

## M10W1S1 - Besonderheiten des Knochenstoffwechsels

### 1. Die Rolle der Osteoblasten bei der Kontrolle des Knochenabbaus erklären können (Hormone, Expression von Zytokinen/Wachstumsfaktoren, RANK/RANKL/OPG-System)

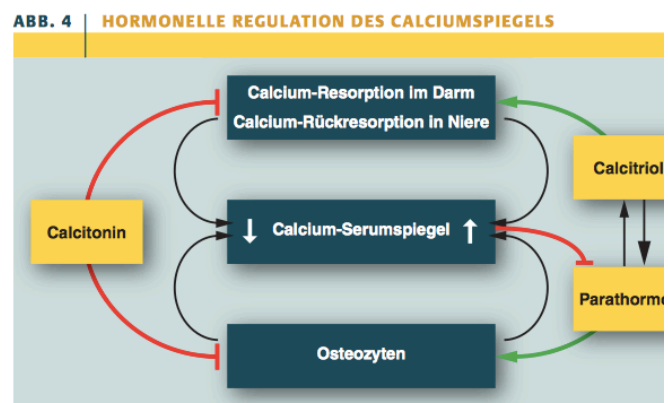
*Osteoblast (Vorläufer: Fibroblast)*

- Inaktive Form = Osteozyten
- Stimuliert die Differenzierung von der hämatopoetischen Stammzelle zum Knochenmakrophagen über M-CSF

*Osteoklast (Vorläufer: Makrophage)*

*Hormone:*

- Parathormon (Nebenschilddrüse, Peptidhormon)
  - Vermehrte Ausschüttung bei sinkendem Calciumspiegel
  - Erhöht die Resorption in der Niere, Stimulation der Hydroxilierung von 25-Cholecalciferol → Stimulation der Ca- Resorption
  - Stimulation der Dünndarmmucosa zur Resorption von Ca und Mg
  - HWZ = 4 Min
  - Erniedrigt die Resorption von Phosphaten in der Niere
  - Aktiviert RANK → Aktiviert Osteoklasten
- Calcitonin (Schilddrüse)
  - Verminderte Ausschüttung bei sinkendem Calciumspiegel
  - Erniedrigt die Resorption in der Niere → Gegenspieler von PTH
  - Aktiviert Osteoblasten
  - Inhibiert Osteoklasten direkt über Rezeptor
  - Fördert Entwicklung von Osteoblasten
  - HWZ = 10 Min
- Vitamin D3/Calcitriol (Haut, Blut, Leber)
  - Induktion eines Ca-Transporters zur Steigerung der Ca- Resorption in der intestinalen Mucosa
  - Induktion der Ca- und Phosphatreabsorption durch Induktion eines intrazellulären Ca-bindenden Proteins in der Niere
  - Wirkung über intrazelluläre Vit D Rezeptoren, die als ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren anzusehen sind → Immunmodulation
  - Induziert Differenzierung von Zellen des hämatopoetischen Systems → Knochenmakrophage → Osteoklast
- T3/T4
  - Aktiviert Osteoblasten
- Östrogene/Androgene
  - Aktiviert Osteoblasten
  - hemmt Osteoklasten über die Synthese von Osteoprotegerin (s.u.)

