

Biomechanische Untersuchungen zur Rückbildung des Meckelschen Knorpels am Mausmodell

Eine Finite-Elemente-Analyse

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med. dent.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Lena Marie Köhler, geb. Simon

aus Bonn

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Christoph Bourauel

2. Gutachterin: PD Dr. Birgit Rath-Deschner

Tag der mündlichen Prüfung: 28.07.2025

Aus der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik, Propädeutik
und Werkstoffwissenschaften

- Stiftungsprofessur für Oralmedizinische Technologie -

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	7
1.	Einleitung	8
1.1	Aufbau und Funktion von Knorpel allgemein	9
1.2	Meckelscher Knorpel	10
1.2.1	Embryologie des Meckelschen Knorpels	10
1.2.2	Umbauprozesse des Meckelschen Knorpels	12
1.3	Finite-Elemente-Methode	15
1.4	Fragestellungen und Ziele	16
2.	Material und Methoden	18
2.1	Material	18
2.2	Methode	18
2.2.1	3D-Modellrekonstruktion	18
2.2.2	Generierung der Finite-Elemente-Modelle	24
2.2.3	Simulation der Maulöffnung	25
2.3	Auswertung	27
3.	Ergebnisse	29
3.1	Verschiebung	30
3.2	Spannung	32
3.3	Verzerrung	42
4.	Diskussion	51
4.1	Diskussion Material	51
4.2	Diskussion der Methode	52
4.3	Diskussion der Ergebnisse	54

4.4	Einordnung der Ergebnisse in die Literatur	58
4.5	Bewertung und Ausblick	61
5.	Zusammenfassung	63
6.	Abbildungsverzeichnis	64
7.	Tabellenverzeichnis	66
8.	Literaturverzeichnis	67
9.	Erklärung zum Eigenanteil	73
10.	Danksagung	74

Abkürzungsverzeichnis

const	constant
CTGF	Connective growth factor
E	embryonaler Tag (z.B. E18: embryonaler Tag 18)
E-Modul	Elastizitätsmodul
FEM	Finite-Elemente-Methode
HE	Hämatoxylin-Eosin
Hex8	8-Knoten Hexaeder
IGF	Insulin-like Growth Factor
IL-1	Interleukin 1
M	Musculus
mc	multi-criteria
MMPs	Metalloproteinasen
MPa	Megapascal
P	postnataler Tag (z.B. P2: postnataler Tag 2)
RBE	Rigid Body Element
SSW	Schwangerschaftswoche
Syn	Synonym
Tet4	4-Knoten Tetraeder
TGF-beta	Transforming growth factor beta
TRAP	Tartrate-Resistant Acid Phosphatase
3D	dreidimensional

1. Einleitung

Knorpel ist eine besondere Form des Bindegewebes und bildet, zusammen mit Knochengewebe, das Stützgewebe des Körpers (Lüllmann-Rauch und Asan, 2019). Der Meckelsche Knorpel ist ein besonderer Knorpel mit verschiedenen wichtigen Funktionen bei der embryonalen Entwicklung des Kopfes. Er dient als Leitschiene bei der Entstehung des knöchernen Unterkiefers, formt anterior die Symphyse und ist für die Entstehung des Gehörknöchelchens Malleus sowie des Ligamentum sphenomandibulare verantwortlich. Damit spielt er eine zentrale und wichtige Rolle bei der Embryonalentwicklung des Gesichtes (Radlanski, 2011). Der Meckelsche Knorpel ist bei allen Tetrapoden zu finden, allerdings bildet er sich nur bei Säugetieren teilweise wieder zurück (Luo, 2011). Die Mechanismen sind nicht vollständig geklärt. Der Meckelsche Knorpel stand schon oft im Zentrum wissenschaftlicher Untersuchungen, trotzdem sind noch einige Fragen, insbesondere über die speziellen Umbau- und Abbauvorgänge des Meckelschen Knorpels, ungeklärt oder in der Literatur widersprüchlich dargestellt.

Die hier vorliegende Arbeit sollte sich insbesondere mit der Frage beschäftigen, warum sich der posteriore Anteil des Meckelschen Knorpels abtrennt und damit die Grundlage für die Entstehung des Gehörknöchelchens Malleus bildet. Als Datengrundlage dienten vier verschiedene, sowohl prä- als auch postnatale, 3D-Teilmodelle eines Mauskopfes, an denen die Rückbildung des Meckelschen Knorpels visualisiert werden konnte. Mit Hilfe der Finite-Elemente-Methode (FEM) sollten Öffnungsbewegungen des Kiefers simuliert werden und dabei die Kräfte sowie Spannungen und Verzerrungen im posterioren Anteil des Meckelschen Knorpels berechnet werden. Es stellte sich die Frage, ob es besondere Belastungsmuster in dem Bereich gebe, in welchem sich der Meckelsche Knorpel posterior abtrennt, sich weiter zum Malleus entwickelt und sich der anteriore Anteil zurückbildet bzw. auflöst. Es wären damit mechanische Komponenten, die diese Rückbildung des Knorpels bei Säugetieren initiieren. Bei der Maus findet dies erst kurz nach der Geburt statt (Fernández-Rubio und Radlanski, 2023), beim Menschen zwischen der 14. und 24. Woche der pränatalen Entwicklung (Fernández-Rubio und Radlanski, 2024). Die Frage, was die Auflösung des Meckelschen Knorpels bei Säugetieren induziert, konnte bisher nicht geklärt werden.

1.1 Aufbau und Funktion von Knorpel allgemein

Knorpel ist eine Unterform des Bindegewebes und formt zusammen mit Knochengewebe das Stützgewebe des Körpers. Das knorpelige Gewebe ist gekennzeichnet durch Knorpelzellen (Chondrozyten), die entweder einzeln oder in Gruppen, in einer Extrazellulärmatrix angeordnet sind (Welsch et al., 2018). Diese Matrix wird von den Knorpelzellen produziert und besteht zum größten Teil aus Wasser (80 %), sowie Kollagenfibrillen (vorwiegend Typ 2) und Proteoglykanen (Lüllmann-Rauch und Asan, 2019).

Knorpel hat eine feste Konsistenz, aber kann Zug- und Druckkräften in einem physiologischen Rahmen nachgeben, ohne bleibend zu verformen (Spahn und Wittig, 2003). Diese typische Eigenschaft der Druckelastizität wird maßgeblich von der Zusammensetzung der Extrazellulärmatrix bestimmt. Die Kollagenfibrillen vernetzen sich mit den Proteoglykanen und Hyaluronsäure zu sehr großen Molekülen mit negativer Ladung, die somit Wasseranziehende Eigenschaften besitzen. Durch die Kollagenfibrillen werden die Proteoglykane in ihrer Ausdehnung begrenzt und auf nur 20 % ihres regulären Ausdehnungsraums komprimiert. Bei einer Druckbelastung wird das Gewebe nun weiter komprimiert und Wasser strömt aus. Bei einer Dekompression wirken die Proteoglykane als eine Art Sprungfedern, indem sie sich ausdehnen und Wasser wieder einströmt. Diese Eigenschaft lässt im Laufe des Lebens allmählich nach und es kommt, besonders am Gelenkknorpel zu Verschleißerscheinungen. Da Knorpelgewebe nicht durchblutet wird, ist eine Regeneration nur langsam oder unvollständig möglich (Lüllmann-Rauch und Asan, 2019).

Knorpel entsteht aus Mesenchymgewebe und hat in der Embryonalentwicklung eine wichtige Funktion, da es die knorpelige Anlage für das knöchernen Skelett bildet (Aumüller, 2010). Je nach Zusammensetzung unterscheidet man drei verschiedene Knorpelarten. Im menschlichen Körper am häufigsten vertreten ist der hyaline Knorpel, der beispielsweise im Gelenkknorpel oder Nasenseptum zu finden ist. Besitzt der Knorpel noch zusätzliche Netze aus elastischen Fasern spricht man vom elastischen Knorpel, der beispielsweise die Ohrmuschel bildet. Als drittes gibt es noch den Faserknorpel, der die Gelenkflächen des Kiefergelenks auskleidet und aus dem die Kiefergelenksscheibe besteht. Diese Art von Knorpel ist besonders zugfest durch straffe Bindegewebsfasern vom Kollagen Typ1 (Lüllmann-Rauch und Asan, 2019). Als eine Unterart ist noch der fetale Knor-

pel zu erwähnen. Hier liegen die Knorpelzellen gleichmäßig verteilt in der Extrazellulärmatrix, es sind keine Gruppierungen der Zellen (Chondrone) zu erkennen und Blutgefäße können vorhanden sein (Welsch et al., 2018).

Es können zwei verschiedene Arten des Knorpelwachstums unterschieden werden. Interstitielles Wachstum bedeutet, dass Knorpelzellen im Inneren neue Extrazellulärmatrix bilden und so ein Wachstum stattfindet. Wenn die Knorpelzellen vom Rand her neue Matrix bilden, so spricht man von appositionellem Wachstum (Welsch et al., 2018).

So gebildeter Knorpel verbleibt in seiner Form beispielsweise als Gelenkknorpel oder dient als Vorstufe bei der Knochenbildung. Letzteres wird als chondrale Ossifikation bezeichnet. Hier bildet sich eine knorpelige Struktur aus mesenchymalem Bindegewebe, die schon in Form und Größe dem späteren Knochen entspricht. Mit Hilfe von Chondroklasten wird der Knorpel abgebaut und mit Hilfe der Osteoblasten durch Knochen ersetzt (Schünke et al., 2015).

1.2 Meckelscher Knorpel

1.2.1 Embryologie des Meckelschen Knorpels

Der Meckelsche Knorpel ist ein besonderer Knorpel, welcher erstmals von dem deutschen Anatomen Johann Friedrich Meckel entdeckt und nach diesem benannt wurde. Meckel sah damals schon bei seinen Studien an menschlichen Föten einen Zusammenhang zwischen dem Meckelschen Knorpel und dem Malleus. Er dachte, es handle sich beim Meckelschen Knorpel um einen Überrest des Gehörknöchelchen Malleus, welcher vollständig verschwindet und verknöchert. Zudem wusste er auch bereits, dass der Meckelsche Knorpel auch bei anderen Spezies wie Vögeln, Amphibien und Reptilien zu finden ist (Meckel, 1820).

Heutzutage, über 200 Jahre nach seiner Entdeckung, weiß man, dass das Gehörknöchelchen Malleus sowie Teile des Unterkiefers, das Ligamentum sphenomandibulare, das Ligamentum malleus anterior und Teile der Symphyse aus dem Meckelschen Knorpel hervorgehen (Brand-Saberi, 2023; Kokot, 2021; Radlanski et al., 2003; Radlanski, 2011; Rodríguez Vázquez et al., 1992; Svandova et al., 2020).

Trotz vieler Erkenntnisse gibt es noch einige Widersprüche und offene Frage bezüglich des Meckelschen Knorpels.

Der Meckelsche Knorpel entstammt dem 1. Schlundbogen (Mandibularbogen) (Brand-Saberi, 2023). Die embryonale Entwicklung des Meckelschen Knorpels beginnt bei der Maus mit mesenchymalen Verdichtungen in der Umgebung des unteren ersten Molaren bei E12,5 (Ramaesh und Bard, 2003). Mesenchymzellen differenzieren sich zu Knorpelvorläuferzellen, den Chondroblasten (Lüllmann-Rauch und Asan, 2019). Der Meckelsche Knorpel wächst in anteriore und posteriore Richtung in die Länge mit einer Verbreiterung nach transversal. Bereits am 13. Tag nach Befruchtung (E13,5) hat sich so beidseits eine längliche Knorpelstruktur mit fast rundem Querschnitt entwickelt, die sich anterior/ rostral verbindet. Dadurch entsteht eine v-förmige Struktur. Bei E15,5 erreicht der Meckelsche Knorpel seine volle Größe (Ramaesh und Bard, 2003).

Bei menschlichen Feten wurden erste mesenchymale Verdichtungen an Tag 32 erkannt (Wyganowska-Świątkowska und Przysańska, 2011). Orliaguet et al. (1993) sahen den Meckelschen Knorpel erstmals am 37. Tag und Radlanski und Renz (2003) sahen die ersten mesenchymalen Zellverdichtungen erst bei einer Scheitel-Steiß-Länge von 14 mm (ca. 6.-7. SSW). Es folgt, wie bei der Maus, ein Längenwachstum in die Peripherie, sodass sich die charakteristische V-förmige Knorpelstruktur ergibt. Beide Knorpelspangen haben auch beim Menschen einen geschwungenen Verlauf und nähern sich anterior der Mittellinie an. Allerdings verbinden sie sich nicht beim Menschen und verbleiben in der weiteren Entwicklung knorpelig (Orliaguet et al., 1993; Radlanski et al., 2003; Wyganowska-Świątkowska und Przysańska, 2011).

Histologisch gesehen ist der Meckelsche Knorpel ein hyaliner Knorpel mit Kollagen Typ 2 in der Extrazellulärmatrix. Er ist nicht durchblutet, sondern wird über Diffusion durch Blutgefäße im Perichondrium ernährt (Lüllmann-Rauch und Asan, 2019). Die Differenzierung und Proliferation der Chondrozyten wird durch verschiedene Wachstumsfaktoren gesteuert, unter anderem durch den Connective Tissue Growth Factor (CTGF) (Shimo et al., 2004), Insulin Growth Factor (IGF) (Marchant et al., 2020), Transforming Growth Factor beta (TGF-beta) (Ito et al., 2002) und Enzymen aus der Familie der Matrix-Metalloproteinasen (MMPs).

In-vitro-Studien von Ishizeki et al. (2003) zeigten, dass Chondrozyten des Meckelschen Knorpels aus dem Ektomesenchym der Neuralleiste (Ektoderm) stammen und während der Zellkultivierung zu Osteozyten transformieren und Kollagen Typ 1 sezernieren konn-

ten. Versuche an Gelenkknorpel, der dem Mesoderm entstammt, zeigten keine Transformationen der Chondrozyten und auch kein Kollagen Typ 1 wurde gefunden (Ishizeki et al., 2003).

1.2.2 Umbauprozesse des Meckelschen Knorpels

Im Verlauf der embryonalen Entwicklung geschehen verschiedene Umbauvorgänge am Meckelschen Knorpel. Für eine bessere Übersicht wird der Meckelsche Knorpel in drei Regionen unterteilt, die sich jeweils unterschiedlich entwickeln. Die folgende Abbildung dient der besseren Orientierung (siehe Abb. 1).

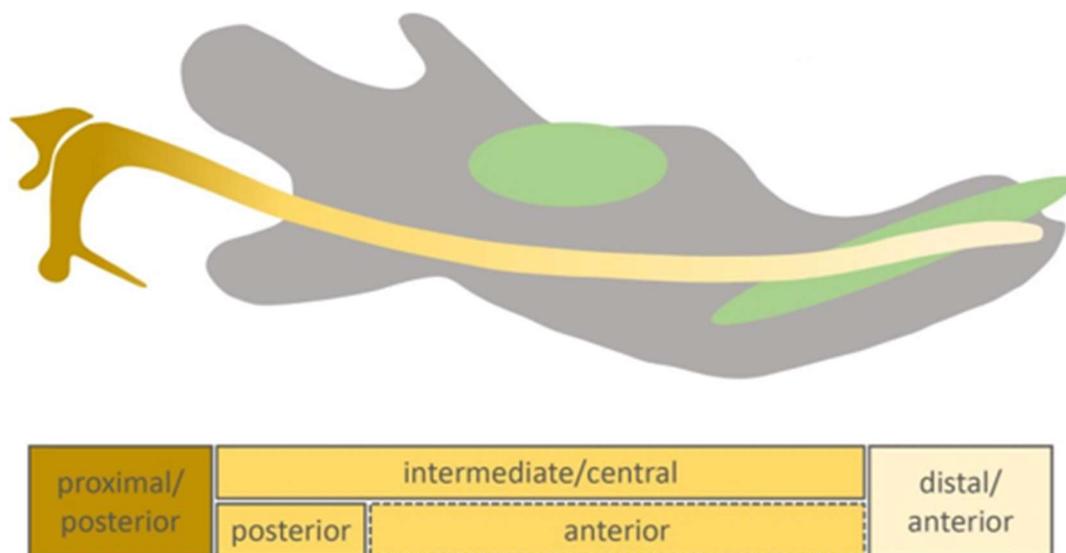


Abb. 1: Position des Meckelschen Knorpels im Unterkieferknochen. Knorpel (gelb), Knochen (grau), Molar/Inzisivus (grün) bei der Maus mit Unterteilung. Sagittalschnitt (modifiziert nach Svandova et.al.; 2020).

Der anteriore, vordere (Syn.: distale) Abschnitt ist der Bereich um die Symphyse nahe der Mandibularlinie. Der posteriore, hintere (Syn.: proximale) Abschnitt ist der Bereich, der später zu dem Gehörknöchelchen Malleus ossifiziert. Der gesamte Bereich dazwischen wird als mittlerer, zentraler Teil (Syn.: intermediärer) beschrieben, welcher nochmal in einen anterioren und posterioren Anteil unterteilt werden kann (Bhaskar et al., 1953; Ito et al., 2002; Shimo et al., 2004).

Zu Beginn verläuft der Meckelsche Knorpel beidseits als Kontinuum und dient als Leitstruktur bei der Entwicklung und Wachstum des Unterkieferknochens. Versuche an Ratten mit defektem Meckelschen Knorpel, zeigten Anomalien am Unterkieferknochen wie beispielsweise eine verringerte Größe (Bhaskar et al., 1953).

In der weiteren embryonalen Entwicklung geschehen in jedem dieser Abschnitte besondere Umbauvorgänge. Diese Vorgänge wurden bei der Ratte ab embryonalem Tag 19 (E19) festgestellt (Savostin-Asling und Asling, 1973). Kokot (2021) und Göbel (2023) bestätigten bei Ihren Untersuchungen, dass bei der Maus bis einschließlich E18 keine morphologischen Veränderungen am Meckelschen Knorpel erkennbar sind, sondern verzeichneten diese später bei E20. Beim Menschen wurden ungefähr ab der 9.-12. SSW Umbauprozesse am Meckelschen Knorpel erkannt (Radlanski et al., 2003; Wyganowska-Świątkowska und Przystańska, 2011).

Bei der Maus verknöchert der anteriore Anteil des Meckelschen Knorpels durch enchondrale Ossifikation zur Symphyse. Beim Menschen nähern sich die beiden Knorpelstrukturen im Bereich der Mittellinie an, aber fusionieren nicht und verbleiben auch knorpelig als Symphyse bestehen (Radlanski et al., 2003). Der posteriore Anteil erfährt bei allen Säugern enchondrale Ossifikation und bleibt als Teil des Mittelohrs in Form der beiden Gehörknöchelchen Malleus und Incus bestehen (Svandova et al., 2020).

Die Entwicklung des mittleren Teils, der sich zu großen Teilen auflöst, wirft noch immer die meisten Fragen auf. Es wird vermutet, dass die Chondrozyten im anterior-mittleren Teil durch zelluläre Resorption verschwinden und im posterior-mittleren Teil die Chondrozyten durch Differenzierung zu Fibroblasten transformieren (Harada und Ishizeki, 1998). Durch diese Transformation werden Teile des posterioren Meckelschen Knorpels zum Ligamentum sphenomandibulare (Kokot, 2021; Svandova et al., 2020) und dem anterioren Ligament des Malleus (Rodríguez Vázquez et al., 1992).

Die Auslöser dieser Umbauvorgänge sind noch nicht eindeutig geklärt und es bestehen verschiedene Thesen in der Literatur. Interessanterweise ist der Meckelsche Knorpel bei allen Vierfüßlern zu finden, allerdings finden diese speziellen Umbau- und Abbauprozesse nur bei Säugetieren statt. Bei Nicht-Säugetieren (z.B. Amphibien, Vögeln, Reptilien) verbleibt dieser knorpelig als Kontinuum und bildet so das primäre Kiefergelenk zwischen Ober- und Unterkiefer (Eulefeld, 1972). Das primäre Kiefergelenk ist in dieser Form anfangs

auch bei Säugetieren vorhanden. Durch die Umbau- und Abbauvorgänge findet eine Trennung von Meckelschem Knorpel und dem Gehörknöchelchen Malleus statt, sodass sich durch dieses Ereignis das Mittelohr mit den drei Gehörknöchelchen bilden kann (Göbel, 2023). Durch diese Tatsachen hat der Meckelsche Knorpel nicht nur eine essentielle Rolle bei der Gesichtsentwicklung, sondern spielt auch eine Schlüsselrolle bei der evolutionären Entwicklung der Säugetiere (Luo, 2011). In der vorliegenden Arbeit sollte dieses Thema allerdings nicht weiter vertieft werden, sondern der Frage nachgegangen werden, was die Auslöser für diese Umbauprozesse sein könnten.

Bei der Maus wird ab E15 ein vermehrtes Einwandern von Makrophagen ins umliegende Gewebe und teils auch ins Perichondrium geschildert (Tsuzurahara et al., 2011). Die Makrophagen sezernieren IL-1 (Interleukin1), welches eine Veränderung an den Chondrozyten des Meckelschen Knorpels induziert, sodass diese nun in der Lage sind, Kollagen Typ 1 zu bilden. Nicht nur die interzelluläre Matrix verändert sich, sondern auch Änderungen der extrazellulären Matrix werden beschrieben (Tsuzurahara et al., 2011). In-vitro-Versuche am Meckelschen Knorpel der Maus zeigten einen starken Anstieg von Makrophagen, IL-1, MMP13 und MMP9 im Verlauf von Stadium E14 bis E19. Auch wird sowohl Kollagen Typ 1 als auch Typ 2 gefunden. Im Stadium E14 wird ausschließlich Typ 2-Kollagen gefunden (wie bei regulärem Knorpel). Bei E19 findet man sowohl Typ 1- als auch Typ 2-Kollagen. Bei Versuchen mit isoliertem Meckelschen Knorpel, der für 10 Tage in vitro kultiviert wurde, zeigte der Knorpel im Stadium E14 keine Zellveränderungen. Der Knorpel im Stadium E17 zeigte dagegen auffällige Veränderungen. Der anteriore und posteriore Teil blieb erhalten, aber der mittlere verschwand und es blieb nur eine membranartige Struktur zurück. Dies lässt die Vermutung zu, dass die Chondrozyten extrinsische Signale vom umliegenden Gewebe erhalten, in der Zeit zwischen E14 und E17, die die Auflösung des Meckelschen Knorpels initiieren (Tsuzurahara et al., 2011).

Andere Autoren dachten, dass intrauterine, frühe Kieferbewegungen (zuerst über das primäre Kiefergelenk, dann über das sekundäre) und daraus resultierende Kräfte die Auflösung des Meckelschen Knorpels initiieren (Scott, 1951; Fernández-Rubio und Radlanski, 2023; Fernández-Rubio und Radlanski, 2024). Auch Rodriguez et al. (2011) vermuteten primitive intrauterine Mundöffnungsbewegungen bereits ab der 8.-9. SSW beim Menschen über das primäre Kiefergelenk und dadurch eine mechanische Beanspruchung durch Muskelkontraktionen, die zur Auflösung des Meckelschen Knorpels führen könnten.

Auch Kokot (2021) und Göbel (2023) vermuteten durch erste, primitive Mundöffnungsbe-
wegungen im Mutterleib eine mechanische Beanspruchung des Meckelschen Knorpels,
welche im posterioren Bereich zur Auflösung führt. Dieser These sollte in der hier vorlie-
genden Arbeit mit Hilfe der FEM weiter nachgegangen werden.

1.3 Finite-Elemente-Methode

Die Finite-Elemente-Methode beruht auf einem numerischen Verfahren, welche Simulati-
onen am Computer zur Lösung komplexer wie auch einfacher physikalischer Probleme,
ermöglicht (Knothe und Wessels, 1999; Steinke, 2015). Seit Ende der 1950er Jahre, mit
Erfindung der Programmiersprache und der massiven Steigerung der Rechenanlagen,
wurde die FEM, ursprünglich als Berechnungsverfahren der Strukturmechanik, stets wei-
terentwickelt (Klein, 2007; Meinken, 2001). Zuvor konnten physikalische Probleme nur
durch Versuche nachgebildet oder getestet werden, mit einem teilweise großen zeitlichen
und materiellen Aufwand. Dadurch ist heutzutage, besonders bei den Ingenieurwissen-
schaften, die FEM nicht mehr wegzudenken (Klein, 2007; Meinken, 2001; Steinke, 2015).
Durch die Simulation am Rechner können beispielsweise in der Produktentwicklung so
Zeit und Kosten gespart werden. Aber auch in der Medizin und Zahnmedizin kann das
Nutzen der FEM, beim Testen neuer Therapiemöglichkeiten, von Vorteil sein (Schneider,
2017).

Die FEM ist als Berechnungsprogramm vor allem für Deformations- und Spannungsana-
lysen nützlich. Zusammen mit dem rechnerunterstützten Konstruieren („Computer Aided
Design“) stehen diese Programme alle unter dem Oberbegriff „Computer Integrated Ma-
nufacturing (CIM)“ oder auch „Computer Aided Engineering (CAE)“ (Meinken, 2001).

