

Knochenstoffwechsel in der Schwerelosigkeit

Mechanismen und Maßnahmen gegen den Verlust von Knochenmasse

Petra Frings-Meuthen, Jörn Rittweger

Institut für Luft- und Raumfahrtmedizin, Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR), Köln (Leiter: Prof. Dr. Rupert Gerzer)

Der Verlust von Knochenmasse im All stellt ein bekanntes Problem mit bedenklichem Ausmaß für Langzeitmissionen dar. Um den Verlust von Knochenmasse zu verhindern und geeignete Gegenmaßnahmen einzusetzen, ist das Verständnis der physiologischen Ursachen absolut unerlässlich. Die Flüssigkeitsverschiebung als früheste Theorie, die mechanische Anpassung des Knochens an veränderte Umgebungsbedingungen sowie hormonelle und nutritive Einflüsse stellen wichtige Bereiche der Ursachenforschung dar. Der folgende Artikel gibt eine kurze Übersicht über die Inhalte dieser Theorien und betrachtet ihre aktuelle Bedeutung für die Entwicklung von Maßnahmen zur Verhinderung des Verlustes von Knochenmasse im All.

Was zu Beginn der bemannten Raumfahrt eine Überraschung war, ist heutzutage allgemein bekannt: Der Aufenthalt in der Schwerelosigkeit zieht einen Verlust von Knochenmasse nach sich [1]. Weniger bekannt, aber aus physiologischer Sicht sicher sehr aufschlussreich ist, dass sich dieser Verlust hauptsächlich auf die Beinknochen

konzentriert. Messungen haben gezeigt, dass es bei einzelnen Astronauten innerhalb von 6 Monaten zu einem Verlust von etwa einem Viertel kommen kann [2]. Das ist ein Ausmaß, welches die Knochenverluste bei Frauen nach den Wechseljahren deutlich übersteigt.

Würde man Langzeitmissionen ohne geeignete Gegenmaßnahmen durchführen, so wäre das Frakturrisiko vermutlich stark erhöht. Für die rationale Entwicklung von Gegenmaßnahmen ist das Verständnis der physiologischen Ursachen eine unerlässliche Voraussetzung. Die Ursachen werden in den Bereichen Flüssigkeitsstoffwechsel, muskuloskeletale Mechanik, Hormonhaushalt und Ernährung vermutet. Dem Forscher stellt sich dabei die Frage: Gibt es eine alleinige Ursache oder ist es vielmehr ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren?

Flüssigkeitsumverteilung

Die Umverteilung von Flüssigkeit in der Schwerelosigkeit ist die früheste ursächliche Theorie (Abb. 1).

Physikalisch gesehen bewegen sich Flüssigkeiten entlang von Druckgradienten, so auch in der Schwerelosigkeit. In der Schwerelosigkeit kommt es zu Flüssigkeitsverschiebungen entlang der Körperachse wobei 0,5-1 l Blut kopfwärts verlagert wird. Die Spannung der Gefäßwände ist für den venösen Blutdruck ein wichtiger Faktor. Da die Wandspannung in den unteren Beinvenen am größten ist, erleichtert dies beim aufrechten Stand (Orthostase) den venösen Rückstrom zum Herzen. Im All gibt es kein ‚Aufrecht‘ und so führt die in den Beinen akzentuierte Vorspannung der Venen zur genannten Flüssigkeitsverlagerung. Äußerlich sichtbar ist diese Flüssigkeitsverschiebung an einer Gesichtsschwellung, dem sogenannten Puffy Face, sowie an einer Verschlangung der Beine, auch Storchenbeine genannt.

