

KNOCHENENTWICKLUNG



Ph.D, Dr. Lendvai Dávid, Prof. Dr. Csillag András

Anatomie, Histologie und Embriologie Institut

2019.

Osteogenese und **ossification** bedeutet die Entwicklung des Knochengewebes aus Mesenchym

Formen der Knochenentwicklung:

primär (angiogen)

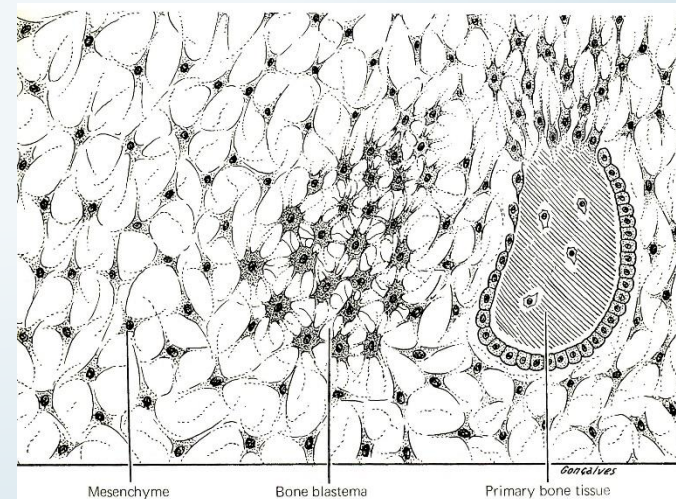
desmogen (direkt)

endochondral (indirekt)

Desmale Ossification

- direkte Entwicklung aus vaskularisiertem Bindegewebe
- mesenchymale Zellen differenzieren sich zu Osteoprogenitorzellen und danach zu Osteoblasten
- Bindegewebsknochen, Deckknochen
(Schädelkalotte, Mandibula, Clavicula etc.)

- **Desmale Ossification** beginnt mit einer **netzartigen Ablagerung** mesenchymaler Zellen
- **primäre Ossifikationspunkte**
- **Osteoblasten**
- Ausscheidung des Osteoids, danach Tropokollagen
- Verkalkung der Grundsubstanz und Differenzierung der Kollagenfaser
- die Osteoblasten einmauern sich
- die Osteoblasten werden zu **Osteozyten**
- Knochenbälkchen

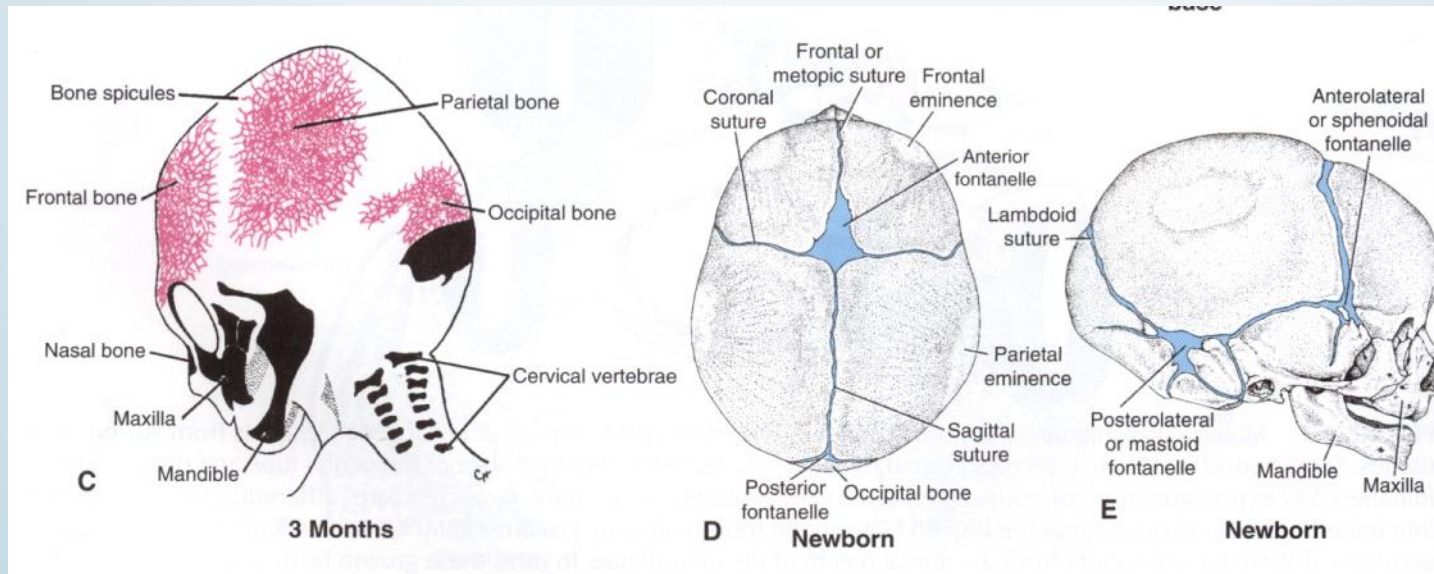


Knochenbälkchen wachsen aus den Ossifikationspunkten und verschmelzen als Geflechtknochen.

Eingemauerte Bindegewebsreste formen das Primäre Knochenmark

Durch Wachstum zusätzlicher Mesenchymzellen und Blutgefäßen kommt ein Sekundäres Knochenmark zustande

Bei Neugeborenen die entsprechenden Deckknochenteile behalten ein bindegewebiges Charakter - Fontanelle



