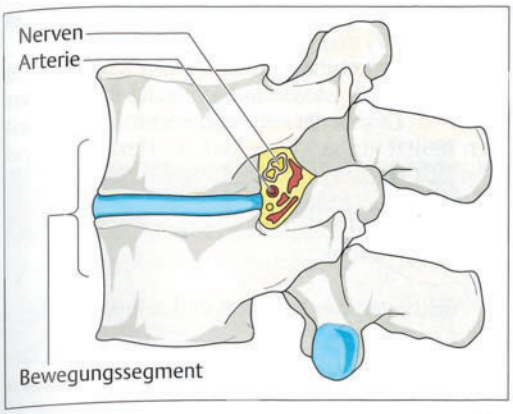


Abb. 2.3 Aufbau eines Bewegungssegments: zwei benachbarte Wirbelkörper und die eingeschlossene Bandscheibe, Nerven und Arterie.

Zusammenfassung: Peripheres Gelenk und Wirbelsäulensegment

Das periphere Gelenk besteht aus

- zwei oder mehreren artikulierenden Knochen, die mit einer knorpeligen Schutzschicht überzogen und durch einen Gelenkspalt voneinander getrennt sind,
- Kapsel und Ligamenten,
- eventuell intraartikulären Strukturen wie Disken oder Menisken,
- Muskeln,
- Nerven und Gefäßen.

Das Wirbelsäulensegment besteht aus

- zwei Facettengelenken,
- ihren intraartikulären Strukturen, den Meniskoiden,
- dem Bandscheibengelenk,
- Bändern,
- Muskeln,
- Nerven und Gefäßen.

In einem Bewegungssegment finden immer gleichzeitig Bewegungen in zwei Facettengelenken und im Bandscheibengelenk statt.

2.1 Knochen

Knochen besteht zu 60% aus Kalziumsalzen, zu 30% aus kollagenen Fasern sowie zu 10% aus Wasser, Zellen und Gefäßen. Knochen sind durch den hohen Mineraliengehalt eine der härtesten Strukturen unseres Körpers. Da die Mineralisierung Diffusionsprozesse unmöglich macht, muss der Austausch von Nährstoffen und Abfallprodukten über das Gefäßsystem stattfinden, das deshalb überall im Knochengewebe zu finden ist.

Knochen sind ebenfalls eine Form von Bindegewebe, obwohl wahrscheinlich viele Menschen dies nicht erwarten würden. Die Besonderheit des Knochens, im Gegensatz zu anderen Bindegewebsformen, liegt darin, dass die Matrix an Mineralien, hier vor allem an Kalzium, bindet und nicht – wie normalerweise in unserem Körper – an Wasser. Während die Bindung der Matrix an Wasser für eine stabile, aber auch elastische Struktur sorgt, ist die Bindung an Mineralien für die typische harte und unelastische Struktur des Knochens verantwortlich. Allerdings sind Knochen nicht so unelastisch, wie man zunächst annehmen könnte, was in diesem Kapitel noch näher ausgeführt wird.

2.1.1 Äußere Erscheinung

Knochen sind normalerweise weiß bis gelblichweiß. Ihre Farbe kann sich während des Alterungsprozesses zu mehr gelb-braun verändern. Auch die meisten anderen Bindegewebsarten unseres Körpers verändern ihre Farbe im Laufe der Zeit. Die Form der Knochen ist sehr unterschiedlich und variiert von *lang* und *rund*, wie z. B. die *Röhrenknochen* (Femur, Abb. 2.**4**; Humerus), zu *kurz* und *kastenförmig*, wie z. B. die Wirbelkörper (Abb. 2.**5**) und die Hand- und Fußwurzelknochen (Abb. 2.**6**), bis



Abb. 2.4 Röhrenknochen: Femur.

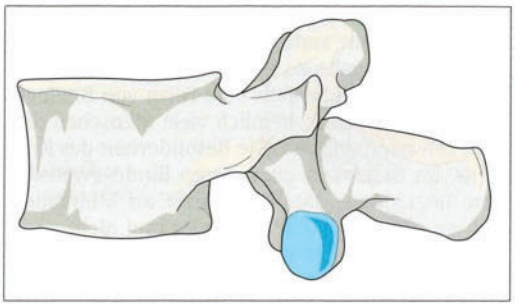


Abb. 2.5 Kastenknochen: Wirbelkörper.

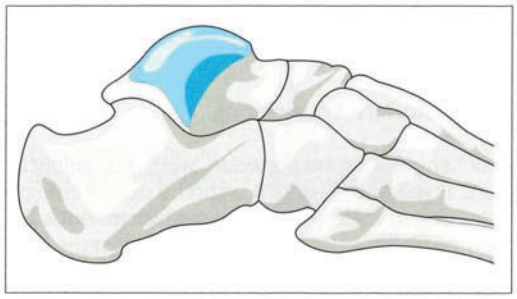


Abb. 2.6 Kastenknochen: Fußwurzelknochen.

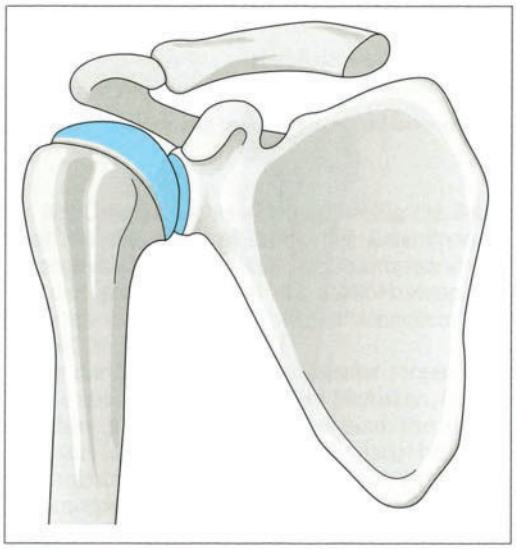


Abb. 2.7 Flacher Knochen: Skapula.

hin zu *flach*, wie z. B. die Schädelknochen, die Skapula (Abb. 2.7) und das Ilium.

Knochengewebe macht einen sehr stabilen und rigiden Eindruck, was aber nicht ganz den physiologischen Gegebenheiten entspricht. Auch Knochen besitzt ein gewisses Maß an Flexibilität und kann sich veränderten Belastungen anpassen.

2.1.2 Funktion

Die Funktionen der Knochen sind sehr vielseitig:

- Knochen haben eine tragende Funktion. Dadurch ist der Mensch in der Lage, sich gegen die Schwerkraft zu bewegen und zu halten.
- Knochen haben eine schützende Funktion. Der Thorax schützt z. B. die inneren Organe, der Schädel und die Wirbelsäule das Nervensystem.
- Knochen haben eine formgebende Funktion. Der Thorax, das Becken, der Schultergürtel und der Schädel bestimmen die Form eines Menschen.
- Knochen bieten eine Ansatzfläche für Muskeln und Bänder, die die Bewegungen ermöglichen und stabilisieren.
- Knochen haben eine bewegende Funktion. Sie bilden Gelenke, die uns Bewegungen ermöglichen.
- Knochen haben eine produzierende Funktion. Sie bilden in ihrem Inneren, d. h. im Knochenmark, Blutzellen.
- Knochen haben eine Speicherfunktion. Sie speichern Kalzium und Phosphate, was vor allem deshalb sehr wichtig ist, weil der Körper diese Mineralien an vielen unterschiedlichen Stellen benötigt.

Funktion des Kalziums

Kalzium spielt erstens bei der Kontraktion der Muskeln eine große Rolle. Vor allem der Herzmuskel ist sehr stark von der Kalziumkonzentration abhängig. Die Kontraktionskraft des Herzmuskels korreliert direkt mit dem Kalziumspiegel in der Gewebsflüssigkeit des Herzens.

Kalzium ist zweitens beim Prozess der Blutgerinnung nach Verletzungen wichtig.

Drittens spielt Kalzium eine entscheidende Rolle bei der Funktion vieler Enzyme.

Des Weiteren kommt Kalzium bei der Impulsweiterleitung der Nerven sowie bei der Reizbarkeit von Nerven- und Muskelmembranen eine entscheidende Bedeutung zu.

Funktion der Phosphate

Phosphate werden für den Aufbau von Adenosintriphosphat (ATP) benötigt. Es dient als Energielieferant in allen energieverbrauchenden Prozessen.

Zusammenfassung:
Äußere Erscheinung und Funktion des Knochens

Ein Knochen kann unterschiedlich aussehen. Es gibt

- lange und runde Röhrenknochen,
- kurze und kastenförmige Knochen und
- flache Knochen.
- Der Knochen hat verschiedene Funktionen,
- und zwar
- eine tragende Funktion,
- eine schützende Funktion,
- eine formgebende Funktion,
- eine bewegende Funktion,
- eine produzierende Funktion,
- eine Speicherfunktion für Kalzium und Phosphate
- und bietet eine Ansatzfläche.

Kalzium benötigt der Körper für die Kontraktion der quergestreiften Muskulatur und des Herzmuskels, aber auch zur Blutgerinnung und zur Impulsübertragung und -weiterleitung der Nerven. Phosphate spielen eine Rolle in der Energiebereitstellung durch ATP.

2.1.3 Aufbau

Der Aufbau eines typischen *Röhrenknochens* lässt sich wie folgt beschreiben:

In der Mitte befindet sich die *Diaphyse*, das eigentliche Rohr des Knochens. Die Diaphyse besteht aus einer sehr kompakten Masse von Knochengewebe und wird deshalb auch *Ossa compacta* oder einfach *Kompakta* bzw. *Kortikalis* genannt.

An beiden Enden dieses Rohres befinden sich die *Epiphysen*, die eine dünne Schicht von Kompakta aufweisen. Unter dieser Schicht befindet sich mehr schwammähnlich aufgebautes Knochengewebe, die *Ossa spongiosa* oder einfach *Spongiosa*.

Zwischen Diaphyse und Epiphyse liegt die *Metaphyse*, eine Übergangszone, die im Jugendalter bis zum Ende des Wachstums auch *Wachstumsscheibe* oder *Epiphysenfuge* genannt wird (Abb. 2.**8**).

Die *kurzen Knochen* bestehen hauptsächlich aus Spongiosa und sind von einer dünnen Schicht von Kortikalis umgeben. Dagegen sind die *flachen Knochen* fast nur aus Kortikalis und einer ganz geringen Menge an Spongiosa zwischen den beiden Kortikalisschichten aufgebaut. Spongiosa kann, wie z. B. in einigen Teilen des Iliums und der Skapula, sogar ganz fehlen.

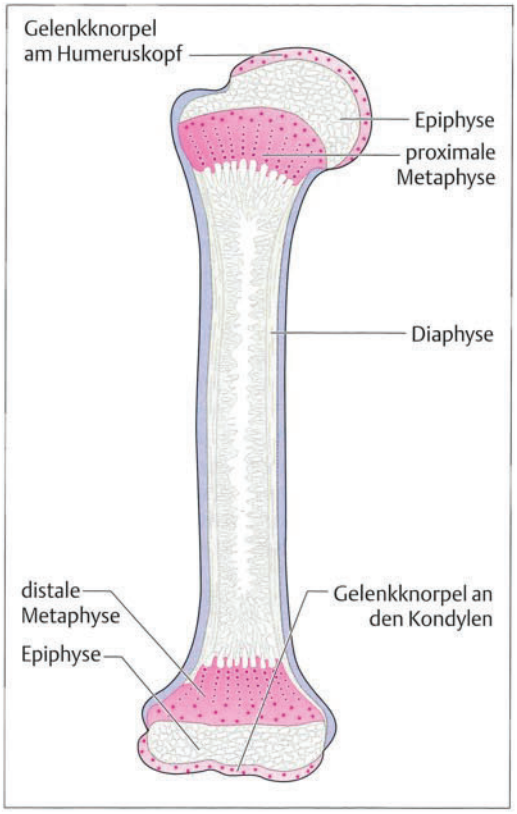


Abb. 2.**8** Aufbau eines Röhrenknochens: Humerus einer Zehnjährigen mit Diaphyse, Metaphysen, Epiphysen und den Knorpelflächen in den Gelenkbereichen.

Die Kortikalis macht ca. 80% des Knochens aus, die Spongiosa folglich nur 20% (Pfeilschifter 1990).

Die Kortikalis ist deutlich steifer als die Spongiosa und reagiert bzw. verformt sich daher auch wesentlich schlechter (Buckwalter und Cooper 1987). Außerdem unterscheiden sich beide Strukturen hinsichtlich des Stoffwechsels: Die Spongiosa weist einen viel höheren Metabolismus auf als die Kortikalis.

Vergleich: Knochenbau – Bau von Gebäuden

Beim Bau von Gebäuden verwendet man Beton. Würde man ausschließlich Beton verwenden, bekäme diese Konstruktionen bei mechanischer Verformung sehr schnell Risse und würde bald zusammenbrechen. Beton ist zwar sehr hart und stabil,

besitzt aber keine Elastizität und Verformbarkeit. Eine Konstruktion aus Metall wäre dagegen deutlich elastischer und mobiler, hätte aber eine viel zu geringe Stabilität. Deshalb wählt man beim Bau von Gebäuden eine Kombination aus Metall und Beton, nämlich Stahlbeton, um eine optimale Kombination von Stabilität und Elastizität zu erreichen. Nach einem ähnlichen Prinzip ist auch der Knochen aufgebaut: Er ist aus kollagenen Fasern, Matrix und Mineralien aufgebaut, wobei die kollagenen Fasern für Elastizität sorgen und die Mineralien die Stabilität gewährleisten.

Diaphyse

Die Diaphyse eines Röhrenknochens muss hauptsächlich Biege- und Rotationskräfte abfangen. Dazu muss sie eine besondere Bauweise haben: Die Diaphyse ist ein stabiles Rohr aus Kortikalis.

Vergleich: Diaphyse – Rohr und Stab

Ein Rohr und ein massiver Stab können beide Kräfte abfangen. Bei auftreffenden Kräften sind bei Rohr und Stab die Spannungen am Rand am größten. Rohr und Stab unterscheiden sich jedoch vor allem dadurch, dass das Rohr nicht so schwer ist: Bei gleicher Kraftableitung kommt das Rohr mit deutlich weniger Material aus. Die Leichtbauweise des Rohrs trifft man auch beim Aufbau der Diaphyse an: Wie beim Rohr kann den Biege- und Rotationskräften mit geringem Materialaufwand standgehalten werden. Die auftreffenden Kräfte sind auch bei der Diaphyse im Randbereich am größten und werden dort durch die massivere Kortikalis abgeleitet. In der Mitte des Röhrenknochens wirken nur noch wesentlich geringere Kräfte ein, so dass hier durch die schwammähnliche Spongiosa Material gespart werden kann. Der Röhrenknochen ist stabil und bleibt zugleich leicht.

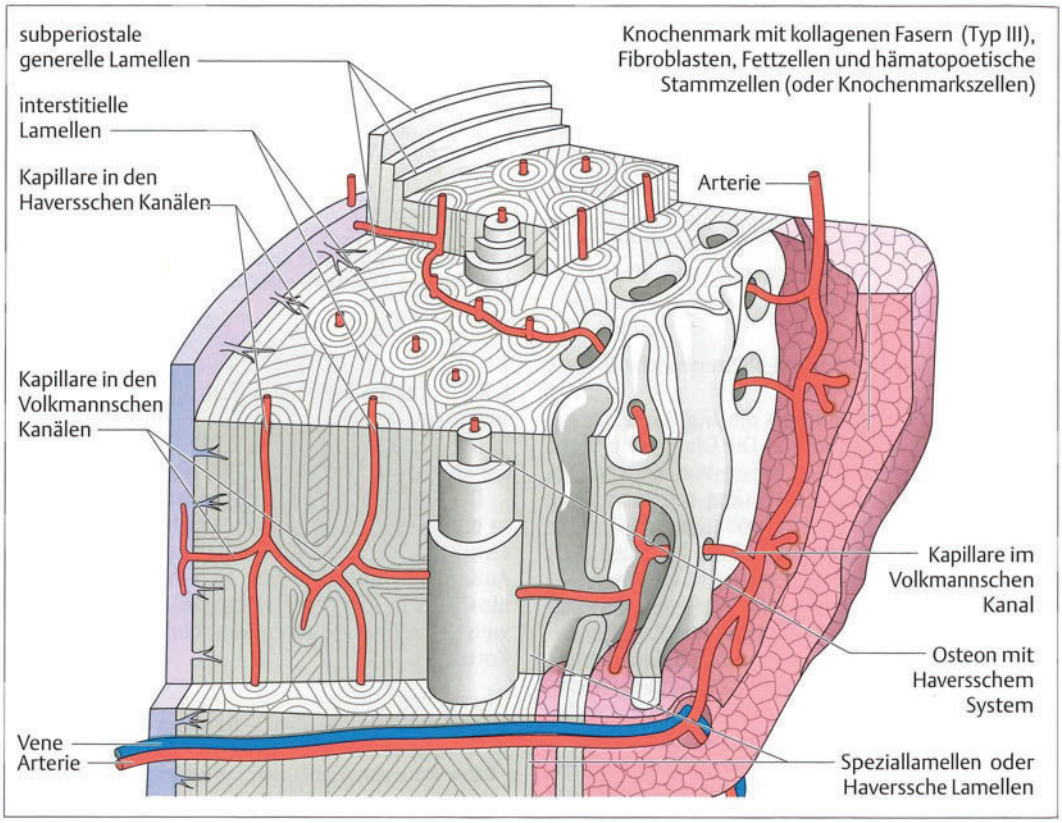


Abb. 2.9 Frontal-, Transversal- und Sagittalschnitt durch die Kortikalis und das angrenzende, innen liegende Knochenmark eines Röhrenknochens. Die Kortikalis ist aus einem Lamellensystem aufgebaut (subperiostale generelle Lamellen, interstitielle Lamellen, Speziallamellen oder Havers'sche Lamellen). Die Blutversorgung erfolgt über Kanalsysteme (Havers'sche und Volkmann'sche Kanäle).

Die Kortikalis besteht aus einzelnen Knochengewebsschichten, den *Lamellen*. Die Lamellen sind parallel zur Knochenoberfläche und damit parallel zur Knochenlängsachse angeordnet. Innerhalb der Lamellen verlaufen die kollagenen Fasern parallel zueinander und parallel zur Diaphyse. Die kollagenen Fasern der einzelnen Schichten sind Lamelle für Lamelle *entgegengesetzt spiralig* angeordnet. Dadurch ist die Kortikalis in der Lage, Rotationskräfte aus verschiedenen Richtungen abzufangen.

Die Lamellen selber sind sehr dünn, in einer Größenordnung zwischen 3 und 7 µm. Die meisten Lamellen sind zirkulär um eine Höhle aufgebaut, in der sich Gefäße, Nerven und eine dünne Schicht Bindegewebe befinden. Der Kanal, der dadurch entsteht, wird *Havers'scher Kanal* genannt. Der Komplex aus *Havers'schen Kanälen*, dem *Havers'schen System*, und den angrenzenden Knochenlamellen wird als *Osteon* bezeichnet (Abb. 2.**9**).

Die äußere Schicht eines Osteons ist eine ganz dünne Kittschicht, die Zementlinie, an der die verschiedenen Osteone miteinander in Kontakt kommen. Diese Zementlinie ist im Gegensatz zu den restlichen Bestandteilen des Knochens arm an Mineralien und kollagenen Fasern (Abb. 2.**10**).

Im Allgemeinen findet man das Havers'sche System nur im Bereich der Diaphyse. Sie bildet also Osteone mit Lamellen, die sich um das Havers'sche System aufbauen, mit Osteozyten, Kapillargefäß, perivaskulärem Raum, Osteoblasten, Osteoklasten, Makrophagen und Nerven (Abb. 2.**11**).

Die Lamellen der Osteone nennt man Speziallamellen oder Havers'sche Lamellen. Zwischen den Osteonen liegen sog. Schalt- oder interstitielle Lamellen.

Die Innenseite des Havers'schen Kanals wird durch eine Schicht aus innerer Knochenhaut, dem *Endost*, und lockerem Bindegewebe ausgekleidet, in dem Gefäße und Nerven verlaufen. Die Havers'schen Kanäle sind durch Verbindungskanäle untereinander, mit der Markhöhle und mit der äußeren Knochenhaut, dem *Periost*, verbunden. Die Verbindungskanäle verlaufen senkrecht und schräg zur Knochenlängsachse und werden *Volkmann'sche Kanäle* genannt (s. Abb. 2.**9**).

Neben der Kortikalis findet man an der Innenseite der Diaphyse meistens noch etwas Spongiosa. Der Hohlraum des Knochenschaftes ist mit rötlichem Knochenmark gefüllt, das für die Produktion von roten und weißen Blutzellen verantwortlich ist. Im Laufe der Jahre wird das rote Knochenmark durch ein gelblich-weißes Fettgewebe ersetzt. Die blutbildende Funktion geht damit verloren. Eine Ausnahme bilden die flachen Knochen, deren Knochenmark nicht zu Fettgewebe umgebaut wird. Sie behalten ihre Fähigkeit, Blutzellen zu produzieren. Knochenmarkzellen können sich zu Adipozyten oder Osteoblasten differenzieren.