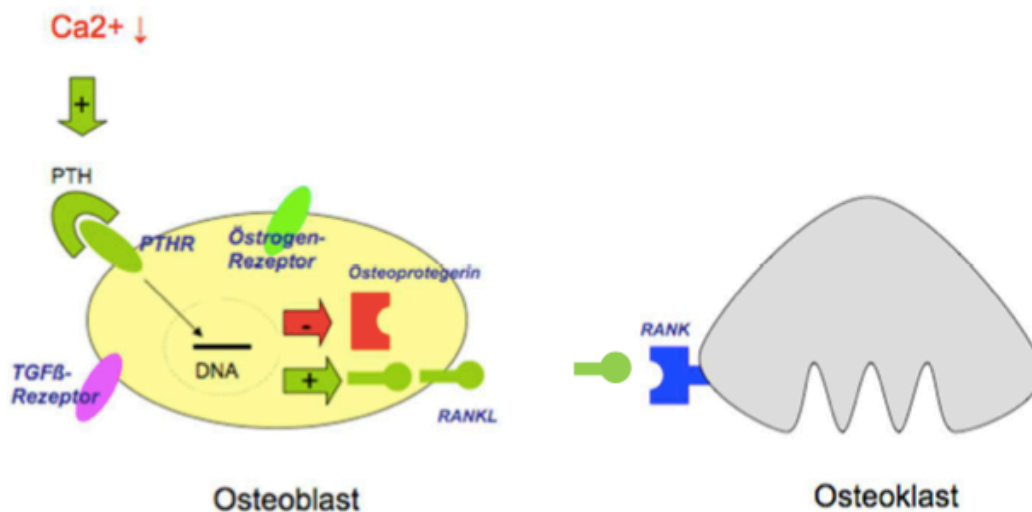


### Zytokine:

- TGF $\beta$ 
  - Aktiviert OPG Synthese
  - Wird von Osteoklasten gebildet (regulativ)
- M-CSF
  - Stimuliert die Differenzierung von der hämatopoetischen Stammzellen zum Knochenmakrophagen
  - Wird von Osteoblasten Produziert

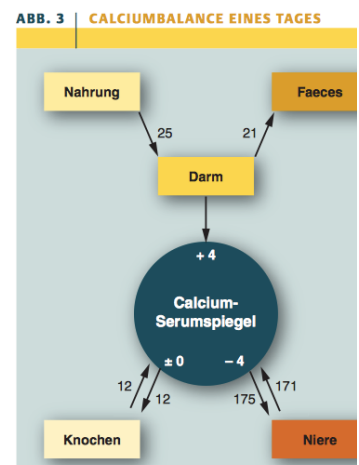
### RANK/RANKL/OPG-System

- PTH stimuliert die Synthese von RANKL (RANK-Ligand) in Osteoblasten
  - Bindet an RANK des Osteoklasten
  - NF $\kappa$ B wird frei
  - Säure und Enzyme werden in Lakunen ausgeschüttet
  - Abbau von Knochensubstanz
  - Mobilisierung von Calcium
- TGF $\beta$  und Östrogene stimulieren die Synthese von Osteoprotegrin (OPG) und verhindern damit die Aktivierung der Osteoklasten durch RANKL
  - OPG bindet freies RANKL → weniger Rezeptoren auf Osteoklasten werden Aktiviert
  - OPG ist Inhibitor der Osteoklasten (In der Menopause sinkt der Östrogenspiegel → weniger Hemmung der Osteoklasten → Osteoporose)



## 2. Begründen, warum und wann trotz endogener Synthesemöglichkeit eine alimentäre Zufuhr von Vitamin D bedeutsam ist

- Sonneneinstrahlung in unseren Breitengraden bei weitem nicht ausreichend, um ausreichend Vit D3 zu synthetisieren
- Melanine schützen Zellen vor UV-Schäden, hemmen aber gleichzeitig die Pr-Vit D Aktivierung in der Haut
- Abhängig von Sonnendauer, Hautfarbe, Breitengrad (Sonnenintensität), Temperatur (Bekleidung), Zeit die man in der Sonne verbringt

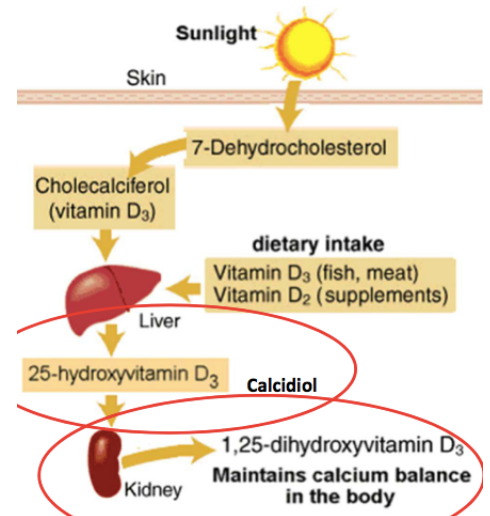


### 3. Die Schritte der endogenen Calcitriolsynthese (1,25 (OH)<sub>2</sub> Cholecalciferol), deren Lokalisation (Gewebe) und deren Regulation beschreiben können

