

Knoglernes udvikling:

Alle knogler starter ossifikationen omkring 8. fosteruge og slutter omkring 18-20 års alderen undtagen:

- Clavicula, som starter ossifikationen i 6. fosteruge og slutter i 25 års alderen.
- Håndrodknoglerne, som starter fra mellem 2. fostermåned til 10 år.

Udvikling: Skelettet udvikler sig fra den paraxiale mesoderm og lateralpladens somatiske lag samt fra crista neuralis. Paraxial mesoderm danner en segmenteret række vævsblokke på begge sider af neuralrøret; disse kaldes somitomerer i hovedregionen, og somiter fra occipitalregionen og videre caudalt. Somiter differentieres fra sclerotomet og dermatomyotomet. Ved slutningen af 4. uge danner sclerotomcellerne mesenchym, det embryonale bindevæv. → ligger rundt om notochorden

Mesenchymceller vandrer og differentieres til fibroblaster, chondroblaster eller osteoblaster. Kropsvæggens somatiske mesoderm lag danner bækken og skulderbælte samt lemmernes lange rørknogler. ^{Obs. Kraniedannelse} Crista neuralis-celler i hovedregionen differentieres ligeledes til mesenchym, og deltager i dannelsen af ansigts- og kranieknoglerne. Occipitale somiter og somitorer bidrager ligeledes til dannelsen af kraniehvælvingen og kraniebunden.

I nogle knogler, f.eks. kraniets flade knogler, differentieres mesenchymet direkte til knogle, en proces der kaldes intramembranøs eller desmal ossifikation. De fleste knogler dannes imidlertid ved at mesenchymcellerne først danner hyalinbruskmodeller, som derefter bliver ossificeret ved endochondral ossifikation.

Ossifikation: Dannelse af knoglevæv og foregår altid ved, at osteoblaster syntetiserer og secernerer organisk knoglematrix, som kort efter undergår mineralisering. Det sted i knoglen, hvorfra forbeningen udgår, kaldes er ossifikationscentrum. De fleste knogler forbenes fra flere ossifikationscentre, som opstår på forskellige tidspunkter.

Det første optrædende forbeningspunkt kaldes det primære ossifikationscentrum, de senere optrædende for de sekundære ossifikationscentre.

Man skelner mellem 2 former for ossifikation, mens selve dannelsen af knoglevæv foregår på samme måde i begge tilfælde:

- ^{desmal} Intramembranøs ossifikation: Udviklingen af knoglen sker direkte i det primitive mesenchym. De flade kranieknogler, dele af mandibula samt hovedparten af clavicula udvikles ved intramembranøs ossifikation.

Knogledannelsen begynder inden i en membranagtig fortættet flade af mesenchym, som er opstået ved at, mesenchymale celler deler sig livligt og kondenseres i et rigt vaskuleret bindevæv. Visse steder i dette fortættede mesenchym differentierer en gruppe mesenchymale celler direkte til osteoblaster, der kort efter begynder at secernere organisk knoglematrix.

Efter dannelsen af knoglematrix undergår den meget hurtigt mineralisering ved aflejring af calciumfosfat. Ossifikationscentret vokser i størrelse ved, at der under yderligere matrixdeponering sker en indlejring af osteoblaster fra det omgivende lag, og disse omdannes til osteocytter.

• Endochondral ossifikation: Finder sted i en i forvejen anlagt bruskmolekyle. Alle øvrige knogler i legemet dannes ved endochondral ossifikation. Disse er forud for knogledannelsen repræsenteret ved en allerede anlagt model af embryonal, hyalin brusk, omgivet af perichondrium.

Det første tegn på begyndende knogledannelse ses nær midten af det fremtidige skaft ved dannelsen af det primære ossifikationscentrum. Her hypertroferer chondrocytterne, hvorved lakunerne vokser i størrelse. Dette reducerer bruskmatrix til tynde septa. Disse matrixseptata undergår nu calcifikation. Chondrocytterne degenererer og dør.

Parallelt med forandringerne i brusken får cellerne i perichondriet omkring skaftmidten osteogenetiske egenskaber. Cellerne i den dybe del af denne differentierer ud i osteoprogenitorceller, der prolifererer og differentierer videre til osteoblaster. Disse danner hurtigt – ved en proces fuldstændig identisk med dannelsen af et ossifikationscentrum ved intramembranøs osteogenese – et tyndt lag af knoglevæv omkring skaftets midterdel, den såkaldte periostale manchette. Endvidere vokser vaskulært, primitivt bindevæv fra den dybe del af periost igennem manchetten, indvæksttappen, ved osteoklastaktivitet, og invaderer hulrummene i bruskmatrix. Indvæksttappen medbringer mesenchymceller, der dels differentierer til primitiv knoglemarv, dels til osteoblaster. Osteoblasterne benytter de forkalkede bruskrabekler som stillads, idet de danner et lag på deres overflade og begynder at aflejre knoglematrix på dem.

De beskrevne morfologiske ændringer betegnes tilsammen et primært ossifikationscentrum.

