

Evolution des Knochens

Die *Erde* entstand vor rund 4500 Millionen Jahren. Dies entspricht rund einem Drittel der Zeit seit der Entstehung des Kosmos. Die ältesten tierischen Fossilien (Vielzeller) stammen aus der Zeit um 500 bis 1000 Millionen Jahren vor der Entstehung der Menschen.

Eine Tauchfahrt durch das *Ur-Meer* vor ungefähr 600 Millionen Jahren wäre sehr eintönig und unspektakulär verlaufen. Gerade 10 Millionen Jahre zuvor war die Erde aus einer mehrere Millionen Jahre dauernden *Eiszeit* erwacht, die selbst am Äquator Gletscher wachsen ließ. Die Erde hatte über viele Millionen Jahre ausgesehen wie gegenwärtig der Jupitermond Europa, dessen gesamte Oberfläche von einem mächtigen Eispanzer bedeckt ist. Die sonnenlichtabhängige, auf pflanzlicher Photosynthese beruhende Biosphäre war erstarrt und völlig zusammengebrochen. Das Leben hatte harte Zeiten hinter sich und es bevölkerten nur einfachste Organismen die Ozeane. Der Meeresboden war bedeckt von festen Bakterienmatten und an den Küsten wuchsen durch die Photosynthese von Blaualgen Kalktürme, „Stromatolithen“. Von höheren, differenzierten Tieren keine Spur!

Auf dem Grund der Ozeane entlang der tektonischen Bruchzonen zwischen den qualmenden Schloten der „*black smokers*“ allerdings wimmelte es geradezu von bizarren Leben. Die Biomasse in diesen Tiefseeoasen schätzen Experten auf mehrere Kilogramm pro Quadratmeter. Die Basis des Ökosystems in dieser Unterwelt konnte nicht die Photosynthese der Pflanzen im Küstenbereich sein, sondern eine Chemosynthese der Mikroben: Schwefelbakterien oxidierten den in den Schloten aufsteigenden Schwefelwasserstoff.

Im anschließenden *Präkambium* entwickelten sich erste mehrzellige Lebewesen: Schwämme und Nesseltiere, primitive Vorfahren aller modernen Tierstämme. Langsam entwickelten sich wesentlich kom-

Die Entwicklungs-
geschichte des Skelettes –
ein spannender Roman mit
vielen Kapiteln, und noch
kein Ende abzusehen.

plexere Lebewesen, spiegelbildlich aufgebaute Lebewesen („Bilateria“). Diese Tiere hatten erstmals unterschiedliche Gewebe, ein Nervensystem, einen Blutkreislauf, innere Organe und Mund- und Darmöffnungen. In Gestein, das älter als 550 Millionen Jahre ist, findet man aber kaum Lebensspuren von diesen Tierarten. Die Tiere waren offensichtlich zu klein und zu weich, um erkennbare Fossilien im Gestein zu hinterlassen.

Die „kambrische Explosion“
– die Geburtstunde des
Aussenskelettes.

50 Millionen Jahre später aber hat sich das Bild gründlich gewandelt: das ganze Meer wimmelte von vielfältigen Leben. Mit Beginn des Erdzeitalters *Kambrium* vor 550 Millionen Jahre wurden plötzlich Sedimente voller kleiner Schalen, Zähnchen und Stacheln abgelagert. Angesichts der schier endlosen Epoche von mehr als 3 Milliarden Jahren, in denen nur primitive Einzeller die Ozeane bevölkerten, musste jetzt ein Ereignis für die entscheidende Zündung dieses „Urknalls des Lebens“ aufgetreten sein. Diese „kambrische Explosion“ hatte wahrscheinlich sowohl äußere wie innere Ursachen:

- ▶ *Erwärmung und Zirkulation der Ozeane* und zunehmende Sauerstoffkonzentration in der Atmosphäre. Nährstoffreiche Tiefenwässer strömten nach oben und überschwemmten die Schelfgebiete mit Nährstoffen.
- ▶ *Anreicherung der Ozeane mit Kalzium*. Infolge der Erosion auf den Ur-Kontinenten wurden gewaltige Mengen an Kalzium in die Meere gespült. Kalzium ist zwar bei zu hoher Konzentration ein Zellgift, die Lebewesen machten aber aus der Not eine Tugend: sie verarbeiteten die Kalziummengen zu Schalen und Panzern: die Geburt der Außenskelette (Ektoskelett). Die Hartschalen dienten anfangs vor allem als Schutz gegen hohe Wellen- und Strömungsbewegungen.
- ▶ *Entwicklung von Fleischfressern*. Das Auftreten der ersten „Raubtiere“ war ein wesentlicher Katalysator der Evolution und es begann ein unaufhörliches Wettrüsten zwischen Jägern und Gejagten, mit vielfältigen Möglichkeiten durch die neuen Gene: Greifarme, Stacheln, Flossen und Augen. Damit kam ein neues Gesetz der Evolution in die Welt: Fressen und gefressen werden. Natürlich hatte unter diesem Prinzip derjenige einen Vorteil, der sich zu panzern vermochte.
- ▶ *Entwicklung von Panzern und Schalen*. Das große Angebot von Kalzium und anderen Mineralien im Wasser beschleunigte die Entwicklung einer Vielfalt von Hartteilen zum Schutz vor den „Jägern“.

Die Entwicklung von
Greifarmen und Kalkpanzern
spiegelt das ständige Wettrüsten
zwischen Jägern und Gejagten
wieder. Das neue Gesetz der
Evolution: „Fressen und
gefressen werden“.

Skelette erwiesen sich als eine bahnbrechende Erfindung in Sinne der Evolution. Durch Einlagerung von Kalziumkarbonat in organische Matrixgewebe entstanden schützende Panzer, Schalen und Dornen für die „Gejagten“, aber auch neuartige Jagdwerkzeuge wie Zähne und Klauen für die „Jäger“. Die Hartteile der Tiere aus der Zeit der „kambrischen Explosion“, einem geologisch kurzen Zeitraum von nur 10 bis 20 Millionen Jahre, finden sich in den Becken ehemaliger Meere als meterdicke Sedimentschichten. Biologisch erfolgreiche Modelle wie die Monoplacophora, primitive Vorläufer der Schnecken, haben 450 Millionen Jahre nahezu unverändert überdauert. Man findet zum Beispiel *Neopilina* immer noch als lebendes Fossil im Pazifik in 3000 Meter Tiefe.

Ein großer Nachteil der Tiere mit Panzern und Schalen liegt in der geringen Beweglichkeit und im geringen Fluchtpotential gegenüber den zunehmend schneller werdenden Jägern. Die Nachfolger der Chordatiere, die heutigen *Wirbeltiere*, verlagerten das stützende Außenskelett (Ektoskelett) nach innen, ersannen ein ausgeklügeltes Muskelsystem und gewannen dadurch eine höhere Beweglichkeit. In der Tat brachte die Umstellung vom Außen- zum Innenskelett einen entscheidenden Vorteil für die Entwicklung des Bewegungsapparates und vergrößerte vor allem den Aktionsradius. Die Geschwindigkeit der Fortbewegung wurde entscheidend für das Überleben und damit zur Triebfeder der weiteren Evolution.

Ein weiterer Fortschritt in der Entwicklung eines stabilen, aber leichten *Innenskelettes* (*Endoskelett*) und für Beweglichkeit liegt im chemischen Bereich: das in den Hartteilen eingebaute Kalziumkarbonat wird durch *kristallines Kalziumphosphat* ersetzt. In den Organismen wird Kalzium durch Pyrophosphat komplex gelöst und transportiert. Durch enzymatische Spaltung des Pyrophosphats in Phosphatmoleküle konnte Kalziumphosphat in Form von Hydroxylapatit [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}$] in die neu entwickelte Knochenmatrix eingelagert werden (Abb. 1.1). Dieses Baumaterial bestehend aus Kollagen und wenigen Nanometer großen Kalziumphosphatkristallen ist gegenüber dem unelastischen, brüchigen Kalziumkarbonat der Schalentiere fester, elastischer und säureresistenter: der ideale Baustoff für die Anforderungen der Leichtbauweise.

Nachdem an der Grenze Silur/Devon (etwa vor 400 Millionen Jahren) die Pflanzen das Festland zunehmend besiedelten, konnten in der Folge nun auch die tierischen Organismen auf das Land folgen. Im

Mit der Entwicklung eines Innenskelettes werden Jäger und Gejagte schneller, ein entscheidender Vorteil für das Überleben.

Die Umstellung von Kalziumkarbonat auf Kalziumphosphat schuf einen elastischen Baustoff für das Skelett: die Basis für die Leichtbauweise des Knochens.

Kalzium-Phosphat gab es reichlich im Meerwasser, das Ausgangsmaterial für den hochwertigen Knochenbaustoff Hydroxylapatit.