Basierend auf der Beobachtung, dass Osteozyten (die Zellen im Inneren des Knochengewebes) auf Flüssigkeitsströmung reagieren, postuliert



Abb. 1 ESA-Astronaut André Kuipers mit den Crewkollegen, Don Pettitt und Dan Burbank (NASA), bei der Durchführung von Experimenten im US-Labor an Bord der ISS. Die im Weltraum auftretende Flüssigkeitsverschiebung nach kranial, ebenso wie die Auswirkungen auf den Bewegungsapparat kann auf der Erde durch Bettruhe mit 6° Kopftieflage nachempfunden werden. Ein Alternativmodell ist die Immobilisierung eines Beines mit Entlastungsschlinge.

Quelle: ESA

te Charles Turner, ein bekannter Knochenstoffwechselforscher, einen Zusammenhang zwischen dem Perfusionsdruckgradienten und Veränderungen am Knochen [3]. Dieses Postulat gründete sich unter anderem auf dem leichten Zuwachs des Knochenmineralgehalts im Schädel, der sowohl im Weltraum als auch in der entsprechenden Bodensituation (Bettruhe) beschrieben wurde [4].

Allerdings gibt es auch Zweifel an diesen Beobachtungen (Abb. 2):

- Die Messmethode DXA (dual energy absorptiometry) kann nur eine 2-dimensionale Projektion des Knochenmineralgehalts und des Gewebes wiedergeben und nicht eine 3-dimensionale Projektion, die in diesem Fall benötigt wird.
- Die Interpretation der Ergebnisse aus der DXA-Methode ist erschwert: Je nach benutzter Software werden diese von der Flüssigkeitsverschiebung beeinflusst.
- Neuere Daten aus 3-dimensionalen Computertomografien (pQCT) sowie Studien an Paraplegikern und Ein-Bein-Immobilisierten [5–9] widersprechen der Vorstellung, dass Flüssigkeitsumverteilungen ursächlich am Knochenabbau beteiligt sind.
- Der immobilisationsbedingte Knochenverlust ist am proximalen Ende der Tibia (nahe des Knies) größer als am Schaft des menschlichen Schienbeins, was nicht durch Flüssigkeitsdruckveränderungen erklärt werden kann.
- Stehen Paraplegiker passiv, ist die Flüssigkeitssäule wieder nach unten verschoben, aber der Knochenverlust wird nicht aufgehalten.
- Aus der Ein-Bein-Teilentlastung weiß man, dass auch hier Knochenverlust am Schienbein auftritt [8, 10].

Die Ursachenforschung muss also weitergehen. Weitere Erklärungsmodelle beinhalten mechanische und ernährungsbedingte Faktoren.

Mechanische Anpassung

Der Knochenverlust im All und in Immobilisation könnte auch eine mechanische Anpassung des Knochens an veränderte Umgebungsbedingungen sein.

Mögliche Ursachen für Knochenabbau

Der Aufenthalt in der Schwerelosigkeit wäre demnach eine Art Immobilisation, wodurch die mechanische Belastung der Knochen abnimmt und ‚überflüssiges‘ Knochenmaterial entsprechend der Mechanostat-Theorie nach Harald Frost [11] entfernt wird. Es gibt mittlerweile zwar genügend Hinweise, dass sich der Knochen an mechanische Reize anpasst [12, 13], es ist aber nicht verstanden wie im Detail diese mechanische Anpassung vor sich geht.