Osteozyt

Periost

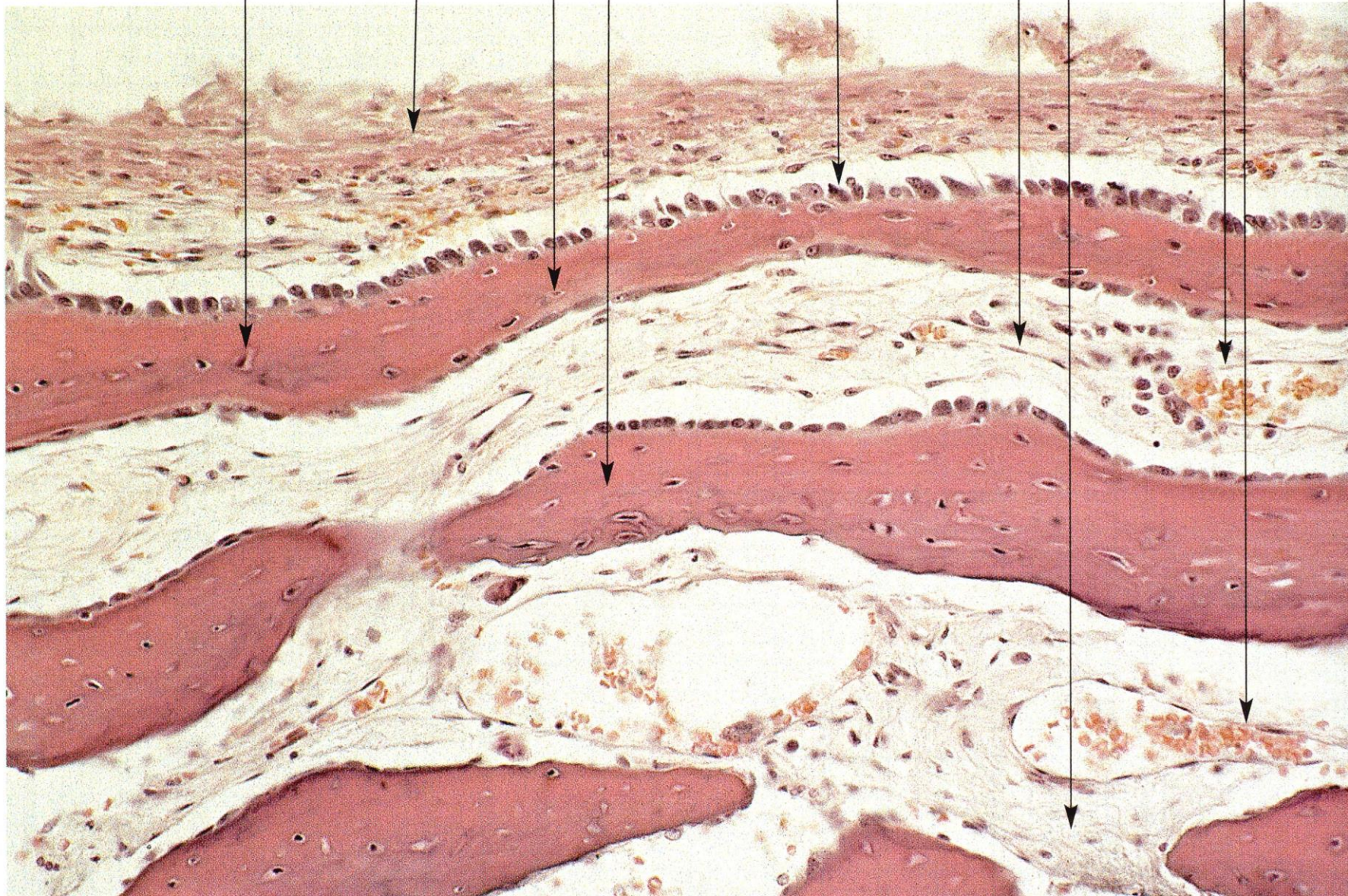
Knochenbälkchen

Osteoblasten

Bindegewebe

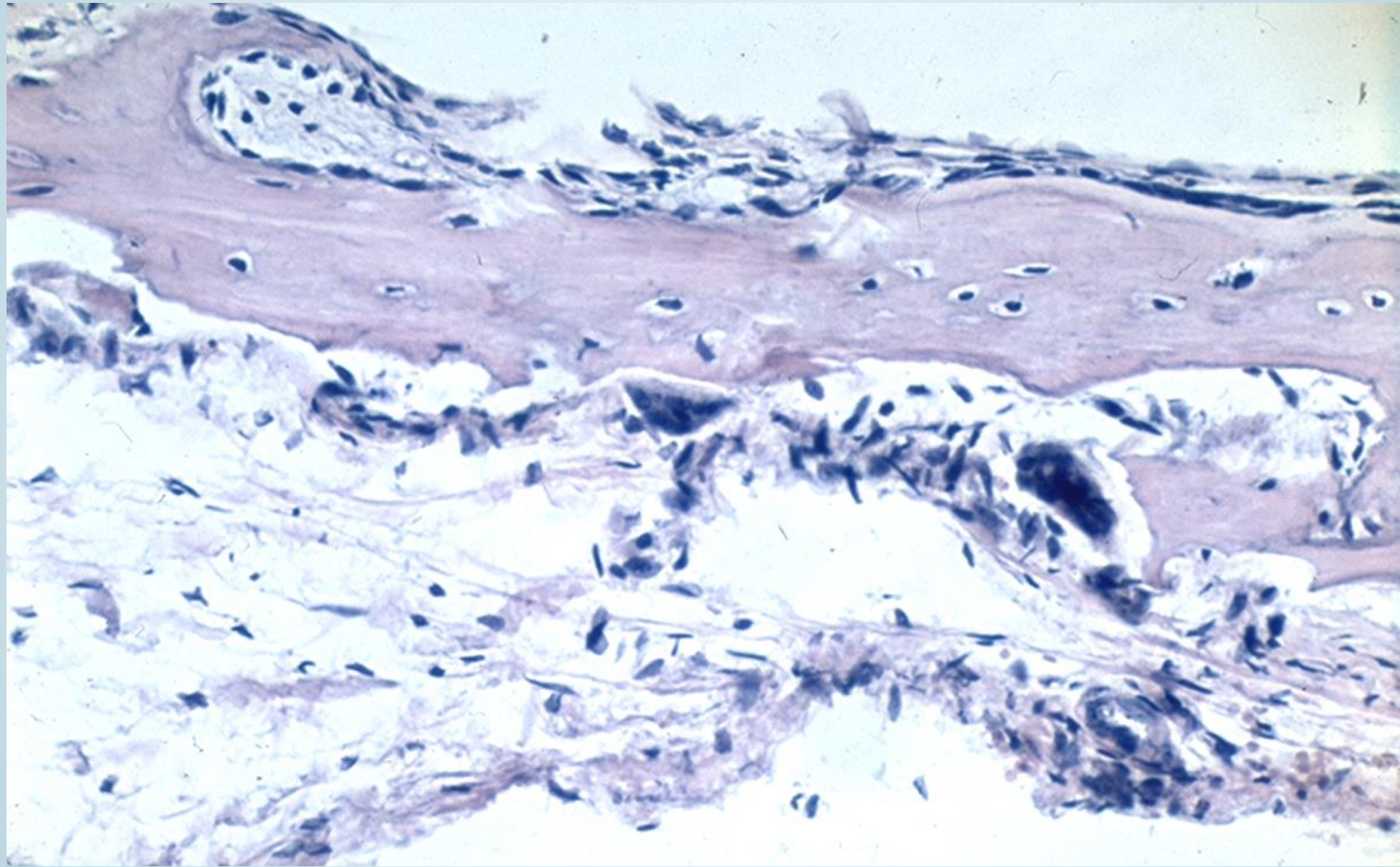
B.Gefäß

os

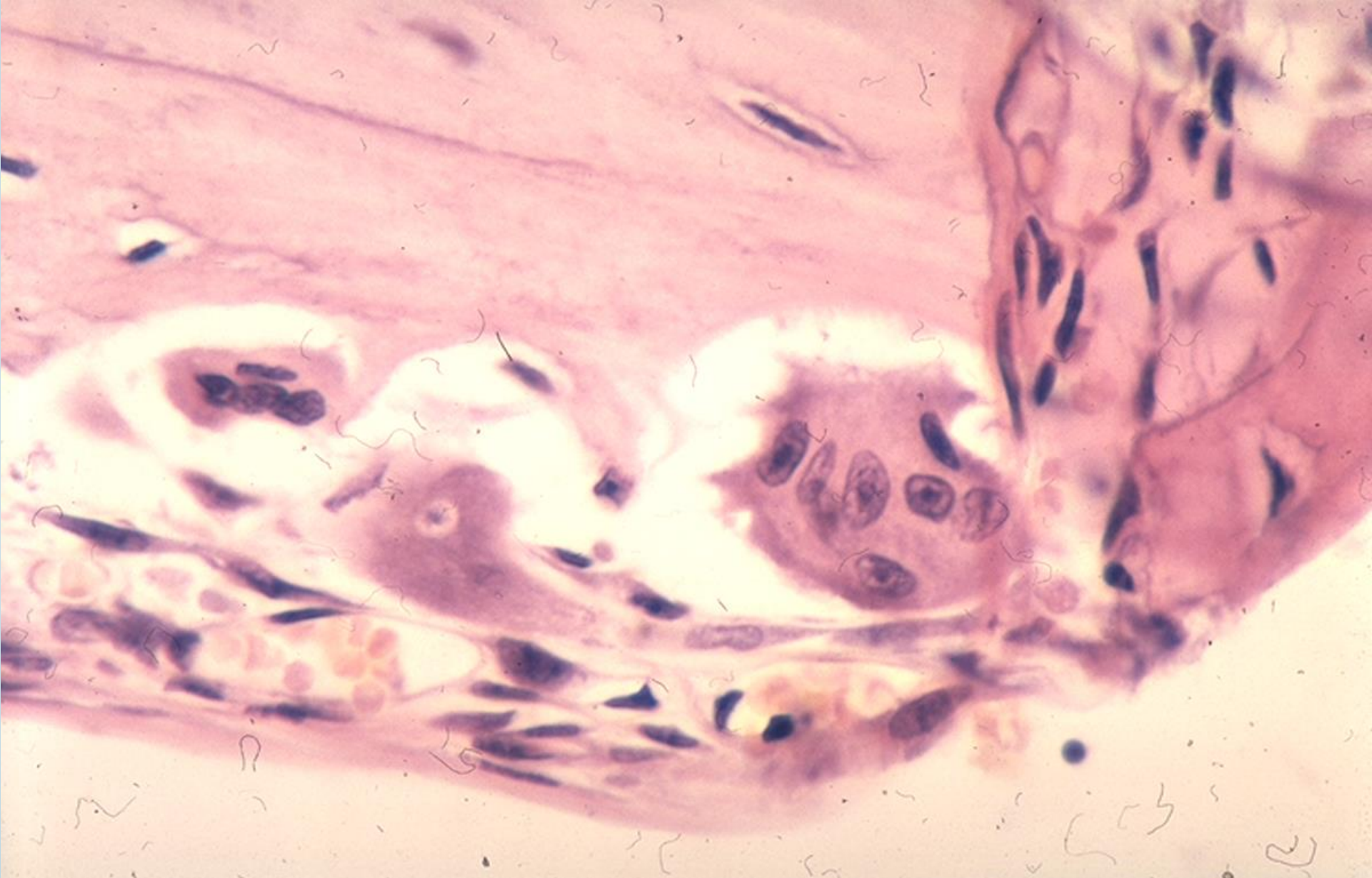




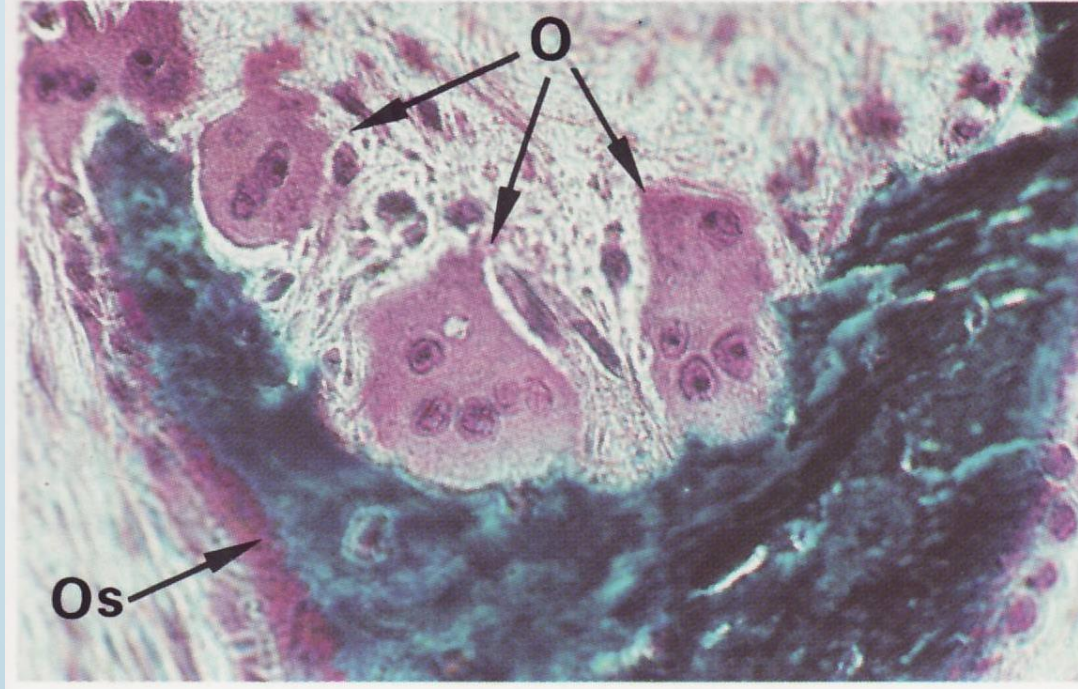
Osteoklasten



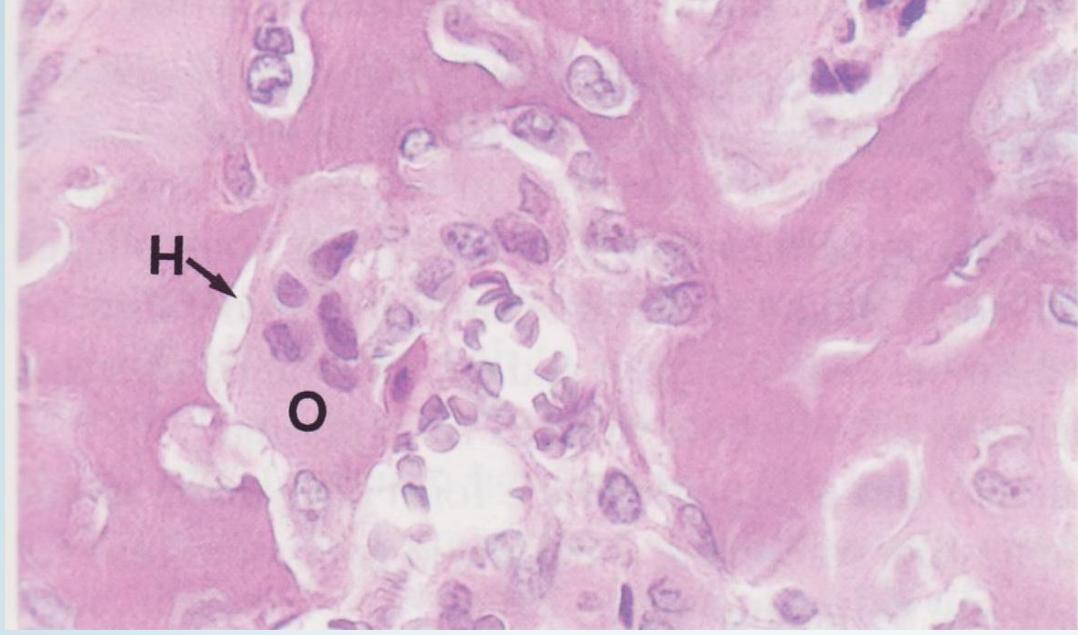
