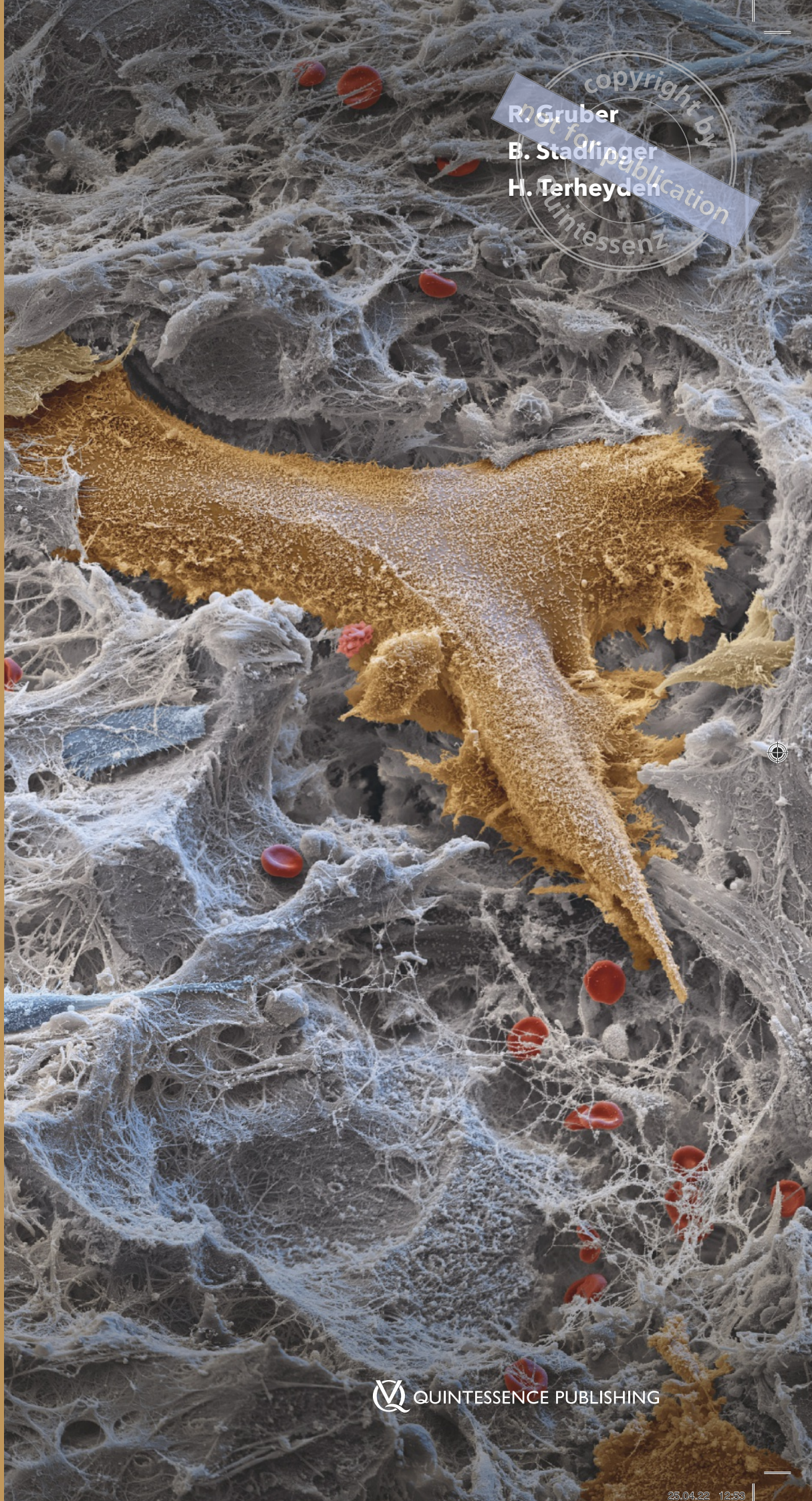


KOMMUNIKATION DER ZELLEN

ZELLATLAS – VISUALISIERTE BIOLOGIE IN DER ORALEN MEDIZIN



R. Gruber
B. Stadlinger
H. Terheyden

copyright by
Quintessenz
Not for publication



QUINTESSENCE PUBLISHING

R. Gruber, B. Stadlinger, H. Terheyden (Hrsg.)



KOMMUNIKATION DER ZELLEN

ZELLATLAS – VISUALISIERTE BIOLOGIE IN DER ORALEN MEDIZIN

 QUINTESSENCE PUBLISHING

Berlin | Chicago | Tokyo
Barcelona | London | Milan | Mexico City | Paris | Prague | Seoul | Warsaw
Beijing | Istanbul | Sao Paulo | Zagreb



Ein Buch – ein Baum: Für jedes verkaufte Buch pflanzt Quintessenz gemeinsam mit der Organisation „One Tree Planted“ einen Baum, um damit die weltweite Wiederaufforstung zu unterstützen (<https://onetreepanted.org/>).



Bibliografische Informationen der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.



Postfach 42 04 52; D-12064 Berlin

Ifenpfad 2-4, D-12107 Berlin

© 2022 Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Illustrationen: Ute Drewes, Basel (CH), www.drewes.ch

Deutsche Übersetzung: Triacom Dental-Fachübersetzungen, Barendorf/Lüneburg (DE), www.triacom.com

Lektorat: Ursula Tanneberger, Berlin (DE), www.utanneberger.de

Herstellung: Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin (DE)

ISBN: 978-3-86867-588-7

Printed and bound in Croatia



Vorwort des Quintessenz Verlags mit einer besonderen Reflexion zum Ansinnen dieses Buchs

Die sprachlose Intelligenz

Der 21. Februar ist jährlich dem von der UNESCO ausgerufenen Tag der Muttersprache gewidmet in Erinnerung an die Bedeutung der Sprachenvielfalt als kulturelles Gut der Menschheit. Linguistinnen und Linguisten schätzen, dass von den heute noch gesprochenen ca. 6.800 Sprachen bis zum Ende dieses 21. Jahrhunderts mehr als 3.400 aussterben werden.

Um eine globale kulturelle, soziale und wissenschaftliche Kommunikation zu ermöglichen und damit der Problematik der Sprachenvielfalt und der Ungewissheit ihrer Entwicklung zu begegnen, hat 1887 Ludwik Lejzer Zamenhof Esperanto als völkerverbindende und universelle Plansprache entwickelt, in der viele Wörter aus dem Lateinischen oder den romanischen Sprachen abgeleitet werden können. Abgesehen von einer kleinen Sprachengemeinschaft hat sich Esperanto international als Zweitsprache jedoch nicht durchgesetzt.

Das Problem der menschlichen Kommunikation manifestiert sich in der These von Ludwig Wittgenstein, einem der bedeutenden Philosophen des 20. Jahrhunderts, mit „Die Grenzen meiner Sprache sind die Grenzen meiner Welt“ aus seinem Werk *Tractatus logico-philosophicus*. Die Informatik-Ikone Joseph Weizenbaum ergänzt diese Erkenntnis mit dem Hinweis: „Die Grenze meines Wissens ist als die Grenze meiner Fähigkeit zu interpretieren“, denn: „Wer nichts von der Außenwelt versteht, kann sie auch nicht interpretieren, vermutlich nicht einmal wahrnehmen.“

Damit kommen wir auf das Problemfeld der Interpretation von Intelligenz. Als Intelligenz begreift der Mensch nur, was er sprachlich interpretieren kann und was innerhalb des Rahmens seiner erlebten impliziten und expliziten Welt und seines Wissens liegt. Wird der Mensch jenseits seiner artikulierbaren Welt mit einer anderen, sprachlosen Welt, in diesem Fall mit den biophysikalischen/biochemischen/biomedizinischen zellulären Interaktionen, konfrontiert, wird er zunächst nur ein Chaos sehen, weil ihm diese komplexen Signal-, Informations-

und Kommunikationsstrukturen verschlossen sind. Er unternimmt den Versuch, diese sprachlose Welt in eine Sprachform zu transferieren bzw. diese zu decodieren und als Herausforderung einer Kryptologie zu verstehen.

Dabei muss der Mensch sich mit der von Immanuel Kant in seinem Werk *Kritik der reinen Vernunft* so vortrefflich beschriebenen Differenzierung einer Erkenntniswelt zwischen Meinen, Glauben und Wissen auseinandersetzen.

- „*Meinen* ist ein mit Bewusstsein sowohl subjektiv als objektiv unzureichendes Fürwahrhalten.“
- „Ist das Letztere nur subjektiv zureichend und wird zugleich für objektiv unzureichend gehalten, so heißt es *Glauben*.“
- „Endlich heißt das sowohl subjektiv als objektiv zureichende Fürwahrhalten das *Wissen*.“

In dieser Kaskade nimmt die sprachliche Interpretationsfähigkeit von Meinen als unterster Stufe bis zum Wissen als oberster Stufe der Erkenntnistheorie ab, denn die Wissenschaft strebt stets einen Erkenntnisgewinn an, der von der Empirie kommend mit der Evidenz als höchstem Gut der wissenschaftlichen Erkenntnis bewertet wird und dadurch in einem reduzierten Sprachkorpus mit klar definierten Theorien, Lehrsätzen und Statements mündet.

Wenn dabei auch noch die Triebfeder des Zweifels die Grundlage wissenschaftlichen Arbeitens ist, um zu neuen Erkenntnissen zu kommen, aber keine Antwort gefunden werden kann, dann muss man nach Marie von Ebner-Eschenbach eingestehen: „Alles Wissen geht aus einem Zweifel hervor und endet in einem Glauben.“ Dieser Grundsatz verliert seine Gültigkeit nie und jener Glauben offenbart dann die Grenzen unseres Wissens und damit unserer Intelligenz.

In dieser Konfliktsituation befindet sich nun einmal der Mensch. Ist er nicht das Ergebnis seiner Biologie, bestehend im Wesentlichen aus den Ursubstanzen Sauerstoff,

Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Chlor, Fluor, Kalzium, Phosphor, Schwefel, Kalium, Natrium, Magnesium und Eisen, und ist es nicht jene sprachlose Intelligenz der Biochemie und Biophysik, die den Menschen erst zu einer sprachlichen Kommunikation befähigt? Müsste daher nicht der Mensch als Produkt seiner Biologie, seines Holobionts und demnach als ein Subsystem seiner selbst betrachtet werden und damit die sprachlose Molekularbiologie als eine höhere Intelligenz anerkennen? Wenn das biologische Wesen des Menschen aus ca. $7,5 \times 10^{27}$ Atomen besteht, kann man nur erahnen, welche Komplexität an Wechselwirkungen und Interdependenzen in der sprachlosen Welt einer biologischen Intelligenz besteht, die uns zu dem werden lässt, was wir sind, eben nach Platon das Seiende (*οὐσία*) und damit nach Aristoteles: „Das Ganze (Mensch) ist mehr als die Summe seiner Teile“.

Die sprachlose Intelligenz der Zellen verschafft ihnen den Vorteil, dass sie nicht unter der Sprachenvielfalt des Menschen mit all deren soziokulturellen Problemen leiden. Die Kommunikation im molekularbiologischen Verbund ist universell (ein Esperanto der Biologie) mit einem integrierten „Dolmetscher“, der die Primärsignale (Ligand) aus der extrazellulären Matrix über Rezeptoren in Sekundärsignale für eine intrazelluläre Reaktion (Zytoplasma) übersetzt. Der artikulierte Sprachkorpus des Menschen ist ein limitierender Faktor, gemessen an der gewaltigen Macht der unartikulierten Kommunikationswelt molekularbiologischer und biophysikalischer Interaktionen und biologischer Prozesse.

Vor diesem Hintergrund ist das Mission Statement zu diesem ambitionierten Werk zu sehen:

„Nur wer die sprachlose Welt der Zellen mit ihren zellulären Interaktionen, Botenstoffen und Rezeptoren sowohl mit ihrer intrazellulären Signalgebung als auch in der Kommunikation über die extrazellulären Matrices im gesunden und kranken Gewebe versteht, kann die richtigen Entscheidungen in Diagnostik und Therapie treffen – mit Demut und im Einklang mit der Biologie.“

Dies ist auch das Primat einer personalisierten und individualisierten Medizin.

Als Verlag möchten wir uns bei den Herausgebern Prof. Dr. Reinhard Gruber, Prof. Dr. Dr. Bernd Stadlinger und Prof. Dr. Dr. Hendrik Terheyden bedanken, dass sie sich für dieses ambitionierte Projekt begeistern ließen.

