

# Aufbau, Entwicklung und Heilung des Knochens

Hauptvorlesung Chirurgie Sommersemester 2019

Dr. rer. nat. Wolfgang Metzger



**UKS**  
Universitätsklinikum  
des Saarlandes

3. Mai 2019

**SAARLAND**  
[www.unfallchirurgie-homburg.de](http://www.unfallchirurgie-homburg.de)

# Aufbau des Knochens



**-206-214 Knochen im Körper**

**-Funktionen des Knochens:**

**statische Stützfunktion**

**Schutz (Schädel, Brustkorb)**

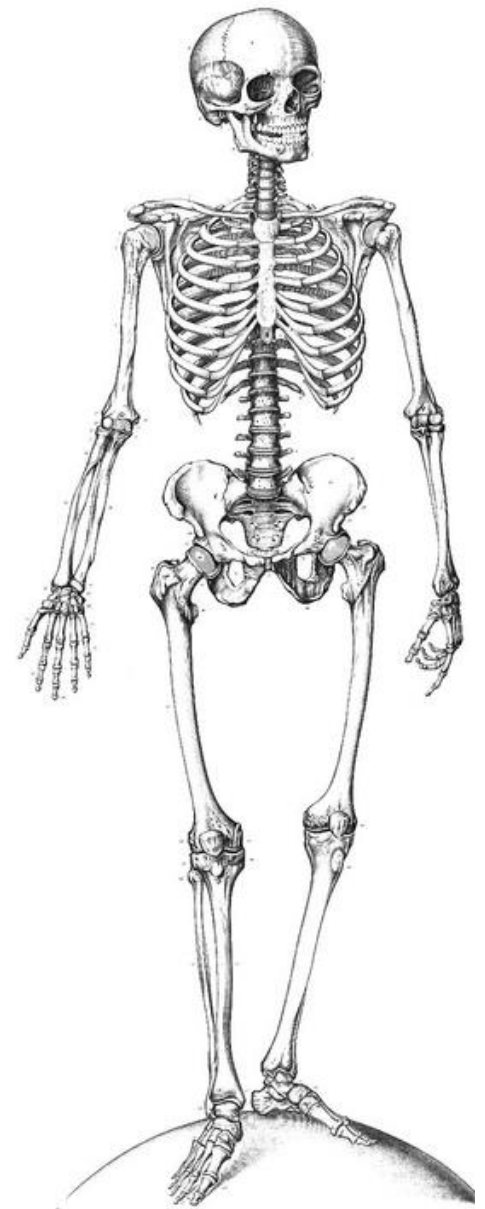
**Bildung der Blutzellen im roten Knochenmark**

**Speicher für Kalzium und Phosphat**

**-zusammen mit Zähnen härtestes Material im Körper**

**-Stabilität gegen Zug, Druck, Biegung und Drehung**

**-hohe Regenerationsfähigkeit**



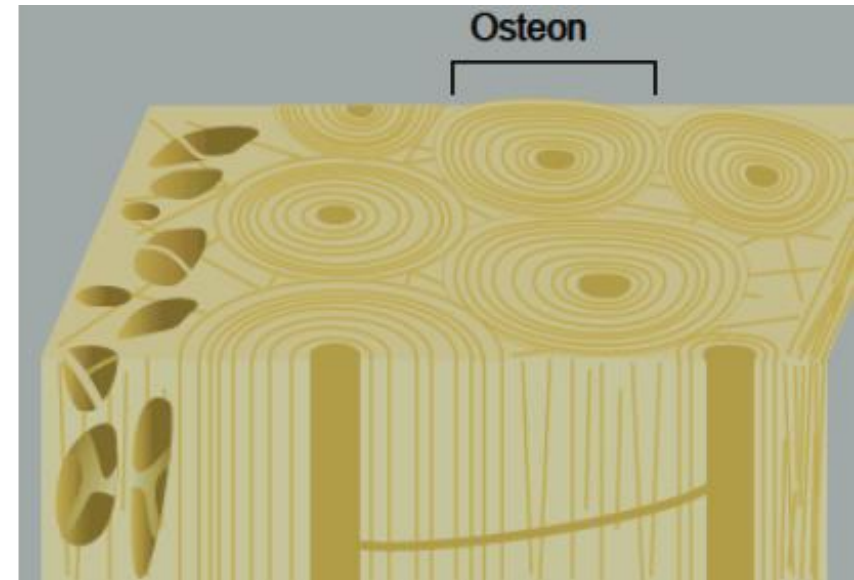
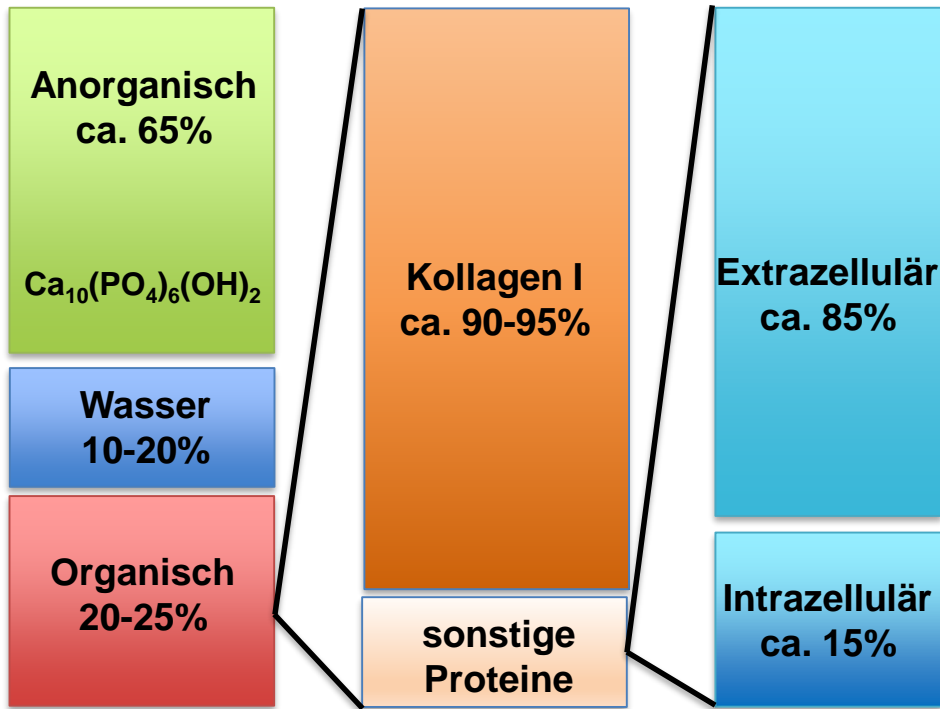
Quelle: <http://www.schulbilder.org>



**UKS**  
Universitätsklinikum  
des Saarlandes

**Aufbau Knochen**

**SAARLAND**  
[www.unfallchirurgie-homburg.de](http://www.unfallchirurgie-homburg.de)



Quelle: Felsenberg, D: Struktur und Funktion des Knochens. Pharmazie in unserer Zeit. Nr. 6. Seite 488-494 (2001)

-Osteon als Grundeinheit des kompakten Knochens

-Anordnung von Kollagen Fasern und Hartschubstanz hohe Festigkeit

## -Substantia compacta (Kortikalis) und Substantia spongiosa

-platte Knochen (Brustbein):

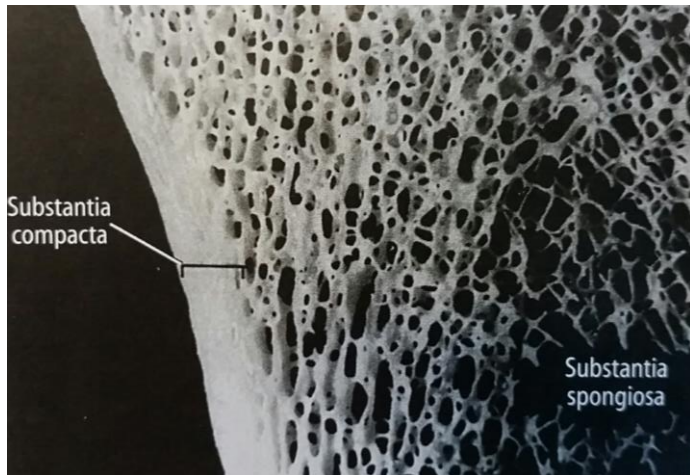
Lamina externa, Lamina interna, dünne Spongiosa (Diploë)

-kurze Knochen (Wirbelkörper): dünne Compacta, viel Spongiosa

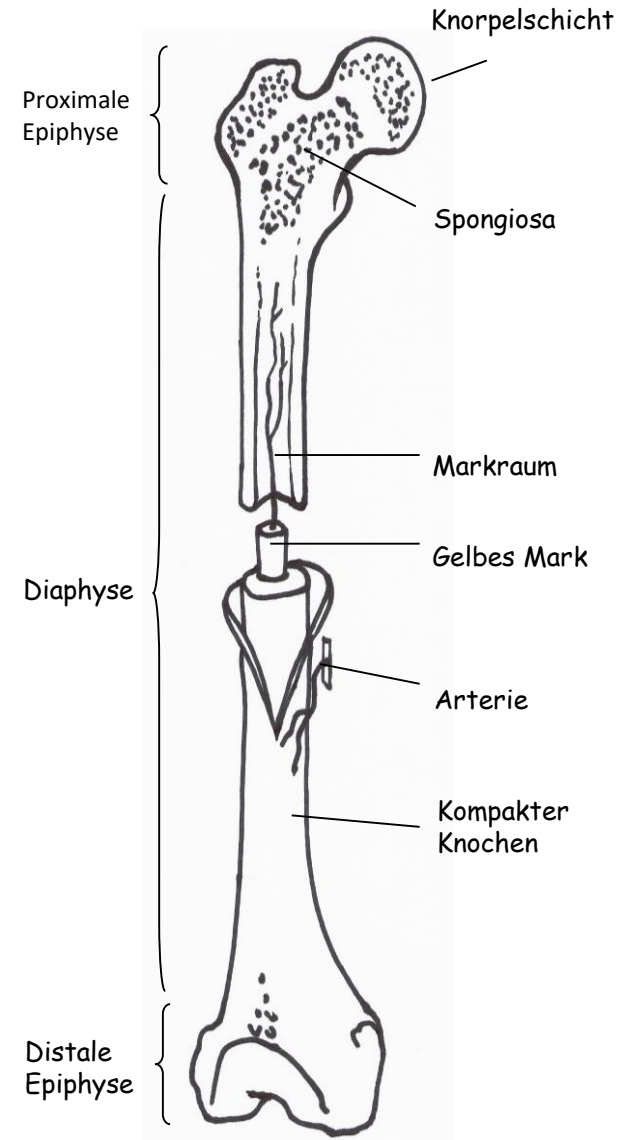
-lange Röhrenknochen (Femur, Humerus):

Diaphysen: dicke Compacta, wenig Spongiosa

Epiphysen: dünne Compacta, viel Spongiosa



Quelle: aus Mörike/Betz/Morgenthaler1997

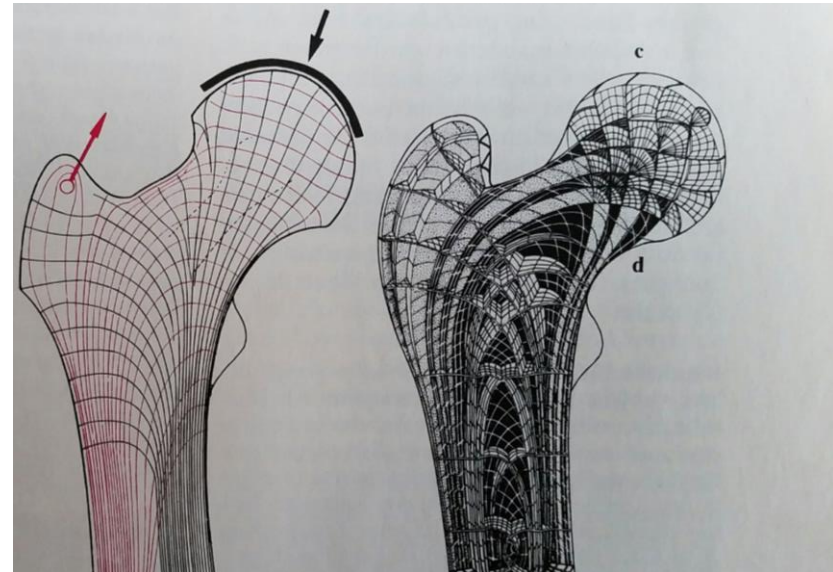




<http://depts.washington.edu/bonebio/ASBMRed/structure/femur.jpg>



<http://www.hamburg-gallery.de>



aus: Mörike/Betz/Morgenthaler1997

**-Zugkräfte: Kollagenfasern**

**-Druckkräfte: Mineralisierung**

**-Wolff'sches (Transformations-)Gesetz:**

**Kollagenfasern und Trabekelstruktur nach biomechanischen Kraftlinien**



# Die Knochenhäute

**-Bindegewebsschichten: äußeres Periost, inneres Endost**

**-Periost**

**Stratum fibrosum: faserreich, Fibroblasten, Sharpey-Fasern  
in Knochenmatrix**

**Stratum osteogenicum: zell-, nerven- und gefäßreich,  
Fibroblasten und Osteoprogenitorzellen (Frakturheilung!)**

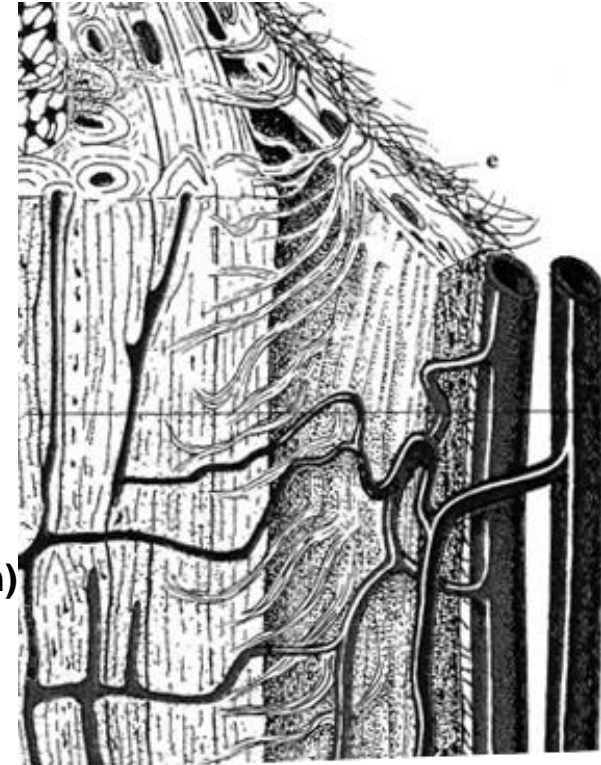
**sehr schmerzempfindlich (Frakturschmerz)**

