

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 Untersuchung  
an der embryonalen Mandibula des Menschen  
während der frühen Entwicklungsstadien der Zahnanlagen  
(19-68 mm SSL)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Nyamdorj Tsengelsaikhan  
aus Khovd, Mongolei

Datum der Promotion: 05.12.2014

# INHALTSVERZEICHNIS

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>1</b>   | <b>ABSTRACT (Deutsch)</b> .....                                       | <b>4</b>  |
| <b>2</b>   | <b>ABSTRACT (English)</b> .....                                       | <b>6</b>  |
| <b>3</b>   | <b>EINLEITUNG</b> .....   | <b>8</b>  |
| <b>4</b>   | <b>GRUNDLAGEN UND LITERATURÜBERSICHT</b> .....                        | <b>10</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Die Entwicklung der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen</b> ..... | <b>10</b> |
| 4.1.1      | Entwicklung der Mandibula .....                                       | 10        |
| 4.1.2      | Ossifikation der Mandibula .....                                      | 11        |
| 4.1.3      | Nomenklatur der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen .....            | 12        |
| 4.1.4      | Entwicklung der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen.....             | 13        |
| <b>4.2</b> | <b>Knochenbildung und Knochenumbau</b> .....                          | <b>15</b> |
| 4.2.1      | Ossifikationsarten .....  | 15        |
| 4.2.2      | Zelluläre Grundlagen der Knochenbildung .....                         | 16        |
| 4.2.3      | Mechanische Einflüsse auf die Knochenentwicklung .....                | 17        |
| 4.2.4      | Regulation des Knochenumbaus .....                                    | 18        |
| <b>4.3</b> | <b>Odontogenese in den frühen Entwicklungsphasen</b> .....            | <b>20</b> |
| 4.3.1      | Epithelleisten .....  | 20        |
| 4.3.2      | Knospenstadium .....  | 21        |
| 4.3.3      | Kappenstadium .....   | 22        |
| 4.3.4      | Herkunft des die Zahnanlagen umgebenden Knochens .....                | 22        |
| 4.3.5      | Regulationsvorgänge im Tooth-Bone-Interface .....                     | 23        |
| <b>5</b>   | <b>FRAGESTELLUNG</b> .....  | <b>26</b> |
| <b>6</b>   | <b>MATERIAL UND METHODE</b> .....                                     | <b>27</b> |
| <b>6.1</b> | <b>Material</b> .....   | <b>27</b> |
| <b>6.2</b> | <b>Methode</b> .....  | <b>28</b> |
| 6.2.1      | Vorbemerkung .....  | 28        |

|             |   |           |
|-------------|---|-----------|
| 6.2.2       | 3D-Rekonstruktionstechnik.....  | 28        |
| 6.2.3       | Histomorphologische Zelldifferenzierung .....                         | 31        |
| 6.2.4       | 6.2.4. Morphometrische Analyse .....                                  | 32        |
| <b>7</b>    | <b>ERGEBNISSE .....</b>   | <b>34</b> |
| <b>7.1</b>  | <b>Vorbemerkungen .....</b>   | <b>34</b> |
| <b>7.2</b>  | <b>19mm SSL, 7SSW (CHR 220687).....</b>                               | <b>35</b> |
| <b>7.3</b>  | <b>25mm SSL, 8SSW (JOS 080289) .....</b>                              | <b>40</b> |
| <b>7.4</b>  | <b>31mm SSL, 8SSW (PIP 161189) .....</b>                              | <b>42</b> |
| <b>7.5</b>  | <b>41mm SSL, 8SSW (KUR 030389).....</b>                               | <b>44</b> |
| <b>7.6</b>  | <b>45mm SSL, 9SSW (KAR 200789).....</b>                               | <b>50</b> |
| <b>7.7</b>  | <b>53 mm SSL, 9SSW (THE 230494) .....</b>                             | <b>52</b> |
| <b>7.8</b>  | <b>66mm SSL, 10SSW (GIS 210789).....</b>                              | <b>60</b> |
| <b>7.9</b>  | <b>68mm SSL, 10SSW (ART 270694) .....</b>                             | <b>64</b> |
| <b>7.10</b> | <b>Morphometrische Analyse .....</b>                                  | <b>72</b> |
| <b>8</b>    | <b>DISKUSSION .....</b>   | <b>78</b> |
| <b>8.1</b>  | <b>Material.....</b>  | <b>78</b> |
| <b>8.2</b>  | <b>Methode.....</b>   | <b>79</b> |
| 8.2.1       | 3D-Rekonstruktionstechnik.....  | 79        |
| 8.2.2       | Bestimmung der Knochenumbauzonen.....                                 | 80        |
| 8.2.3       | Morphometrische Analyse .....   | 81        |
| <b>8.3</b>  | <b>Ergebnisse .....</b>   | <b>81</b> |
| 8.3.1       | Bezeichnung der die Zahnanlagen tragenden Anteile der Mandibula ..... | 81        |
| 8.3.2       | Ossifikation der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen.....            | 85        |
| 8.3.3       | Morphogenese der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen .....           | 85        |
| 8.3.4       | Knochenumbauvorgänge im Bereich der Zahnanlagen .....                 | 90        |
| 8.3.5       | Abstand zwischen Zahnanlage und Knochen.....                          | 95        |
| 8.3.6       | Abstand zwischen den Zahnanlagen .....                                | 98        |

|             |  |            |
|-------------|--|------------|
| 8.3.7       | Beitrag der dreidimensional rekonstruierten Modelle zu molekularbiologischen Untersuchungen..... | 103        |
| <b>9</b>    | <b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>  | <b>105</b> |
| <b>10</b>   | <b>ANHANG .....</b>  | <b>117</b> |
| <b>10.1</b> | <b>Lebenslauf.....</b>   | <b>117</b> |
| <b>10.2</b> | <b>Publikationsliste .....</b>   | <b>118</b> |
| <b>10.3</b> | <b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>   | <b>119</b> |
| <b>10.4</b> | <b>Danksagung .....</b>  | <b>121</b> |

## 1 ABSTRACT (Deutsch)

Der Alveolarfortsatz des Kiefers ist ein komplexes knöchernes Gebilde, dessen Erhalt und Umbau von den darin enthaltenen Zähnen abhängig ist. Schon vor ihrem Durchbruch haben die Zähne eine modulierende Wirkung auf den umgebenden Knochen. Über die pränatalen Wachstumsvorgänge des Kieferknochens und die genaue Gestaltentwicklung der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen ist bislang vergleichsweise wenig bekannt, obgleich zahlreiche Signalmoleküle entdeckt wurden, die im sogenannten Tooth-Bone-Interface bei der Gewebedifferenzierung eine Rolle spielen. Eine dreidimensionale Darstellung des Kieferknochens und der beteiligten, umliegenden Strukturen sowie zelluläre Untersuchungen an der Knochenoberfläche, wie sie hier vorgenommen wurden, ermöglichen einen Erkenntnisgewinn zur Morphogenese des Knochens und dessen Umbau.

In der vorliegenden Arbeit wurde die menschliche Mandibula anhand von acht Schnittserien humaner Embryonen einer Scheitel-Steiß-Länge (SSL) von 19 bis 68 mm (ca. 7.-10. Woche post conceptionem) zunächst mikroskopisch untersucht. Die Milchzahnanlagen befanden sich in unterschiedlichen Entwicklungsstadien vom Leisten- über das Knospen- bis hin zum Kapfenstadium. Mit Hilfe der Software analySIS® (Olympus Soft Imaging Solutions, Münster, Germany) wurden dann vier der Schnittserien exemplarisch dreidimensional rekonstruiert, die Knochenoberfläche im Bereich der Zahnanlagen auf das dort vorherrschende Knochenumbauverhalten (Appositions-, Resorptions- und Ruhezone) histomorphologisch untersucht und im 3D-Modell entsprechend dargestellt. Anschließend erfolgte eine systematische Abstandsmessung.

Aus den Ergebnissen dieser Studie lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

1. Bereits in den frühen embryonalen Entwicklungsstadien wurde eine auffällige räumliche Nähe zwischen den Zahnanlagen und der Mandibula beobachtet. Da beim Alveolarfortsatz in diesen Stadien strukturelle Unterschiede zum posteruptiven Alveolarfortsatz bestehen, sollten die betreffenden pränatalen Strukturen nomenklatorisch differenziert betrachtet werden. Die Mandibula bildet zunächst eine knöcherne Rinne um die Zahnknospen bzw. Zahnkappen. Bei einem 8 Wochen alten Embryo besteht die Rinne aus 3 Kompartimenten: einem anterioren Kompartiment für die Anlagen der Milchschneidezähne, einem eigenen Knochenfach für die Milcheckzahnanlage und einem posterioren Kompartiment für die Anlagen der Milchmolaren. Im gesamten, hier untersuchten Entwicklungszeitraum blieben die Incisivi und Molaren ohne vollständige Septen.

2. In der untersuchten Entwicklungsperiode ossifiziert die Mandibula im Bereich der Zahnanlagen nur desmal. Zunächst wird die knöchernen Rinne aktiv, d. h. rein appositionell um die Zahnanlagen gebildet. Ab der 9. Woche dann senken sich die Zahnanlagen tiefer in die knöchernen Fächer ein und Resorptionszonen werden erstmalig am Boden der Krypten sichtbar. Mit fortschreitender Entwicklung der Zahnanlagen finden ausgeprägte Knochenumbauvorgänge innerhalb der Anbau-, Abbau und Ruhezonen statt. Die Kompartimente vergrößern sich zentrifugal, da die Außenflächen der Knochenapposition und die den Zahnanlagen zugewandten Innenflächen der Knochenresorption unterliegen. Dabei bleibt die vestibuläre Lamelle der knöchernen Rinne in allen untersuchten Stadien stets ausgeprägter als die linguale.
3. Die Zahnanlagen weisen Abstände zwischen 25 und 258  $\mu\text{m}$  zum umgebenden Knochen auf. Bis zum Knospenstadium findet trotz geringer Abstände zur Zahnanlage appositionelles Knochenwachstum statt. Erst nach dem Beginn des Knochenumbaus (9. Woche) scheinen geringe Abstände zwischen Zahnanlage und umgebendem Knochen Resorptionsvorgänge an der Knochenoberfläche zu begünstigen. Die Abstände der Zahnanlagen zueinander verändern sich innerhalb der generellen Leiste stetig.

Die vorliegenden 3D-Modelle mit ihrer genaueren Darstellung der Knochenumbauvorgänge können als morphologische Grundlage für weiterführende Untersuchungen zur Klärung der Rolle der mechanischen Kräfte in den biomechanischen Regulierungsprozessen sowie in der Ermittlung biochemischer Signalwege des sogenannten Tooth-Bone-Interface während der Odontogenese dienen.

## 2 ABSTRACT (English)

The alveolar process of the jaw is a highly complex bony structure, the maintenance and remodeling of which are dependent on the teeth embedded in it. Even prior to their eruption the teeth have a modulating effect on the formation of the surrounding bone. In spite of the discovery of numerous molecular pathways, which play a role in cell differentiation within the so called tooth-bone-interface, our knowledge of the exact formation of the mandible, and the spatial relationship between the dental primordia and the surrounding bone is rather limited. A three-dimensional visualization of the mandible and the surrounding structures along with a histological analysis of the cells remodeling the bony surfaces allow us to gain further knowledge of this aspect of morphogenesis.

Therefore, human mandibles were microscopically examined based on eight serial sections of embryos ranging from 19 to 68 mm crown-rump-length (CRL) (approx. 7<sup>th</sup> to 10<sup>th</sup> week post conceptionem). The deciduous teeth were in the earlier stages of development, presented as lamina, bud and cap stages. Four of the serial sections were then exemplarily reconstructed three-dimensionally using the software analySIS® (Olympus Soft Imaging Solutions, Münster, Germany). The bony surfaces of the mandible were histomorphologically examined to reveal the locally predominant bone remodeling behavior (apposition, resorption and resting areas), which was then marked in color within the created 3D-models. Subsequently, systematic distance measurements were conducted within the sections as well as within the 3D-reconstructions.

The results of this study led to the following main conclusions:

1. In the early stages of the embryonic development a noticeable spatial proximity was observed between the tooth germs and the mandible. Due to structural differences of the mandible between these stages to the post-eruptive alveolar process, a differentiated nomenclature should be applied for the prenatal structures. The mandible initially forms a bony groove around the tooth buds respectively caps. In an 8 week-old embryo this groove contains 3 compartments: an anterior compartment for the germs of the deciduous incisors, a proprietary crypt for the germ of the deciduous canine and a posterior compartment for the germs of the deciduous molars. In the present study the incisors and the molars are not separated by complete septa.
2. In the examined specimens only intramembranous ossification of the mandible was observed in the area of the tooth germs. Initially, up to the 8<sup>th</sup> week, the bony groove is actively formed around the tooth germs solely by bone apposition. Then, beginning from the 9<sup>th</sup>

week, the tooth buds become located deeper within the bony compartments and for the first time areas of bone resorption become visible at the bottom of the crypts. As the development of the tooth germs proceeds, distinct bone remodeling processes can be observed within the apposition, resorption and resting areas. The bony compartments enlarge centrifugally, since the outer surfaces of the bone are characterized by bone apposition, whereas the inner surfaces facing the tooth germs are characterized by bone resorption. In all stages examined, the vestibular lamella of the bony groove always remains higher than the lingual lamella.

3. The measurements showed distances of 25 to 258  $\mu\text{m}$  between the tooth germs and the surrounding bone. Up to the bud stage, appositional bone growth takes place despite small distances to the tooth primordia. It seems that only after the beginning of bone remodeling small distances between the tooth germ and the surrounding bone trigger bone resorption. Throughout the stages of development examined, the tooth germs show changing intermediate distances within the general dental lamina.

The presented 3D-models of embryologic human mandibles with their detailed information on the bone remodeling processes can provide the morphological basis for further research on identifying biochemical signal pathways and mechanical influences of the structures involved within the so called tooth-bone-interface during odontogenesis.

### 3 EINLEITUNG

Als zahntragender Teil des Kieferknochens stellt der Alveolarfortsatz ein komplexes, vielgestaltiges, zahnabhängiges knöchernes Gebilde dar, das sich strukturell nach dem Durchbruch der Zähne aus dem Alveolarknochen, der Spongiosa und der Außenkortikalis zusammensetzt [Radlanski 2011, Schroeder 1986]. Mechanische Kräfte wirken über das Desmodont auf den Alveolarknochen ein und sorgen für seinen Umbau bzw. Erhalt. Im Gegensatz zum posteruptiven Kieferknochen ist das Desmodont in den frühen Stadien der Zahn- und Mandibulaentwicklung noch nicht existent. Es stellt sich also die Frage, ob präeruptiv auch eine Abhängigkeit zwischen der Zahnanlage und dem umgebenden Knochen besteht und wie die Mandibula in diesem Bereich gestaltet wird. Bislang erfolgten diesbezügliche Untersuchungen allerdings nur fragmentarisch und wenig systematisch [Cho und Garant 2000] und ein Großteil der Angaben stammt aus älteren Studien [Brash 1928, Hunter 1778, Norberg 1933, Orban 1927]. Vor allem Untersuchungen zur räumlichen Anordnung der Zahnanlagen und der umgebenden weichgeweblichen und knöchernen pränatalen Strukturen wurden nur selten durchgeführt [Radlanski 1993]. Zudem führt die in der Literatur verbreitete, uneinheitliche Nomenklatur der zahn- bzw. zahnanlagentragenden Kieferanteile häufig zu Widersprüchen, da zur Bezeichnung der pränatalen Strukturen häufig posteruptive Termini genutzt werden [Schuster 2012, Zimmermann 2013].

Schon vor ihrem Durchbruch scheinen die Zähne eine modulierende Wirkung auf den sie umgebenden Knochen zu haben, was Autoren wie Böcker und Becker [1965], Kjaer und Bagheri [1999] sowie Norberg [1933] aus Untersuchungen der Knochenumbauvorgänge am pränatalen Kieferknochen schließen. Der die Zahnanlagen umgebende Knochen wird zum Teil aus Osteoblasten gebildet, die dem Zahnsäckchen entstammen [Diep et al. 2009, Ten Cate und Millis 1972]. Die genetische Regulation innerhalb des sogenannten Tooth-Bone-Interface wird auf molekularer Ebene zunehmend analysiert und eine Vielzahl von Signalmolekülen konnte hier bereits nachgewiesen werden [Fleischmannova et al. 2010, Jernvall und Thesleff 2000, Tucker und Sharpe 2004]. Die Odontogenese im Zusammenspiel mit der Entwicklung umliegender Strukturen steht als Beispiel für multifaktorielle Vorgänge bei Gewebedifferenzierung und Organogenese im Interesse der allgemeinen Grundlagenforschung. Allerdings bleibt die Kenntnis über die räumliche und zeitliche Verteilung der Signalwege im Tooth-Bone-Interface bislang relativ beschränkt, da die dreidimensionalen anatomischen Verhältnisse und die Lagebeziehungen der beteiligten Strukturen in diesem Zusammenhang noch nicht hinlänglich bekannt sind.

Die vorliegende Arbeit setzt sich daher zum Ziel, die Entwicklung der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen schon in den frühen Entwicklungsstadien von 19-68 mm Scheitel-Steiß-Länge, was ca. der 7.-10. Woche post conceptionem entspricht, detailliert zu untersuchen und diese anhand von 3D-Rekonstruktionen aus histologischen Schnittserien mithilfe technischer Software räumlich darzustellen. Die räumliche Darstellung dient neben dem Gewinn umfangreicher Informationen zur Lagebeziehung anatomischer Strukturen der Durchführung systematischer Abstandmessungen zwischen den Zahnanlagen und dem umgebenden Knochen sowie der histomorphologischen Untersuchung der Knochenoberflächen im Bereich der Zahnanlagen auf das dort vorherrschende Knochenumbauverhalten (Appositions-, Resorptions- und Ruhezone). Ferner können die erstellten 3D-Modelle für zukünftige Forschungsprojekte als Grundgerüst zur räumlichen und funktionellen Zuordnung bereits bekannter Signalmoleküle bilden und der Ermittlung ihrer Wirkstrecken dienen. Insofern können sie als Basis für weitere Erkenntnisse im Bereich der regenerativen Zahnmedizin zum morphologischen, molekularen und funktionalen Zusammenhang zwischen Zahn und Knochen dienen.

Die vorliegende Untersuchung am Menschen wurde im Rahmen des übergreifenden Projektes „Interaktionen zwischen Zahnanlage und Kieferknochen bei der Bildung des Alveolarfortsatzes“<sup>1</sup> der Maus vorgenommen. Sie vervollständigt die Untersuchungsreihe zur Entwicklung der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen durch Ergänzung der Untersuchungen von Schuster (68-160 mm SSL) [2012] und Zimmermann (160-270 mm SSL) [2013] um die frühen Entwicklungsstadien von 19-68 mm Scheitel-Steiß-Länge (SSL). Einige Resultate der eigenen Arbeit konnten bereits vorgestellt werden<sup>2</sup> [Radlanski et al. 2010].

---

<sup>1</sup> Das Projekt wurde durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin (EA4/017/06) bewilligt und wird durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG (Ra 428/1-9 und Ra 428/1-11) gefördert, sowie in Zusammenarbeit mit der tschechischen Akademie der Wissenschaften, Prof. Dr. E. Matalova (GACR 524/08/JO32), COST-Action B8 in den Jahren 1995 bis 2001 als auch B23 in den Jahren 2002 bis 2007, durchgeführt.

<sup>2</sup> Siehe Eigene Publikationsliste Seite 118.

## 4 GRUNDLAGEN UND LITERATURÜBERSICHT

### 4.1 Die Entwicklung der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen

#### 4.1.1 Entwicklung der Mandibula

Die mesenchymalen Strukturen des Unterkiefers entstammen den ektodermalen Zellen der kranialen Neuralleiste [Chai et al. 2000, Evans und Noden 2006, Hall und Termaine 1979, Kang und Swoboda 2005, Le Dourarin et al. 2007, McDonald und Hall 2001, Sharpe 2001], wobei ab der 5. Schwangerschaftswoche<sup>3</sup> (SSW) aus dem Ektomesenchym des ersten Viszeralbogens der Meckelsche Knorpel entsteht [Francis-West et al. 2003, Helms et al. 2005, Kjaer et al. 1999, Radlanski et al. 2003, Wyganowska-Swiatkowska und Przystanska 2011]. Der Meckelsche Knorpel ist ein paarig angelegter knorpeliger Bogen, der sich vom Kinn bis zum Mittelohr erstreckt und als Leitstruktur für die Bildung des Unterkiefers dient. Ab der 6. SSW entsteht die Mandibula lateral vom Meckelschen Knorpel. Die Ossifikation der Mandibula beginnt in der Region des zukünftigen Foramen mentale [Berkowitz et al. 2002, Kjaer 1990, Radlanski et al. 2003, Wyganowska-Swiatkowska und Przystanska 2011]. Von hier ausgehend findet das Wachstum der Mandibula nach anterior und posterior entlang des N. alveolaris inferior statt [Berkowitz et al. 2002, Sperber 1989]. Nach Blechschmidt [2004] und Radlanski [2011] werden Scherkräfte zwischen dem schnell expandierenden Meckelschen Knorpel und der Gesichtshaut für die Auslösung der Knochenbildung als Co-Faktor angenommen. Die genetische Regulation der Mandibularknochenbildung wird durch Transkriptionsfaktoren wie z. B. Runx-1 und -2 (runt related transkription factor), Sox-9 (Sry-type high-mobility group box protein), BMPs (bone morphogenic proteins), Tgf- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ), Fgf-8 (fibroblast growth factor) und Homöobox-Gene<sup>4</sup> wie Dlx-5 (distal less homeobox gene), Pitx-1 (pituitary homeobox gene), Prx-2 (paired-related homeobox gene), Pax-9 (paired box gene), Barx-1 (bar class homeobox) sowie Msx-1 und -2 (Msh homeobox gene) gesteuert [Depew et al. 2002, Ducey et al. 2000, Grigoriou et al. 1998, Lanctot et al. 1999, Mina 2001, Satokato und Maas 1994, Tucker et al. 1998, Yamashiro et al. 2002]. Die sogenannte Sonic-hedgehog-Expression (Shh-Expression) aus dem entodermalen Vorderdarm spielt eine wichtige Rolle bei den Aktivitäten nachgeschalteter Gene wie Fgf-8, Bmp-4 und Barx-1. Diese Bedeutung wird insbesondere dadurch erkennbar,

---

<sup>3</sup> Die Schwangerschaftswoche wird vom Tag der Empfängnis an gerechnet (post conceptionem) [Hinrichsen 1990].

<sup>4</sup> Homöobox-Gene kodieren Homöodomänen. Die Homöodomäne ist eine Proteindomäne, die an DNA binden kann [Sadler 2010].

dass bei Shh-null-mutant-Embryonen, d.h. bei Embryonen ohne Shh-Protein, die Mandibulaentwicklung ausbleibt [Le Dourarin et al. 2007].

Der Mandibularknochen wächst V-förmig um den N. alveolaris inferior nach kranial, wodurch eine Mulde für die sich entwickelnden Zahnanlagen entsteht. In der 8. SSW wird eine nach kranial offene Rinne mit einer oralen und lateralen Lamelle erkennbar [Böcker und Becker 1965, Norberg 1933, Radlanski 2011]. Mit der beginnenden Entwicklung der Zahnanlagen wächst der Corpus Mandibulae weiter in die Höhe [Berkowitz et al. 2002]. Bei der Geburt hat die Mandibula niedrige, breite Rami mandibulae und relativ große Proc. coronoidei. Zu diesem Zeitpunkt ist der Corpus mandibulae wie eine nach kranial offene Schale geformt, die die Zahnkeime enthält. Der den N. alveolaris inf. enthaltende Canalis mandibularis verläuft weit kaudal im Corpus mandibulae.

#### **4.1.2 Ossifikation der Mandibula**

Es ist immer noch unbekannt, wie genau die Verknöcherung der Mandibula, insbesondere im Bereich der Zahnanlagen, verläuft. Der Großteil der Mandibula ossifiziert desmal [Nanci und Ten Cate 2003, Radlanski et al. 2003, Schuster 2012, Zimmermann 2013] und an einigen Stellen wie z.B. am *Processus coronoideus*, *Processus condylaris*, *Ramus ascendens*, *Angulus mandibulae* und in der Symphysengegend finden chondrale Verknöcherungen statt [Dhem et al. 1989, Kjaer et al 1999, Merida-Velasco et al. 2009, Nanci und Ten Cate 2003, Radlanski et al. 2003, Zimmermann 2013]. Diese sekundären chondralen Ossifikationszentren entstehen unabhängig vom Meckelschen Knorpel und zeitlich nach dessen Entstehung. Es bleibt kontrovers diskutiert, welchen Beitrag der Meckelsche Knorpel zur Verknöcherung der Mandibula leistet. Doskocil [1989], Harada und Ishezeki [1998], Kjaer et al. [1999] und Orliaguet et al. [1993] beschreiben eine enchondrale Ossifikation an den anterioren Enden des Meckelschen Knorpels, welche von Ishezeki et al. [1999] auch histochemisch dargestellt werden konnte. Rodriguez-Vazquez et al. [1997] und Wyganowska-Swiatkowska und Przystanska [2011] können dagegen eine zusätzliche perichondrale Ossifikation an der gleichen Stelle des Meckelschen Knorpels belegen. Demnach beginnt der ventrale Anteil des Meckelschen Knorpels während des frühen Glockenstadiums der Zahnanlagen (ca. in der 8. SSW, ca. 50 mm SSL<sup>5</sup>) resorbiert zu werden und zusätzliche, enchondral ossifizierende Knöchelchen auszubilden, die sog. *Ossicula mentalia*, die mit der Kinnregion der Mandibula verschmelzen [Doskocil 1989,

---

<sup>5</sup> SSL: Scheitel-Steiß-Länge. Sie wird in der Ansicht von lateral vom höchsten Punkt des Kopfes ("Scheitel") bis zum Steiß gemessen [Hinrichsen 1990].

Harada und Ishizeki 1998, Rodriguez-Vazquez et al. 1997]. Das dorsale Ende des Meckelschen Knorpels bildet das *Lig. Sphenomandibulare* und die Gehörknöchelchen *Malleus* und *Incus* [Kjaer et al. 1999, Radlanski et al. 2003, Sperber et al. 2010, Wyganowska-Swiatkowska und Przystanska 2011]. Die Ossifikation des die Zahnanlagen tragenden Knochenanteils der Mandibula erfolgt überwiegend desmal [Nanci und Ten Cate 2003, Norberg 1933]. Einige Autoren beschreiben aber auch hier chondrale Ossifikationszentren, die an der Ausbildung des die Zahnanlagen umgebenden Knochens beteiligt seien.

Nach Low [1909] sind Knorpelinseln ab einer SSL von 103 mm im kranialen Rand der Mandibula bukkal der Frontzahnanlagen zu finden, nach Schuster [2012] hingegen bereits ab einer SSL von 95 mm. Ab einer SSL von 160 mm treten nach Schuster 2012 und Zimmermann 2013 sekundär ausgebildete Knorpelinseln auch im Knochen bukkal der Seitenzahnanlagen auf. Die Studien von Zimmermann [2013] zeigen des Weiteren eine Beteiligung der chondralen Ossifikation an der interdentalen Septenbildung bis hin zu einer SSL von 270 mm.

#### **4.1.3 Nomenklatur der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen**

Für die Bezeichnung des pränatalen bzw. des die Zahnanlagen präeruptiv umgebenden Knochens existiert in der Literatur noch kein allgemeingültiger Terminus. Bei der Geburt sind die Zahnanlagen von Knochen umgeben und der *Corpus Mandibulae* besteht größtenteils aus zahnanlagentragenden Kieferabschnitten [Baume 1953, Weinmann 1941]. In der Literatur vorherrschende Begriffe wie "Alveolarknochen" und "Alveolarfortsatz" sind definitionsgemäß posteruptive Strukturen und sollen nach Meinung mancher Autoren aus funktionellen, strukturellen und entwicklungsgeschichtlichen Gründen für diese präeruptiven Kieferabschnitte nicht verwendet werden [Baume 1953, Brodie 1942, Orban 1927, Schroeder 1986, Schumacher und Schmidt 1990, Schuster 2012, Sperber 1989, Zimmermann 2013].

Der Alveolarfortsatz stellt den zahntragenden Teil von Maxilla und Mandibula dar, welcher von den übrigen Kieferabschnitten gut abgrenzbar ist. Der *Processus alveolaris maxillae* und die *Pars alveolaris mandibulae* sind somit die Anteile des Kieferknochens, in denen die Zahnwurzeln der durchgebrochenen Zähne befestigt sind [Baume 1953, Brodie 1942, Cho und Garant 2000, Radlanski 2011]. Im Alveolarfortsatz befinden sich die Wurzeln jedes Zahns in einem eigenen Knochenfach, das als Alveole benannt wird. Ein 0,1-0,4 mm dicker, mit vielen Blut- und Lymphgefäßen sowie Nervenfasern durchzogener Alveolarknochen kleidet eine solche Alveole aus [Berkowitz et al. 2002, Norberg 1933]. Der Alveolarknochen, auch als *Lamina*

*cribriformis* oder *Lamina dura* bezeichnet, ist ein in koronal-apikaler Richtung zur Zahnwurzel parallel in Schichten verlaufender Faserknochen, der von inserierenden Sharpey'schen Fasern durchsetzt wird. Er ist neben dem Desmodont, dem Wurzelzement und der Gingiva ein Teil des Parodonts [Jäger 1996, Schroeder 2000]. Die Entstehung des Parodonts erfolgt erst mit bzw. nach Durchbruch der Zähne, wodurch der mit der Zahnwurzel syndesmatisch verbundene Knochen auch erst dann als Alveolarknochen bezeichnet werden sollte [Baume 1953, Cho und Garant 2000, Ten Cate and Milles 1972]. Zuvor existiert der Alveolarknochen definitionsgemäß noch nicht [Cho und Garant 2000, Schroeder 2000].

Der Alveolarfortsatz besteht aus Alveolarknochen, Spongiosa und Außenkortikalis und stellt eine zahnabhängige Struktur dar [Sodek und McKee 2000]. Die Morphologie der Alveolarfortsätze ist abhängig von der Größe, der Form, der Anzahl und der Stellung der Zähne. Nach Extraktion der Zähne atrophieren sie, bei partieller oder totaler Anodontie ist kaum ein Alveolarfortsatz vorhanden [Landsberger 1923, Sperber 1989, Schroeder 2000].

Der die Zahnanlagen tragende Teil der Mandibula wird im Verlauf seiner Entwicklung in der Literatur unterschiedlich benannt. Die Terminologia Embryologica [IFAA 2009] verwendet, analog zum adulten Kiefer, den Terminus *Pars alveolaris mandibulae*. Während die Autoren Diep et al. [2009], Fleischmannova et al. [2010], Kjaer und Bagheri [1999], Palmer und Lumsden [1987] und Sodek und McKee [2000] den die Zahnanlagen tragenden Kieferknochen allgemein als "Alveolarknochen" (engl. "Alveolar bone") bezeichnen, verwenden andere Autoren den Begriff "Alveolarfortsatz" [Avery et al. 2002], oder aber auch "Alveolarfortsatzknochen" [Radlanski 2011], da sie der Auffassung sind, dass dieser Knochenabschnitt an der Entwicklung des Alveolarfortsatzes beteiligt ist. Schuster [2012] und Zimmermann [2013] empfehlen hingegen die Verwendung rein deskriptiver Termini wie "der die Zahnanlagen umgebende Knochen", um auf die funktionellen und strukturellen Unterschiede zwischen prä- und posteruptiven Kiefern auch nomenklatorisch zu verweisen.

#### **4.1.4 Entwicklung der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen**

Die Entwicklung der Mandibula im Bezug auf die Knochenbildung im Bereich der Zahnanlagen wurde bislang wenig systematisch und nur in Teilen untersucht [Cho und Garant 2000, Schröder 1986]. Es ist kaum bekannt, wie die Zahnanlagen in die Mandibula integriert werden und wie die einzelnen Krypten und Kompartimente entstehen. Norberg [1933] beschreibt in histologischen Untersuchungen eine Knochenrinne der Mandibula schon ab einer SSL von 22 mm bei noch

nicht geschlossenem Foramen mentale. Diese knöcherne Rinne findet sich auch in anderen Studien wieder, wird hier jedoch teilweise abweichend bezeichnet. Böcker und Becker [1965], Norberg [1933], Schumacher und Schmidt [1990] und Zuckerkandl [1891] beschreiben sie als *primitive Alveolarrinne* beziehungsweise einfach als *Alveolarrinne*. In der englischsprachigen Literatur wird sie hingegen als *bony groove* [Hunter 1778, Schroeder 1986], *bony gutter* [Radlanski et al. 2003] und *bony trough* [Nanci und Ten Cate 2003, Sperber et al. 2010] bezeichnet. Norberg [1933] beschreibt weiter, dass diese Rinne ab einer SSL von 40 mm durch eine knöcherne Überbrückung anterior vom Foramen mentale zweigeteilt wird. Der vordere Teil der Rinne beinhaltet also die Keime der Milchfrontzähne und der hintere Teil die Keime der Milchmolaren. Für den Oberkiefer beschreibt Norberg [1933] ab einer SSL von 72 mm dagegen drei Alveolengebiete: eines für die Milchschnidezahnanlagen, eines für die Milcheckzahnanlage und eines für die Milchmolarenanlagen. In diesem Zusammenhang nutzen Kjaer und Bagheri [1999] zur Benennung eines von mehreren Zahnanlagen geteilten Knochenfachs den Terminus "*common alveolus*", während bei anderen Autoren wie Cho und Garant [2000], Radlanski [2011], Schroeder [2000] sowie Schumacher und Schmidt [1990] von "*knöchernem Kompartiment*" die Rede ist. Eine knöcherne Septierung dieser Kompartimente in einzelne Zahnanlagenfächer erfolgt erst später, wenn die Zahnanlagen von der sich entwickelnden Rinne zunehmend gefasst werden [Kjaer und Bagheri 1999, Norberg 1933, Schuster 2012, Zimmermann 2013]. Norberg [1933] schreibt von einer eigenen *Alveole* der Milcheckzahnanlagen innerhalb der Mandibula ab einer SSL von 163 mm, Schuster [2012] findet eine solche Alveole bereits bei einer SSL von 68 mm vor. Demnach erfährt auch die Knochenrinne der Mandibula eine Dreiteilung in ein vorderes *Alveolengebiet* für die Milchschnidezahnanlagen und ein hinteres *Alveolengebiet* für die Milchmolarenanlagen mesial und distal der Anlage des c. Die Bezeichnung der Knochensepten innerhalb der Kompartimente ist in der Literatur ebenfalls uneinheitlich. Der Begriff *bony septa* wird in der englischsprachigen Literatur häufig verwendet [Baume 1953, Cho und Garant 2000, Radlanski 1993]. Während Norberg [1933] sowie Schumacher und Schmidt [1999] von *interdentalen Septen* sprechen, bezeichnen Kjaer und Bagheri [1999] und Wetzell [1933] diese Strukturen als *Septa interalveolaria*. Durch Septen erhält jede Zahnanlage ein eigenes Knochenfach. Auch für diese Struktur gibt es sowohl in der englischsprachigen Literatur (*alveolar crypt*, *dental crypt*, *bony crypt* und *alveolus* [Avery et al. 2002, Baume 1953, Lungova et al. 2011, Schroeder 1986, Sperber et al. 2010, Wise und King 2008, Kjaer und Bagheri 1999]) als auch in der deutschsprachigen Literatur unterschiedliche Termini. Sie wird dabei als *primitive Alveole* [Norberg 1933, Böcker und Becker 1965], als *primitive Zahnhöhle* [Orban 1927], als *Zahnfach*

[Radlanski 2011], als *Knochenhöhle* [Schroeder 1986] bzw. als *Krypte* [Schuster 2012, Zimmermann 2013] bezeichnet. Bei der Geburt besitzt jeder Milchzahn sein eigenes knöchernes Fach, das nach koronal offen und nur mit oralem Epithel bedeckt ist [Schroeder 2000]. Die Ersatzzahnanlagen liegen zunächst innerhalb der knöchernen Kompartimente lingual der entsprechenden Milchzähne und erhalten erst später, d.h. nach Beginn des Milchzahndurchbruchs ein eigenes Kompartiment [Schroeder 2000]. Die Zuwachszähne haben von Anfang an ihre eigenen Krypten mit Ausnahme des ersten bleibenden Molaren, der sich zunächst ein knöchernes Kompartiment mit der zweiten Milchmolarenanlage teilt [Norberg 1933] bzw. im gemeinsamen Kompartiment der Milchmolarenanlagen entsteht [Zimmermann 2013]. Es ist wenig bekannt über die genauen Lagebeziehungen zwischen Zahnanlagen und Kieferknochen sowie über die Vervollständigung der knöchernen Fächer im Bereich der Zahnanlagen bis hin zur Eruption der Zähne.

## **4.2 Knochenbildung und Knochenumbau**

### **4.2.1 Ossifikationsarten**

Knochengewebe entsteht durch zwei Arten der Ossifikation: durch desmale und durch chondrale Ossifikation. Bei der desmalen Ossifikation wandeln sich die mesenchymalen Zellen zu Osteoblasten um. Der Knochen entsteht somit direkt aus dem Bindegewebe [Olsen et al. 2000, Yang 2009]. Die in den Ossifikationszentren durch Osteoblasten produzierte Knochenmatrix verkalkt, was zur Einkapselung einiger Osteoblasten und damit zur Bälkchenbildung von Geflechtknochen führt [Welsch 2005]. Bei der chondralen Ossifikation erfolgt die Knochenbildung dagegen indirekt über ein Gerüst aus hyalinem Knorpel. Die mesenchymalen Zellen differenzieren sich zu Chondroblasten, die ein Modell des zu bildenden Knochens aus hyalinem Knorpel formen. Dieses knorpelige Gerüst verknöchert im Anschluss entweder enchondral oder perichondral. Die enchondrale Ossifikation beginnt im Inneren des Knorpels mit der Einsprossung von Gefäßen und der Immigration von Osteoblasten in das Knorpelgerüst [Clark 2008, Olsen et al. 2000]. Im Zentrum des Gerüsts hypertrophieren die Knorpelzellen und mineralisieren anschließend. Diese sogenannten Verkalkungsherde vergrößern sich durch interstitielles Wachstum weiter. Bei der perichondralen Ossifikation herum entsteht der Knochen um das Knorpelmodell herum, da die Osteoblasten den Mesenchymzellen des Perichondrium entstammen [Lins und Fanghänel 1999, Nanci und Ten Cate 2003]. Die Größenzunahme des Knochens ist hier durch appositionelles Wachstum gekennzeichnet. Bei der Knochenneubildung wird zunächst sogenannter Geflechtknochen gebildet, der aus einem Flechtwerk von

Kollagenfasern ohne lamelläre Ordnung besteht [Berkowitz et al. 2002]. Unter Einwirkung von biomechanischen Kräften wird der Geflechtknochen anschließend zum reiferen Lamellenknochen umorganisiert. Während des Wachstums muss der Knochen fortdauernd umgebaut werden, bis er seine definitive Form erhält. Unter Knochenumbau versteht man dabei zeitlich und räumlich koordinierte Ab- und Anbauprozesse am Knochen durch Osteoblasten und Osteoklasten [Lüllmann-Rauch 2006].

#### **4.2.2 Zelluläre Grundlagen der Knochenbildung**

Die Osteoblasten synthetisieren und sezernieren die organischen Komponenten der Knochenmatrix (Kollagen I, Proteoglykane und Glykoproteine) und steuern deren Mineralisation. Sie produzieren zudem Wachstumsfaktoren, Chemokine und Prostaglandine, die Einfluss auf die Osteoklasten sowie auch auf sich selbst haben. Die Osteoblasten leiten sich von mesenchymalen Vorläuferzellen (Osteoprogenitorzellen) ab. Diese sind große (10-35 µm), oft kuboide oder längliche Zellen mit einem großen Zellkern [Berkowitz et al. 2002, Welsch 2005]. Die von den Osteoblasten produzierte Knochenmatrix aus Mukoproteinen und Kollagenfasern wird durch Ablagerung von Kalziumphosphatkristallen mineralisiert. Die davon eingeschlossenen Osteoblasten werden als Osteozyten bezeichnet [Garant 2003, Sodek und McKee 2000]. Mit dem weiteren Knochenwachstum lagern sich die Osteozyten tief ins Knochengewebe ein und bleiben über ihre langen zytoplasmatischen Fortsätze untereinander in Kontakt [Lüllmann-Rauch 2006]. Die Osteozyten sind für die Steuerung der Mineralisation, die Ausreifung der Knochenmatrix und die Regulierung des Kalziumhaushaltes verantwortlich. Nach Parfitt [1984] und Schenk [1973] entstammen inaktiven Osteoblasten, die nicht von den Geflechtknochen eingemauert wurden, die Knochensaumzellen (*bone lining cells*). Ca. 80% der Knochenoberfläche soll von diesen flach ausgebreitet liegenden Knochensaumzellen bedeckt werden [Garant 2003, Linß und Fanghänel 1999]. Sie sind lang gestreckte, abgeflachte Zellen, die über ihre Zytoplasmafortsätze mit den Osteozytenfortsätzen in Kontakt stehen. Durch Signale der Osteozyten sollen die Knochensaumzellen Umbau von Knochen initiieren können [Martin und Seeman 2008]. Herkunft und Aufgaben der Knochensaumzellen bleiben aber bis heute umstritten. Einige Autoren halten sie für kleine Osteoklasten [Nanci und Ten Cate 2003], die reife Osteoklasten anziehen und diese zur Knochenresorption animieren [Parfitt 1984, Suda und Takahashi 2008]. Nach Garant [2003] schützen die Knochensaumzellen die Knochenoberfläche vor Angriffen durch Osteoklasten. Nach Miller et al. [1989] und Radlanski [2011] sind diese Zellen jedoch für die Regulierung der ionalen Zusammensetzung des bone fluids und für die Bildung neuen Knochens verantwortlich.

Die Osteoklasten sind große (50-100 µm), mehrkernige Zellen, die auf die Demineralisierung und den Abbau des Knochens spezialisiert sind. Sie haben eine amöboide Zellform und mit ihrer vielfach gefalteten Zellmembran (zytoplasmatische Villi) liegen sie der Knochenoberfläche unmittelbar auf. Sie entstammen der Fusion hämatopoetischer, mononukleären Vorläuferzellen [Berkowitz et al. 2002, Welsch 2005]. Die von Osteoklasten produzierte Salzsäure löst die mineralische Komponente des Knochens auf, während die Kollagenasen, Kathepsine und Matrixmetalloproteasen den organischen Anteil des Knochens resorbieren. Anschließend werden die Matrixfragmente durch Endozytose aufgenommen [Lüllmann-Rauch 2006].

#### **4.2.3 Mechanische Einflüsse auf die Knochenentwicklung**

Es wird allgemein angenommen, dass biodynamische Kräfte für die Entstehung von Knochen verantwortlich sind. Blechschmidt [1978] spricht von sogenannten biodynamischen Stoffwechselfeldern bzw. Kräftefeldern, von denen Lage-, Form- und Strukturentwicklungen ausgehen und sich gegenseitig beeinflussen. Seiner Meinung nach spielen mechanische Kräfte eine entscheidende Rolle bei den embryonalen Gestaltbildungs- und Differenzierungsvorgängen. Die mechanischen Kräfte, die beim Wachstum der Zellen entstehen, können unterschiedliche Gewebereaktionen nach sich ziehen [Ingber 2005, Steding 1967] bzw. molekulare Signalkaskaden auslösen [Radlanski und Renz 2006]. Für die desmale Ossifikation des Knochens werden Scherkräfte [Benjamin und Hillen 2003, Ingber 2005, Klein-Nulend et al. 2005, Radlanski und Renz 2010] bzw. Zugkräfte [Enlow 1990] verantwortlich gehalten, während Druckkräfte für die Knorpelentstehung als zuständig erachtet werden [de la Fuente und Helms 2005, Radlanski und Renz 2006]. Das Wachstum des Knochens wird durch intensive Knochenumbauvorgänge bestimmt [Enlow 1990, Radlanski 2011]. Die auf die Knochenzellen ausgeübten mechanischen Kräfte initiieren die Auslösung molekularer Signalkaskaden, die regional und zeitlich fördernd oder bremsend auf das Knochenwachstum einwirken [Chen et al. 2012, Kopf et al. 2012, Papachristou et al. 2009]. Bei der Regulierung spielt vermutlich der Osteozyt als Mechanosensor eine wichtige Rolle. Durch mechanische Kräfte wird die um die Osteozyten und um deren Fortsätze befindliche Knochenflüssigkeit (bone fluid) in Strömung versetzt [Noble et al. 2008]. Diese Flüssigkeitsbewegungen aktivieren via Signaltransduktion bzw. Mechanotransduktion<sup>6</sup> die Osteoblasten und Osteoklasten als Effektorzellen [Han et al. 2004, Noble et al. 2008, Papachristou et al. 2009]. Mechanische Belastungen verschiedener Art

---

<sup>6</sup> Das Modell der Mechanotransduktion besteht aus vier Schritten: 1. Mechanische Kopplung. 2. Biomechanische Übersetzung. 3. Signalweiterleitung. 4. Reaktion der Effektorzelle [Duncan 1995, Duncan und Turner 1995, Radlanski 2011].

führen zur physiologischen Anpassung des Knochengewebes [Frost 2001, Pogoda et al. 2005, Proff und Römer 2009]. Nach dem Transformationsgesetz des Knochens resultieren aus den auf das Knochengewebe einwirkenden Kräften die äußere Form und die innere Struktur des Knochens [Chappard et al. 2008, Enlow 1968]. Während der pränatalen Entwicklung ist die Knochenentwicklung mit Größen- und Formveränderungen verbunden, weshalb sie als *bone modeling* [Frost 1963] bzw. *growth remodeling* [Enlow 1990] bezeichnet wird. Bei *bone remodeling* [Enlow 1990, Radlanski 2011] handelt es sich dagegen um Knochenumbauvorgänge, die zeitlebens andauern und ohne maßgebliche Größenveränderung ablaufen. *Remodelling* wird als eine funktionelle Anpassung des Knochens beschrieben, wobei Knochenform und –stärke an die veränderten mechanischen Bedingungen durch Apposition- und Resorptionsvorgängen angepasst werden [Lüllmann-Rauch 2006, Storey 1972]. Die Frage nach der exakten Lokalisation des Mechanosensors in den Osteozyten sowie viele andere Fragen, z.B. wie die zelluläre Antwort des Knochens auf die einwirkenden Kräfte im Detail aussieht, bleiben noch offen [Noble et al. 2008, Radlanski 2011].