Die Vorgehensweise der Finite-Elemente-Methode kann man grob in drei Abschnitte glie-
dern. Der erste Teil beschreibt die Modellierung, welche auch „Preprozessing“ genannt
wird. Hier wird ein reales Objekt idealisiert und in eine endliche, finite Anzahl von Elemen-
ten unterteilt. In der Fachliteratur wird dieser Schritt Diskretisierung genannt. Dadurch
ergibt sich das charakteristische FE-Netz. Hier ist es wichtig zu erwähnen, dass das mo-
dellierte FE-Modell durch die Begrenzung der Elemente nur ein Näherungsversuch an
das Originalmodell darstellt (Knothe und Wessels, 1999; Winter, 2020). Je feiner das Netz
modelliert ist, desto höher die Näherung an das Original, aber dadurch ist dann auch eine
höhere Rechenleistung erforderlich (Winter, 2020). Die einzelnen Elemente sind durch

ihre Randknoten miteinander verbunden und können eindimensional (Stabelemente), zweidimensional (Platten- und Schalenelemente) oder, wie in der vorliegenden Arbeit dreidimensionale Form (Volumenelemente) annehmen (Meinken, 2001; Steinke, 2015). Auch werden dem Objekt nun die dazugehörigen Materialeigenschaften zu gewiesen und Randbedingungen, beispielsweise Belastungen und Kräfteinwirkungen, definiert (Steinke, 2015; Winter, 2020).

Im zweiten Schritt werden die Algorithmen in komplexen Berechnungen gelöst. Gerade die Lösung dieser Gleichungssysteme erfordert eine hohe Rechenleistung, insbesondere bei komplexen Modellen und Versuchsreihen (Steinke, 2015).

Die berechneten Lösungen werden im dritten Teil, dem „Postprocessing“ als Ergebnisse grafisch dargestellt. Die grafische Darstellung ermöglicht eine Analyse über das Verhalten des Objektes bezüglich der Verformungen sowie eintretende Spannungen und Verzerrungen. Auch ist eine gute Vergleichbarkeit der ermittelten Ergebnisse möglich (Steinke, 2015). Jedoch ist immer zu bedenken, dass es sich um eine Näherungsmethode handelt und nicht zwingend die Realität abgebildet wird (Winter, 2020; Schneider, 2017).

1.4 Fragestellungen und Ziele

Mit Hilfe der FEM sollten in der vorliegenden Arbeit die biomechanischen Belastungen (Kräfte, Spannungen und Verzerrungen) im posterioren Anteil des Meckelschen Knorpels bei einer simulierten Maulöffnung der Maus bestimmt und ausgewertet werden. Es sollte untersucht werden, ob mechanische Komponenten existieren, die zur Auflösung des Meckelknorpels, kurz nach der Geburt, führen. Hierfür lagen vier verschiedene Entwicklungsstufen eines Mauskopfes als 3D-Modelle vor, um die Auflösung des Meckelknorpels zu visualisieren. Durch die Darstellung und Simulation der Maulöffnung bei den verschiedenen Entwicklungsstufen (embryonaler Tag 18 (E18) bis postnataler Tag 4 (P04)) ergaben sich folgende Fragestellungen (vgl. Abb. 2) :

- Welche Kräfte, Verschiebungen, Spannungen und Verzerrungen wirken bei der Maulöffnung auf den posterioren Anteil des Meckelknorpels?
- Gibt es Komponenten dieser biomechanischen Belastungen deren Auftreten mit der Auflösung des Meckelknorpels korreliert?
- Sind besondere Belastungsmuster in den Bereichen, die abgebaut werden, zu erkennen?

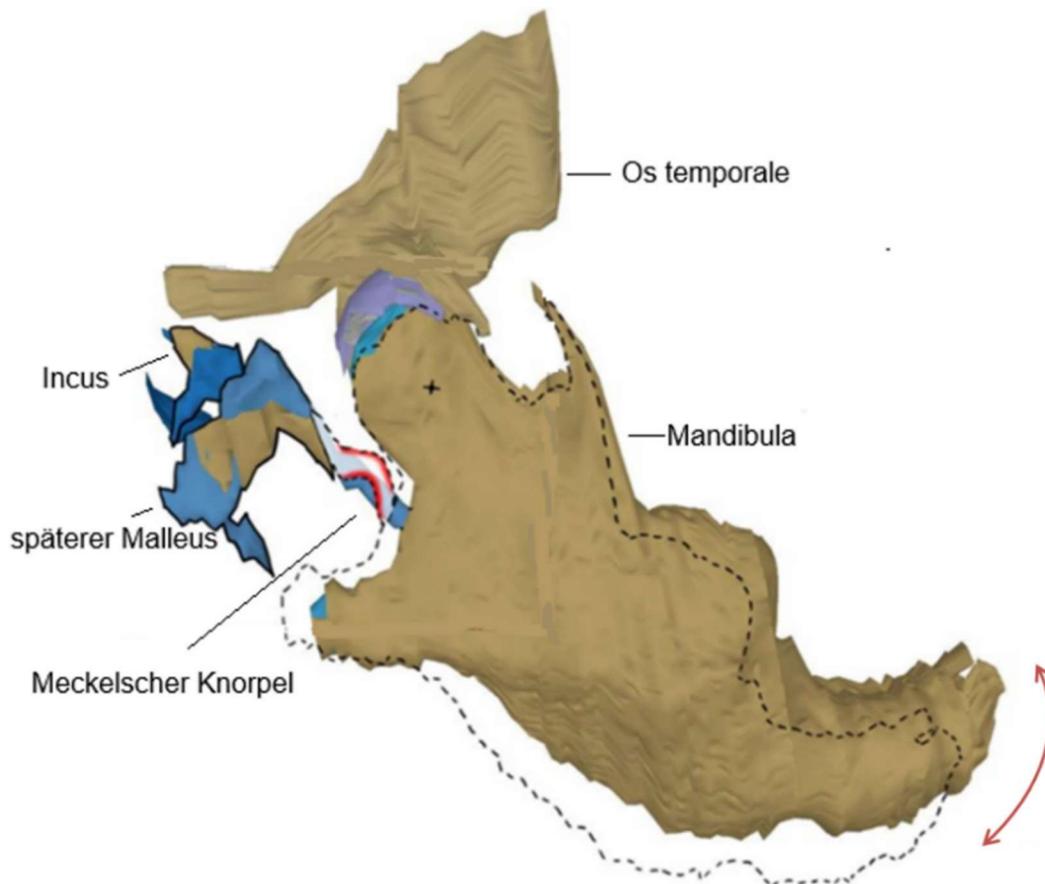


Abb. 2: Grafische Darstellung der Fragestellung. Ansicht der rechten Kiefergelenksregion der Maus in lateraler Ansicht. Knorpelgewebe (blau), Knochen (braun), Diskus articularis (lila), potenziell gestauchter Meckelscher Knorpel (rot) bei Maulöffnung (roter Pfeil) (modifiziert nach Göbel, 2023).

Zur Klärung dieser Fragen wurden folgende Ziele definiert:

- Simulation der Maulöffnung durch Verschiebung des Unterkiefers im Vergleich zum Oberkiefer.
- Bestimmung der berechneten Spannung im posterioren Anteil des Meckelschen Knorpels und dem Gehörknöchelchen Malleus.
- Darstellung der Verzerrung im posterioren Anteil des Meckelknorpel sowie des angrenzenden Gehörknöchelchens Malleus.
- Vergleich der Ergebnisse bei unterschiedlicher Fixierung des Malleus bei Maulöffnung.

2. Material und Methoden

2.1 Material

Als Basis für diese Arbeit dienten 11 prä- und postnatale Kopfpräparate der Maus aus der Sammlung Radlanski (Prof. Dr. Dr. Radlanski, Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, dortige Tierversuchsgenehmigung LAGeSo T0110/11). Die Mäuse gehörten zur Spezies *Mus Musculus* (Hausmaus) und zum Stamm C57B1/6J. Es wurden zwei pränatale Stadien, embryonaler (E) Tag 18 und 20 nach Befruchtung und zwei postnatale (P) Stadien (Tag 2 und 4 nach der Geburt) für diese Arbeit zur Verfügung gestellt. Die Erstellung der histologischen Schnitte sowie die Digitalisierung der Grenzflächen zwischen den anatomischen Strukturen war nicht Teil dieser Arbeit, sondern wurden in vorhergehenden Arbeiten von Frau Karolin Kokot und Marlene Göbel im Rahmen ihrer Dissertationen an der Charité durchgeführt (Göbel, 2023; Kokot, 2021). Da die Prozedur aber für die darauf basierende Modellgenerierung für die aktuelle Arbeit von Relevanz ist, wird sie hier ebenfalls kurz beschrieben.

Aus den Kopfpräparaten der Maus wurde nach standardisierten Verfahren (Romeis, 2015) eine histologische Schnittserie, mit einer Schnittdicke von 8 bis 10 μm , angefertigt. Es wurden Frontalschnitte hergestellt und alle Stadien wurden mit Hämatoxylin-Eosin eingefärbt. Zusätzlich erhielten die Schnitte noch weitere Färbungen (z. B. Alcianblau und TRAP), um verschiedene Strukturen besser darstellen zu können (vgl. Fernández-Rubio und Radlanski, 2023).

2.2 Methode

2.2.1 3D-Modellrekonstruktion

Nach Herstellung der histologischen Schnittserie wurde die Qualität der Schnitte unter einem Lichtmikroskop (Stemi SV Zeiss: Zeiss Universal, Oberkochen; Germany) bei Vergrößerungen von x2,5 und x4 geprüft und Schnitte mit Artefakten (z. B. Risse oder Falten) aussortiert. Als nächstes wurden die geprüften Serienschnitte mit einem Durchlichtmikroskop (Carl Zeiss, Oberkochen) mit integrierter CCD-Farbkamera Colorview Illu (OSIS,

Münster) abfotografiert und mithilfe eines Olympus Scanning-Systems VS120 (Olympus, Tokio, Japan) bei einer Vergrößerung von x10 digitalisiert. So entstanden pro Entwicklungsstadium ungefähr 150 Schnittbilder mit einem Abstand von 10-50 µm. Diese konnten in der Software AnalySIS (SoftImagingSolutions GmbH, Münster), einem Bildverarbeitungsprogramm, weiterbearbeitet werden. In diesem Programm konnten die einzelnen, nun digitalen, Schnitte durch Arbeitsschritte wie Ausrichten und Segmentieren so bearbeitet und zusammengesetzt werden, dass aus den zweidimensionalen Bildern ein 3D-Modell entstand. Weitere Details zur Vorgehensweise können in der Dissertation „Das gleichzeitige Vorhandensein von primärem und sekundärem Kiefergelenk bei der Maus“ von Marlene Göbel nachgelesen werden (Göbel, 2023).

Für die hier vorliegende Fragestellung wurden die 3D-Modelle der Entwicklungsstadien E18, E20, P2 und P4 von der Arbeitsgemeinschaft Berlin zur Verfügung gestellt. Die restlichen Stadien, die Frau Göbel in ihrer Dissertation untersucht hatte (E13.25, E13.5, E14.5, E15, E16, P0 und P10), waren nicht relevant für die geplanten biomechanischen Untersuchungen zur Rückbildung des Meckelknorpels.

Bis einschließlich E15 lag der Meckelknorpel noch als Kontinuum vor, er nahm lediglich stetig an Volumen zu. Ab E16 fand sich erstmalig eine Unterbrechung im anterioren Bereich (Göbel, 2023). Das erste hier vorliegende Modell ist das Stadium E18, da dies im Vergleich zu E16 keine Veränderung im posterioren Bereich zeigte, lediglich eine Veränderung anterior, die aber für die vorliegende Fragestellung keine Relevanz hatte. Das Stadium E18 ist hier als Ausgangsstadium anzusehen. Des Weiteren lagen noch die Stadien E20, P2 und P4 vor, um die Rückbildung des Meckelknorpels im posterioren Bereich zu verfolgen. Stadium P10 war hier auch nicht mehr relevant, da der Meckelknorpel im posterioren Bereich nicht mehr genügend vorhanden war. P0 war leider nicht zu benutzen, da die Qualität nicht ausreichend war. Ein Grund könnte hier die Schnittführung gewesen sein, da in diesem Stadium nicht frontal, sondern horizontal geschnitten wurde.

Die vier Stadien E18, E20, P2 und P4 wurden als WRL-Dateien zur Verfügung gestellt. Diese konnten dann in die Software 3-matic der Firma Materialise (Version 15.0, Leuven, Belgien) importiert und dort bearbeitet werden, um in späteren Schritten die Simulationen durchführen zu können. Es war erforderlich, die vorliegenden Modelle manuell zu bearbeiten. Im ersten Schritt mussten alle anatomischen Strukturen richtig identifiziert und zugeordnet werden, da die richtige Zuordnung der anatomischen Strukturen beim Wechsel

der Software verloren ging. Die von Frau Göbel erstellten 3D-Modelle dienten ursprünglich nur der Visualisierung der Strukturen und mussten für die Umwandlung in Finite-Elemente FE-Modelle erst noch nachbearbeitet werden. Es zeigte sich, dass die anatomischen Strukturen teilweise nicht korrekt verbunden waren oder es Überschneidungen von Strukturen ineinander gab, welche eigentlich keinen Kontakt hätten haben sollen. Beispielsweise lagen Muskelansätze im Knochen und nicht darauf. Daher mussten manuell alle Grenzen kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert werden. Auch zeigten die Modelle einen Versatz zwischen einzelnen Ebenen (s. Abb. 3), die durch nicht vollständige Ausrichtung benachbarter Serienschnitte oder Deformationen innerhalb einzelner Schnitte zu erklären sind. Diese konnten durch Glättung der Strukturen verringert werden.

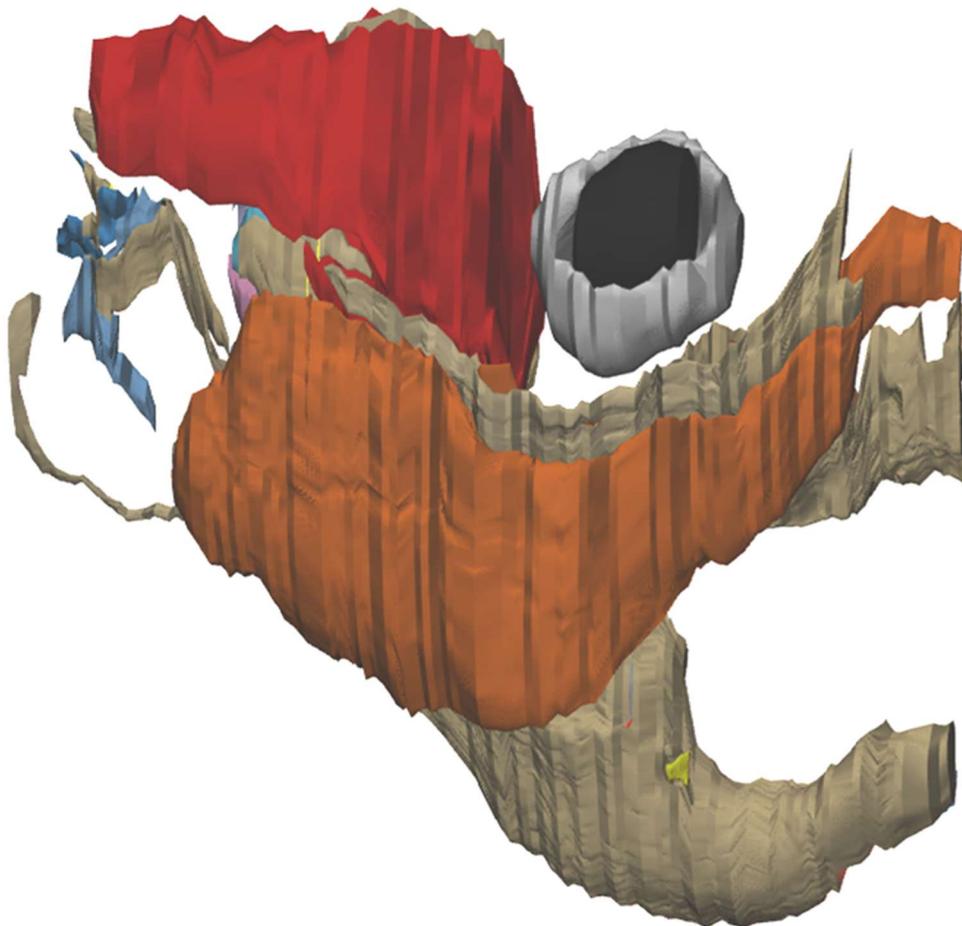


Abb. 3: Laterale Ansicht der rechten Kieferregion des Mauskopfes von Modell P4 nach Importierung in "3-matic". Das Auge (schwarz-weiß) dient zur Orientierung. M.temporalis (rot), M.masseter (orange) und Gehörknöchelchen (blau) sind eingeblendet. Verzerrungen aufgrund der frontalen histologischen Schnittführung sind zu erkennen.

Als nächster Schritt erfolgte die Bestimmung der Oberfläche durch ein Netz aus Dreiecken. Auch das Dreiecksnetz im Ausgangsmodell war nicht direkt zur Erstellung eines FE-Modells geeignet. Zwischen den Ebenen waren die Kantenlängen durch den Abstand zwischen den benachbarten Serienschritten mit etwa 10-50 μm vorgegeben, innerhalb dagegen war die Netzauflösung wesentlich größer (siehe Abb. 4). Solche schmalen Dreiecke sind ungeeignet für die Erstellung von FE-Modellen, aus numerischen Gründen sind hier Dreiecke mit regelmäßigeren Seitenlängen zu bevorzugen. Es musste daher ein guter Mittelweg für die Kantenlänge der Dreiecke gefunden werden, da große Dreiecke kleine Datensätze und schnelle Berechnung bedeuten aber einen hohen Detailverlust sowie eine geringere Genauigkeit der Simulation. Bei zu kleinen Dreiecken gehen weniger Details verloren aber die Datensätze werden zu groß, um berechnet zu werden.

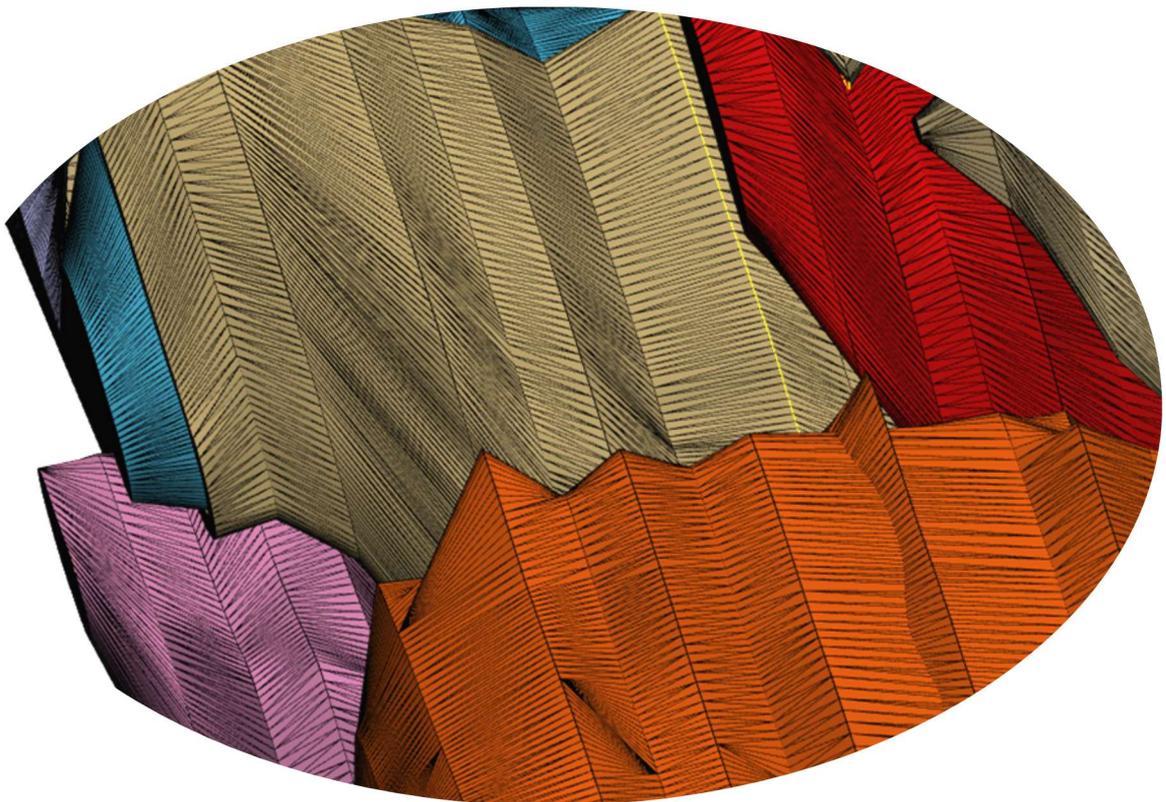


Abb. 4: Ausschnitt der rechten Kiefern gelenksregion mit dargestellten Dreieckskanten im ursprünglichen Modell. Die schmale Dreiecksform ist nicht geeignet für eine FE-Simulation.

Die Modelle bestanden hier aus 31-37 verschiedenen anatomischen Strukturen (vgl. Tabelle 1), die sich teilweise stark in der Größe unterschieden. Die unterschiedliche Anzahl der Strukturen ergab sich dadurch, dass je nach Entwicklungsstufe die Strukturen noch nicht vollständig ausgebildet waren oder noch aus mehreren einzelnen Strukturen bestehen, die erst im Laufe der Entwicklung zusammenwachsen. Beispielsweise besteht das Os zygomaticum (Jochbein) bei E18 aus mehreren Knochenteilen, die erst zusammenwachsen müssen, bis dann das Jochbein als eine Struktur entstanden ist.

Tab. 1: Übersicht über alle modellierten anatomischen Strukturen.

Knochen	Muskeln	Zahn	Knorpel	Weichgewebe	Auge
Mandibula	M.masseter	OK 1. Molar	Meckelscher Knorpel	Mesenchym	Bulbus
Maxilla	M.temporalis	OK 2. Molar	Discus articularis	Bindegewebe	Linse
Os sphenoidale	M.pterygoideus lateralis	UK 1. Molar	Kondylus		
Os temporalis	M.pterygoideus medialis	UK 2. Molar	Angulus mandibulae		
Paukenring			Stapes		
Os zygomaticus			Malleus		
Malleus (ab P2)			Incus		
Incus (ab P2)					

In Tabelle 2 findet sich eine Zusammenfassung über die jeweilige Elementanzahl pro Entwicklungsstufe und auch die jeweilige Anzahl der Dreiecke im dazugehörigen Mesh. Bei dem Meckelschen Knorpel sowie den drei Gehörknöchelchen Hammer, Amboss und Steigbügel wurden etwas kleinere Dreiecke verwendet, da diese Strukturen besonders wichtig für die Fragestellung waren und Details somit sehr wichtig sind. Die restlichen Strukturen bestanden aus größeren Dreiecken, da diese sehr groß und teilweise nur zur

Orientierung modelliert waren (z. B. das Auge). Nach der Bearbeitung bestand eine kleinere Struktur, wie zum Beispiel ein Zahnkeim, aus circa 500 Dreiecken und größere Strukturen, wie beispielsweise der Oberkieferknochen, aus ungefähr 10.000 Dreiecken. Die gesamte Anzahl an Dreiecken eines kompletten Modells befand sich im 6-stelligen Bereich (vgl. Tab. 2).

Tab. 2: Anzahl der jeweiligen Elemente mit Knoten und Anzahl der Dreiecke mit Knoten pro Entwicklungsstadium.

	E18	E20	P2	P4
Elemente mit Knoten	37 69	31 58	34 67	31 60
Mesh-Elemente mit Knoten	159.684 26.823	232.436 39.074	282.103 47.468	370.809 62.691

Alle vier Modelle stellen die rechte Kiefergelenks- und Mittelohrregion der Maus dar, allerdings fehlten Informationen über weitere angrenzende Strukturen. Insbesondere das umgebende Weichgewebe wurde in den zugrundeliegenden histologischen Schnitten nicht segmentiert. Um eine Art von Begrenzung zu schaffen, wurde daher eine Außenhülle um das gesamte Modell gestülpt. Diese Hülle konnte mit Bindegewebe gefüllt werden, damit das Modell nicht in der „Luft“ schwebt.

Zum Abschluss der Modellierung wurden die Oberflächenmodelle in 3-matic in Volumenmodelle, bestehend aus Tetraedern mit 4 Knotenpunkten, umgewandelt. Abbildung 5 zeigt als Beispiel das resultierende Modell P4 ohne den umgebenden Weichgewebemantel nach Bearbeitung und fertig vorbereitet, um ein FE-Modell daraus zu generieren.

