

Das Knochengewebe ist die Grundlage für die Konstruktion der Knochen zum Skelett. 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 zu optimieren, ist ein hoch kompliziertes Zusammenspiel von etwa 210 form- und funktionsgerechten Einzelknochen. Individuell bestehende Unterschiede beim Bau der Wirbelsäule begründen der Formulierung mit etwa. Von der Abstammung her ist das Knochengewebe ein spezialisierter Teil des Knochenmarkstromas. Mit Stroma wird die Matrix um die organotypischen Zellen bezeichnet. Sie repräsentiert den bindegewebigen Teil eines Organs. Evolutionär bewiesen ist, dass die Matrix unter Beteiligung der Zellen entsteht, die diese umgeben. Stromazellen, Knochenzellen und blutbildende Zellen haben durch ihre gemeinsame Vorläuferzelle, der multipotenten mesenchymalen Stammzelle, ein sehr enges Verwandtschaftsverhältnis und beeinflussen sich gegenseitig. Ein Beweis dafür ist der knochenabbauende Osteoklast, der durch Fusion von Makrophagen entsteht. Das Knochenmarkstroma besteht aus einem retikulären Bindegewebe, das sich zum Fettgewebe differenzieren kann.

Als Organ hat das Skelett vier Funktionen zu erfüllen.

Stütz- und Fortbewegungsorgan

Es verleiht dem Körper die Form und bildet das Gerüst des „Bewegungsapparates“ gemeinsam mit Muskeln, Sehnen und Gelenken.

Schutzorgan

Es gibt Schutz vor äußeren Einwirkungen. Die Rippen sind ein Panzer für Herz und Lunge, im Schädel liegt das Gehirn sicher geschützt. Die Zellen der Blutbildung und wichtige Zellen des Immunsystems lagern sicher in Höhlen mit dicken Wänden.

Einbindung in das Hormonsystem

Das von Osteoblasten gebildete Osteocalcin ist nicht nur ein Strukturprotein, sondern greift in den Glukosestoffwechsel ein. Es regt die Betazellen des Pankreas zur Teilung an und verstärkt deren Insulinsekretion. Weiterhin stimuliert es Fettzellen zur Ausschüttung von Adiponektin, ein Hormon, das die Insulinwirkung erhöht. Osteocalcin mindert die Einlagerung von Lipiden ins Fettgewebe. Über das Hormon Leptin stehen Fett- und Knochengewebe in Verbindung. Leptin unterdrückt die Knochenbildung auf folgenden Weg: Fettzellen geben Leptin frei und dieses erreicht die Rezeptoren im Hypothalamus. Über den Sympathikus (beta-2-Adrenozeptor) wird die Knochenbildung gehemmt.

Knochen-Knochenmark-System

Das Knochengewebe ist mit der Hämatopoese eng verknüpft. Beide Funktionssysteme – Hämatopoese und Skelett – entspringen dem Mesenchym und stehen über Zytokine in Verbindung. Spezialisierte Knochenzellen sorgen für den Ruhezustand hämatopoetischer Stammzellen.

Mineraldepot

Der Knochen ist das größte Mineraldepot des Körpers: 99 Prozent des gesamten Kalziums, 85 Prozent des Phosphats und 50 Prozent des Magnesiums sind im Knochen gespeichert. Ungefähr 1 bis 1,5 kg Kalzium sind in Form des Hydroxylapatits im Knochen verbaut. Die Mobilisation von Kalzium aus dem Knochen sowie die Einlagerung von Kalzium in das Skelett wird über das Parathormon in Verbindung mit aktivem Vitamin D gesteuert.

Makroskopische Knochenformen

- lange Knochen (ossa longa)
- kurze Knochen (ossa brevia)
- flache Knochen (ossa plana)
- lufthaltige Knochen (ossa pneumatica)
- unregelmäßige Knochen (Wirbelkörper)

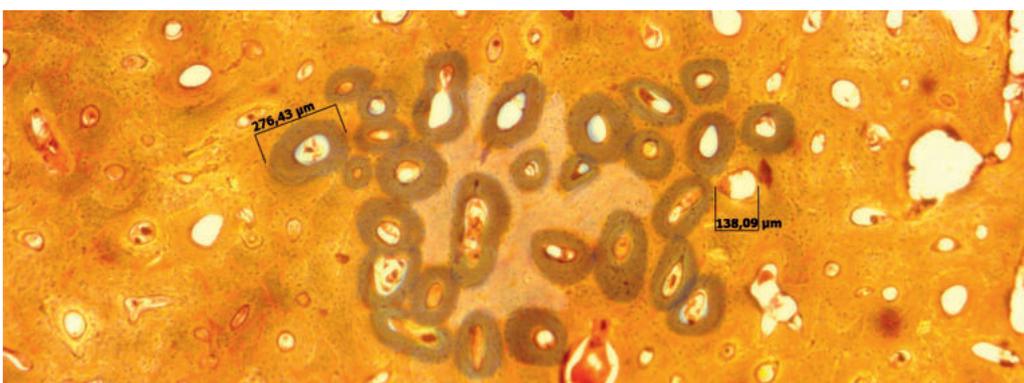
Mikroskopischer Bau des Knochengewebes

Geflechtknochen

Die Knochensubstanz kommt im menschlichen Körper in den zwei verschiedenen Knochentypen vor dem Geflechtknochen und dem Lamellenknochen. Im Geflechtknochen sind die Osteoblasten und Osteozyten unregelmäßig verteilt. Die Kollagenfasern sind zu Bündeln gefasst und ungeordnet ausgerichtet, zudem ist der Anteil anorganischer Matrix im Vergleich zum Lamellenknochen geringer. Dies verleiht dem Geflechtknochen eine höhere Zugfestigkeit und Biegsamkeit. Deshalb ist er in den Ansatzstellen von Muskeln, Sehnen und Bändern verbaut. Weiterhin ist er in den Gehörknöchelchen, den Zahnfächern, an den Rändern der Schädelnähte und dem Felsenbein des Os temporale zu finden. Nach Frakturen wird durch Geflechtknochen der Defekt geschlossen.

Lamellenknochen

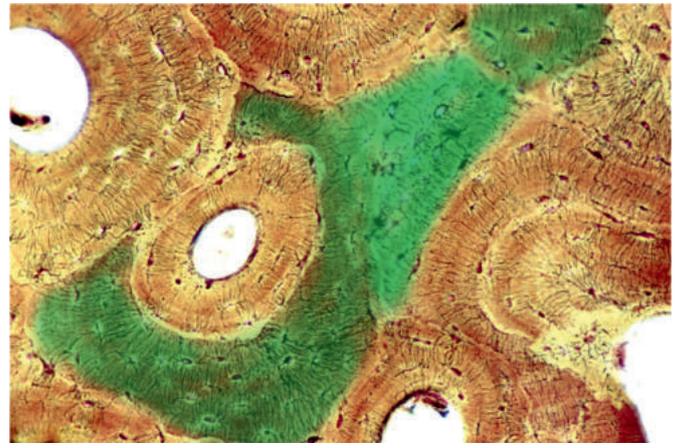
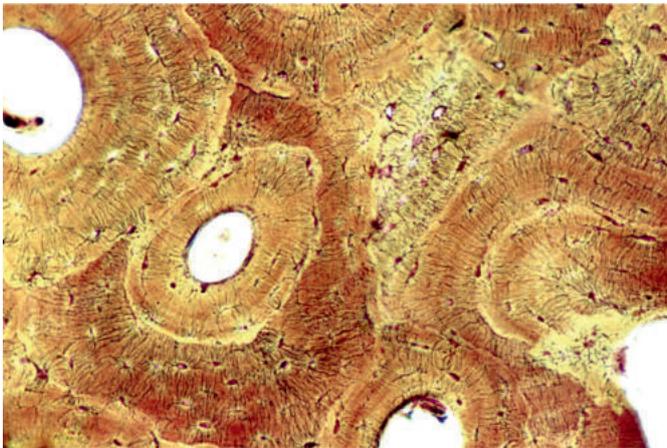
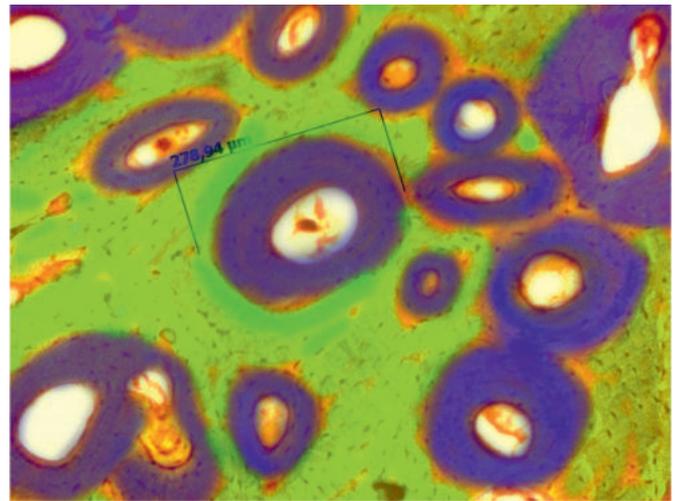
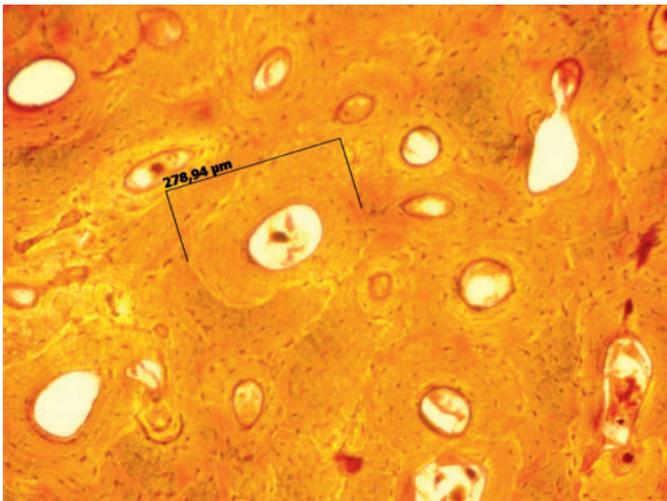
Im Zentrum der Lamelle liegt der nach Harvers benannte Kanal und führt die Blutgefäße. Um den Kanal verlaufen tourenartig, parallel und zu Bündeln gefasste Kollagenfasern. Mit dem Faserverlauf ordnen sich die Osteozyten radiär an. Die Knochenzellen sind über lange Plasmafortsätze untereinander verbunden. Die schraubenförmig gewundenen Kollagenfasern ändern in der angrenzenden Nachbarlamelle den Drehsinn. Die Anordnung gegenläufiger Spiralen formt Druck- und Zugkräfte zu Kräften, die sich in der Fläche verteilen und verleiht dem Knochen Stabilität. Die Knochenlamelle wird auch als Osteon oder Speziallamelle bezeichnet. Der Begriff Speziallamelle betont die Unterscheidung zur Schaltlamelle. Dieser Lamellentyp schließt die Lücken zwischen den Osteonen.



Ausschnitt aus dem Knochen des Menschen, der mit Resorcin gefärbt ist. Ein Teil des Fotos ist koloriert und verdeutlicht die Konstruktion der Lamellentypen.