Epiphyse

Im Bereich der Epiphysen eines Röhrenknochens muss der Knochen hauptsächlich Druckbelastung abfangen. Um dazu in der Lage zu sein, ist er hier aus Spongiosa aufgebaut. In der Spongiosa verlaufen die kollagenen Fasern in Richtung der Kraft- und Belastungslinien, der Vektoren. Diese Konstruktion, die *Trabekelstruktur* genannt wird,

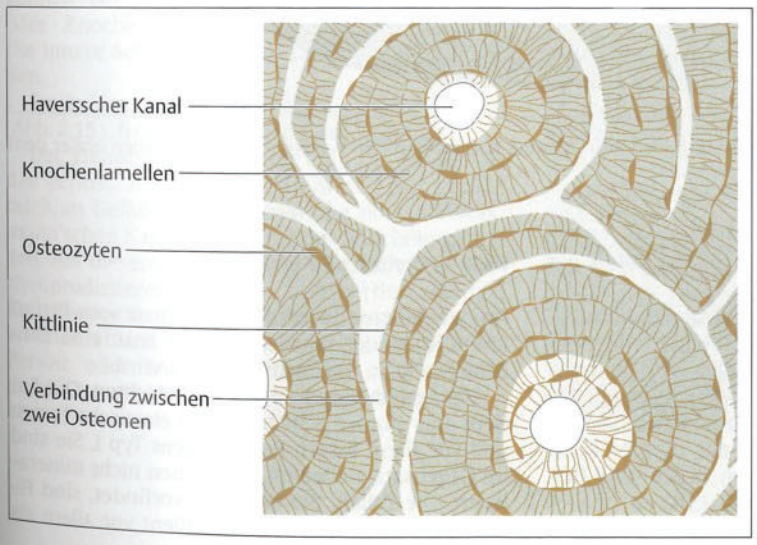


Abb. 2.**10** Transversalschnitt durch Osteone mit den zentral liegenden Havers'schen Kanälen. Die Kittlinien sind die äußeren Schichten der Osteone. Im Lamellensystem der Osteone liegen Osteozyten.

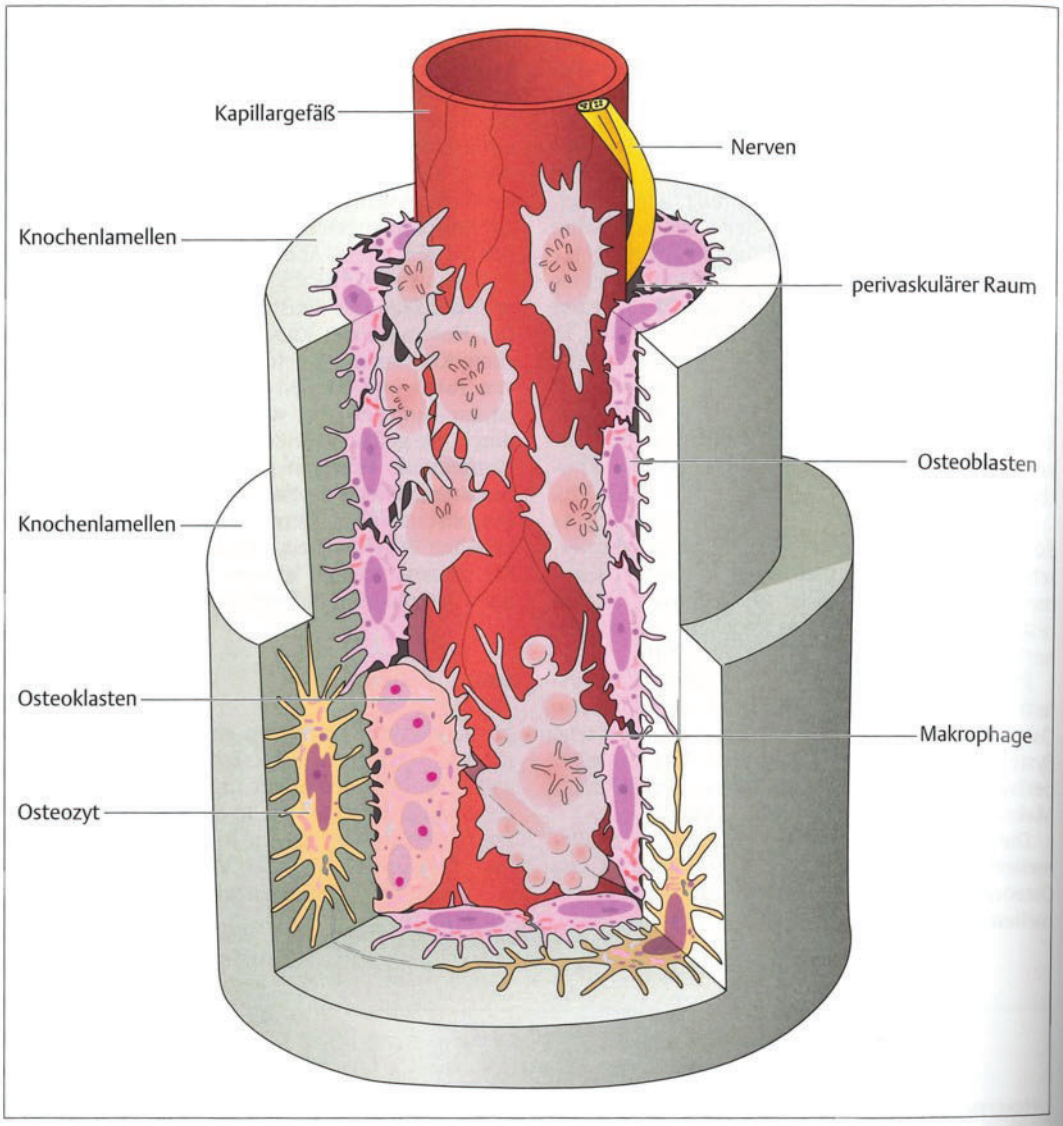


Abb. 2.**11** Die Lamellen eines Osteons bauen sich um eine Kapillare auf. Im Havers'schen Kanal liegen außer dem Blutgefäß Nerven und Zellen.

kann sich veränderten Belastungen besonders gut anpassen (Abb. 2.**12**, Abb. 2.**13**).

Kalziumphosphatkristalle stabilisieren die kollagenen Fasern in der Spongiosa, die hier von einer dünnen Schicht Kortikalis umhüllt wird. Interessanterweise zeigt der Verlauf der kollagenen Fasern in der Spongiosa eines proximalen Femurs sehr große Ähnlichkeit mit der Konstruktion eines Krans, der ebenfalls hohen Druck- und Biegekräften standhalten muss (Abb. 2.**14**).

Periost und Endost

An der Außenseite wird der Knochen vom *Periost* umhüllt. An der Innenseite findet man eine ähnliche Struktur, die *Endost* genannt wird.

Das *Periost* besteht aus zwei Schichten. Die äußere oder fibröse Schicht enthält elastische Fasern und vor allem Fasern des Kollagens Typ I. Sie sind im Gegensatz zu denen im Knochen nicht mineralisiert. Die Zellen, die man hier vorfindet, sind Fibroblasten. Die äußere Schicht dient vor allem als

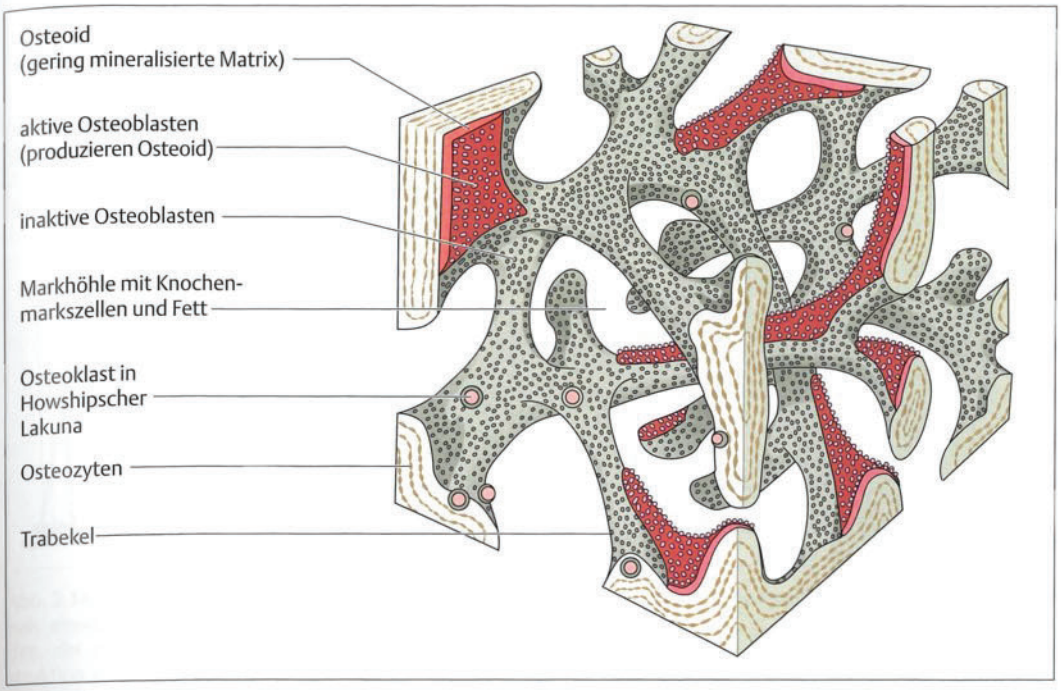


Abb. 2.12 Spongiosakonstruktion: Die Trabekelstruktur lässt Anpassungen an Belastungen zu. Für den Umbau, der sich an Kraftlinien orientiert, sind die Zellen ständig aktiv.

Insertionsstelle (Verbindungsstelle) für Bänder, Sehnen und Kapseln (Buckwalter und Cooper 1987).

Die innere oder osteogene Schicht, die auch Kambium genannt wird, ist reich an Zellen und Gefäßen. Die Zellen ähneln den Fibroblasten und können bei Bedarf in Osteoblasten, Osteozyten oder Knochendeckzellen umgewandelt werden. Die innere Schicht ist in der Lage, Knochen zu bilden.

Retikuläre Fasern, sogenannte Sharpey-Fasern (Abb. 2.15), fixieren das Periost am Knochen

Der *Endost* ist einschichtig und viel dünner als das Periost. Auch das Endost ist wie das Periost reich an Gefäßen und Nerven, die über die Volkmann'schen Kanäle ins Innere des Knochens gelangen. Auf diesem Weg werden Nährstoffe und knochenproduzierenden Zellen transportiert, so dass Knochenwachstum und Regenerationsprozesse gewährleistet sind. Stellen am Knochen, die nicht mit Periost oder Endost ausgekleidet sind, werden durch Osteoklasten angegriffen und abgebaut.

Zusammenfassung: Aufbau des Knochens

Ein typischer Röhrenknochen besteht aus

- einer Diaphyse, dem Knochenschaft,
- den Epiphysen an beiden Enden und
- einer Längenwachstumsschicht, der Metaphyse.

Die Diaphyse besteht aus der Kortikalis, die aus Lamellen mineralisierter kollagener Fasern aufgebaut ist. Diese Lamellenkonstruktion erhöht die Belastbarkeit des Schafts.

Die Epiphysen bestehen aus Spongiosa, deren mineralisierte kollagene Fasern sich an den Kraftlinien ausrichten und eine schwammähnliche Struktur aufweisen.

Die Gefäße und Nerven des Knochens verlaufen parallel zur Knochenlängsachse durch die Havers'schen Kanäle und schräg und senkrecht zur Knochenlängsachse durch die Volkmann'schen Kanäle.

Die Außenseite des Knochens ist durch Periost abgedeckt, die Innenseite mit Endost ausgekleidet.

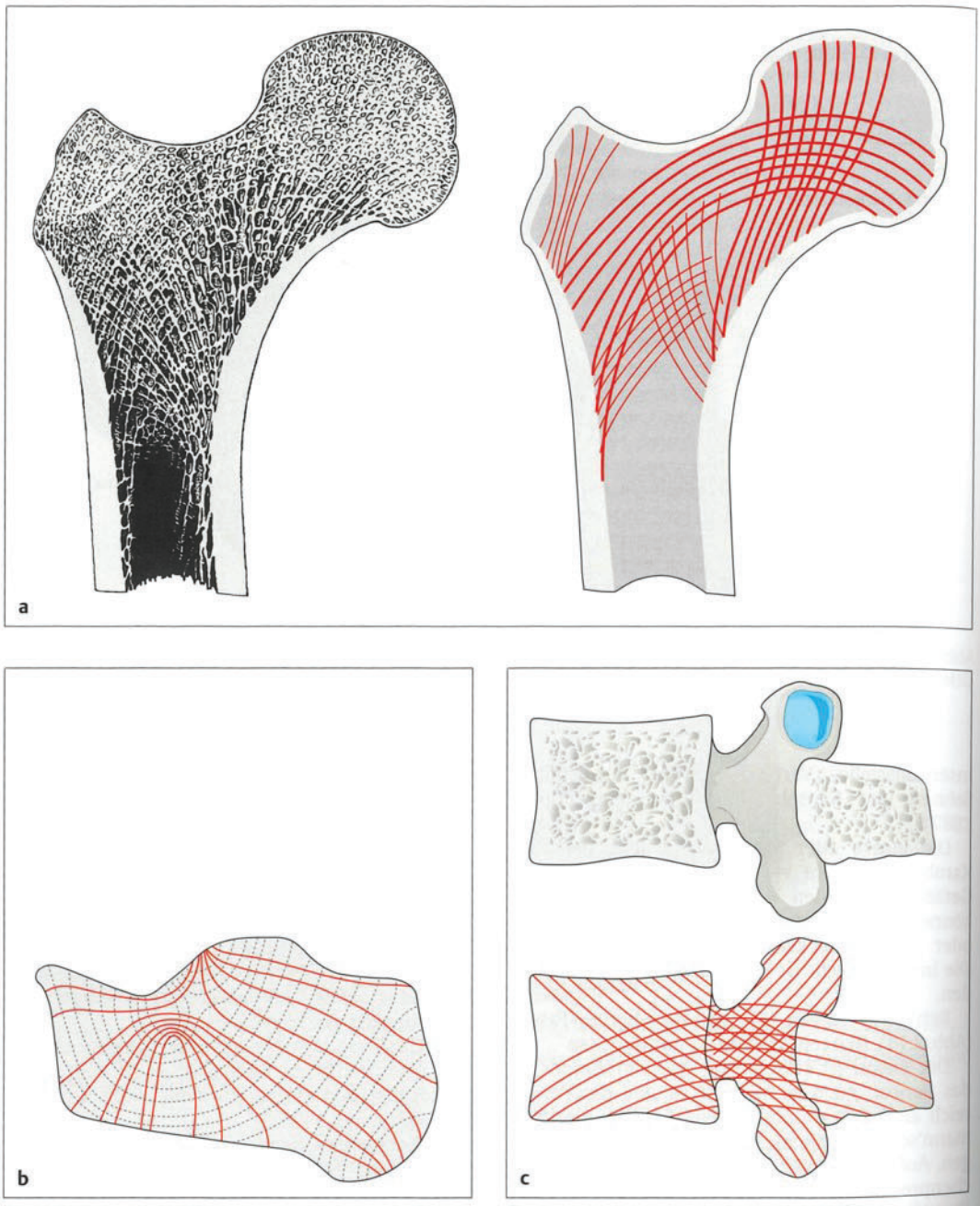


Abb. 2.**13** An Kraft- und Belastungslinien ausgerichtete Spongiosastrukturen. **a** im Femurhals und Femurkopf. **b** im Kalkaneus. **c** im Wirbelkörper.

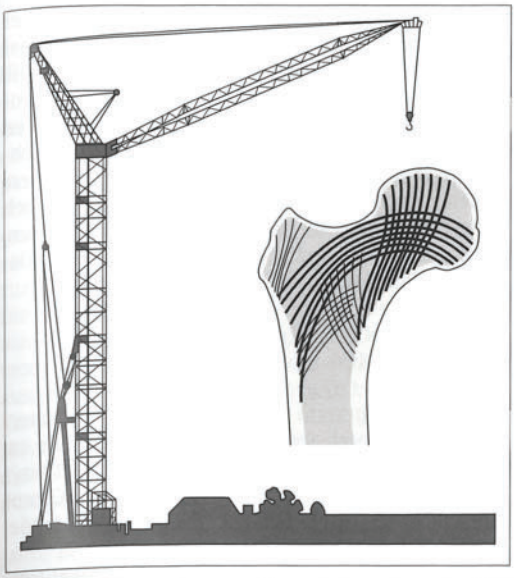


Abb. 2.14 Die Belastung, die auf den Oberschenkelhals einwirkt, kann mit der Belastung verglichen werden, der ein Baukran standzuhalten hat. Die Krankonstruktion ist ähnlich aufgebaut wie die Spongiosastruktur des Knochens.

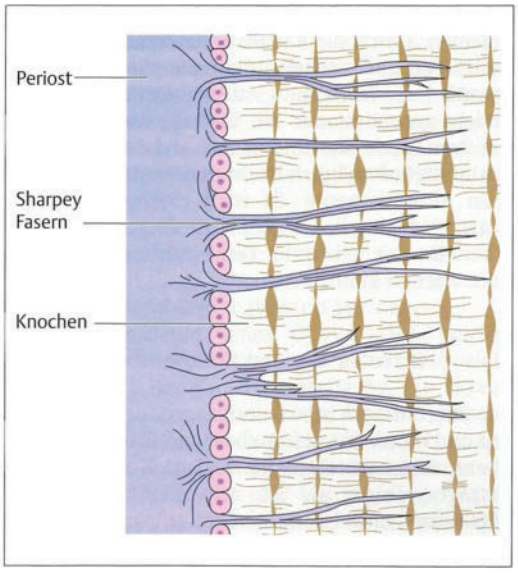


Abb. 2.**15** Sharpey-Fasern fixieren das Periost am Knochen.

2.1.4 Komponenten

Der Knochen ist – wie alle anderen Formen des Bindegewebes auch – aus Zellen und Matrix aufgebaut. Die Matrix besteht wiederum aus kollagenen Fasern, der Grundsubstanz, also den Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen, Wasser sowie nichtkollagenen Proteinen. Hinzu kommt beim Knochen ein hoher Anteil an Mineralien.

Zellen

Im Knochen gibt es

- Osteoblasten und Knochendeckzellen,
- Osteozyten und
- Osteoklasten (Abb. 2.**16**).

Knochenzellen liegen immer in der Nähe und parallel zu einem Blutgefäß, wobei kleine Kanäle, die

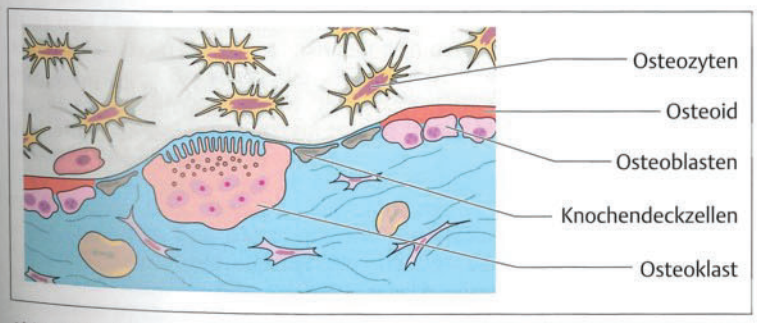


Abb. 2.**16** Knochenzellen: Im Bereich des neu entstehenden Knochengewebes (Osteoid) liegen Osteoblasten, die knochenproduzierenden Zellen. Sie werden zu Osteozyten, wenn sie sich vollständig in das Knochengewebe eingebaut haben und dort ruhen. Osteozyten können wieder aktiv werden, wenn sie von Osteoklasten wieder aus dem Knochen befreit werden. Osteoklasten bauen auf der Innenseite der Kortikalis bei Bedarf Knochen ab. Knochendeckzellen sind ruhende Knochenzellen.

Canaliculi, grundsätzlich senkrecht auf die Gefäße zulaufen. Durch die Kanäle verlaufen die zytoplasmatischen Zellausläufer, über die die Zellen miteinander in Verbindung stehen. Der Kontakt der Zellen untereinander ist wichtig, weil hierüber ein Austausch von Ionen und anderen kleineren Bestandteilen möglich ist. In den Ausläufern findet man Aktinfilamente. Es wird diesbezüglich diskutiert, ob durch die eventuell vorhandene Kontraktilität der Strom der Gewebsflüssigkeit stimuliert werden kann.

Osteoblasten und Knochendeckzellen

Die Osteoblasten sind knochenproduzierende Zellen und damit für den Aufbau und Erhalt des Knochens verantwortlich. Ihr Zellanteil im Knochen beträgt weniger als 5%, mit einer Lebensdauer von normalerweise nur wenigen Wochen (Bonewald 2007). Osteoblasten liegen in Gruppen an der Knochenoberfläche und haben eine kubusähnliche Form. Sie besitzen einen großen Golgi-Apparat, ein endoplasmatisches Retikulum und einen großen Zellkern, der sich innerhalb der Zelle an der dem Knochen abgewandten Seite befindet. Osteoblasten synthetisieren Kollagen Typ I, Glykoproteine, Proteoglykane und das Enzym alkalische Phosphathase, das eine bedeutende Rolle bei der Kalzifizierung des Knochens spielt.

Osteoblasten bauen sich zwischen die kollagenen Fasern in die kalzifizierte Matrix ein. Dabei entstehen Höhlen, die *Lacunae*, die durch kleine Kanäle, die *Canaliculi*, Kontakt mit anderen Lakunen und der Knochenoberfläche halten.

Nachdem der Osteoblast sich in die kalzifizierte Matrix eingebaut hat, wird seine Aktivität gesenkt und er wird zum *Osteozyten*. Osteoblasten und Osteozyten haben aufgrund von zytoplasmatischen Ausläufern Kontakt miteinander.

Beim Erwachsenen sind ca. 90 – 95% der an der Außenseite des Knochens vorhandenen Osteoblasten nicht bzw. nur gering aktiv. Sie werden deshalb auch Oberflächenosteozyten oder ruhende Osteoblasten genannt. Da diese Zellen den Osteoblasten eigentlich nicht mehr ähnlich sind, ist es wohl richtiger, sie als *Knochendeckzellen* zu bezeichnen. Knochendeckzellen, deren Aufgabe bis jetzt noch ungeklärt ist, sind somit inaktive Osteoblasten, die bei Bedarf jedoch wieder aktiviert und in Osteoblasten umgewandelt werden können.

