 mit 327 μm . Eine Messung in mesialer und distaler Richtung konnte nicht verglichen werden, da nicht für beide Frontzahnanlagen Werte ermittelt werden konnten.

Aufgrund einer beginnenden Septierung um die Anlage des Milcheckzahnes (c) herum erhielten wir als Distanz in mesialer Richtung einen Wert von 300 μm zur entstehenden knöchernen Septe. Der Abstand vom i^2 nach distal betrug 174 μm . Das Zahnsäckchen des ersten Milchmolaren (m^1) hatte nach mesial eine Entfernung von 743 μm zur knöchernen Septe. Eine Messung distal der Milcheckzahnanlage war aufgrund der unterschiedlichen Messebenen nicht möglich. Nach palatinal liegt der Abstand von c mit 583 μm in etwa im Bereich des seitlichen Milchschnidezahns, während der erste Milchmolar (m^1) nur 165 μm vom palatinalen Knochen entfernt ist. Die palatinalen Abstandsmessungen des zweiten Milchmolaren (m^2) und des ersten bleibenden Molaren (M^1) ergeben die Werte 257 μm für m^2 und 301 μm für M^1 .

Zusammenfassend finden wir in der festgelegten Messebene erste Werte durch eine beginnende Septierung von Knochen zur Zahnanlage des Milcheckzahns nach mesial und distal. Weiterhin fällt bereits jetzt im Vergleich der palatinalen Abstandsmessungen zwischen den Frontzähnen (i^1 , i^2 , c) und den Seitenzähnen (m^1 , m^2 , M^1) auf, dass diese Abstände zum benachbarten Knochen im Molarenbereich um die Hälfte geringer sind, als bei den Frontzähnen.

Die Abstände der einzelnen Zahnanlagen zum Knochen in den verschiedenen Richtungen (mesial, vestibulär, palatinal und distal) sind in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3: Abstände der Zahnanlagen zum umgebenden Knochen (Fetus 160 mm SSL, ca. 18. SSW, PIT-2/180294). Angegeben sind die Abstände der verschiedenen Zahnanlagen (i^1 , i^2 , c, m^1 , m^2 , M^1 , in μm) in den Richtungen mesial, vestibulär, palatinal und distal. Die Abstandswerte sind farbig markiert und symbolisieren das Knochenumbauverhalten im Messbereich: Rot (Knochenanbau), grün (Knochenabbau) und blau (Ruhezone). Bereiche, in denen kein Knochen messbar war, wurden mit nicht messbar (n. m.) gekennzeichnet.

Zahnanlage	Stadium der Zahnentwicklung	Abstand mesial	Abstand vestibulär	Abstand palatinal	Abstand distal
i^1	Zahnhartsubstanzbildung	170	554	409	n. m.
i^2	Zahnhartsubstanzbildung	n. m.	539	327	174
c	Spätes Glockenstadium	300	n. m.	583	n. m.
m^1	Zahnhartsubstanzbildung	743	433	165	n. m.
m^2	Spätes Glockenstadium	n. m.	n. m.	257	n. m.
M^1	Kappenstadium	n. m.	n. m.	301	n. m.

5.2. Fetus 225 mm SSL, ca. 21. SSW (AMA-2/160294)

5.2.1. 3D-Rekonstruktionen



Abbildung 15: Zahnanlagen aus der histologischen Schnittserie AMA-2/160294 eines menschlichen Fetus von 225 mm SSL, ca. 21. SSW, im Horizontalschnitt. Färbung H. E. Links: Der peri- und interdentaler Knochen (K) beginnt die Zahnanlagen zu umwachsen. V = Vestibuläres Epithel. Rechts: Räumliche Darstellung aus derselben Schnittserie. Ocker: maxillärer Knochen, blau: Schmelz, gelb: Dentin, rosa: mesenchymale Dentalpapille.

Ergebnisse

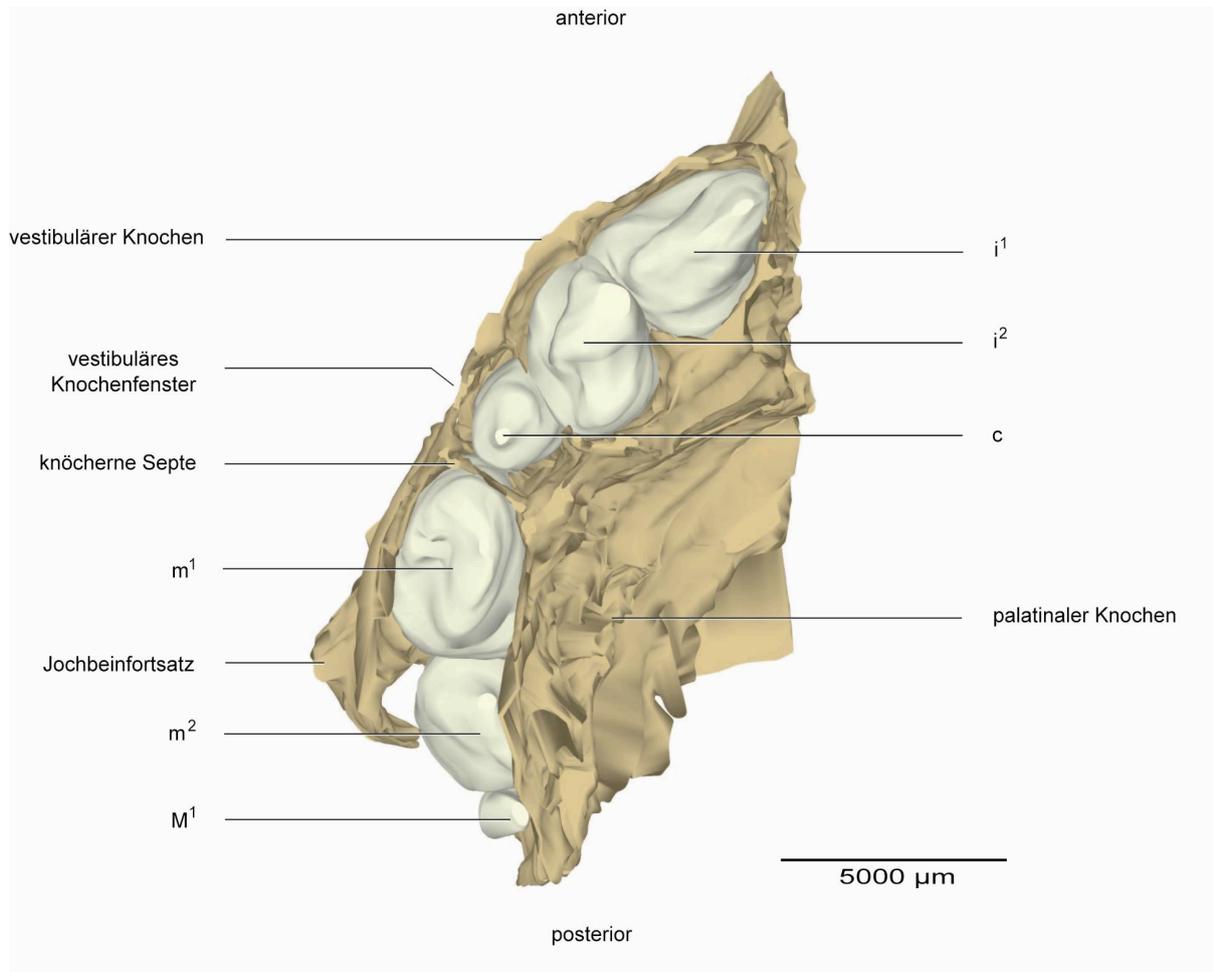


Abbildung 16: Computergraphische 3D-Rekonstruktion aus der histologischen Schnittserie AMA-2/160294 eines menschlichen Fetus von 225 mm SSL, ca. 21. SSW. Darstellung der rechten Hälfte der Maxilla in der Ansicht von kaudal mit den in ihr enthaltenen Zahnsäckchen der Zahnanlagen i¹, i², c, m¹, m², M¹ und des umgebenden Knochens. In diesem Stadium der Entwicklung sind die Ausbildung von knöchernen Septen und ein vestibuläres Knochenfenster in der Region des Milcheckzahns erkennbar.

Ergebnisse

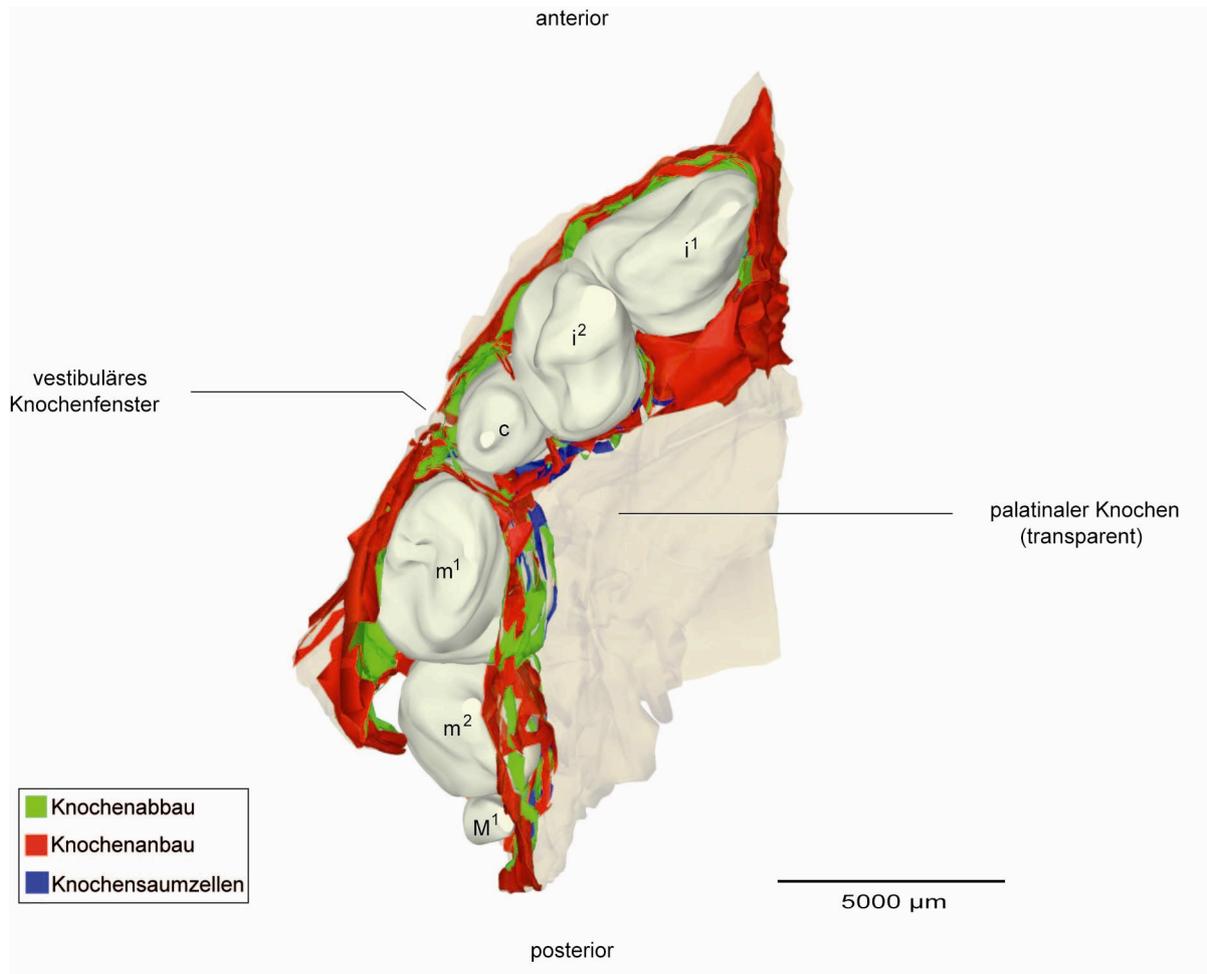


Abbildung 17: Dieselbe Rekonstruktion in der Ansicht von kaudal mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge. Der Knochen ist transparent dargestellt, damit die Regionen des Knochenanbaus (rot), des Knochenabbaus (grün) und die Regionen der Knochensaumzellen (dunkelblau) sichtbar werden. Zahnsäckchen (hellbeige).

Ergebnisse

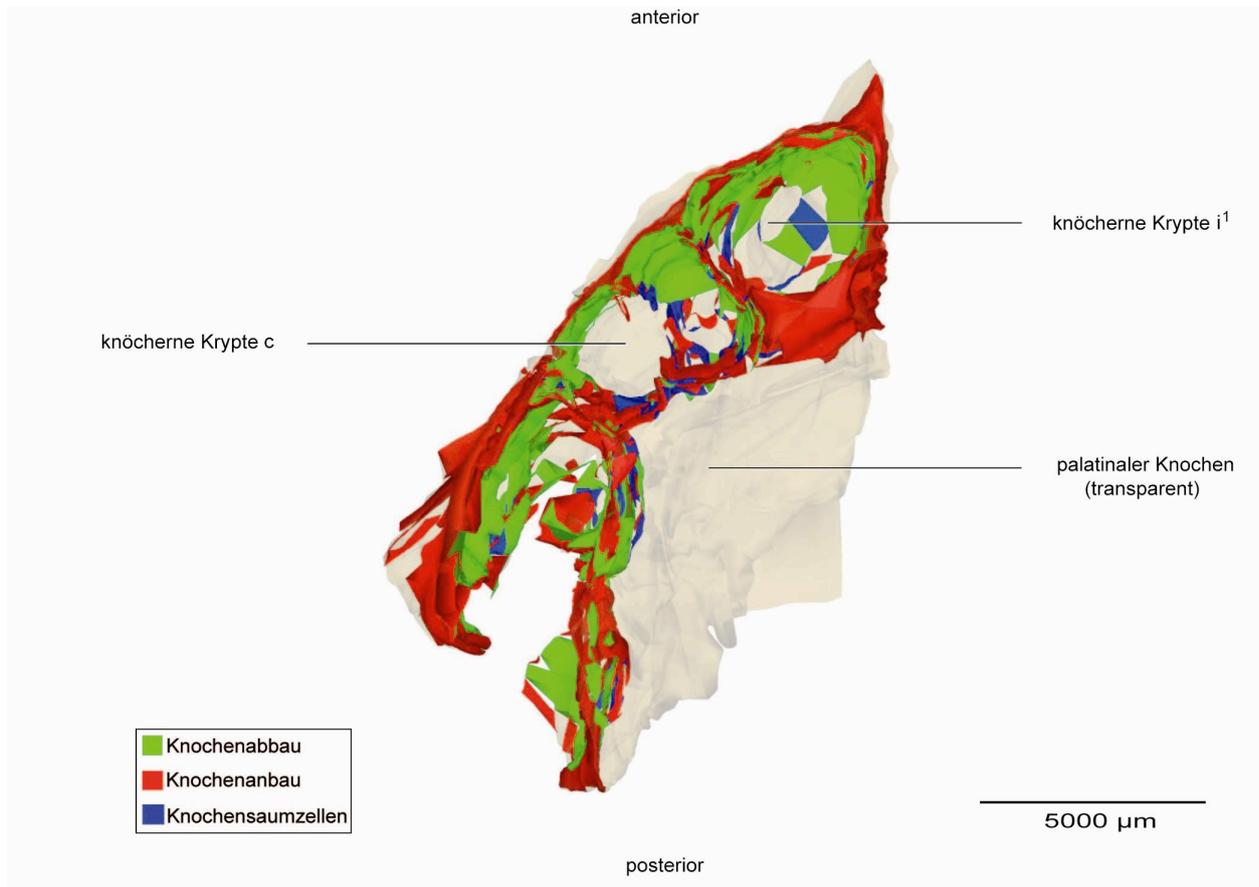


Abbildung 18: Dieselbe Rekonstruktion in der Ansicht von kaudal mit zusätzlicher Darstellung der Regionen von Knochenumbauvorgängen in den knöchernen Krypten. Die Zahnsäckchen wurden dafür samt Inhalt entfernt.

Ergebnisse

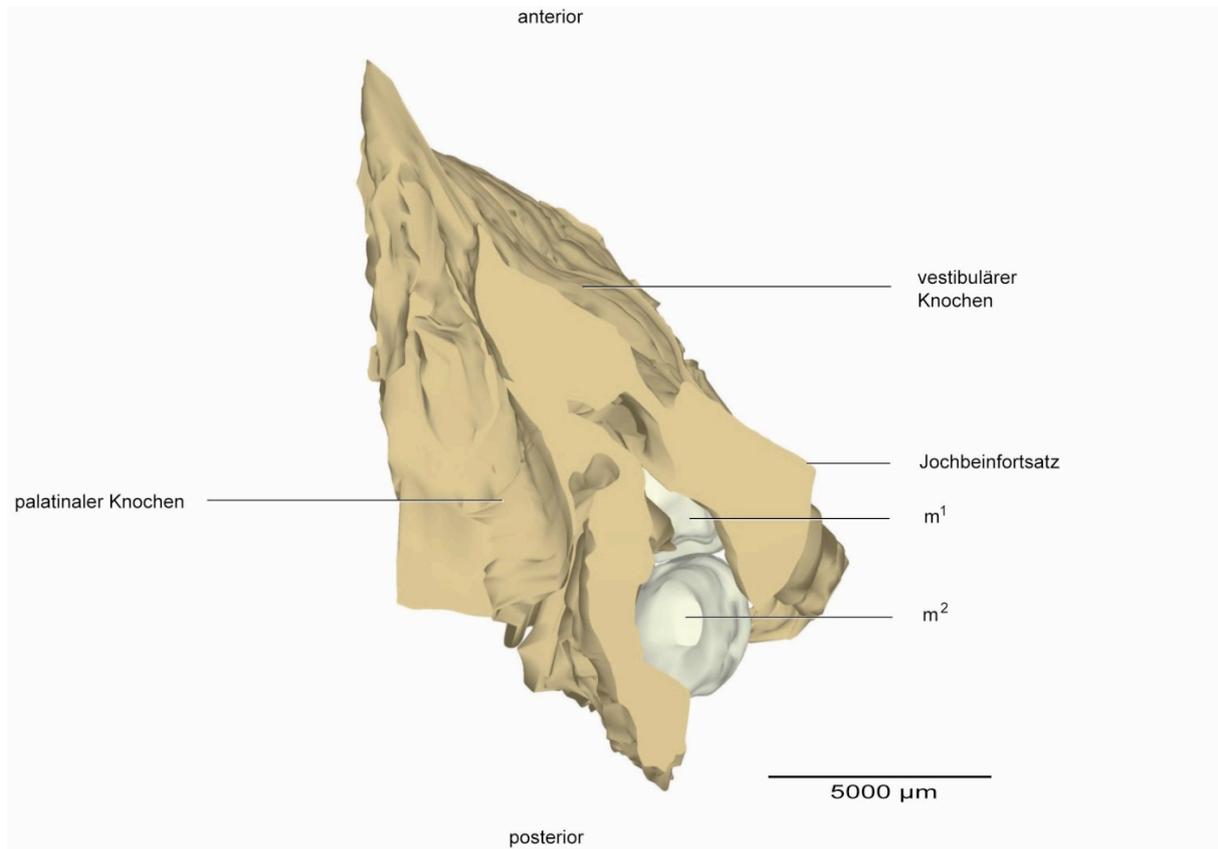


Abbildung 19: Computergraphische 3D-Rekonstruktion aus der histologischen Schnittserie AMA-2/160294 eines menschlichen Fetus von 225 mm SSL, ca. 21. SSW. Darstellung der rechten Hälfte der Maxilla in der Ansicht von kranial mit ihren knöchernen Septen. Zahnsäckchen (hellbeige) und Knochen (ocker).

Ergebnisse

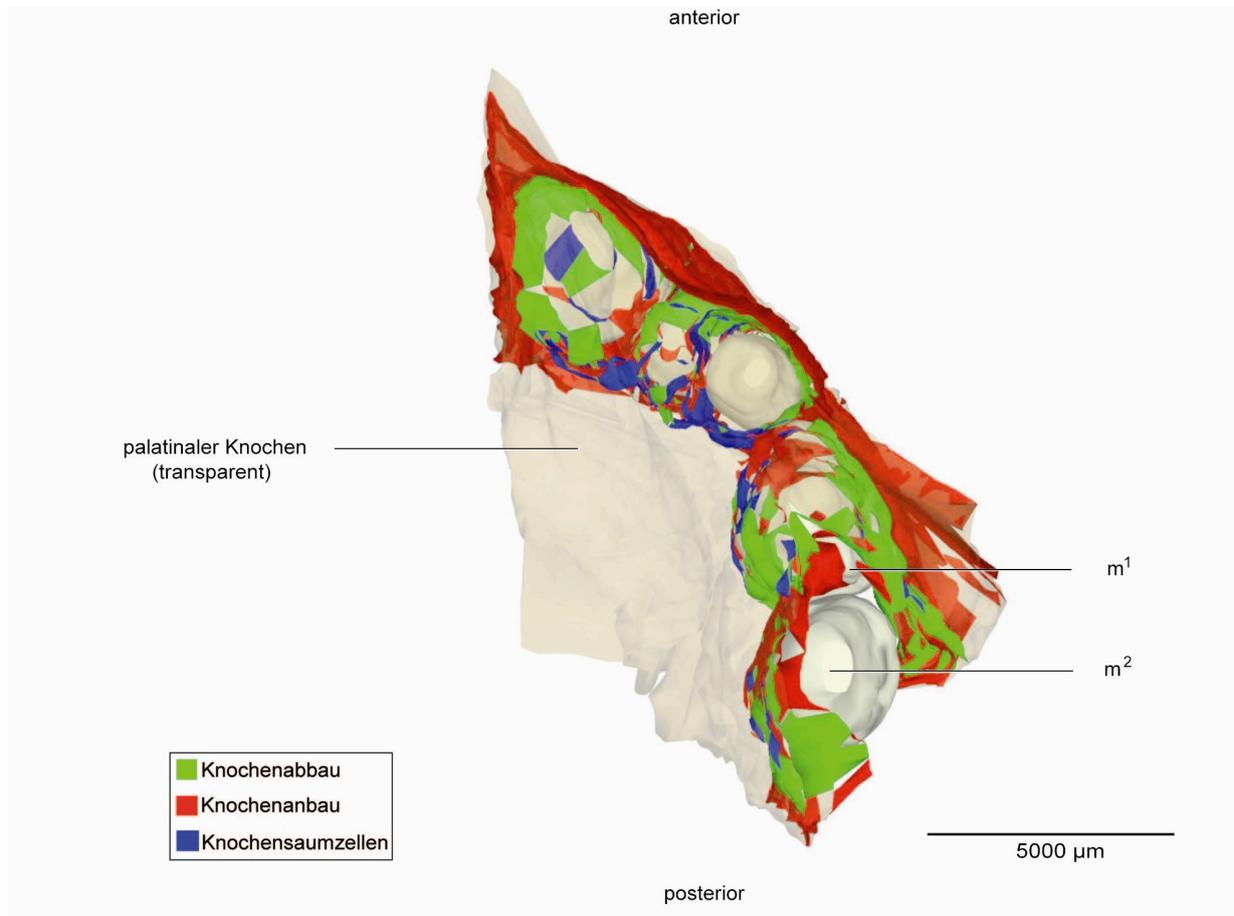


Abbildung 20: Dieselbe Rekonstruktion in der Ansicht von kranial mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge. Durch die transparente Darstellung des Knochens erhält man einen Einblick in die knöchernen Krypten mit Zahnsäckchen. Die Regionen des Knochenanbaus sind rot, die des Knochenabbaus grün und die Regionen der Knochensaumzellen dunkelblau dargestellt. Zahnsäckchen in hellbeige. Zur Veranschaulichung der Knochenumbauvorgänge innerhalb der knöchernen Krypten wurde eine Schnittebene knapp über der kranialen Begrenzung der Zahnsäckchen gewählt.