Lebenszyklus des Knochengewebes

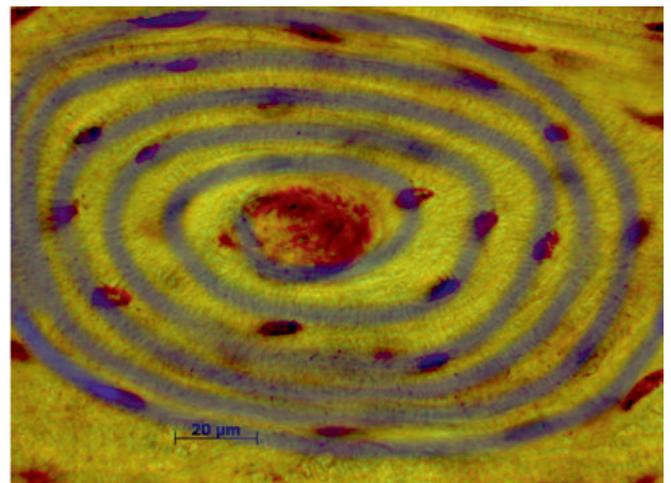
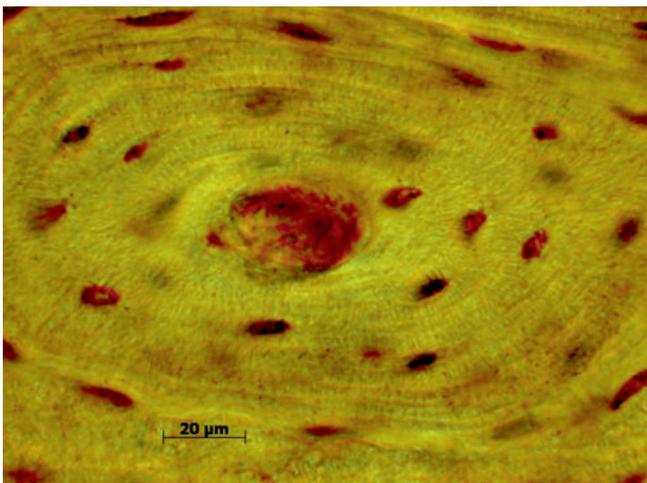
Bei der Geburt sind nur wenige Knochenteile fertig angelegt (z. B. im Innenohr), fast alle anderen werden in der Wachstumsphase aus Knorpel oder Bindegewebe zum festen, lamellären Knochen umgebaut – indirekte Ossifikation. Das Knochenwachstum (modeling) wird in der Pubertät mit Verknöcherung der Wachstumsfugen abgeschlossen. Der alternde Knochen verliert durch Mineralverlust und Matrixalterung an Festigkeit und Elastizität: Er bricht leichter. Um dies einzudämmen, wird daher in regelmäßigen Abständen Knochensubstanz ausgetauscht. Täglich werden mehr als 400 mg Kalzium aus dem Knochen herausgelöst und pro Jahr 10 Prozent des Knochens abgebaut. Das bedeutet, dass das Skelett im Leben 3–4 Mal vollständig neu aufgebaut wird. Der Materialaustausch und Knochenumbau (remodeling) 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“. Beweis für den stetig stattfindenden Knochenumbau sind die im mikroskopischen Bild zu sehenden Reste ehemals vollständiger Lamellen (Schaltlamellen) und kleine, am Beginn ihrer Entwicklung stehende Lamellen.



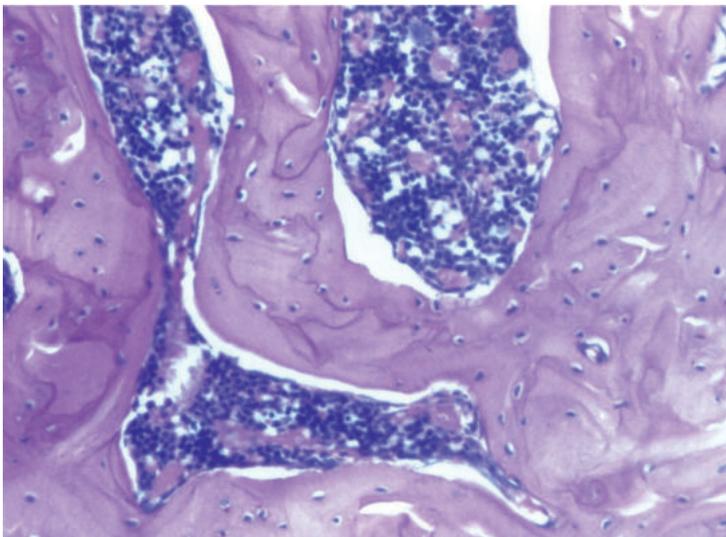
Zwei Schnittpräparate aus dem Lamellenknochen des Menschen. In den kolorierten Darstellungen ist der Knochenumbau grün markiert. Der zwischen den Osteonen liegende grün markierte Bereiche wird auch mit Schaltlamelle benannt.

Die Knochenmatrix setzt sich zu 50 Prozent aus einer anorganischen und zu 25 Prozent aus einer organischen Matrix zusammen. Die verbleibenden 25 Prozent werden im lebenden Knochen vom Wasser eingenommen. Die organische Matrix enthält 90 Prozent Kollagen vom Typ I und 10 Prozent andere Proteine wie z. B. die Glykoproteine Osteocalcin, Osteonektin, Bone Sialoprotein, Osteopontin sowie verschiedene Proteoglykane.

Die mineralische Matrix setzt sich aus Kalzium, Phosphat, Karbonat und Magnesium in einem molaren Verhältnis von 40: 25: 5: 1 zusammen und wird wegen ihrer Struktur als Apatit bezeichnet. Der Apatit ist eine Kurzbezeichnung chemisch ähnlicher Minerale. Im Knochen tritt überwiegend Kalziumphosphat auf, das als Hydroxylapatit bezeichnet wird $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$. Die hohe Festigkeit des Knochens entsteht, weil sich die Kristallite des Hydroxylapatits nach Druck- und Zugbeanspruchung in Spannungslinien ausrichten und dabei eine strebenartige Struktur bilden. Die Kollagenfasern bilden dabei die Keimzentren für die Kristallisation. Der Knochen kann die mechanischen Aufgaben der Belastbarkeit und Elastizität bei möglichst niedrigem Gesamtgewicht erfüllen. Dies realisiert ein besonderer architektonischer Bau nach dem Prinzip der Matrixlamellierung mit Spannungslinien und der Verwendung spezialisierter Baumaterialien. Weiterhin bedeutsam ist, dass Osteozyten und Kollagen im richtigen Mischungsverhältnis zum Kalziumphosphat stehen. Kollagen ist für die Elastizität und die kristallinen Mineralien sind für die Festigkeit des Knochens zuständig. Der Blick auf einen Knochen verbirgt die geniale Architektur, die erst im histologischen Präparat sichtbar wird.



Knochenlamelle des Menschen mit Resorcin gefärbt. Die spiralartige Anordnung der Knochenzellen ist markiert und ermöglicht eine Vorstellung von dem gewundenen Verlauf der Kollagenfasern.

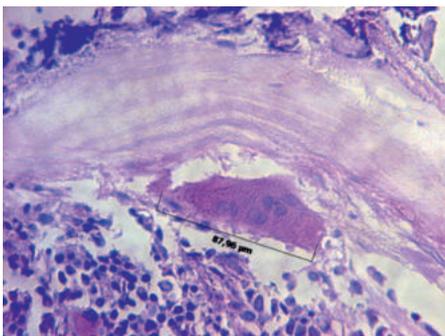


Knochenbälkchen und blutbildendes Knochenmark des Menschen nach PAS-Reaktion und Hämalaun Gill. Die Kohlenhydratanteile der Fasern erzeugen die pinken, fadenartigen Strukturen.

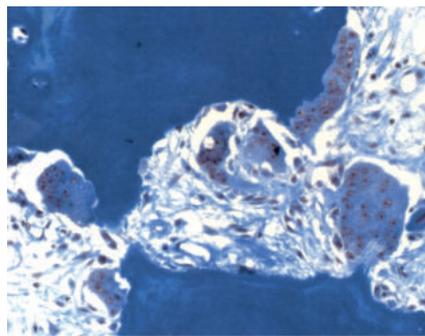
Osteoklasten

Osteoklasten bauen alten Knochen in nur wenigen Tagen ab. Die mehrkernigen Riesenzellen leiten sich von Zellen der Hämatopoese (Makrophagen) ab. Im Blut zirkulierende Monozyten können sich zu voll funktionsfähigen Osteoklasten differenzieren. Je nach Aktivität haben sie 6–30 Kerne und liegen in einer Resorptionslakune. Etwa ein Prozent der Knochenoberfläche ist mit Osteoklasten besetzt. Markant ist die stark gefaltete Zellmembran „ruffled border“ auf der zum Knochen gewandten Seite. Hier werden große Mengen proteolytischer Enzyme (Matrix-Metalloproteinasen, Kathepsine) und H^+ Ionen sezerniert, die die Mineralkristalle auflösen und die verbleibende Matrix verdauen. Das klassische Enzym der Osteoklasten ist die saure Phosphatase. Durch ihre katalytische Aktivität werden die Kristalle vom Kollagen getrennt und im sauren Milieu zu Kalzium und Phosphat aufgelöst.

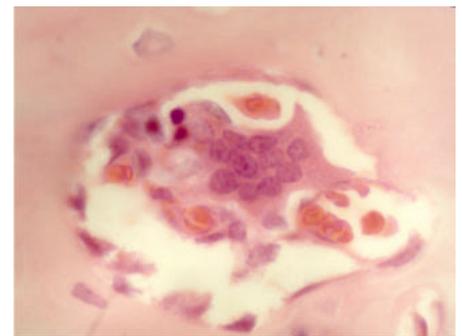
Die verbleibenden Kollagenfasern werden von Kollagenasen und Kathepsinen bei niedrigem pH-Wert zu Aminosäuren (Hydroxyprolin) verdaut. Osteoklasten besitzen im Zellkern Estrogenrezeptoren. Estrogene unterdrücken die Mobilisierung der Osteoklasten und lösen die Apoptose aus. Auf ihrer Zellmembran tragen Osteoklasten den Rezeptor (RANK, Receptor for Activation of Nuclear Kappa) über den sie durch den Ligand (RANKL) aktiviert werden können. Dieser Mechanismus hat eine Bedeutung beim Krankheitsbild der Osteoporose.



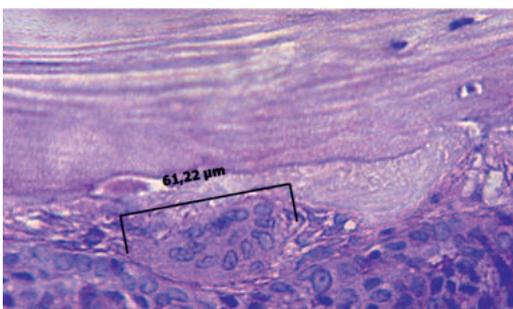
Präparat des Menschen nach PAS-Reaktion und Hämalaun.



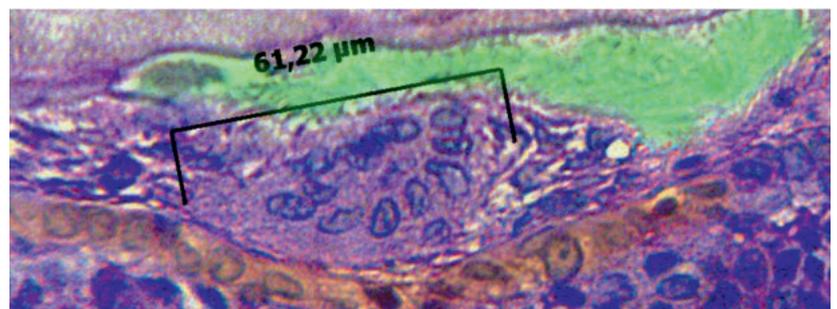
Gesteigerte Osteoklastenaktivität bei Morbus Paget des Menschen. Das Präparat ist mit Anilinblau und Eisenlack gefärbt.



