



Reiner Bartl

Osteoporose in der Praxis

Vorsorge, Diagnostik
und Therapie – evidence based

 Springer

Osteoporose in der Praxis

Reiner Bartl

Osteoporose in der Praxis

Vorsorge, Diagnostik und
Therapie – evidence based

 Springer

Reiner Bartl
Osteoporosezentrum
München am Dom
München, Deutschland

ISBN 978-3-662-64206-1 ISBN 978-3-662-64207-8 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-64207-8>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der DeutschenNationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en), exklusiv lizenziert durch Springer-Verlag GmbH, DE, ein Teil von Springer Nature 2022
Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.
Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.
Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Umschlaggestaltung: Deblík, Berlin

Planung/Lektorat: Antje Lenzen
Illustrationen: Harald Konopatzki, Heidelberg und Reinhold Henkel, Heidelberg

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.
Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Vorwort

Osteoporose ist keine einfach hinzunehmende „Alterserscheinung“, sondern ein weltweites und zunehmendes Gesundheitsproblem. Die WHO hat die Osteoporose als eine der zehn wichtigsten und teuersten Volkskrankheiten eingestuft. In Europa sind jede dritte Frau und jeder fünfte Mann davon betroffen, mit den Folgen langanhaltender Schmerzen, körperlicher Beeinträchtigung bis hin zur Immobilität, sozialer Isolierung und Pflegebedürftigkeit. Osteoporose ist auch eine schleichende, heimtückische Krankheit (Abb. 1). Die Betroffenen merken lange nicht, daß ihre Knochen „schwinden“ und sie an Festigkeit verlieren – bis ein Knochenbruch sie wachrüttelt!

Heute ist aber der Knochenschwund in Form der Osteoporose als eine frühdiagnostizierbare, gut behandelbare und im Frühstadium sogar als „heilbare“ Krankheit einzustufen. Fünf Umstände rechtfertigen diese optimistische Einschätzung:

- Verstehen der Mechanismen und Regulatoren des Knochenumbaus
- Erkennen und Vermeiden von Risikofaktoren (Vorsorge)
- Frühe Diagnosestellung mittels einfacher, strahlenarmer und standardisierter Knochendichtemessung (DXA-Methode)
- Konsequenter Einsatz effektiver und nebenwirkungsarmer Medikamente
- Vertrauensvolle Zusammenarbeit mit den Patienten und interdisziplinärer Austausch ärztlichen Handelns.

Abb. 1 Osteoporose – ein stiller Dieb!



Trotz der enormen klinischen Fortschritte ist die Osteoporose immer noch eine unterschätzte, unterdiagnostizierte und untertherapierte Krankheit. Weltweit spricht man bereits von einer „osteoporosis treatment crisis (gap)“ und einer Therapiemüdigkeit bei Osteoporose. Aus dieser klinischen Krisensituation helfen keine kostenpflichtigen Zertifikatskurse von Spezialisten und Verbänden, vielmehr die Erkenntnis und der Ansporn unter uns Ärzten, daß die Osteoporose vermeidbar und heute im frühen Stadium sogar heilbar ist. Vor allem die Eigenverantwortung für die Gesundheit des Knochens ist in der Gesellschaft und selbst unter Ärzten noch zu wenig bewußt und bedarf einer geduldigen Zusammenarbeit von Patient und Arzt („Der Patient als Partner“).

Ein standardisiertes und evidence-basiertes Management der Osteoporose ist seit langem weltweit erarbeitet worden. Mit neuen Medikamenten kann sogar die Knochenstruktur wiederaufgebaut werden. Die praktische und interdisziplinäre Umsetzung dieser weltweit anerkannten „guidelines“ ist jetzt unsere Aufgabe als behandelnde Ärzte – eine multidisziplinäre Anstrengung! „Bone ist everybody’s business“.

Dieser Leitfaden ist konzipiert, Ärzte aller Disziplinen bei der Beratung und Führung von Patienten mit Osteoporose zu „leiten“, die richtigen diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen in der Praxis zu treffen und die notwendige interdisziplinäre Zusammenarbeit einzuleiten.

Osteoporose - heute „so überflüssig wie ein Kropf!“

Inhaltsverzeichnis

1	Das normale Skelett	1
2	Definition und Einteilung der Osteoporose	19
3	Risikofaktoren und Vorsorge der Osteoporose	31
4	Klinik und Diagnostik der Osteoporose	43
5	DXA-Knochendichtemessung und andere Techniken	61
6	Behandlungsstrategie und Medikamente bei Osteoporose	75
7	Schmerztherapie und physikalische Therapie bei Osteoporose	87
8	Kalzium und Vitamin D	97
9	Hormonersatztherapie (HRT) und Raloxifen	109
10	Bisphosphonate und Denosumab	117
11	Parathormon, Teriparatid und Romosozumab	131
12	Monitoring und Compliance der Osteoporosetherapie	141
13	Epidemiologie und Risikofaktoren osteoporotischer Frakturen	153