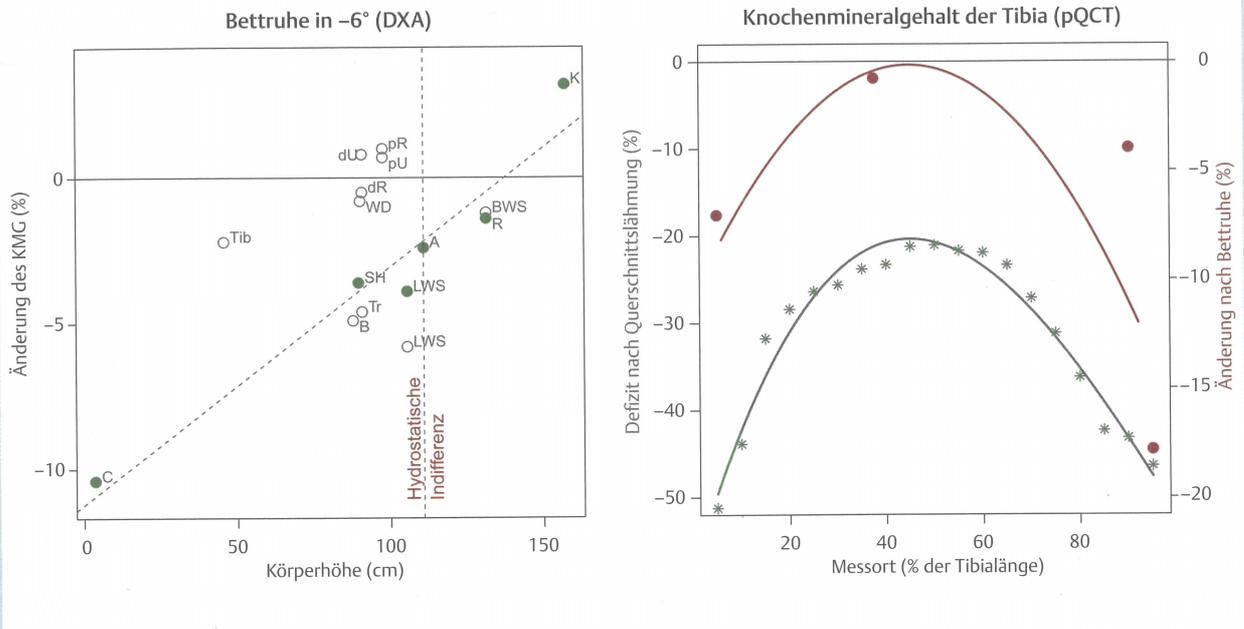
Die Osteozyten, also die Zellen, die in der mineralisierten Knochenmatrix verbleiben, scheinen hierbei eine entscheidende Rolle zu spielen. Sie gelten als mechanosensitiv [14] und kommunizieren über eine Reihe von parakrinen Signalen wie zum Beispiel RANKL, Osteoprotegerin, Sclerostin und DKK1 mit den knochenaufbauenden Zellen, den Osteoblasten, und den knochenabbauenden Zellen, den Osteoklasten [15, 16]. Unterstützung findet diese ‚mechanische‘ Interpretation auch im umgekehrten Fall, nämlich wenn wir den Knochenzuwachs nach einer längeren Bettruhe betrachten. Dieser Zuwachs geschieht erstaunlich schnell und stellt den Knochen recht exakt wieder her [13].

Muskelkontraktionen spielen entscheidende Rolle

Bei genauerer Betrachtung zeigt sich, dass es vermutlich nicht die direkte Schwerkraftwirkung auf die Knochenzellen ist, da die durch Schwerkraft verursachten Kräfte mit circa 0,1 pN für eine osteozytische Zelle im wässrigen Milieu extrem klein sind [17]. Und wäre es die Schwerkraft per se, die unsere Knochen auf der Erde erhält, so dürfte es bei Bettruhestudien ja nicht zum Knochenabbau kommen – in Wahrheit ist der Knochenabbau hier aber von ähnlichem Ausmaß wie in der Schwerelosigkeit. Auch wissen wir, dass sich der Knochenabbau im All hauptsächlich auf die unteren Extremitäten, also die Bein-knochen, konzentriert. Während passives Stehen bei Paraplegikern nicht ausreicht, um den Knochenverlust aufzuhalten, kann funktionelle elektrische Stimulation der Muskeln die Knochenmineraldichte von Paraplegikern erhöhen [18]. Dies lässt den Schluss nahe, dass Muskelkontraktionen eine entscheidende Rolle spielen. Wie in der Technik, so sollten auch in der Natur mechanische Strukturen so konstruiert sein, dass sie den stärksten Belastungen, die auf sie einwirken, standhalten können. Es kennzeichnet aber unseren Bewegungsapparat, dass die Muskeln allesamt gegen kurze Hebel arbeiten, was dazu führt, dass sie am Knochen überraschend große Kräfte erzeugen können – an der Tibia zum Beispiel werden beim Hüpfen von den Wadenmuskeln Kräfte entwickelt, die mehr als das 10-fache des Körpergewichts betragen [19].