Osteoklast in Howshipscher Lakune



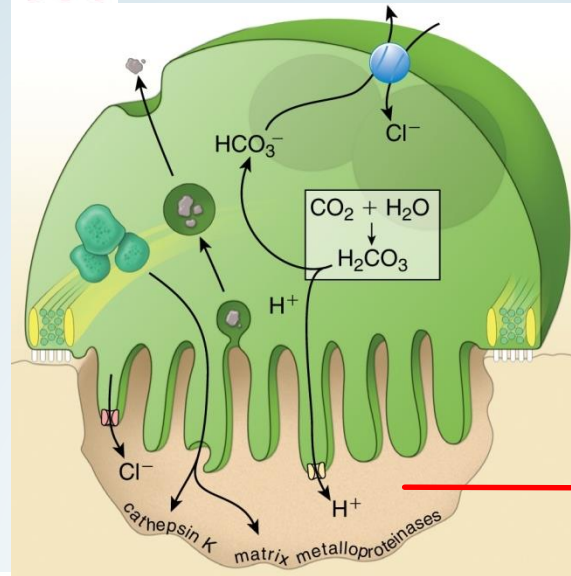
Goldner's trichrome



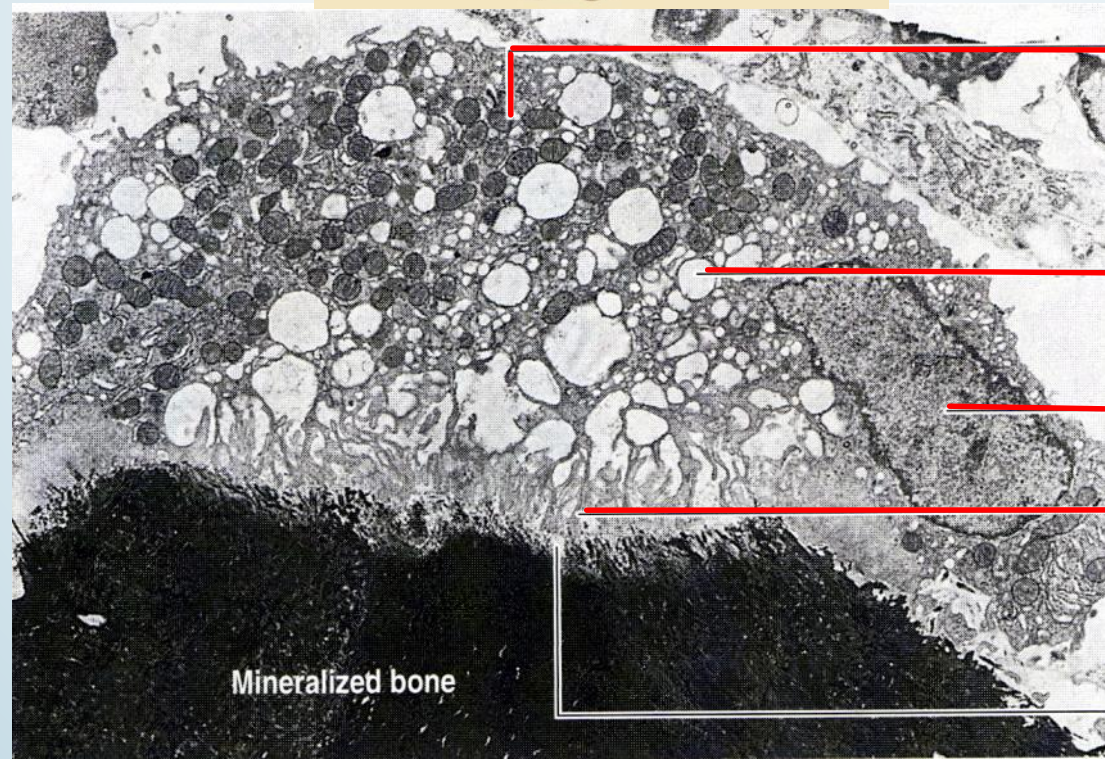
H&E



OSTEOKLASTEN



Howship-Lakune



Mitochondrien

saure Vesikel

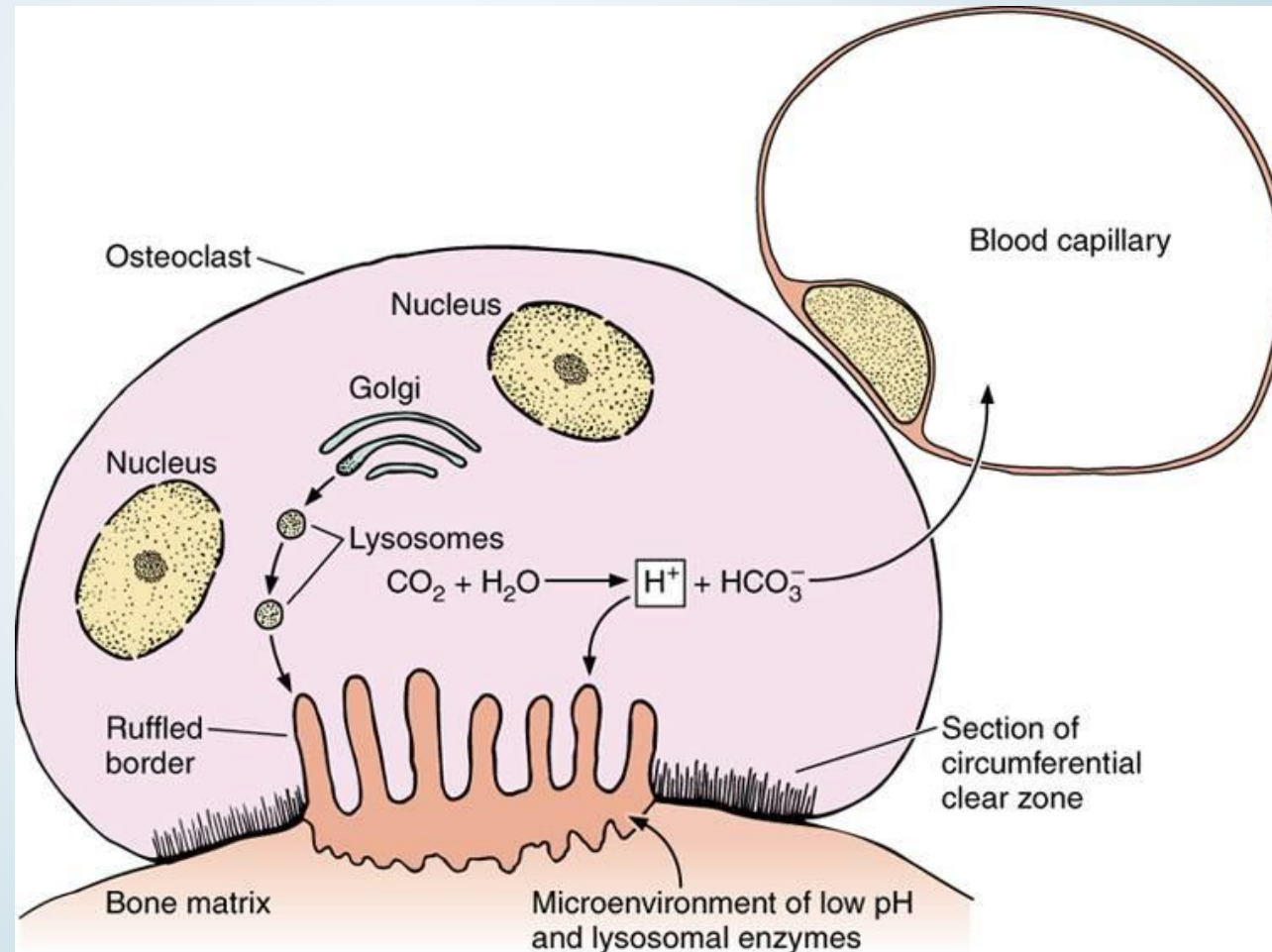
Zellkern

Faltensaum,
"Ruffled border"