14	Lokalisation und Behandlung osteoporotischer Frakturen	167
15	Sonderformen der Osteoporose	185
16	Sekundäre Osteoporosen	199
17	Medikamenten-induzierte Osteoporose und Transplantation	211
18	Osteoporose und SREs bei Tumorkrankheiten	227
19	Osteoporose und Knochenmarködem-Syndrom	239
	Anhang	257



Das normale Skelett

1

- Das menschliche Skelett – ein hochkompliziertes Zusammenspiel von circa 220 form- und funktionsgerechten Einzelknochen.
- Das Knochengewebe – „high-tec“ von der Architektur bis in den molekularen Bereich.
- Knochen und Knochenmark sind eine funktionelle Einheit und haben gemeinsame Stammzellen.
- Der Osteoklast – der „Bagger“ im Bauunternehmen Knochen: effizient und schnell, aber auch brutal zerstörerisch in krankhaften Situationen.
- Die Osteoblasten – die „Maurer“, langsam arbeitend, aber echte Facharbeiter.
- Die hormonelle und nervale Steuerung des Knochens bedient sich der Osteozyten
- Der Knochen – ein lebenslanger Prozess des Modellierens und Reparierens.
- Der Knochenumbau läuft nach einer genau festgelegten Sequenz gleichzeitig millionenfach im Knochen ab und ein Zyklus dauert jeweils etwa 2 Wochen.
- Das RANKL/OPG-System und Sklerostin steuern den Knochenumbau und sind hauptverantwortlich bei der Entstehung der Osteoporose.
- Ohne intaktes Gefäß/Nervensystem kein Knochenumbau und keine Reparatur!

- Das Erreichen der maximalen Knochendichte („peak bone mass“) hängt von 4 Parametern ab: Genetik, Hormone, körperliche Aktivität und Ernährung. Sie ist das Kapital für stabile Knochen im Alter.

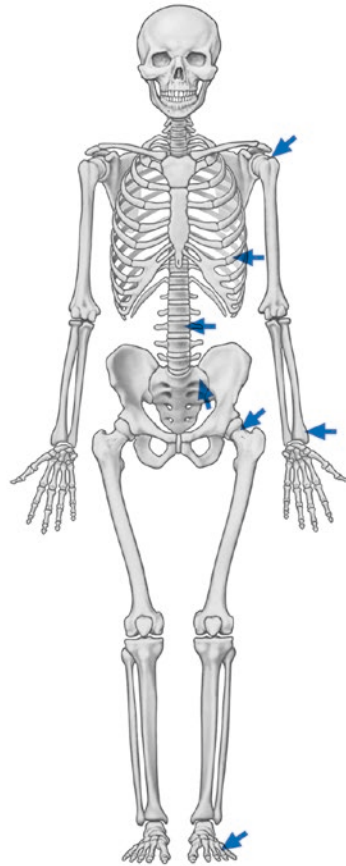
Das Skelett besteht aus 220 einzelnen Knochen, es wiegt ungefähr 10 kg und macht etwa 15 % des Körpergewichts aus (Abb. 1.1). Eine Grobunterteilung unterscheidet das Skelett des Stamms (**Rumpf- oder Axialskelett**) vom Skelett der Extremitäten (**Extremitätenskelett oder peripheres Skelett**). Diese Unterscheidung ist bei der Entstehung der Osteoporose von Bedeutung, da beide Anteile aufgrund ihres architektonischen Aufbaus unterschiedlich stark von Knochenschwund betroffen werden.

1.1 Funktion des Skelettes

Als Organ hat das Skelett vier wesentliche Aufgaben zu erfüllen:

- **Stütz- und Fortbewegungsfunktion.** Es gibt dem Körper die Form und bildet das Gerüst des „Bewegungsapparates“. Es dient den Muskeln und Sehnen als Ansatzpunkt für die Fortbewegung und widersetzt sich der allgegenwärtigen Gravitationskraft.
- **Schutzfunktion:** Das Skelett schützt das Gehirn, das Rückenmark, die inneren Organe und die weiblichen Geschlechtsorgane vor äußeren Einwirkungen.
- **Knochen-Knochenmark-System:** Beide Funktionssysteme haben gemeinsame Vorläuferzellen und ein gemeinsames Gefäßsystem mit einer hohen Durchblutungsrate.
- **Hauptmineralspeicher:** Der Knochen ist die größte Mineralbank unseres Körpers: 99 % des gesamten Kalziums, 85 % des Phosphats und 50 % des Magnesiums sind im Knochen gespeichert. 1–1,5 kg Kalzium sind als Hydroxylapatit im Knochen eingebaut.