Osteozyten

Osteozyten liegen im Inneren des Knochens innerhalb der mineralisierten Matrix und machen ca. 90 – 95% aller Zellen eines Knochens aus. Osteozyten sind in ihrer Form deutlich flacher als Osteoblasten und vergleichbar mit einer Mandel (Abb. 2.**17**).

Osteozyten produzieren unter normalen Umständen genauso viel Matrix, wie es für den Erhalt des Knochengewebes notwendig ist. Diese Matrixsynthese ist von einer guten Durchblutung abhängig. Osteozyten liegen deshalb immer sehr nahe an einem Blutgefäß und zudem eng beieinander. Ihr Abstand zueinander ist normalerweise nicht größer als 0,2 mm. Störungen in der Durchblutung führen direkt zum Zelltod und damit zum Zerfall des Knochens.

Osteozyten sind mittels Dendriten (zytoplasmatische Ausläufer der Zelle) untereinander verbunden. Ferner haben sie Kontakt zu den Volkmann'schen und Havers'schen Kanälen und damit zum Gefäßsystem. Außerdem sind sie über Zell-Zell-Verbindungen, den Gap junctions und transmembranen Kanälen, mit dem Knochenmark und den Osteoblasten an der Knochenoberfläche verbunden.

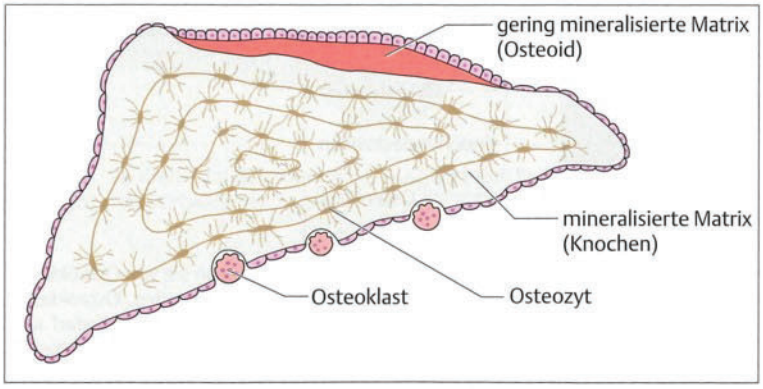


Abb. 2.**17** In der mineralisierten Matrix des Knochens liegen Osteozyten. Osteoklasten liegen auf dem Knochen.

ca. 90 – 95 % der an der vorhandenen Osteoblas- ktiv. Sie werden deshalb en oder ruhende Osteo- Zellen den Osteoblasten ch sind, ist es wohl rich- *kzellen* zu bezeichnen. Aufgabe bis jetzt noch inaktive Osteoblasten, der aktiviert und in Os- verden können.

eren des Knochens inner- Matrix und machen ca. s Knochens aus. Osteozy- eutlich flacher als Osteo- par mit einer Mandel

en unter normalen Um- trix, wie es für den Erhalt twendig ist. Diese Matrix- ten Durchblutung abhän- shalb immer sehr nahe an dem eng beieinander. Ihr normalerweise nicht grö- gen in der Durchblutung od und damit zum Zerfall

ls Dendriten (zytoplasma- le) untereinander verbun- e Kontakt zu den Volk- 'schen Kanälen und damit erdem sind sie über Zell- Gap junctions und trans- nit dem Knochenmark und er Knochenoberfläche ver-

Abb. 2.**17** In der mineralisierten Matrix des Knochens liegen Osteozyten. Osteoklasten liegen auf dem Knochen.

Durch mechanische Belastungsänderungen auf den Knochen werden vor allem Osteozyten stimuliert und aktiviert. Dies führt dazu, dass Signale an die Osteoblasten und -klasten gesendet werden, die durch Knochenaufbau und -abbau den Knochen an eine veränderte (erhöhte) Belastung anpassen. Die Osteozyten können Sklerostin freisetzen wodurch die Osteoblasten gehemmt werden und damit auch der Knochenaufbau. Gleichzeitig sorgt das Sklerostin dafür, dass die Osteoklasten zur Knochenabbau stimuliert (Bonewald 2007). Die Osteoblasten reagieren meist direkt auf die mechanische Belastung auf den Knochen, die Osteozyten vor allem auf einen durch diese Belastung ausgelösten veränderten Flüssigkeitsstrom in den Kanälen. Die Folge davon ist, dass die Osteozyten kleine Mengen Prostaglandin E2 freisetzen, so dass die Osteoblasten zu einer verstärkten Knochenbildung angeregt werden (Grimston et al. 2006).

Die Lebensdauer eines Osteozyten beträgt viele Jahre bis mehrere Dekaden (Bonewald 2007). Osteozyten können sich nicht mehr teilen.

Osteoklasten

Während Osteoblasten von Mesenchymzellen abstammen, entstehen Osteoklasten aus der hämatogenen Ursprungszelle. Sie sind eigentlich spezialisierte Makrophagen und damit phagozytierende Zellen. Ihr Zellanteil im Knochen liegt normalerweise bei weniger als 1 %. Ihre Lebensdauer beträgt nur wenige Tage.

Ein Osteoklast ist eine große, mehrkernige Zelle, die zwischen 3 und 50 Kerne aufweisen kann. Er besitzt Aktinfilamente, weshalb er sich bewegen kann. Osteoklasten sind für den Knochenabbau verantwortlich und wie alle Makrophagen sehr mobile Zellen.

Knochenabbau ist nötig bei veränderter Belastung, nach Frakturen und zur Freisetzung von Kalzium und Phosphaten, einem hormonell gesteuerten Prozess. Beim Knochenabbau legt sich der Osteoklast auf den Knochen (Abb. 2.**17**) und beginnt an der Kontaktfläche, Knochengewebe wegzufressen. Unterhalb der Zelle entsteht so eine Höhle, die *Howship'sche Lakuna*. Osteoklasten sind reich an Vakuolen und Lysosomen. Sie besitzen einen gut entwickelten Golgi-Apparat, ein endoplasmatisches Retikulum und Mitochondrien. Sie sind in der Lage, Substanzen freizusetzen, die für den Abbau von Knochen sehr wichtig sind. Der Knochenabbau ist ebenso wichtig wie der Knochenaufbau. Ohne Knochenabbau wären unsere Knochen sehr dick und schwer. Knochenheilung nach einer Fraktur wäre unmöglich, Fragmente würden nicht abgebaut und Knochen könnten nicht als Kalzium- und Phosphatspeicher dienen. Kalzium und Phosphate werden beim Knochenabbau freigesetzt.

Zu den Substanzen, die Osteoklasten für den Abbau produzieren, gehören die stark saure Phosphatase, Zitronensäure, Milchsäure und saure Hydroxylasen. Zitronensäure und Milchsäure bauen die Mineralien ab und die sauren Hydroxylasen greifen die Matrix an. Der Abbau des Knochens findet teilweise extrazellulär und teilweise intrazellulär statt.

Beim Abbau des Knochens werden eingebaute Osteozyten wieder freigesetzt, die sich dann in Knochendeckzellen umwandeln und eventuell wieder zu Osteoblasten aktiviert werden.

Die Lebensdauer eines Osteoklasten beträgt meistens nur einige Tage. Sie besetzen normalerweise nur 1 % der Knochenoberfläche. Ein Osteoklast kann pro Zeiteinheit so viel Knochen abbauen, wie ca. 100 bis 150 Osteoblasten aufgebaut haben. Da sowohl die Aktivität der Osteoklasten als auch der Osteoblasten u. a. hormonell gesteuert werden, können Knochendicke und -stabilität sowie die Kalziumfreigabe bzw. -speicherung sehr genau kontrolliert werden.

Osteoklasten können während entzündlicher Prozesse im Knochen auch als Immunzellen aktiv werden (Boyce et al. 2007).

Während der Entstehung des knöchernen Skeletts ist im Knochen außerdem noch eine Zelle zu finden, die dem Osteoklasten sehr ähnlich ist, der *Chondroklast*. Er baut während des Verknöcherungs- und Wachstumsprozesses Knorpel ab, der durch Knochen ersetzt wird.

Zusammenfassung: Knochenzellen

Die Zellen im Knochen sind:

- Osteoblasten und Knochendeckzellen,
- Osteozyten und
- Osteoklasten.

Osteoblasten sind knochenproduzierende Zellen, die für den Aufbau und Erhalt des Knochens verantwortlich sind. Nicht aktive Osteoblasten an der Knochenoberfläche werden Knochendeckzellen genannt.

Osteozyten sind ehemalige Osteoblasten, die durch den Verknöcherungsprozess im Knochengewebe eingebaut sind. Sie sorgen für den Erhalt des Knochens, indem sie den Knochenabbau dem -aufbau anpassen.

Osteoklasten sind für den Abbau des Knochens verantwortlich. Durch sie kann die Dicke des Knochens bestimmt und Kalzium und Phosphat aus dem Knochen freigesetzt werden.

Das hormonell gesteuerte Wechselspiel der Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten reguliert und kontrolliert den Zustand des Knochens. Je nach Erfordernis kann Auf- oder Abbau überwiegen.

Matrix

95% der organischen Bestandteile des Knochens sind kollagene Fasern. Nur 5% bestehen aus amorpher Matrix, wovon 1 – 2% *Glykoproteine*, *Proteoglykane*, *Proteine* und *Lipide* sind. Die Grundsubstanz ist wie überall aus Glykosaminoglykanen (GAGs) aufgebaut, bestehend aus Chondroitin-4-Sulfat, Chondroitin-6-Sulfat und Keratansulfat.

50% des Trockengewichts der Matrix bestehen aus anorganischen Bestandteilen wie Kalzium, Magnesium, Kalium, Natrium, Phosphat, Bikarbonat und Bizitrat. Davon sind 85% Kalziumphosphat, 6 – 10% Kalziumkarbonat und 0,7 – 1,5% Magnesiumphosphat. Kalziumfluorid, Kalziumchlorid und Alkalisalze liegen in noch geringeren Mengen vor.

Kalziumphosphat bildet *Kristalle*, die Hydroxyapatit-Kristalle ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) genannt werden und wie feine Nadeln aussehen. Die Kristalle legen sich parallel an die kollagenen Fasern und stabilisieren sie auf diese Weise. Durch die Verbindung zwischen kollagenen Fasern und Kristallen entsteht die harte und stabile Struktur des Knochens, denn ohne diese Kristalle wäre der Knochen genauso biegsam wie eine Sehne (wie dies z. B. bei „Rachitis" der Fall ist). Dagegen wäre ein Knochen ohne kollagene Fasern sehr zerbrechlich (wie z. B. bei Menschen, die „Glasknochen" haben). Um die Kristalle herum liegt eine ganz dünne Wasserschicht, deren Funktion bisher nicht geklärt ist. Im Folgenden möchte ich näher eingehen auf die kollagenen Fasern und die nichtkollagenen Proteine des Knochens.

Kollagene Fasern

Die Fasern im Knochen sind *kollagene Fasern Typ I*. Sie werden von Hydroxyapatit-Kristallen der Matrix umgeben und dadurch stabilisiert.

Die Fasern in der Diaphyse verlaufen parallel zur Knochenlängsachse. In den einzelnen Lamellen verlaufen die Fasern abwechselnd links und rechts spiralig, wodurch unterschiedliche Rotationskräfte abgefangen werden können.

Die Fasern in den Epiphysen verlaufen in Richtung der Kraftlinien, der Kraftvektoren, die sich aus der Beanspruchung des jeweiligen Knochenteils ergeben. Der Verlauf der Fasern kann sich ändern, wenn über längere Zeit andere (eventuell nicht physiologische) Kräfte auf den Knochen auftreffen.

Nichtkollagene Proteine

Die nichtkollagenen Proteine im Knochen sind die Vernetzungsproteine Osteocalcin (OC), Osteopontin (OPN), Alpha-2-HS-Glykoprotein, Knochen-Sialoprotein (BSP), Decorin und Osteonectin (ON). Des Weiteren werden in der Literatur noch die Substanzen 24-kDa-, 60-kDa- und 63-kDa-Phosphoprotein als Bestandteile der nichtkollagenen Fasern des Knochens erwähnt.

Der Gesamtanteil von nichtkollagenen Proteinen beträgt ca. 10% des Trockengewichts der Matrix. Zusätzlich findet man ein Verbindungsprotein, das die unterschiedlichen Proteoglykankomponenten verbindet und damit für die Bildung der Proteoglykane der Grundsubstanz wichtig ist.

Die nichtkollagenen Proteine im Knochen haben – wie auch in allen anderen Bindegeweben – die Aufgabe, Verbindungen zwischen den verschiedenen Bestandteilen des Bindegewebes herzustellen. Sie verbinden Knochenzellen, kollagene Fasern und die Grundsubstanz miteinander. Außerdem hat man festgestellt, dass den nichtkollagenen Proteinen im Knochen eine wichtige Rolle bei der Mineralisierung und beim Turnover des Knochens zukommt. Knochen-Sialoprotein und Osteopontin stimulieren die Mineralisierung des Knochens und hemmen die Aktivität der Osteoklasten. Das Osteocalcin dagegen aktiviert die Osteoklasten zum Knochen- und damit zum Mineralienabbau.

Neuere Untersuchungen haben ergeben, dass die Verknöcherung unseres Skeletts von einer Gewebeschicht eingeleitet wird, die nur aus Grundsubstanz und nichtkollagenen Proteinen aufgebaut ist (Meyer et al. 1997).

Auch die Zementlinien werden aus Grundsubstanz und nichtkollagenen Proteinen (vor allem Osteopontin) gebildet und enthalten keine kollagenen Fasern.

Zusammenfassung: Matrix des Knochens

Die Fasern des Knochens sind kollagene Fasern Typ I. Sie verlaufen in der Diaphyse parallel zur Knochenlängsachse und innerhalb der Lamellen rechts und links spiralig, in der Epiphyse in Richtung der Kraftvektoren. Die Fasern sind so auf das Abfangen von Rotationskräften und Druckbelastung ausgerichtet. Die Grundsubstanz der Knochen ist aus Keratansulfat, Chondroitin-4- und Chrondroitin-6-Sulfat aufgebaut. Sie bindet im Gegensatz zu jedem anderen Gewebe nicht an Wasser, sondern an Mineralien. Dadurch erhält der Knochen seine stabile Struktur. Der Anteil kollagener Fasern hält ihn gleichzeitig elastisch. Die nichtkollagenen Proteine verbinden Zellen, Fasern und Grundsubstanz miteinander. Sie sind außerdem für die Mineralisierung des Knochens bedeutsam.

d Osteonectin (ON). Des
Literatur noch die Sub-
und 63-kDa-Phospho-
r nichtkollagenen Fasern

chtkollagenen Proteinen
engewichts der Matrix.
ein Verbindungsprotein,
Proteoglykankomponen-
für die Bildung der Pro-
tanz wichtig ist.
oteine im Knochen haben
ren Bindegeweben – die
wischen den verschiede-
ndegewebes herzustellen.
len, kollagene Fasern und
einander. Außerdem hat
n nichtkollagenen Protei-
chtige Rolle bei der Mine-
rnover des Knochens zu-
rotein und Osteopontin
lisierung des Knochens
tät der Osteoklasten. Das
ktiviert die Osteoklasten
t zum Mineralienabbau.
gen haben ergeben, dass
res Skeletts von einer Ge-
wird, die nur aus Grund-
genen Proteinen aufgebaut

en werden aus Grundsub-
nen Proteinen (vor allem
nd enthalten keine kollage-

atrix des Knochens

s sind kollagene Fasern Typ
Diaphyse parallel zur Kno-
nerhalb der Lamellen rechts
er Epiphyse in Richtung der
rn sind so auf das Abfangen
und Druckbelastung aus-
bstanz der Knochen ist aus
oitin-4- und Chrondroitin-6-
bindet im Gegensatz zu
e nicht an Wasser, sondern
h erhält der Knochen seine
nteil kollagener Fasern hält
ch. Die nichtkollagenen Pro-
, Fasern und Grundsubstanz
ußerdem für die Mineralisie-
deutsam.

2.1.5 Knochenbildung

Entstehung der Extremitäten

Unsere Extremitäten werden anfänglich wie ein auf dem Kopf stehendes Y aufgebaut. Der Fuß des Y entwickelt sich zum Humerus bzw. zum Femur. Die beiden Arme des Y bilden sich zur Ulna und zum Radius bzw. zur Tibia und zur Fibula aus. Erst später entstehen dann die Gelenke wie Humeroulnar-, Humeroradial- und proximales Radioulnargelenk bzw. Kniegelenk und proximales Tibiofibulargelenk.

Die Ausdifferenzierung der Gelenke (Abb. 2.**18**) beginnt mit der Bildung einer sogenannten Zwischenzone. Sie besteht aus Mesenchymzellen, die sehr nah aneinanderliegen und durch Gap junctions miteinander verbunden sind. Die benachbarten kondensierten Mesenchymzellen differenzieren zu Chondroblasten und produzieren ein knorpeliges Netzwerk. Mit der Zeit wird die Zwischenzone immer dicker. Die Zellen in diese Zone aktivieren die benachbarten Chondroblasten (s. Kap. 2.2.4), wodurch die Zone proximal und distal länger wird. Diese Zellen spielen daher eine wichtige Rolle bei der Morphogenese des Gelenks, da sie die beiden gegenüberliegenden Gelenkflächen formen. Schließlich entwickeln sich aus diesen Zellen Gelenkknorpelzellen und Ligamente (Pacifici et al. 2006). Es gibt deutliche Unterschiede zwischen den Chondroblasten, die den Gelenkknorpel bilden (permanente oder artikuläre Chondroblasten) und den sogenannten Übergangschondroblasten, die einen Weg von einer Proliferation über eine Reifungsphase und Hypertrophie bis hin zum Zelltod durchlaufen und daraufhin durch Osteoblasten ersetzt werden.

Klassische Experimente von Sokoloff (Aaron et al. 2006) haben gezeigt, dass Muskelkontraktionen für die Bildung von Gelenken notwendig sind.

Der Bildung eines Gewebes hängt von genetischer, aber auch von epigenetischer (s. Kap. 1) Information ab. So hat man fest gestellt, dass elektrische Felder die Zellmigration und -differenzierung beeinflussen. Störungen dieser endogenen elektrischen Ströme und Spannungsgradienten, die durch eine mechanische Verformung des Gewebes verursacht werden, stören die Morphogenese, wodurch Anomalien entstehen (Aaron et al. 2006).

Hyperthermie beispielsweise – abhängig von der Dosierung, der Zeit und dem Alter – behindert die Gelenkbildung, beeinflusst das ZNS und führt zu kraniofaszialen Anomalien. So zeigte der Fötus von schwangeren Frauen, die mindestens 24 Stun-

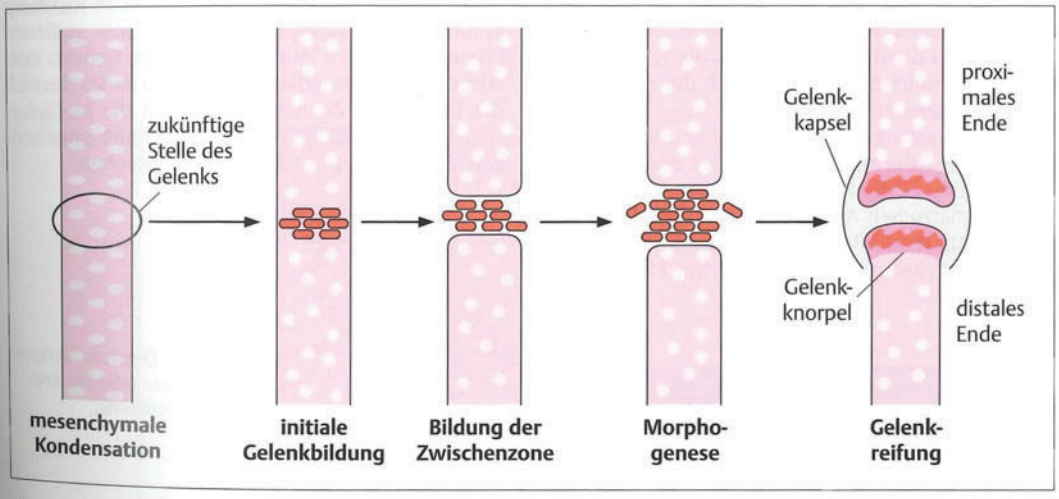


Abb. 2.**18** Schematische Darstellung der wichtigsten Schritte der Bildung eines Gelenks. **a** Mesenchymale präkondensierte Chondroblasten in der frühen Extremitätenknospe zeigen keine Anzeichen eines Gelenks und sind ununterbrochen, **b** Durch noch unbekannte Ursachen (möglicherweise genetisch bedingt) fangen die Zellen an, sich zu sammeln und zu kondensieren. Auf diese Weise wird die Bildung eines Gelenks eingeleitet. **c** Kurz danach wird die Zwischenzone, als deutlich dickere und kompaktere Zone, senkrecht zur Knochenlängsachse erkennbar. Sie besteht jetzt aus Mesenchymzellen, die mittels Gap junctions miteinander verbunden sind **d** Der Zwischenzone und das angrenzende epiphysale Knorpelgewebe sind für die Morphogenese verantwortlich: Das Gelenk wird geformt und erhält seine dreidimensionale Form **e** Schließlich werden alle Strukturen des erwachsenen Gelenks wie Gelenkknorpel, Gelenkkapsel usw. gebildet.

den lang 39 °C und höher Fieber hatten in 15,8% der Fälle größere Anomalien im Vergleich zur Kontrollgruppe (Schwangere ohne Fieber), bei der nur in 4,5% der Fälle der Fötus stark geschädigt war (Aaron et al. 2006).

Das knöcherne Skelett unseres Körpers entsteht durch eine Verknöcherung des ehemals mesenchymal-bindegewebigen und später hyalin-knorpeligen Skeletts. Dabei bildet sich zuerst eine geflechtartige Knochenstruktur aus, die *Primärknochen*, *Primitivknochen* oder *Faserknochen*. Erst danach entsteht der eigentliche *Sekundär-* oder *Lamellenknochen*.