**-Endost:**

**innere Knochenoberflächen (Knochenkanäle, Spongiosabälkchen)**

**trennt Markhöhle von Knochensubstanz**

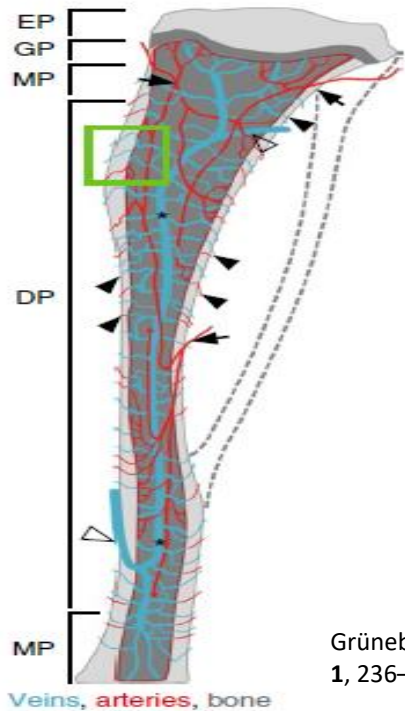
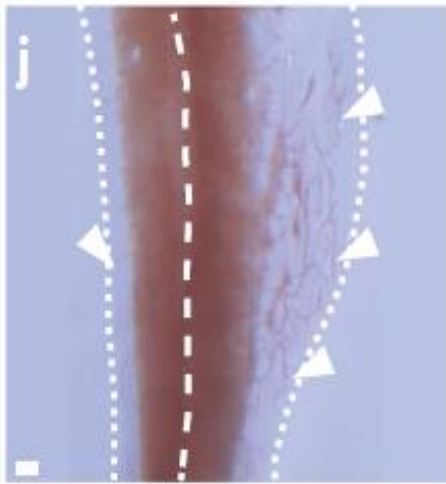
**viele Osteoprogenitorzellen**



*aus: Mörike/Betz/Morgenthaler 1997*

**wichtig für Ernährung der Osteozyten:**

**Blutgefäße, Volkmann-Kanäle**



Grüneboom et al. Nature Metabolism  
1, 236–250 (2019)



aus: Mörike/Betz/Morgenthaler 1997

**wichtig für Ernährung der Osteozyten:  
Blutgefäße, Volkmann-Kanälen**

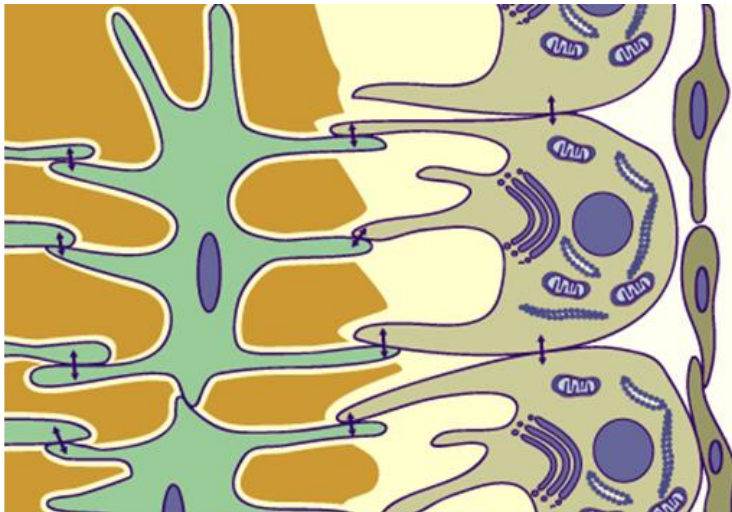


# Die Knochenzellen

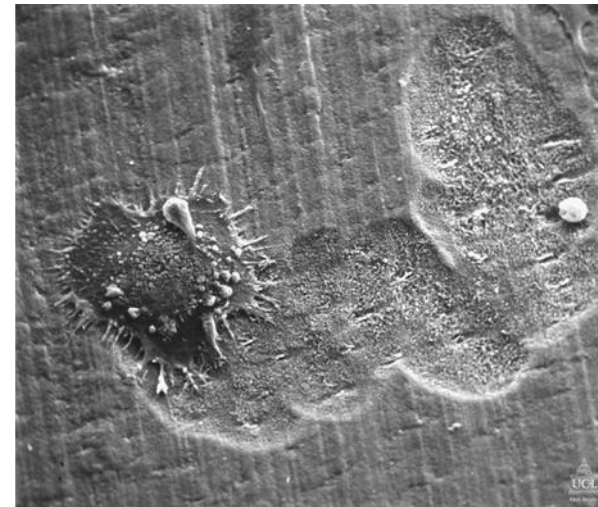
**AUFBAU**  
Osteoblasten  
Osteozyten



**ABBAU**  
Osteoklasten



<http://www.unifr.ch/anatomy/assets/files/elearning/>

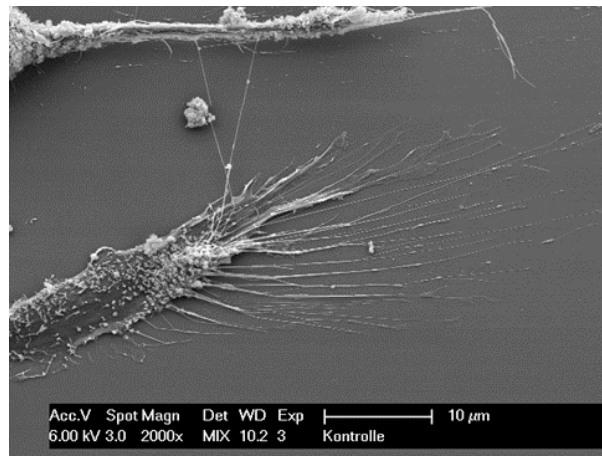
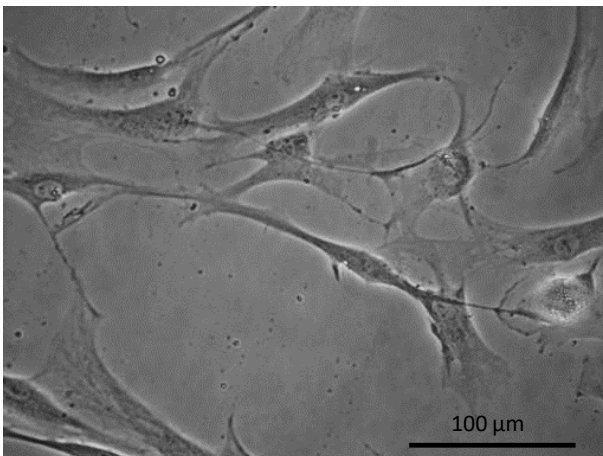


<https://boneresearchsociety.org/resources/gallery/19>

- Knochen unterliegt ständigem Auf- und Abbau (Remodelling): Stabilität, Anpassung, Kalziumfreisetzung
- Anpassung: Schwerelosigkeit, Muskelaufbau, Bettlägerigkeit

# Vorläuferzellen

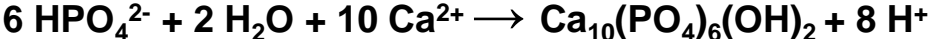
- unreife Osteoblasten (Osteoprogenitorzellen, Lining cells)
- Lokalisation an Spongiosa-Bälkchen und an inneren und äußeren Knochenoberflächen, Knochenhäute
- wichtig bei Knochenwachstum und Frakturheilung
- keine typ. osteoblastäre Marker
- Differenzierung in synthese-aktive Osteoblasten
- Regulation der Osteoblastendifferenzierung sehr komplex



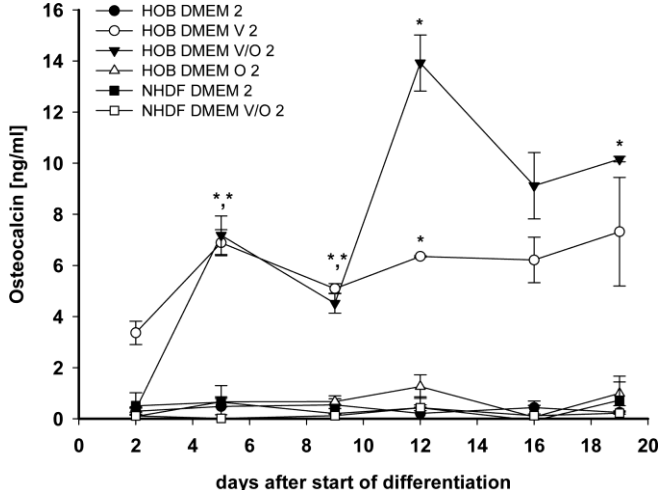
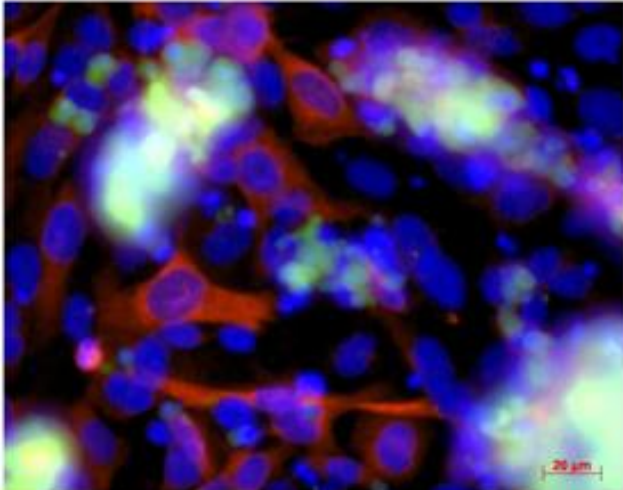
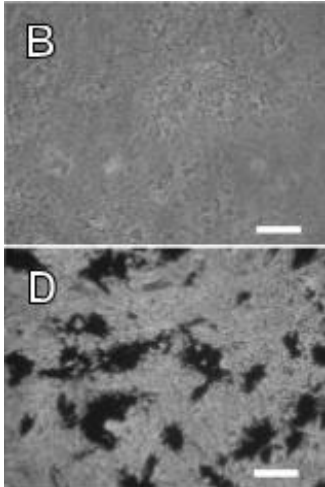
Supplement	Konzentration
Vitamin D <sub>3</sub>	10 nM
Vitamin K <sub>3</sub>	10 nM
β-Glycerophosphat	10 mM
Dexamethason	10 nM
TGFβ <sub>1</sub>	1 ng/ml
Ascorbinsäure	50 µg/ml

# Osteoblasten

-hohe Syntheserate (Kollagen und Mineralisierung):



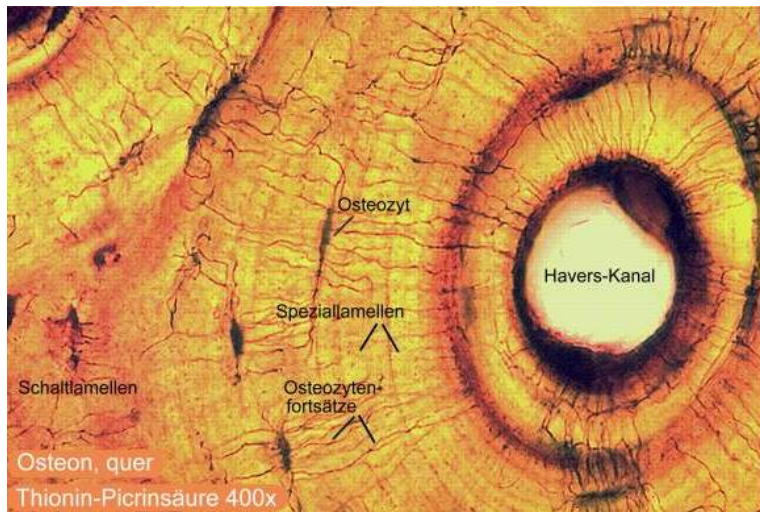
- Alkalische Phosphatase: Mutation blockiert Knochenbildung, Serum  $\uparrow$  bei Entwicklung oder Heilung
- Nachweis der Mineralisierung (Von Kossa, Alizarin Red)
- Osteocalcin und RUNX2 spezifisch (qRT-PCR, Immunfluoreszenz, ELISA)