#### **4.2.4 Regulation des Knochenbaus**

Die Koordination von Osteoblasten und Osteoklasten ist entscheidend für eine ausgeglichene Bilanz des Knochenumsatzes. Eine zunehmende Anzahl von Molekülen, die beim Kommunikationsprozess der Zellen untereinander eine Rolle spielen, wurde durch geeignete molekularbiologische Markierungsverfahren identifiziert. An der Zelloberfläche können Rezeptoren aktiviert werden, die wiederum durch die Membran hindurch Signaltransduktionsfaktoren im Zytoplasma aktivieren. Osteoblasten können Osteoklasten direkt durch eine Reihe von Wirkstoffen und indirekt über Vermittlung verschiedener Hormone beeinflussen. Das von Osteoblasten sezernierte Zytokin MC-S<sup>7</sup> fördert die Proliferation der Osteoklasten-Vorläuferzellen [Garant 2003, Suda und Takahashi 2008]. Ein membranständiges Protein RANKL (RANK<sup>8</sup>-Ligand) des Osteoblasten wird für die Fusion von Osteoklasten-Vorläuferzellen zu einer mehrkernigen Zelle, für deren Differenzierung und Aktivierung zum resorbierenden Osteoklasten sowie für die Verhinderung der Apoptose benötigt. RANKL interagiert mit RANK auf den monozytären Osteoklasten-Vorläuferzellen [Brendan et al. 2009, Suda und Takahashi 2008, Yavropoulou und Yovoc 2008]. Andererseits kann der Osteoblast die

---

<sup>7</sup> *Macrophag colony-stimulating factor.*

<sup>8</sup> *Receptor activator of nuclear Factor-kappaB.*

Effekte von RANK/RANKL durch ein von ihm selbst sezerniertes Protein OPG<sup>9</sup> blockieren und damit die Differenzierung von Osteoklasten hemmen [Garant 2003, Khosla 2001, Koide et al. 2013, Ohazama et al. 2004]. Durch Eingreifen in das RANK/RANKL/OPG-Gleichgewicht können u. a. Parathormon, Nebennierenrindenhormone, Calcitriol und Sexualhormone den Knochenumbau beeinflussen. Die systemische Erkrankung Osteoporose z. B. entsteht häufig durch einen Östrogenmangel des Organismus, da Östrogene die Entstehung und Aktivierung von Osteoklasten durch Hemmung der RANKL-Wirkung drosseln. Wenn zu viele Osteoklasten entstehen und diese zu lange aktiv bleiben, wird der Knochen vermehrt abgebaut.

Des Weiteren wurde die Wirkung von Homöobox-Genen im Knochenstoffwechsel nachgewiesen, wobei Msx-2 und Dlx-5 die Regulation von Runx-2 steuern [Shirakabe et al. 2001]. Der Transkriptionsfaktor Runx-2 initiiert unter anderem die Differenzierung von Präosteoblasten aus den Mesenchymzellen und beeinflusst die Expression von Osteoklazin, Osteopontin und Bone-Sialoprotein aus den Osteoblasten [Ducy 2000, Komori 2011, Sodek et al. 2000]. Bei Runx-2-Knock-Out-Mäusen bleibt daher die Reifung der Osteoblasten aus [Aberg et al. 1997, Komori 2011]. Außerdem wurde die Expression von Msx-1 und Msx-2 in der medialen Region der Mandibula, wo eine hohe Prolifinationsrate besteht, nachgewiesen [Mina et al. 1995]. Bei Mutation anderer Homöobox-Gene wie Dlx-5 kommt es zur Verkürzung der Mandibula und des Meckelschen Knorpels [Acompora et al. 1995, Depew et al. 2002]. Eine Vielzahl anderer Zytokine und Wachstumsfaktoren, die auf die Osteoblasten, Osteoklasten und deren Vorläuferzellen wirken, sind schon bekannt. Ihre Auswirkungen auf den Mandibularknochen werden durch Versuche an Mäusen mit mutierten bzw. ausgeschalteten Genen bereits untersucht. Es kommt beispielsweise zu einer verkürzten Mandibula bei der Pitx-1-Knock-Out-Maus [Lanctot et al. 1999], zur schweren Hypoplasie der Mandibula bei gleichzeitig fehlender Entwicklung der Zahnknospen bei der Pitx-2-Knock-Out-Maus [Gage et al. 1999, Lin et al. 1998], zur Entwicklungsstörung der Mandibula, Zahnentwicklungsstörung und fehlender Entwicklung des Alveolarfortsatzes bei der Pax-9-Knock-Out-Maus [Peters et al. 1998] und zu einer verkürzten Mandibula bei gleichzeitiger Ausschaltung von Prx-1 und Prx-2 [Lu et al. 1999].

Die Wachstumsfaktoren BMP-2, -4, -6 und -7 des Knochenstoffwechsels spielen eine besondere Rolle bei der Entwicklung der Mandibula. Diese Faktoren haben insbesondere einen Einfluss auf den oben genannten RANK/RANKL/OPG-Signalweg und wirken dabei osteoinduktiv auf den

---

<sup>9</sup> Osteoprotegerin.

Knochenstoffwechsel [Chen et al. 2004, Leboy 2006]. Die Expression von Barx-1 übt über Fgf-8 und Bmp-4 einen osteoinduktiven Einfluss auf den medialen Bereich der Mandibula aus [Mina et al. 2002, Tucker et al. 1998]. IGF-1 und -2 haben eine stimulierende Wirkung sowohl auf Osteoblasten als auch auf Osteoklasten [Hill et al. 1995]. TGF- $\alpha$  und - $\beta$  sind für die Differenzierung der Präosteoblasten sowie für die Stimulation der Osteoklasten zuständig [Garant 2003].

### **4.3 Odontogenese in den frühen Entwicklungsphasen**

Als ein hochkomplexer Vorgang ist die Odontogenese Gegenstand der allgemeinen Grundlagenforschung über multifaktorielle Vorgänge der Gewebedifferenzierung und der Organogenese und wird in zahlreichen Lehrbüchern ausführlich erläutert [u.a. Berkowitz et al. 2002, Nanci und Ten Cate 2003, Radlanski 2011]. Um diesen Vorgang in den frühesten Stadien der Zahnentwicklung näher zu beschreiben, können Zahnanlagen nach ihren morphologischen und histologischen Merkmalen ihres epithelialen Anteils als dem Leisten-, Knospen-, Kappen- oder Glockenstadium zugehörig unterteilt werden.

#### **4.3.1 Epithelleisten**

Ca. 5-6 Wochen nach der Ovulation beginnt die Milchzahnentwicklung. Die flachen und kuboiden Epithelzellen der Mundhöhle verdicken sich zu einer Epithelleiste, indem sie sich in höhere, säulenförmige Zellen umwandeln. Es entstehen zunächst odontogene Stammzellen auf einzelnen Bereichen (odontogenic areas) der Epithelleiste [Nery 1970, Smith et al. 2009, Tonge 1967]. Diese Epithelleiste senkt sich in das darunter liegende Mesenchym des späteren Zahnanlagenbereichs ein. Die von Mesenchym umgebene Zahnleiste hat eine wellenförmige Kontur unterschiedlicher Dicke [Hamilton und Mossman 1972, Hovorakova 2005, Radlanski 1993]. Die Einsenkung erfolgt zunächst im späteren Milchmolarengebiet und etwa eine Woche später im anterioren Bereich der Mandibula [Ooe 1958]. Im Frontzahnbereich senkt sich labial der Zahnleiste auch die Vestibularleiste aus der gemeinsamen Epithelleiste in das Mesenchym ein. Dagegen wird die Vestibularleiste im Seitenzahnbereich direkt aus der Zahnleiste abgefaltet [Radlanski 2011]. Ab der 8. Woche spaltet sich die Vestibularleiste in vertikaler Richtung, um später den Mundvorhof zu bilden. Nach Einsenkung der Zahnleiste verdichten sich die subepithelialen Mesenchymzellen im Bereich der Zahnanlagen. Die Entstehung der Zahnanlagen und somit die der Zähne basiert auf der Interaktion zwischen dem ektodermalen Epithel der Mundhöhle und dem darunter liegenden mesodermalen Bindegewebe. Die Epithelzellen der Mundhöhle sind ektodermaler Herkunft [Radlanski 2011, Schroeder 1986]. Die

Mesenchymzellen sind aus der Neuralleiste eingewanderte ektodermale Zellen, weshalb das Mesenchym hier als Ektomesenchym bezeichnet wird [Cobourne und Mitsiadis 2006, Imai et al. 1996, Le Lievre und Le Douarin 1983, Thesleff und Sharpe 1997]. Das Epithelgewebe bildet das Schmelzorgan der Zahnanlagen, aus dem später die schmelzbildenden Ameloblasten hervorgehen. Das Zahnsäckchen und die Zahnpapille werden aus dem umgebenden Ektomesenchym gebildet, welches Quelle der später gebildeten Odontoblasten ist.

#### **4.3.2 Knospenstadium**

Die Zahnknospen sind, wie der Name bereits andeutet, örtlich begrenzte Epithelverdickungen der Zahnleiste. Ihre Zellen sind mitotisch hochaktiv und unterscheiden sich vom restlichen Mundhöhlenepithel durch ihre polyedrische, säulenartige Zellform [Coin und Lesot 1999, Matalova et al. 2005]. Sie weisen einen hohen RNS-Gehalt und eine gesteigerte Aktivität der Oxidationsenzyme auf. Die Anlagen der Milchfrontzähne erreichen das Knospenstadium in der 7., der Keim des ersten Milchmolaren in der 8. und der des zweiten Milchmolaren in der 10. Woche der Schwangerschaft. Um die Zahnknospen herum verdichten sich die Mesenchymzellen. Die Zahnknospen haben je nach Zahntyp eine ovale, dreieckige oder längliche Form [Radlanski 1993]. An der Spitze der Zahnknospe beobachtet man eine linsenförmige Verdickung des Epithels, die als Schmelzknoten (*enamel knot*) bezeichnet wird. Die hochaktiven Schmelzknotenzellen wirken über die Expression von Transkriptionsfaktoren (Fgf-8, -9, Bmp-2, Shh) auf das darunter liegende Mesenchym und formen dabei die Vorwölbungen an der Zahnknospe [Matalova et al. 2005, Ohazama et al. 2004]. Die epithelialen und mesenchymalen Zelldifferenzierungsvorgänge der Zahnanlagen und die ihnen folgende Zahnhartsubstanzbildung sind als ein räumlich und zeitlich differenzierter, reziproker epithelial-mesenchymaler Induktionsprozess zu verstehen [Goldberg et al. 2002, Jernvall und Thesleff 2000, Radlanski 2011, Tucker und Sharpe 2004]. Bis zum Erreichen des Knospenstadiums sind es die Epithelzellen, die auf das subepitheliale Mesenchym einwirken [Mitsiadis et al. 2010, Mina und Kollar 1987], nach dem Erreichen des späten Knospenstadiums übernimmt hingegen das Mesenchym die aktive Steuerungsrolle [Avery et al. 2002, Kollar 1972]. Die dabei aktiven, bisher bekannten Signalmoleküle sind unter anderem: Msx-1 und -2, Bmp-2 und -3, Fgf-8 und -9, Pax-9, p-21, Dlx, Shh und Notch- 1, -2 und -3 [Aberg et al. 1997, Chen et al. 2009, Komori 2011, Matalova et al. 2005, Ohazama et al. 2004, Tucker und Sharpe 2004].

### **4.3.3 Kappenstadium**

Durch fortwährend hohe Zellteilung vergrößert sich und ändert sich die Form der Zahnknospe. Zwischen der 8. und 12. Woche nach Ovulation erreichen die Zahnanlagen das Kappenstadium. Durch die Vermehrung, und Verdichtung der Schmelzknotenzellen entstehen Vorwölbungen an den Zahnknospenrändern. Einige Zellen im Zentrum des Schmelzknotens sterben durch Apoptose ab [Lesot et al. 1996, Matalova et al. 2005], wobei durch die peripher weiterhin hohe Zellteilungsrate um den ehemaligen Schmelzknotenbereich herum Ränder einer Kappe entstehen. Die Aufwölbung der Ränder beginnt mesial und breitet sich nach distal aus. Unter dem Einfluss wachstumsanregender Signalproteine aus dem Schmelzknoten wie Msx-2, Bmp-4, und Shh sowie Fgf- 4 und -9 expandieren die Ränder der Kappe im Laufe der Entwicklung immer weiter und umschließen einen Teil des verdichteten Mesenchyms unterhalb der Kappe [Radlanski 2011]. Die bislang einheitlich organisierten Zellen des Schmelzorgans beginnen sich nun zu differenzieren. Einige Zellen aus dem Schmelzknoten wandern in den Bereich des späteren inneren Schmelzepithels ein und nehmen hier eine niedrige säulenförmige Gestalt an, während sich die peripheren Kappenzellen, welche das spätere äußere Schmelzepithel bilden werden, zunehmend abflachen [Coin und Lesot 2006, Radlanski 2011, Thesleff 2003]. Aus den Rändern der Kappe geht später die zervikale Schlinge der Zahnglocke hervor. Die von den Kappenrändern umfassten Mesenchymzellen verdichten sich zunehmend und grenzen sich nun peripher gegen das lockerere Mesenchym der Umgebung scharf ab. Im späten Kappenstadium haben die Zahnanlagen je nach Zahntyp unterschiedliche Formen, wobei die Schneidezahnanlagen einen in mesio-distaler Richtung ovalen, die Eckzahnanlagen eher einen runden bis dreieckigen und die Molarenanlagen einen trapezförmigen Umriss in der Ansicht von kranial haben [Radlanski 1993]. Der zu Anfang noch breite Verbindungsstiel zwischen Zahnkappe und Zahnleiste wird mit zunehmender Größe der Zahnkappe immer länger und dünner, bleibt aber erhalten [Lesot et al. 1996, Schroeder 2000]. Im Kappenstadium ist die Expression von Runx-2 im verdichteten Mesenchym von besonderer Bedeutung, da sich die Zähne bei Runx-2-Knock-Out-Mäusen nicht über das Kappenstadium hinaus entwickeln und es zu Aplasien der betroffenen Zähne kommt [Aberg et al. 1997, D'Souza et al. 1999].

### **4.3.4 Herkunft des die Zahnanlagen umgebenden Knochens**

Die mesenchymalen Teile des Gesichts, einschließlich des Alveolarknochens, differenzieren sich aus den pluripotenten, ektomesenchymalen Neuralleistenzellen. Die Osteoblasten, die Alveolarknochen bilden, entstammen laut Cho und Garant [2000] dem eigentlichen Zahnsäckchen (dental follicle proper). Diese Annahme wird durch einige

Transplantationsexperimente unterstützt: Yoshikawa und Kollar [1981] sowie Palmer und Lumsden [1987] verpflanzten Zahnkeime mit ihren mesenchymalen Anteilen (Zahnsäckchen und Zahnpapille) in die Subkutis bzw. in das Auge der Versuchstiere und beobachteten im Verlauf der weiteren Zahnentwicklung auch die Bildung umgebenden Knochens. Die Knochenzüchtung konnte von Kim et al. [2007], Mori et al. [2012] und Yamazaki et al. [2007] aus isolierten Zahnsäckchenzellen in Nährmedien nachgewiesen werden. Die Untersuchungen von Diekwish [2002] und Diep et al. [2009] zeigen, dass DiI-markierte Mesenchymzellen des Zahnsäckchens in apikaler Richtung wandern und sich später in dem und um den sich entwickelnden Knochen befinden. Das Zahnsäckchen (*dental sac, dental follicle*) entwickelt sich aus dem Ektomesenchym, dem Zahnanlagen umgebenden Zellschwarm. Die weitere Entwicklung des Zahnsäckchens ist in der Literatur uneinheitlich dargestellt. Nach Avery et al. [2002], Nanci und Ten Cate [2003] sowie Osborn und Prise [1988] ist das Zahnsäckchen bereits ab dem Kappenstadium vorhanden. Radlanski [2011] und Schroeder [2000] vertreten hingegen die Auffassung, dass das Zahnsäckchen erst ab dem Glockenstadium gebildet wird. Einige Autoren wie Cho und Garant [2000], Diep et al. [2009], Palmer und Lumsden [1987] sowie Schumacher und Schmidt [1990] beschreiben den Aufbau des Zahnsäckchens als in 3 Schichten gegliedert: eine knochennahe perifollikuläre Schicht, eine lockere intermediäre Schicht sowie eine zahnkeimnahe innere Schicht. Andere Autoren wie Schroeder [1986], Schuster [2012] und Ten Cate [1997] schreiben hingegen, dass das Zahnsäckchen ohne eine intermediäre Schicht nur aus 2 Schichten bestehe (faserreichen inneren Schicht, dem investing layer bzw. dem sog. dental follicle proper und lockere Schicht "perifollikulären Mesenchyms"). Laut Palmer und Lumsden [1987], Ten Cate [1997] und Ten Cate und Mills [1972] stammt der gesamte Zahnhalteapparat inklusive Knochen aus dem *investing layer* (innere Schicht), welcher die Zahnpapille und das Schmelzorgan umschließt. Bakapoulou et al. [2010] konnten osteoblastenähnliche Zellen aus den Stammzellen der Zahnpapille extrahierter Zähne von Menschen züchten. Die Wachstumsfaktoren, die von der Dentalpapille exprimiert werden, beeinflussen die Differenzierung der Zahnsäckchenzellen zu Zellen des Desmodonts [Bai et al. 2010].

#### **4.3.5 Regulationsvorgänge im Tooth-Bone-Interface**

Die Zahnentwicklung wurde zwar mit molekularbiologischen Methoden intensiv untersucht, viele Zusammenhänge sind jedoch nicht vollständig geklärt [u.a. Chen et al. 2009, Cobourne und Sharpe 2003, Lyngstadaas 2009, Ooe 1981, Tucker und Sharpe 2004]. Eine Vielzahl identischer Transkriptions- und Wachstumsfaktoren ist sowohl an der Regulation der Zahnentwicklung als auch an der Regulation der Knochenentwicklung der Mandibula beteiligt. Ihre Expression fällt

jedoch zeitlich und räumlich unterschiedlich aus (vgl. Kap. 4.2.4. und 4.3.2.). In den frühesten Stadien der Zahnentwicklung werden vom Mundhöhlenepithel die Signalmoleküle Fgf-8 und -9 sowie Bmp-4 freigesetzt, welche die Aktivierung der Homöobox-Gene Msx-1 und -2, Barx-1 sowie Dlx-1 und -2 im darunter liegenden Mesenchym bewirken [Thomas et al. 1997, Thomas und Sharpe 1998]. Bei Inaktivierung von Dlx-1 und -2 sowie Barx-1 kommt es zur Missbildung der Molaren, weshalb diese Gene als molarentypisch angesehen werden. Msx-1 und -2 treten dagegen häufiger im Bereich der späteren Frontzähne auf. Sie sind möglicherweise für die Lokalisation der Zahnknospen verantwortlich [Thomas und Sharpe 1998, Zhang et al. 2003]. Das Vorkommen von Msx-1- und Msx-2 konnte auch im mesenchymalen Gewebe des medialen Mandibularbereichs nachgewiesen werden. Bei Msx-1- und Msx-2-Knock-Out-Versuchstieren kommt es zu schweren Missbildungen der Mandibula [Mina 2001, Satokato und Maas 1994]. Vom die Zahnanlagen umgebenden verdichteten Mesenchym werden osteogene Transkriptionsfaktoren wie Runx-2, Dlx-5 und -6 sowie Bmp-4 exprimiert (vgl. Kap. 4.3.2.). Eine experimentelle Hemmung von Bmp-4 führt zur Missbildung des Alveolarfortsatzes [Fleischmannova et al. 2010, Ohazama et al. 2004, Zhang et al. 2003]. Bei Dlx-5- [Acompora et al. 1995, Depew et al. 2002], Ptx-2- [Gage et al. 1999, Lin et al. 1998] und Pax-9-Knock-Out-Mäusen [Peters et al. 1998] kommt es unter anderem zu Entwicklungsstörungen der Mandibula, einer Unterentwicklung bzw. dem Fehlen des Alveolarfortsatzes und auch zur Agenesie oder Missbildung der Zähne.

Die Signalmoleküle RANK, RANKL und OPG, die bei der Koordination von Osteoblasten und Osteoklasten eine entscheidende Rolle spielen (vgl. Kap. 4.2.4), sind auch in einigen Teilen der Zahnanlagen nachgewiesen worden. Der für die Osteoklastendifferenzierung erforderliche Rezeptor RANK wird dabei im inneren und äußeren Schmelzepithel, der entsprechende Ligand RANKL dagegen im umgebenden Mesenchym der Dentalpapille und der RANK/RANKL-Inhibitor OPG im Epithel der Zahnknospe, aber auch im inneren und äußeren Schmelzepithel gebildet [Ohazama et al. 2004]. Bei Hemmung des RANKL konnte eine verzögerte Zahnentwicklung beobachtet werden [Ohazama et al. 2004], weshalb der RANK/RANKL/OPG-Signalweg eine wichtige Rolle bei der räumlichen und zeitlichen Regulation der Osteogenese und Odontogenese zu spielen scheint.

Die während der Wurzelbildung stattfindende Kommunikation zwischen Zahnsäckchen und Hertwigscher Epithelscheide spielt eine wichtige Rolle nicht nur für die Differenzierung von Fibroblasten und Zementoblasten, sondern auch für die Differenzierung von Osteoblasten

[Diekwisch 2002, Fleischmannova et al. 2010]. Des Weiteren werden die während des Zahndurchbruchs aus dem Zahnsäckchen freigesetzten Wachstumsfaktoren für die Umbauvorgänge des Knochens in dieser Phase verantwortlich gemacht. So regulieren Signalmoleküle wie z.B. IL1- $\alpha$ , Tnf $\beta$ -1, RANKL, CSF-1 und VEGF die Resorption des koronalen Knochens, während Signalmoleküle wie z. B. Bmp2, -3, und -6 die zeitgleich apikal stattfindenden Knochenappositionsvorgänge regulieren [Larson et al. 1994, Marks und Cahill 1987, Marks und Schroeder 1996, Nieminen 2007, Wise 2009, Wise et al. 2011, Yao et al. 2010].

Während der Zahnentwicklung können vergleichbare, räumlich und zeitlich differenzierte Signalwege zwischen Zahnanlagen und dem umgebenden Knochen vermutet werden [Radlanski 2011]; allerdings erschwert eine bislang beschränkte Kenntnis der dreidimensionalen anatomischen Verhältnisse und Lagebeziehungen sowie eine unzureichende Beschreibung der Knochenappositions- und -resorptionsvorgänge während der Bildung der Mandibula eine genaue Zuordnung der beteiligten Signale.

## **5 FRAGESTELLUNG**

1. Untersuchung von Morphologie und Entwicklung der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen durch dreidimensionale Darstellung der beteiligten Strukturen in jüngeren Entwicklungsstadien (19 bis 68 mm, ca. 7.-10. Woche post conceptionem).
2. Untersuchung von Knochenumbauvorgängen des die Zahnanlagen tragenden Anteils der Mandibula im Zusammenhang mit der Odontogenese durch detaillierte Darstellung im 3D-Rekonstruktion
3. Systematische Messung des Abstands zwischen Zahnanlagen und umgebenden Knochen und zwischen den benachbarten Zahnanlagen

## 6 MATERIAL UND METHODE

### 6.1 Material

Für die vorliegende Studie wurden acht menschliche Embryonen unterschiedlicher Entwicklungsstadien aus der Sammlung Radlanski<sup>10</sup> untersucht. Die Embryonen entstammen legalen und spontanen Schwangerschaftsabbrüchen und liegen als histologische Schnittserien vor. Alle Präparate waren äußerlich unversehrt und zeigen keine Anzeichen von Missbildungen. Die untersuchten Stadien umfassen die Scheitel-Steiß-Längen<sup>11</sup> (SSL) von 19 bis 68 mm, was einer Altersspanne von der ca. 7. bis zur ca.10. Schwangerschaftswoche<sup>12</sup> (SSW) entspricht [Hinrichsen 1990, Moore 1988] (Tab.1).

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

| Katalognummer | SSL (mm) | Alter (Woche) | Schnittebene | 3D rekonstruiert |
|---------------|----------|---------------|--------------|------------------|
| CHR 220687    | 19       | 7             | sagittal     | x                |
| JOS 080289    | 25       | 8             | horizontal   |                  |
| PIP 161189    | 31       | 8             | sagittal     |                  |
| KUR 030389    | 41       | 8             | horizontal   | x                |
| KAR 200789    | 45       | 9             | sagittal     |                  |
| THE 230494    | 53       | 9             | horizontal   | x                |
| GIS 210789    | 66       | 10            | horizontal   |                  |
| ART 270694    | 68       | 10            | horizontal   | x                |

Die Anfertigung der Schnittserien erfolgte nach Standardverfahren der histologischen Technik [Mulisch und Welsch 2010]. Zunächst wurden die Präparate mit Bouinschem Gemisch<sup>13</sup> fixiert und anschließend je nach Größe mit RDO-Schnellentkalker für zwei bis sechs Tage bzw. mit

<sup>10</sup> Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie.

<sup>11</sup> SSL: Scheitel-Steiß-Länge, wird an der lateralen Ansicht vom höchsten Punkt des Kopfes bis zum Scheitel gemessen [Hinrichsen 1990]

<sup>12</sup> Vom Tag der Empfängnis an gerechnet (post conceptionem) [Hinrichsen 1990]

<sup>13</sup> 15 ml gesättigte wässrige Pikrinsäure, 5 ml 40%iges Formalin, 1ml Eisessig oder Formalin (4-10%)

EDTA für 6 bis 8 Wochen entkalkt. Nach gründlicher Spülung mit Wasser erfolgte die Dehydratation in einer Ethanolreihe aufsteigender Konzentration (50-100%), die Einbringung in das Intermedium Xylol (Dimethylbenzol) sowie die Einbettung in erwärmtes Paraffin bei 50-60°C. Mit Hilfe eines Mikrotoms (Leica, Reichart-Jung RM 2065, Nußloch, Deutschland) wurden Schnittserien mit einer Schnittdicke von 7 bzw. 10µm in horizontaler und sagittaler Richtung angefertigt. Anschließend wurden die Schnitte im Wasserbad bei 37°C gestreckt, auf Objektträger aufgezogen, im Wärmeschrank getrocknet, durch Xylol entparaffiniert und mittels einer Ethanolreihe absteigender Konzentration rehydriert. Die Standardfärbung erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin (H.E.). Auch Spezialfärbungen wie Elastica-Trichrom und Trichrom nach Masson Goldner wurden bei einigen Schnittserien in definierten Abständen angewendet. Abschließend wurde Eukitt (Kindler, Freiburg, Deutschland) für die Eindeckung verwendet.

## **6.2 Methode**

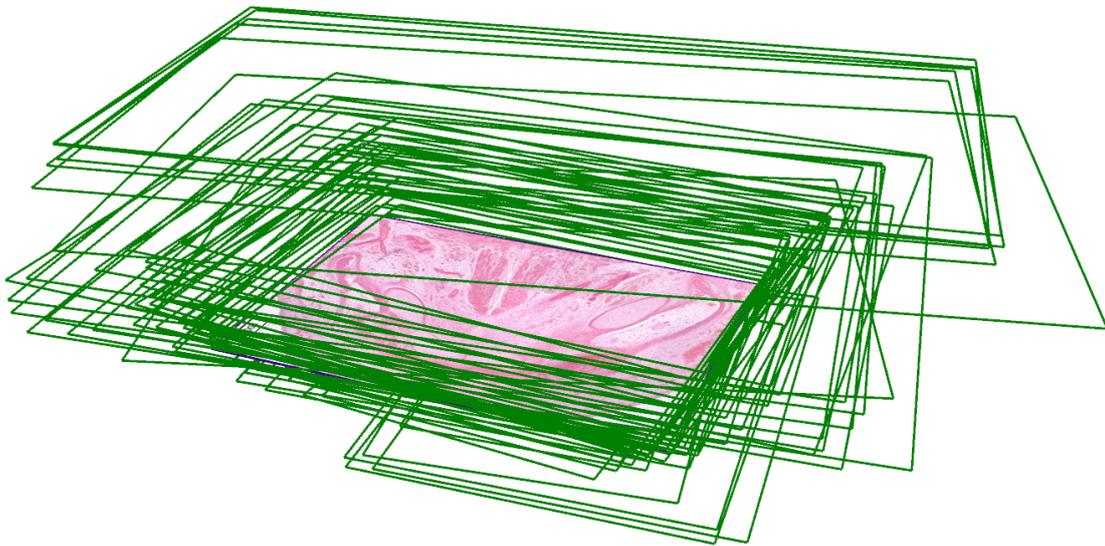
### **6.2.1 Vorbemerkung**

Die 3D-Rekonstruktion aus histologischen Schnittserien ist ein bewährtes Verfahren zur räumlichen Darstellung embryonaler Morphogenese [Blehschmidt 1963, Gaunt und Gaunt 1978, Radlanski et al. 1999]. Die Reproduzierbarkeit dieser Methode konnte darüber hinaus bestätigt werden, indem Proberekonstruktionen der gleichen anatomischen Strukturen von verschiedenen Mitarbeitern der Abteilung durchgeführt wurden und im Ergebnis keine relevanten Abweichungen voneinander zeigten.

### **6.2.2 3D-Rekonstruktionstechnik**

Zunächst wurden die Präparate mit dem Lichtmikroskop (Stemi Sv 11 Zeiss; Zeiss Universal, Oberkochen, Deutschland) unter 25- bis 400-facher Vergrößerung ausführlich untersucht. Orientiert an der histologischen Qualität und dem Entwicklungsstand der Präparate wurden dabei die für die 3D-Rekonstruktionstechnik geeigneten Schnittserien ausgesucht. Die Digitalisierung der Schnitte erfolgte mit Hilfe von Durchlichtmikroskop (Standard WL, Zeiss, Oberkochen, Deutschland) und Farbkamera (Colorview Illu, Olympus, Münster, Deutschland), die auf dem motorisierten Mikroskopisch (SCAN, Märzhäuser Wetzlar GmbH, Wetzlar, Deutschland) montiert war. Bilderserien wurden in 100-facher Vergrößerung hergestellt und mit Übersichtsbildern in 40-facher Vergrößerung ergänzt. Bildbearbeitung und Speicherung erfolgten mit Hilfe der Software analySIS® (Olympus Soft Imaging Solutions, Münster, Deutschland). Unter der Funktion MIA (Multiple Image Alignment) wurden bis zu 60

Einzelfotos zu einem Bild zusammengesetzt, sodass große Strukturen in hoher Auflösung in einem einzigen Bild dargestellt werden konnten. Dabei entstanden Bilddateien mit einer Größe von bis zu 145 MB. Der Schnittabstand betrug 35-50µm. Die Bildserien wurden in einem weiteren Arbeitsschritt kalibriert, skaliert und durch Eingabe des Höhenabstands zwischen den abgebildeten Schnitten zu maßstabsgerechten, dreidimensionalen Bildstapeln weiterverarbeitet. Danach wurden die Bilder aligniert, indem die Bildebenen unter Berücksichtigung von Leitstrukturen wie dem Meckelschen Knorpel, den Nerven, Gefäßen, Drüsen und den Außenkonturen des Gesichtes sowie der Zunge und der Mandibula [Gaunt und Gaunt 1978, Meyer und Domanico 1988, Radlanski 2003] relativ zueinander ausgerichtet wurden (Abb.1).

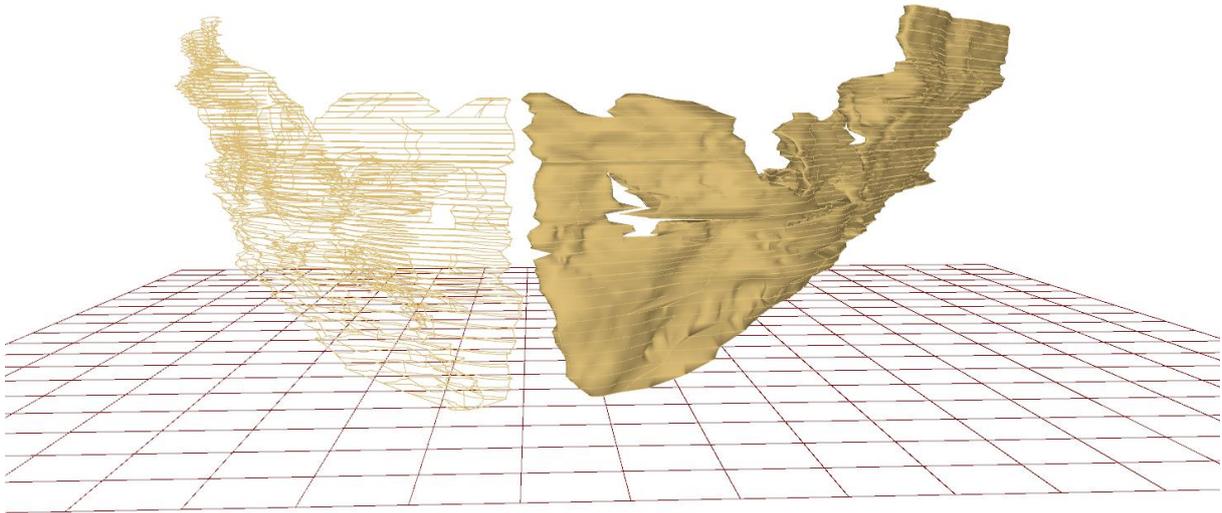


**Abb. 1 Bildstapel nach der Kalibrierung und Alignierung in der Software analySIS®**

Dargestellt sind ca. 70 verwendete Horizontalschnitte (grüne Rahmen) nach maßstabgerechter und räumlicher Zuordnung und ein exemplarisch ausgewähltes histologisches Schnittbild in HE-Färbung

Nach dem Prinzip der Oberflächenrekonstruktion konnten nun die Strukturen des Interesses (Zahnanlage, Knochen usw.) dargestellt und in ihrer Kontur durch manuelles Umfahren in jeder einzelnen Bildebene als Polygone erfasst werden. Aus diesen Polygonen errechnete die Software analySIS® mittels Oberflächentriangulation ein 3D-Modell (Abb.2). Auf diese Weise wurden Teilrekonstruktionen der mandibulären Strukturen humaner Embryonen der SSL von 19 mm, 41 mm, 53 mm und 68 mm erstellt. Zusätzlich erfolgte eine histomorphologische Auswertung an Präparaten der SSL von 25 mm, 31 mm, 45 mm und 66 mm. Die Ankerpunkte der Oberflächentriangulation wurden zum Teil manuell eingegeben, da die Ergebnisse nach der rein automatischen Verknüpfung stellenweise zu ungenau waren. Die Farbwahl für die verschiedenen

anatomischen Strukturen im 3D-Modell richtet sich nach den Vorschlägen von Blechschmidt [1963] (Tab.2).



**Abb. 2 3D-Darstellung der Mandibula**

Dargestellt sind alle Polygone die zur Teilrekonstruktion einer Mandibula erstellt wurden mit Bodenraster. Auf der linken Hälfte der Mandibula sind die Bereiche zwischen den Schnittebenen mit entsprechender Farbe [Blechschmidt 1963] gefüllt.

**Tab. 2 Farbmodell für die 3D-Darstellung aller rekonstruierten Strukturen**

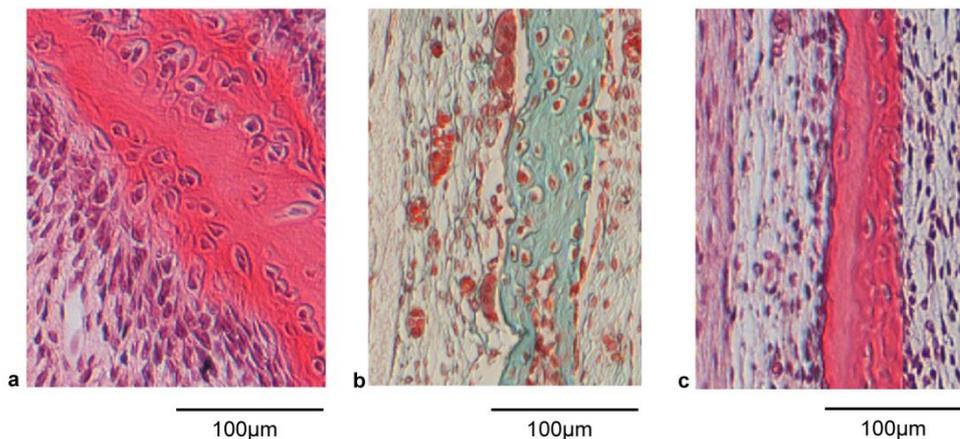
Im HSL-Farbraum können Farben nach Farbton (Hue), Sättigung (Saturation) und Helligkeit (Lightness) angeordnet werden. Im RGB-Farbraum ist eine additive Farbmischung aus den dreien Grundfarben (Rot, Grün, Blau) erstellt.

| Anatomische Struktur | Farbe   | HSL-Farbraum |           |            | RGB-Farbraum |      |      |
|----------------------|---|--------------|-----------|------------|--------------|------|------|
|                      |   | Farbton      | Sättigung | Helligkeit | Rot          | Grün | Blau |
| Mandibula            |    | 28           | 146       | 161        | 222          | 191  | 120  |
| Meckelscher Knorpel  |    | 133          | 240       | 160        | 85           | 200  | 255  |
| Mesenchym            |    | 200          | 240       | 225        | 255          | 223  | 255  |
| Epithel              |    | 26           | 144       | 212        | 243          | 231  | 207  |
| Arteria              |    | 0            | 240       | 110        | 234          | 0    | 0    |
| Vena                 |    | 160          | 240       | 155        | 74           | 74   | 255  |
| Nervus               |   | 40           | 240       | 180        | 255          | 255  | 128  |
| <b>Zellen</b>        |   |              |           |            |              |      |      |
| Osteoblast           |  | 0            | 240       | 120        | 0            | 0    | 0    |
| Osteoklast           |  | 80           | 240       | 120        | 0            | 255  | 0    |
| Knochensaumzellen    |  | 170          | 255       | 128        | 255          | 0    | 255  |

### 6.2.3 Histomorphologische Zelldifferenzierung

Die Knochenoberfläche im Bereich der Zahnanlagen wurde nach der Rekonstruktion der mandibulären Strukturen auf das dort vorherrschende Knochenumbauverhalten untersucht. Die Charakterisierung des Knochenumbaus in Appositions-, Resorptions- und Ruhezone erfolgte dabei durch histomorphologische Differenzierung der die Knochenoberflächen säumenden Zellen [Radlanski et al. 2003]. Die Markerzellen für die Knochenapposition sind Osteoblasten [Berkowitz et al. 2002]. Sie sind 10-35µm groß, mit großem polarisiertem Zellkern, haben einen basophilen, kuboiden bis prismatischen Zelleib und ordnen sich pallisadenartig und dicht am Knochensaum an [Garant 2003; Nanci und Ten Cate 2003; Sodek und McKee 2000] (Abb.3). Osteoklasten sind für die Knochenresorption verantwortlich [Clark 2008; Storey 1972]. Osteoklasten sind Riesenzellen mit einer Größe von 30-100µm und mit zwei oder mehreren

Zellkernen. Man findet sie einzeln oder in Gruppen an der Knochenoberfläche [Berkowitz et al. 2002; Linß und Fanghänel 1999; Suda und Takahashi 2008] (Abb.3). Knochensaumzellen definieren typischerweise die Ruhezone. Sie liegen saumartig direkt auf dem Knochen, sind flache Zellen mit wenig Zellorganellen und haben einen sehr schmalen, kleinen Zellkern [Garant 2003; Miller et al. 1989, Radlanski 2011] (Abb.3). Die Kennzeichnung der Knochenumbauzonen erfolgte ebenso wie die Rekonstruktion der mandibulären Strukturen nach dem Prinzip der Oberflächenrekonstruktion durch manuelle Segmentierung in der Bildebene. Indem man die einzelnen Polygone nacheinander folgender Ebene unverbunden ließ und somit an dieser Stelle auf eine Oberflächentriangulation verzichtete, konnte eine farbliche Schraffierung (Tab.2) der Knochenoberfläche erzeugt werden. Bereiche, in denen keine eindeutige Zuordnung der Knochenumbauzonen möglich war, bleiben unmarkiert.



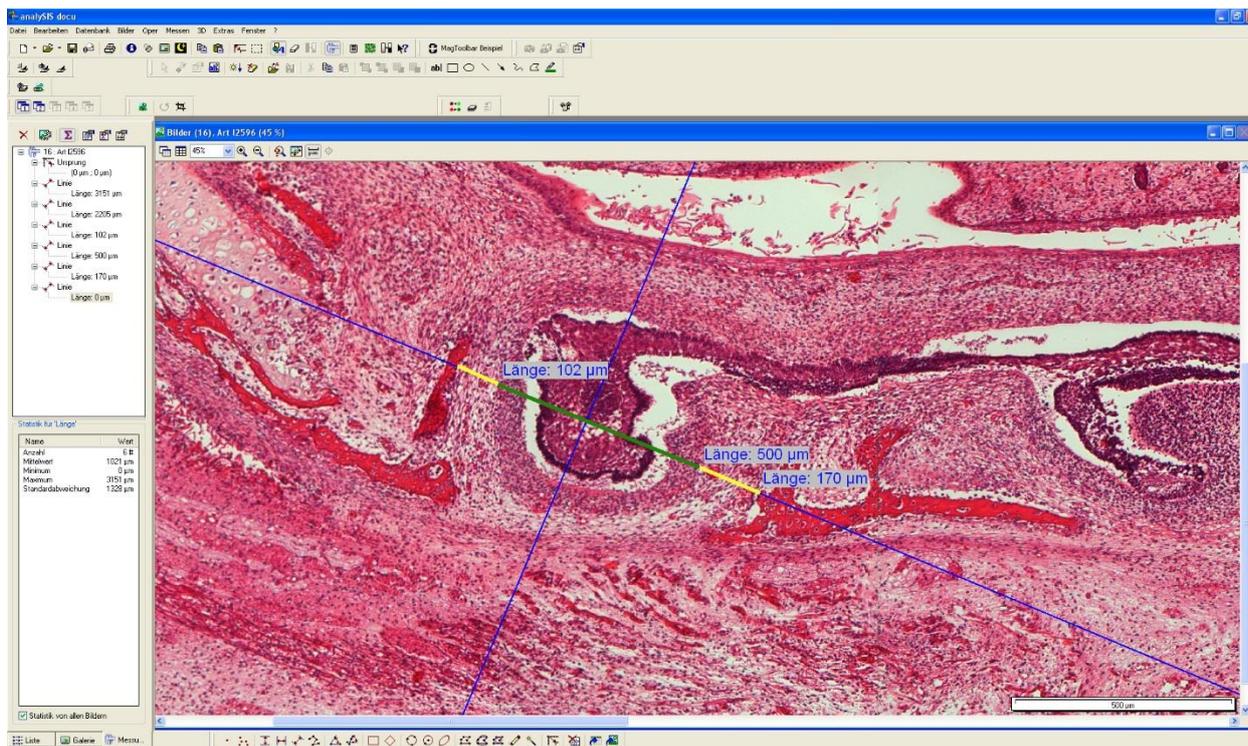
**Abb. 3 Charakteristische histologische Beispiele für die drei verschiedenen Knochenumbauzonen an der Mandibula**

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

#### 6.2.4 6.2.4. Morphometrische Analyse

Anschließend wurden systematische Messungen des Durchmessers der Zahnanlagen, des Abstandes zwischen Zahnanlagen und Knochen und des Abstandes zwischen den benachbarten Zahnanlagen durchgeführt. Die Messungen waren mit Hilfe der Software analySIS® sowohl an den histologischen Schnitten als auch am 3D-Modell möglich. Zunächst wurde in der Ebene des größten Durchmessers der jeweiligen Zahnanlage ein Fadenkreuz gelegt, das in vestibulo-lingualer, mesio-distaler und korono-apikaler Richtung orthogonal durch die Zahnanlage

verläuft. Entlang dieses Fadenkreuzes konnten nun die entsprechenden Messungen durchgeführt werden. Bei Abstandsmessungen zu nicht streng entlang des Fadenkreuzes gelegenen Knochen wurde ein Erfassungsbereich von 300 µm von den Orthograden des Fadenkreuzes eingerichtet (Abb.4).



**Abb. 4** Abstandsmessungen zwischen Zahnanlage und Knochen mit Hilfe der Software analyzeSIS® (Olympus Soft Imaging Solutions, Münster, Deutschland)

Fadenkreuz: **blau**, Durchmesser der Zahnanlage: **grün**, Abstand zwischen Zahnanlage und Knochen: **gelb**

Wenn andere Strukturen wie der Meckelsche Knorpel oder der Nervus alveolaris inferior eine direkte Abstandsmessung verhinderten, blieben die Messwerte unberücksichtigt.