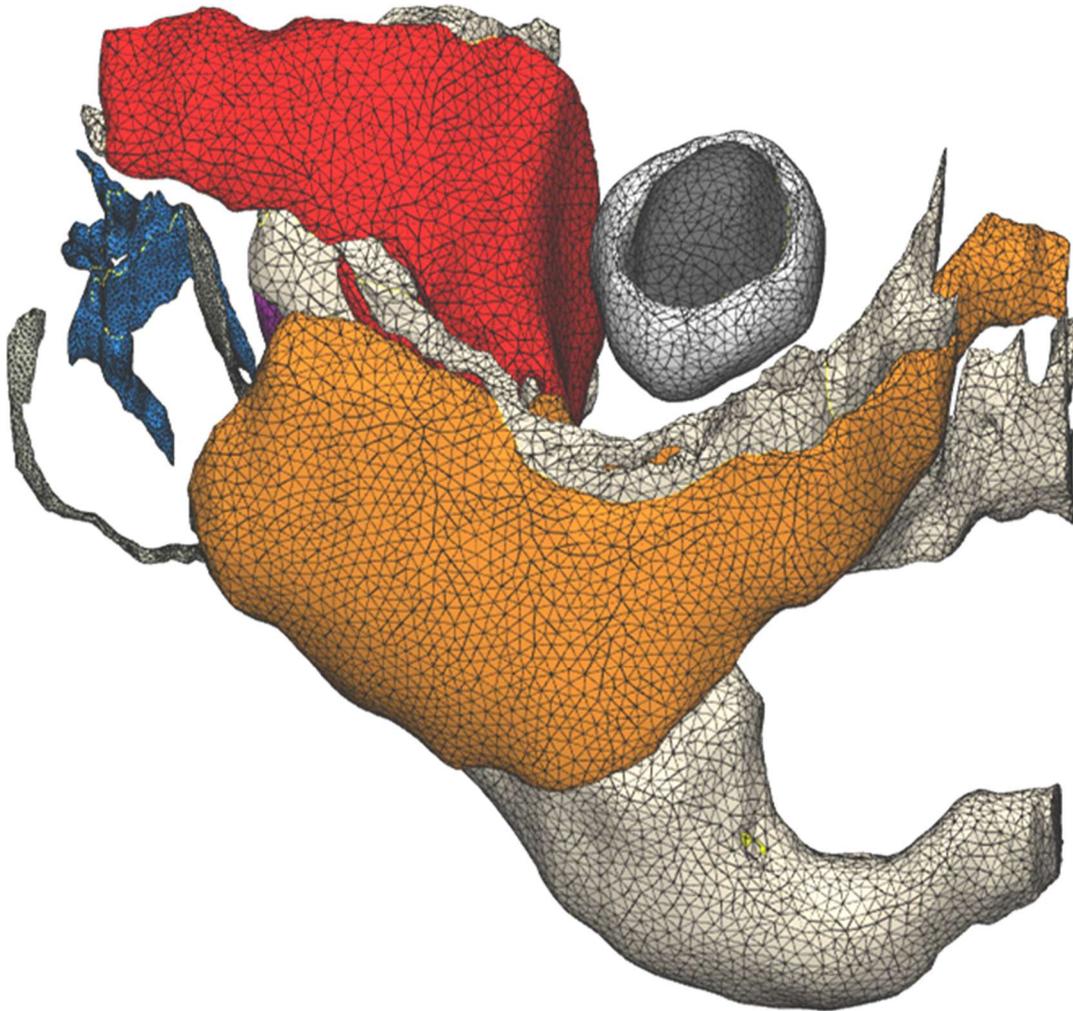


Abb. 5: Laterale Ansicht der rechten Kieferregion des Mauskopfes von Modell P4 nach Bearbeitung in 3-matic. Teile des Mittelohrs, der Maxilla und das Os temporale sind sichtbar. M.temporalis (rot), M.masseter (orange), Gehörknöchelchen (blau) und das Auge (schwarz-weiß) sind eingeblendet.

2.2.2 Generierung der Finite-Elemente-Modelle

Nachdem die Modelle entsprechend vorbereitet wurden, konnten diese aus 3-matic exportiert und in das Programm MSC.Marc/Mentat der Firma MSC.Software Corporation (Version 2020, Santa Ana, Kalifornien, USA) importiert werden. Im Schnitt bestand jedes Modell aus ca. 35 anatomischen Segmenten. Im ersten Schritt wurden die jeweiligen Strukturen anhand des Gewebes (Knochen, Muskel etc.) in Gruppen zusammengefasst, um dann die jeweiligen Materialeigenschaften (s. Tab. 3) und den Elastizitätsmodul (E) zuordnen zu können. Bei den Werten wurden Durchschnittswerte für Säugetiere aus der

Literatur (Abé et al., 1996; Aloy et al., 2017; Leipzig und Shoichet, 2009; Tsouknidas et al., 2017) entnommen, da es keine genauen Daten für die Maus, insbesondere im embryonalen Stadium, gab. Die Querkontraktionszahl betrug bei allen Geweben 0,3 mit Ausnahme des Auges, hier wurde der Wert 0,49 gewählt (Aloy et al., 2017).

Um die Ergebnisse in den verschiedenen Modellen anschließend besser vergleichen zu können, wurde versucht, alle Modelle so weit wie möglich einheitlich zu positionieren. Dazu wurden die Modelle jeweils so gedreht, dass eine gedachte ventrale Achse, mit Orientierungspunkten an ersten und zweiten oberen Molaren, parallel zu der z-Achse verlief.

Tab. 3: Die verwendeten E-Module der einzelnen Modellbestandteile in den FE-Simulationen.

Bestandteil	Knochen	Knorpel	Muskel	Zahn	Weichgewebe	Bindegewebe	Auge
E-Modul (MPa)	2.000	0,5	0,01	10.000	100	100	0,3

2.2.3 Simulation der Maulöffnung

Für die Simulation der Maulöffnung musste der obere Schädelanteil fixiert werden, so dass er sich bei Belastung des Unterkiefers nicht bewegen konnte. In der ersten Versuchsreihe wurde mit „fixed displacements“ als Randbedingungen der hintere Teil des Schläfenbeinknochens, der vordere und zur Mitte zeigende Anteil des Oberkieferknochens und der zur Mitte zeigende Teil des Keilbeins in x-, y- und z- Achse fixiert (s. Abb. 6). In einer weiteren Versuchsreihe wurde eine zusätzliche Verankerung an dem Gehörknöchelchen Hammer hinzugefügt (s. Abb. 7).

Im nächsten Schritt sollte eine Belastung am Unterkiefer erfolgen, die eine Maulöffnung simulieren sollte. Die Maulöffnung durch das Einwirken einer Kraft zu steuern war nicht möglich, da keine vergleichbaren Werte für die Kaukraft bei Mäuseembryos in der Literatur bekannt sind. Auch durch die Vorgabe einer vordefinierten Translation konnte keine in allen Modellen vergleichbare Maulöffnung erreicht werden, da die Modelle durch die verschiedenen Entwicklungsstufen unterschiedlich groß waren und es dadurch zu keiner einheitlichen Maulöffnung kam.

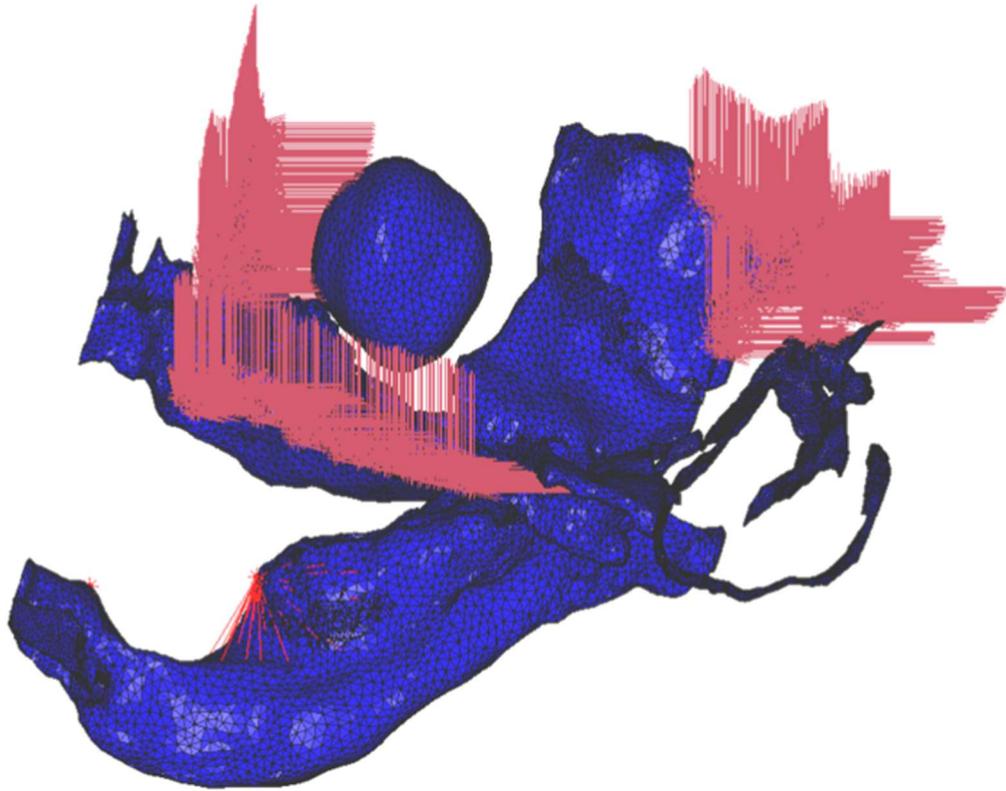


Abb. 6: Mediale Ansicht des Modells P4 mit festen Randbedingungen. Durch Anwendung von festen Randbedingungen (rote Markierungen) an Os temporale, Os sphenoidale und Maxilla wurde das Modell fixiert.

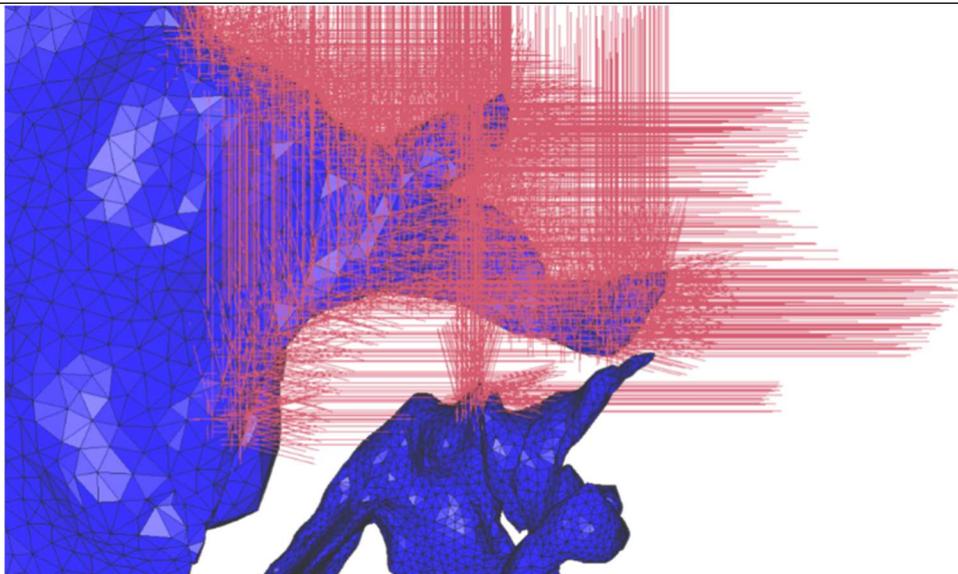


Abb. 7: Vergrößerter Ausschnitt des hinteren Teils des Os temporale und Gehörknöchelchens bei Modell P4 in medialer Ansicht. In der zweiten Versuchsreihe wurde durch eine weitere feste Randbedingung das Gehörknöchelchen Hammer zusätzlich fixiert.

Letztendlich konnten zufriedenstellende Ergebnisse durch eine Rotation des Unterkiefers um 20 Grad ab Ausgangsposition erreicht werden. Dazu wurde als Randbedingung eine Rotation des Unterkiefers um 20 Grad in Zusammenhang mit drei „rigid body elements“ (RBEs), die über den Unterkiefer verteilt wurden, erreicht.

Da die im Modell standardmäßig verwendeten Tetraeder bei großen Deformationen und unzureichendem Detailgrad keine optimalen Ergebnisse liefern, wurden die Tetraeder der weichen Gewebestrukturen, bei denen größere Deformationen zu erwarten waren, in degenerierte Hexaeder umgewandelt. Diese zeichnen sich dadurch aus, dass mehrere Knoten an den Elementecken eines Hexaeders rechnerisch übereinandergelegt werden, so dass ein Tetraeder entsteht. Dadurch kann die zugrundeliegende nichtlineare Mechanik des Hexaeders anstelle der linearen Mechanik des Tetraeders bei der Systemlösung angesetzt werden (Bathe, 2002). Alle Simulationen liefen demnach zuerst mit den Volumenelementen der Tetraeder (Tet4) und im Anschluss noch mit verändertem Elementtyp des degenerierten Hexaeders (Hex8). Des Weiteren wurden noch die Zeitschritte variiert. Es gab Simulationsreihen sowohl mit konstanten Zeitschritten („const“) als auch mit einer variablen Schrittabfolge („mc“). Dieses systematische Vorgehen wird als Sensitivitätsanalyse bezeichnet. Zeigen sich die Werte als stabil bei den verschiedenen Parametervariationen, kann davon ausgegangen werden, dass man ein Modell mit zuverlässiger Vorhersagekraft entwickelt hat (Bathe, 2002).

Um eine höhere Detailgenauigkeit zu erreichen, wurden weitere Versuche mit 10-Knoten Tetraedern durchgeführt. Diese konnten keine Ergebnisse liefern, da jede Simulation frühzeitig vom Solver des FE-Systems abgebrochen wurde.

Alle FE-Modelle wurden auf einem Dell PC im Labor der Oralmedizinischen Technologie des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Bonn erstellt. Die darauffolgenden Berechnungen der Simulationen erfolgten auf dem DELL-Server-Cluster der Oralmedizinischen Technologie.

2.3 Auswertung

Nachdem die Simulationen der FE-Modelle erfolgreich durch den Solver des FE-Systems berechnet wurden, erstellte das Programm automatisch die Ergebnisse, welche in einer grafischen Darstellung visualisiert wurden. Zu erkennen sind die Verformung der Strukturen sowie eine farbliche Abbildung der Verschiebung, Spannung und Verzerrung.

Bei der Auswertung wurden die Ergebnisse bei maximaler Verschiebung des Unterkiefers zum Oberkiefer analysiert. Es konnten die verschiedenen Versuchsreihen verglichen werden, bei denen ein Modell mit unterschiedlichem Elementtyp (Hex8 und Tet4) und zeitlichen Schrittabfolge (const und mc) berechnet wurde.

Zwischen den einzelnen Entwicklungsstufen E18 bis P4 konnte nun eine Skalierung der Werte durchgeführt werden und damit eine farbliche Darstellung der größten Spannungs- und Verzerrungswerte an dem Meckelschen Knorpel visualisiert werden. Durch die Skalierung können die Darstellungen miteinander verglichen werden und auf besondere Belastungsmuster hinsichtlich der Auflösung des Meckelschen Knorpels untersucht werden.

3. Ergebnisse

Die folgenden mittels des Postprozessors der Software MSC.Marc/Mentat berechneten Ergebnisse wurden zur besseren Visualisierung in farblichen Abbildungen zum Zeitpunkt der maximalen Belastung dargestellt. Jeweils linksseitig befindet sich eine Skala mit einem farblichen Verlauf von blau (geringster Wert) bis gelb (höchster Wert). Werte außerhalb der Skalierung sind in grau dargestellt. Damit eine Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Modellen hergestellt werden kann, wurden, je nach Parameter, entsprechende Skalierungen vorgegeben.

Die folgenden Tabellen (Tab. 4 bis 6) zeigen eine Übersicht über die Ergebnisse mit den unterschiedlichen Elementtypen (Hex8 oder Tet4) sowie jeweils die Unterscheidung bei Wahl der Schrittzeit in konstanten Zeitschritten („const“) oder in variabler Schrittabfolge („mc“).

Die Vorstellung der einzelnen Ergebnisse erfolgt in den Kapiteln 4.1 bis 4.3. Da nur wenige Unterschiede zwischen den untersuchten absoluten Werten der verschiedenen Modellvarianten erkennbar waren, werden in der nachfolgenden Ergebnisdarstellung (Kapitel 4.1 bis 4.3) nur die 8-Knoten Hexaeder (vgl. 3.2.3) mit variabler Schrittfolge bildlich dargestellt.

Tab. 4: Maximale Verschiebung des Unterkiefers bei Rotation von 20° im Vergleich zum restlichen Modell bei verschiedenen Elementtypen und Zeitschritten. Angabe in Millimeter (mm).

Elementtyp	Zeitschritt	Modell E18	Modell E20	Modell P2	Modell P4
Hex8	mc	0,371	0,736	0,785	0,917
Hex8	const	0,371	0,736	0,785	0,835
Tet4	mc	0,371	0,736	0,785	0,931
Tet4	const	0,371	0,736	0,785	0,932

Tab. 5: Maximale und minimale Spannungen berechnet im posterioren Meckelschen Knorpel bei verschiedenen Elementtypen und Schrittfolgen. Angaben in MPa. Die positiven (maximalen) Werte beschreiben Zugspannungen und die negativen (minimalen) Werte beschreiben Druckkräfte.

		E18		E20		P2		P4	
		Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.
Hex8	mc	0,197	-0,144	0,203	-0,423	0,231	-1,834	0,108	-0,465
Hex8	const	0,197	-0,144	0,203	-0,420	0,231	-1,834	0,101	-0,412
Tet4	mc	0,197	-0,144	0,203	-0,423	0,231	-1,833	0,109	-0,475
Tet4	const	0,197	-0,144	0,203	-0,420	0,232	-1,837	0,109	-0,475

Tab. 6: Maximale Verzerrung im posterioren Meckelschen Knorpel bei verschiedenen Elementtypen und Schrittfolgen. Angaben in Prozent.

		Modell E18	Modell E20	Modell P2	Modell P4
Hex8	mc	37,0 %	46,6 %	106,0 %	44,0 %
Hex8	const	37,0 %	46,3 %	106,0 %	40,1 %
Tet4	mc	37,0 %	46,6 %	106,0 %	44,8 %
Tet4	const	37,0 %	46,3 %	106,0 %	44,8 %

3.1 Verschiebung

Die Abbildung 8 zeigt die Entwicklungsstufen E18 bis P4 und visualisiert die Ergebnisse bei der Rotation des Unterkiefers an einem festgelegten Knotenpunkt am Kiefergelenk um die x-Achse um 20 Grad zum Zeitpunkt der maximalen Belastung. Die festen Randbedingungen an dem Oberkieferknochen, dem Schläfenbein und dem Keilbein eines jeden Modells fixierten das restliche Modell gegenüber Verschiebungen. Die Darstellung der Verschiebung des Unterkiefers war als Ergebnis nicht direkt für die Fragestellung relevant aber war grundsätzlich wichtig, da so die Simulation der Maulöffnung erreicht wurde. Zudem konnte damit kontrolliert werden, ob bei allen Modellen eine vergleichbare Maulöffnung erreicht wurde. Das Modell E18 ist die jüngste vorliegende Entwicklungsstufe und damit das kleinste Modell. Bei der Simulation wurde eine maximale Verschiebung des Unterkiefers im Vergleich zur Ausgangsposition von 0,371 mm erreicht. Das Modell E20 erreichte eine maximale Auslenkung von 0,736 mm. Bei der postnatalen Entwicklungsstufe P2 verschob sich der Unterkiefer um 0,785 mm im Vergleich zur Ausgangsposition.

Die größte Verschiebung lag bei dem Modell P4 mit 0,917 mm vor. Wie in Abbildung 8 erkennbar, ergaben sich so weitgehend vergleichbare Maulöffnungen bei allen vier Entwicklungsstufen. Zu beachten ist hierbei, dass sich die Modelle in der Größe unterscheiden, sodass beispielsweise die größte Verschiebung von fast 1 mm bei P4 eine ähnliche Mundöffnung hervorrief, wie eine Verschiebung von nur 0,371 mm bei E18, welches die jüngste Entwicklungsstufe und damit das kleinste Modell war.

Es ist zu erwähnen, dass die Mäuseembryonen vom Tierarzt euthanasiert und dann fixiert wurden, wie sie gestorben sind. Dabei wurden die Kiefer nicht zwangsläufig in Schlussbiss fixiert, sodass bei den vorliegenden Modellen nicht überall dieselbe Ausgangssituation vorlag. Aus technischen Gründen konnte in den Bearbeitungsprogrammen kein Schlussbiss nachträglich simuliert werden. Trotzdem konnte ein vergleichbares Endergebnis durch die Rotation um die x-Achse von 20 Grad erreicht werden.

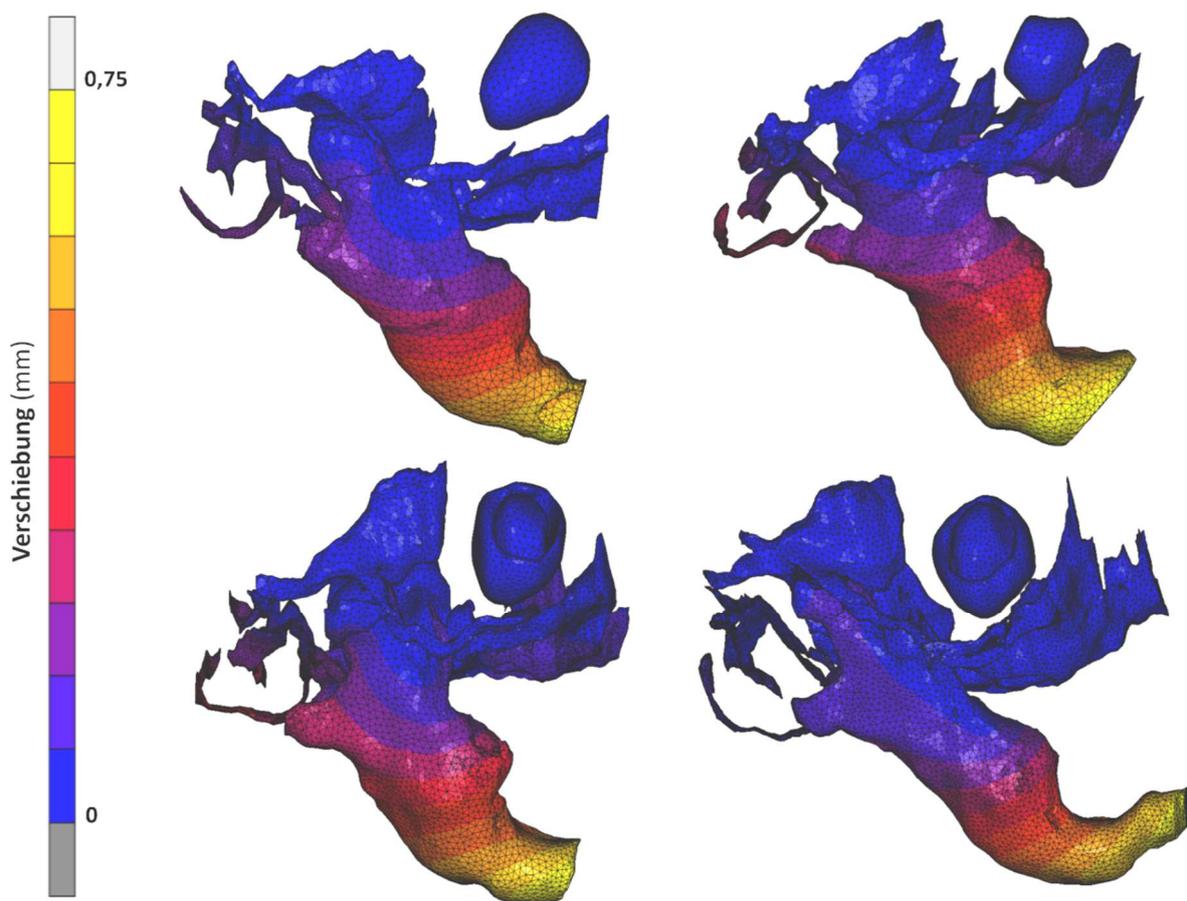


Abb. 8: Maximale Verschiebung des Unterkiefers bei allen Modellen zur Übersicht. Modell E18, Modell E20, Modell P2 und Modell P4 (von links oben nach rechts unten) in lateraler Ansicht ohne Muskulatur.

3.2 Spannung

Spannung beschreibt eine einwirkende Kraft (in Newton) pro Fläche (in mm²). Die Einheit ist Megapascal (MPa). Die nachfolgenden Abbildungen (Abb. 9 bis 12) zeigen auftretende Spannungen im posterioren Meckelknorpel und im knorpeligen Gehörknöchelchen Malleus zum Zeitpunkt der maximalen Maulöffnung (bzw. maximale Verschiebung des Unterkiefers, s. Abb. 8).

Bei Spannungen im Allgemeinen kann man zwischen Zugspannungen und Druckspannungen unterscheiden. Bei Zugspannungen wirkt die Kraft vom Knoten weg und das Objekt erfährt eine Dehnung. Die Spannungswerte erhalten ein positives (+) Vorzeichen. Druckspannungen verhalten sich dazu gegensätzlich. Die einwirkende Kraft wirkt zum Knoten hin und das Objekt erfährt eine Stauchung. Diese Spannungswerte erhalten ein negatives (-) Vorzeichen (Lohmeyer, 1995). In den folgenden Abbildungen wurden auch hier die Zugspannungen mit positiven Werten angezeigt und die Druckspannungen mit negativen Werten. Im Text wurden die absoluten Werte als Zug- oder Druckspannung beschrieben, aber ohne jeweiliges Vorzeichen.