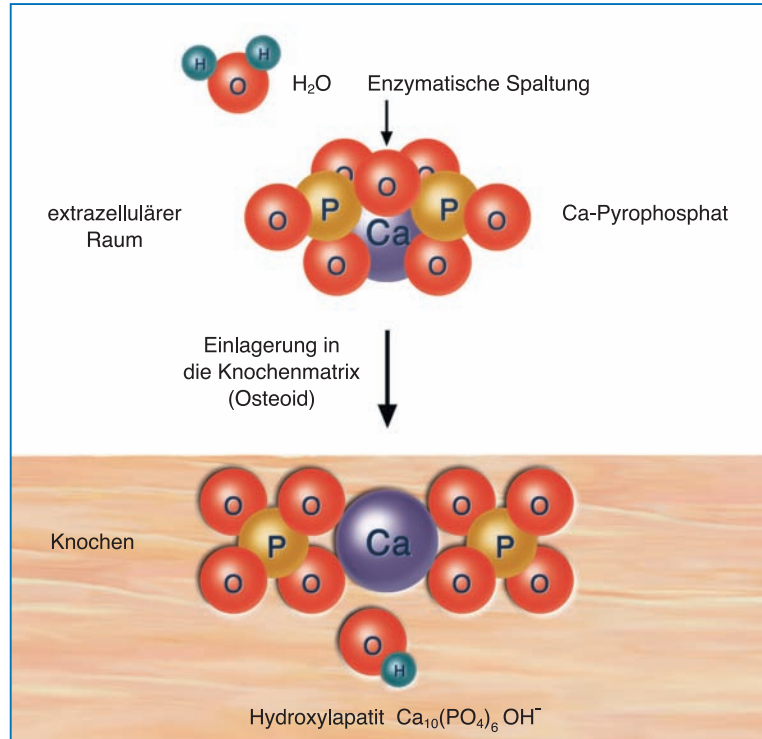


Abb. 1.1. Enzymatische Spaltung von Kalzium-Pyrophosphat im extrazellulären Raum und Einbau von kristallinem Kalziumphosphat in Form von Hydroxylapatit in die Knochenmatrix

Erst die Entwicklung eines leichten, elastischen Knochens ermöglichte das Verlassen der Ozeane und die Besiedelung des Festlandes.

ausgehenden Devon (vor etwa 350 Millionen Jahren) spalteten sich die Amphibien aus der Gruppe der *Knochenfische* ab und begannen das Festland zu besiedeln. Aus ihnen entwickelten sich die Reptilien, die die Hauptvertreter der Wirbeltiere ab dem Karbon darstellten. Die Belastung durch die Schwerkraft auf dem Lande stellte besondere Ansprüche auf die Belastbarkeit des Knochens, die mit vielfältigen Neuerungen bezüglich einer Leichtbauweise des Knochens gemeistert wurde: die Spongiosierung und die Lamellierung des Knochengewebes. Zusätzlich wurde durch die Entwicklung von Markhöhlen Raum für die Blutbildung, für das Knochenmark geschaffen.

Die nächste Entwicklungsstufe waren die *Dinosaurier*, die bis Ende der Kreidezeit (etwa vor 60 Millionen Jahren) Herrscher auf der Erde waren. Vor ihrem Aussterben entwickelten sich die *Vögel*. Der bis heute anhaltende Siegeszug der *Säugetiere* begann mit dem Massensterben der Dinosaurier vor etwa 60 Millionen Jahre.

Diese Stadien der Entwicklung des Lebens auf Erden lassen sich durch Fossilienfunde belegen. Dabei lässt sich die Entwicklung des intelligenten inneren Skelettes aus einfachen äußeren Schalen und Panzern in den Versteinerungen eindrucksvoll chronologisch nachvollziehen. Das derzeitige moderne Skelett der Säugetiere besteht einerseits durch Belastbarkeit und Elastizität (Widerstand gegen die allgegenwärtige Schwerkraft), andererseits durch niedriges Gewicht (Vorteile für Beweglichkeit und schnelle Fortbewegung). So besteht insbesondere das Vogelskelett durch die Raffinesse seiner Leichtbauweise. Das heutige menschliche Skelett ist in allen Strukturordnungen – vom molekularen über den mikroskopischen bis zum makroskopischen Bereich – ein über 500 Millionen Jahre weiterentwickeltes Meisterwerk der Bioarchitektur!

Das Skelett des Menschen – ein über 500 Millionen Jahre weiterentwickeltes und getestetes Meisterwerk der Bioarchitektur, mit dem Ziel sich gegen die Schwerkraft zu behaupten und die Überlebenschancen im Sinne der Evolution zu optimieren!

Funktion des Knochens

Das menschliche Skelett – bestehend aus 208 bis 214 einzelnen Knochen (ohne die etwa 50 Sesambeine) – macht etwa 15 % des Körpergewichtes aus, mit folgender Zusammensetzung:

- ▶ 29 Schädelknochen (davon 6 Gehörknöchelchen und ein Zungenbein)
- ▶ 28–32 Knochen der Wirbelsäule
- ▶ 25 Knochen des Brustkorbs
- ▶ 4 Schultergürtelknochen
- ▶ 2 Hüftbeine (als Beckenknochen Verschmelzungsprodukt aus dem paarigen Darm-, Scham- und Sitzbein)
- ▶ 60–62 Knochen der oberen und
- ▶ 60 Knochen der unteren Extremitäten.

Das menschliche Skelett – ein hochkompliziertes Zusammenspiel von etwa 210 form- und funktionsgerechten Einzelknochen.

Eine Grobunterteilung unterscheidet etwa das Skelett des Stamms (*Rumpfskelett*) vom Skelett der Extremitäten (*Extremitätenskelett*).

Das Skelett – nicht nur mit mechanischen Aufgaben betraut, sondern ein richtiges Multifunktionaltalent.

Als Organ hat das Skelett vier Funktionen zu erfüllen:

- ▶ *Stütz- und Fortbewegungsorgan*: Es gibt unserem Körper die Form und bildet das Gerüst des „Bewegungsapparates“, gemeinsam mit Muskeln, Sehnen und Gelenken.
- ▶ *Schutzorgan*: Es gibt uns Schutz vor äußeren Einwirkungen. So schützen die Rippen wie ein Panzer Herz und Lunge, der Schädel umgibt wie eine knöcherne Box das Gehirn.
- ▶ *Knochen-Knochenmark-System*: Das Knochengewebe ist mit der Hämatopoiese viel enger verknüpft als bisher angenommen. Beide Funktionssysteme – Hämatopoiese und Skelett – haben gemeinsame Vorläuferzellen und ein gemeinsames hochspezialisiertes Gefäßsystem mit einer hohen Durchblutungsrate.
- ▶ *Mineraldepot*: Der Knochen ist die größte Mineralbank unseres Körpers: 99 % des gesamten Kalziums, 85 % des Phosphats und 50 % des Magnesiums sind im Knochen gespeichert. Ungefähr 1 bis 1,5 kg Kalzium sind als Hydroxyapatit im Knochen eingebaut. Die mineralisierte Knochensubstanz besteht zu 50 % aus anorganischen Materialien, zu 25 % aus organischer Grundsubstanz (Matrix) und zu 25 % aus Wasser. Die Matrix enthält 90 % Kollagen Typ I und 10 % andere nicht-kollagene Proteine wie z. B. die Glykoproteine Osteocalcin, Osteonectin, Bone Sialoprotein, Osteopontin sowie verschiedene Proteoglykane. Für die lebenswichtige Kalziumhomöostase dient das Skelett als fast unerschöpfliches Depot. Die Mobilisation von Kalzium aus dem Knochen und die Einlagerung von Kalzium in das Skelett wird über das Parathormon in Verbindung mit aktivem Vitamin D gesteuert.

Struktur des Knochens

Das Bauwesen kann vom Knochengewebe lernen, wie man die beiden wesentlichen Bau-Eigenschaften Rigidität und Elastizität vereinen kann – bei gleichzeitig niedrigem Gesamtgewicht.

Der Knochen hat zwei mechanische Aufgaben zu erfüllen: *Belastbarkeit und Elastizität bei möglichst niedrigem Gesamtgewicht*. Dies realisiert er mit einer durchdachten Architektur (Abb. 1.2 a), einer „Lamellierung“ der Matrix nach den Spannungslinien (Abb. 1.2 b) und einer speziellen Mischung der Baumaterialien, die wir im Bauwesen als Prinzip des Spannbetons kennen: die „Zwei-Phasen-Komponente“. So besteht der Knochen aus einer elastischen Knochenmatrix, in der lange Kollagenmoleküle wie Seile in Schichten angeordnet sind (Abb. 1.3). Dazwischen wird Kalzium und Phosphat in kristalliner, plattenartiger

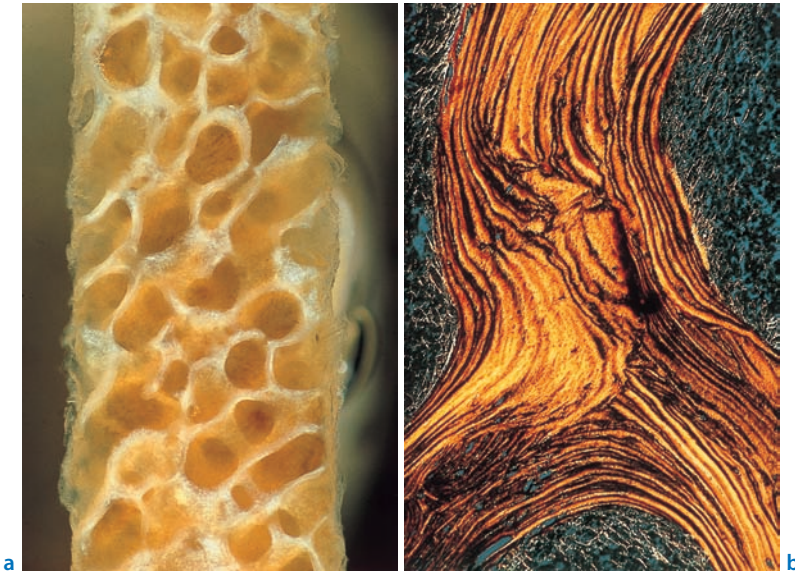


Abb. 1.2a,b. Normale Spongiosa im Bereich des Beckenkammes: **a** Bälkchenarchitektur mit zahlreichen „Knotenpunkten“, die für die Belastbarkeit des Knochens verantwortlich sind. Anschnitt einer in Plastik eingebetteten Knochenbiopsie, **b** Lamelläre Anordnung der Kollagenfibrillen in Knochenbälkchen mit zentralem Knotenpunkt (Polarisation)