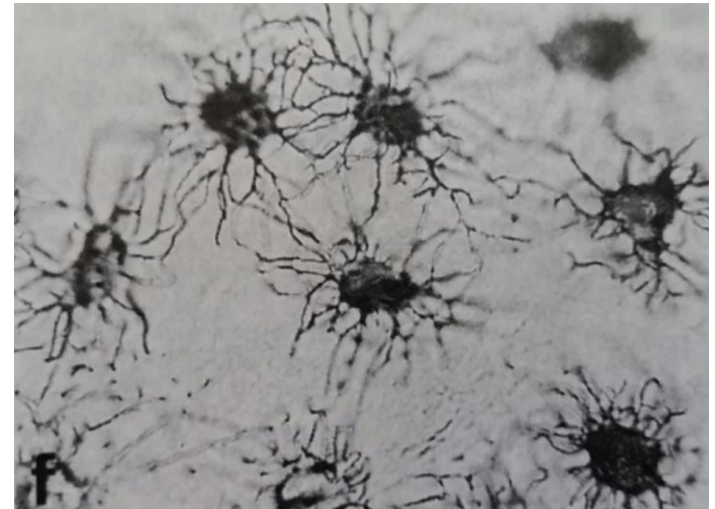


# Osteozyten

- gehen aus Osteoblasten hervor, immer von Knochengrundsubstanz umgeben
- liegen in Knochenhöhlen
- wichtig für Erhalt der Knochengrundsubstanz
- stehen über feine Filopodien miteinander in Verbindung (Stofftransport)
- geringe Stoffwechselaktivität, nicht teilungsfähig



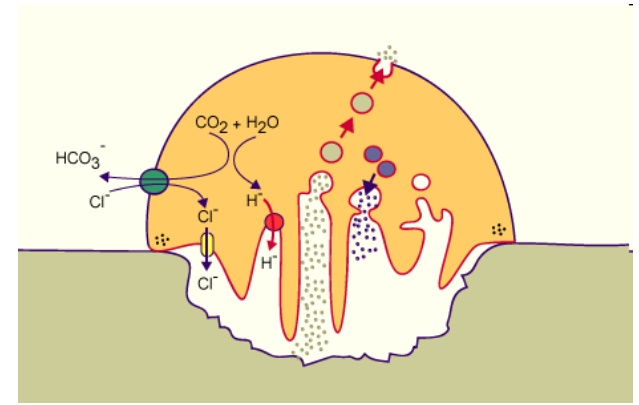
[http://www.tiho-hannover.de/einricht/anat/lit/mwenth/os/pcd\\_imgs/img0038.jpg](http://www.tiho-hannover.de/einricht/anat/lit/mwenth/os/pcd_imgs/img0038.jpg)



aus Mörike/Betz/Morgenthaler1997

# Osteoklasten

- Riesenzellen, 10 bis 50 Zellkerne
- entstehen aus der Zellfusion von mononukleären Vorläuferzellen aus dem Knochenmark/Blut
- Resorptionslakune = Howship'sche-Lakune („Fress-Spur“)
- ruffled border = Faltensaum, clear zone zum Abdichten (viele Aktinfilamente)
- Säure für Kalzium-Verbindungen, lysosomale Enzyme für org. Bestandteile
- Bildung von Osteoklasten: Komplizierter Regelkreislauf
- klinische Relevanz



Aus Junqueira et al. 1998

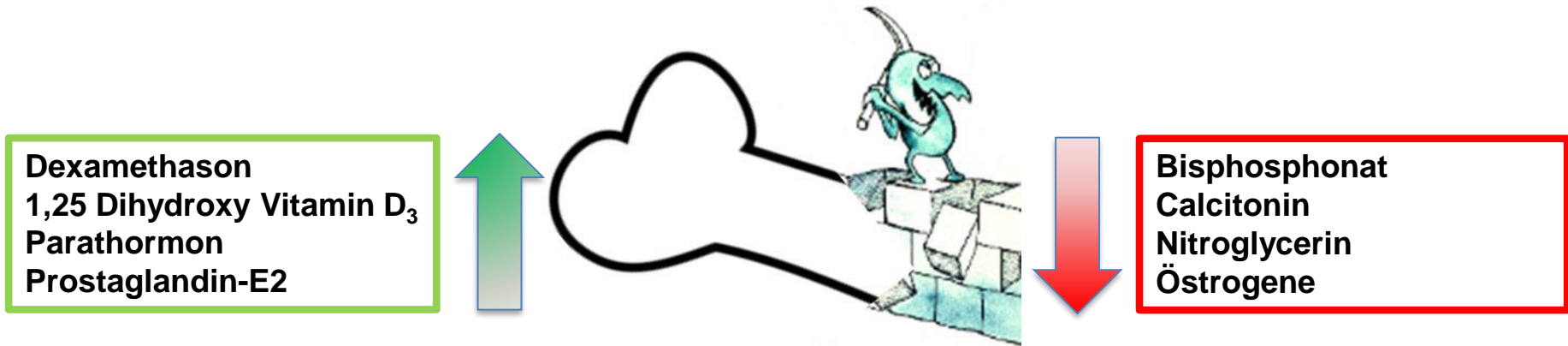
<http://www.unifr.ch>

-wichtiger Regelkreislauf für Gleichgewicht Auf- und Abbau: RANKL-OPG System

-RANKL = „Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand“

-Osteoblasten: RANKL und Osteoprotegerin, sehr komplexer Regelkreislauf

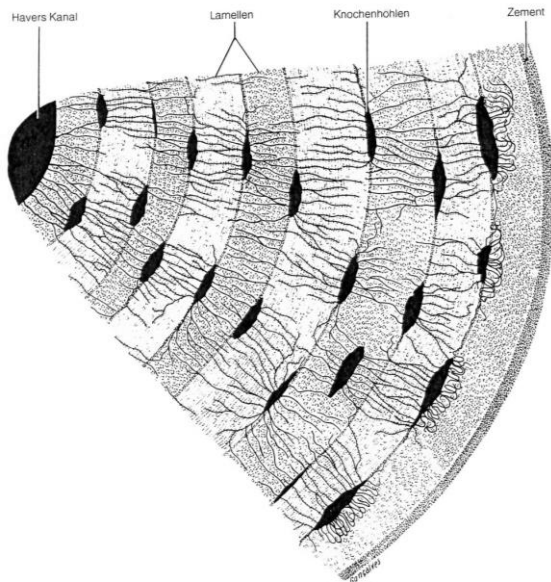
-Störungen klinisch relevant, zu starke Osteoklastenaktivität (Osteoporose)



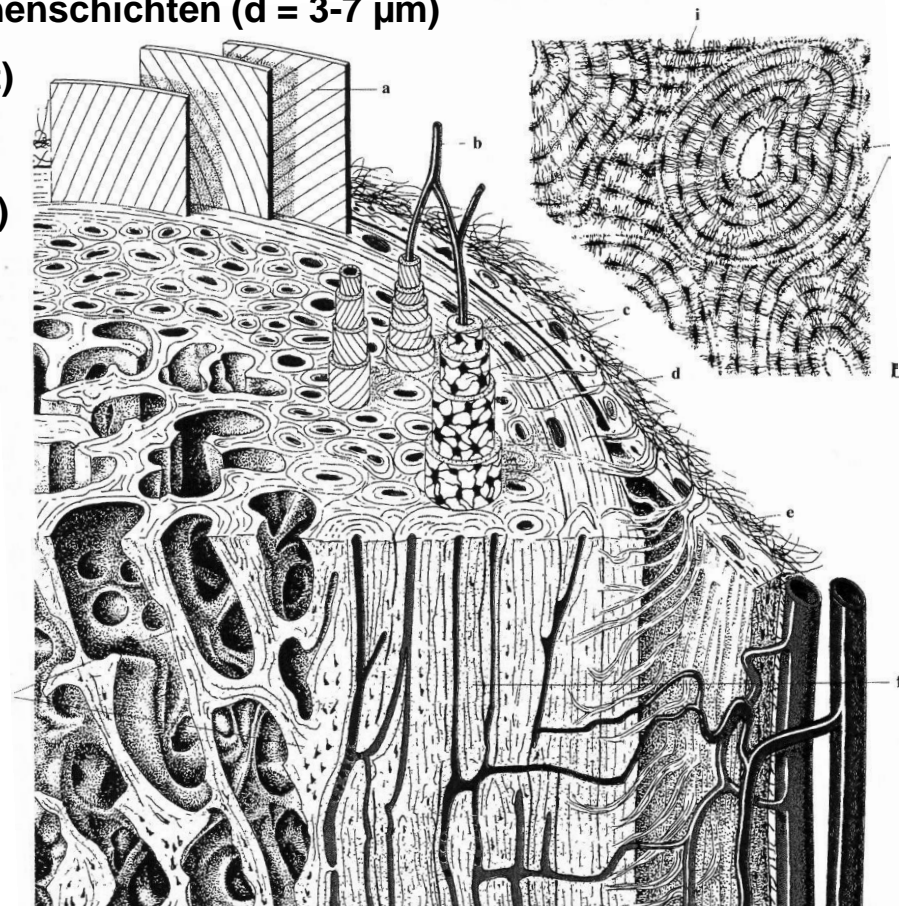


# Histologie

- histologisch 2 Knochenarten: Geflechtknochen und Lamellenknochen
- Geflechtknochen: Kollagenfasern unregelmäßig, wenig Mineralien, sehr selten beim Adulten
- Lamellenknochen: „reifer“ Knochen, Lamellen: Knochenschichten (d = 3-7  $\mu\text{m}$ )
- 3-20 Lamellen um Havers-Kanal Osteon (Grundeinheit)
- Kollagenfasern regelmäßig: Stabilität
- Osteozyten an den Lamellengrenzen (Knochenhöhlen)



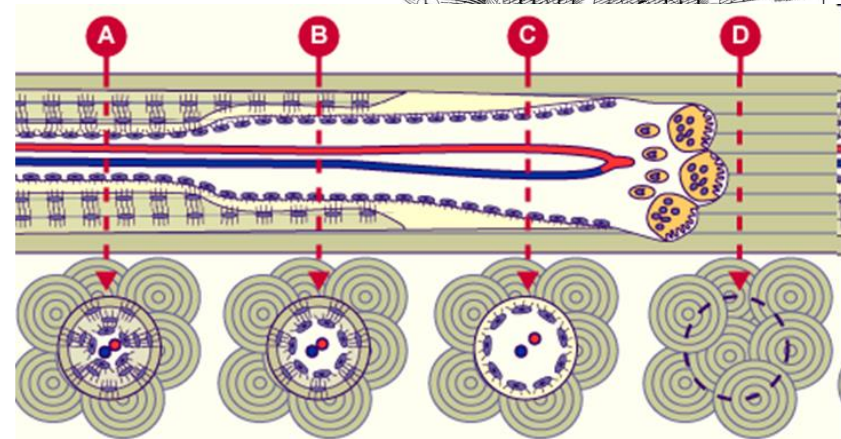
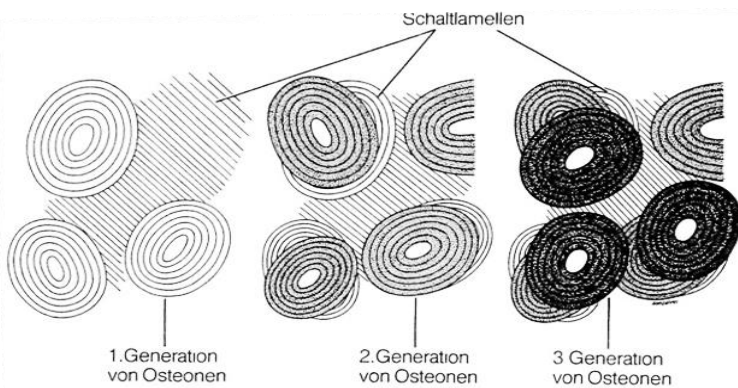
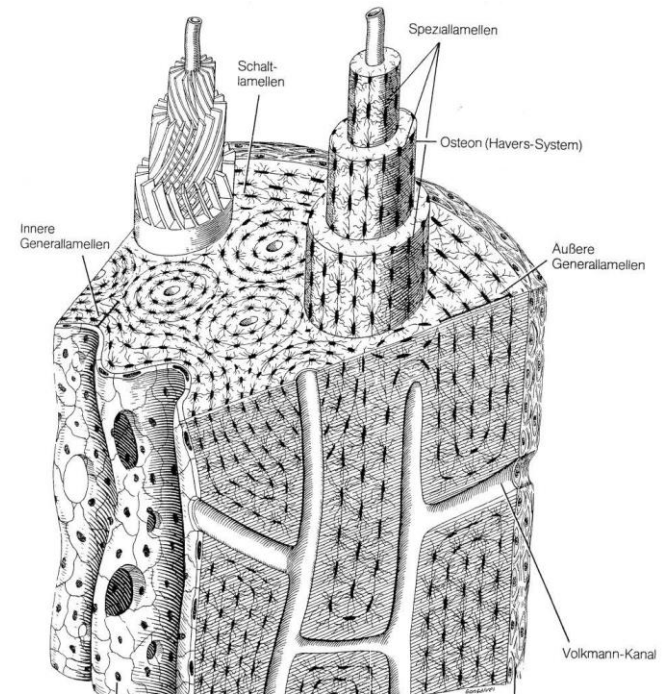
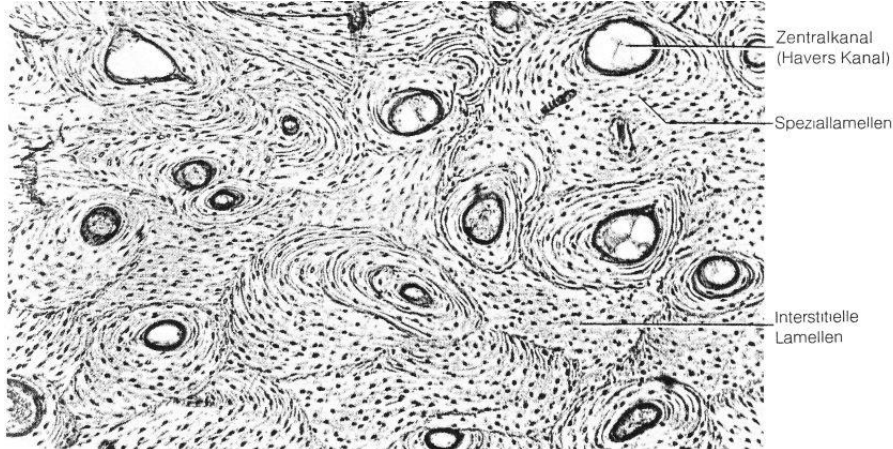
aus Mörike/Betz/Morgenthaler1997