HE gefärbtes Präparat der Ratte.

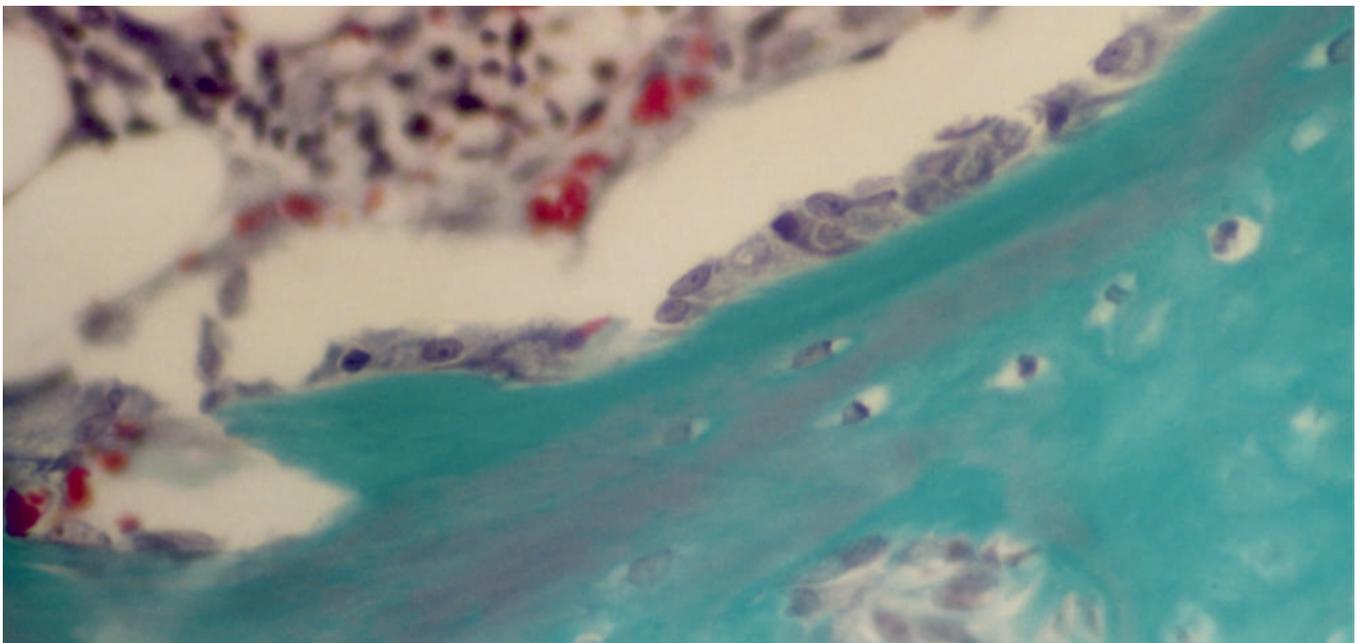


Präparat vom Menschen nach PAS-Reaktion und Hämalaun Gill. Farblich grün markiert ist das demineralisierte Knochengewebe in der Lakune. Gelb-braun sind Osteoblasten gekennzeichnet.

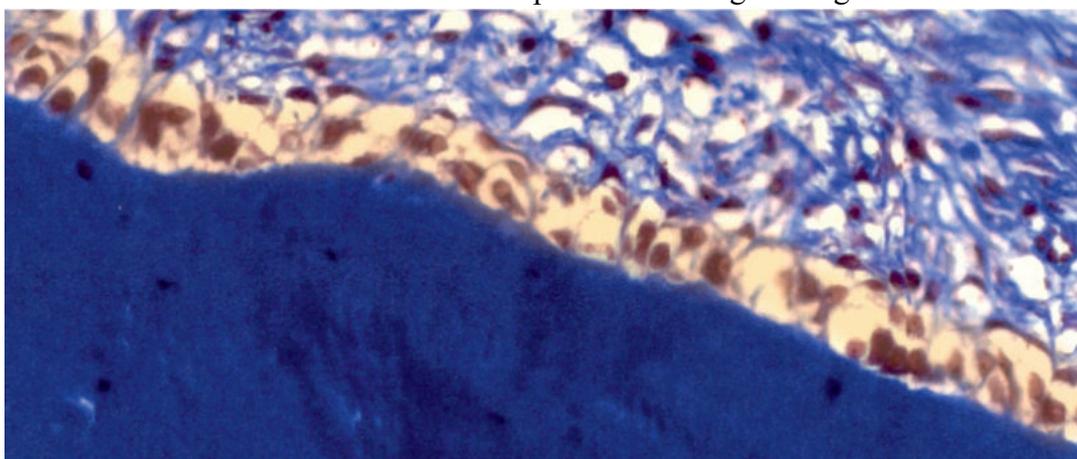


Osteoblasten sind kettenförmig an der Knochenoberfläche angeordnet (ungefähr 100–400 Zellen im Verband). Die Zellkerne liegen der Oberfläche abgewandt. Das Zytoplasma ist stark basophil und reich an alkalischer Phosphatase. Ihre Hauptfunktion ist die Synthese von Knochenmatrix (Osteoid), insbesondere Kollagen Typ I, Osteocalcin, Osteonectin und Bone Morphogenic Protein (BMP). Die Kollagenfasern dienen als Kristallisationskeime, über intrafibrilläre Kristalle entstehen faservernetzende interfibrilläre Kristalle. Aus dem zunächst gebildeten Kalziumphosphat wird das Hydroxylapatit.

Durch Zellkontakt mit unreifen Osteoklasten stimuliert der Osteoblast die Bildung funktionsfähiger Osteoklasten. Dafür synthetisiert er die Wachstumsfaktoren M-CSF (Monocyte-Colony Stimulating Factor) und RANKL (Receptor for Activation of Nuclear Kappa Ligand). Das Parathormon erhöht die Synthese von M-CSF und RANKL und somit die Wahrscheinlichkeit der Wechselwirkung zwischen Osteoblast und Osteoklast. Der Gegenspieler des Parathormons ist das von der Schilddrüse gebildete Kalzitinin, es inaktiviert Osteoklasten. Osteoblasten besitzen keinen Rezeptor für Kalzitinin. Sie verfügen jedoch über einen beta-2-Adrenozeptor für die nervale Hemmung durch den Sympathikus.

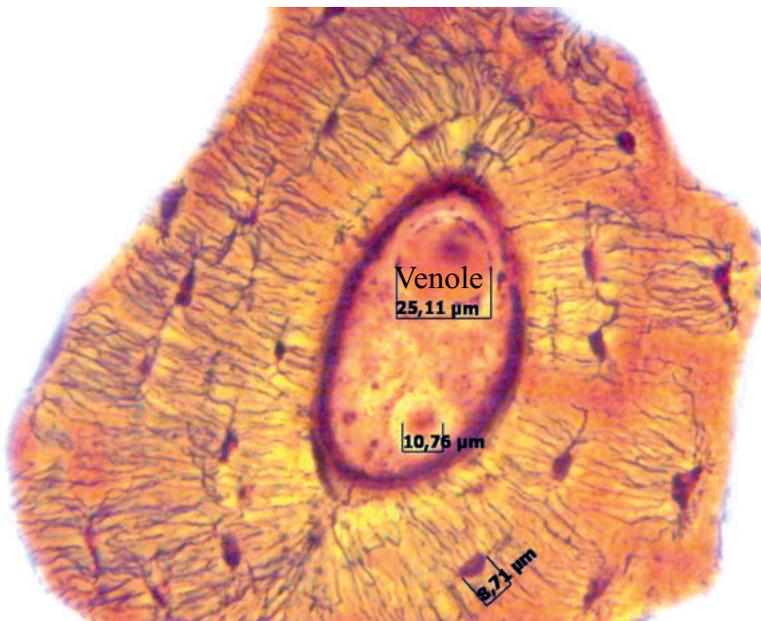


Knochengewebe der Ratte nach Goldner gefärbt. Die Osteoblasten sitzen der Knochenmatrix auf. Ihr Chromatin ist locker und Kernkörperchen sind regelmäßig sichtbar.

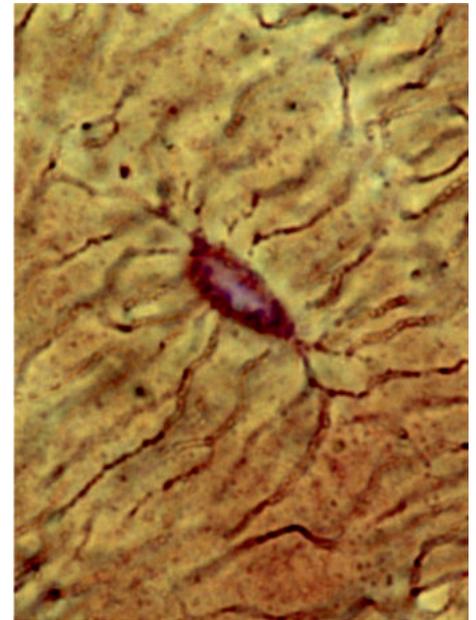


Knochengewebe des Menschen bei Morbus Paget mit Anilinblau und Eisenlack gefärbt. Die Osteoblasten sind gelb übermalt. Bei dieser Krankheit vermehren sich die Osteoblasten intensiv.

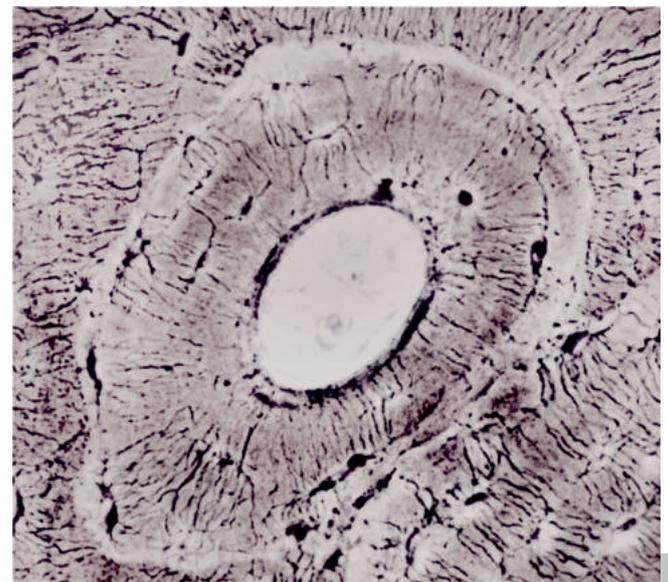
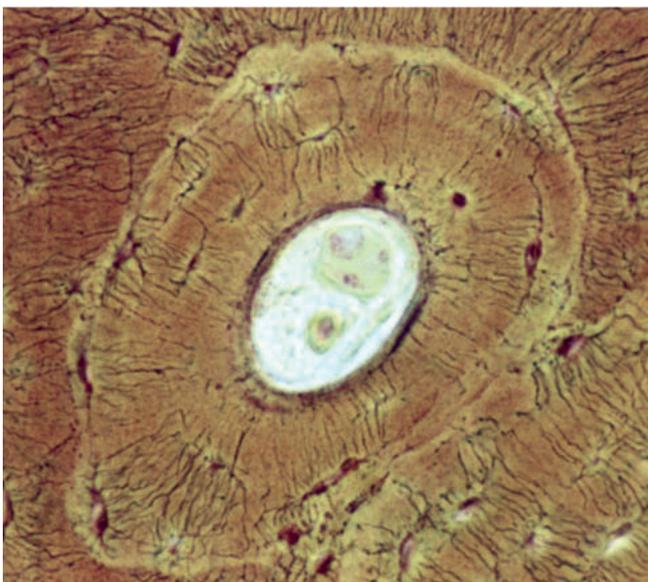
Ungefähr jeder zehnte Osteoblast wird durch die neugebildete Knochenmatrix „eingemauert“ und in einen Osteozyten umgewandelt. Er besitzt zahlreiche Rezeptoren für Hormone einschließlich Parathormon und Estrogene. Die Osteozyten breiten sich in einem Kanalsystem des Knochens aus und sind untereinander sowie mit der Oberfläche des Knochens durch kleine Kanäle und über lange zytoplasmatische Ausläufer verbunden. Sie bilden auf diese Weise ein ausgedehntes und komplexes Zirkulations- und Kommunikationssystem. Osteozyten sind in der Lage, verschiedenartige Belastungssignale auf Osteoblasten zu übertragen, die daraufhin den Knochenabbau und -aufbau regulieren. Dies führt zur Anpassung des Knochengewebes an die Belastung. Kleine, nicht sichtbare Schäden (Mikrofrakturen) werden von den Osteozyten erkannt und die Regeneration eingeleitet. Sie sind zuständig für den Nährstofftransport und die Entsorgung von Stoffwechselprodukten. Die Gesamtoberfläche des Kanalsystems wird auf etwa 1200 Quadratmeter geschätzt. Osteozyten erkennen die Fließgeschwindigkeit im Kanalsystem, registrieren die Stärke der Muskelarbeit sowie den Alterungsprozess im Knochen.