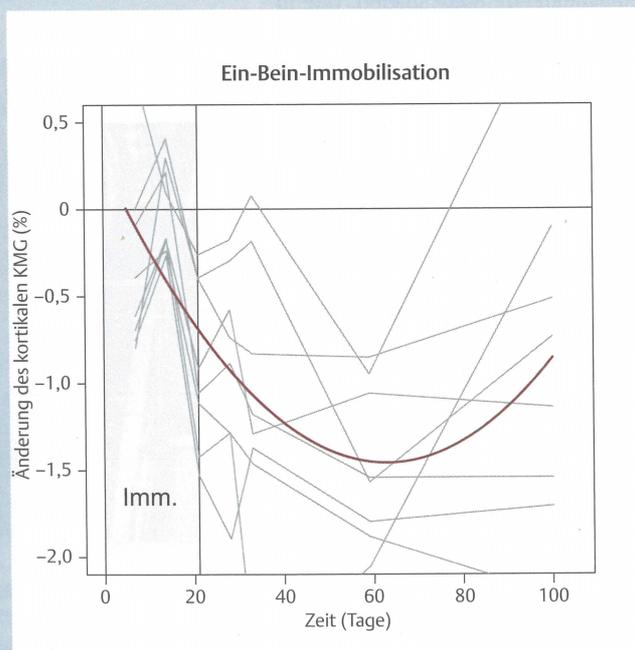
Effektive Gegenmaßnahmen

Unterstützt wird die Muskel-Knochen-Hypothese auch durch eine Reihe von jüngeren Bettruhestudien. Sie zeigen, dass ein Widerstandstraining, welches für den Muskel eher ineffektiv ist, den Knochenverlust in Immobilisation nicht aufhalten kann [5], während ein Training, das die Muskelkraft in Bettruhe erhält, auch eine effektive Gegenmaßnahme gegen den Knochenabbau ist [20, 21]. Eine sich in der Auswertung befindende Wadenbeinorthesen-Immobilisationsstudie am DLR in



Änderungen des Knochenmineralgehalts (KMG) nach Bettruhe, gemessen mit der ‚dual energy absorptiometry‘ (DXA). Die Originaldaten [4] für die verschiedenen Körperregionen sind dargestellt als Funktion ihrer Höhe im Stand [25]. Ein starker Zusammenhang existiert für jene Datenpunkte aus der Originalpublikation von Adrian LeBlanc, welche Charles Turner berücksichtigt (geschlossene Punkte) als er die ‚fluid pressure‘-Hypothese vorschlug [3]. Allerdings zeigt sich dieser Zusammenhang nicht in jenen Datenpunkten aus der Originalpublikation die in Turners ‚perspective note‘ unberücksichtigt blieben (offene Symbole) [4]. Skeptisch sollte auch stimmen, dass selbst für die geschlossenen Punkte anhand der Regressionslinie selbst für die hydrostatische Indifferenzebene ein Verlust vorausgesagt wird. A = Arme, C = Calcaneus, dR = distaler Radius, dU = distale Ulna, SH = Schenkelhals, K = Kopf, LWS = Lendenwirbelsäule, B = Becken, pR = proximaler Radius, pU = proximale Ulna, R = Rippen, Tib = Tibia, Tr = Trochanter major, WD = Ward’sches Dreieck. Quelle: mod. nach [3, 4, 25]