Mineralized bone

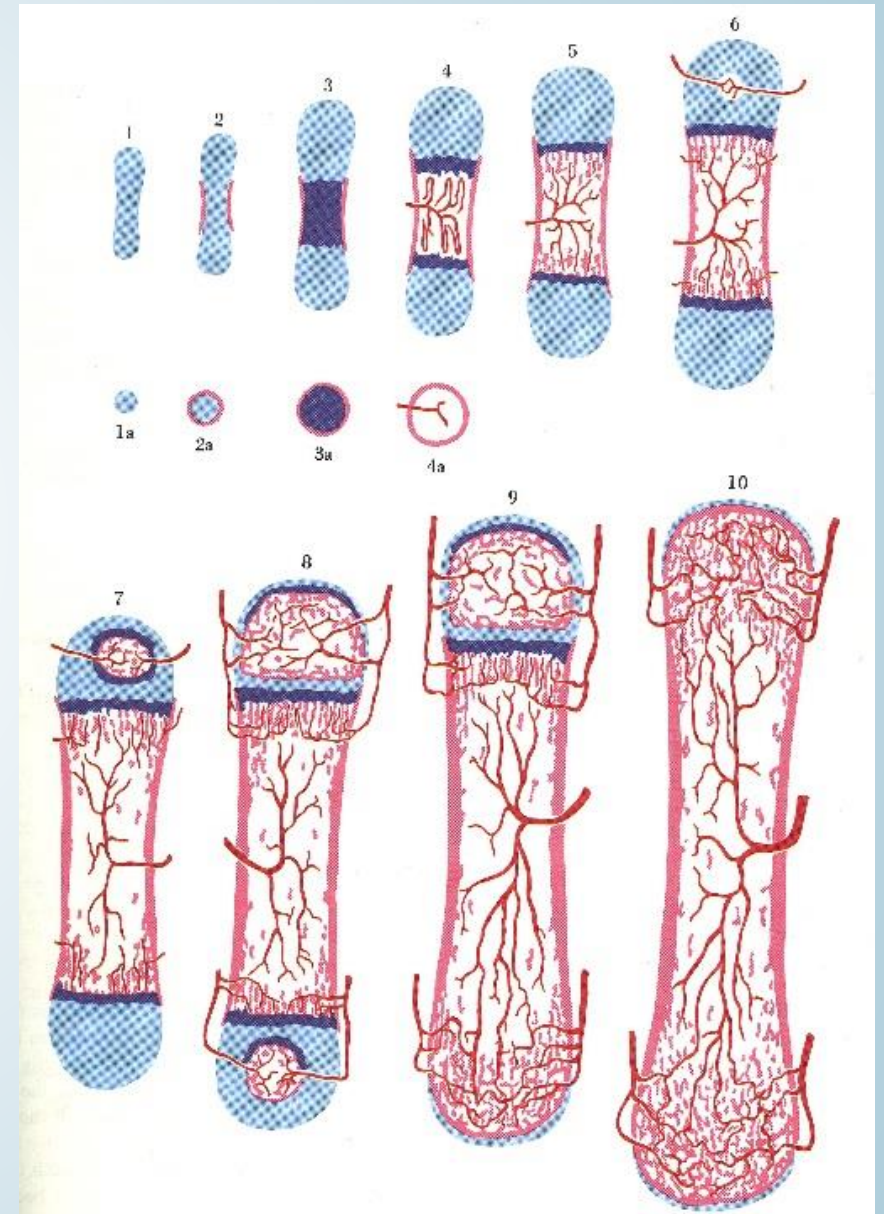
Osteoklasten

Mehrkernige Phagozyten die Kollagenase sowie andere proteolytische Enzyme absondern. Durch ihre Proton-pumpe ein saures Sekret wird hergestellt das die Knochenminerale auflöst.



Endochondrale ossification

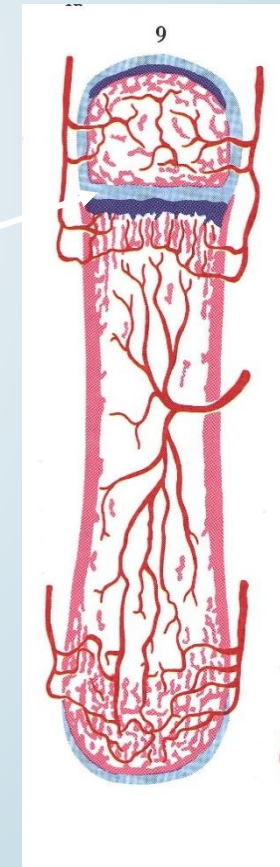
- knorpelige Anlage,
- Knochenmanschette um Diaphyse (desmale Ossification im Perichondrium)
- Hypertrophie der Chondrozyten in der mittleren Region der knorpeligen Anlage
- Verkalkung der Grundsubstanz
- Einwanderung periostaler Mesenchymzellen entlang Kapillaren
Chondroklasten, Osteoblasten und Osteoclasten entstehen



Zonen der endochondralen Ossifikation

1. Ruhezone (Reservezone)
2. Proliferationszone (Säulenknorpel)
3. Reifungszone (Hypertrophie, Blasenknorpel)
4. Degenerationszone (Verkalkung, Blasenknorpel)
5. Eröffnungszone (mesenchymale Invasion)