Mit unermüdlichem Einsatz, Leidenschaft und ihrer klinisch-wissenschaftlichen Expertise haben sie diese Herausforderung angenommen, um uns quasi als Dolmetscher in die geheimnisvolle Welt der Kommunikation der Zellen mit ihren Funktionen, Interaktionen und ihrer klinischen Relevanz zu begleiten.

Es ist auch dem großen internationalen Netzwerk der Herausgeber zu verdanken, dass sie über 47 Beitragsautorinnen, -autoren und Experten aus den USA, Kanada, Brasilien, Europa und Asien dafür gewinnen konnten, jeweils für einen Zelltyp oder eine Zellformation ihr Wissen einzubringen – dafür unser Dank an diese „Cell Community“, die dieses Werk so einzigartig macht. Wir fühlen uns geehrt und es macht uns stolz, dieses Projekt realisieren und verlegerisch betreuen zu dürfen.

Solch ein ambitioniertes internationales Projekt ist ohne eine finanzielle Förderung kaum realisierbar, und so gebührt EMS und der SDA (Swiss Dental Academy), insbesondere ihrem Chairman Bernd Bühner, ein ganz besonderer Dank für diese großartige Unterstützung. Seine unternehmerische Weitsicht für Themen der Zukunft in der Zahnmedizin/oralen Medizin sowie seine Mission, die Prävention als essenziellen Bestandteil therapeutischer Maßnahmen, unterstützt durch innovative Technologien und zahnmedizinische Konzepte im Dienst der Patientinnen und Patienten, zu sehen, zeichnen ihn als eine besondere Persönlichkeit in unserer Fachwelt aus.

Es ist mir auch ein persönliches Bedürfnis, dieses Vorwort mit einem herzlichen Dank unserem viel zu früh verstorbenen Freund Dr. Wolfgang Bengel († 10. Oktober 2014) zu widmen. Mit ihm und seiner Leidenschaft für die wissenschaftliche Fotografie war schon zu seiner Zeit die Idee geboren, das Unsichtbare sichtbar zu machen und damit die Faszination Wissenschaft zu diesem Themenkomplex zu visualisieren, den Oliver Meckes und Nicole Ottawa mit den REM-Aufnahmen so wunderbar in Szene gesetzt haben.

Wir wünschen Ihnen eine spannende und erhellende Reise in die Welt der sprachlosen Intelligenz zellulärer Interaktionen im oralen System.

Ihr Alexander Ammann

Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Wirt.-Ing.

Quintessenz Verlag



Vorwort der Herausgeber

Perspektivwechsel

In der inneren Medizin gibt es den Begriff des „klinischen Blicks“. Dieser besagt, den Patienten primär als Ganzes zu erfassen und erst in der anschließenden Befundung klinische Details zu untersuchen. Bildhaft gesprochen nimmt man die Vogelperspektive ein. Bei allem Detailwissen versuchen wir sozusagen zuerst einen subjektiven Gesamteindruck zu bekommen, den wir anschließend Punkt für Punkt objektivieren. Ein Wechsel zwischen Vogel- und Froschperspektive zeichnet ein gutes diagnostisches Vorgehen aus.

Dieser erste, subjektive Eindruck ist stark geprägt von der individuellen Erfahrung der Klinikerinnen und Kliniker und ermöglicht es ihnen, ein Gefühl dafür zu entwickeln, welches gesundheitliche Problem besteht. Dieses Gefühl basiert auf der medizinischen Erfahrung und dem Verständnis der biologischen Prozesse bei der Entstehung von Pathologien. Befundung und Diagnostik (das Entscheidungswissen) müssen zuerst beherrscht werden, bevor sie in Handlungswissen im Sinne von Therapien umgesetzt werden können. Therapien wiederum erfordern ein biologisches Verständnis der Heilungsprozesse. So entsteht ein stetiger Transfer zwischen einem quantitativen expliziten Verfügungswissen (auf welche Weise kann ich etwas Bestimmtes tun?), der qualitativen Auswahl für ein Orientierungswissen (was könnte ich tun und was sollte ich vermeiden?) und einem impliziten Handlungswissen (was werde ich tatsächlich tun?), der die klinische Kompetenz von Zahn- und Humanmedizinerinnen und -medizinern auszeichnet.

Krankheits- und Heilungsverläufe basieren auf der Interaktion von Zellen. In der Welt der Zellen und Mediatoren sind wir mit der Interaktion fast unendlich vieler Faktoren konfrontiert. Normalerweise funktioniert diese Interaktion weitgehend in Symbiose. Erst durch die Dysbiose entstehen Krankheitssymptome. Die Dysbiose kann durch exogene Faktoren wie z. B. Bakterien oder Viren entstehen. Gegenspieler ist unser Immunsystem,

das mithilfe der angeborenen und der erworbenen Immunität den Körper schützt. Unser orales System kann daher als die erste Verteidigungslinie des Immunsystems betrachtet werden.

Zum Verständnis komplexer Systeme versucht die Grundlagenwissenschaft stets zu unterteilen und zu kategorisieren, um unter vereinfachten Modell- oder Laborbedingungen Zusammenhänge zu untersuchen. Die Erkenntnisse der Grundlagenwissenschaft sind die Basis für die Weiterentwicklung der Medizin. Wichtig ist anschließend der Transfer der Erkenntnisse in die Klinik.

Ziel dieses Buchs ist es, ein Bewusstsein für diesen essenziellen Zusammenhang zu schaffen. Die Kapitel dieses Buchs sind alphabetisch nach den verschiedenen Zelltypen angeordnet, die im oralen System von hoher Relevanz sind. In jedem Kapitel wird ein Zelltyp beschrieben und dieser mit seinen spezifischen Eigenschaften sowie seiner Funktion im Zellverbund vorgestellt.

Im zweiten Teil des Kapitels wird jeweils die Rolle dieses Zelltyps im klinischen Zusammenhang beschrieben. Jedes Kapitel wurde von mindestens zwei Forscherpersönlichkeiten verfasst, einer aus der Grundlagenforschung und einer aus dem klinischen Bereich. Ganz bewusst haben wir uns dafür entschieden, die Grundlagenforschung an den Anfang zu stellen, da eine hochwertige klinische Medizin nur auf Basis des Verständnisses der biologischen Grundlagen erfolgen kann.

Der Titel dieses Buchs ist „Visuelle Biologie“. Jedes Buchkapitel beginnt mit der kolorierten rasterelektronenmikroskopischen (REM)-Aufnahme eines Zelltyps. Diese von Oliver Meckes und Nicole Ottawa erstellten REM-Bilder (die Vergrößerung der Bilder bezieht sich auf ein Bildbreite von 15 cm) sollen eindrücklich die Funktion des entsprechenden Zelltyps erklären. Ein Beispiel sind die Osteozytenfortsätze in den Volkmannschen Kanälen. Beim Anblick dieser sich zentrifugal vom Osteozyten ausbreitenden und in den Knochen eingebetteten Kanäle

versteht man, warum eine Fraktur durch einen solchen Kanal zur Freisetzung von Mediatoren führt. Ein weiteres Beispiel sind Fibroblastenfortsätze, die zeigen, dass sie für die Gewebeelastizität verantwortlich sind. Durch ein solches visuelles Verständnis von Form und Funktion soll ein tieferes Bewusstsein für die Biologie geschaffen werden. Während des „Making of“ dieses Buches gab es viele Gespräche zwischen den Wissenschaftsfotographen, den Herausgebern und den Beitragsautorinnen und -autoren, um Bild und Inhalt aufeinander abzustimmen.

Viele der beschriebenen Zelltypen sind an regenerativen Prozessen beteiligt. Dies betrifft z. B. mikrovaskuläre Zellen bei der Neoangiogenese oder Osteoblasten bei der Knochenregeneration. Neben den klassischen Zelltypen im ersten Teil des Buchs werden im zweiten Teil in vier weiteren Kapiteln Organ- bzw. Modellsysteme der Zellkommunikation generischer Art vorgestellt. So kann z. B. 3-D-gedrucktes Hydroxylapatit Knochenheilungsprozesse unterstützen. Klinisch Tätige sollten die Möglichkeiten und Grenzen solcher Ansätze kennen, um sie korrekt einsetzen zu können.

Bei der Beobachtung von Heilungsprozessen und dem Verständnis der Funktion von Zelltypen sind wir in der Wissenschaft meist mit Momentaufnahmen konfrontiert. Histologische Bilder oder Zellkulturen zeigen uns Gewebe zu bestimmten Zeitpunkten. Schwieriger ist es, ein chronologisches Verständnis von Zelltypen und ihrer Interaktion mit anderen Zellen zu entwickeln. Hierbei sind Computeranimationen hilfreich. Auf Basis realer REM-

Bilder können 3-D-Rekonstruktionen von Zellen erstellt und als Film gezeigt werden.

Eine Besonderheit dieser Publikation ist daher auch das Augmented Reality (AR) Tool, mit dessen Hilfe Leserinnen und Leser am Beispiel der Knochenregeneration über eine App in diese 3-D-animierte zelluläre Erlebniswelt eintauchen können. In Kooperation mit meiner Abteilung der Universität Zürich, dem Game Technology Center (GTC) der ETH Zürich unter der Beteiligung des Teams von Prof. Markus Gross und Dr. Fabio Zünd sowie von Dr. Marko Reschke von der iAS (interActive Systems), einer Tochtergesellschaft des Quintessenz Verlags, wurde dieses innovative AR-Tool mit den Erkenntnissen aus der Gamingwelt entwickelt und in die medizinische Lehre eingebracht.

Dieses Buch/AR-Projekt erscheint in der bekannten und international viel beachteten Film-Buchreihe „Kommunikation der Zellen“, mit der die unsichtbaren zellulären Interaktionen in einer fotorealistischen 3-D-Bildgebung sichtbar gemacht werden.

Die Mission dieses Werks ist, das Wissen aus der Grundlagenforschung in die Lehre und in unseren klinischen Alltag zu transferieren, die Faszination Wissenschaft dadurch neu zu erleben und durch den Perspektivwechsel unseren „klinischen Blick“ zu schärfen.

Bernd Stadlinger
Prof. Dr. med. Dr. med. dent.
Universität Zürich



Die Augmented Reality App

Zum Kapitel „Osteoklasten und Odontoklasten“ von Riko Nishimura und Henrik Terheyden gibt es eine Augmented Reality (AR) App für Smartphones und Tablets, mit der Sie den Prozess der Knochenresorption virtuell miterleben können.

Sie können die App entweder mithilfe des unten stehenden QR-Codes herunterladen oder im App Store (Apple) oder Google Play Store nach „AR Osteoclasts“ suchen. Starten Sie die App und richten Sie die Kamera Ihres Geräts auf Abbildung 1 im Kapitel „Osteoklasten und Odontoklasten“. Tauchen Sie in den Prozess der Knochenresorption ein und spielen Sie zu jeder einzelnen Phase des Resorptionsprozesses ein Augmented Reality Minigame.

Beginnen Sie direkt über der Knochenoberfläche und lassen Sie sich in den Mikrokosmos der Osteoklasten hineinziehen. In der erweiterten Darstellung zoomen Sie sich auf eine Ebene, auf der eine Osteoklastenvorläuferzelle so groß wie eine Hand erscheint (also in über 600-facher Vergrößerung). Untersuchen Sie den Knochenabbauprozess von allen Seiten, indem Sie sich mit

dem Augmented Display auf der Buchseite bewegen. Interagieren Sie mit den Zellen, um mehr über ihre Funktion zu erfahren.

Die App gibt es für iOS- und Android-Smartphones und -Tablets. Sie wurde vom Game Technology Center (GTC) der ETH Zürich in Zusammenarbeit mit iAS (Interactive Active Systems), einer Tochtergesellschaft von Quintessence Publishing entwickelt.