## -Lamellensystem:

äußere und innere Generallamellen, Speziallamellen (Osteon),  
interstitielle Schaltlamellen



<http://www.unifr.ch/anatomy/elearningfree/allemand/stuetzgewebe/knochenumbau/d-umbau.php>

Aus Junqueira et al. 1998

# Entwicklung des Knochens



# Desmale Ossifikation

-Knochen direkt aus Mesenchym

-Schädelknochen, Clavicula, perichondrale Knochenmanschette

-prim. Ossifikationszentrum: Mesenchymzellen in Osteoblasten

## Kollagenfasern und Kalzifizierung

⇒ Geflechtknochen

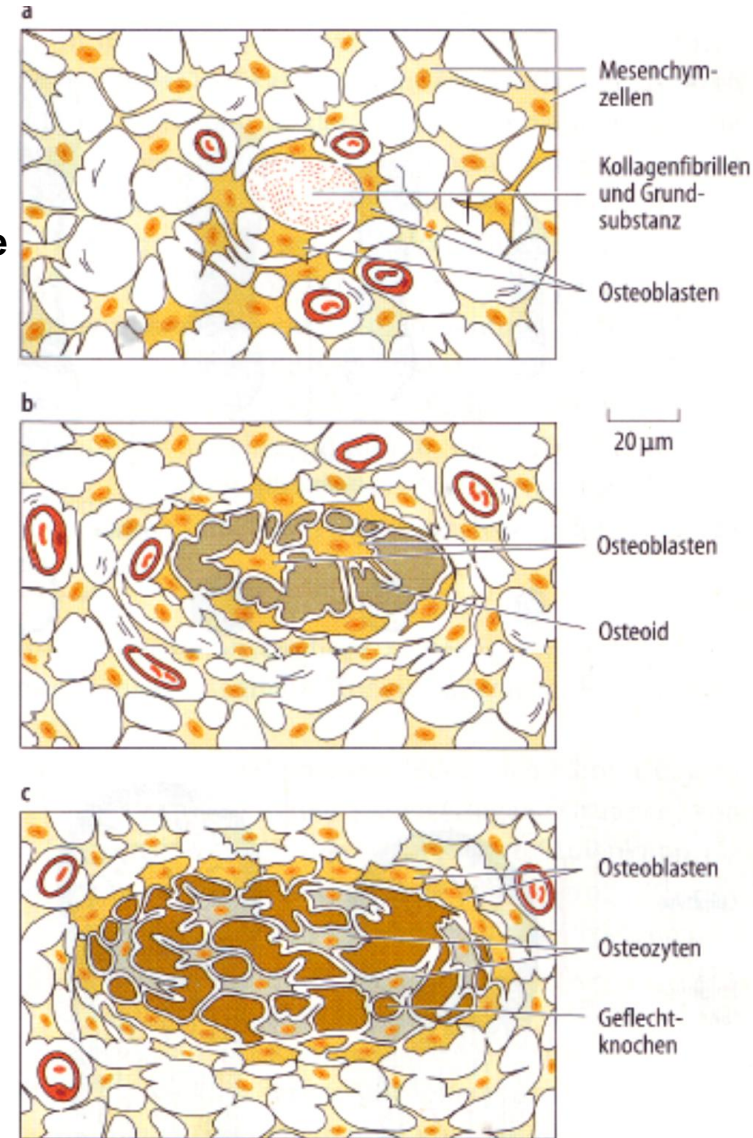
⇒ Lamellenknochen

-mehrere Zentren verschmelzen

-Kapillarisation, Mesenchymzellen in Knochenmarkszellen

-Periost und Endost bilden sich aus

⇒ Bindegewebsknochen oder Deckknochen

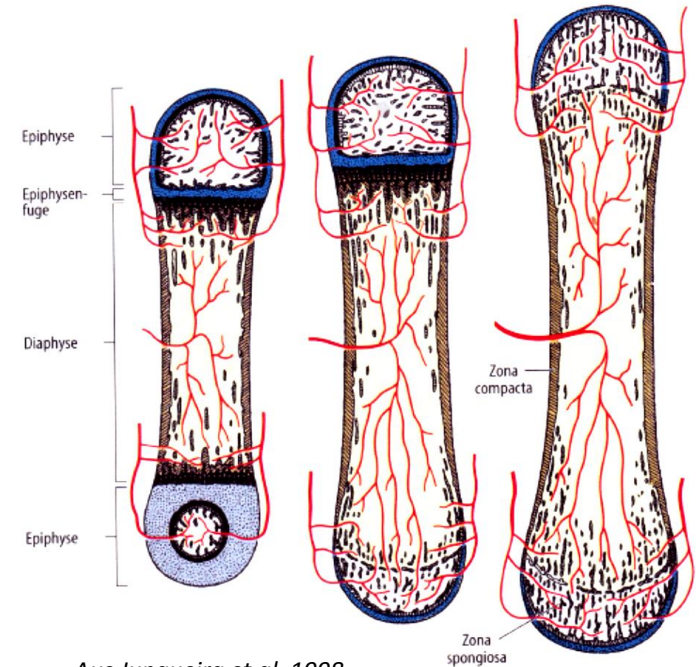
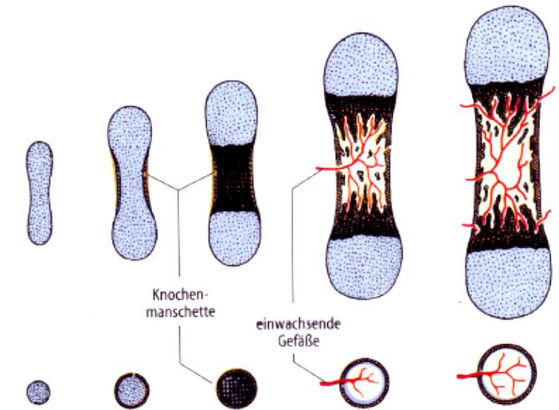


Aus Junqueira et al. 1998



# Enchondrale Ossifikation

- embryonales Knorpelmodell
- beginnende desmale Ossifikation ab dem 3. Monat
- Knochenmanschette, Perichondrium  $\Rightarrow$  Periost
- Ernährungsmangel
- Einwachsen von Gefäßen, Osteoblasten mineralisieren Matrix
- Geflechtknochen  $\Rightarrow$  Lamellenknochen
- Abbau der Knorpelmatrix
- primäre Markhöhle mit Stammzellen und Gefäßen
- Epiphysenverknöcherung: sek. Verknöcherungszentren
- Epiphysenfuge: Altersbestimmung



Aus Junqueira et al. 1998

# Epiphysenfuge

-Epiphysenfuge: Längenwachstum (interstitielles Wachstum)

-Proliferationszone (Säulenknorpel)

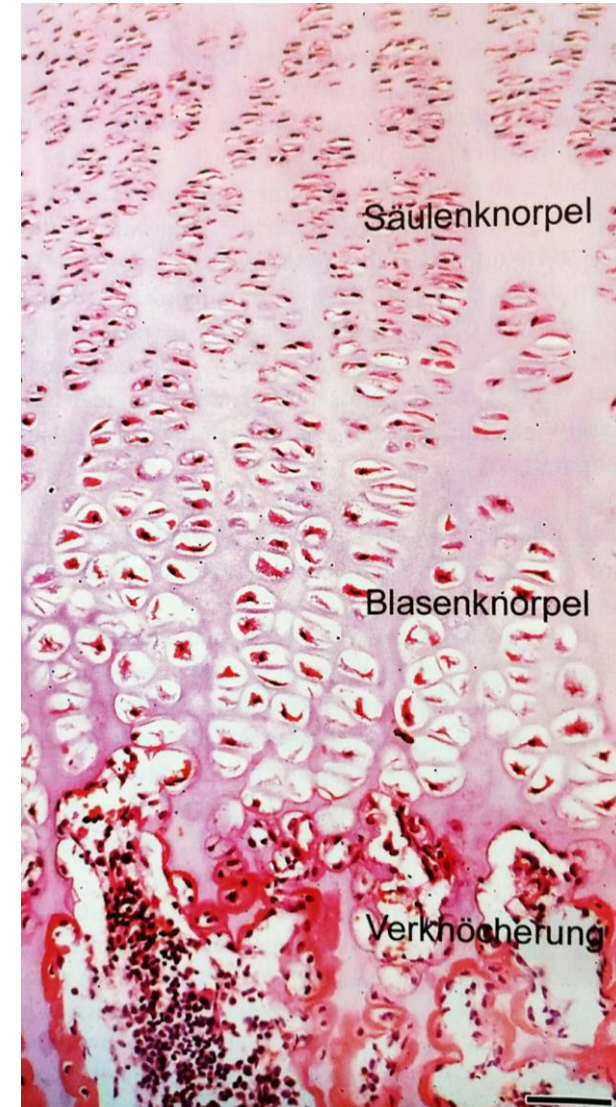
proliferierende Chondrozyten  
säulenartig gestapelt (isogene Gruppen)

-hypertrophe Knorpelzone (Blasenknorpel)

große Chondrozyten  
reich an Glykogen und Mitochondrien  
Apoptose und Verkalkung der Knorpelmatrix

-Verknöcherungszone

Einsprossen von Gefäßen und Stammzellen  
Osteoblasten bilden Geflechtknochen  $\Rightarrow$  Lamellenknochen



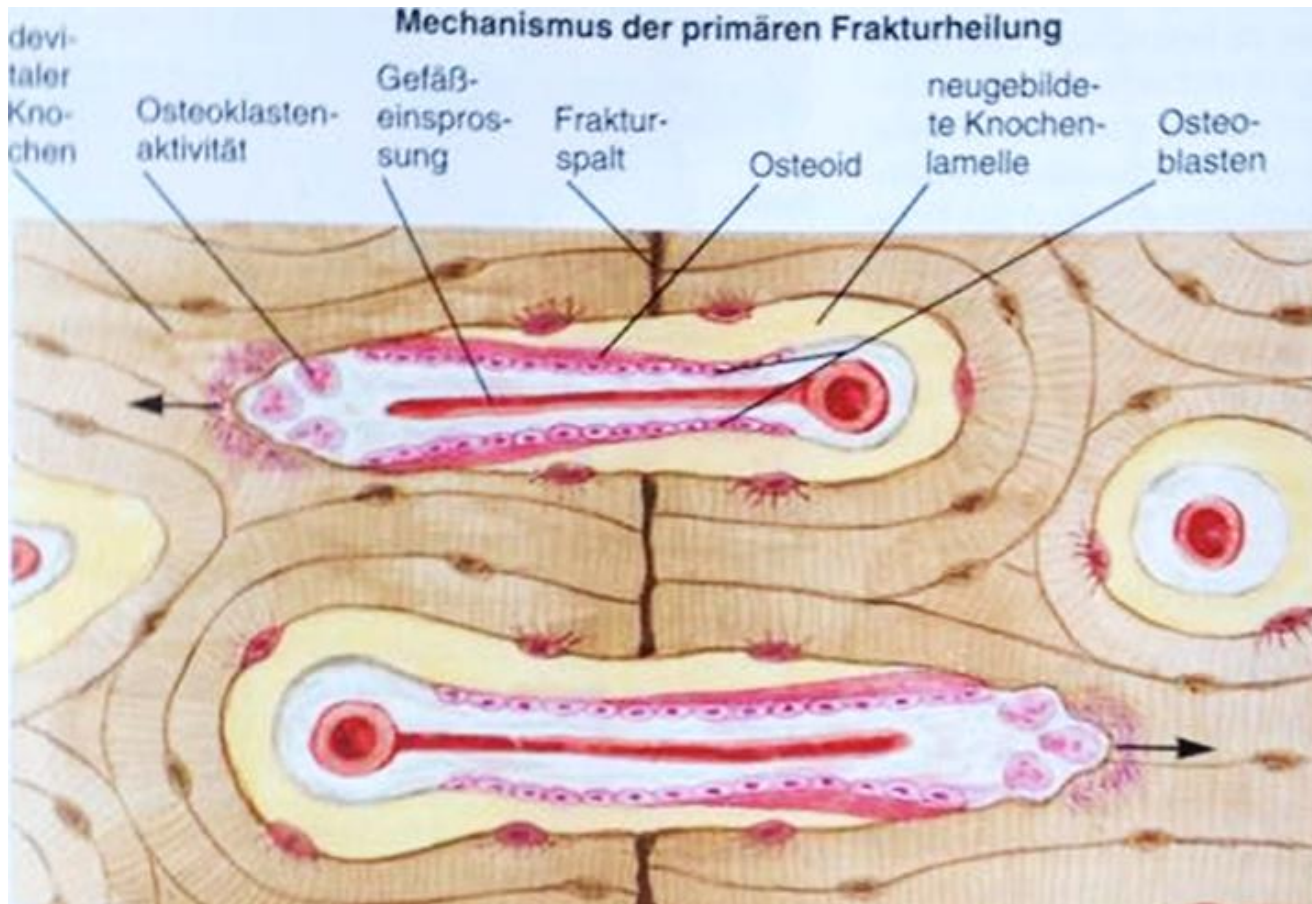
*Junqueira et al. 1998*



# Knochenheilung



# Primäre Knochenheilung



Netter, Farbatlanten der Medizin, Teil 9, S. 26

- primär direktes Zusammenwachsen der Frakturrenden ohne Kallus-Bildung
- frühzeitige Reposition, kleiner Frakturspalt  $< 300 \mu\text{m}$ , hohe (Rotations-)Stabilität