Ergebnisse

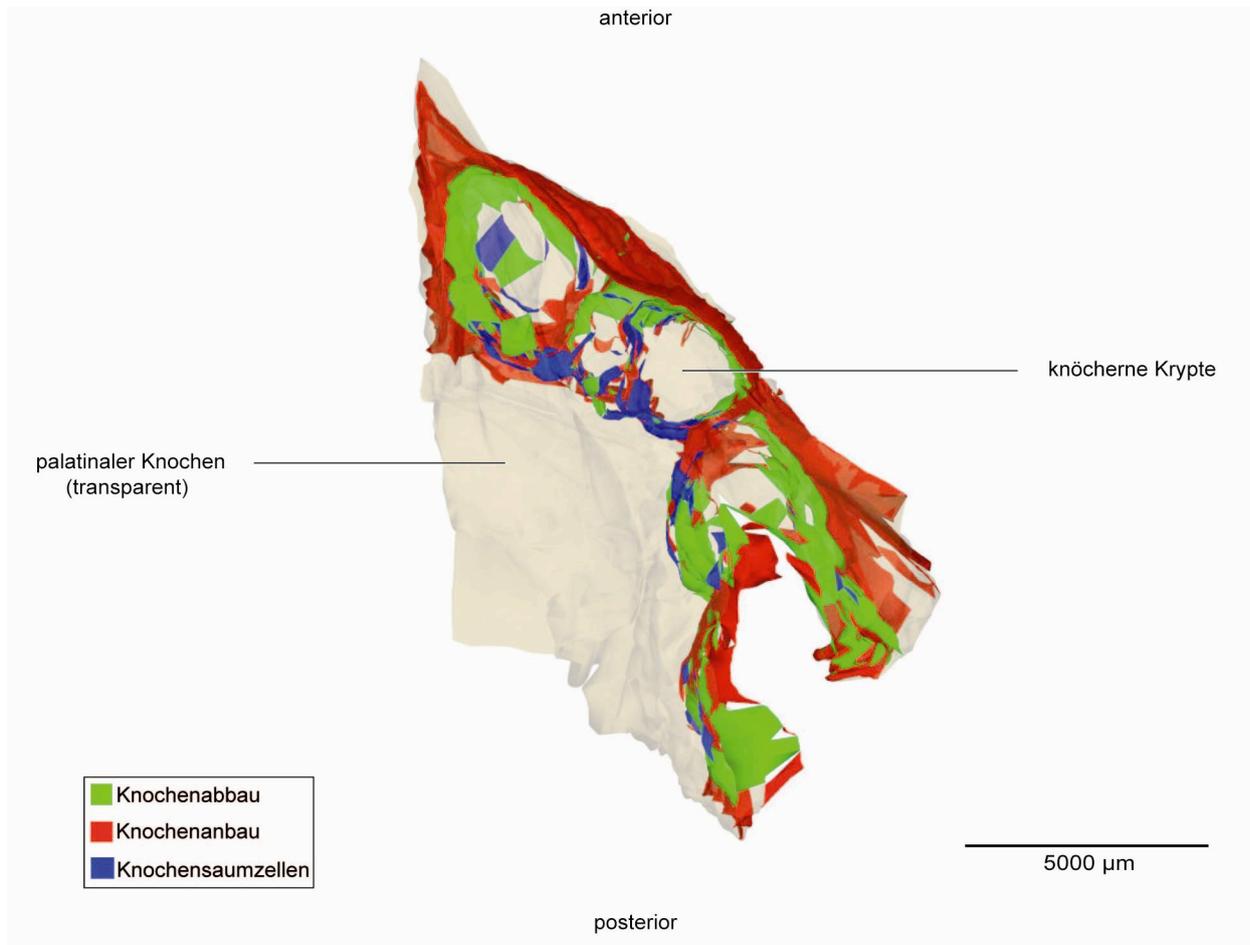


Abbildung 21: Dieselbe Rekonstruktion in der Ansicht von kranial mit zusätzlicher Darstellung der Regionen von Knochenumbauvorgängen in den knöchernen Krypten. Die Zahnsäckchen wurden dafür samt Inhalt entfernt.

Ergebnisse



Abbildung 22: Computergraphische 3D-Rekonstruktion aus der histologischen Schnittserie AMA-2/160294 eines menschlichen Fetus von 225 mm SSL, ca. 21. SSW. Darstellung der rechten Hälfte der Maxilla in der Ansicht von lateral. Zahnsäckchen (hellbeige) und Knochen (ocker). Umrandung: vestibuläres Knochenfenster in der Region des Milcheckzahns.

Ergebnisse

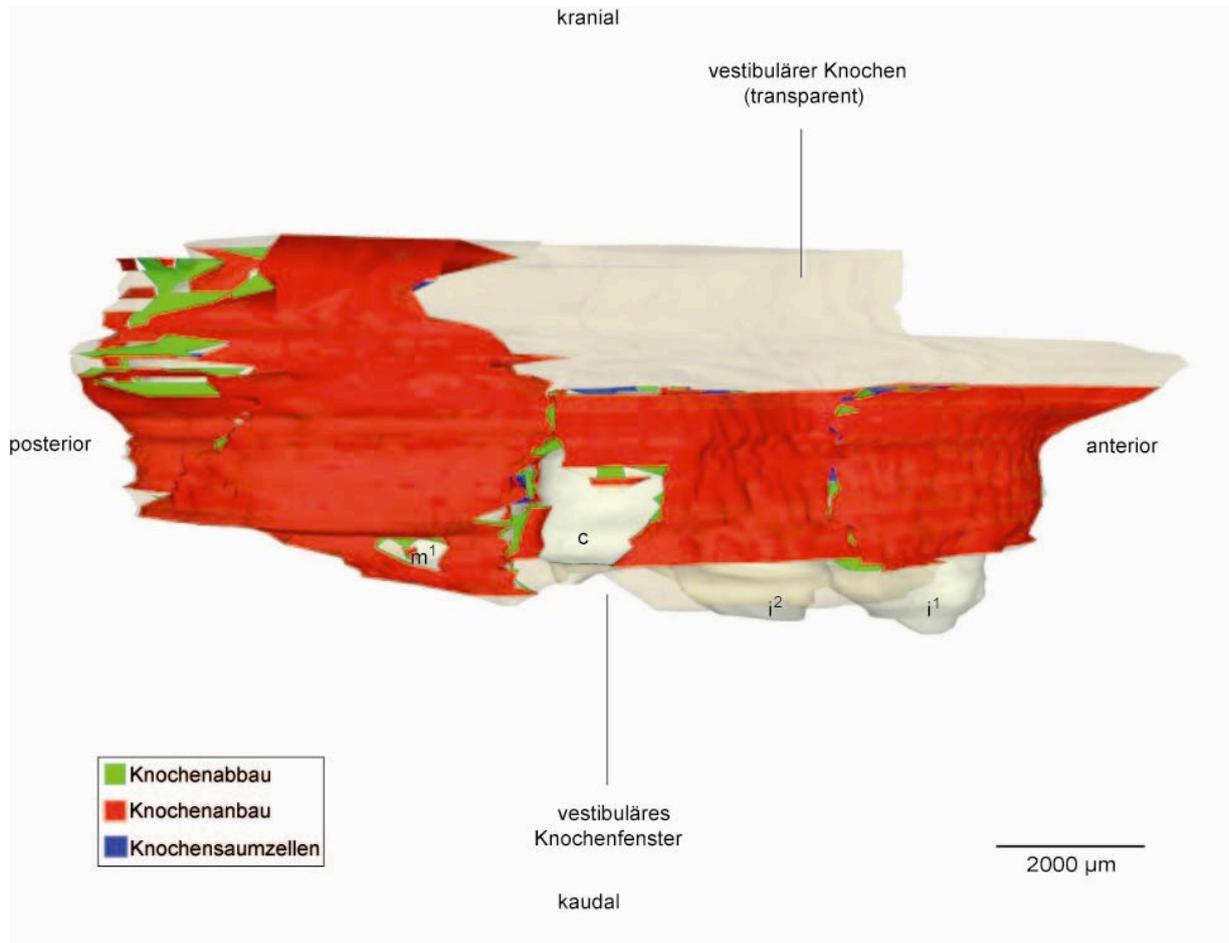


Abbildung 23: Dieselbe Rekonstruktion in der Ansicht von lateral mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge. Der Knochen ist transparent dargestellt, damit die Regionen des Knochenanbaus (rot), des Knochenabbaus (grün) und die Regionen der Knochensaumzellen (dunkelblau) sichtbar werden. Zahnsäckchen (hellbeige).

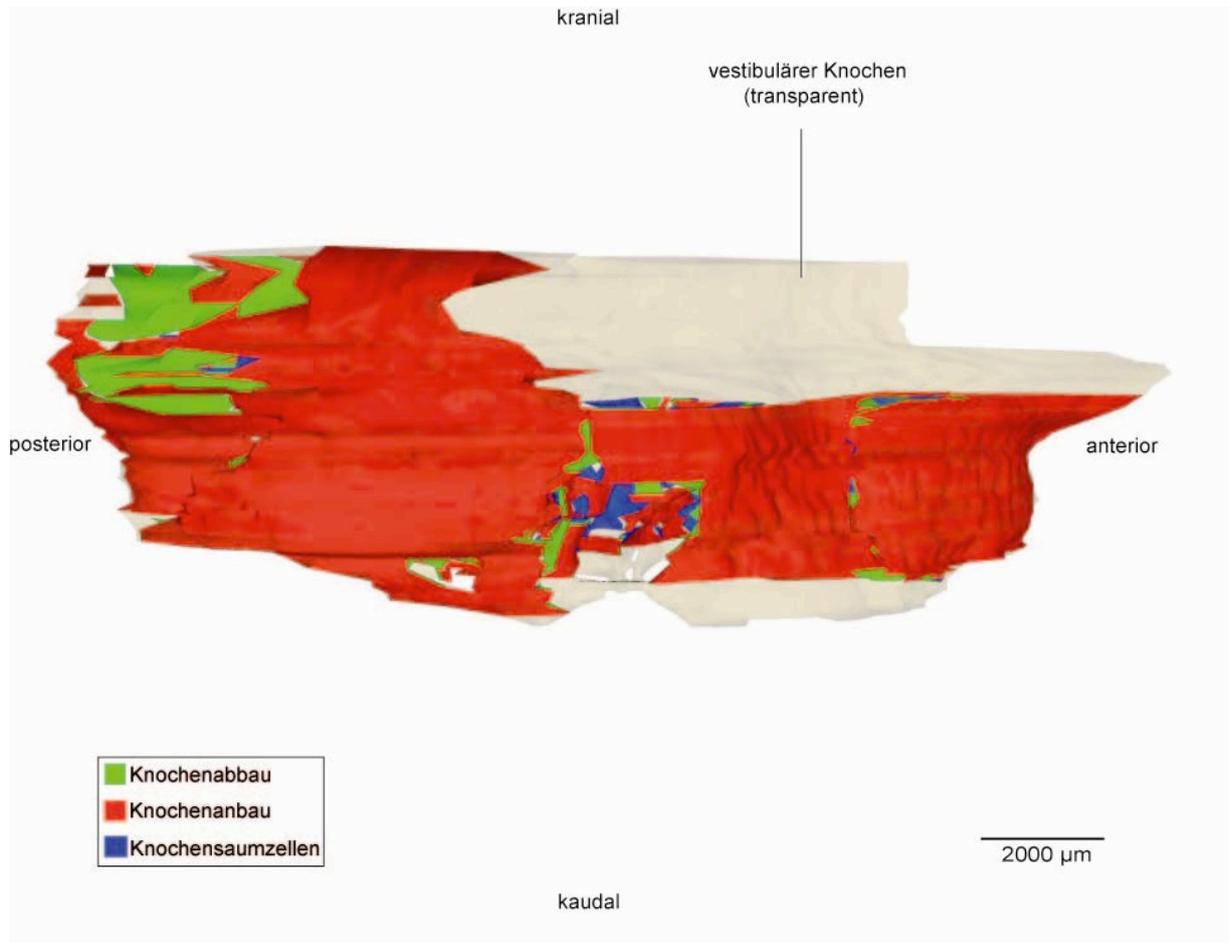


Abbildung 24: Dieselbe Rekonstruktion in der Ansicht von lateral mit zusätzlicher Darstellung der Regionen von Knochenumbauvorgängen. Die Zahnsäckchen wurden dafür samt Inhalt entfernt.

5.2.2. Knochenbildung an den Zahnanlagen

Das Knochenwachstum in der Oberkieferregion hat im Stadium 225 mm SSL im Vergleich zur Entwicklungsstufe 160 mm SSL deutlich zugenommen. Palatinal sind ausgeprägte Knochenstrukturen sichtbar, die mit der Bildung des *Os palatinum* einhergehen (Abb. 15). Vestibulär schreitet die maxilläre Knochenbildung ebenfalls voran, und man erkennt die Ausbildung des *Processus zygomaticus* (Jochbeinfortsatz) (Abb. 15). Bei lateraler Ansicht erkennt man die Zunahme des vestibulären Knochenvolumens (Abb. 22). Die Zahnanlagen sind fast vollständig von Knochen bedeckt. Eine Ausnahme bilden der erste Milchschnidezahn, der in seinem mesialen Anteil nur etwa zur Hälfte mit Knochen überwachsen ist und die Anlage des Milcheckzahns, welcher noch immer ein vestibuläres Knochenfenster aufweist. Dieses ist jedoch im Vergleich zu früheren Stadien bereits kleiner geworden und legt das Zahnsäckchen jetzt nur noch ca. zur Hälfte frei (Abb. 22, Vgl. Abb. 12 PIT-2).

An den Zahnanlagen der Frontzähne i^1 , i^2 ist die Bildung von peri- und interdentalen Knochen weiter fortgeschritten (Abb. 15, Abb. 16). Eine zukünftige Septierung der einzelnen Zahnanlagen prägt sich besonders im Frontzahnbereich immer deutlicher aus. Mesial und distal von c finden wir eine deutliche Septierung, die sich immer weiter nach kaudal bewegt und beginnt, ein deutliches Kompartiment zu bilden. Diese Septierung ist nach distal ausgeprägter als nach mesial (Abb. 15, Abb. 16). Eine knöcherne Septe zwischen i^1 und i^2 wird weiter kranial gebildet (Abb. 15 links). Die Zahnanlagen sind vestibulär und palatinal nahezu vollständig von maxillärem Knochen bedeckt (Abb. 22). Eine Ausnahme hiervon bildet die Anlage des i^1 , der exakter noch nur zu zwei Dritteln im distalen und zur Hälfte im mesialen Anteil von Knochen bedeckt ist, sowie die Anlage des Milcheckzahns. Die Anlagen der Milchmolaren (m^1 , m^2) sind noch unterschiedlich von Knochen umwachsen. Die Anlage des ersten Milchmolaren (m^1) ist vestibulär nahezu gänzlich mit Knochen bedeckt (Abb. 22) und zeigt im distalen Bereich, besonders palatinal, eine erste knöcherne Septe (Abb. 15). Nach mesial ist eine deutlich sichtbare knöcherne Septierung zur Anlage des zukünftigen Milcheckzahns angelegt (Abb. 16, Abb. 20). Durch seine kraniale Lage ist der m^2 in der lateralen Ansicht gänzlich von maxillärem Knochen bedeckt (Abb. 22). Eine Ausbildung von interdentalen Septen ist im mesialen Bereich schon erkennbar und distal nur vestibulär angedeutet (Abb. 15, Abb. 16). Eine Knochenbildung in der Region der Anlage des ersten bleibenden Molaren (M^1) hat bislang nur palatinal stattgefunden (Abb. 15, Abb. 16). Vestibulär ist auch in diesem Stadium noch kein Knochen vorhanden (Abb. 15).

Wie im vorherigen Stadium (160 mm SSL) finden wir auch hier noch 3 Kompartimente mit Zahnanlagen. Die Zahnanlagen der Frontzähne (i^1 , i^2) und die Zahnanlagen der Seitenzähne (m^1 , m^2 , M^1) befinden sich noch in einem jeweils gemeinsamen Kompartiment. Bei lateraler Ansicht ist zu erkennen, dass der Knochen nun gleichmäßiger die gesamten Zahnanlagen (Abb. 22) bedeckt.

5.2.3. Form und Lage der Zahnanlagen

In diesem Entwicklungsstadium (225 mm SSL) befinden sich alle Zahnanlagen im mittleren bis späten Glockenstadium. Nur die Zahnanlage des ersten bleibenden Molaren (M^1) befindet sich noch im Kappenstadium (Tab. 4). Für jede Zahnanlage ist eine typische Zahnform erkennbar. Die Frontzahnanlagen haben eine querovale bis rundliche Form (Abb. 15). Die Eckzahnanlage erscheint mehr rundlich als dreieckig. Der erste Milchmolar ist rautenförmig bis oval, und der zweite Milchmolar hat seine rautenförmige Form weiter abgerundet (Abb. 15, Abb. 16). Der

erste bleibende Molar unterliegt keinen nennenswerten Formveränderungen. Diese Zahnanlage weist immer noch eine abgeflachte ovaloide Form auf. Im Frontzahnbereich liegt die Zahnanlage des lateralen Milchschnidezahns palatinal hinter der Zahnanlage des mittleren Milchschnidezahns und damit nach wie vor in der üblichen, wenn auch abgeschwächten, Staffelstellung (Abb. 15). Nach kaudal liegt der mittlere Milchschnidezahn etwa ein Drittel tiefer als der seitliche (Abb. 23). In Betrachtung der Zahnhartsubstanzen ohne Zahnsäckchen ist der seitliche Milchschnidezahn im Verlauf zum Zahnbogen und seinen Nachbarzähnen um etwa 45° gedreht (Abb. 15 rechts). Die Anlage des Milcheckzahns (c) ist auch in diesem Stadium mehr kranial angeordnet (Abb. 23), reiht sich aber auch hier im Zahnbogen etwas weiter vestibulär ein (Abb. 15, Abb. 20). Die Zahnanlage des ersten Milchmolaren (m^1) liegt, dem Zahnbogen folgend, etwa auf Ebene des seitlichen Frontzahnes (i^2) in kranio-kaudaler Richtung (Abb. 22, Abb. 23). In vestibulärer Richtung ist seine Ausdehnung vergleichbar mit der des Milcheckzahnes, wobei sich mehr als die Hälfte der Zahnanlage im palatinalen Bereich der knöchernen Krypte befindet (Abb. 15 links). Die Anlage des zweiten Milchmolaren (m^2) liegt in vestibulo-palatinaler Richtung deckungsgleich hinter dem ersten Milchmolaren, wobei eine eher nach palatinal eingerückte Position zu sehen ist (Abb. 15). In der Ansicht von lateral ist er im Vergleich zum m^1 immer noch deutlich nach kranial versetzt. Die Zahnanlage des ersten bleibenden Molars (M^1) ist nach palatinal gerichtet und liegt noch weit kranial (Abb. 15, Abb. 22).

5.2.4. Knochenumbauvorgänge um die Zahnanlagen

Auch diesem Stadium (225 mm SSL) dominiert in dem den Zahnanlagen abgewandten vestibulären und palatinalen Anteil des Kieferknochens Knochenanbau (rot). Innerhalb der knöchernen Krypten überwiegen Resorptionsvorgänge (Knochenabbau) ergänzt durch einzelne Ruhezone (blau).

Die Septierung ist fortgeschritten, und die Bildung von Kompartimenten hat begonnen. So ist die Septierung im Bereich der Frontzahnanlagen zwischen i^1 und i^2 von Knochenanbau (rot) gekennzeichnet, die sich von kranial entwickelt hat. Auch distal des i^2 hat die Knochenapposition zugenommen. Distal des Milchschnidezahnes (c) finden wir jetzt starken Knochenanbau (rot) von palatinal und vestibulär, wobei sich allgemein der Eindruck bestätigt, dass der Knochenanbau teilweise von der Zahn-abgewandten Seite (mesial vom Nachfolger) vonstattengeht, da distal der Zahnanlagen mehrere Knochenabbauzone (grün) und Ruhezone (blau) zu sehen sind (Abb. 18, Abb. 21). Trotz der Knochenzunahme ist mesial von c noch keine

vollständige Septierung im Sinne einer vollständigen Durchwachsung erfolgt (Abb. 16, Abb. 17). Mesial des m^1 finden wir ausschließlich Knochenanbau (rot) vor. Dies führt zu einer Verstärkung der Kompartimentierung vom Milcheckzahn zu den Milchmolaren. Gerade im distalen Bereich des m^1 finden wir lediglich palatinal eine verstärkte Knochenbildung in Form einer knöchernen Septe (Abb. 15 rechts). Auch hier scheint die Knochenapposition eher von mesial m^2 aus zu gehen, da disto-palatinal wiederum auch vereinzelte Knochenabbauzonen (grün) gefunden werden (Abb. 18). Obwohl der den Zahnanlagen zugewandte Knochen hauptsächlich durch Knochenabbau (grün) gekennzeichnet ist, so können wir auch in der Region des m^2 eine erste Septenbildung vestibulär durch Knochenanbau (rot) erkennen (Abb. 18). Im distalen Bereich ist sie jedoch nur angedeutet. Beim M^1 zeigt der vorhandene Knochen (palatinal) einen Knochenanbau (rot) (Abb. 18).

5.2.5. Abstand der Zahnanlage zum benachbarten Knochen

Die Abstände der einzelnen Zahnanlagen zum Knochen in den verschiedenen Richtungen (mesial, vestibulär, palatinal und distal) werden in Tabelle 4 angegeben.

Auch in diesem Stadium (225 mm SSL) ist der Abstand der Zahnanlage i^2 , sowohl in vestibulärer Richtung (194 μm) als auch nach palatinal (149 μm) zum maxillären Knochen geringer, als der des mittleren Milchschnidezahnes i^1 (vestibulär 301 μm , palatinal 222 μm).

Der Abstand zur mesialen knöchernen Septe vom Zahnsäckchen c beträgt 76 μm . Besonders der Eckzahn hat lange ein großes vestibuläres Knochenfenster. Die Knochenapposition erfolgt offenbar von kranial nach kaudal. In vestibulärer Richtung von Zahnanlage zu Knochen ist erstmals überhaupt eine Messung möglich und ergibt sich durch das Vorhandensein von Knochen in der festgelegten Messebene. Die gemessene Distanz beträgt 240 μm .

Der palatinale Knochenabstand beträgt 356 μm . Eine distale Messung zeigt keinen Knochen im Untersuchungsbereich.

Die Zahnanlage i^2 weist in diesem Entwicklungsstadium (225 mm SSL) in palatinaler und vestibulärer Messrichtung einen geringeren Abstand zum Knochen auf, als der prinzipiell Größere i^1 . Weiterhin erhalten wir erstmals einen Messwert in vestibulärer Richtung (in der Messebene) für den Caninus (c). Auffallend sind die geringeren Messwerte nach mesial vom c und m^1 . Nach distal waren hier in der Messebene des c noch keine Werte messbar.