Knochenverluste an verschiedenen Messorten der menschlichen Tibia, erfasst durch periphere quantitative Computertomografie (pQCT). Dieser Ansatz erlaubt eine 3-dimensionale Darstellung und schließt somit die Möglichkeit von Fehlinterpretationen des Knochenmineralgehalts (KMG) aufgrund von Flüssigkeitsverlagerung weitgehend aus. Der Messort 0% entspricht dem distalen Ende der Tibia und 100% entspricht dem proximalen Ende. Knochenverluste sind akzentuiert am distalen und proximalen Ende zu finden. Das gilt gleichermaßen nach 35-tägiger Bettruhe [7] (in Rot) als auch für Paraplegiker [6] (in Blau). Die Kurven sind gefittete Polynome dritten Grades. Auch diese Befunde sprechen für sich und gegen die ‚fluid pressure‘-Hypothese. Quelle: mod. nach [6, 7]



Änderungen des KMG an der distalen Tibia während und nach 24-tägiger Ein-Bein-Immobilisierung mit Entlastungsschlinge. Hierbei gehen die Versuchspersonen mit Krücken aufrecht und hängen das immobilisierte Bein in eine Schlinge ein. Auf der Gegenseite wird ein Plateauschuh getragen, um am immobilisierten Fuß den Bodenkontakt zu vermeiden. Wegen der fehlenden Muskelpumpe ist davon auszugehen, dass bei diesem Modell die Perfusionsdrücke im Knochen sogar noch höher sind als beim normalen Gehen. Trotzdem kommt es, wie an den grauen Kurven (individuelle Daten) und an der roten Summenkurve (gefittetes Polynom 2. Ordnung), zu einem messbaren Knochenabbau. Quelle: mod. nach [6]

Abb. 2 Für und Wider der ‚fluid pressure‘-Hypothese.