GTC Projekt-Webseite:

<https://gtc.inf.ethz.ch/publications/AROsteoclasts.html>



ETH zürich





Inhalt

Vorwort des Quintessenz Verlags	V
(Alexander Ammann)	
Vorwort der Herausgeber	VII
(Bernd Stadlinger)	
Die Augmented Reality App	IX
(Game Technology Center, iAS interActive Systems)	
Prolog	XII
(Reinhard Gruber)	
<hr/>	
Teil 1: Zellatlas des oralen Systems von „A bis Z“	1
Ameloblasten	3
Richard J. Miron, Adrian Lussi	
B-Lymphozyten und T-Lymphozyten	13
Joanne E. Konkel, Iain L. C. Chapple	
Chondrozyten und Fibrochondrozyten	25
David S. Nedrelow, Michael S. Detamore, Mark E. Wong	
Dentale Stammzellen: Entwicklungsaspekte	35
Jan Krivanek, Kaj Fried	
Epithelzellen	45
Veli-Jukka Uitto, Ulvi Kahraman Gursoy	
Fibroblasten	55
Gustavo Pompermaier Garlet, Daniel S. Thoma	
Makrophagen	65
Jeff C. W. Wang, William V. Giannobile	
Mikrovaskuläre Zellen: Endothel und Perizyten	75
Andrea Banfi, Sebastian Kühl	
Myozyten	85
Susan W. Herring, Stavros Kiliaridis	
Nervenzellen	95
Seog Bae Oh, Pa Reum Lee, Dominik A. Ettlin	
Odontoblasten	105
Dieter D. Bosshardt, Patrick R. Schmidlin	

Osteoblasten	115
Franz E. Weber, Bernd Lethaus	
Osteoklasten und Odontoklasten	125
Riko Nishimura, Hendrik Terheyden	
Osteozyten	135
Reinhard Gruber, Bernd Stadlinger	
Polymorphkernige Zellen (Neutrophile)	145
James Deschner, Søren Jepsen	
Saliväre Acinuszellen	155
Gordon B. Proctor, Arjan Vissink	
Zementoblasten	165
Brian L. Foster, Mariano Sanz	
Zementozyten	177
Brian L. Foster, Mariano Sanz	
<hr/>	
Teil 2: Zelluläre Interaktionen – Einblicke und Aussichten	187
Mesenchymale Stromazellen: therapeutische Aspekte	189
Queralt Vallmajo-Martin, Jeffrey S. Marschall, Eva Avilla-Royo, Martin Ehrbar	
Biomaterial-basierte Modelle zur Erforschung der Zellkommunikation	199
Paula Korn, Michael Gelinsky	
Die Verbindung von molekularer Funktion und Gewebestruktur in der Mundhöhle	209
Cristina Porcheri, Christian T. Meisel, Thimios A. Mitsiadis	
Orales Mikrobiom, Biofilm und orales Milieu	219
Nagihan Bostanci, Georgios N. Belibasakis	
<hr/>	
Epilog	229
Hendrik Terheyden	
Expertenteams	231
Making of	239
eye of science	
Abkürzungsverzeichnis	244



Prolog

Reinhard Gruber



Die Sprache der Zellen

Die menschliche Kommunikation empfinden wir als äußerst komplex – und das Gleiche gilt für die Kommunikation der Zellen. Jede Kommunikation besteht aus vier Elementen: Ein Sender codiert eine Information in einer Nachricht, die freigegeben und über einen Kanal zum Empfänger transportiert wird (source – message – channel – receiver, SMCR-Modell von 1960). Der Empfänger entschlüsselt die Nachricht und erhält damit Zugang zur ursprünglichen Information. Im zellulären Kontext ist der Sender eine Zelle, die Nachrichten in Form von Botenstoffen versendet. Die Botenstoffe agieren entweder lokal (in der extrazellulären Matrix) oder systemisch (wenn sie im Blutkreislauf freigesetzt werden). Über die Kanäle erreicht die Nachricht die Empfänger – die Zielzellen oder Rezeptoren – und ruft dort eine Reaktion hervor. Zellen kommunizieren im Wesentlichen über vier Netzwerke: das autokrine, das parakrine, das juxtakrine (kontaktabhängige) und das endokrine Netzwerk.

Interzelluläre Kommunikation

Autokrine Signalübertragung

Bei der autokrinen Signalübertragung sind Sender und Empfänger vom gleichen Zelltyp. Ein Beispiel hierfür sind aktivierte T-Zellen: Sie produzieren Interleukin-2, das anschließend die Expansion des jeweiligen T-Zell-Klons unterstützt. Weitere Beispiele sind Monozyten und Fibroblasten, die als Reaktion auf externe Signale eine Selbstverstärkung der ursprünglichen Entzündung bewirken.

Parakrine Signalübertragung

Bei der parakrinen Signalübertragung sind Sender und Empfänger unterschiedliche Zelltypen. Eine Entzündung

z. B. ist eine multizelluläre Reaktion und erfordert das koordinierte Handeln vieler Zelltypen des unspezifischen (angeborenen) und des spezifischen Immunsystems. Dazu ist es erforderlich, nahe gelegene Zellen zu alarmieren, indem Botenstoffe an verschiedene Empfänger (Zielzellen) verteilt werden. Ein weiteres Beispiel für eine parakrine Signalübertragung ist die Freisetzung von Schlüsselmolekülen durch Osteozyten, die die Bildung, Aktivierung und das Überleben von knochenbildenden Osteoblasten und knochenresorbierenden Osteoklasten steuern.

Juxtakrine (kontaktabhängige) Signalübertragung

Von einer juxtakrinen oder kontaktabhängigen Signalübertragung spricht man, wenn Sender und Empfänger in engem Kontakt stehen. Kanäle im engeren Sinn sind hierfür nicht erforderlich. Ein Beispiel ist die Präsentation fremder Epitopen über den Haupthistokompatibilitätskomplex Klasse II (MHC-II) am jeweiligen T-Zell-Rezeptor – ein Prozess, der durch kostimulatorische Moleküle unterstützt wird. Vermutlich steuern ähnliche kontaktabhängige Signale die Osteoklastogenese während des Knochenumbaus, wobei dann mesenchymale Zellen die jeweiligen Kommunikationspartner sind.

Endokrine Signalübertragung

Die endokrine Signalübertragung kann große Entfernungen zwischen Sender und Empfänger überbrücken, wobei der Blutkreislauf als Kanal dient. Solche Signale werden somit im gesamten Organismus verteilt. Beispiele hierfür sind Steroidhormone wie das in den Eierstöcken produzierte Östradiol oder das in der Nebenschilddrüse produzierte Parathormon. Interessanterweise sind Osteozyten endokrine Organe, denn sie setzen

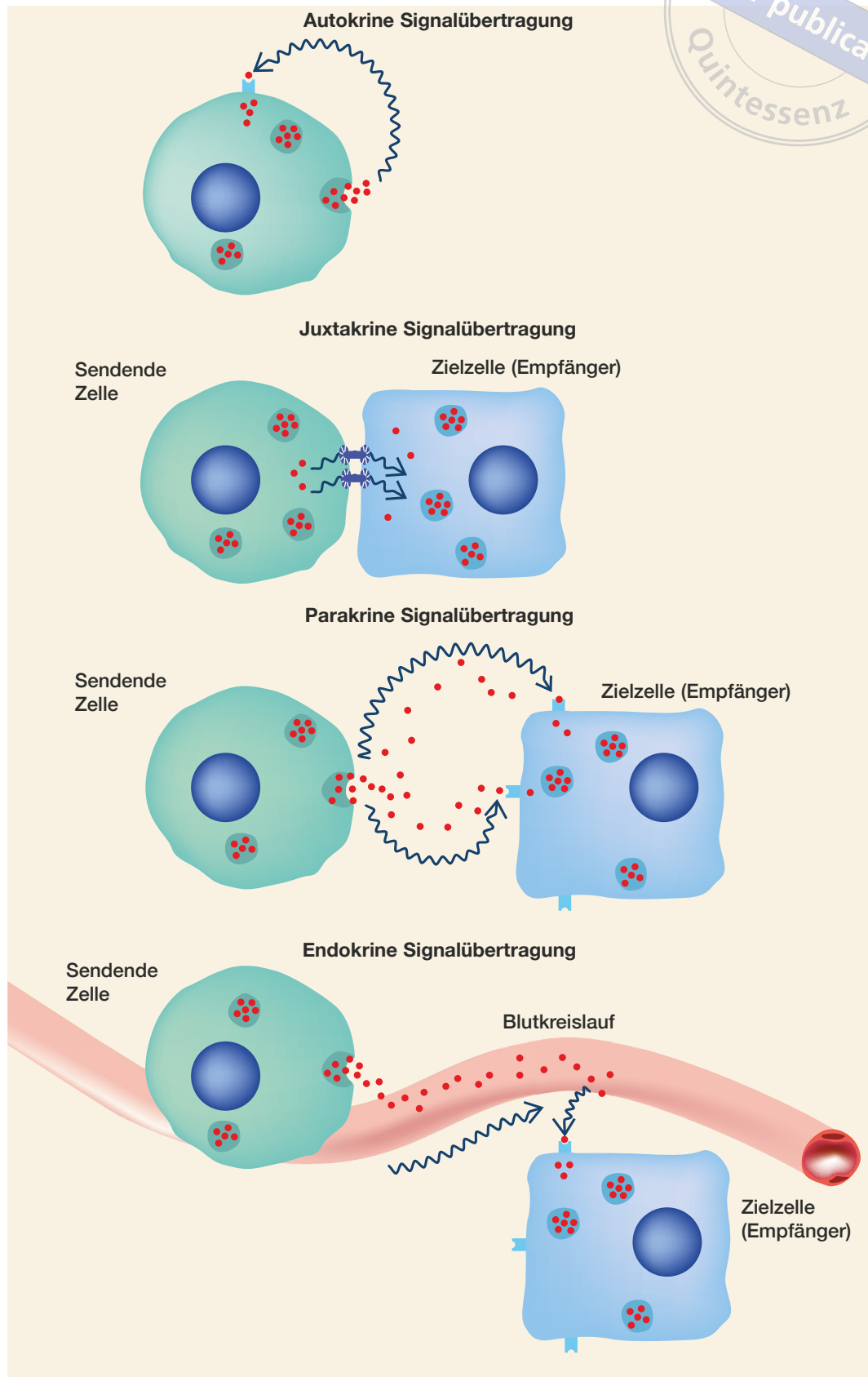


Abb. 1 Die Sprache der Zellen: Netzwerke der Signalübertragung.

Wachstumsfaktoren frei, die wie Hormone funktionieren und so die Nierenfunktion steuern.

Signalmoleküle

Die Signalmoleküle, die Botenstoffe, sind die universelle Sprache, die alle Zellen im menschlichen Körper sprechen und verstehen. Die Sprache selbst ist komplex und umfasst ein breites Spektrum an Signalmolekülen, z. B. Proteine, Steroide, Lipide, Nukleotide und sogar Gase. Die Zellen sprechen also eine biochemische Sprache. Senderzellen produzieren Signalmoleküle und setzen sie frei. Sie entscheiden, wann sie kommunizieren, welchen Inhalt sie kommunizieren, mit wem sie kommunizieren und wann sie mit der Kommunikation wieder aufhören, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Die Kanäle – das kann die lokale Umgebung sein oder der systemische Blutkreislauf – transportieren die Signalmoleküle zum Empfänger, der Zielzelle. Signalmoleküle binden spezifisch und mit hoher Affinität an Rezeptoren auf der Oberfläche (z. B. Wachstumsfaktorrezeptoren) oder im Inneren (z. B. Steroidhormonrezeptoren) der Zielzellen. Dabei werden in der Zelle Signalkaskaden initiiert, die eine Rückkopplung auslösen können, sodass die Empfängerzelle zum Sender wird.

Zellsignalisierung

Die Zellsignalisierung ist der intrazelluläre Anteil der Kommunikation, also die Umsetzung des extrazellulären Botenstoffs in eine intrazelluläre Antwort – die „Übersetzung“ einer Sprache, die außerhalb einer Zelle gesprochen wird, in eine Sprache, die innerhalb der Zelle, im Zytoplasma, verstanden wird. Die Zellsignalisierung ist ein sequenzieller Prozess, der mit der Bindung eines extrazellulären Botenstoffs (auch Ligand genannt) an einen spezifischen Rezeptor beginnt. Zu einem Rezeptor-„Schloss“ gehört immer ein passender Rezeptor-„Schlüssel“.

Der Rezeptor wird durch die Bindung aktiviert, und die Signale werden über das Zytoplasma weitergeleitet.

Dieser Prozess wird als *Signaltransduktion* bezeichnet. Sie umfasst die Aktivierung von rezeptorgekoppelten Tyrosinkinasen, G-Proteinen oder Ionenkanälen, die eine Kaskade von Phosphorylierungsreaktionen von Proteinkinasen in Gang setzen.