# Sekundäre Knochenheilung

-sekundär: bei größeren Frakturspalten

-komplizierter Mechanismus, Vielzahl von Zelltypen, Botenstoffen und Signaltransduktionswege

Inflammatorische Zytokine: **immunkompetente Zellen**: IL-1, IL-6, TNF $\alpha$

Entzündungsmediatoren: **Mastzellen**: Histamin und Heparin

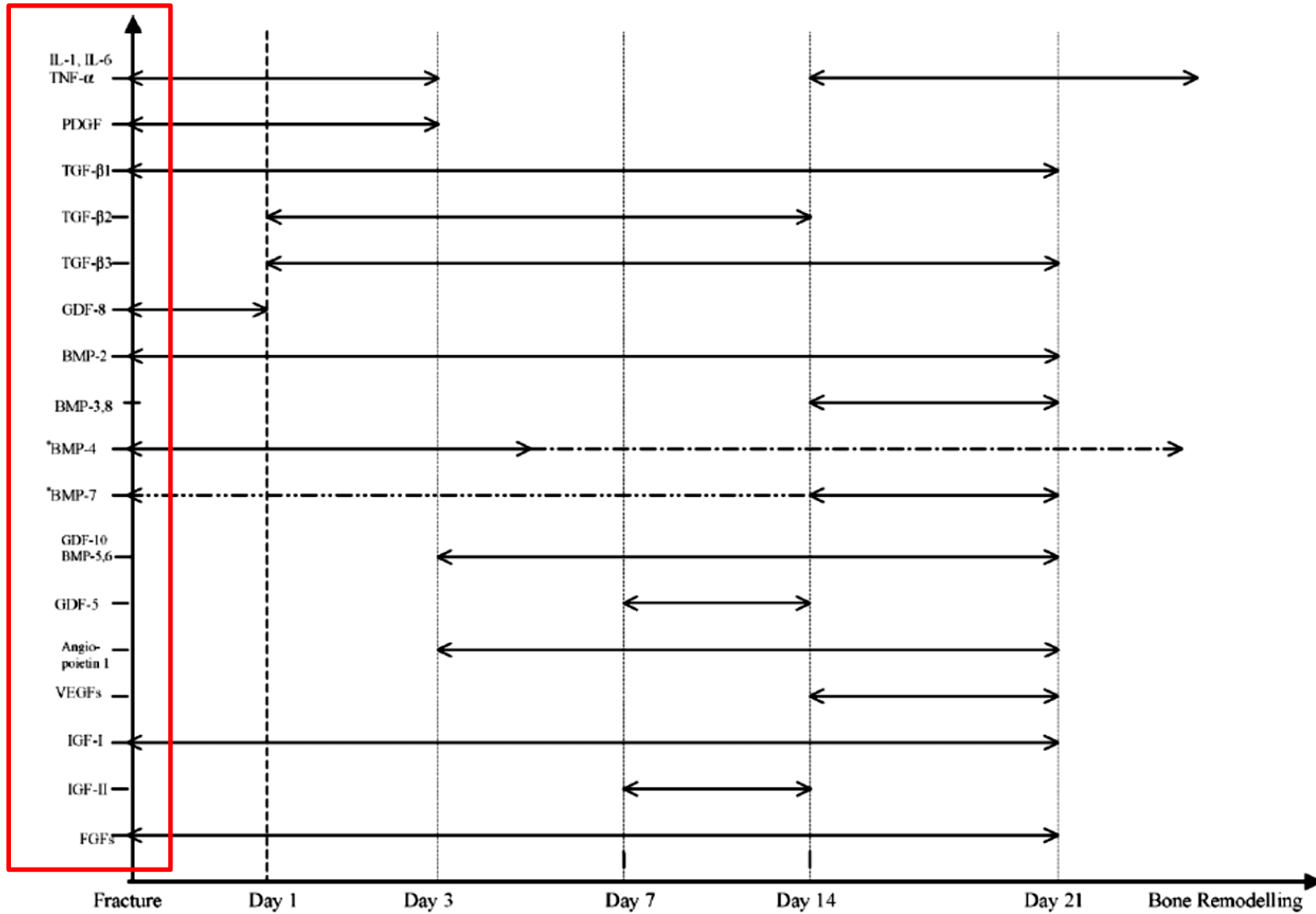
TGF $\beta$  und PDGF: **degranulierte Thrombozyten**: Wichtig für Stimulation MSC

IGF: **aus Matrix, Osteoblasten, Chondrozyten**: Proliferation, Differenzierung von Osteoprogenitorzellen

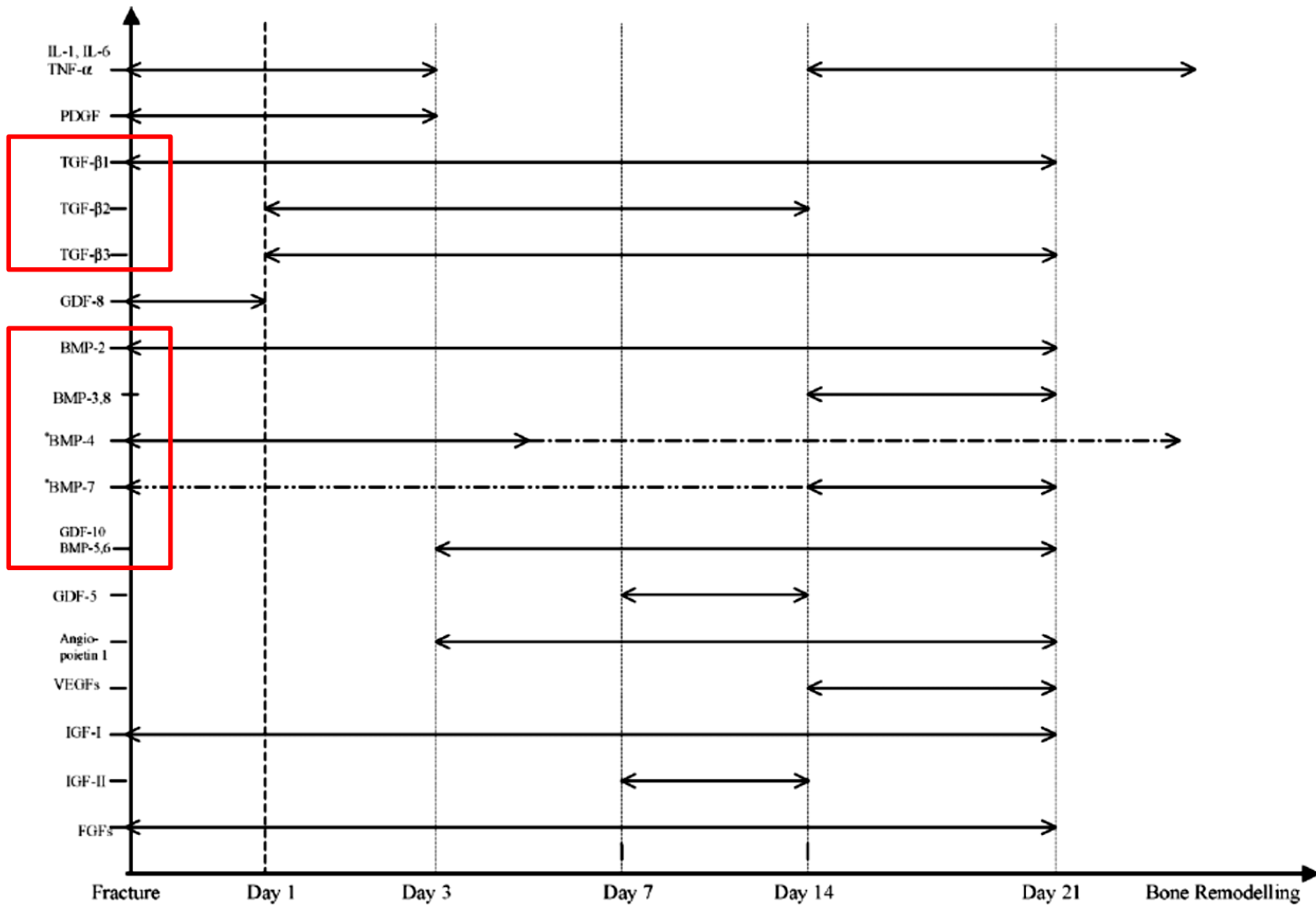
FGF: **Makrophagen**: angiogen, mitogen, Reifung von Chondrozyten

BMPs: **Osteoprogenitorzellen, MSC**: Differenzierung MSC in Chondrozyten und Osteoblasten

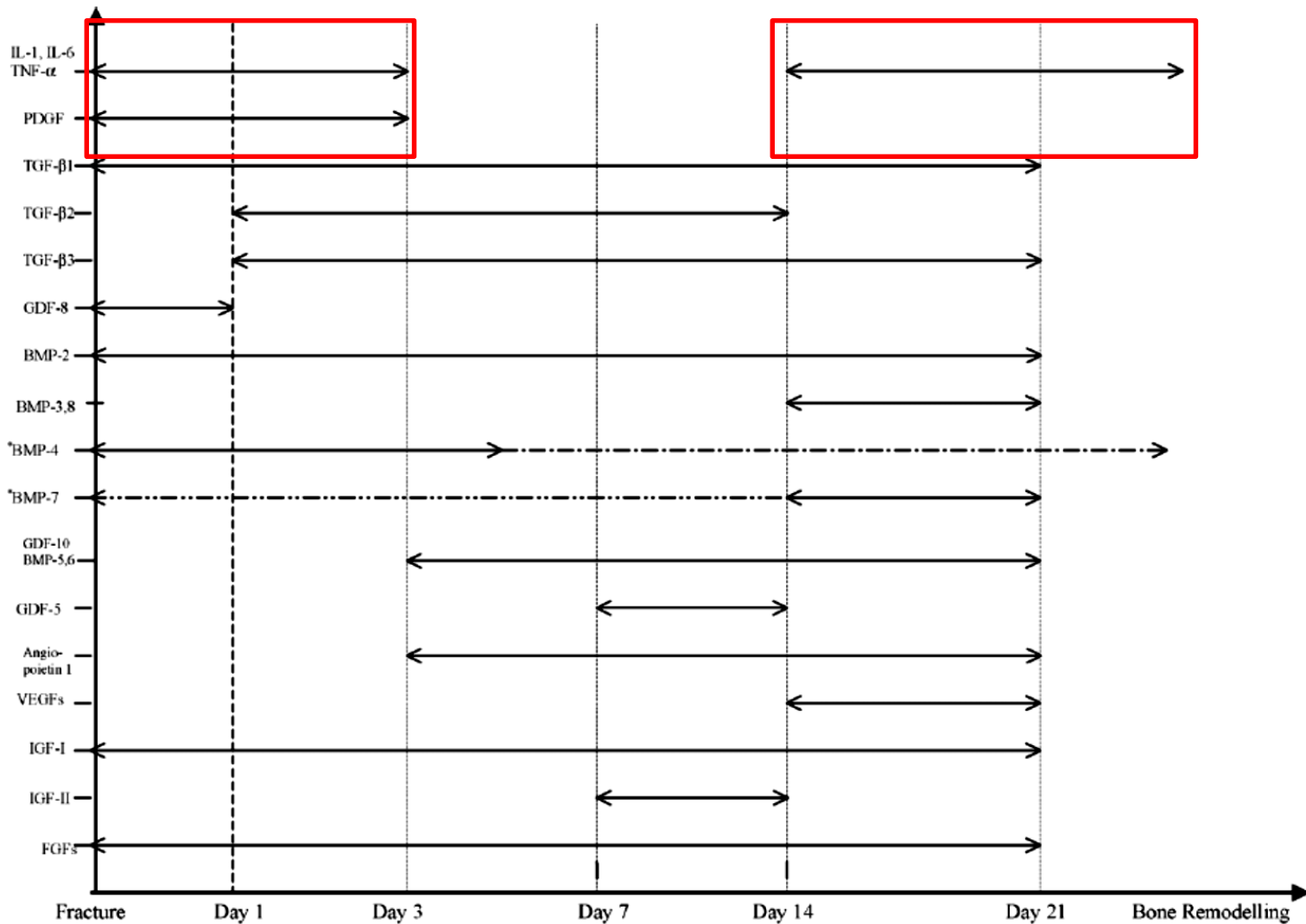
VEGF und Angiopoietin 2: **Osteoblasten**: angiogen