Für die näherungsweise Volumenberechnung der Zahnanlagen wurde die Volumenformel für Ellipsoide nach Legendre [1825] benutzt [Zimmermann 2013]. Aus den orthogonal zueinander stehenden Durchmessern der Zahnanlagen wurden die Halbachsen der Ellipsoide ermittelt.

$$V = \frac{4}{3} * \pi * \frac{d(\text{vestibulo-lingual})}{2} * \frac{d(\text{mesio-distal})}{2} * \frac{d(\text{apiko-koronal})}{2}$$

Die Länge des Corpus mandibulae wurde mittig auf Höhe der Milcheckzahnanlage zwischen Symphysis und Hinterrand des Ramus mandibulae bestimmt. Die Messung der transversalen Ausdehnung des Corpus mandibulae erfolgte unmittelbar distal der Milcheckzahnanlage.

## 7 ERGEBNISSE

### 7.1 Vorbemerkungen

Die Morphologie der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen mit ihren umliegenden Strukturen wird im Folgenden anhand von acht Embryonen einer SSL zwischen 19 und 68 mm in chronologischer Reihenfolge beschrieben. Die erhobenen Befunde werden dabei durch Darstellungen der erarbeiteten 3D-Rekonstruktionen sowie durch ergänzende histologische und kombinierte Abbildungen veranschaulicht.

Die Mandibula ist in den untersuchten Entwicklungsstadien noch nicht an der Symphyse verbunden, sodass sie aus zwei klar voneinander abgrenzbaren Hälften besteht. Abgesehen von zahnanlagefernen Teilen des Ramus ascendens wurden alle Anteile der Mandibula beidseitig rekonstruiert und das Knochenumbauverhalten im Bereich der Zahnanlagen farblich markiert (Tab.2) Die Farbwahl für die verschiedenen histologischen Strukturen lehnt sich an die gebräuchliche Kennzeichnung von Blechschmidt [1963] an. Die verwendete Terminologie und die entsprechenden Abkürzungen richten sich nach der Terminologia Embryologica [IFAA 2009]. Ergänzend finden auch in der Zahnmedizin gängige Bezeichnungen wie z. B. Molar für „Dens molaris“ oder vestibulär für „vestibularis“ Eingang in diese Arbeit. Da in den untersuchten Embryonalstadien noch keine bleibenden Zähne angelegt sind, beziehen sich alle Beschreibungen der Zahnanlagen auf die erste Dentition. Für die Bezeichnung der Milchzahnanlagen werden folgende Abkürzungen verwendet, die in Biologie und Anthropologie gebräuchlich sind.

- Anlage des  $i_1$  – Anlage des ersten Milchschnidezahnes des Unterkiefers
- Anlage des  $i_2$  – Anlage des zweiten Milchschnidezahnes des Unterkiefers
- Anlage des  $c$  – Anlage des Milcheckzahnes des Unterkiefers
- Anlage des  $m_1$  – Anlage des ersten Milchmolaren des Unterkiefers
- Anlage des  $m_2$  – Anlage des zweiten Milchmolaren des Unterkiefers

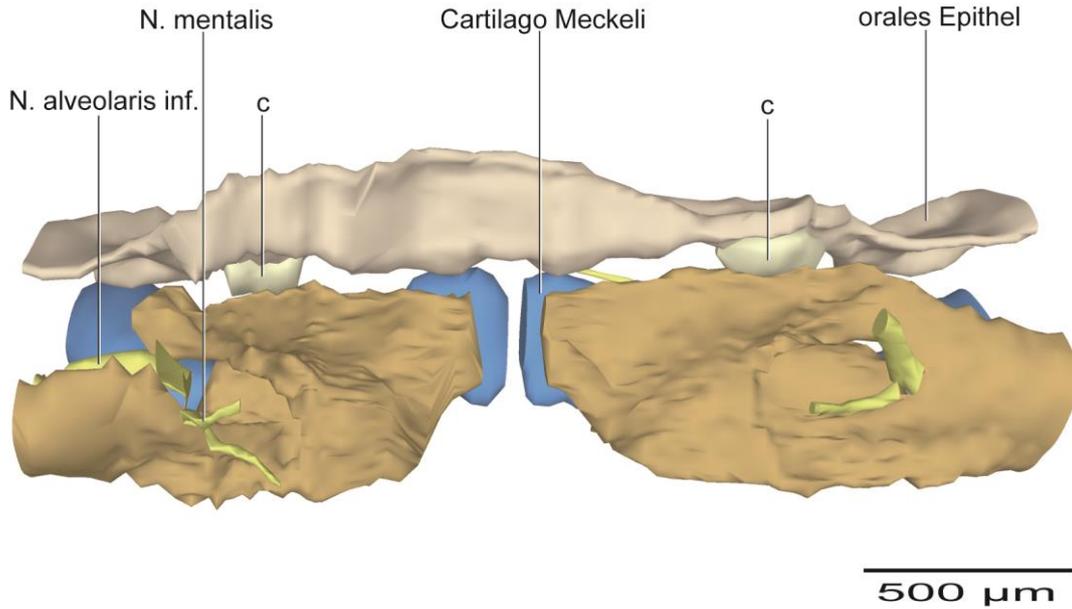
Die Begriffe für Lagebeschreibungen orientieren sich an Zuckermandl [1891], auch wenn die dabei angesprochenen anatomischen Strukturen noch nicht ausgebildet sind (z. B. "apikal" trotz noch fehlender Zahnwurzel). Die Beschreibung des Entwicklungsstandes der Zahnanlagen erfolgt nach der gebräuchlichen Einteilung in Leisten-, Knospen-, und Kappenstadium. Die Ergebnisse der vorgenommenen morphometrischen Analyse sind am Ende des Ergebnisteils in Kapitel 7.10. anhand von Tabellen und Diagrammen zusammengefasst.

## 7.2 19mm SSL, 7SSW (CHR 220687)

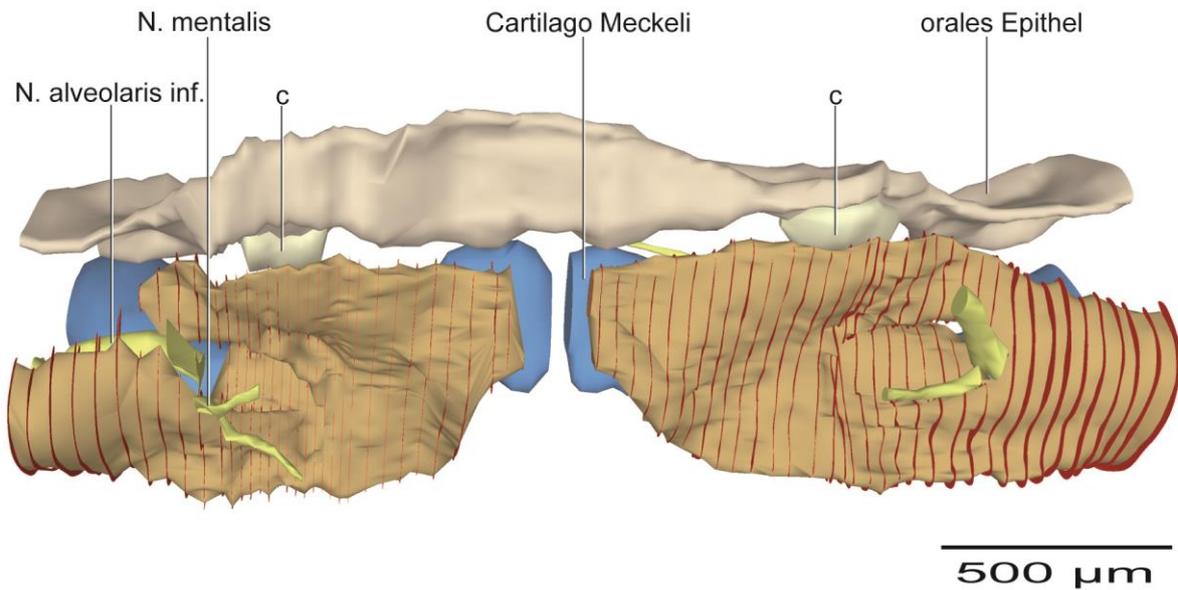
Die Mandibula hat in der Ansicht von anterior eine nahezu gerade Form und wird im Bereich der Symphysis menti in eine rechte und eine linke Mandibulahälfte geteilt (Abb.5). Der Abstand zwischen den Mandibulahälften beträgt ca. 185  $\mu\text{m}$ . Eine Unterscheidung von Corpus, Ramus und Angulus mandibulae ist noch nicht möglich, jedoch ist die Knochenstruktur anterior des Foramen mentale voluminöser gestaltet als die posterioren Mandibulabereich und die Breite der Mandibula beträgt an dieser Stelle rechts 537  $\mu\text{m}$  und links 395  $\mu\text{m}$ . Die Mandibula bildet eine nach kranial offene, leicht konkave Rinne, in der sich der Nervus alveolaris inferior befindet. Die Äste des N. mentalis zweigen distal der Milcheckzahnanlagen vom N. alveolaris inferior ab und treten am Foramen mentale nach vestibulär aus. Auf der linken Seite ist das Foramen zirkulär geschlossen, auf der rechten Seite ist es hingegen nach postero-kranial noch offen (Abb.5). Die beiden lingual gelegenen Hälften des Meckelschen Knorpels verlaufen parallel zur knöchernen Rinne. An ihren anterioren, der Symphysis menti entgegenstrebenden Enden flachen sie ab hier wird der Meckelsche Knorpel schmaler und höher (Abb.11).

Als einzige sind in diesem Stadium die Zahnanlagen der Milcheckzähne jeweils mesial des Foramen mentale als epitheliale Falte mit umliegender mesenchymaler Zellverdichtung angelegt. Die Anlage des c befindet sich im Knospstadium und misst in vestibulo-lingualer Ausdehnung 180  $\mu\text{m}$  auf der rechten und 190  $\mu\text{m}$  auf der linken Seite (Tab.4). Der epitheliale Anteil der Zahnanlagen entstammt der generellen Zahnleiste, die durchgängig kranial der Mandibula verläuft (Abb.5 und 7). Im Bereich der Eckzahnanlage zeigt sowohl die vestibuläre als auch die linguale Lamelle der knöchernen Rinne ihre deutlichste Ausprägung. Beide Lamellen umfassen hier den Ramus incisivus des N. alveolaris inferior der unterhalb der Eckzahnanlage liegt (Abb. 8). Die vestibuläre knöcherne Lamelle um die Anlage des c überragt dabei die übrigen Mandibulaanteile. Ein dreieckiger knöcherner Fortsatz ist lingual der Zahnanlage deutlich zu erkennen. (Abb.11). Zwischen den Zahnanlagen des c und dem umgebenden Knochen besteht bukkal ein Abstand von 25  $\mu\text{m}$  rechts und 29  $\mu\text{m}$  links. Der linguale Abstand beträgt auf der rechten Seite 56  $\mu\text{m}$  und auf der linken Seite 44  $\mu\text{m}$  (Tab. 3).

Dieses Entwicklungsstadium ist durch deutlichen, großflächigen Knochenanbau charakterisiert (Abb. 6 und 9). Es sind fast ausschließlich Osteoblasten, welche die Knochenoberflächen säumen. Osteoklasten als Marker der Knochenresorption finden sich hingegen nicht.

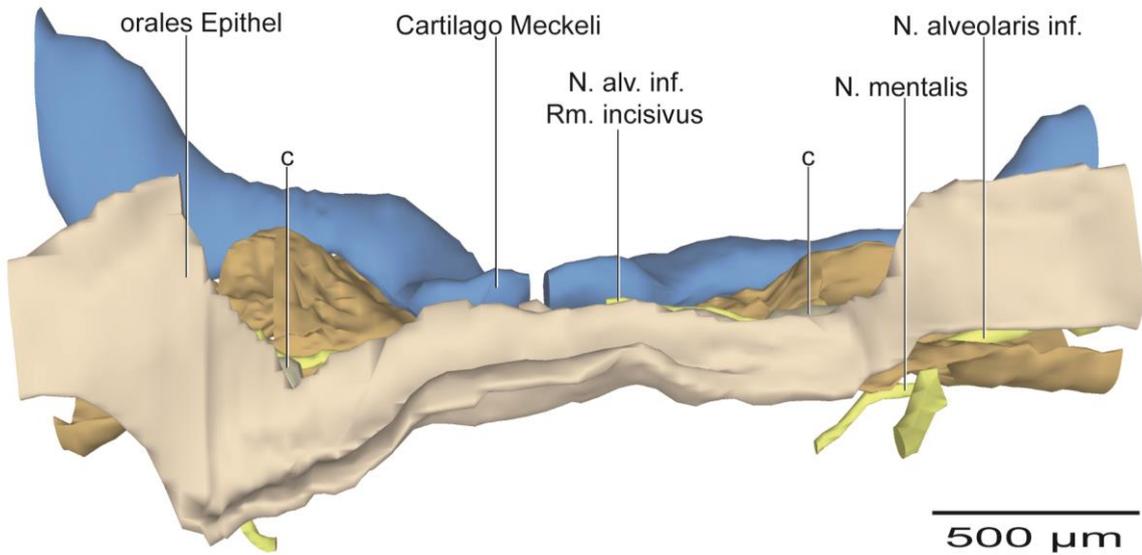


**Abb.5** Menschlicher Embryo CHR220687, 19 mm SSL (7. SSW). Teilrekonstruktion der Mandibula mit Meckelschem Knorpel<sup>14</sup>, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, oralem Epithel und Zahnanlagen. Ansicht von anterior. Der untere Bildrand weist nach kaudal, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.

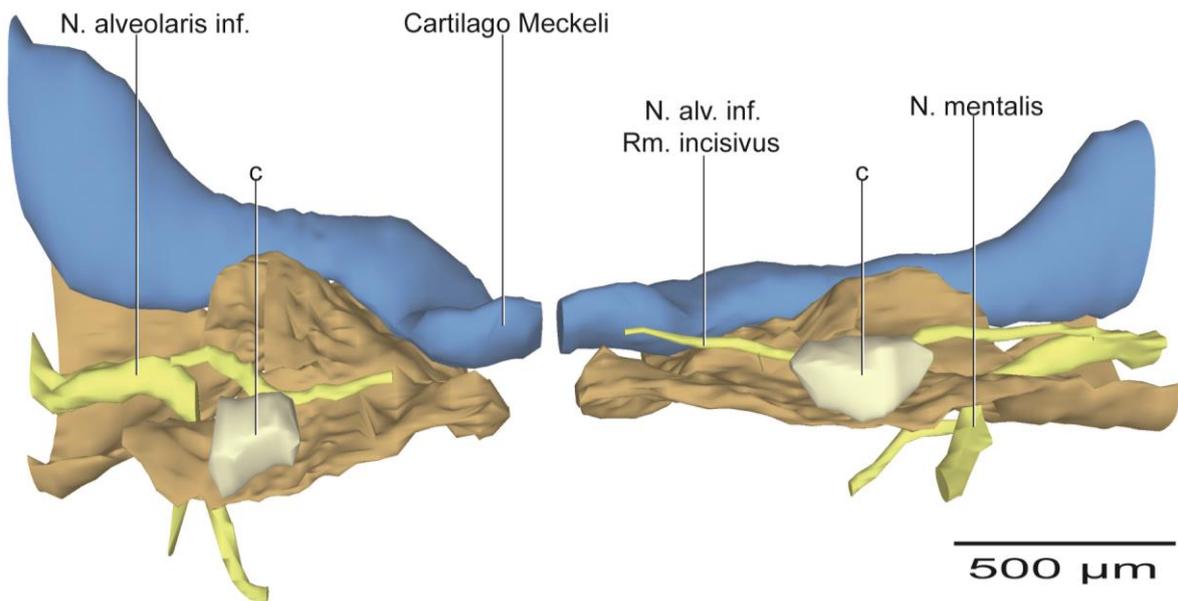


**Abb. 6** Menschlicher Embryo CHR220687, 19 mm SSL (7. SSW). Dieselbe Teilrekonstruktion der Mandibula mit Knochenumbauzonen, Meckelschem Knorpel, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, oralem Epithel und Zahnanlagen. Ansicht von anterior. ■ = Regionen des Knochenanbaus. Der untere Bildrand weist nach kaudal, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.

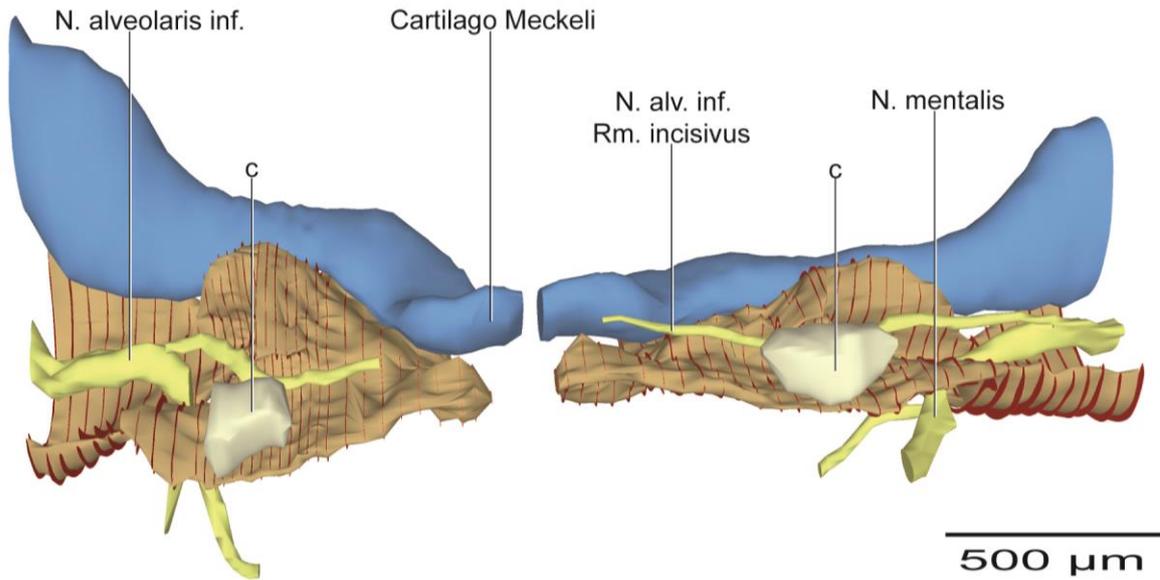
<sup>14</sup> Laut Terminologia embryologica [IFAA 2009] wird der sonst auch als Cartilago Meckeli bzw. Cartilago Meckeliensis bezeichnete Meckelsche Knorpel als "Cartilago arcus pharyngei primi" bezeichnet



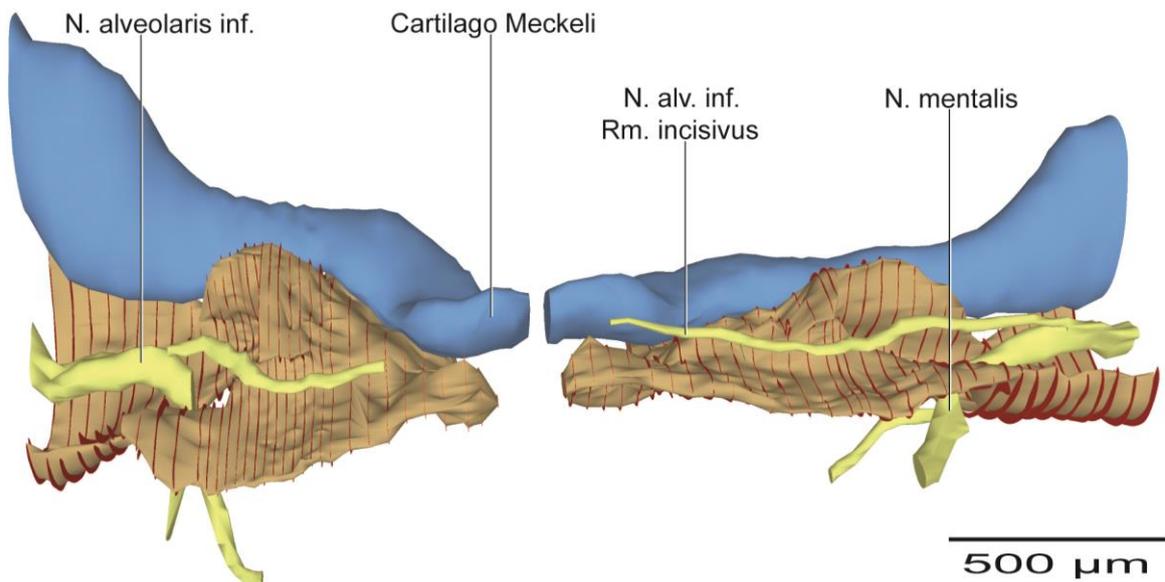
**Abb.7**      **Menschlicher Embryo CHR220687, 19 mm SSL (7. SSW).**  
 Teilrekonstruktion der Mandibula mit Meckelschem Knorpel, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, Ramus incisivus nervi alveolaris inferioris, oralem Epithel und Zahnanlagen.  
 Ansicht von kranial.  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



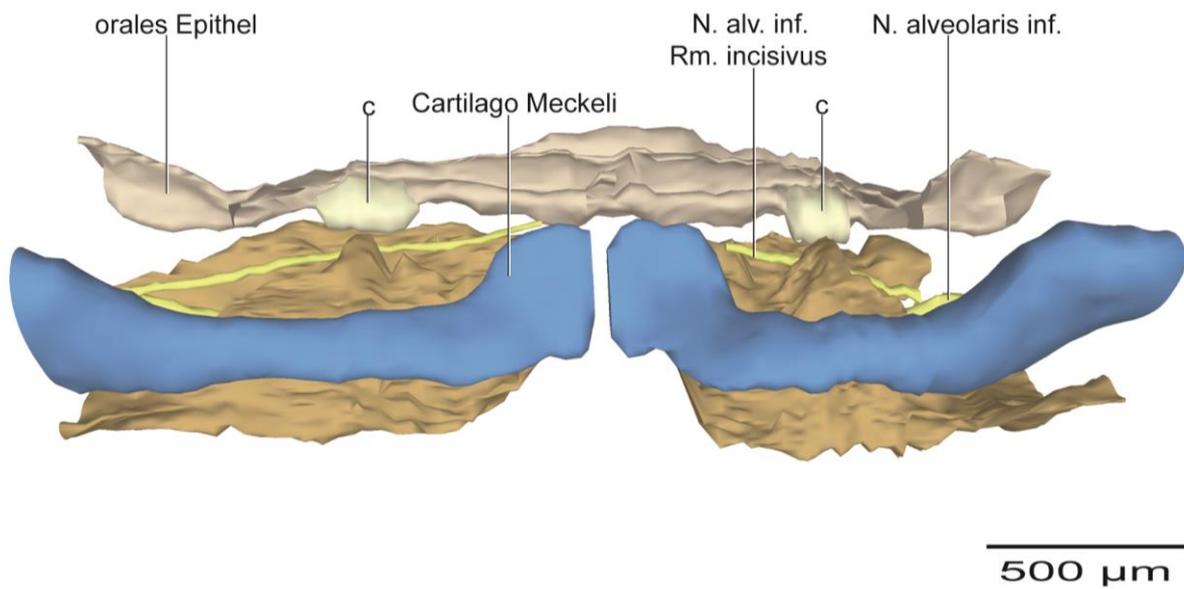
**Abb.8**      **Menschlicher Embryo CHR220687, 19 mm SSL (7. SSW).**  
 Teilrekonstruktion der Mandibula mit Meckelschem Knorpel, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, Ramus incisivus nervi alveolaris inferioris und Zahnanlagen.  
 Ansicht von kranial.  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



**Abb. 9** **Menschlicher Embryo CHR220687, 19 mm SSL (7. SSW).**  
 Dieselbe Teilrekonstruktion der Mandibula mit Knochenumbauzonen, Meckelschem Knorpel, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, Ramus incisivus nervi alveolaris inferioris und Zahnanlagen.  
 Ansicht von kranial.  
 ■ = Regionen des Knochenbaus  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



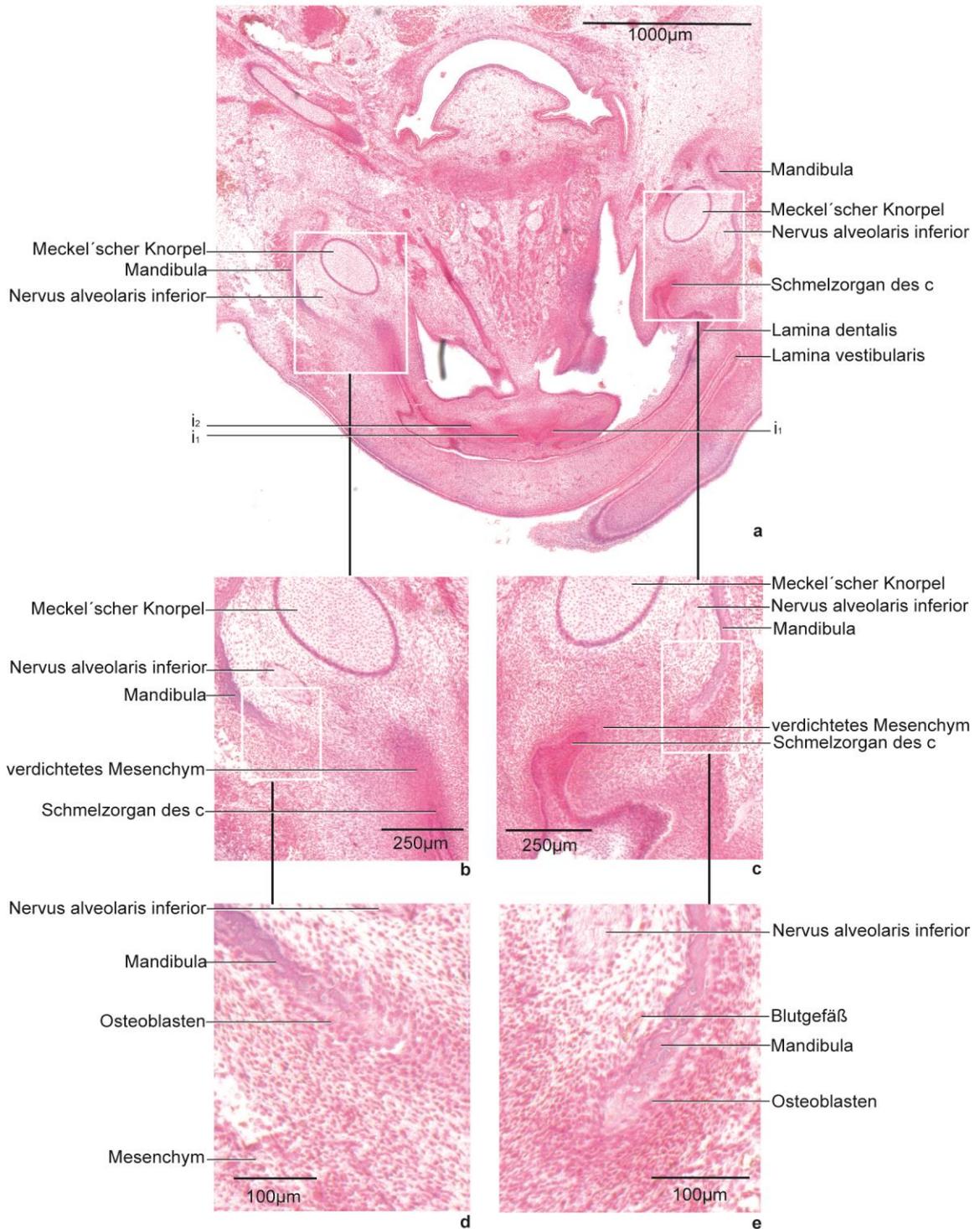
**Abb. 10** **Menschlicher Embryo CHR220687, 19 mm SSL (7. SSW).**  
 Dieselbe Teilrekonstruktion wie in Abbildung 9, die Zahnanlagen entfernt.  
 Ansicht von kranial.  
 ■ = Regionen des Knochenbaus  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



**Abb.11** **Menschlicher Embryo CHR220687, 19 mm SSL (7. SSW).**  
 Teilrekonstruktion der Mandibula mit Meckelschem Knorpel, Nervus alveolaris inferior, Ramus incisivus nervi alveolaris inferioris, oralem Epithel und Zahnanlagen.  
 Ansicht von posterior.  
 Der untere Bildrand weist nach kaudal, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.

### **7.3 25mm SSL, 8SSW (JOS 080289)**

Der Meckelsche Knorpel liegt lingual der Mandibula. Der Nervus alveolaris inferior verläuft zwischen dem Meckelschen Knorpel und der Mandibula. Die Anlagen der Milchfrontzähne sind als Leisten zu erkennen und die Anlagen des c befinden sich im Knospenstadium (Abb. 12a). Alle Zahnanlagen sind mit der generellen Zahnleiste noch verbunden. Die Keime der Milchmolaren sind noch nicht angelegt. Distobukkal der Anlage des c entwickelt sich ein Knochenfortsatz aus der vestibulären Lamelle der knöchernen Rinne. Die Oberflächen des Zahnanlagen tragenden Abschnitts der Mandibula sind nur durch Osteoblasten besiedelt (Abb. 12 d, e). Osteoklasten als Marker der Knochenresorption finden sich hingegen nicht.



**Abb. 12** Menschlicher Embryo JOS080289, 25 mm SSL (8. SSW).

**a:** Horizontalschnitt durch die Region der Milchzahnanlagen der Mandibula.

**b:** rechte Seite in Höhe der Anlage des c

**c:** linke Seite in Höhe der Anlage des c

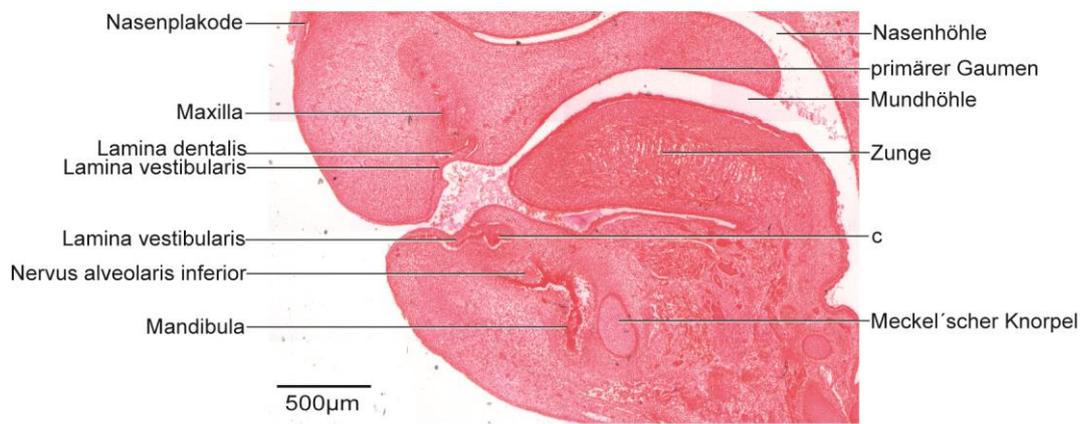
**d:** vestibuläre Lamelle der Mandibula rechts

**e:** vestibuläre Lamelle der Mandibula links.

HE-Färbung. Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.

#### 7.4 31mm SSL, 8SSW (PIP 161189)

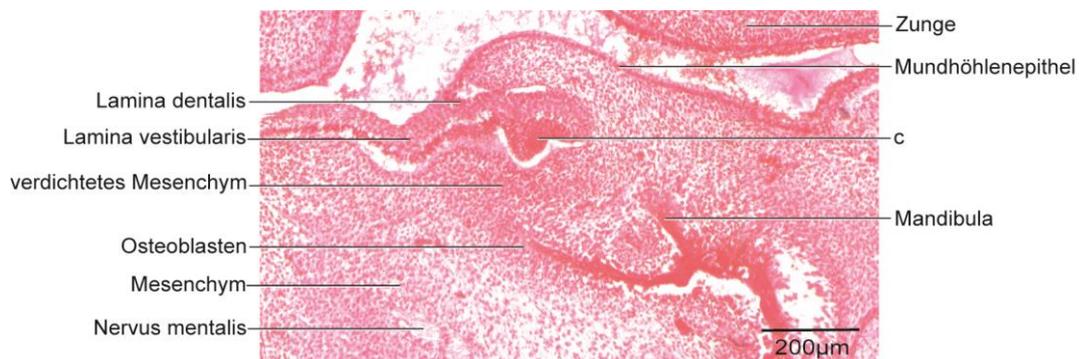
Der Meckelsche Knorpel liegt lingual der Mandibula und der Nervus alveolaris inferior verläuft apikal der Anlagen des c in der knöchernen Rinne (Abb. 13). Die knöchernen Rinne besteht aus einer vestibulären und einer lingualen Lamelle. Die Anlagen der Milcheckzähne befinden sich im Knospenstadium und werden von verdichtetem Mesenchym umhüllt. Sowohl der Knochen im Bereich der Anlagen des c als auch die übrigen Mandibulabereiche sind nur durch Knochenapposition gekennzeichnet (Abb. 14 und 15). Knochenresorbierende Osteoklasten findet man hier nicht.



**Abb. 13** Menschlicher Embryo PIP161189, 31 mm SSL (8. SSW).

Sagittalschnitt durch die Region der Milcheckzahnanlagen der Mandibula.

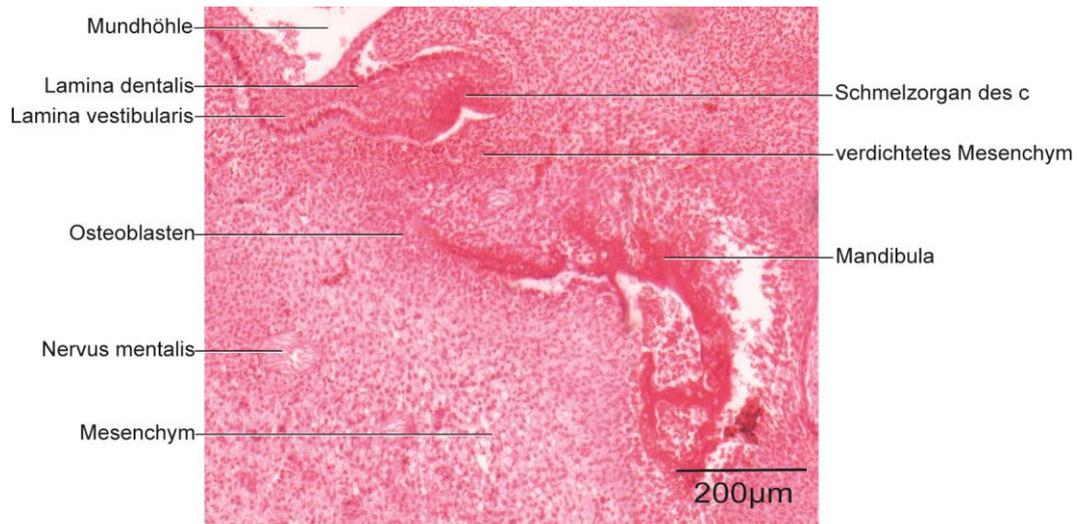
HE-Färbung. Der untere Bildrand weist nach kaudal, der rechte Bildrand weist nach posterior.



**Abb. 14** Menschlicher Embryo PIP161189, 31 mm SSL (8. SSW).

Sagittalschnitt durch die Region der rechten Milcheckzahnanlage der Mandibula.

HE-Färbung. Der untere Bildrand weist nach kaudal, der rechte Bildrand weist nach posterior.



**Abb. 15 Menschlicher Embryo PIP161189, 31 mm SSL (8. SSW).**

Sagittalschnitt durch die Region der linken Milcheckzahnanlage der Mandibula.

HE-Färbung. Der untere Bildrand weist nach kaudal, der rechte Bildrand weist nach lingual.

## 7.5 41mm SSL, 8SSW (KUR 030389)

Die Mandibula hat an Größe und Volumen zugenommen und Corpus und Ramus mandibulae sind in ihrer Gestalt ausgeprägter als in jüngeren Embryonen. Ein schwach ausgeprägter Kieferwinkel ist zu erkennen. Die Länge des Corpus mandibulae beträgt sagittal circa 2,03 mm rechts und 1,92 mm links. Die Breite der Mandibula beträgt distal der Milcheckzahnanlage circa 0,48 mm auf der rechten und 0,45 mm auf der linken Seite. Die rechte und linke Mandibulahälfte sind in der Kinngegend mit einem Abstand von 340  $\mu\text{m}$  noch voneinander getrennt. In ihrer Gestalt bildet die Mandibula eine nach kranial und lingual offene, leicht konkave Rinne, in der der N.alveolaris inferior unterhalb der Zahnanlagen verläuft. Unterhalb der Anlagen der  $m_1$  trennen sich die Äste des N. mentalis vom N.alveolaris inferior ab und treten durch das zirkulär geschlossene Foramen mentale nach vestibulär aus. Mesial der Eckzahnanlagen spitzen sich die anterioren Enden der rechten und linken Mandibulahälfte in Form einer schmalen Knochenlamelle zu. Der Meckelsche Knorpel liegt lingual der Mandibula und vollzieht eine Krümmung in Höhe der Anlage des c. Lingual der Frontzähne wird er höher und schmaler und berührt sich im Bereich der Symphysis menti fast mit seinem Äquivalent auf der Gegenseite.

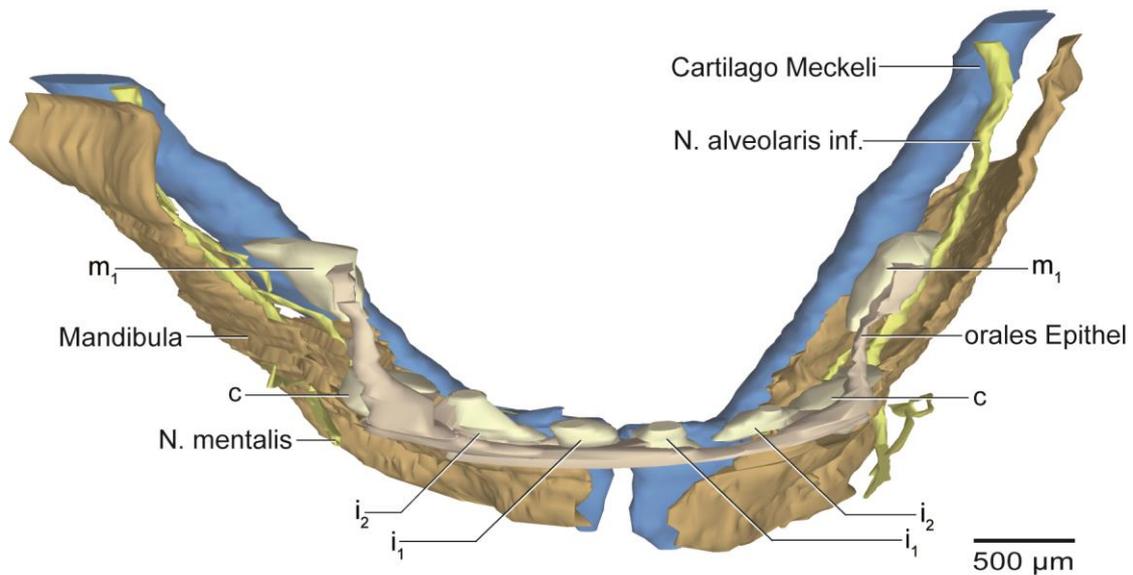
Die Keime der ersten und zweiten Schneidezähne, der Eckzähne und der ersten Molaren der ersten Dentition sind angelegt. Die Anlagen von  $i_1$  und  $i_2$  befinden sich im Knospenstadium und sind antero-kranial der Mandibula lokalisiert. Der mesio-distale Durchmesser der Anlage des  $i_1$  beträgt auf der rechten Seite 259  $\mu\text{m}$  und auf der linken Seite 257  $\mu\text{m}$ ; der der Anlage von  $i_2$  249  $\mu\text{m}$  rechts und 247  $\mu\text{m}$  links (Tab. 4). Die Anlagen des c und des  $m_1$  befinden sich im Kappenstadium und sind voluminöser ( $m_1$  ca. 0,0287  $\text{mm}^3$  rechts und ca. 0,0236  $\text{mm}^3$  links) als die der Incisivi ( $i_1$  ca. 0,0033  $\text{mm}^3$  rechts und ca. 0,0028  $\text{mm}^3$  links;  $i_2$ : ca. 0,0051  $\text{mm}^3$  rechts und ca. 0,0038  $\text{mm}^3$  links) (Tab. 4). Die Zahnanlagen liegen linguo-kaudal der generellen Zahnleiste, mit der sie verbunden sind und welche durchgängig kranial der Mandibula verläuft.

Die Anordnung der Zahnanlagen zeigt einen breiten bogenförmigen Verlauf, der der Form der Mandibula entspricht. Die Anlagen der Canini liegen kranial der Basis mandibulae und die der Molaren liegen lingual des Ramus mandibulae. Der Abstand zwischen den Anlagen von c und  $m_1$ , mittig in der Ebene ihres größten Durchmessers gemessen, ist mit einem Wert von rechts 531  $\mu\text{m}$  und links 533  $\mu\text{m}$  am größten. Der Abstand zwischen den Anlagen von  $i_1$  und  $i_2$  beträgt hingegen nur 390  $\mu\text{m}$  rechts und 397  $\mu\text{m}$  links, der zwischen den Anlagen von  $i_2$  und c nur 365  $\mu\text{m}$  rechts und 367  $\mu\text{m}$  links (Tab.4). In der knöchernen Rinne der Mandibula verläuft der N. alveolaris inferior und weist erstmalig eine unvollständige, dünne knöcherne Überbrückung mesial und distal der Anlage des c auf. Die Rinne ist ausgeprägter als in jüngeren

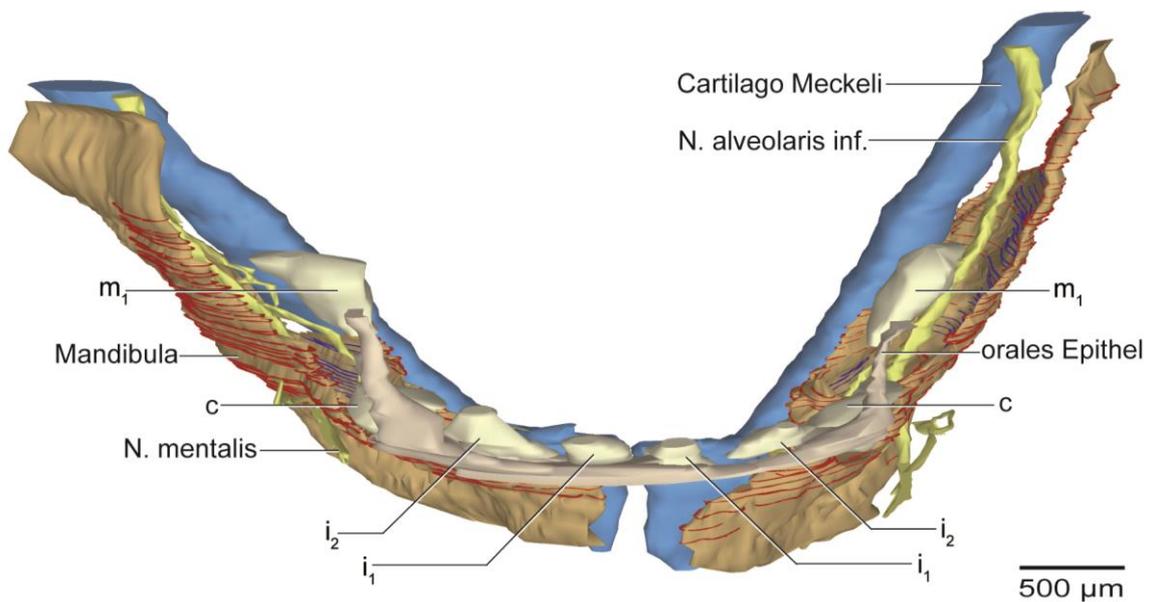
Entwicklungsstadien und besteht nun aus einem Knochenfach für die Anlage des c und einer posterioren Rinne. Anterior der Anlage des c vereinigen sich die vestibuläre und linguale Lamelle der knöchernen Rinne zu einer Lamelle, die bis in die Symphysenregion verläuft.

Die Entwicklung des Knochenfachs um die Eckzahnanlage ist am deutlichsten ausgeprägt als die Knochen um die übrigen Zahnanlagen. Mesio- und disto-bukkal der Anlage des c bildet die bukkale Lamelle der knöchernen Rinne Knochenfortsätze aus. Diesen gegenüberliegend entwickelt sich disto-lingual der Milcheckzahnanlage aus der lingualen Lamelle eine kurze, dünne Knochenbrücke. Der Abstand zwischen der Anlage des c und der distalen Knochenbegrenzung beträgt 70  $\mu\text{m}$  rechts und 123  $\mu\text{m}$  links (Tab. 3). Der mesiale Knochenfortsatz lag unterhalb der größten Durchmesser der Milcheckzahnanlage und somit war eine Messung an dieser Stelle nicht möglich. Eine bukkale knöchernen Begrenzung der Milcheckzahnanlage fehlt. Unterhalb der Zahnanlage verläuft der Ramus incisivus des N. alveolaris inferior. Die Anlagen von  $i_1$  und  $i_2$  haben noch keine unmittelbare knöchernen Umgrenzung. Apikal der Frontzahnanlagen liegt der Meckelsche Knorpel. Die Anlagen des  $m_1$  sind nur auf ihrer disto-bukkalen Seite von Knochen bedeckt. Hier nähert sich die bukkale Lamelle der knöchernen Rinne der Zahnanlage bis auf einen Abstand von 169  $\mu\text{m}$  auf der rechten und 258  $\mu\text{m}$  auf der linken Seite an (Tab. 2).