Tabelle 4: Abstände der Zahnanlagen zum umgebenden Knochen (Fetus 225 mm SSL, ca. 21. SSW, AMA-2/160294). Angegeben sind die Abstände der verschiedenen Zahnanlagen (i^1 , i^2 , c, m^1 , m^2 , M^1 , in μm) in den Richtungen mesial, vestibulär, palatinal und distal. Die Abstandswerte sind farbig markiert und symbolisieren das Knochenumbauverhalten im Messbereich: **Rot** (Knochenanbau), **grün** (Knochenabbau) und **blau** (Ruhezone). Bereiche, in denen kein Knochen messbar war, wurden mit nicht messbar (n. m.) gekennzeichnet.

Zahnanlage	Stadium der Zahnentwicklung	Abstand mesial	Abstand vestibulär	Abstand palatinal	Abstand distal
i^1	Zahnhartsubstanzbildung	74	301	222	n. m.
i^2	Zahnhartsubstanzbildung	n. m.	194	149	n. m.
c	Zahnhartsubstanzbildung	76	240	356	n. m.
m^1	Zahnhartsubstanzbildung	53	111	42	n. m.
m^2	Zahnhartsubstanzbildung	n. m.	n. m.	93	n. m.
M^1	Kappenstadium	n. m.	n. m.	309	n. m.

Bei der Anlage des ersten Milchmolaren fanden wir im mesialen Bereich angrenzenden Knochen im Abstand von 53 μm . Der vestibuläre Knochenabstand von m^1 ist 111 μm . Nach palatinal beträgt der Wert beim m^1 42 μm , beim m^2 93 μm und bei der Zahnanlage des ersten bleibenden Molaren (M^1) 309 μm . Im Vergleich waren die palatinalen Messungen an den Milchmolaren (m^1 , m^2) deutlich geringer im Abstand als bei den Milchfrontzähnen (i^1 , i^2 , c). Die Entfernung des Zahnsäckchens zum maxillären Knochen des M^1 nach palatinal betrug 309 μm .

5.3. Fetus 270 mm SSL, ca. 28. SSW (DAG-7/020392)

5.3.1. 3D-Rekonstruktionen

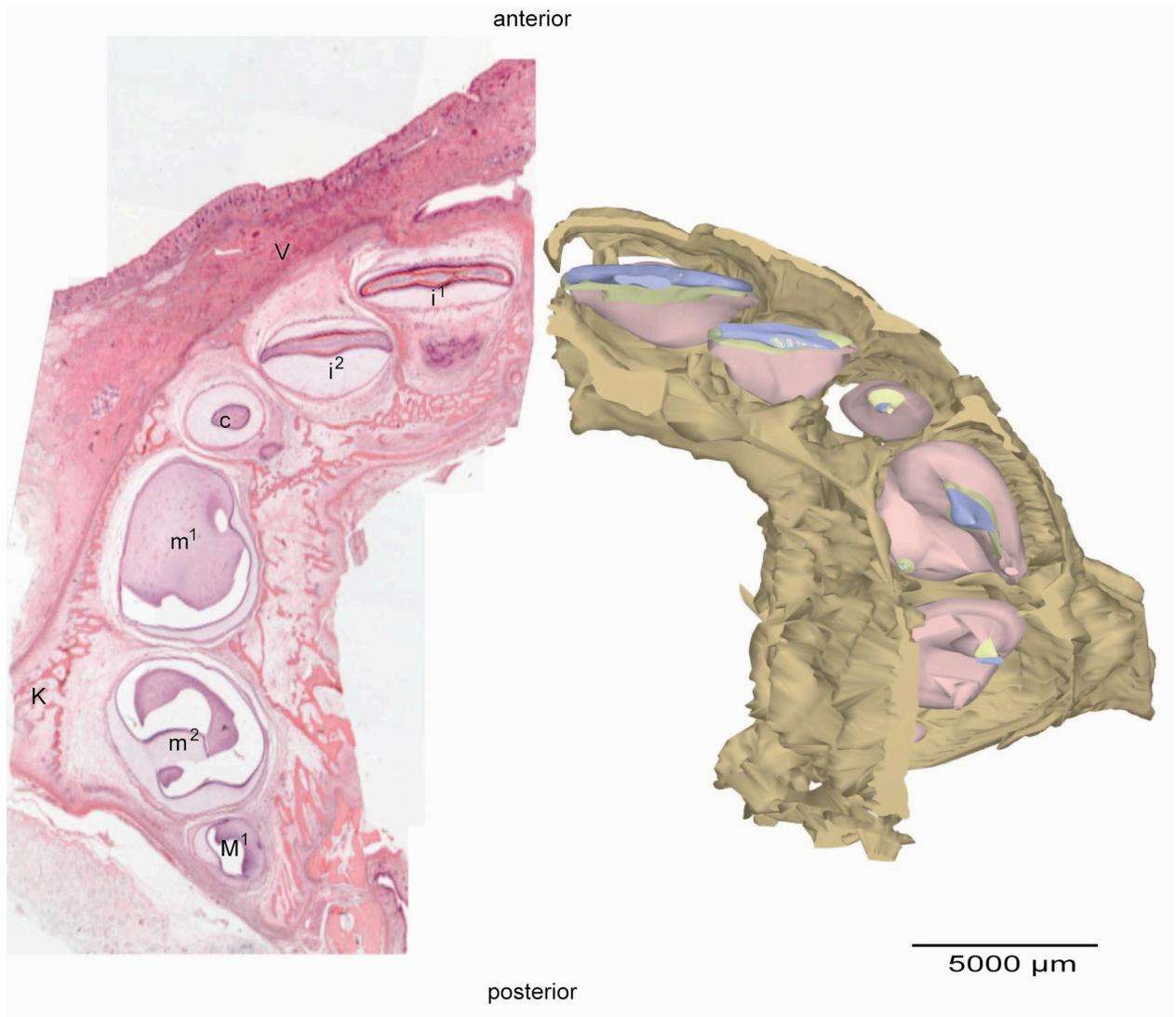


Abbildung 25: Zahnanlagen aus der histologischen Schnittserie (DAG-7/020392) eines menschlichen Fetus von 270 mm SSL, ca. 28. SSW im Horizontalschnitt. Färbung H. E. Links: Der peri- und interdentale Knochen (K) beginnt, die Zahnanlagen zu umwachsen. V = Vestibuläres Epithel. Rechts: Räumliche Darstellung aus derselben Schnittserie. Ocker: maxillärer Knochen, blau: Schmelz, gelb: Dentin, rosa: mesenchymale Dentalpapille.

Ergebnisse

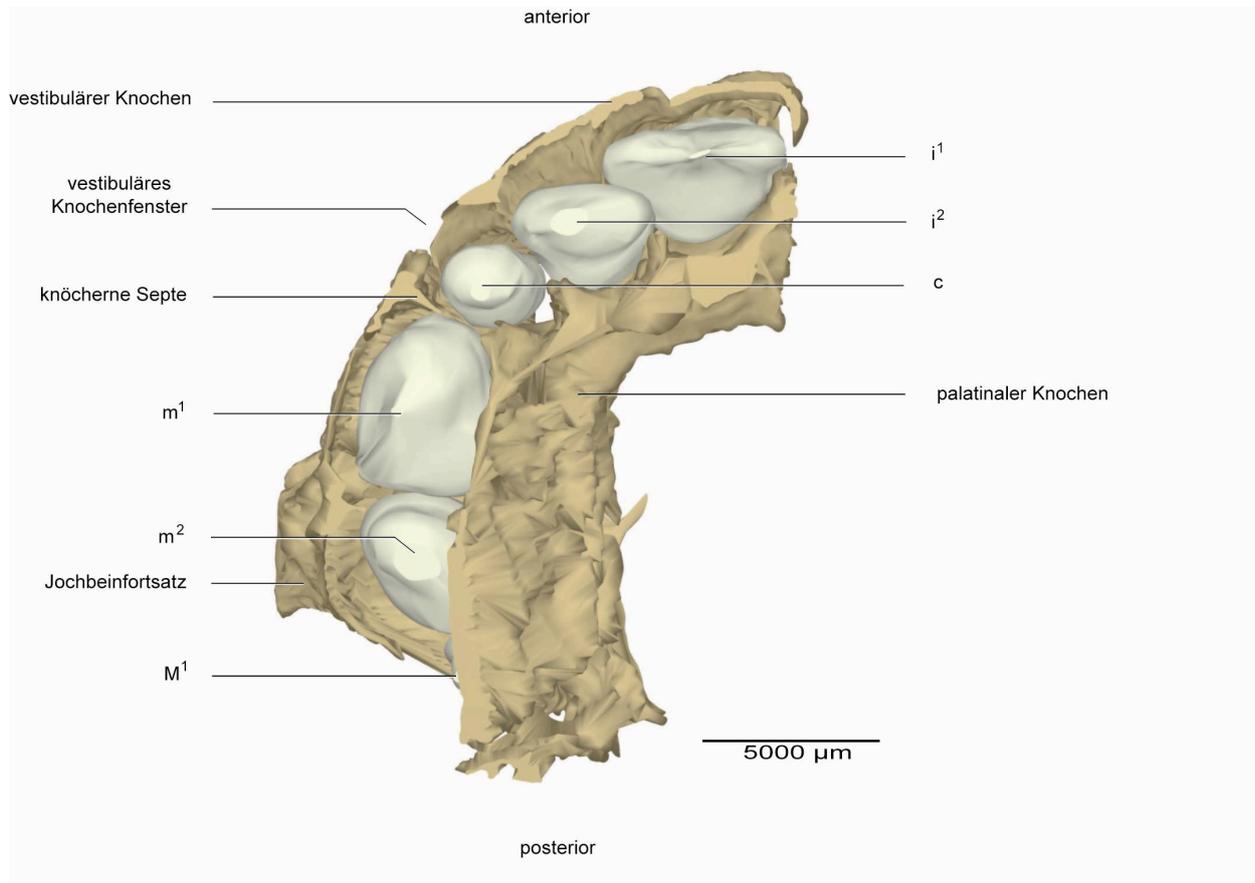


Abbildung 26: Computergraphische 3D-Rekonstruktion aus der histologischen Schnittserie (DAG-7/020392) eines menschlichen Fetus von 270 mm SSL, ca. 28. SSW. Darstellung der rechten Hälfte der Maxilla in der Ansicht von kaudal mit den in ihr enthaltenen Zahnsäckchen der Zahnanlagen i¹, i², c, m¹, m², M¹ und des umgebenden Knochens. In diesem Stadium der Entwicklung sind die Ausbildung von knöchernen Septen und ein vestibuläres Knochenfenster in der Region des Milcheckzahns erkennbar.

Ergebnisse

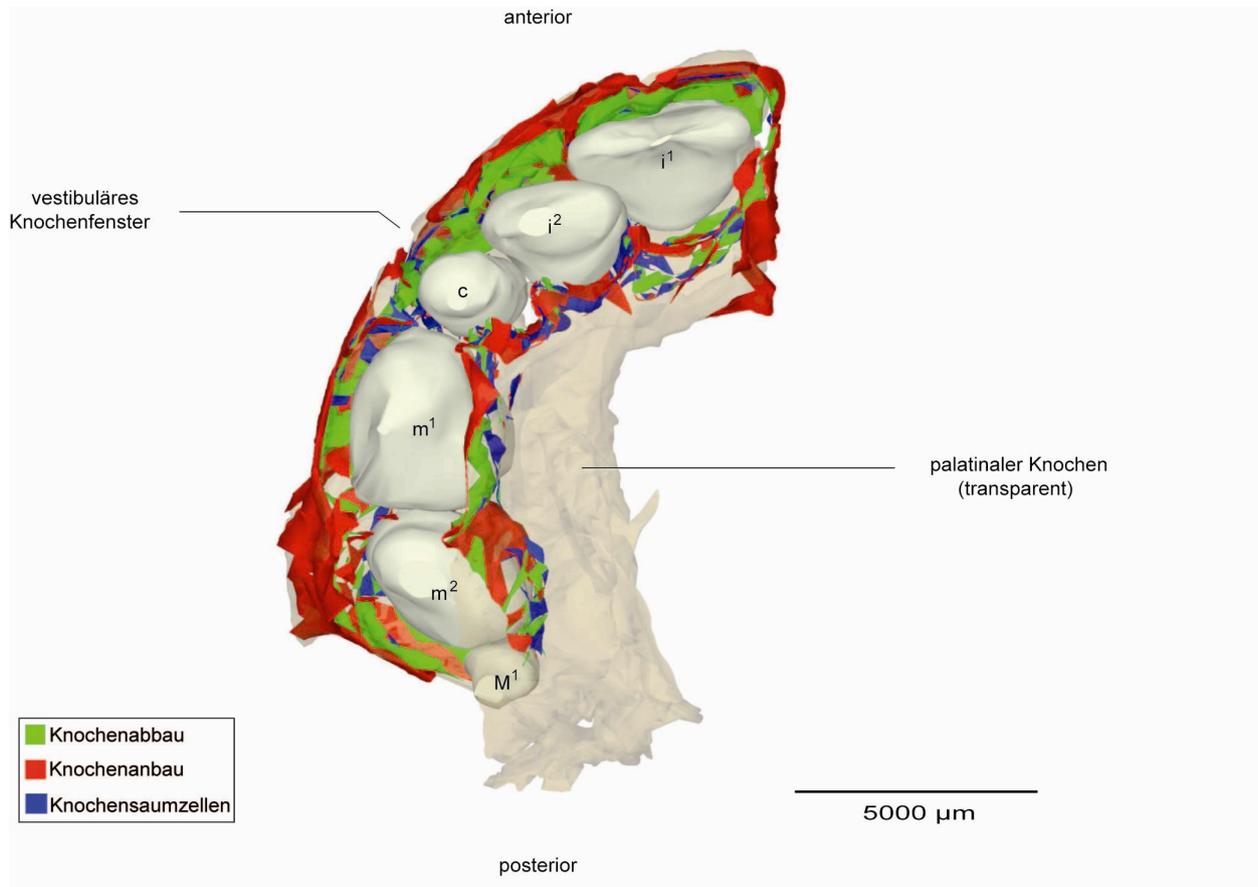


Abbildung 27: Dieselbe Rekonstruktion in der Ansicht von kaudal mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge. Der Knochen ist transparent dargestellt, damit die Regionen des Knochenanbaus (rot), des Knochenabbaus (grün) und die Regionen der Knochensaumzellen (dunkelblau) sichtbar werden. Zahnsäckchen (hellbeige).

Ergebnisse

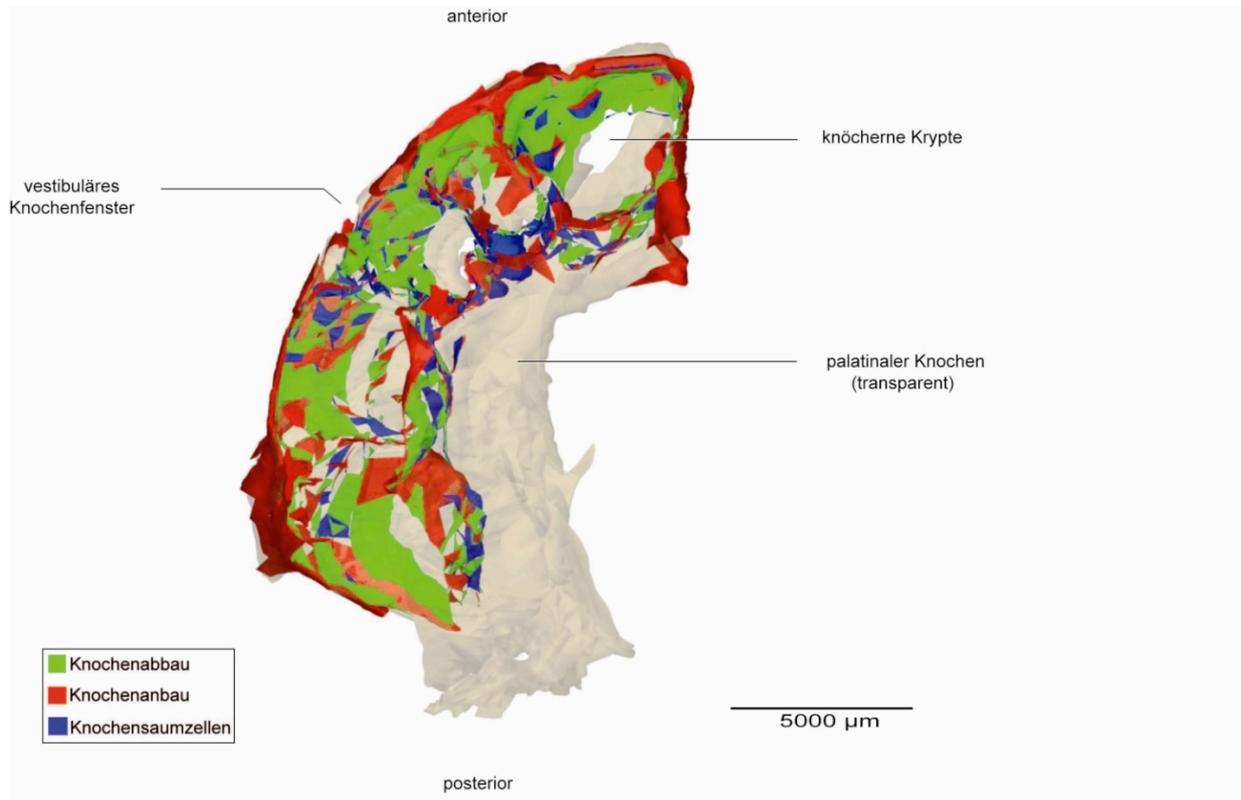


Abbildung 28: Dieselbe Rekonstruktion in der Ansicht von kaudal mit zusätzlicher Darstellung der Knochenumbauvorgänge in den knöchernen Krypten. Die Zahnsäckchen wurden dafür samt Inhalt entfernt.

Ergebnisse

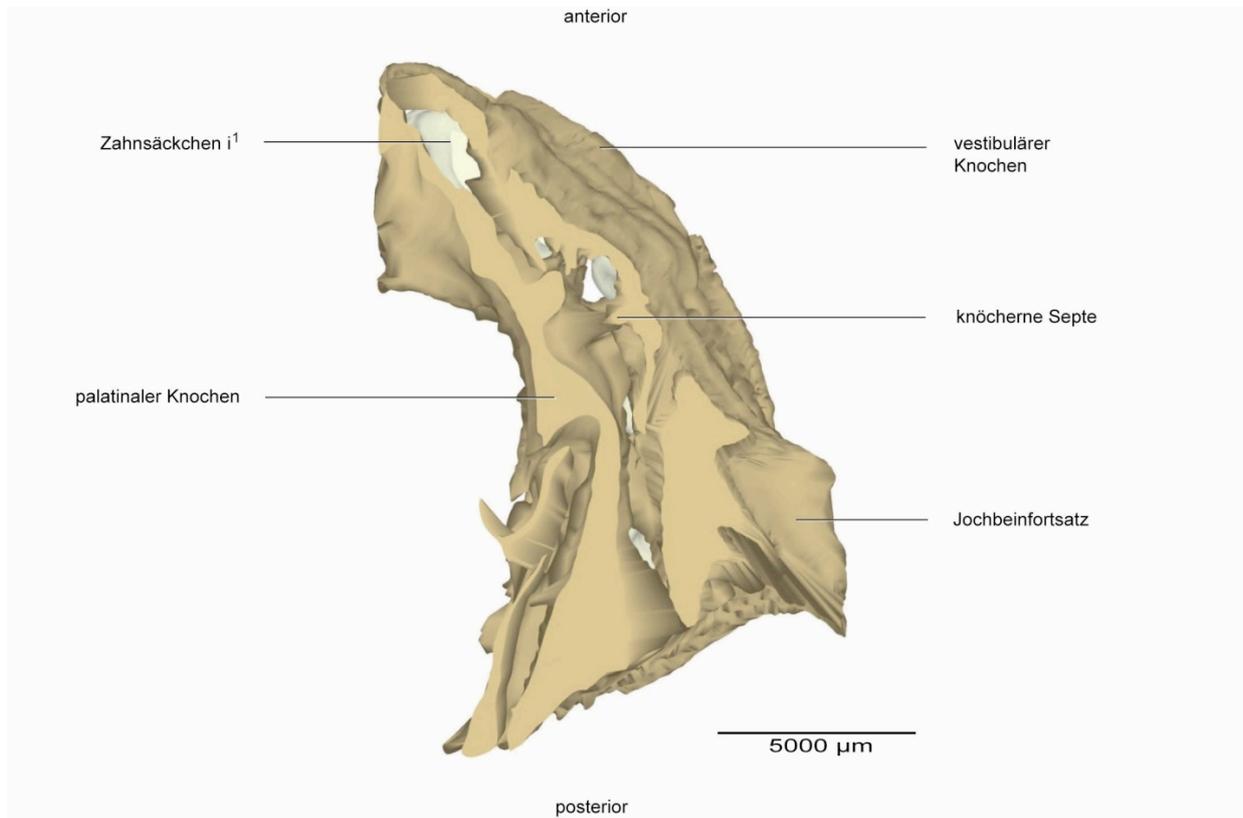


Abbildung 29: Computergraphische 3D-Rekonstruktion aus der histologischen Schnittserie (DAG-7/020392) eines menschlichen Fetus von 270 mm SSL, ca. 28. SSW. Darstellung der rechten Hälfte der Maxilla in der Ansicht von kranial mit ihren knöchernen Septen. Zahnsäckchen (hellbeige) und Knochen (ocker).