Vor der Aktivierung der Zielproteine – der Transkriptionsfaktoren – kann die im Zytoplasma ablaufende Phosphorylierungskaskade noch verstärkt oder auch unterdrückt werden. Die Transkriptionsfaktoren gelangen in den Zellkern, binden an die DNA und verändern die Genexpression. Die transkribierte mRNA wird in Proteine umgesetzt, und diese schließlich bewirken die Zellantwort. Wenn eine Zelle z. B. Wachstumsfaktoren produziert, die die autokrine und parakrine Signalgebung beeinflussen, kehren wir letztlich per Rückkopplung zum Anfang zurück. Doch wer oder was bestimmt, wie intensiv diese Kommunikation verläuft?

Signalintensität

Die Signalintensität wird sowohl auf der Ebene der extrazellulären Kommunikation als auch auf der intrazellulären Ebene der Zellsignalisierung reguliert. Sie steuert die Reaktion der Zellen auf veränderte Umweltbedingungen. Zellen passen ihr Verhalten entsprechend der Intensität und Dauer der externen Signale an. Diese Signale stellen mehrdimensionale Informationen dar, die Agonisten und Antagonisten in unterschiedlicher räumlicher und zeitlicher Ausprägung umfassen.

Das Zusammenspiel der verschiedenen extra- und intrazellulären Signalmoleküle ist jedoch nicht linear. Die Signalmoleküle konkurrieren mit ihren Antagonisten um die Rezeptoren außerhalb der Zelle oder treffen sich mit ihren Agonisten, um das ursprüngliche Signal zu verstärken. Das Gleiche gilt für die vielfach integrierten intrazellulären Signalwege. Extra- und intrazelluläre Signalmoleküle kann man sich also als biologische Wolken vorstellen, in denen sich die Gesamtreaktion der Zielzelle in der Konkurrenz von Zunahme- und Abnahmesignalen entwickelt.

Osteozyten

[Osteozyt: nach altgriechisch *ὀστέον* (*ostéon*) „Knochen“ und *κύτος* (*kýtos*) „Zelle“]

Reinhard Gruber, Bernd Stadlinger

not for publication
Quintessenz

Osteozyten. Originalvergrößerung 3000-fach.

Definition, Entwicklung und histologisches Erscheinungsbild

Osteozyten sind langlebige ehemalige Osteoblasten, die in Lakunen innerhalb der mineralisierten Matrix eingebettet sind und über Dendriten, die durch Canaliculi verlaufen, miteinander verbunden sind (Abb. 1 und 2). Osteozyten bilden ein Synzytium – ein dichtes Netzwerk, das das gesamte Skelett und damit auch die Schädelknochen und die parodontalen Strukturen überspannt. Das Synzytium ist außerdem mit Blutgefäßen und der Kno-

chenoberfläche samt ihren Auskleidungszellen, Osteoblasten und Osteoklasten verbunden (Abb. 3).

Wie kürzlich in einem Übersichtsartikel zusammengefasst (Buenzli und Sims 2015), beherbergt 1 mm³ Knochen etwa 20 000 bis 30 000 Osteozyten mit jeweils 100 Dendriten in einem Radius von etwa 70 nm. Die Oberfläche einer Lakune misst etwa 300 µm². Besonders beeindruckend sind diese Zahlen, wenn man sie auf das gesamte Skelett hochrechnet: Rund 40 Milliarden (10⁹) Osteozyten bilden 20 Billionen (10¹²) Verbindungen und besitzen Dendriten mit einer Gesamtlänge von

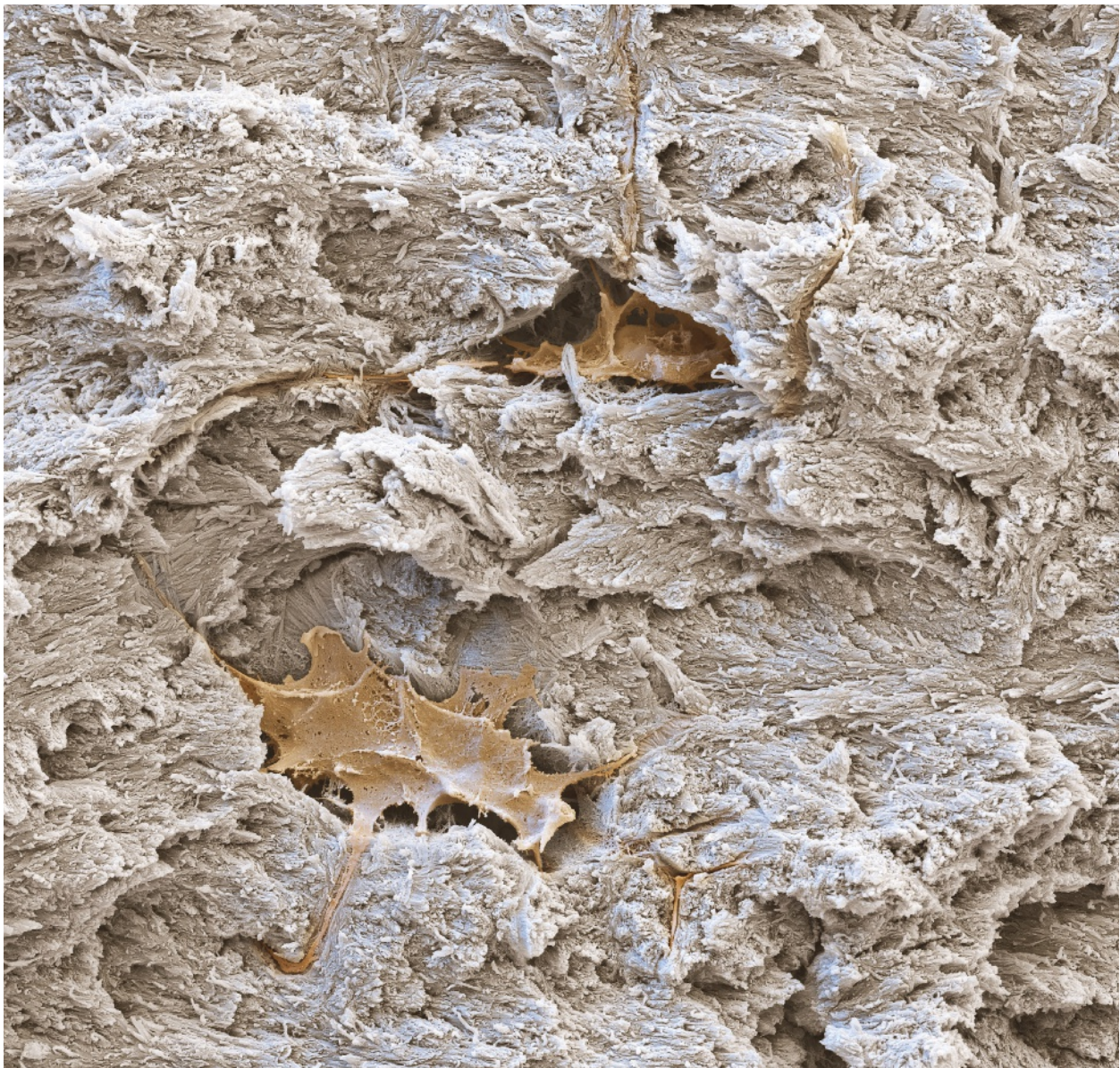


Abb. 1 Zwei Osteozyten in aufgebrochenem Knochengewebe. Originalvergrößerung 3600-fach. (Mit freundlicher Genehmigung von eye of science.)

200 000 km. Das lakunokanalikuläre Netzwerk erstreckt sich über eine Fläche von über 200 m² und hat ein Volumen von 40 cm³.

Osteozyten sind nicht nur über ihre Dendriten miteinander verbunden, sondern auch über eine sie umgebende Flüssigkeit, die sie mit dem Gesamtkreislauf verbindet. Osteozyten sind offensichtlich dafür prädestiniert, die Knochenhomöostase auf lokaler und systemischer Ebene zu steuern. Im neu gebildeten Geflechtknochen nimmt die Dichte der Osteozyten zu, die größer erscheinen als die am reifen Lamellenknochen (Abb. 4).

Physiologische und pathologische Aspekte

Auf lokaler Ebene signalisieren Osteozyten die Notwendigkeit eines Knochenumbaus; dies betrifft sowohl die Resorption von durch Überlastung geschädigtem Knochen (Abb. 5) wie auch die Steuerung der Knochenbildung, um die fehlende Substanz zu ersetzen (Abb. 6). Für Einzelheiten empfiehlt sich die Lektüre der am Ende dieses Kapitels genannten Übersichtsarbeiten. Unter pathologischen Bedingungen steuert der Osteozyt die ka-



Abb. 2 Osteozyt an der Oberfläche eines Alveolarknochens. Originalvergrößerung 4000-fach. (Mit freundlicher Genehmigung von eye of science.)

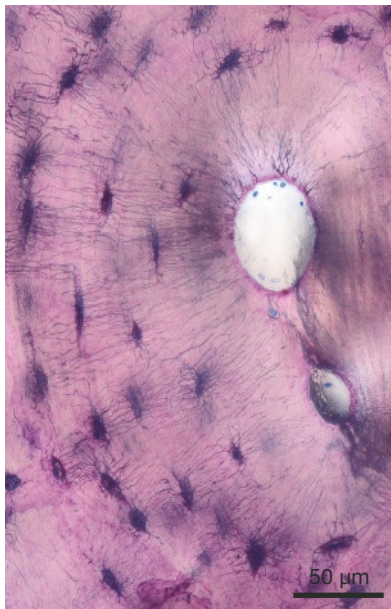


Abb. 3 Osteozyt in Lamellenknochen. Lévai-Laczko-Färbung. Die osteonale Struktur ist dadurch gekennzeichnet, dass der zentrale Kanal Platz für die Blutgefäße lässt, die die Vorläuferzellen der Osteoblasten und Osteoklasten versorgen. Die Osteozyten – ehemalige Osteoblasten, die nun in die rosafarbene mineralisierte Matrix eingebettet sind – erscheinen violett gefärbt. Deutlich sichtbar sind die Dendriten, die ein Netz bilden, das bis zu den Blutgefäßen reicht. (Mit freundlicher Genehmigung von R. Gruber, T. Dobsak und S. Tangl.)

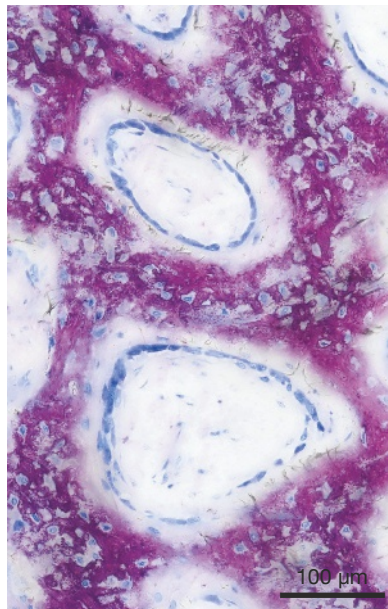


Abb. 4 Osteozyt in Geflecht-knochen. Lévai-Laczko-Färbung. Osteozyten sind in dem neu gebildeten Geflecht-knochen zugegen, der für die Frühstadien der Knochenregeneration charakteristisch ist, z. B. um Zahnimplantate und im Bereich des augmentierten Knochens. Die violette Färbung zeigt die mineralisierte Knochenmatrix, in der sich die zahlreichen Osteozyten mit ihren großen Osteozytenlakunen befinden. Der blaue Ring deutet die knochenbildenden Osteoblasten an. Sie produzieren das Osteoid, das später mineralisiert wird. Versorgt werden die Osteoblasten über einen Blutgefäß-Subtyp, der durch Endothelzellen vom H-Typ gekennzeichnet ist. (Mit freundlicher Genehmigung von R. Gruber, T. Dobsak und S. Tangl.)



Abb. 5 Ein Osteozyt kommuniziert mit einem Osteoklasten. Lévai-Laczko-Färbung. Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen und zeichnen sich durch die Fähigkeit zur Knochenresorption aus. Es mehren sich die Hinweise, dass die Bildung von Osteoklasten und deren Aktivierung von Osteozyten gesteuert wird. Hierbei markieren insbesondere absterbende Osteozyten nekrotische Bereiche und signalisieren, dass neuer Knochen benötigt wird, was offensichtlich zunächst die Entfernung des nekrotischen Knochens durch die Osteozyten erfordert.