Es gibt zwei unterschiedliche Formen der Verknöcherung, die *endesmale* bzw. *desmale* Verknöcherung und die *enchondrale* Verknöcherung.

Endesmale oder desmale Verknöcherung

Die endesmale oder desmale Verknöcherung ist ein Verknöcherungsprozess von Bindegewebe. Auf diese Weise entstehen die meisten flachen Knochen wie die Schädelknochen, ein Teil des Beckens, der Skapula, der Klavikula und des Unterkiefers. Bei den anderen Knochen spielt diese Form der Verknöcherung eine geringere, aber dennoch nicht unwichtige Rolle.

Im Bindegewebe entstehen primäre Knochenbildungskerne (Abb. 2.**19**). Diese sind Gruppen von differenzierten Mesenchymzellen, die sich in Osteoblasten umwandeln können. Diese Osteoblasten produzieren dann Osteoid, eine proteoglykanhaltige Interzellulärsubstanz, die durch die Freisetzung von Kalksalzen zu Knochen wird.

Dieser Vorgang bewirkt, dass sich um die Zellen herum eine Knochenschicht aufbaut und der Raum zwischen den Zellen damit ausgefüllt wird. Um die zytoplasmatischen Ausläufer der Zellen bilden sich kleine Kanäle, die Volkmann'schen Kanäle. Durch Freisetzung der alkalischen Enzyme Phosphatase und Pyrophosphatase werden Kalziumionen in die Matrix und um die kollagenen Fasern eingelagert. So entsteht die Verknöcherung.

In diesem Prozess spielen auch Phospholipide eine bedeutende Rolle. Sobald die Osteoblasten vollständig in die mineralisierte Matrix eingebaut sind, wandeln sie sich in Osteozyten um. Ein Wachstum des so entstandenen Knochens ist dann nur noch durch einen kontrollierten Knochenab- und -aufbau, also ein ausbalanciertes Zusammenspiel von Osteoblasten und Osteoklasten, möglich.

Enchondrale Verknöcherung

Die zweite Variante der Verknöcherung, die den weitaus größten Teil unseres Skeletts betrifft, ist die enchondrale Verknöcherung. Dabei handelt es sich um eine Verknöcherung von Knorpelgewebe (s. Abb. 2.**22**). Die enchondrale Form der Verknöcherung findet man hauptsächlich in kurzen Knochen und in Röhrenknochen. Dieser Prozess beginnt im Bereich der Diaphyse, wobei sich zuerst das Perichondrium verändert. Dieser Vorgang ist dem der desmalen Verknöcherung sehr ähnlich. Die enchondrale Verknöcherung setzt sich immer tiefer in den Knochen fort bis ins Zentrum der Diaphyse, wo dann der primäre Knochenkern entsteht. Von hier aus schreitet der Verknöcherungsprozess nach proximal und distal fort in Richtung Epiphyse bzw. Metaphyse. Erst in einer späteren Phase, laut vielen Autoren nach der Geburt, entwickeln sich sekundäre Knochenkerne im Bereich der Epiphysen. Zuletzt verknöchern die Metaphysen. Dieser Vorgang wird im Abschnitt Knochenwachstum (s. Kap. 2.1.6) näher besprochen.

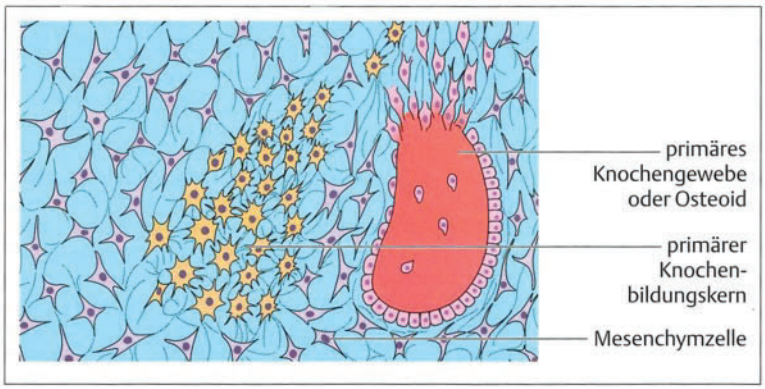


Abb. 2.**19** Desmale Verknöcherung über primäre Knochenbildungskerne.

erden Kalziumionen in
kollagenen Fasern einge-
rknöcherung.
elen auch Phospholipide
Sobald die Osteoblasten
lisierte Matrix eingebaut
in Osteozyten um. Ein
standenen Knochens ist
h einen kontrollierten
, also ein ausbalanciertes
eoblasten und Osteoklas-

rknöcherung

Verknöcherung, die den
seres Skeletts betrifft, ist
cherung. Dabei handelt es
erung von Knorpelgewebe
ndrale Form der Verknö-
ptsächlich in kurzen Kno-
ochen. Dieser Prozess be-
iaphyse, wobei sich zuerst
ändert. Dieser Vorgang ist
rknöcherung sehr ähnlich.
öcherung setzt sich immer
rt bis ins Zentrum der Dia-
primäre Knochenkern ent-
reitet der Verknöcherungs-
und distal fort in Richtung
yse. Erst in einer späteren
oren nach der Geburt, ent-
e Knochenkerne im Bereich
verknöchern die Metaphy-
vird im Abschnitt Knochen-
6) näher besprochen.

Abb. 2.**19** Desmale Verknöcherung über primäre Knochenbildungskerne.

Verknöcherung der Diaphyse

Der enchondrale Verknöcherungsprozess beginnt bereits im Mutterleib – etwa in der 6. bis 7. Woche nach der Befruchtung – direkt unter dem Perichondrium, einer Hüllschicht des knorpeligen Skeletts, und zwar mit einer desmalen Verknöcherung in der Mitte des knorpeligen Skeletts (Abb. 2.**20**). Dies passiert, weil es in diese Phase schon zum Kontakt zwischen – ins Gewebe einsprossende – Gefäße und dem Perichondrium kommt. Warum dies normalerweise in der Mitte der Diaphyse geschieht, ist allerdings noch immer unklar. Die direkt unter dem Perichondrium liegenden Zellen hypertrophieren und werden aufgrund der Freisetzung von VEGF (= vascular endothelial growth factor, Gefäßwachstumsfaktor) von zahlreichen Gefäßen durchsetzt (Maes et al. 2007).

Dadurch wandeln sich die im Perichondrium liegenden Zellen zu Osteoblasten um und beginnen mit der Knochenbildung, indem sie eine mineralisierte Matrix produzieren. Dies führt zu einer vermehrten Anzahl an vaskulären Endothelzellen und Osteoklasten bzw. Chondroklasten in der perichondriale Region. Durch noch unbekannte Ursache beginnt nun die enchondrale Verknöcherung. Es entsteht ein dünner Knochenmantel um die Knorpelstruktur. Dadurch bedingt können sich die Knorpelzellen nicht mehr durch Diffusion ernähren. Die Chondrozyten fangen an zu hypertrophieren, und die Matrix beginnt zu verkalken. Dadurch werden die Diffusionsprozesse noch mehr erschwert, so dass die Chondrozyten schließlich zerstört werden: Innerhalb des mineralisierten Knorpels bilden sich Lakunen.

Die Entwicklung des Knochenmantels, die in der Mitte der Diaphyse begonnen hat, breitet sich in Richtung beider Epiphysen aus. Der Knochenmantel deckt die beiden Enden des Knochens jedoch

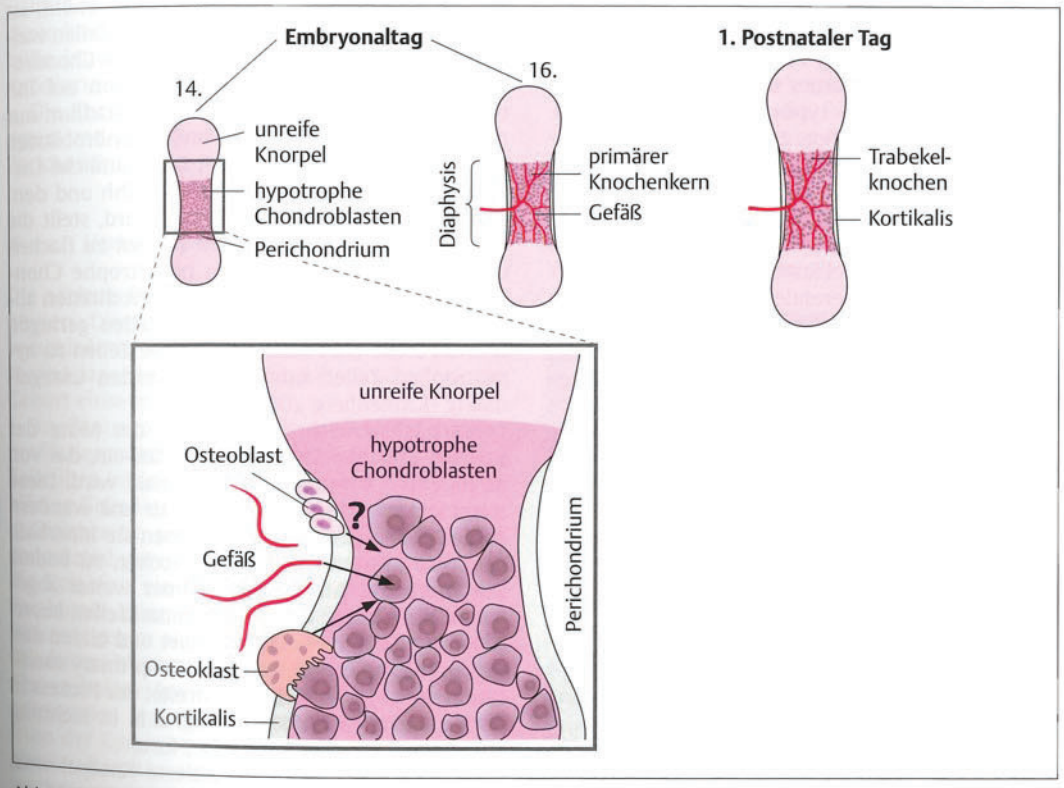


Abb. 2.**20** Frühe Veränderungen während der enchondralen Verknöcherung (nach Maes et al. 2007). In der knorpeligen Wand des zukünftigen Röhrenknochens differenzieren sich die unreifen Chondroblasten zu hypertrophen Chondroblasten (HC), da sich in den umgebenden Perichondrium Osteoblasten entwickeln. Um den 14. embryonalen Tag (bei Mäusen) kommt es zu einer Invasion von Gefäßen und Osteoklasten (Chondroklasten) im Perichondrium. Hierdurch wird der hypertrophe Knorpel zerstört, es entsteht der POC (= primary ossification center).

nicht ab. An den Epiphysen bleibt der Knorpel erhalten, er wird zum Gelenkknorpel.

Das gesamte Skelett wurde ursprünglich aus Mesenchymgewebe aufgebaut. Die meisten Mesenchymzellen, die enchondralen Knochen bilden, werden zu Chondroblasten. Die Zellen an der Außenseite wandeln sich zu Perichondrialzellen um. Diese können sich dann später zu Chondroblasten oder zu Osteoblasten (im Bereich der zukünftigen Kortikalis und Spongiosa) differenzieren. Die perichondrialen Zellen empfangen und senden permanent Signale von und zu den unten liegenden wachsenden Knorpelzellen.

Ganz zu Anfang liegen die Mesenchymzellen noch sehr nah aneinander (kondensiert), weshalb Gefäße nicht eindringen können. Im Zentrum werden die Zellen dann später zu Chondroblasten und fangen an zu proliferieren und eine Matrix zu bilden. Diese sog. Übergangschondroblasten sorgen für Wachstum und Formgebung des Knochens Auch die Chondroblasten liegen zu Beginn des Vorgangs sehr dicht beieinander, was auch hier das Einwachsen von Blutgefäßen erschwert, so dass das Gewebe avaskulär ist. Sie produzieren große Mengen Kollagen Typ II und Grundsubstanz. Wenn die Chondroblasten und deren Matrix eine – für jeden Knochen – typische Masse erreicht hat, stoppt deren Proliferation. Die Folge sind hypertrophierte Zellen. Diese Zellen produzieren jetzt vor allem Kollagen Typ X und mineralisieren die sie umgebende Matrix. Danach senden sie Signale an die perichondrialen Zellen, wodurch eine Invasion von Gefäße und Osteoblasten erfolgt.

Die noch proliferierenden Chondroblasten am Ende des Knochens verlängern den Knochen noch weiter.

Chondroblasten, die nahe an der hypertrophen Zone liegen, verändern ihren Form, werden flach und bilden regelmäßige Säulen. Die Asymmetrie dieser Säulen ist für die Form des Knochens maßgeblich. Perichondriale Zellen, die an hypertrophen Knorpelzellen grenzen, werden zu Osteoblasten, die die Kortikalis bilden. Außerdem wandern einige mit den einwachsenden Gefäßen zum Zentrum des Knochens und bilden dort die Spongiosa.

Signalaustausch zwischen Perichondrialzellen und Chondroblasten

Die perichondrialen Zellen scheiden Moleküle aus, die den oben beschriebenen Prozess kontrollieren. Im frühen Stadium setzen perichondriale Zellen und junge Chondroblasten das Parathyroid Hormone-related Protein (PTHrP) frei. PTHrP sorgt dafür, dass sich die Chondroblasten weiter teilen. Sie hören erst mit der Zellteilung auf, wenn sie weit genug von einer PTHrP-Quelle entfernt sind. Daraufhin produzieren die prähypertrophen Chondroblasten Ihh (= Indian hedgehog, ein Protein, das die Differenzierung, die Proliferation und das Wachstum der Chondroblasten während der enchondrale Verknöcherung steuert).

Ihh

- bewirkt eine gesteigerte Proliferation der Chondroblasten,
- wandelt die runden proliferierenden Zellen zu flachen Zellen um,
- sendet wichtige Signale an das Perichondrium,
- ist absolut notwendig, damit Perichondrialzellen und Chondroblasten am Ende des Knochens PTHrP produzieren durch,
- sendet Signale an die Perichondrialzellen, die direkt im Bereich der hypertrophen Chondroblasten liegen, und veranlasst so, dass sie sich zu Osteoblasten differenzieren.

Ihh und PTHrP regulieren im Zusammenspiel die Höhe der Proliferationssäulen. Während Ihh die Umwandlungsrate von runden zu flachen Zellen an der Spitze der Proliferationssäulen erhöht, ist PTHrP dafür zuständig, dass die flachen Zellen weiter proliferieren. Obwohl anfänglich alle Chondroblasten mit einer erhöhten Proliferation auf Ihh reagieren, synthetisieren im späteren Stadium nur noch perichondriale Zellen und Chondroblasten am Ende des Knochens PTHrP. Die räumliche Distanz zwischen dem Bereich, in dem Ihh und dem Bereich, in dem PTHrP produziert wird, stellt die koordinierte Umwandlung von runden zu flachen Chondroblasten und dann zu hypertrophe Chondroblasten sicher. Wenn die PTHrP-Produktion abnimmt, wird die Schicht flacher Zellen geringer, und die Stellen, an denen sich flache Zellen zu hypertrophen Zellen umwandeln, werden unregelmäßig (Kronenberg 2007).

Als nächster Schritt sprosst in der Mitte der Knorpel-Knochen-Struktur ein Gefäß ein, das von osteogenen Ursprungszellen begleitet wird. Diese stammen von Mesenchymzellen ab und wandern zu den Osteoblasten. Dort beginnen sie innerhalb des mineralisierten Knorpels Knochen zu bilden. Die knorpelige Matrix wird immer weiter abgebaut. Osteoblasten und Knochenmarkzellen besetzen das jetzt frei werdende Gebiet und bilden den sog. primären Knochenkern (POC = primary ossification center). Von hier aus schreitet der Prozess in distale und proximale Richtung, d. h. in Richtung Metaphyse (Wachstumsscheibe) fort.

Der ursprüngliche mineralisierte Knorpel wird auf Dauer vollständig durch Knochengewebe ersetzt.

Mit dem Einwachsen der Gefäße erreichen auch hämatogene Stammzellen die Knorpelstruktur. Diese Zellen entwickeln sich zu Osteoklasten. Die Osteoblasten beginnen mit der Produktion von Os-

teoid, das nach der Mineralisierung zu Knochengewebe wird. Zur gleichen Zeit wird von den Chondroklasten der mineralisierte Knorpel abgebaut. Auf diese Weise entsteht nun nach und nach die Diaphyse. Die Osteoklasten beginnen, an der Innenseite der Diaphyse Knochen abzubauen, wodurch sich aus einem massiven Knochen ein Knochenrohr entwickelt.

Parallel zum Entwicklungsprozess des Knochenmantels sieht man im Inneren des knorpeligen Skeletts, dass Knochenauf- und -abbau vom Zentrum aus in Richtung der beiden Epiphysen verlaufen.

Hierdurch wird die avaskuläre Knorpelsäule durch ein reich durchblutetes Knochen- und Knochenmarksgewebe ersetzt. Die Osteoblasten produzieren kontinuierlich knöcherne Matrix als Ersatz für den kalzifizierten Knorpel. Anschließend wird dann durch Osteoklastenaktivität und eine hieraus resultierende Knochenabbau das Gewebe modelliert und der spongiöse Trabekelknochen entsteht.

Im Gegensatz dazu wird der kortikale Knochen, die in longitudinale Richtung wachsende Knochenhülle, immer dicker und stabiler. Diese Art der Verknöcherung ist der desmalen sehr ähnlich.

Die Knochenmarkzellen können sich zu Adipozyten und zu Osteoblasten entwickeln. Aus dem Perichondrium entsteht das Periost.

Verknöcherung der Epiphysen

Die nächste Phase ist die Verknöcherung der Epiphysen. Dieser Prozess beginnt nach Auffassung verschiedener Autoren erst nach der Geburt. Andere sind dagegen der Meinung, dass er schon vor der Geburt einsetzt.

Im Zentrum der Epiphyse stellen die runden proliferierenden Chondroblasten (die regelmäßige Zellreihen bilden) ihre Zellteilung aus bisher ungeklärten Gründen ein und hypertrophieren.

Gleichzeitig produzieren sie VEGF (= vascular endothetial growth factor), wodurch Kapillaren in die Epiphyse einwachsen. Normalerweise ist der epiphysale Knorpel durch seine große Zelldichte resistent gegen eine vaskuläre Invasion. Am Ende des dritten Monats befinden sich an einigen Stellen fibrovaskuläre Auswachsungen oberhalb der sog. epiphysalen Linie. Sie kommen meistens im Zentrum der Epiphyse, aber auch ab und zu im peripheren Bereich vor. Diese fibrovaskulären Auswachsungen penetrieren immer tiefer in das Knorpelgewebe hinein und breiten sich nach lateral aus.

Wenn zwei Gefäße nahe aneinander kommen, entsteht ein neuer Ossifikationskern (Roach et al. 1998).

Die Chondroblasten sterben (Apoptose) und werden durch Osteoblasten ersetzt. Diese fangen an eine knöcherne Matrix aufzubauen, die dann wieder zum Teil von Osteoklasten abgebaut wird. Hierdurch entsteht die für die Epiphyse typische spongiöse Trabekelstruktur (Kronenberg 2006) (Abb. 2.**21**).

Im ca. 8. Monat entstehen lange fibro-ossale Verbindungen zwischen Epiphyse und Diaphyse. Im ca. 12. Monat ist die gesamte Epiphyse kalzifiziert, Knorpelgewebe ist kaum noch vorzufinden (Morini et al. 1999).

Die Verknöcherung der Epiphyse verläuft bei Menschen und einigen anderen (höheren) Säugetiere wie oben beschrieben. Bei Ratten und ähnlichen Tieren dagegen verknöchert die Epiphyse, indem Gefäße aus der Diaphyse einwachsen.

Nachdem die Verknöcherung der Epiphysen und der Diaphyse beendet ist, bleibt nur noch eine dünne knorpelige Trennschicht zwischen Diaphyse und Epiphyse übrig: die Metaphyse, die auch *Epiphysenfuge* oder *Wachstumsscheibe* genannt wird. An der epiphysären Seite der Wachstumsscheibe findet ununterbrochen ein Knorpelwachstum statt, wobei der Knorpel an der diaphysären Seite abgebaut und durch Knochen ersetzt wird.

Die Verknöcherung der Diaphyse ist normalerweise bei der Geburt bereits vollendet. Der Prozess der Verknöcherung beginnt im Mutterleib und hört nach Abschluss der Wachstumsphase auf.

Die Entstehung der kurzen Knochen, wie z. B. der Wirbelkörper, ist mit den oben besprochenen Vorgängen in den Epiphysen vergleichbar.

Zusammenfassung: Knochenbildung

Es gibt zwei Arten der Verknöcherung: erstens die endesmale oder desmale und zweitens die enchondrale. Die Verknöcherung eines Röhrenknochens startet in der Mitte der Diaphyse mit dem Prozess der desmalen Knochenbildung. Nach dem Einsprossen der ersten Gefäße in die Mitte der Diaphyse beginnt die enchondrale Verknöcherung. Beide Verknöcherungsprozesse bewegen sich von der Mitte der Diaphyse aus in Richtung der Epiphysen. Die Verknöcherung der Epiphysen beginnt etwas später und wird ebenfalls durch das Einsprossen von Gefäßen initiiert. Zwischen der Diaphyse und den Epiphysen entstehen die Wachstumsscheiben (Metaphysen), die durch ein Wachstum von Knorpelgewebe auf der epiphysären Seite und einem Verknöcherungsprozess auf der diaphysären Seite gekennzeichnet sind. Bei flachen Knochen findet nur eine desmale Verknöcherung statt.