Zum Osteon formierte Osteozyten im Knochen des Menschen. Das Präparat ist mit Resorcin gefärbt.



Osteozyt mit zytoplasmatischen Ausläufern, die in Kanälen liegen.



Mit Resorcin gefärbter humaner Lamellenknochen und Graustufenbild. Die dunklen Linien sind das Kanalsystem.

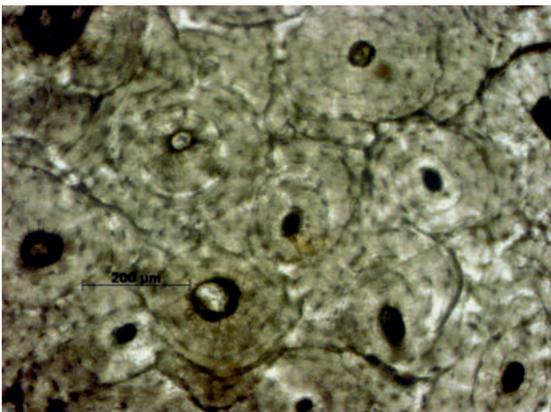
Endost

Endostale Zellen sind von flacher Gestalt und kleiden die innere Oberfläche des Knochens aus. Das Endost entwickelt sich aus dem Knochenmarkstroma und enthält Bindegewebestammzellen, die sich je nach Bedarf zu Fibroblasten oder Osteoblasten differenzieren. Die Zellen des Endost fungieren als Schutzschicht und bilden zusammen mit den Osteozyten ein weitverzweigtes Überwachungssystem des Knochengewebes. Endostale Zellen sind an der Aktivierung von Osteoklasten beteiligt und nehmen am Knochenumbau teil. Sie entfernen Überreste des Knochenkollagens aus Osteoklastentätigkeit und säubern so die Knochenoberfläche. Ein spezialisierter Zelltyp steht mit hämatopoetischen Stammzellen in Verbindung.

Periost

Die Knochenhaut besteht aus einer äußeren kollagenfaserigen Schicht und einer dem Knochengewebe aufliegenden, mit Blutgefäßen und Nerven durchzogenen Schicht. Im Periost sind vereinzelt Osteoblasten integriert. Die Knochenhaut erweist sich als sehr schmerzempfindlich.

Architektur des Lamellenknochens



Zweidimensionales natives Schlichtpräparat des Lamellenknochens des Menschen. Die kreisförmigen Osteone (Lamellen) sind zylinderförmige Gebilde, die übereinander gelagert sind. Im Zentrum der Lamelle liegt ein Kanal, der die Blutgefäße führt.



Die Anordnung der Osteone im Lamellenknochen.

Für den geordneten Knochenumbau stehen 2–5 Millionen Baueinheiten („bone remodeling units“, BRU) bereit. Eine BRU besteht aus einem abbauenden und einem aufbauenden Teil: Aus wenigen Osteoklasten und einer Vielzahl von Osteoblasten. Die Umbauaktivität spiegelt sich in der renalen Kalziumausscheidung und den Abbauprodukten des Kollagens wider. Ein Umbauzyklus umfasst etwa 120 Tage und wird in folgende Phasen unterschieden.

- A) Ruhephase (Bone lining cells Osteoblastenschicht)
- B) Aktivierungsphase (Bereitstellung von Osteoklasten)
- C) Resorptionsphase (osteoklastischer Knochenabbau)
- D) Umschaltphase (Apoptose der Osteoklasten, Glättung der Resorptionslakune mit Bildung von „Zementlinien“ und Bereitstellung der Osteoblasten)
- E) Anbauphase mit Osteoidproduktion und Mineralisation
- F) Ruhephase (Umwandlung der Osteoblasten in bone lining cells)

Aktivierungs- und Resorptionsphase sind bereits nach 2 Wochen abgeschlossen, während die Mineralisationsphase bis zur Bildung reifen Knochens Monate dauert und von der Präsenz aktiver Vitamin D Metabolite abhängt. Die Umbaurate des Skelettes beträgt Prozent pro Jahr.

Steuerung des Knochenumbaus

Das Skelett besitzt ein effektives Überwachungssystem, um einerseits die Kalziumhomöostase, andererseits die Knochenfestigkeit zu optimieren. Für die Steuerung sind zentrale (systemische Hormone) und periphere Mechanismen vorhanden. Zentral steuernde systemische Hormone sind Parathormon, Wachstumshormone, Kortison, Kalzitinin, Insulin und Sexualhormone. Estrogene regulieren die Osteoklastenaktivität und somit die Knochenresorption.

Parathormon (PTH) und Vitamin D sind die wichtigsten Regulatoren des Kalziumgleichgewichts. PTH besteht aus 84 Aminosäuren und hat eine sehr kurze Halbwertszeit von etwa vier Minuten. Es steigert die Ca^{2+} -Konzentration durch Freisetzung aus dem Knochen und durch verstärkte Reabsorption in der Niere. Die Freisetzung aus dem Knochengewebe erfolgt auf indirektem Weg, weil Osteoklasten keinen Rezeptor für PTH tragen, müssen diese von den Osteoblasten aktiviert werden. Osteoblasten exprimieren einen PTH-Rezeptor und veranlassen den Knochenabbau durch Freisetzung von Zytokinen.

Vitamin D (Cholecalciferol oder kurz CalcioI)

Das fettlösliche Vitamin D₃ kann aus tierischer Nahrung aufgenommen oder in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol gebildet werden, das von der Leber freigesetzt und unter UVB-Exposition zu Vitamin D₃ umgebaut wird. Es hat im Körper die Funktion eines Prohormons und wird über eine Zwischenstufe zu dem Hormon Calcitriol umgewandelt. Es ist beteiligt an der Kalziumregulation im Blut sowie des Knochenstoffwechsels. Es steigert die Resorption des Kalziums im Darm und die Reabsorption in der Niere. Calcitriol ist der aktive Metabolit von Cholecalciferol (Vitamin D₃), der im Körper durch eine zweifache Hydroxylierung an Position 1 und 25 entsteht. Die Hydroxylierung erfolgt zuerst in der Leber an Position 25, um das Vitamin speichern zu können und anschließend in der Niere an Position 1, um die aktive Form (Calcitriol) auszubilden. Calcitriol spielt in der Regulation des Kalzium- und Phosphathaushalts eine entscheidende Rolle. Es fördert die Mineralisation des Knochens, indem es die Absorption im Darm und die Reabsorption in der Niere steigert.

Hinweis: Im Winterhalbjahr erreicht Deutschland keine UVB-Strahlung. Pro Woche sind etwa 60 Minuten der Strahlung nötig, um in der Haut Vitamin D₃ zu erzeugen. Deshalb muss im Winterhalbjahr das Vitamin D durch die Nahrung zugeführt werden. Die Mehrzahl der Experten sehen einen Blutspiegel von 100 nmol/l als erstrebenswert an. Untersuchungen ergaben, dass in Deutschland im Winter 50 Prozent der Bevölkerung Werte unter 50 nmol/l aufweisen. Ein Defizit an Vitamin D₃ geht mit einer höheren Erkrankungsrate an Kolon-, Brust- und Prostatakarzinomen sowie kardiovaskulären Erkrankungen einher. Vitamin D₃ ist an der Synthese des körpereigenen Antibiotikums Cathelicidin beteiligt.

Wachstumshormon und IGF-1

Growth hormone (GH, Wachstumshormon) ist für das Knochenwachstum essenziell. Es wird im Hypophysenvorderlappen unter Kontrolle des Hypothalamus ausgeschüttet, und zwar nur während des Schlafes und bei physischer Anstrengung. Einige rasch eintretende Wirkungen, die denen des Insulins entgegengesetzt sind, löst GH direkt aus: Lipolyse des Fettgewebes, Gluconeogenese durch die Leber sowie Hemmung der Glukoseaufnahme in den Muskeln. Die wachstumsfördernde Wirkung auf Knorpel und Knochen erfolgt indirekt. Durch GH wird die Leber stimuliert, Insulin-like growth factor-I (IGF-I) ins Blut zu sezernieren. IGF-1 ist nahe mit Insulin verwandt und regt die Chondrozyten in den Epiphysenfugen sowie Osteoblasten zu vermehrter Zellteilung an.

Schilddrüsenhormone

GH und IGF-I sind notwendig und wichtig, aber nicht ausreichend für Knochenwachstum und -erhaltung. Gleichfalls von Bedeutung sind Schilddrüsenhormone sowie Estrogene oder Androgene. Wie IGF-I stehen Schilddrüsenhormon und Sexualhormone mittelbar unter Kontrolle des ZNS. Alle kernhaltigen Zellen des Körpers exprimieren Rezeptoren für Schilddrüsenhormone und weitere für Estrogene- und Androgene. Die drei Rezeptortypen sind verwandt: Sie sind Mitglieder der Superfamilie "Kernrezeptoren" (nuclear receptors). Ebenso befinden sich der Vitamin D-Rezeptor und Glucocorticoid-Rezeptor am Zellkern. Alle Rezeptoren dieser Familie stellen Transkriptionsfaktoren dar, die durch einen Ligand aktiviert werden. Durch die Rezeptor-Ligand-Beziehung wird eine umschriebene Anzahl von Genen reguliert. In Anwesenheit des kompatiblen Hormons werden zahlreiche Gene verstärkt exprimiert und noch mehr Gene in ihrer Aktivität gehemmt. Welche dieser Gene für Knochenwachstum und -erhaltung relevant sind, ist noch unzureichend verstanden. Die Bindung von Trijodthyronin (T3) und in einem geringeren Ausmaß Thyroxin macht die Rezeptoren zu aktiven Transkriptionsfaktoren. Chondrozyten, Knochenmark-Stromazellen, Osteoblasten und Osteoklasten-Vorläufer exprimieren T3-Rezeptoren. Ob T3 auch Effekte in reifen Osteoklasten hat, ist unklar. Außer dem Schilddrüsenhormon selbst wurde jedoch auch für das übergeordnete Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH) aus der Hypophyse eine direkte Wirkung auf Osteoklasten beschrieben, es hemmt deren Aktivität. Ein Mangel an Schilddrüsenhormonen in der Kindheit führt zu Wachstumsretardierung. Doch auch das Gegenteil hat Folgen. Eine Hyperthyreose führt zu einer sekundären Osteoporose.