Wachstumsfuge (Epiphysenfuge) als Reifezeichen



Normal

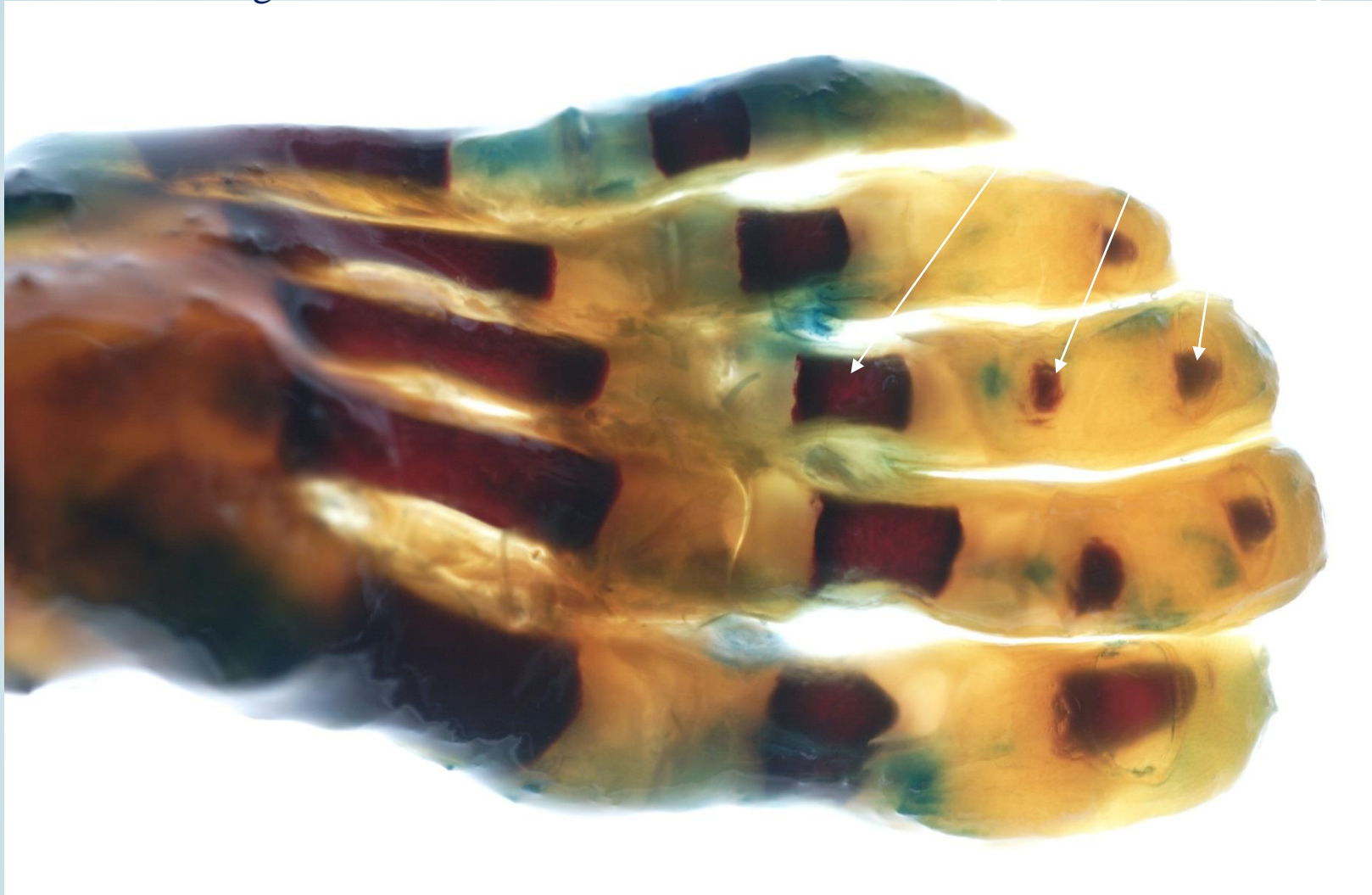


Achondroplasie



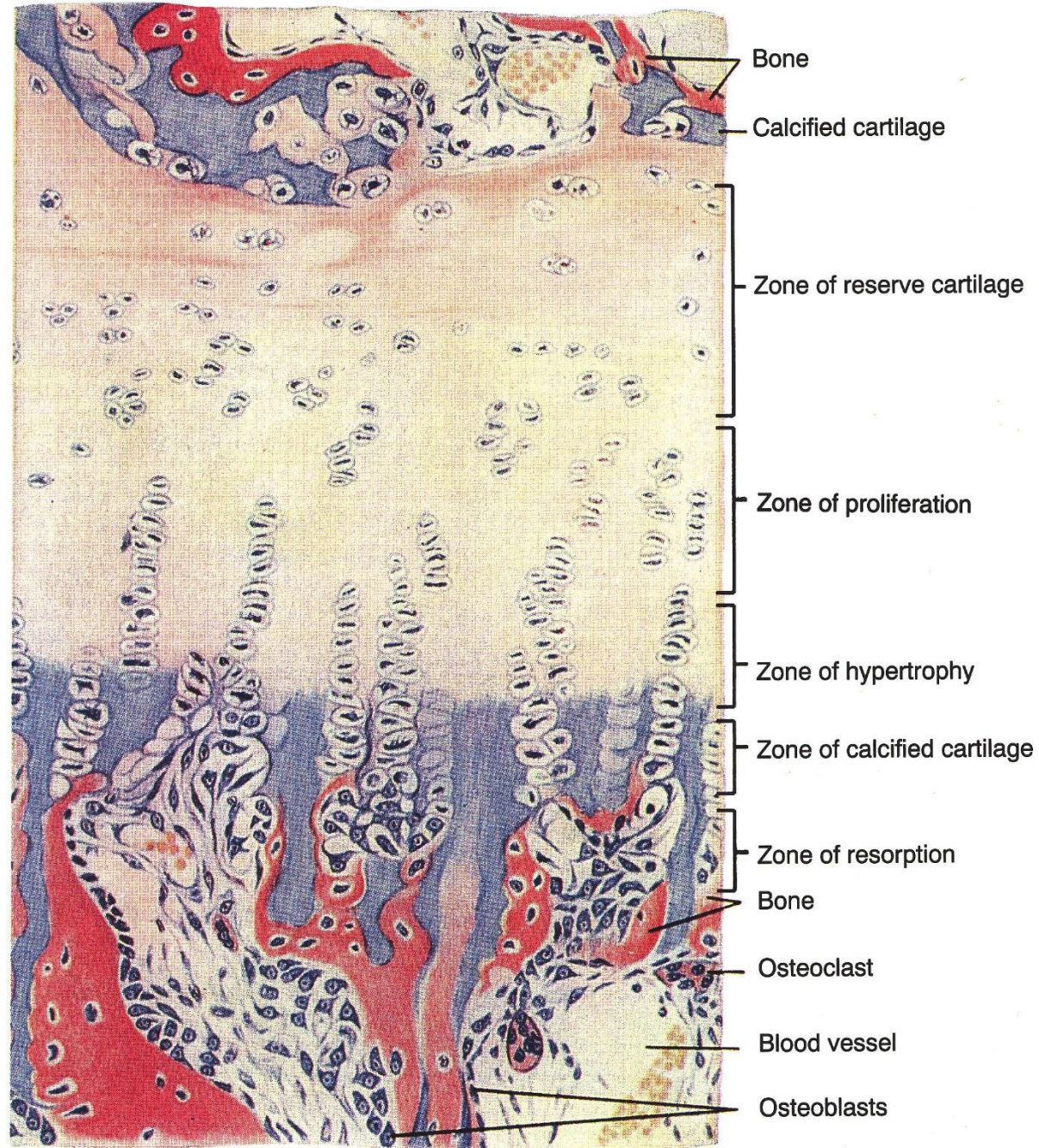
Fetaler Fuß, 20 Wochen alt, Alisarinrot Färbung
Glycerin Aufhellung