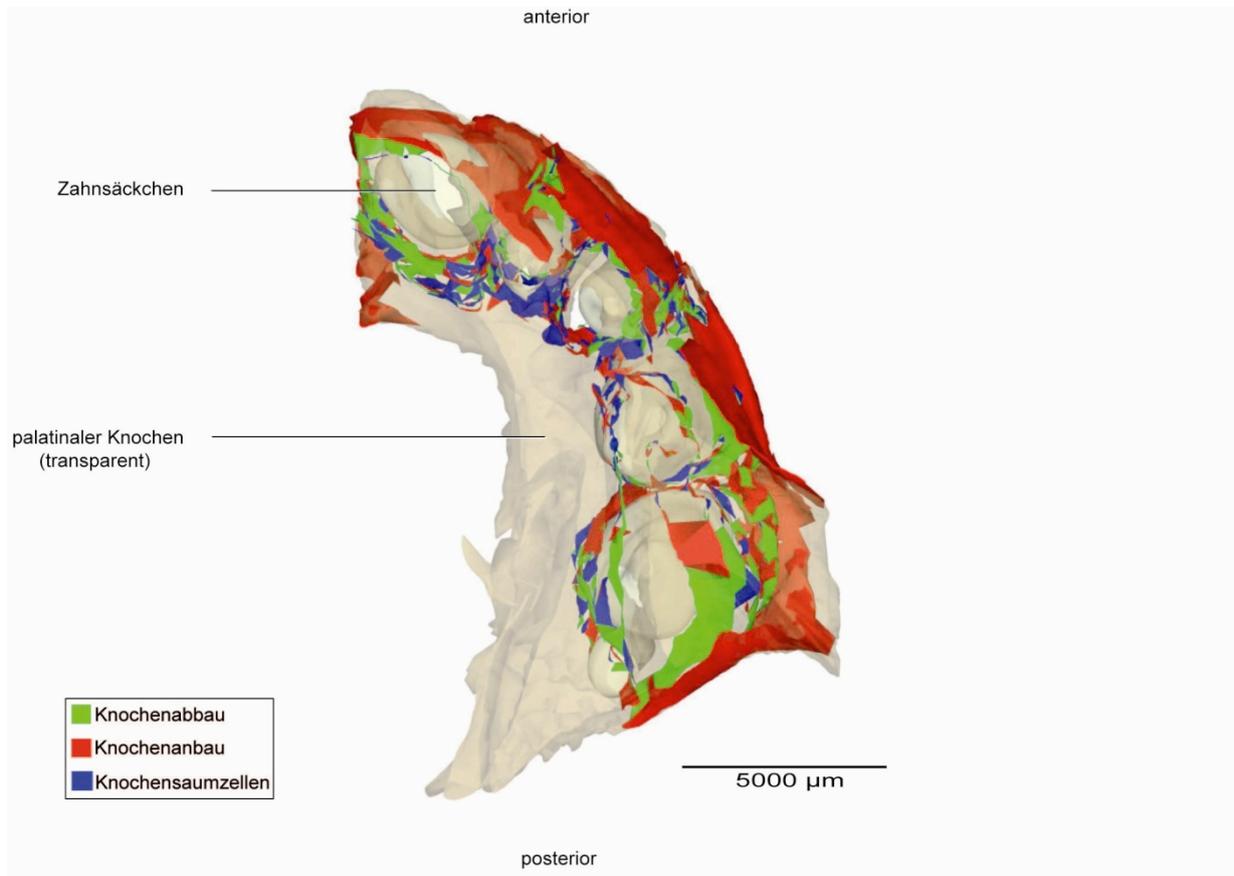


Abbildung 30: Dieselbe Rekonstruktion in der Ansicht von kranial mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge. Der Knochen ist transparent dargestellt, damit die Regionen des Knochenanbaus (rot), des Knochenabbaus (grün) und die Regionen der Knochensaumzellen (dunkelblau) sichtbar werden. Zahnsäckchen (hellbeige).

Ergebnisse

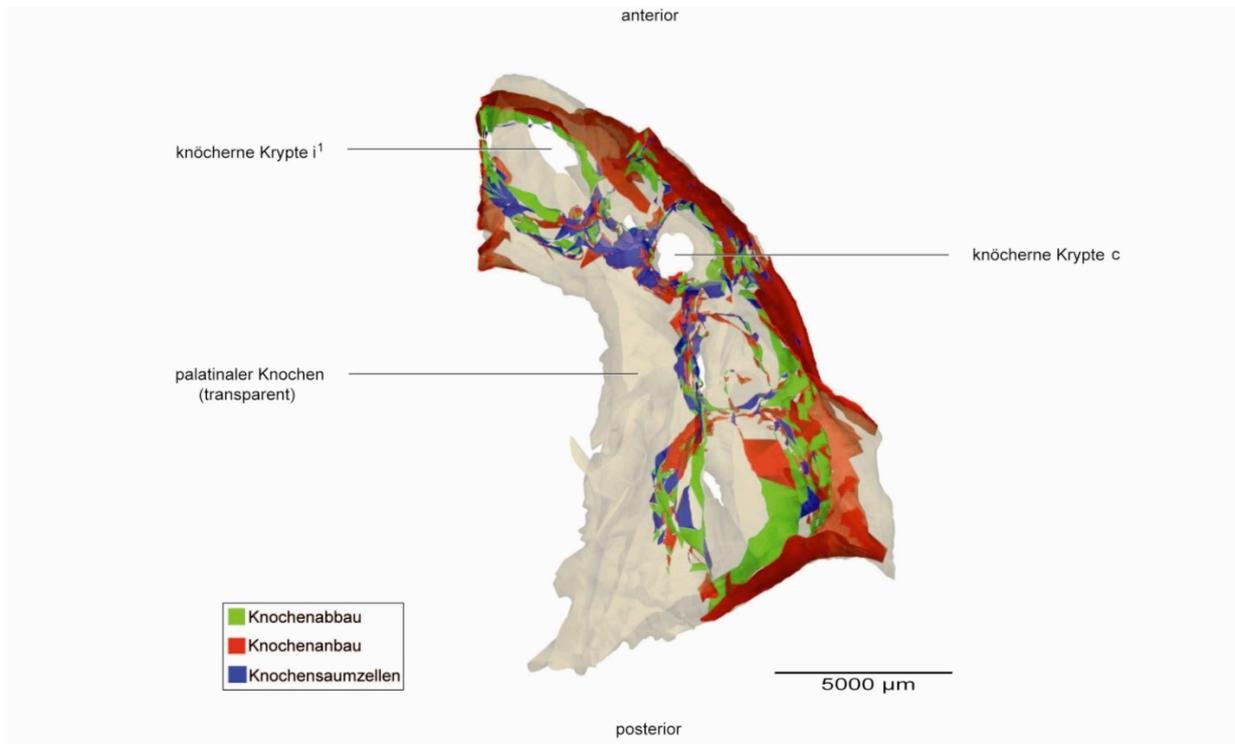


Abbildung 31: Dieselbe Rekonstruktion in der Ansicht von kranial mit zusätzlicher Darstellung der Regionen von Knochenumbauvorgängen in den knöchernen Krypten. Die Zahnsäckchen wurden dafür samt Inhalt entfernt.

Ergebnisse

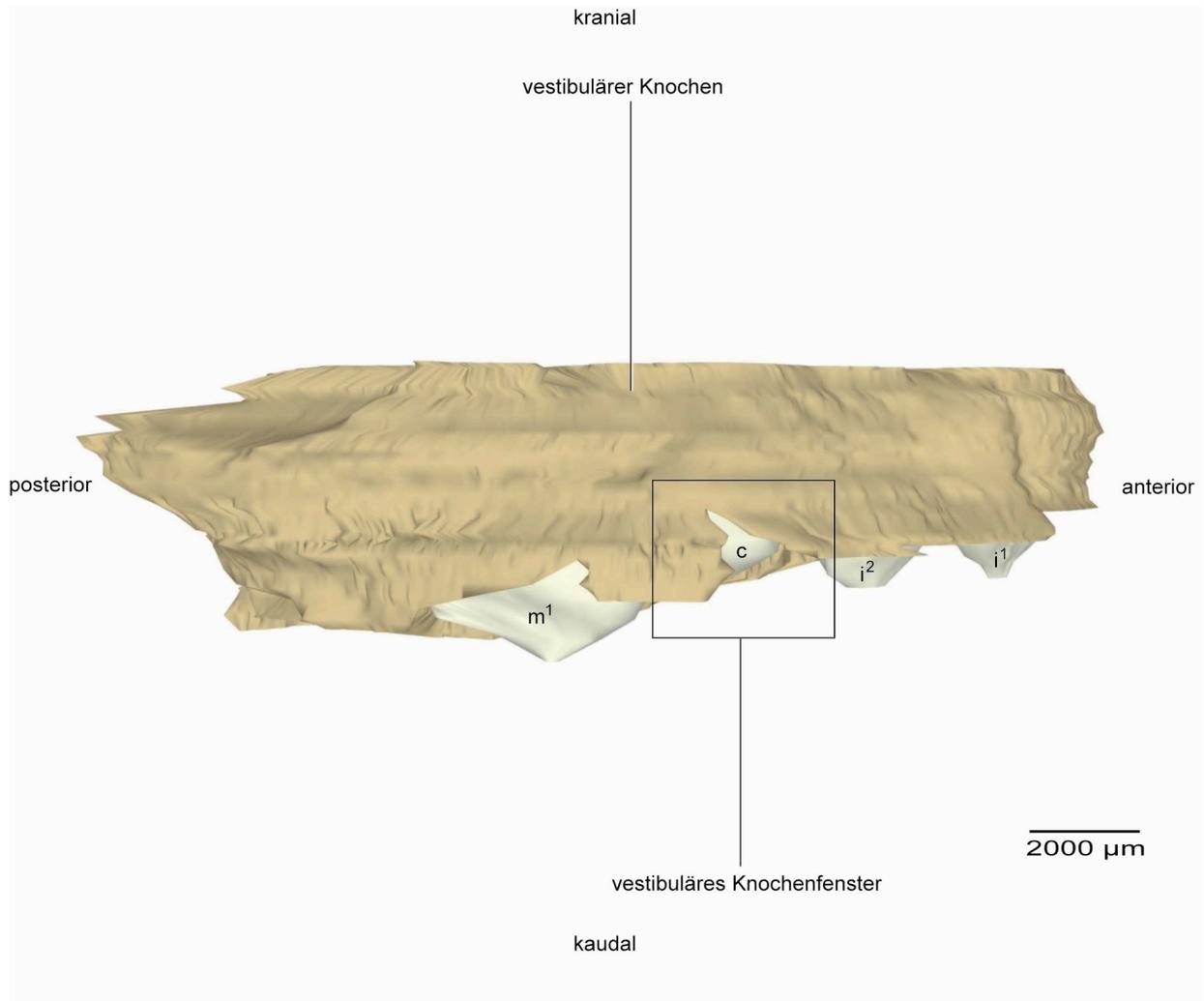


Abbildung 32: Computergraphische 3D-Rekonstruktion aus der histologischen Schnittserie (DAG-7/020392) eines menschlichen Fetus von 270 mm SSL, ca. 28. SSW. Darstellung der rechten Hälfte der Maxilla in der Ansicht von lateral. Zahnsäckchen (hellbeige) und Knochen (ocker). Umrandung: vestibuläres Knochenfenster in der Region des Milcheckzahns.

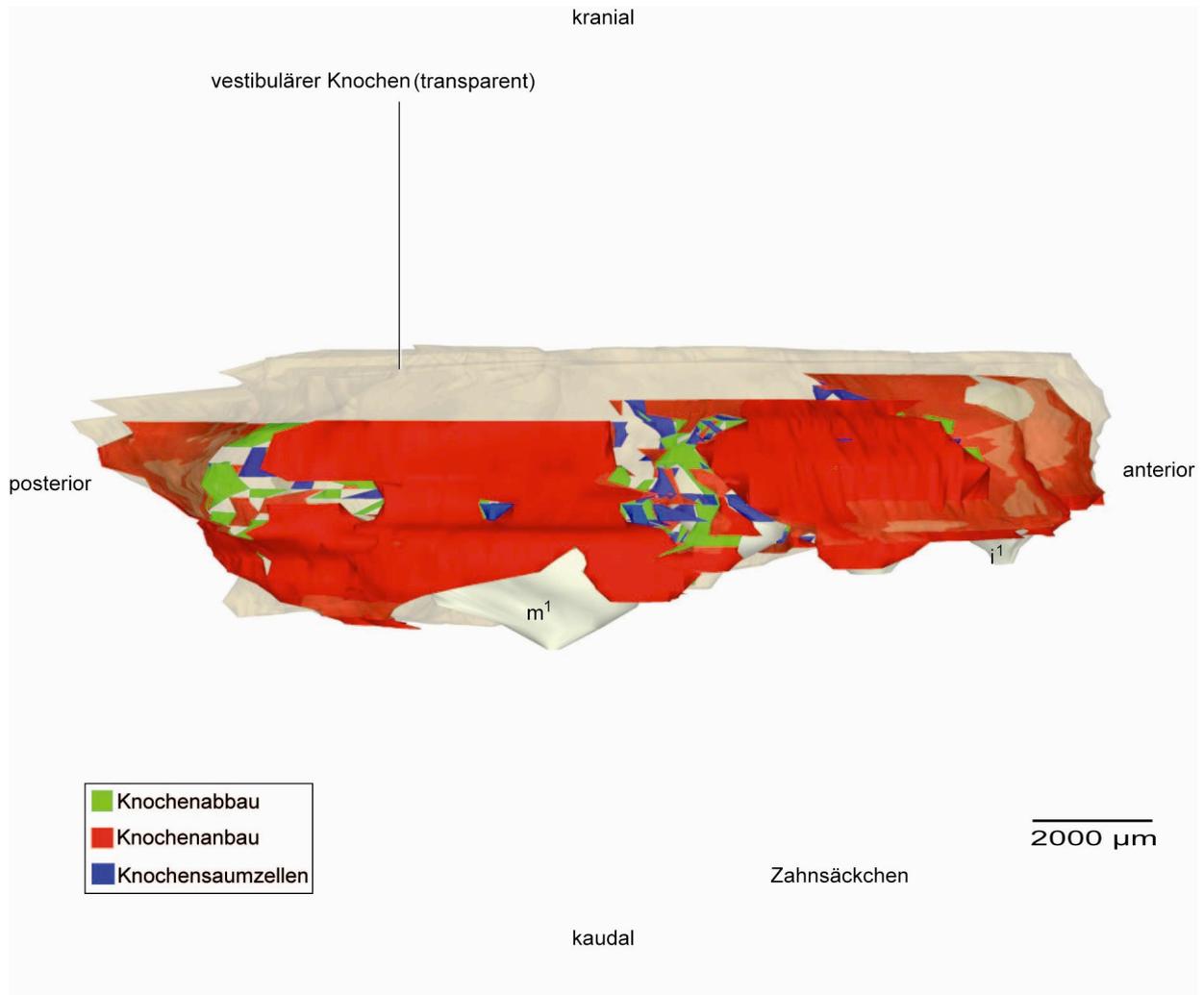


Abbildung 33: Dieselbe Rekonstruktion in der Ansicht von lateral mit Darstellung der Knochenumbauvorgänge. Der Knochen ist transparent dargestellt, damit die Regionen des Knochenanbaus (rot), des Knochenabbaus (grün) und die Regionen der Knochensaumzellen (dunkelblau) sichtbar werden. Zahnsäckchen (hellbeige).

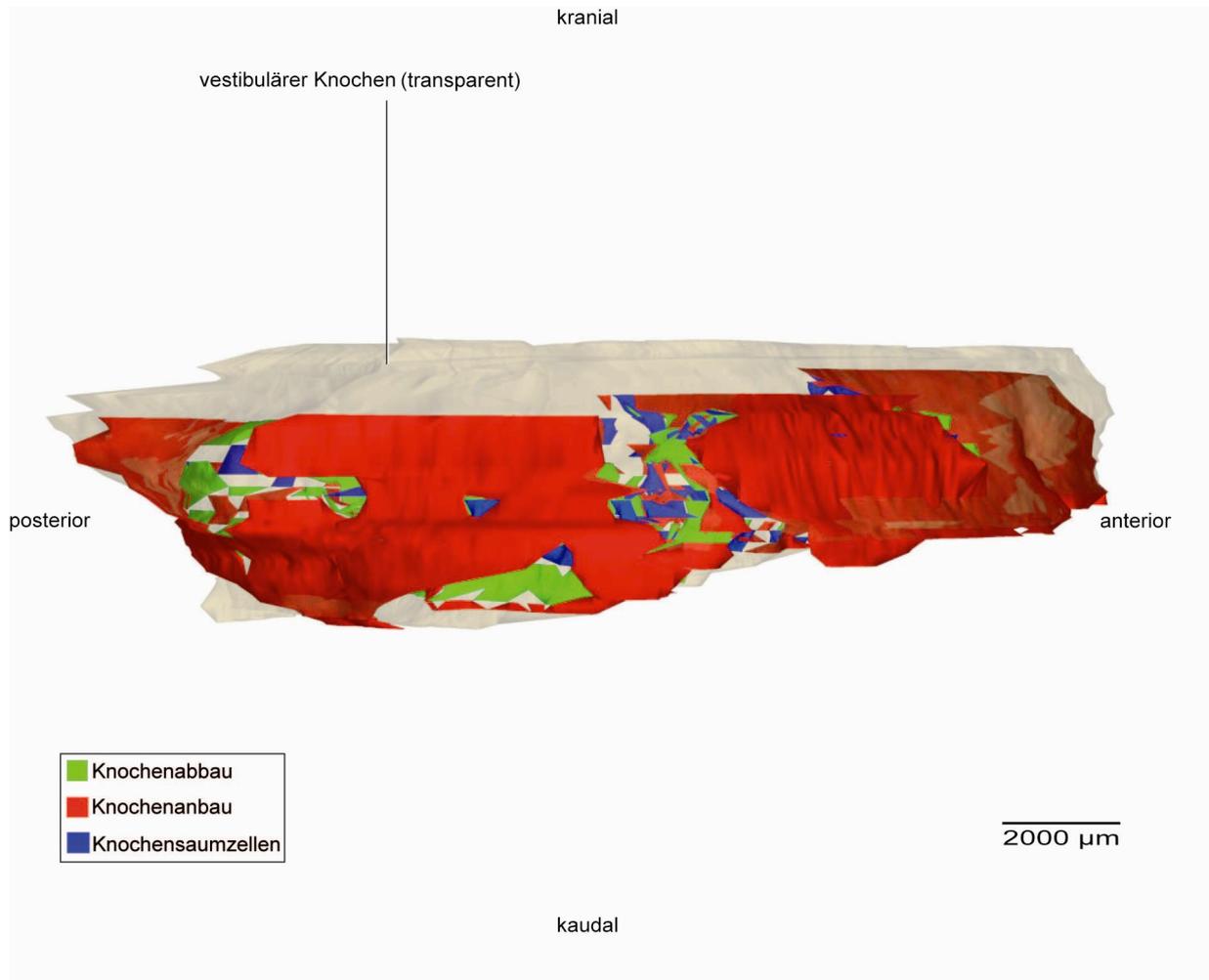


Abbildung 34: Dieselbe Rekonstruktion in der Ansicht von lateral mit zusätzlicher Darstellung der Regionen von Knochenumbauvorgängen. Die Zahnsäckchen wurden dafür samt Inhalt entfernt.

5.3.2. Knochenbildung an den Zahnanlagen

Der Knochen des Fetus mit 270 mm SSL zeigt im palatinalen Anteil einen kontinuierlichen Verlauf. Vestibulär zeigt sich ein solider Knochen, der von der Anlage des mittleren Milchschnidezahns bis einschließlich der des zweiten Milchmolaren verfolgt werden kann (Abb. 25, Abb. 26). Der *Processus zygomaticus* (Jochbeinfortsatz) ist ausgeprägter, und insgesamt erscheint der maxilläre Knochen deutlich kompakter. In lateraler Ansicht erkennt man die Zahnanlagen (i^1 - m^1) aus dem maxillären Knochen zu etwa einem Drittel herauschauend, wobei die Sichtbarkeit des Milcheckzahnes (c) nur dem residualen vestibulären Knochenfenster geschuldet ist (Abb. 32), welches jedoch in diesem Entwicklungsstadium nahezu geschlossen und mit jüngeren Feten in seiner Ausdehnung nicht mehr vergleichbar ist (vgl. Abb. 12 PIT-2, Abb. 22 AMA-2).

An den Anlagen der Frontzähne i^1 , i^2 nimmt die Ausbildung von knöchernen Septen weiter zu. Die Septierung wirkt ausgeprägter, jedoch ist eine Abgrenzung der einzelnen knöchernen Krypten, das heißt eine vollständige Durchwachsung von interdentalem Knochen, noch nicht erkennbar (Abb. 25, Abb. 26).

An der Anlage des Milcheckzahns sind in dieser Entwicklungsstufe wieder deutliche, knöcherne Septen nach mesial und distal zu sehen. Man kann noch immer eine Kompartimentierung in ein Milchschnidezahn-Kompartiment, ein Milcheckzahn-Kompartiment und ein Molaren-Kompartiment erkennen (Abb. 25 links). Während sich die Abgrenzung des c nach mesial noch weiter kranial befindet, so ist die Septierung nach distal weit fortgeschritten (Abb. 25 rechts, Abb. 26).

Die Anlage des i^1 ist vestibulär, ebenso wie die Anlage des i^2 zu etwa drei Vierteln nach kaudal von Knochen umwachsen; man erkennt jetzt nur noch den inzisalen Anteil der Zahnsäckchen (Abb. 32).

Die Anlagen der Milchmolaren (m^1 , m^2) sind in Ihrer Gesamtheit von Knochen umwachsen. Die Anlage des ersten Milchmolaren (m^1) ist bei vestibulärer Ansicht etwa zu zwei Dritteln mit Knochen bedeckt. Mesial und distal ist mehr Knochen vorhanden als „zentral“ der Zahnanlage (Abb. 26, Abb. 32). Die Zahnanlage des zweiten Milchmolaren (m^2) ist vestibulär vollständig von ortständigem Knochen umwachsen. Es zeigen sich, sowohl zwischen dem ersten und dem zweiten Milchmolaren, als auch distal des zweiten Milchmolaren deutlichere Anzeichen einer knöchernen Septe, wobei noch nicht von einer in sich geschlossenen knöchernen Krypte gesprochen werden kann (Abb. 25, Abb. 26).

Die Zahnanlage des ersten bleibenden Molaren (M^1) hat, wie schon bei den vorherigen Feten, vestibulär keine Knochenbildung zu verzeichnen, während palatinal die Knochenbildung zugenommen hat (Abb. 26).

5.3.3. Form und Lage der Zahnanlagen

Die Anlage des mittleren Milchschnidezahnes (i^1) befindet sich etwa parallel zum vestibulären Knochenverlauf. Die Anlage des seitlichen Milchschnidezahnes (i^2) liegt, nahezu symmetrisch nach palatinal versetzt, hinter seinem Vorgänger. Eine 45°-Rotation zum i^1 , wie bei dem Fetus der SSL von 225 mm (5.2.3) ist nicht mehr erkennbar (Abb. 25, Abb. 26).

Nach kaudal weisen diese Zahnanlagen, wie bereits im jüngsten untersuchten Entwicklungsstadium (160 mm SSL), wieder eine gleiche Ausrichtung auf (Abb. 32). Die

Anlage des Milcheckzahnes (c) ist auch diesem Stadium etwas nach kranial versetzt, jedoch ohne eine eher vestibuläre Anordnung im Zahnbogen (Abb. 25). Eine, im Vergleich zu den Milchschnidezahnanlagen, prominente Anordnung nach vestibulär von c, wie noch bei den jüngeren Stadien zu sehen, konnte nun nicht mehr festgestellt werden (Abb. 25, Abb. 27, Vgl. Abb. 5 PIT-2, Abb. 15 AMA-2).

Die Zahnanlagen der Milchmolaren (m^1 , m^2) liegen in horizontaler Schnittrichtung mit dem Milcheckzahn (c) in einer Linie, wobei der m^2 mit seinem hinteren Anteil weiter palatinal gelagert ist (Abb. 25 links). Dennoch sind beide Zahnanlagen, gemessen an ihrem Gesamtvolumen, mehr palatinal angeordnet (Abb. 25 links). Die Zahnanlage des ersten Milchmolaren (m^1) liegt in kranio-kaudaler Richtung erstmalig etwas tiefer als die Milchschnidezähne und ist vestibulär etwa zu zwei Dritteln mit maxillärem Knochen bedeckt (Abb. 32). Die Anlage des zweiten Milchmolaren (m^2) liegt in vestibulo-palatinaler Richtung nur noch zur Hälfte deckungsgleich hinter dem ersten Milchmolaren (Abb. 25 links). Seine größte Ausdehnung liegt im palatinalen Bereich des Zahnbogens. Bei lateraler Betrachtung ist er im Vergleich zu seinem Vorgänger (m^1), um mindestens ein Drittel nach kranial versetzt (Abb. 32).

Die Zahnanlage des ersten bleibenden Molars (M^1) ist nach wie vor palatinal positioniert und liegt noch weit kranial im Verhältnis zu den Anlagen der Milchzähne (Abb. 25).