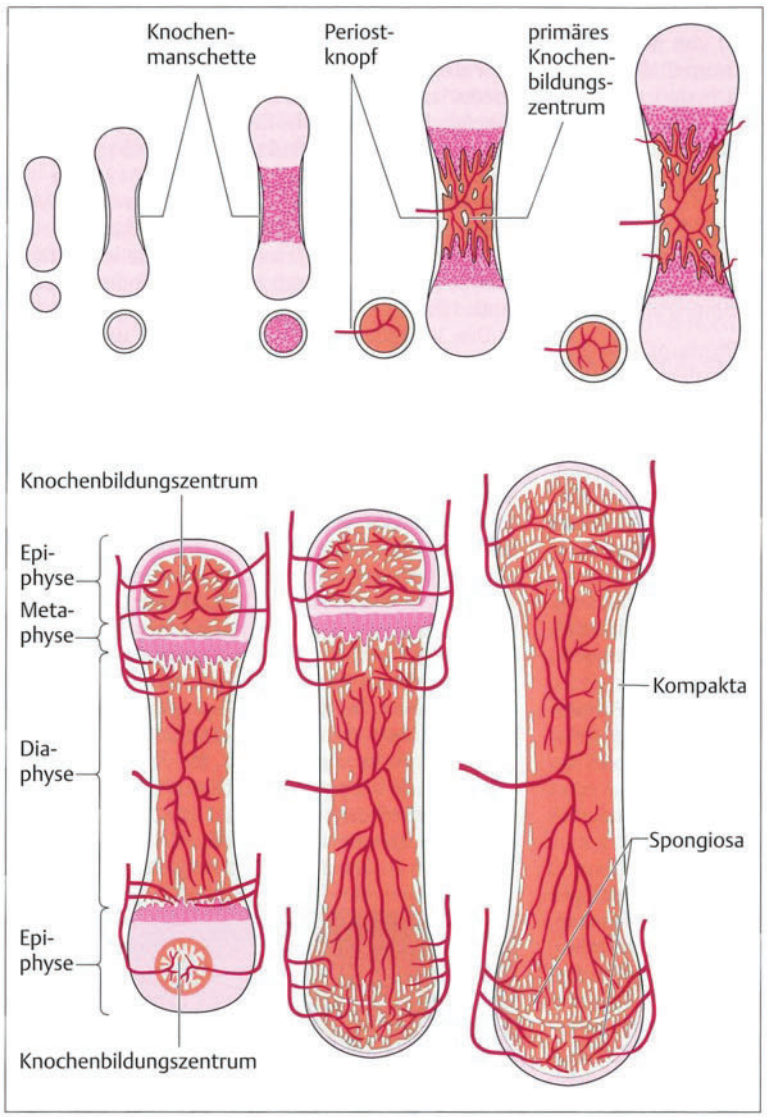


Abb. 2.**21** Enchondrale Verknöcherung über Umwandlung von Knorpelgewebe in Knochengewebe.

2.1.6 Knochenwachstum

Es gibt zwei Arten von Knochenwachstum, das Längen- und das Breitenwachstum.

Längenwachstum

Das Längenwachstum entsteht durch Wachstum des Knorpels innerhalb der Epiphysenfuge. Der Knorpel wird an der diaphysären Seite in Knochen umgewandelt. Zum Ende der Wachstumsphasen eines Menschen stoppt das Knorpelwachstum und die Epiphysenfuge wird knöchern durchbaut (Abb. 2.**23**, Abb. 2.**24**).

Die Wachstumsscheibe wird in fünf Zonen unterteilt, in

- die Ruhezone,
- die Proliferationszone,
- die Schwellungszone,
- die Kalzifizierungszone und
- die Knochenbildungszone.

Die *Ruhezone* ist eine Schicht von hyalinem Knorpel, in der allem Anschein nach keine nachweisbare Aktivität vorhanden ist. Dies erklärt ihren Na-

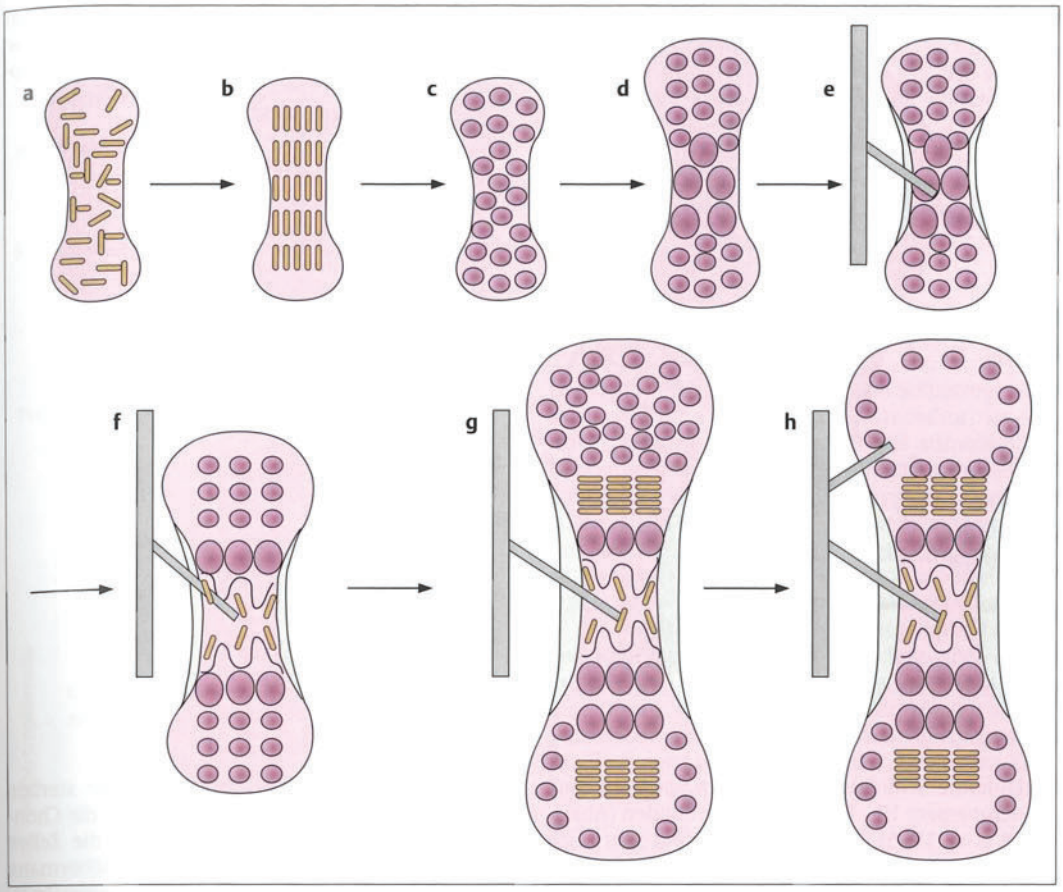


Abb. 2.**22** Enchondrale Knochenbildung. **a** Mesenchymzellen. **b** Die Mesenchymzellen bewegen sich aufeinander zu und bilden einen Kondensierungsbereich. **c** Mesenchymzellen differenzieren zu Chondroblasten. **d** Chondroblasten – im mittleren Knorpelbereich – stoppen ihre Proliferation und werden zu hypertrophierenden Chondroblasten. **e** Hypertrophe Chondroblasten induzieren eine Vaskularisation und die Bildung einer knöchernen Randleiste im anschließenden Perichondrium. **f** Osteoblasten differenzieren aus Zellen, die - durch oben genannte Vaskularisation - in das Knorpelgewebe transportiert werden und bilden dort die primäre Spongiosa. **g** Verbleibende Chondroblasten setzen ihre Proliferation fort und bilden Säulen von flachen Chondroblasten. **h** Sekundäre Ossifikationskerne entwickeln sich.

men. Die *Proliferationszone* ist die Zone, in der die Chondroblasten sehr aktiv sind und sich teilen. Hier entstehen flache Zellen, deren Längsachsen parallel zur Knochenlängsachse ausgerichtet sind. In der *Schwellungszone* werden die Chondroblasten sehr hypertroph. Zugleich wird die synthetisierte Matrix in dünnen, länglichen Platten angeordnet, die parallel zur Knochenlängsachse aufgebaut werden. In der *Kalzifizierungszone* werden die Matrixlamellen kalzifiziert; die Chondroblasten verschwinden. In der *Knochenbildungszone* sieht man Gefäße und osteogene Ursprungszellen einsprossen: Die Knochenbildung beginnt. Das ursprüngliche Knorpelgewebe wird durch Knochen ersetzt.

Durch das Längenwachstum der Wachstumsscheibe an der Seite der Diaphyse wird diese und damit der gesamte Knochen länger (Abb. 2.**25**).

Veränderungen im Bereich der Metaphyse (Wachstumsscheibe)

In dem kalzifizierten Knorpel der Metaphyse bilden sich direkt unterhalb der letzten Zellreihe mit hypertrophierten Chondroblasten (Schwellungszone) zylindrische Kanäle aus. Diese verlaufen parallel zur Knochenlängsachse und besitzen Kapillargefäße. Die Kapillaren bilden sehr viele parallel

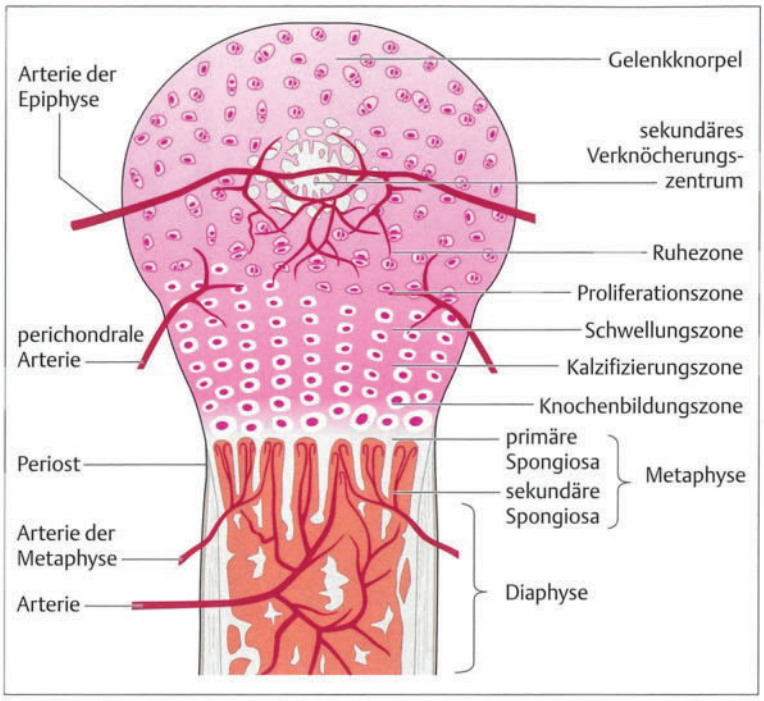


Abb. 2.**23** Längenwachstum des Knochen: Knorpel wird an der diaphysären Seite in Knochen umgewandelt.

verlaufende Schlingen, die an ihren Spitzen kleine (Durchmesser: 10 – 12 µm) Sprossen bilden (Aharinejad et al. 1995). Diese Kapillaren sind sehr reich an voluminösen Endothelzellen, die viele freie Ribosomen und raues endoplasmatisches Retikulum besitzen. Charakteristisch für diese Kapillaren ist auch, dass sie keine Basalmembran aufweisen.

An den Stellen, an denen die Chondroblasten mit Gefäßen in Kontakt kommen, sterben die Chondroblasten ab und werden durch Osteoblasten ersetzt.

Die Kanäle verlaufen durch die gesamte Wachstumsscheibe – von der Resorptionszone (Knochenbildungszone) über die Kalzifizierungs- und Schwellungszone bis hin zur Ruhezone.

Ein kleiner Bereich kalzifizierter Knorpel trennt die Kanäle voneinander. Diese Kalzifizierung ist direkt zum Kanal angrenzend am stärksten ausgeprägt. Das Lumen des Kanals selber kalzifiziert nicht. Die Mineralisierung (Kalzifizierung) der Knorpelmatrix ist nicht komplett, so dass kleine Poren von nichtmineralisierter Matrix entstehen, die die Chondroblastenlakunen miteinander verbindet. Diese Diskontinuität der Matrixkalzifizierung dient als Diffusionsweg für Metabolite, Nährstoffe etc. zu den Chondroblasten. Der kalzifizierte Knorpel ist sogar stärker mineralisiert als der benachbarte Knochen.

In der terminalen Wachstumsscheibe sterben die hypertrophen Chondroblasten ab, da die Chondroklasten die kalzifizierte Matrix, die die Zellen umgibt, abbauen (Lewinson und Silbermann 1992). Dies führt dann automatisch zu einer Invasion von Kapillaren und hat schließlich zur Folge, dass Osteoblasten die Lacunae der hypertrophen Chondroblasten besetzen und sich mit Knochenmaterial umgeben. Man vermutet sogar, dass diese Osteoblasten das terminale Stadium in der Differenzierung der hypertrophe Chondroblasten darstellen (Boyde und Shapiro 1987).

Breitenwachstum

Das Breitenwachstum wird auch als appositionelles Wachstum bezeichnet. Das Wachstum geht von den Osteoblasten aus, die auf der Außenseite des Knochens im Periost liegen. Die Osteoblasten produzieren Osteoid, das dann durch den Mineralisierungsprozess der Matrix und die kollagenen Fasern stabilisiert wird. Dadurch wird der Knochen dicker.

Damit der Knochen nicht zu dick und massiv wird, bauen auf der Innenseite, vom Endost ausgehend, Osteoklasten Knochen wieder ab (Abb. 2.**26**).

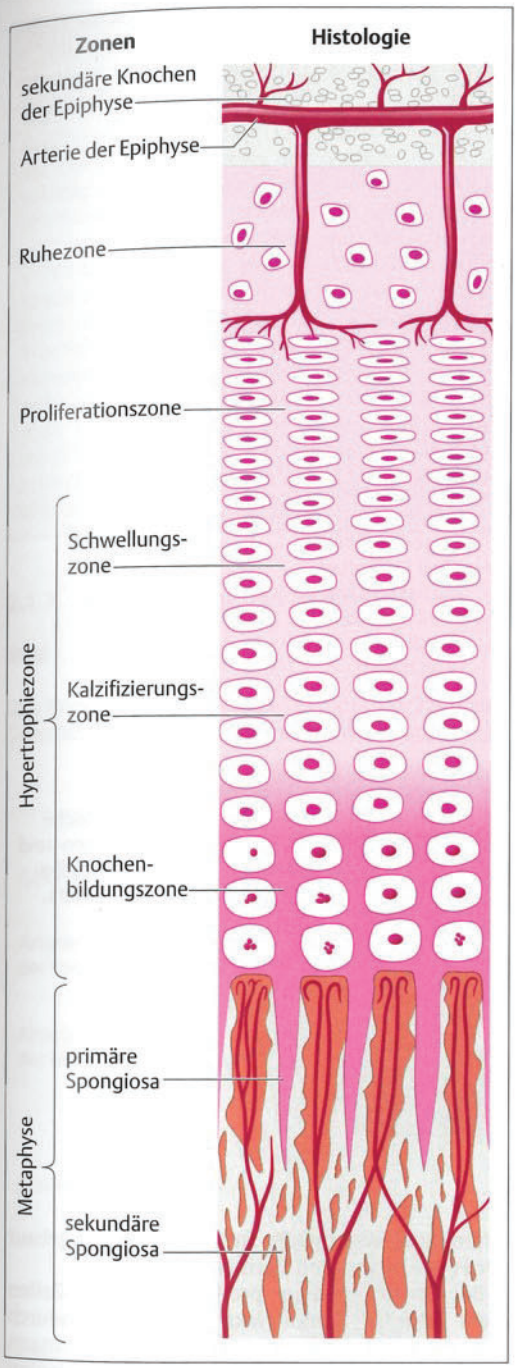


Abb. 2.24 Längenwachstum des Knochens: Die fünf Zonen der Wachstumsscheibe.

Hormonelle Einflüsse auf das Knochenwachstum

Das Knochenwachstum steht unter dem Einfluss von verschiedenen Hormonen:

- Wachstumshormone
- Schilddrüsenhormone
- Geschlechtshormone Testosteron und Östrogen
- Nebennierenmarkshormone

Wachstumshormon Somatotropin

Der Hypothalamus produziert den Somatropin-Releasing-Faktor, der auch Wachstumshormon-Releasing-Faktor genannt wird. Dieser stimuliert die Hypophyse, die daraufhin das Wachstumshormon Somatotropin produziert. Es gelangt mit dem Blut zu den Körperzellen. Dort bewirkt es eine erhöhte Aminosäureaufnahme, eine erhöhte Eiweißsynthese und eine erhöhte Freisetzung von Fetten, wodurch mehr Energie bereitgestellt werden kann.

Das Wachstumshormon Somatotropin hat auf den Knochen keine direkte Wirkung, aber es stimuliert die Leber zur Freisetzung von Somatomedin: Dieses stimuliert die Chondroblasten in der Wachstumsscheibe zum erhöhten Knorpelwachstum und zur Matrixsynthese und damit zum Knochenlängenwachstum.

Schilddrüsenhormon Thyroxin

Der Hypothalamus produziert den Thyreotropin-Releasing-Faktor. Dieser regt die Hypophyse zur Produktion eines die Schilddrüse stimulierenden Hormons an. Diese produziert daraufhin das Schilddrüsenhormon Thyroxin, das die Eiweißsynthese stimuliert. Die Eiweiße erhöhen die Verbrennung von Zucker und Fetten und sorgen damit für eine erhöhte Energiebereitstellung.

Des Weiteren aktiviert das Hormon das Knorpelwachstum und die Hypertrophie des Knorpels in der Wachstumsscheibe. Gleichzeitig regt es die Osteoblasten an der diaphysären Seite der Wachstumsscheibe zur Verknöcherung an. Das Knochenlängenwachstum wird gefördert.

Geschlechtshormone

Testosteron sorgt für eine erhöhte Eiweißsynthese und stimuliert damit die Osteoblasten zu vermehrter Osteoidbildung. Testosteron, das männliche Geschlechtshormon, bedingt, dass Männer dickere und festere Knochen besitzen als Frauen.

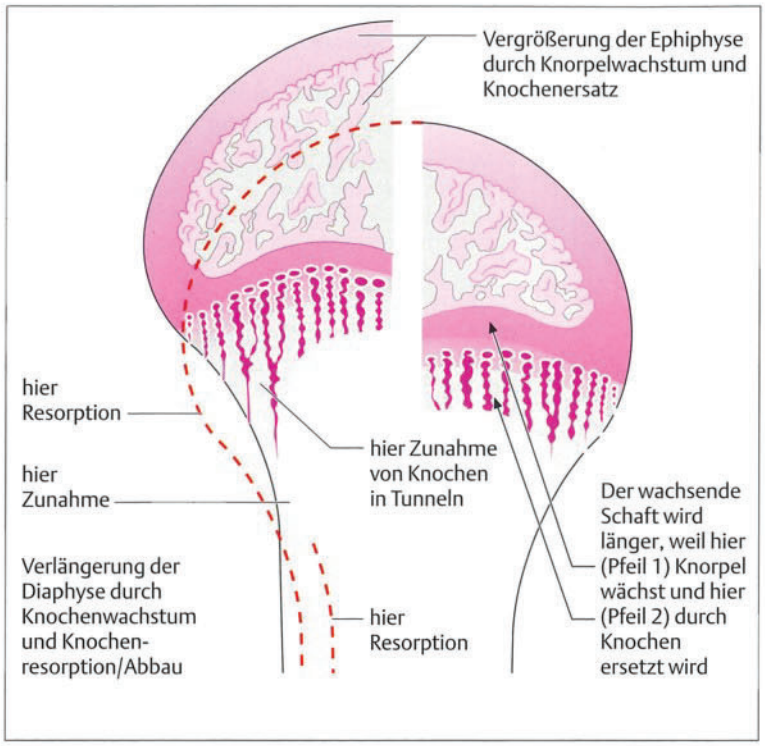


Abb. 2.**25** Längenwachstum des Knochens: Durch das Längenwachstum der Wachstumsscheibe wird der gesamte Knochen länger.

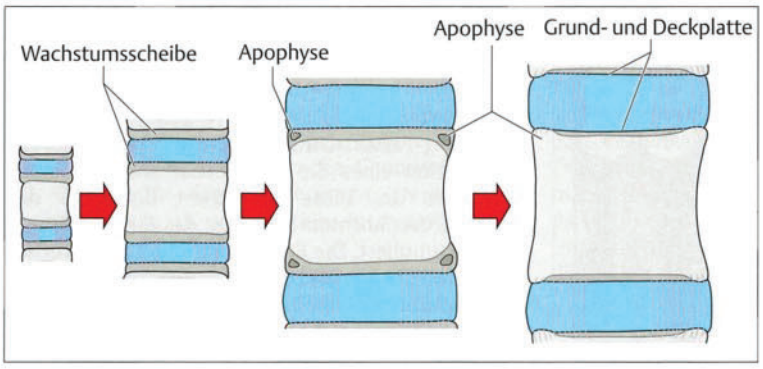


Abb. 2.**26** Schematische Darstellung des Breiten- und Längenwachstums am Beispiel eines Wirbelkörpers.

Nebennierenmarkshormone bzw. Nebennierenmarksandrogene stimulieren bei Frauen und Männern die gleichen Prozesse wie Testosteron.

Östrogen hemmt das Knorpelwachstum der Wachstumsscheibe, stimuliert dagegen deren Verknöcherung und beendet damit das Knochenlängenwachstum.

Östrogen sorgt auch dafür, dass weniger Osteoklasten gebildet werden, und dass es zu einem schnelleren Zelltod der Osteoklasten kommt. Das bedeutet natürlich umgekehrt, dass bei einem Östrogenmangel die Anzahl der Osteoklasten zunimmt und demzufolge mehr Knochen abgebaut wird (Weizmann und Pacifici 2007).

Bei Östrogenmangel produzieren die T-Zellen mehr TNF (= Tumor-Nekrose-Faktor), wodurch mehr Osteoklasten gebildet werden (Weitzmann und Pacifici 2007, Zallone 2006). T-Zellen werden im Knochenmark aus Monozyten gebildet (siehe auch Kap. 1 – Immunsystem).