Das Modell von Stadium E18 zeigte den Meckelschen Knorpel, der posterior aus dem Unterkiefer austritt und bis zur knorpeligen Anlage des späteren Gehörknöchelchen Malleus in einem Stück verläuft. Der Meckelsche Knorpel und (spätere) Malleus bilden eine knorpelige Einheit und es waren noch keine Verknöcherungen am Malleus erkennbar. Die höchsten in Modell E18 berechneten Druckspannungen betragen 0,144 MPa. In Abbildung 9 a und b sind diese Druckspannungen (blau) in der Region konzentriert, kurz bevor der Meckelsche Knorpel den Kontakt zum Unterkiefer verliert. Die höchsten Zugspannungen (gelb) von 0,197 MPa waren nur leicht posterior von dieser Stelle in Richtung Gehörknöchelchen erkennbar (s. Abb. 9).

Das zweite vorliegende embryonale Stadium Modell E20 zeigte weiterhin einen posterior durchgehenden Meckelschen Knorpel in Verbindung mit der knorpeligen Anlage des Malleus. Es war eine leichte Verjüngung des Meckelschen Knorpels in der Mitte erkennbar. In diesem Stadium waren ebenfalls keine Verknöcherungen vorhanden. In diesem Modell konnten leicht angestiegene Spannungswerte festgestellt werden. Die Druckspannungen stiegen auf 0,423 MPa und sind auch hier in ähnlicher Region konzentriert, wie bei Modell E18, nämlich dort, wo der Meckelsche Knorpel den Kontakt zum Unterkiefer verliert. Die Zugspannungen erhöhten sich nur marginal auf 0,203 MPa (s. Abb. 10)

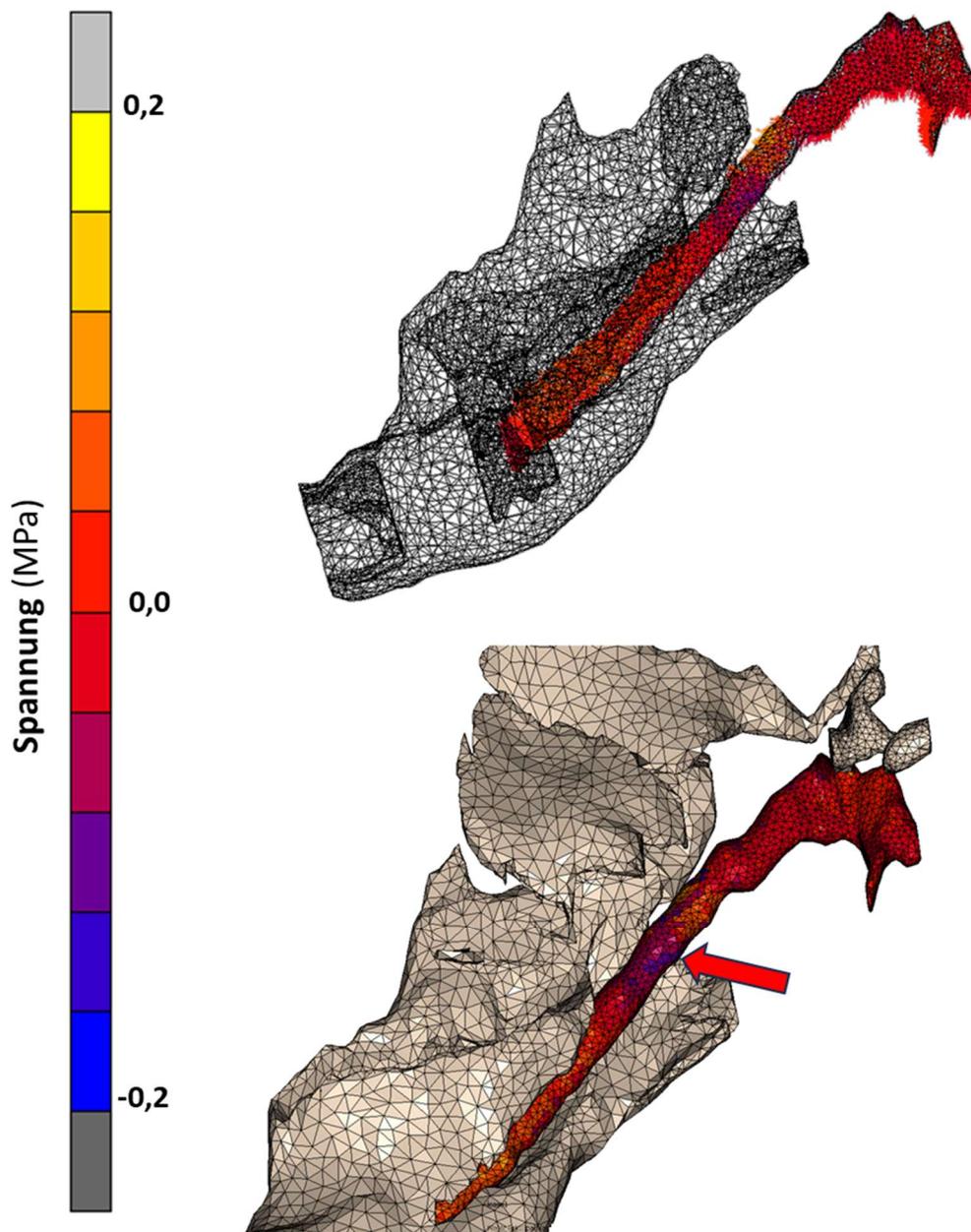


Abb. 9a (oben) und b (unten): Spannungen im Meckelschen Knorpel im Modell E18 in medialer Ansicht bei maximaler Maulöffnung. Mandibula und Os temporale sichtbar, die restlichen anatomischen Strukturen sind nicht dargestellt. Die obere Abbildung visualisiert durch die gitterartige Struktur und Vector Plots die Richtung der Spannung. Die untere Abbildung stellt einen Ausschnitt der posterioren Region mit Gehörknöchelchen dar. Es sind leichte Druckspannungen (blau) im posterioren Anteil des Meckeschen Knorpels zu erkennen (s. roter Pfeil).

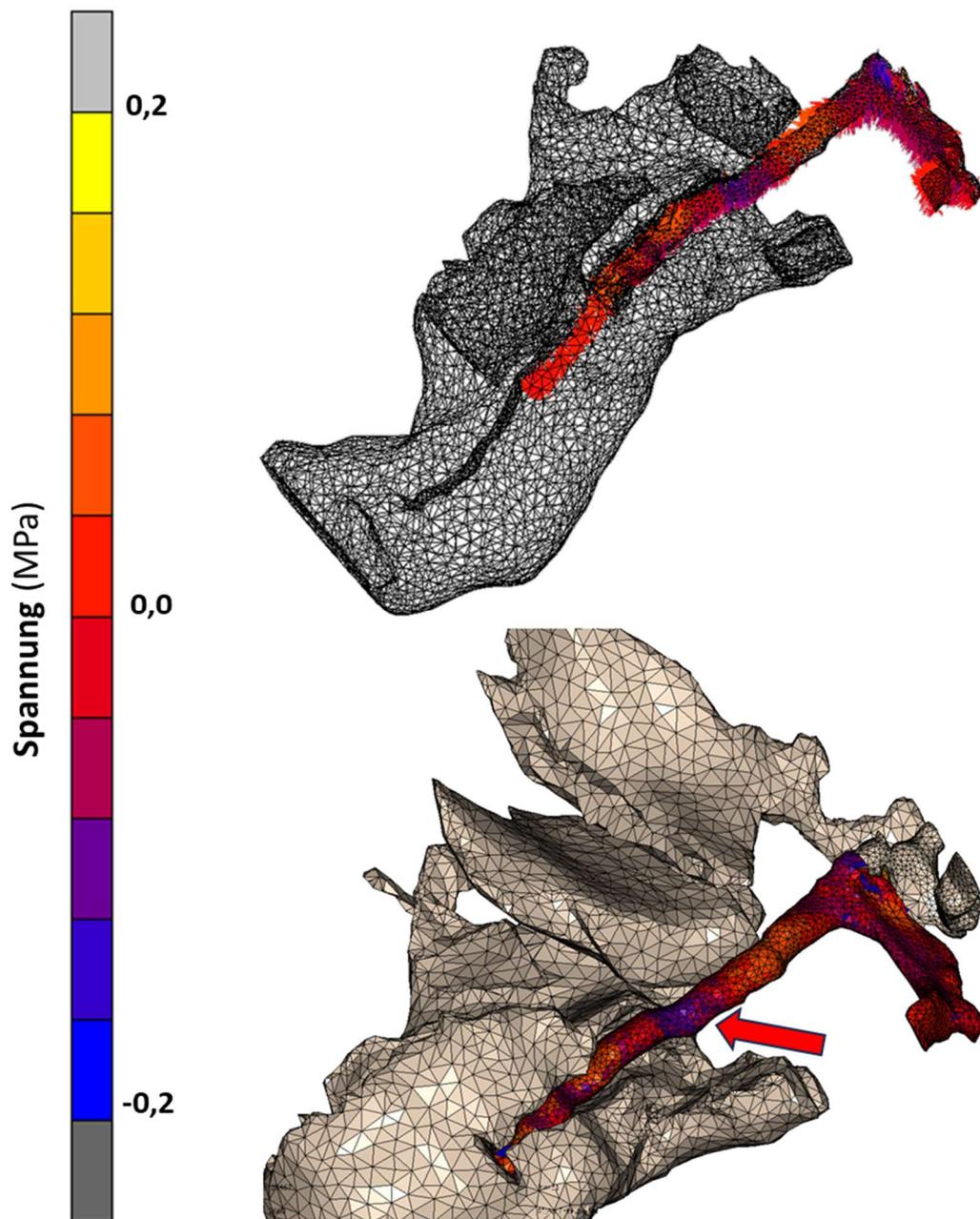


Abb. 10a (oben) und b (unten): Spannungen im Meckelschen Knorpel im Modell E20 in medialer Ansicht bei maximaler Maulöffnung. Mandibula und Os temporale sichtbar, die restlichen anatomischen Strukturen sind nicht dargestellt. Die obere Abbildung zeigt die Spannungsrichtungen durch die Darstellung mit Vector Plots. Die untere Abbildung zeigt einen Ausschnitt der posterioren Region mit Gehörknöchelchen. Auch in dieser Entwicklungsstufe konzentrieren sich vor allem Druckspannungen (blau) in dem Bereich des Meckelschen Knorpels, der sich posterior zuerst zurückbildet (s. roter Pfeil).

In dem Modell P2 war der Meckelsche Knorpel weiterhin mit dem Malleus verbunden, allerdings war eine deutliche Reduzierung des Umfangs des Meckelschen Knorpels posterior erkennbar. Die ersten Verknöcherungen an den Gehörknöchelchen waren zu sehen. In diesem ersten postnatalen Stadium wurden die höchsten Spannungen ermittelt. Die Druckspannungen stiegen auf 1,834 MPa an. Die höchsten Druckspannungen konzentrierten sich hier auch in der Region, wo der Meckelsche Knorpel den Unterkiefer verlässt. In Abbildung 11 ist in diesem Stadium auch eine Reduktion des Durchmessers des Meckelschen Knorpels an der Stelle mit hohen Druckspannungen deutlich zu erkennen. Weitere Druckspannungen waren auch weiter posterior an dem knorpeligen Übergang Meckelscher Knorpel und späteren Malleus zu sehen. In Stadium P2 waren dort erstmalig Verknöcherungen zu sehen, die auf die Form des späteren Gehörknöchelchens Malleus verweisen. Die Zugspannungen stiegen minimal auf 0,231 MPa an. Diese waren in dem Bereich zu finden, wo erste Verknöcherungen des Malleus stattfinden und weiter anterior, wo der Meckelsche Knorpel noch sehr nah an der Mandibula verläuft (siehe Abb. 11). Im letzten vorliegenden Stadium Modell P4 war nur noch ein kleiner Rest vom eigentlichen Meckelschen Knorpel vorhanden, welcher weder Kontakt zum Unterkieferknochen noch Kontakt zum Gehörknöchelchen Malleus hatte. Der Malleus war noch nicht vollständig verknöchert aber der Teil, der zum Meckelschen Knorpel zeigt, war vollständig verknöchert (siehe Abb. 12 b). Die maximalen Druckspannungen fielen auf 0,465 MPa ab. Die Höchstwerte fanden sich an der vorderen Seite des Meckelschen Knorpel-Restes. Die maximal erreichten Zugspannungen sanken in dem Modell auf 0,108 MPa.

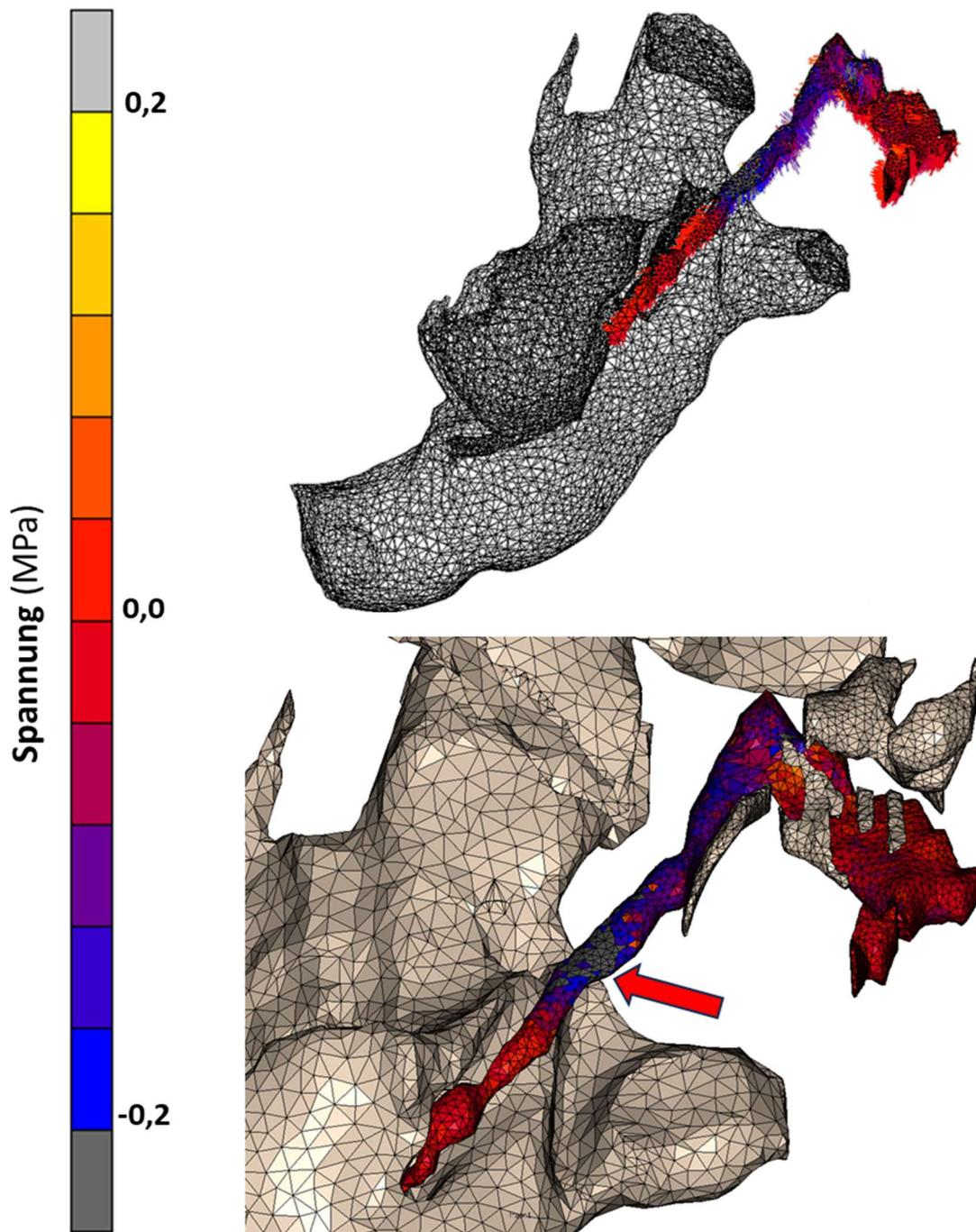


Abb. 11a (oben) und b (unten): Spannungen im Meckelschen Knorpel im Modell P2 in medialer Ansicht bei maximaler Maulöffnung. Mandibula und Os temporale sichtbar, die restlichen anatomischen Strukturen sind nicht dargestellt. Die obere Abbildung visualisiert durch die gitterartige Struktur und Vector Plots die Richtung der Spannung. Die untere Abbildung stellt einen Ausschnitt der posterioren Region mit Gehörknöchelchen dar. Hohe Druckspannungen (blau bzw. grau) sind hier deutlich in der Region zu erkennen, wo der Meckelsche Knorpel beginnt sich zurückzubilden. Dies ist in der Abbildung auch durch einen verringerten Querschnitt des Knorpels erkennbar (s. roter Pfeil). Erste Verknöcherungen am Malleus sind erkennbar.

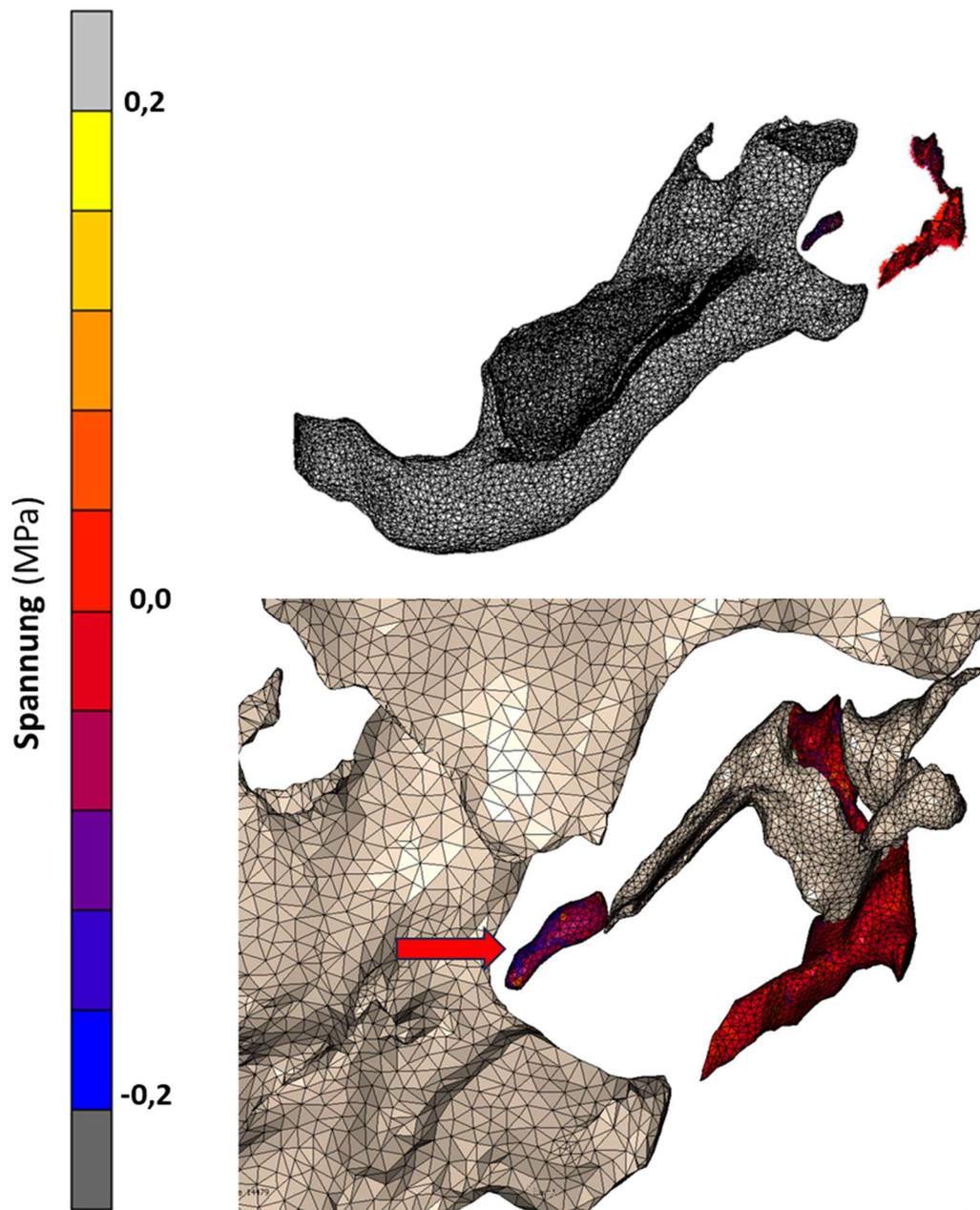


Abb. 12a (oben) und b (unten): Spannungen im Meckelschen Knorpel im Modell P4 in medialer Ansicht bei maximaler Maulöffnung. Mandibula und Os temporale sichtbar, die restlichen anatomischen Strukturen sind nicht dargestellt. Die obere Abbildung zeigt die Spannungsrichtungen durch die Darstellung mit Vector Plots. Die untere Abbildung zeigt einen Ausschnitt der posterioren Region mit Gehörknöchelchen. Der Malleus ist zum Großteil verknöchert und es besteht kein Kontakt mehr zum übriggebliebenen Rest des Meckelschen Knorpels. Dieser Rest zeigt vor allem Druckspannungen an der anterioren Fläche (s. roter Pfeil).

In einer zweiten Versuchsreihe wurde noch zusätzlich eine Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus vorgenommen (vgl. Abb. 7). Hiermit sollte ein Vergleichswert zu der ersten Versuchsreihe entstehen. Die zusätzliche Fixierung sollte die Paukenhöhle mit umgebenden Strukturen simulieren, die nicht als 3D-Struktur vorlag, aber den Malleus entsprechend in der Bewegungsfreiheit limitieren könnte (vgl. Göbel, 2023).

In dieser Versuchsreihe kam es jedoch zu extremen Verzerrungen im Bereich des fixierten Malleus, die aus technischen Gründen nicht zu verhindern waren. Daher machten hier die absoluten Zahlen keinen Sinn, da die Werte nur an dem zusätzlichen Fixpunkt stark angestiegen waren. Skalierte man allerdings die Ergebnisse mit den gleichen Werten wie im ersten Versuchsteil, so erhielt man Abbildungen, die man mit der ersten Reihe vergleichen konnte. Die folgenden Abbildungen (13 bis 16) zeigen die Druck- und Zugspannungen im Meckelschen Knorpel bei maximaler Maulöffnung mit zusätzlicher Fixierung am Malleusknorpel.

Bei Modell E18 findet man, bei gleicher Skalierung, sehr hohe Druckspannungen in dem Bereich, wo der Meckelsche Knorpel die Mandibula verlässt (s. Abb. 13). An den Stellen davor und danach sind vermehrt Zugspannungen zu erkennen. Dieser Bereich ist insbesondere weiter anterior zu finden, wo der Meckelsche Knorpel noch dicht bei der Mandibula liegt und weiter posterior, wo später erstmalig Verknöcherungen am Malleus stattfinden. Die Stellen sind ähnlich wie in der ersten Versuchsreihe, allerdings stärker abzugrenzen (bzw. mit höheren Werten).

In den Modellen E20, P2 und P4 (Abb. 14 bis 16) waren die ermittelten Spannungen nahezu identisch mit den Werten aus Reihe eins. Auch hier fand man hohe Druckkräfte, an der Stelle, wo der Meckelsche Knorpel den Kontakt zum Unterkieferknochen verliert und sich auch schon optisch der Durchmesser des Meckelknorpels verringert bzw. zurückgebildet hatte.

Aufgrund der sehr ähnlichen Ergebnisse scheint es einen geringeren Einfluss zu nehmen, ob der Malleus nun zusätzlich bei der Maulöffnung fixiert wurde oder nicht, als angenommen.