Kalzitonin

Kalzitonin hat beim Menschen nur eine geringe Bedeutung. Es wird in der Schilddrüse von den parafollikulären C-Zellen sezerniert und senkt kurzfristig den Ca^{2+} -Spiegel, doch schwingt das System rasch in eine ausgeglichene Position zurück. Weder der Ausfall der C-Zellen nach Schilddrüsenoperation noch eine längere Kalzitonin-Therapie stören eine korrekte Regulation des Kalziumhaushaltes. Kalzitonin ist wahrscheinlich ein evolutionäres Überbleibsel. Tiere, deren Lebensumstände starke Schwankungen in der Ca^{2+} -Aufnahme mit sich bringen, wie z. B. der zwischen Süßwasser und kalziumreichen Meer wechselnde Lachs sind stark auf die Kalzitoninwirkung angewiesen.

Estrogene und Androgene

Ein Mangel dieser Hormone tritt bei den verschiedenen Formen des Hypogonadismus auf und führt zur Osteoporose. Estrogen- oder Androgenüberschuss in der Kindheit führt zunächst zu einer Wachstumsbeschleunigung (wie normalerweise während der Pubertät), dann jedoch zu einem verfrühten Epiphysenschluss und damit im Endeffekt zu einer verminderten Körpergröße. Die postmenopausale Osteoporose wird durch einen Abfall der Estrogenkonzentration eingeleitet. Bei Männern erfolgt der Abfall von Androgenen in einem späteren Alter und hat ebenfalls eine Osteoporose zur Folge.

Cortisol und andere Glukokortikoide

Glukokortikoide greifen in den Stoffwechsel des Knochengewebes ein, sie hemmen in Osteoblasten die Transkription von Kollagen- und Osteocalcin-Genen. Die Lebenszeit von Osteoblasten verkürzt sich und die Entstehung einer Osteoporose wird gefördert.

Leptin

Der Leptin-Einfluss auf den Knochenstoffwechsel wird über das vegetative Nervensystem geleitet. Vom Hypothalamus ausgehende Impulse werden über sympathische Neurone direkt in den Knochen geleitet, wo Osteoblasten durch Noradrenalin über den adrenergen β 2-Rezeptor beeinflusst werden. Das Leptin-Gen wurde 1994 entdeckt. Es befindet sich auf dem Chromosom 7 und codiert für das aus 167 Aminosäuren gebaute Leptin (gr. leptos, dünn). Der Name wurde gewählt, weil übergewichtige Mäuse durch Leptingaben weniger Futter aufnahmen und an Gewicht verloren.

Periphere Steuerung durch Interaktion von Osteoblast und Osteoklast

Für diese Form der Steuerung ist der Zellkontakt zwischen Osteoblast und Osteoklast essenziell. Er geht einher mit der Freisetzung von M-CSF (Monocyte-Colony Stimulating Factor) und RANKL (Receptor for Activation of Nuclear Kappa Ligand). Die Wirkung der Wachstumsfaktoren ist unter den Gliederungspunkten Osteoblast und Osteoklast beschrieben.

Osteoporose

2003 litten in Deutschland etwa 7,8 Millionen Menschen der über 50-jährigen an Osteoporose. Das ist rund ein Viertel der Bevölkerung dieser Altersgruppe. 333.322 Patienten erlitten im Zusammenhang mit Osteoporose einen Knochenbruch: Davon waren 117.000 Oberschenkelfrakturen (87.000 bei Frauen und 30.000 bei Männern). Die Krankheitskosten beliefen sich auf 5,4 Milliarden Euro. Osteoporose zählt somit zu den teuren Volkskrankheiten wie Diabetes oder Erkrankungen des Herzens. Die Daten wurden einer Studie der Gmünder Ersatzkasse (1,5 Millionen Versicherte) und aus Daten des MDK (Medizinischer Dienst der Krankenversicherung) sowie des Zentralinstituts für kassenärztliche Versorgung entnommen. Eindeutige Frühzeichen für die Erkrankung gibt es nicht und individuelles Vorbeugen hilft bei mehr als der Hälfte der Betroffenen nicht, weil Osteoporose zu 50 Prozent genetisch bedingt ist. Welche Gene wie zusammenspielen ist noch nicht bekannt. Deshalb beschränkt sich die Prophylaxe auf die Zufuhr von ausreichend Vitamin D und Kalzium. Diagnostizierbar ist die Erkrankung durch Anamnese, bildgebende Verfahren und biochemische Marker. Für die biochemischen Knochenmarker müssen zunächst die individuellen Basiswerte analysiert werden. Auf dieser Grundlage ist die Bestimmung anaboler und kataboler Marker sinnvoll, weil die Veränderungen der Marker den Knochenstoffwechsel widerspiegelt.

Anabole Marker

Für die Diagnostik des anabolen Knochenstoffwechsels stehen verschiedene Marker zur Verfügung. Das C-terminale Propeptid (PICP) ist ein Abfallprodukt bei der Kollagensynthese, bei der zunächst Prokollagen von den Osteoblasten freigesetzt wird und durch Abspaltung des PICP das fertige Kollagenmolekül entsteht. Die so aufbereiteten Kollagenmoleküle lagern sich spontan zu Kollagenfibrillen zusammen. Die abgespaltenen Peptide (PICP) stehen in einem stöchiometrischen Verhältnis zum gebildeten Kollagen I und erlauben eine Aussage über das Knochenwachstum.

Osteocalcin ist ein aus 49 Aminosäuren aufgebautes osteoblastäres Protein und daher von hoher Spezifität. Das im Serum zirkulierende Osteocalcin entstammt der Neusynthese von Knochen und ist kein Abbauprodukt. Es wird sehr schnell renal eliminiert und hat deshalb nur eine Halbwertszeit von vier Minuten.

Katabole Marker

Der osteoklastische Abbau geht mit der Freisetzung von Abbauprodukten einher, die nicht wieder für den Aufbau verwendet werden. Durch Kollagenasen entstehen Crosslinks, die renal ausgeschieden werden. Crosslinks sind Quervernetzungsstrukturen in Kollagenfibrillen, die durch Kondensation von Hydroxylysinresten zu einem Pyridinium-Ring werden (Pyridinolin-Crosslinks, PYD). Kondensieren zwei Hydroxylysinreste und ein Lysinrest, so entsteht ein Desoxypyridinolin-Crosslink, DPD. Die Bestimmung von PYD und DPD erfolgt durch HPLC oder immunologische Methoden im Harn. Eine höhere Aussagekraft erhalten die Ergebnisse, wenn sie auf die Kreatininkonzentration bezogen werden ($\mu\text{mol DPD}/\mu\text{mol Kreatinin}$). Bei Knochenmetastasen werden Erhöhungen des DPD beobachtet, jedoch eignet es sich nicht zum Metastasenscreening.

Ossifikation (Knochenbildung)

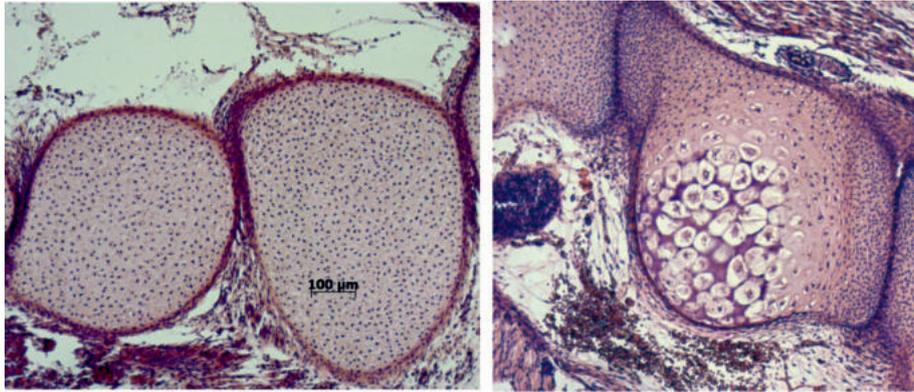
Ausgangspunkt der Knochenbildung ist die Mesenchymzelle des embryonalen Bindegewebes. Die Genese des Knochengewebes erfolgt auf zwei verschiedenen Wegen durch direkte oder indirekte Ossifikation.

Direkte Ossifikation

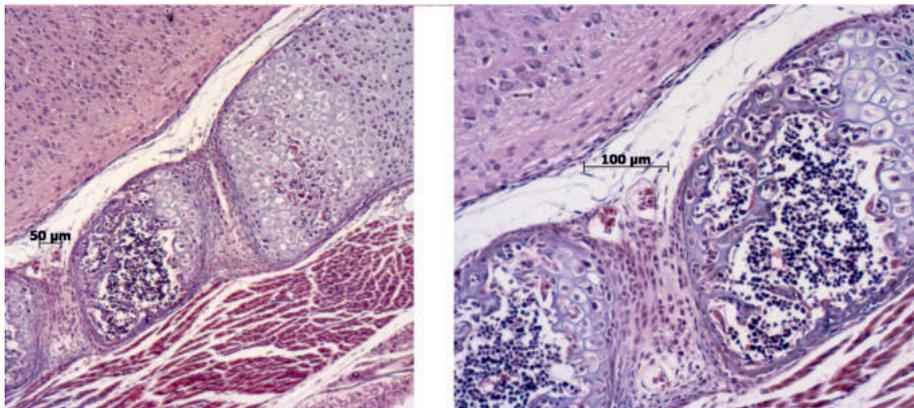
Aus den Mesenchymzellen differenzieren sich Osteoblasten und diese bilden beispielsweise die Knochen des Gesichtsschädels, des Schädeldachs und Schlüsselbeins. Diese Art der Knochenbildung wird auch als desmale Ossifikation bezeichnet.