5.3.4. Knochenumbau an den Zahnanlagen

Bei diesem Fetus mit einer SSL von 270 mm findet im vestibulären Bereich der Maxilla nahezu vollständig ein Knochenanbau (rot) statt (Abb. 33, Abb. 34). Auf der palatinalen Seite finden wir neben Arealen von Knochenanbau (rot) auch mehrfach Ruhezononen (blau) (Abb. 28). Innerhalb der knöchernen Krypten überwiegt nach wie vor Knochenabbau (grün) neben vereinzelt Ruhezononen (blau). Im palatinalen Anteil der Krypten haben die Ruhezononen (blau) zugenommen (Abb. 28).

Zwischen den Frontzähnen i^1 und i^2 ist eine deutliche Ausbildung der Septen Richtung kaudal durch Knochenanbau (rot) erkennbar (Abb. 28, Abb. 30). Besonders distal des seitlichen Milchschnidezahnes (i^2) erkennen wir starken Knochenanbau (rot) (Abb. 28, Abb. 30). In tiefer gelegenen kranialen Abschnitten der Krypten finden wir, insbesondere beim i^1 und c auch Knochenabbau- und Ruhezononen (Abb. 28). Sowohl mesial als auch distal ist die fortschreitende Septierung um die Zahnanlage des m^1 durch Knochenanbau (rot) gekennzeichnet, wobei der Knochenanbau im distalen Bereich vom m^2 ausgeht, da der distale Bereich des m^1

Knochenabbau (grün) und Ruhezone (blau) enthält (Abb. 28). Beim zweiten Milchmolaren m^2 ist die knöcherne Krypte nach distal noch weit offen. Ihr vestibulärer und palatinaler Anteil zeigt aber eine Septenbildung, welche durch Knochenanbau (rot) charakterisiert ist. Die Anlage des ersten bleibenden Molaren (M^1) hat vestibulär noch keinen Knochen. Im palatinalen Bereich ist wie bei den vorherigen Feten ein Knochenanbau (rot) zu verzeichnen (Abb. 30).

5.3.5. Abstand der Zahnanlage zum benachbarten Knochen

Die Abstände der einzelnen Zahnanlagen zum Knochen in den verschiedenen Richtungen (mesial, vestibulär, palatinal und distal) werden in Tabelle 5 angegeben.

Tabelle 5: Abstände der Zahnanlagen zum umgebenden Knochen (Fetus 270 mm SSL, ca. 28. SSW, DAG-7/020392). Angegeben sind die Abstände der verschiedenen Zahnanlagen (i^1 , i^2 , c, m^1 , m^2 , M^1 , in μm) in den Richtungen mesial, vestibulär, palatinal und distal. Die Abstandswerte sind farbig markiert und symbolisieren das Knochenumbauverhalten im Messbereich: Rot (Knochenanbau), grün (Knochenabbau) und blau (Ruhezone). Bereiche, in denen kein Knochen messbar war, wurden mit nicht messbar (n. m.) gekennzeichnet

Zahnanlage	Stadium der Zahnentwicklung	Abstand mesial	Abstand vestibulär	Abstand palatinal	Abstand distal
i^1	Zahnhartsubstanzbildung	72	126	242	n. m.
i^2	Zahnhartsubstanzbildung	n. m.	573	260	n. m.
c	Zahnhartsubstanzbildung	263	255	510	243
m^1	Zahnhartsubstanzbildung	n. m.	315	75	n. m.
m^2	Zahnhartsubstanzbildung	n. m.	1282	294	n. m.
M^1	Frühes Glockenstadium	n. m.	n. m.	445	n. m.

Bei dem untersuchten Fetus mit einer SSL von 270 mm erhalten wir eine Distanz vom Zahnsäckchen der Frontzähne i^1 und i^2 zum vestibulären Knochen von 126 μm für den mittleren Frontzahn und 573 μm für den seitlichen Frontzahn. Die Abstände zum palatinalen Knochen dieser Zahnanlagen sind durchaus vergleichbar mit Werten von 242 μm an i^1 und 260 μm an i^2 .

Durch die fortschreitende Septierung um die Zahnanlage des Milcheckzahns können weitere Werte ermittelt werden. So beträgt der Abstand zum Knochen nun 263 μm nach mesial und 243 μm nach distal. Der Abstand nach palatinal hat sich im Vergleich zu den anderen Frontzähnen vergrößert und beträgt jetzt 510 μm , während die Messung nach vestibulär 255 μm ergibt.

Während der vestibuläre Knochenabstand des m^1 315 μm aufweist, beträgt dieser bei palatinaler Messweise nur 75 μm . In diesem Entwicklungsstadium kann erstmals eine Messung von

vestibulärem Knochen zum m^2 vorgenommen werden. Dieser Abstand beträgt 1282 μm . Bei der palatinalen Abstandsmessung resultieren 294 μm und in gleicher Messrichtung 445 μm für den ersten bleibenden Molaren (M^1).

5.4. Vergleich der Abstände in unterschiedlichen Entwicklungsstadien

In der Gegenüberstellung der ermittelten Messwerte bei Feten mit einer Scheitel-Steiß-Länge (SSL) von 160, 225 und 270 mm können übersichtlich Wachstumstendenzen der Zahnanlagen und des umliegenden Knochen im jeweiligen Alter dargestellt werden.

Dabei werden zum Vergleich der drei Entwicklungsstadien die Abstände der einzelnen Zahnanlagen (i^1 , i^2 , c, m^1 , m^2 , M^1) zum benachbarten Knochen und Bestimmung des Durchmessers (\emptyset) des Zahnsäckchens in der Schnittebene des größten Durchmessers (in μm) angegeben (Tab. 6).

Tabelle 6: Vergleich der Abstände der Zahnanlagen zum benachbarten Knochen zwischen den untersuchten Entwicklungsstadien. Angegeben sind die Abstände der Zahnanlagen (i^1 , i^2 , c, m^1 , m^2 , M^1 , in μm) in verschiedenen Richtungen. Die Abstandswerte sind farbig markiert und symbolisieren das Knochenumbauverhalten im Messbereich: Rot (Knochenanbau), grün (Knochenabbau) und blau (Ruhezone). Bereiche, in denen kein Knochen messbar war, wurden mit nicht messbar (n. m.) gekennzeichnet.

Zahnanlage	Stadium der Zahnentwicklung	Abstand mesial	Abstand vestibulär	Abstand palatinal	Abstand distal
i^1					
160 mm SSL	Zahnhartsubstanzbildung	170	554	409	n. m.
225 mm SSL	Zahnhartsubstanzbildung	74	301	222	n. m.
270 mm SSL	Zahnhartsubstanzbildung	72	126	242	n. m.
i^2					
160 mm SSL	Zahnhartsubstanzbildung	n. m.	539	327	174
225 mm SSL	Zahnhartsubstanzbildung	n. m.	194	149	n. m.
270 mm SSL	Zahnhartsubstanzbildung	n. m.	573	260	n. m.
c					
160 mm SSL	Spätes Glockenstadium	300	n. m.	583	n. m.
225 mm SSL	Zahnhartsubstanzbildung	76	240	356	n. m.
270 mm SSL	Zahnhartsubstanzbildung	263	255	510	243
m^1					

160 mm SSL	Zahnhartsubstanzbildung	743	433	165	n. m.
225 mm SSL	Zahnhartsubstanzbildung	53	111	42	n. m.
270 mm SSL	Zahnhartsubstanzbildung	n. m.	315	75	n. m.
m ²					
160 mm SSL	Spätes Glockenstadium	n. m.	n. m.	257	n. m.
225 mm SSL	Zahnhartsubstanzbildung	n. m.	n. m.	93	n. m.
270 mm SSL	Zahnhartsubstanzbildung	n. m.	1282	294	n. m.
M ¹					
160 mm SSL	Kappenstadium	n. m.	n. m.	301	n. m.
225 mm SSL	Kappenstadium	n. m.	n. m.	309	n. m.
270 mm SSL	Frühes Glockenstadium	n. m.	n. m.	445	n. m.

Der Abstand des mittleren Milchschnidezahns i^1 zum umliegenden maxillären Knochen beträgt in mesialer Messrichtung bei einer SSL von 160 mm 170 μm . Dieser Abstand reduziert sich bei den älteren Feten (SSL 225-270 mm) auf 74 μm bzw. 72 μm .

In vestibulärer Richtung ergibt die Messung an i^1 einen Abstand von 554 μm zum Knochen bei einer SSL von 160 mm. Die Werte reduzieren sich ebenfalls in den anschließenden Entwicklungsphasen, und zwar auf 301 μm (225 mm SSL) und weiter auf 126 μm (270 mm SSL), in vestibulärer Richtung gemessen.

Der palatinale Abstand des i^1 zum Knochen beträgt beim jüngsten Fetus 409 μm . Beim größten Fetus (SSL 270 mm) war der Abstand bereits auf 242 μm gesunken. Der Fetus 225 mm SSL zeigt beim mittleren Scheidezahn sogar nur einen Abstand von 149 μm .

Abstände in distaler Richtung waren bei allen Feten nicht messbar, da kein interdentaler Knochen vorhanden war. Dementsprechend konnte in der Schnittebene des größten Durchmessers des i^1 in den verschiedenen Entwicklungsstufen kein Abstandswert ermittelt werden.

Beim seitlichen Milchschnidezahn (i^2) konnte bei allen Feten in mesialer Messrichtung kein Knochen diagnostiziert werden. Nach distal erhielten wir lediglich beim jüngsten Fetus (SSL 160 mm) einen Wert von 174 μm . Nach vestibulär betrug der Messwert ausgehend von i^2 beim Fetus

mit einer SSL von 160 mm 539 μm . Dieser Wert verringerte sich zum nächst größeren Fetus auf 194 μm , bis er schließlich wieder auf 573 μm , bei einer SSL von 270 mm, anstieg. Nach palatinal betrug die Messung zum Knochen 327 μm bei einer SSL von 160 mm. Auch hier verringerte sich der Abstand beim Fetus mit der SSL von 225 mm auf 149 μm , während er beim größten Fetus (SSL 270 mm) auf 260 μm zunahm.

Die Abstandmessungen nach mesial vom Milcheckzahnsäckchen (c) ergaben den größten Wert beim jüngsten Fetus (160 mm SSL) mit 300 μm und den geringsten Wert (76 μm) beim Fetus der SSL 225 mm. Der Wert beim größten untersuchten Fetus (270 mm SSL) betrug nach mesial 263 μm .

In vestibulärer Richtung konnte beim Milcheckzahn (c) der SSL 160 mm keine Messung vorgenommen werden. Beim Fetus der SSL 225 mm betrug der Abstand des Eckzahns zum Knochen nach vestibulär bereits 240 μm und stieg auf 255 μm beim ältesten Fetus (SSL 270 mm) an. Nach distal konnte nur beim ältesten Fetus ein Wert ermittelt werden. Dieser betrug 243 μm .

Nach palatinal wurden für alle Feten Abstände zum Knochen gemessen. Dieser war 583 μm beim jüngsten Fetus (160 mm SSL), 356 μm beim Fetus des SSL von 225 mm und 510 μm beim ältesten Fetus der SSL von 270 mm.

Während der mesiale Abstand des m^1 zum benachbarten Knochen bei der SSL von 160 mm (743 μm) und einer SSL von 225 mm (53 μm) ermittelt werden konnte, so war dies beim Fetus der SSL 270 mm in dieser Richtung nicht messbar. Der vestibuläre Abstand betrug vom kleinsten zum größten Fetus 433 μm , 111 μm und 315 μm . In palatinaler Messrichtung erhielten wir Werte von 165 μm bei der SSL von 160 mm, 42 μm bei einer SSL von 225 mm und schließlich 75 μm bei der SSL von 270 mm. Nach distal waren bei allen untersuchten Feten keine Abstände messbar.

Am zweiten Milchmolaren (m^2) konnten in allen untersuchten Entwicklungsstadien keine Messungen nach mesial und nach distal vorgenommen werden. Auch in vestibulärer Richtung erhielten wir lediglich beim größten Fetus einen Messwert (1282 μm). Palatinal war ausreichend Knochen vorhanden. Somit betrug der Abstand von der Zahnanlage zum Knochen 257 μm bei der SSL von 160 mm, 93 μm bei der SSL von 225 mm und 294 μm bei der SSL von 270 μm .

An der Zahnanlage des ersten bleibenden Molaren (M^1) konnten ausschließlich in palatinaler Richtung Werte gemessen werden. Die Abstände betragen 301 μm bei einer SSL von 160 mm,

309 μm bei einer SSL von 225 mm und 445 μm bei der SSL von 270 mm.

Die Resultate aller Abstandsmessungen von den Zahnanlagen zum benachbarten Knochen sind in Tabelle 6 zusammengefasst und die Werte durch das jeweilige diagnostizierte Knochenumbauverhalten farblich markiert.

5.5. Morphometrische Analyse

Die Anzahl der möglichen Messungen im definierten Messbereich zum interdentalen Knochen nimmt trotz des zunehmenden Wachstums der Maxilla bei den älteren Feten nicht kontinuierlich zu, da die Zahnanlagen durch ihr eigenes Wachstum ebenfalls mehr Raum beanspruchen (Tab. 7). Die Volumenzunahme der Zahnanlagen geht bis zu einer SSL von 225 mm mit einer Abnahme des Abstands von Zahnanlage zum benachbarten Knochen einher. Dieser vergrößert sich aber in der weiteren Entwicklung der Feten bis zur SSL von 270 mm wieder (Tab. 6).

Diese Tendenz zeigt sich auch den berechneten Mittelwerten aller Abstände in den bekannten Richtungen der einzelnen Stadien. So nehmen diese bei dem jüngsten Fetus der SSL von 160 mm mit 381 μm zum mittleren Fetus der SSL von 225 mm mit durchschnittlich 171 μm zunächst ab, bevor sich der Mittelwert der Abstände beim ältesten Fetus der SSL von 270 mm wieder auf 354 μm vergrößern.

35% der Messwerte in allen Entwicklungsstadien (160-270 mm SSL) liegen unterhalb eines Wertes von 200 μm , die als Relation für einen zukünftigen Parodontalspalt nach Newman *et al.* 2011 herangezogen wurden (4.5).

Auf der Knochenoberfläche innerhalb der knöchernen Krypten, Zahnanlagen-nah, finden wir Zonen der Knochenapposition, Knochenresorption und Ruhezonen. Jedoch ist die Verteilung der einzelnen Zonen sehr unterschiedlich. Bei unserer Momentaufnahme finden wir hauptsächlich Knochenabbau vor, während sich der Knochenanbau hauptsächlich im Bereich der knöchernen Septen zeigt. Prozentual ergibt sich in unserer Untersuchung folgende Verteilung: 18 Abbau = 45%, 14 Anbau = 35%, 8 Ruhezone = 20%. Diese Verteilung findet sich jedoch nur im Messbereich und charakterisiert keineswegs das allgemeine Knochenumbauverhalten in der knöchernen Krypte.

Dennoch zeigen die Messwerte eine gewisse Abhängigkeit des Knochenumbauverhaltens in Bezug auf den Abstand der Zahnanlagen zum Knochen. Hier finden sich in dieser Untersuchung, unter einem Abstand von 238 μm , hauptsächlich knochenresorbierende Vorgänge, während ab

einem Abstand von 362 µm Knochenabbau dominiert.

- Mittelwert aller Werte mit Knochenabbau: 238 µm
- Mittelwert aller Werte mit Knochenabbau: 362 µm
- Mittelwert aller Werte mit Ruhezonen: 323 µm

Tabelle 7: Durchmesser der Zahnanlagen. Angegeben sind die Durchmesser der Zahnanlagen in der Schnittebene in einer von anterior-posterior und vestibulär-palatinal ausgehender Betrachtung möglichst größten Durchmessers in µm.

Fetus und Stadium	Zahnanlage	Stadium der Zahnentwicklung	anterior-posterior	vestibulär-palatinal
160mm SSL 18. SSW (PIT-2/180294)	i ¹	Zahnhartsubstanzbildung	2397	1926
	i ²	Zahnhartsubstanzbildung	1760	1385
	c	Spätes Glockenstadium	1238	1174
	m ¹	Zahnhartsubstanzbildung	2879	1809
	m ²	Spätes Glockenstadium	2086	1822
	M ¹	Kappenstadium	564	406
225mm SSL 21. SSW (AMA-2/060294)	i ¹	Zahnhartsubstanzbildung	3511	2637
	i ²	Zahnhartsubstanzbildung	2733	2745
	c	Zahnhartsubstanzbildung	2100	1877
	m ¹	Zahnhartsubstanzbildung	3775	3080
	m ²	Zahnhartsubstanzbildung	3576	2665
	M ¹	Kappenstadium	957	1027
270mm SSL 28. SSW (DAG7/020392)	i ¹	Zahnhartsubstanzbildung	3414	2737
	i ²	Zahnhartsubstanzbildung	2910	2230
	c	Zahnhartsubstanzbildung	2057	1955
	m ¹	Zahnhartsubstanzbildung	4338	3707
	m ²	Zahnhartsubstanzbildung	3722	3072
	M ¹	Frühes Glockenstadium	1362	1513

6.DISKUSSION

Diese Arbeit beschreibt die Untersuchung von Entwicklungsvorgängen an der menschlichen Maxilla bei Feten der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) von 160-270 mm und der entsprechenden 18.-28. Schwangerschaftswoche (SSW) *post conceptionem* (Hinrichsen 1990, Sadler 2010). Die Zahnanlagen befinden sich in diesem Zeitraum im frühen bis späten Glockenstadium der Zahnentwicklung (Radlanski 2011).

6.1. Material

Menschliches pränatales Studienmaterial zur Erforschung der craniofacialen Morphogenese ist heutzutage nur begrenzt verfügbar. Daher entstammen die Präparate der untersuchten Feten aus den frühen 80er Jahren des letzten Jahrhunderts. Da die Präparate bereits histologisch bearbeitet sind, können Anzeichen von Missbildungen nicht vollständig ausgeschlossen werden; den Stammblätttern ist jedoch kein Hinweis auf Fehlbildungen zu entnehmen. Die histologischen Schnittserien sind allerdings vor ihrer Verwendung für diese Studie mikroskopisch auf derartige Abweichungen untersucht worden. Interindividuelle Entwicklungsunterschiede bei Feten gleichen Alters können bei dieser Untersuchung, aufgrund der o. a. Gründe ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, da keine weiteren Feten der gleichen Entwicklungsstufe verfügbar waren.

Das Verständnis von morphologischen Entwicklungen des menschlichen Organismus ist ein Hauptinteresse dieser Forschung. Daher können Ergebnisse aus Untersuchungen an Tieren nur begrenzt einen Aufschluss über tatsächlich auftretende Mechanismen am Menschen geben. Auch häufig verwendete Modelle bspw. die Maus, sind für unsere Untersuchung ungeeignet, da sich bei der Maus eine stellenweise stark abweichende Morphologie und Physiologie der Dentition vorfindet.

6.1.1. Altersbestimmung

Problematisch an diesem menschlichen Material ist in diesem Zusammenhang eine allgemeine Altersbestimmung über die Schwangerschaftswoche (SSW) der Feten. Angaben zum Alter können nur sehr ungenau sein. Auch die Angaben zur Berechnungsart der Schwangerschaftswoche bzw. dem Zeitpunkt an dem gerechnet worden ist (*post conceptionem*, *post menstruationem*), bergen Ungenauigkeiten. Eine Bestimmung des Entwicklungsgrades anhand rein morphologischer Kriterien beinhaltet ebenfalls mögliche Abweichungen in der

Zuordnung (O’Rahilly und Müller 2010, Kjaer und Kjaer 1998).

In dieser Studie wurde folglich der Reifegrad/Entwicklungsstand der Feten anhand der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) bestimmt und einem entsprechenden Alter zugeordnet (Hinrichsen 1990). Trotzdem diese Methode der Altersbestimmung häufig verwendet wird, können auch hier Schwierigkeiten in der genauen Messung der SSL entstehen. Diese ergeben sich durch die Krümmung und Torsion der Feten (Hinrichsen 1990). Darüber hinaus weisen die Autoren Hinrichsen (1990) und O’Rahilly und Müller (2010) darauf hin, dass zusätzlich von einer möglichen physiologischen Variabilität des Reifegrades der Feten bei gleicher SSL ausgegangen werden kann.

Individuelle Unterschiede in der Reife der Feten sowie die geringe Anzahl der verfügbaren Präparate erschweren es, generelle Aussagen über die Entwicklungsvorgänge zu treffen. Auf die genannte Problematik zur genauen Altersangabe (*post conceptionem*) der Feten haben bereits Schuster (2012) und Zimmermann (2013) hingewiesen. Dennoch können Verallgemeinerungen aus der Kontinuität der chronologischen Entwicklungsreihenfolge der Feten formuliert werden (Radlanski *et al.* 1999, Schuster 2012). Die durchgeführten Untersuchungen und Messungen können daher deskriptiv genutzt werden, Tendenzen in der Knochenbildung um die Zahnanlagen aufzeigen und als Orientierung für weitere Vergleichsstudien dienen.

Die in dieser Studie verwendete Altersangabe durch die Scheitel-Steiß-Länge und der Angabe *post conceptionem* kann folglich lediglich als grobe Orientierung verstanden werden. Auswirkungen auf die Systematik der Untersuchung in unterschiedlichen Entwicklungsstufen sind durch die intensive Begutachtung der Feten und Überprüfung auf die Stimmigkeit der Wachstumsstufe jedoch als eher gering einzuschätzen.

6.2. Methodik

6.2.1. Fehlerquellen während der histologischen Aufbereitung

Während der histologischen Präparationsbearbeitung kann es durch Einwirkung der Fixationsgemische zu Dimensionsänderungen kommen. Mulisch und Welsch (2010) beschrieben eine Schrumpfung bei Paraffineinbettung bis zu 20% und entstehende Artefakte durch erschwerte Fixierung von unterschiedlichen Geweben, die ebenfalls Fehlerquellen beinhalten. Trotz sorgfältiger Auswahl der histologischen Schnitte unter dem Mikroskop können etwaige Dimensionsänderungen im histologischen Material nicht gänzlich ausgeschlossen werden und sind bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

6.2.2. Konturerfassung und 3D-Rekonstruktionstechnik

Die erhaltenen Befunde der vorliegenden Studie wurden durch die räumliche, dreidimensionale Zuordnung der untersuchten Strukturen ermittelt. Erst eine dreidimensionale Darstellung und Betrachtung aus verschiedenen Perspektiven ermöglicht eine derartige Untersuchung der räumlichen Beziehung beteiligter Strukturen, sowie eine Untersuchung der morphologisch bedeutsamen Wachstumsvorgänge inklusive der Lokalisation von Knochenumbauvorgängen um die Zahnanlagen. Um Entwicklungsvorgänge über die Zeit zu veranschaulichen, wurden mehrere Darstellungen zu verschiedenen Stadien angefertigt. Auch wenn das tatsächliche Alter der Feten schwierig zu bestimmen ist und es Schwankungen in ihrer Entwicklung gibt, ist die Darstellung und Interpretation von Wachstumsvorgängen durchaus möglich (Radlanski *et al.* 1999).