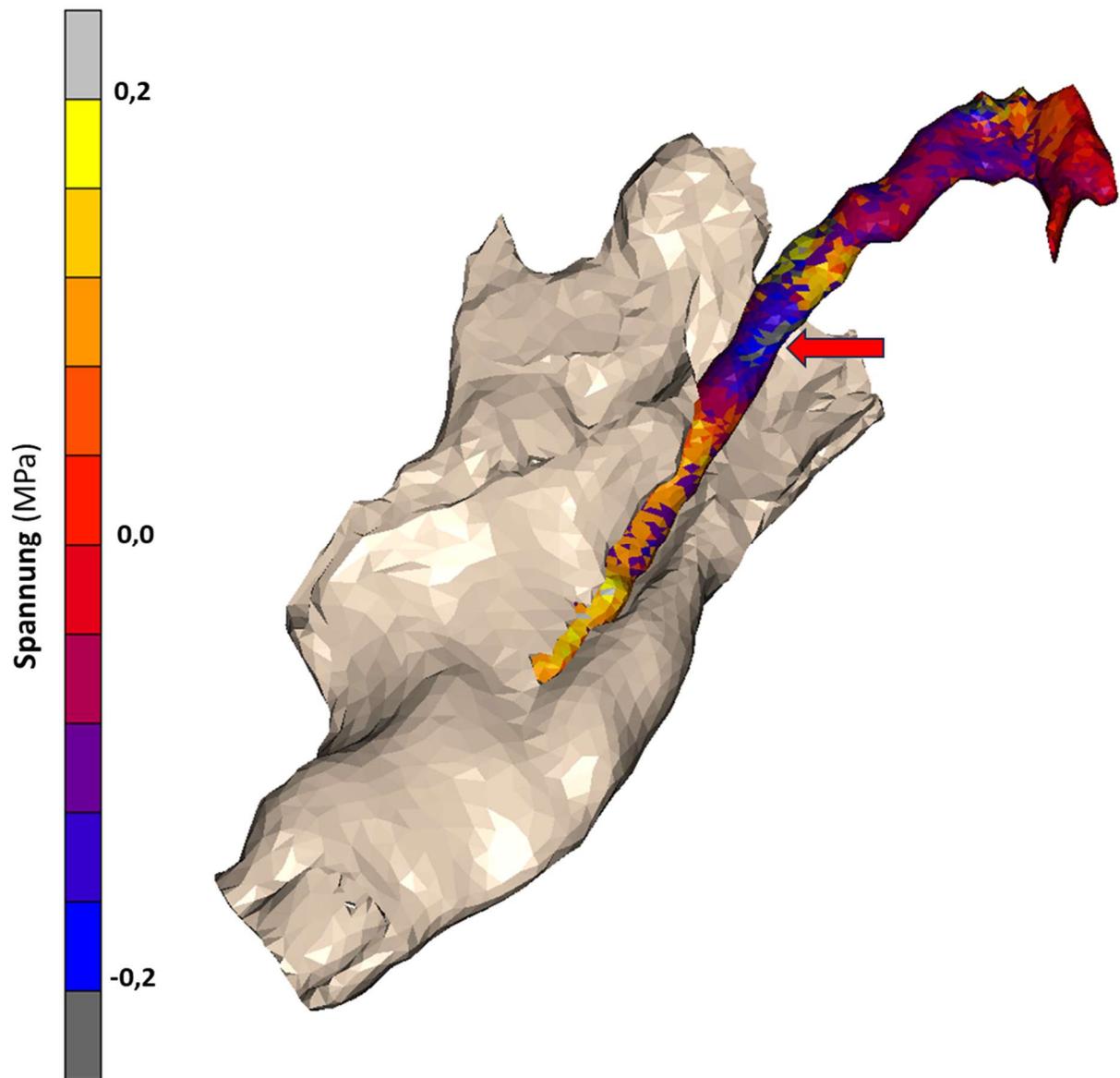


Abb. 13: Spannungen im Meckelschen Knorpel im Modell E18 in medialer Ansicht bei maximaler Maulöffnung mit zusätzlicher Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus. Farbliche Darstellung durch Contour Plots, allerdings ist das Oberflächennetz zur besseren Übersicht ausgeblendet. Deutlich höhere Druck- und Zugspannungen sind im Meckelschen Knorpel zuerkennen als in der ersten Simulationsreihe. Aber auch hier konzentrieren sich die Druckkräfte in der Region, wo sich der Meckelsche Knorpel später auflöst (s. roter Pfeil).

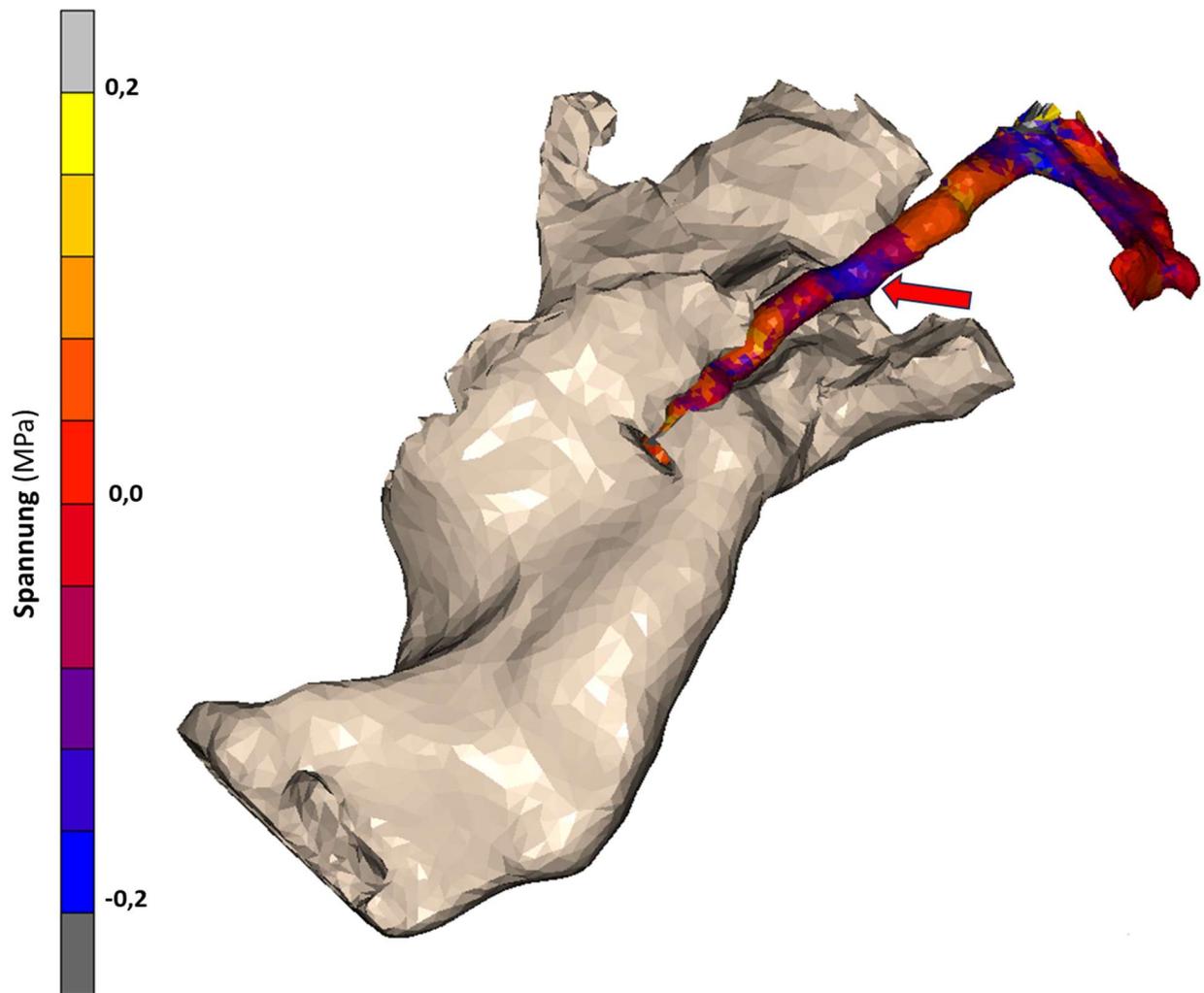


Abb. 14: Spannungen im Meckelschen Knorpel im Modell E20 in medialer Ansicht bei maximaler Maulöffnung mit zusätzlicher Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus. Mandibula sichtbar, die restlichen anatomischen Strukturen sind nicht dargestellt. Farbliche Darstellung durch Contour Plots, allerdings ist das Oberflächennetz zur besseren Übersicht nicht dargestellt. Sehr ähnliche Verteilung der Spannungen, wie in der ersten Versuchsreihe, leicht erhöhte Werte (roter Pfeil markiert höchste Druckspannungen).

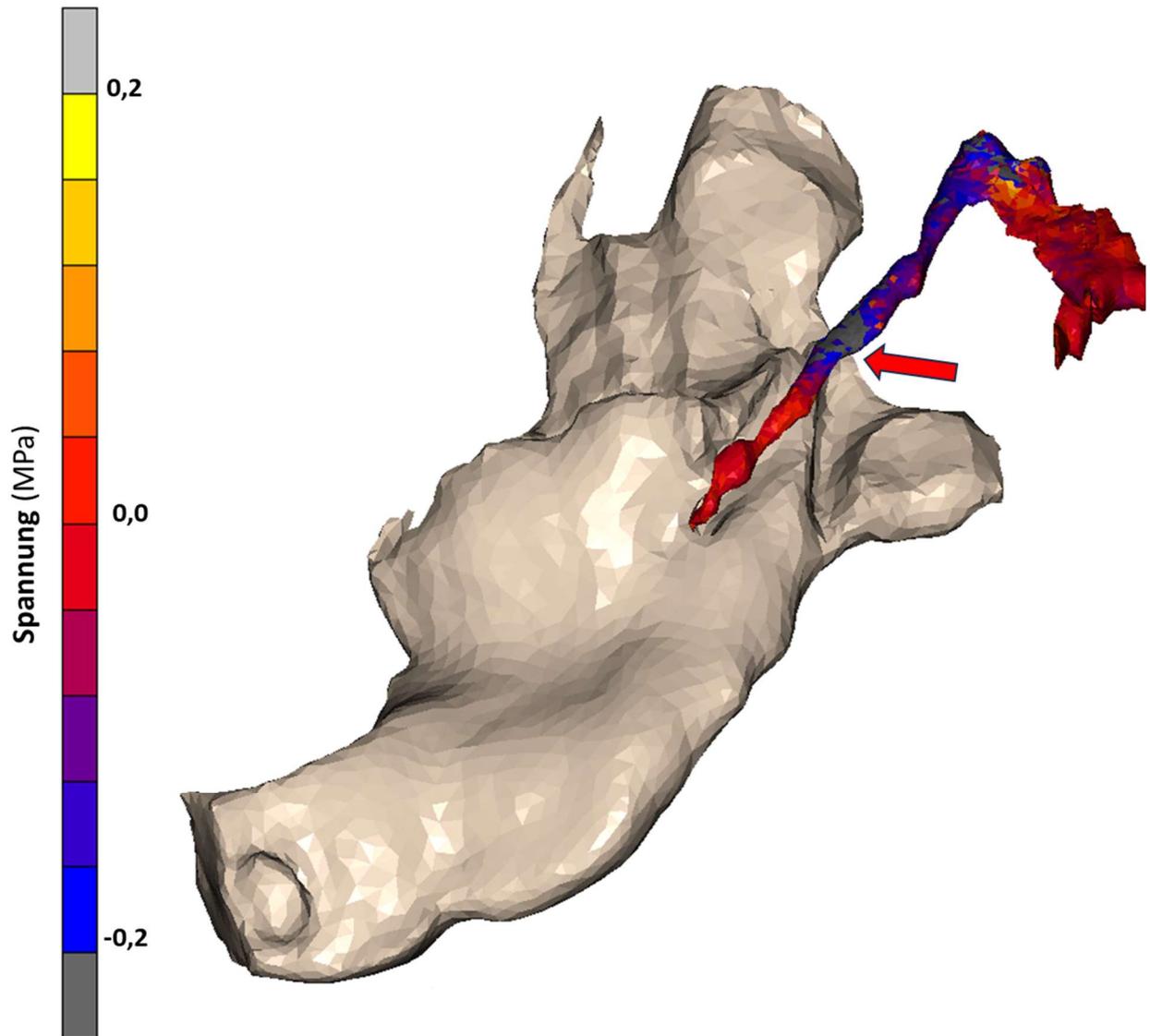


Abb. 15: Spannungen im Meckelschen Knorpel im Modell P2 in medialer Ansicht bei maximaler Maulöffnung mit zusätzlicher Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus. Mandibula sichtbar, die restlichen anatomischen Strukturen sind nicht dargestellt. Farbliche Darstellung durch Contour Plots, allerdings ist das Oberflächennetz zur besseren Übersicht nicht dargestellt. Verteilung und Höhe der Zug- und Druckspannungen vergleichbar mit der ersten Versuchsreihe. Roter Pfeil markiert die höchsten Druckspannungen.

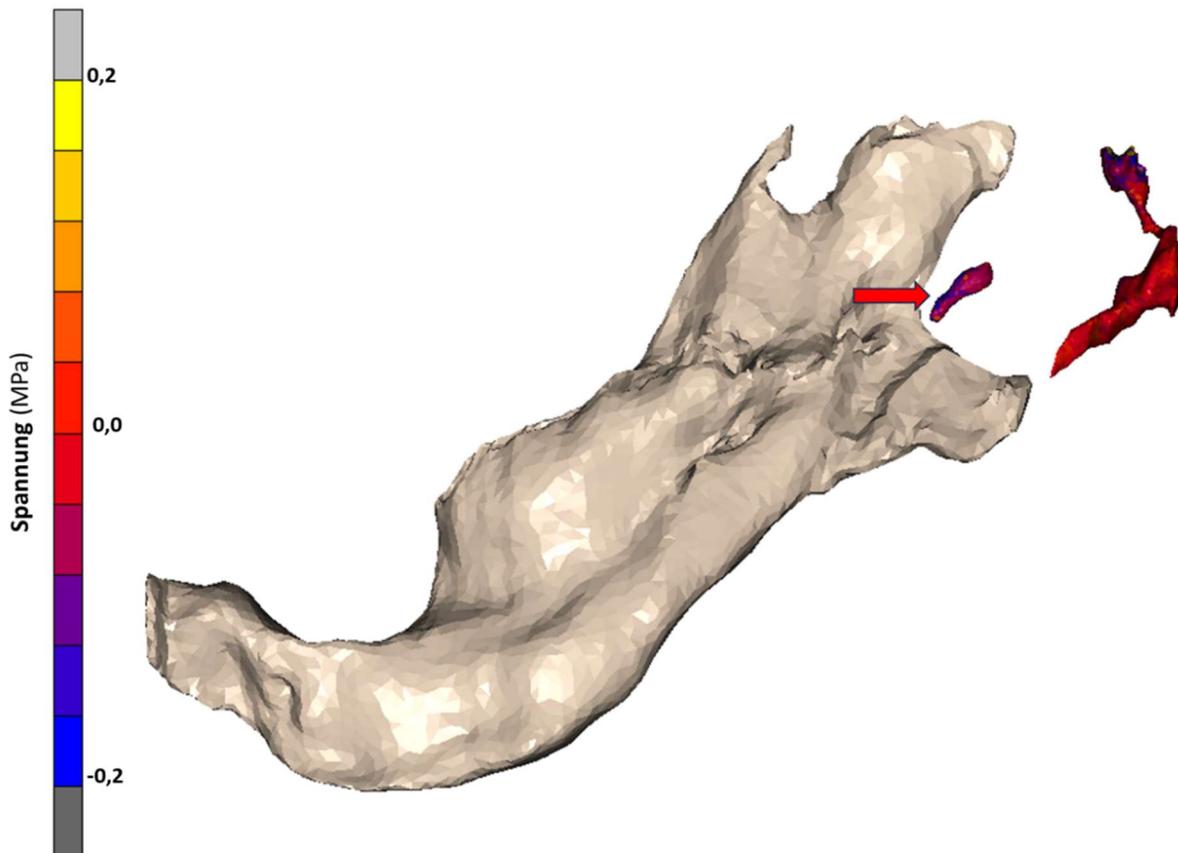


Abb. 16: Spannungen im Meckelschen Knorpel im Modell P4 in medialer Ansicht bei maximaler Maulöffnung mit zusätzlicher Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus. Mandibula sichtbar, die restlichen anatomischen Strukturen sind nicht dargestellt. Verteilung und Höhe der Zug- und Druckspannungen vergleichbar mit der ersten Simulationsreihe. Der rote Pfeil markiert höchste Druckspannungen.

3.3 Verzerrung

Die Verzerrung beschreibt eine Längenänderung im Verhältnis zur ursprünglichen Ausgangsgröße. Es ist eine dimensionslose Größe, aber kann in Prozentangaben dargestellt werden. Bei einer Verzerrung kann es sich um eine Dehnung oder eine Stauchung handeln, also eine Verlängerung (+) oder eine Verkürzung (-) zur ursprünglichen Größe. Für die Darstellung der kompletten Belastung wurde die Verzerrung hier in Form des Equivalent Strain dargestellt. Dies ist eine gemittelte Größe über alle Strains (3 translatorische und 3 rotatorische) und stellt damit die Gesamtverformung bei komplexen Belastungen in nur einem Wert dar. Der kleinste Wert liegt bei 0 (blau, keine Längenänderung zur Ausgangssituation), da die Gesamtverformung dargestellt wird, unabhängig von der Richtung der Dehnung.

In den folgenden Abbildungen 17 bis 20 wurde die Verzerrung im posterioren Meckelschen Knorpel und knorpeliger Anlage des Gehörknöchelchens Malleus bei maximaler Maulöffnung dargestellt. Bei dem ersten Modell E18 waren Verzerrungen von bis zu 37,0 % zu erkennen. Diese konzentrierten sich in dem Bereich, wo der Meckelsche Knorpel den Unterkiefer verlässt. Dies ist auf der Abbildung 17 mit der Ansicht von medial und allen ausgeblendeten Strukturen, außer dem Meckelschen Knorpel, sehr gut zu erkennen. Ansonsten waren auch leichte Verzerrungen in dem Bereich zu beobachten, wo der Meckelsche Knorpel noch sehr engen Kontakt mit dem Unterkiefer hat. Im Bereich des späteren Gehörknöchelchens Malleus waren kaum Verzerrungen zu erkennen.

In der nächsten Entwicklungsstufe E20 stiegen die maximalen Verzerrungen im Meckelschen Knorpel auf 46,6 % an. Hier war die Verteilung etwas gleichmäßiger über den gesamten Knorpel, aber man erkennt auch hier erhöhte Werte in den Bereichen, wo der Knorpel noch sehr nah am Unterkiefer entlangläuft und in dem Bereich, wo der Knorpel den Unterkiefer verlässt. Auch waren leichte Verzerrungen im vorderen Bereich des späteren Malleus zu erkennen (s. Abb. 18).

Bei Modell P2 stiegen die Verzerrungen weiter an und erreichten den mit Abstand höchsten Wert von allen vorliegenden Modellen. Die höchsten Verzerrungen waren hier wieder im Bereich des Meckelschen Knorpels, wo der Knorpel den Unterkiefer verlässt. Man erkannte auch eine deutliche Volumenreduzierung des Knorpels an dieser Stelle. Es wurden dort maximale Verzerrungen von 106,0 % erreicht. Weitere Verzerrungen waren auch an dem vorderen knorpeligen Anteil des Malleus ersichtlich, weiter posterior am Malleus waren kaum Verzerrungen. In diesem Stadium fanden sich erstmals Verknöcherungen des Malleus. Auch der vordere Anteil des Meckelschen Knorpels, der noch nahen Kontakt mit dem Unterkiefer hat, zeigte keine Verzerrungen (s. Abb. 19).

Im letzten vorliegenden Modell P4 fand sich nur noch ein kleines Überbleibsel des Meckelschen Knorpels. Es bestand weder Kontakt zum Unterkiefer noch zum Gehörknöchelchen Malleus. Der Malleus war anterior vollständig verknöchert und in seiner endgültigen Form. Der posteriore Anteil war noch in der knorpeligen Vorstufe vorhanden und hier waren kaum Verzerrungen zu beobachten. Der Rest des Meckelschen Knorpels zeigte, besonders an der vorderen Seite, Verzerrungen von bis zu 44,0 % (s. Abb. 20).

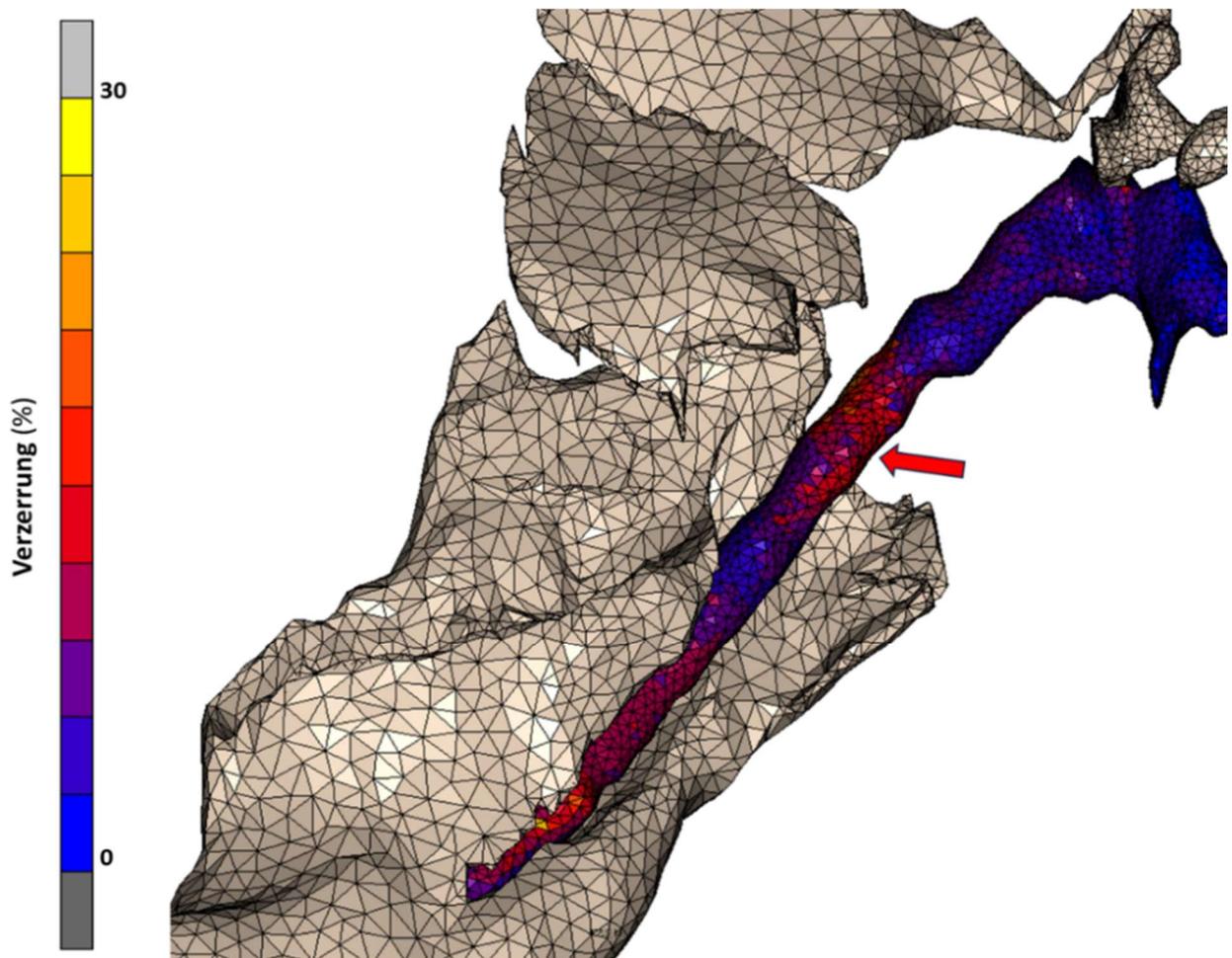


Abb. 17: Verzerrungen im Meckelschen Knorpel im Modell E18 in medialer Ansicht bei maximaler Maulöffnung. Mandibula und Teile des Os temporale sind zur Orientierung dargestellt, restliche Strukturen sind ausgeblendet. Die Skala am linken Bildrand zeigt die farbcodierte Verzerrung, sie gilt für alle nachfolgenden Abbildungen. Verzerrungen am Meckelschen Knorpel weit anterior, wo noch enger Kontakt zum Unterkiefer besteht und weiter posterior, in dem Bereich, der sich später zurückbildet (s. roter Pfeil).