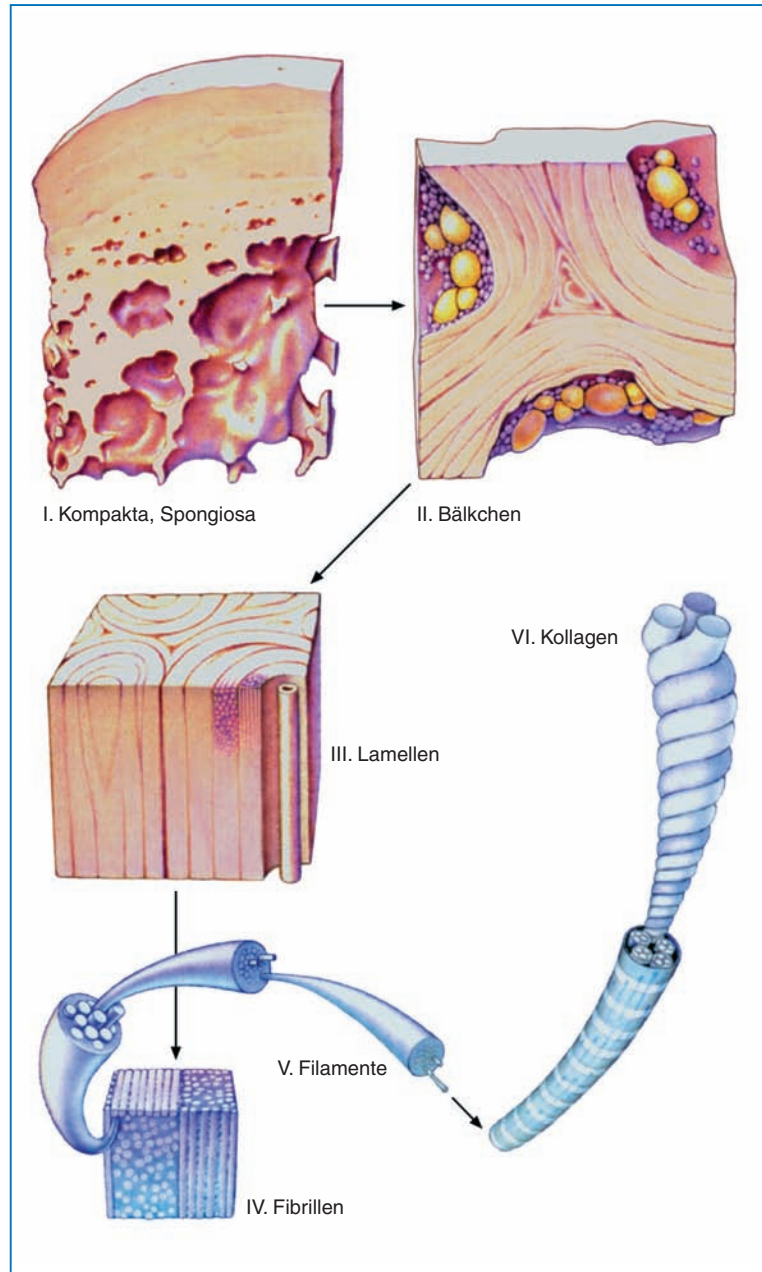
Form eingelagert und verfestigt, wobei die Kristallgröße im Nanobereich einzuordnen ist. Tierexperimentelle und klinische Studien haben belegt, dass jede Strukturveränderung, insbesondere Vergrößerung der Kristalle eine Qualitätsminderung verursachen kann. Spurenelemente, Wasser und Riesenmoleküle („Mucopolysaccharide“) dienen als Leim, der die Proteinseile mit den Mineralkristallen fest verbindet und an Oberflächen „Zementlinien“ bildet. Das Kollagen ist für die Elastizität, die kristallinen Mineralien für die Festigkeit und Rigidität des Knochens zuständig. Die Kollagenbündel sind in parallel angeordneten lamellären Matrixschichten wellenförmig angeordnet und über Kittlinien verknüpft.

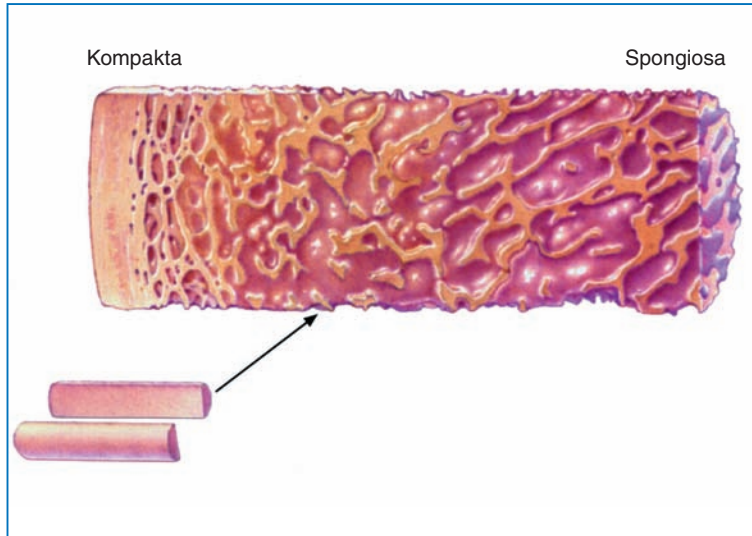
Der äußere Anblick des Knochens verbirgt die geniale Architektur. Erst im Röntgenbild oder in der aufgeschnittenen Knochenbiopsie (Abb. 1.4) erkennen wir die beiden Bauelemente:

Kollagen ist neben dem Hämoglobin eines der genialen Moleküle, die die Evolution hervorgebracht hat. Erst mit der Entwicklung des Kollagens entstanden die verschiedenen Formen des Bindegewebes: der Startschuß für die rasante Verbreitung von Vielzellern.

Abb. 1.3. Strukturordnungen des Knochens, die für die Stabilität und Elastizität des Knochens verantwortlich sind: vom makroskopischen über den mikroskopischen bis in den molekularen Bereich

Das Knochengewebe – „hightec“ bis in den molekularen Bereich und befähigt zur Selbstreparatur.





Die Mischung von Knochenrinde und Knochenbälkchen macht's.

Abb. 1.4. Längshalbierung der Knochenbiopsie mit Darstellung beider Bauelemente des Knochens: Kompakta als äußere Knochenrinde (*links*) und Spongiosa als Knochenbälkchen mit Knotenpunkten

- ▶ *Kompakta* (Kortikalis, Knochenrinde),
- ▶ *Spongiosa* (trabekulärer Knochen, Knochenbälkchen).

Die Gesamtmasse des normalen Skelettes beträgt 5 kg, wobei 4 kg auf kompakten Knochen und nur 1 kg auf Spongiosa entfällt. Dafür hat die Spongiosa eine 10-fach größere Oberfläche als die Kompakta.

„Modeling“ und „Remodeling“

Bei der Geburt sind nur wenige Knochenteile fertig angelegt und werden in der Wachstumsphase aus Knorpel oder Bindegewebe zum festen, lamellären Knochen umgebaut. Das Knochenwachstum („*modeling*“) wird in der Pubertät mit Verknöcherung der Wachstumsfugen abgeschlossen: die entgültige Körpergröße ist dann erreicht.

Der alternde Knochen verliert durch Mineralverlust und Matrix-Alterung an Festigkeit und Elastizität, er bricht leichter. Die gesamte

Der Knochen – ein lebenslanger Prozess des Modellierens und Reparierens, je nach Bedarf des Organismus.

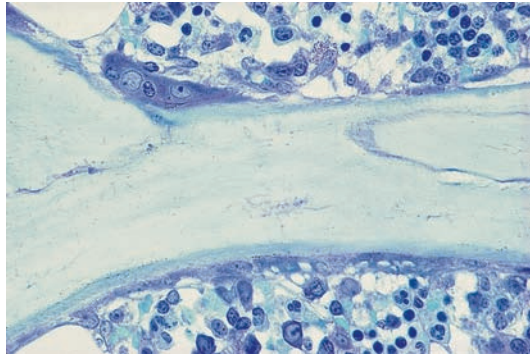


Abb. 1.5. Umbau eines Knochenbälkchens mit osteoklastischer Knochenresorption (*oben*) und osteoblastischem Knochenanbau (*unten*). Dieses „Remodeling“ verläuft geordnet ohne Zerstörung der vorliegenden Struktur. Ziel ist eine Änderung der Krümmung des Bälkchens mit optimaler Anpassung an die Spannungslinien