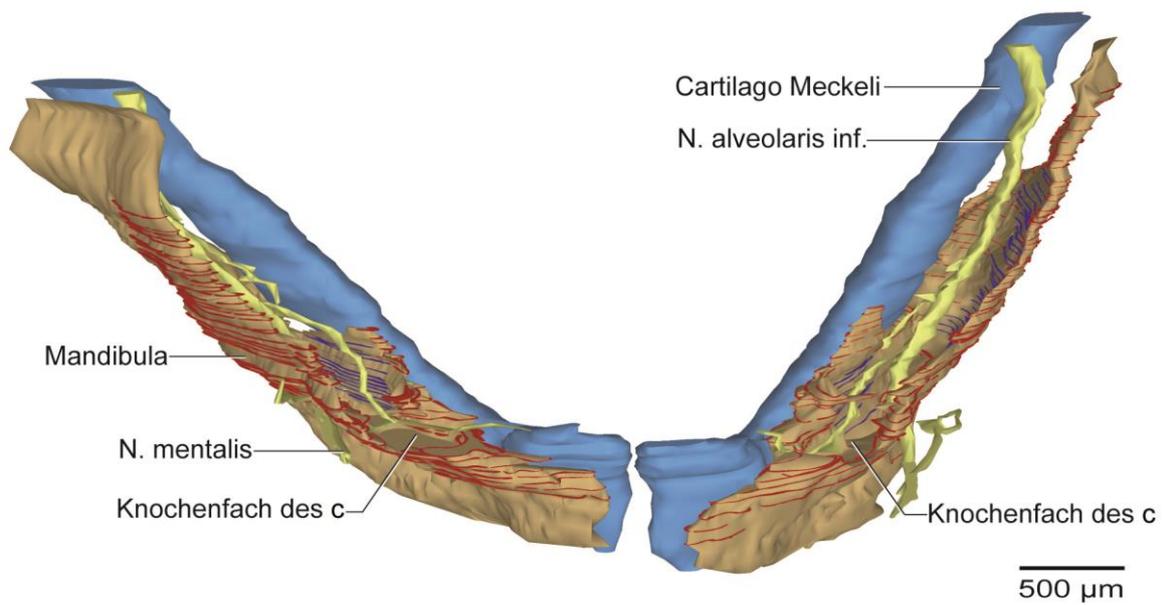
Alle Knochenoberflächen im Bereich der Zahnanlagen sind mit Osteoblasten besiedelt, die aktiv Knochen anbauen. Auch im Knochenfach um die Eckzahnanlage ist kein Anzeichen von Resorption zu erkennen (Abb. 21, 22). Vereinzelt auftretende Knochenresorption durch Osteoklasten und größere Ruhezonen, gekennzeichnet durch bone lining cells, werden dagegen im Inneren der vestibulären Lamelle der Ramus mandibulae erstmalig erkennbar.



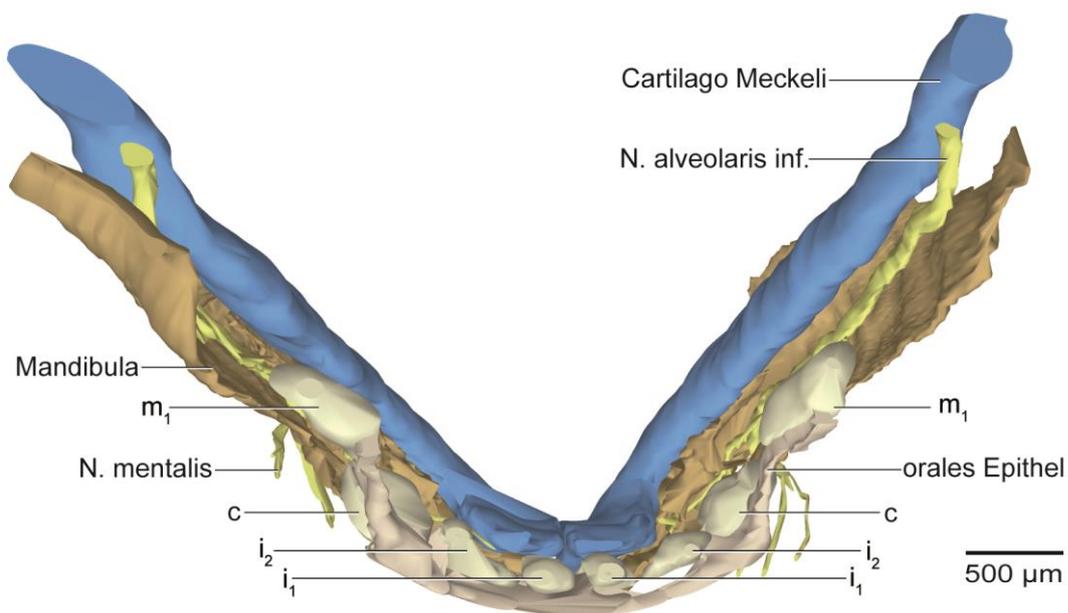
**Abb.16** **Menschlicher Fetus KUR030389, 41 mm SSL (8. SSW).**  
 Teilrekonstruktion der Mandibula mit Meckelschem Knorpel, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, oralem Epithel und Zahnanlagen.  
 Ansicht von kranial, 45° anterior.  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



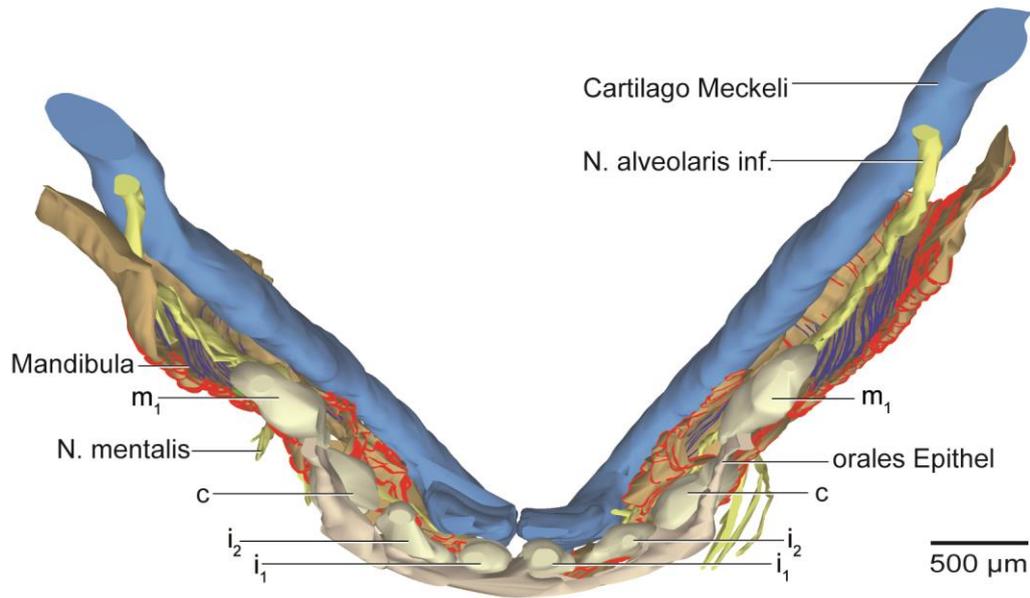
**Abb. 17** **Menschlicher Embryo KUR030389, 41 mm SSL (8. SSW).**  
 Dieselbe Teilrekonstruktion der Mandibula mit Knochenumbauzonen, Meckelschem Knorpel, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, oralem Epithel und Zahnanlagen. Ansicht von kranial, 45° anterior.  
 ■ = Regionen des Knochenanbaus  
 ■ = Ruhezonen des Knochenbaus  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



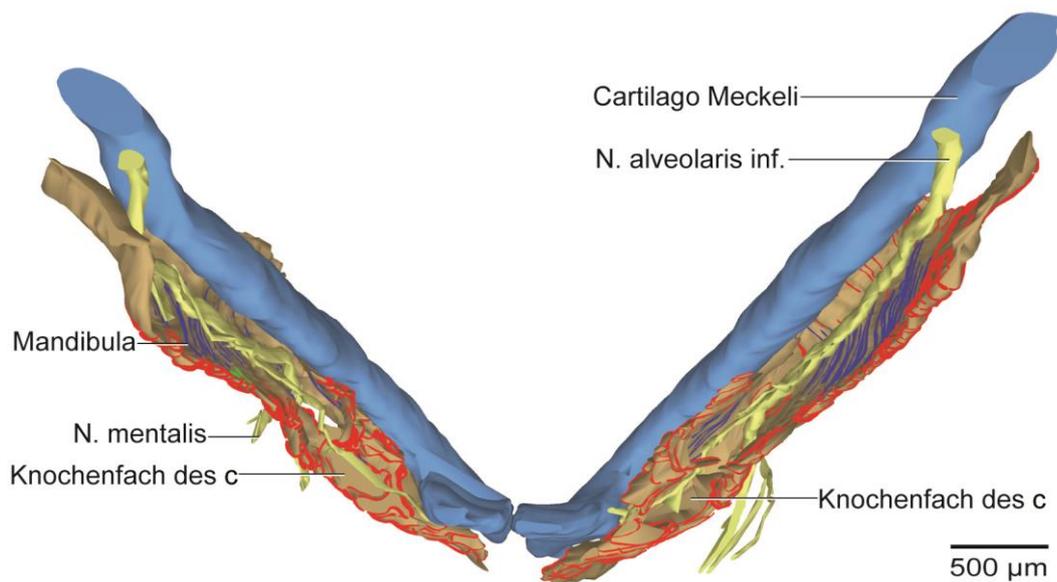
**Abb. 18** Menschlicher Embryo KUR030389, 41 mm SSL (8. SSW).  
 Dieselbe Teilrekonstruktion wie in Abbildung 17, die Zahnanlagen entfernt.  
 Ansicht von kranial, 45° anterior.  
 ■ = Regionen des Knochenanbaus  
 ■ = Ruhezonen des Knochenumbaus  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



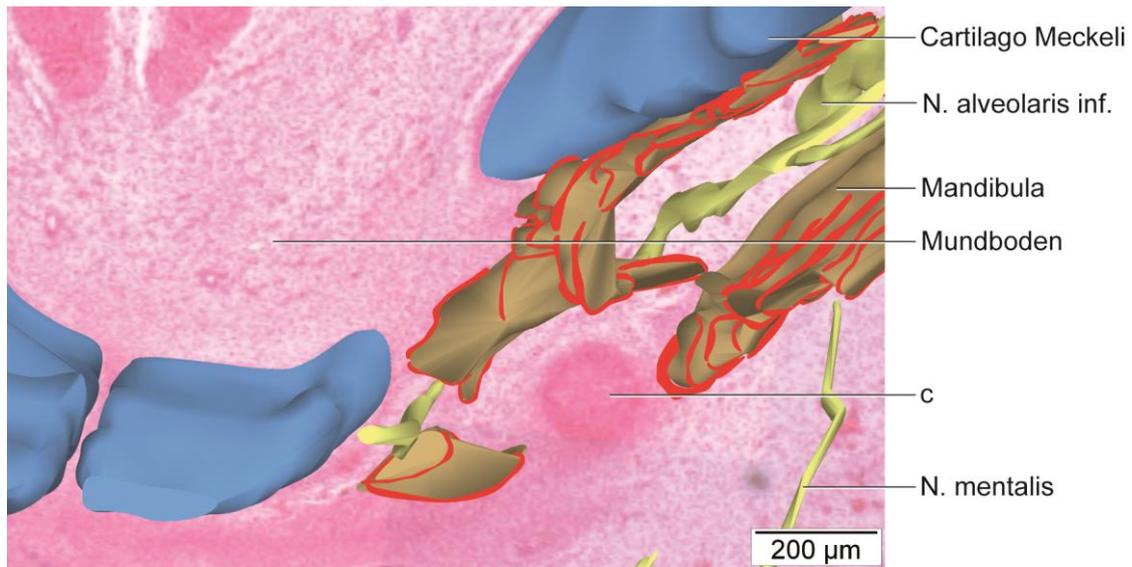
**Abb.19** Menschlicher Fetus KUR030389, 41 mm SSL (8. SSW).  
 Teilrekonstruktion der Mandibula mit Meckelschem Knorpel, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, oralem Epithel und Zahnanlagen.  
 Ansicht von kranial.  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



**Abb. 20** **Menschlicher Embryo KUR030389, 41 mm SSL (8. SSW).**  
 Dieselbe Teilrekonstruktion der Mandibula mit Knochenumbauzonen, Meckelschem Knorpel, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, oralem Epithel und Zahnanlagen. Ansicht von kranial.  
 ■ = Regionen des Knochenanbaus  
 ■ = Ruhezonen des Knochenumbaus  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



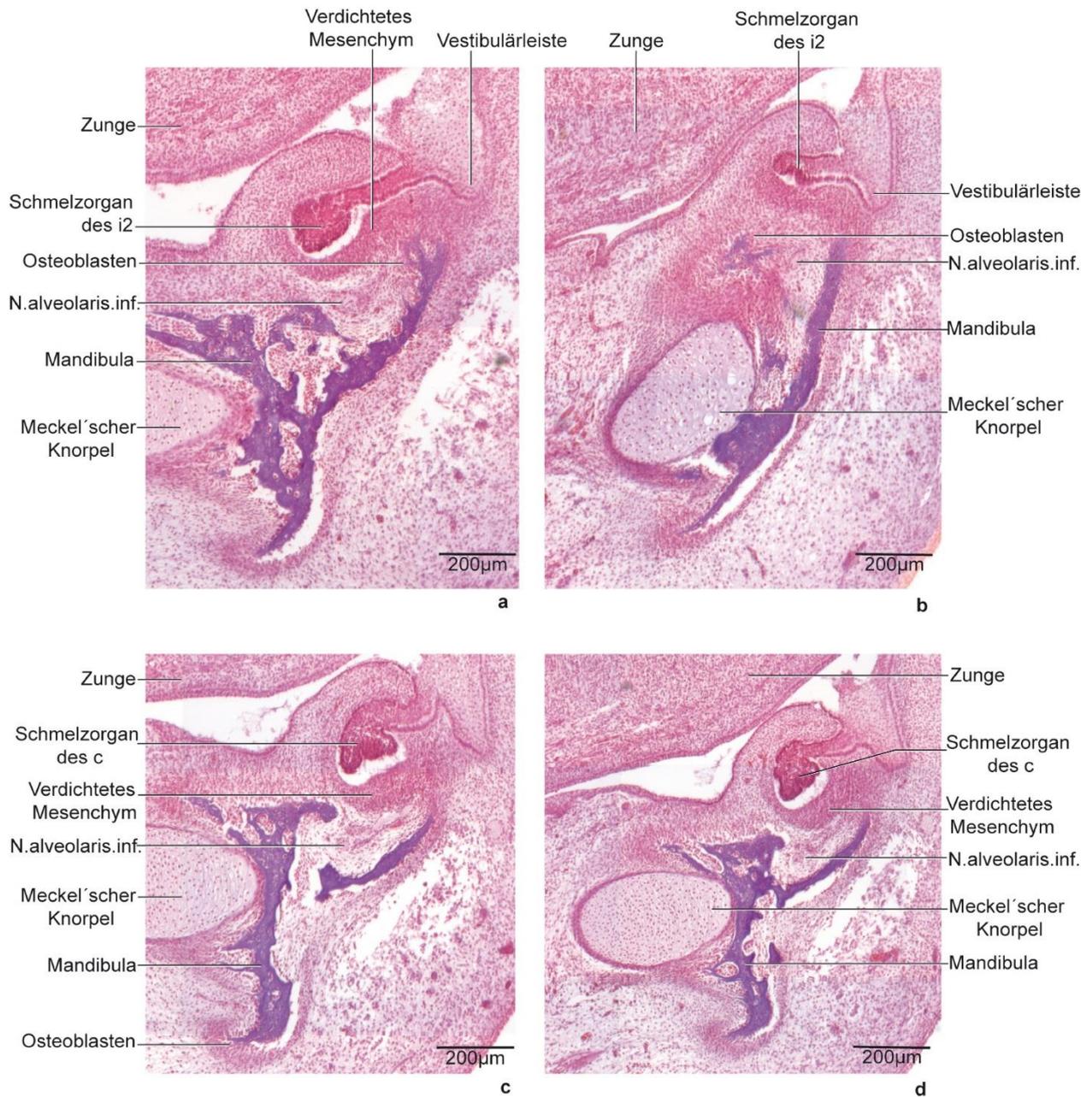
**Abb. 21** **Menschlicher Embryo KUR030389, 41 mm SSL (8. SSW).**  
 Dieselbe Teilrekonstruktion wie in Abbildung 20, die Zahnanlagen entfernt. Ansicht von kranial.  
 ■ = Regionen des Knochenanbaus  
 ■ = Ruhezonen des Knochenumbaus  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



**Abb. 22**      **Menschlicher Embryo KUR030389, 41 mm SSL (8. SSW).**  
 Teilrekonstruktion des peridentalischen Knochens um die Zahnanlage c mit Knochenumbauzonen, Teilrekonstruktion des Meckelschen Knorpels, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, projiziert auf den histologischen Schnitt (HE-Färbung) in Höhe der Zahnanlage.  
 Ansicht von kranial.  
 ■ = Regionen des Knochenbaus  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.

## **7.6 45mm SSL, 9SSW (KAR 200789)**

Die Zahnanlagen von  $i_1$ ,  $i_2$ ,  $c$  und  $m_1$  befinden sich am Übergang vom Knospen- ins Kappenstadium. Alle Zahnanlagen sind weiterhin noch mit der generellen Zahnleiste verbunden. Die Keime der zweiten Milchmolaren sind noch nicht angelegt. Die Vestibularleiste verläuft vestibulär der generellen Zahnleiste. Die Schmelzorgane der Zahnanlagen sind von verdichtetem Mesenchym ummantelt. Zwischen Zahnanlagen und Knochen liegt stets eine Schicht lockeren Bindegewebes. Die Anlagen von  $i_1$  und  $i_2$  sind weiterhin kaum von Knochen umgeben. Die Anlagen von  $c$  und  $m_1$  werden in ihrem apikalen Bereich nur andeutungsweise vom Knochen der lingualen und vestibulären Lamelle der knöchernen Rinne gefasst. Die Knochenoberfläche im Bereich der Zahnanlagen ist durch Appositionsvorgänge charakterisiert. Resorptionsvorgänge finden hier kaum statt (Abb. 23).



**Abb. 23 Menschlicher Embryo KAR200789, 45 mm SSL (9. SSW).**

Sagittalschnitt durch die Region:

**a:** der rechten zweiten Milchschnidezahnanlage

**b:** der linken zweiten Milchschnidezahnanlage

**c:** der rechten Milcheckzahnanlage

**d:** der linken Milcheckzahnanlage

HE-Färbung. Der untere Bildrand weist nach kaudal, der rechte Bildrand weist nach labial.

## 7.7 53 mm SSL, 9SSW (THE 230494)

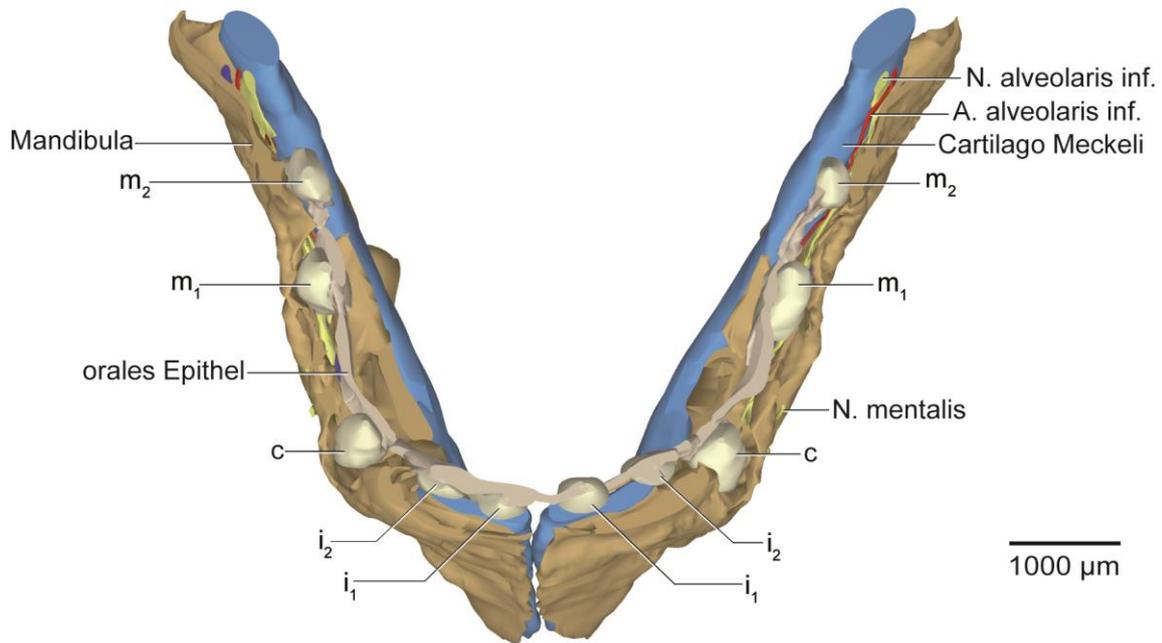
Die Mandibula hat weiter an Größe und Volumen zugenommen. Die Länge des Corpus mandibulae beträgt sagittal nun circa 5,94 mm auf der rechten und 5,96 mm auf der linken Seite. Die Breite distal der Milcheckzahnanlage misst circa 0,8 mm rechts und 0,78 mm links. Ramus und Corpus mandibulae sind deutlich voneinander zu unterscheiden. Die beiden Hälften der Mandibula sind im Bereich der Symphysis menti weiterhin voneinander getrennt, und zwar mit einem Abstand von circa 104  $\mu\text{m}$ . Mandibula und Meckelscher Knorpel beschreiben in der Ansicht von kranial eine ausgeprägte V-Form und verlaufen parallel zueinander (Abb. 27). Der Meckelsche Knorpel wird im Frontzahnbereich schmaler und höher und wird hier von der lingualen und vestibulären Lamelle der knöchernen Rinne umgriffen. Der Nervus, die Arteria und die Vena alveolaris inferior verlaufen innerhalb der von der Mandibula gebildeten Rinne zum Foramen mentale unterhalb der Zahnanlagen, welches sich zwischen den Anlagen von c und  $m_1$  befindet. Die knöcherne Rinne besteht in diesem Stadium nun aus einem Knochenfach für die Milcheckzahnanlage sowie aus einem Kompartiment für die Milchmolarenanlage distal und einem Kompartiment für die Milchschnidezahnanlage mesial davon. Das Letztere ist jedoch nur sehr schwach ausgebildet.

Alle Milchzähne sind angelegt und befinden sich in ihrer Entwicklung im Knospen- bis Kappenstadium. Das größte Volumen besitzt die Anlage von  $m_2$  mit einem Wert von ca. 0,0670  $\text{mm}^3$  rechts und ca. 0,0619  $\text{mm}^3$  links. Die Anlagen von c,  $m_1$  und  $m_2$  sind voluminöser als die Anlagen der Incisivi ( $i_1$ : ca. 0,0174  $\text{mm}^3$  rechts und ca. 0,0147  $\text{mm}^3$  links und  $i_2$ : ca. 0,0123  $\text{mm}^3$  rechts und ca. 0,0145  $\text{mm}^3$  links) (Tab. 4). Die generelle Zahnleiste verläuft bogenförmig kranial der Mandibula und ist mit allen Zahnanlagen verbunden. Die Anlagen von c und  $m_1$  stehen mit einem Abstand von 1656  $\mu\text{m}$  zueinander auf der rechten und 1610  $\mu\text{m}$  auf der linken Seite am weitesten auseinander und die Anlagen der Milchschnidezähne mit einem Abstand von 505  $\mu\text{m}$  zueinander auf der rechten und 520  $\mu\text{m}$  auf der linken Seite am dichtesten beieinander (Tab. 5).

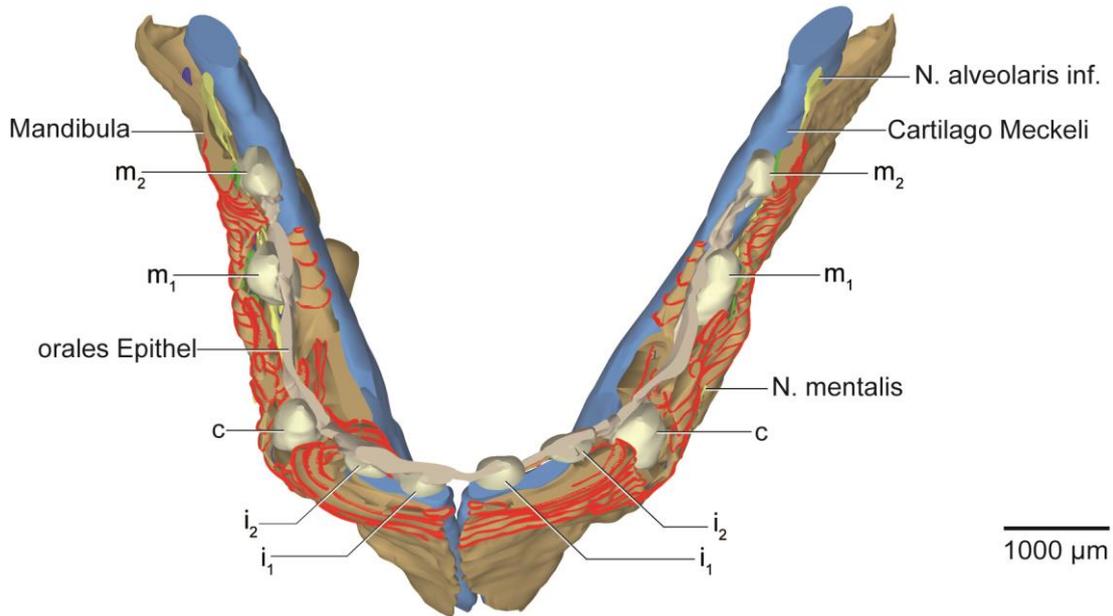
Die knöcherne Begrenzung um die Eckzahnanlage ist am deutlichsten ausgeprägt. Die Zahnanlage liegt in einem Knochenfach, das bukkal noch immer offen ist und basal eine konkave Form hat. Mesial und distal des Anlage des c begrenzen knöcherne Septen das Knochenfach. Die linguale Wand ist schwächer ausgebildet als diese Septen. Über die Septen hinweg verläuft die Zahnleiste nach mesial und distal zu benachbarten Zahnanlagen. Das Septum mesial der Anlage des c stellt keine unmittelbare Trennung zur Anlage des  $i_2$  her, sondern vielmehr zum anterioren Anteil des Meckelschen Knorpels (Abb. 30). Die Milcheckzahnanlage hat zum mesialen Septum einen Abstand von 73  $\mu\text{m}$  rechts und 112  $\mu\text{m}$  links und zum distalen

Septum einen Abstand von 94  $\mu\text{m}$  rechts und 87  $\mu\text{m}$  links. Die Schneidezahnanlagen befinden sich kranial der Basis mandibulae und werden kaum von Knochen gefasst. Die Anlagen der ersten Milchmolaren liegen posterior des Foramen mentale zwischen der vestibulären und lingualen Lamelle der knöchernen Rinne in einer Bukkalwölbung der vestibulären Lamelle. Mesial und distal der Anlage des  $m_1$  wachsen Knochenfortsätze aus der vestibulären Lamelle nach zentral. Eine Krypten- respektive Septenbildung ist in der Molarenggend noch nicht zu erkennen. Kaudal der Zahnanlagen verlaufen die Nerven und Gefäße des Unterkiefers (Abb. 38). Nach mesial erfolgt die Trennung von der Eckzahnanlage durch die bereits beschriebene distale Knochenseptum der Anlage des c. Die Anlage des zweiten Milchmolaren liegt in einer leichten Bukkalwölbung der vestibulären Lamelle der Mandibula mit einem Abstand zum bukkalen Knochen von 78  $\mu\text{m}$  rechts und 68  $\mu\text{m}$  links (Tab. 3). In der Ansicht von lateral wird die Anlage des  $m_2$  auf ihrer ganzen Höhe vollständig vom Knochen des Ramus mandibulae bedeckt.

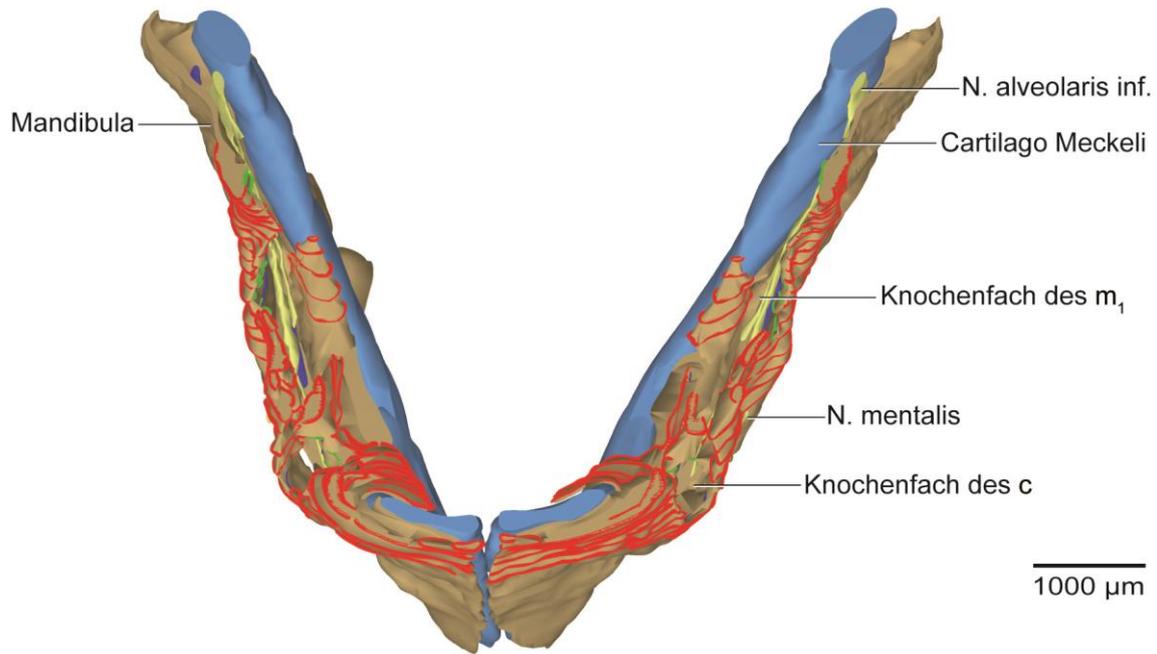
Bei diesem Präparat sind erstmals alle Zonen des Knochenumbaus (Appositions-, Resorptions- und Ruhezonen) an den Oberflächen des die Zahnanlagen tragenden Abschnitts der Mandibula zu erkennen. Die Resorptions- und Appositionszonen sind auf der rechten und linken Mandibulahälfte weitgehend symmetrisch verteilt (Abb. 29). Im Bereich der Frontzahnanlagen sind nur Appositionsfelder zu erkennen. Die Knochenumbauvorgänge um die Anlagen von c,  $m_1$  und  $m_2$  sind dagegen deutlicher ausgeprägt. Auf den vestibulären und lingualen Innenflächen des Knochenfachs der Milcheckzahnanlage treten Resorptionsprozesse mit Ruhezonen auf, während die knöchernen Septen mesial und distal der Milcheckzahnanlage der reinen Knochenapposition unterliegen (Abb. 31). Am Boden des Knochenfachs sind Osteoklasten überzogene resorptive Felder zu erkennen. Hier beträgt der Abstand zwischen Zahnanlage und Knochen 81  $\mu\text{m}$  rechts und 83  $\mu\text{m}$  links (Tab. 3). An den Innenflächen der Bukkalwölbung, in der die Anlagen der Milchmolaren liegen, finden Resorptionsprozesse statt, während ihre Außenflächen Appositionsprozessen unterliegen.



**Abb.24 Menschlicher Embryo THE230494, 53 mm SSL (9. SSW).**  
 Teilrekonstruktion der Mandibula mit Meckelschem Knorpel, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, oralem Epithel und Zahnanlagen.  
 Ansicht von kranial, 45° anterior.  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



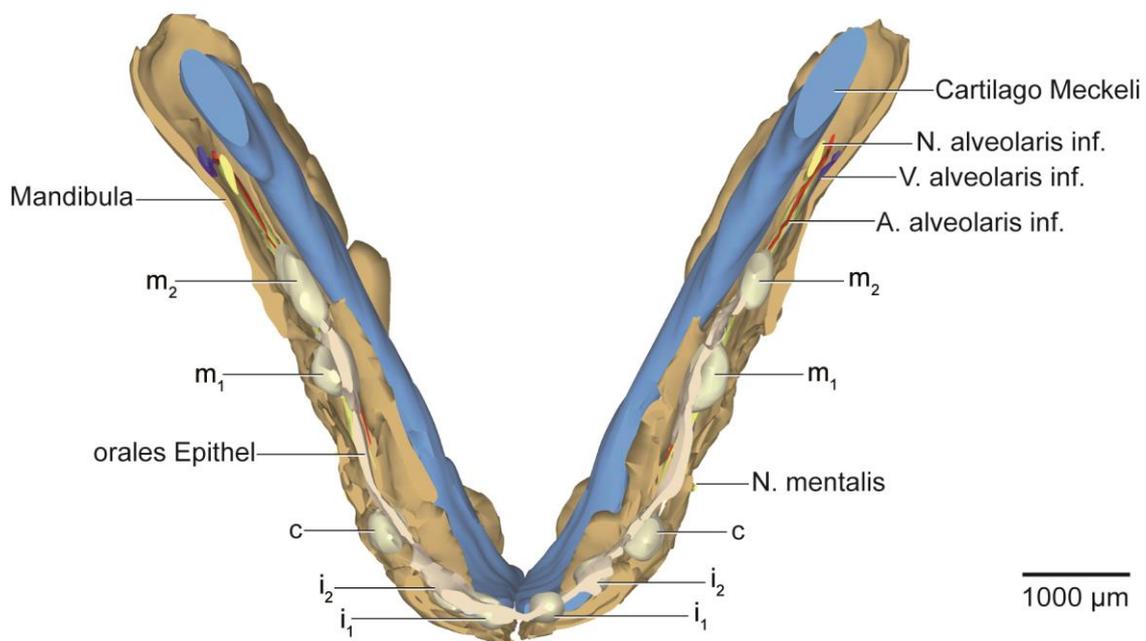
**Abb.25 Menschlicher Embryo THE230494, 53 mm SSL (9. SSW).**  
 Dieselbe Teilrekonstruktion der Mandibula mit Knochenumbauzonen, Meckelschem Knorpel, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, oralem Epithel und Zahnanlagen.  
 Ansicht von kranial, 45° anterior.  
 ■ = Regionen des Knochenanbaus  
 ■ = Regionen des Knochenabbaus  
 ■ = Ruhezone des Knochenbaus  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



**Abb.26** Menschlicher Embryo THE230494, 53 mm SSL (9. SSW).  
 Dieselbe Teilrekonstruktion wie in Abbildung 25, die Zahnanlagen entfernt.  
 Ansicht von kranial, 45° anterior.

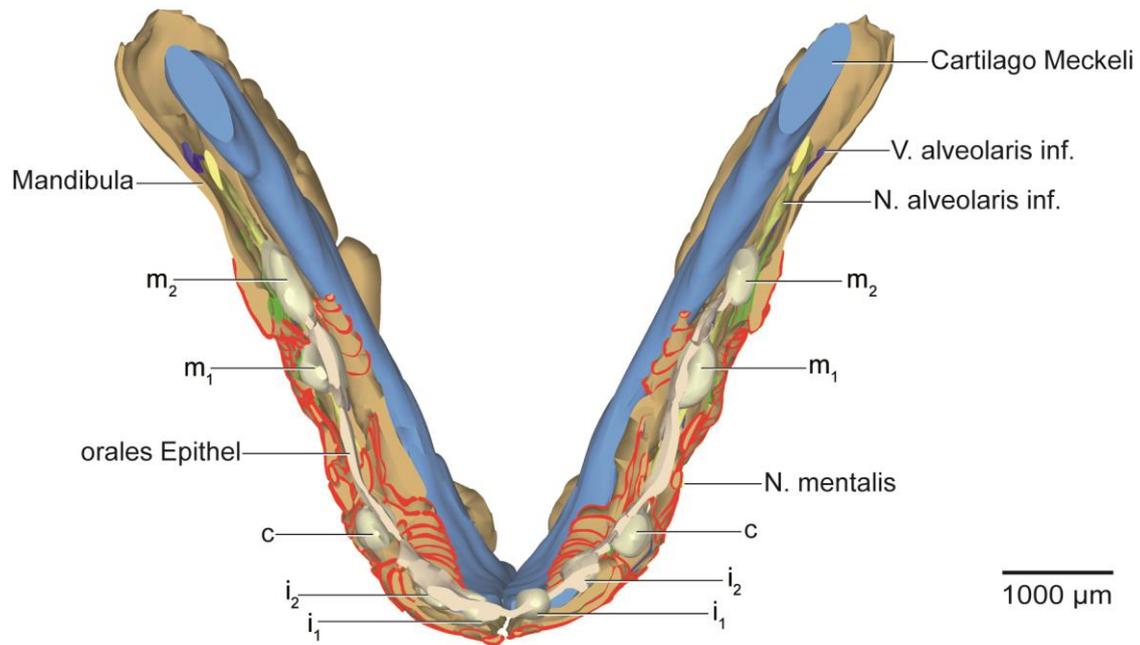
- = Regionen des Knochenanbaus
- = Regionen des Knochenabbaus
- = Ruhezone des Knochenbaus

Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.

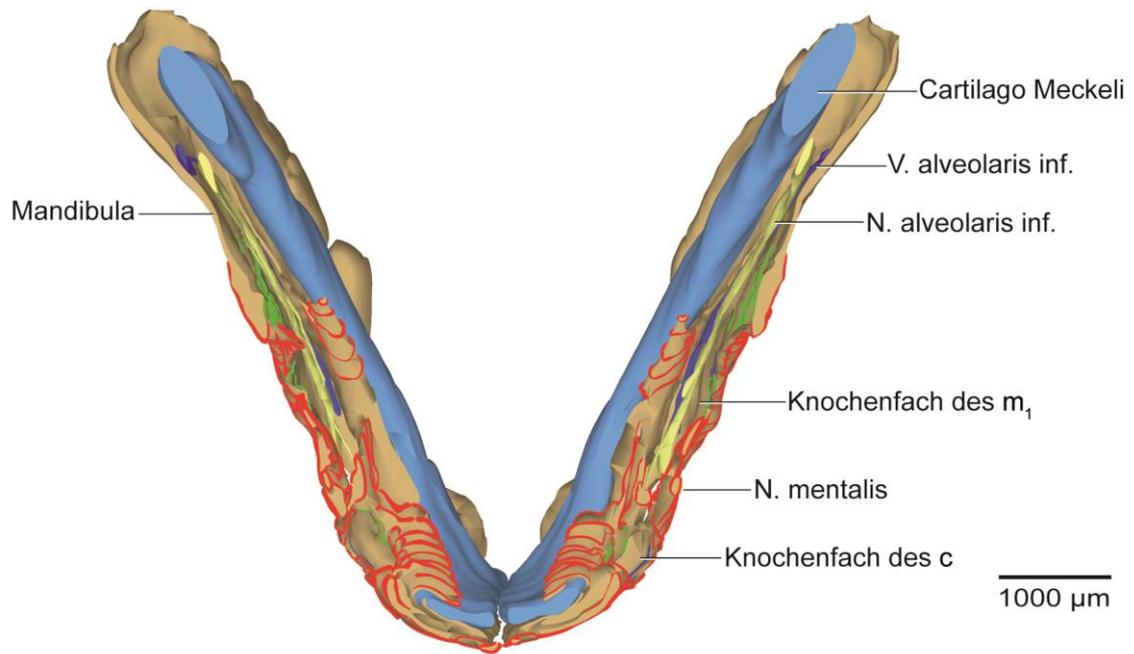


**Abb.27** Menschlicher Embryo THE230494, 53 mm SSL (9. SSW).  
 Teilrekonstruktion der Mandibula mit Meckelschem Knorpel, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, oralem Epithel und Zahnanlagen.  
 Ansicht von kranial.

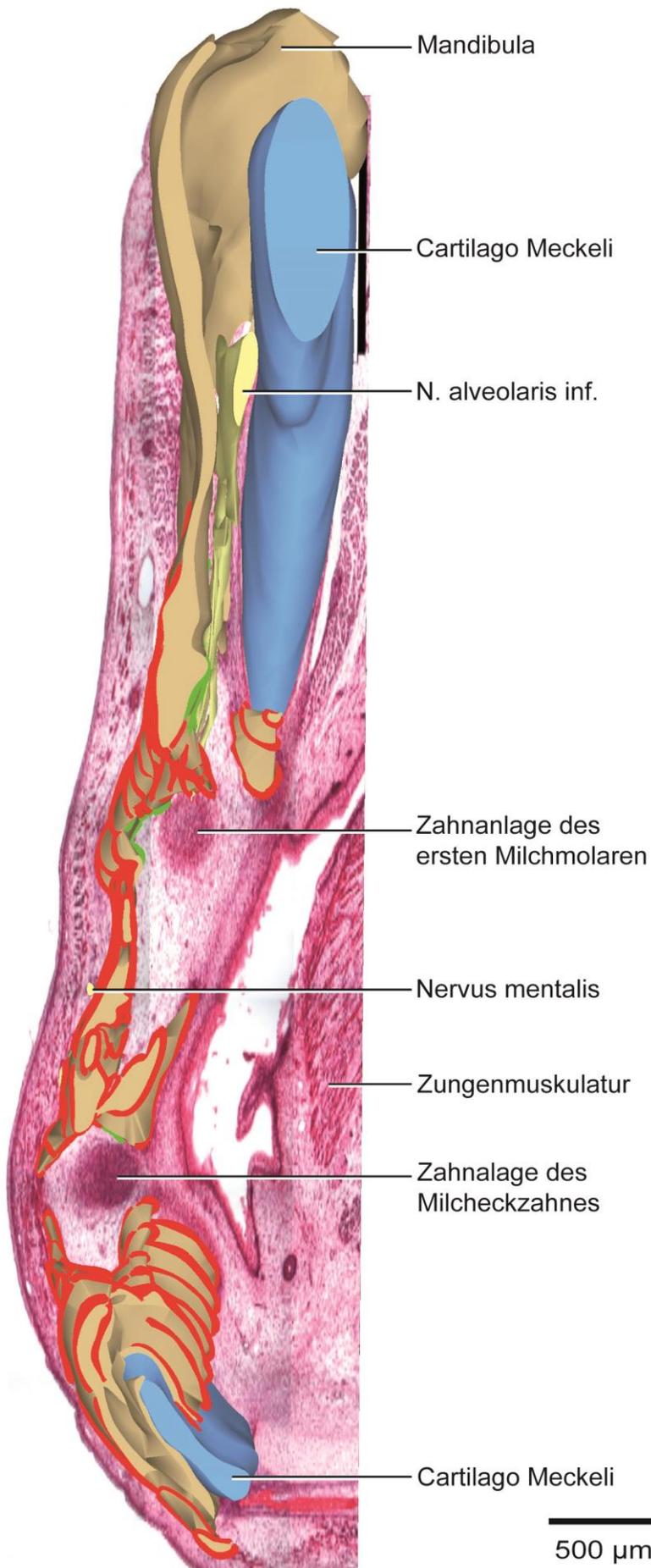
Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



**Abb.28** **Menschlicher Embryo THE230494, 53 mm SSL (9. SSW).**  
 Dieselbe Teilrekonstruktion der Mandibula mit Knochenumbauzonen, Meckelschem Knorpel, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, oralem Epithel und Zahnanlagen.  
 Ansicht von kranial.  
 ■ = Regionen des Knochenanbaus  
 ■ = Regionen des Knochenabbaus  
 ■ = Ruhezonen des Knochenumbaus  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



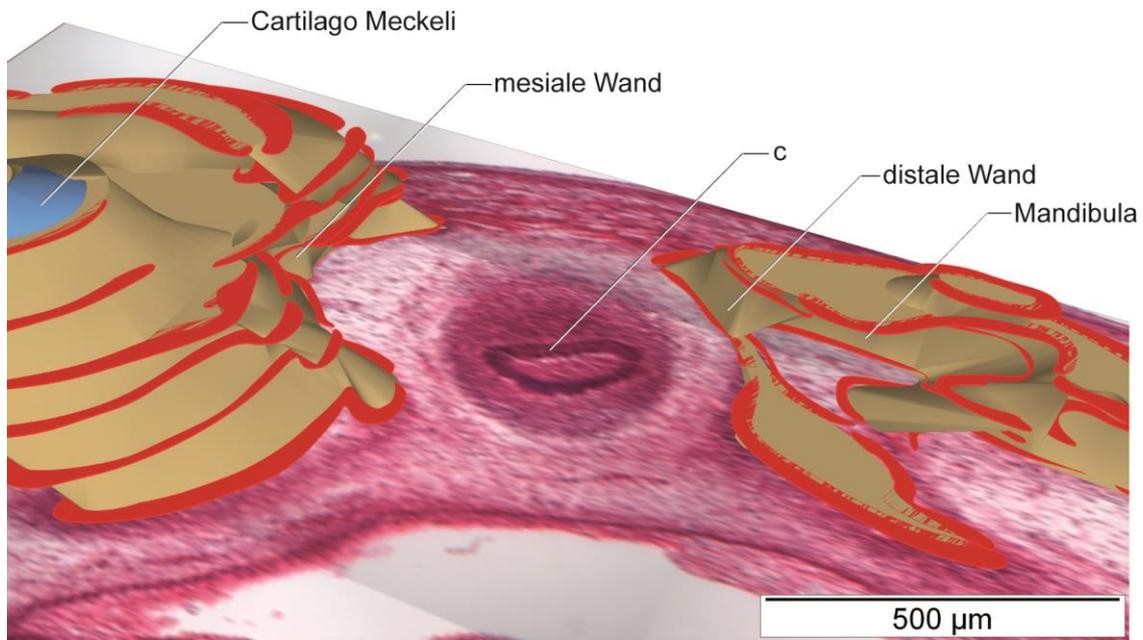
**Abb.29** **Menschlicher Embryo THE230494, 53 mm SSL (9. SSW).**  
 Dieselbe Teilrekonstruktion wie in Abbildung 28, die Zahnanlagen entfernt.  
 Ansicht von kranial.  
 ■ = Regionen des Knochenanbaus  
 ■ = Regionen des Knochenabbaus  
 ■ = Ruhezone des Knochenbaus  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linksilateral.