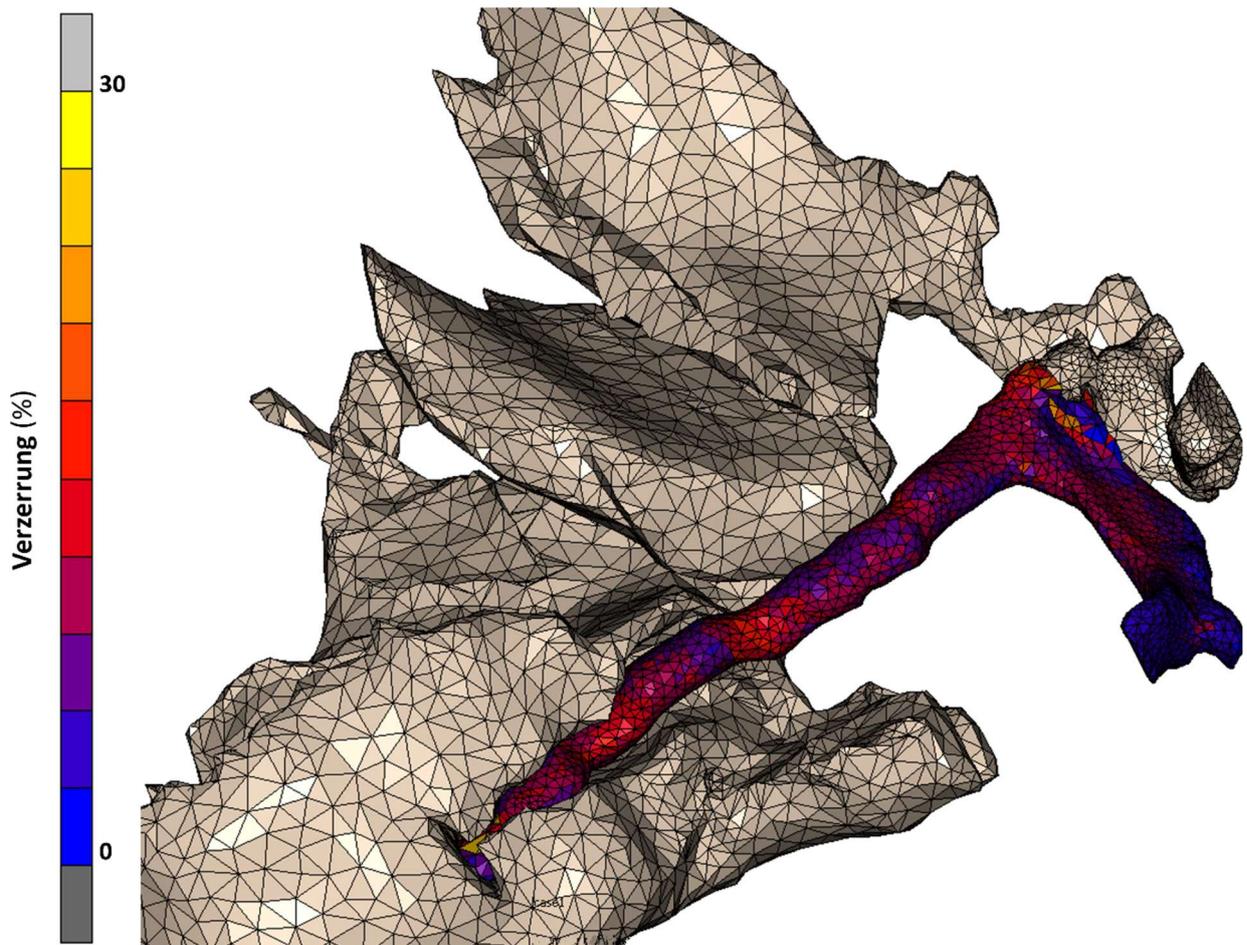


Abb. 18: Verzerrungen im Meckelschen Knorpel im Modell E20 in medialer Ansicht bei maximaler Maulöffnung. Mandibula und Teile des Os temporale sind zur Orientierung dargestellt, restliche Strukturen sind nicht dargestellt. Verzerrungen verteilen sich hier etwas mehr über den gesamten Meckelschen Knorpel, steigen aber insgesamt vom Wert her.

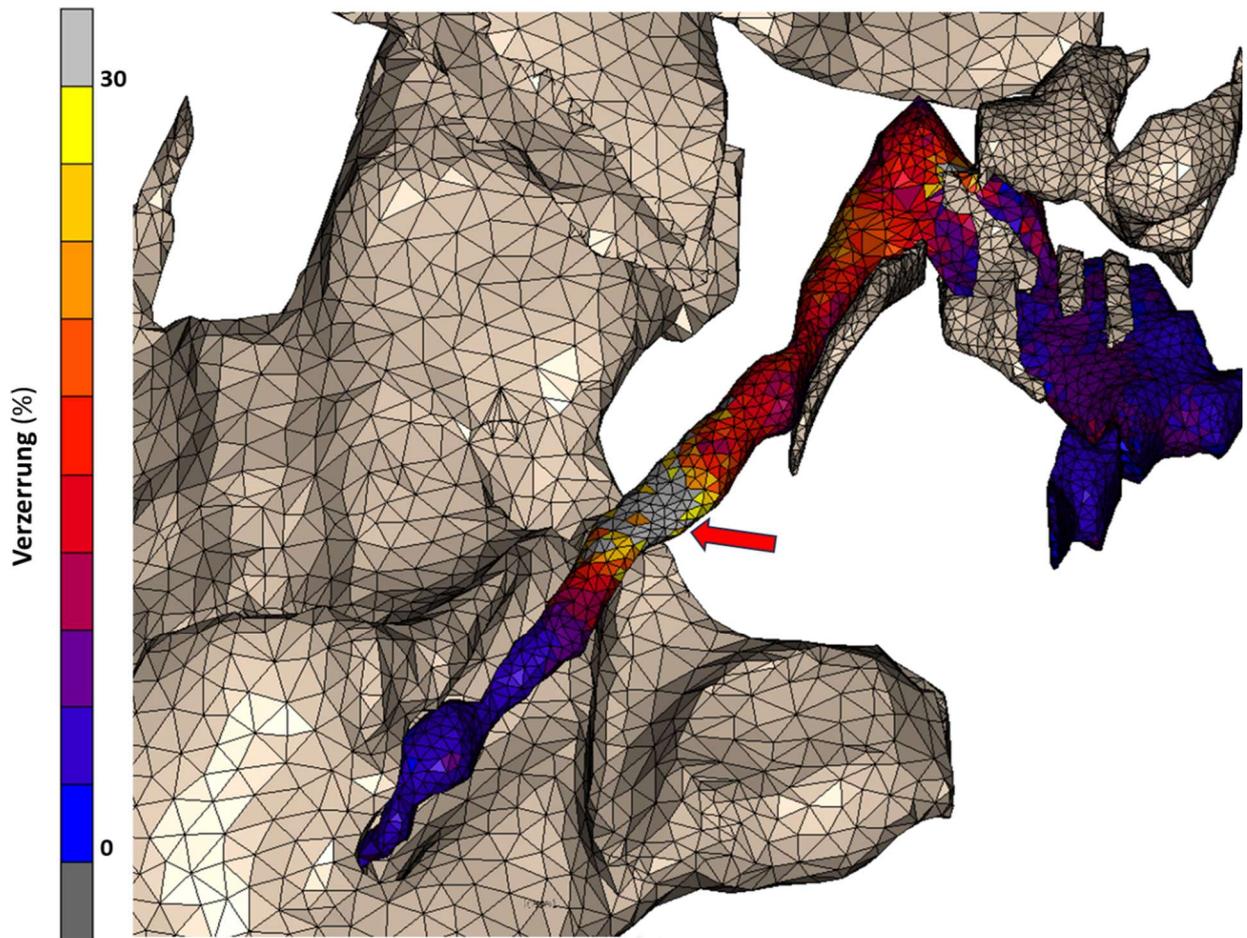


Abb. 19: Verzerrungen im Meckelschen Knorpel im Modell P2 in medialer Ansicht bei maximaler Maulöffnung. Teile der Mandibula, des Os temporale und der Incus sind zur Orientierung dargestellt, sowie erste Verknöcherungen am späteren Malleus. Sehr hohe Verzerrungen (grauer Bereich, außerhalb der Skala) in der Region konzentriert, wo der Meckel Knorpel beginnt sich zurückzubilden (s. roter Pfeil). Keine Verzerrungen am Meckelschen Knorpel anterior, wo noch Kontakt zum Unterkiefer besteht oder an dem knorpeligen Anteil, der zum Malleus wird.

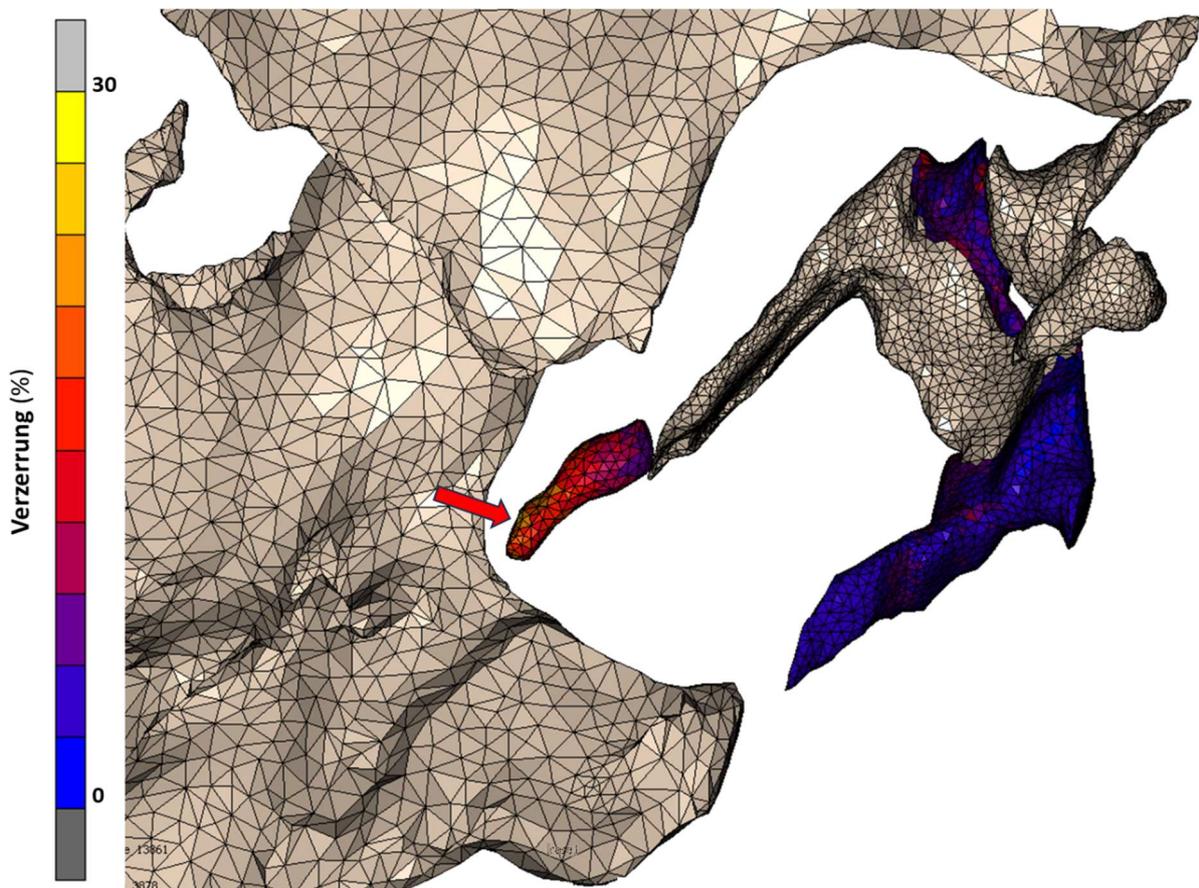


Abb. 20: Verzerrungen im Meckelschen Knorpel im Modell P4 in medialer Ansicht bei maximaler Maulöffnung. Anteile Mandibula, Os temporale sind sichtbar. Verknöcherungen an Malleus und Incus zuerkennen. Der Meckelsche Knorpel hat keinen Kontakt zum Unterkiefer oder Malleus. Verzerrungen an anteriorer Seite des restlichen Meckelschen Knorpels erkennbar (s. roter Pfeil).

In den folgenden Abbildungen 21 bis 24 sind die Ergebnisse der maximalen Verzerrungen bei Maulöffnung am Meckelschen Knorpel und Malleus an den Modellen mit fixiertem Malleus zuerkennen. Auch hier hatten sich die Spitzenwerte im Bereich der zusätzlichen Fixierung abgespielt und konnten aus technischen Gründen nicht verhindert werden. Bei gleicher Skalierung konnten Abbildungen zum Vergleich mit der ersten Reihe hergestellt werden.

Deutliche Unterschiede fielen bei Modell E18 auf (s. Abb. 21). Die höchsten Verzerrungen waren auch an der Stelle, an der der Meckelsche Knorpel den Unterkiefer verlässt und auch weiter anterior, wo der Knorpel aus dem Unterkiefer austritt. Allerdings waren die Verzerrungen insgesamt höher als bei der Versuchsreihe ohne zusätzliche Fixierung am Malleus.

Bei Modell E20 fand sich ein ähnlicher Farbverlauf wie in der ersten Versuchsreihe, aber auch hier waren die Verzerrungen, die sich über den Meckelschen Knorpel verteilten, insgesamt etwas höher als in der Ursprungsreihe (s. Abb. 22).

Die beiden postnatalen Modelle P2 und P4 wiesen dagegen kaum Unterschiede zu den Modellen ohne zusätzliche Fixierung des Malleus auf (vgl. Abb. 23 und 24).

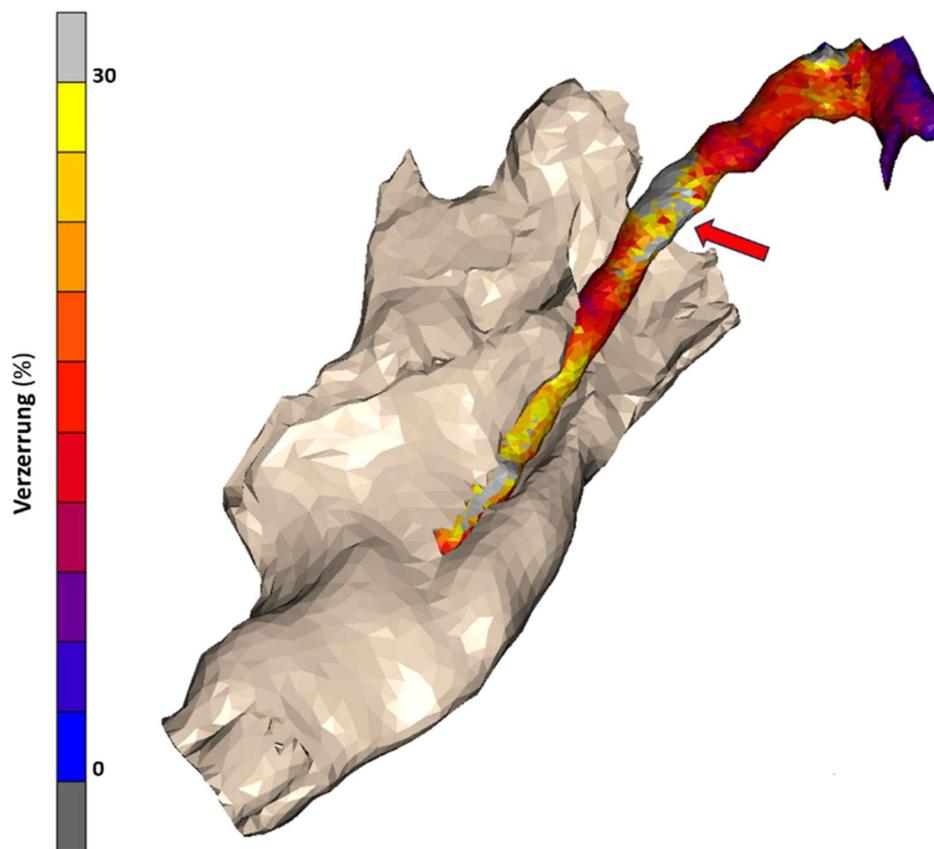


Abb. 21: Verzerrungen im Meckelschen Knorpel im Modell E18 in medialer Ansicht bei maximaler Maulöffnung mit zusätzlicher Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus. Der Unterkiefer ist zur Orientierung dargestellt, restliche Strukturen sind ausgeblendet. Im Vergleich zur ersten Simulationsreihe deutlich höhere Verzerrungen im Meckelschen Knorpel, die auch außerhalb der gewählten, standardisierten Skalierung liegen (s. roter Pfeil). Von der Verteilung der Verzerrungen her sind diese aber vergleichbar.

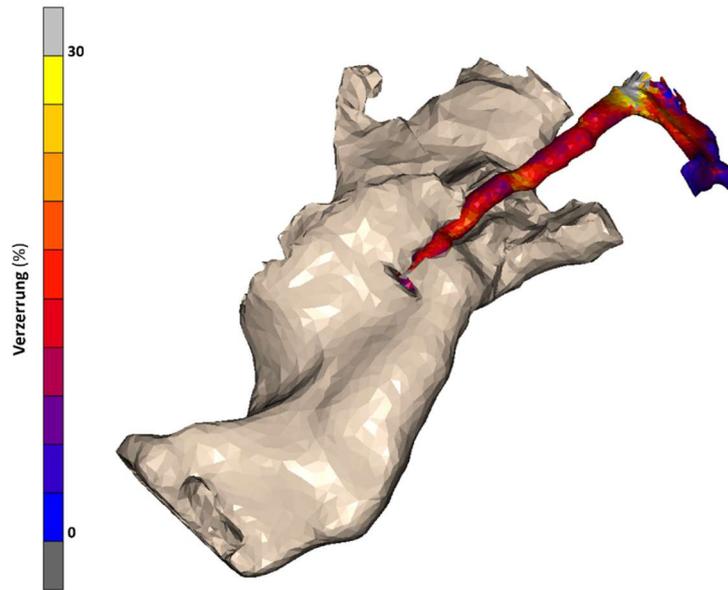


Abb. 22: Verzerrungen im Meckelschen Knorpel im Modell E20 in medialer Ansicht bei maximaler Maulöffnung mit zusätzlicher Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus. Der Unterkiefer ist zur Orientierung dargestellt, restliche Strukturen sind ausgeblendet. Auch hier etwas höhere Verzerrungen, die sich über den Meckelschen Knorpel verteilen, als in der ersten Simulationsreihe.

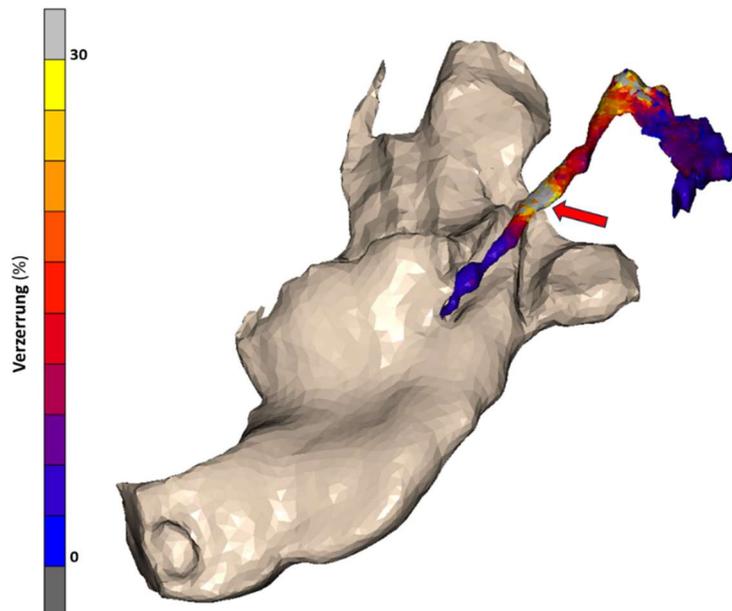


Abb. 23: Verzerrungen im Meckelschen Knorpel im Modell P2 in medialer Ansicht bei maximaler Maulöffnung mit zusätzlicher Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus. Der Unterkiefer ist zur Orientierung dargestellt, restliche Strukturen sind ausgeblendet. Verzerrungswerte und Verteilung vergleichbar mit den Ergebnissen aus der Simulationsreihe eins. Maximum siehe roter Pfeil.

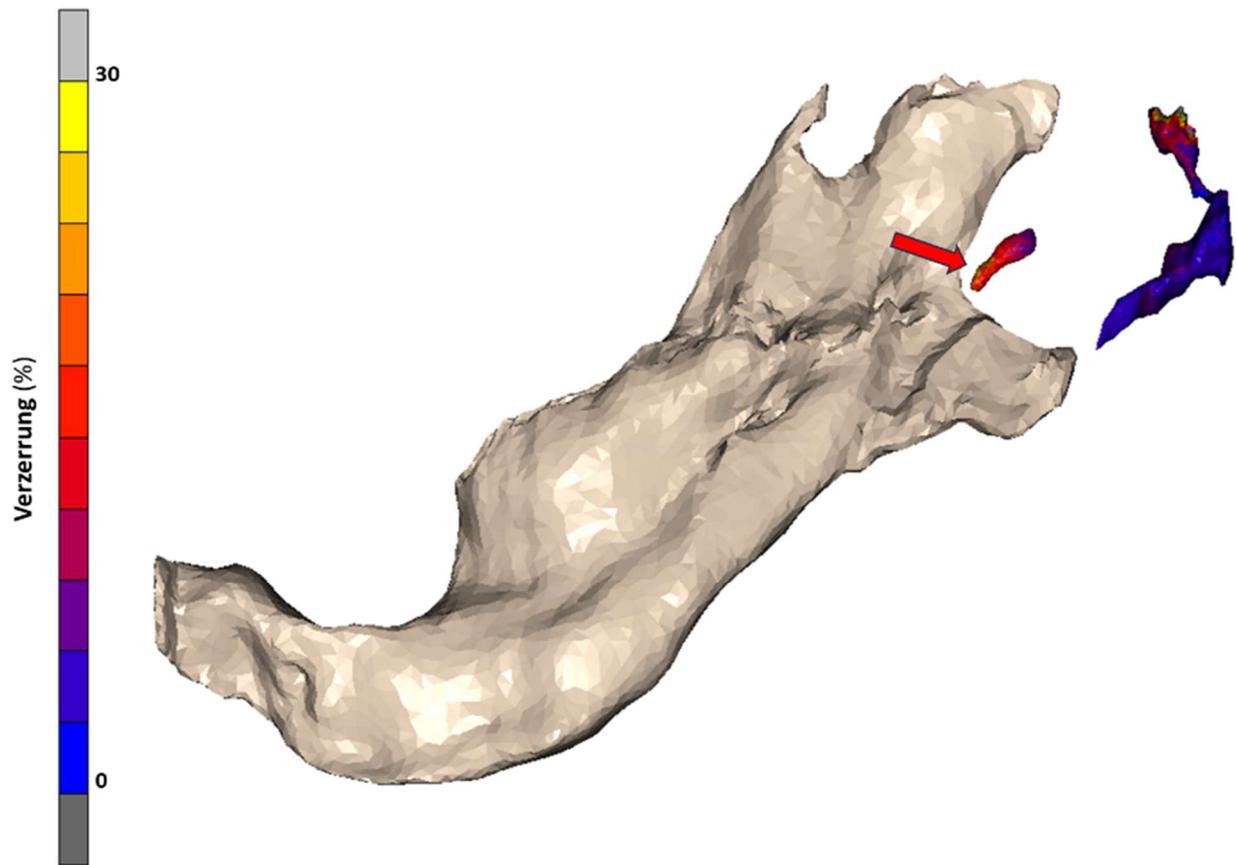


Abb. 24: Verzerrungen im Meckelschen Knorpel im Modell P4 in medialer Ansicht bei maximaler Maulöffnung mit zusätzlicher Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus. Der Unterkiefer ist zur Orientierung dargestellt, restliche Strukturen sind nicht dargestellt. Verzerrungswerte und Verteilung vergleichbar mit den Ergebnissen aus der ersten Simulationsreihe (s. roter Pfeil).

4. Diskussion

In der nachfolgenden Diskussion werden zuerst das gewählte Material und die Methoden analysiert und kritisch hinterfragt, danach die gewonnenen Ergebnisse dargestellt und in den wissenschaftlichen Kontext eingeordnet. Abschließend erfolgt eine Bewertung der vorliegenden Arbeit und ein Ausblick auf zukünftige, weitere Untersuchungen.

4.1 Diskussion Material

Das Material für die hier vorliegende Arbeit entstammte der Sammlung Radlanski (Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin). Es wurden dort histologische Schnittserien von Kopfpräparaten der Hausmaus (*Mus Musculus*, Stamm C57B1/6J) gefertigt und mit der Software AnalySIS in 3D-Modelle generiert. Vier Modelle wurden für die vorliegenden Arbeit zur Verfügung gestellt.

Die Maus ist das am häufigsten gewählte Versuchstier in Deutschland (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2023). Es stellt in der Forschung eine etablierte Möglichkeit dar, Versuche zu konstruieren, die Schlussfolgerungen zum Menschen zulassen. In dem hier vorliegenden Fall sollte die Rückbildung des Meckelschen Knorpels begutachtet werden. Sowohl beim Menschen als auch bei der Maus ist der Meckelsche Knorpel pränatal ausgebildet und beginnt sich dann zurückzubilden (Farahat et al., 2021; Harada und Ishizeki, 1998; Tsuzurahara et al., 2011). Es gibt zwei hier erwähnenswerte Unterschiede zwischen Meckelschem Knorpel der Maus und des Menschen. Beim Menschen fusioniert der Knorpel nicht anterior an der Mittellinie, sondern verbleibt knorpelig (Radlanski et al., 2003) und die Rückbildung des Meckelschen Knorpels ist pränatal abgeschlossen (Fernández-Rubio und Radlanski, 2024; Rodríguez-Vázquez et al., 1997). Bei der Maus sind die Umbau- und Abbauvorgänge erst postnatal abgeschlossen (Fernández-Rubio und Radlanski, 2023; Göbel, 2023). Natürlich wären Daten über humane Föten besser gewesen, doch es gibt nur wenige humanembryologische Sammlungen. Zudem sind diese kritischen Zeiträume nur sehr lückenhaft nachvollziehbar, sodass der Maus mit einer kürzeren Gravidität der Vorzug gegeben werden muss. Trotz der Unterschiede gibt es dennoch genügend Gemeinsamkeiten, um die gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen wenigstens ansatzweise zu übertragen.

Die Gravidität der Maus (ca. 20 Tage) verläuft sehr schnell, sodass es zu Ungenauigkeiten bei der Altersbestimmung, welche nur einmal am Tag durchgeführt werden konnte, gekommen sein kann (Kokot, 2022). Eine höhere Anzahl an Versuchstieren pro Stadium könnte diesen Fehler minimieren, wäre hier aber auch nicht ethisch vertretbar.