Dimitrou et al. Injury (2005) 36:1392-1404



Dimitrou et al. Injury (2005) 36:1392-1404



Dimitrou et al. Injury (2005) 36:1392-1404



**Hämatom  
Entzündung**

**Weichgewebekallus**

**Knöcherner Kallus**

**Remodelling**

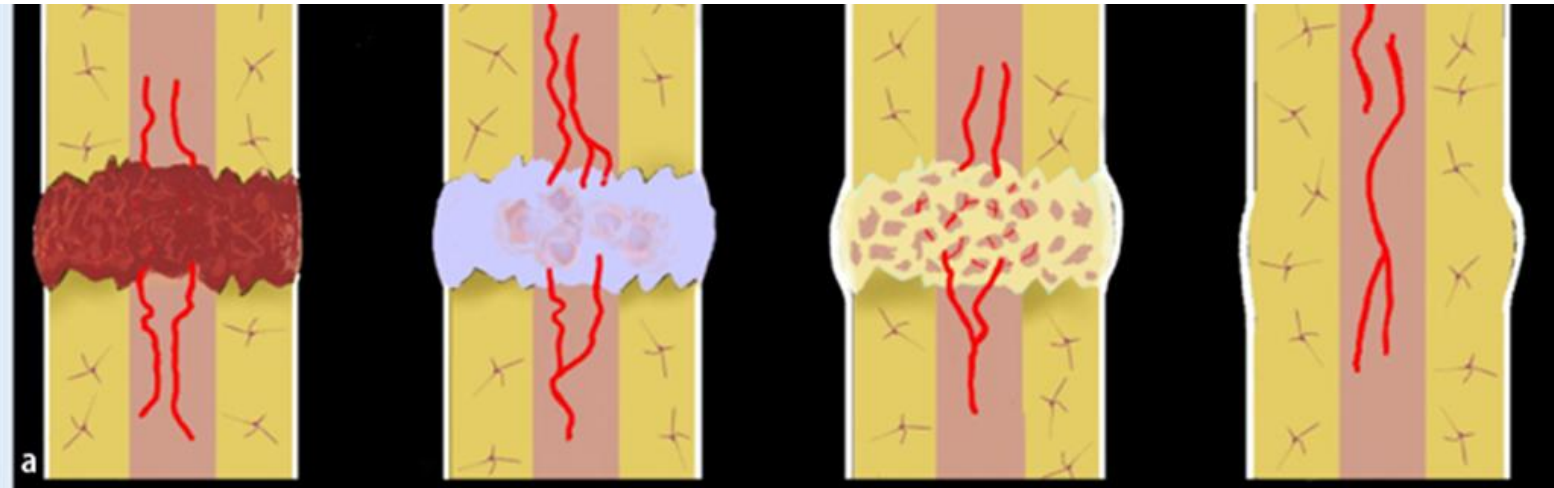
**MAUS**

Peak 24h  
bis Tag 7

Peak Tag 7-9  
bis Tag 14

Peak Tag 14  
bis Tag 21

ab Tag 21 bis....



Beckmann et al., Orthopäde (2014) 43:298-305

**Thrombozyten,  
Neutrophile,  
Granulozyten,  
Makrophagen,  
Fibroblasten**

**Endothelzellen,  
MSCs,  
Chondrozyten,  
Chondroklasten**

**Endothelzellen,  
MSCs, Chondrozyten,  
Chondroklasten,  
Osteoblasten,  
Osteoklasten**

**Endothelzellen,  
MSCs,  
Osteoblasten,  
Osteoklasten,  
Osteozyten**

**TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6,  
IL-11, IL-18,  
TGF $\beta$ , SDF-1**

**TGF $\beta$ , PDGF, FGF,  
IGF, BMPs, VEGF,  
Angiopoietin**

**TGF $\beta$ , BMPs, Wnt-  
Signalling**

**IL-1, TNF $\alpha$ , BMPs**

# Störungen der Knochenheilung



## Gestörte Frakturheilung

-verzögerte Knochenbruchheilung (delayed union):

keine Durchbauung bis 6 Monaten

-Pseudarthrose oder Falschgelenkbildung (non-union)

keine Durchbauung ab 6 Monaten

-hypertrophe Pseudarthrose:

überschießende Kallusbildung, nicht ossifiziert  
gute Durchblutung  
instabile Fixierung

-atrophe Pseudarthrose

fehlende Kallusbildung  
Vaskularisationsstörung

**-Infekte besonders kritisch!**



## -negative Begleitumstände:

**schlechter Allgemeinzustand  
Durchblutungsstörungen  
Osteoporose  
Rauchen  
Alkoholabusus  
hohes Alter  
Diabetes mellitus**



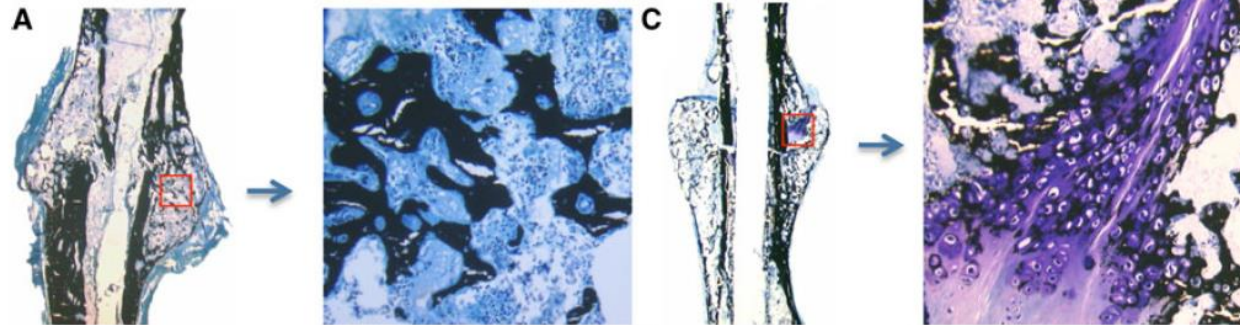
Ärzteblatt



Pi-news.net

## -Medikamente:

**Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)  
Glukokortikoide  
Zytostatika  
Bisphosphonate  
Antiepileptika  
Protonenpumpenhemmer**



Doyon AR et al., 2010, *Calcif Tissue Int*

# Strategien zur verbesserten Knochenheilung

## -3 Säulen der Frakturheilung

### Reposition

### Retention

### Rehabilitation

-ausgewogene Ernährung

-biologisch/pharmakologisch

- Lokale Anwendung von Wachstumsfaktoren: BMP2 und BMP7

- Teriparatid (Parathormon)

- Hormone: Somatotropin (Wachstumshormon) positiv  
Erythropoietin (EPO)

-weitere

- Ultraschall
- elektromagnetische Felder

# Knochenersatzmaterialien

-Knochen transplantation sehr häufig (weltweit ca. 2 Mio pro Jahr)

Kleine Defekte bis 3 cm

Kritische Defekte 3 bis 5 cm

Große Defekte > 5 cm

-Einteilung

Knochen transplantat (Autograft, Allograft, Xenograft)

Synthetisch (Keramiken, Knochenzement....)

-Anforderungen

biokompatibel

osteinduktiv

osteogen

osteokonduktiv

Form

Mechanik

sterilisierbar

röntgendicht

resorbierbar

Verfügbarkeit

Kosten

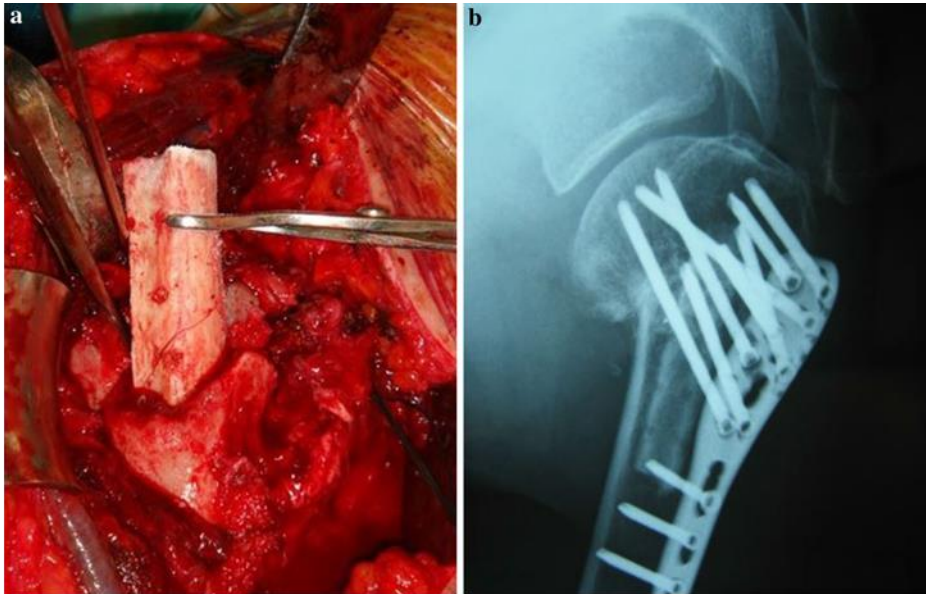


Quelle. Stryker



# Autografts

- Goldstandard: osteoinduktiv, osteogen, osteokonduktiv
- Wachstumsfaktoren, Zellen, geringes Infektionsrisiko, keine Immunreaktion,
- Entnahmestellen: Fibula, Beckenkamm, Rippen, Unterkiefer
- 2. chirurgischer Eingriff, Komplikationen an Entnahmestelle
- begrenzte Verfügbarkeit: pädiatrische und geriatrische Patienten



Campana et al., *J Mater Sci: Mater Med* (2014) 25:2445–2461

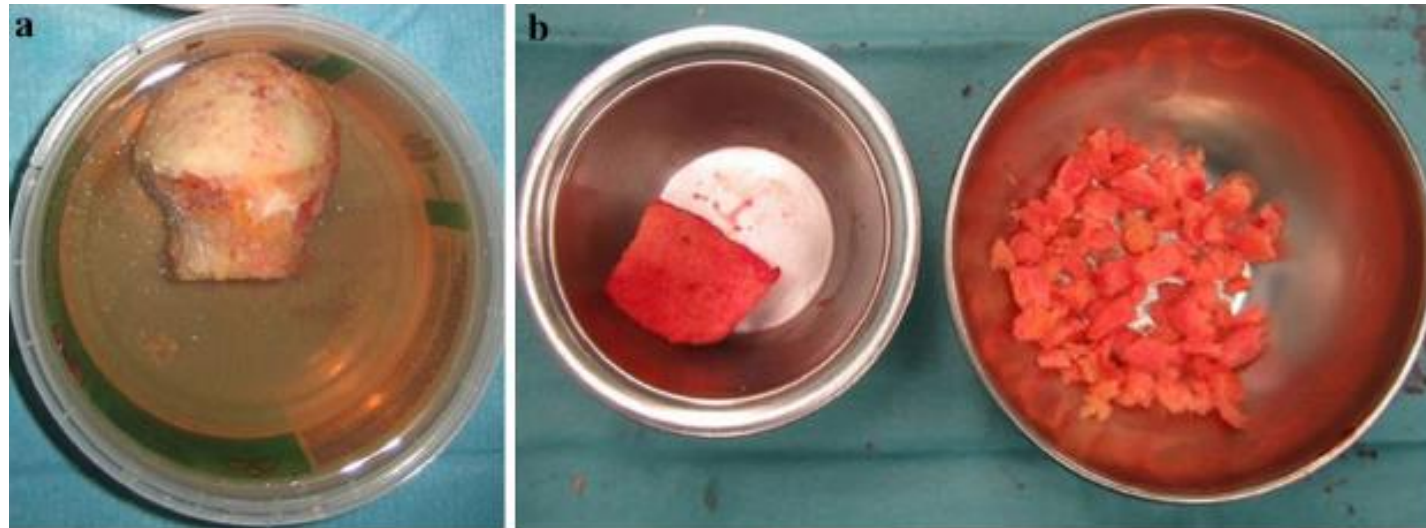


Sprong et al. *SA orthop. j.* vol.10 n.4 Pretoria Jan. 2011



# Allografts

- humanen Ursprungs, müssen in Biobanken aufbereitet werden
- osteokonduktiv, aber kaum osteoinduktiv
- Sterilisierung durch Gammastrahlung  $\Rightarrow$  Mechanik?
- Infektionsrisiko (HIV, HBV, HCV, bakterielle Kontamination)
- gute Verfügbarkeit