**Abb. 30**  
**Menschlicher Embryo THE230494,**  
**53 mm SSL (9. SSW).**  
 Teilrekonstruktion des peridentalen  
 Knochens um die Zahnanlagen von c  
 und m<sub>1</sub> mit Knochenumbauzonen,  
 Meckelschem Knorpel, Mandibula  
 und Nervus alveolaris inferior,  
 projiziert auf den histologischen  
 Schnitt (HE-Färbung) in Höhe der  
 Zahnanlagen.  
 Ansicht von kranial.

■ = Regionen des Knochenbaus  
 ■ = Regionen des Knochenabbaus

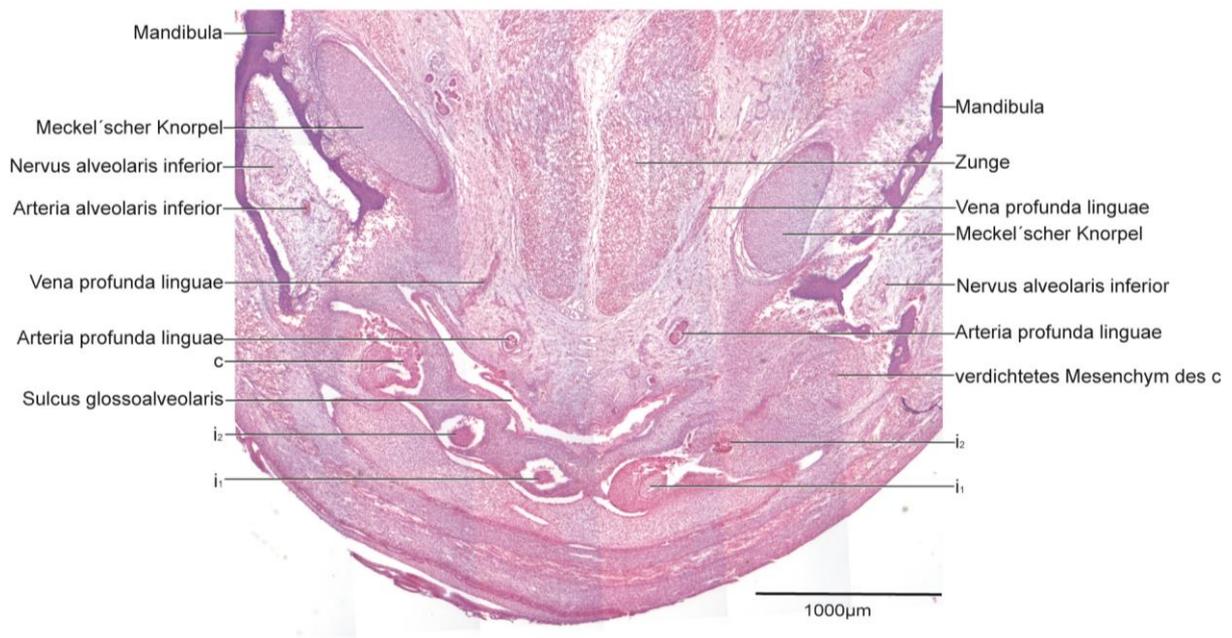
Der untere Bildrand weist nach  
 anterior, der rechte Bildrand weist  
 nach medial.



**Abb. 31 Menschlicher Embryo THE230494, 53 mm SSL (9. SSW).**  
 Teilrekonstruktion des peridental Knochens um die Zahnanlage des c mit Knochenumbauzonen, projiziert auf den histologischen Schnitt (HE-Färbung) in Höhe der Zahnanlage.  
 Ansicht von kranial, 45°medial.  
 ■ = Regionen des Knochenanbaus  
 Der untere Bildrand weist nach medial, der rechte Bildrand weist nach posterior.

## 7.8 66mm SSL, 10SSW (GIS 210789)

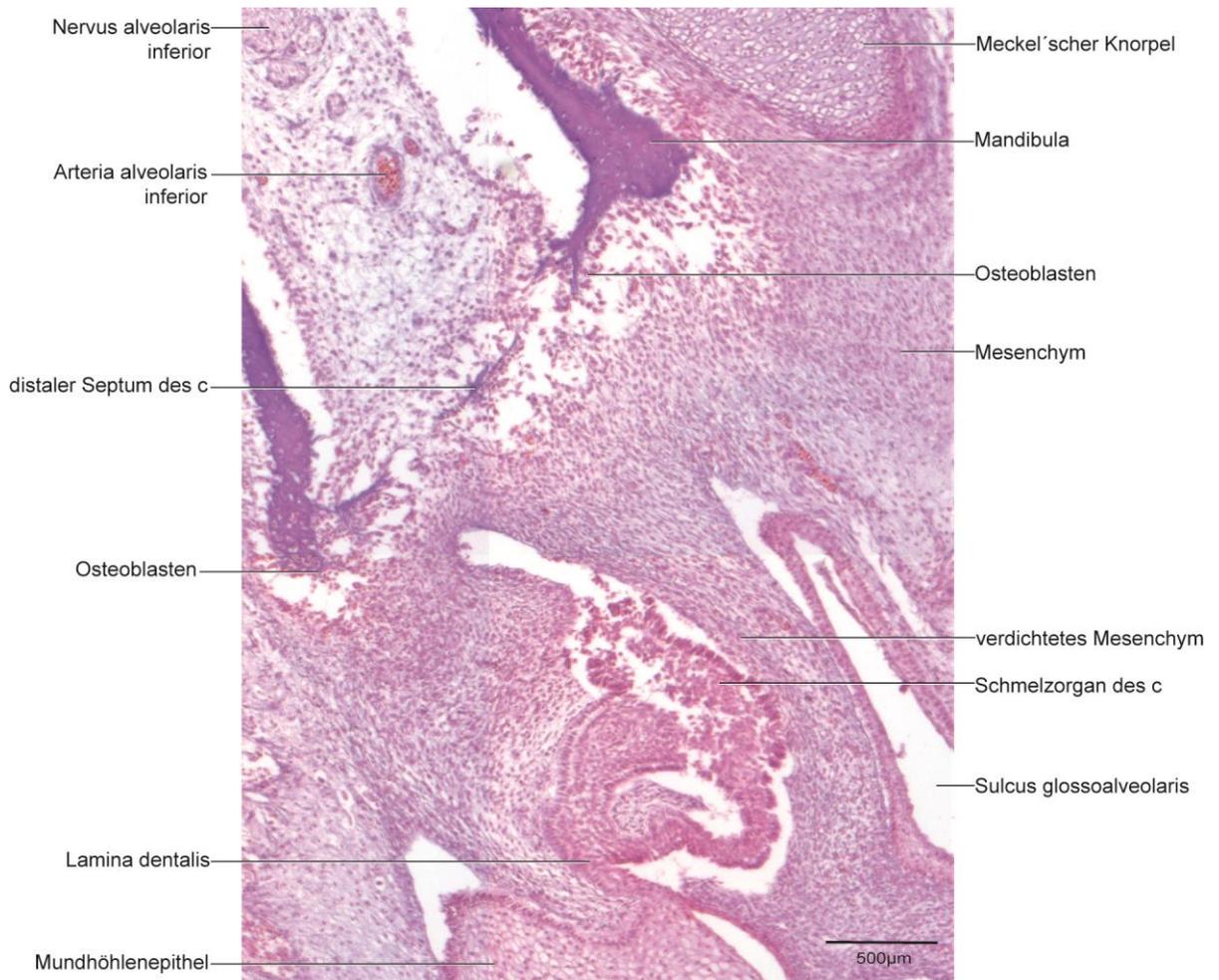
Die Knochenrinne der Mandibula ist deutlich tiefer als in jüngeren Embryonen. Wie auch in den vorangegangenen Stadien verlaufen in dieser Rinne die Gefäße und Nerven der Mandibula. Alle Milchzähne sind angelegt und befinden sich am Übergang vom Knospen- ins Kappenstadium (Abb. 32). Um die Anlagen der  $i_1$  und der  $i_2$  ist nur wenig Knochen vorhanden. Mesial und distal der Milcheckzahnanlage sind dünne Knochensepten zu erkennen, die durch Knochenapposition charakterisiert sind (Abb.33). Die vestibuläre Lamelle der knöchernen Rinne wächst jeweils auf der distobukkalen Seite der Anlage des  $m_1$  und  $m_2$  nach zentral. Die Innenseite dieser Lamelle ist durch Resorptionsfelder und die Außenseite durch Appositionsfelder gekennzeichnet. Die disto-linguale Knochenbegrenzung der Anlagen von  $m_1$  und  $m_2$ , die sich noch ein gemeinsames Kompartiment im Knochen teilen, bildet die linguale Lamelle der knöchernen Rinne, die großflächiger Knochenapposition unterliegt (Abb. 34, 35).



**Abb. 32 Menschlicher Embryo GIS210789, 66 mm SSL (10. SSW).**

Horizontalschnitt durch die Region der Milchfrontzahnanlagen der Mandibula.

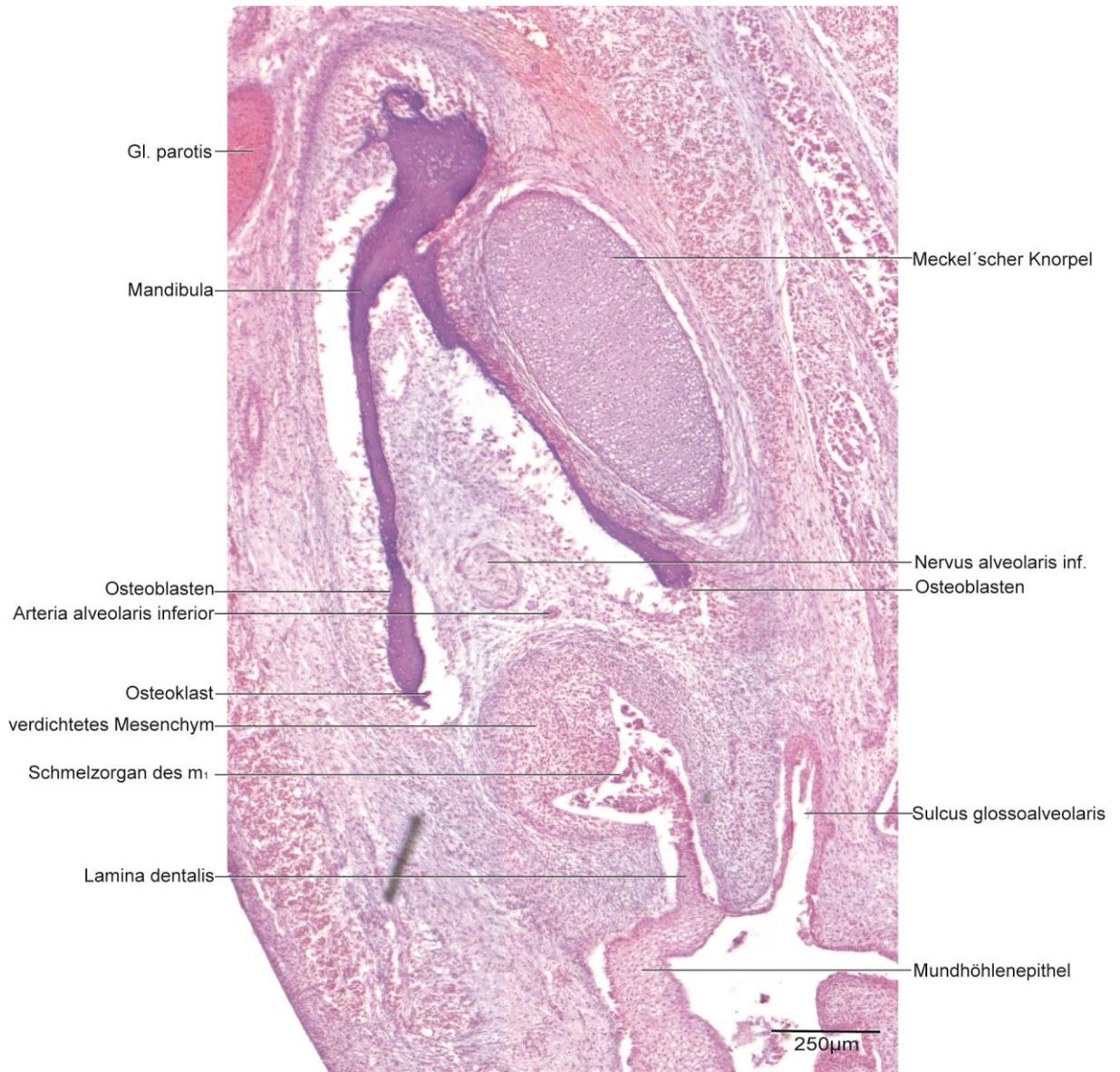
HE-Färbung. Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



**Abb. 33 Menschlicher Embryo GIS210789, 66 mm SSL (10. SSW).**

Horizontalschnitt durch die Region der rechten Milcheckzahnanlagen der Mandibula.

HE-Färbung. Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach medial.



**Abb. 34 Menschlicher Embryo GIS210789, 66 mm SSL (10. SSW).**

Horizontalschnitt durch die Region der rechten ersten Milchmolarenanlage der Mandibula.

HE-Färbung. Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



## 7.9 68mm SSL, 10SSW (ART 270694)

Die Mandibula hat weiter an Größe und Volumen zugenommen. Die Länge des Corpus mandibulae beträgt sagittal circa 7,12 mm auf der rechten und 7,11 mm auf der linken Seite. Die Breite distal der Milcheckzahnanlage misst circa 0,96 mm rechts und 0,99 mm links. Corpus, Ramus und Angulus mandibulae sind deutlich ausgeprägt. Die beiden Hälften der Mandibula sind in der Kinnggend durch einen Abstand von circa 217  $\mu\text{m}$  voneinander getrennt (Abb. 36). Mandibula und Meckelscher Knorpel besitzen in der Ansicht von kranial eine ausgeprägte, weitgehend symmetrische V-Form und verlaufen parallel zueinander (Abb. 39). Die von der Mandibula mit einer vestibulären und lingualen Lamelle gebildete knöchernen Rinne ist nach kranial offen und unterteilt sich in diesem Stadium auf beiden Seiten in einen anterioren Bereich für die Milchschnidezahnanlagen, ein Knochenfach für die Milcheckzahnanlage und einen posterioren Bereich für die Milchmolarenanlage. Der Nervus, die Arteria und die Vena alveolaris inferior verlaufen in der Rinne unterhalb der Zahnanlagen. Der Nervus mentalis tritt durch das zwischen den Anlagen von  $c$  und  $m_1$  gelegene Foramen mentale, nach vestibulär aus.

Alle Milchzähne sind angelegt und befinden sich im Übergang vom Knospen- ins Kappenstadium. Das Schmelzorgan der Zahnanlagen ist jeweils von dichtem, gefäßreichem Mesenchym umgeben, das sich klar vom umgebenden lockeren Bindegewebe abgrenzt. Eine morphologische Unterteilung des verdichteten Mesenchyms in Dentalpapille und Zahnsäckchen ist noch nicht möglich. Das kleinste Volumen hat die Anlage des  $i_2$  mit ca. 0,0570  $\text{mm}^3$  rechts und ca. 0,0417  $\text{mm}^3$  links. Das größte Volumen hingegen hat die Anlage des  $c$  mit ca. 0,0985  $\text{mm}^3$  rechts und ca. 0,1204  $\text{mm}^3$  links und die Anlage des  $m_2$  mit ca. 0,1143  $\text{mm}^3$  rechts und ca. 0,1169  $\text{mm}^3$  links (Tab. 4). Die generelle Zahnleiste verläuft bogenförmig unmittelbar kranial der Mandibula und ist weiterhin mit allen Zahnanlagen verbunden. Die Anlagen von  $m_1$  und  $m_2$  stehen mit einem Abstand von 1523  $\mu\text{m}$  auf der rechten und 1565  $\mu\text{m}$  auf der linken Seite am weitesten voneinander entfernt, während die Anlagen der Milchschnidezähne mit einem Abstand zueinander von 510  $\mu\text{m}$  rechts und 660  $\mu\text{m}$  links am nächsten beieinander stehen (Tab.4).

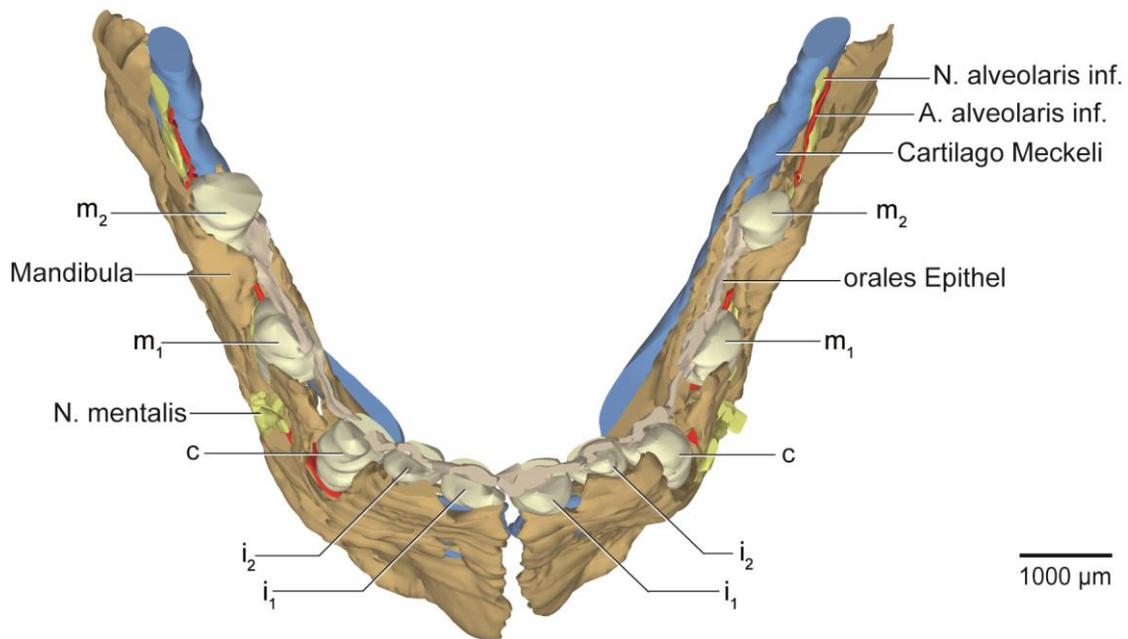
Die Anlagen von  $i_1$  und  $i_2$  liegen kranial des Meckelschen Knorpels dicht unterhalb des Mundhöhlenepithels. Zwischen ihnen existiert noch kein Knochen. Sie besitzen noch keine Knochenbedeckung auf ihrer lingualen Seite und auch noch keinen knöchernen Boden. Aus der labialen Lamelle der knöchernen Rinne entspringt auf beiden Seiten der Mandibula ein Knochenfortsatz mesial der Anlage des  $i_1$ . Distal der Anlage des  $i_1$  verläuft auf der linken Seite der Mandibula eine dünne Knochenspanne über den Meckelschen Knorpel, die von der lingualen

Knochenlamelle ausgeht. Auf der rechten Seite der Mandibula wachsen Knochenfortsätze von beiden Lamellen ausgehend über den Meckelschen Knorpel distal der Anlage des  $i_1$  (Abb. 41). Mesial und distal der Anlage des  $i_2$  bildet die labiale Knochenlamelle, die in diesem Bereich an Höhe gewinnt und die Anlage des  $i_2$  fast vollständig nach labial bedeckt (Abb. 37), jeweils einen Knochenfortsatz aus. Der Abstand zur bukkalen Knochenbegrenzung beträgt  $123\ \mu\text{m}$  rechts und  $105\ \mu\text{m}$  links (Tab. 3). Linksseitig ist der knöchernen Boden unterhalb der Anlage des  $i_2$  ein in der Mitte offener Knochenring, der über dem Meckelschen Knorpel liegt. Rechtsseitig zeigt sich der Boden hingegen als einen nach mesial offener Knochenring.

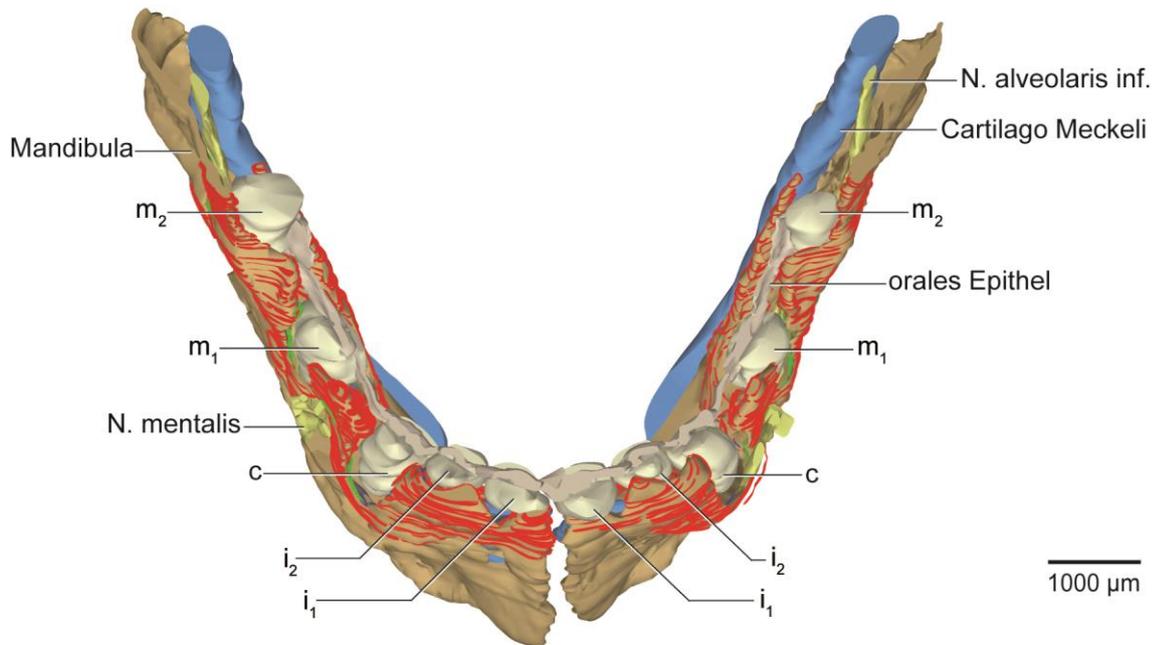
Das nach bukkal und kranial offene, konkave Knochenfach um die Milchzahnanlage ist am deutlichsten ausgeprägt und lässt sich bereits als Krypte bezeichnen. Der Zahnkeim wird mesial und distal durch Knochensepten von der Anlage des  $i_2$  und des  $m_1$  getrennt. Diese knöchernen Septen überragen die bukkale und linguale Kryptenwand und haben mesial einen Abstand von  $115\ \mu\text{m}$  /  $102\ \mu\text{m}$  (rechts/links) und distal einen Abstand von  $115/102\ \mu\text{m}$  (rechts/links) zur Anlage des  $c$  (Tab. 3). Die knöchernen Kompartiment für die Anlagen des  $m_1$  und  $m_2$  liegen posterior des Foramen mentale gemeinsam in einem nach kranial, bukkal und lingual offenen Kompartiment. Mesial und distal der Zahnanlage wachsen Knochenfortsätze aus der vestibulären Lamelle nach zentral. Die linguale Knochenbrücke folgt dem Verlauf des Meckelschen Knorpels nach posterior und kranial. Die Anlage des  $m_1$  hat zum mesio-bukkalen Knochenfortsatz einen Abstand von nur  $65\ \mu\text{m}$  rechts und  $64\ \mu\text{m}$  links. Die Anlage des  $m_2$  liegt in einer Bukkalwölbung der vestibulären Lamelle der knöchernen Rinne in einem Abstand zum Knochen von  $68\ \mu\text{m}$  rechts und  $76\ \mu\text{m}$  links. Die Zahnanlage liegt dabei in einem nach distal offenen, unvollständigen Knochenfach, dessen linguale Wand etwas niedriger ist als seine bukkale Wand. Unterhalb des Zahnkeims verlaufen die Gefäße und Nerven der Mandibula, weshalb die Kompartiment noch keinen knöchernen Boden besitzt

Die Resorptions- und Appositionszonen sind auf beiden Seiten der Mandibula weitgehend symmetrisch verteilt. Während der Schneidezahnbereich nur Appositionsfelder aufweist, sind an den Knochenoberflächen um die Anlagen von  $c$ ,  $m_1$  und  $m_2$  auch Knochenresorptions- und Ruhezone zu finden. Die bukkalen und lingualen Innenflächen des Knochenfachs des  $c$  sind durch Resorptionsprozesse mit Ruhezone gekennzeichnet. Hier sind die Knochenumbauvorgänge am deutlichsten ausgeprägt. Die Septen mesial und distal der Anlage des  $c$  unterliegen aktiver Knochenapposition durch Osteoblasten. In der apikalen Oberfläche sind vereinzelt auch Osteoklasteninseln vorhanden (Abb. 42, 43). Die vestibuläre Lamelle entlang der

Anlagen der Milchmolaren wächst nach lateral indem die Innenfläche der Lamelle intensiv resorbiert und die Außenfläche durch Osteoblasten angebaut wird.



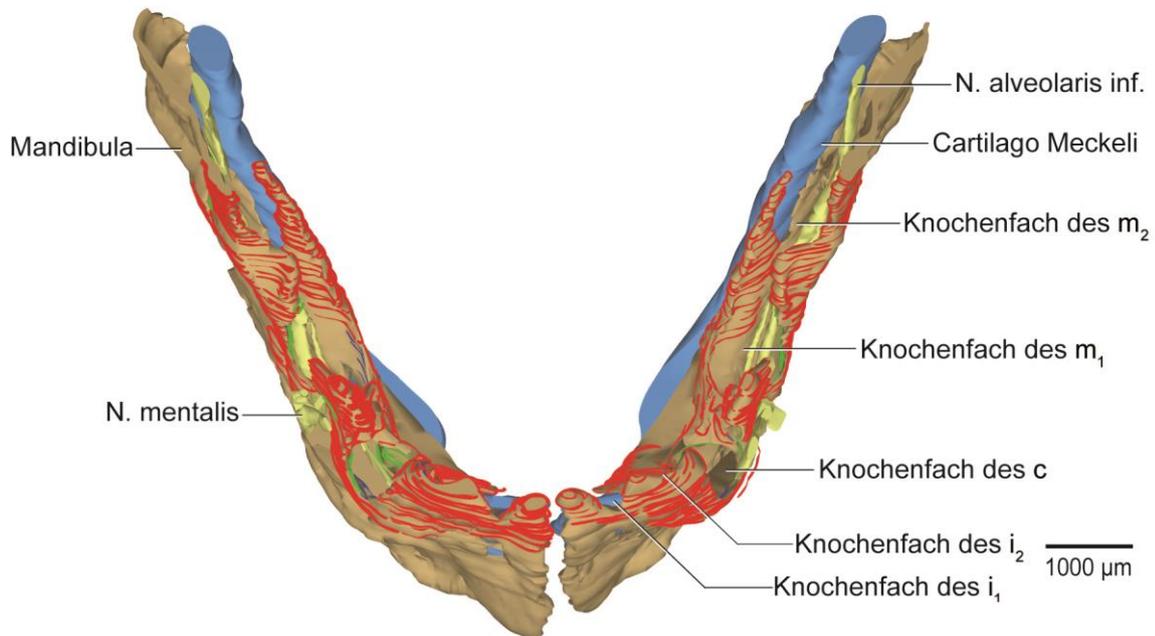
**Abb.36 Menschlicher Embryo ART270694, 68 mm SSL (10. SSW).**  
 Teilrekonstruktion der Mandibula mit Meckelschem Knorpel, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, oralem Epithel und Zahnanlagen.  
 Ansicht von kranial, 45° anterior.  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



**Abb.37 Menschlicher Embryo ART270694, 68 mm SSL (10. SSW).**  
 Dieselbe Teilrekonstruktion der Mandibula mit Knochenumbauzonen, Meckelscher Knorpel, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, oralem Epithel und Zahnanlagen. Ansicht von kranial, 45° anterior.

- = Regionen des Knochenanbaus
- = Regionen des Knochenabbaus
- = Ruhezonen des Knochenumbaus

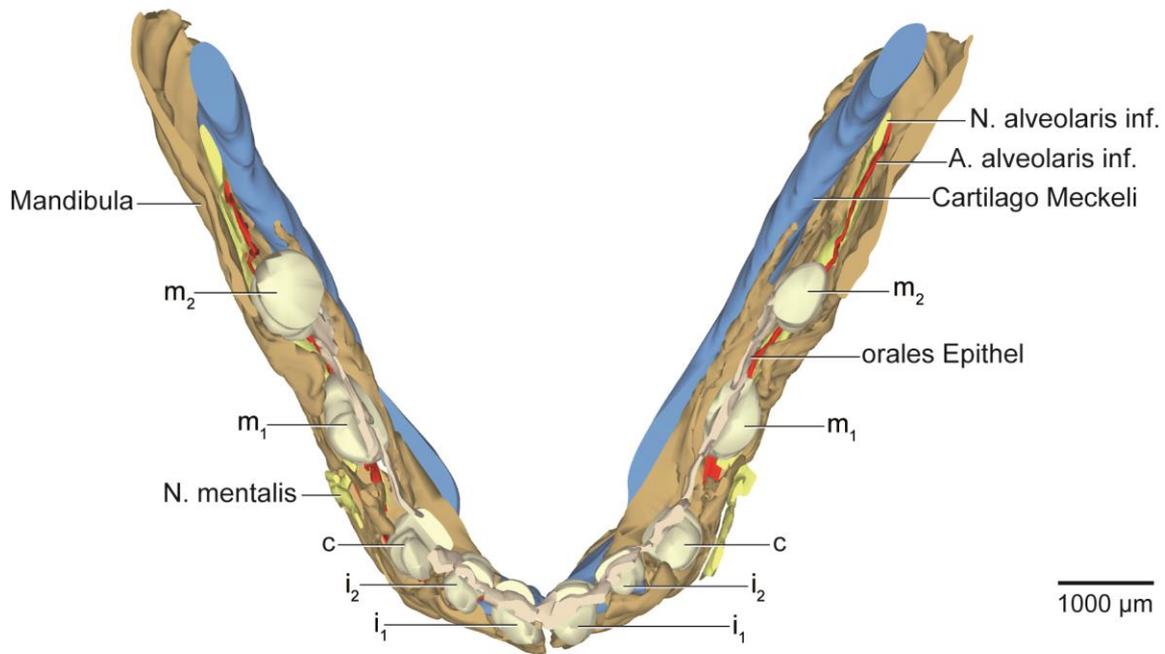
Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



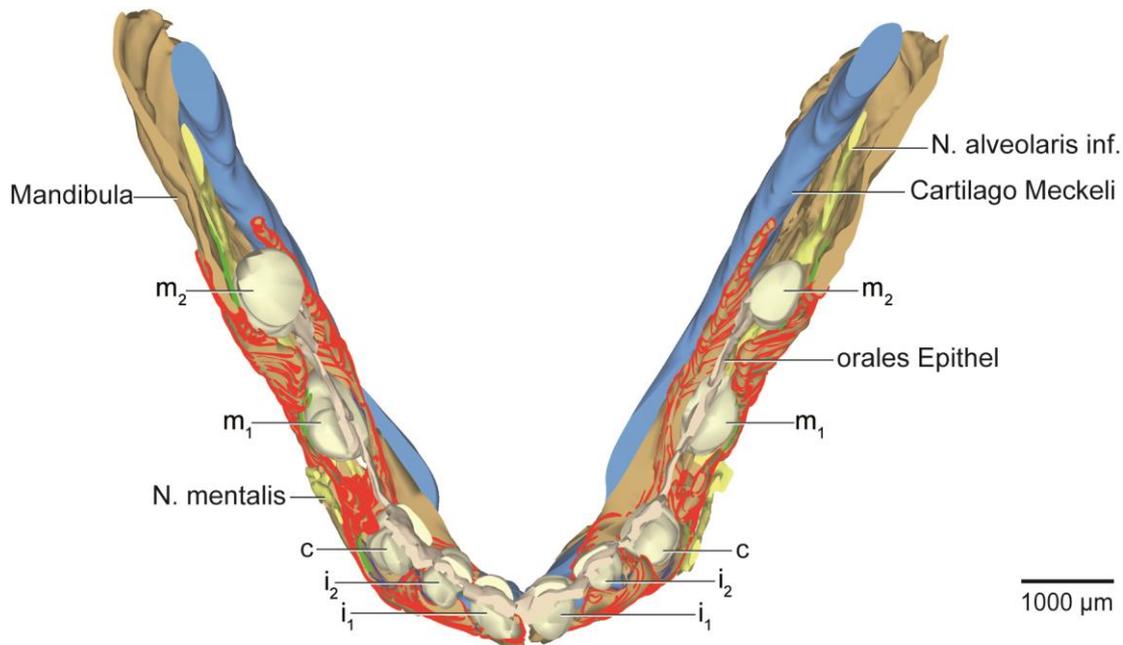
**Abb.38 Menschlicher Embryo ART270694, 68 mm SSL (10. SSW).**  
 Dieselbe Teilrekonstruktion wie in Abbildung 37, die Zahnanlagen entfernt. Ansicht von kranial, 45° anterior.

- = Regionen des Knochenanbaus
- = Regionen des Knochenabbaus
- = Ruhezonen des Knochenumbaus

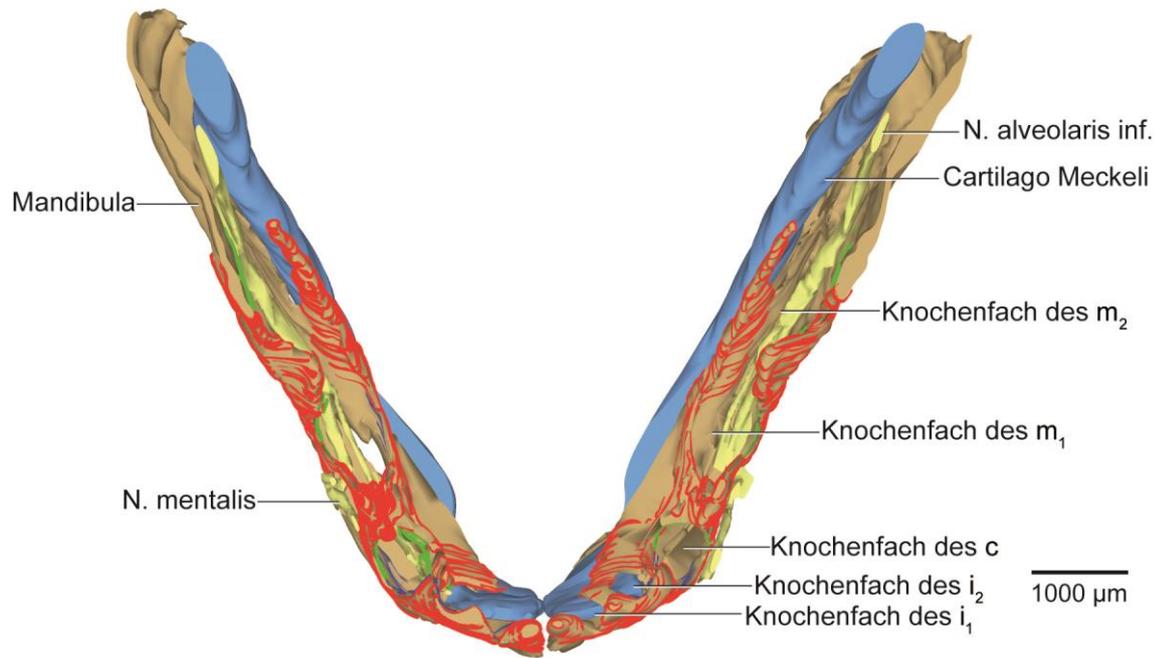
Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



**Abb.39** Menschlicher Embryo ART270694, 68 mm SSL (10. SSW).  
 Teilrekonstruktion der Mandibula mit Meckelschem Knorpel, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, oralem Epithel und Zahnanlagen.  
 Ansicht von kranial.  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



**Abb.40** Menschlicher Embryo ART270694, 68 mm SSL (10. SSW).  
 Dieselbe Teilrekonstruktion der Mandibula mit Meckelschem Knorpel, Nervus alveolaris inferior, Nervus mentalis, oralem Epithel und Zahnanlagen.  
 Ansicht von kranial.  
 ■ = Regionen des Knochenbaus  
 ■ = Regionen des Knochenabbaus  
 ■ = Ruhezone des Knochenbaus  
 Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



**Abb.41**

**Menschlicher Embryo ART270694, 68 mm SSL (10. SSW).**

Dieselbe Teilrekonstruktion wie in Abbildung 40, die Zahnanlagen entfernt.

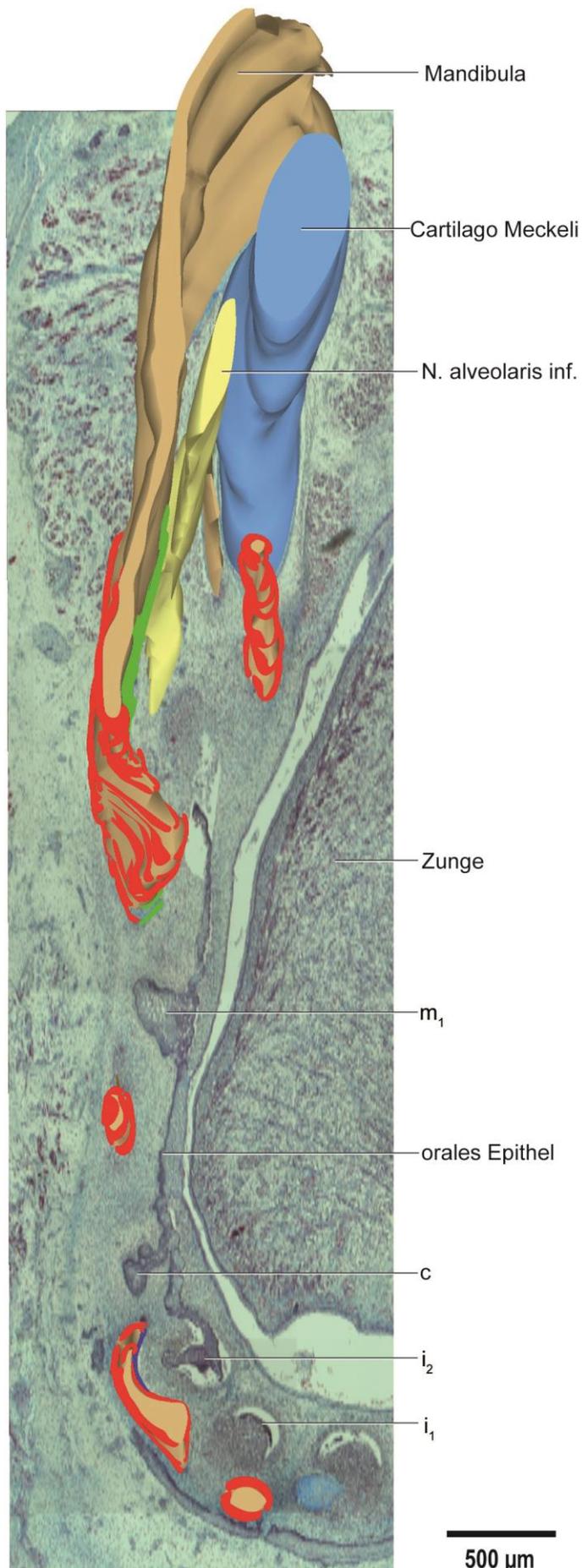
Ansicht von kranial.

■ = Regionen des Knochenbaus

■ = Regionen des Knochenabbaus

■ = Ruhezonen des Knochenbaus

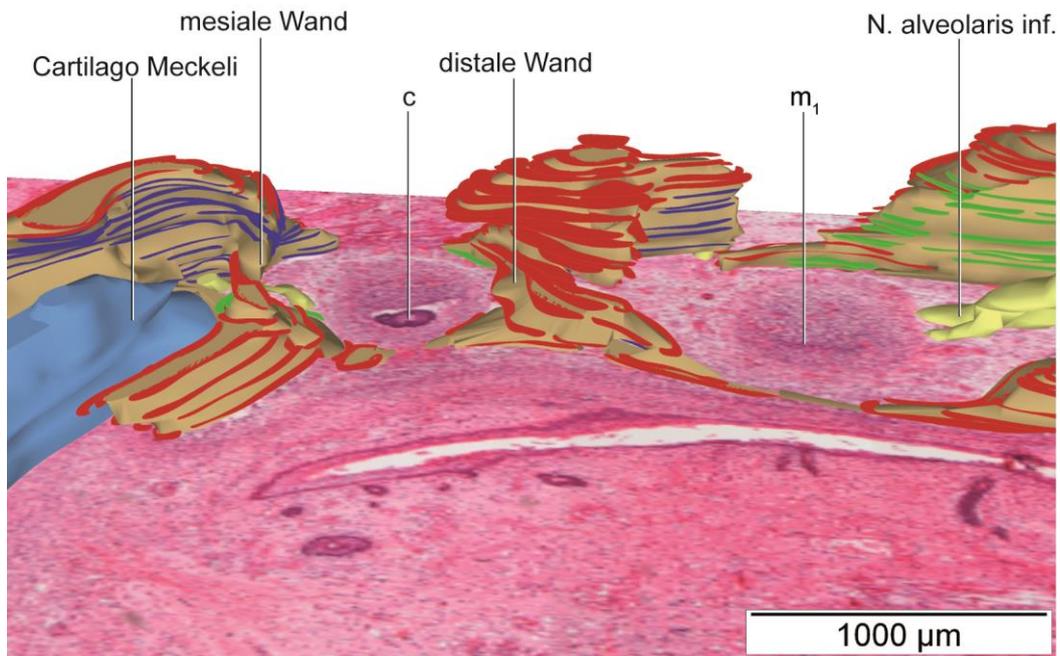
Der untere Bildrand weist nach anterior, der rechte Bildrand weist nach linkslateral.



**Abb. 42**  
**Menschlicher Embryo ART270694, 68 mm SSL (10. SSW).** Teilrekonstruktion des peridental Knochens um die Zahnanlagen  $i_1$ ,  $i_2$ , c und  $m_1$  mit Knochenumbauzonen, Meckelschem Knorpel, Mandibula, Nervus alveolaris inferior, projiziert auf den histologischen Schnitt (Färbung: Trichrom Elastica) in Höhe der Zahnanlagen.  
 Ansicht von kranial.

- = Regionen des Knochenbaus
- = Regionen des Knochenabbaus
- = Ruhezonen des Knochenbaus

Der untere Bildrand weist nach anterior,  
 der rechte Bildrand weist nach medial.



**Abb. 43** Menschlicher Embryo ART270694, 68 mm SSL (10. SSW).  
 Teilrekonstruktion des peridental Knochens um die Zahnanlagen c und m<sub>1</sub> mit Knochenumbauzonen, Meckelschem Knorpel und Nervus alveolaris inferior, projiziert auf den histologischen Schnitt (HE-Färbung) in Höhe der Zahnanlagen.  
 Ansicht von kranial, 45° medial.  
 ■ = Regionen des Knochenanbaus  
 ■ = Regionen des Knochenabbaus  
 ■ = Ruhezonen des Knochenbaus  
 Der untere Bildrand weist nach medial, der rechte Bildrand weist nach posterior.

### 7.10 Morphometrische Analyse

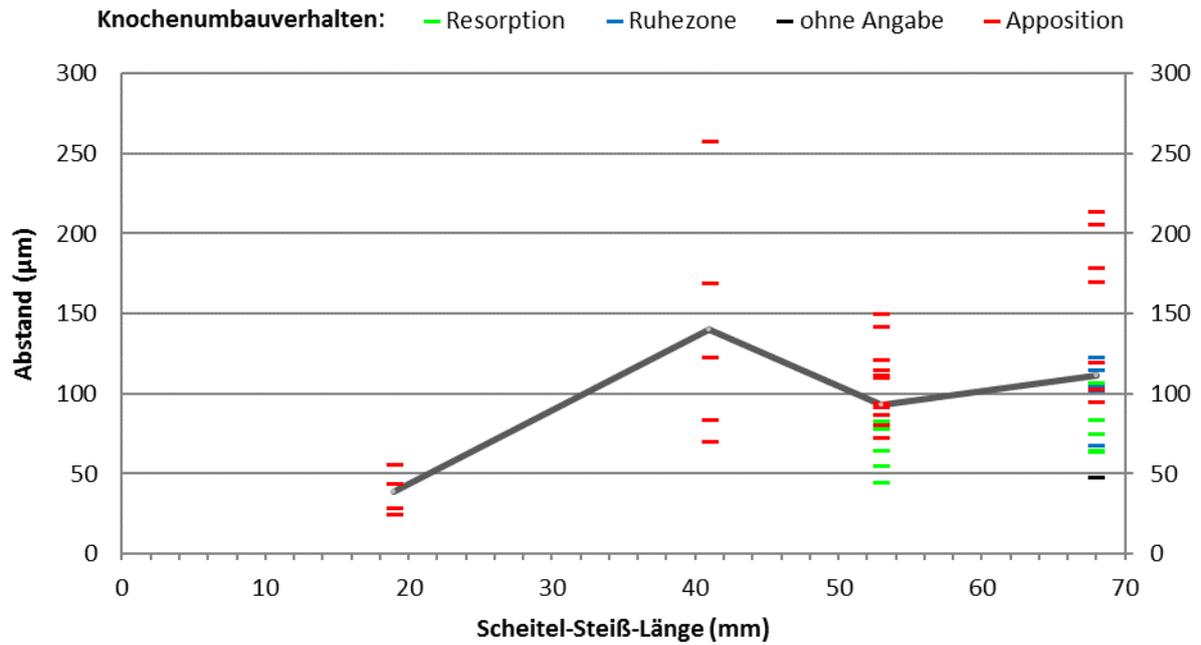
Die Abstände zwischen Zahnanlagen und Knochen wurden systematisch vermessen (vgl. Kap.6.2.3.) und die Ergebnisse in Tabelle 3 zusammengefasst sowie in Abbildung 44 graphisch dargestellt. Das unterschiedliche Knochenumbauverhalten wird dabei, ebenso wie in der Rekonstruktion, durch farbliche Markierung veranschaulicht. Die Messstrecken verliefen jeweils zwischen der Zahnanlage und der etwaigen bukkalen, lingualen, mesialen, distalen, lingualen und apikalen Knochenbegrenzung. Wenn die Zahnanlage auf ihrer vestibulären Seite nur unvollständig, aber zum Teil von mesio- oder disto-bukkalen von Knochen bedeckt wurde, so wurde der Abstand zwischen Zahnanlage und diesem mesio- oder disto-bukkalen Knochen gemessen und mit Vermerk (mb/db) in der Spalte "bukkal" der Tabelle festgehalten. Da der N. alveolaris inferior am Boden der knöchernen Rinne verläuft, war eine direkte Abstandsmessung zum Knochen kaudal der Zahnanlagen häufig nicht möglich. In jüngeren Entwicklungsstadien sind die Zahnanlagen kaum von Knochen bedeckt, weshalb hier die Anzahl an Messergebnissen deutlich unter den älteren Stadien liegt. Die Anlagen der Milchschneidezähne sind nur vereinzelt knöchern bedeckt, wodurch in diesen Regionen nur wenige Abstandsmessungen möglich waren. Mit wachsender Scheitel-Steiß-Länge werden die Zahnanlagen zunehmend von Knochen umfasst. Durch die damit einhergehende Bildung der knöchernen Knochenfächer ergeben sich in älteren Stadien mehr sinnvolle Messstrecken.