Ossifikationskerne
in den Diaphysen



Präparat von Dr. med. Szabolcs Benis
Anatomisches Institut, Budapest

Epiphysis



Bone

Calcified cartilage

Zone of reserve cartilage

Zone of proliferation

Zone of hypertrophy

Zone of calcified cartilage

Zone of resorption

Bone

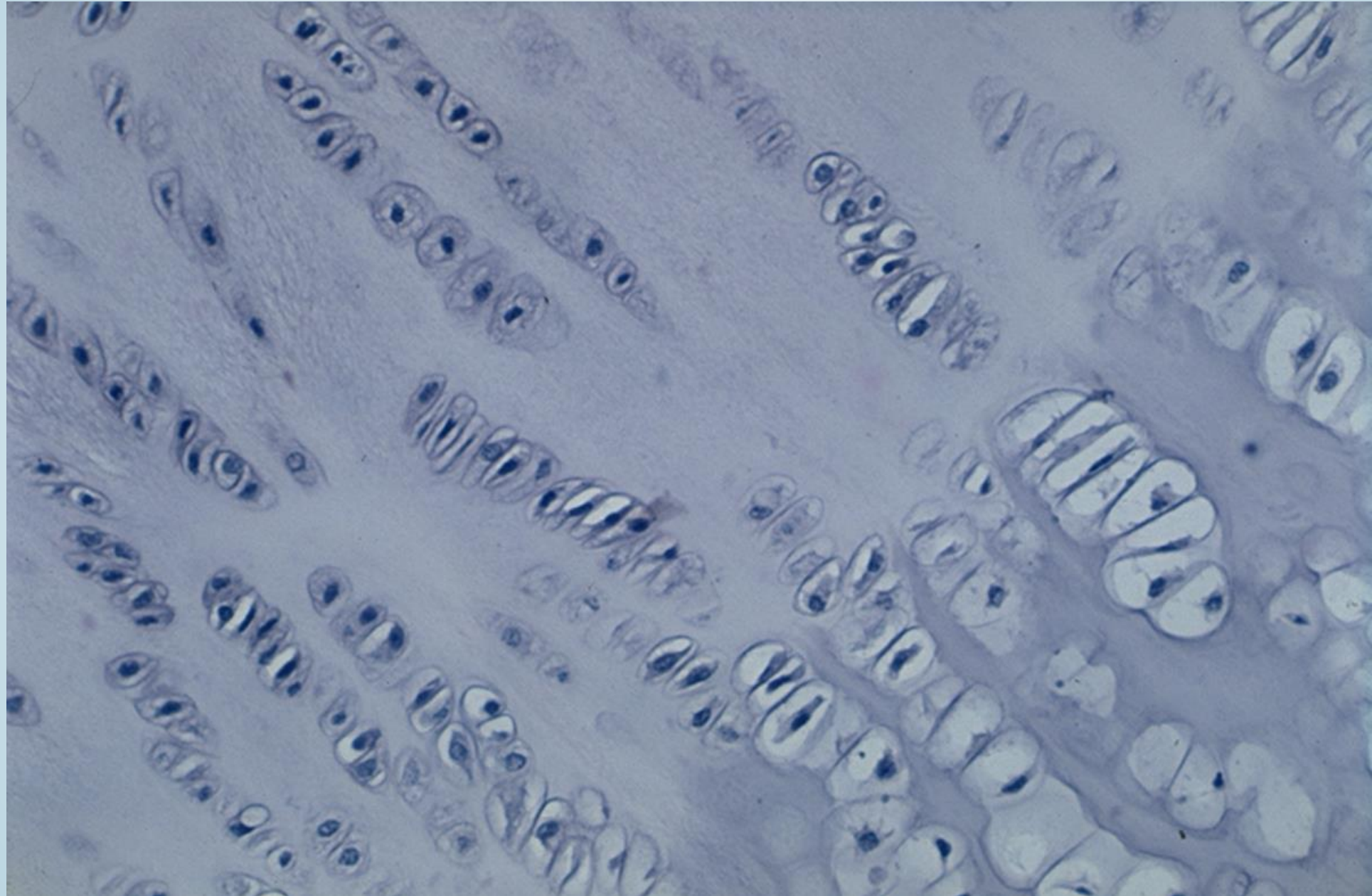
Osteoclast

Blood vessel

Osteoblasts

Diaphysis

Säulenknorpel und Blasenknorpel



Blasenknorpel

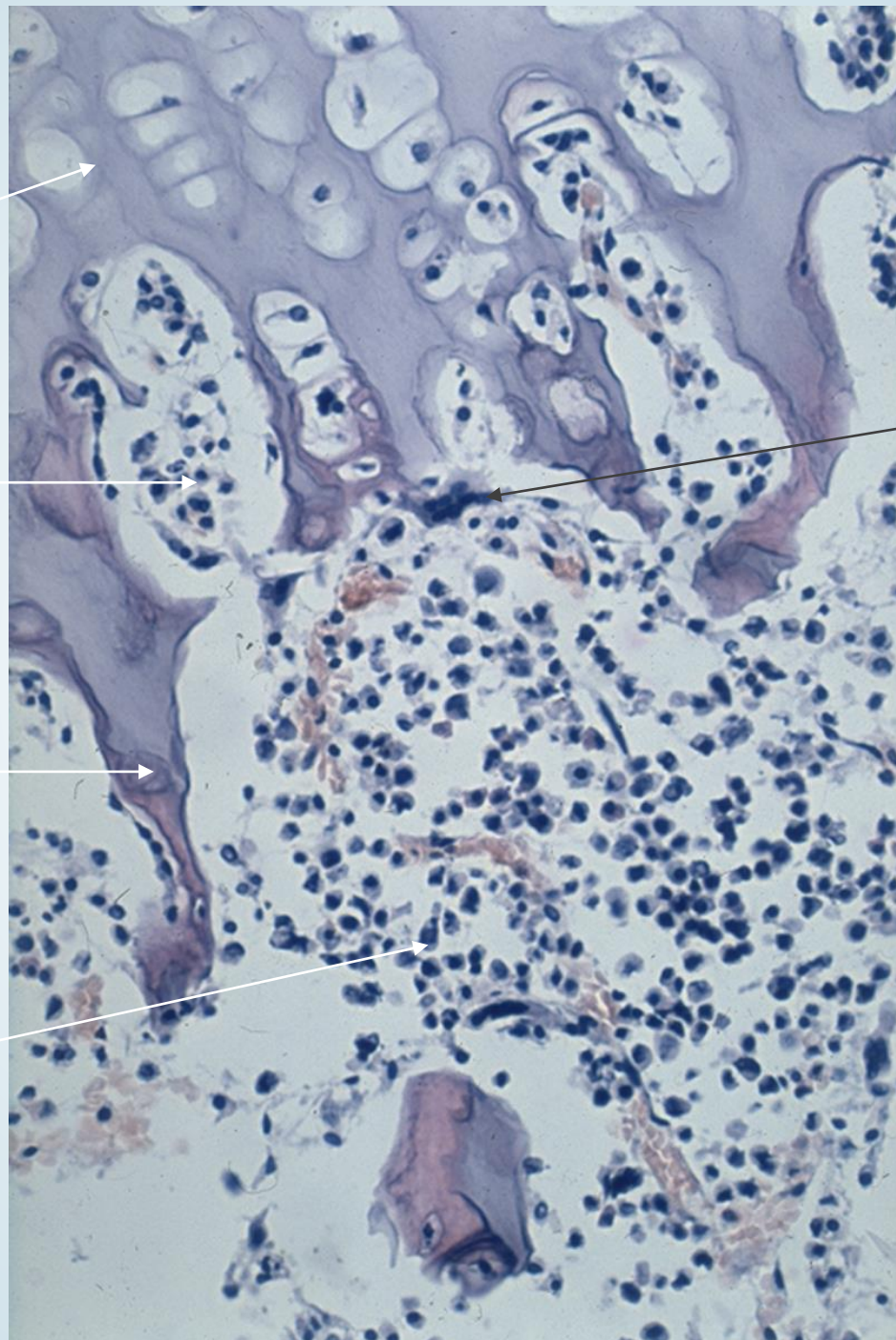
Eröffnungszone

(Knorpel-Knochen-Grenze,
Zone d. mesenchymalen
Invasion)

Knochenbälkchen

(Knochenanbauzone)

Primäres
Knochenmark



Chondroklast

KNOCHENUMBAU-KNOCHENERSATZ

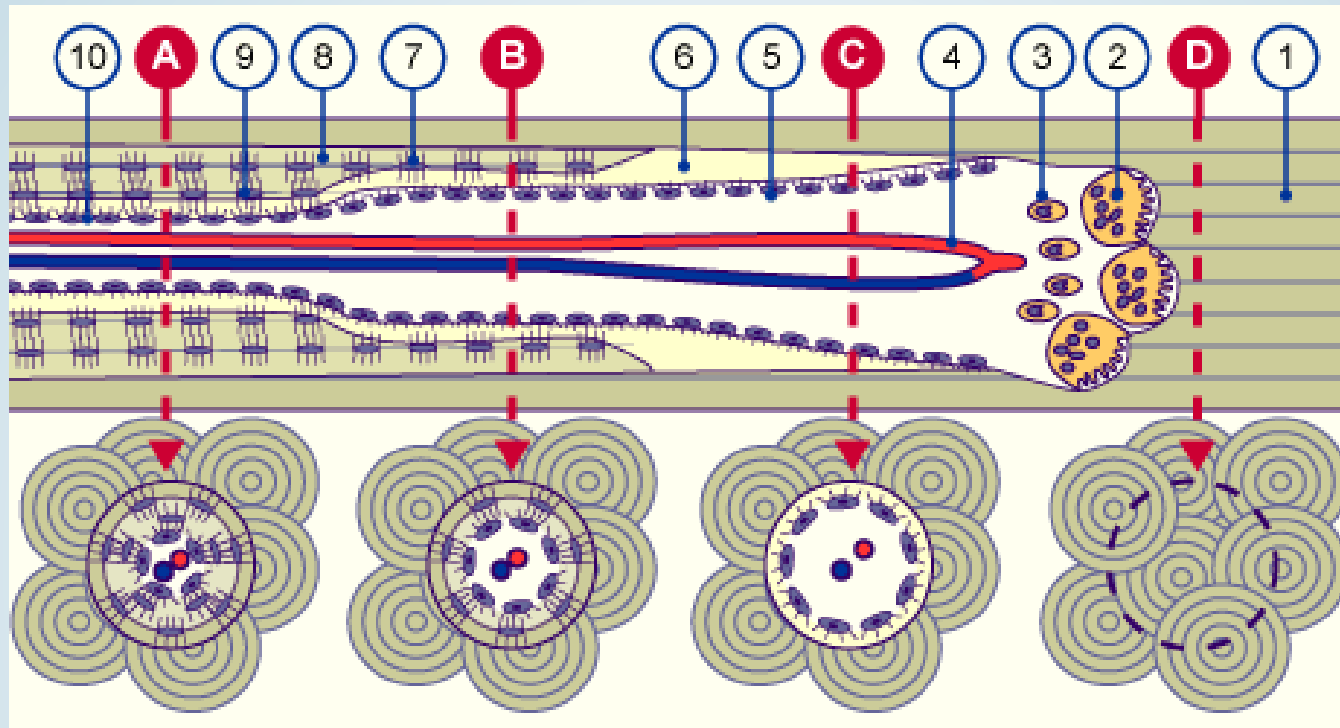
Das Knochengewebe ist keine ruhende Masse sondern ständigem Umbau unterworfen. Während des Wachstums wird der unreife Geflechtknochen durch die definitive Form des Lamellenknochens ersetzt. Auch bei ausgewachsenem Skelett werden jährlich 10% umgebaut. Dieser ständige Umbau dient folgenden Zwecken:

Vorbeugung gegen Materialermüdung

funktionelle Anpassung an herrschende Belastung

Reparatur von Mikrotraumen

Mobilisierung von Calcium



- | | | | |
|----|----------------------------|-----|--------------------------------------|
| 1. | Kompakta | 6. | Osteoid |
| 2. | Osteoklasten | 7. | Lamelle mit eingemauerten Osteozyten |
| 3. | monozytäre Vorläuferzellen | 8. | mineralisierte Knochensubstanz |
| 4. | Blutgefäß in Havers Kanal | 9. | weitere Lamelle |
| 5. | Osteoblasten an Wand | 10. | Endost |