• Længdevækst i lange røknogler: Chondrocytterne ordnes i longitudinelle søjler, og de successive trin i den endochondrale osteogeneseprocess kommer nu til at foregå i tilsvarende successive zoner.

Disse zoner er, regnet fra epifysen:

- En zone med reservebrusk.
- En zone med proliferation af bruskceller.
- En zone med hypertrofi af bruskceller.
- En zone med bruskkalkning.

- En zone med bruskfjernelse og knogledeponering.

Det område, hvor diafysen går over i epifysen, betegnes metafysen og svarer til zonen med bruskfjernelse og knogledeponering.

Primære ossifikationscentre er dukket op i diafysen af alle større, lange rørknogler i skelettet omkring 3. føtalmåned. Omkring fødselstidspunktet begynder der at opstå sekundære ossifikationscentre i hver ende af de lange rørknogler.

Den transverselle bruskskive, der adskiller epifysen fra diafysen, betegnes epifyseskiven. Den heri fortsatte dannelse af brusk, som erstattes af knogle, er grundlaget for længdevæksten i den voksende knogle.

Til slut, når vækstperiodens afslutning nærmer sig, hører bruskproliferationen dog gradvist op, og epifyseskiven fjernes ved fortsat knogledannelse fra den diafyseale ende af brusken.

Vækst og remodellering: Knoglevæv kan kun vokse og remodelleres efter forudgående nedbrydning. Knoglevævet udskiftes livet igennem for at tilpasse strukturen og mineraliseringsgraden til det gældende belastningsniveau, for at reparere mikrofrakturer og træthedsbrud og for at sikre levedygtigheden af osteocytterne. De celler der nedbryder knoglevæv, kaldes osteoklaster, mens de opbyggende hedder osteoblaster.

Nedbrydningen tager ca. 30 dage og genopbygningen ca. 90 dage. Området vil derefter normalt være hvilende i 2-3 år. Remodelleringsfrekvensen og den opnåede mineraliseringsgrad påvirkes af mekaniske belastninger, af vækst-, køns- og stofskiftehormoner, af parathyroideahormon¹, af calcitonin² samt tilstedeværelsen af D-vitaminer og calcium- og fosfationer.

Den videre vækst og omdannelse af knoglerne: Knogler vokser i tykkelse fra periost ved apposition, idet der sker en tilbygning på den ydre overflade og resorption fra den indre. Rørknoglernes længde vækst foregår ved interstitiel vækst i overgangszonen mellem epifysen og diafysen. Epifyseskiverne er skelettets vækstorganer, i de små rørknogler findes én epifyseskive og i de store to, hvoraf den dominerende epifyseskive findes i knoglens bredeste ende.

I 16-17 års alderen ophører vækstprocessen i epifyseskiverne, tidligst hos pigerne.

¹ Stimulerer osteoklasternes aktivitet.

² Stimulerer osteoblasternes aktivitet.

Bispørgsmål: Skelettets postnatale udvikling og vækst.

neurokraniet

splanchnokraniet

os frontale, nasale, lacrimale, zygomaticum, maxilla, incisivum, mandibula Le Gjerum.
paraxial mesoderm ~ os paritale, occipitale, bagerst del temporale

Hjernebassens udvikling:

Crista neuralis-celler i hovedregionen differentieres til mesenchym, og deltager i dannelsen af ansigts- og kranieknoglerne. Occipitale somiter og somitomerer bidrager ligeledes til dannelsen af kraniehvælvingen og kraniebunden. I nogle knogler, f.eks. kraniets flade knogler, differentieres mesenchymet direkte til knogle, en proces der kaldes intramembranøs/desmal ossifikation. De fleste knogler dannes imidlertid ved at mesenchymcellerne først danner hyalinbruskmodeller, som derefter bliver ossificeret ved endochondral ossifikation.

Udviklingsmæssigt består hjernebassen:

•Kondrokraniet (primordialkraniet), som danner basis cranii. Består oprindeligt af en række adskilte bruskdele. De der ligger foran den rostrale ende af notochorden er afledt af celler fra crista neuralis. De danner det præchordale chondrokranium. De der ligger posterior i forhold til denne grænse, udvikles fra paraxial mesoderm, og danner det chordale chondrokranium. Kraniets basis dannes, når disse bruskstykker vokser sammen og forbener ved endochondral ossifikation. Forbeningskerner optræder i 2.-3. fostermåned, og fra disse kerner udvikles knoglerne i basis cranii. Kraniedelene omkring foramen magnum er dannet ved at de øverste somiters sclerotomer er inkorporeret i kraniebunden, hvor nakkekuderne svarer til hvirvelsøjlels processu articulares og canalis hypoglossi til foramen intervertebrale.

Omdannelsen til et osteokranie er dog ikke fuldstændig, idet enkelte dele af bruskvævet omkring næsehulen persisterer som næsebruske, og i kraniebunden som synchondroser gennem hele livet.

•Desmokraniet, som danner theca cranii. Forbener intramembranøst³ uden bruskdannelse i 3. fostermåned.

Stykker af bindevævspræformerede knogle kan vokse sammen med de bruskpræformerede knogler i basis cranii⁴.