Die knöchernen Fächer jüngerer Embryonen der SSL von 19-41 mm sind ausschließlich durch Knochenappositionsvorgänge gekennzeichnet. Die Abstandsmessungen variieren hier zwischen 25  $\mu\text{m}$  und 258  $\mu\text{m}$ . Ab einer SSL von 53 mm werden zusätzlich Resorptionszonen und ab einer SSL von 68 mm auch Ruhezone an den Innenflächen der knöchernen Knochenfächer erkennbar. Die Abstände in Bereichen der Knochenresorption betragen zwischen 45 und 107  $\mu\text{m}$ , solche in Bereichen der Ruhe etwa 102 bis 123  $\mu\text{m}$ . Appositionsabstände in diesen reiferen Stadien betragen etwa 73 bis 214  $\mu\text{m}$ . Obwohl mit zunehmender SSL die Zahnanlagen an Volumen zunehmen (Milchzahnanlage: von ca. 0,0038 bis 0,1227  $\text{mm}^3$ ) (Tab. 4, Abb. 45, 46), weisen die Abstände zwischen benachbarten Zahnanlagen keine kontinuierliche Abnahme oder Zunahme auf (Tab.4).

**Tab. 3 Abstände zwischen Zahnanlage und Knochen mit Angabe des Knochenumbauverhaltens**

Die Farbkodierung entspricht dem an der jeweiligen Stelle der Messung vorherrschenden Knochenumbauverhalten: Apposition (rot), Resorption (grün), Ruhezone (blau), nicht beurteilbar (schwarz). Rechte Mandibulahälfte (rechts); linke Mandibulahälfte (links); kein Knochen im Erfassungsbereich vorhanden (-); keine direkte Messung zum Knochen möglich, da andere Struktur (Nerv, Gefäß, andere Zahnanlage, Knorpel) vorgelagert (/); mesiobukkal (mb); distobukkal (db).

| Stadium<br>Katalognr.                              | Zahnanlage |        | Stadium der<br>Zahn-<br>entwicklung | Abstand zwischen Zahnanlage und Knochen (µm) |         |        |        |        |
|--|------------|--------|-------------------------------------|--|---------|--------|--------|--------|
|  |            |        |                                     | Bukkal                                       | Lingual | Mesial | Distal | Apikal |
| <b>19 mm</b><br><b>7. SSW</b><br><b>CHR20687</b>   | c          | Rechts | Knospe                              | 25   | 56      | -      | -      | /      |
|  |            | Links  | Knospe                              | 29   | 44      | -      | -      | /      |
| <b>41 mm</b><br><b>8. SSW</b><br><b>KUR30389</b>   | i1         | Rechts | Knospe                              | -  | -       | -      | -      | -      |
|  |            | Links  | Knospe                              | -  | -       | -      | -      | -      |
|  | i2         | Rechts | Knospe                              | -  | -       | -      | -      | -      |
|  |            | Links  | Knospe                              | -  | -       | -      | -      | -      |
|  | c          | Rechts | Kappe                               | -  | -       | -      | 70     | 84     |
|  |            | Links  | Kappe                               | -  | --      | -      | 123    | 75     |
|  | m1         | Rechts | Kappe                               | -  | -       | -      | 169    | /      |
|  |            | Links  | Kappe                               | -  | -       | -      | 258    | /      |
| <b>53 mm</b><br><b>9. SSW</b><br><b>THE230494</b>  | i1         | Rechts | Knospe                              | 115  | -       | -      | -      | /      |
|  |            | Links  | Knospe                              | 110  | -       | -      | -      | /      |
|  | i2         | Rechts | Knospe                              | -  | -       | -      | -      | /      |
|  |            | Links  | Knospe                              | -  | -       | -      | -      | /      |
|  | c          | Rechts | Kappe                               | 121mb  | -       | 73     | 94     | 81     |
|  |            | Links  | Kappe                               | 142mb  | -       | 112    | 87     | 83     |
|  | m1         | Rechts | Kappe                               | 55   | -       | 150    | -      | /      |
|  |            | Links  | Kappe                               | 45   | -       | 101    | -      | /      |
|  | m2         | Rechts | Knospe                              | 78   | -       | 81     | -      | /      |
|  |            | Links  | Knospe                              | 65   | -       | 92     | -      | /      |
| <b>68 mm</b><br><b>10. SSW</b><br><b>ART270694</b> | i1         | Rechts | Kappe                               | -  | -       | -      | -      | /      |
|  |            | Links  | Kappe                               | -  | -       | -      | -      | /      |
|  | i2         | Rechts | Kappe                               | 123  | -       | -      | 120    | /      |
|  |            | Links  | Kappe                               | 105  | -       | -      | 120    | /      |
|  | c          | Rechts | Kappe                               | -  | -       | 115    | 214    | 107    |
|  |            | Links  | Kappe                               | -  | -       | 102    | 170    | 48     |
|  | m1         | Rechts | Kappe                               | 65mb/84db                                    | -       | 206    | -      | /      |
|  |            | Links  | Kappe                               | 64mb/75db                                    | -       | 179    | -      | /      |
|  | m2         | Rechts | Kappe                               | 68   | -       | 103    | -      | /      |
|  |            | Links  | Kappe                               | 76   | -       | 95     | -      | /      |



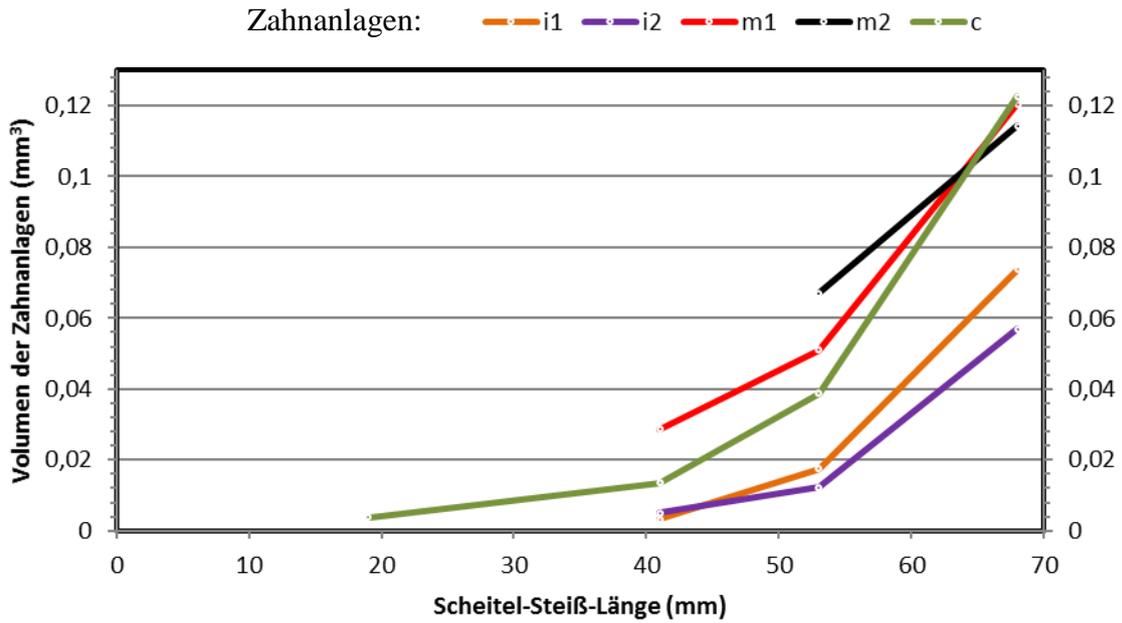
**Abb. 44**    **Graphische Darstellung der Abstände zwischen Zahnanlagen und Knochen mit Angabe des Knochenumbauverhaltens sowie Übersicht über die Entwicklung des arithmetischen Mittelwerts aller Messwerte (schwarzer Graph).**  
 Aufgetragen sind alle Messwerte für das jeweilige Stadium aus Tabelle 2 mit entsprechender farblicher Markierung.

**Tab. 4 Durchmesser und Volumen der Zahnanlagen**

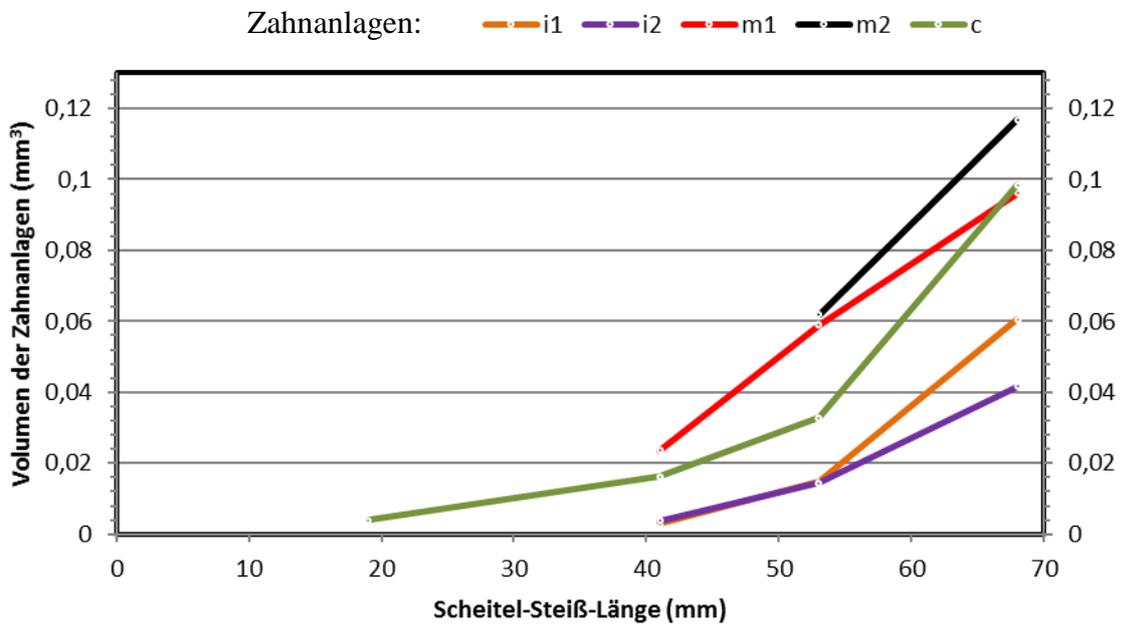
Der größte Durchmesser der Zahnanlagen ist in ihrem mittleren Drittel in vestibulo-lingualer, mesio-distaler und apiko-koronaler Richtung ermittelt worden. Unter Verwendung der Volumenformel für Ellipsoide nach Legendre [1825] wurde daraus das Volumen der Zahnanlagen näherungsweise berechnet:

$$V = \frac{4}{3} * \pi * \frac{d(\text{vestibulo-lingual})}{2} * \frac{d(\text{mesio-distal})}{2} * \frac{d(\text{apiko-koronar})}{2}$$

| Stadium<br>(Katalognr.)         | Zahnanlage     |        | Stadium der Zahn-<br>entwicklung | Durchmesser der<br>Zahnanlagen (µm) |                  |                   | näherungsweise<br>Volumen der<br>Zahnanlagen<br>(mm <sup>3</sup> ) |
|---------------------------------|----------------|--------|----------------------------------|-------------------------------------|------------------|-------------------|--|
|                                 |                |        |                                  | vestibulo-<br>lingual               | mesio-<br>distal | apiko-<br>koronar |  |
| 19 mm<br>7. SSW<br>(CHR20687)   | c              | Rechts | Knospe                           | 180                                 | 177              | 228               | 0,0038   |
|                                 |                | Links  | Knospe                           | 190                                 | 256              | 159               | 0,0040   |
| 41 mm<br>8. SSW<br>(KUR30389)   | i <sub>1</sub> | Rechts | Knospe                           | 163                                 | 259              | 150               | 0,0033   |
|                                 |                | Links  | Knospe                           | 165                                 | 257              | 128               | 0,0028   |
|                                 | i <sub>2</sub> | Rechts | Knospe                           | 213                                 | 249              | 185               | 0,0051   |
|                                 |                | Links  | Knospe                           | 186                                 | 247              | 160               | 0,0038   |
|                                 | c              | Rechts | Kappe                            | 266                                 | 412              | 236               | 0,0135   |
|                                 |                | Links  | Kappe                            | 270                                 | 447              | 256               | 0,0162   |
|                                 | m <sub>1</sub> | Rechts | Kappe                            | 302                                 | 485              | 375               | 0,0287   |
|                                 |                | Links  | Kappe                            | 286                                 | 406              | 389               | 0,0236   |
| 53 mm<br>9. SSW<br>(THE30494)   | i <sub>1</sub> | Rechts | Knospe                           | 307                                 | 355              | 305               | 0,0174   |
|                                 |                | Links  | Knospe                           | 313                                 | 359              | 250               | 0,0147   |
|                                 | i <sub>2</sub> | Rechts | Knospe                           | 226                                 | 400              | 260               | 0,0123   |
|                                 |                | Links  | Knospe                           | 244                                 | 415              | 273               | 0,0145   |
|                                 | c              | Rechts | Kappe                            | 424                                 | 397              | 440               | 0,0388   |
|                                 |                | Links  | Kappe                            | 429                                 | 414              | 353               | 0,0328   |
|                                 | m <sub>1</sub> | Rechts | Kappe                            | 316                                 | 671              | 460               | 0,0511   |
|                                 |                | Links  | Kappe                            | 340                                 | 657              | 505               | 0,0590   |
|                                 | m <sub>2</sub> | Rechts | Knospe                           | 360                                 | 794              | 448               | 0,0670   |
|                                 |                | Links  | Knospe                           | 361                                 | 809              | 405               | 0,0619   |
| 68 mm<br>10. SSW<br>(ART270694) | i <sub>1</sub> | Rechts | Kappe                            | 508                                 | 440              | 630               | 0,0737   |
|                                 |                | Links  | Kappe                            | 503                                 | 473              | 486               | 0,0605   |
|                                 | i <sub>2</sub> | Rechts | Kappe                            | 373                                 | 442              | 660               | 0,0570   |
|                                 |                | Links  | Kappe                            | 381                                 | 442              | 473               | 0,0417   |
|                                 | c              | Rechts | Kappe                            | 620                                 | 540              | 700               | 0,1227   |
|                                 |                | Links  | Kappe                            | 550                                 | 500              | 684               | 0,0985   |
|                                 | m <sub>1</sub> | Rechts | Kappe                            | 423                                 | 777              | 700               | 0,1204   |
|                                 |                | Links  | Kappe                            | 504                                 | 805              | 456               | 0,0962   |
|                                 | m <sub>2</sub> | Rechts | Kappe                            | 553                                 | 790              | 500               | 0,1143   |
|                                 |                | Links  | Kappe                            | 555                                 | 805              | 500               | 0,1169   |



**Abb. 45** Graphische Darstellung der Volumenzunahme der Zahnanlagen der rechten Mandibulahälfte. Aufgetragen sind alle Werte für das jeweilige Stadium aus Tabelle 4.



**Abb. 46** Graphische Darstellung der Volumenzunahme der Zahnanlagen der linken Mandibulahälfte. Aufgetragen sind alle Werte für das jeweilige Stadium aus Tabelle 4.

**Tab. 5 Abstände zwischen den Zahnanlagen**

Abstandsmessungen zwischen den Zentren von Fadenkreuzen, die orthogonal durch die größten Durchmesser der jeweiligen Zahnanlagen in vestibulo-lingualer und mesio-distaler Richtung verlaufen.

| Abstände zw. Zahnanlagen, mittig ( $\mu\text{m}$ ) | Mandibulahlälfte | Stadium (Katalognr.)           |                                |                                 |
|--|------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|  |                  | 41 mm<br>8. SSW<br>(KUR 30389) | 53 mm<br>9. SSW<br>(THE230494) | 68 mm<br>10. SSW<br>(ART270694) |
| $i_1 / i_2$  | Rechts           | 390                            | 505                            | 510                             |
|  | Links            | 397                            | 520                            | 660                             |
| $i_2 / c$  | Rechts           | 367                            | 882                            | 689                             |
|  | Links            | 365                            | 796                            | 647                             |
| $c / m_1$  | Rechts           | 531                            | 1656                           | 1368                            |
|  | Links            | 533                            | 1610                           | 1376                            |
| $m_1 / m_2$  | Rechts           | -                              | 858                            | 1523                            |
|  | Links            | -                              | 1055                           | 1565                            |

## 8 DISKUSSION

### 8.1 Material

Die histologischen Techniken vermitteln uns ein sogenanntes Äquivalenzbild lebender Zellen und Gewebe. Bei korrekter technischer Anwendung (Fixierung, Entwässerung, Schneiden, Färben) liefern sie verlässliche Ergebnisse, sodass menschliches Gewebe mikroskopisch genauer untersucht werden kann [Mulisch und Welsch 2010]. Das der histologischen Technik geschuldete Auftreten von Dimensionsveränderungen des Materials, wie beispielsweise eine bis zu 20%-ige Schrumpfung bei Paraffineinbettung sowie mögliche Artefaktquellen bei der Schnittanfertigung, Hartgewebsfixierung und Hartgewebsentkalkung [Mulisch und Welsch 2010] sind bekannt und können daher in der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Studie wurden 8 histologische Schnittserien humaner Embryonen einer Scheitel-Steiß-Länge (SSL) von 19 bis 68 mm untersucht und die Entwicklungsvorgänge der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen beschrieben. Die Zahnanlagen befinden sich in den hier untersuchten Präparaten in ihren frühesten Entwicklungsstadien, d. h. angefangen vom Leisten- über das Knospen- bis hin zum Kappenstadium (zur Stadienaufteilung vgl. Kap. 4.3. und Radlanski [2011]). Die Zahl der untersuchten Embryonen und Feten wurde durch die Seltenheit humaner Präparate eingeschränkt. Trotz äußerlicher Unversehrtheit des vorhandenen Materials können auch Missbildung der Embryonen nicht vollständig ausgeschlossen werden. Eine Vermehrung der Untersuchungsobjekte könnte die Allgemeingültigkeit und Aussagekraft der Schlussfolgerungen dieser Studie stärken, erscheint jedoch aus ethischen Gründen kaum realisierbar. Da z. Zt. noch keine geeignete In-vivo-Methode die Beantwortung der hier gestellten Fragen ermöglicht, musste die Untersuchung an verschiedenen Präparaten unterschiedlichen Gestationsalters erfolgen, weshalb bei der Auswertung der Ergebnisse interindividuelle Entwicklungsunterschiede in Betracht gezogen werden müssen. Des Weiteren stellt die Altersbestimmung der Präparate insofern ein Problem dar, als das genaue Befruchtungsdatum nicht bekannt ist und nicht immer eindeutig festgestellt werden kann. Der in der Klinik verwendete Begriff „Schwangerschaftswoche“ (SSW) entspricht dem Gestationsalter post menstruationem [Merz 2002]. Dieses anamnestisch bestimmte Alter ist jedoch bekanntermaßen mit einer gewissen Ungenauigkeit verbunden. Hinzu kommt, dass bei abortierten Keimlingen auch der genaue Todeszeitpunkt nicht immer genau feststellbar ist [Schumacher und Schmidt 1990]. Bei einer daher zwangsweise nur ungenauen Angabe des Gestationsalters der hier untersuchten Embryonen wurde als weiteres Kriterium zur Beurteilung des Reifegrades der Embryonen ihre Scheitel-Steiß-Länge (SSL) bestimmt [Merz 2002]. Die

SSL ist der verlässlichste Parameter, mit dem das Gestationsalter von Embryonen zwischen der 7. und 12. Woche bestimmt werden kann [March et al. 2012, O’Rahilly und Müller 2000]. Bei der Betrachtung der SSL müssen allerdings die interindividuellen Unterschiede, das Geschlecht, die unterschiedlichen Messmethoden sowie die Krümmung und Torsion des Gesamtkörpers in der Sagittalebene berücksichtigt werden [Kjaer 1980, March et al. 2012]. Bei der vorliegenden Untersuchung dienten SSL und SSW daher nur als Orientierungsparameter, um die Präparate nach ihrem Entwicklungsstand relativ zueinander zu sortieren. Überprüft wurde diese Sortierung anschließend mittels Reifegradbeurteilung der Zahn- und Mandibulaentwicklung, wobei sich keine Abweichung ergab. Aussagen zur allgemeinen menschlichen Entwicklung konnten aus der Kontinuität der chronologischen Entwicklungsreihe der Embryonen formuliert werden [Radlanski et al. 1999]. Da Ziel dieser Studie die Darstellung des Entwicklungsprozesses war, spielte die Validität der absoluten Altersangabe eher eine untergeordnete Rolle.

## **8.2 Methode**

### **8.2.1 3D-Rekonstruktionstechnik**

Die vorliegende Studie soll neben den Arbeiten von Schuster [2012] und Zimmermann [2013] einen Beitrag zur dreidimensionalen Darstellung der an der mandibulären Entwicklung im Bereich der Zahnanlagen beteiligten Strukturen leisten. Die wichtigste Methode für die morphologische und morphogenetische Analyse von Embryonen und jüngeren Feten ist die Erstellung von Schnittserien in genormten Schnittebenen [Hinrichsen 1990]. Durch reine Betrachtung aufeinanderfolgender Schnitte ist es jedoch schwierig, komplexe Strukturen dreidimensional zu erfassen. Um die Morphologie zu visualisieren, werden daher verschiedene Methoden genutzt, wie z.B. die Photographie, die Rekonstruktion mittels Wachs-, Kunststoff- und Glasplatten, die Ultraschallbildrekonstruktion sowie die graphische, computergestützte Rekonstruktion [Hinrichsen 1990]. In jüngster Zeit wurden enorme Fortschritte bei nicht-destruktiven bildgebenden Verfahren wie dem  $\mu$ -CT und dem  $\mu$ -MRT erzielt. Das  $\mu$ -CT, welches vornehmlich für die Darstellung von Knochen geeignet ist, ließ sich aufgrund seiner eingeschränkten Weichgewebsdarstellung zur Beantwortung der hier gestellten Fragen nicht nutzen. Zudem kann Röntgenstrahlung bei In-vivo-Untersuchungen immunologische und genetische Veränderung in Versuchstieren bzw. im zu untersuchenden Material hervorrufen [Boone et al. 2004]. Auch das  $\mu$ -MRT erschien aufgrund seiner vergleichsweise geringen Auflösung als zur Bearbeitung der Aufgabenstellung nicht geeignet. Die in der vorliegenden Untersuchung angewandte Methode der computerassistierten dreidimensionalen Rekonstruktion

aus histologischen Schnittserien erlaubt hingegen nicht nur eine dreidimensionale Darstellung der anatomischen Strukturen, sondern bietet, anders als bislang  $\mu$ -CT und  $\mu$ -MRT, auch die Möglichkeit, Details auf zellulärer Ebene zu analysieren. Um die Wachstumsvorgänge an der Mandibula interpretieren zu können, wurden mehrere 3D-Modelle zu unterschiedlichen Stadien der Entwicklung angefertigt [Radlanski et al. 1999].

Mithilfe der in dieser Untersuchung verwendeten Software analySIS® [SoftImagingSolutions GmbH 2008] kann ein detailliertes 3D-Modell anatomischer Strukturen erstellt werden, dessen Oberflächen nach histomorphologischer Zellanalyse bestimmte Zellgruppen topographisch präzise zugeordnet werden können. Alle rekonstruierten Strukturen können in ihrer Relation zueinander aus allen Perspektiven des Raums betrachtet werden. Halbtransparente Darstellungen ausgewählter Strukturen erlauben zudem die Betrachtung darin bzw. dahinter verborgener Elemente. Die Alignierung stellt allgemein eine Problematik dar [Ongaro et al. 1991], jedoch kann von einer zuverlässigen relativen Ausrichtung der Schnitte zueinander ausgegangen werden, wenn mehrere histologische Referenzstrukturen innerhalb eines größtmöglich gewählten Bildausschnitts berücksichtigt werden [Gaunt und Gaunt 1978, Radlanski und Renz 2010]. Eine Erleichterung der Alignierung können Übersichtsbilder und artifiziell eingebrachte farbliche Markierungen bringen [Meyer und Domanico 1988]. Selbst nach erfolgter Rekonstruktion können Korrekturen erfolgen, da große Abweichungen im 3D-Modell als Verzerrung sichtbar werden. Falls Fehler bei der automatischen Errechnung der Software bei einem 3D-Modell auftreten, können diese immer noch manuell korrigiert werden. Die hier verwendete Methode der 3D-Rekonstruktion aus histologischen Schnittserien stellt bislang die Methode der Wahl dar, wenn beides, nämlich zelluläre Ebene und 3D-Darstellung, auf markroskopischer, „morphologischer“ Ebene vereint werden sollen.

### **8.2.2 Bestimmung der Knochenumbauzonen**

Die Wachstumsvorgänge an der Knochenoberfläche im Bereich der Zahnanlagen wurden zunächst untersucht und anschließend auf dem rekonstruierten 3D-Modell farblich dargestellt. Die Charakterisierung des Knochenumbauverhaltens erfolgte nach dem lokal vorherrschenden Zelltypus. Osteoblasten fungierten als Markerzellen für die Knochenapposition, Osteoklasten als solche für die Knochenresorption und Knochensaumzellen als die für den ruhenden Knochen [Dietze 2008, Radlanski et al. 2003]. Die Identifizierung und topographische Zuordnung der verschiedenen Zellen erfolgte anhand statischer Momentaufnahmen des Gewebes. Aus verschiedenen statischen Aufnahmen zu verschiedenen Zeitpunkten der Entwicklung wurden die

Knochenumbauvorgänge als dynamische Wachstumsvorgänge abgeleitet und interpretiert [Blechsmidt 1963, Radlanski et al. 1999]. Auf Angaben über die Intensität der Knochenumbauvorgänge mittels Zellzählungen [Klarkowski 2000] wurde verzichtet, da eine qualitative Aussage über den Knochenan- und -abbau im Vordergrund stand. Differenzierte quantitative Analysen wären möglich, wenn Spezialfärbungen wie z. B. die Tetrazyklin-Doppelmarkierung [Avioli und Krane 1998] oder immunhistochemische Färbungen von alkalischer Phosphatase und von Tartrat-resistenter saurer Phosphatase (TRAP) [Minkin 1982] in zukünftigen Untersuchungen angewandt werden können. Diese waren für die vorliegenden HE-gefärbten Präparate nicht mehr realisierbar.

### **8.2.3 Morphometrische Analyse**

Systematische Abstandmessungen wurden zwischen den Zahnanlagen und dem umgebenden Knochen sowie zwischen benachbarten Zahnanlagen vorgenommen. Um eine Aussage über die Größenentwicklung der Zahnanlagen treffen zu können, wurde der Durchmesser der Zahnanlagen in mesio-distaler, vestibulo-lingualer und apiko-koronaler Richtung gemessen. Die Volumina der Zahnanlagen wurden näherungsweise aus den gemessenen Durchmessern der Zahnanlagen unter Verwendung der Volumenformel für Ellipsoide [Legendre 1825] berechnet, da die Zahnanlagen auf den dreidimensional rekonstruierten Modellen annähernd eine ellipsoide Form besitzen. Die Abstände zwischen Zahnanlagen und Knochen wurden jeweils in den Ebenen der größten Durchmesser der Zahnanlagen gemessen, woraus zwar eine reproduzierbare Messsystematik, jedoch nur eine eingeschränkte Anzahl von Messergebnissen resultierte. Hinzu kommt, dass in jüngeren Embryonen die Zahnanlagen kaum von Knochen umgeben waren, weshalb sich hier ohnehin nur wenige sinnvolle Messstrecken ergaben. Die Messergebnisse sind entsprechend nur als Orientierungswerte für weitergehende Untersuchungen im Tooth-Bone-Interface anzusehen.

## **8.3 Ergebnisse**

### **8.3.1 Bezeichnung der die Zahnanlagen tragenden Anteile der Mandibula**

In der Literatur werden die pränatalen Strukturen, die Gegenstand der vorliegenden Untersuchung waren, uneinheitlich und irreführend bezeichnet. Der Großteil der in der Literatur zu findenden Termini bezieht sich auf posteruptive Strukturen, obwohl strukturelle Unterschiede zwischen dem Kieferknochen während der Zahnentwicklung und nach dem Zahndurchbruch bestehen. Die in dieser Studie untersuchten Präparate enthalten Zahnanlagen in ihren frühesten Entwicklungsstadien (7.-10. SSW, 19-68 mm SSL), d. h. im Leisten- über das Knospen- bis hin

zum Kappenstadium. Die Mineralisierung der Zahnanlagen sowie die Wurzelbildung erfolgen nach Radlanski [2011] erst später ab der ca. 14. Woche und die Fasern des Desmodonts stellen nach Cho und Garant [2000] erst während des Zahndurchbruchs eine Syndesmose von Zahn und Knochen her. Alle untersuchten Embryonen, einschließlich des ältesten Embryos einer SSL von 68 mm (ca. 10. SSW), zeigen in Einklang mit diesen Aussagen noch keine Mineralisierung der Zahnanlagen, noch keine Wurzelbildung sowie konsekutiv noch keine Faserbildung des Desmodonts. Der Terminus "Alveolarknochen" ist definiert als eine von Parodontalfasern gekennzeichnete Struktur [Baume 1953, Berkowitz et al. 2002, Cho und Garant 2000, Schroeder 1986 und 2000, Ten Cate und Mills 1972] und entsteht erst während der Zementbildung [Schumacher und Schmidt 1990]. Aus diesem Grund ist die von Avery et al. [2002], Diekwisch [2002], Diep et al. [2009], Fleischmannova et al. [2010], Kjaer und Bagheri [1999] und Palmer und Lumsden [1987] verwendete Bezeichnung "Alveolarknochen" ("alveolar bone") ungeeignet für den präeruptiv um die Zahnanlagen befindlichen Knochen. In dieser Studie wurde auch auf den Begriff „Alveolarfortsatz“ verzichtet, da er per Definitionem ein vom restlichen Kieferabschnitt gut abgrenzbarer, zahntragender Teil der Mandibula ist und ebenfalls erst nach dem Zahndurchbruch entsteht [Baume 1953, Cho und Garant 2000]. Aus den obengenannten Gründen (vgl. Kap.4.1.3.) wurden in der vorliegenden Untersuchung analog zu Schuster [2012] und Zimmermann [2013] neutrale und rein morphologische Bezeichnungen wie z.B. „Knochen im Bereich der Zahnanlagen“ oder „der die Zahnanlagen tragende Knochen“ verwendet. Tabelle 6 zeigt eine leicht ergänzte Zusammenfassung der von Schuster [2012] und Zimmermann [2013] erarbeiteten Nomenklaturübersicht der knöchernen Strukturen im Bereich der Zahnanlagen sowie die in dieser Arbeit vorzugsweise verwendeten Begriffe. Der Knochenanteil der Mandibula, der die Zahnanlagen trägt, wurde rein morphologisch als "knöcherne Rinne" bezeichnet, angelehnt an englische Begriffe wie „*bony groove*“ [Avery et al. 2002, Hunter 1778, Radlanski 1993] und „*bony gutter*“ [Radlanski et al. 2003]. Die von Böcker und Becker [1965], Norberg [1933], Schumacher und Schmidt [1990] und Zuckerkandl [1891] verwendete Bezeichnung „Alveolarrinne“ erschien ungeeignet, da diese knöcherne Rinne außer den Zahnanlagen auch die Nerven und Gefäße der Mandibula enthält und der Terminus fälschlicherweise das Vorhandensein von Alveolen suggeriert. Vor diesem Hintergrund erscheinen auch für die Bezeichnung der knöchernen Mulde, in der die einzelne Zahnanlage liegt, Begriffe wie "Knochenfach" bzw. "knöcherne Krypte" (engl. „*bony krypt*“ [Avery et al. 2002, Baume 1953, Sperber et al. 2010, Wise und King 2008]) geeigneter als Begriffe wie „primitive Alveole“ [Böcker und Becker 1965, Norberg 1932] oder „Alveolus“ [Kjaer und Bagheri 1999, Kjaer et al. 1999]. Dasselbe gilt für den Terminus „knöchernes Kompartiment“

(engl. „*bony compartment*“ [Cho und Garant 2000, Kjaer und Bagheri 1999]) der in dieser Studie anstelle von Bezeichnungen wie „Alveolengebiet“ [Norberg 1933] und „*common alveolus*“ [Kjaer und Bagheri 1999] zur Benennung der knöchernen Mulde gewählt wurde, die mehrere Zahnanlagen beherbergt. Auch die englische Übersetzung von „*bony septa*“ [Avery et al. 2002, Baume 1953, Norberg 1933] als "knöcherne Septe" ist geeigneter als die auf posteruptive Strukturen verweisenden Begriffe wie „interdentale Septen“ [Norberg 1933, Schumacher und Schmidt 1990] und *Septa interalveolaria* [Kjaer und Bagheri 1999].

Tab 6. Übersicht über die Nomenklatur der knöchernen Strukturen im Bereich der Zahnanlagen<sup>15</sup>

| Beschreibung der in dieser Arbeit untersuchten knöchernen Struktur  | In der Literatur synonym verwendete Bezeichnungen  | In dieser Arbeit verwendete Bezeichnung   |
|---|--|---|
| der die Zahnanlagen tragende Anteil des Kieferknochens  | <i>Pars alveolaris mandibulae</i> [IFAA 2009],<br><i>alveolar process</i> [Avery 2002],<br><i>Alveolarknochen / alveolar bone</i> [Avery 2002; Diekwisch 2002, Diep et al. 2009, Fleischmannova et al. 2010, Kjaer und Bagheri 1999, Palmer und Lumsden 1987],<br><i>basaler Knochen</i> [Baume 1953, Weinmann 1941]   | <b>der die Zahnanlagen tragende / umgebende Knochen</b>   |
| trogförmige Rinne, die zunächst nur N., A. und V. alveolaris inferior, später aber auch die Zahnanlagen fasst | <i>(primitive) Alveolar- resp. Alveolenrinne</i> [Böcker und Becker 1965, Norberg 1933, Schumacher und Schmidt 1990, Zuckerkandl 1891],<br><i>bony groove</i> [Avery 2002, Hunter 1778, Radlanski 1993, Schroeder 1986],<br><i>bony gutter</i> [Radlanski et al. 2003],<br><i>bony trough</i> [Nanci und Ten Cate 2003, Schroeder 1986, Sperber et al. 2010]   | <b>knöcherne Rinne</b><br>mit einer lingualen (medialen) und einer vestibulären/ bukkalen (lateralen) Lamelle   |
| Überbrückung des N. alveolaris inferior   | <i>Knochenüberbrückung / bony bridging</i> [Cho und Garant 2000, Norberg 1933, Schroeder 1986]   | <b>knöcherne Überbrückung</b>   |
| von Knochen umgrenzte Mulde, in der sich die einzelne Zahnanlage befindet                                     | <i>primitive Alveole</i> [Böcker und Becker 1965, Norberg 1933],<br><i>primitive Zahnhöhle resp. Zahnkeimhöhle</i> [Orbán 1927, Schroeder 2000],<br><i>Zahnfach / Knochenfach</i> [Baume 1953, Radlanski 2011],<br><i>Knochenkavität</i> [Norberg 1933],<br><i>alveolar / dental / bony crypt</i> [Avery 2002, Baume 1953, Lungova et al. 2011, Schroeder 1986, Sperber et al. 2010, Wise und King 2008],<br><i>Alveolus</i> [Kjaer und Bagheri 1999, Kjaer et al. 1999] | <b>Knochenfach</b> [Schumacher und Schmidt 1990]/<br><b>knöcherne Krypte</b>  |
| von Knochen umgrenzte Mulde, in der sich mehrere Zahnanlagen befinden   | <i>knöchernes Kompartiment / bony compartment</i> [Cho und Garant 2000, Kjaer und Bagheri 1999, Radlanski 2011, Schroeder 2000, Schumacher und Schmidt 1990],<br><i>Alveolengebiet</i> [Norberg 1933],<br><i>common alveolus</i> [Kjaer und Bagheri 1999]  | <b>knöchernes Kompartiment</b>  |
| zwischen den Zahnanlagen befindlicher Knochen   | <i>interdentale Septe</i> [Norberg 1933, Schroeder 2000, Schumacher und Schmidt 1990],<br><i>Knochensepte / bony septum</i> [Avery 2002, Baume 1953, Norberg 1933, Schroeder 1986],<br><i>Septum interalveolare</i> [Kjaer und Bagheri 1999, Wetzel 1933],<br><i>interdentales Knochenbälkchen</i> [Norberg 1933, Radlanski 2011]  | <b>knöcherne Septe;</b><br>eine unvollständige Septe wird entsprechend ihrer Morphologie als <b>Knochengrat</b> , <b>Knochenvorsprung</b> , <b>Knochenfortsatz</b> oder <b>Knochenbrücke</b> resp. <b>fenestrierte Septe</b> bezeichnet |

<sup>15</sup> Eine leicht ergänzte Version der von Schuster [2012] und Zimmermann [2013] erarbeiteter Tabelle.

### **8.3.2 Ossifikation der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen**

Die vorliegende Studie bestätigt, zumindest bis zur 10. SSW, die in der Literatur verbreitete Annahme, dass die Mandibula generell desmal ossifiziert [Nanci und Ten Cate 2003, Radlanski et al. 2003, Schroeder 2000]. Die Mandibulaoberfläche war im Untersuchungszeitraum größtenteils durch zahlreiche, von Periost bedeckte Osteoblasten gesäumt und es wurden nur desmale Ossifikationsvorgänge im Bereich der Zahnanlagen beobachtet. In den untersuchten Stadien zwischen der ca. 7. und 10. SSW (19-68 mm SSL) wurden keine Anzeichen von perichondraler oder enchondraler Ossifikation beobachtet. Die membranöse Hülle und die Innenstruktur des Meckelschen Knorpels waren noch intakt und zeigten keine Resorptionserscheinungen. Schuster [2012] beobachtet erst ab einer SSL von 87 mm (ca. 12. SSW) eine perichondrale Ossifikation zwischen den Zahnanlagen und dem Meckelschen Knorpel. Rodriguez-Vazquez et al. [1997] sowie Wyganowska-Swiatkowska und Przystanska [2011] stellen fest, dass der anteriore Bereich des Meckelschen Knorpels, der lingual und apikal der Frontzahnanlagen verläuft, durch perichondrale Ossifikation zur Ausbildung der Mandibula beiträgt. Die von Dorskocil [1989], Harada und Ishizeki [1998] sowie Kjaer et al. [1999] angegebene enchondrale Ossifikation des Meckelschen Knorpels und die von Low [1909], Schuster [2012] und Zimmermann [2013] angemerkten sekundären Knorpelinseln wurden in der vorliegenden Studie nicht beobachtet. Low [1909] datiert das Erscheinen sekundärer, enchondraler Ossifikationszentren auf Scheitel-Steiß-Längen zwischen 130 und 230 mm, Schuster [2012] beschreibt sie bereits ab einer SSL von 95 mm und Zimmermann [2013] beobachtet sie bis zu einer SSL von 270 mm. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie widersprechen diesen Aussagen nicht, da die hier untersuchten Präparate eine SSL zwischen 19 und 68 mm SSL hatten.

### **8.3.3 Morphogenese der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen**

Die vorliegende Studie zeigt die Morphologie des Mandibularknochens im Bereich der Zahnanlagen während ihrer jüngsten Entwicklungsstadien, i. e. während des Leisten-, Knospen- und Kappenstadiums, sowie die Wachstumsvorgänge am Knochen zu verschiedenen Zeitpunkten der embryonalen Entwicklung. Diesbezüglich, insbesondere in Bezug auf weniger als 10 Wochen alte Embryonen, finden sich in der Literatur nur sehr begrenzte Aussagen [Böcker und Becker 1965, Cho und Garant 2000, Norberg 1933, Schroeder 1986]. Einige der wenigen detaillierten Beschreibungen der Morphologie der Mandibula im Bereich der Zahnanlagen stammen von Schuster [2012] und Zimmermann [2013], deren Arbeiten, ebenso wie die vorliegende Studie, und vor allem Vergleichsuntersuchungen an Mäusen, jeweils als Teilbeitrag

zur umfassenden DFG-Projektstudie „Interaktion zwischen Zahnanlagen und Kieferknochen bei der Bildung des Alveolarfortsatzes“<sup>16</sup>, die gegenwärtig in der Abteilung für Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wird, zu verstehen sind.

Zunächst beginnt die Entwicklung des Milcheckzahnes in 6. SSW [Berkowitz 2002, Radlanski 2011, Schroeder 1986]. In dem jüngsten Präparat der untersuchten Embryonen (ca. 7. Woche, 19 mm SSL) ist als einziger Zahn der Milcheckzahn angelegt und befindet sich in seiner Entwicklung noch im frühen Knospenstadium. Die Mandibula hat zu diesem Zeitpunkt eine nahezu gerade Form ohne in einen Corpus, Ramus und Angulus mandibulae untergliedert zu sein und bildet eine nach kranial offene, leicht konkave Rinne. Um die Anlage des c sind die vestibuläre und linguale Lamelle der knöchernen Rinne am deutlichsten ausgeprägt. Unterhalb der Zahnanlage verläuft der N. alv. inf. Zu diesem Zeitpunkt ist der Mandibularkanal noch nach kranial offen. Nach Norberg [1933] ist ab einer SSL von 110 mm ein vollständiger Mandibularkanal vorhanden. Zimmermann [2013] beschreibt dagegen, dass dieser Kanal bis zu einer SSL von 270 mm unvollständig bleibt.

Nach Böcker und Becker [1965] treten die Zahnanlagen erst bei Embryonen einer SSL von ca. 30 mm in nachbarschaftliche Beziehung zur Mandibula, während die Mandibula bereits ab einer SSL von 25 mm in einen basalen und einen alveolären Anteil unterteilt werden könne. In diesem Zusammenhang beschreibt Norberg [1933] eine knöcherne Überbrückung der Rinne im Bereich der Milcheckzahnanlage, anterior des For. mentale und datiert deren Entstehung auf 40 mm SSL. Der in der vorliegenden Studie untersuchte Embryo mit einer SSL von 41 mm zeigt unvollständige knöcherne Überbrückungen des N. alv. inf. mesial und distal der Anlage des c. Bei einem etwa eine Woche älteren Embryo (53 mm SSL) sind diese dann durchgängig. Die Knochenfortsätze zwischen dem Meckelschen Knorpel, der Anlage des c und der Anlage des c und m<sub>1</sub> bilden die ersten knöchernen Wände des Knochenfachs um die Anlage des c. Die Zahnanlagen befinden sich hier im Übergang vom Knospen- ins Kappenstadium. Cho und Garant [2000], Norberg [1933] und Schroeder [2000] beschreiben die ersten knöchernen Septen aber erst ab dem späten Glockenstadium (12.-18. Woche). Die Septen entstehen also früher als angenommen, ca. in der 9. SSW zwischen den Anlagen des c und m<sub>1</sub>. Die vorliegende Untersuchung bestätigt auch die Aussage über die von Kjaer und Bagheri [1999], Norberg [1933] sowie Schumacher und Schmidt [1990] postulierte Kompartimentierung der knöchernen

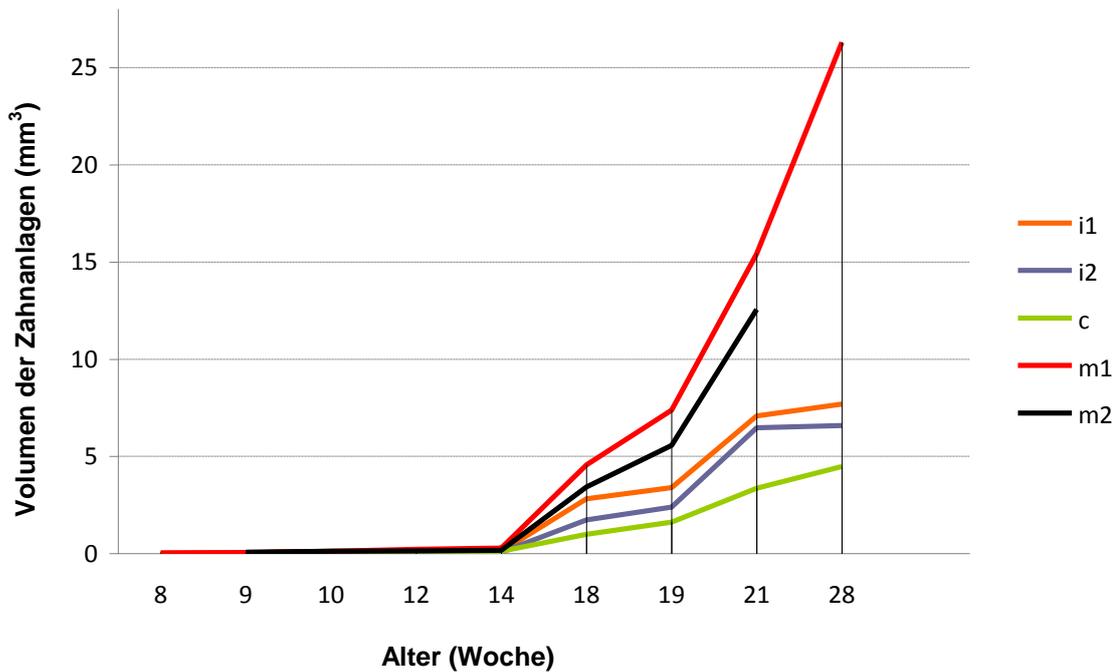
---

<sup>16</sup> Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG (Ra428/1-11).