Das Knochenwachstum hört bei Männern durchschnittlich ein Jahr später auf als bei Frauen, das erklärt auch, warum Männer meistens längere Knochen haben und größer sind als Frauen.

Abb. 2.**25** Längenwachstum des Knochens: Durch das Längenwachstum der Wachstumsscheibe wird der gesamte Knochen länger.

Zusammenfassung: Knochenwachstum

Das Knochenwachstum vollzieht sich einerseits durch Längenwachstum und andererseits durch Breitenwachstum. Beim Längenwachstum wird auf der epiphysären Seite der Wachstumsscheibe ständig Knorpel aufgebaut, der auf der diaphysären Seite in Knochen umgewandelt wird. Breitenwachstum entsteht mithilfe der Osteoblasten durch Knochenbildung an der Außenseite des Knochens im Periost. Parallel dazu wird auf der Innenseite des Knochens Knochen abgebaut. Das Wachstumshormon Somatotropin und das Schilddrüsenhormon Thyroxin haben Einfluss auf das Längenwachstum der Knochen. Das Geschlechtshormon Testosteron und die Nebennierenmarkshormone stimulieren die Osteoidbildung. Das Geschlechtshormon Östrogen bewirkt, das das Knochenwachstum beendet wird.

2.1.7 Durchblutung und Innervation

Durchblutung

Das Knochengewebe ist ein sehr gut durchblutetes Gewebe. Im gesamten Bereich trifft man Gefäße an. Eine große Arterie durchbohrt die Knochenwand in der Mitte der Diaphyse und gelangt bis in den Knochenmarksraum, wo sie sich aufteilt und den ganzen Bereich der Diaphyse durchblutet. Die kleineren Gefäße, die außerdem auch das Endost versorgen, gelangen über das Volkmann'sche System ins Knochengewebe, wo sie mit den Gefäßen des Havers'schen Systems anastomosieren. Von außen wird der Knochen von periostalen Gefäßen durchblutet, die ebenfalls über das Volkmann'sche System mit den Gefäßen des Havers'schen Systems in Verbindung stehen. Diese mehrfache Versorgung verdeutlicht, dass die Diaphyse sehr stark durchblutet wird.

Die Kortikalis besitzt damit zwei Systeme, die sich gegenseitig ständig kompensieren können und auf diese Weise eine permanente und optimale Durchblutung gewährleisten. In der Epiphyse gelingt dies nicht so gut, weil hier nur ein Gefäßsystem vorhanden ist (Abb. 2.**27** u. Abb. 2.**28**).

Das bedeutet, dass z. B. nach Frakturen die Epiphyse stärker und häufiger gefährdet ist als die Kortikalis (Buckwalter und Cooper 1987).

Weil der Verknöcherungsprozess unseres Skeletts mit der Einsprossung von Gefäßen in die Diaphyse und Epiphyse beginnt, sind Gefäße schon sehr früh bei der Entwicklung des Knochens zu finden. Gefäße, die erst später in den Knochen ein-

Abb. 2.**26** Schematische Darstellung des Breiten- und Längenwachstums am Beispiel eines Wirbelkörpers.

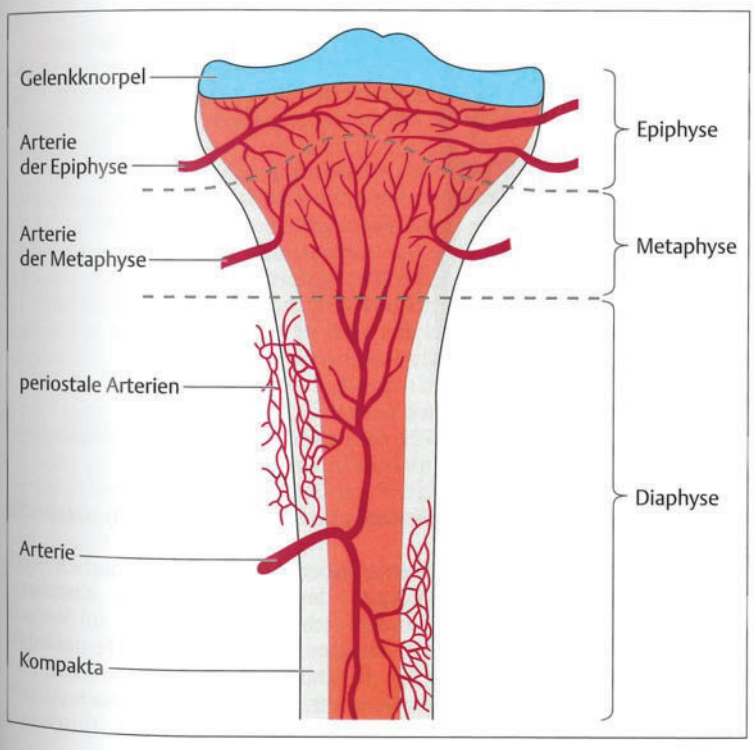


Abb. 2.**27** Arterielle Versorgung des Knochens.

e mehr Knochen abgebaut
acifici 2007).
produzieren die T-Zellen
-Nekrose-Faktor), wodurch
ıildet werden (Weitzmann
ıne 2006). T-Zellen werden
Monozyten gebildet (siehe
stem).
tum hört bei Männern
ır später auf als bei Frauen,
n Männer meistens längere
ößer sind als Frauen.

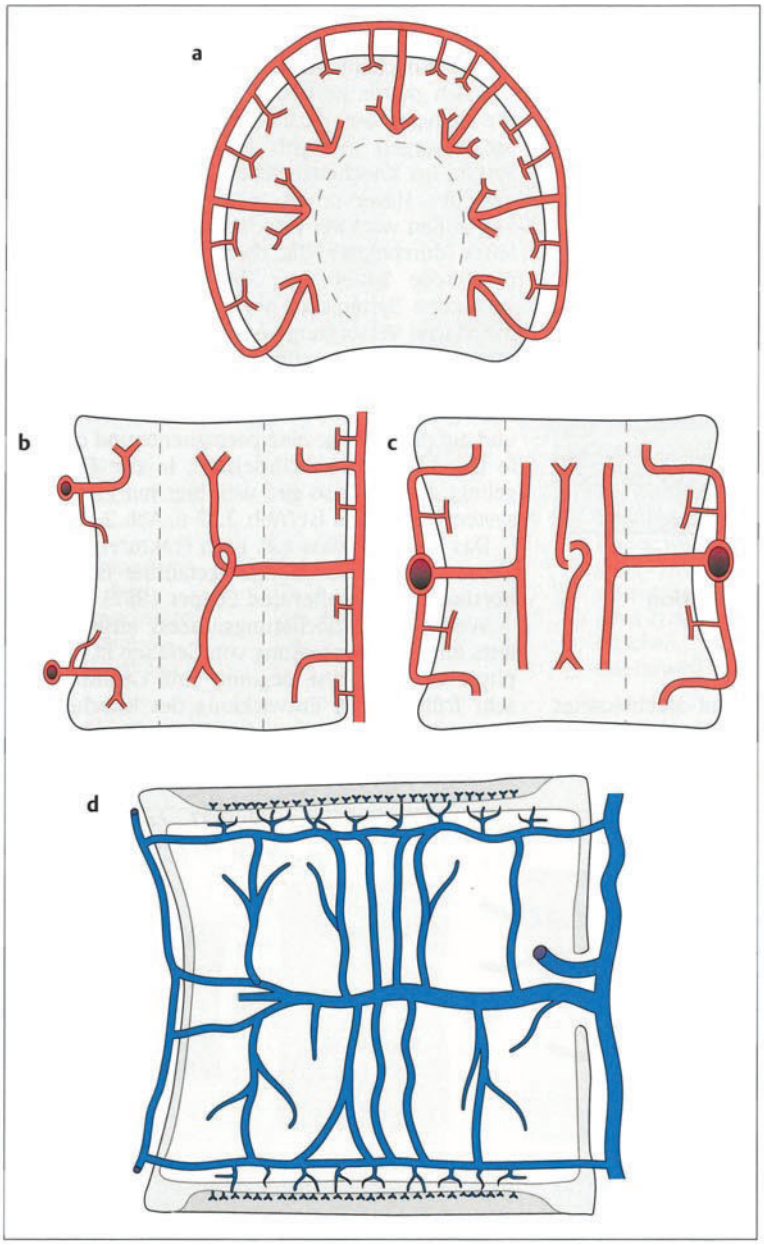


Abb. 2.**28** Arterielle Versorgung eines Wirbelkörpers. **a** transversaler und vertikaler Schnitt. **b** sagittaler Schnitt. **c** frontaler Schnitt. **d** sagittaler Schnitt, venöse Versorgung eines Wirbelkörpers.

treten, sind sogenannte metaphysäre Gefäße, was bedeutet, dass sie erst nach dem Abschluss des Knochenwachstums ihre Funktion erhalten.

Große Blutungen und Hämatome nach Frakturen weisen auf diese sehr gute Durchblutung des Knochens hin.

Die einzigen Bereiche des Knochens, die nicht durchblutet werden, sind die beiden Knochenenden, an denen der Knochen mit einer dünnen Schicht Knorpelgewebe (Gelenkknorpel) abgedeckt ist.

Im Übergangsbereich zwischen Knochen und Gelenkknorpel, dem subchondralen Knochenbereich, ändert sich die Durchblutung im Verlauf der Jahre häufiger. Im Bereich des Femurkopfs nimmt die Durchblutung vom Jugendalter bis zum 70. Lebensjahr um ca. 20% ab, danach jedoch wieder zu. Im Humeruskopf nimmt die Durchblu-

Abb. 2.28 Arterielle Versorgung eines Wirbelkörpers. **a** transversaler und vertikaler Schnitt. **b** sagittaler Schnitt. **c** frontaler Schnitt. **d** sagittaler Schnitt, venöse Versorgung eines Wirbelkörpers.

(Gelenkknorpel) abgedeckt

n zwischen Knochen und subchondralen Knochen- e Durchblutung im Verlauf Bereich des Femurkopfs ung vom Jugendalter bis ca. 20% ab, danach jedoch kopf nimmt die Durchblu-

tung bis zum 60. Lebensjahr um ca. 15% ab und danach nicht mehr zu. Bereiche, an denen das Gelenk am meisten belastet wird, weisen grundsätzlich mehr Gefäße auf als unbelastete bzw. weniger belastete Bereiche – und zwar in jedem Alter. So weist das Femur ca. 25% und der Humerus ca. 15% mehr Gefäße auf als andere Knochen. Die physiologischen Umbauprozesse nach der enchondralen Verknöcherung nehmen im Femur vom Jugendalter bis zum 70. Lebensjahr um 50% und im Humerus bis zum 60. Lebensjahr um ca. 30% ab. Danach steigen sie aber wieder an, und zwar bis ungefähr auf das Niveau des Jugendalters. Auch hier ist dieses Phänomen vor allem an den Stellen zu finden, an denen die Belastung am höchsten ist (Lane et al. 1977).

Innervation

Der Knochen zeigt eine reiche Innervation. Dabei befinden sich neben sehr vielen vegetativen Nerven im Bereich der Gefäße überall im gesamten Knochenbereich sensorische Nerven. Alle Nerven verlaufen zunächst parallel zu den Gefäßen und erreichen so den Bereich des Knochenmarks und das Endost. Von dort aus gelangen sie über die Volkmann'schen Kanäle und das Havers'sche System tief in den Knochen. Die sensorischen Nerven breiten sich darüber hinaus im gesamten Knochen aus.

Das Periost ist ebenfalls gut innerviert, so dass auch von hier aus Nerven in den Knochen gelangen. Im Knochen selbst sind überwiegend unmyelinisierte, aber auch wenige myelinisierte Nerven anzutreffen.

Über die Aufgaben der sensorischen Nerven im Knochen ist bisher wenig bekannt. Schmerzweiterleitung, Weiterleitung von Belastungsreizen, aber auch Steuerung des Knochenaufbaus bzw. -abbaus werden als mögliche Funktionen aufgeführt.

Die Anzahl der Nerven im Knochen kann stark variieren. Man hat festgestellt, dass z. B. bei einer Arthrose die Menge an Nerven und Gefäßen im subchondralen Knochenbereich deutlich zunimmt und diese sogar in die kalzifizierte Knorpelzone eindringen (Reimann und Christensen 1977).

Die vermehrte nervale und vaskuläre Versorgung liefert eine mögliche Erklärung für die Belastungsschmerzen, über die Arthrosepatienten häufig klagen.

Zusammenfassung: Durchblutung und Innervation des Knochens

Knochengewebe ist sehr gut durchblutet. Es wird über Gefäße versorgt, die über das Endost und das Periost in das Havers'sche und Volkmann'sche System und von dort aus in alle Bereiche des Knochens vordringen. Nur der Gelenkknorpel an den Epiphysen wird nicht durchblutet. Mit den Gefäßen gelangen auch vegetative Nerven in den Knochen. Zusätzlich innervieren sensorische (afferente) Nerven den gesamten Knochenbereich. Über die sensorischen Nerven ist der Knochen in der Lage, Informationen über die auf ihn einwirkenden Kräfte an das zentrale Nervensystem weiterzuleiten.

2.1.8 Physiologie: Regulation des Kalziumhaushalts

Auch Knochen ist, wie alle Gewebe unseres Körpers, abhängig von physiologischen Reizen. Be- und Entlastung sind die Reize, die der Knochen für eine physiologische Entwicklung benötigt. Belastung verursacht in der Diaphyse vor allem Biege- und Rotationskräfte, in den Epiphysen eine Verformung des Fasernetzes durch die dabei auftretende Kompression.

Ohne den ständigen Wechsel von Be- und Entlastung wäre der Knochen nicht in der Lage, seine Stabilität zu gewährleisten und damit seinen verschiedenen Funktionen nachzukommen. Die Regulation des Mineralgehalts und damit der Stabilität des Knochens ist jedoch nicht nur von Belastungsreizen, sondern ebenfalls von Hormonen, Vitaminen und damit von der Ernährung abhängig. Eines der ersten Zeichen von Qualitätsverlust des Knochens ist eine Demineralisierung, besser bekannt als Osteoporose. Die physiologischen Mechanismen zur Regulation des Kalziumhaushalts, pathophysiologische Veränderungen und die Anpassung des Knochens an veränderte Belastungen (höhere oder geringere) werden im Folgenden differenziert beschrieben.

Belastungsreize und piezoelektrischer Effekt

Die physiologischen Kräfte, die auf den Knochen einwirken, sorgen für Biegekräfte im Knochen. Diese Biegungen verursachen durch Veränderungen im kollagenen Netzwerk und der Grundsubstanz eine Änderung der elektrischen Spannung, den *piezoelektrischen Effekt*. Sind weniger negative Teilchen im betroffenen Knochenbereich, so werden die Osteoklasten zum Knochenabbau stimu-

liert. Steigt dagegen die Zahl der negativen Teilchen, bauen die Osteoblasten Knochen auf (Abb. 2.**29**). Auch die mechanische Verformung der Zellen selber hat einen stimulierenden Einfluss auf deren Aktivität.

Mehrere Untersuchungen haben nachgewiesen, dass gesteigerte Belastung, wie z. B. das Tragen von Lasten, aber auch Krafttraining eine größere Stabilität und eine höhere Mineralisierung des Knochens zur Folge haben.

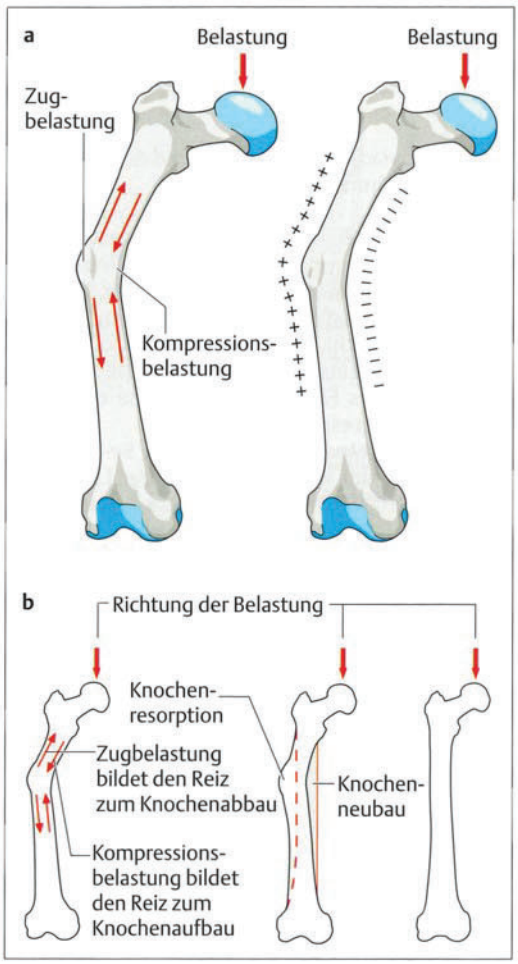


Abb. 2.**29** Belastungsreize auf den Röhrenknochen wirken in Form von Kompressions- und Zugkräften. Durch die Biegespannung entsteht der piezoelektrische Effekt, der die Knochenzellen zu Auf- und Abbau stimuliert.

Vitamine und Hormone

Ein konstanter Kalziumspiegel ist für unseren Körper von sehr großer Bedeutung. Der Körper versucht ständig, eine Kalziumkonzentration von ca. 2,4 mmol/l oder 100 mg/l im Blut beizubehalten. Kalzium ist zu 99 % im Knochenskelett gespeichert. Der restliche Anteil liegt hauptsächlich in ionisierter Form vor, wobei er unter anderem an Eiweiße im Blut gebunden ist. Eine geringfügige Menge ist in nichtionisierter Form in unserem Körper zu finden. Das über die Nahrung aufgenommene Kalzium wird entweder im Knochen gespeichert oder es verlässt den Körper über den Urin oder Stuhl.

Die Regulierung des Kalziumhaushalts, bei der nur das ionisierte Kalzium verwendet wird, ist von verschiedenen Faktoren abhängig:

- Vitamin D ermöglicht die Aufnahme von Kalzium aus der Nahrung.
- Kalzitonin ist für die Speicherung von Kalzium im Knochen verantwortlich.
- Das Parathormon kann dem Knochen Kalzium entziehen und die Resorption von Kalzium aus dem Vorurin erhöhen.

Vitamin D

Vitamin D kann nicht direkt über die Nahrung aufgenommen werden, sondern nur über eine Vorstufe in Form von 7-Dehydrocholesterol, das in tierischen Eiweißprodukten wie Eiern, Milch und Milchprodukten, Leber und Fisch vorhanden ist. Ein sehr bekannter Lieferant von Vitamin D_3 ist der Lebertran, der früher häufig, heute jedoch seltener eingenommen wird.

Neben Vitamin D_3 kann durch den Verzehr von Hefe und Pilzen auch Vitamin D_2 zugeführt werden. Beide Vitamine haben als wichtigste Vertreter des Vitamin D die gleiche biochemische Wirkung.

7-Dehydrocholesterol, eine Vorstufe des Vitamin D_3, wird unter dem Einfluss von UV-Strahlung in der Haut zu Vitamin D_3 bzw. Cholecalciferol umgewandelt und in Leber und Niere weiter aufbereitet. In der Leber erhält Cholecalciferol eine Hydroxylgruppe an der 25. Bindungsstelle und wird als 25-Hydroxycholecalciferol (25-OH-D_3) bezeichnet. In der Niere findet dann eine zusätzliche Hydroxylierung statt, bei der sich eine Hydroxylgruppe an die 1. Bindungsstelle bindet. Es entsteht 1,25-Hydroxycholecalciferol (1,25-$(OH)_2$-D_3). Das 1,25-Hydroxycholecalciferol wird zu den Darmzellen transportiert, wo es die Produktion von Eiweißen fördert. Die Eiweiße sind schließlich für die Aufnahme von Kalzium aus der Nahrung verantwortlich. In der Niere wird durch 1,25-Hydroxycholecalciferol au-

ßerdem die Resorption von Kalzium und Phosphaten aus dem Vorurin gewährleistet.

Da die Lebensdauer von Vitamin D_3 nur 2 – 5 Tage beträgt, ist die Funktion der Leber, große Mengen von 25-Hydroxycholecalciferol speichern zu können, für die Regulation des Vitamin-D-Haushalts und damit des Kalziumhaushalts ebenfalls sehr wichtig. Ein Vitamin-D-Mangel liegt jedoch selten vor, da der Mensch Vitamin D unter dem Einfluss von UV-Strahlung auch aus körpereigenem Cholesterin produzieren kann.

Ein Mangel an Vitamin D führt zu einem Kalziummangel im Knochen, weil einerseits durch den Vitamin-D-Mangel Kalzium im Dünndarm schlechter aufgenommen wird und andererseits Parathyroidhormon(PTH)-abhängig vermehrt Phosphat in den Nieren ausgeschieden wird, was sekundär zu Hyperparathyroidismus und Hypophosphatämie führt.

Dies hat dann wiederum eine Desorganisation der Wachstumsscheibe und dadurch eine Osteomalazie (Knochenerweichung) zur Folge (Demay 2006).

Kalzitonin

Kalzitonin wird auch Thyreokalzitonin genannt und in den C-Zellen der Schilddrüse produziert. Unter dem Einfluss von Kalzitonin wird die Aktivität der Osteoklasten und damit die Resorption von Kalzium aus den Knochen gehemmt. Gleichzeitig werden die Osteoblasten zum Knochenaufbau stimuliert, wobei Kalzium verbraucht wird und somit der Kalziumspiegel im Blut sinkt.

Die Menge des produzierten Kalzitonins ist abhängig von der Höhe der Kalziumkonzentration im Blut: Je höher der Kalziumspiegel im Blut ist, desto mehr Kalzitonin wird freigesetzt. Des Weiteren ist die Menge des produzierten Kalzitonins von Hormonen abhängig, die bei einem hohen Kalziumangebot der Nahrung im Magen-Darm-Trakt produziert werden.