Abb. 1.1 Das menschliche Skelett – ein Meisterstück der Architektur. Es umfasst etwa 220 individuelle Knochen, jeder speziell geformt und der jeweiligen Funktion angepasst. Die Pfeile markieren die Lokalisation häufiger osteoporotischer Frakturen



1.2 Biomechanik, Architektur und Struktur des Knochens

Der Knochen hat 2 mechanische Eigenschaften zu erfüllen: Belastbarkeit und Elastizität bei möglichst niedrigem Gesamtgewicht. Dies ist möglich durch die Verwendung mehrerer **Strukturordnungen**, vom makroskopischen über den mikroskopischen bis zum molekularen Bereich:

- Funktionsangepasste Knochengometrie,
- belastungsabhängige Mischung und Ausrichtung kompakten und spongiösen Knochens,
- Bälkchenarchitektur mit Ausbildung von Knotenpunkten („nodi“),
- lamelläre Strukturierung der Knochenbälkchen,
- Ausbildung von Kollagenfibrillen und Filamenten,
- seilförmig angeordnete Kollagenmoleküle mit „Cross-linking“ und
- Ausgewogene Mischung von Matrix und Mineralien

Die **Biomechanik** untersucht und analysiert die Tragfähigkeit des Knochens, deren Überschreiten zu einem Knochenbruch führt. Die Tragfähigkeit hängt von folgenden Faktoren ab:

- Architektur (Größe, Form, Porosität)
- Trabekelstruktur (Dicke, Anzahl der Resorptionslakunen, Verknüpfungspunkte)
- Material (Matrix, Mineralien, Knochendichte)
- Anzahl der Mikrofrakturen
- Einwirkende Kräfte (N, Newton) und Momente (Nm, Newtonmeter).
- Art der Kräfte (harte Schläge oder Dauerbelastung, Zug, Druck, Scherung)

Der äußere Anblick des Knochengerüsts verbirgt die durchdachte **Architektur**. Erst im Schnitt oder im Röntgenbild können wir die beiden makroskopischen Bauprinzipien erkennen:

- **Kompakta, Kortikalis, Knochenrinde.** Die Kortikalis der langen Röhrenknochen ist aus Osteonen oder Havers-Systemen aufgebaut. Diese bestehen aus parallel zur Längsrichtung der Diaphyse angeordneten Knochenzylindern. Die Querverbindungen werden Volkman-Kanäle bezeichnet. In diesem Rohrsystem verlaufen die vom Periost her einmündenden Blutgefäße und Nervenfasern (Abb. 1.2).
- **Spongiosa, trabekulärer Knochen, Knochenbälkchen.** Einen anderen Aufbau zeigt das axiale Skelett. Diese Knochen

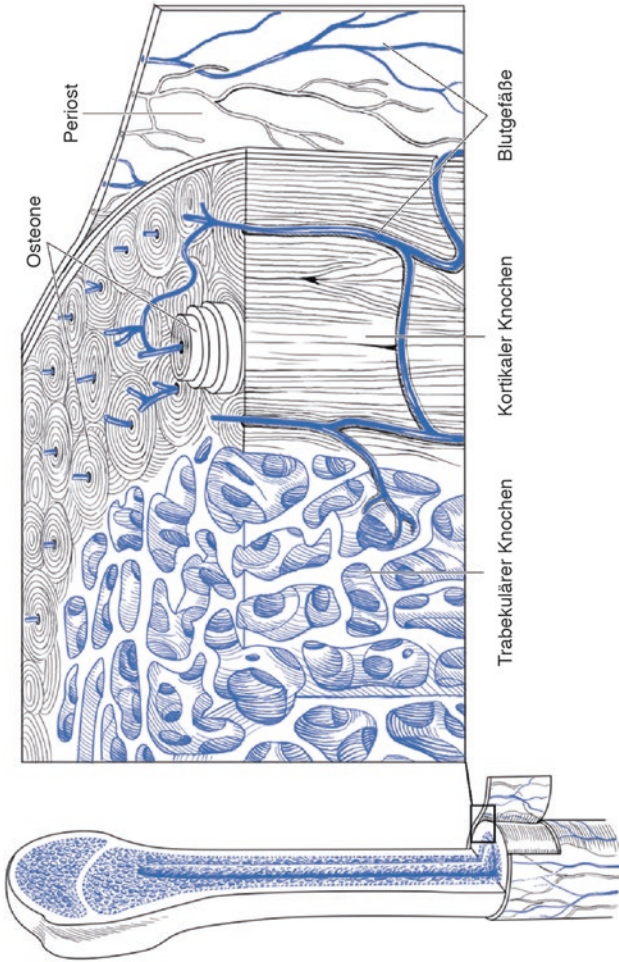


Abb. 1.2 Knochenstruktur mit Darstellung spongiosen und kortikalen Knochens. Arterielle Blutversorgung des kompakten Röhrenknochens vom Periost aus über die Havers-Kanäle (längsorientiert) und Volkmann-Kanäle (querorientiert), bis in die Spongiosa reichend

sind wie ein von fester Hülle umgebener Schwamm konstruiert. Die Bälkchen oder Platten zeigen eine exakte Anpassung an die Belastungslinien („Trajektionslinien“). Je dichter die Bälkchen untereinander verknüpft sind („Knotenpunkte“), desto stabiler der Knochen.