Indirekte Ossifikation

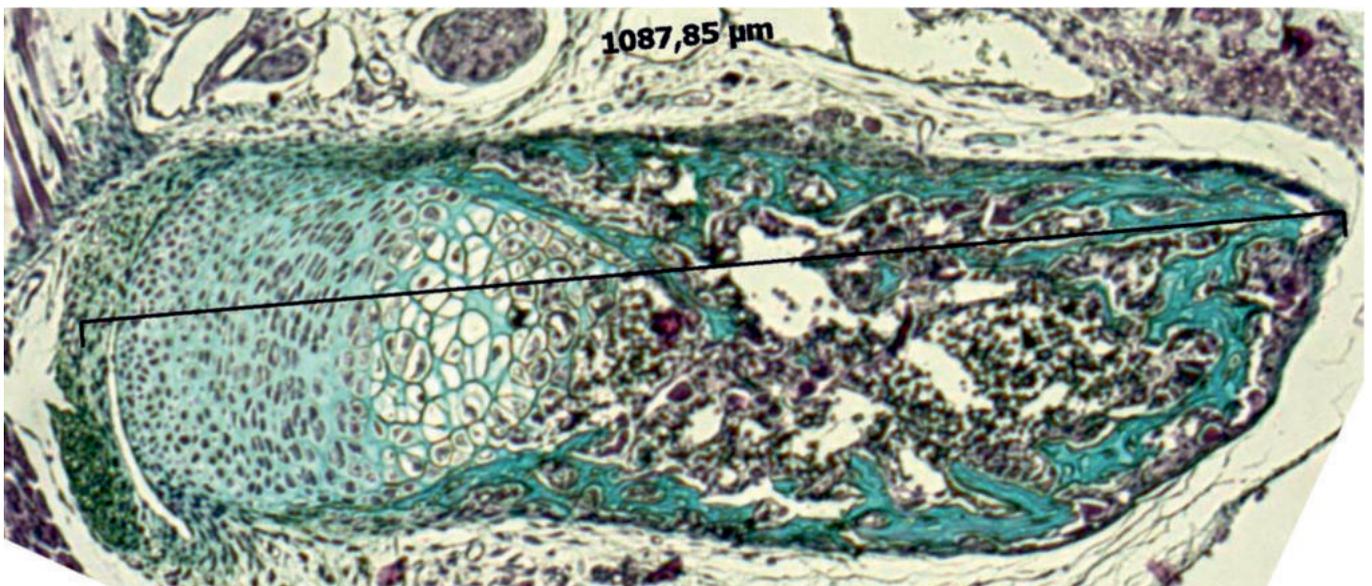
Ab der sechsten Embryonalwoche setzt diese Form der Knochenbildung ein und erfolgt auf zwei Wegen. Entweder proliferieren die Mesenchymzellen zu Chondroblasten und diese weiter zu Osteozyten, oder die entstandenen Knorpelzellen werden wieder abgebaut und durch Knochenzellen ersetzt. Dieser Weg wird mit Ersatzknochenbildung benannt. Die Bezeichnung trifft den Verlauf der Knochenbildung in der Epiphyse sehr treffend. Durch den Umbauprozess erfolgt auch das Längenwachstum der Knochen. Das Dickenwachstum vollzieht sich unter Beteiligung der Osteoklasten.



Desmale Knochenbildung beim Rattenembryo. In der linken Abbildung ist ein sehr frühes Stadium aus undifferenzierten Mesenchymzellen zu sehen. Rechts befinden sich die Zellen in der Proliferation zu großen Knochenvorläuferzellen mit einem hellen Zytoplasma. Das Präparat ist mit HE gefärbt.

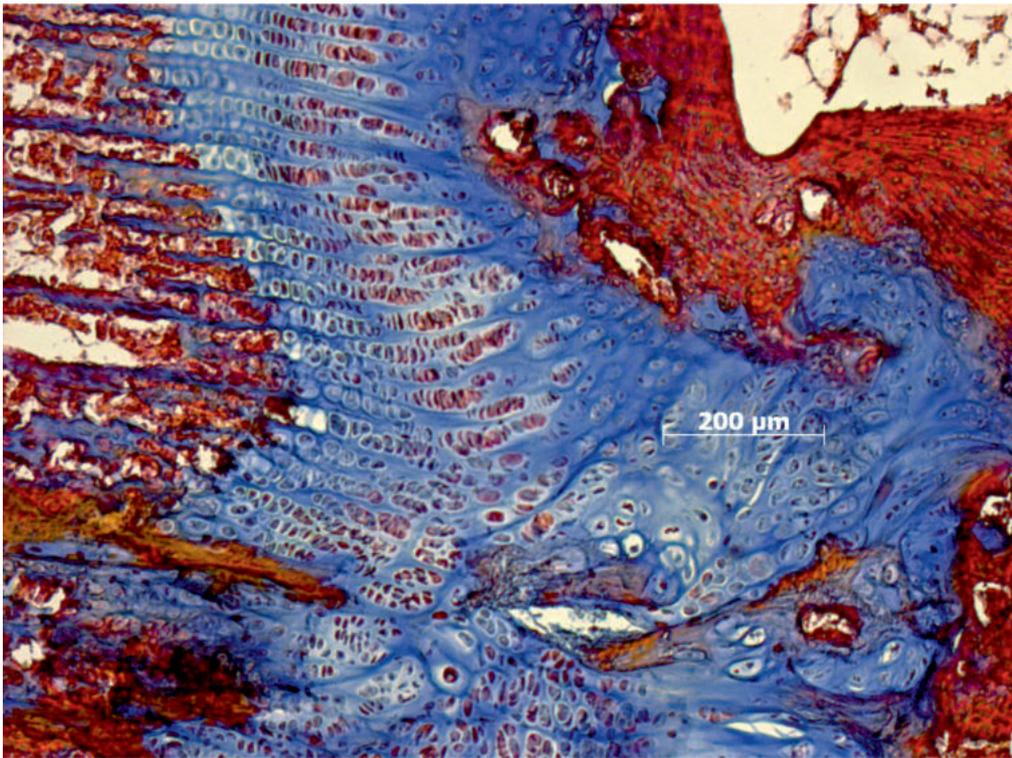


HE gefärbtes Präparat des Rattenembryos. Die Mesenchymzellen proliferieren zu großen Knochenvorläuferzellen und differenzieren sich im weiteren Verlauf zu Osteoblasten. Diese strukturieren sich zu den ersten Knochenbälkchen und schaffen die Räume für das blutbildende Knochenmark.

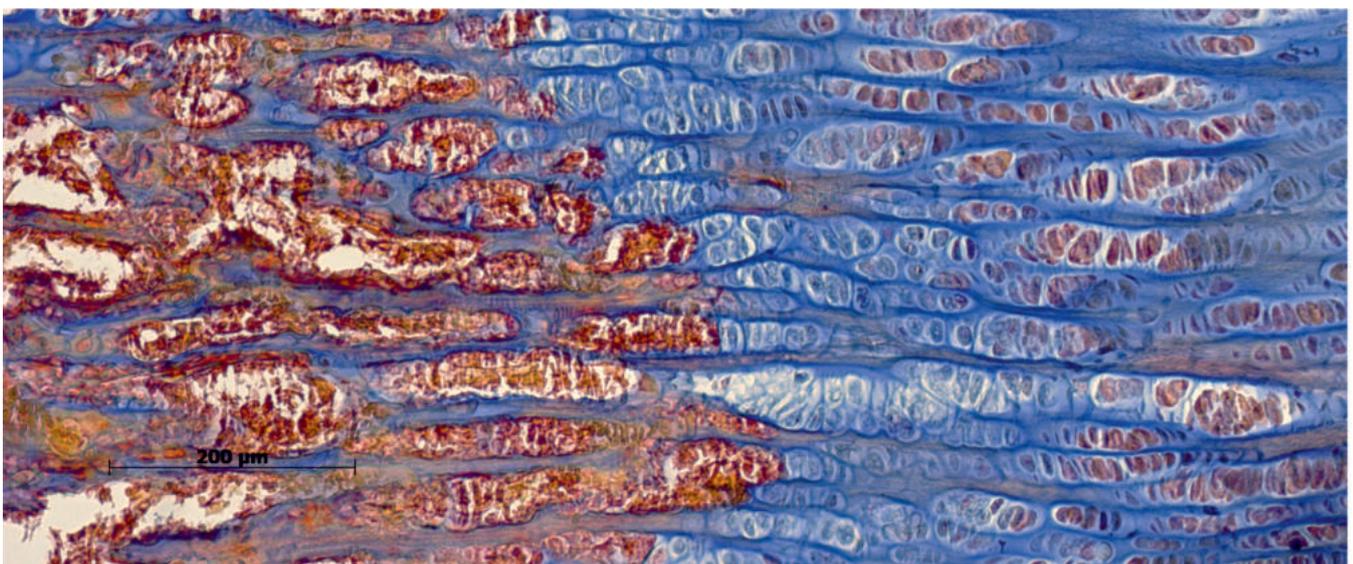


Goldner gefärbter Knochen eines Rattenembryos, an dem die Knochenbildung gut zu beobachten ist. Von links nach rechts entstehen aus Mesenchymzellen durch Zellteilung dem Knorpel ähnlichsehende Knochenvorläuferzellen. Diese lösen sich im Zentrum auf. Die randständigen Vorläuferzellen werden zu matrixerzeugenden Osteoblasten. Die Matrix ist an dem intensiv grünen Farbton zu erkennen. Das blutbildende Knochenmark ist bereits reichlich vorhanden.

Das Längenwachstum findet in den Epiphysen (Wachstumsscheiben) statt. Das am Bau beteiligte Knorpelgewebe kann mikroskopisch in drei Formationen unterschieden werden, den embryonalen Knorpel, den Säulenknorpel und den Blasenknorpel. Die embryonale Formation stellt die Verbindung zwischen Knorpel und knöcherner Epiphyse her und ist Ausgangspunkt für den Säulenknorpel. Die Zellen des Säulenknorpels sind abgeplattet und gehen in den Blasenknorpel über. Diese blasig aufgetriebenen Zellen geben mineralisierende Matrix in die Umgebung ab und gehen danach in die Apoptose. In die freien Räume wachsen Gefäße ein, denen Mesenchymzellen folgen. Diese wandeln sich zu Chondroklasten und Osteoblasten. Die Chondroklasten beseitigen die Reste des Blasenknorpels und die Osteoblasten bauen Knochenbälkchen auf.

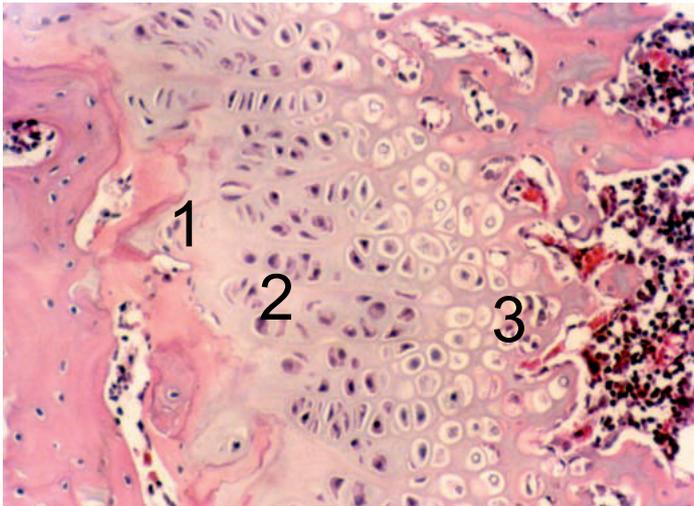


Epiphyse des Schafs nach AZAN gefärbt. Das Knorpelgewebe ist durch das Anilinblau leicht zu differenzieren.

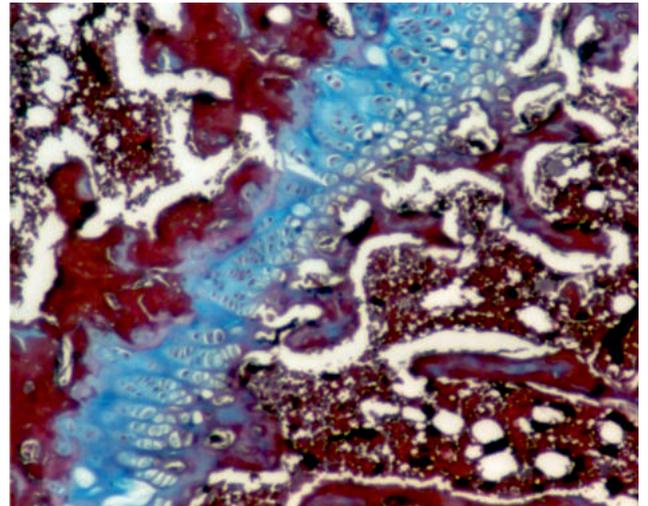


1 mm

Die Ausschnittsvergrößerung zeigt den untergegangenen Blasenknorpel, die hellen Blasenknorpelzellen sowie den Säulenknorpel in der rechten Bildseite.