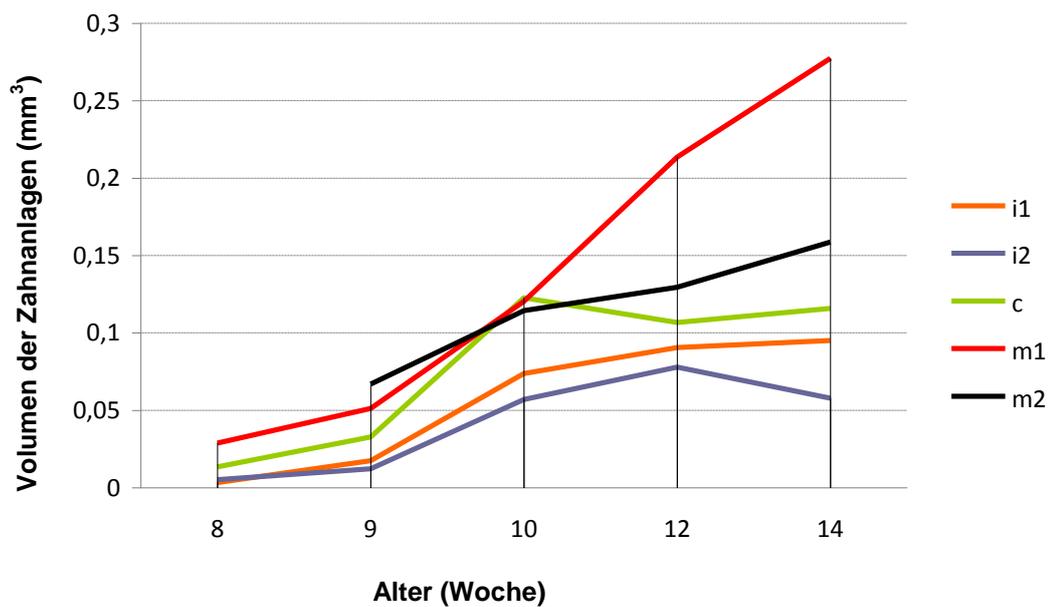
Rinne. Die Mandibula besitzt allerdings nicht, wie von den Autoren ausgeführt, ein gemeinsames anteriores Kompartiment für die Frontzahnanlagen, sondern, wie die Ergebnisse hier zeigen, ein anteriores Kompartiment für die Anlagen des  $i_1$  und  $i_2$  und ein eigenes Knochenfach für die Milcheckzahnanlage. Die Kompartimentierung der Mandibula ähnelt somit der des Oberkiefers, der ein Kompartiment für die Anlage des  $i_1$  und  $i_2$ , eine Krypte für die Anlage des  $c$  und ein Kompartiment für die Anlagen des  $m_1$  und  $m_2$  besitzt [Kjaer und Bagheri 1999, Norberg 1933, Schumacher und Schmidt 1990]. In der vorliegenden Untersuchung, also bis zu einer SSL von 68 mm, bleiben die Anlagen der Incisivi und Molaren ohne Septen. Sie entwickeln sich erst zu späteren Zeitpunkten [Norberg 1933, Radlanski 1993, Schuster 2012, Zimmermann 2013], da mit zunehmendem Alter die Zahnanlagen zunehmend von Knochen umgeben werden.

Bei allen untersuchten Schnitten bleibt die linguale knöcherne Begrenzung der Zahnanlagen am schwächsten ausgeprägt. Die linguale Lamelle der Mandibula verläuft im apikalen Bereich der Zahnanlagen und bedeckt die Zahnanlagen kaum. Die vestibuläre Lamelle hingegen ist stets höher als die linguale. Bei einer SSL von 53 mm liegen die Anlagen von  $m_1$  und  $m_2$  sogar in einer Bukkalwölbung der vestibulären Lamelle der Mandibula. Die Anlagen des  $i_1$  und  $i_2$  liegen zunächst kranial der Mandibula, bis sie ab einer SSL von 68 mm auf ihrer bukkalen Seite vom Kieferknochen umfasst werden. Nur die Milcheckzahnanlage bleibt zwischen 41 und 68 mm SSL auf ihrer vestibulären Seite konstant nicht von Kieferknochen bedeckt. Kjaer und Bagheri [1999] beschreiben erst ab der 22. Woche eine Knochenbildung an dieser Stelle, Zimmermann [2013] konstatiert an dieser Stelle noch bei einer SSL von 270 mm (ca. 28. Woche) eine deutliche Einziehung des Knochens. Schuster [2012] vermutet, dass die exzentrische Lage der Milcheckzahnanlagen im Zahnbogen für das Fehlen einer vestibulären knöchernen Begrenzung verantwortlich ist. Allerdings ist die Anlage des  $m_1$  bei 68 mm SSL auf ihrer bukkalen Seite ebenfalls ohne knöchernen Bedeckung, ohne eine nennenswert exzentrische Position im Zahnbogen einzunehmen. Eine Ursache für die Knocheneinziehungen bukkal der Milcheckzahnanlage und der ersten Milchmolarenanlage könnte das schnelle Größenwachstum der Zahnanlagen sein (Abb.47). Ähnliches wird im Rahmen von Untersuchungen zum Foramen mentale [Radlanski et al. 2002, Radlanski et al. 2003] vermutet. Zimmermann [2013] widerspricht der Annahme, die Größenzunahme der Zahnanlagen könne alleinige Ursache für die Knochenrückbildung sein, da die Stadien mit ausgeprägter bukkaler Knocheneinziehung, ebenso wie in dieser Studie jüngerer Stadien, kein überproportional großes Volumenzunahmeverhalten der Anlage des  $m_1$  im Vergleich zu vorangegangenen und nachfolgenden Stadien aufweisen (Abb.47). Vielmehr fällt der Abstand zwischen der Anlage des

$m_1$  und der bukkalen Knochenlamelle in Stadien mit Knocheneinziehung größer als derselbe Abstand in Stadien ohne Knocheneinziehung (S.92 Tab. 7b).



a



b

Abb. 47

**Synoptische Darstellung der Volumenzunahme der Zahnanlagen ( $\text{mm}^3$ ) über die embryonalen Entwicklungsstadien der ca. 8.-28. Woche (entspricht den SSL von 41-270 mm).**

Die von Schuster [2012] (68-160 mm SSL / ca. 10.-18. SSW) und Zimmermann [2013] (160-270 mm SSL / ca. 18.-28. SSW) erarbeiteten Messwerte (Messwerte von Schuster durch Verwendung der Volumenformel nach Legendre [1825] umgerechnet) wurden in die Abbildung integriert, um die Volumenzunahme der Zahnanlagen im hier untersuchten Zeitraum in den Kontext der nachfolgenden Entwicklung zu stellen.

**a:** 8.-28. Woche, die Volumina der Zahnanlagen sind bis zur 14. Woche so klein, dass sich die Werte hier maßstabbedingt nahe dem Nullpunkt überlagern.

**b:** 8.-14. Woche, eine Darstellung der Volumenzunahme der Zahnanlagen zwischen der 8. und 14. Woche mit angepasstem Maßstab in der x-Achse.

### **8.3.4 Knochenumbauvorgänge im Bereich der Zahnanlagen**

Die Knochenoberfläche im Bereich der Zahnanlagen wurde bereits von Böcker und Becker [1965], Lungova et al. [2011], Norberg [1933] und Radlanski et al. [2003] histologisch untersucht und eine von den Zahnanlagen ausgehende modulierende Wirkung auf Resorptionsvorgänge am umgebenden Knochen beschrieben. Die vorliegende Studie verwendet die gleiche Methodik wie Schuster [2012] und Zimmermann [2013] und stellt die Knochenumbauprozesse am dreidimensionalen Mandibulamodell vorangegangener, sehr junger Embryonalstadien von 19-68 mm SSL (ca. 7.-10. Woche) dar. Signalkaskaden wurden zwar bei der Knochenbildung molekularbiologisch nachgewiesen, allerdings wurde ihre kausale Bedeutung für die Formentwicklung des Knochengewebes nicht geklärt. Dabei können auch mechanische Einflüsse eine Rolle spielen. Blechschmidt und Freeman [2004], Ingber [2005] sowie Klein-Nulend et al. [2005] vermuten, dass Scherkräfte für die initiale Bildung und das frühe Wachstum des Knochens verantwortlich sind. Es ist unbekannt, wie die molekularbiologisch nachweisbaren Signalkaskaden mit den evtl. auslösenden physikalischen Kräften (Detraktion) in Zusammenhang stehen [Blechschmidt 1960, Blechschmidt und Freeman 2004]. Der genauen Mechanismen, die zum Wachstum des Knochens um die Zahnanlagen führen, wurden daher noch nicht vollständig geklärt. Auch hier wird das Auftreten von Scherkräften vermutet [Blechschmidt und Freeman 2004, Ingber 2005], da die Zahnanlagen ständig an Volumen zunehmen (s. Abb. 47).

Das Auftreten erster Knochenresorptionsvorgänge kaudal der Zahnanlagen wird von Enlow [1990] ab der 10. Woche, von Radlanski [2003] hingegen schon ab der 9. Woche beschrieben. Die Aussage Radlanskis [2003] kann durch die vorliegende Untersuchung bestätigt werden: Ab der 9. Woche sind Osteoklasten unterhalb der Milcheckzahnanlage, am Boden der knöchernen Krypte erstmalig erkennbar (Tab. 7c). Der knöcherne Boden wird trotz größer werdenden Abstandes zur Milcheckzahnanlage in den Folgestadien ständig resorbiert (Tab. 7c). Bis zur 8. Woche (41 mm SSL) ist das Knochenfach des c hingegen nur durch Knochenanbauzonen charakterisiert. Die Krypte der Anlage des c entwickelt sich zuallererst, d. h. früher als die der anderen Zahnanlagen, weshalb hier alle Arten des Knochenbaus (Apposition, Resorption und Ruhezone) als erste beobachtet werden können (Tab.7). Schon ab der 10. Woche werden ausgeprägte Knochenumbauvorgänge mit Ruhezone im Knochenfach des c beobachtet. Die zur Peripherie gerichteten Außenflächen des Knochenfachs unterliegen zeitgleich ausschließlich der Apposition.

Die Anlagen der Milchschnidezähne werden bis zur 9. Woche kaum von Knochen umfasst und liegen weit kranial der Mandibula. Ab der 9. bis 10. Woche findet labial der Anlage des  $i_1$  und distal der Anlage des  $i_2$  Knochenapposition statt und labial der Anlage des  $i_2$  sind Ruhezonen zu beobachten. Ab der 11. Woche werden Osteoklasten am Boden des gemeinsamen Kompartiments sichtbar und der knöcherne Boden wird bis zur 28. Woche [s. auch Schuster 2012, Zimmermann 2013] fast ausschließlich durch Resorption gekennzeichnet. Eine linguale Knochenbegrenzung bildet sich ab der 11. Woche, wobei hier zwischen der 18. und 28. Woche auf den zahnanlagenahnen Innenflächen, z. T. aber auch an den nach peripher weisenden Außenflächen, Resorption erfolgt [Zimmermann 2013]. Es findet sich bis zur 28. Woche [s. auch Schuster 2012, Zimmermann 2013] kaum Knochen im Sinne einer Trennwand zwischen den Milchschnidezahnanlagen (Tab. 7a/b). An der Oberfläche des die Milchmolarenanlagen umgebenden Knochens wird ab der 8.-9. Woche Knochen umgebaut (Tab. 7d/e). Das Knochenfach des  $m_1$  weist mit zunehmendem Alter mehr Resorptionszonen auf. Die bukkalen und distalen Knochenwände werden bis zur 28. Woche ständig resorbiert [s. auch Schuster 2012, Zimmermann 2013]. Zwischen der 9. und 13. Woche fehlt sogar eine bukkale knöcherne Bedeckung (vgl. Kap. 8.3.3, Tab. 7d/e).

Die von Schuster [2012] und Zimmermann [2013] dargestellten Schemata zum Knochenumbau am die Zahnanlagen tragenden Anteil der Mandibula zeigen, dass fast alle knöchernen Wände sowie der Boden der Krypten und Kompartimente größtenteils durch Knochenresorption, Anteile der knöchernen Septen und die nach peripher weisenden Außenflächen der Mandibula hingegen durch Knochenapposition gekennzeichnet sind. Die vorliegende Untersuchung bestätigt diese Aussage in allen Bereichen außer den knöchernen Wänden der Krypte, da bei den 7-10 Wochen alten Embryonen der überwiegende Anteil der Knochenoberflächen innerhalb der Krypte mit Osteoblasten überzogen ist. Die Anzahl der Messstrecken ist so gering, dass eine prozentuale Angabe hier meines Erachtens nicht sinnvoll ist. Wichtiger ist die Betrachtung des 3D-Modells, auf dem man die vorherrschende Farbmarkierung ablesen kann.

**Tab 7. Darstellung des Knochenumbauverhaltens mit Abstandsangabe zwischen den einzelnen Zahnanlagen und dem umgebenden Knochen.**

Um das Knochenumbauverhalten im hier untersuchten Zeitraum in den Kontext der nachfolgenden Entwicklung zu stellen, wurden die von Schuster [2012] (68-160 mm SSL / ca.10.-18. SSW) und Zimmermann [2013] (160-270 mm SSL / ca. 18.-28. SSW) erarbeiteten Messwerte in die Tabelle integriert.

Die farbliche Markierung kennzeichnet das vorherrschende Knochenumbauverhalten im Bereich der jeweiligen Messstelle an der rechten Mandibulahälfte: Knochenapposition (**rot**), Knochenresorption (**grün**), Ruhezone (**blau**), kein Knochen im Erfassungsbereich vorhanden (-), keine direkte Messung zum Knochen möglich, da andere Struktur (Nerv, Gefäß, andere Zahnanlage, Knorpel) vorgelagert (/)

**a: Messungen um die Anlage des  $i_1$**

| Scheitel-<br>Steiß- Länge<br>(mm) | Alter<br>(Woche) | Stadium der<br>Zahntwicklung | Abstand zwischen Anlage des $i_1$ und Knochen<br>( $\mu\text{m}$ ) |         |        |        |        |
|-----------------------------------|------------------|------------------------------|--|---------|--------|--------|--------|
|                                   |                  |                              | Labial   | Lingual | Mesial | Distal | Apikal |
| 19                                | 7                | -                            |  |         |        |        |        |
| 41                                | 8                | Knospe                       | -  | -       | -      | -      | -      |
| 53                                | 9                | Knospe                       | 115  | -       | -      | -      | /      |
| 68                                | 10               | Kappe                        | -  | -       | -      | -      | /      |
| 70                                | 10               | Frühe Glocke                 | -  | -       | -      | -      | /      |
| 76                                | 11               | Frühe Glocke                 | -  | 47      | -      | -      | 47     |
| 83                                | 11/12            | Frühe Glocke                 | -  | -       | -      | -      | 47     |
| 87                                | 12               | Späte Glocke                 | -  | -       | -      | -      | -      |
| 95                                | 12/13            | Späte Glocke                 | 76   | -       | -      | -      | 90     |
| 100                               | 13               | Späte Glocke                 | 190  | -       | 143    | -      | -      |
| 117                               | 14               | Späte Glocke                 | -  | -       | -      | 167    | 15     |
| 160                               | 18               | Zahnhartsubstanzbildung      | -  | 214     | -      | -      | 150    |
| 190                               | 19               | Zahnhartsubstanzbildung      | -  | 344     | 37     | -      | 200    |
| 225                               | 21               | Zahnhartsubstanzbildung      | 60   | 250     | 60     | -      | 100    |
| 270                               | 28               | Zahnhartsubstanzbildung      | 140  | 179     | 33     | -      | 40     |

b: Messungen um die Anlage des i<sub>2</sub>

| Scheitel-<br>Steiß- Länge<br>(mm) | Alter<br>(Woche) | Stadium der<br>Zahntwicklung | Abstand zwischen Anlage des i <sub>2</sub> und Knochen<br>(µm) |         |        |        |        |
|-----------------------------------|------------------|------------------------------|--|---------|--------|--------|--------|
|                                   |                  |                              | Labial   | Lingual | Mesial | Distal | Apikal |
| 19                                | 7                | -                            |  |         |        |        |        |
| 41                                | 8                | Knospe                       | -  | -       | -      | -      | -      |
| 53                                | 9                | Knospe                       | -  | -       | -      | -      | /      |
| 68                                | 10               | Kappe                        | 123  | -       | -      | 120    | /      |
| 70                                | 10               | Kappe                        | 124  | -       | -      | -      | /      |
| 76                                | 11               | Frühe Glocke                 | 136  | 95      | -      | -      | 162    |
| 83                                | 11/12            | Frühe Glocke                 | 47   | 76      | -      | -      | 95     |
| 87                                | 12               | Frühe Glocke                 | 141  | -       | -      | 161    | /      |
| 95                                | 12/13            | Späte Glocke                 | 180  | 152     | -      | -      | 256    |
| 100                               | 13               | Späte Glocke                 | 456  | 313     | -      | -      | /      |
| 117                               | 14               | Frühe Glocke                 | 150  | -       | -      | 140    | 105    |
| 160                               | 18               | Zahnhartsubstanzbildung      | 227  | 335     | -      | 345    | 150    |
| 190                               | 19               | Zahnhartsubstanzbildung      | 334  | 246     | -      | -      | 300    |
| 225                               | 21               | Zahnhartsubstanzbildung      | 115  | 186     | -      | 97     | 150    |
| 270                               | 28               | Zahnhartsubstanzbildung      | 185  | 59      | -      | 244    | 70     |

c: Messungen um die Anlage des c

| Scheitel-<br>Steiß- Länge<br>(mm) | Alter<br>(Woche) | Stadium der<br>Zahntwicklung | Abstand zwischen Anlage des c und Knochen<br>(µm) |         |        |        |        |
|-----------------------------------|------------------|------------------------------|---|---------|--------|--------|--------|
|                                   |                  |                              | Bukkal  | Lingual | Mesial | Distal | Apikal |
| 19                                | 7                | Knospe                       | 25  | 56      | -      | -      | /      |
| 41                                | 8                | Knospe                       | -   | -       | -      | 70     | 84     |
| 53                                | 9                | Kappe                        | 121   | -       | 73     | 94     | 81     |
| 68                                | 10               | Kappe                        | -   | -       | 115    | 214    | 107    |
| 70                                | 10               | Kappe                        | -   | -       | 124    | 199    | /      |
| 76                                | 11               | Frühe Glocke                 | -   | -       | 171    | 95     | 237    |
| 83                                | 11/12            | Frühe Glocke                 | -   | -       | 218    | 285    | 114    |
| 87                                | 12               | Frühe Glocke                 | -   | -       | 87     | 87     | 130    |
| 95                                | 12/13            | Frühe Glocke                 | -   | -       | -      | 285    | 316    |
| 100                               | 13               | Späte Glocke                 | 428   | -       | 145    | 713    | /      |
| 117                               | 14               | Frühe Glocke                 | -   | 160     | -      | 240    | 187    |
| 160                               | 18               | Späte Glocke                 | -   | 157     | -      | 762    | 500    |
| 190                               | 19               | Späte Glocke                 | 264   | -       | -      | 576    | 400    |
| 225                               | 21               | Zahnhartsubstanzbildung      | 73  | -       | 59     | 203    | 470    |
| 270                               | 28               | Zahnhartsubstanzbildung      | 163   | 622     | 50     | 316    | 280    |

d: Messungen um die Anlage des m<sub>1</sub>

| Scheitel-<br>Steiß- Länge<br>(mm) | Alter<br>(Woche) | Stadium der<br>Zahnentwicklung | Abstand zwischen Anlage des m <sub>1</sub> und Knochen<br>(µm) |         |        |        |        |
|-----------------------------------|------------------|--------------------------------|--|---------|--------|--------|--------|
|                                   |                  |                                | Bukkal   | Lingual | Mesial | Distal | Apikal |
| 19                                | 7                | -                              |  |         |        |        |        |
| 41                                | 8                | Kappe                          | -  | -       | -      | 169    | /      |
| 53                                | 9                | Kappe                          | 55   | -       | 150    | -      | /      |
| 68                                | 10               | Kappe                          | 65   | -       | 206    | -      | /      |
| 70                                | 10               | Kappe                          | -  | -       | 48     | 95     | /      |
| 76                                | 11               | Frühe Glocke                   | -  | -       | 361    | -      | 475    |
| 83                                | 11/12            | Frühe Glocke                   | -  | -       | 218    | 285    | 114    |
| 8/94/4/87                         | 12               | Späte Glocke                   | -  | -       | 87     | 87     | 130    |
| 95                                | 12/13            | Späte Glocke                   | -  | -       | -      | 285    | 316    |
| 100                               | 13               | Zahnhartsubstanzbildung        | 314  | -       | 275    | 361    | /      |
| 117                               | 14               | Späte Glocke                   | -  | 137     | 240    | 400    | 290    |
| 160                               | 18               | Zahnhartsubstanzbildung        | 314  | -       | 397    | 294    | 180    |
| 190                               | 19               | Zahnhartsubstanzbildung        | 281  | 85      | 50     | -      | /      |
| 225                               | 21               | Zahnhartsubstanzbildung        | 131  | 30      | 65     | 55     | /      |
| 270                               | 28               | Zahnhartsubstanzbildung        | 70   | 20      | 109    | -      | /      |

e: Messungen um die Anlage des m<sub>2</sub>

| Scheitel-<br>Steiß- Länge<br>(mm) | Alter<br>(Woche) | Stadium der<br>Zahnentwicklung | Abstand zwischen Anlage des m <sub>2</sub> und Knochen<br>(µm) |         |        |        |        |
|-----------------------------------|------------------|--------------------------------|--|---------|--------|--------|--------|
|                                   |                  |                                | Bukkal   | Lingual | Mesial | Distal | Apikal |
| 19                                | 7                | -                              |  |         |        |        |        |
| 41                                | 8                | -                              |  |         |        |        |        |
| 53                                | 9                | Knospe                         | 78   | -       | 81     | -      | /      |
| 68                                | 10               | Kappe                          | 68   | -       | 103    | -      | /      |
| 70                                | 10               | Frühe Glocke                   | 86   | 285     | -      | 428    | /      |
| 76                                | 11               | Frühe Glocke                   | -  | -       | 285    | -      | 760    |
| 83                                | 11/12            | Frühe Glocke                   | -  | -       | 161    | 617    | 380    |
| 87                                | 12               | Frühe Glocke                   | 90   | 211     | 379    | 220    | 580    |
| 95                                | 12/13            | Späte Glocke                   | -  | -       | 190    | 342    | 513    |
| 100                               | 13               | Späte Glocke                   | 409  | -       | 561    | 409    | /      |
| 117                               | 14               | Frühe Glocke                   | 152  | 225     | 260    | 820    | 250    |
| 160                               | 18               | Späte Glocke                   | 213  | 404     | 851    | 532    | 600    |
| 190                               | 19               | Späte Glocke                   | 256  | 299     | 433    | 448    | 460    |
| 225                               | 21               | Zahnhartsubstanzbildung        | 197  | 50      | 109    | 1017   | /      |
| 270                               | 28               | Zahnhartsubstanzbildung        | 144  | 50      | -      | -      | 100    |

### 8.3.5 Abstand zwischen Zahnanlage und Knochen

Die Zahnanlagen haben eine modulierende Wirkung (vgl. Kap. 8.3.4.) auf die Umbauprozesse am umgebenden Knochen und lösen bei geringen Zahnanlage-Knochen-Abständen vermutlich eine Resorption der Knochenoberfläche aus bzw. begünstigen eine solche [Kjaer und Bagheri 1999, Radlanski et al. 2003, Schuster 2012, Zimmermann 2013]. Untersuchungen über die räumliche Relation zwischen Zahnanlagen und Knochen sind in der Literatur sehr selten vertreten. Radlanski [1993] untersuchte die Milchzahnentwicklung in den frühen Stadien und maß dabei die Abstände zwischen Zahnanlagen und Knochen. Allerdings kann wegen fehlender Angaben über die genauen Messparameter, z.B. an welcher Stelle der Zahnanlage gemessen wurde, keine Vergleichbarkeit zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie hergestellt werden. Einige der wenigen vergleichbaren Messwerte stammen von Schuster [2012] und Zimmermann [2013], deren Arbeiten jeweils einen Teil des Gemeinschaftsprojektes darstellen, welches die vorliegende Untersuchung unter Verwendung der gleichen, einheitlichen Messmethodik um die vorangegangenen Stadien zwischen 19 und 68 mm SSL ergänzt.

Radlanski [1993] macht schon ab einer SSL von 37 mm Abstandsangaben zu Knochen im Bereich der Anlage des  $i_2$ . In dieser Studie ergaben sich dagegen erst ab einer SSL von 68 mm die ersten Messwerte zu umgebendem Knochen. Der Unterschied liegt vermutlich in der unterschiedlichen Messmethodik, da in der vorliegenden Untersuchung zum Zweck der Reproduzierbarkeit der Messungen nur Messwerte registriert wurden, die entlang eines orthogonal in mesio-distaler, bucco-lingualer und korono-apikaler Richtung durch den Mittelpunkt der Zahnanlage gelegten Kreuzes liegen (vgl. Kap.6.2.4). Die hier untersuchten Stadien von 19-68 mm SSL ergaben, da die Zahnanlagen hier ohnehin nur wenig von Knochen umgeben sind, nur relativ wenige Messwerte. Vor allem im lingualen Bereich der Zahnanlagen ist kaum Knochen vorhanden. Eine Ausnahme bildet das Präparat der SSL von 19 mm, wobei ein sehr geringer Abstand zum lingualen Knochen von 56  $\mu\text{m}$  (rechts) bzw. 44  $\mu\text{m}$  (links) gemessen wurde. Davon abgesehen konnten in diesem Bereich erst ab dem späten Glockenstadium Abstandswerte angegeben werden, wobei die ermittelten Messwerte stark variieren, nämlich zwischen 47 und 622  $\mu\text{m}$  (s. Tab.7) [s. auch Schuster 2012, Zimmermann 2013]. Die Abstandswerte apikal der Zahnanlagen fehlen bei fast allen in dieser Studie untersuchten Stadien, da der Mandibularkanal noch nicht vollständig ausgebildet ist und der N. die A. und die V alv. inf. zwischen dem Mandibularknochen und den Zahnanlagen zu liegen kommen und damit eine direkte Abstandsmessung zum Knochen verhindern. Nur apikal der Anlage des c konnten entsprechende Werte erhoben werden, da der Anbau der knöchernen

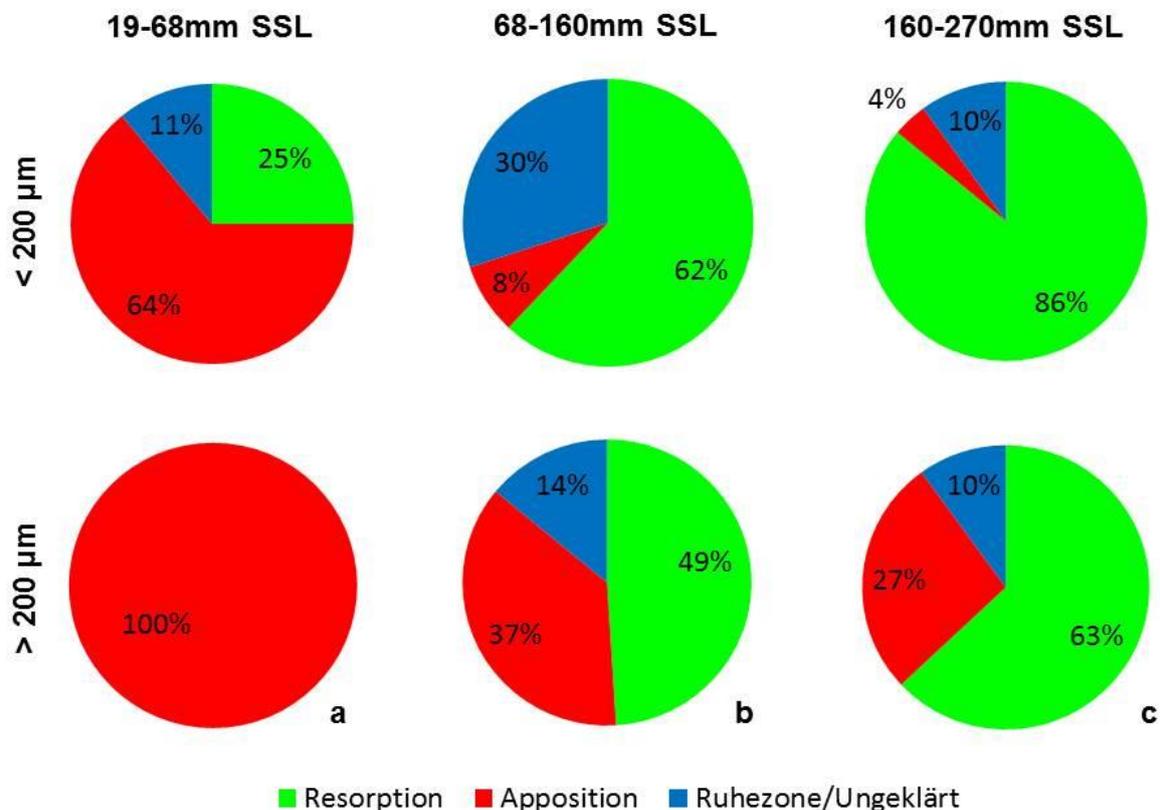
Überbrückung bereits ab 41 mm SSL sichtbar wird. Die Werte rangieren zwischen 81 und 500  $\mu\text{m}$ , wobei sie ab einer SSL von 53 mm nur noch mit Knochenresorption assoziiert sind (s. Tab. 7c).

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Abstand, den die Zahnanlage und der Knochen zueinander aufweisen, und dem Knochenumbauverhalten zu überprüfen, wurde hier, analog zu Schuster [2012] und Zimmermann [2013], ein Wert von 200  $\mu\text{m}$  als Orientierungsparameter gewählt, da zu vermuten ist, dass sich der Abstand zwischen Knochen und Zahnanlage der Breite des späteren Parodontalspalt<sup>17</sup> annähert. Tatsächlich beobachten Schuster [2012] und Zimmermann [2013] unterhalb von 200  $\mu\text{m}$  Abstand vermehrt Knochenresorptions- und oberhalb von 200  $\mu\text{m}$  Abstand vermehrt Knochenappositionsvorgänge. Die Ergebnisse der vorgelegten Studie können diese Aussagen für die frühesten Entwicklungsstadien, in denen 96% der Messwerte unter 200  $\mu\text{m}$  liegen, nicht bestätigen, da von den hier ermittelten Messwerten 64%, also der Großteil, mit Appositions-, nur 25% mit Resorptions- und 11% mit Ruhezone assoziiert waren. Außerdem nimmt der Anteil der Messwerte, die mit Knochenresorption assoziiert sind, mit zunehmender Größe der Mandibula sowohl oberhalb als auch unterhalb von 200  $\mu\text{m}$  zu, bis zwischen 160 und 270 mm SSL sogar 63% der Messwerte über 200  $\mu\text{m}$  mit Resorptionszonen verbunden sind (Abb.48). Zeitgleich nimmt der Anteil der Messwerte, die mit Knochenapposition assoziiert sind, sowohl oberhalb als auch unterhalb von 200  $\mu\text{m}$ , ab. Da zwischen den Zahnanlagen und dem umgebenden Knochen noch kein Desmodont existiert, bleibt letztendlich fraglich, ob der Parodontalspalt als Referenz geeignet ist. Die Frage, inwieweit die Zahnanlagen eine modulierende Wirkung auf den umgebenden Knochen ausüben, kann hier nicht mit Bestimmtheit geklärt werden. Um eine statistisch belastbare Aussage treffen zu können, würden mehr Messstrecken pro Zahnanlage, mehr Embryonen und Feten gleicher Reife und mehrere aufeinander folgende Entwicklungsstadien benötigt werden. Da humane Präparate guter Qualität aus ethischen Gründen nicht ausreichend verfügbar sind, könnten stattdessen diesbezügliche Untersuchungen an Mäusen erfolgen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung können also als eine explorative Aussage für weitere Datensammlung betrachtet werden. In diesem Kontext als interessant sind auch Untersuchungen einzustufen, in denen versucht wurde, festzustellen, ob die Anzahl vorhandener Osteoklasten resp. Osteoblasten einen Einfluss auf den Abstand zwischen Zahnanlagen und Knochen hat. Alfaqeeh et al. [2013] haben experimentell die Anzahl von

---

<sup>17</sup> Die Breite des adulten Parodontalspalt beträgt ca. 200  $\mu\text{m}$  [Schroeder 1986].

Osteoklasten in dem Zahnanlagen umgebenden Knochen durch die Eingabe von RANKL erhöht und einen daraus resultierenden, größeren Abstand zur Zahnanlage beobachtet. Die Untersuchung von Kitahara et al. [2002] zeigt zudem, dass es bei Verminderung der Anzahl von Osteoklasten und Erhöhung der Anzahl von Osteoblasten zu abnormalem Wachstum des Knochens mit schwerer Deformation der Zahnanlagen kommt. Es ist allerdings unklar, wie die Anzahl der Osteoklasten dabei reguliert wird. Alfaqeeh et al. [2013] vermuten, dass die Zahnanlagen diesen Prozess kontrollieren, indem sie gewisse Signale zum umgebenden Knochen senden.



**Abb. 48** Synoptische Darstellung der Verteilung des Knochenumbauverhaltens über alle Abstandsmessungen zwischen Zahnanlagen und Knochen, aufgeteilt nach Messwerten >200 µm und <200 µm.

a. Für die hier untersuchten Stadien von 19-68 mm SSL (ca. 7.-10. SSW)

b. Für die von Schuster [2012] untersuchten Stadien von 68-160 mm SSL (ca. 10.-18. SSW)

c. Für die von Zimmermann [2013] untersuchten Stadien von 160-270 mm SSL (ca. 18.-28. SSW)

### 8.3.6 Abstand zwischen den Zahnanlagen

Ooe [1958] beschreibt, dass die Zahnknospen innerhalb der generellen Leiste unterschiedliche Zwischenabstände aufweisen. Nach Radlanski [1993] haben dagegen die Zahnanlagen im Knospenstadium generell einen gleichmäßigen Abstand zueinander. Erst ab dem frühen Glockenstadium entwickelten sich die Zwischenabstände dann unterschiedlich groß. Eine genaue morphometrische Angabe findet sich in der Literatur bislang jedoch nicht.

Von allen in der vorliegenden Studie rekonstruierten Mandibeln waren ab der 8. Woche erstmalig mehrere Keime angelegt, wodurch eine Messung möglich wurde und sowohl in der Ansicht von kranial als auch in der Ansicht von lateral erfolgte. Die Anlagen des  $i_1$ ,  $i_2$ ,  $c$  und  $m_1$  befinden sich hier im Übergang vom Knospen- ins Kappenstadium. Die Abstände zwischen  $i_1$  und  $i_2$  sowie zwischen  $i_2$  und  $c$  sind mit Werten von 365 und 397  $\mu\text{m}$  annähernd gleich groß, während der Abstand zwischen den Anlagen von  $c$  und  $m_1$  mit 531  $\mu\text{m}$  etwas größer ist (S. 77 Tab.5, Abb. 49). Ab der 9. Woche werden die Unterschiede in den Abständen dann deutlicher. Zum Beispiel beträgt der Abstand zwischen den Anlagen von  $c$  und  $m_1$  bei einem Embryo der SSL ---mit einem Wert von 1656  $\mu\text{m}$  dreimal so viel wie der Abstand zwischen  $i_1$  und  $i_2$  mit 505  $\mu\text{m}$ . Dieses Größenverhältnis bleibt mit zunehmendem Alter der Embryonen nicht erhalten. Der Abstand zwischen den Anlagen von  $i_1$  und  $i_2$  hat bei einem 10 Wochen alten Embryo mit einem Wert von 510  $\mu\text{m}$  nicht wesentlich zugenommen, der Abstand zwischen  $c$  und  $m_1$  wurde im Vergleich zum eine Woche jüngeren Vorgänger mit 1368  $\mu\text{m}$  hingegen kleiner. Die Abstände zwischen den einzelnen Zahnanlagen weisen also keine Regelmäßigkeit in ihrem Zu- oder Abnahmeverhalten auf (Abb. 49).

Über den kausalen Zusammenhang zwischen der Wanderung der Zähne und der Entwicklung der Mandibula wurden bereits Hypothesen aufgestellt und hierzu zum Teil auch Untersuchungen an Tieren durchgeführt. Nach Biggerstaff [1967] wandern die Zähne während ihrer Entwicklung ständig entlang des Alveolarfortsatzes. Er vermutet, dass die Wanderung der Zähne für das Längenwachstum der Mandibula nach anterior verantwortlich sein könnte. Brash [1928] beschreibt, dass die Zähne in mesialer Richtung wandern. In seiner Tieruntersuchung in postnatalen Stadien wurde stetig neuer Knochen an der distalen Wand der Krypte gebildet bei gleichzeitiger Knochenresorption an der mesialen Wand. Er berichtet auch über die Resorption der Rami mandibulae in Zusammenhang mit der Mesialwanderung der Molaren.

Zimmermann [2013] beschreibt hingegen für fetale Stadien zwischen der 18. und 28. SSW eine am septalen Knochenumbauverhalten abzulesende, von der Anlage des  $m_1$  ausgehende und in

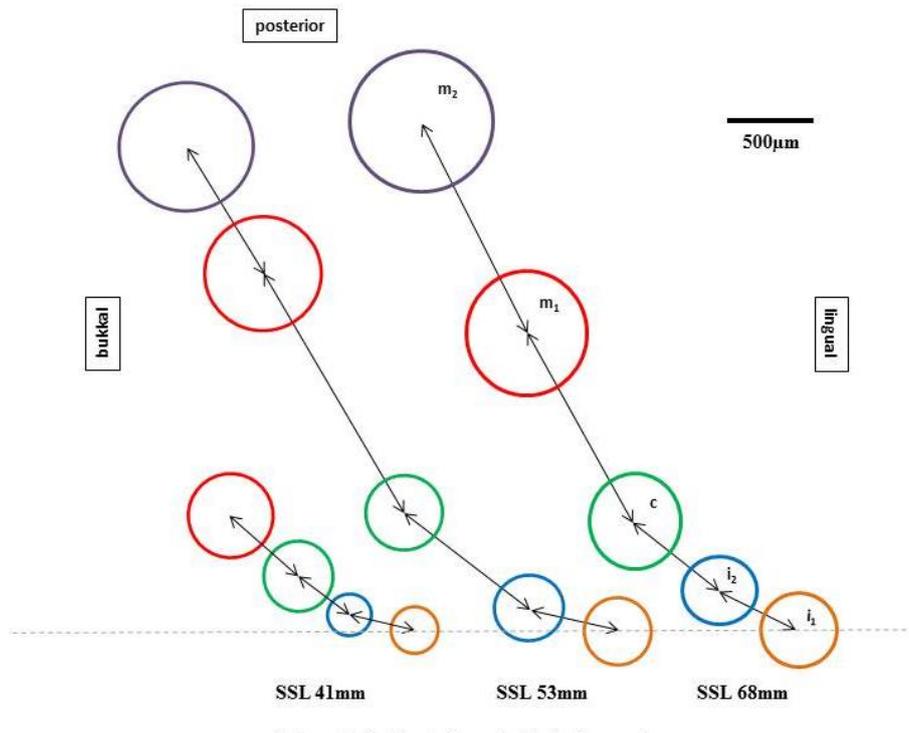
ihrer Richtung divergierende relative Wanderung der Zahnanlagen: So wanderten die Frontzahnanlagen nach mesial, während sich die Anlagen von  $m_2$  und  $M_1$  nach distal bewegten. Eine Verlagerung des zwischen den Zahnanlagen befindenden Knochens im Sinne einer Enlow'schen „shift“<sup>18</sup> [1990] konnte entgegen den Beobachtungen von Zimmermann [2013] an humanen Feten in der vorliegenden Studie an Embryonen nicht ermittelt werden, da bei 8-10 Wochen alten Embryonen eine aussagekräftige Knochenmasse um die Zahnanlagen noch nicht vorhanden ist (S. 92 Tab.7) und die entsprechenden Knochenoberflächen hier fast ausnahmslos mit Osteoblasten überzogen sind (vgl. Kap. 8.3.4). Somit kann eine mögliche Verbindung zwischen der „Wanderung der Zahnanlagen“, welche Richtung eine solche nun haben mag, und den zwischen den Zahnanlagen befindlichen knöchernen Septen zumindest in den Stadien zwischen der 7. und 10. Woche nicht hergestellt werden.

Allerdings lässt sich in Anbetracht der Befunde der vorliegenden Arbeit und unter Auswertung der Messwerte von Schuster [2012] und Zimmermann [2013] feststellen, dass die Anlagen des  $c$ ,  $m_1$  und  $m_2$  zur distalen Knochenwand tendenziell größere Abstände aufweisen als zur mesialen Knochenwand (Abb. 52, 53, 54). Im Bereich der Milchfrontzahnanlagen ist auch in älteren Stadien wenig Knochen vorhanden und ein knöchernes Septum zwischen den Anlagen von  $i_1$  und  $i_2$  fehlt [vgl. Schuster 2012, Zimmermann 2013], weshalb hier keine Aussage bezüglich der mesial-distal-Abstände zwischen Zahnanlage und Knochen getroffen werden kann (Abb. 50, 51). Die Anlage des  $c$  weist zu 77,8%, die des  $m_1$  zu 57% und die des  $m_2$  zu 62,5% einen nach distal größeren Abstand zum Knochen als nach mesial auf. Angenommen, die Zahnanlagen wandern nach mesial, so würden auch die Septen nach mesial im Sinne einer Enlow'sche shift verlagert werden. Eine solche Verlagerung der Septen konnte anhand des Knochenumbauverhaltens trotz der räumlichen Nähe der Zahnanlagen zum mesialen Knochen in dieser Untersuchung nicht festgestellt werden, da die kleineren Abstandswerte nicht zwangsläufig mit Resorptions- und die größeren Abstandswerte nicht zwangsläufig mit Appositionszonen assoziiert sind (S. 92 Tab.7). Eine Mesialwanderung der permanenten Molaren während der Eruptionsphase wurde in der Literatur mehrfach beschrieben [Brash 1928, Biggerstaff 1967, Richardson 1987]. In diesen Untersuchungen wie auch in der vorliegenden Studie befanden sich die Anlagen der Molaren zunächst im anterioren Rand des Ramus mandibulae. Die aufgeführten Autoren vermuten, dass die Molaren kurz vor Zahndurchbruch nach mesial wandern, um ihre Eruptionsposition einzunehmen. Für die anschließende posteruptive, natürliche Mesialwanderung der Zähne

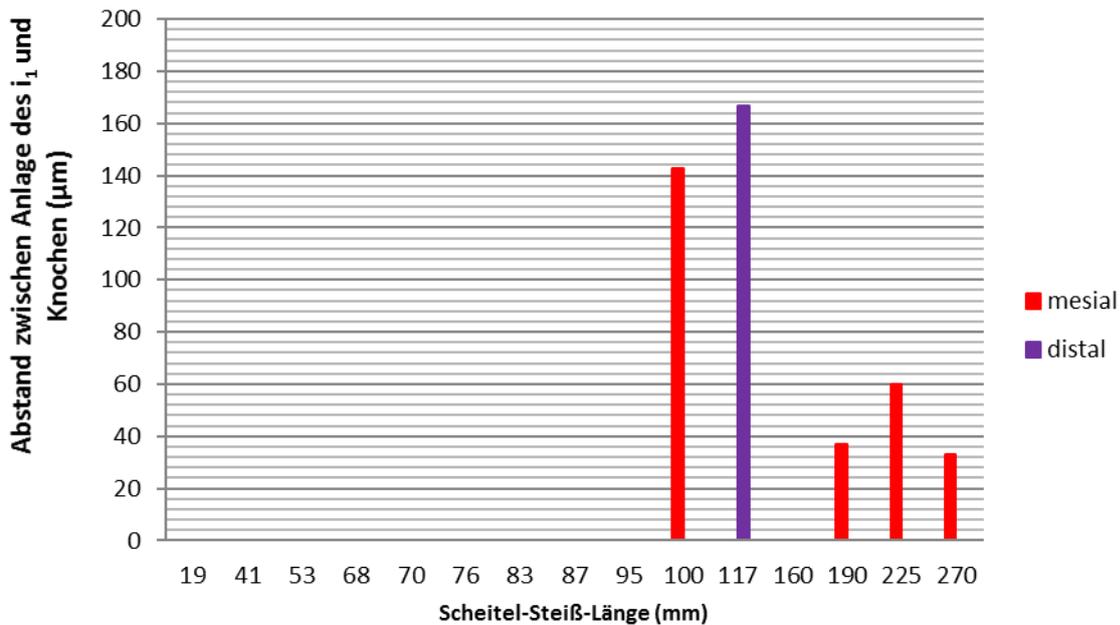
---

<sup>18</sup> Enlow'sche „shift“ [1990]: zeitgleich auftretende Appositions- und Resorptionsvorgänge an einander gegenüberliegenden Seiten einer Knochenstruktur bewirken eine Verlagerung dieser Struktur im Raum.

werden häufig die transeptalen Faserbündeln der Gingiva verantwortlich gemacht [Gängler 2005]. Die Frage, wie hingegen eine Wanderung von Zahnanlagen induziert wird und welchen Einfluss die Lageveränderung der Zahnanlagen auf den Formationsprozess des umgebenden Knochens nimmt, bleibt offen.