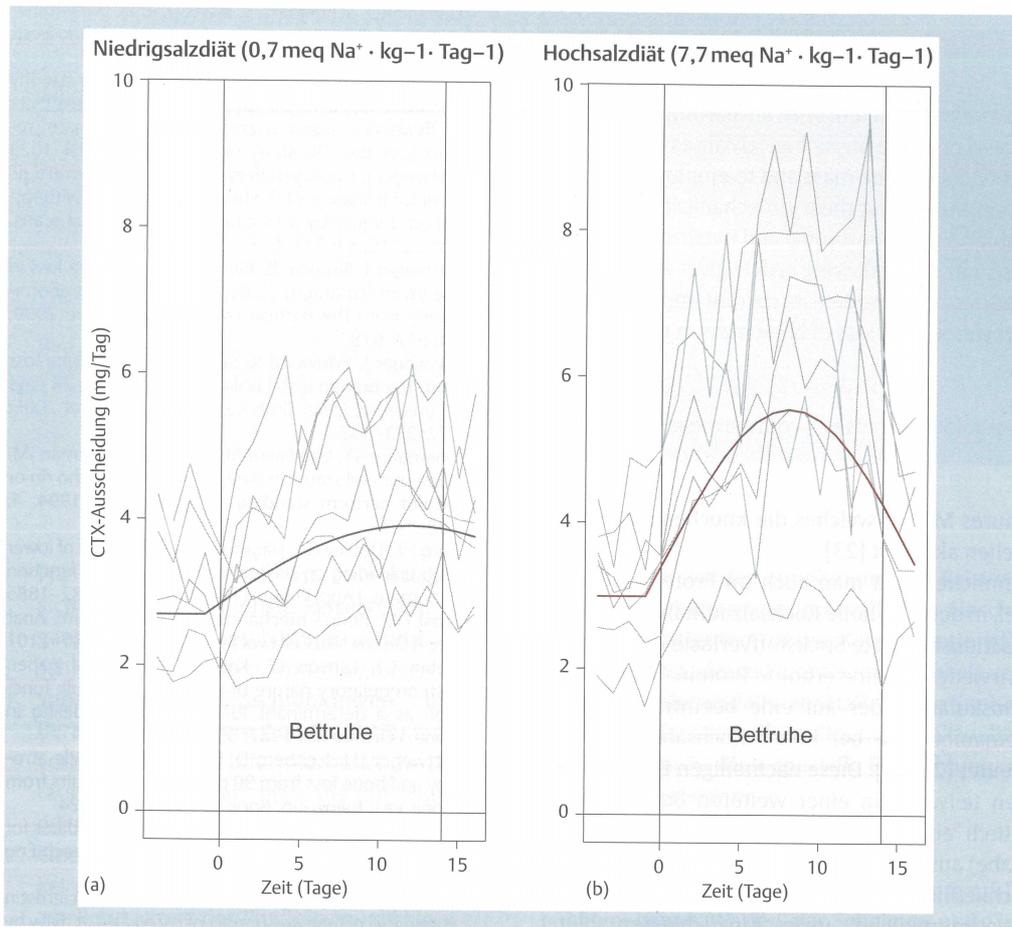


Abb. 3 Hochsalzdiät verstärkt die betruhebedingte Knochenresorption. In einer Studie im Cross-over-Design mit 14-tägiger Betruhe erhielten die Versuchspersonen entweder eine Niedrigsalzdiät (a) oder eine Hochsalzdiät (b). Die beiden Diagramme zeigen die Ausscheidung von c-terminalem Telopeptid (CTX) mit dem Urin als Funktion der Zeit. Wie leicht zu sehen ist, wird der betruhebedingte Anstieg der Knochenresorption bei Hochsalzdiät praktisch verdoppelt. Quelle: mod. nach [22]

Köln (HEP-Studie) zeigt ebenfalls, dass die reine Schwerkraftbelastung des Schien- und Wadenbeins per se nicht ausreicht, um die Knochenmasse aufrechtzuerhalten. Dies scheint ein weiterer wichtiger Hinweis für die Bedeutung der Muskelkontraktionen zum Erhalt der Knochenmasse zu sein.

An dieser Stelle kann man wohl zusammenfassend sagen, dass die Muskel-Knochen-Interaktion einen entscheidenden Beitrag zur Erklärung von schwerelosigkeits- und immobilisationsbedingtem Knochenabbau liefert und somit auch bei der Entwicklung von Trainingsmethoden für die Raumfahrt berücksichtigt werden sollte und auch wird.

Wird es aber ausreichen, wenn man in Zukunft geeignete Trainingsmaßnahmen entwickelt haben wird oder gibt es noch andere physiologisch zu betrachtende Faktoren, die den Trainingserfolg von sich aus verbessern oder auch verschlechtern könnten? Betrachten wir im Folgenden den Einfluss der Ernährung auf den schwerelosigkeitsbedingten Knochenabbau.

Einfluss der Ernährung

Die in diesem Zusammenhang wohl am ausführlichsten untersuchten Nährstoffe sind Kalzium und Vitamin D; wobei sich ein Mangel negativ auf den Knochen auswirken kann. Da Vitamin D hauptsächlich in der Haut durch UV-Licht gebil-

det wird, fehlt dies beim Aufenthalt in der Raumstation und wird somit schon seit einigen Jahren in Tablettenform supplementiert. Doch dies alleine kann den Knochenmasseverlust im All nicht aufhalten. Daher ist die Betrachtung und weitere Erforschung anderer Nährstoffe, welche den Knochenstoffwechsel entweder positiv (z.B. Vitamin K, Kalium, basenbildende Lebensmittel) oder negativ (z.B. hohe Kochsalzaufnahme, säurebildende Lebensmittel) beeinflussen können, von großem Forschungsinteresse.