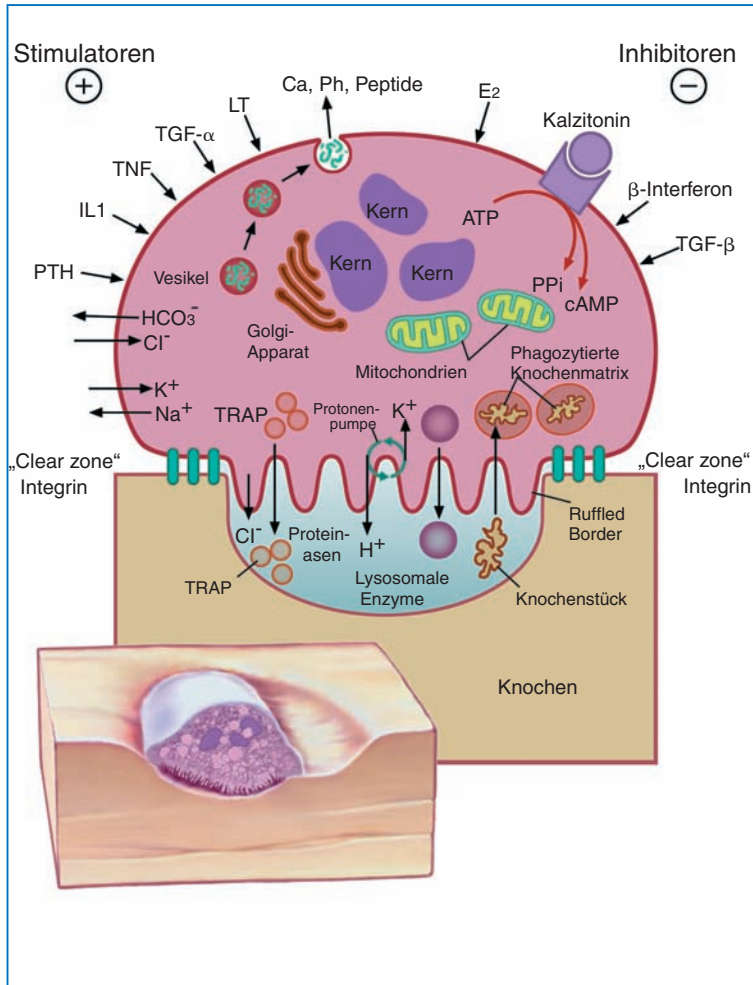
Die Belastbarkeit des Knochens hängt vom fein abgestimmten Funktionieren der millionenfachen Bautrups ab!

Knochensubstanz muss daher in regelmäßigen Abständen ausgetauscht werden. Täglich werden mehr als 400 mg Kalzium aus dem Knochen herausgelöst, pro Jahr 10 % des Knochens abgebaut. Das bedeutet, dass das Skelett in unserem Leben 3–4 mal vollständig neu aufgebaut werden muss. Diese Fähigkeit des Materialaustausches und des Knochenumbaus („*remodeling*“; Abb. 1.5) dient jedoch nicht allein der Anpassung und Gesamterneuerung, sondern auch der Reparatur eines gebrochenen bzw. angebrochenen Knochens. Dabei handelt es sich nicht nur um Ausheilung von Brüchen ganzer Knochen, sondern auch von Tausenden mikroskopisch kleiner Brüche der Knochenbälkchen („*Mikrofrakturen*“), die neben der Knochendichte das Frakturrisiko bestimmen.

Knochenzellen

Für diese ständigen Reparaturen bedient sich das Knochengewebe spezialisierter Zellen:

- *Osteoklasten* (*knochenabbauende Zellen*) bauen alten Knochen in nur wenigen Tagen ab (Abb. 1.6). Diese mehrkernigen Riesenzellen leiten sich von Zellen der Hämatopoiese (Monozyten-Vorläufer,



Der Osteoklast – der „Bagger“ im Bauunternehmen Knochen: effizient und schnell, aber auch brutal zerstörerisch in krankhaften Situationen.

Abb. 1.6. Schematische Darstellung der Struktur, Funktion und Steuerung eines Osteoklasten

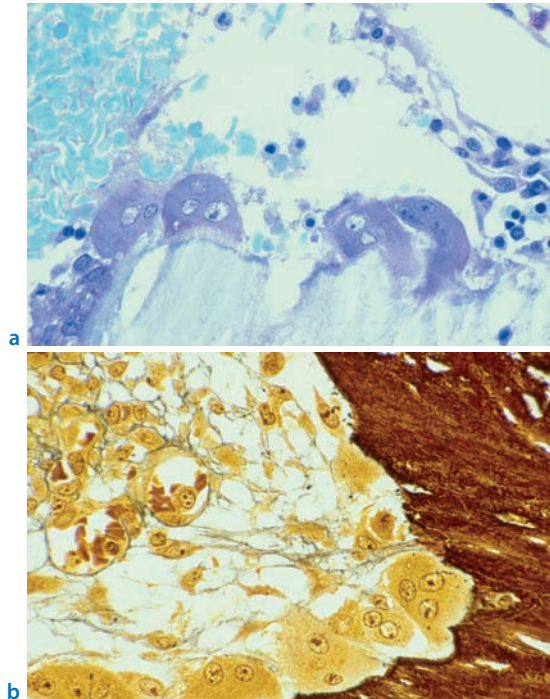
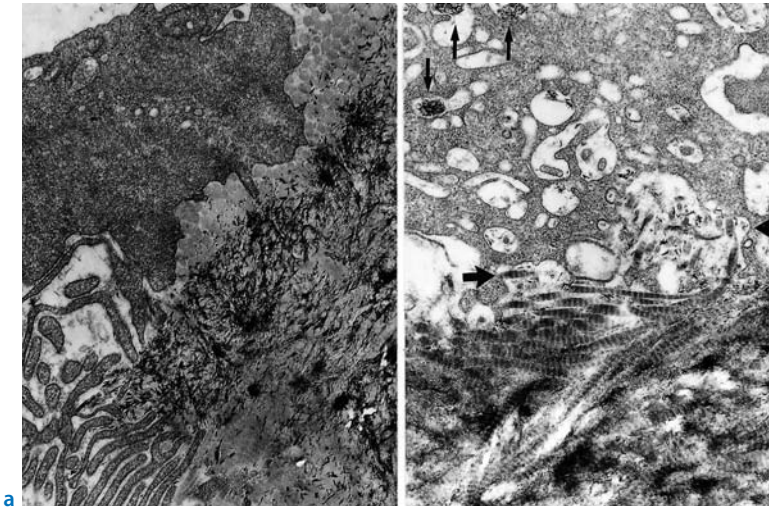


Abb. 1.7. **a** Zahlreiche aktive Osteoklasten auf der Oberfläche des bereits stark zerklüfteten Knochens. Beachte das „ruffled border“ der Osteoklasten (Giemsa).
b Mehrere hochaktive Osteoklasten in einer tiefen Resorptionslakune (Gomori)

Der Osteoklast ist
das Bindeglied zwischen
Knochengewebe und
Hämatopoiese.

Monozyten, Makrophagen) ab. Selbst im Blut zirkulierende Monozyten können sich zu voll funktionsfähige Osteoklasten differenzieren. Je nach Aktivität haben sie 4–20 Kerne und liegen in ihren Resorptionslakunen (Howship'sche Lakunen). Die Lakunentiefe verrät die Aggressivität der Osteoklasten (Abb. 1.7). Charakteristisch ist die stark gefaltete Zellmembran („ruffled border“) auf der Knochenoberfläche. Hier werden große Mengen proteolytischer Enzyme (Matrix-Metalloproteinasen, Kathepsine) und H^+ Ionen sezerniert, die die Mineralkristalle auflösen und die restliche Matrix verdauen. Der klassische Enzymmarker der Osteoklasten ist die tartratresistente saure Phosphatase (TRAP). Lysosomale Enzyme finden sich im endoplasmatischen Retikulum, im Golgi-



Der Osteoklast hat mehrere Funktionssysteme zum raschen Abbau von Knochenmaterial entwickelt.

Abb. 1.8. a Aktiver Osteoklast (links oben) mit „ruffled border“ (links unten), der gerade das Knochengewebe (rechts) auflöst (EM). **b** Bei stärkerer Vergrößerung Nachweis von ganzen Knochenpartikeln in intrazytoplasmatischen Vesikeln (Pfeile) des Osteoklasten (EM)

Apparat und in Transportvesikeln. Die zahlreichen Mitochondrien verraten den hohen Energieverbrauch der Knochenresorption. Die Kristalle werden vom Kollagen getrennt und im sauren Milieu in Kalzium und Phosphat aufgelöst. Die übrigbleibenden Kollagenfasern werden von Kollagenasen und Kathepsinen bei niedrigem pH-Wert zu Aminosäuren (z. B. Hydroxyprolin) verdaut (Abb. 1.8; Osteoklasten haben auch Östrogenrezeptoren, wobei Östrogen vor allem die Rekrutierung der Osteoklasten unterdrückt.

- **Osteoblasten** (knochenaufbauende Zellen) bauen neuen Knochen langsam über viele Wochen wieder auf. Die multipotente Stammzelle der osteogenen Zell-Linie ist die mesenchymale oder stromale Stammzelle, nach der hämatopoietischen Terminologie auch „colony forming units-fibroblasts“ oder „CFU-f“ genannt. Kulturen mit Knochenmark-Stromazellen belegen auch eine gemeinsame Vorläuferzelle der Adipozyten und der osteogenen Zellen (Osteoblasten, Osteozyten und „lining cells“). Osteoblasten sind in Schichten epithelartig angeordnet (ungefähr 100–400 Zellen im Verband).

Die Osteoblasten – die „Maurer“ im Bauunternehmen Knochen: langsam arbeitend, aber echte Facharbeiter.