•Splanchnokraniet: Dannes hovedsageligt ud fra de første to pharyngealbuer. Den første bue danner processus¹ maxillaris, som strækker sig frem under øjenregionen og bliver til maxilla, os zygomaticum¹ samt dele af os temporale¹. Den ventrale del, processus mandibularis², indeholder Meckel's brusk. Mesenchymet omkring Meckel's brusk kondenseres og forbener ved desmal ossifikation, og udvikler sig til mandibulae.

Processus mandibularis' dorsale spids, samt den tilsvarende på den anden pharyngealbue, bliver senere til incus, malleus og stapes.²

0/5 Mesenchym til dannelse af ansigtsskelettet stammer fra celler i crista neuralis.

³ Dvs. bindevævspræformerede.

⁴ F.eks. øverste stykke af squama occipitalis er bindevævspræformerede.

De forskellige udviklinger af kondrokraniet og desmokraniat forklarer, hvorfor knoglerne i de to kraniedelev henholdsvis er forbundet indbyrdes ved brus (synkondroser) og bindevæv (suturer). Suturerne er dannet ud fra crista neuralis.

Ved fødsel er hjerneboksen kugleformet. Fra oven er hjerneboksen femkantet. Suturerne er brede, specielt de steder, hvor flere knogler støder sammen. Her danner suturmembranerne de 6 fontaneller⁵. □

1 ●Fonticulus anterior ("Den firkantede fontanelle"), er den største af fontanellerne; den er firestrålet svarende til beliggenheden mellem de to squamae frontales fortil og de to ossa parietalia bagtil. Den er i reglen pulserende⁶. △

2 ●Fonticulus posterior ("Den trekantede fontanelle") er trestrålet og ligger imellem squama occipitalis og de to ossa parietalia. ←

(2 stk) → 3 ●Fonticulus sphenoidalis (Den anterolaterale) svarer i beliggenheden til pterion. ←

→ 4 ●Fonticulus mastoideus (Den posterolaterale) ligger ved det nederste, bageste hjørne af os parietale lige oven over den senere processus mastoideus. →

De brede suturer og fontaneller muliggør stor forskydninger af kranieknoglerne, hvilket får betydning under fødslen.

Efter fødslen vokser knoglerandene mod hinanden, så suturer og fontaneller indsnævres. Den trekantede fontanelle og fonticulus sphenoidalis lukkes allerede i 2.-3. levemåned. Fonticulus mastoideus er sædvanligvis lukket ved slutningen af 1. leveår, og den store firkantede fontanelle midt i 2. leveår.

Hjerneboksens vækst foregår særlig intensivt det første leveår. I 17-18 års alderen er hjernens og dermed hjerneboksens vækst afsluttet.

- Kraniets længdevækst foregår først og fremmest i synchondrosis sphenoooccipitalis og sutura coronalis, men desuden i alle suturer parallelle med disse. ↑ ↓

- Breddevæksten finder især sted i sutura sagittalis. ← | →

- Højdevæksten finder sted i sutura squamosa.

Synchondrosis sphenoooccipitalis forbener, når hjernens vækst er endeligt afsluttet. Forbeningen af suturerne indtræder noget senere, mellem det 20. og 40. år, men mange af suturerne er helt eller delvis synlige op i høj alder.

Under hele væksten forstørres kraniekaviteten også ved, at der tilføjes nyt knoglevæv på thecas udside samtidig med, at der foregår en resorption fra indsiden.

⁵ Hvor flere end to knogler mødes.

⁶ Pga. hjernearterierne.

Forbeningen af sutura frontalis begynder i reglen allerede i 2. leveår og er afsluttet i 7-8 års alderen undtagen nedadtil mod næsen, hvor en lille suturrest ofte bevares.

Klinik:

- Efter fødslen kan man, så længe den firkantede fontanelle er åbentstående, benytte den til bedømmelse af det intrakranielle tryk; normalt er den pulserende, men ved forøget hjeretryk mangler pulsationen, og fontanellen bliver spændt. Ved stærk dehydrering bliver den indfalden.
- Holoprosencephali: Manglende definition af midtlinje i de cranio-faciale strukturer. Forhjernen er for lille, de to lateralventrikler er ofte sammensmeltet i en enkelt ventrikel, og øjnene sidder tæt sammen. For høj koncentration af alkohol kan ødelægge celler fortil i midtlinjen af kimskiven, hvilket medfører holoprosencephali.
- Cranioschisis: I nogle tilfælde dannes kraniehvælvingen slet ikke (cranioschisis), hvilket medfører at hjernevævet, der er i kontakt med amnionvæsken degenererer, med anencephali som følge. Cranioschisis skyldes manglende lukning af den craniale neuropore. Abnormiteten kan ses på røntgen og ved ultralydsscanning, da kraniehvælvingen er fraværende. Kan forebygges ved at kvinder tager folinsyre dagligt før og under graviditeten.
- Microcephali: Skyldes som regel at hjernens vækst udebliver og kraniet derfor ikke vokser. Mange børn er alvorlige retarderede.

Mange sygdomme/misdannelser skyldes fejl i fibroblast growth factors (FGF)