Der Einfluss von Kalzitonin auf die Kalziumregulation ist bei Kindern von größerer Bedeutung als bei Erwachsenen, da der Knochenaufbau bei Kindern intensiver ist und schneller abläuft.

Parathormon

Das Parathormon wird in der Nebenschilddrüse (Glandula parathyroidea) gebildet und besitzt eine sehr kurze Lebensdauer von einer halben Stunde. Es stimuliert zunächst die Osteozyten zur Freisetzung von Kalzium und Phosphaten. Dadurch werden die Osteoklasten zum Knochenabbau und damit zur Freisetzung von Kalzium aktiviert. Gleichzeitig werden die Osteoblasten in ihrer Aktivität gehemmt.

Die Kalziumkonzentration im Blut ist direkt verantwortlich für die Menge an Parathormon, die freigesetzt wird. Verringert sich die Kalziumkonzentration im Blut, wird vermehrt Parathormon produziert und infolgedessen Kalzium aus dem Knochen freigesetzt. Erhöht sich dagegen der Kalziumspiegel, so wird die Aufnahme von Eiweißen in die Nebenschilddrüse gehemmt und damit die Produktion von Parathormon gesenkt. Die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen wird somit reduziert.

Um zu vermeiden, dass zu viel freigesetztes Kalzium über den Urin ausgeschieden wird, sorgt das Parathormon außerdem dafür, dass die Resorption von Kalzium aus dem Vorurin erhöht und demgegenüber die Ausscheidung von Phosphaten stimuliert wird. Das Parathormon gewährleistet, dass nur ganz geringe Mengen (5 – 10%) Kalzium über den Urin ausgeschieden werden.

Zusammenfassung: Regulation des Kalziumhaushalts

Knochen ist für den Erhalt seiner Stabilität und damit für seine Aufgabe als Schutz- und Stützgewebe auf einen ausreichenden Mineraliengehalt angewiesen. Dazu muss der Kalziumhaushalt reguliert werden. Die Mineralisierung ist abhängig vom Wechsel von Be- und Entlastungsreizen: Eine hohe Belastung verursacht eine Zunahme der Mineralisierung, eine geringe Belastung dagegen eine Abnahme. Die Mineralisierung ist auch von Vitaminen und Hormonen abhängig: Vitamin D ermöglicht die Aufnahme von Kalzium aus der Nahrung, wodurch der Körper Kalzium im Knochen speichern kann. Kalzitonin erhöht die Aktivität der Osteoblasten und senkt die Aktivität der Osteoklasten, wodurch die Mineralisierung des Knochens erhöht wird. Das Parathormon dagegen steigert die Aktivität der Osteoklasten und hemmt die Aktivität der Osteoblasten. Hierdurch entsteht eine Demineralisierung des Knochens.

2.1.9 Pathophysiologie: Demineralisierung, Osteoporose und Alterung

Unterbelastung oder Immobilisation sind charakteristische Beispiele für eine unphysiologische Beanspruchung des Knochens. Schon nach sehr kurzer Immobilisationszeit tritt eine Demineralisierung des Knochens und damit Osteoporose auf (Abb. 2.**30**).

Nach einer Immobilisationszeit von vier Wochen ist bereits erkennbar, dass ca. 340 mg Kalzi-

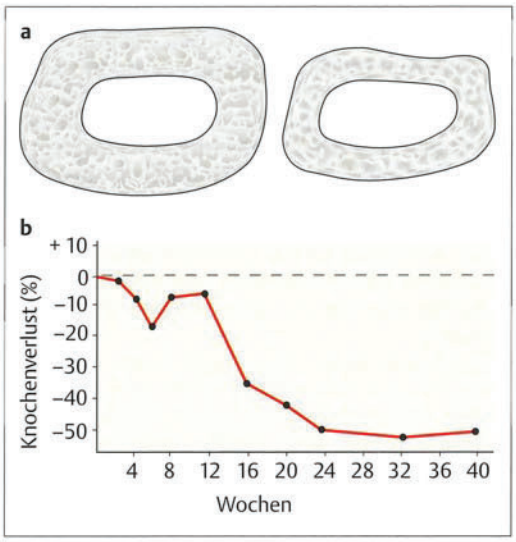


Abb. 2.**30** Immobilisationsosteoporose: Knochenabbau innerhalb von wenigen Wochen am Beispiel eines Röhrenknochens eines Hundes.

um pro Tag mit dem Urin ausgeschieden werden, während die physiologische Konzentration bei 180 mg pro Tag liegt. Im Verlauf des Alterungsprozesses ist ein geringer Verlust von Kalzium aus dem Knochen physiologisch. Nach dem vierzigsten Lebensjahr verliert man ca. 0,5 – 1,5 % Kalzium pro Jahr. Steigt der Kalziumverlust jedoch auf 3 – 4 %, entsteht eine Osteoporose. Man spricht in diesem Fall von sogenannten *Fast Loosers*.

Als Prophylaxe wird eine Zufuhr von Vitamin D und ca. 1000 mg Kalzium pro Tag empfohlen, wobei die Kalziumgabe bei Frauen nach der Menopause auf ca. 1500 mg pro Tag steigen sollte. Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die meisten Menschen nur ca. 600 – 800 mg Kalzium pro Tag zu sich nehmen (Dietl 1995).

Alterung

Wie bereits oben erwähnt, ist das größte und sicherlich auch das bekannteste Problem hinsichtlich der Alterung der Knochen die Osteoporose. Bei der Osteoporose nehmen die Knochendichte und -masse durch Resorptionsvorgänge ab. Der Grund hierfür ist, dass die Aktivität der Osteoklasten im Alter zu- und die der Osteoblasten abnimmt. Osteoporose kommt häufiger bei Frauen als bei Männern vor, obwohl man inzwischen beobachtet, dass die Anzahl der Männer, die unter Osteoporose leiden, stetig zunimmt. Eine andere Veränderung im Knochen, die geschlechtsunabhängig ist, ist die Osteomalazie, die durch eine schlechtere bzw. geringere Mineralisierung des Knochens verursacht wird. Das bedeutet, dass hier die Knochenmasse bzw. die Knochendichte nicht verloren geht, sondern dass das kollagene Netzwerk im Knochen nicht mehr ausreichend durch Mineralien (Kalziumphosphaten) stabilisiert wird.

Der verstärkte Abbau des Knochens kann verschiedene Ursachen haben:

1. Eine geringere Vitamin-D_3-Konzentration im Blut im Alter (Bidlack et al. 1988), wodurch im Darm weniger Kalzium aus der Nahrung resorbiert wird. Hierdurch muss der Körper, um die Kalzium spiegel im Blut stabil zu halten, Knochen abbauen, damit mehr Kalzium freigesetzt wird.
2. In der Menopause wird die Menge an Östrogen geringer, wodurch die Konzentration von Parathormon zunimmt und die des Kalzitonins abnimmt. Kalzitonin hemmt die Osteoklastenaktivität und fördert die Osteoblastenaktivität. Parathormon dagegen stimuliert die Osteoklastenaktivität und hemmt die Osteoblastenaktivität.
3. Die Gabe von steroidhaltigen Medikamenten (Entzündungshemmer) führt zu einer verstärkten Osteoklastenaktivität und einer reduzierten Osteoblastenaktivität.
4. Eine Hyperparathyriodea, wodurch der Knochenabbau aufgrund der Zunahme des Parathormons beschleunigt wird.
5. Eine Hypoparathyroidea, wodurch die Kalziumresorption im Darm abnimmt.
6. Ein Bewegungs- bzw. Belastungsmangel, wodurch die Aktivität der Knochenzellen (Osteoblasten) abnimmt.

Eine große Gefahr bei Osteoporose als auch Osteomalazie sind spontan Frakturen.

Bei der Osteoporose ist der Mineraliengehalt der Knochen geringer, die Markhöhlen werden größer. Der Mineralienzusammensetzung im Blut und Urin ist aber weiterhin normal.

Die Knochenmasse nimmt sowohl bei Männern als auch bei Frauen bis zum ca. 35. Lebensjahr zu. Danach verlieren Frauen in den nächsten 25 Jahren ca. 25 % und Männer ab dem 50. bis 55. Lebensjahr ca. 12 % ihre Knochenmasse.

Bei älteren Personen findet man Osteozytenlakunen und eine amorphe Mineralienablagerung in den Havers'schen Kanälen(Kenney 1985).

Die Osteonen werden kleiner und die Menge der Zementlinien nimmt zu.

Nach Aussagen von Giansiracusa und Mitarbeiter (Giansiracusa et al. 1978) ist Osteoporose nicht durch einen Kalziummangel in der Nahrung oder durch eine verringerte Mineralisierung des Knochens bedingt, sondern durch eine verstärkte end-

ostale Resorption, die größer ist als die Neubildung von Osteonen.

Diese Veränderungen kann man in der Spongiosa bereits ab dem 35. Lebensjahr beobachten, in der Kompakta dagegen erst ab dem 40. Lebensjahr. Die Knochenmasse nimmt ca. 0,5% pro Jahr ab. Nach der Menopause steigt dieser Wert auf 2% bis 8% an.

Männer besitzen normalerweise eine größere Knochenmasse als Frauen.

Eine gestörte Kalziumresorption kann verursacht werden durch:

- Vitamin-D-Mangel
- Darmstörungen, wodurch Kalzium nicht oder nur mangelhaft resorbiert wird
- Nierenerkrankungen
- Lebererkrankungen

Kalziumgabe

Um eine ausreichende Menge an Kalzium zu erhalten und damit für eine gute Knochenstabilität zu sorgen, wird immer wieder zum Verzehr von Kuhmilch und Milchprodukten geraten. Ob diese Empfehlung jedoch wirklich ohne Weiteres zu akzeptieren ist, erscheint mir fraglich. Dagegen spricht, dass Tiere, Vegetarier und ein sehr großer Teil der Weltbevölkerung nicht unter Osteoporose leiden, obwohl sie keine oder kaum Kuhmilch zu sich nehmen. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Vegetariern die Kalziumkonzentration im Urin deutlich niedriger war als bei Personen, die sich nicht vegetarisch ernähren. Des Weiteren konnte bei Vegetariern eine höhere Knochendichte und ein selteneres Auftreten von Osteoporose und Knochenfrakturen nachgewiesen werden. Hier stellt sich die sehr viel grundsätzlichere Frage, ob ein Mensch überhaupt Kalzium aus der Milch aufnehmen kann. Positive Angaben gehen von einer Kalziumresorption von 30% aus, weniger positiven Aussagen zufolge ist der Mensch in keiner Weise in der Lage, Kalzium aus der Milch zu resorbieren. Aus der Literatur ist weiter zu entnehmen, dass der Konsum von tierischen Eiweißen dazu führt, dass der pH-Wert in unserem Körper deutlich absinkt. Ob dies beim Trinken von Kuhmilch ebenfalls geschieht, wird diskutiert. Einige Autoren sind der Meinung, dass Milch die gleichen Auswirkungen wie alle anderen tierischen Eiweiße hat und zur Senkung des pH-Wertes führt. Andere Autoren vertreten dagegen die These, dass Milch eine mehr neutrale Reaktion in unserem Körper verursacht. Zur Neutralisierung des gesenkten pH-Wertes bzw. zur Aufrechterhaltung des Neutralwertes muss der Körper Basen rekrutieren. Die vom Körper verwendeten Basen sind u. a. Kalziumphosphate aus dem Knochen. Die Folge dieses Vorgangs ist natürlich eine Demineralisierung des Knochens. Die Reaktionen unseres Körpers auf tierische Eiweiße wurde in einer umfassenden Untersuchung von A. Wachmann und Mitarbeiter aufgezeigt und später von Abelow bestätigt (Abelow et al. 1992, Dietl 1995, Ellis et al. 1972, Wachmann et al. 1968, Willet 1994).

Daraus ist zu schließen: Milch kann sicherlich nicht als einzige und beste Kalziumprophylaxe angesehen werden. Auch durch den Verzehr von beispielsweise Obst und Gemüse können wir sehr viel Kalzium aufnehmen.

Östrogenbehandlung

Auch die immer wieder erwähnte Behandlung mit Östrogenen ist umstritten. Da der Körper bei einem hohen Östrogenspiegel vermehrt Kalzium speichern kann, werden Frauen in der Menopause zur Prophylaxe und Therapie auch mit Östrogenen behandelt. In nicht industrialisierten Ländern, in denen eine medizinische Versorgung kaum gewährleistet ist, erhalten vergleichbare Frauen jedoch keine Östrogene und zeigen trotzdem deutlich weniger Osteoporose. Diese Tatsache lässt den Schluss zu, dass die Osteoporoseprävention auch durch eine ausgewogene und naturbelassene Ernährung und normale körperliche Belastung gefördert werden kann.

Zu beachten ist außerdem die Tatsache, dass die künstlich zugeführten Mengen an Östrogenen das Risiko für Brust- und Gebärmutterkrebs deutlich erhöhen (Isales et al. 2007).

Ob die Menopause und der dadurch entstehende Östrogenmangel tatsächlich als Hauptursachen für Osteoporose anzusehen sind, ist fraglich in Anbetracht dessen, dass in anderen Teilen der Welt deutlich weniger Frauen an Osteoporose erkranken als in den industrialisierten Ländern und außerdem auch immer mehr Männer an Osteoporose leiden.

Einfluss von Medikamenten auf die Knochendichte

Steroidale Entzündungshemmer (Glukokortikoide)

Nehmen Patienten über einen längeren Zeitraum steroidale Entzündungshemmer, meist Kortisonpräparate (Glykokortikoide), ein, erhöht sich das Risiko, an einer Osteoporose zu erkranken. Denn eine der schwersten und bekanntesten Nebenwirkungen von Kortison ist, dass es neben einem negativen Einfluss auf Leber und Nieren auch die

Knochendichte verringert, also eine Osteoporose begünstigt. Bereits bei einer Einnahmedauer von ca. einem Jahr verliert der Knochen ca. 12% seiner Masse und noch weitere ca. 3% bei einer Einnahme über ein Jahr hinaus.

Diese Medikamente beeinflussen die Knochendichte und -stabilität sowohl direkt als auch indirekt. Eine indirekte Wirkung von Kortison ist z. B., dass es die Synthese und Ausscheidung von Sexualhormonen hemmt, die, wie oben bereits erwähnt, für die Knochenbildung essenziell sind. Zudem hemmt Kortison die Kalziumresorption in den Nierentubuli und in der Mukosa des Dünndarms. Dabei kann sogar ein Hyperparathyroidismus entstehen.

Eine direkte Wirkung der steroidalen Entzündungshemmer ist, dass sie die Osteoblasten und damit den Knochenaufbau hemmen (Kim et al. 2007).

Immunsuppressiva

Noch weitaus gravierender ist die Wirkung von Immunsuppressiva (Chemotherapie) auf die Knochendichte. Im Gegensatz zu Kortison, das nur eine relativ langsame Abnahme der Knochendichte und -stabilität verursacht, wird der Knochen unter dem Einfluss von Immunsuppressiva sehr schnell abgebaut. Grund hierfür ist, dass Immunsuppressiva sowohl das Zellwachstum als auch die Differenzierung zu Osteoblasten sehr stark hemmen, so dass die Knochenmasse sowohl in der Spongiosa als auch im Bereich der Kortikalis stark abnimmt (Tamler und Epstein 2006).

Interessant ist auch, dass ein Mittel, das in den letzten Jahren oft und gerne in der Schönheitschirurgie eingesetzt wird, das sogenannte Botox, auch eine deutlich nachweisbare und irreversible Osteoporose verursacht. Dies lässt sich dadurch erklären, dass durch Botox die Muskelaktivität lokal zum Erliegen kommt, wodurch der Knochen an diesen Stellen weniger belastet und infolgedessen die Zellaktivität (Osteoblasten) weniger gefördert wird. Obwohl der Einfluss von Botox auf die Muskeln reversibel ist, scheinen die Wirkung auf die Knochen irreversibel zu sein (Grimston et al. 2007).

Autoimmunerkrankungen

Bei Autoimmunerkrankungen, wie z. B. Rheuma (PCP), psoriatische Arthritis, Morbus Bechterew, Morbus Crohn usw., wird verstärkt TNF (= Tumor-Nekrose-Faktor) gebildet. TNF verstärkt zum einen (als proentzündliches Zytokin) Entzündungsprozesse und zum anderen stimuliert es die Bildung und Aktivität von Osteoklasten. TNF regt die Knochenmarkszellen im Knochenmark zur Synthese von Monozyten an, die über das Gefäßsystem zum Ort der Entzündung transportiert werden. Dort wandeln sie sich zu Makrophagen und Osteoklasten um.

Über die Blutbahn gelangen die Osteoklasten schließlich auch in die Gelenkkapsel und greifen von dort aus den Knochen und den Gelenkknorpel an. Interferon α hemmt die Bildung von Osteoklasten im Knochenmark (Schwarz et al. 2006).

Merke

Eine neuere Bezeichnung für Autoimmunerkrankungen ist Immune-mediated inflammatory disorders (IMIDS).

Regeneration: Ernährung und Bewegung

Vielleicht liegt eine Ursache für die häufiger auftretende Osteoporose in europäischen Ländern darin, dass unsere Nahrung nicht mehr die notwendigen Mengen an Vitaminen und Mineralien enthält. Eine weitere Ursache besteht sicherlich darin, dass sich viele Menschen zu selten und zu wenig körperlich betätigen. Untersuchungen haben gezeigt: Je stärker Knochen physiologisch belastet werden, desto größer ist die Mineralisierung, die Knochendicke und damit die Stabilität des Knochens. Dagegen nimmt die Dicke des Knochens ab, je weniger man belastet (Sabo et al. 1995). Patienten mit Koxarthrose oder Gonarthrose bekommen von Ärzten und Therapeuten z. B. häufig die Empfehlung, zur Schonung ihrer Gelenke mehr Fahrrad zu fahren. Der Nachteil dieser Aktivität ist jedoch die geringe Reizintensität, so dass die Demineralisierung der Knochen der unteren Extremität weiter fortbesteht.

Damit die Knochen ausreichend axiale Belastung erhalten und die Mineralisierung des Knochens stimuliert wird, sollten Patienten mit Koxarthrose oder Gonarthrose regelmäßig gehen. Günstig ist, die Belastung der Gelenke durch den Gebrauch von ein oder zwei Gehstützen zu verringern.

Die Gabe von Kalzitonin zur Behandlung der Osteoporose hat gezeigt, dass dessen Einfluss auf der Frakturprävention sehr gering ist und der Effekt auch nur kurz anhält (Isales et al. 2007). Auch die Gabe von Fluor hat gezeigt, dass die Knochendichte zwar zunimmt, aber gleichzeitig auch die Anzahl der Hüftfrakturen – und zwar deutlich (Isales et al. 2007). Neu in der Osteoporosetherapie ist die Gabe von Bisphosphonaten, die primär den Knochenabbau durch die Osteoklasten hemmt.

Dass Belastung auf unsere Knochen wichtig ist, damit sie ihren normalen Aufbau und ihre Stabilität behalten, zeigen auch Untersuchungen aus der Raumfahrt: Bei Raumfahrern nimmt die Knochendichte um ca. 1 – 2 % pro Monat ab. In der Schwerelosigkeit resorbieren die Osteoklasten verstärkt Knochen, woraufhin der Kalziumspiegel im Urin zunimmt. Außerdem wird der Aktivität und der Bildung von Osteoblasten schon während eines sechsmonatigen Aufenthalts stark gehemmt. Ferner konnte man beobachten, dass das kollagene Netzwerk verstärkt Crosslinks aufweist (Saxena et al. 2007).

Zusammenfassung: Demineralisierung und Osteoporose

Immobilisation führt in sehr kurzer Zeit zu einer starken Demineralisierung und damit zur Inaktivitätsosteoporose. Pathophysiologische Veränderungen im Knochen verursachen ebenfalls Osteoporose. Als weitere Ursachen sind der Alterungsprozess, bei Frauen aufgrund der gesenkten Östrogenproduktion in der Menopause, aber auch der Konsum großer Mengen von tierischen Eiweißen anzusehen. Die genannten Faktoren haben eine gesenkte Belastbarkeit des Knochens zur Folge. Die Regeneration der Knochen kann durch eine Steigerung der Mineralisierung bewirkt werden. Sie ist einerseits von der Qualität unserer Nahrung, andererseits von der Menge an physiologischen Belastungsreizen abhängig. Die Regeneration kann durch eine ausgewogene Ernährung und mithilfe von Training bzw. Rehabilitation gefördert werden. Über die Nahrung wird dem Körper Kalzium zur Verfügung gestellt, das durch physiologische Belastungsreize vermehrt in die Knochen eingelagert werden kann. Die Belastbarkeit des Knochens steigt wieder.
Östrogene zur Therapie der Osteoporose bzw. zu ihrer Prävention sind in ihrer Wirkung sehr differenziert zu sehen. Zwar hat dieses Hormon eine stimulierende Wirkung auf die Osteoblasten, aber gleichzeitig birgt es ein stark erhöhtes Risiko für Brust- und Gebärmutterhalskrebs. Die Frage ist auch, warum Männer Osteoporose bekommen und warum Frauen aus anderen Teilen der Welt keine Osteoporose bekommen.
Medikamente wie steroidale Entzündungshemmer und vor allem Zytostatika führen sehr schnell zu einer sehr ausgeprägten Osteoporose. Auch Botox kann eine lokale Osteoporose auslösen.
Bei Autoimmunerkrankungen kommt es durch eine verstärkte Bildung von Makrophagen und Osteoklasten zu einem verstärkten Knochenabbau.

Merke

Eine Osteoporosetherapie sollte das Training des Bewegungsapparates durch adäquate Belastung zum Ziel haben und eine Ernährungsberatung im Sinne einer ausgewogenen, naturbelassenen Nahrung enthalten.