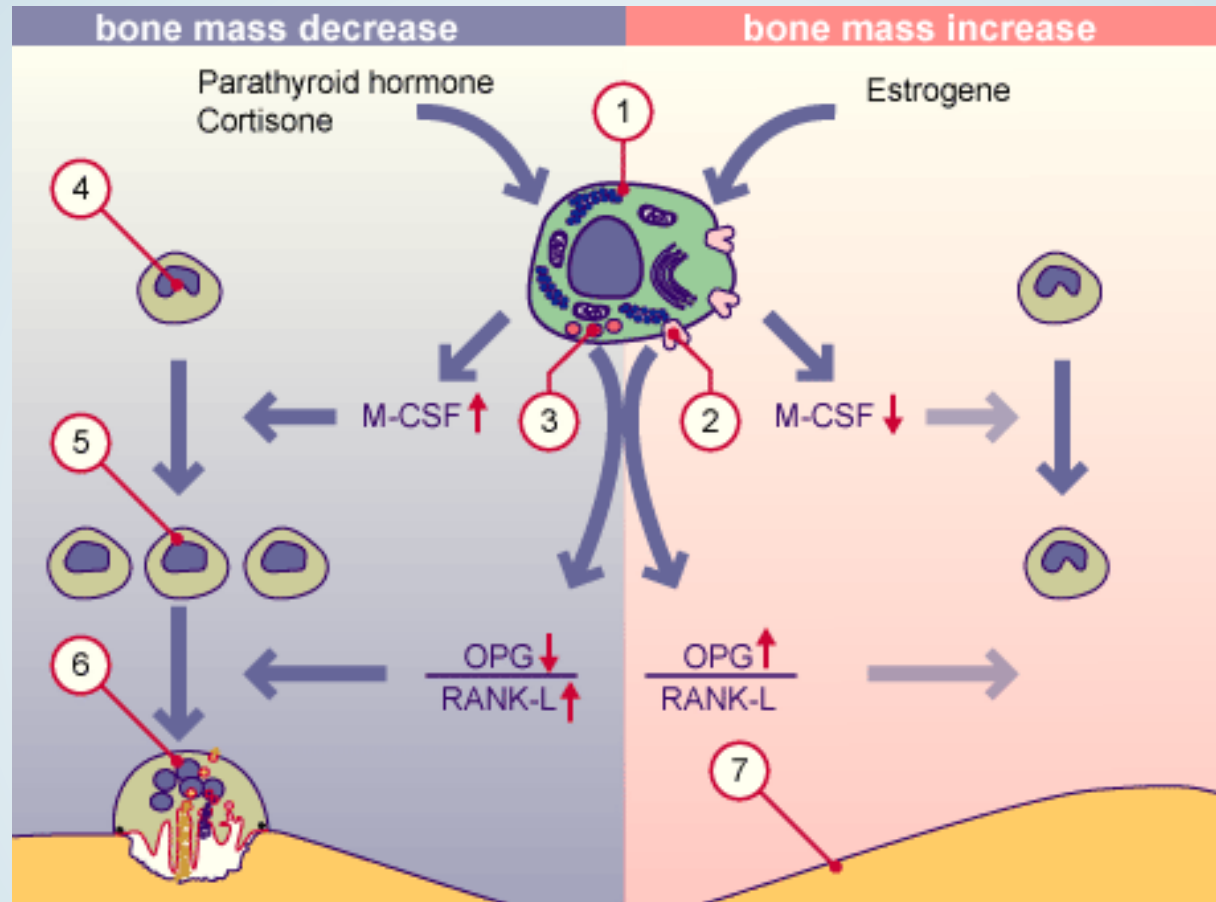
REGULATION DES SEKUNDÄREN KNOCHENUMBAUES

Das Glykoprotein Osteoprotegerin (OPG) bzw. seiner Ligand RANK-L (Receptor Activator of Nuclear factor κ B Ligand) befinden sich auf der Osteoblastenoberfläche.

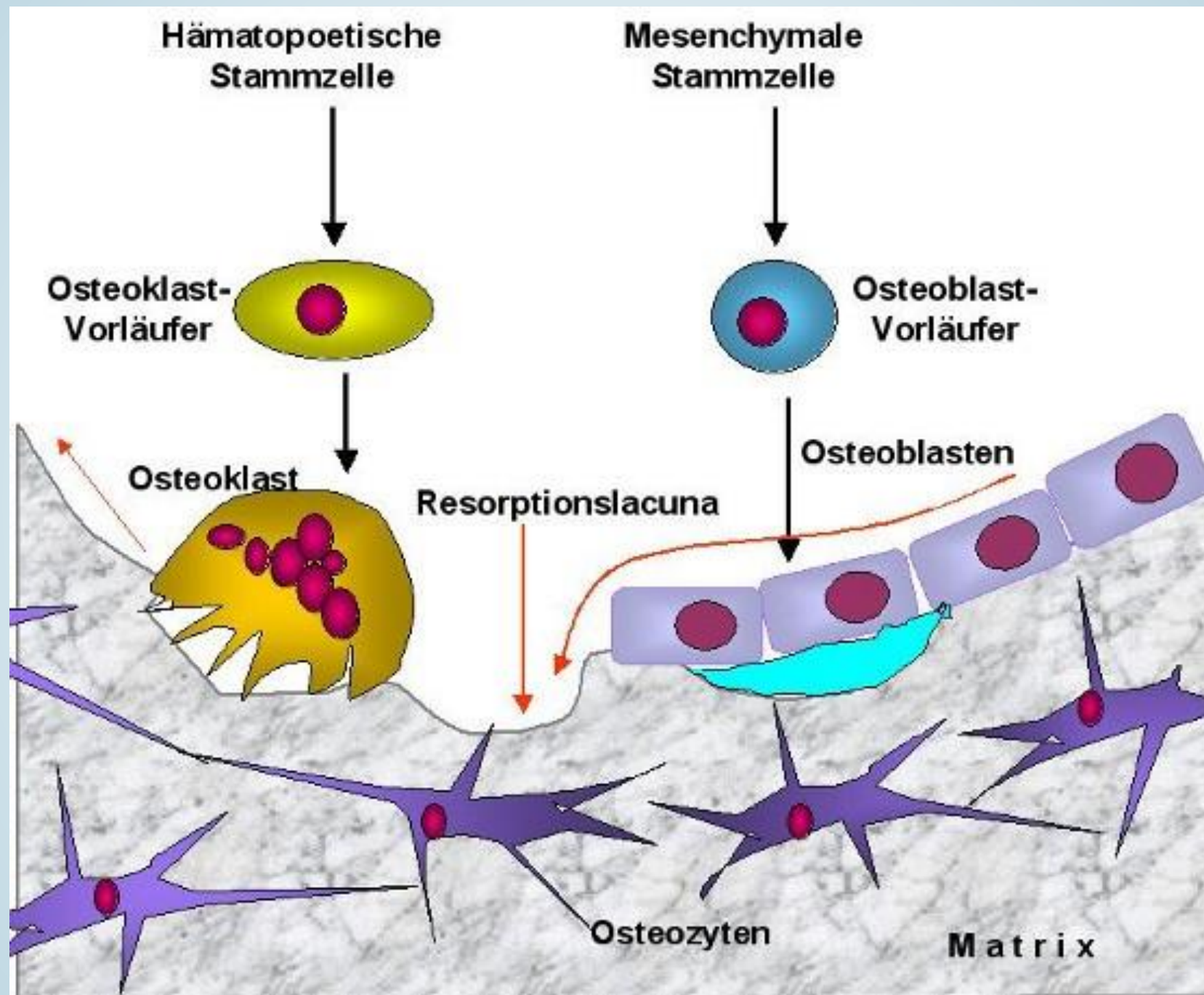
OPG/RANK-L/RANK-System. Wichtig ist der OPG/RANK-L Quotient.

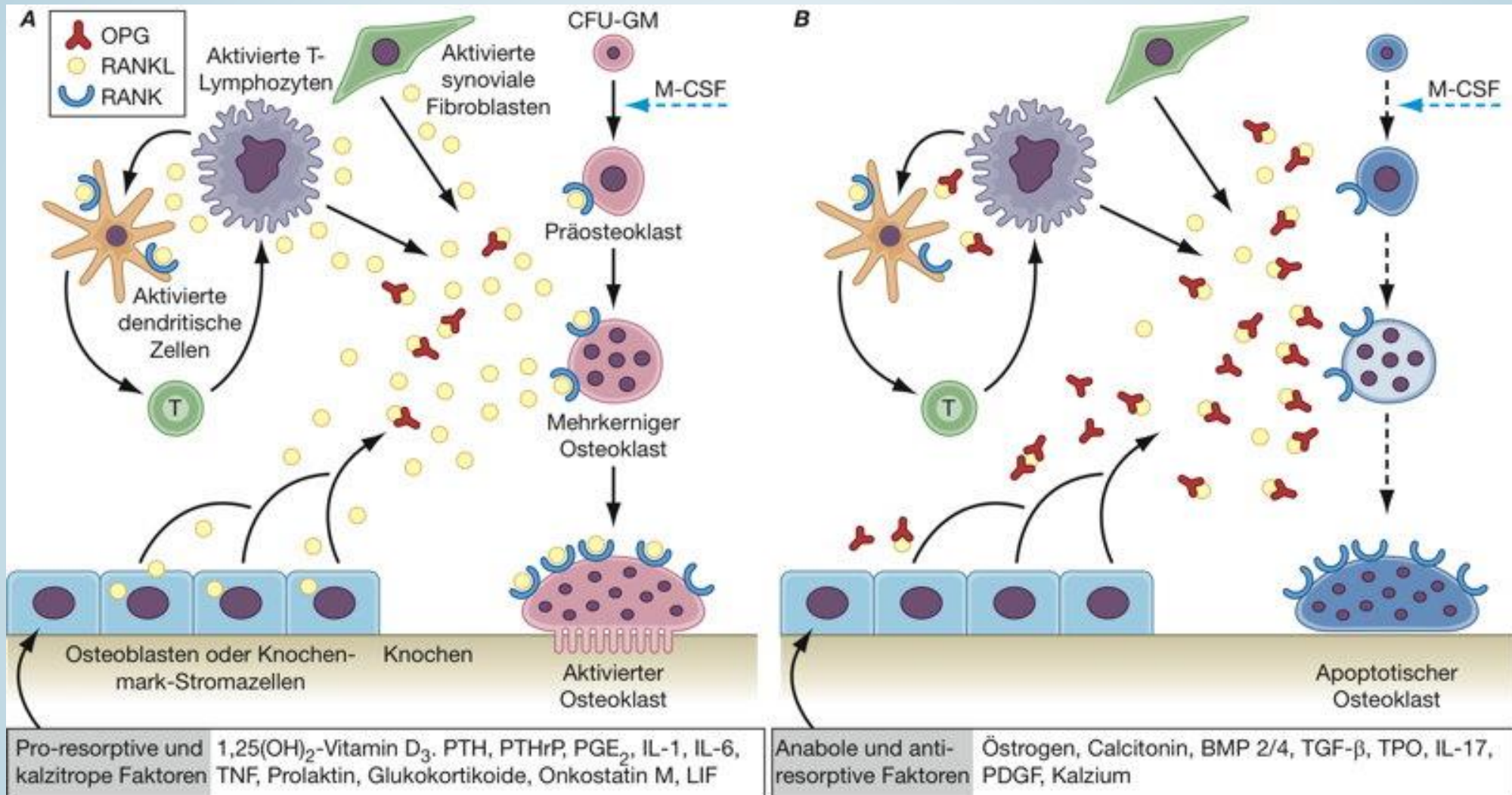
Das Parathormon senkt diesen Quotienten durch Blockierung der OPG-Produktion und Erhöhung der RANK-L auf der Osteoblastenoberfläche.