Aus den Mauspräparaten wurden histologische Schnittserien hergestellt, welche dann zu 3D-Modellen rekonstruiert wurden. Die dreidimensionale Rekonstruktion von Schnittserien ist ein etabliertes Hilfsmittel bei wissenschaftlichen Untersuchungen (Blechschildt, 1954; Born, 1883; Radlanski et al., 2003). So können Hart- und Weichgewebe in der räumlichen Ausdehnung erfasst und über die Entwicklungsstadien beobachtet werden. Durch die histologische Einfärbung ist zusätzlich ein Blick bis auf zellulärer Ebene möglich (Göbel, 2023; Kokot, 2021). Potenzielle Fehlerquellen sind bei histologischen Schnitten das Auftreten von Artefakten wie beispielsweise Risse, Schrumpfungen und Verzerrungen (Romeis, 2015). Auch die korrekte Zuordnung der Schnitte bei Erstellung der 3D-Modelle kann fehleranfällig sein, trotz Orientierung an Referenzstrukturen wie beispielsweise dem Augapfel (Göbel, 2023). Durch einen geschulten Anwender können diese Risiken stets vermindert, aber nicht ausgeschlossen werden.

4.2 Diskussion der Methode

Die von der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Verfügung gestellten Modelle mussten für die Umwandlung in Finite-Elemente-Modelle manuell nachbearbeitet werden. So zeigten die Modelle einen starken Versatz zueinander (vgl. Abb. 3), der mit der horizontalen Schnittrichtung und einer nicht exakten Ausrichtung zu erklären ist. Durch Glättung der gesamten Strukturen konnte dies deutlich verringert werden.

Bei der Bestimmung der Oberfläche durch das FE-Netz und Umwandlung in Volumenmodelle mussten alle Modelle manuell optimiert werden. Das gesamte Objekt wird dabei in endliche, finite Elemente geteilt. Hier musste ein guter Mittelweg gefunden werden, zwischen kleinen Elementen, die die Realität möglichst detailgenau nachbilden, aber eine hohe Rechenleistung erfordern und größeren Elementen, die weniger Rechenleistung, aber auch Detailverlust bedeuten. Als Kompromiss wurden hier die wichtigsten Strukturen, wie beispielsweise der Meckelsche Knorpel, mit einem kleineren FE-Netz belegt und Strukturen, wie der Augapfel, die nur zur räumlichen Orientierung dienten, mit größeren

Elementen. Durch die Diskretisierung sind Finite-Elemente-Modelle immer nur eine Annäherung an das Originalmodell (Klein, 2007; Steinke, 2015; Winter, 2020) und die Ergebnisse müssen dahingehend immer kritisch hinterfragt werden. Für den hier vorliegenden Fall ist die FE-Analyse für das Erforschen des biomechanischen Verhaltens des Meckelschen Knorpels bei Maulöffnungsbewegungen gut geeignet, da ein realer Versuchsaufbau mit embryonalen Mäusen schwer realisierbar wäre.

Dargestellt ist die rechte Kiefergelenksregion der Maus, es fehlen allerdings angrenzende Strukturen, wie der restliche Schädel, das umgebende Weichgewebe und auch die äußere Hülle, die Haut. Diese Strukturen wurden nicht segmentiert. Um die Situation realistischer zu gestalten, wurde um die gegebene Situation eine Außenhülle manuell modelliert und mit Bindegewebe gefüllt. Die Darstellung des gesamten Kopfes wäre genauer gewesen, aber leider lagen die Daten nicht vor und die Modellierung und später die Rechenleistung, der bereits so schon zeitaufwändigen Modelle, wäre noch höher bzw. nicht möglich gewesen.

Vor dem Durchführen der Simulationen mussten noch die Materialparameter und Randbedingungen eingegeben werden. Für die verschiedenen E-Module konnten keine passenden Werte speziell für Mäuseembryonen gefunden werden. Daher wurden Durchschnittswerte für E-Module von Säugetiere aus der Literatur entnommen (Aloy et al., 2017; Leipzig und Shoichet, 2009; Tsouknidas et al., 2017).

Für die Simulation der Maulöffnung wurde der obere Schädelanteil fixiert und in einem weiteren Schritt sollte eine Belastung am Unterkiefer erfolgen. Da es keine Daten in der Literatur zur Kaukraft oder maximalen Mundöffnung bei Mäuseembryonen beziehungsweise Jungtieren gibt, musste ein anderer Weg gefunden werden. Eine einheitliche Öffnungsbewegung konnte realisiert werden, indem als Randbedingung eine Rotation des Unterkiefers um 20 Grad definiert wurde. Orientiert wurde sich hier bei der Mundöffnung bei einem Menschen, die anfangs einer Rotationsbewegung entspricht, welche sich aber ab einer Öffnung von 15° zu einer Translationsbewegung wandelt (Schünke et al., 2015). Man spricht von einem Drehgleitgelenk, bei dem die Öffnung in drei Phasen abläuft (Stelzenmüller und Wiesner, 2010). Zusätzlich ist der Mensch in der Lage Mahlbewegungen auszuführen (Schünke et al., 2015). Damit ist die hier durchgeführte Maulöffnung sehr stark vereinfacht, eine komplexere Bewegung war aus technischen Gründen aber nicht realisierbar. Da die Modelle prä- und frühes postnatales Stadium darstellen und sowohl

primäres als auch sekundäres Kiefergelenk gleichzeitig vorliegt, muss wohl davon ausgegangen werden, dass nur primitive Öffnungsbewegungen möglich sind (Göbel, 2023; Scott, 1951). Komplexere Bewegungen sind vermutlich erst zu einem späteren Zeitpunkt möglich und damit das hier vorliegende Modell nicht unrealistisch.

Leider lag auch nur ein Mausmodell pro Entwicklungsstadium vor. Eine höhere Anzahl pro Stadium könnte auch entwicklungsbedingte, individuelle Fehler minimieren. Aber dies wäre ethisch nicht vertretbar und auch der Aufwand zum Segmentieren und Modellieren würde deutlich erhöht werden.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Beim Zusammenstellen und Analysieren der gewonnenen Ergebnisse können einige Gemeinsamkeiten und Auffälligkeiten während der zeitlichen Entwicklung der Modelle festgestellt werden.

Es liegen vier verschiedene Mausmodelle rechtsseitig vor, welche sich über den Zeitraum embryonaler Tag 18 bis zum vierten postnatalen Tag erstrecken. Der Fokus der Untersuchungen liegt auf dem posterioren Anteil des Meckelschen Knorpels, welcher sich in diesem Zeitraum bei der Maus zurückentwickelt (Svandova et al., 2020; Tsuzurahara et al., 2011).

Die ermittelten und berechneten Spannungswerte aus den verschiedenen Simulationen sind über den gesamten Meckelschen Knorpel verteilt. Auffällig ist, dass sich besonders die maximalen Druckspannungen in allen vier Modellen in dem Bereich konzentrieren, in dem die Rückbildung des Meckelschen Knorpels beginnt. Dies ist der Bereich distal des Mandibularandes und anterior des späteren Gehörknöchelchens Malleus (vgl. Abb. 9 bis 12). Der niedrigste (maximale) Druckspannungswert von 0,144 MPa ist in dem Modell E18 zu finden. Dies ist die jüngste Entwicklungsstufe und der Meckelsche Knorpel ist noch im hinteren Bereich komplett knorpelig ausgebildet, es sind keine Verknöcherungen sichtbar. In der darauffolgenden Entwicklungsstufe E20 sind die maximalen Druckspannungen im ähnlichen Bereich zu finden. Sie verdreifachen sich allerdings fast und erreichen einen Wert von 0,423 MPa.

Bei der nächsten Entwicklungsstufe P2 vervierfacht sich der vorherige Wert und es werden die höchsten Werte an Druckspannungen von 1,83 MPa erreicht. Diese konzentrieren

sich ebenfalls in dem Bereich und nun ist auch eine deutliche Verjüngung des Meckelschen Knorpels sichtbar. Dennoch ist dieser noch durchgängig verbunden und damit ist immer noch eine Verbindung von primärem und sekundärem Kiefergelenk vorhanden (Göbel, 2023). Erstmals sind Verknöcherungen am Malleus sichtbar. Erst im Stadium P4 ist eine Trennung der Ohr- und Kieferregion sichtbar, da sich der Meckelsche Knorpel stark zurückgebildet hat. Malleus und Incus sind deutlich verknöchert. Es ist noch ein Überrest vom Meckelschen Knorpel vorhanden, zum Unterkieferknochen hin sind leichte Druckspannungen vorhanden, welche auf maximal 0,465 MPa sinken.

Die maximalen Zugspannungen variieren zwischen 0,108 MPa (Modell P4) und 0,231 MPa (Modell P2). Auch hier ist der höchste Wert im Modell P2 zu finden. Lokalisiert sind die Zugkräfte etwas verteilt, aber eher Richtung Mandibula oder späteren Malleus zu finden.

In einer weiteren Versuchsreihe wird noch eine weitere Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus vorgenommen. Die Ergebnisse dazu sind in den Modellen E20 bis P4 kaum zu unterscheiden von der ersten Versuchsreihe. Bei dem ersten Modell E18 sind etwas höhere Druckwerte zu finden, aber auch in dem typischen Bereich distal des Mandibularrandes. Auch sind höhere Zugkräfte zu erkennen, die vor allem in Richtung Mandibula auftreten. Insgesamt sind die Ergebnisse aber sehr ähnlich, sodass man sagen kann, dass es weniger Einfluss auf die Endergebnisse hat, ob der Malleus nun zusätzlich fixiert und in seiner Bewegung eingeschränkt ist oder nicht (vgl. Göbel, 2023).

Allen Modellen gemein ist, dass die höchsten Druckspannungen an der Stelle auftreten, die auch Göbel (2023) in ihren Untersuchungen vermutet hat. Göbel beschreibt das gleichzeitige Vorhandensein des primären und sekundären Kiefergelenks bei der Maus bis zwei Tage nach der Geburt. Somit ist es wahrscheinlich, dass es bei Maulöffnungsbewegungen zu Krafteinwirkungen auf den Meckelschen Knorpel kommt, der diese beiden Gelenke verbindet (Göbel, 2023). Die hier errechneten Druckspannungen korrelieren mit diesem Bereich des Meckelschen Knorpels, der sich posterior beginnt aufzulösen. Es ist auch zeitlich sinnvoll, dass die Druckspannungen im Verlauf von E18 bis P2 ansteigen und bei P2 ihr Maximum erfahren. Die Maulöffnungen werden im Verlauf ausgeprägter und auch die Verknöcherungen im Malleus schreiten fort, was den Druckanstieg erklären könnte. Passend dazu löst sich der Knorpel dort auf, wo der Druck ansteigt und erfährt, kurz bevor er sich dort auflöst, sein Maximum. Diese Korrelation muss nicht zwingend

einen kausalen Zusammenhang haben und weitere wissenschaftliche Untersuchungen sind erforderlich.

Eine Übersicht über die Entwicklung der erreichten Spannungswerte ist in der Abbildung 25 in Form eines Balkendiagrammes zusammengefasst. Es ist zu erkennen, dass vor allem die Druckspannungen stetig zunehmen und in Modell P2 den Höchstwert erreichen, an der Stelle, wo der Meckelsche Knorpel beginnt, sich aufzulösen. Nach Trennung des Meckelschen Knorpels in Modell P4 sinken die Druckspannungen deutlich. Bei den Zugspannungen ist die gleiche Tendenz zu erkennen, allerdings nicht so ausgeprägt.

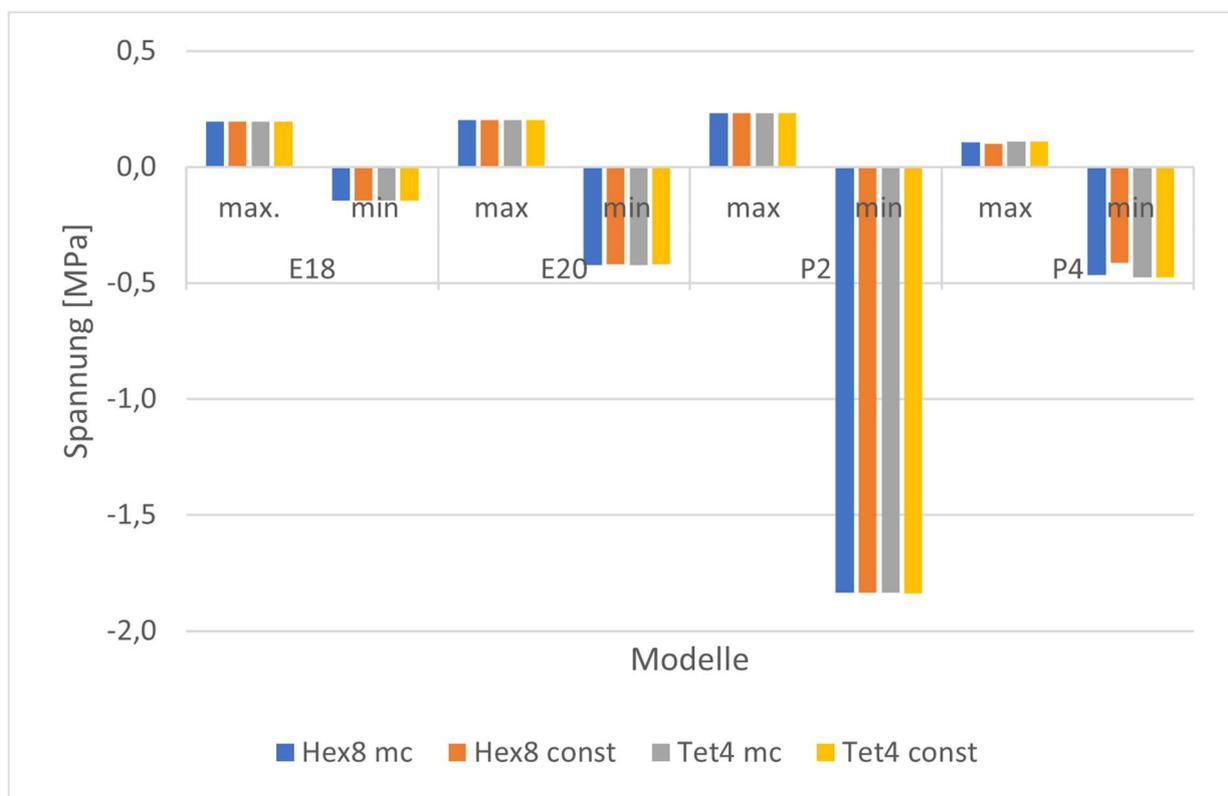


Abb. 25: Balkendiagramm mit einer Übersicht über alle Spannungshöchstwerte bei maximaler Maulöffnung bei Modellen E18 bis P4.

Bei den ermittelten und berechneten Verzerrungen zeigt sich eine ähnliche Korrelation zwischen den Werten und dem Bereich, der sich posterior beim Meckelschen Knorpel auflöst. Die Höchstwerte der Verzerrungen befinden sich ebenfalls größtenteils in diesem Bereich und steigen im Verlauf von E18 bis P2 an. Bei E18 finden sich maximale Verzerrungen von bis zu 37 %, welche auf 46,6 % bei E20 ansteigen. Das Maximum wird auch

hier bei P2 erreicht. Die Verzerrungen verdoppeln sich auf 106 % und sinken dann wieder auf 44 % in der letzten Entwicklungsstufe P4.

Das Balkendiagramm in Abbildung 26 zeigt eine Übersicht über den Verlauf der Verzerrungen in den vier Entwicklungsstadien. Hier ist, genau wie bei der Spannung, zu erkennen, dass die Verzerrungen, an der Stelle, wo der Meckelsche Knorpel beginnt sich aufzulösen, ansteigen und ihr Maximum in Modell P2 erreichen. Nachdem der Kontakt zwischen Unterkiefer, Meckelschem Knorpel und Gehörknöchelchen aufgelöst ist, verringern sich die Verzerrungen.

Ein direkter kausaler Zusammenhang ist nicht gewiss, aber auch hier könnten die Verzerrungen in diesem Bereich zur Rückbildung des Meckelschen Knorpels führen. Es könnte sich um ein biomechanisches Signal handeln, welches durch die Spannungen und Verzerrungen im Knorpel bei Maulöffnungen ausgelöst werden. Über den Elastizitätsmodul sind Spannung und Verzerrung verknüpft und auch die gleichzeitige Anwesenheit von primärem und sekundärem Kiefergelenk unterstützt diese Theorie. Aber worauf genau der Knorpel letztendlich reagiert, ist abschließend nicht geklärt. Die Werte erreichen ihr Maximum in P2, kurz bevor die Trennung des Meckelschen Knorpels im posterioren Bereich stattfindet. Nach der Ablösung sinkt die Verzerrung in dem Bereich wieder. Letzteres ist dadurch zu erklären, dass durch die Ablösung von primärem und sekundärem Kiefergelenk nur noch ein Überrest des Meckelschen Knorpels übrig ist.

Bei der zweiten Simulationsreihe sind die Verzerrungen mit fixiertem Malleus in den beiden pränatalen Stadien etwas erhöht, aber auch an ähnlichen Stellen. Die beiden postnatalen Modelle zeigen kaum einen Unterschied zu denen mit nicht fixiertem Malleus. Dies könnte daran liegen, dass ab P2 erste Verknöcherungen am Malleus vorliegen, die schon eine deutliche Stabilität ermöglichen, sodass es nicht relevant ist, ob der Malleus fixiert ist oder nicht.

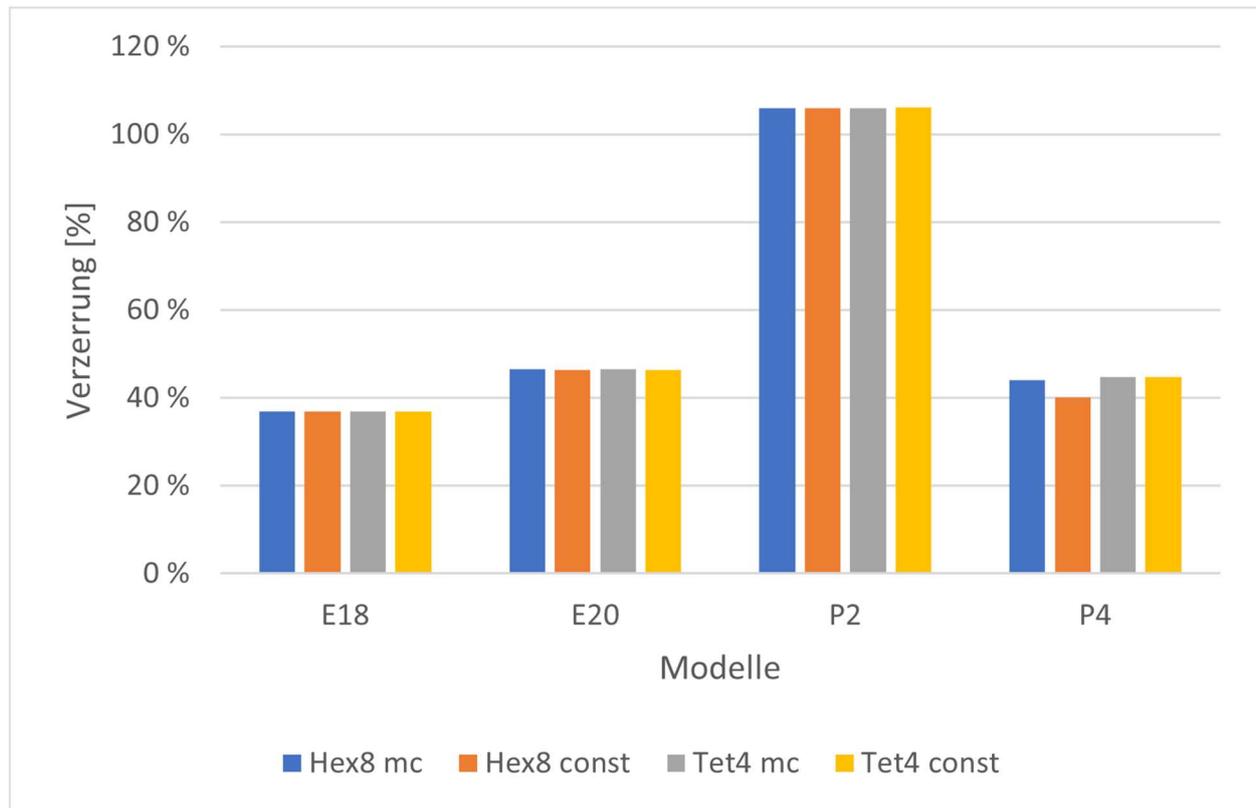


Abb. 26: Balkendiagramm mit einer Übersicht über alle Verzerrungshöchstwerte bei maximaler Maulöffnung bei Modellen E18 bis P4.

4.4 Einordnung der Ergebnisse in die Literatur

Die Beeinflussung und auch Steuerung von Zellen durch mechanische Reize sowohl bei physiologischen als auch pathologischen Prozessen ist allgemeiner wissenschaftlicher Konsens, auch wenn genaue Mechanismen teilweise noch nicht geklärt sind. Auch die Mechanotransduktion, die Weiterleitung und Umwandlung mechanischer Impulse über Signalkaskaden aus dem Extrazellulärraum in den Zellkern, ist ein wichtiger Mechanismus auf zellulärer Ebene bei der Steuerung von Körperfunktionen (Tietze et al., 2020; Shroff et al., 2024).

Auch Knorpelgewebe wird zum Teil durch mechanische Belastung reguliert (Hamrick, 1999) und bereits pränatal sind biomechanische Impulse essentiell für die reguläre Entwicklung der Gelenkknorpel (Heegaard et al., 1999). So führten die Untersuchungen von Heegaard et al. (1999) an paralysierten Embryonen zur Entstehung von fehlerhaften Gelenken. Ebenso beschreibt Frost (1979) in seiner Abhandlung „A chondral modelling theory“ die Regulation von Knorpelwachstum durch mechanische Reize. Demnach wachse

Knorpelgewebe innerhalb eines physiologischen Rahmens schneller unter Druckbelastungen als unter Zugbelastungen. Innerhalb dieses physiologischen Rahmens verringert sich das Knorpelwachstum bei einer reduzierten Zug- und Druckbelastung. Bei einer zunehmenden Kompression, über das physiologische Maß hinaus, kommt es hingegen zuerst zu einer Reduzierung und schließlich zu einem Stoppen des Knorpelwachstums (Frost, 1979).

Diese Thesen wurden von Hamrick (1999) erweitert, indem er beschreibt, dass Muskelkontraktionen als mechanische Reize zu Veränderungen des hydrostatischen Drucks führen und so die Stoffwechselaktivität der Chondrozyten reguliert wird (Hamrick, 1999). Auch In-vitro-Versuche von Gray et al. (1988) an Gelenkscheiben von Kälbern beschreiben, dass die Biosynthese von Chondrozyten durch mechanische Reize beeinflusst werden kann. Mit zunehmender Kompression ab 100 KPa kommt es zu einer verringerten Glykosaminoglykan-Synthese von Prolin und Sulfat in der Extrazellulärmatrix des Knorpels (Gray et al., 1988). Die typischen Eigenschaften des Knorpels, wie die Druckelastizität, werden hauptsächlich durch die Zusammensetzung der Extrazellulärmatrix bestimmt (vgl. Kapitel 1.1). Dies bedeutet, dass die Qualität des Knorpels von den Kollagenfibrillen und den Proteoglykanen mit den GAG-Seitenketten abhängig ist (Lüllmann-Rauch und Asan, 2019; Spahn und Wittig, 2003). Auch Spahn und Wittig (2003) zeigen in ihren Untersuchungen die Auswirkungen von mechanischen Belastungen auf Knorpelgewebe. Sie sehen allerdings erst dauerhafte plastische Verformungen ab einwirkende Spannung von 5 MPa und bei weiterem Anstieg auf durchschnittliche 25,8 MPa kommt es zum Bruch des Knorpelgewebes. Die Bruchfestigkeit korreliert allerdings mit der Dicke des Knorpels (Spahn und Wittig, 2003).

Die vorliegende Arbeit beruht auf den Ergebnissen der Arbeit „Das gleichzeitige Vorhandensein von primärem und sekundärem Kiefergelenk“ von Göbel (2023). Göbel zeigt auf, dass das primäre und sekundäre Kiefergelenk bei der Maus bis zum postnatalen Tag 2 über den Meckelschen Knorpel verbunden ist. Es ist wahrscheinlich, dass beide Gelenke artikulieren, da alle dafür benötigten Strukturen bereits ab E18 vorhanden sind. Es stellt sich die Frage, ob sich die beiden Gelenke gegenseitig in ihrer Funktion beeinträchtigen und das Artikulieren beider Gelenke zu Spannungen im Meckelschen Knorpel führt, die damit eine Auflösung initiieren oder begünstigen (Fernández-Rubio und Radlanski, 2023;

Fernández-Rubio und Radlanski, 2024; Göbel, 2023). Die hier ermittelten Ergebnisse zeigen erhöhte Druckspannungswerte und Verzerrungen in dem Bereich, indem sich der Meckelsche Knorpel posterior auflöst und den auch Göbel vermutet. Es finden sich im Modell P2 die Maximalwerte einer Druckspannung von 1,83 MPa und Verzerrungen von 1,06 Strain (Längenänderung von 106 %). Dies ist auch das Modell, in dem primäres und sekundäres Kiefergelenk noch verbunden sind durch den Meckelschen Knorpel, aber auch schon Verknöcherungen im Malleus vorhanden sind und es mit Sicherheit, da postnatal, zu vermehrten Bewegungen kommen muss. Diese mechanischen Druckbelastungen können Einfluss auf das Knorpelgewebe haben (Frost, 1979). Spahn und Wittig (2003) beschreiben zwar bleibende Veränderungen erst ab Kraftereinwirkungen mit Spannungen von 5 MPa bei Knorpel, allerdings fanden deren Versuche an Femurkondylen des Schweins statt. Daher kann man davon ausgehen, dass an embryonalem Knorpel oder Knorpel, kurz nach der Geburt, bei der Maus von niedrigeren Werten ausgegangen werden kann. Gray (1988) berichtet bereits ab 100 kPa von Veränderungen am Knorpelgewebe, was mit den hier vorliegenden Ergebnissen übereinstimmt und mit der Rückbildung des Knorpels korreliert.