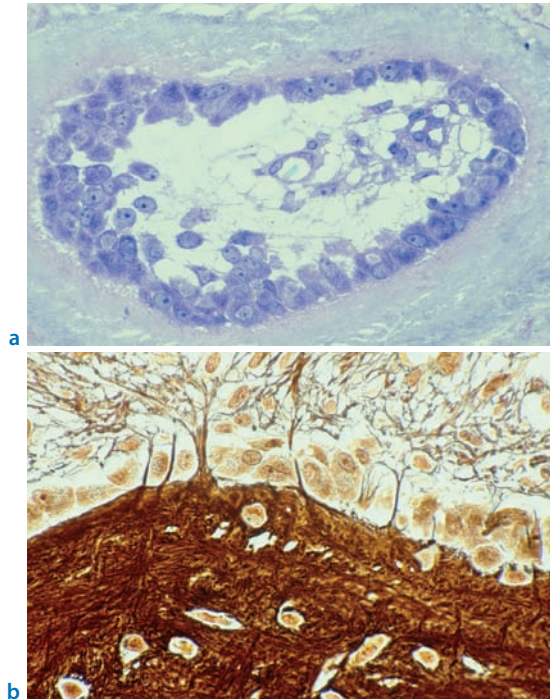


Abb. 1.9. **a** Auskleidung einer engen Markhöhle mit einer Schicht hochaktiver Osteoblasten (Giemsa). **b** Osteoblastenschicht mit Produktion von Kollagenfasern (schwarz). Im Knochengewebe (unten) Umwandlung von Osteoblasten zu Osteozyten (Gomori)

Die Osteozyten –
die „Beamten“ im Bau-
unternehmen Knochen und
zahlenmäßig dominierend.

Die Zellkerne liegen der Knochenoberfläche abgewandt (Abb. 1.9). Das Zytoplasma ist stark basophil und reich an alkalischer Phosphatase, als Ausdruck der Proteinsynthese. Ihre Hauptfunktion ist die Synthese von Knochenmatrix (Osteoid), insbesondere Kollagen Typ I, Osteocalcin, Osteonectin und Bone Morphogenic Protein (BMP). Osteoblasten haben Rezeptoren für Östrogen und Parathormon, jedoch nicht für Kalzitinin. Viele Hormone und Zytokine steuern die Osteoblasten: IGFs, TGFbeta, FGFs, PDGF, BMPs und Prostaglandine. Fluoride, Statine und PTH aktivieren, Leptin dagegen hemmt die Knochenproduktion.

- **Osteozyten (knochenüberwachende Zellen):** Der Osteozyt ist zahlenmäßig die weitaus bedeutendste Knochenzelle und entwickelt

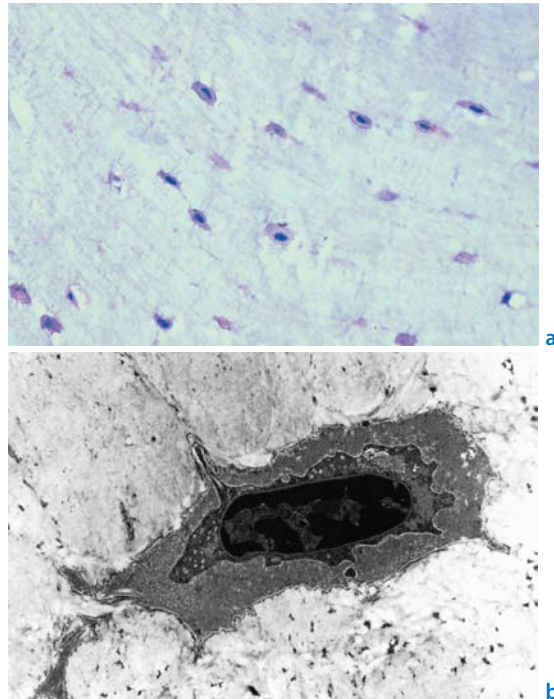


Abb. 1.10. **a** Hohe Konzentration aktiver Osteozyten im Knochengewebe, verbunden durch ein Kanalsystem (Canaliculi) (Giemsa). **b** Osteozyt im periosteozytären Raum, von dem mehrere Canaliculi mit zytoplasmatischen Ausläufern des Osteozyten ausgehen (EM)

sich aus Osteoblasten. Ungefähr jeder zehnte Osteoblast wird auf der Oberfläche des Knochens durch die neugebildete Knochenmatrix „eingemauert“ und in einen Osteozyten umgewandelt. Er besitzt zahlreiche Rezeptoren für Hormone einschließlich Parathormon und Sexualhormone. Die Osteozyten breiten sich in einem Kanalsystem des Knochens aus und sind untereinander sowie mit der Oberfläche des Knochens durch kleine Kanäle („Canaliculi“) über lange zytoplasmatische Ausläufer verbunden (Abb. 1.10). So bilden die Osteozyten im Knochen ein ausgedehntes und komplexes Zirkulations- und Kommunikationssystem. Die individuellen Osteozyten sind wie Neurone mit „gap junctions“ untereinander verbunden und halten auch mit den oberflächlichen „lining cells“

Das Überwachungssystem der Osteozyten ist allgegenwärtig und rasch reagierend.

Die hormonelle und nervale Steuerung des Knochens bedient sich der Osteozyten als ausführendes Zellsystem.

und Osteoblasten Kontakt. Sie sind daher in idealer Weise in der Lage, verschiedenartige Belastungssignale auf Präosteoblasten zu übertragen, die daraufhin zu Osteoblasten differenzieren und Osteoid sezernieren. Die Gesamtoberfläche des Kanalsystems wird auf etwa 1200 qm geschätzt. Die Funktion der Osteozyten ist noch nicht völlig erforscht, sie spielen jedoch sicher eine Rolle im Transport organischer und anorganischer Materialien innerhalb des Knochens. Ihre strategische Lage zeichnen sie auch als mechanosensorische Zellen aus, Signale der Knochenbelastung in Knochenumbaumaßnahmen umzusetzen. Ebenso erkennen sie Mikrofrakturen und leiten entsprechende Reparaturmaßnahmen ein. Osteozyten erkennen Änderungen der Flussgeschwindigkeit in den Canaliculi sowie Konzentrationen von Hormonen wie z. B. Östrogene, Glukokortikoide und Raloxifen, die ihrerseits Aktivitäten und Überlebenszeiten der Osteozyten beeinflussen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass Osteozyten auch Impulse benachbarter Muskelzellen registrieren, die weiter in Knochenreaktionen auf der Oberfläche des Knochens umgesetzt werden. Osteozyten erkennen ebenfalls das Alter des Knochens und leiten Maßnahmen zur Knochenerneuerung ein. Andererseits führen Unterbrechungen des osteozytären Netzwerkes zur Knochenbrüchigkeit. Fasst man die Funktionen der Osteozyten zusammen, so fällt auf, dass diese Zellen aktiv im Prozess des Knochenbaus und in seine Kontrollmechanismen eingebunden sind. Osteozyten nehmen aktiv am Ionenaustausch teil, sie sind mechanosensorische Zellen, die wesentlich an der funktionellen Adaptation des Knochens beteiligt sind. Die Dichte der Osteozyten bestimmt die Knochendichte. Abnahme der Osteozytenzahl im Alter muss unweigerlich zu einer Abnahme der Knochenmasse sowie zu einer Verschlechterung der Knochenqualität führen.

Die „endosteal lining cells“ – der „Schutztrupp“ des Knochens nach außen.

► *Endostale Belegzellen, „endosteal lining cells“ (schützende Knochenzellen):* Dabei handelt es sich um flache Zellen, die die innere Oberfläche des Knochens auskleiden (Abb. 1.11). Sie entwickeln sich aus inaktiven Osteoblasten, bilden eine Schutzschicht auf der Oberfläche des Knochens und stellen zusammen mit den Osteozyten ein weitverzweigtes Überwachungssystem des Knochengewebes. Die endosteal lining cells sind auch bei der Aktivierung von Osteoklasten beteiligt. Bestimmte Oberflächenmoleküle auf den lining cells und den Vorläuferzellen der Osteoklasten reagieren mit dem Rezeptor RANK und starten damit den Knochenumbauzyklus. Die

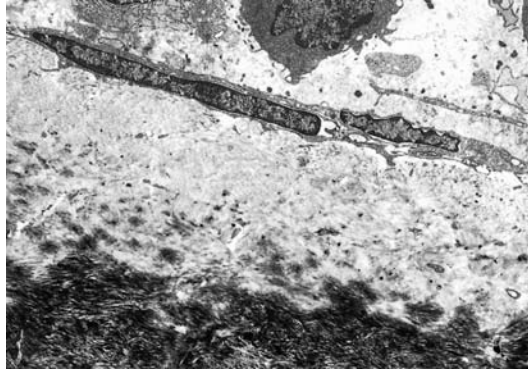


Abb. 1.11. Zwei flache „lining cells“ auf der Oberfläche des Knochens, die das Knochengewebe zum Markraum hin abschirmen (EM)

endosteal lining cells nehmen auch am Knochenumbauzyklus teil. Sie entfernen Fragmente des Knochenkollagens (Überreste der Osteoklastentätigkeit), säubern damit die Knochenoberfläche von Resorptionsresten und initiieren die nachfolgende Knochenformation.

Von der *Abstammung* her ist das Knochengewebe ein spezialisierter, „verknöchert“ Zweig des Knochenmarkstromas. In der Tat stammen Osteoblasten, Osteoklasten und deren Vorstufen von Zellen des Knochenmarks ab: Osteoblasten und Osteozyten von multipotenten mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarkstromas und Osteoklasten vom Granulozyten-Makrophagen-System. Weitere Zellen wie Fibrozyten, Adipozyten, Adventitiazellen und Endothelzellen bilden ein strukturell komplexes Netzwerk, das die funktionelle Einheit von Knochen und Knochenmark bildet und steuert.

Phasen des Knochenumbaus

Für den geordneten Knochenumbau stehen 2–5 Millionen Baueinheiten („bone remodeling units“, BRU) bereit. Eine BRU besteht aus einem knochenabbauenden und einem knochenanbauenden Funktionssystem, aus wenigen Osteoklasten und aus einer Vielzahl von Osteoblas-

Knochen und Knochenmark ist ein Funktionssystem mit gemeinsamen Vorläuferzellen und gemeinsamer Gefäßversorgung.