In einer Betruhestudie am DLR-Institut für Luft- und Raumfahrtmedizin zeigte sich, dass eine sehr hohe Kochsalzzufuhr den immobilisationsbedingten Knochenabbau fast verdoppelt [22] (Abb. 3). Dies ist deshalb für Astronauten sehr bedeutsam, weil die Kochsalzzufuhr auf der Internationalen Raumstation deutlich höher ist als auf der Erde. Woran kann das liegen? Es scheint als würde sich der Geschmacksinn von Astronauten beim Aufenthalt im All verschlechtern. Die daraus resultierende Bevorzugung eher salzreicher Speisen, ebenso wie die Nahrungsmittelkonservierung führen daher zu einer erhöhten Natriumchloridaufnahme bei Astronauten. Die 14-tägige Betruhestudie am DLR erklärt die Verbindung zum Knochenstoffwechsel über eine natriuminduzierte erhöhte Kalziumausscheidung und ein durch Natriumchlorid hervorgerufenen

Bone metabolism in space – mechanism and measures for preventing the loss of bone mass

The loss of bone mass in space is a known problem with an alarming extent for long-term missions. The understanding of the physiological causes is absolutely essential in order to prevent the loss of bone mass and to employ appropriate countermeasures. Fluid shifts as the earliest theory, mechanical adaptation of bone to altered environmental conditions, hormonal and nutritional factors, are important areas of causal research. The following article gives a brief overview of the contents of these theories and considers its current importance for the development of measures preventing the loss of bone mass in space.

Key words

bone loss – weightlessness – physiological causes – countermeasures

saures Milieu, welches die knochenabbauenden Zellen aktiviert [23].

Ähnliches fand man auch im Proteinstoffwechsel, in dem die hohe Kochsalzaufnahme immobilisationsbedingte Stickstoffverluste erhöhte, was entweder auf eine erhöhte Proteinabbaurate der Muskulatur oder auf eine beeinträchtigte Proteinaufbaurrate bei hoher Kochsalzzufuhr hindeutet [22, 24]. Diese nachteiligen Effekte konnten teilweise in einer weiteren Bettruhestudie durch eine alkalische Diät (Kaliumbikarbonatgabe) ausgeglichen werden [24].

Schließlich bleibt festzuhalten, dass auch die ‚Weltraumküche‘ viele Möglichkeiten bietet, Gegenmaßnahmen zu entwickeln, und eine große Bedeutung für die physiologische Forschung besitzt.

Ausblick

Die hier beschriebenen Mechanismen, die den Abbau von Knochenmasse in Schwerelosigkeit bedingen können, machen deutlich, dass die im Vordergrund stehenden mechanischen Ursachen in engem Zusammenspiel mit mehreren physiologischen Systemen stehen. Dies hat zur Folge, dass auch die Entwicklung von Gegenmaßnahmen integrativ ausgerichtet sein muss. Ein vertieftes Verständnis der mechanischen und physiologischen Ursachen ist darum eine wichtige Aufgabe der Weltraumforschung. Zum einen dient sie der Gesunderhaltung von Astronauten und zum anderen lassen sich die erforschten Konzepte und Mechanismen auch auf verschiedenste Knochenabbauprozesse des Menschen auf der Erde übertragen.

Literatur

- 1 LeBlanc AD, Spector ER, Evans HJ, Sibonga JD. Skeletal responses to space flight and the bed rest analog: a review. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7: 33–47
- 2 Vico L, Collet P, Guignandon A et al. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet* 2000; 355: 1607–1611
- 3 Turner CH. Site-specific skeletal effects of exercise: importance of interstitial fluid pressure. *Bone* 1999; 24: 161–162