Über die Entwicklung und Rückbildung des Meckelschen Knorpels, insbesondere dem mittleren posterioren Anteil, finden sich in der Literatur viele, teils widersprüchliche Theorien (Harada und Ishizeki, 1998; Svandova et al., 2020; Tsuzurahara et al., 2011; Wyganowska-Świątkowska und Przysańska, 2011). Bereits Scott (1951) beschreibt erste primitive Kieferbewegungen beim Schaf intrauterin und das gleichzeitige Vorhandensein von primärem und sekundärem Kiefergelenk. Komplexere Kieferbewegungen sieht er erst, wenn sich der Meckelsche Knorpel posterior aufgelöst hat. Daraus resultierend vermutet er, die Trennung vom Meckelschen Knorpel und damit auch dem primären und sekundären Kiefergelenk, beruhe auf den frühen Kieferbewegungen und den daraus resultierenden Kräften/Spannungen auf den Meckelschen Knorpel (Scott, 1951). Es gibt weitere Untersuchungen, dass der Knorpelabbau des Meckelschen Knorpels posterior durch verschiedene Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), welche von Chondrozyten gebildet werden, aktiv initiiert wird (Farahat et al., 2021; Sakakura et al., 2007).

Farahat et al. (2020) sehen als Auslöser dafür ebenso eine mechanische Stimulation des äußeren Umfeldes des Meckelschen Knorpels, welches die Chondrozyten aktiviere. So fanden sie eine höhere Anzahl an MMPs in der Nähe von degeneriertem Knorpel und eine

höhere Anzahl an MMPs bei einer steiferen Umgebung des Meckelschen Knorpels. Andere Autoren beobachten eine Änderung der extrazellulären Matrix während der Unterkieferentwicklung und eine Veränderung der Chondrozyten im Meckelschen Knorpel. Diese transformieren im Verlauf zu Fibroblasten und produzieren Kollagen Typ 1 (Ababneh und Al-Khateeb, 2009; Farahat et al., 2021; Ishizeki et al., 2003). Diese Transformation findet sich ausschließlich im Meckelschen Knorpel und in keinem anderen Knorpelgewebe des Körpers (Ishizeki et al., 2003). Diese Umwandlung könnte die biomechanischen Eigenschaften des Meckelschen Knorpels so verändern, dass in Kombination mit den einwirkenden Kräften der Knorpel degeneriert.

Auch bei Studien an menschlichen Embryos vermuten Rodríguez-Vázquez et al. (2011) erste Mundöffnungsbewegungen im Mutterleib über das primäre Kiefergelenk und schlussfolgern, dass die Rückbildung des Meckelschen Knorpels durch mechanische Beanspruchung durch Muskelkontraktionen und den Diskus artikularis verursacht werden könnte (Rodríguez-Vázquez et al., 2011). Auch Wyganowska-Świątkowska und Przystańska (2011) sehen den Rückgang des menschlichen Meckelschen Knorpels ab dem Zeitpunkt (ca. 10te Woche), an dem alle Muskelansätze ausgebildet sind und es wahrscheinlich zu ersten Mundöffnungsbewegungen kommt (Wyganowska-Świątkowska und Przystańska, 2011).

4.5 Bewertung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit werden bei allen Simulationen erhöhte Druckspannungen und Verzerrungen in dem Bereich des posterioren Meckelschen Knorpels ermittelt, welcher sich zuerst auflöst und auch in der vorherigen Arbeit von Göbel (2023) vermutet wird. Sowohl die Druckspannungswerte als auch die Verzerrungen steigen stetig an von E18 bis P2 und erreichen in P2 ihr Maximum. Diese Ergebnisse korrelieren mit der Annahme von Göbel (2023), dass mechanische Belastungen das Meckelsche Knorpelgewebe beeinflussen könnten und möglicherweise die Rückbildung initiieren. Die höchsten Werte bei P2 lassen auch diese Vermutung zu, da hier die Spannungswerte ansteigen, da Verknocherungen im Malleus vorzufinden sind und damit eine weitere Fixierung des Primären Kiefergelenks stattfindet.

Höhere Belastungswerte bei Maulöffnungsbewegungen ergeben dadurch Sinn. In der letzten Stufe P4 hat die Trennung des Meckelschen Knorpels, und damit auch die des

primären und sekundären Kiefergelenks, stattgefunden. Die Werte sinken deutlich, dies bestärkt den Verdacht, dass durch das gleichzeitige Vorhandensein Spannungen auf dem Meckelschen Knorpel eingewirkt haben. Abschließend kann festgehalten werden, dass die Ergebnisse nur eine Korrelation mit der aufgestellten These von Göbel bilden und nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang bewiesen wurde. Es sind auf diesem Gebiet noch weitere Forschungen mit Ergebnissen wünschenswert. Der Meckelsche Knorpel ist nicht nur für die Unterkieferentwicklung, sondern auch für die gesamte Kopfentwicklung von großer Bedeutung. Weitere Erkenntnisse über diesen besonderen Knorpel und auch An- und Abbauvorgänge von Knorpelgewebe allgemein sind sowohl für die Embryonalentwicklung als auch für die Grundlagenforschung sehr interessant und bedürfen weiterer Forschung.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Rückbildung des posterioren Anteils des Meckelschen Knorpels in biomechanischer Hinsicht zu untersuchen. Es lagen vier verschiedene prä- und postnatale 3D-Teilmodelle (E18 bis P4) eines Mauskopfes vor, bei denen mit Hilfe der Finiten-Elemente-Analyse Maulöffnungsbewegungen simuliert wurden, um dabei die Kräfte (Spannungen und Verzerrungen) im posterioren Bereich des Meckelschen Knorpels errechnen zu können. Es stellte sich die Frage, ob es besondere Belastungsmuster in diesem Bereich gebe, die die Rückbildung des Meckelschen Knorpels initiieren.

Die Ergebnisse wurden in grafischen Darstellungen visualisiert, sodass die Werte der verschiedenen Entwicklungsstufen miteinander verglichen werden konnten. Es zeigten sich Auffälligkeiten in dem Bereich des posterioren Meckelschen Knorpels, der sich postnatal zurückbildet. In diesem Bereich stiegen die Werte der maximalen Druckspannungen und Verzerrungen im Verlauf der Entwicklung von E18 bis P2. Am zweiten postnatalen Tag (P2) erreichten die Druckspannungswerte ein Maximum von 1,83 MPa und Verzerrungen von bis zu 106 %. Es ist davon auszugehen, dass in der Entwicklung von E18 bis P2 die Maulöffnungsbewegungen zunehmen aber durch den Meckelschen Knorpel, der Ohr- und Kiefergelenksregion verbindet, mechanische Kräfte auf eben diesen wirken. Im letzten Stadium P4 ist der Meckelsche Knorpel bereits so weit aufgelöst gewesen, dass dieser keinen Kontakt zum Unterkiefer oder den Gehörknöchelchen hatte. Die errechneten Werte fielen dementsprechend deutlich ab, da nun keine Verbindung zwischen der Ohr- und Kieferregion vorhanden war.

Die gewonnenen Ergebnisse zeigen eine Korrelation zwischen der Rückbildung des Meckelschen Knorpelgewebes und erhöhten Druckspannungswerten sowie Verzerrungen in diesem Bereich. Die errechneten Werte sind in diesem Bereich erhöht, was darauf hindeuten könnte, dass erhöhte Druckspannungen und Verzerrungen in Knorpelgewebe einen Abbau oder Rückgang initiieren könnten.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Position des Meckelschen Knorpels im Unterkieferknochen	12
Abbildung 2: Grafische Darstellung der Fragestellung	17
Abbildung 3: Laterale Ansicht der rechten Kieferregion des Mauskopfes von Modell P4 nach Importierung in "3-matic"	20
Abbildung 4: Ausschnitt der rechten Kiefergelenksregion mit dargestellten Dreieckskanten im ursprünglichen Modell	21
Abbildung 5: Laterale Ansicht der rechten Kieferregion des Mauskopfes von Modell P4 nach Bearbeitung in 3-matic	24
Abbildung 6: Mediale Ansicht des Modells P4 mit festen Randbedingungen	26
Abbildung 7: Vergrößerter Ausschnitt des hinteren Teils des Schläfenbeinknochens und Gehörknöchelchen bei Modell P4 in medialer Ansicht	26
Abbildung 8: Maximale Verschiebung des Unterkiefers bei allen Modellen	31
Abbildungen 9a (oben) und b (unten): Spannungen im Meckelschen Knorpel im Modell E18 in lateraler Ansicht bei maximaler Maulöffnung	33
Abbildungen 10a (oben) und b (unten): Spannungen im Meckelschen Knorpel im Modell E20 in lateraler Ansicht bei maximaler Maulöffnung	34
Abbildungen 11a (oben) und b (unten): Spannungen im Meckelschen Knorpel im Modell P2 in lateraler Ansicht bei maximaler Maulöffnung	36
Abbildungen 12a (oben) und b (unten): Spannungen im Meckelschen Knorpel im Modell P4 in lateraler Ansicht bei maximaler Maulöffnung	37
Abbildung 13: Spannungen im Meckelschen Knorpel im Modell E18 in lateraler Ansicht bei maximaler Maulöffnung mit zusätzlicher Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus	39
Abbildung 14: Spannungen im Meckelschen Knorpel im Modell E20 in lateraler Ansicht bei maximaler Maulöffnung mit zusätzlicher Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus	40
Abbildung 15: Spannungen im Meckelschen Knorpel im Modell P2 in lateraler Ansicht bei maximaler Maulöffnung mit zusätzlicher Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus	41
Abbildung 16: Spannungen im Meckelschen Knorpel im Modell P4 in lateraler Ansicht bei maximaler Maulöffnung mit zusätzlicher Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus	42
Abbildung 17: Verzerrungen im Meckelschen Knorpel im Modell E18 in lateraler Ansicht bei maximaler Maulöffnung	44

Abbildung 18: Verzerrungen im Meckelschen Knorpel im Modell E20 in lateraler Ansicht bei maximaler Maulöffnung	45
Abbildung 19: Verzerrungen im Meckelschen Knorpel im Modell P2 in lateraler Ansicht bei maximaler Maulöffnung	46
Abbildung 20: Verzerrungen im Meckelschen Knorpel im Modell P4 in lateraler Ansicht bei maximaler Maulöffnung	47
Abbildung 21: Verzerrungen im Meckelschen Knorpel im Modell E18 in lateraler Ansicht bei maximaler Maulöffnung mit zusätzlicher Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus	48
Abbildung 22: Verzerrungen im Meckelschen Knorpel im Modell E20 in lateraler Ansicht bei maximaler Maulöffnung mit zusätzlicher Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus	49
Abbildung 23: Verzerrungen im Meckelschen Knorpel im Modell P2 in lateraler Ansicht bei maximaler Maulöffnung mit zusätzlicher Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus	49
Abbildung 24: Verzerrungen im Meckelschen Knorpel im Modell P4 in lateraler Ansicht bei maximaler Maulöffnung mit zusätzlicher Fixierung am Gehörknöchelchen Malleus	50
Abbildung 25: Balkendiagramm mit einer Übersicht über alle Spannungshöchstwerte bei maximaler Maulöffnung bei Modellen E18 bis P4	56
Abbildung 26: Balkendiagramm mit einer Übersicht über alle Verzerrungshöchstwerte bei maximaler Maulöffnung bei Modellen E18 bis P4	58

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über alle modellierten anatomischen Strukturen	22
Tabelle 2: Anzahl der jeweiligen Elemente mit Knoten und Anzahl der Dreiecke mit Knoten pro Entwicklungsstadium	23
Tabelle 3: Die verwendeten E-Module der einzelnen Modellbestandteile in den FE-Simulationen	25
Tabelle 4: Maximale Verschiebung des Unterkiefers bei Rotation von 20° im Vergleich zum restlichen Modell bei verschiedenen Elementtypen und Zeitschritten	29
Tabelle 5: Maximale und minimale Spannungen berechnet im posterioren Meckelschen Knorpel bei verschiedenen Elementtypen und Schrittfolgen	30
Tabelle 6: Maximale Verzerrung im posterioren Meckelschen Knorpel bei verschiedenen Elementtypen und Schrittfolgen	30

8. Literaturverzeichnis

Ababneh KT, Al-Khateeb TH. Immunolocalization of proteoglycans in Meckel's cartilage of the rat. *Open Dent J* 2009; 177–183

Abé H, Hayashi K, Sato M. Hard Tissues. In: Abé H, Hayashi K, Sato M, Hrsg. *Data Book on Mechanical Properties of Living Cells, Tissues, and Organs*. Tokyo: Springer Japan, 1996: 291–362

Aloy MÁ, Adsuara JE, Cerdá-Durán P, Obergaulinger M, Esteve-Taboada JJ, Ferrer-Blasco T, Montés-Micó R. Estimation of the mechanical properties of the eye through the study of its vibrational modes. *PLoS one* 2017; 12

Aumüller G. *Anatomie*. Stuttgart: Georg Thieme 2010

Bathe K-J. *Finite-Elemente-Methoden*. Berlin, Heidelberg: Springer 2002

BHASKAR SN, WEINMANN JP, SCHOUR I. Role of Meckel's cartilage in the development and growth of the rat mandible. *J Dent Res* 1953; 32: 398–410

Blechschildt. Rekonstruktionsverfahren mit Verwendung von Kunststoffen. Ein Verfahren zur Ermittlung und Demonstration von Entwicklungsbewegungen. *Z Anat Entwicklungsgesch* 1954; 1954: 170–174

Born GJ. Die Plattenmodellier-Methode: *Archiv für Mikroskopische Anatomie* 1883

Brand-Saberi B. *Kurzlehrbuch Embryologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG 2023

Bundesinstitut für Risikobewertung. Zahl der Versuchstiere sinkt das dritte Jahr in Folge, 2023. https://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2023/29/zahl_der_versuchstiere_sinkt_das_dritte_jahr_in_folge-313771.html (Zugriffsdatum:03.11.2024)

Eulefeld G. Zoologie. Kiel: Hirt 1972

Farahat M, Kazi GAS, Hara ES, Matsumoto T. Effect of Biomechanical Environment on Degeneration of Meckel's Cartilage. *J Dent Res* 2021; 171-178

Fernández-Rubio EM, Radlanski RJ. Development of the primary and secondary jaw joints in the mouse. *Ann Anat* 2023; 249: 1–15

Fernández-Rubio EM, Radlanski RJ. Development of the human primary and secondary jaw joints. *Ann Anat* 2024; 251: 1–8

Frost HM. A chondral modeling theory. *Calcif Tissue Int* 1979; 28: 181–200

Göbel MJA. Das gleichzeitige Vorhandensein von primärem und sekundärem Kiefergelenk bei der Maus. Berlin: Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin 2023

Gray ML, Pizzanelli AM, Grodzinsky AJ, Lee RC. Mechanical and physiochemical determinants of the chondrocyte biosynthetic response. *J Orthop Res* 1988; 6: 777–792

Hamrick MW. A chondral modeling theory revisited. *J Theor Biol* 1999; 201: 201–208

Harada Y, Ishizeki K. Evidence for transformation of chondrocytes and site-specific resorption during the degradation of Meckel's cartilage. *Anat Embryol* 1998; 197: 439–450

Heegaard JH, Beaupré GS, Carter DR. Mechanically modulated cartilage growth may regulate joint surface morphogenesis. *J Orthop Res* 1999; 17: 509–517

Ishizeki K, Shinagawa T, Nawa T. Origin-associated features of chondrocytes in mouse Meckel's cartilage and costal cartilage: an in vitro study. *Ann Anat* 2003; 185: 403–410

Ito Y, Bringas P, Mogharei A, Zhao J, Deng C, Chai Y. Receptor-regulated and inhibitory Smads are critical in regulating transforming growth factor beta-mediated Meckel's cartilage development. *Dev Dyn* 2002; 224: 69–78

Klein B. FEM. Wiesbaden: Springer Vieweg Verlag 2007

Knothe K, Wessels H. Finite Elemente. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint; Springer 1999

Kokot K. Zur Entwicklung des Ligamentum sphenomandibulare bei der Maus. Berlin: Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin 2021

Leipzig ND, Shoichet MS. The effect of substrate stiffness on adult neural stem cell behavior. *Biomater* 2009; 30: 6867–6878

Lohmeyer GCO. Zug- und Druckspannungen. In: Lohmeyer GCO, Hrsg. Baustatik. Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag, 1995: 31–43

Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2019

Luo Z-X. Developmental Patterns in Mesozoic Evolution of Mammal Ears. *Annu Rev Ecol Evol Syst* 2011; 42: 355–380

Marchant C, Anderson P, Schwarz Q, Wiszniak S. Vessel-derived angiocrine IGF1 promotes Meckel's cartilage proliferation to drive jaw growth during embryogenesis. *Dev* 2020; 147

Meckel JF. Handbuch der menschlichen Anatomie. Halle und Berlin 1820

Meinken A. Finite Elemente in der Praxis. Renningen-Malmsheim: expert-Verl. 2001

Orliaguet T, Dechelotte P, Scheye T, Vanneuville G. Relations between Meckel's cartilage and the morphogenesis of the mandible in the human embryo. *Surg Radiol Anat* 1993; 15: 41–46

Radlanski RJ. *Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie*. Berlin: Quintessenz Berlin 2011
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* 2003; 207: 221–232

Ramaesh T, Bard JBL. The growth and morphogenesis of the early mouse mandible: a quantitative analysis. *J Anat* 2003; 203: 213–222

Rodríguez Vázquez JF, Mérida Velasco JR, Jiménez Collado J. Development of the human sphenomandibular ligament. *Anat Rec* 1992; 233: 453–460

Rodríguez-Vázquez JF, Mérida-Velasco JR, Mérida-Velasco JA, Sánchez-Montesinos I, Espín-Ferra J, Jiménez-Collado J. Development of Meckel's cartilage in the symphyseal region in man. *Anat Rec* 1997; 249: 249–254

Rodríguez-Vázquez JF, Murakami G, Verdugo-López S, Abe S, Fujimiya M. Closure of the middle ear with special reference to the development of the tegmen tympani of the temporal bone. *J Anat* 2011; 218: 690–698

Romeis B. *Mikroskopische Technik*. Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum 2015

Sakakura Y, Hosokawa Y, Tsuruga E, Irie K, Nakamura M, Yajima T. Contributions of matrix metalloproteinases toward Meckel's cartilage resorption in mice: immunohistochemical studies, including comparisons with developing endochondral bones. *Cell Tissue Res* 2007; 328: 137–151

Savostin-Asling I, Asling CW. Resorption of calcified cartilage as seen in Meckel's cartilage of rats. *Anat Rec* 1973; 176: 345–359

Schneider SM. Numerische Analyse der biomechanischen Eigenschaften prothetischer Verankerungselemente. Bonn 2017

Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus - LernAtlas der Anatomie. Stuttgart, New York: Thieme 2015

Scott JH. The development of joints concerned with early jaw movements in the sheep. *J Anat* 1951; 85: 36–43

Shimo T, Kanyama M, Wu C, Sugito H, Billings PC, Abrams WR, Rosenbloom J, Iwamoto M, Pacifici M, Koyama E. Expression and roles of connective tissue growth factor in Meckel's cartilage development. *Dev Dyn* 2004; 231: 136–147

Shroff NP, Xu P, Kim S, Shelton ER, Gross BJ, Liu Y, Gomez CO, Ye Q, Drennon TY, Hu JK, Green JBA, Campàs O, Klein OD. Proliferation-driven mechanical compression induces signalling centre formation during mammalian organ development. *Nature Cell Biol* 2024; 26: 519–529

Spahn G, Wittig R. Spannungs- und Bruchverhalten des gesunden Gelenkknorpels unter axialer Belastung. Eine biomechanische Untersuchung. *Zentralbl Chir* 2003; 128: 78–82

Steinke P. Finite-Elemente-Methode. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint: Springer Vieweg 2015

Stelzenmüller W, Wiesner J. Therapie von Kiefergelenkschmerzen. Reg. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2010

Svandova E, Anthwal N, Tucker AS, Matalova E. Diverse Fate of an Enigmatic Structure: 200 Years of Meckel's Cartilage. *Front Cell Dev Biol* 2020: 821

Tietze S, Hofmann A, Wolk S, Reeps C. Grundlagen der zellulären Mechanotransduktion. *Gefäßchirurgie* 2020; 25: 244–248

Tsouknidas A, Jimenez-Rojo L, Karatsis E, Michailidis N, Mitsiadis TA. A Bio-Realistic Finite Element Model to Evaluate the Effect of Masticatory Loadings on Mouse Mandible-Related Tissues. *Front Phys* 2017: 273

Tsuzurahara F, Soeta S, Kawawa T, Baba K, Nakamura M. The role of macrophages in the disappearance of Meckel's cartilage during mandibular development in mice. *Acta Histochem* 2011; 113: 194–200

Welsch U, Kummer W, Deller T. *Histologie*. Reg. München, Jena: Urban & Fischer in Elsevier 2018

Winter TYI. *Biomechanische Eigenschaften dentaler Implantate unterschiedlicher Längen in Kombination mit verschiedenen Augmentationsverfahren in der Maxilla*. Bonn 2020

Wyganowska-Świątkowska M, Przystańska A. The Meckel's cartilage in human embryonic and early fetal periods. *Anat Sci Int* 2011; 86: 98–107

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik, Propädeutik und Werkstoffwissenschaften der Universität Bonn, Oralmedizinische Technologie unter Betreuung meines Doktorvaters Prof. Dr. rer. nat. Christoph Bourauel sowie meines Zweitbetreuers Dr. rer. nat. Dipl.-Math. Ludger Keilig durchgeführt.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit meinem Doktorvater Prof. Bourauel und meinem Zweitbetreuer Dr. Keilig.

Sämtliche Versuche und Analysen wurden nach Einarbeitung durch Dr. Keilig von mir unter seiner Anleitung durchgeführt.

Wie bereits in Kapitel 2.1 erwähnt, baut die Fragestellung dieser Dissertation auf den Ergebnissen der Arbeit „Das gleichzeitige Vorhandensein von primärem und sekundärem Kiefergelenk bei der Maus“ von Frau Dr. Marlene Göbel (Göbel, 2023) auf. Als Basis dafür dienten 11 Kopfpräparate der Maus aus der Sammlung Radlanski (Prof. Dr. Dr. Radlanski, Abteilung Orale Struktur- und Entwicklungsbiologie, Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, dortige Tierversuchsgenehmigung LAGeSo T0110/11). Die Erstellung der histologischen Schnittserien, sowie die Digitalisierung und das Erstellen der 3D-Modelle mittels dem Programm AnalySIS, war nicht Teil dieser Arbeit.

Die 3D-Modelle der Entwicklungsstufen E18, E20, P2 und P4 wurden mir von der Arbeitsgemeinschaft Radlanski zur Verfügung gestellt und wie in Kapitel 2 beschrieben weiterverarbeitet. Alle in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Simulationen an diesen Modellen wurden von mir selbst durchgeführt und ausgewertet.

Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde unter Anleitung von Dr. Keilig von mir eigenständig generiert.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich einen besonderen Dank an Herrn Prof. Dr. rer. nat. C. Bourauel, Stiftungsprofessur für Oralmedizinische Technologie, für die Überlassung dieses interessanten Themas aussprechen, sowie die unkomplizierte Betreuung mit schnellen Antworten und Hilfestellungen.

Ebenfalls möchte ich mich auch herzlichst bei Herrn Dr. rer. nat. L. Keilig für die umfangreiche und geduldige Betreuung, besonders beim Erstellen der FE-Modelle und Simulationen mit der zeitintensiven Fehlersuche, bedanken.

Des Weiteren geht mein Dank an Herrn Prof. Dr. Dr. R. J. Radlanski, Frau Dr. M. Göbel und weitere Mitwirkende der Arbeitsgemeinschaft Radlanski der Charité-Universitätsmedizin Berlin, für das zur Verfügung stellen der 3D-Daten mit Inspiration zum Verfassen dieser Promotionsarbeit.

Von Herzen möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Eltern und meinem Mann bedanken. Ohne sie wäre mein Studium und diese Promotion nicht möglich gewesen. Ich danke meinen Eltern, die mich stets bei allen meinen Vorhaben unterstützt haben. Ein großer Dank geht auch an meinen Mann, der mich immer ermutigt und mir die nötigen Freiräume geschaffen hat. Und nicht zuletzt danke ich meinem kleinen Sohn, der mich jeden Tag inspiriert und motiviert.