Die Gesamtmasse des normalen Skelettes beträgt 10 kg, wobei 8 kg auf kompakten Knochen und nur 2 kg auf Spongiosa entfällt. Dafür hat die Spongiosa eine 10-fach größere Oberfläche als die Kompakta. Der Anteil an trabekulären (spongiösen) Knochen ist unterschiedlich in den verschiedenen Skelettarealen:

- Lendenwirbelsäule 75 %,
- Ferse 70 %,
- proximaler Femur 50–75 %,
- distaler Radius 25 %,
- Radiusmitte < 5 %.

Das Axialskelett mit seinem hohen Anteil an spongiösem Knochen ist daher wesentlich anfälliger für Knochenschwund und weist früh Zeichen einer Osteoporose auf (Abb. 1.3). Im Rahmen einer Früherkennung der Osteoporose muss daher im Bereich des Axialskeletts (LWS und Hüfte) gemessen werden.

1.3 Knochenzellen

Mesenchymale und hämatopoietische Stammzellen (MSC und HSC): Die Zellsysteme des Knochengewebes leiten sich von den mesenchymalen (Osteoblast, Osteozyt) und hämatopoietischen Stammzellen (Monozyt, Osteoklast) ab (Abb. 1.4).

Osteoklasten (knochenabbauende Zellen) Sie bauen alten Knochen in nur wenigen Tagen ab und haben eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der Osteoporose (Abb. 1.5). Diese mehrkernigen Riesenzellen werden über das RANK/RANKL-System differenziert und gehören der monozytären Zellreihe an. Charakteristisch für den Osteoklasten ist die stark gefaltete Zellmembran („ruffled border“) auf der Knochenoberfläche

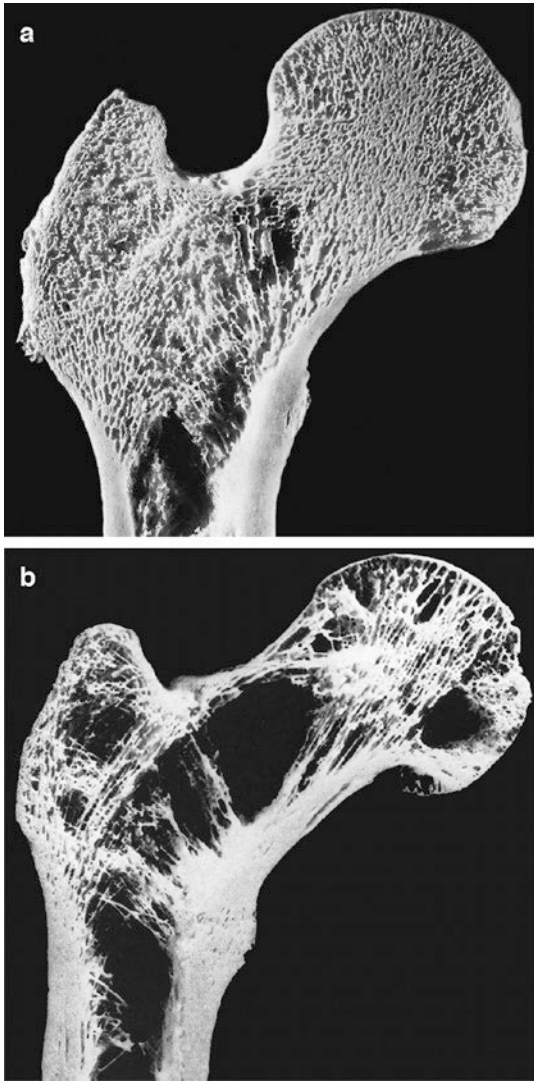


Abb. 1.3 a und b Anschnitt des proximalen Femur **a** mit normaler kortikaler und spongiöser Struktur und **b** mit schwerer Osteoporose. Beachte die Destruktion des trabekulären Netzwerkes und Betonung der noch erhaltenen Spannungslinien (Trajektorien). Noch normale Breite des kompakten Knochens, allerdings mit Zeichen einer „Spongiosierung“