Heute werden zur Gewinnung dreidimensionaler Modelle oft bildgebende Verfahren, wie bspw. das μ CT und das μ MRT verwendet. Das μ CT eignet sich besonders gut zur Darstellung von mineralisierten Strukturen, wie bspw. von Knochen. Eine Darstellung von Weichgewebe ist noch problematisch und erfordert unter Umständen eine vorherige Applikation von Kontrastmittel, welche bei unseren Präparaten nicht mehr möglich war (Neumann *et al.* 1997). Bei Untersuchungen mittels μ MRT ist die derzeit erzielbare Auflösung noch zu gering, um für diese Studie aussagekräftige Resultate zu erhalten. Demnach können beide Verfahren für die Diagnostik auf zellulärer Ebene, wie in unserem Studienmodell, nicht verwendet werden.

Allgemein wird eine 3D-Rekonstruktion als ein bewährtes Verfahren angesehen, welches die Darstellung verschiedener topographischer Strukturen im Raum ermöglicht (Gaunt und Gaunt 1978, Radlanski 1995). Die dreidimensionale Rekonstruktionstechnik wurde im 19. Jahrhundert entwickelt. Im Vordergrund standen damals aufwändige Techniken mittels Gipsmodellierungen und Wachsplatten (His 1887, Born 1883). In neuerer Zeit wurden diese Verfahren durch Computer mit entsprechender Software ersetzt (Radlanski und Jäger 1990, Schuster 2012, Zimmermann 2013). Aufgrund der o. g. Problematik für aktuelle bildgebende Verfahren, stellt dieses Vorgehen in diesem Zusammenhang noch immer die Methode der Wahl dar. Nach Radlanski und Renz (2010) ist die hier verwendete Software AnalySis[®] (Fa. Olympus) sehr gut geeignet, um das räumliche Verhältnis anatomischer Strukturen zu rekonstruieren und darzustellen.

Durch die in unserer Studie verwendete Software konnten die dreidimensionalen Objekte frei im Raum gedreht und in verschiedene Blickrichtungen/Perspektiven gebracht werden. Weiterhin konnten verschiedene Strukturen ein- oder ausgeblendet oder auch transparent gemacht werden,

um die zuvor verdeckten darunterliegenden Strukturen zu sehen und zu analysieren. In unserer Studie war dies besonders wichtig, um bspw. die Knochenumbauvorgänge um die Zahnanlagen innerhalb der knöchernen Krypten zu untersuchen. Ein großer Vorteil bestand in der Möglichkeit, den zu diagnostizierenden Bereich nahezu beliebig maßstabsgerecht zu vergrößern, um auch bei der Diagnostik der Knochenzellen verlässliche Befunde zu erhalten.

Trotzdem eine Oberflächenrekonstruktion durch Triangulation von Konturlinienbildern schon erfolgreich von Radlanski und Renz (2010) verwendet wurde, kann es bei der Alignierung der einzelnen fotografierten histologischen Schnitte zu Abweichungen in der genauen achsensgerechten Zuordnung kommen. Zur Orientierung dienten uns dabei anatomische Leitstrukturen, wie die Gesichtskontur oder Nerv-Gefäß-Bündel (Radlanski und Renz 2010) und die Anfertigung von Aufnahmen in unterschiedlichen Vergrößerungen (25-fach und 100-fach), durch die zusätzlich eine entsprechende Korrektur bzw. Überprüfung anhand der zahlreichen anatomischen Referenzstrukturen erfolgen konnte, so dass man von einer zuverlässigen relativen Ausrichtung der Schnitte zueinander ausgehen kann (Gaunt und Gaunt 1978, Radlanski und Renz 2010, Zimmermann 2013). Stark abweichende Schnitte stellten beispielsweise Schrumpfungartefakte dar und waren der histologischen Aufbereitung geschuldet. Diese Präparate wurden bestenfalls nachaligniert oder verworfen. Da die histologischen Präparate zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits vorlagen, konnten zusätzliche Leitstrukturen, wie bspw. eingebrachte Markierungen zur Orientierung bei der Alignierung nicht herangezogen werden, könnten jedoch zukünftig eine Zuordnung präzisieren. Zur Orientierung bedienten wir uns bekannter Leitstrukturen, wie z. B. der Außenkonturen des Gesichts, dem bekannten Verlauf von Gefäßen und Nerven etc. (Gaunt und Gaunt 1978, Meyer und Domanico 1988, Radlanski *et al.* 2003).

6.2.3. Histomorphologische Zelldifferenzierung

Bei der rein computergestützten Analyse in der vorliegenden Untersuchung wurden neben den topographischen Beziehungen der Morphologie in 25-facher Vergrößerung auch die Knochenumbauvorgänge auf zellulärer Ebene auf der Knochenoberfläche in 100-facher Vergrößerung diagnostiziert. Es erfolgte eine systematische Diagnostik von Knochenzellen in der bewährten Charakterisierung bzw. Einteilung in Knochenanbau (Osteoblasten), Knochenabbau (Osteoklasten) und ruhendem Knochen (Knochensaumzellen) (Radlanski *et al.* 2003, Dietze 2008, Schuster 2012, Zimmermann 2013). Die Diagnostik erfolgte in 100-facher Vergrößerung am Computermonitor. Die Identifizierung der einzelnen Knochenzellen erfolgte

anhand ihrer spezifischen histomorphologischen Kriterien (3.1.1). Wir konnten dadurch die drei für den Knochenumbau charakteristischen Zonen darstellen (4.2.3).

Eine histomorphologische Zelldifferenzierung an bereits angefertigten histologischen Schnitten lässt wenig Aussagen über die dynamischen Entwicklungsvorgänge eines Knochens zu (Schuster 2012). Dennoch kann von den vorherrschenden Zellen an der Knochenoberfläche auf einen dynamischen Prozess durch die beteiligten Knochenzellen geschlossen (Zimmermann 2013), und es können Interpretationen der Wachstumsvorgänge aus den unterschiedlichen Momentaufnahmen verschiedener Entwicklungsstadien abgeleitet werden (Blehschmidt 1954, Blehschmidt 1960, Radlanski *et al.* 1999, Zimmermann 2013).

6.2.4. Histologische Technik zur Zelldifferenzierung

Um die Diagnostik des Knochenumbaus und dessen Intensität zu erleichtern, wären Spezialfärbungen wie die Tetrazyklin-Doppelmarkierung (Avioli und Krane 1998) oder immunhistochemische Färbungen gegen spezifische Antigene wie alkalische Phosphatase, RANKL, Osteocalcin, Osteopontin oder der tartar-resistenten sauren Phosphatase (TRAP) (Minkin 1982) hilfreich (Schuster 2012, Zimmermann 2013). Allerdings waren diese Methoden für das vorliegende humane Material nicht mehr anwendbar.

6.3. Nomenklatorische Unstimmigkeiten des die Zahnanlagen umgebenden Knochens

Dass es eine uneinheitliche Nomenklatur für den benachbarten Knochen um die Zahnanlagen gibt, wurde bereits in Kapitel 3.2 beschrieben. Ebenfalls wurde gezeigt, dass die verwendeten Begrifflichkeiten wenig detailliert und irreführend sein können. Deshalb wurde in unserer Arbeitsgruppe für dieses Projekt eine präzisere Begriffswahl erarbeitet, die in Auseinandersetzung mit der vorhandenen Literatur erläutert und diskutiert wird (Tab. 8).

Bei der Untersuchung über pränatale Strukturen des Oberkiefers konnte in dieser Studie kein Wurzelwachstum bei einer SSL von 160-270 mm festgestellt werden. Daher kann auch zu diesem Zeitpunkt der Begriff „Alveolarknochen“ bzw. „alveolar bone“, wie von Autoren wie Avery (2002), Kjaer und Bagheri (1999), Palmer und Lumsden (1987), Fleischmannova *et al.* (2010), Diep *et al.* (2009) beschrieben, nicht uneingeschränkt verwendet werden, da dieser ein posteruptives Gebilde darstellt und erst nach Bildung der Zahnwurzeln und dem Desmodont entsteht (Baume 1953, Schroeder 1986, Radlanski 2011, Ten Cate und Mills 1972, Cho und Garant 2000).

Auch der „Alveolarfortsatz“, „alveolar process“ oder „Pars alveolaris“ findet Verwendung in der Literatur (bspw. Avery 2002, IFAA 2009). Doch auch hier besteht Uneinigkeit. Der Alveolarfortsatz ist eine abgrenzbare Struktur vom restlichen menschlichen Kieferknochen, die sich erst mit der Zahneruption bildet und damit in seinem Volumen von der Anzahl der vorhandenen durchgebrochenen Zähne abhängig ist (Radlanski 2011, Cho und Garant 2000, Baume 1953, Brodie 1942). Entsprechend finden sich Alveolen nur im Alveolarfortsatz und sind strukturell Teil des Alveolarknochens.

Alternative Begriffe wurden von Schuster (2012) und Zimmermann (2013) für ihre Untersuchungen am menschlichen Unterkiefer geprägt und, von mir modifiziert, auch für den Oberkiefer verwendet. Entgegen beider Autoren wurde in dieser Studie der Begriff der knöchernen Septen auch für unvollständige Septen zwischen den Zahnanlagen benutzt, da eine vollständige knöcherne Durchwachsung in dieser Studie nicht beobachtet wurde (Tab. 8).

Tabelle 8: Zusammenfassung über die Nomenklatur der knöchernen Strukturen im Bereich der Zahnanlagen. Modifiziert von Konietzny (2014), in Anlehnung an Schuster (2012) und Zimmermann (2013).

Beschreibung der untersuchten knöchernen Struktur	Synonyme in der Literatur	In dieser Untersuchung verwendete Bezeichnung
Trogförmige Rinne, die auch die Zahnanlagen beinhaltet	<i>(primitive)</i> <i>Alveolarrinne/Alveolenrinne</i> (Böcker und Becker 1965, Norberg 1932, Schröder 2000, Schumacher und Schmidt 1990, Zuckerkandl 1891), <i>bony groove</i> (Avery <i>et al.</i> 2002, Hunter 1778, Radlanski 1993, Schröder 1986), <i>bony trough</i> (Nanci und Ten Cate 2003, Schröder 1986, Sperber <i>et al.</i> 2010), <i>bony gutter</i> (Radlanski <i>et al.</i> 2003)	Knöcherne Rinne
Knochenbegrenzte Mulde in der die Zahnanlage liegt	<i>bony/dental/alveolar crypt</i> (Avery <i>et al.</i> 2002, Baume 1953, Lungova <i>et al.</i> 2011, Schröder 1986, Sperber <i>et al.</i> 2010, Wise und King 2008), <i>primitive Zahnalveole</i> (Böcker und Becker 1965, Norberg 1932), <i>primitive Zahnhöhle/Zahnkeimhöhle</i> (Orbán 1927, Schröder 2000), <i>Alveolus</i> (Kjaer und Bagheri 1999, Kjaer <i>et al.</i> 1999),	knöcherne Krypte

	<i>Zahnfach/Knochenfach</i> (Baume 1953, Radlanski 2011), <i>Knochenkavität</i> (Norberg 1932)	
Septe zwischen den Zahnanlagen	<i>interdentale Septe</i> (Norberg 1932, Schröder 2000, Schumacher und Schmidt 1990), <i>bony septum/Knochensepte</i> (Avery <i>et al.</i> 2002, Baume 1953, Schröder 1986), <i>Septum interalveolare</i> (Kjaer und Bagheri 1999, Wetzell 1933), <i>interdentale Knochenbälkchen</i> (Norberg 1932, Radlanski 2011)	knöcherne Septe, Septierung oder Knochengrat
Knochenbegrenzte Mulde mit mehreren Zahnanlagen darin	<i>knöchernes Kompartiment / bony compartment</i> (Cho und Garant 2000, Kjaer und Bagheri 1999, Radlanski 2011, Schröder 2000, Schumacher und Schmidt 1990), <i>common alveolus</i> (Kjaer und Bagheri 1999), <i>Alveolengebiet</i> (Norberg 1932)	knöchernes Kompartiment/ gemeinsames Kompartiment
Teil des Oberkieferknochens, in dem sich die Zahnanlagen befinden	<i>alveolar process</i> (Avery 2002), <i>Alveolarknochen / alveolar bone</i> (Avery 2002; Diekwisch 2002; Diep <i>et al.</i> 2009; Fleischmannova <i>et al.</i> 2010, Kjaer und Bagheri 1999; Palmer und Lumsden 1987)	der die Zahnanlagen umgebende/benachbarte Knochen

6.4. Knochenumbauvorgänge im Bereich der Zahnanlagen

Die histomorphologische Untersuchung der Knochenzellen im Bereich der Zahnanlagen des Oberkiefers zeigt im Glockenstadium umfangreiche Knochenumbauvorgänge, die bereits in vorangegangenen Studien gefunden wurden und entscheidend an der Gestaltbildung des Kieferknochens beteiligt sind (Böcker und Becker 1965, Kjaer und Bagheri 1999, Lungova *et al.* 2011, Norberg 1932, Radlanski 2011). Durch unsere Untersuchung können diese Ergebnisse für die selten beschriebenen älteren Fetalstadien der SSL von 160-270 mm (ca. 18.-28. Schwangerschaftswoche) noch ergänzt werden. Innerhalb der knöchernen Krypten findet sich hauptsächlich Knochenabbau, während an den Außenflächen des den Zahnanlagen benachbarten Knochens überwiegend Knochenanbau stattfindet.

Eine Knochenapposition des Knochens nach vestibulär mit zeitgleicher Resorption des Zahnanlagen-nahen Knochens, wie bereits von Schuster (2012) und Zimmermann (2013) für den Unterkiefer beschrieben, wurde auch in dieser Studie für den Oberkiefer gefunden.

6.5. Zusammenhang zwischen Knochenumbau und Zahnanlage-Knochen-Abstand

In letzter Zeit wird ein möglicher Zusammenhang zwischen den Zahnanlagen und dem Knochenumbauverhalten in diesem Bereich vermutet (Kjaer und Bagheri (1999), Radlanski *et al.* (2002), Radlanski *et al.* (2003), Schuster (2012), Zimmermann (2013). Es wird in diesen Studien angedeutet, dass geringe Abstände unter ca. 200 μm zum benachbarten Knochen eine Resorption desselben begünstigen könnten. Der Grundgedanke, dass der Knochen um die benachbarte Zahnanlage, in Anlehnung an einen zukünftigen Parodontalspalt, kontinuierlich einen Abstand von ca. 200 μm einhält, wurde mit Einschränkung der statistischen Signifikanz von Zimmermann 2013 für den Unterkiefer bestätigt. Messungen aller Werte im Oberkiefer zeigen dies in dieser Studie nicht. Jedoch kann gezeigt werden, dass das Knochenumbauverhalten im Messbereich in Korrelation mit den 200 μm des zukünftigen Parodontalspaltes stehen. So ergibt der Mittelwert aller Messungen mit Knochenabbau im Messbereich 238 μm und der mit Knochenanbau 362 μm . D.h. unter 238 μm wird Knochen resorbiert und über 362 μm wird Knochen angebaut. Dazwischen sind Ruhezone mit 322 μm .

Allgemein ist die topographische Beziehung in Form von Abstandsmessungen von den Zahnanlagen zum ortständigen Knochen an Feten während der Fetalentwicklung bislang nur systematisch und detailliert durch unsere Arbeitsgruppe untersucht worden (Schuster 2012, Zimmermann 2013). Abstandsmessungen von den Zahnanlagen im Glockenstadium zum benachbarten Knochen im Oberkiefer bei Feten der SSL von 160-270 mm werden in dieser Untersuchung erstmalig durchgeführt. Innerhalb unserer Arbeitsgruppe können wir auf aktuelle Untersuchungen zurückgreifen, die allerdings die Abstände von Zahnanlagen und benachbartem Knochen im Unterkiefer beschreiben bei einer Scheitel-Steiß-Länge von 68-160 mm (Schuster 2012) und einer SSL von 160-270 mm (Zimmermann 2013).

Nach Untersuchungen von Radlanski (1993) beträgt der Abstand der Zahnanlagen zum benachbarten Knochen zwischen 60 bis 1000 μm . Diese einzigen verwendbaren Angaben beziehen sich auf eine Untersuchung im Knospen- und Kappenstadium der Zahnanlagen (Radlanski 1993). Darin werden im Bereich der Frontzahnanlagen (60-120 μm) kleinere Abstände zum Knochen angegeben als im Bereich der Milchmolarenanlagen (250-1000 μm). An welchen Stellen der Zahnanlagen gemessen wurde, ist unklar.

In der vorliegenden Untersuchung konnte der „allgemein“ angegebene Abstand der Zahnanlagen zum benachbarten Knochen (60-1000 μm) von Radlanski (1993) weitestgehend bestätigt werden (42-1282 μm). Jedoch weichen die Abstände im einzelnen Frontzahn- (FZ) und Seitenzahnbereich (SZ) deutlich ab (FZ: 72-583 μm , SZ: 42-1282 μm), wobei zu berücksichtigen ist, dass unsere Messungen an älteren, reiferen Feten vorgenommen wurden. Mit zunehmendem Wachstum der Feten kommt es im Glockenstadium zu einer Volumenzunahme des Kieferknochens (Radlanski 2011). Dadurch werden die Zahnanlagen stärker von Knochen umwachsen, wodurch man eine höhere Anzahl von Messpunkten und -werten erhält (Schuster 2012), was diese Abweichungen erklären kann.

In Bezug auf Abstandsmessungen einzelner Zahnanlagen fällt am mittleren Milchschnidezahn die Messung in vestibulärer Richtung auf, die einen Abstand von 554 μm zum Knochen bei einer SSL von 160 mm ergibt. Die Werte reduzieren sich in den anschließenden Entwicklungsphasen, und zwar auf 301 μm (225 mm SSL) und weiter auf 126 μm (270 mm SSL). Die Zahnanlagen werden dabei größer, während der Knochen nicht zurückweicht. Der Abstand des mittleren Milchschnidezahns i^1 zum umliegenden maxillären Knochen beträgt in mesialer Messrichtung bei einer SSL von 160 mm 170 μm . Dieser Abstand reduziert sich bei den älteren Feten (SSL 225-270 mm) auf 74 μm bzw. 72 μm . Hierbei ist auffallend, dass die älteren Feten eine unterschiedliche Scheitel-Steiß-Länge und damit Reifegrad, aber dennoch einen nahezu gleichen Abstand zum Knochen aufweisen. Auch weitere Abstandsmessungen zeigen, dass das generelle Wachstum des Fetus, und zwar in Bezug auf die SSL, in unserer Untersuchung, nicht zwingend mit dem Abstand der einzelnen Zahnanlagen zum ortsständigen Kieferknochen korrelieren muss. So beträgt der palatinale Abstand des i^1 zum Knochen beim jüngsten Fetus (SSL 160 mm) 409 μm . Beim größten Fetus (SSL 270 mm) war der Abstand auf 242 μm gesunken. Der Fetus 225 mm SSL zeigt beim mittleren Scheidezahn sogar nur einen Abstand von 222 μm . Hier fällt auf, dass im mittleren Stadium der palatinale Abstand von der Zahnanlage zum Knochen geringfügig geringer ist.

Der Messwert nach vestibulär beträgt ausgehend von i^2 beim Fetus mit einer SSL von 160 mm 327 μm . Dieser Wert verringert sich zum nächst größeren Fetus auf 194 μm , bis er schließlich wieder auf 573 μm , bei einer SSL von 270 mm, ansteigt. Nach palatinal ergibt die Messung zum Knochen 327 μm bei einer SSL von 160 mm. Auch hier verringert sich der Abstand beim Fetus mit der SSL 225 mm auf 149 μm , während er beim größten Fetus (SSL 270 mm) auf 260 μm angestiegen ist. Offenbar ist hier das Wachstum der Zahnanlage vom Fetus der SSL 225 mm zum Fetus der SSL 270 mm nicht proportional zum Wachstum der knöchernen Krypte.

Auch bei den Abstandsmessungen nach mesial vom Milcheckzahnsäckchen (c) zeigt sich ein deutlicher Unterschied der Messwerte zwischen erwarteten und tatsächlichen Werten. Während der größte Wert beim jüngsten Fetus (160 mm SSL) mit 300 µm und den geringsten Wert (76 µm) beim Fetus der SSL 225 mm beträgt, liegt der Wert beim größten untersuchten Fetus (270 mm SSL) nach mesial bei 263 µm. Prinzipiell könnte durch das fortschreitende Wachstum der Zahnanlagen bei den Feten der SSL 160-270 mm eine Abnahme der Distanz zum benachbarten Knochen vermutet werden. Sollte der Knochen zwischenzeitlich „zentrifugal“ gewachsen sein, so würde man entweder eine Zunahme der Distanz oder einen gleichen Abstand erwarten. Jedoch vergrößert sich der Abstand vom Fetus der SSL 225 mm zum Fetus der SSL 270 mm in der vorliegenden Studie wieder. Die Ursache könnte zum einen durch einen Wachstumsschub begründet sein, wie von Schwarz (1931, 1933) für Kieferentwicklungsphasen beschrieben oder auch durch die bereits beschriebene, physiologische Variabilität der Feten in den Entwicklungsphasen (Hinrichsen 1990, O’Rahilly und Müller 2010).

Die in dieser Arbeit vorgenommenen systematischen Abstandsmessungen wurden von der Zahnanlage zum benachbarten Knochen in mesio-distaler und vestibulär-palatinaler Richtung in den unterschiedlichen Entwicklungsstadien der Feten durchgeführt. Als Referenzebene wählten wir bei allen Zahnanlagen die Ebene des größten Durchmessers der Zahnanlage in den o. a. Messrichtungen. Da lediglich diese Ebene herangezogen wurde, kann keine tatsächliche Aussage über die quantitative Knochenbildung, insbesondere von interdentalen Septen bzw. einer Kompartimentierung, getroffen werden. So kann im Messbereich durchaus der Knochen fehlen, aber in einer darüber- bzw. darunterliegenden Schicht vorhanden sein. Dieses Problem zu umgehen, helfen jedoch die vorgenommenen morphologischen Analysen in 3D, sowie ein Vergleich mit den unterschiedlichen Entwicklungsstadien und den verschiedenen Zahnanlagen einer Entwicklungsstufe.

Die prozentuale Verteilung der Knochenumbauvorgänge um die Zahnanlagen in unserer Untersuchung (Abbau 45%, Anbau 35%, Ruhezone 20%), bezieht sich auf das Verhältnis aller vorgenommenen Abstandsmessungen in der definierten Messebene. Diese Werte charakterisieren nicht das tatsächliche, generelle Knochenumbauverhalten um die gesamte Zahnanlage bzw. innerhalb der gesamten knöchernen Krypte. Dazu dienen die 3D-Rekonstruktionen mit den farblichen Markierungen.

Auf der Knochenoberfläche innerhalb der knöchernen Krypten, Zahnanlagen-nah, finden wir Zonen der Knochenapposition, Knochenresorption und Ruhezone. Jedoch ist die Verteilung der

einzelnen Zonen sehr unterschiedlich. Bei unserer Momentaufnahme finden wir hauptsächlich Knochenabbau vor, während sich Knochenanbau im Bereich der knöchernen Septen und auf der palatinalen Seite zeigt. Einen direkten Rückschluss auf Resorptionsvorgänge des Knochens in Bezug auf den Abstand zur Zahnanlage kann, neben den Abbildungen der 3D-Rekonstruktionen, durch den Mittelwert von 238 μm aller gemessenen Abstände, bei denen ein Knochenabbau diagnostiziert wurde, gezeigt werden. Daher kann der These, dass die Knochenumbauvorgänge um die Zahnanlagen zum benachbarten Knochen bereits im Verlauf der Entwicklung eine gewisse Abhängigkeit zu einem sich zukünftig entwickelnden Parodontalspalt von ca. 200 μm durchaus entsprochen werden (s. o). Beim Knochenanbau beträgt der hier ermittelte Mittelwert 362 μm . Dieses Ergebnis untermauert die Annahme, dass Abstände oberhalb von ca. 200 μm einen Knochenanbau zur Folge haben. Insgesamt kann bestätigt werden, dass geringere Abstände von den Zahnanlagen zum benachbarten Knochen resorptive Umbauvorgänge induzieren, und dass größere Abstände einen Knochenanbau anzeigen. Eine Anlehnung der Abstände an einen sich zukünftig entwickelnden Parodontalspalt von ca. 200 μm (Newman *et al.* 2011, Schroeder 1986) ist nach unserer Untersuchung durchaus nachvollziehbar.