2.1.10 Knochenheilung

Knochenheilung ist ein Prozess, der normalerweise mit einer größeren Geschwindigkeit vonstatten geht als in den meisten anderen Geweben unseres Bewegungsapparates. Der Grund liegt darin, dass die Stabilität des Skeletts für Menschen von essenzieller Bedeutung ist. Für Tiere stellt sie eine Lebensnotwendigkeit dar, da ohne Stabilität keine Mobilität und damit fast kein Überleben möglich wäre.

Hämatom

Nach einer Fraktur entsteht normalerweise ein großes Hämatom, da nicht nur der reich durchblutete Knochen, sondern auch viele Weichteilstrukturen und damit viele Gefäße verletzt worden sind. Es kommt zu einer Ansammlung von geronnenem Blut, totem Knochengewebe, nekrotischem Knochenmark und zerstörtem Weichteilgewebe im Frakturgebiet. Obwohl oft behauptet wird, dass die Gerinnung dieses Hämatoms für die Knochenheilung entscheidend sei, weil sich hierdurch der Kallus entwickeln könne, ist ein solcher Zusammenhang eher infrage zu stellen, denn Knochenheilung findet z. B. auch bei Patienten mit Hämophilie (Blutern) statt, obwohl bei ihnen keine Gerinnung des Hämatoms erfolgt.

Das Hämatom weitet sich bis zum Frakturspalt aus, wo es dann durch Granulationsgewebe ersetzt wird. In dieses Gewebe produzieren Fibroblasten Kollagen Typ III und Grundsubstanz.

Etwas entfernt vom Frakturspalt beginnt das Periost einen periostalen Kallus zu bilden, um mehr Stabilität im Frakturgebiet zu erreichen (Claes und Augat 2005).

Durch die Anoxie – die durch die Gefäßverletzung entstanden ist – bilden sich auch sehr viele Chondroblasten, die anfangen, ihre knorpelige Matrix zu produzieren und auf diese Weise den Knorpelkallus zu bilden.

Entzündungsreaktion

In das Verletzungsgebiet wandern Makrophagen, Leukozyten und Mastzellen ein, die für die Freisetzung von Schmerz- und Entzündungmediatoren, wie z. B. Bradykinin, Prostacyclin, Thromboxan, Substanz P, Histamin und Prostaglandin-2, verantwortlich sind. Durch die Entzündungsmediatoren wird eine Entzündungsreaktion verursacht, womit die Wundheilung ihren Anfang nimmt.

Resorption

Gleichzeitig werden Makrophagen und Osteoklasten aktiv, indem sie das zerstörte Weichteil- und Knochengewebe als Fremdkörper erkennen und phagozytieren bzw. resorbieren. Die Resorption wird dadurch ermöglicht, dass es durch die Verletzung der Gefäße zu einer Ischämie und damit zum Zelluntergang kommt. Dies führt zu einer Freisetzung von verschiedenen lysosomalen Enzymen, wie z. B. Kollagenase, das die kollagenen Fasern angreift, und zur Freisetzung von anderen Enzymen, die die Matrix angreifen.

Wundkontraktion

Als nächstes gelangen Mesenchymzellen in das Verletzungsgebiet, wo sie sich zu Fibroblasten, Chondroblasten und Osteoblasten entwickeln. Zu Beginn eines Wundheilungsprozesses besitzen die neu gebildeten Fibroblasten im Allgemeinen kontraktile Eigenschaften und werden deswegen Myofibroblasten genannt. Während des Heilungsprozesses eines Knochens sind sie dort zu finden, wo die Stabilität des heilenden Gewebes wiederhergestellt werden muss (Wundkontraktion).

Revaskularisierung

Das Frakturgebiet wird dann, ausgehend vom umliegenden Gewebe, Schritt für Schritt revaskularisiert. Die vorhandenen Fibroblasten, Chondroblasten und Osteoblasten synthetisieren das sogenannte Granulationsgewebe, das die Fraktur überbrückt. Nach ca. 3 bis 4 Tagen entwickelt sich nun um die Fraktur eine Weichteilhülle, die man *Weichteilkallus* nennt. Die Weichteilhülle wird von Fibroblast-ähnlichen Zellen, die aus dem Kambium des Periosts expandieren, gebildet (Bourque et al. 1997).

Nachdem sich dieser Weichteilkallus gebildet hat, ist der Entzündungsprozess normalerweise beendet.

Granulation

In das Granulationsgewebe wird zu Beginn Kollagen Typ I, II und III angelegt, wobei es sich bei dieser weichen Struktur vor allem um Kollagen Typ I handelt. Der Weichteilkallus wird dann von Chondroblasten durch Knorpelgewebe (Knorpelkallus) bzw. eine Knorpelhülle ersetzt. Hierfür benötigt das Gewebe manchmal einen Monat, um die Frakturteile zu stabilisieren, so dass auf diese Weise eine interne Fixation entsteht. Das gesamte Frakturgebiet wird damit ruhiggestellt und ist gegen erneute Verletzungen geschützt.

Mineralisierung

Die Chondroblasten durchlaufen einen Prozess von Reifung, Hypertrophie und Kalzifizierung. Durch Letztere wird die Diffusion verhindert, wodurch ein Sauerstoffmangel (Hypoxie) entsteht.

Die Zellen beginnen nun, „Hypoxia Inducible Factors" (HIF) zu aktivieren, was dazu führt, dass der Gefäßwachstumsfaktor VEGF verstärkt produziert wird. Die darauffolgende Angiogenese sorgt dafür, dass die Chondroblasten von Osteoblasten ersetzt werden (Wang et al. 2007, Provot und Schipani 2007; s. auch Kap. 2.1.5 Knochenbildung. Mit den Gefäßen wandern auch Osteoklasten in das Frakturgebiet ein, die ebenfalls Stoffen freisetzen, die die Angiogenese fördern (Cackowski et al. 2007). Bisphosphonate (s. oben) – die heutzutage immer öfter als Osteoporosetherapie eingesetzt werden – hemmen die Angiogenese.

Danach wird dann der Kallus, durch das Einwachsen von Gefäße und eine daraus entstehende Übergang von Chondroblasten zu Osteoblasten, mithilfe des Mineralisierungsprozesses, durch den *harten Kallus* ersetzt, was in der Regel zwei Monate dauert. Es entsteht jetzt eine Struktur von mineralisiertem Knorpel, die im Laufe der Zeit über den Prozess der *enchondralen Verknöcherung* in Knochen umgebaut wird. Sie ist mit dem Primitivknochen vergleichbar, der zu Beginn des Verknöcherungprozesses gebildet wird. Allmählich bildet sich nun das Havers'sche System aus, wobei gleichzeitig mithilfe der Osteoklasten überflüssiges Knochenmaterial abgebaut wird. Periost und Endost wachsen jeweils wieder zusammen. Der Knochenauf- und -abbau wird durch die auf den Knochen einwirkenden physiologischen Belastungsreize reguliert. Letztendlich ist der Knochen wieder vollständig als eine homogene Knochenstruktur durchbaut, in der kaum Narben zu entdecken sind. Der gesamte Prozess der Knochenheilung steht unter dem ständigen Einfluss von verschiedenen Wachstumshormonen, die hier nicht weiter besprochen werden.

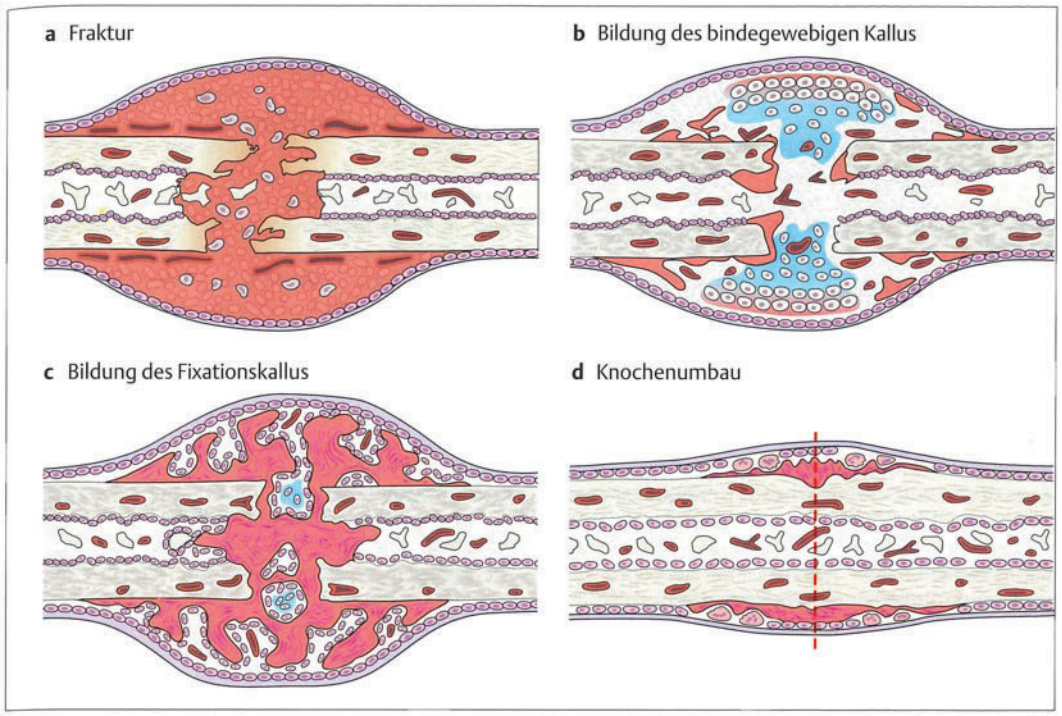


Abb. 2.**31** Phasen der Knochenneubildung nach einer Fraktur.

Die Knochenheilung läuft in ähnlicher Weise ab wie die Heilung in allen übrigen Bindegeweben (Abb. 2.**31**).

Sie durchläuft die gleichen Wundheilungsphasen. Die erste Phase der Knochenheilung wird als *Entzündungsphase* bezeichnet, die im Gegensatz zu anderen Bindegewebsformen sehr kurz ist. Sie dauert zumeist nur drei bis vier Tage. In dieser Phase wird das Frakturgebiet durch Granulationsgewebe überbrückt.

Als nächstes folgt die *Proliferationsphase*. In dieser Phase gehen die vorhandenen Bindegewebszellen zur Synthese über. Hier wird in großen Mengen Kollagen synthetisiert, vor allem Kollagen Typ I, II und III, wobei Typ I den größten Anteil ausmacht. Es wird jetzt knorpelähnliches Gewebe synthetisiert.

Bei der letzten Phase der Knochenheilung handelt es sich schließlich um die *Umbauphase*. Hier wird das knorpelähnliche Gewebe langsam durch normales Knochengewebe ersetzt.

Komplikationen bei der Knochenheilung führen zu einer *Delayed union* oder *Non-union*. Es entwickelt sich eine *Pseudarthrose*. Die Ursache für das Entstehen einer Pseudo-Arthrose ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Die Erklärungsmodelle variieren von zu hoher oder zu niedriger Belastung im Frakturgebiet bis hin zu einem Mangel an Vitamin A und D oder zu hoher Dosierung dieser Vitamine. Aber auch Medikamente wie Kortikosteroide und Antikoagulanzien werden als Verursacher erwähnt. Diabetes oder eine Denervierung des Knochens gelten als weitere negative Faktoren. Das Phänomen der Pseudarthrose stellt insgesamt ein noch nicht geklärtes Rätsel dar.

Einflüsse auf der Knochenheilung

Viele verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass die Knochenheilung von mechanischen Belastungen im Frakturgebiet abhängt. Neben diesen Belastungen sind aber auch Faktoren wie pH, pO_2, hydrostatische Druck, Flüssigkeitsstrom, osmotischer Druck und elektrokinetische Phänomene entscheidend. Man kann die Knochenheilung aber auch durch elektrischen Strömen, elektromagnetische Feldern und Ultra-Schall positiv beeinflussen.

Mechanische Belastung

Belastungen von <5% und ein hydrostatischer Druck von <0,5 MPa stimulieren die desmale Kno-

chenbildung. Belastungen von 5 – 15 % und ein hydrostatische Druck von > 0,15 MPa fördert dagegen die enchondrale Knochenbildung. Werden die Belastungen allerdings sehr hoch (> 15 %), so wird eher ein fibröses Gewebe gebildet, was dann die Entstehung von Pseudo-Arthrosen zur Folge hat. Auch die Bewegungsamplituden im Frakturgebiet sind mit entscheidend: So sieht man, dass bei Bewegungsamplituden von 400 mm/s mehr Knochenmineralien gebildet werden als bei 2 – 40 mm/s.

Goodship (2005) beschreibt, dass niedrig dosierte Belastungen (geringer als im Alltag) mit einer Frequenz von 30 Hz die Osteogenese stimulieren.

Fixierungen von Frakturen (z. B. Plattenfixation) mit einen sehr hohen Steifigkeit und eine daraus resultierende geringe interfragmentäre Bewegung verzögern die Knochenheilung. Umgekehrt zeigen Fixierungen mit einer geringeren Steifigkeit einen stimulierenden Effekt auf die Knochenheilung. Des Weiteren hat Goodship festgestellt, dass der Abstand zwischen den Frakturteilen auch eine entscheidende Rolle bei der Frakturheilung spielt. Ein großer Abstand und ein großer interfragmentärer Bewegungsspielraum sorgen für die Bildung von Pseudoarthrosen. Optimal sind kleine Bewegungen von ca. 0,15 – 0,5 mm mit einer Frequenz von 25 – 50 Hz und einem Frakturabstand von ca. 1 mm (Goodship 2005). Hierdurch werden die Proliferation und der Metabolismus der Zellen vergrößert. Zudem wird mehr Prostaglandin produziert, damit eine Entzündungsreaktion und damit die Wundheilung optimal stattfinden können. Folglich beeinflussen die Gabe von Prostaglandinhemmern (Entzündungshemmer) diese Prozesse negativ. Die Belastungsreize müssen schon sehr früh während der Knochenheilung gesetzt werden. Werden die Belastungsreize beispielsweise erst 4 Wochen nach dem Knochenbruch gesetzt, so zeigen sie keinen Effekt mehr (Goodship 2005).

Therapeutische Reize auf die Frakturheilung

Elektrische und elektromagnetische Felder (EF und EMF) haben einen Einfluss auf die transmembranen Kanäle und erleichtern deren Interaktionen mit Transmembranrezeptoren. Durch diese Wirkung auf die Kanäle wird mehr Kalzium in die Zelle transportiert und Kalmodulin aktiviert. Die Rezeptoren, die aktiviert werden, sind vor allem der Parathyroidhormon(PTH)-Rezeptor und der Adenosine-A_{2A}-Rezeptor.

EF und EMF verbessern und beschleunigen die Knochenheilung nachweislich. So sieht man, dass im Knorpelgewebe während der Knochenheilung sich die Produktion von Kollagen Typ II verdoppelt und die der extrazellulären Matrix verdreifacht (Aaron et al. 2006). Auch die anschließende enchondrale Verknöcherung läuft schneller ab, weil die Reifung, die Hypertrophie und die Kalzifizierung der Chondroblasten beschleunigt werden (Abb. 2.**32**). Es hat sich aber bei diesen Untersuchungen gezeigt, dass EF und EMF vor allem in den ersten Tagen nach der Fraktur eingesetzt werden sollten. Werden diese Reize erst nach dem 9. Tag eingesetzt, zeigen sie keinen positiven Einfluss auf der Frakturheilung (Aaron et al. 2006). EMF stimuliert die Produktion von IGF-2-mRNA

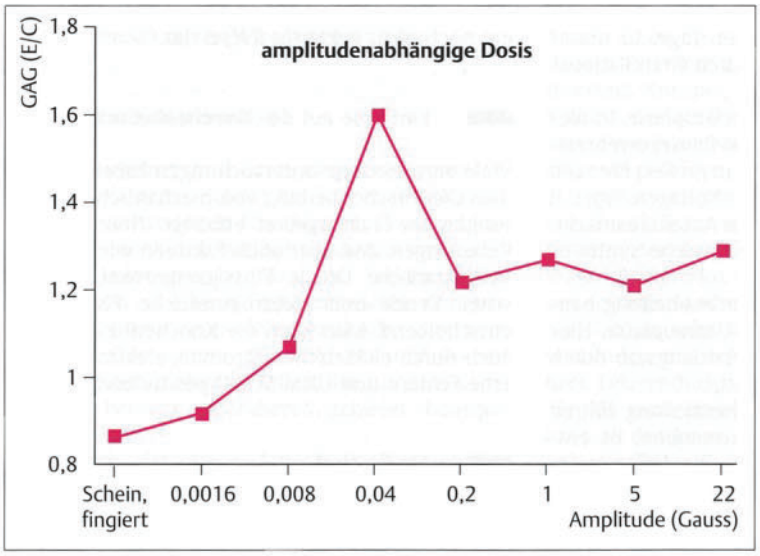


Abb. 2.**32** Die amplitudenabhängige Dosis zeigt eine ca. 20 – 30 %ige Steigerung der Chondrogenese bei 0,2 G und darüber. Bei 0,04 – 0,1 G erreicht die Chondrogenese eine deutliche Spitze von 50 – 60 % (GAG (E/C) = extrazelluläre Grundsubstanz).

(= Immunglobulin F-2), wodurch die Proliferation von Osteoblasten-ähnlichen Zellen ansteigt.

Negative Einflüsse auf die Knochenheilung

Nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAID) wie Ibuprofen, Indomethacin, Ketorolac, Celecoxib usw., aber auch die Generation der COX-2-Hemmer haben einen negativen Einfluss auf die Knochenheilung, weil sie:

1. die Differenzierung von Mesenchymzellen zu Osteoblasten erschweren,
2. die desmale Verknöcherung beeinträchtigen,
3. die Osteokalzinproduktion vermindern
4. und die Knochenbildung verlangsamen.

Wird gleichzeitig Prostaglandin E2 supplementiert, so verläuft die Knochenheilung wieder normal. Zu beachten ist allerdings, dass diese Medikamente auch vermehrt Pseudo-Arthrosen induzieren (O'Keefe et al. 2006).

Ultraschall (US) mit einen mittleren Intensität, so wie sie z. B. in der Physiotherapie verwendet wird, wirkt sich negativ auf die Frakturheilung aus. Dagegen hatte US mit einen Frequenz von 1,5 MHz in einer pulsierten Form von 1 KHz (Puls 1:5), einer Intensität von 30 mW/cm² und einer Dauer von 20 min/Tag einen positiven Effekt auf die Heilung, vor allem von frischen Frakturen (Heppenstall 2005). Auch in älteren Studien von Dyson und Brookes (pulsierter US von 500 mW/cm²) und Klug et al. (pulsierter US 200 mW/cm²) konnte ein positiver Effekt auf die Frakturheilung nachgewiesen werden (Heppenstall 2005).

Auch galvanische Ströme (2 – 20 µA) fördern die Frakturheilung, wenn sie 24 Stunden/Tag appliziert werden mit dem negativen Pol auf der Fraktur und dem positiven Pol weit entfernt auf den Weichteilen (Cadossi et al. 2005).

Interferenzströme mit einer Frequenz von 60 KHz und einer Intensität von 33 µA/cm² verbesserten ebenfalls die Knochenheilung und zeigten zudem einen positiven Effekt auf die Behandlung von Pseudo-Arthrosen (Cadossi et al. 2005). Gleiches gilt für pulsierte Elektromagnetische Felder (PEMF) (Cadossi et al. 2005).

Zusammenfassung: Knochenheilung

Die Wundheilung nach einer Fraktur lässt sich mit allen anderen Wundheilungsprozessen unseres Bewegungsapparates vergleichen. Auch hier werden alle Phasen, wie Entzündung, Proliferation und Umbau durchlaufen. Die Frakturteile werden zunächst vom Weichteilkallus überbrückt, der später in einen harten Kallus (mineralisierten Knorpel) umgebaut wird. Diese Knorpelstruktur wird schließlich wieder durchblutet und schließlich in normales Knochengewebe umgewandelt. Der Prozess gleicht der enchondralen Verknöcherung unseres Skeletts. Nach Beendigung der Wundheilung zeigt der Knochen nur eine ganz geringe Menge an Narbengewebe.

Die Belastbarkeit einer verletzten Struktur hängt jedoch nicht nur vom Heilungsstadium, sondern auch von der Art der ärztlichen Versorgung ab. In der physiotherapeutischen Behandlung ist zunächst der Stabilitätsgrad der versorgten Struktur zu berücksichtigen. In Deutschland wird die Stabilität mittels der Begriffe lagerungs-, bewegungs-, belastungs- oder trainingsstabil eingeteilt.

2.2 Gelenkknorpel

Der Gelenkknorpel ist eine Form des Bindegewebes, die wir in allen synovialen Gelenken des Körpers finden. Die Knochenenden synovialer Gelenke sind an beiden Seiten mit *hyalinem* Knorpel überzogen. Der Gelenkknorpel bildet die Abdeckschicht der Knochen im Gelenk und ermöglicht dort eine reibungslose Bewegung zwischen den beiden Gelenkpartnern. Auf der wellenförmigen Knorpeloberfläche liegen Glykoproteine. Die viskose Synovialflüssigkeit geht zur Mitte des Gelenkknorpels hin in eine wässerige Synovialflüssigkeit über (Abb. 2.**33**).

Das einzige synoviale Gelenk, das nicht an beiden Seiten mit hyalinem Knorpel überzogen ist, ist das Sakroiliakalgelenk. Während sich an der sakralen Seite des Gelenks hyaliner Knorpel befindet, liegt auf der Seite des Iliums ein mehr faseriger Gelenkknorpel. Eine eindeutige Erklärung hierfür ist bisher nicht gefunden.

2.2.1 Äußere Erscheinung

Der Gelenkknorpel bildet über beiden Enden des Knochens eine weiße, durchscheinende und glänzende Abdeckschicht. Die Farbe des Gelenkknorpels kann sich im Laufe des Alterungsprozesses zu