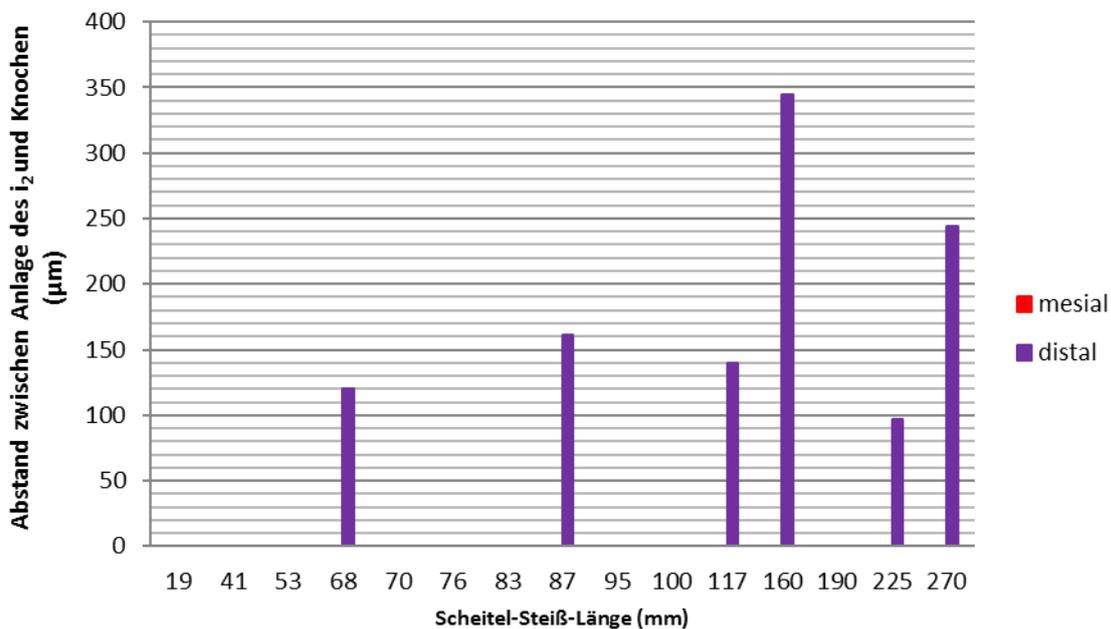


**Abb. 49** Schematische Darstellung der Veränderung von Größe, Lage und Abständen der Zahnanlagen zueinander an der rechten Mandibulahälfte, bezogen auf die Lage des ersten Milchfrontzahns. Dargestellt sind die mesio-distalen Abstände (Tab. 4) und Durchmesser (Tab. 5) der Zahnanlagen für das jeweilige Stadium. Ansicht von kranial.



**Abb. 50** Synoptische Darstellung der Abstände zwischen der Anlage des  $i_1$  und dem Knochen mesial und distal davon über die embryonalen und fetalen Entwicklungsstadien der ca. 7. -28. Woche (19-270 mm SSL)<sup>19</sup>

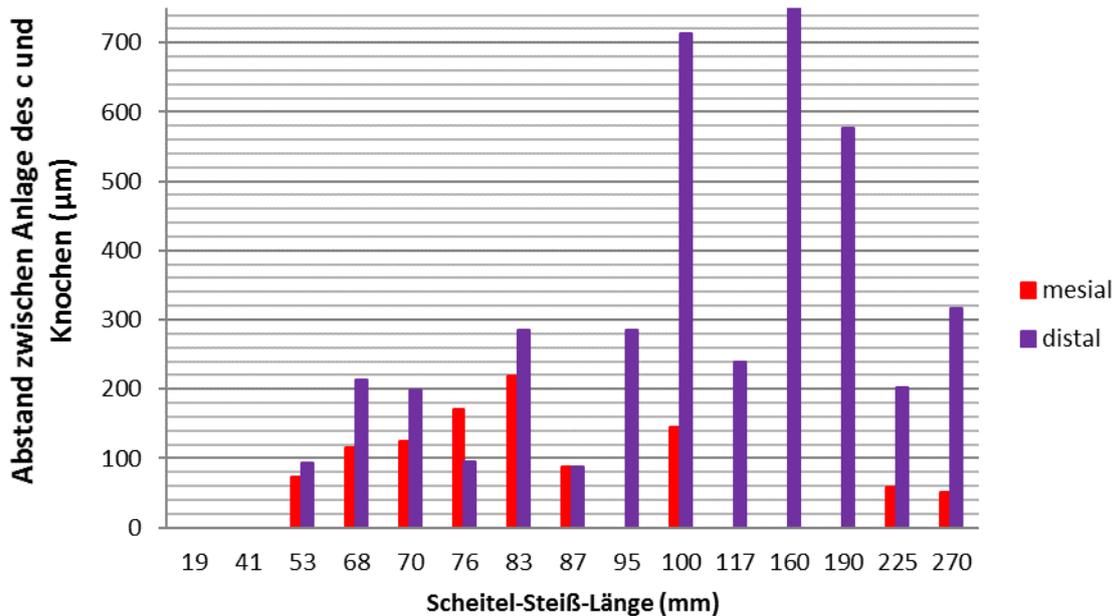
Aufgetragen sind alle Messwerte aus Tabelle 7 und die von Schuster [2012] und Zimmermann [2013] dementsprechend ermittelten Werte für die Stadien von 70-270 mm SSL.



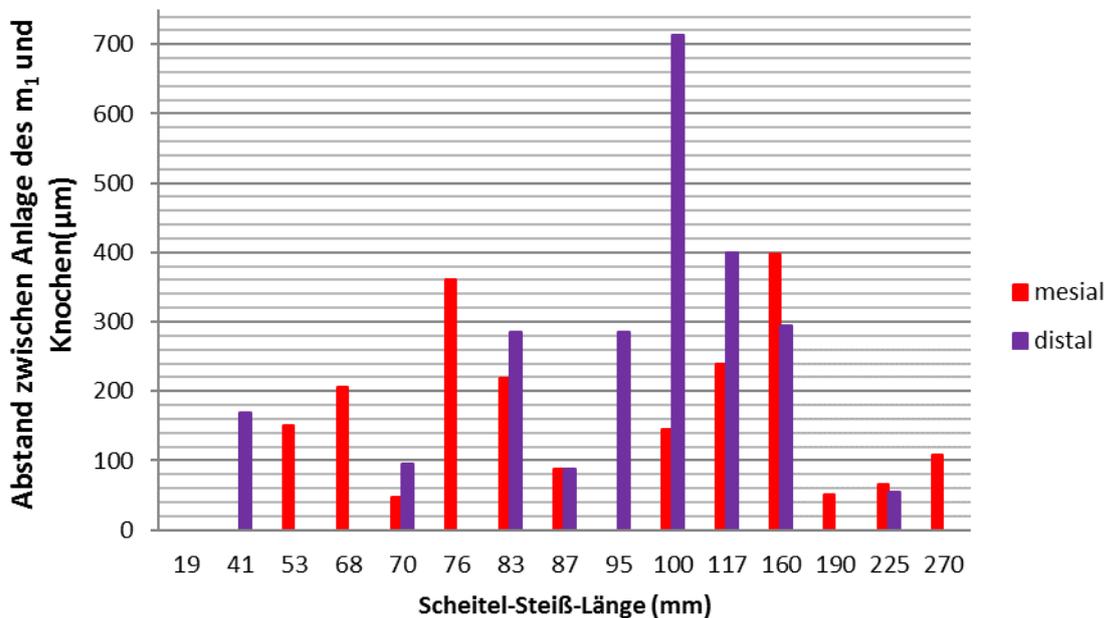
**Abb. 51** Synoptische Darstellung der Abstände zwischen der Anlage des  $i_2$  und dem Knochen mesial und distal davon über die embryonalen und fetalen Entwicklungsstadien der ca. 7. -28. Woche (19-270 mm SSL)

Aufgetragen sind alle Messwerte aus Tabelle 7 und die von Schuster [2012] und Zimmermann [2013] dementsprechend ermittelten Werte für die Stadien von 70-270 mm SSL.

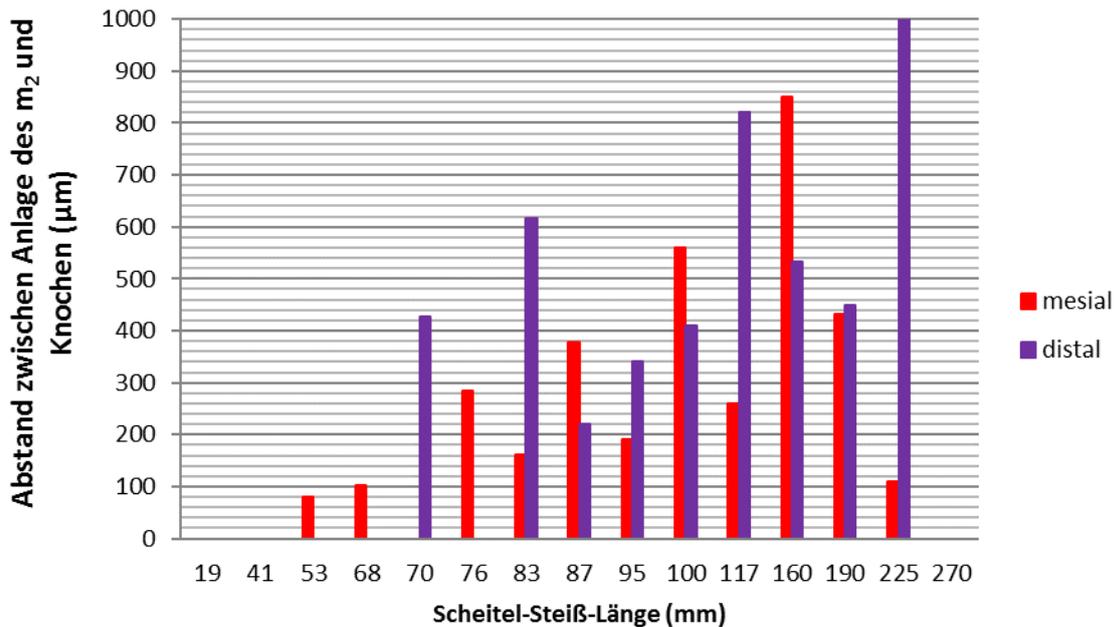
<sup>19</sup> Bei einer SSL von 19 mm ist nur der Milcheckzahn angelegt, bei einer SSL von 41 mm sind die Anlagen des  $i_1$ ,  $i_2$ , c und  $m_1$  vorhanden, ab einer SSL von 53 mm sind alle Milchzähne angelegt.



**Abb. 52** Synoptische Darstellung der Abstände zwischen der Anlage des c und dem Knochen mesial und distal davon über die embryonalen und fetalen Entwicklungsstadien der ca. 7. -28. Woche (19-270 mm SSL)  
 Aufgetragen sind alle Messwerte aus Tabelle 7 und die von Schuster [2012] und Zimmermann [2013] dementsprechend ermittelten Werte für die Stadien von 70-270 mm SSL.



**Abb. 53** Synoptische Darstellung der Abstände zwischen der Anlage des m<sub>1</sub> und dem Knochen mesial und distal davon über die embryonalen und fetalen Entwicklungsstadien der ca. 7. -28. Woche (19-270 mm SSL)  
 Aufgetragen sind alle Messwerte aus Tabelle 7 und die von Schuster [2012] und Zimmermann [2013] dementsprechend ermittelten Werte für die Stadien von 70-270 mm SSL.



**Abb. 54** Synoptische Darstellung der Abstände zwischen der Anlage des  $m_2$  und dem Knochen mesial und distal davon über die embryonalen und fetalen Entwicklungsstadien der ca. 7. -28. Woche (19-270 mm SSL)  
 Aufgetragen sind alle Messwerte aus Tabelle 7 und die von Schuster [2012] und Zimmermann [2013] dementsprechend ermittelten Werte für die Stadien von 70-270 mm SSL.

### 8.3.7 Beitrag der dreidimensional rekonstruierten Modelle zu molekularbiologischen Untersuchungen

Die intensiven Regulierungsprozesse zwischen den sich entwickelnden Zahnanlagen und dem umgebenden Knochen wurden bis heute nicht vollständig aufgeklärt [Fleischmannova et al. 2010, Tucker und Sharpe 2004]. Nicht nur die Zahnanlagen haben eine modulierende Wirkung auf den sie umgebenden Knochen, vielmehr üben auch der die Zahnanlagen umgebende Knochen und das Mesenchym einen limitierenden Einfluss auf das Größenwachstum der Zahnanlagen aus [Alfaqueh et al. 2013].

Trotz einer großen Anzahl entdeckter Signalmoleküle im sogenannten Tooth-Bone-Interface [Fleischmannova et al. 2010] sind die Entwicklungsvorgänge im menschlichen Kiefer im Detail noch unbekannt [Radlanski 2011]. Eine räumliche und funktionelle Zuordnung der regulierenden Signalmoleküle kann ein gezieltes Screening nach entsprechenden biochemischen Faktoren und ihren Wirkstrecken erleichtern. Allerdings sind die räumlichen Lagebeziehungen der beteiligten Strukturen während ihrer Entwicklung bislang nur fragmentarisch untersucht worden. Die vorliegende Studie kann das Grundgerüst zur räumlichen Zuordnung entsprechender Signalmoleküle bilden sowie Hinweis zu ihrer Wirkstrecke liefern. Schuster [2012], der sich

ebenfalls mit dieser Thematik befasst, spricht in diesem Zusammenhang von den erstellten 3D-Modellen mit ihrer Einteilung der Knochenoberfläche in Appositions-, Resorptions- und Ruhezonen als „histomorphologischem Grundgerüst zur Ermittlung induktiver und molekulargenetischer Abhängigkeiten“<sup>20</sup>. Denkbar sind weiterführende Untersuchungen, bei denen die bisher bekannten Signalmoleküle (wie z.B. RANK/RANKL/OPG) im dreidimensionalen Modell zeitlich und räumlich zugeordnet und ihre Expressionsmuster den Knochenumbauvorgängen gegenübergestellt werden können [Ohazama et al. 2004]. Zudem bleibt bislang die Rolle mechanischer Kräfte bei biomechanischen Regulierungsprozessen im Tooth-bone-interface unklar, obwohl mechanischen Kräfte entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung und das Wachstum des Knochens zu haben scheinen [Benjamin und Hillen 2003, Blechschmidt 1948, Enlow 1990, Ingber 2005, Radlanski und Renz 2006]. Es bleibt auch die Frage offen, ob das für den postnatalen Knochenumbau erstellte Modell der Mechanotransduktion auch für die pränatale Gestaltentwicklung des die Zahnanlagen umgebenden Knochens Gültigkeit besitzt und inwieweit die Regulation der Zellaktivität darüber gesteuert wird [Eriksen 2010].

---

<sup>20</sup> In Zusammenarbeit mit der technischen Akademie der Wissenschaften, Prof. Dr. Matalova (GACR 524/08/JO32).

## 9 LITERATURVERZEICHNIS

- Aberg T, Wozney J, Thesleff I. Expression patterns of bone morphogenic proteins (Bmps) in the developing mouse tooth suggest roles in morphogenesis and cell differentiation. *Dev Dyn* 1997; 383-96
- Acompora D, Mazan S, Lallemand Y, Avantaggiato V, Maury M, Simeone A. Forebrain and midbrain regions are deleted in *Otx2*<sup>-/-</sup> mutants due to a defective anterior neuroectoderm specification during gastrulation. *Development* 1995; 121:3279-90
- Alfaqeeh SA, Gaete M, Tucker AS. Interactions of the Tooth and Bone during Development. *J DENT RES* 2013 92: 1129
- Avery JK, ed. *Oral Development and Histology*. 3rd ed. Stuttgart: Thieme, 2002.
- Avioli LV und Krane SM, eds. *Metabolic bone disease and clinically related disorders*. 3rd ed. San Diego: Academic Press, 1998.
- Bai Y, Bai Y, Matsuzaka K, Hashimoto S, Kokubu E, Wang X, Inoue T. Formation of bone-like tissue by dental follicle cells co-cultured with dental papilla cells. *Cell Tissue Res*. 2010 Nov; 342(2):221-31. doi: 10.1007/s00441-010-1046-9. Epub 2010 Oct 2.
- Bakopoulou A, Leyhausen G, Volk J, Tsiftoglou A, Garefis P, Koidis P, Geurtsen W. Assessment of the impact of two different isolation methods on the osteo/odontogenic differentiation potential of human dental stem cells derived from deciduous teeth. *Calcif Tissue Int*. 2011 Feb; 88(2):130-41. doi: 10.1007/s00223-010-9438-0. Epub 2010 Dec 14.
- 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 und Hillen B. Mechanical influences on cells, tissues and organs - 'Mechanical Morphogenesis'. *Eur J Morphol* 2003; 41(1):3-7.
- Berkovitz B.K.B., Holland G.R., Moxham B.J. *Oral Anatomy, Embryology and Histology*, 3rd ed. Mosby Edinburgh, 2002
- Biggerstaff RH. The anterior migration of dentitions and anterior crowding: a review. *Angle Orthod*. 1967 Jul;37(3):227-40
- Blechs Schmidt E. *The stages of human development before birth: An introduction to human embryology. – Die Vorgeburtliche Entwicklungsstadien des Menschen: Eine Einführung in die Humanembryologie*. London, Basel, New York: S Karger, 1960
- Blechs Schmidt E. *Der menschliche Embryo: Dokumentationen zur kinetischen Anatomie*. Stuttgart: Schattauer, 1963.
- Blechs Schmidt E. *Anatomie und Ontogenese des Menschen*. Quelle & Meyer. Heidelberg, 1978
- Blechs Schmidt 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.
- Boone JM, Velazquez O, Cherry SR. Small-animal X-ray dose from micro-CT. *Mol Imaging*. 2004 Jul(3); 149-58

- Böcker FW und Becker R. Zahnentwicklung und Kieferwachstum. Dtsch Zahnärztebl 1965; 19: 454-62.
- Brash JC. The Growth of the Alveolar Bone and Its Relation to the Movements of the Teeth, Including Eruption. Int. J. Orthodontia. 1928; 14: 196-223; 398-405
- Brendan F. Boyce, Zhenqiang, Lianping Xing. Osteoclasts have multiple roles in bone in addition to bone resorption. Crit Rev Eukaryot Gene Expr.2009; 19(3):171-80
- Brodie AG. On the Growth of the Jaws and the Eruption of the Teeth. Angle Orthod 1942; 12(3):109-23.
- Chai Y, Jiang X, Ito Y, Bringas P Jr, Han J, Rowitch DH, Soriano P, McMahon AP, Sucov HM. Fate of the mammalian cranial neural crest during tooth and mandibular morphogenesis. Development. 2000 Apr;127(8):1671-9.
- Chappard D, Basle MF, Legrand E, Audran M. Trabecular bone microarchitecture, a review. Morphologie. 2008; 92(299):162-70
- Chen G, Deng C, Li YP. TGF-beta and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. Int J Biol Sci. 2012; 8(2):272-88
- Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone Morphogenetic Proteins. Growth Factors 2004;22(4):233-41.
- Chen S., Gluhak-Heinrich J., Wang Y.H. et al. Runx2, osx, and dspp in tooth development. J Dent Res 2009; 88(10):904-9
- Cho MI und Garant PR. Development and general structure of the periodontium. Periodontol 2000 2000; 24:9-27.
- Clarke B. Normal Bone Anatomy and Physiology. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 131-9
- Cobourne M.T., Mitsiadis T.A. Neural crest cells and patterning of the mammalian dentition J exp zool Part B Mol Dev evol 2006; 306: 251-260
- Cobourne MT und Sharpe PT. Tooth and jaw: molecular mechanisms of patterning in the first branchial arch. Arch Oral Biol 2003; 48(1):1-14.
- Coin R., Lesot H., et al. Aspects of cell proliferation kinetics of the inner dental epithelium during mouse molar and incisor morphogenesis: a reappraisal of the role of the enamel Knot area. Int J Dev Biol 1999; 43: 261-7
- Evans DJ und Noden DM. Spatial relations between avian craniofacial neural crest and paraxial mesoderm cells. Dev Dyn 2006; 235(5):1310-25.
- de la Fuente L und Helms JA. Head, shoulders, knees, and toes. Dev Biol 2005;282(2):294-306.
- Depew MJ, Lufkin T, Rubenstein JL. Specification of jaw subdivisions by Dlx genes. Science 2002; 298(5592):381-5.

- Dhem A, Goret-Nicaise M, Dambraïn R, Nyssen-behets C, Lengele B, Manzanares MC. Skeletal growth and chondroid tissue. *Arch Ital Anat Embriol*; 1989; 94(3):237-41
- 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).
- Doskocil M. Mechanism of the reduction of Meckel's cartilage in man. *Folia Morphol (Praha)* 1989; 37(1):113-8.
- 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.
- Duncan RL. Transduction of mechanical strain in bone. *ASGSB Bull.*1995; 8(2):49-62
- Duncan RL, Turner CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int.*1995; 57(5):344-58
- Enlow D.H. Wolff's law and the factor of architectonic circumstance. *Am J Orthod.* 1968; 54(11): 803-22.
- 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): p. 219-27.
- Evans DJ und Noden DM. Spatial relations between avian craniofacial neural crest and paraxial mesoderm cells. *Dev Dyn* 2006;235(5):1310-25.
- Fleischmannova J, Matalova E, Sharpe PT et al. Formation of the tooth-bone interface. *J Dent Res* 2010; 89(2):108-15.
- Francis-West P.H., Robson L., Evans D.J.R. Craniofacial Development: The Tissue and Molecular Interactions That Control Development of the Head. *Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2003
- 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.
- Frost HM. Bone remodelling dynamics. Springfield: Charles C Thomas Company, 1963.
- Gage PJ, Suh H, Camper SA. The bicoid-related pitx gene family in development. *Mamm genom* 1999; 10:197-200
- Garant PR. Oral cells and tissues. Chicago: Quintessence Pub. Co, 2003.

- Gaunt WA und Gaunt PN. Three-dimensional reconstruction in biology. Pitman Medical Publications: London, 1978.
- Gängler P, Hoffmann T, Willershausen B, Schwenzer N, Ehrenfeld M. Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde. Lehrbuchreihe zur Aus- und Weiterbildung: Zahn-, Mund-, Kieferheilkunde 4: Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie. Thieme Stuttgart 2. Aufl. 2005
- Goldberg M, Goldberg M, Septier D, Bourd K et al.: The dentino-enamel junction revisited. *Connect, Tissue Res* (2002); 43(2-3): p. 482-9
- Grigoriou M, Tucker AS, Sharpe PT et al. Expression and regulation of Lhx6 and Lhx7, a novel subfamily of LIM homeodomain encoding genes, suggests a role in mammalian head development. *Development* 1998; 125(11):2063-74.
- Hall BK, Termaine R. Ability of neural crest cells from the embryonic chick to differentiate into cartilage before their migration away from the neural tube. *Anat Rec* 1979; 194:469-75
- Hamilton WJ, Mossman HW. Human embryology. Prenatal development of form and function. Cambridge: W.Heffer and Sons Ltd 1972
- Han Y, Cowin SC, Schaffler MB, Weinbaum S. Mechanotransduktion and strain amplification in osteocyte cell processes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; Nov 23; 10(147): 16689-94
- Harada Y und Ishizeki K. Evidence for transformation of chondrocytes and site-specific resorption during the degradation of Meckel's cartilage. *Anat Embryol (Berl)* 1998; 197(6):439-50.
- Helms JA, Cordero D, Tapadia MD. New insights into craniofacial morphogenesis. *Development* 2005; 132(5):851-61.
- Hill PA, Reynolds JJ, Meikle MC. Osteoblasts mediate insulin-like growth factor-I and -II stimulation of osteoclast formation and function. *Endocrinology* 1995;136(1):124-31.
- Hinrichsen KV. Humanembryologie. Lehrbuch und Atlas der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen. Berlin: Springer, 1990.
- Hunter J. The natural history of the human teeth: explaining their structure, use, formation, growth, and diseases. London: J. Johnson, 1778.
- Hvorakova M., Lesot., Petervoka R. et al. The developmental relationship between the deciduous dentition and the oral vestibule in human embryos. *Anat Embryol Berlin* 2005; 209: 303-13
- IFAA (International Federation of Associations of Anatomists). Terminologia Embryologica. Kapstadt: 2009. <http://www.unifr.ch/ifaa/> (TE PrePublication, 2010: accessed Sept 21, 2012).
- Imai H, Osumi-Yamashita N, Ninomiya Y, Eto K. Contribution of early emigrating midbrain crest cells to the dental mesenchyme of mandibular molar teeth in rat Embryos. *Developmental Biology* 1996; 187:161-5
- Ingber DE. Mechanical control of tissue growth: function follows form. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(33):11571-2.

Jäger A. Untersuchung der Remodellierungsvorgänge an der Lamina dura menschlichen Alveolarknochens: Entwicklung und Anwendung eines halbautomatischen Messsystems zur histomorphometrischen Analyse. Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH, 1996.

Jernvall J und Thesleff I: Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech Dev* (2000); 92(1): p. 19-29.

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

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.

Kitahara Y, Suda N, Kuroda T, Beck F, Hammond VE, Takano Y. Disturbed tooth development in parathyroid hormone-related protein (PTHrP)-gene knockout mice. *Bone*. 2002 Jan;30(1):48-56.

Kjaer I. Development of deciduous mandibular incisors related to developmental stages in the mandible. *Acta Odontol Scand* 1980; 38(4):257-62.

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 und Bagheri A. Prenatal development of the alveolar bone of human deciduous incisors and canines. *J Dent Res* 1999; 78(2):667-72.

Kjaer I, Keeling JW, Fischer-Hansen B. The prenatal human cranium - normal and pathologic development. Kopenhagen: Munksgaard, 1999.

Klarkowski M.C. Modellierungs- und Remodellierungsvorgänge der pränatalen Entwicklung der Mandibula des Menschen Med Diss, FU Berlin, FB Hum.med. 2000

Klein-Nulend J, Bacabac RG, Mullender MG. Mechanobiology of bone tissue. *Pathol Biol (Paris)* 2005; 53(10):576-80.

Kopf J, Peterson A, Duda GN, Knaus P. BMP2 und mechanical loading cooperatively regulate immediate early signalling events in the BMP pathway. *BMC Biol* 2012 Apr; 30:10-37

Koide M, Kobayashi Y, Ninomiya T, Nakamura M, Yasuda H, Arai Y, Okahashi, Yoshinari, Takahashi, Udagawa N. Osteoprotegerin-deficient male mice as a model for severe alveolar bone loss: comparison with RANKL-overexpressing transgenic male mice. *Endocrinology* 2013; Feb 154(2):773-82

Kollar EJ. Histogenetic aspects of dermal-epidermal interactions. In: Slavkin HC, Bavetta LA, editors. *Developmental aspects of oral biology*. New York: Academic press; 1972.p. 125

Komori T. Signaling networks in Runx2-dependent bone development. *J Cellbiochem*. 2011 Mar; 112 (§):750-5 Runx2, a multifunctional transcription factor in skeletal development. *J Cell Biochem* 2002;87(1):1-8.

- Landsberger R. Histologische Untersuchungen über das alveoläre Wachstum und seine Beziehung zu der Entwicklung des Zahnkeimes. Dtsch Monatsschr für Zahn 1923; 41:417-29.
- Lancot C, Moreau A, Chamberland M, Tremblay ML, Drouin J. Hindlimb patterning and mandible development require the Ptx1 gene. Development 1999; 126:1805-10
- Larson EK, Cahill DR, Gorski JP, Marks SC Jr. The effect of removing the true dental follicle on premolar eruption in the dog. Arch Oral Biol. 1994 Apr; 39(4):271-5
- Le Douarin NM; Brito JM, Creuzet S. Role of the neural crest in face and brain development. Brain Res Rev. 2007; Oct55 (2):237-47
- Leboy PS. Regulating Bone Growth and Development with bone morphogenic proteins. Ann.N.Y.Acad.Sci 2006;1068:14-18
- Legendre AM. Traite des fonctions et des intégrales Euleriennes. Bd 1. Paris: Hugard-Courier, 1825.
- Le Lievre C. Le Douarin N. Mesenchymal derivatives of the neural neural crest: analysis of chimaeric quail and chick embryos. Genet Dev Biol 1983; 3: 117
- Lesot H, Vonesch JL, Peterka M, Tureckova J, Peterkova R, Ruch JV. Mouse molar morphogenesis revisited by three- dimensional reconstruction. II. Spatial distribution of mitosis and apoptosis in cap to bell staged first and second upper molar teeth. Int J dev Biol. 1996; 40(5):1017-31
- Lin CR, Kioussi C, O'Connell S, Briata P, Szeto D, Liu F. Pitx2 regulates lung asymmetry cardiac positioning and pituitary and tooth morphogenesis. Nature 1998; 401:279-82
- Linß W., Fanghänel J. Histologie, Zytologie, allgemeine Histologie, mikroskopische Anatomie. De Gruyter Berlin 1999
- Low A. Further Observations on the Ossification of the Human Lower Jaw. J Anat Physiol 1909; 44(1): 83-95.
- Lu MF, Cheng HT, Kern MJ, Potter SS, Tran B, Diekwisch TG. Prx-1 functions cooperatively with another paired related homeobox gene, prx-2 to maintain cell fates within the craniofacial mesenchyme. Development 1999; 126:495-504
- Lungová V, Radlanski RJ, Tucker AS et al. Tooth-bone morphogenesis during postnatal stages of mouse first molar development. J Anat 2011;218(6):699-716.
- Lüllmann-Rauch R. Histology, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 2006
- Lyngstadaas S.P., Wohlfahrt J.C., Reseland J.E. Enamel matrix proteins; old molecules for new applications. Orthod Craniofac Res. 2009; 12(3): 243-53.
- MacDonald ME und Hall BK. Altered timing of the extracellular-matrix-mediated epithelial-mesenchymal interaction that initiates mandibular skeletogenesis in three inbred strains of mice: development, heterochrony, and evolutionary change in morphology. J Exp Zool 2001;291(3):258-73.

- March MI, Warsof S, Chauhan S. Fetal Biometry: Relevance in obstetrical practice. *Clinical obstetrics and Gynecology*. 2012; Vol55 (1):281-87
- Marks SC Jr, Cahill DR. Regional control by the dental follicle of alterations in alveolar bone metabolism during tooth eruption. *J Oral Pathol*. 1987 Apr; 16(4):164-9
- Marks SC Jr und Schroeder HE. Tooth eruption: theories and facts. *Anat Rec* 1996;245(2):374-93.
- Martin TJ, Seeman E. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility. *Best Practice and Research Clin Endocr and Metabol* 2008; 22(5):701-22
- Matalova E., Antonarakis G.S., Tucker A.S. et al. Cell lineage of primary and secondary enamel knots. *Dev Dyn* 2005; 233: 754-9
- Mérida-Velasco JR, Rodríguez-Vázquez JF, De la Quadra Blanco C, Campos Lopez R, Sanchez M, Merida Velasco JA. Development of the mandibular condylar cartilage in human specimens of 10-15 weeks gestation. *J Anat* 2009; Jan;214(1):56-64
- Merz, Eberhard. Band 2: Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: New York. Thieme, 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., de Saint-Georges L, Bowman BM, Jee WS. Bone lining cells: structure and function. *Scanning Microsc*. 1989; 3(3):953-60
- Mina M. Regulation of mandibular growth and morphogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001; 12(4): 276-300
- Mina M, Gluhak J, Upholt WB et al. Experimental analysis of Msx-1 and Msx-2 gene expression during chick mandibular morphogenesis. *Dev Dyn* 1995; 202(2):195-214.
- Mina M, Kollar G. The induction of odontogenesis in non-dental mesenchyme combined with early murine mandibular arch epithelium. *Arch Oral Biol*. 1987; 32(2):123-7.
- Mina M, Wang YH, Ivanisevic AM et al. Region- and stage-specific effects of FGFs and BMPs in chick mandibular morphogenesis. *Dev Dyn* 2002; 223(3):333-52.
- Minkin C. Bone acid phosphatase: tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclast function. *Calcif Tissue Int* 1982; 34(3):285-90.
- Mitsiadis TA, Graf D, Luder H et al. BMPs and FGFs target Notch signalling via Jagged 2 to regulate tooth morphogenesis and cytodifferentiation. *Development* 2010; 137(18):3025-35.
- Moore KL. *The Developing Human*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 1988.
- 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, eds. *Romeis Mikroskopische Technik*. 18th ed. 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.
- Nery E.B., Croup M. Timing and topography of early human tooth development. *Archs oral Biol* 1970; 15: 1315-1326
- 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).
- Noble BS. The osteocyte lineage. *Arch Biochem Biophys* 2008; May 15;473(2):106-11
- Norberg O. Die Morphogenese der primitiven Zahnalveolen beim Menschen und ihre Bedeutung für die Stellungsanomalien der Zähne. *Embryologische Studie. Anat Embryol* 1933; 100(3):394-432.
- Ohazama A., Courtney J.M., Sharpe P.T. Opg, Rank, and Rankl in tooth development: co-ordination of odontogenesis and osteogenesis. *J Dent Res* 2004; 83(3):241-4
- Olsen BR, Reginato AM, Wang W. Bone development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000; 16: 191-220.
- Ooe T. On the early development of human dental lamina. *Okajimas Folia Anat Jpn* 1958; 30:187-210
- Ooe T. *Human Tooth and Dental Arch Development*. Tokyo: Ishiyaku Publishers, 1981.
- Ongaro I, Sperber GH, Machin GA et al. Fiducial points for three-dimensional computer-assisted reconstruction of serial light microscopic sections of umbilical cord. *Anat Rec* 1991; 229(2):285-9.
- O'Rahilly R und Müller F. Prenatal Ages and Stages - Measures and Errors. *Teratology* 2000;61(5):382-4.
- Orbán B. Beziehungen zwischen Zahn und Knochen. Bewegung der Zahnkeime. *Anat Embryol* 1927; 83(5):804-16.
- Orliaguet T, Dechelotte P, Scheye T et al. The relationship between Meckel's cartilage and the development of the human fetal mandible. *Surg Radiol Anat* 1993; 15(2):113-8.
- Osborn JW und Price DG. An autoradiographic study of periodontal development in the mouse. *J Dent Res* 1988; 67(2):455-61.
- 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 G.J. 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:S37-45.

- Papachristou DJ, Papachroni KK, Basdra EK et al. Signaling networks and transcription factors regulating mechanotransduction in bone. *Bioessays* 2009;31(7):794-804.
- Peters H, Neubuser A, Balling R. Pax genes and organogenesis: Pax9 meets tooth development. *Eur J Oral Sci* 1998; 106:38-43
- Peters H, Neubuser A, Kratochvil K, Balling R. Pax9-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes Dev* 1998; 12:2735-47
- 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):18-24.
- Proff P und Römer P. The molecular mechanism behind bone remodelling: a review. *Clin Oral Investig* 2009; 13(4):355-62.
- Radlanski RJ. Contributions to the Development of Human Deciduous Tooth Primordia. Illinois: Quintessence Publishing Co, Inc, 1993.
- Radlanski RJ. Development of the dentition: four-dimensional visualization and open questions concerning the morphogenesis of tooth form and occlusion. *Orthod Cranofac Res* 2003; 6: 82-88
- Radlanski RJ. *Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie*. 1. Aufl. Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH, 2011.
- 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, Renz H, Klarkowski MC. Prenatal development of the human mandible. 3D reconstructions, morphometry and bone remodelling pattern, sizes 12-117 mm CRL. *Anat Embryol (Berl)* 2003; 207(3):221-32.
- Radlanski RJ und Renz H. Genes, forces and forms: mechanical aspects of prenatal craniofacial development. *Dev Dyn* 2006;2 35(5):1219-29.
- Radlanski RJ und Renz H. An atlas of prenatal development of the human orofacial region. *Eur J Oral Sci* 2010; 118(4):321-4.
- Richardson ME, Lower third molar space. *The Angle Orthodontist* 1987, April; 155- 161
- Rodríguez-Vázquez JF, Mérida-Velasco JR, Mérida-Velasco JA et al. Development of Meckel's cartilage in the symphyseal region in man. *Anat Rec* 1997; 249(2):249-54.
- Sadler TW: *Langman's medical embryology*. 11<sup>th</sup> Baltimore, Philadelphia: Lippincott William & William 2010
- Satokato I., Maas R. Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet* 1994; 6: 348-56
- Schenk RK, Olah AJ, Merz A. Bone and cell counts. *Excerpta Medica, International congress series*. 1973; 270:103-13

- Schroeder HE. The periodontium. In: Oksche A, Vollrath L, eds. Handbook of Microscopic Anatomy. Vol. V/5. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1986.
- Schroeder HE. Orale Strukturbiologie: Entwicklungsgeschichte, Struktur und Funktion normaler Hart- und Weichgewebe der Mundhöhle und des Kiefergelenks. 5th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2000.
- Schumacher GH und Schmidt H. Anatomie und Biochemie der Zähne. 4th ed. Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit, 1990.
- Schuster FP. Zur Entwicklung des Kieferknochens im Bereich der Zahnanlagen. Histologische und morphologische Untersuchungen an der fetalen Mandibula des Menschen während des Glockenstadiums der Zahnanlagen (68 - 160 mm SSL). Diss Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2012.
- Sharpe PT. Neural crest and tooth morphogenesis. *Adv Dent Res*. 2001 Aug; 15:4-7
- 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.
- Smith MM, Fraser G, Mitsiadis TA. Dental lamina as a source of odontogenic stem cells: evolutionary and developmental control of tooth generation in gnathostomes. *J exp Zool Part B Mol Dev Evol* 2009;312B:247-8
- 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 G.H. Embryologie des Kopfes. Quintessenz Verlags-GmbH Berlin, 1989
- Sperber GH, Sperber SM, Guttmann GD. Craniofacial Embryogenetics and Development. 2nd ed. Shelton: People's Medical Pub. House USA, 2010.
- Steding G. Die Ursachen der embryonalen Epithelverdickungen. *Acta Anat (Basel)* 1967; 68(1):37-67.
- Storey E. Growth and remodelling of bone and bones. *Am J Orthod*. 1972; 62:142-65
- Suda T., Takahashi N. Contributions to osteoclast biology from Japan. *Proc Jpn Acad* 2008; 84
- Ten Cate AR. The development of the periodontium - a largely ectomesenchymally derived unit. *Periodontol* 1997; 13:9-19.
- Ten Cate AR und Mills C. The development of the periodontium: the origin of alveolar bone. *Anat Rec* 1972; 173(1):69-77.
- Thesleff I. Developmental biology and building a tooth. *Quintessenz International* 2003; 24: 613-620
- Thesleff I., Sharpe P. Signalling networks regulating dental development. *Mechanism of Development* 1997; 57: 111-123

- 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.
- Thomas BL und Sharpe PT. Patterning of the murine dentition by homeobox genes. *Eur J Oral Sci* 1998; 106(1):48-54.
- Tonge C.H. Identification of cell patterns in human tooth differentiation. *J Dent Res* 1967; 46: 876-8
- Tucker AS, Matthews KL, Sharpe PT. Transformation of tooth type induced by inhibition of BMP signaling. *Science* 1998; 282(5391):1136-8.
- Tucker AS und Sharpe PT. The cutting-edge of mammalian development; how the embryo makes teeth. *Nat Rev Genet* 2004; 5(7):499-508.
- Weinmann JP. Bone changes related to eruption of the teeth. *Angle Orthod* 1941; 11(2):83-99.
- Welsch U. Sobotta Lehrbuch Histologie; Urban & Fischer Verlag 2005
- Wetzel G. Lehrbuch der Anatomie für Zahnärzte und Studierende der Zahnheilkunde. 3rd ed. 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.
- Wyganowska-Świątkowska M und Przystańska A. The Meckel's cartilage in human embryonic and early fetal periods. *Anat Sci Int* 2011; 86(2):98-107.
- Yamashiro T, Aberg T, Levanon D, Groner Y, Thesleff I. Expression of Runx1, -2, -3 during tooth, palate and craniofacial bone development. *Mech Dev.* 2002; 119(1):107-10
- Yamazaki H, Tsuneto M, Yoshino M et al. Potential of dental mesenchymal cells in developing teeth. *Stem Cells* 2007; 25(1):78-87.
- Yang Y. Skeletal morphogenesis during embryonic development. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009;19(3):197-218.
- 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.
- Yavropoulou M.P., Yovoc J.G. Osteoclastogenesis- Current knowledge and future perspectives. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008; 8(3): 204-16
- 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.

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. Histologische und morphologische Untersuchungen an der fetalen Mandibula des Menschen während des Glockenstadiums der Zahnanlagen (160 - 270 mm SSL). Diss Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2013.

Zuckermandl E. Mikroskopische Anatomie (der Mundhöhle mit besonderer Berücksichtigung der Zähne). In: Scheff J, ed. *Handbuch der Zahnheilkunde*. Bd. 1. Wien: Alfred Hölder, 1891.

## **10 ANHANG**

### **10.1 Lebenslauf**

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

Berlin, den 24. Juni 2014

Nyamdorj Tsengelsaikhan

## 10.2 Publikationsliste

TSENGELSAIKHAN N, SCHUSTER F, ZIMMERMANN C, RENZ H, RADLANSKI RJ. Formation of the Mandibular Alveolar Bone in Humans. 10th TMD (Tooth Morphogenesis And Differentiation) Meeting 1.-4. Sept. 2010, Berlin.

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.

SCHUSTER F, ZIMMERMANN C, TSENGELSAIKHAN N, RENZ H, RADLANSKI RJ. Zur pränatalen Morphogenese des Alveolarfortsatzes des Menschen - Untersuchungen an der fetalen Mandibula in den Entwicklungsstadien 19 - 270 mm SSL. 44. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung der DGZMK, 12.-13.1.2012 in Mainz.

RADLANSKI RJ, RENZ H, MATALOVA E, KALINKEU, KONIETZNY M, R. 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.

### **10.3 Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Nyamdorj Tsengelsaikhan, 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 Untersuchung an der embryonalen Mandibula des Menschen während der frühen Entwicklungsstadien der Zahnanlagen (19-68 mm SSL)“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

## Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Nyamdorj Tsengelsaikhan hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. Tsengelsaikhan N, Schuster F, Zimmermann C, Renz H, Radlanski RJ. Formation of the Mandibular Alveolar Bone in Humans. 10th TMD (Tooth Morphogenesis And Differentiation) Meeting 1.-4. Sept. 2010, Berlin.  
Beitrag im Einzelnen: Erstellung, Auswertung und Präsentation erster Befunde für die Entwicklungsstadien 19-68 mm SSL, Mitarbeit an der synoptischen Darstellung dieser Befunde im Entwicklungszeitraum 19-270 mm SSL
2. Radlanski RJ, Renz H, Kalinke U, Tsengelsaikhan N, Konietzny M, Schuster F, Ditscher S, Zimmermann C. Prenatal Formation of the Maxillary and Mandibular Alveolar Bone in Humans. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol 2011; 49(3):113-5.  
Beitrag im Einzelnen: Erstellung und Auswertung der Befunde für die Entwicklungsstadien 19-68 mm SSL, Mitarbeit an der synoptischen Darstellung dieser Befunde im Entwicklungszeitraum 19-270 mm SSL
3. Schuster F, Zimmermann C, Tsengelsaikhan N, Renz H, Radlanski RJ. Zur pränatalen Morphogenese des Alveolarfortsatzes des Menschen - Untersuchungen an der fetalen Mandibula in den Entwicklungsstadien 19 - 270 mm SSL. 44. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung der DGZMK, 12.-13.1.2012 in Mainz.  
Beitrag im Einzelnen: Erstellung und Auswertung der Befunde für die Entwicklungsstadien 19-68 mm SSL, Mitarbeit an der synoptischen Darstellung dieser Befunde im Entwicklungszeitraum 19-270 mm SSL
4. Radlanski RJ, Renz H, Matalova E, KalinkeU, Konietzny M, R. 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.  
Beitrag im Einzelnen: Erstellung und Auswertung der Befunde für die Entwicklungsstadien 19-68 mm SSL, Mitarbeit an der synoptischen Darstellung dieser Befunde im Entwicklungszeitraum 19-270 mm SSL

## **10.4 Danksagung**

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank. Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Radlanski bedanken, denn er brachte mir sehr viel Geduld entgegen und sorgte mit wertvollen Ratschlägen für das Gelingen der Arbeit. Ein großer Dank geht auch an meine Mitdotorandin Frau Dr. Zimmermann für sorgfältiges Korrekturlesen und viele Anregungen zu meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Danke sage ich auch den Mitarbeitern der Abteilung der Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie Herrn Dr. Renz, Frau Schwarz, Frau Danielowski, Frau Lion sowie meinem Mitdotoranden Herrn Dr. Schuster für die freundliche Unterstützung.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Mann Herrn Dr. Ganjoolo bedanken, ohne den ein Studium und eine Doktorarbeit niemals möglich geworden wären. Meine lieben Eltern haben mir die ganze Zeit den Rücken frei gehalten und daher widme ich ihnen diese Arbeit.