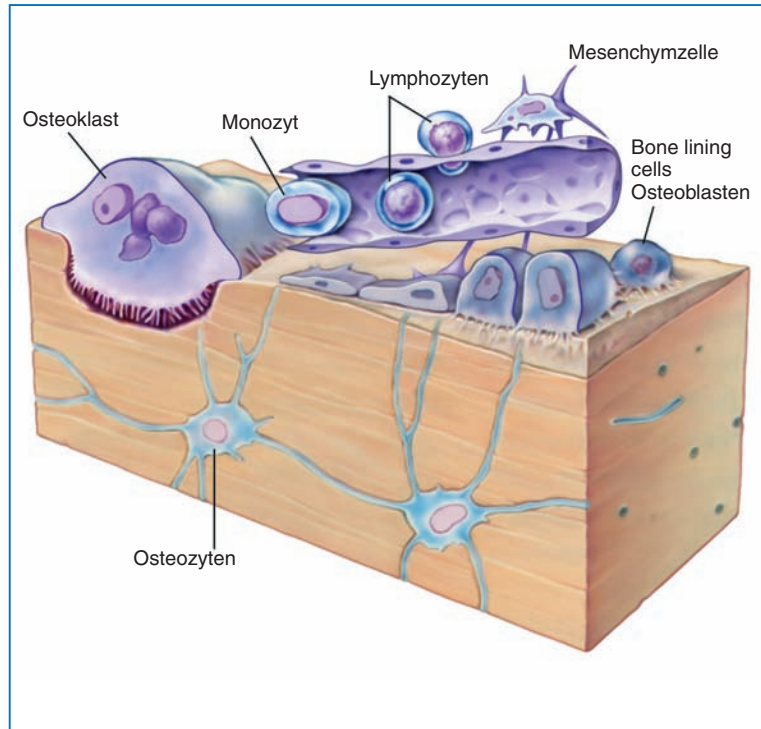


Abb. 1.12. Darstellung einer Knochenumbau-Einheit („Bone Remodeling Unit“, BRU), bestehend aus knochenabbauenden Zellen (Osteoklasten), knochenanbauenden Zellen (Osteoblasten) und knochenerhaltenden und -regulierenden Zellen (Osteozyten und „bone lining cells“), einschließlich deren Vorläuferzellen

Die Baueinheiten des Knochens sind hochspezialisierte Zelltrupps und ständig millionenfach tätig.

ten (Abb. 1.12). Sie sind vergleichbar mit den Bautrupps der Straßenreparatur: beschädigter Straßenbelag wird abgetragen und mit neuem Asphalt wieder ausgefüllt. Die Umbauaktivität spiegelt sich in der Kalziumausscheidung und in den Abbauprodukten des Kollagens im Urin wider.

Der Knochenumbau läuft in Zyklen von ungefähr 120 Tagen ab. Unterschieden werden folgende *Knochenumbauphasen* (Abb. 1.13):

- ▶ Ruhephase (Bone lining cells als Schutzschicht, quiescence)
- ▶ Aktivierungsphase (Bereitstellung der Osteoklasten, activation)
- ▶ Resorptionsphase (osteoklastischer Knochenabbau, resorption)

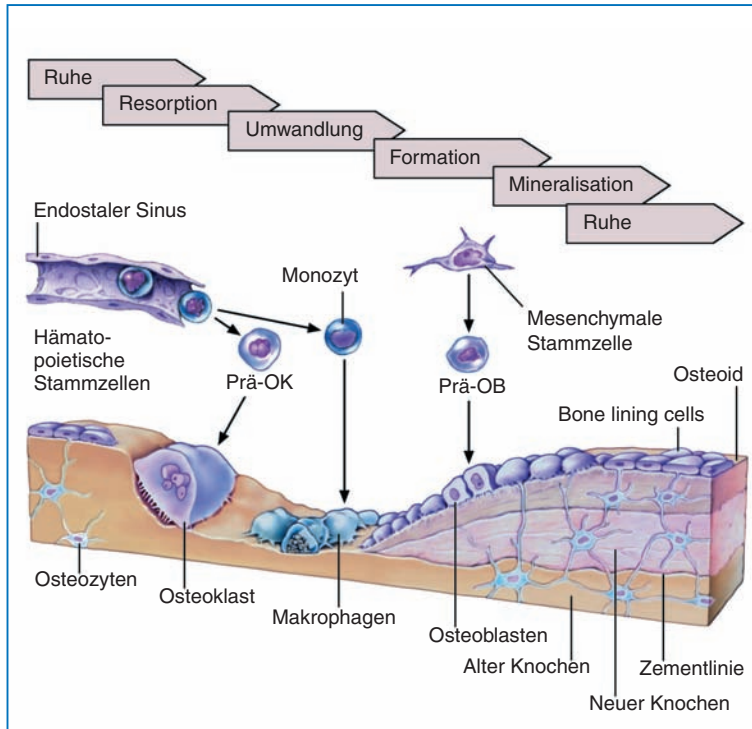


Abb. 1.13. Stadienförmiger Ablauf des geordneten Knochenumbaus („bone remodeling“)

- ▶ Umschaltphase (Apoptose der Osteoklasten, Glättung der Resorptionslakune mit Bildung von „Zementlinien“ und Bereitstellung der Osteoblasten, reversal)
- ▶ Anbauphase mit Osteoidproduktion (formation early)
- ▶ Anbauphase mit Osteoidmineralisation (formation late)
- ▶ Ruhephase (Umwandlung der Osteoblasten in bone lining cells, quiescence).

Die Resorptionsphase ist bereits in 2 Wochen abgeschlossen, während die Mineralisationsphase bis zur Bildung reifen Knochens Monate dauert und von der Präsenz aktiver Vitamin D Metabolite

Der Knochenumbau läuft nach einer genau festgelegten Sequenz millionenfach im Knochen ab und dauert jeweils etwa 2 Wochen.

abhängt. Nach Abschluss eines Umbauzyklus entsteht eine „strukturelle Knocheneinheit“. Insgesamt werden 35 Millionen strukturelle Knocheneinheiten im Skelett geschätzt. Die *Gesamt-Umbaurate* des Skelettes beträgt 8 % pro Jahr.

Steuerung des Knochenumbaus

Die Steuerung des Knochenumbaus erfolgt vor allem lokal über Gewebshormone.

Das Skelett besitzt ein effektives Überwachungssystem, um einerseits die Kalziumhomöostase, andererseits die Knochenfestigkeit zu optimieren (Abb. 1.14). Wie arbeiten die verschiedenartigen Knochenzellen zusammen, um eine Ausgewogenheit zwischen Resorption und Formation zu erreichen? Bisher sind fünf Gruppen von Mechanismen bekannt, die die Knochenmasse überwachen und regulieren:

Tabelle 1.1. Modulatoren der Knochenresorption. (Nach Fleisch 2000)

Steigerung		Hemmung
Systemisch		
PTH		Calcitonin
PTHrP		Östrogen
Calcitriol		Testosteron
Thyroxin		
Glukokortikoide		
Lokal		
IL-1	TNF α	TGB β
IL-6	TNF β	IFN γ
IL-11	TGF α	IL-4
IL-17		IL-10
FGFs	M-CSF	IL-13
Prostaglandine	GM-CSF	IL-18
RANKL	SCF	Osteoprotegerin
		IL-1ra

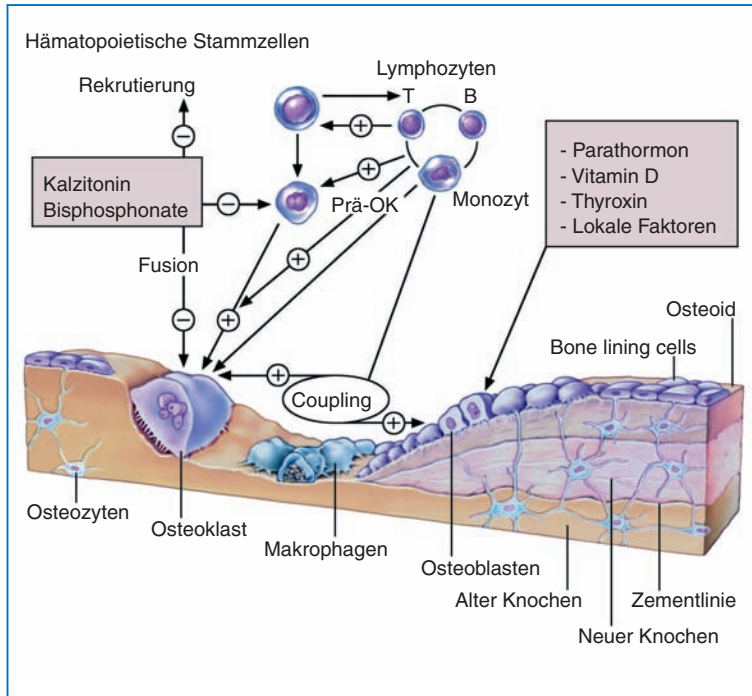


Abb. 1.14. Regulation des Knochenumbaus: Hormone, Zytokine, Medikamente und zelluläre Interaktionen

- **Systemische Hormone:** Die wichtigsten Hormone sind Parathormon (PTH), Kalzitinin, Schilddrüsenhormone, Insulin, Wachstumshormone, Kortison und Sexualhormone, wobei die Östrogene insbesondere die Osteoklastenaktivität und damit die Knochenresorption regulieren. Die wichtigsten Modulatoren des Knochenabbaus sind in Tabelle 1.1 zusammengefasst. Parathormon und Vitamin D sind die wichtigsten Regulatoren der Kalziumhomöostase. Sie beeinflussen nicht nur das Knochengewebe, sondern auch andere Organe wie die Nieren oder den Magen-Darm-Trakt. Am Knochen steuert das Parathormon insbesondere Mechanismen des Knochenumbaus. Androgene sind ebenfalls für die Knochenformation wichtig. Osteoblasten, Osteozyten sowie mononukleäre Zellen und Endothelzellen im Knochenmark besitzen Rezeptoren

Die Steuerung über Hormone dient vor allem der Kalziumhomöostase und umfasst neben den Knochen auch andere Organe wie die Nieren oder den Magen-Darm-Trakt.