Östrogen hingegen bewirkt eine Stimulierung der Osteoblasten mit vermehrter Produktion des Osteoprotegerins, also eine Erhöhung des OPG/RANK-L Quotienten und verhindert dadurch den Knochenabbau, weil alle RANK-L Liganden besetzt sind. Die Osteoklasten-Vorläufer können also nicht aktiviert werden.



- | | | | |
|----|------------------------|----|------------------------|
| 1. | Osteoblast | 5. | Makrophagen-Vorläufer |
| 2. | RANK-L | 6. | aktivierter Osteoklast |
| 3. | Osteoprotegerin | 7. | Knochen |
| 4. | Makrophagen-Stammzelle | | |





Aus: Harrisons Innere Medizin, 18. Auflage (Copyright: ABW Wissenschaftsverlag GmbH)

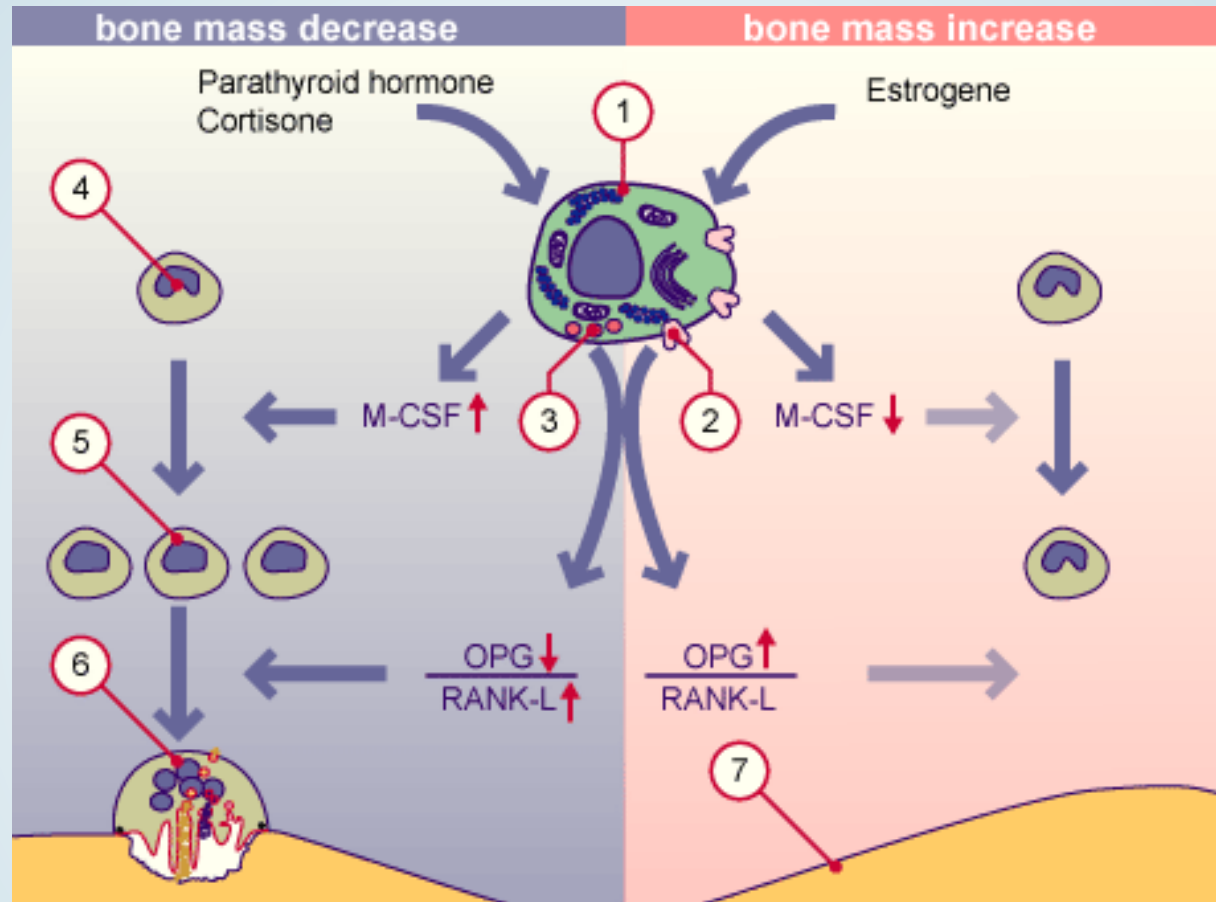
STEUERUNG VOM SEKUNDÄREN KNOCHENUMBAU

Das Glykoprotein Osteoprotegerin (OPG) bzw. seiner Ligand RANK-L (Receptor Activator of Nuclear factor κ B Ligand) befinden sich auf der Osteoblastenoberfläche.

OPG/RANK-L/RANK-System. Wichtig ist der OPG/RANK-L Quotient.

Das Parathormon senkt diesen Quotienten durch Blockierung der OPG-Produktion und Erhöhung der RANK-L auf der Osteoblastenoberfläche.

Östrogen hingegen bewirkt eine Stimulierung der Osteoblasten mit vermehrter Produktion des Osteoprotegerins, also eine Erhöhung des OPG/RANK-L Quotienten und verhindert dadurch den Knochenabbau, weil alle RANK-L Liganden besetzt sind. Die Osteoklasten-Vorläufer können also nicht aktiviert werden.



- | | | | |
|----|------------------------|----|------------------------|
| 1. | Osteoblast | 5. | Makrophagen-Vorläufer |
| 2. | RANK-L | 6. | aktivierter Osteoklast |
| 3. | Osteoprotegerin | 7. | Knochen |
| 4. | Makrophagen-Stammzelle | | |

STIMULIERUNG DER ENTWICKLUNG VON ZELLTYPEN AM KNOCHENBAU

- *Osteoklastogenese*

Progenitorzelle (MMS Linie)

Makrophag

Myeloide dendritische Zelle

Hemmungsfaktoren Förderungsfaktoren

RANKL, M-CSF, TNF α

OPG, GM-CSF, IFN γ , INF β , IL4, IL10,

IL1, IL6, IL15, IL17

IL13



Osteoklast (OC) Vorläuferzelle

(mit CD 117/c-kit oberflächl. Markiersubst.,
und CD 14+)

Vorkommen: Knochenmark, Blut und Milz (!)



- *Osteoblastogenese*

Multipotente mesenchymale Progenitorzelle

Cbfa1/Run2/Osterix
(BMP-Familie)

Wnt

osteogenetische Richtung

Primäre Osteoblastlinie

G-CSF (Granulozyt stimul. Faktor)

M-CSF (Monozyt stimul. Faktor)

IL1, IL6, Lymphotoxin, TGF β , TNF α , allgem. Förderung von der Hämatopoese

Reifer Osteoblast

Hemmungsfaktoren
Phosphatase, Sialoprotein,
Osteopontin

Absonderung v. alkal. TNF α , IL1

Osteocalcin,

Osteozyt



Knochenersatz in der Zahnmedizin

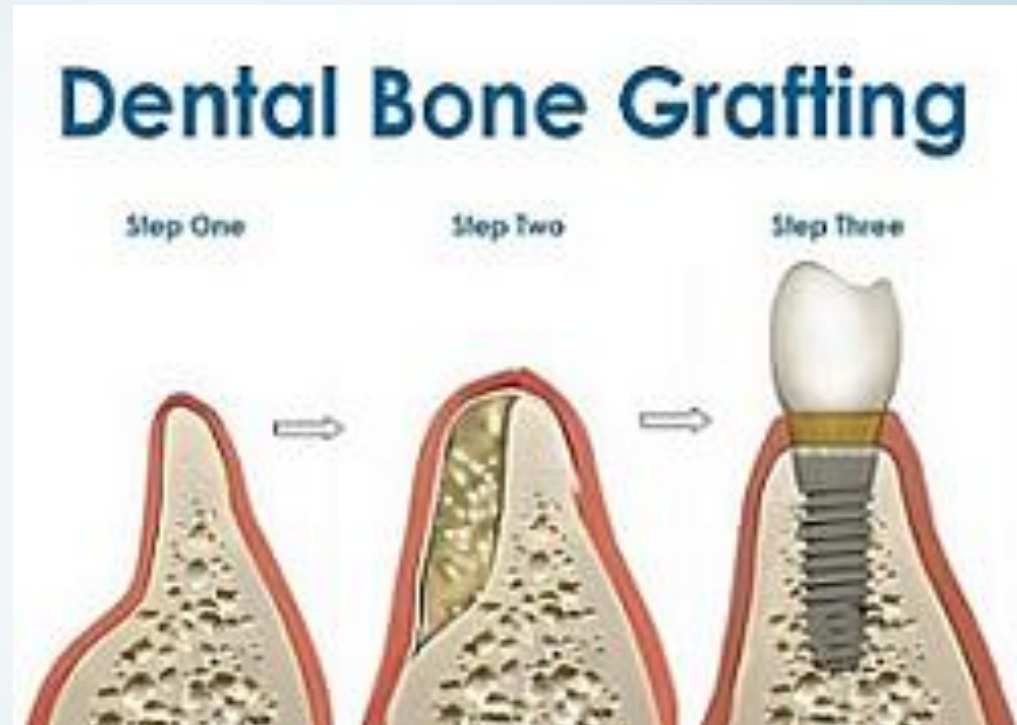


Autologes Knochenersatzmaterial

Allogenes Knochenersatzmaterial

Xenogenes Knochenersatzmaterial

Synthetisches (Alloplastisches)
Knochenersatzmaterial



Verwendungen: Implantate, Prothesen,
Kieferaufbau, Mund-, Gesicht-, und
Kieferchirurgie