Campana et al., J Mater Med (2014) 25:2445-2461

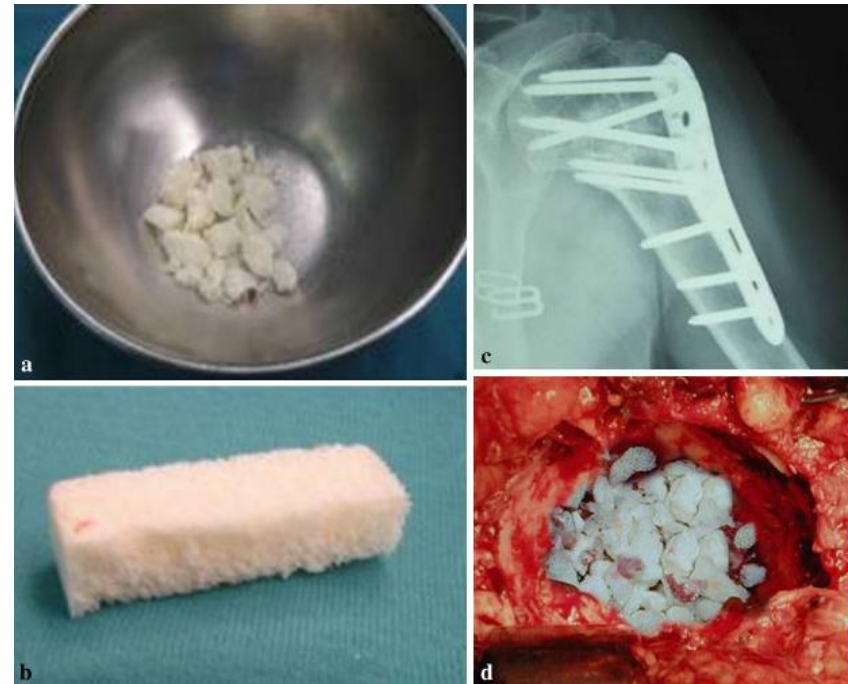
# Xenografts

- Nicht humanen Ursprungs (Rind, Schwein, Koralle)
- Prozessierung: Gefriertrocknung, Entfernung von Proteinen und Zellen
- gute Verfügbarkeit, Osteokonduktivität, Mechanik, billig
- Gefahr von Zoonosen (BSE oder PERV)
- Anwendung in Zahnmedizin, seltener in Traumatologie

Cerabone® (bovin) botiss GmbH

Bio-Oss® (bovin) Geistlich Biomaterials

Endobone® (bovin) Zimmer Biomet



Campana et al., J Mater Med (2014) 25:2445-2461

# Keramiken

- je 40-60% Trikalziumphosphat und Hydroxylapatit
- Hydroxylapatit hohe mechanische Stabilität und schwer resorbierbar
- Trikalziumphosphat geringe mechanische Stabilität und gut resorbierbar
- interkonnektierendes Porensystem (100-400  $\mu\text{m}$ )
- Granula zur Defektfüllung, aber auch gesinterte Formkörper



ProOsteon® 200R, Zimmer Biomet



[http://www.biomet.de/userfiles/files/knochenersatz\\_dt\\_181109\\_web.pdf](http://www.biomet.de/userfiles/files/knochenersatz_dt_181109_web.pdf)

# Kalziumphosphatzement

- Kalziumphosphatpulver wird mit flüssiger Phase gemischt
- kann variabel an Defekt angepasst werden, härtet in 20 min aus
- bioresorbierbar, aber geringe mechanische Stabilität

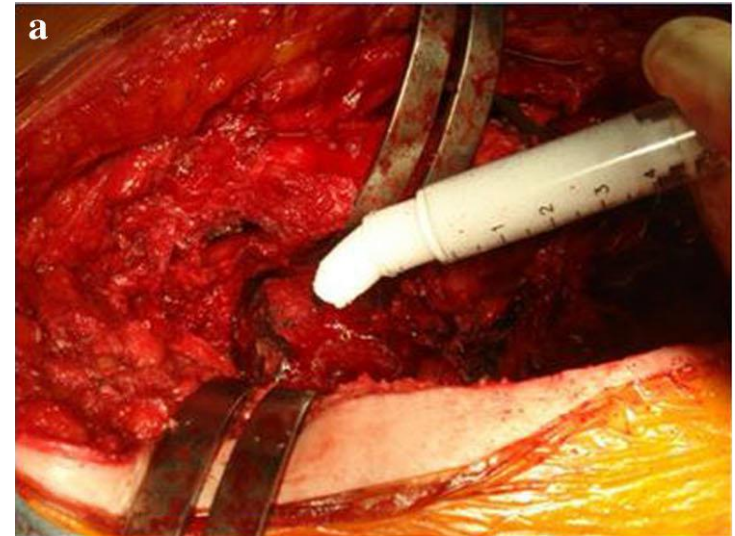
BoneSource® Stryker

Calcibon® Biomet

ChronOs® DePuySynthes



[http://www.biomet.de/userfiles/files/knochenersatz\\_dt\\_181109\\_web.pdf](http://www.biomet.de/userfiles/files/knochenersatz_dt_181109_web.pdf)



Campana et al., J Mater Med (2014) 25:2445-2461

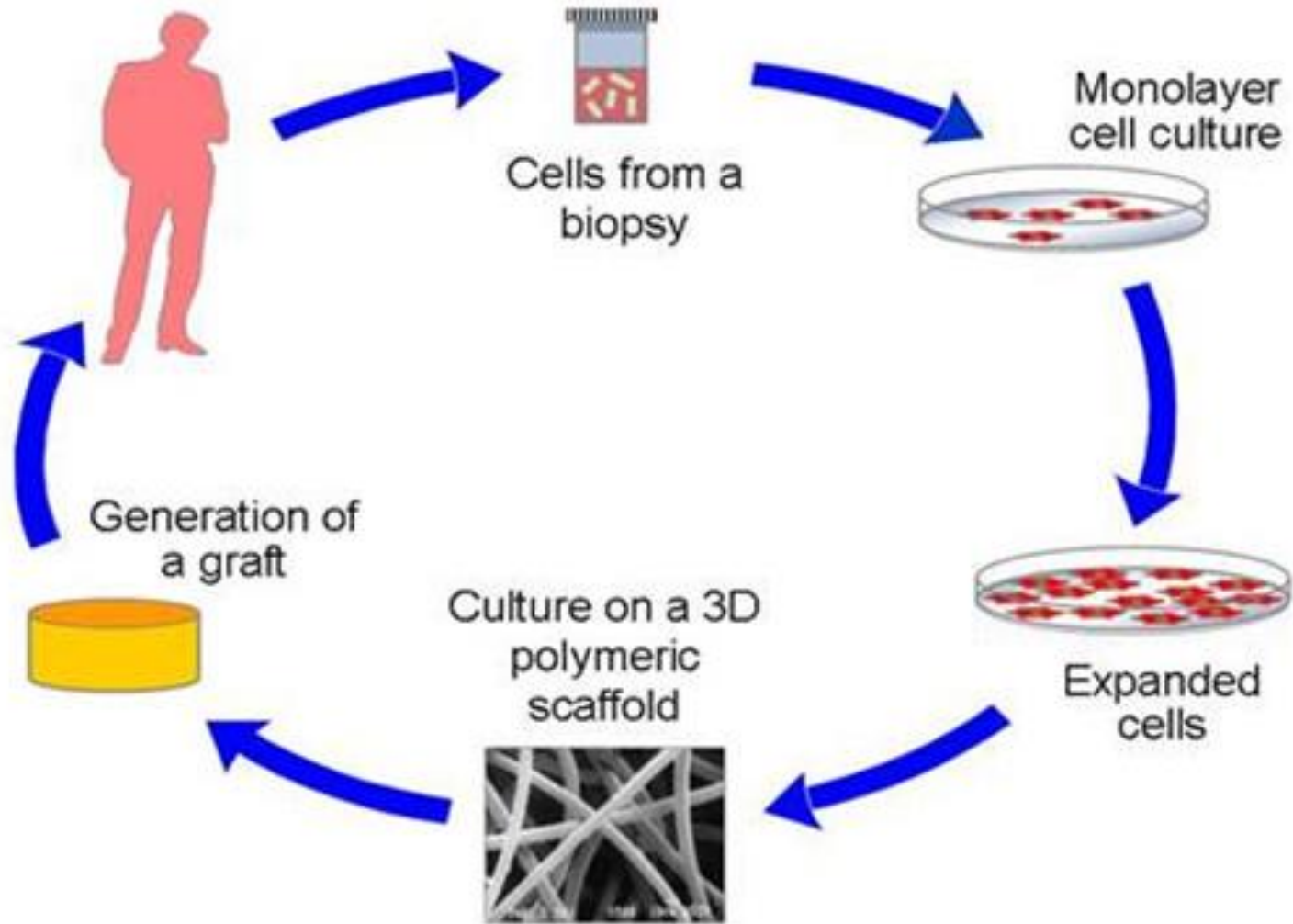


	<b>Pro</b>	<b>Contra</b>
<b>Autograft</b>	<b>Osteoinduktiv, Osteogen, Osteokonduktiv, keine Immunreaktion, geringes Infektionsrisiko</b>	<b>begrenzte Verfügbarkeit, zusätzlicher Eingriff</b>
<b>Allograft</b>	<b>Verfügbarkeit</b>	<b>geringere Osteoinduktivität, Infektionsrisiko, mechanische Eigenschaften, Kosten</b>
<b>Xenograft</b>	<b>Geringe Kosten, Verfügbarkeit</b>	<b>Klinischer Erfolg fraglich</b>
<b>Keramiken</b>	<b>Weit verbreitet, viele Anwendungsmöglichkeiten, sicher, klinischer Erfolg</b>	<b>Geringere mechanische Stabilität als Knochen</b>
<b>Ca<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Zement</b>	<b>Form variabel je nach Defekt, osteokonduktiv, mikrochirurgisch anwendbar</b>	<b>Mechanik nicht optimal</b>

# Forschungsansätze



# Basic principles of Tissue engineering



*textile.iitd.ac.in*

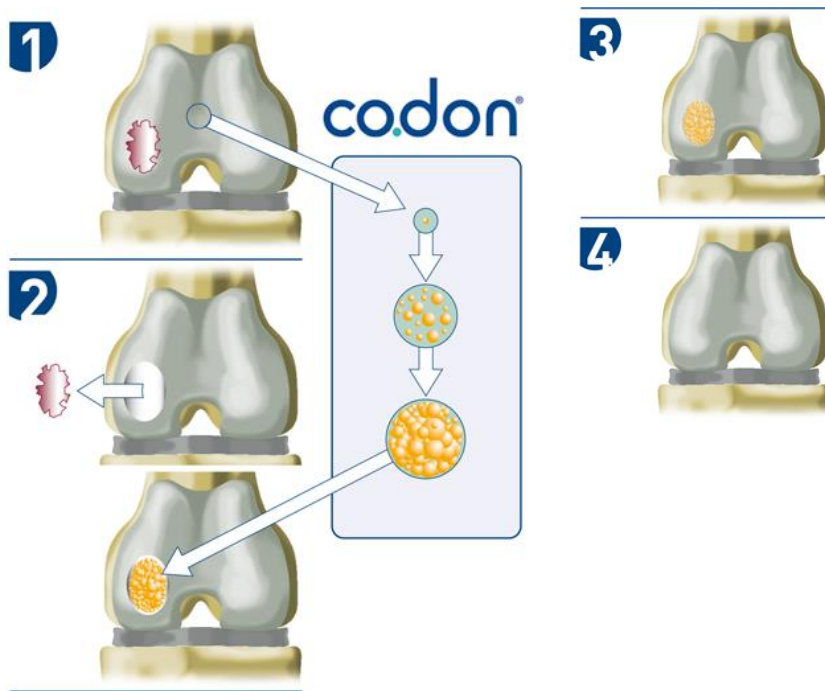


-wenige Tissue Engineering Ansätze in klinischem Alltag

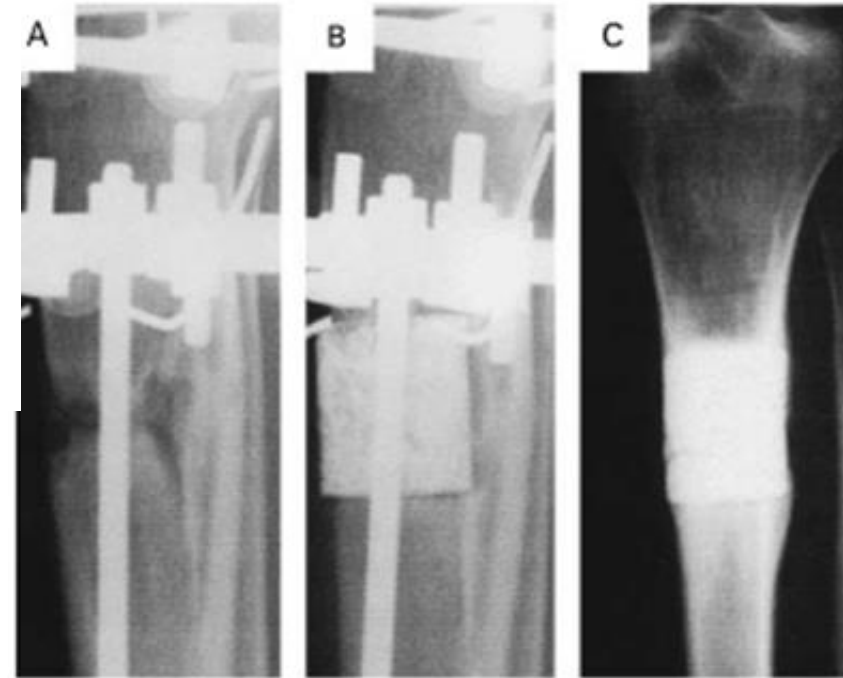
-Problem: Zellkultur (Serum, Wachstumsfaktoren usw.): Zulassung?