Knochenzellen sind bisexuell, mit Rezeptoren für Östrogen und Testosteron. Gerade beim Mann spielt der Östrogenspiegel eine wichtige Rolle für die Knochengesundheit.

für Androgene, Muster und Expression der Rezeptoren sind geschlechtsunabhängig. Auch Fettzellen haben Rezeptoren für Sexualhormone, die sie mittels Aromatasen metabolisieren können. Signifikante Spiegel von Östrogenen und Androgenen finden sich im Blut beider Geschlechter. Beide Hormone spielen eine wichtige, wenn auch nicht notwendigerweise identische Rollen im Knochenmetabolismus. So wirken zum Beispiel die Androgene auf Osteoblasten während der Mineralisationsphase, während die Östrogene auf Osteoblasten vor allem in früheren Stadien während der Matrixbildung wirken. Sexualhormone wirken unterschiedlich an verschiedenen Orten des Knochengewebes – Androgene sind wichtig für die Steuerung der periostalen Knochenbildung, verantwortlich für breitere Röhrenknochen beim Mann. Für Östrogen und Testosteron gibt es Rezeptoren auf Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten, jedoch keines der Sexualhormone dominiert in den verschiedenen Stadien des Knochenumbauzyklus. So haben Androgene einen starken Einfluss auf die Knochenformation und Resorption über lokale Enzyme, Zytokine, Adhäsionsmoleküle und Wachstumsfaktoren.

- ▶ *Lokale Zytokine und Signale:* Bedeutend für den Knochenumbau sind auch lokale Zytokine, elektromagnetische Potentiale und Signale, die über das interzelluläre Netzwerk des Knochengewebes vermittelt werden. Knochenzellen synthetisieren ganze Familien von Zytokinen: zum Beispiel IGF-I, IGF-II, β_2 -Mikroglobulin, IL-1, IL-6, TGF- β , BMPs, FGFs und PDGF. Prostaglandine spielen eine wichtige Rolle in der Knochenresorption unter Immobilisation.
- ▶ *Vitamine und Mineralien:* Die Knochenzellen einschließlich der assoziierten Zellsysteme werden von Vitaminen, Mineralien und anderen Faktoren beeinflusst. Die Vitamine D, K, C, B₆ und A werden benötigt zur normalen Bildung von Kollagen und für die geordnete Mineralisation des Osteoids. Auch Vitamin B₁₂ ist für die DNS-Synthese wichtig und beeinflusst die Knochendichte. Eine kürzlich erschienene Studie an 2576 Patienten zeigte, dass ein niedriger Vitamin B₁₂-Spiegel ein Risikofaktor für Osteoporose ist.
- ▶ *Mechanische Belastung:* Körperliche Aktivität verbessert Knochenmasse und Knochenbelastbarkeit und ist vor allem bei Kindern und Heranwachsenden von großer Bedeutung. Dieses osteogene Potential nimmt nach Ende der Pubertät und nach Abschluss des Längenwachstums der Knochen deutlich ab. Das Skelett des Erwachsenen ist durch mechanische Belastung nur noch einge-

Druck und Zug am Knochen ist der beste Anreiz für starken Knochen.

schränkt beeinflussbar. Ein neuer Weg, um das Knochengewebe aufzubauen, sind hochfrequente „Vibrationen“ kombiniert mit zahlreichen Ausruhpasen. Die Zellen des Knochengewebes können offensichtlich extrazelluläre mechanische Signale in intrazelluläre Antworten übersetzen. Inzwischen wurde ein Mechanorezeptor identifiziert, der aus extra- und intrazellulären Proteinen besteht und mit transmembranen Kanälen verknüpft ist. Es wurde gezeigt, dass die Osteozyten Ausläufer besitzen, die mit der extrazellulären Matrix in Kontakt stehen. Wahrscheinlich verursacht der Fluss der extrazellulären Flüssigkeit in den Kanälchen Veränderungen an der Zellmembran des Osteozyten, die über die Mechanorezeptoren in das Innere der Osteozyten übertragen werden.

- *Transkriptionale Regulation und Gene:* Es gibt eine Reihe transkriptionaler Faktoren, die die Osteogenese und Differenzierung der Osteoblasten kontrollieren. Diese umfassen runt-related transcription factor (Runx), Osterix (Osx) und sex determining region Y-box, „Master“-Regulatoren der Osteogenese. Ferner könnten neu entdeckte Gene, die für angeborene Skeletterkrankungen verantwortlich sind, als Therapeutika verwendet werden. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass LRP5 ein Schlüsselmolekül der Knochenregulation darstellt und die osteoblastäre Differenzierung steuert.
- *Leptin und zentrales Nervensystem:* Die Beobachtung, dass übergewichtige Personen selten an Osteoporose leiden, weist auf einen Zusammenhang zwischen Fettgewebe und Knochenmasse hin. Zunächst wurde vermutet, dass das höhere Gewicht für die hohe Knochenmasse verantwortlich sei. Experimentelle Studien haben jetzt auch die Rolle des Hormons Leptin aufgezeigt: es wird von den Fettzellen produziert, wirkt auf Neurone im Gehirn und beeinflusst so das Körpergewicht. In Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass Leptin auch antiosteogenetisch wirkt. Davon wurde abgeleitet, dass die erhöhte Knochenmasse bei adipösen Personen mit einer Resistenz gegenüber der antiosteogenetischen Aktivität des Leptins erklärt werden muss. Der Blutspiegel des Leptins korreliert mit der Menge des Körperfettes. Leptin reguliert den Energiehaushalt des Körpers sowie die Knochenmasse durch Bindung an bestimmte Rezeptorprotein-spezifische Neurone im Hypothalamus, die wiederum sympathische Nervenzellen aktivieren. Deren Nervenfasern enden im Knochen, wo sie die Ausschüttung von Noradrenalin stimulieren. Dadurch werden β_2 -adrenerge Rezeptoren der Osteoblasten stimuliert und über diesen Weg die osteoblas-

Osteozyten – eine noch vernachlässigte Knochenzelle. Über Mechanosensoren wandeln sie den mechanischen Reiz um in einen Wachstumsimpuls.

Wie jedes andere Organ wird auch der Knochen über das ZNS überwacht und gesteuert. Leptin spielt dabei eine wichtige Rolle. Wir wissen schon lange, daß Knochen und Knochenmark reich an Nervenfasern sind. Sie versorgen die kleinen Gefäßen und regulieren die Durchblutung. Ihre Funktion bei der Knochenregulation wird zur Zeit intensiv untersucht.

Auch Betablocker steigern die Knochendichte und unterstreichen die Bedeutung der nervalen Versorgung.

täre Aktivität reduziert. Leptin hemmt die Knochenformation über die Wirkung auf bereits differenzierte Osteoblasten und hat keinen Effekt auf Differenzierung und Aktivität der Osteoklasten. Dieser Wirkungsmechanismus lässt vermuten, dass Millionen von Patienten, die bisher mit Betablockern wie z. B. Propranolol gegen Bluthochdruck behandelt wurden, auch erhöhte Knochenmasse zeigen – eine Beobachtungsstudie über den Zusammenhang von Betablockern und Knochenmasse sollte daher diese Annahme rasch klären.

Kortikaler und spongioser Knochen haben unterschiedliche *Umbauraten*:

- ▶ Der *kortikale Knochen* (80 % der gesamten Knochenmasse) ist sehr dicht, bis zu 90 % kalzifiziert und hat ein sehr niedriges Oberflächen/Volumen-Verhältnis. Er ist also sehr träge und unterliegt einem sehr langsamen Umbau.
- ▶ Der *spongiöse Knochen* dagegen hat durch die feingliedrige Anordnung eine viel größere Oberfläche und ist daher einem wesentlich schnelleren Umbau ausgesetzt. Ungefähr 25 % des spongiösen Knochens wird jährlich umgebaut, dagegen nur 2,5 % des kortikalen Knochens

Die unterschiedliche Empfindlichkeit der Knochenareale für Osteoporose hängt besonders vom Verhältnis des spongiösen und kortikalen Knochens ab.

Der Anteil an trabekulären Knochen ist unterschiedlich in den verschiedenen Skelettarealen:

- ▶ Lendenwirbelsäule 66-75 %
- ▶ Ferse 70 %
- ▶ Proximaler Femur 50-75 %
- ▶ Distaler Radius 25 %
- ▶ Radiusmitte <5 %.

Skelettareale mit hohem Anteil trabekulären Knochens weisen eine besonders hohe Knochenoberfläche auf und sind daher für Knochenschwund besonders anfällig. Dort ist ein Knochenschwund auch am frühesten messbar.

