

Knochenumbau

Für den geordneten Knochenumbau stehen 2–5 Millionen Baueinheiten („*bone remodeling units*“, BRU) bereit. Eine BRU besteht aus einem abbauenden und einem aufbauenden Teil: aus wenigen Osteoklasten und einer Vielzahl von Osteoblasten. Die Umbauaktivität spiegelt sich in der renalen Kalziumausscheidung und den Abbauprodukten des Kollagens wider. Ein Umbauzyklus umfasst etwa 120 Tage und wird in folgende Phasen unterschieden. **Ruhephase** (Bone lining cells Osteoblastenschicht) **Aktivierungsphase** (Bereitstellung von Osteoklasten) **Resorptionsphase** (osteoklastischer Knochenabbau) **Umschaltphase** (Apoptose der Osteoklasten, Glättung der Resorptionslakune mit Bildung von „Zementlinien“ und Bereitstellung der Osteoblasten) **Anbauphase** mit Osteoidproduktion und Mineralisation **Ruhephase** (Umwandlung der Osteoblasten in bone lining cells).

Aktivierungs- und Resorptionsphase sind bereits nach 2 Wochen abgeschlossen, während die Mineralisationsphase bis zur Bildung reifen Knochens Monate dauert und von der Präsenz aktiver Vitamin D Metabolite abhängt. Die Umbaurate des Skelettes beträgt 8% pro Jahr.

Steuerung des Knochenumbaus

Das Skelett besitzt ein effektives Überwachungssystem, um einerseits die Kalziumhomöostase, andererseits die Knochenfestigkeit zu optimieren. Für die Steuerung sind zentrale (systemische Hormone) und periphere Mechanismen vorhanden.

Zentrale Steuerung durch systemische Hormone

Die wichtigsten Hormone sind Parathormon (PTH), Kalzitinin, Insulin, Wachstumshormone, Kortison und Sexualhormone, wobei die Estrogene insbesondere die Osteoklastenaktivität und damit die Knochenresorption regulieren.

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

Vitamin D (Cholecalciferol oder kurz CalcioI)

Das fettlösliche Vitamin D₃ kann aus tierischer Nahrung aufgenommen oder in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol gebildet werden, das von der Leber freigesetzt und unter UVB-Exposition zu Vitamin D₃ umgebaut wird. Es hat im Körper die Funktion eines Prohormons und wird über eine Zwischenstufe zu dem Hormon Calcitrol umgewandelt. Es ist beteiligt an der Kalziumregulation im Blut und am Knochenstoffwechsel. Es steigert die Resorption des Kalziums im Darm und die Reabsorption in der Niere.

Calcitriol ist der aktive Metabolit von Cholecalciferol (Vitamin D₃), der im Körper durch eine zweifache Hydroxylierung an Position 1 und 25 entsteht. Die Hydroxylierung erfolgt zuerst in der Leber an Position 25, um das Vitamin speichern zu können und anschließend in der Niere an Position eins, um die aktive Form (Calcitrol) auszubilden. Calcitrol spielt in der Regulation des Calcium- und Phosphathaushalts eine entscheidende Rolle. Es fördert die Mineralisation des Knochens, indem es die Absorption im Darm und die Reabsorption in der Niere steigert.

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

Wachstumshormon und IGF-1

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

Schilddrüsenhormone

GH und IGF-I sind notwendig, aber nicht hinreichend für Knochenwachstum und -erhaltung. Ebenfalls notwendig sind Schilddrüsenhormone sowie, je nach Geschlecht, Estrogene oder Androgene. Wie IGF-I stehen Schilddrüsenhormon und Sexualhormone mittelbar unter Kontrolle des ZNS. Alle kernhaltigen Zellen des Körpers exprimieren Rezeptoren für Schilddrüsenhormon, und zahlreiche weitere Rezeptoren für Estrogene- und Androgene. Die drei Rezeptortypen sind verwandt: sie sind Mitglieder der Superfamilie "Kernrezeptoren" (*nuclear receptors*). Ebenso befinden sich Vitamin D-Rezeptor und Glucocorticoid-Rezeptor am Zellkern. Alle Rezeptoren dieser Familie stellen Transkriptionsfaktoren dar, die durch einen Ligand aktiviert werden. Durch die Rezeptor-Ligand-Beziehung wird eine umschriebene Anzahl von Genen reguliert. In Anwesenheit des entsprechenden Hormons werden zahlreiche Gene verstärkt exprimiert und noch mehr Gene in ihrer Aktivität gebremst. Welche dieser Gene für Knochenwachstum und -erhaltung relevant sind, ist noch unzureichend verstanden. Die Bindung von Trijodthyronin (T_3), und in einem geringeren Ausmaß Thyroxin, macht die Rezeptoren zu aktiven Transkriptionsfaktoren. Chondrozyten, Knochenmark-Stromazellen, Osteoblasten und Osteoklasten-Vorläufer exprimieren T_3 -Rezeptoren. Ob T_3 auch Effekte in reifen Osteoklasten hat, ist unklar. Außer dem Schilddrüsenhormon selbst wurde jedoch auch für das übergeordnete Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH) aus der Hypophyse eine direkte Wirkung auf Osteoklasten beschrieben, die dadurch in ihrer Aktivität gehemmt werden.

Mangel an Schilddrüsenhormonen in der Kindheit führt zu Wachstumsretardierung. Doch allzu viel ist auch ungesund: eine Hyperthyreose führt zu einer sekundären Osteoporose.

Kalzitonin

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

Estrogene und Androgene

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

Cortisol und andere Glucocorticoide

Glucocorticoide greifen sowohl in den Aufbau als auch in den Abbau des Knochengewebes ein. Glucocorticoide hemmen in Osteoblasten die Transkription von Kollagen- und Osteocalcin-Genen. Auch die Lebenszeit von Osteoblasten verkürzt sich unter diesen Hormonen. Auf der Abbau-Seite induzieren Glucocorticoide in Osteoblasten RANKL, und reduzieren gleichzeitig die Expression von OPG. Kombiniert steigern diese beiden Glucocorticoideffekte die Zahl und Aktivität der Osteoklasten. Sowohl die Effekte auf der Aufbau- wie auch der Abbauseite fördern damit die Entstehung einer Osteoporose.

Leptin

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

Periphere Steuerung durch Interaktion von Osteoblast und Osteoklast

Für diese Form der Steuerung ist der Zellkontakt zwischen Osteoblast und Osteoklast essentiell. Er geht einher mit der Freisetzung von M-CSF und RANKL. Die Wirkung dieser Wachstumsfaktoren ist unter den Knochenzellen Osteoblast und Osteoklast beschrieben.