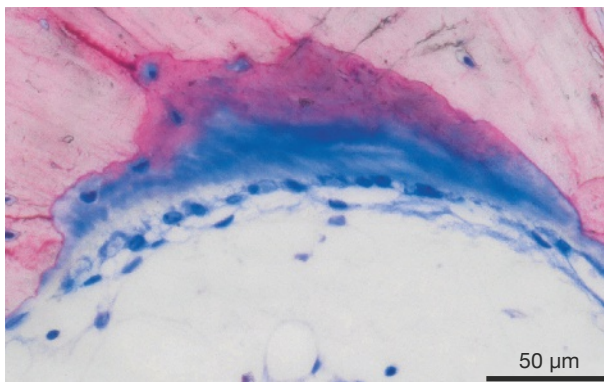


Abb. 6 Ein Osteozyt kommuniziert mit einem Osteoblasten. Lévai-Laczko-Färbung. Osteoblasten sind aktiv knochenbildende Zellen mit einer nicht mineralisierten Osteoidmatrix, die in einem Abstand von etwa 30 µm eine Mineralisierung erfährt. Die im Osteoid eingebetteten Zellen werden später zu Osteozyten, ähnlich wie die anderen Osteozyten, die als blaue Punkte erscheinen und deren Lakunen von der rosa gefärbten mineralisierten Knochenmatrix umgeben sind.

tabole Verschiebung des Knochenumbaus, z. B. in Modellen der postmenopausalen Osteoporose (Fujiwara et al. 2016), des sekundären Hyperparathyreoidismus (Xiong et al. 2014), der Glukokortikoid-Osteoporose (Piemontese et al. 2016) und der Parodontitis (Graves et al. 2018). Darüber hinaus sind Osteozyten wichtige Sensoren für mechanische Belastungen und signalisieren, wenn eine strukturelle Verstärkung von intensiv belastetem Knochen erforderlich wird – wie ursprünglich von Frost in der Mechanostat-Theorie postuliert (Hughes und Petit 2010). Auf systemischer Ebene produzieren die Osteozyten den Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF)23, der auf die Niere wirkt und die Phosphathomöostase reguliert (Quarles 2012). Osteozyten sind also nicht nur empfänglich für systemische Hormone, lokale Faktoren

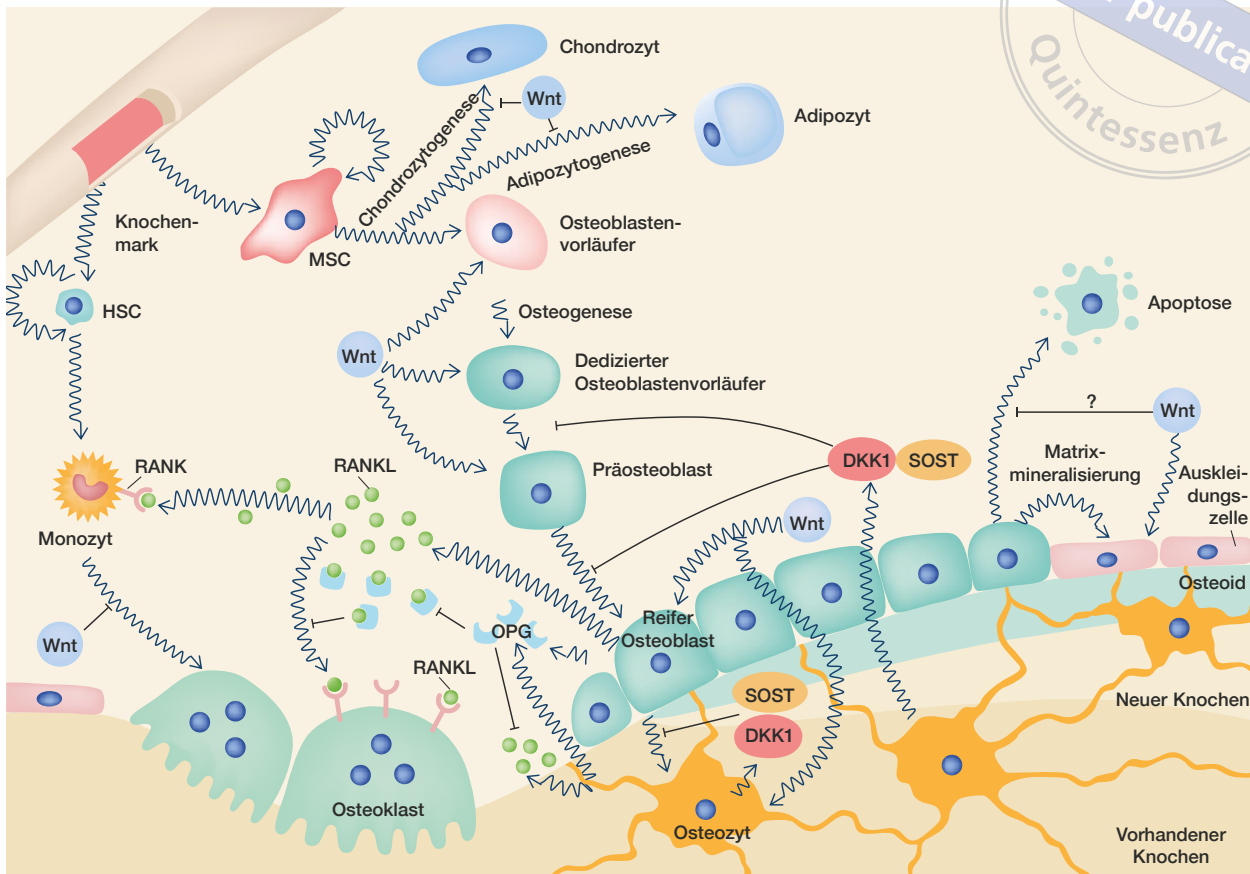


Abb. 7 Osteozyten steuern die Osteoklasten und Osteoblasten, also die Effektorzellen. Diese schematische Darstellung verdeutlicht die zentrale Rolle der Osteozyten bei der Steuerung der Osteoklasto- und Osteoblastogenese. Insbesondere der von Osteozyten exprimierte RANKL treibt im Gleichgewicht mit OPG die Differenzierung der hämatopoetischen Zellen aus dem Blut in Richtung der osteoklastogenen Entwicklungslinie voran. Andererseits wirkt die Freisetzung von SOST und DKK1 durch die Osteozyten als Antagonismus der Wnt-Signalisierung und damit der Herausbildung von Osteoblasten aus ihren mesenchymalen Vorläuferzellen, die ebenfalls mit Blutgefäßen vergesellschaftet sind, sich aber eher wie die Perizyten verhalten, die an der Außenwand von Kapillaren anliegen. HSC: hämatopoetische Stammzelle. RANK: Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B. Wnt: Wingless/int-1. MSC: mesenchymale Stammzelle. RANKL: RANK-Ligand. OPG: Osteoprotegerin. DKK1: Dickkopf-1. SOST: Sklerostin.

und biomechanische Reize, sondern integrieren ein großes Spektrum an Signalen und wandeln diese in Schlüsselsignale um, die die Knochenhomöostase steuern. Erkenntnisse über die Funktion und Expression dieser fundamentalen Osteozytensignale bilden die wissenschaftliche Grundlage für therapeutische Strategien, die darauf abzielen, den Knochenumbau zu modulieren.

Molekulare Aspekte der Zellkommunikation

Wie in Abbildung 7 zusammengefasst, gehört zu den grundlegenden Signalen, die fast ausschließlich von den Osteozyten produziert werden, das Sklerostin (SOST),

ein Antagonist des Wingless/int-1-(Wnt-)/ β Catenin-Signalwegs (van Bezooijen et al. 2004). Die Sklerosteose und das Van-Buchem-Syndrom sind beide auf einen Verlust der Sklerostinexpression bzw. -sekretion zurückzuführen. Beide Krankheiten sind durch eine Hyperplasie der Knochen gekennzeichnet – auch Kiefer- und Gesichtsknochen sind betroffen (van Bezooijen et al. 2005).

Mausmodelle, in denen das Sklerostin-Gen (*Sost*) fehlt, weisen eine hohe Knochenmasse auf (Li et al. 2008), der Alveolarknochen wuchert und das Zement vermehrt sich (Kuchler et al. 2014). Eine verringerte Sklerostinproduktion durch Osteozyten kann z. B. die Folge erhöhter Parathormonspiegel (PTH) sein, die Knochensubstanz wuchern lassen (Keller und Kneissel 2005). Osteozyten sind die Hauptproduzenten des Receptor Activator of

Nuclear Factor-Kappa B Ligand (RANKL). Dieser ist für die Osteoklastenbildung während des physiologischen Knochenumbaus erforderlich (Nakashima et al. 2011, Xiong et al. 2011, 2015), wird aber ebenso unter pathologischen Bedingungen wie nach einer Ovariectomie (Fujiwara et al. 2016), bei sekundärem Hyperparathyreoidismus (Xiong et al. 2014), Glukokortikoidexzess (Piemontese et al. 2016) und Parodontitis benötigt (Graves et al. 2018). Mäuse, denen der von Osteozyten exprimierte RANKL fehlt, erleiden im Tail-Suspension-Test keinen Knochenverlust (Xiong et al. 2015). In Osteozyten reguliert der Rezeptor für PTH und PTH-verwandtes Peptid die jeweiligen anabolen wie katabolen Wirkungen (Saini et al. 2013).

Inzwischen wird auch immer deutlicher, wie absterbende Osteozyten die Notwendigkeit einer Knochenresorption signalisieren. Einer dieser Mechanismen beinhaltet Adenosintriphosphat (ATP), das von apoptotischen Osteozyten freigesetzt wird, um die RANKL-Expression von Bystander-Osteozyten auszulösen (McCutcheon et al. 2020). Eine Osteozytennekrose löst auf dem Weg über makrophageninduziertes C-Typ-Lektin den von Osteoklasten vermittelten Knochenverlust aus (Andreev et al. 2020). Osteozyten steuern im gesunden wie kranken Organismus Knochenbildung und -resorption und sind für die Expression von Sklerostin und RANKL verantwortlich.

RANKL, Sklerostin und FGF23 – sämtlich von Osteozyten produzierte Moleküle – sind für pharmakologische Therapieansätze interessant. RANKL wird durch Denosumab (Prolia und XGEVA, Amgen) neutralisiert, einen monoklonalen Antikörper, der für die Behandlung von Osteoporose und zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Knochenmetastasen solider Tumoren und von multiplen Myelomen zugelassen ist (Lewiecki und Bilezikian 2012). Romosozumab, ein monoklonaler Antikörper, der Sklerostin neutralisiert, senkt das Risiko für erneute Wirbelfrakturen und könnte sich als ein wichtiger Baustein für eine zukünftige Osteoporosetherapie erweisen (Cosman et al. 2016). Teriparatid (Forsteo®, Fa. Eli Lilly), N-terminale Aminosäuren 1 bis 34 vom PTH, ist zur Behandlung von Osteoporose zugelassen (Lindsay et al. 2016). Seine anabolen Mechanismen bewirken möglicherweise, dass PTH die Expression von Sklerostin durch Osteozyten hemmt (Keller und Kneissel 2005).

KRN23 ist ein neuartiger Antikörper zur Neutralisierung von FGF23 und eignet sich zur Kontrolle des renalen Maximums für die Phosphatrückresorption sowie eines niedrigen Serumphosphat- und 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Spiegels bei X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH; Carpenter et al. 2014).

Ist erst einmal geklärt, welche Rolle die Osteozyten bei der Steuerung der mit dem Knochenumbau verbundenen autokrinen/parakrinen Mechanismen wie bei der Regulierung der Phosphathomöostase spielen, lässt sich auch ein Eindruck von dem pharmakologischen Profil der verschiedenen Therapieansätze gewinnen.

Präklinische Forschung mit Relevanz für die Orale Medizin

Osteozyten sind für die orale Medizin äußerst bedeutsam. Beispielsweise sind sie an katabolen Prozessen beteiligt, die an der Druckseite bei Zahnbewegungen im Rahmen kieferorthopädischer Behandlungen entstehen. Auf der Druckseite wurden nämlich Mikrorisse (Verna et al. 2004, 2005) und abgestorbene Osteozyten gefunden (Hamaya et al. 2002, Sakai et al. 2009), die zusammen Signale senden, die eine massive Resorption des betroffenen Knochens auslösen (Osteozytenapoptose und RANKL-bedingte Osteoklastogenese).