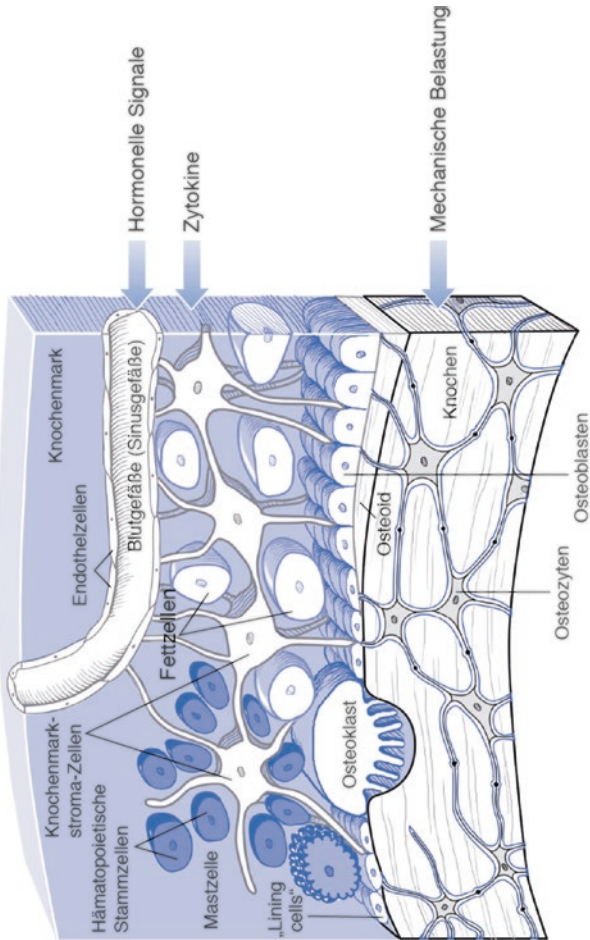


Abb. 1.4 Das Knochen-Knochenmark-System: eine enge Verknüpfung der mesenchymalen und hämatopoietischen Zellsysteme untereinander



Abb. 1.5 Histologisches Bild eines hochaktiven Osteoklasten, der wie eine „gefährliche Raupe“ den Knochen in der Resorptionslakune auflöst. Beachte das „ruffled border“ als Zeichen eines massiven Knochenabbaus. Der Osteoklast spielt eine Schlüsselrolle in der Entstehung zahlreicher Osteopathien (z. B. Osteoporose, Knochenmetastasen und Knochenmarködem)

(Abb. 1.5). Hier werden große Mengen an Salzsäure und proteolytischen Enzymen (Cathepsin K, TRAP und MMPs) in die Resorptionslakune sezerniert. Sie lösen das Mineral auf und verdauen die phagozytierte Matrix im Zytoplasma.

Osteoblasten (knochenaufbauende Zellen). Sie bauen langsam über viele Wochen neuen Knochen wieder auf und wandeln sich abschließend in „endosteal lining cells“, Osteozyten oder Adipozyten (Fettzellen) um. Ihre Hauptfunktion ist die Synthese von Knochenmatrix. **Osteozyten (knochenüberwachende Zellen).** Osteozyten sind mit 90–95 % die häufigste Knochenzelle und werden auf ungefähr 40 Billionen im Skelett des Erwachsenen geschätzt. Etwa jeder 10. auf der Knochenoberfläche liegende Osteoblast wird in das neu gebildete Knochengewebe eingebaut und entwickelt sich zum Osteozyten. Sie liegen in Lakunen und sind durch verzweigte Kanälchen (Canaliculi) untereinander verbunden. In einem mm^3 Knochengewebe befinden sich etwa 20.000 Osteozyten. Die Oberfläche

der Lakunen und Kanälchen wird auf 200–300 m² geschätzt. Das osteozytäre Netzwerk weist die unglaubliche Anzahl von geschätzten 3,7 Trillionen Verbindung auf. Das lacunocanaliculäre Netzwerk spielt eine wichtige Rolle im Transport von organischen und anorganischen Stoffen im Knocheninneren. Osteozyten registrieren den Muskelzug am Knochen, produzieren Sklerostin und geben diese Signale über zelluläre Verknüpfungen an die auf der Knochenoberfläche liegenden Baueinheiten (Osteoblasten und lining cells) weiter. Sie registrieren auch das Altern der Knochensubstanz und leiten deren Umbau ein.

Endostzellen („endosteal lining cells“, knochenschützende Zellen). Diese flachen Zellen bedecken 80–95% der Oberfläche des Knochens und stammen ebenfalls von inaktiven Osteoblasten ab. Sie bilden zusammen mit der darunter liegenden Kollagenmembran eine Schutzschicht und eine funktionelle Überwachungseinheit, zusammen mit dem Kanalsystem der Osteozyten. Eine neue Funktion wird den „lining cells“ in der Aktivierungsphase der Osteoklasten zugeschrieben.

Knochenmarkzellen (Hämatopoiese). Das Knochengewebe ist funktionell und strukturell eng mit der Hämatopoiese, dem Knochenmarkstroma, dem Immun-, Gefäß- und Nervensystem verbunden.

1.4 Mineralisation

Nach der Produktion von Knochenmatrix (Osteoid) wird die weiche Matrix (Kollagenfibrillen) durch Ablagerung von Kalzium-Phosphat unter der Kontrolle von Osteoblasten und Osteozyten gehärtet. Dieser Prozess erfolgt in 2 Phasen:

- **Primäre rasche Mineralisation**, die 1–3 Tage dauert und über nichtkollagene Proteine (Osteocalcin, alkalische Phosphatase) und Vitamin D gesteuert wird.
- **Sekundäre, langsame Mineralisation**, die mehrere Jahre dauern kann, bis eine maximale Mineralisation erreicht ist oder das Knochengewebe über das „remodelling“ erneut abgebaut wird. Die Struktur der Mineralkristalle und die Verbindung mit

den benachbarten Kollagenfibrillen werden optimiert, Karbonat wird in die Kristalle mit eingelagert, das „cross-linking“ der Kollagenmoleküle nimmt zu und der Wassergehalt des Knochens ab.

