

Knochenschädigung beim Multiplen Myelom

Der am deutlichsten erkennbare Aspekt der Myelomerkrankung ist die Auswirkung auf die Knochen im ganzen Körper. Bei den meisten Patienten mit Multipltem Myelom entwickeln sich Aufweichungen dort, wo die Knochenstruktur angegriffen ist. Diese können sich vom Inneren mit dem Knochenmark bis zur Außenseite des Knochens erstrecken. Die weichen Stellen erscheinen als „Löcher“ auf dem Röntgenbild und werden als „osteolytische Läsionen“ bezeichnet (siehe Abbildung 1). Diese Läsionen schwächen den Knochen, verursachen Schmerzen und erhöhen das Risiko von Frakturen.



Abbildung 1: Myelomzellen im Knochenmark verursachen osteolytische Läsionen, die als „Löcher“ im Röntgenbild erkennbar sind. Geschwächte Knochen erhöhen die Wahrscheinlichkeit von Frakturen, wie das Röntgenbild eines Unterarms zeigt. (Aus: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. 1997:2350. Verändert mit Genehmigung durch Lippincott Williams & Wilkins).

Obwohl es die Knochen schädigt, wird das Myelom als hämatologischer Krebs bzw. Blutkrebsart angesehen, weil es sich in den B-Zellen des Immunsystems entwickelt. Die Behandlung des Myeloms ist deutlich verschieden von der des Knochenkrebses (auch als Sarkom des Knochens bezeichnet).

Ursachen der Knochenschädigung

Die Knochenzerstörung durch osteolytische Läsionen hat zwei separate Ursachen. Das schnelle Wachstum der Myelomzellen blockiert die normalen knochenbildenden Zellen und schädigt dadurch den Knochen. Zusätzlich wird die Produktion von Substanzen, die die knochenabbauenden Zellen – Osteoklasten genannt – aktivieren, erhöht. Osteoklasten bauen normalerweise alte und verbrauchte Knochensubstanz ab und interagieren mit den

knochenbildenden Zellen zur Reparatur des Knochens. Eine erhöhte Aktivität der Osteoklasten verursacht jedoch einen Knochensubstanzverlust bei gleichzeitigem Verlust von Knochenreparatur und -wachstum durch die Unterdrückung der Knochenbildung.

Normale Knochenzellaktivität

Normalerweise arbeiten die Osteoklasten im Verbund mit den knochenbildenden Osteoblasten zusammen, um Bereiche des Knochens neu aufzubauen, die „ermüdet“ sind. Dieser Prozess wird Knochenremodellierung genannt. Gesundes Knochengewebe wird ständig neu gebildet.

Während der normalen Knochenremodellierung laufen folgende Schritte ab:

1. Osteoklasten wandern in den Bereich ermüdeten Knochensubstanz.
2. Osteoklasten entfernen diese Knochensubstanz, indem sie sie auflösen und dadurch einen Hohlraum im Knochen schaffen.
3. Osteoblasten werden in diesen Hohlraum angezogen.
4. Osteoblasten füllen den Hohlraum mit einer neuen Knochenmatrix aus.
5. Schließlich bildet sich neues Knochengewebe.

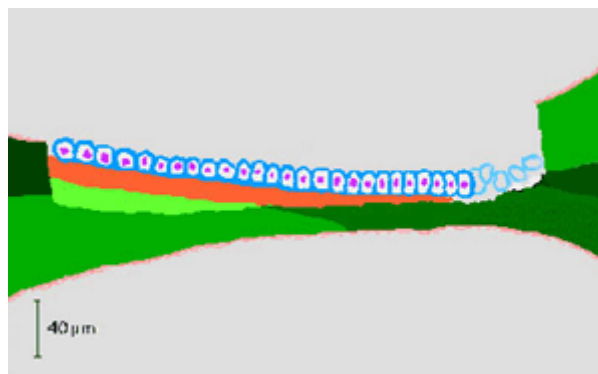


Abbildung 2: Der Prozess des Knochenaufbaus (mit freundlicher Genehmigung durch Dr. Susan Ott)