Kieferorthopädische Tiermodelle zeigen eine vergleichsweise geringe Sklerostinexpression in Osteozyten auf der Traktionsseite (Nishiyama et al. 2015), da bei Zahnbewegungen Crosstalk zwischen Osteozyten und Desmodont entsteht (Odagaki et al. 2018). Osteozyten sind auch in der Implantologie von zentraler Bedeutung, weil absterbende Osteozyten die Notwendigkeit einer Knochensubstanzresorption signalisieren. Ausgedehnte Zonen mit absterbenden Osteozyten treten z. B. bei einem hohen Insertionsmoment, einer unterdimensionierten Osteotomie und bei thermischen Traumen während der Präparation des Implantatlagers auf. Dort, wo der Knochen beschädigt wird, werden Osteoklasten resorbiert – ein Prozess, der klinisch als Übergang von der mechanischen Primär- zur biologischen Sekundärstabilität betrachtet wird (Cha et al. 2015, Chen et al. 2018, Wang et al. 2017, Coyac et al. 2019). Neue Implantatfor-

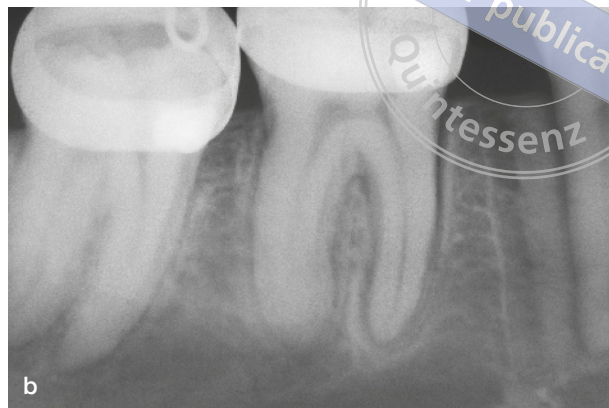


Abb. 8 (a, b) Kieferorthopädische Zahnbewegung mit Knochenresorption auf der Druckseite und Knochenneubildung auf der Zugseite. (Mit freundlicher Genehmigung von R. Patcas.)

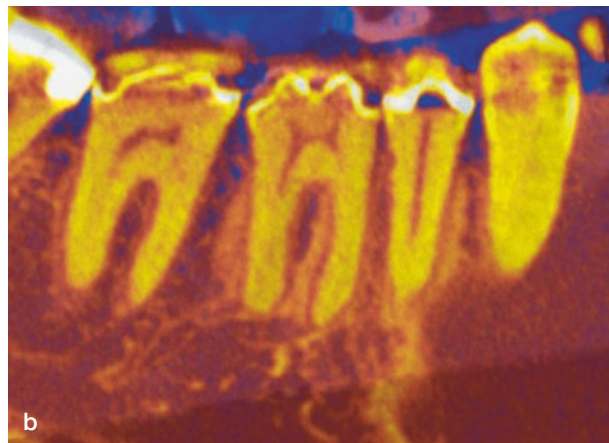
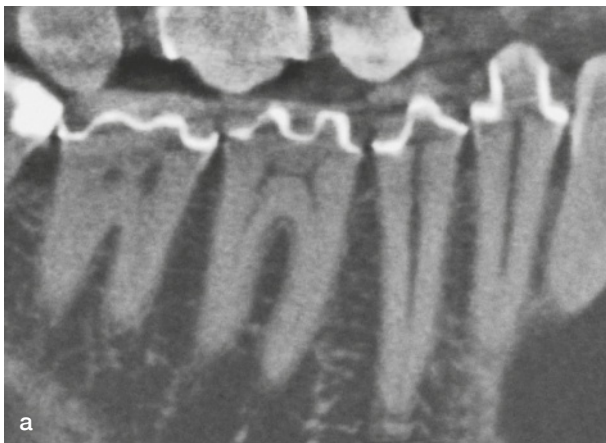


Abb. 9 Kieferorthopädische Zahnbewegung, vorher (a) und nachher (b). Alveolär verdickter Knochen um die Zahnwurzeln. Farbcodierte Fusionsaufnahme.

men (Yin et al. 2019) und neuartige Präparationstechniken des Implantatlagers (Chen et al. 2019) sind darauf ausgerichtet, Druckbelastungen und thermische Verletzungen zu verringern, um die Apoptose von Osteozyten zu verhindern und so das Risiko einer periimplantären Knochenresorption zu reduzieren. Das Absterben von Osteozyten ist vermutlich auch der Hauptauslöser für die Resorption von autologen Knochentransplantaten, insbesondere von Knochenspänen, die aufgrund ihrer großen Oberfläche von den Osteoklasten angegriffen werden (Saulacic et al. 2015). Darüber hinaus kann die altersbedingte Degeneration von Osteozytennetzen die anabole Reaktion des Knochens auf Belastungen beeinträchtigen. Geschlechtlich bedingte Unterschiede in den Volumina der Osteozytenzellkörper und der Lakunenflüssigkeit können Unterschiede in der Mechanosensitivität nach sich ziehen (Tiede-Lewis et al. 2017).

Klinische Relevanz für die Orale Medizin

Aspekte der Mechanotransduktion sind für zahnärztliche und kieferorthopädische Behandlungen von großer Bedeutung. Klinisch relevant sind hier besonders die kieferorthopädischen Zahnbewegungen, die Behandlung zystischer Läsionen, die Knochenaugmentation und die Implantation mit nachfolgendem Umbau des Kieferknochens.

(1) Kieferorthopädische Zahnbewegungen kommen durch das Einwirken von Kräften auf den Zahn zustande. Die nachfolgende Knochenresorption wird auf der Druckseite durch Osteoklasten und die Knochenbildung auf der Zugseite durch Osteoblasten induziert (Bumann und Frazier-Bowers 2017). Das Zusammenspiel dieser Antagonisten wird durch Osteozyten als mechanosensitive Zellen orchestriert (Abb. 8 und 9).

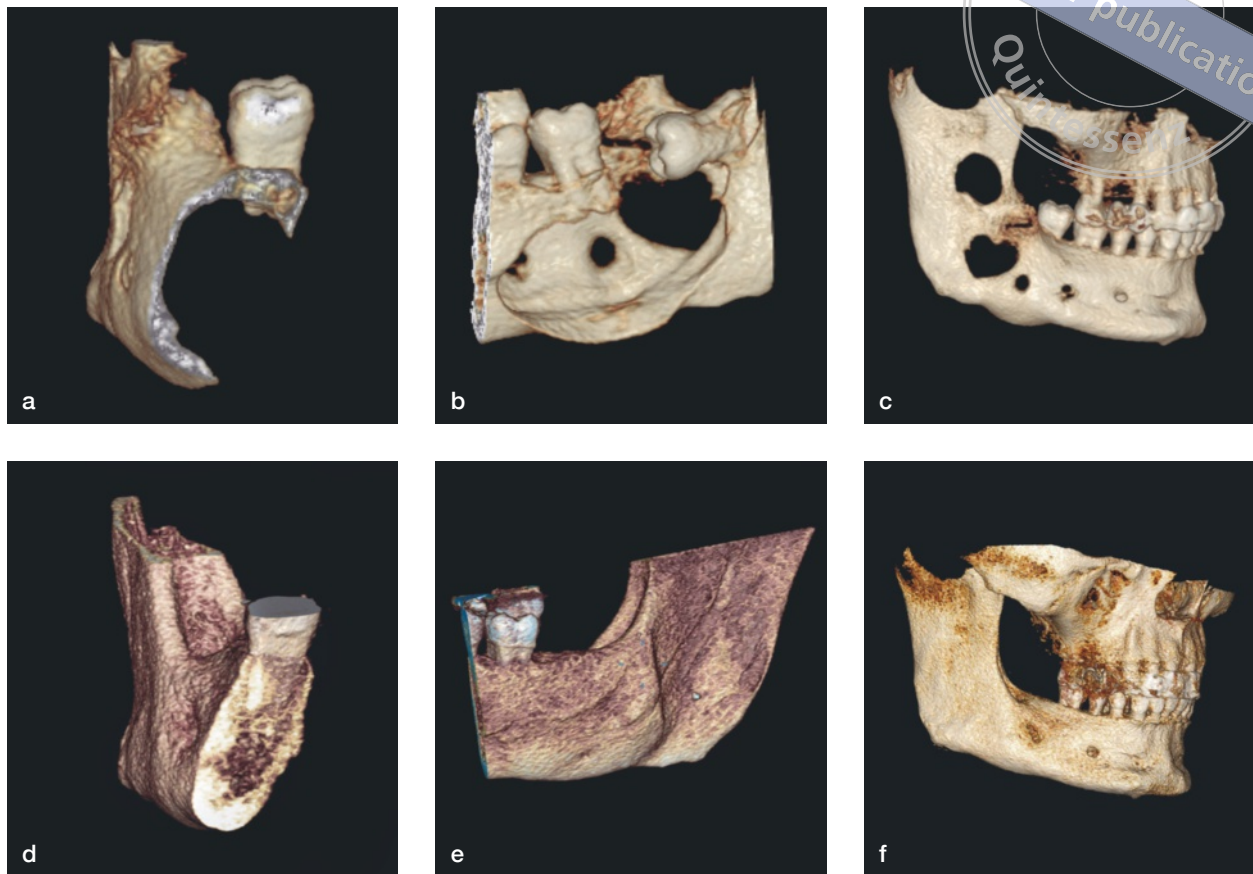


Abb. 10 (a, b, c) Follikuläre Zyste im Kieferwinkel, verursacht durch einen impaktierten dritten Molar. (d, e, f) Dieselben Ansichten zwei Jahre nach Entfernung des dritten Molaren und Zystostomie. Der Knochen hat sich neu gebildet. (Rohdaten mit freundlicher Genehmigung von A. Stricker und J. Fleiner.)

(2) Bei der Behandlung zystischer Läsionen konnte in aneurysmatischen und solitären Knochenzysten von Osteozyten exprimiertes Sklerostin über positive Färbungsreaktionen identifiziert werden (Inagaki et al. 2016). Die häufigsten odontogenen Zysten im Kiefer sind jedoch radikuläre und follikuläre Zysten. In diesen Zysten wird infolge der kontinuierlichen Flüssigkeitsaufnahme durch die Zystenmembran Druck auf den benachbarten Knochen ausgeübt, der nachfolgend resorbiert. Nach einer Zystostomie oder Zystektomie wird der Knochen von diesem Druck entlastet. Das führt meist zu einer Knochenneubildung innerhalb der vorherigen Lakune. Der Wechsel von Knochenresorption zu Knochenneubildung wird theoretisch auch in diesem Fall durch die Osteozyten induziert (Abb. 10).

(3) Im Rahmen der oralen Implantologie ist bei Knochenatrophie eine Augmentation vor der Implantation

notwendig. Autologe Blocktransplantate erfordern eine Remodellierung des Knochens, damit das Transplantat am Zielort einheilen kann. Nach einer mehrmonatigen Aufbauphase kann dann die Implantation erfolgen. Die Implantatinserterion verursacht ein kontrolliertes mechanisches Trauma, das eine weitere kortikale Remodellierung aufgrund von Mikrorissen im periimplantären Bereich induziert (Wang et al. 2014). Bei der Implantatinserterion hängt die nachfolgende Osseointegration in hohem Maße von den mechanischen Kräften ab, die auf den periimplantären Knochen ausgeübt werden. Die Insertion von Implantaten mit einem hohen Drehmoment erzeugt einen hohen Druck und kann aufgrund der verstärkten Stimulation von Osteoklasten durch absterbende Osteozyten zu Mikrofrakturen und Knochennekrosen führen (Insua et al. 2017). Abgestorbene und absterbende Osteozyten wurden in erhöhten Mengen um Implantate



Abb. 11 Oberer Frontzahnbereich (a) vor der Knochenaugmentation, (b) fünf Monate nach der Augmentation mit einem Blocktransplantat und (c) mit digitaler 3-D-Implantatplanung (SMOP, Fa. Swissmeda).

nachgewiesen, die mit hohen Drehmomenten inseriert wurden (Cha et al. 2015). Wenn das richtige Insertionsprotokoll gewählt wurde, dann folgt die Osseointegration auf die Phasen der Wundheilung und sorgt für ein Gleichgewicht von Knochenbildung und -resorption (Terheyden et al. 2012) (Abb. 11). Implantate haben eine schützende Wirkung auf den umliegenden Knochen, da der Knochenschwund in diesem Bereich gehemmt wird (Boven et al. 2014).