-Autologe Chondrozytentransplantation

-Heilversuche wie z.B. Quarto et al.



[www.codon.de](http://www.codon.de)



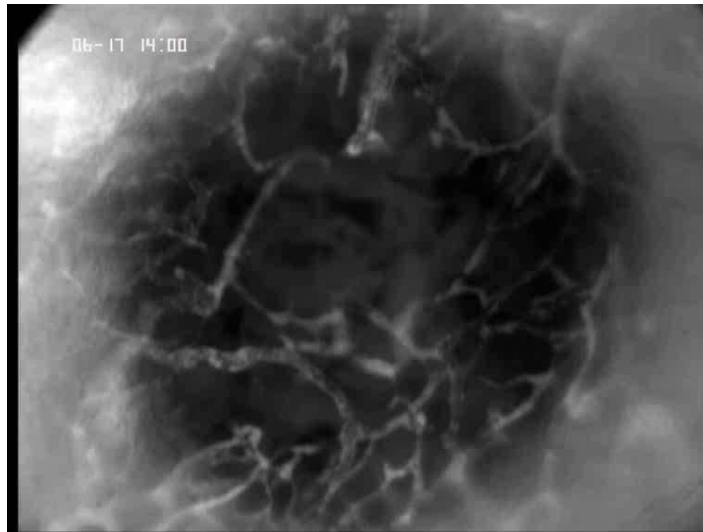
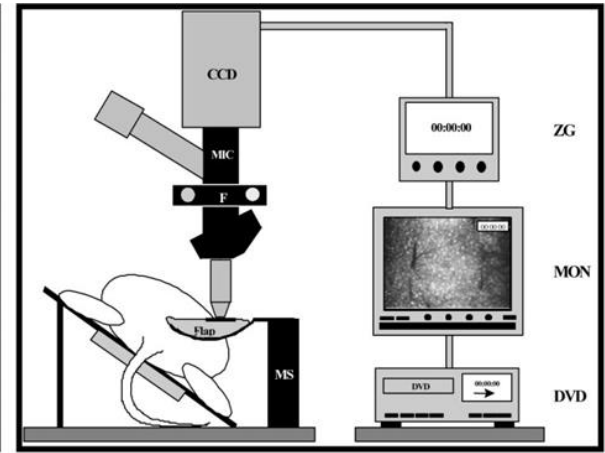
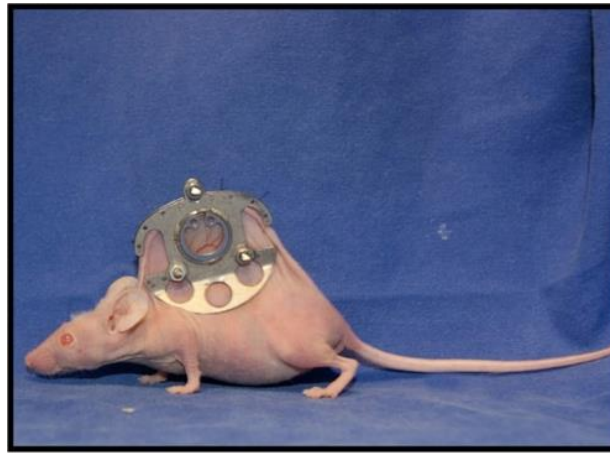
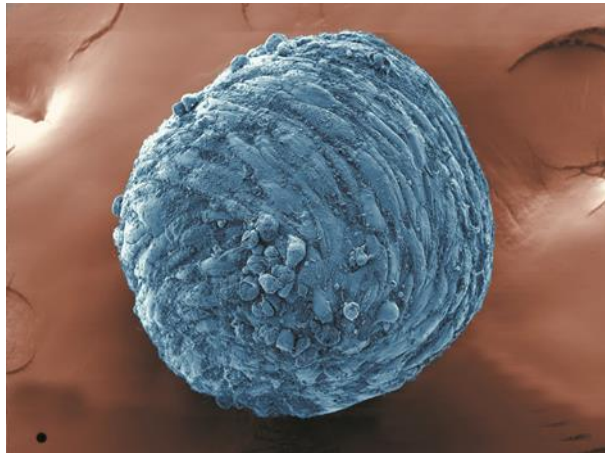
Quarto et al. *N Engl J Med* 34 (5) 2001

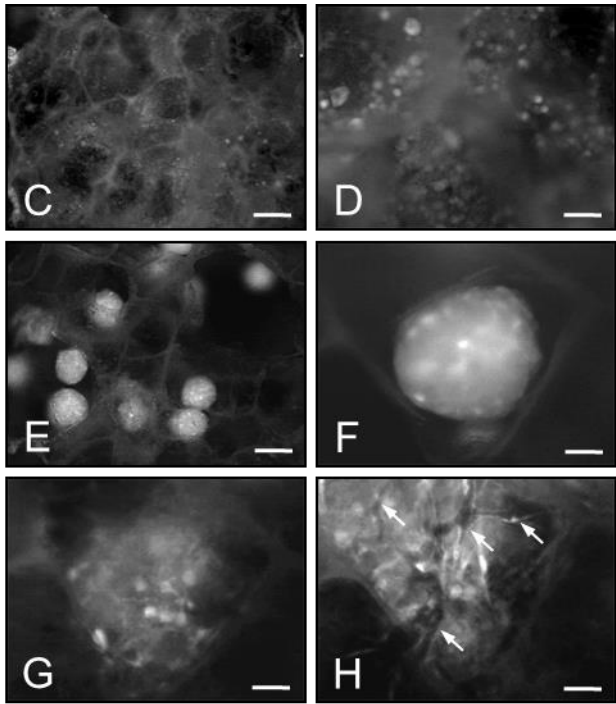
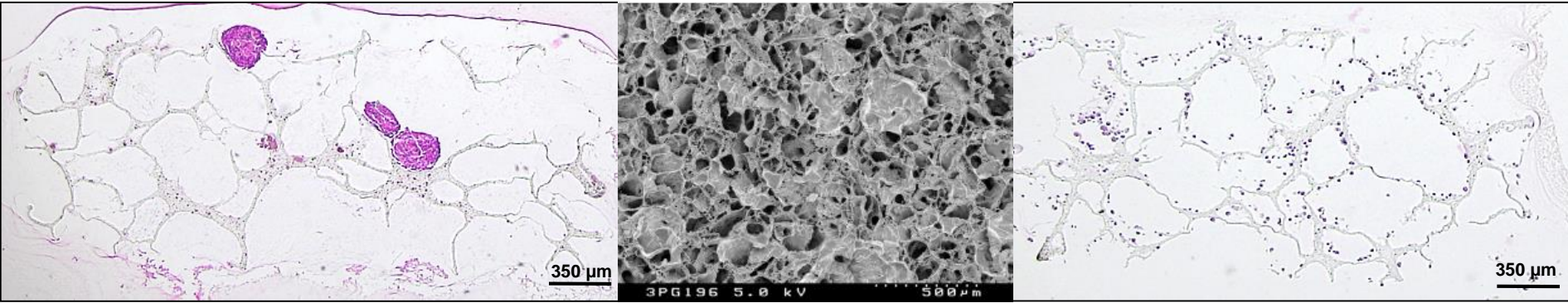
-rasche Gefäßversorgung oft kritisch



-dorsale Rückenhautkammer, Implantation der Sphäroide

-Intravitale Fluoreszenz Mikroskopie (IVM), FITC-Dextran (150 kDa)  $\Rightarrow$  quant. Analyse der Perfusion

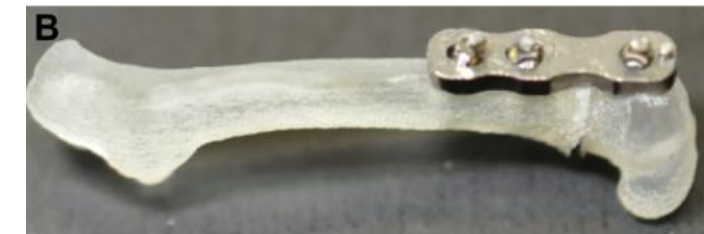
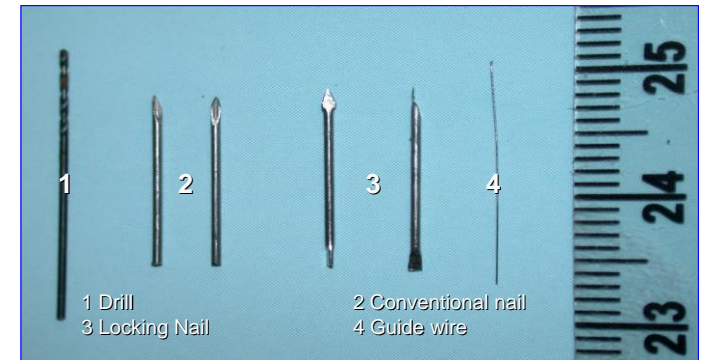
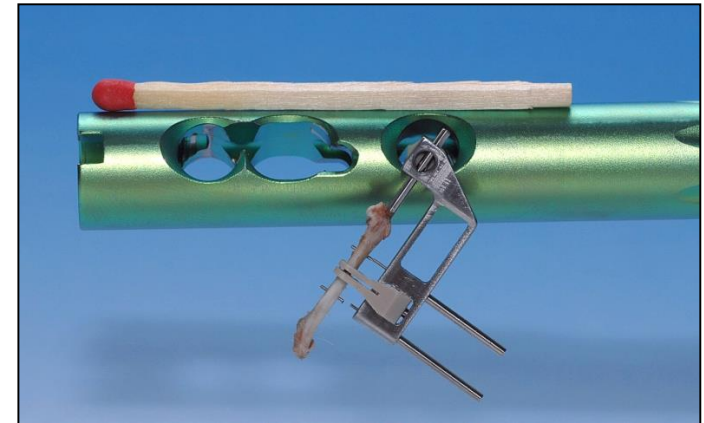
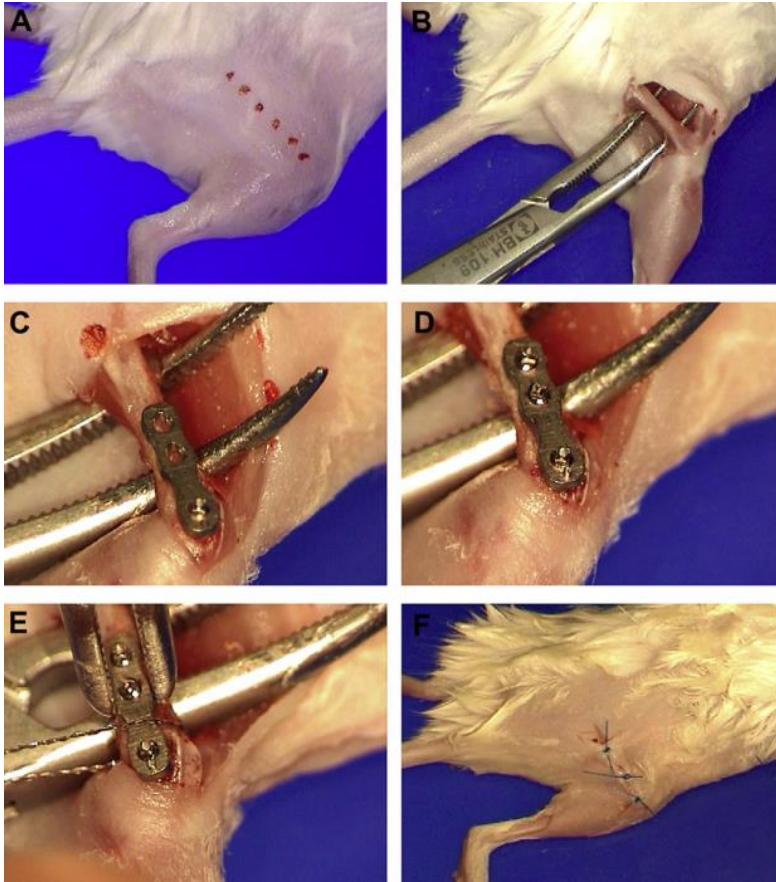
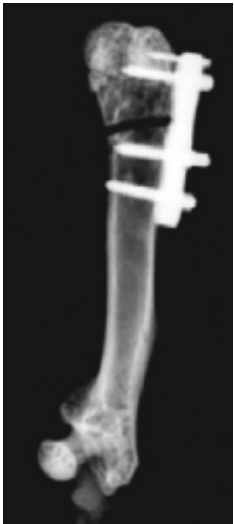




- Beladung mit Sphäroiden möglich
- höheres angiogenes Potential als Einzelzellen



- definierte Fraktur Mausfemur
- verschiedene Osteosynthese Verfahren
- Einfluss von Medikamenten auf Frakturheilung



**Nächste Vorlesung am 6.5.2019:**

**Handverletzungen (Frakturen und Luxationen)**

**Dr. Reischmann**



**UKS**  
Universitätsklinikum  
des Saarlandes