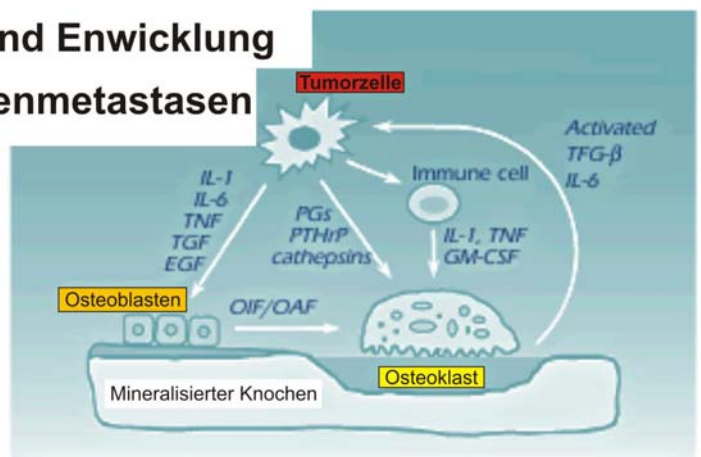
Knochenzellaktivität beim Myelom

Normalerweise ist die Aktivität der Osteoklasten und der Osteoblasten im Gleichgewicht – die Osteoklasten entfernen die ermüdeten Knochensubstanz, und die Osteoblasten beginnen den Knochen neu aufzubauen. Bei Patienten mit Multiplem Myelom ist der Knochenabbau durch die Osteoklasten erhöht und übersteigt die Neubildung von Knochensubstanz. Kalzium aus den Knochen erscheint in zunehmendem Maße im Serum und im Urin des Patienten. Dieser vermehrte Knochenabbau kann zu Schmerzen, Knochenfrakturen, Kompressionen der Wirbelsäule und Hyperkalzämie führen.

Beim Myelom gibt es ein Ansteigen der Tätigkeit der Osteoklasten, die durch sogenannte Osteoklasten-aktivierende Faktoren oder OAFs verursacht wird. Diese OAFs werden von Tumorzellen freigesetzt und schließen eine Anzahl löslicher Substanzen ein, die „Zytokine“ genannt werden. Einige dieser Zytokine werden in der folgenden Abbildung gezeigt und im nächsten Abschnitt beschrieben.

Ursprung und Entwicklung von Knochenmetastasen

Myelomzellen produzieren eine Reihe von Zytokinen (Botenstoffe, im Bild kursiv), die direkt oder indirekt die Aktivität der knochenabbauenden Osteoklasten stimulieren und zu Knoenschädigungen führen.



Die Knochenmark-Mikroumgebung und ihre Rolle beim Knochenabbau

Die Knochenmark-Mikroumgebung ist der Bereich innerhalb des Knochens, in dem sich Stammzellen zu Blutzellen und zu Zellen des Immunsystems entwickeln. Beim Multiplen Myelom ist die Knochenmark-Mikroumgebung der Bereich, in dem die malignen Plasmazellen sich entwickeln und vermehren. Ein wichtiges und vielversprechendes Gebiet der Myelomforschung ist die Erkundung von Möglichkeiten, die Knochenmark-Mikroumgebung weniger „gastfreundlich“ für Myelomzellen zu machen.

Die Knochenmark-Mikroumgebung spielt eine wichtige Rolle bei der vermehrten Knochenresorption, die beim Myelom auftritt. Die folgenden Schritte umreißen, was passiert:

1. Innerhalb der Knochenmark-Mikroumgebung lagern sich Myelomzellen an die Knochenmark-Stromazellen an. Das sind die strukturellen Zellen des Knochenmarks.
2. Das Anhaften der Myelomzellen an die Stromazellen erhöht die Produktion des Wachstumsfaktors Interleukin 6 (IL-6) in den Stromazellen. Dieser scheint für die Vermehrung und das Überleben der Myelomzellen notwendig zu sein.
3. Die Anlagerung der Myelomzellen an die Stromazellen ermöglicht den Tumorzellen auch die Produktion anderer Osteoklasten-aktivierender Faktoren wie Interleukin 1-beta (IL-1 β) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α).
4. Diese Osteoklasten-stimulierenden Faktoren veranlassen die Knochenmark-Stromazellen, noch einen weiteren Wachstumsfaktor namens RANKL zu produzieren.
5. TNF induziert die Entwicklung und das Wachstum von Osteoklastenzellen und erhöht auf diese Weise die Osteoklastenaktivität, was zu der Knoenschädigung beim Myelom führt.
6. Dieses Anwachsen der Osteoklastenaktivität führt zur Freisetzung bestimmter Zytokine wie IL-6, was zur Vermehrung der Tumorzellen und zu deren Überleben beiträgt.

Ein besseres Verständnis dieser Mechanismen könnte es ermöglichen, effektivere Behandlungen zu entwickeln, um die Abfolge der Schritte, die zur Knoenschädigung und zum Tumorwachstum und -überleben führen, zu unterbrechen, zu verlangsamen oder zu stoppen.