Zusammenfassung und Ausblick

Osteozyten faszinieren und werden neuerdings als magische Zellen bezeichnet, da sie die Effektorzellen des Knochenumbaus steuern – die knochenbildenden Osteoblasten und die knochenresorbierenden Osteoklasten. Im physiologischen Zustand erkennen Osteozyten die Notwendigkeit, geschädigten Knochen zu ersetzen, während im pathologischen Zustand absterbende Osteozyten eine Katabolisierung des Knochenumbaus verursachen können, die in Knochenverlust und Atrophie gipfelt. Osteozyten sind empfindlich gegenüber Medikamenten, die den Knochenumbau beeinflussen. Sie besitzen außerdem endokrine Funktionen (die jedoch in diesem Kapitel nicht betrachtet werden konnten). Die entscheidende Rolle der Osteozyten bei der Freisetzung molekularer Signale wie SOST und RANKL, die die Zellkommunikation steuern, ist inzwischen bekannt. Die He-

rausforderung besteht nunmehr darin, diese molekularen Informationen zu nutzen, um die Rolle der Osteozyten bei zahnmedizinisch relevanten lokalen und systemischen Phänomenen zu verstehen, z. B. bei Knochenschwund, Osseointegration, Augmentateinheilung und kieferorthopädischen Zahnbewegungen.

Zu Einzelheiten siehe die Übersichtsarbeiten von Bellido (2014), Bonewald (2011), Dallas et al. (2013), Plotkin und Bellido (2016), Shah et al. (2018) und Zhao et al. (2016).

Literatur

- Andreev D, Liu M, Weidner D, Kachler K, Faas M et al. Osteocyte necrosis triggers osteoclast-mediated bone loss through macrophage-inducible C-type lectin. *J Clin Invest* 2020 Sep 1;130(9):4811–4830.
- Bellido T. Osteocyte-driven bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 2014;94(1): 25–34.
- Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* 2011;26: 229–238.
- Boven GC, Meijer HJ, Vissink A, Raghoobar GM. Reconstruction of the extremely atrophied mandible with iliac crest onlay grafts followed by two endosteal implants: A retrospective study with long-term follow-up. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43:626–632.
- Buenzli PR, Sims NA. Quantifying the osteocyte network in the human skeleton. *Bone* 2015;75:144–150.
- Bumann EE, Frazier-Bowers SA. A new cyte in orthodontics: Osteocytes in tooth movement. *Orthod Craniofac Res* 2017;20(Suppl 1):125–128.
- Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest* 2014;124:1587–1597.
- Cha JY, Pereira MD, Smith AA et al. Multiscale analyses of the bone-implant interface. *J Dent Res* 2015;94:482–490.
- Chen CH, Pei X, Tulu US et al. A comparative assessment of implant site viability in humans and rats. *J Dent Res* 2018;97:451–459.

- Chen C-H, Coyac BR, Arioka M, Leahy B, Tulu US et al. A Novel Osteotomy Preparation Technique to Preserve Implant Site Viability and Enhance Osteogenesis. *J Clin Med* 2019 Feb 1;8(2):170.
- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532–1543.
- Coyac BR, Leahy B, Salvi G, Hoffmann W, Brunski JB, Helms JA. A pre-clinical model links osseodensification due to misfit and osseodestruction due to stress/strain. *Clin Oral Implants Res* 2019;30(12):1238–1249.
- Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: An endocrine cell ... and more. *Endocr Rev* 2013;34:658–690.
- Fujiwara Y, Piemontese M, Liu Y, Thostenson JD, Xiong J, O'Brien CA. RANKL (receptor activator of NFκB ligand) produced by osteocytes is required for the increase in B cells and bone loss caused by estrogen deficiency in mice. *J Biol Chem* 2016;291:24838–24850.
- Graves DT, Alshabab A, Albiero ML et al. Osteocytes play an important role in experimental periodontitis in healthy and diabetic mice through expression of RANKL. *J Clin Periodontol* 2018;45:285–292.
- Hamaya M, Mizoguchi I, Sakakura Y, Yajima T, Abiko Y. Cell death of osteocytes occurs in rat alveolar bone during experimental tooth movement. *Calcif Tissue Int* 2002;70(2):117–126.
- Hughes JM, Petit MA. Biological underpinnings of Frost's mechanostat thresholds: The important role of osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010;10(2):128–135.
- Inagaki Y, Hookway ES, Kashima TG et al. Sclerostin expression in bone tumours and tumour-like lesions. *Histopathology* 2016;69:470–478.
- Insua A, Monje A, Wang H-L, Miron RJ. Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. *J Biomed Mater Res A* 2017;105:2075–2089.
- Keller H, Kneissel M. *SOST* is a target gene for PTH in bone. *Bone* 2005;37:148–158.
- Kuchler U, Schwarze UY, Dobsak T et al. Dental and periodontal phenotype in sclerostin knockout mice. *Int J Oral Sci* 2014;6(2):70–76.
- Lewiecki EM, Bilezikian JP. Denosumab for the treatment of osteoporosis and cancer-related conditions. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91(1):123–133.
- Li X, Ominsky MS, Niu QT et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res* 2008;23:860–869.
- Lindsay R, Kregg JH, Marin F, Jin L, Stepan JJ. Teriparatide for osteoporosis: Importance of the full course. *Osteoporos Int* 2016;27:2395–2410.
- McCutcheon S, Majeska RJ, Spray DC, Schaffler MB, Vazquez M. Apoptotic Osteocytes Induce RANKL Production in Bystanders via Purinergic Signaling and Activation of Pannexin Channels. *J Bone Miner Res* 2020;35(5):966–977.
- Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med* 2011;17:1231–1234.
- Nishiyama Y, Matsumoto T, Lee JW et al. Changes in the spatial distribution of sclerostin in the osteocytic lacuno-canalicular system in alveolar bone due to orthodontic forces, as detected on multimodal confocal fluorescence imaging analyses. *Arch Oral Biol* 2015;60(1):45–54.
- Odagaki N, Ishihara Y, Wang Z et al. Role of osteocyte-PDL crosstalk in tooth movement via *SOST*/sclerostin. *J Dent Res* 2018;97:1374–1382.
- Piemontese M, Xiong J, Fujiwara Y, Thostenson JD, O'Brien CA. Cortical bone loss caused by glucocorticoid excess requires RANKL production by osteocytes and is associated with reduced OPG expression in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016;311:E587–E593.
- Plotkin LI, Bellido T. Osteocytic signalling pathways as therapeutic targets for bone fragility. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:593–605.
- Quarles LD. Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(5):276–286.
- Saini V, Marengi DA, Barry KJ et al. Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide type 1 receptor (PPR) signaling in osteocytes regulates anabolic and catabolic skeletal responses to PTH. *J Biol Chem* 2013;288:20122–20134.
- Sakai Y, Balam TA, Kuroda S et al. CTGF and apoptosis in mouse osteocytes induced by tooth movement. *J Dent Res* 2009;88:345–350.
- Saulacic N, Bosshardt DD, Jensen SS, Miron RJ, Gruber R, Buser D. Impact of bone graft harvesting techniques on bone formation and graft resorption: a histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implants Res* 2015;26(4):383–391.
- Shah FA, Thomsen P, Palmquist A. A review of the impact of implant biomaterials on osteocytes. *J Dent Res* 2018;97:977–986.
- Terheyden H, Lang NP, Bierbaum S, Stadlinger B. Osseointegration—Communication of cells. *Clin Oral Implants Res* 2012;23:1127–1135.
- Tiede-Lewis LM, Xie Y, Hulbert MA et al. Degeneration of the osteocyte network in the C57BL/6 mouse model of aging. *Aging (Albany NY)* 2017;9:2190–2208.
- Van Bezooijen RL, Roelen BAJ, Visser A et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 2004;199:805–814.
- Van Bezooijen RL, ten Dijke P, Papapoulos SE, Lówik CW. *SOST*/sclerostin, an osteocyte-derived negative regulator of bone formation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:319–327.
- Verna C, Dalstra M, Lee TC, Cattaneo PM, Melsen B. Microcracks in the alveolar bone following orthodontic tooth movement: A morphological and morphometric study. *Eur J Orthod* 2004;26:459–467.
- Verna C, Dalstra M, Lee TC, Melsen B. Microdamage in porcine alveolar bone due to functional and orthodontic loading. *Eur J Morphol* 2005;42(1-2):3–11.
- Wang L, Wu Y, Perez KC et al. Effects of condensation on peri-implant bone density and remodeling. *J Dent Res* 2017;96:413–420.
- Wang L, Ye T, Deng L et al. Repair of microdamage in osteonal cortical bone adjacent to bone screw. *PLoS One* 2014;9(2):e89343.
- Xiong J, Onal M, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, O'Brien CA. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med* 2011;17:1235–1241.
- Xiong J, Piemontese M, Onal M et al. Osteocytes, not osteoblasts or lining cells, are the main source of the RANKL required for osteoclast formation in remodeling bone. *PLoS One* 2015;10(9):e0138189.
- Xiong J, Piemontese M, Thostenson JD, Weinstein RS, Manolagas SC, O'Brien CA. Osteocyte-derived RANKL is a critical mediator of the increased bone resorption caused by dietary calcium deficiency. *Bone* 2014;66:146–154.
- Yin X, Li J, Hoffmann W, Gasser A, Brunski JB, Helms JA. Mechanical and Biological Advantages of a Tri-Oval Implant Design. *J Clin Med* 2019;28(8):427.
- Zhao N, Foster BL, Bonewald LF. The cementocyte—An osteocyte relative? *J Dent Res* 2016;95:734–741.



Abkürzungsverzeichnis

A

AChR	muskarinerges Acetylcholin-Rezeptor
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide
ADAMTS	A-Disintegrin und Metalloproteinase mit Thrombospondin-Motiven
Adipo-CAR	adipogene CAR-Zelle
AE2	Anionenaustauschprotein 2
AP-1	aktivierendes Protein 1
Apin	odontogenetisches ameloblasten-assoziiertes Protein
APRIL	proliferationsinduzierender Ligand
AQ5	Aquaporin 5
ARC	adventitielle retikuläre Zelle
ASIC	säureempfindliche Ionenkanäle
ATP	Adenosintriphosphat
AZ	Acinus Zelle

B

BAFF	B Cell Activating Factor of the TNF Family
BCL-6	B-Zell-Lymphom 6
BCR	B-Zell-Rezeptor
BCSP	Knochen-/Knorpel-Stroma-Progenitor
BLIMP1	B-lymphozytenreifungsinduziertes Protein 1
BLNK	B-Zellen-Adapterprotein
BLyS	B-Lymphozyten-Stimulator
BM-MSC	mesenchymale Stromazelle aus dem Knochenmark
BMP	knochenmorphogenetisches Protein
BMU	basale multizelluläre Einheit
Breg	regulatorische B-Zelle
BSP	Knochen-Sialoprotein
BTK	Bruton-Tyrosinkinase

C

Ca ²⁺	Calcium-Ion
CaMKIV	Kalzium-/Calmodulin-abhängige Proteinkinase IV
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CAP	Zement-Attachmentprotein
CAR	CXCL12-reiche retikuläre Zelle
CCL	C-C-Chemokin-Ligand
CDGF	Cementum-derived Growth Factor
CEMP1	Zementprotein 1
CFU-F	Fibroblast der Kolonie-bildenden Einheit
CGRP	Calcitonin Gene-related Peptide
CIFC	zelluläres intrinsisches Faserzement
Cl ⁻	Chloride-Ion
Col1A1	Alpha-1-Typ-I-Kollagen (Kollagen Typ Ia1)
COX-2	Cyclooxygenase-2
CP-23	Zementprotein 23
CPC	Kalziumphosphatzement
CREB	cAMP-Reaktionselement-bindendes Protein
Cx43	Connexin 43
CXCL12	CXC-Motiv-Chemokin-Ligand 2
cysC	Cystatin C

D

DAG	Diacylglycerin
DAP12	DNAX-Aktivierungsprotein 12 kDa
DC-STAMP	dendritenzellspezifisches Transmembranprotein
DDR-2	Discoidin Domain Receptor 2
DEL-1	Developmental Endothelial Locus 1
DESC	dentale epitheliale Stammzelle
DKK1	Dickkopf-1
DMP1	Dentinmatrixprotein 1
DMSC	dentale mesenchymale Stammzelle

DNase	Desoxyribonuklease
DNMT3A	DNA-Methyltransferase 3A
DP-MSC	MSC-verwandte Zelle aus der Pulpa
DPSC	dentale pulpale Stammzelle
E	
ECM	extrazelluläre Matrix
EMD	Schmelzmatrixderivat
EMP	Schmelzmatrixprotein
ENPP1	ectonucleotide pyrophosphatase/ phosphodiesterase 1
ER	endoplasmatisches Retikulum
ERK	extrazelluläre signalregulierte Kinase
ERM	Malassez-Epithelreste