Geringe Abstände von unter 200 μm wurden auch gemessen, bei denen der Knochenumbau im Widerspruch zu einem zukünftigen Parodontalspalt steht. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese Messungen auf einer Momentaufnahme beruhen und etwaige Artefakte durch die histologische Herstellung nicht gänzlich ausgeschlossen werden können. Diese gemessenen Werte gab es sowohl beim Knochenabbau, als auch beim Knochenanbau und sind somit vernachlässigbar.

6.6. Peri- und interdentale Knochenbildung um die Zahnanlagen der Maxilla

Die embryonale Entwicklung, Bildung und Ossifikation der Maxilla wurde bereits mehrfach und detailliert untersucht (Schroeder 1992, Kjaer 1990, Radlanski 2011). In der Literatur wird ein enger topographischer Zusammenhang zwischen dem ersten Auftreten von ossifiziertem Knochengewebe und dem entstehenden ortsständigen Nervengewebe beschrieben (Kjaer 1990, Kjaer *et al.* 1999, O’Rahilly und Gardner 1972). Unser Hauptaugenmerk richtet sich jedoch auf die Untersuchung der Entwicklung von peri- und interdentalem Knochen um die Zahnanlagen bei Feten der SSL 160-270 mm im Oberkiefer. Dazu findet man in der Literatur nur sehr begrenzte Angaben anhand systematischer Untersuchungen. Bekannt ist, dass sich erste Knochenbälkchen (Knochengrate, knöchernen Septen) bilden, sobald sich die Zahnanlagen im Glockenstadium befinden (Norberg 1929, Radlanski 1993, Cho und Garant 2000, Schroeder

1986).

Die Bildung und der Erhalt des Alveolarfortsatzes stehen in unmittelbarer Abhängigkeit zu dem Vorhandensein der Zähne und wurden bereits beschrieben (Landsberger 1911, Landsberger 1923, Schroeder 1992). Weiterhin ist bekannt, dass schon intrauterin eine gewisse Wechselwirkung zwischen den Zahnanlagen und dem benachbarten Knochen besteht. Folglich gibt es ohne die Bildung der Zahnanlagen in dieser Region keinen sich entwickelnden Knochen, also genauer Alveolarknochen oder Alveolarfortsatz. Auch postnatal ist der Alveolarfortsatz eine ‚zahnabhängige‘ Struktur, die sich nach z. B. Extraktion des Zahnes zurückbildet (Ten Cate 1972, Ten Cate *et al.* 1971), oder bei Anodontie nicht ausgebildet ist (Landsberger 1911, Landsberger 1923, Schroeder 1986).

Für Sperber *et al.* (2010) bilden die Zahnanlagen die funktionelle Matrix für die Entwicklung des Kieferabschnitts, der die Zahnanlagen trägt. Nach Böcker und Becker (1965) hat die „Zahnentwicklung keinen Einfluss auf das Wachstum des Kieferkörpers, sondern nur einen Einfluss auf das Wachstum seines Anhanggebildes, des Zahnfachteiles“. Die Autoren sprechen den Zahnanlagen aber einen ‚formativen‘ und wachstumsinduzierenden Einfluss an den knöchernen Randpartien der oralwärts gelegenen Anteile zu. Eine abschließende diesbezügliche Beurteilung der vorliegenden Untersuchung gestaltet sich sehr schwierig, da sich in der Literatur oft abweichende Begriffsbestimmungen finden (Böcker und Becker 1965, Norberg 1932, Schroeder 1992, Sperber *et al.* 2010, Radlanski *et al.* 2003, s. Tab. 8).

Ob die Zahnanlage tatsächlich das Wachstum des sie umgebenden Knochens beeinflusst, kann durch die vorliegende Studie nicht abschließend beurteilt werden. Dass jedoch ein Zahn die Bildung eines Alveolarfortsatzes bedingt, und dass dieser nach dessen Verlust ebenfalls resorbiert wird, ist in der Literatur unstrittig (Landsberger 1911, Landsberger 1923, Schroeder 1992). Wir können nach unseren Untersuchungen den sogenannten ‚formativen‘ Einfluss der Zahnanlage auf den sich bildenden Kieferknochen bestätigen. Eine Aussage, ob es etwaige Abhängigkeiten zwischen Zahnentwicklung und Alveolarfortsatzentwicklung gibt, können wir nicht treffen, da dazu Zähne in Funktion stehen und ein Wurzelwachstum vorhanden sein müssten (Radlanski 2011). Beides ist im untersuchten Zeitraum nicht gegeben. Dennoch scheint auch in dieser Untersuchung ein gewisser Zusammenhang von Zahn- und maxillärer Knochenentwicklung vorzuliegen, da wir zeigen können, dass sowohl die Knochenumbauvorgänge an den knöchernen Septen und in den knöchernen Krypten mit steigender Entwicklung der Feten, sowie das Wachstum der Zahnanlagen zunehmen.

Die einschlägige Literatur beschreibt, dass sich die Zahnanlagen zunächst in einer knöchernen Rinne befinden (auch als *Alveolarrinne* oder *primitive Alveolarrinne* bezeichnet) (Norberg 1932, Böcker und Becker 1965). Weitere Autoren beschreiben, dass sich diese Rinne in der Folge durch knöcherne Strukturen (Knochengrate, Knochenbrücken, knöcherne Septen) unterteilt (Zuckerkindl 1891, Rambaud und Renault 1864). Norberg (1932) beschreibt schon bei einer SSL von 54 mm Zeichen einer deutlichen Alveolenbildung und unterscheidet dabei drei Alveolengruppen, die er „primitive Alveolengruppen“ nennt. Es wird dabei hervorgehoben, dass es in den untersuchten Entwicklungsstadien noch keine vollständige interdentale Septierung der einzelnen Gruppen gibt. Auch Kjaer und Bagheri (1999) bestätigten diese Unterteilung in drei Gruppen, nämlich einer gemeinsamen Milchschnidezahngruppe, einer einzelnen Milcheckzahngruppe und einem Milchmolarenverbund. Diese Unterteilung können wir mit der vorliegenden Untersuchung ebenfalls bestätigen. Schon beim Fetus der SSL von 160 mm stellen wir eine erste Septierung distal des i^2 und mesial des m^1 fest. Eine absolute Abgrenzung in drei „Alveolengruppen“ im Oberkiefer der vorangegangenen Studien zeigt sich allerdings erst durch einsetzende Kompartimentierung um die Milcheckzahnanlage ab einer SSL von 225 mm. Eine gemeinsame knöchernen Rinne können wir bei den vorliegenden Entwicklungsstadien der Feten (160-270 mm SSL) nicht nachweisen.

Obwohl beim Fetus der SSL von 160 mm noch keine eindeutige Kompartimentierung vorliegt, entwickeln sich bereits erste kleinere knöcherne Septen (Knochengrate), wobei hier die Entwicklung von palatinalen Knochen, unseren Abstandsmessungen zufolge, offensichtlich stärker ist. Allgemein entsteht die knöchernen Septe in allen untersuchten Entwicklungsstadien zuerst auf der palatinalen Knochenenseite und ist auffallend ausgeprägter als vestibulär. Mit zunehmender Entwicklung der Feten (SSL 225-270 mm) nimmt auch die Septenbildung im Frontzahnbereich (i^1 , i^2) zu. Beim ältesten Fetus der SSL von 270 mm können wir ausgeprägte knöchernen Septen zwischen den Frontzähnen erkennen. Im Vergleich zum Eckzahn kann aber auch jetzt noch nicht von einem einzelnen zahnbezogenen Kompartiment gesprochen werden. Kjaer und Bagheri (1999) fanden eine Septe zwischen den Frontzähnen (i^1 , i^2) bereits in der 21./22. Woche. Unklar ist durch die unterschiedliche Nomenklatur jedoch, ob es sich um eine durchgehende knöchernen interdentale Septe handelt oder um eine beginnende Entwicklung derselben. Norberg (1932) und Radlanski und Renz (2010) beschreiben die Septierung als eine aktive Knochenbildung, die nach unseren Untersuchungen ebenfalls bestätigt werden kann.

Im Seitenzahnbereich finden wir beim jüngsten Fetus (160 mm SSL) noch ein gemeinsames Milchmolarenkompartiment, welches sich im Ergebnis mit Untersuchungen anderer Autoren

deckt (Kjaer und Bagheri 1999, Norberg 1932). Eine Septenbildung ist zwischen dem m^1 und m^2 nur angedeutet und fehlt in Bezug zu dem ersten bleibenden Molaren gänzlich. Bei fortschreitender Entwicklung verstärkt sich auch die Bildung der knöchernen Septen zwischen den Milchzahnanlagen. Bis zum Fetus der SSL 270 mm weisen alle Zahnanlagen, mit Ausnahme des ersten bleibenden Molaren, eine erkennbare Septierung auf, welche sich im Frontzahnbereich früher und ausgeprägter darstellt als im Molarenbereich. Den Beschreibungen von Schuster (2012) für den Unterkiefer entsprechend, bestätigt diese Studie für den Oberkiefer, dass sich in allen Entwicklungsstadien die knöchernen Septe distal des Milcheckzahns (c) breiter und massiver darstellt als nach mesial.

Je nach Reifegrad der Feten sind die Zahnanlagen mit mehr oder weniger Kieferknochen umgeben; dies prägt auch die Morphologie der einzelnen knöchernen Krypten, in denen die einzelnen Zahnanlagen eingebettet und unterschiedlich ausgeprägt sind. Bis zum Durchbruch sind die Milchzähne und der erste bleibende Molar niemals komplett von Knochen umwachsen (Radlanski 2011), sondern ausschließlich durch Schleimhaut von der Mundhöhle getrennt (Schroeder 1986). Auch diese Studie liefert keinerlei Anzeichen auf eine vollständige Umwachsung der Zahnanlagen nach dem letzten untersuchten Entwicklungsstadium.

Die Knochenbildung lateral und medial um die Zahnanlagen wurde ebenfalls beschrieben (Kjaer und Bagheri 1999). Die Autoren beschreiben bereits bei einer SSL von 54 mm mediale und laterale Knochenbegrenzungen der Zahnanlagen im Oberkiefer mit Ausnahme um den Milcheckzahn, der erst ab einer Größe von 110 mm SSL eine diskrete laterale Begrenzung andeutet. Solider lateraler Knochen in der Eckzahnregion wurde in ihren Untersuchungen von Embryonen und Feten der SSL 25-205 mm nicht nachgewiesen. Bis zu einem Alter von 22 Wochen war kein Knochen labial am Eckzahn, jedoch mesial, distal und palatinal zu finden. Die Ursache ist unbekannt. Diese Aussagen korrelieren mit den Ergebnissen unserer Untersuchungen und können nun bis zur 28. SSW ergänzt werden. In der vorliegenden Studie zeigt sich in der Eckzahnregion vestibulär durchweg ein Knochenfenster, welches sich in der weiteren Entwicklung zwar verkleinert, sich jedoch bis zum ältesten untersuchten Fetus der SSL 270 mm (28. SSW) nie vollständig schließt. Ob die Abwesenheit von labialem Knochen am Eckzahn durch dessen Druck beim Wachstum begründet wird oder er sich dabei nach labial bewegt, oder ob dieser Zahnkeim lediglich knochenresorbierende Signale aussendet, muss noch detaillierter erforscht werden (Kjaer und Bagheri 1999). Im Gebiss des Erwachsenen steht der Eckzahn exzentrisch im Verlauf des Zahnbogens. Dadurch ist die labiale Knochenlamelle häufig relativ dünn (ca. 100 μm), und es kommt immer wieder zu Fenestrations des Knochens und zu

Dehiszenzen am Zahnfleisch (Garant 2003, Nimigean *et al.* 2009). Nach Newmann *et al.* (2011) kann ein Fehlen dieser labialen knöchernen Begrenzung während der fetalen Entwicklung prädisponierend für eine spätere Gingivarezession in dieser Region wirken (Schuster 2012).

In Bezug auf die interdentalen Knochenaufbauten fällt in dieser Untersuchung auf, dass auch hier die knöchernen Septen teilweise einem gewissen Wachstumsschub unterliegen. So finden wir oftmals Resorptionsvorgänge im distalen Bereich der knöchernen Krypten und Knochenabbau im mesialen Bereich. Dies wurde bereits bei Schuster 2012 am Unterkiefer bei jüngeren Feten (68-160 mm SSL) gefunden und korreliert mit Ergebnissen dieser Studie. Beim Fetus der SSL 160 mm finden wir im distalen Bereich des seitlichen Schneidezahns (i^2) und mesial des ersten Milchmolaren (m^1) eine erste Bildung von interdentalen Knochen und damit eine beginnende Septierung der gemeinsamen knöchernen Rinne, wie sie schon von Norberg (1932) beschrieben wurde. Eine versetzte Lage der Milchmolaren, die schon Ooe (1956, Ooe 1962, Ooe 1981) mehrfach beschrieben hat, konnte in unserer Studie ebenfalls bestätigt werden. Interessanterweise war der palatinale Abstand der Zahnanlagen im Milchmolarenbereich zum Knochen überwiegend geringer als im Frontzahnbereich. Dieses Ergebnis ist umso erstaunlicher, da der i^2 in Staffelstellung hinter dem i^1 liegt und trotzdem einen größeren Abstand zum palatinalen Knochen aufweist als die Milchmolaren. Ohnehin fällt bei den Abstandsmessungen des seitlichen Schneidezahns auf, dass er trotz der eingerückten Stellung gegenüber dem i^1 nach palatinal, bei der SSL von 160 mm und 225 mm geringere Abstände nach vestibulär aufweist als sein Vorgänger. Morphologisch zeigt sich in beiden Stadien vestibulär eine Eindellung des vestibulären Knochens, die beim Fetus der SSL 270 mm nicht mehr zu finden ist. Scheinbar folgt die Knochenbildung bis zu einer SSL von 225 mm der Lage der Zahnanlage i^2 , die bis zu diesem Zeitpunkt noch in Staffelstellung hinter dem mittleren Schneidezahn (i^1) liegt.

6.7. Knochenumbau um die maxillären Zahnanlagen

Die hier vorgenommene mikromorphologische Untersuchung der Knochenumbauvorgänge auf zellulärer Ebene um die einzelnen Zahnanlagen im Glockenstadium zeigt intensive Aktivitäten. Im Glockenstadium ist eine Volumenzunahme des Kieferknochens bei den Feten erkennbar (Radlanski 2011). Aufgrund der ebenfalls gestiegenen Volumenzunahme der Zahnanlagen im Glockenstadium sind in den Regionen mit geringem Knochenabstand erste Resorptionsvorgänge des Knochens zu finden (Radlanski *et al.* 2003, Radlanski *et al.* 2004b). Ältere Untersuchungen zeigen ebenfalls Appositions- und Resorptionsvorgänge während der Entwicklung der knöchernen Krypten um die Zahnanlagen (Böcker und Becker 1965, Kjaer und Bagheri 1999,

Lungova *et al.* 2011, Radlanski 2011).

Nach Schuster (2012) korreliert der Abstand zwischen den wachsenden Zahnanlagen und der Mandibula mit einem Knochenanbau und einem Knochenabbau. Je geringer der Abstand zwischen wachsender Zahnanlage und Mandibula, desto mehr Resorption und desto weniger Apposition tritt auf (Schuster 2012). Ob die Resorption in den knöchernen Krypten, wie bei Radlanski *et al.* (2003) beschrieben, ab der 9. Woche oder laut Enlow (1990) ab der 10. Woche einsetzt, können wir anhand der vorliegenden Untersuchung von Feten der SSW von ca. 18-28 nicht bewerten. Dennoch finden auch wir hauptsächlich Resorptionsvorgänge auf der den Zahnanlagen zugewandten Seite der knöchernen Krypten und hier besonders im vestibulären Abschnitt der Zahnanlage. Auf der äußeren, Zahn-abgewandten Seite des Knochens finden wir dagegen hauptsächlich Knochenanbau. Dies impliziert eine Art ‚zentrifugales‘ Wachstum des Kieferknochens, während der palatinale Abstand teilweise, immer wieder ein gleiches Maß an Abstand suchend, gleich bleibt. Diese ‚Zunahme‘ an Knochensubstanz bestätigt Untersuchungen von Enlow (1990), der das Prinzip der Apposition an den Außenseiten des Knochens und gleichzeitiger Resorption an den Innenseiten des Knochens als *shift* bzw. *drift* bezeichnet hat.

In unseren Untersuchungen fällt auf, dass, insbesondere beim Fetus der SSL von 270 mm, aber auch schon zuvor, der mesiale und palatinale Abstand zum umgebenden Knochen zugenommen hat, während der vestibuläre Abstand nahezu unverändert blieb, was zu o.a. im Widerspruch steht. Diese Zunahme könnte neben einem ‚zentrifugalen‘ Wachstum des Knochens in die Breite (vestibulär-palatal), auch ein schnelleres Wachstum desselben in die Länge nach anterior (mesial) im Vergleich zum Wachstum der Zahnanlagen implizieren. Da jedoch vergleichende Untersuchungen aufgrund der limitierten Anzahl von menschlichen Feten nicht möglich sind, kann diese Behauptung nicht zweifelsfrei verallgemeinert werden.

Auf molekular-biologischer Ebene werden zunehmend neue Signalmoleküle für das sogenannte *Tooth-Bone-Interface* (Fleischmannova *et al.* 2010) entdeckt. Diese molekularen Fragestellungen zielen vor allem auf ein Verständnis der Differenzierung der Zellen, deren Verhalten, deren Stoffwechsel und auf die Produktion der extrazellulären Matrix, somit also auch auf ein Verständnis von Prozessen im und am Knochen. Jedoch fokussieren sich diese Untersuchungen nicht auf dessen Formentstehung und/oder Formveränderung. So konnten die tatsächlichen diesbezüglichen Prozesse im Kiefer des Menschen bislang nicht abschließend verstanden und erklärt werden (Radlanski 2011). Dies resultiert auch aus der bislang lückenhaften Kenntnis über die dreidimensionale morphologische Entwicklung des Knochens und der Zahnanlagen. Mit den

hier vorgestellten 3D-Darstellungen ist es erstmals möglich, die Orte und den Raum, in dem die zellulären Interaktionen stattfinden und Wirkstrecken überwinden, zu beschreiben.

Unsere Studie erleichtert das Verständnis über Wirkstrecken der Signalmoleküle in räumlicher und funktioneller Hinsicht im *Tooth-Bone*-Interface durch Darstellung der Knochenbildung um die Zahnanlagen, der Knochenumbauvorgänge und der Unterschiede in und im Vergleich zu bestimmten Entwicklungsstufen. Bereits Schuster (2012) bezeichnete seine 3D-Modelle als “histomorphologische Grundgerüste zur Ermittlung induktiver und molekulargenetischer Abhängigkeiten“.

7.Literaturverzeichnis

- Avery JK. Oral development and histology. Stuttgart, Germany: Thieme; 2002
- Banks WJ. Supportive tissues, bone. In: Banks WJ: Applied veterinary histology. 3rd ed., St. Louis; Mosby, 1993:107-26.
- Baume LJ. The development of the lower permanent incisors and their supporting bone: A roentgenographic and histologic study in rhesus macaques. *Am J Orthod* 1953;39(7):526-44.
- Benjamin M, Hillen B: Mechanical influences on cells, tissues and organs - 'Mechanical Morphogenesis'. *Eur J Morphol* 2003; 41(1): p. 3-7.
- Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ. Oral anatomy, embryology and histology, 3rd ed., Edinburgh: Mosby, 2002.
- Blehschmidt E. Mechanische Genwirkungen. Göttingen: Musterschmidt, 1948.
- Blehschmidt E. Rekonstruktionsverfahren mit Verwendung von Kunststoffen. Ein Verfahren zur Ermittlung und Demonstration von Entwicklungsbewegungen. *Z Anat Entwicklungsgesch* 1954;118(2):170-4.
- Blehschmidt E. The stages of human development before birth. An introduction to human embryology. – Die vorgeburtlichen Entwicklungsstadien des Menschen. Eine Einführung in die Humanembryologie. London, New York, Basel, Freiburg i. B.: S. Karger; 1960
- Blehschmidt E. Der menschliche Embryo: Dokumentationen zur kinetischen Anatomie. Stuttgart: Schattauer, 1963.
- Blehschmidt E. The ontogenetic basis of human anatomy: a biodynamic approach to development from conception to birth. Ed. and transl. by Freeman B Berkeley. CA: North Atlantic Books, 2004.
- Böcker FW, Becker R. Zahnentwicklung und Kieferwachstum. In: *Das Deutsche Zahnärzteblatt*. 1965;19:454-62.
- Bollobas E. Fissures, canals and syndesmoses in the fetal maxilla. *Acta Morphol Hungaria*.

- 1984;32(3-4):231-243.
- Born G: Die Plattenmodellirmethode. Archiv für Mikroskopische Anatomie 1883;22(1):584-599.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacy DL. Osteoclast differentiation and activation. In: Nature 2003;423:337-342
- Brodie AG. On the Growth of the Jaws and the Eruption of the Teeth. Angle Orthod 1942;12(3):109-23.
- Burger EH und Klein-Nulend J. Mechanotransduction in bone - role of the lacuno-canalicular network. FASEB J 1999;13:101-12.
- Cahill DR und Marks SC Jr. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. J Oral Pathol 1980;9(4):189-200.
- Chai Y, Maxson REJ. Recent Advances in Craniofacial Morphogenesis. Developmental Dynamics. 2006; 235: 2353-75.
- Cho MI und Garant PR. Development and general structure of the periodontium. Periodontol 2000 2000;24:9-27.
- Chow JW, Wilson AJ, Chambers TJ, Fox SW. Mechanical loading stimulates bone formation by reactivation of bone lining cells in 13-week-old rats. J Bone Miner Res 1998;13:1760-7.
- Christensen LR, Janas MS, Mollgard K, Kjaer I. An immunocytochemical study of the innervation of developing human fetal teeth using protein gene product 9.5 (PGP9.5). Arch Oral Biol. 1993;38:1113-1120.
- Cowin SC und Weinbaum S. Strain amplification in the bone mechanosensory system. Am J Med Sci 1998;316(3):184-8.
- Croft MS, Desai G, Seed PT *et al.* Application of obstetric ultrasound to determine the most suitable parameters for the aging of formalin-fixed human fetuses using manual measurements. Clin Anat 1999;12(2):84-93.
- Degani S. Fetal Fetal biometry: clinical, pathological, and technical considerations. Obstet Gynecol Surv 2001;56(3):159-67.
- Diekwisch TG. Pathways and fate of migratory cells during late tooth organogenesis. Connect

- Tissue Res 2002;43(2-3):245-56.
- Diep L, Matalova E, Mitsiadis TA *et al.* Contribution of the tooth bud mesenchyme to alveolar bone. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2009;312B(5):510-7.
- 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).
- Drenckhahn D, Kugler P. Knochengewebe. In: Drenckhahn D, editor. *Benninghoff Anatomie*. München: Elsevier, Urban und Fischer 2004;133-49.
- Drews U. *Embryologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1993
- D'Souza RN, Åberg T, Gaikwad J *et al.* Cbfa1 is required for epithelial-mesenchymal interactions regulating tooth development in mice. *Development* 1999;126:2911-20.
- Ducy P. Cbfa1: A molecular switch in osteoblast biology. *Dev Dyn* 2000;219(4):461-71.
- Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M *et al.* Stem cells in dentistry - Part II: Clinical applications. *J Prosthodont Res* 2012;56(4):229-48.
- Enlow DH. *Principles of bone remodeling. An account of post-natal growth and remodelling processes in long bones and the mandible*. Springfield, Illinois, USA: Charles C. Thomas; 1963.
- Enlow DH. *Facial Growth*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1990
- Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11(4):219-27.
- Fleischmannova J, Matalova E, Sharpe PT, Misek I, Radlanski RJ. Formation of the tooth-bone interface. *J Dent Res* .2010; 89: 108-15.
- Frost HM: *Bone remodelling dynamics*. Springfield: Charles C Thomas Company 1963.
- Frost HM. From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. *Anat Rec* 2001;262(4):398-419.
- Garant PR. *Oral cells and tissues*. Chicago: Quintessence Publishing Co. 2003.
- Garg AK. *Knochen: Biologie, Gewinnung, Transplantation in der zahnärztlichen Implantologie*. Berlin: Quintessenz 2006.