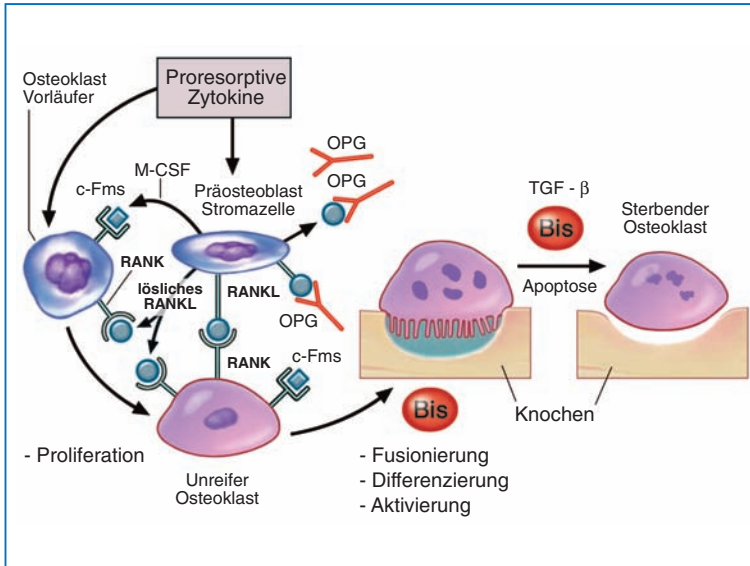


Abb. 1.15. Schematische Darstellung des RANK/RANKL/Osteoprotegerin-Systems mit besonderer Wirkung auf die Osteoklasten

Das RANKL/Osteoprotegerin-System

Eine Schlüsselrolle in der Steuerung und im „coupling“ der Knochenumbauvorgänge kommt dem RANKL-Osteoprotegerin Zytokin-System zu (Abb. 1.15). Die Entdeckung dieses Zytokinsystems stellt zweifellos einen Meilenstein für das Verständnis der Osteoklastengnese, der Steuerung der Knochenresorption und der lokalen Umbauvorgänge dar. Ein wichtiges Mitglied der Tumornekrosefaktor-Rezeptorfamilie, die von Osteoblasten produziert wird, ist das *Osteoprotegerin* (OPG), das die Differenzierung der Osteoklasten aus Vorläuferzellen blockiert und so die Knochenresorption hemmt (auch als RANK-„dummy“ bezeichnet). RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand, auch als Osteoprotegerin Ligand, OPGL, bekannt), sein zellulärer Rezeptor RANK und sein Fängerrezeptor, das Osteoprotegerin (OPG) wurden als Schlüsselkomponenten im körpereigenen Regelkreis des Knochenumbaus identifiziert. RANKL, ein Mitglied der TNF-Familie, ist das Hauptstimulans für die Reifung von Osteoklasten und ist aus-

Das RANKL/Osteoprotegerin-System – ein universelles Zytokinsystem und der Durchbruch im Verständnis lokaler Umbauvorgänge.

Die Abstimmung des
Verhältnisses von RANKL und
Osteoprotegerin bestimmt
– wie bei einer Waage –
die Knochenbilanz.

schlaggebend für ihr Überleben. Ein Anstieg der Expression von RANKL führt daher zu gesteigerter Knochenresorption und damit zu Knochenschwund. RANKL wird von den Zellen der Osteoblastenlinie und aktivierten T-Lymphozyten produziert und aktiviert seinen spezifischen Rezeptor, RANK, der sich auf der Oberfläche von Osteoklasten, dendritischen Zellen, glatten Muskelzellen und Endothelzellen befindet. Die Produktion von RANKL durch T-Lymphozyten und deren Aktivierung dendritischer Zellen stellt das Bindeglied zwischen dem Immunsystem und dem Knochengewebe dar. Das enge Zusammenspiel des Knochens mit der Hämatopoiese wird darin ersichtlich, dass für die Stimulierung der Osteoklastendifferenzierung *M-CSF* von Bedeutung ist. Die Wirkung von RANKL wird von OPG gesteuert, das in verschiedenen Geweben (Knochen, Haut, Leber, Magen, Darm, Lunge, Niere, Plazenta) sezerniert wird und als löslicher endogener Rezeptorantagonist wirkt. Zahlreiche Zytokine, Hormone und Medikamente fördern oder hemmen den Einfluss von RANKL oder OPG und bringen – wie bei einer Waage – den Ausschlag zugunsten eines der beiden Zytokine:

- ▶ TGF- β (erhöhte OPG Produktion)
- ▶ PTH (erhöhte RANKL/verminderte OPG Produktion)
- ▶ Vitamin D₃ (erhöhte RANKL Produktion)
- ▶ Glukokortikoide (erhöhte RANKL/verminderte OPG Produktion) und
- ▶ Östrogen (erhöhte OPG Produktion)
- ▶ Auch BMP-2, Vitamin K, Leptin, Genistein, Raloxifen, Atorvastatin, *Bisphosphonate*, Statine und mechanische Kräfte stimulieren die OPG-Produktion.

Als *tierexperimenteller Beleg* für die bedeutende Rolle von OPG in der Regulation der Knochenresorption kann angeführt werden, dass bei genetisch manipulierten Mäusen, die OPG überexprimieren, Osteopetrose und bei OPG-Knockout-Mäusen schwere Osteoporose entstehen. OPG funktioniert daher als „Bremsssystem“ bei den durch RANKL ausgelöste Effekten und wird zukünftig bei einer großen Anzahl von Krankheiten mit erhöhtem Knochenabbau eingesetzt werden:

- ▶ Postmenopausale und senile Osteoporose
- ▶ Krankheiten mit lokal erhöhter Knochenresorption

- ▶ Morbus Paget des Knochens
- ▶ Parodontitis
- ▶ Rheumatoide Arthritis
- ▶ Transiente Osteoporose
- ▶ Immunologische Störungen
- ▶ Multiples Myelom
- ▶ Knochenmarkkarzinose
- ▶ Hyperkalzämie und
- ▶ Knochenschmerz.

Bei der Arthritis hemmt OPG nur die Wirkung der Entzündung auf den Knochenstoffwechsel, nicht aber den Entzündungsprozess selbst.

Alter und Knochendichte

Das Skelett erreicht die maximale Knochendichte – „peak bone mass“ – mit 25 bis 30 Jahren (Abb. 1.16). Nach dem 30. Lebensjahr setzt langsam eine negative Knochenbilanz ein, bei der durchschnittlich 1 % Knochenmasse pro Jahr verloren geht, unabhängig vom Geschlecht. Messungen der trabekulären Knochendichte zwischen dem 20. und 80. Lebensjahr haben gezeigt, dass die Knochendichte in diesem Zeitraum um durchschnittlich 50 % abnimmt. Dieser Knochenschwund ist offensichtlich genetisch vorprogrammiert. Die maximale Knochenmasse des jungen Erwachsenen stellt daher ein Kapital dar, das in jungen Jahren aufgebaut und später gepflegt werden muss. Ist zum Beispiel die Kalziumzufuhr über die Ernährung oder die körperliche Aktivität zu gering, so wird Kalzium stetig aus dem Skelett abgebaut – auf Kosten der Knochenfestigkeit. Kalzium wird während des Tages im Knochengewebe abgelagert und in der Nacht langsam wieder in die Blutbahn abgegeben.

Eine von uns durchgeführte Knochenbiopsiestudie an Unfalltoten konnte zeigen, dass der Knochenschwund in allen Regionen des Skelettes annähernd gleich erfolgt, allerdings leicht verstärkt in den Wirbelkörpern und im proximalen Femur. Bei der postmenopausalen Frau geht der Ausfall der Ovarfunktion mit einem Knochenschwund bis zu 4 % jährlich einher. Dies bedeutet, dass Frauen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr bis zu 40 % ihrer Knochenmasse verlieren können. In diesem Zeitintervall verliert der Mann nur ungefähr 12 % an Knochenmasse.

Der Einfluss des Knochensteuerungssystems auf entzündliche und onkologische Erkrankungen verdient größere Beachtung in den Therapiestrategien.

Die maximale Knochendichte in jungen Jahren ist das Kapital für stabile Knochen im Alter.

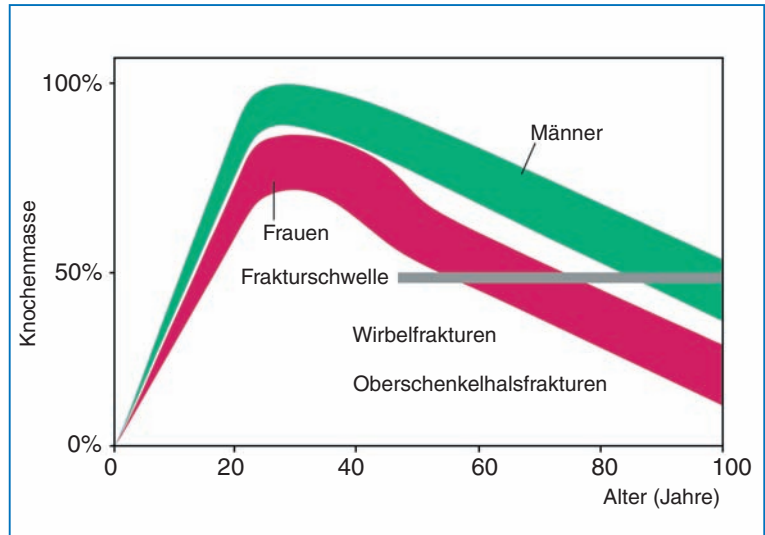


Abb. 1.16. Altersabhängiger Verlauf der Knochenmasse bei Frauen und Männern mit normalem Knochenstatus und fiktiver Frakturschwelle

Bisphosphonat-Manual

Wirkungen - Indikationen - Strategien

Bartl, R.; von Tresckow, E.; Bartl, C.

2006, XVIII, 299 S., Softcover

ISBN: 978-3-540-25362-4