Die mineralisierte Knochensubstanz besteht zu 50 % aus organischen Materialien, zu 25 % aus organischer Grundsubstanz (Matrix) und zu 25 % aus Wasser. Die Matrix enthält 90 % Kollagen-Typ-1 und 10 % andere nichtkollagene Proteine. Diese Proteine organisieren die extrazelluläre Matrix und koordinieren die Matrix-Mineral-Interaktionen. Die Elastizität des Knochens wird v. a. erreicht durch eine spezielle Mischung der Baumaterialien, die wir im Bauwesen als Prinzip der Spannbetonbauweise kennen: die „2-Phasen-Komponente“ (Abb. 1.6).

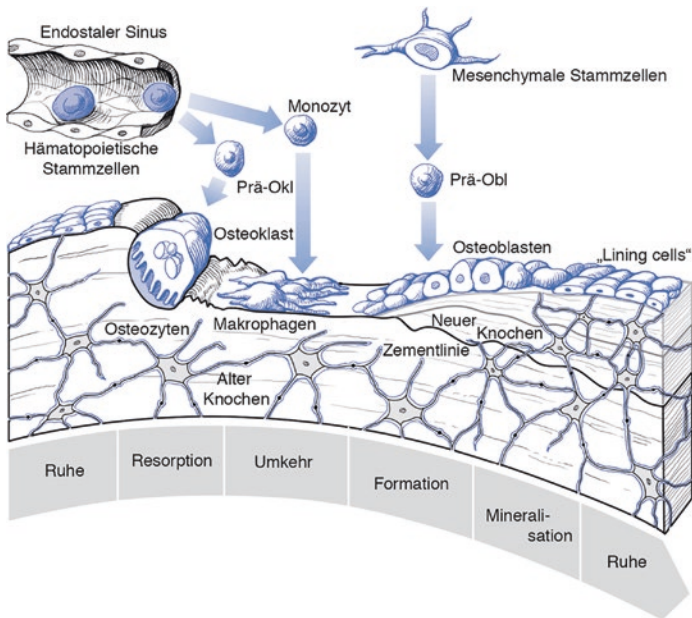


Abb. 1.6 Phasen des Knochenumbaus („bone remodelling“) im trabekulären Knochen des Erwachsenen. Okl=Osteoklast, Obl=Osteoblast

So besteht der Knochen aus einer elastischen Knochenmatrix, in der Kollagenmoleküle in Schichten lamellär angeordnet sind. Dazwischen wird Kalzium und Phosphat in nanokristalliner Form (Hydroxylapatit) eingelagert und verfestigt, vergleichbar mit Beton bei der Spannbetonbauweise zwischen den Stahldrähten. Verschiedene Spurenelemente, Wasser und Riesenmoleküle („Mukopolysaccharide“) dienen als Leim, der die Proteinseile mit den Mineralkristallen fest verbindet. Das Kollagen ist für die Elastizität, die kristallinen Mineralien (Hydroxyapatit) sind für die Festigkeit und Rigidität des Knochens zuständig.

1.5 Wachstum („modelling“) und Umbau („remodelling“) des Skelettes

Die Ausbildung des Skelettes wird intrauterin festgelegt, das Wachstum wird in der Kindheit und Pubertät umgesetzt („**modelling**“). Die Knochenentwicklung beginnt mit einer Mesenchymverdichtung, die gegen Ende der Embryonalzeit großteils durch knorpelige Umwandlung ersetzt wird. Die „enchondrale Ossifikation“ erfolgt, indem die Extrazellulärsubstanz der Chondrozyten mineralisiert und die Chondrozyten durch Osteoblasten ersetzt werden. Der überwiegende Teil der Knochen entwickelt sich auf diese Weise als „Ersatzknochen“. Dagegen werden die Knochen des Gesichtsschädels, des Schädeldaches und das Schlüsselbein direkt über die mesenchymale Osteoblastenbildung gebildet („desmale Ossifikation“). Das Knochenwachstum („modelling“) wird in der Pubertät mit Verknöcherung der Wachstumsfugen abgeschlossen. Auch im Erwachsenenalter wird der Knochen ständig umgebaut und den wechselnden Bedürfnissen angepasst. Zudem verliert die alternde Knochensubstanz durch Mineralverlust und Matrixalterung an Festigkeit und Elastizität, sie bricht leichter. Die gesamte Knochensubstanz wird daher in regelmäßigen Abständen ausgetauscht und erneuert. Dieser Materialaustausch dient folgenden Aufgaben:

- Kalziummobilisation im Rahmen der Kalziumhomöostase,
- Ersatz des alten Knochengewebes,

- Adaptation an neue Belastungsanforderungen,
- Reparatur beschädigten Knochens.