F	
FcRγ	Gamma-Untereinheit des Immunglobulin-Fc-Rezeptors
FcγRIII	Fc-Gamma-Rezeptor III
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
FISH	Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung
fMLP	Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanin
Foxp3	Forkhead-Box-Protein P3
FSP-1	fibroblastenspezifisches Protein 1

G	
GACI	generalisierte infantile Arterienkalzifikation
GAG	Glykosaminoglykan
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GFR	Wachstumsfaktor-Rezeptor
Gli1	gliomassoziiertes Onkogen-Homolog 1/ Zinkfingerprotein GLI1
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
Grem-1	Gremlin 1
GTP	Guanosintriphosphat
GTR	guided tissue regeneration

H	
H&E	hematoxylin & eosin
HA	Hyaluronsäure

HA/TCP	Hydroxylapatit-Trikalziumphosphat
hBD	humanes Beta-Defensin
hCAP18	humanes antimikrobielles Peptid Cathelicidin
HCO ₃	bicarbonate
HIES	Hyper-IgE-Syndrom
HPP	Hypophosphatasie
hrCEMP1	rekombinantes humanes CEMP1
HSC	hämatopoetische Stammzelle

I	
ICAM-1	interzelluläres Adhäsionsmolekül 1
IFN-β	Interferon β/Betainterferon
IFN-γ	Interferon γ/Gammainterferon
Ig	Immunglobulin
IGF-1	insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1
IL	Interleukin
IMRT	intensitätsmodulierte 3-D-Radiotherapie
IP1	Inositolmonophosphat
IP3R	Inositoltriphosphat-Rezeptor
IPEX	X-chromosomales Immundysregulation, Polyendokrinopathie, Enteropathiesyndrom
IRF3	Interferon-regulatorischer Faktor 3
IRF8	Interferon-regulatorischer Faktor 8
ISCT	International Society for Cellular Therapy
ITAM	Immunrezeptor-Tyrosin-Aktivatorsequenz
ITIM	Immunrezeptor-Tyrosin-Inhibitorsequenz

K	
K ⁺	Kalium-Ion

L	
LAD	Leukozytenadhäsionsdefekt
Lepr	Leptinrezeptor
LFA-1	lymphozytenfunktionsassoziiertes Antigen-1
LL-37	Leucin-Leucin-37
[1] LPS	Lipopolysaccharid
[2] LPS	Lipoteichonsäure
LYST	Lysosomal Trafficking Regulator

M

M1Φ	M1-Makrophage
M2Φ	M2-Makrophage
Mac-1	Makrophagen-Antigen 1
MAFB	muskuloaponeurotisches Fibrosarkom-Onkogen-Homolog B
MALT	schleimhautassoziiertes lymphatisches Gewebe
MAPK	Mitogen-activated Protein Kinase/ MAP-Kinase
MaR1	Maresin 1
MCAM	Melanomzelladhäsionsmolekül
M-CSF	Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MIST1	Transkriptionsfaktor-Zelllinienmarker MIST 1
MITF	mikrophthalmieassoziiierter Transkriptionsfaktor
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MPO	Myeloperoxidase
mRNA	Messenger-RNA
MRONJ	medikamentenbedingte Osteonekrose des Kiefers
[1] MSC	mesenchymale Stammzelle
[2] MSC	mesenchymale Stromazelle
Mx1	Myxovirus Resistance 1
MyD88	myeloider Differenzierungsfaktor 88
MΦ	Makrophage

N

Na ⁺	Natrium-Ion
NADPH	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid- Phosphat (NADP)
Nes	Nestin
NET	Neutrophil Extracellular Trap
NFATc1	Nuclear Factor of Activated T Cells 1
NF-κB	Nuclear Factor-Kappa B
NHE1	Natrium-Wasserstoff-Austauscher Isoform 1
NK	natürliche Killerzelle
NKCC1	Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻ -Cotransporter 1
NLR	NOD-ähnlicher Rezeptor

NOD	Nukleotid-bindende Oligomerisierungsdomäne
NOS2	Stickstoffmonoxid-Synthase 2
Nrp1	Neuropilin-1
NSF	N-Ethylmaleinimid-sensitives Fusionsprotein

O

OCN	Osteokalzin
OPG	Osteoprotegerin
OSCAR	osteoklastenassoziiierter Rezeptor
Osteo-CAR	osteogene CAR-Zelle

P

PAMP	pathogenassoziierte molekulare Muster
PCM	perizelluläre Matrix
PDGF	Platelet-derived Growth Factor/throm- bozytenabgeleiteter Wachstumsfaktor
PDLSC	vom Desmodont abgeleitete mesenchy- male Stammzelle/PDL-Stammzelle
PDPN	Podoplanin
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PHEX	phosphatregulierende Endopeptidase homolog, X-linked
plgR	polymerer Immunglobulinrezeptor
PIP ₃	Phosphatidylinositoltrisphosphat
PIR-A	Paired Immunoglobulin-like Receptor A
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
PLC-γ	Phospholipase C-gamma
PLL1	Poly-L-Lysin 1
PLS	Papillon-Lefèvre-Syndrom
PMN	polymorphonuklearer Leukozyt
Poly I:C	Polyinosin-Polycytidylsäure
PPI	anorganisches Pyrophosphat
PRP	thrombozytenreiches Plasma
PRR	Pathogenerkennungsrezeptor
PTH	Parathormon
PTHrP	Parathormon-verwandtes Peptid

R

RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand
REM	Rasterelektronenmikroskop
RER	raues endoplasmatisches Retikulum
RGD	Arginin-Glycin-Asparaginsäure
RNA-seq	RNA-Sequenzierung
ROS	reaktive Sauerstoffspezies

S

Sema3A	Semaphorin 3A
SH3BP2	SH3-Domänen-bindendes Protein 2
SHH	Sonic Hedgehog
SIRPβ1	Signalregulationsprotein β1
SLP76	SH2-Domänen-haltiges Leukozyten-Phosphorsäureprotein 76 kDa
SNARE	Lösliche NSF-Bindungsproteinrezeptoren
SOST	Sklerostin
SPIM	Lichtscheibenmikroskopie
SPM	spezialisierte proresolvierende Lipidmediatoren
SR	Sternretikulum
SSC	skeletale Stammzelle
sTREM-1	Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 1
SYK	Milztyrosinkinase

T

TAK1	durch den transformierenden Wachstumsfaktor β aktivierte Kinase 1
TAMP	gewebeassoziiertes molekulares Muster
Tc	zytotoxische T-Zelle
TCR	T-Zell-Rezeptor
TEC	Tyrosinkinase in Leberzellkarzinomen
TEM	Transmissionselektronenmikroskop
Tfh	follikuläre T-Helferzelle
TGF-β	transformierender Wachstumsfaktor β

TG-PEG	Transglutaminase-vernetztes Polyethylenglykol
Th	T-Helferzellen
TIMP	MMP-Gewebeinhibitoren
TLR	Toll-like-Rezeptor
TMEM16A	Transmembran-Mitglied 16A
TNAP	gewebeunspezifische alkalische Phosphatase
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
TRAF6	Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiierter Faktor 6
TRAM	TRIF-verwandtes Adaptermolekül
Treg	regulatorische T-Zelle
TREM2	Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2
TRP	transientes Rezeptorpotenzial
TRIF	IFNβ-induzierendes TIR-Domänen beinhaltendes Adapterprotein
TRPA1	TRP Ankyrin 1
TRPM8	TRP Melastatin 8
TRPV1	TRP Vanilloid 1

U

UBC-GFP	Ubiquitin C/grün fluoreszierendes Protein
USP6	ubiquitinspezifische Protease 6

V

VAMP	vesikelassoziiertes Membranprotein
VE	vaskuläres Endothel
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VIP	vasoaktives intestinales Polypeptid
VIPAC	VIP-Rezeptor

W

Wnt	Wingless/int-1
-----	----------------

X

XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie
-----	---------------------------------

KOMMUNIKATION DER ZELLEN

ZELLATLAS – VISUALISIERTE BIOLOGIE IN DER ORALEN MEDIZIN

Das tiefste Verständnis der Zellen des oralen Systems wird durch die Entschlüsselung ihrer Kommunikation erreicht. Wenn es erst einmal möglich ist, ihre Sprache zu verstehen, lässt sich vielleicht lernen, mit ihnen zu sprechen und ihre Aktionen zu steuern.

Das vorliegende Buch wurde von 47 weltweit anerkannten Fachleuten verfasst. Mindestens eine Expertin oder ein Experte jeweils aus der Klinik und aus der Grundlagenwissenschaft haben zusammen an einem Kapitel gearbeitet. Zuverlässig und mit hoher Aktualität dokumentieren sie den aktuellen Forschungsstand. Jenseits der klassischen Zelltypen, die im ersten Teil des Buches in alphabetischer Reihenfolge vorgestellt werden, geht es im zweiten Teil in vier weiteren Kapiteln um generische Organ- oder Modellsysteme der zellulären Kommunikation.

Dieses Buch – begleitet von einer Augmented Reality (AR) App, mit der der Prozess des Knochenabbaus virtuell miterlebt werden kann – soll helfen, eine Vision zu entwickeln, wie wir Gewebe regenerieren und Krankheiten heilen können, indem wir die Sprache der Zellen steuern. Die Publikation zeigt uns, in welche Richtung Forschung und Therapie in Zukunft gehen werden.

GLIEDERUNG

Teil 1: Zellatlas des oralen Systems von „A bis Z“

Ameloblasten (R. J. Miron, A. Lussi)

B-Lymphozyten und T-Lymphozyten

(J. E. Konkel, I. L. C. Chapple)

Chondrozyten und Fibrochondrozyten

(D. S. Nedrelow, M. S. Detamore, M. E. Wong)

Dentale Stammzellen: Entwicklungsaspekte

(J. Krivanek, K. Fried)

Epithelzellen (V.-J. Uitto, U. K. Gürsoy)

Fibroblasten (G. Pompermaier Garlet, D. S. Thoma)

Makrophagen (J. CW. Wang, W. V. Giannobile)

Mikrovaskuläre Zellen: Endothel und Perizyten

(A. Banfi, S. Kühl)

Myozyten (S. W. Herring, S. Kiliaridis)

Nervenzellen (Neuronen) (S. B. Oh, P. R. Lee, D. A. Ettlin)

Odontoblasten (D. D. Bosshardt, P. R. Schmidlin)

Osteoblasten (F. E. Weber, B. Lethaus)

Osteoklasten und Odontoklasten (R. Nishimura, H. Terheyden)

Osteozyten (R. Gruber, B. Stadlinger)

Polymorphkernige Zellen (Neutrophile) (J. Deschner, S. Jepsen)

Saliväre Acinuszellen (G. B. Proctor, A. Vissink)

Zementoblasten & Zementozyten (B. L. Foster, M. Sanz)

Teil 2: Zelluläre Interaktionen – Einblicke und Aussichten

Mesenchymale Stromazellen: therapeutische Aspekte

(Q. Vallmajo-Martin, J. S. Marschall, E. Avilla-Royo, M. Ehrbar)

Biomaterial-basierte Modelle zur Erforschung der

Zellkommunikation (P. Korn, M. Gelinsky)

Die Verbindung von molekularer Funktion und Gewebestruktur

in der Mundhöhle (C. Porcheri, C. T. Meisel, T. A. Mitsiades)

Orales Mikrobiom, Biofilm und orales Milieu

(N. Bostanci, G. N. Belibasakis)

PROJEKT- UND EXPERTENTEAM

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. Reinhard Gruber | Prof. Dr. Dr. Bernd Stadlinger |

Prof. Dr. Dr. Hendrik Terheyden

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (REM):

Oliver Meckes | Nicole Ottawa (eye of science)

Produktionsteam Augmented Reality (AR) App:

Jascha Grübel, PhD | Violaine Fayolle, M.A. | Dr. Fabio Zünd

(GTC – Game Technology Center, ETH Zürich)

Produktionsteam 3-D-Animation:

Dr. Marko Reschke | Dipl.-Biol. Matthias Gauer | Thomas Kramer

(iAS – Quintessence Publishing)

Projektmanagement und -koordination:

Dr. Dipl. Wirt.-Ing. Alexander Ammann | Änne B. Kappeler, M.A.

(Quintessence Publishing)



Projektpartner:

EMS Schweiz, SDA Schweiz



 QUINTESSENCE PUBLISHING

Supported by

EMS 
SDA 
SWISS DENTAL ACADEMY

ISBN 978-3-86867-588-7



www.quintessence-publishing.com