- Gaunt PN und Gaunt WA: Three dimensional reconstruction in biology. London: Pitman Medical Publications 1978.
- Goldberg M, Septier D, Bourd K *et al.* The dentino-enamel junction revisited. *Connect Tissue Res* 2002;43(2- 3):482-9.
- Griffin CJ. Embryology of the central part of the face, closure of palate folds an maxillo-septal syndrome. *Aust Dent J* 1984;15-26
- Hanken J, Gross JB. Evolution of cranial development and the role of neural crest: insights from amphibians. *J Anat.* 2005;207:437-46.
- Harada SI, Balena R, Rodan GA, Rodan SB. The role of prostaglandins in bone formation. *Connect Tissue Res* 1995;31(4):279-82.
- Helms JA, Cordero D, Tapadia MD. New insights into craniofacial morphogenesis. *Development.* 2005 Mar;132(5):851-61.
- Hinrichsen KV. *Humanembryologie.* Berlin: Springer Verlag 1990.
- His W: Über die Methoden der plastischen Rekonstruktion und über deren Bedeutung für Anatomie und Entwicklungsgeschichte. *Anat Anz* 1887 (2):382-394.
- Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR *et al.* The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000;15(1):2-12.
- Hunter J. *The natural history of the human teeth: explaining their structure, use, formation, growth, and diseases.* London: J. Johnson, 1778.
- Ingber DE: Mechanical control of tissue growth: function follows form. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(33): 11571-2.
- IFAA (International Federation of Associations of Anatomists). *Terminologia Embryologica.* Kapstadt: 2009. <http://www.unifr.ch/ifaa/> (TE PrePublication, 2010: accessed Sept 21, 2012).
- Jacobson A. Embryological Evidence for the Non-Existence of the Premaxilla in Man. *J Dent Ass S Afr.* 1955;10:199-201.
- Jerosch J, Bader A, Uhr G. *Knochen.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2002
- Jernvall J und Thesleff I. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth

- morphogenesis. *Mech Dev* 2000;92(1):19-29.
- Junqueira LC, Carneiro J. *Histologie*. Berlin: Springer Verlag 1991
- Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142(12):5050-5.
- Kim JY, Cho SW, Hwang HJ *et al*. Evidence for expansion-based temporal BMP4/NOGGIN interactions in specifying periodontium morphogenesis. *Cell Tissue Res* 2007;330(1):123-32.
- Kinoshita Y, Tonooka K, Chiba M. The effect of hypofunction on the mechanical properties of the periodontium in the rat mandibular first molar. *Archs Oral Biol*. 1982;27:881-5.
- Kjaer I, Bagheri A: Prenatal development of the alveolar bone of human deciduous incisors and canines. *Dent Res* (1999); 78(2): p. 667-672.
- Kjaer I. Development of deciduous mandibular incisors related to developmental stages in the mandible. *Acta Odontol Scand* 1980;38(4):257-62.
- Kjaer I, Keeling JW, Fischer-Hansen B. The prenatal human cranium – normal and pathologic development. Copenhagen: Munksgaard;1999.
- Kjaer I. Histochemical investigations on the symphysis menti in the human fetus related to fetal skeletal maturation in the hand and foot. *Acta Anat* 1975;93:606-633.
- Kjaer I (1989b). Prenatal skeletal maturation of the human maxilla. *J Craniofac Genet Dev Biol* 19:257-264.
- Kjaer I. Correlated appearance of ossification and nerve tissue in human fetal jaws. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1990;10(3):329-36.
- Kjaer I. Prenatal skeletal maturation of the human maxilla. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1989a;9:257-64.
- Kjaer I (1988). Prenatal development of the maxillary primary incisors related to maturation of the surrounding bone and to postnatal eruption. In: The biological mechanisms of tooth eruption and root resorption. Davidovitch Z, editor. Birmingham, AL: EBSCO Media, pp. 233-236.
- Kjaer I. Neuro-osteology. *Crit rev Oral Biol Med*. 1998; 9(2): 224-44.
- 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.
- Klein-Nulend J, Bacabac RG und Mullender MG: Mechanobiology of bone tissue. *Pathol Biol (Paris)* (2005); 53(10): p. 576-80.
- Kletsas D, Basdra EK, Papavassiliou AG. Mechanical stress induces DNA synthesis in PDL fibroblasts by a mechanism unrelated to autocrine growth factor action. *FEBS Lett* 1998;430(3):358-62
- 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.
- Komori T. Runx2, a multifunctional transcription factor in skeletal development. *J Cell Biochem* 2002;87(1):1-8.
- Komori T. Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2. *Cell Tissue Res* 2010;339(1):189-95.
- Lacroix B, Wolff-Quenot MJ, Haffen K. Early human hand morphology: an estimation of fetal age. *Early Hum Dev* 1984;9(2):127-36.
- Landsberger R. Der Einfluß der Zähne auf die Entwicklung des Schädels. *Arch Anat. Phys. Abt. Phys.* 13 (1911) S. 433
- Landsberger R. Histologische Untersuchungen über das alveoläre Wachstum in seiner Beziehung zu der Entwicklung des Zahnkeimes. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* 41 (1923) S.417
- Lang G: *Histotechnik: Praxislehrbuch für die Biomedizinische Analytik*. Wien, Nex York: Springer (2006).
- Lange S: *Beiträge zur pränatalen Morphogenese der Maxilla des Menschen*. Berlin, Freie Universität, Fachbereich Humanmedizin, Diss. 1999
- Langmann J. *Medizinische Embryologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1989.
- Linkhart TA, Mohan S, Baylink DJ. Growth factors for bone growth and repair: IGF, TGF beta and BMP. *Bone* 1996;19:1-12.
- Linß W, Fanghänel J, editor. *Histologie; Zytologie, allgemeine Histologie, mikroskopische Anatomie*. Berlin 1999:de Gryter.

- Lüllman-Rauch R. Histologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2003
- 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.
- Mall FP. On ossification centers in human embryos less than one hundred days old. *Am J Anat* 1906;5:433-38.
- 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.
- Marks SC Jr und Schroeder HE. Tooth eruption: theories and facts. *Anat Rec* 1996;245(2):374-93.
- Meikle MC. Craniofacial development, growth and evolution. Bateson Publishing, Bressingham, Norfolk, England 2002.
- Meyer EP und Domanico VJ: Three-dimensional reconstruction: a tissue embedding method for alignment of serial sections. *J Neurosci Methods*. 1988; 26(2):129-32.
- Miller SC, Jee WSS. The bone lining cell: A distinct phenotype? In: *Calcif. Tissue Int.* 1987;41:1-5
- Minkin C. Bone acid phosphatase: tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclast function. *Calcif Tissue Int* 1982;34(3):285-90.
- Mitsiadis T, Yvonnick C, Sharpe P, Fontaine-Pérus J. Development of teeth in chick embryos after mouse neural crest transplantations. *Developmental Biology*. 2003;100:6541-5.
- Miyamoto T und Suda T. Differentiation and function of osteoclasts. *Keio J Med* 2003;52(1):1-7.
- Moore KL. *The Developing Human*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 1988.
- Moore KL, Persaud TVN. *Embryologie* 5. Auflage. Elsevier, München, Urban und Fischer Verlag 2007
- Moore WJ, Lavelle CLB. *Growth of the facial skeleton in the hominoidea*. London, Academic Press 1974.
- Mori G, Ballini A, Carbone C *et al.* Osteogenic differentiation of dental follicle stem cells. *Int J Med Sci* 2012;9(6):480-7.
- Mulisch M und Welsch U, Hrsg. *Romeis Mikroskopische Technik*. 18. Aufl. Heidelberg:

- Spektrum Akademischer Verlag, 2010.
- Nanci A und Ten Cate AR. Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function. 6th ed. St. Louis: Mosby-Wolfe, 2003.
- Neumann K, Moegelin A, Temminghoff M *et al.* 3D-computed tomography: a new method for the evaluation of fetal cranial morphology. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1997;17(1):9-22.
- Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR *et al.*: Carranza's clinical periodontology. 11. Edition. St. Louis: Elsevier - Health Sciences Division (2011).
- Nieminen P, ed. Gene expression in tooth. Helsinki: 2007. <http://bite-it.helsinki.fi/> (maintained by Tooth and Craniofacial Development Group of the Developmental Biology Programme, Institute of Biotechnology, University of Helsinki: accessed Oct 10, 2012).
- Nimigean VR, Nimigean V, Bencze MA *et al.*: Alveolar bone dehiscences and fenestrations: an anatomical study and review. *Rom J Morphol Embryol* (2009); 50(3): p. 391-7.
- Norberg O. Die Morphogenese der primitiven Zahnalveolen beim Menschen und ihre Bedeutung für die Stellungsanomalien der Zähne. Embryologische Studie. *Z Anat.* 100 (1932) S. 394
- Norberg O. Untersuchungen über das dento-gingivale Epithelleistensystem im intrauterinen Leben des Menschen: Stockholm; 1929
- Ohazama A, Courtney JM, Sharpe PT. Opg, Rank, and Rankl in tooth development: coordination of odontogenesis and osteogenesis. *J Dent Res* 2004;83(3):241-4.
- Ooe T. On the development of position of the tooth germs in the human deciduous front teeth. *Okajimas Folia anat jap.* 1956;28:317.
- Ooe T. On the development of position of the human deciduous molar germs in the latter half of the fetal life. *Okajimas Folia anat jap.* 1962;38:51.
- Ooe T. Human Tooth and Dental Arch Development. Tokyo: Ishiyaku; 1981.
- O'Rahilly R, Gardner E. The initial appearance of ossification in staged human embryos. *Am J Anat* 1972;134: 291-308
- O'Rahilly R, Müller F. Developmental stages in human embryos, including a revision of

- Streeter's „Horizons“ and a survey of the Carnegie Collection. *Carnegie Inst Wash.* 1987;637
- O'Rahilly R und Müller F. Prenatal Ages and Stages - Measures and Errors. *Teratology* 2000;61(5):382-4.
- O'Rahilly R und Müller F: Developmental stages in human embryos: revised and new measurements. *Cells Tissues Organs* (2010); 192(2): p. 73-84.
- Orbán B. Beziehungen zwischen Zahn und Knochen. Bewegung der Zahnkeime. *Anat Embryol* 1927; 83(5):804- 16.
- Owen M. Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal system. In: Peck WA (ed.), *Bone miner res.* 3, Amsterdam: Elsevier, p. 1-25, 1985
- Palmer RM und Lumsden AG. Development of periodontal ligament and alveolar bone in homografted recombinations of enamel organs and papillary, pulpal and follicular mesenchyme in the mouse. *Arch Oral Biol* 1987;32(4):281-9.
- Parfitt AM. The cellular basis of bone remodeling: The quantum concept reexamined in light of recent advances in the cell biology of bone. *Calcif Tissue Int* 1984;36(1):37-45.
- 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.
- Proff P und Römer P: The molecular mechanism behind bone remodelling: a review. *Clin Oral Investig* 2009; 13(4): p. 355-62.
- Radlanski RJ, Jäger A: Computergestützte 3D-Rekonstruktion zur Darstellung embryonaler Gestaltentwicklung. *Wiss Z Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald* 1990(39-40): p. 68-9.
- Radlanski RJ, Renz H, Müller U *et al.* Prenatal morphogenesis of the human mental foramen. *Eur J Oral Sci* 2002;110(6):452-9.
- Radlanski RJ, van der Linden FP, Ohnesorge I. 4D-computerized visualisation of human craniofacial skeletal growth and of the development of the dentition. *Ann Anat* 1999;181(1):3-8.
- Radlanski RJ, Emmerich S, Renz H. Prenatal morphogenesis of the human incisive canal. *Anat Embryol.* 2004; 208:265-71

- Radlanski RJ, Renz H, Lajvardi S, Schneider RA. Bone remodeling during prenatal morphogenesis of the human mental foramen. *Eur J Oral Sci.* 2004b;112:301-10.
- Radlanski RJ. Contributions to the development of human deciduous tooth primordia. Chicago Berlin London Tokyo Moscow Prague Sofia Warsaw: Quintessence Publishing Co. Inc.; 1993
- Radlanski RJ. Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie. Quintessenz Verlag. 2011
- Radlanski RJ, Renz H: Genes, forces and forms: mechanical aspects during prenatal craniofacial development. *Developmental Dynamics* (2006); 235(Craniofacial Development Special Issue): p. 1219-29.
- Radlanski RJ: Morphogenesis of human tooth primordia: the importance of 3D computer-assisted reconstruction. *Int J Dev Biol* (1995); 39(1): p. 249-56.
- Radlanski RJ, Renz H. An atlas of prenatal development of the human orofacial region. *Eur J Oral Sci.* 2010;118:321-4.
- 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.
- 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.
- Rambaud A, Renault Ch. Origine et developpement des os. Paris 1864
- Romeis B. Mikroskopische Technik. München: Urban und Schwarzenberg 1989
- Sadler TW: Langman's medical embryology. 11th. Baltimore, Philadelphia: Lippincott William & Wilkins (2010).
- Sandikcioglu M, Molsted K, Kjaer I. The prenatal development of the human nasal and vomeral bones. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1994;14:124-34.
- Scheerer D, Hildmann H. Embryonale Entwicklung des Os maxillare. Mikroskopische und autoradiographische Untersuchung an Gesichtsschädeln. *M Schr Z Mund-, Kiefer- u Gesichtschir.* 1980; 4:16.
- Schroeder HE. Orale Strukturbiologie. Entwicklungsgeschichte, Struktur und Funktion

- normaler Hart- und Weichgewebe der Mundhöhle und des Kiefergelenks. 4th ed. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 1992
- Schroeder HE: The Periodontium. Handbook of Microscopic Anatomy, Vol. V/5. Springer, Berlin 1986)
- Schumacher GH, Schmidt H, Böring H, *et al.* Anatomie und Biochemie der Zähne. 4. Auflage, VEB, Berlin 1990.
- Schuster F. Zur Entwicklung des Kieferknochens im Bereich der Zahnanlagen. Berlin: Charite - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Diss (2012).
- Shirakabe K, Terasawa K, Miyama K *et al.* Regulation of the activity of the transcription factor Runx2 by two homeobox proteins, Msx2 and Dlx5. Genes Cells 2001;6(10):851-6.
- Silau AM, Njio B, Solow B, Kjaer I. Prenatal growth of the osseous components of the human palate. J Craniofac Genet Dev Biol 1994;14:252-6.
- Silvestrini G, Ballanti P, Patacchioli F *et al.* Detection of osteoprotegerin (OPG) and its ligand (RANKL) mRNA and protein in femur and tibia of the rat. J Mol Histol 2005;36(1-2):59-67.
- Smulian JC, Campbell WA, Rodis JF *et al.* Gender-specific second-trimester biometry. Am J Obstet Gynecol 1995;173(4):1195–201.
- Sodek J, Ganss B, McKee MD. Osteopontin. Crit Rev Oral Biol Med 2000;11(3):279-303.
- Sodek J und McKee MD. Molecular and cellular biology of alveolar bone. Periodontol 2000 2000;24:99-126.
- Sperber GH. Embryologie des Kopfes. Berlin, Quintessenz; 1992
- Sperber GH, Sperber SM und Guttmann GD: Craniofacial Embryogenetics and Development. 2.Edition. Shelton: People's Medical Pub. House USA (2010).
- Starck D. Embryologie. 3. ed. Stuttgart: G. Thieme; 1975
- Steding G. Die Ursachen der embryonalen Epithelverdickungen. Acta Anat (Basel) 1967;68(1):37-67.
- Stein G und Weinmann J. Die physiologische Wanderung der Zähne. Zeitschr für Stomatol 1925;23:733-44.

- Streeter GL. Developmental horizons in human embryos. Description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. Carnegie Instn. Wash. Publ. 541 Contrib. Embryol 1942; 30: 211-245
- Ten Cate AR, Mills C. The development of the periodontium: the origin of alveolar bone. Anat Rec. 1972 May; 173(1):69-77.
- Ten Cate AR, Mills C, Solomon G. The development of the periodontium. A transplantation and autoradiographic study. Anat Rec. 1971;170:365-79.
- Ten Cate AR. The development of the periodontium - a largely ectomesenchymally derived unit. Periodontol 2000 1997;13:9-19.
- Thesleff I. Homeobox genes and growth factors in regulation of craniofacial and tooth morphogenesis. Acta Odontol Scand 1995;53(3):129-34.
- Thomas BL und Sharpe PT. Patterning of the murine dentition by homeobox genes. Eur J Oral Sci 1998;106(1):48- 54.
- Thomas BL, Tucker AS, Qui M *et al.* Role of Dlx-1 and Dlx-2 genes in patterning of the murine dentition. Development 1997;124(23):4811-8.
- Tucker AS und Sharpe PT. The cutting-edge of mammalian development; how the embryo makes teeth. Nat Rev Genet 2004;5(7):499-508.
- Ulfing N, Neudörfer F, Bohl J. Distribution patterns of vimentin-immunoreactive structures in the human prosen- cephalon during the second half of gestation. J Anat 1999;195(1):87-100.
- Ulfing N: Kurzlehrbuch Histologie. 2. Auflage. Thieme, Stuttgart 2005
- Väänänen HK und Laitala-Leinonen T. Osteoclast lineage and function. Arch Biochem Biophys 2008;473(2):132-8.
- Welsch U. Sobotta Lehrbuch Histologie. 2. Aufl. München: Urban und Fischer 2006.
- Wetzel G. Lehrbuch der Anatomie für Zahnärzte und Studierende der Zahnheilkunde. 3. Aufl. Jena: G. Fischer, 1933.
- Wise GE und King GJ. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. J Dent Res 2008;87(5):414- 34.
- Wise GE. Cellular and molecular basis of tooth eruption. Orthod Craniofac Res

- 2009;12(2):67-73.
- Wise GE, He H, Gutierrez DL *et al.* Requirement of alveolar bone formation for eruption of rat molars. *Eur J Oral Sci* 2011;119(5):333-8.
- Witt M und Kasper M. Distribution of cytokeratin filaments and vimentin in developing human taste buds. *Anat Embryol (Berl)* 1999;199(4):291–9.
- Wolf JH. Julius Wolff und sein Gesetz der Transformation der Knochen. Orthopädie; Springer Verlag 1995;24:378-386.
- Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH. Parodontologie. Farbatlanten der Zahnmedizin Bd. 1., 3. Aufl. Stuttgart: Thieme-Verlag, 2003.
- Woo J-K. Ossification and growth of the human maxilla, premaxilla and palate bone. *Anat Rec* 1949;105(4):737-61
- Wood NK, Wragg LE, Stuteville OH, Oglesby RJ. Osteogenesis of the human upper jaw: proof of the non-existence of a separate premaxillary center. *Arch Oral Biol* 1969;Nov 14(11):1331-9)
- Yada M, Yamaguchi K, Tsuji T. NGF stimulates differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;205(2):1187-93.
- Yamazaki H, Tsuneto M, Yoshino M *et al.* Potential of dental mesenchymal cells in developing teeth. *Stem Cells* 2007;25(1):78-87.
- Yao S, Prpic V, Pan F *et al.* TNF-alpha upregulates expression of BMP-2 and BMP-3 genes in the rat dental follicle - implications for tooth eruption. *Connect Tissue Res* 2010;51(1):59-66.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N *et al.* Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998;139(3):1329-37.
- Yelick PC und Vacanti JP. Bioengineered teeth from tooth bud cells. *Dent Clin North Am* 2006;50(2):191-203, VIII.
- Yoshikawa DK und Kollar EJ. Recombination experiments on the odontogenic roles of mouse dental papilla and dental sac tissues in ocular grafts. *Arch Oral Biol* 1981;26(4):303-7.
- Young CS, Abukawa H, Asrican R *et al.* Tissue-engineered hybrid tooth and bone. *Tissue*

Eng 2005;11(9-10):1599- 610.

Young MF, Ibaraki K, Kerr JM, Heegaard A-M. Molecular and cellular biology of the major noncollagenous proteins in bone. In: Noda M, editor. Cellular and Molecular Biology of Bone. New York: Academic Press; 1993. p. 191-234.

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

Zimmermann C: Zur Entwicklung des Kieferknochens im Bereich der Zahnanlagen. Berlin: Charite - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Diss (2013).

Zuckerkindl E: Mikroskopische Anatomie der Zähne. In: J. Scheff. Handbuch der Zahnheilkunde. Bd. 1. Wien: Alfr. Hölder (1891).

8. Eidesstattliche Versicherung

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

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

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Matthias Konietzny hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

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

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

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

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

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

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

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

9. Lebenslauf

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

10. Publikationsliste

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

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

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

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Ralf Johannes Radlanski, der mir diese Arbeit ermöglichte und als wissenschaftliches Vorbild meine Arbeit durch Anregungen, fruchtbare Diskussion und interessierte Anteilnahme stets intensiv gefördert und maßgeblich begleitet hat. Als Kollege und Doktorvater stand er mir jederzeit und tiefgründig sowohl fachlich, als auch menschlich in schweren Zeiten beiseite.

Auch den Mitarbeitern um Prof. Dr. Dr. Radlanski der Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie Herrn Dr. Herbert Renz, Frau Irene Schwarz, Frau Beate Lion und Frau Barbara Danielowski, sowie meinen Mitdoktoranden Frau Dr. Camilla Zimmermann, Herrn Dr. Felix Schuster und Frau Uta Kalinke danke ich für ihre freundliche und kollegiale Unterstützung.

Schließlich möchte ich mich besonders bei meiner Familie bedanken, insbesondere bei meiner Frau Elena, meinem Sohn Moritz, meiner Mutter und meinem verstorbenen Vater. Ohne deren Unterstützung, Rücksichtnahme, Liebe und den unerschütterlichen Glauben in mich diese Arbeit niemals entstanden wäre.