Dabei geht es nicht nur um Reparatur und Heilung von Brüchen ganzer Knochen, sondern auch um die Tausende mikroskopisch kleiner Perforationsbrüche der Knochenbälkchen („Mikrofrakturen“, „microdamages“), die neben der Knochendichte das Frakturrisiko mitbestimmen. Für den Umbauprozess des Knochens („**remodelling**“) stehen **2–5 Mio.** Baueinheiten („**bone remodelling units**“, **BMUs**) bereit. Defekte in der Selbstreparatur des Knochens sind von entscheidender Bedeutung für die Entstehung der Osteoporose. Knochenschwund entsteht, wenn über die Jahre etwas mehr Knochen abgebaut als erneuert wird. Man hat errechnet, dass bei der Entstehung der Osteoporose etwa 30 Teile Knochen abgebaut, aber nur 29 Teile wieder ersetzt werden. Diese negative Knochenbilanz kann 3 Ursachen haben:

- erhöhte Aktivität der Osteoklasten bei normalen Osteoblasten („high turnover“),
- normale Osteoklasten bei verminderter Aktivität der Osteoblasten („low turnover“),
- verminderte Aktivitäten von Osteoklasten und Osteoblasten („Knochenatrophie“).

Der **Knochenumbau** läuft in Zyklen von ungefähr 120 Tagen ab. Unterschieden werden folgende Knochenumbauphasen (Abb. 1.6).

- **Ruhephase** („Bone lining cells“ als schützender Belag auf der Knochenoberfläche, „quiescence“),
- **Aktivierungsphase** (Retraktion der schützenden Endostzellen und Resorption der dünnen Kollagenmembran auf der Knochenoberfläche durch Matrix-Metalloproteinasen, Bereitstellung der Osteoklasten aus Vorläuferzellen des Knochenmarks, „activation“),
- **Resorptionsphase** (osteoklastischer Knochenabbau, „resorption“),
- **Umschaltphase** (Glättung der Resorptionslakune 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 bis Jahre dauert. Nach Abschluss eines Umbauzyklus entsteht eine „**strukturelle Knocheneinheit**“, etwa 35 Mio. im gesamten Skelett. Die Gesamt-Umbaurate des Skeletts beträgt 8 % pro Jahr.

1.6 Regulatoren des Knochenumbaus

Systemische Einwirkungen von Hormonen und Vitaminen sowie Signale „vor Ort“ über zelluläre Interaktionen, Zytokine, elektromagnetische Potenziale, zentralnervöse und immunologische Faktoren sowie mechanische Stimuli vermitteln das enge Zusammenspiel der Knochenzellen und garantieren den geordneten Knochenumbau.

- Die wichtigsten **Hormone** sind Parathormon (PTH), Kalzitinin, Schilddrüsenhormone, Insulin, Wachstumshormon, Kortison und Sexualhormone. **FGF23** ist ein phosphotropisches Hormon, das im Knochengewebe produziert wird und den Phosphat- und Vitamin D-Metabolismus steuert. Als notwendige **Vitamine** für einen normalen Kollagenstoffwechsel und für die Mineralisation der Knochensubstanz sind die Vitamine C, D, K, C, B₁₂, B₆ und A zu nennen. Knochenzellen synthetisieren ganze Familien von **Zytokinen, Chemokinen, Wachstumsfaktoren** und **Prostaglandinen**.
- **RANK/RANKL/Osteoprotegerin-System**
Diesem System kommt eine Schlüsselrolle in der Steuerung und im „coupling“ der Knochenumbauvorgänge zu. **Osteoprotegerin (OPG)** wird von den Osteoblasten produziert,

es blockiert die Differenzierung der Osteoklasten aus Vorläuferzellen und hemmt so die Knochenresorption. **RANKL** dagegen stimuliert die Differenzierung von Osteoklasten und verlängert ihr Überleben. Ein Anstieg von RANKL führt daher zu gesteigerter Knochenresorption und damit zum Knochen-schwund. RANKL wird von den Zellen der Osteoblastenlinie und T-Lymphozyten produziert und aktiviert den spezifischen Rezeptor **RANK** auf der Oberfläche von Osteoklasten.

- **Sklerostin**

Das zirkulierende Proteinprodukt Sklerostin wird im Knochen von Osteozyten produziert. Es steigert die Osteoklastenaktivität und hemmt gleichzeitig die Osteoblasten. Der Antikörper Romosozumab blockiert Sklerostin und wird erfolgreich in der Behandlung der Osteoporose eingesetzt. PTH, Östrogen und mechanische Belastung hemmen ebenfalls die Produktion von Sklerostin.

- **Kalziumsensitiver Rezeptor (CaSR)**

Er ist ein Rezeptorprotein, verantwortlich für die Bestimmung des extrazellulären Kalziumspiegels („**Thermostat für Kalzium**“ oder „**Kalziostat**“).

- **Leptin und zentrales Nervensystem**

Leptin reguliert die Knochenmasse durch Bindung an Neurone im Hypothalamus, die wiederum sympathische Nervenzellen aktivieren. Diese Signale lösen einen erhöhten osteoklastischen Knochenabbau aus.