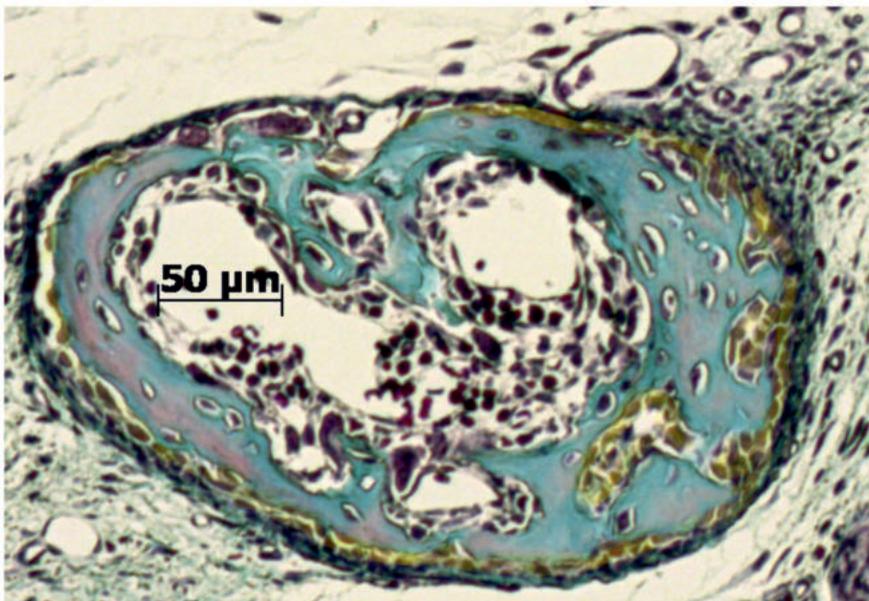
Epiphyse der Ratte mit HE gefärbt. Der embryonale Knorpel (1), Säulenknorpel (2) und Blasenknorpel (3).



Die Epiphysenfuge ist durch das Anilinblau der AZAN Färbung leicht zu erkennen.

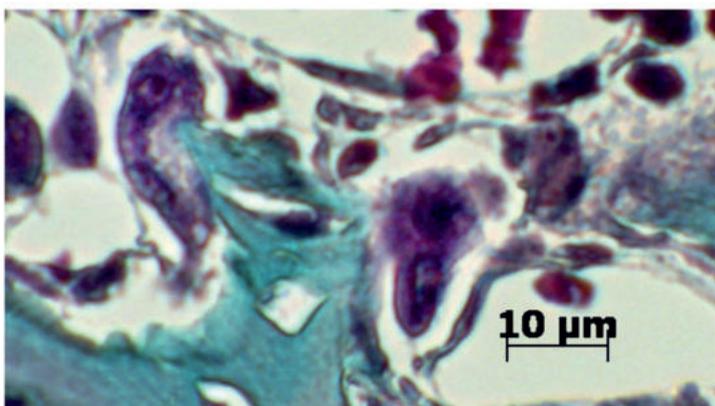
Dickenwachstum

Die Osteoblasten in der Cambiumschicht teilen sich. An der Innenseite wird das Knochengewebe durch Osteoklasten wieder abgebaut, so wächst die Markhöhle mit.



Knochenwachstum am Beispiel des Rippenknochens einer embryonalen Ratte kurz vor der Geburt. Das Präparat ist nach Goldner gefärbt und digital bearbeitet.

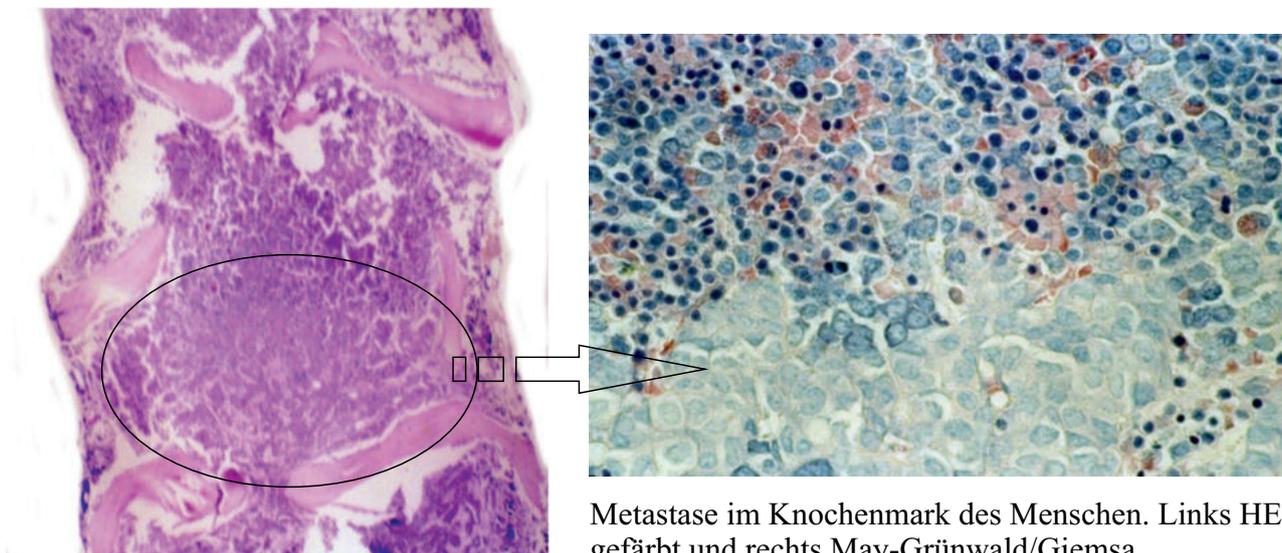
Dem Periost folgen zahlreiche Osteoblasten, die in der rechten Bildhälfte größere Gruppierungen bilden (gelb markierte Zellen). Die eingemauerten Osteozyten sind durch ihre hellen Höfe (Höhlen) gut differenzierbar.



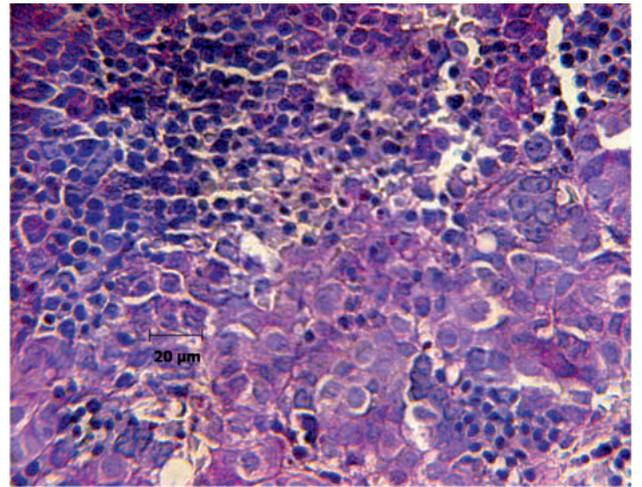
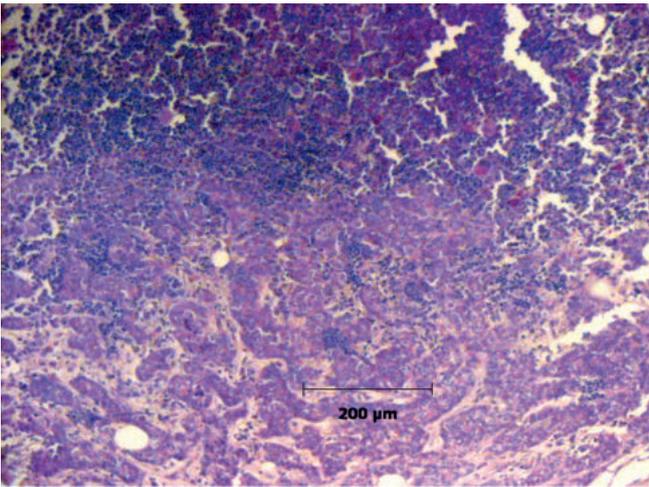
Die Detailvergrößerung zeigt zwei Osteoklasten beim Abbau des Knochengewebes.

Bestimmte Tumoren metastasieren besonders häufig in den Knochen. Dazu zählen Mamma-, Prostata-, Bronchial- und Schilddrüsenkarzinom. Offensichtlich gibt es im Knochen Faktoren, die eine Ansiedlung von Tumorgewebe dieser Organe begünstigen. Der von Osteoblasten freigesetzte RANK-Ligand findet auf den Karzinomzellen von Mamma und Prostata einen RANK-Rezeptor und stimuliert die Krebszellen zu Wachstum und Vermehrung. Gleichfalls begünstigend ist, dass die Tumorzellen des Mamma- und Prostatakarzinoms Proteine wie Osteocalcin und Osteonectin sezernieren und so die Knochenzellen täuschen. Einmal etabliert, können Knochenmetastasen osteolytisch oder osteoplastisch wirken. Dies hängt davon ab, ob die von den Metastasenzellen sezernierten Faktoren Osteoklasten oder Osteoblasten stärker aktivieren. Prostatakarzinome exprimieren häufig Endothelin-1, das Osteoblasten stimuliert und die Knochenresorption hemmt, sodass osteoplastische Metastasen entstehen. Mammakarzinome wirken häufig osteolytisch. Sie können PTHrP (parathyroid-hormone-related protein) sezernieren. PTHrP bindet an den PTH-Rezeptor und führt auf diese Weise zu einem Knochenabbau. Systemisch kann das zur gefährlichen Tumorhyperkalzämie führen und lokal zu einer Osteolyse, die Platz schafft für die Ausbreitung der Metastase. Da im Knochen beträchtliche Konzentrationen an Wachstumsfaktoren wie IGF-I und TGF β eingemauert sind, entsteht so ein circulus vitiosus: Die Metastasenzellen fördern den Knochenabbau, und der Knochenabbau fördert das Metastasenwachstum.