- 4 LeBlanc AD, Schneider VS, Evans HJ et al. Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bed rest. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 843–850
- 5 Rittweger J, Frost HM, Schiessl H et al. Muscle atrophy and bone loss after 90 days' bed rest and the effects of flywheel resistive exercise and pamidronate: results from the LTBR study. *Bone* 2005; 36: 1019–1029
- 6 Rittweger J, Goosey-Tolfrey VL, Cointy G, Ferretti JL. Structural analysis of the human tibia in men with spinal cord injury by tomographic (pQCT) serial scans. *Bone* 2010; 47: 511–518
- 7 Rittweger J, Simunic B, Bilancio G et al. Bone loss in the lower leg during 35 days of bed rest is predominantly from the cortical compartment. *Bone* 2009; 44: 612–618
- 8 Rittweger J, Winwood K, Seynnes O et al. Bone loss from the human distal tibia epiphysis during 24 days of unilateral lower limb suspension. *J Physiol* 2006; 577: 331–337
- 9 Goemaere ST, Van Laere M, De Neve P, Kaufman JM. Bone mineral status in paraplegic patients who do or do not perform standing. *Osteoporos Int* 1994; 4: 138–143
- 10 Berg HE, Dudley GA, Häggmark T et al. Effects of lower limb unloading on skeletal muscle mass and function in humans. *J Appl Physiol* (1985) 1991; 70: 1882–1885
- 11 Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003; 275: 1081–1101
- 12 Rubin CT, Lanyon LE. Kappa Delta Award paper. Osteoregulatory nature of mechanical stimuli: function as a determinant for adaptive remodeling in bone. *J Orthop Res* 1987; 5: 300–310
- 13 Rittweger J, Felsenberg D. Recovery of muscle atrophy and bone loss from 90 days bed rest: results from a one-year follow-up. *Bone* 2009; 44: 214–224
- 14 Cowin SC1, Moss-Salentijn L, Moss ML. Candidates for the mechanosensory system in bone. *J Biomech Eng* 1991; 113: 191–197
- 15 Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP et al. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PLoS One* 2011; 6: e25900
- 16 Mao B, Wu W, Davidson G et al. Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/beta-catenin signalling. *Nature* 2002; 417: 664–667
- 17 Cowin SC. On mechanosensation in bone under microgravity. *Bone* 1998; 22 (5 Suppl.): 1195–1255
- 18 Bélanger M, Stein RB, Wheeler GD et al. Electrical stimulation: can it increase muscle strength and reverse osteopenia in spinal cord injured individuals? *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 1090–1098
- 19 Maganaris CN, Rittweger J, Narici MV. Adaptive Processes in Human Bone and Tendon. In: Cardinale M, Newton R, Nosaka K, eds. *Strength and Conditioning: Biological Principles and Practical Applications*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011
- 20 Rittweger J, Beller G, Armbrecht G et al. Prevention of bone loss during 56 days of strict bed rest by side-alternating resistive vibration exercise. *Bone* 2010; 46: 137–147
- 21 Shackelford LC, LeBlanc AD, Driscoll TB et al. Resistance exercise as a countermeasure to disuse-induced bone loss. *J Appl Physiol* (1985) 2004; 97: 119–129
- 22 Frings-Meuthen P, Buehlmeier J, Baecker N et al. High sodium chloride intake exacerbates immobilization-induced bone resorption and protein losses. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 111: 537–542
- 23 Frings-Meuthen P, Baecker N, Heer M. Low-grade metabolic acidosis may be the cause of sodium chloride-induced exaggerated bone resorption. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 517–524
- 24 Buehlmeier J, Frings-Meuthen P, Remer T et al. Alkaline salts to counteract bone resorption and protein wasting induced by high salt intake: results of a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4789–4797
- 25 Clauser C, McConville J, Young J. Weight, volume, and center of mass of segments of the human body. Ohio: Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base; 1969

Korrespondenz

Dr. Petra Frings-Meuthen
Institut für Luft- und
Raumfahrtmedizin
Deutsches Zentrum für Luft-
und Raumfahrt
51147 Köln
Petra.Frings-Meuthen@dlr.de

Autorenerklärung

Die Autoren erklären,
dass für dieses Werk keine
Interessenkonflikte vorliegen.