- **Wnt-beta-Catenin-Signalweg**

Es handelt sich um einen zelluläre Signaltransduktionsweg, der zur Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten führt. Der Ablauf dieser Kaskade kann durch Sklerostin, produziert von Osteozyten, unterbrochen werden.

- **Immunsystem**

Die Bedeutung des Immunsystems bei der Steuerung des Knochenumbaus liegt darin, daß bestimmte T- und B-Zellen die Produktion von RANK, OPG und TNF regulieren und den WNT-Signalweg triggern können.

1.7 Gefäß- und Nervensystem des Knochens

Abb. 1.2 zeigt die arterielle Gefäßversorgung des Röhrenknochens. Über das **Gefäßsystem** kommt es zur Einwanderung und Verteilung von Osteoprogenitorzellen und zur Versorgung des gebildeten Knochens mit Mineralien, Proteinen, Hormonen, Zytokinen und anderen essentiellen Nährstoffen. Die Mehrheit der **Nerven** im Knochen sind nur dünn und nicht myelinisiert. Sympathische und parasympathische Nervenfasern regeln die hohe Durchblutung des Knochenmarkes, steuern den Knochenumbau, überwachen die Knochenreparatur und registrieren mechanische Stimuli und das Schmerzempfinden im Periost. **Lymphgefäße** finden sich nur im Bereich des Periostes, nicht aber im Inneren des Knochens.

1.8 Maximale Knochendichte („Peak bone mass“) und Altern des Skelettes

Im Alter zwischen 25 und 30 Jahren erreichen wir die maximale Knochendichte („peak bone mass“) (Abb. 1.7). Die wichtigsten 4 Determinanten der „peak bone mass“ sind:

- Genetik
- Hormone
- Bewegung
- Ernährung.

Bereits nach dem 30. Lebensjahr kommt es zu einem alters- und hormonell bedingten Knochenverlust. Dieser Knochen Schwund ist teils genetisch, teils hormonell (Östrogenabfall) vorprogrammiert. Bei der Frau mit Eintritt der Menopause und Abfall des Östrogenspiegels steigt der Knochenverlust dramatisch von 1 % bis auf 4–5 % pro Jahr. Das bedeutet, daß die Frau vom 40. bis zum 70 Lebensjahr etwa 40 % ihrer

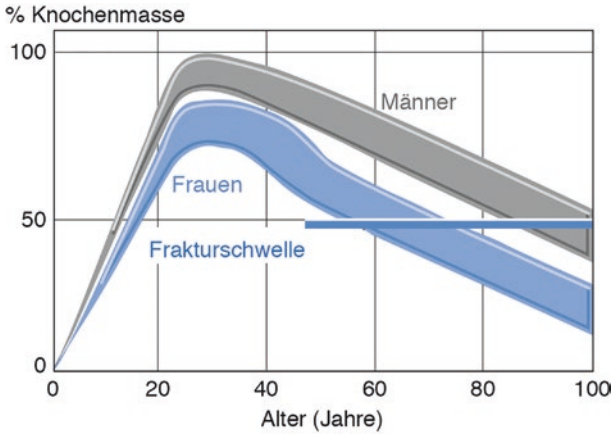


Abb. 1.7 Altersabhängiger Verlauf der Knochenmasse bei Frauen und Männern mit normalem Knochenstatus und fiktiver Frakturschwelle: Knochenaufbau, Konsolidierung mit maximaler Knochendichte („peak bone mass“) und zunehmender Knochenschwund im Alter

Knochenmasse verliert. Der Mann verliert im gleichen Zeitraum nur etwa 12 %. Die „maximale Knochendichte“ des jungen Erwachsenen stellt daher ein „Kapital“ dar, das in jungen Jahren aufgebaut und später erhalten und gepflegt werden muß.



Definition und Einteilung der Osteoporose

2

- Die Osteoporose ist keine „Modekrankheit“, sie konnte schon in alten ägyptischen Mumien nachgewiesen werden.
- Die Osteoporose ist definiert durch eine niedrige Knochendichte mit Verschlechterung der Knochenqualität (Mikroarchitektur, Knochenumbau, Knochenmaterial und Mikrofrakturen).
- Eine messtechnische Osteoporose liegt vor, wenn die DXA-Knochendichte einen T-Score $\leq -2,5$ aufweist. Bei Vorliegen einer oder mehrerer „low trauma“-Frakturen spricht man von manifester Osteoporose.
- „Osteoporotische Frakturen“ treten bei verschlechterter Knochenstruktur auf und entstehen, obwohl die eingebrachte Kraft (Trauma) nicht ausreichen würde, um gesunden Knochen zu brechen.
- Viele osteoporotische Frakturen verlaufen schleichend, symptomlos und unbemerkt (z. B. Wirbelkörperstürzungen).

2.1 Epidemiologie der Osteoporose

Die **Osteoporose** gehört zu den 10 wichtigsten Volkskrankheiten und verursacht immer noch extremes Leid für den Patienten und gigantische Kosten für das Gesundheitssystem (im Jahr 2019 in