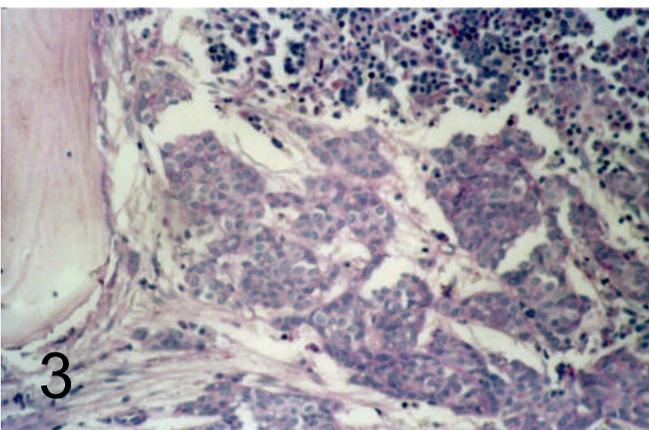
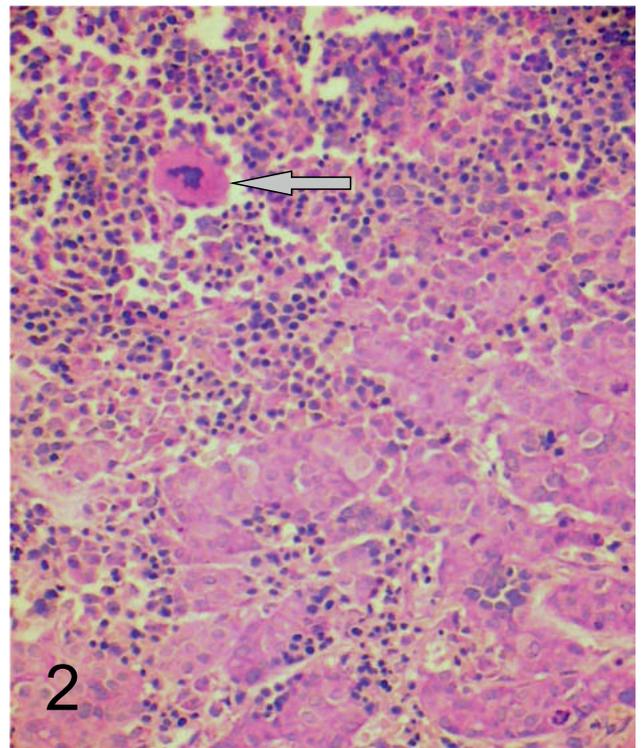
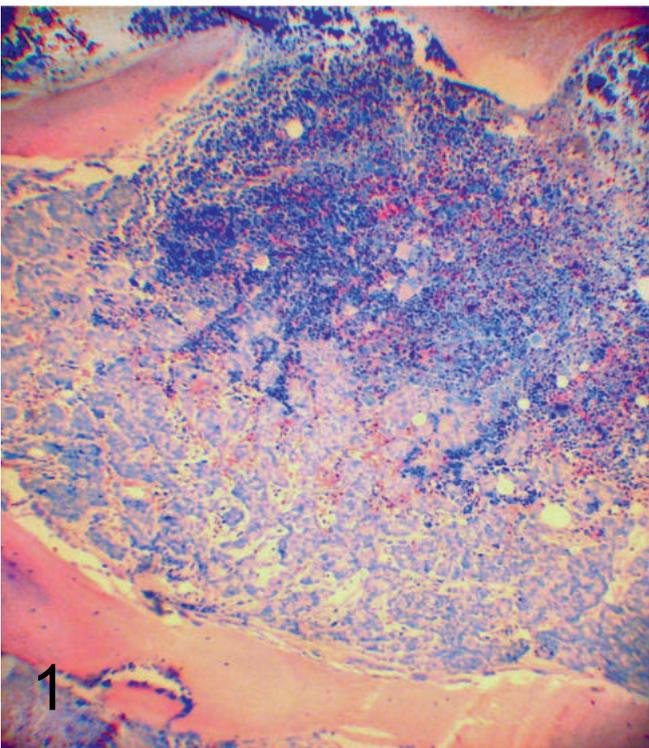
Eine andere sich negativ auswirkende Rezeptor-Ligand Beziehung ist die zwischen dem Tumorzellrezeptor CXCR4 und dem vom Osteoblasten synthetisierten SDF-1 Ligand. CXC-Chemokin-Rezeptor 4 und stroma cell-derived factor-1 (SDF-1) bewirken, dass zwischen Tumorzelle und Knochenzelle eine Interaktion stattfindet, so wie es für gesunde Körperzellen üblich ist. Durch das Übereinstimmen von Rezeptor und Ligand entsteht eine positiv wirkende Interaktion zwischen Tumor- und Knochenzelle. Metastasen treten manchmal erst nach Jahren der Entfernung des Primartumors auf. Mikrometastasen aus einzelnen oder wenigen Zellen sind in der Lage, in Rückzugsgebieten des Körpers lange Zeit zu überleben. Daten Erkrankter belegen, dass das Knochengewebe solch ein Rückzugsgebiet darstellt und zeigen einen wichtigen Zusammenhang zu ruhenden Stammzellen auf. Hämatopoetische Stammzellen werden bei Knochenmarkspendern durch einen Wachstumsfaktor aus der G0-Phase geweckt und zur Teilung angeregt. Nach wenigen Mitosen ziehen sie sich in die Ruhestellung zurück, um ihr Erbgut vor Mutationen zu schützen. Was hält diese Stammzellen in der Ruhe? Ist es ein besonderes Mikroklima in ihrer Umgebung? Ruhende Stammzellen liegen im Endost, dem Bereich zwischen Knochen und Knochenmark. Hier befinden sich spezialisierte endostale Zellen: Spindleshaped N-cadherin positive osteoblasts (SNO). Sie sorgen für einen Ruhezustand der Stammzellen. Gelangen Metastasenzellen in solch eine Umgebung, so können auch diese über Jahre in einem inaktiven Zustand verharren.



Metastase im Knochenmark des Menschen. Links HE gefärbt und rechts May-Grünwald/Giemsa.



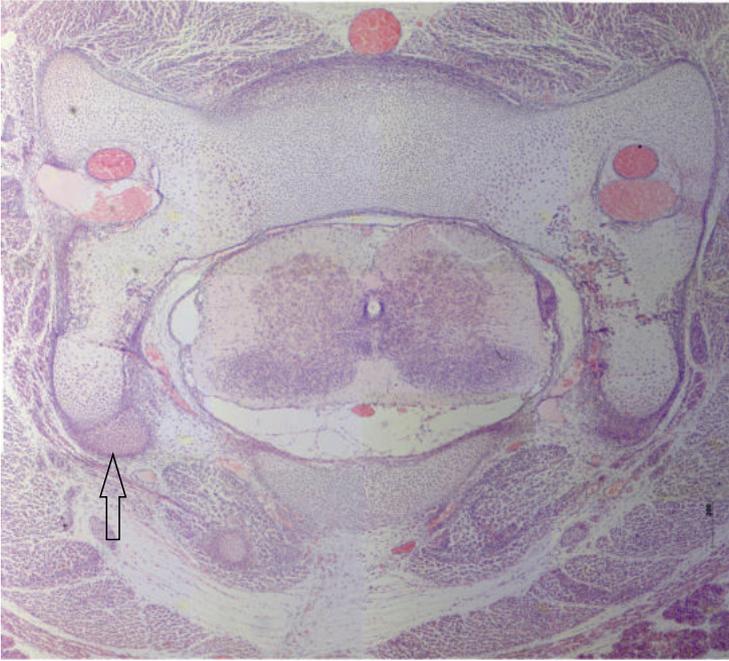
Zellen eines Adenokarzinoms im Knochen des Menschen nach PAS-Reaktion und Kernfärbung mit Hämatoxylin. Die kleinen und dunkel gefärbten Zellkerne gehören den Zellen des blutbildenden Knochenmarks.



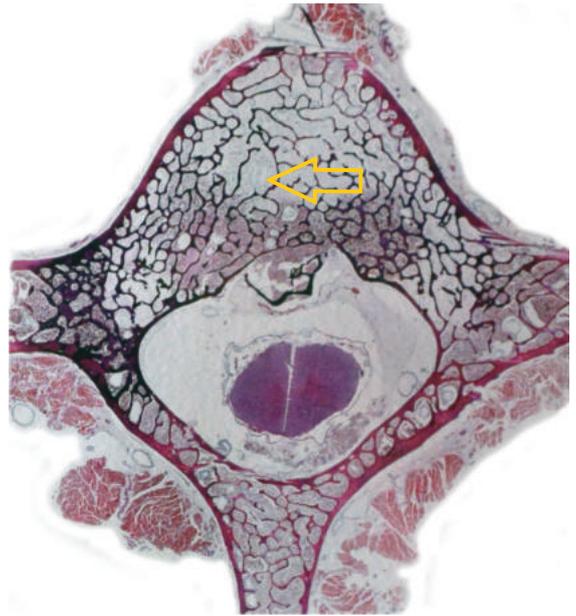
Metastasen im Knochen des Menschen. Die Krebszellen verdrängen das blutbildende Knochenmark:

- 1. May-Grünwald/Giemsa
- 2. und 3. PAS-Reaktion und Hämatoxylin.

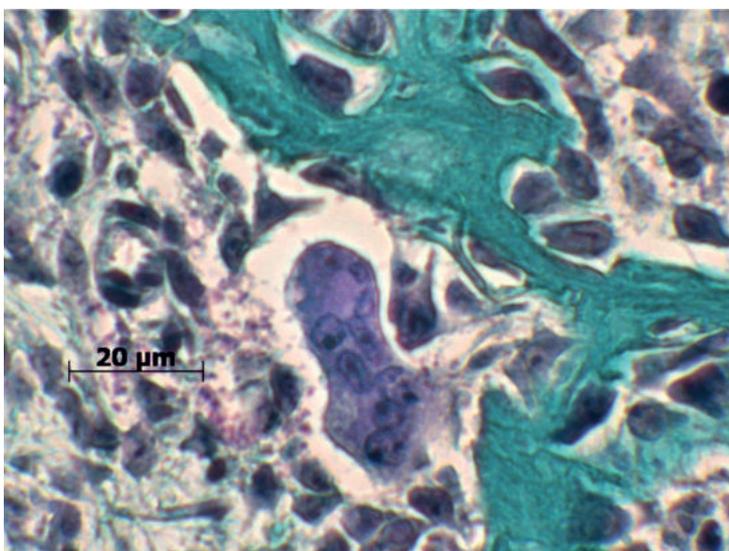
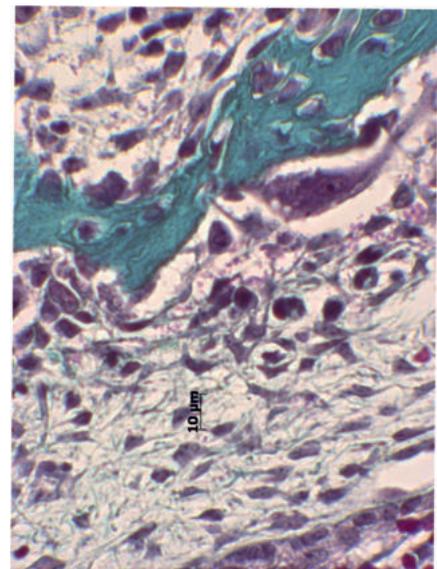
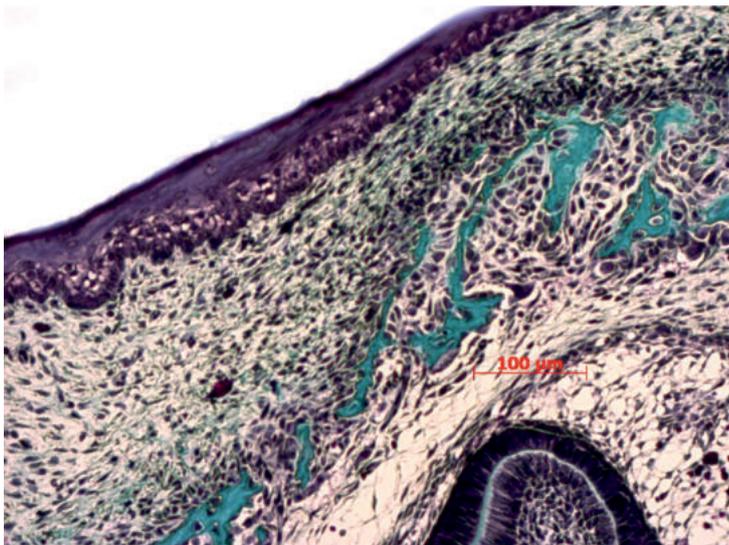
Der Pfeil richtet sich auf einen Megakaryozyt.



Wirbelkörper einer embryonalen Ratte mit HE gefärbt. Der Pfeil markiert den Beginn der Verknöcherung.



Wirbelkörper eines betagten Schafs. Die Dichte der Knochenbälkchen ist verringert.



Embryonaler Oberkiefer der Ratte nach Goldner gefärbt. Obwohl der Knochen noch fragmentiert ist, findet bereits der Abbau des Knochengewebes durch Osteoklasten statt.