- 1,25 Dihydroxycholecalciferol = aktives Vit D3 = Calcitriol

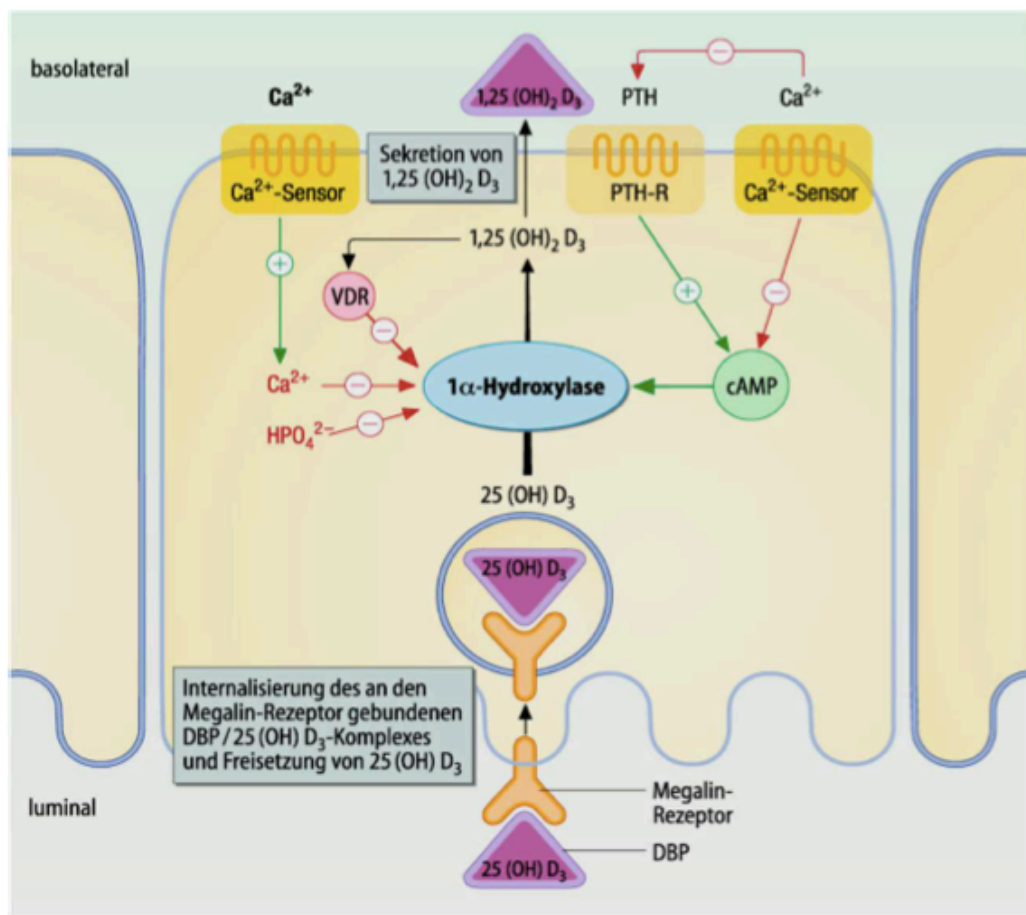
#### Synthese:

- UV- katalysierte Ringspaltung in der Haut
  - 7-Dehydrocholesterin → Cholecalciferol
- Hydroxylierung in Leber
  - → 25-hydroxyvitamin D3 Calcidiol  
(Speicherform, kann im Blut nachgewiesen werden)
- Hydroxylierung in der Niere
  - → 1,25 Dihydroxyvitamin D3



#### Regulation:

- Hydroxylase in der Niere wird über PTH-Rezeptor und einen Calciumsensor über cAMP reguliert
- Intrazelluläres Ca<sup>2+</sup> und HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> hemmen die Hydroxylase
- Luminale Internalisierung von Calcidiol über Megalinrezeptor



#### 4. Den Knochenumbau im Kontext der alimentären Kalziumversorgung, der enteralen Kalziumresorption, der renalen Kalziumausscheidung und des systemischen Hormonstatus darstellen können

- Orale Aufnahme → Abgabe an das Blut (50% an Albumin gebunden, 50% frei)
- Resorption (99%) und Ausscheidung (1%) in der Niere

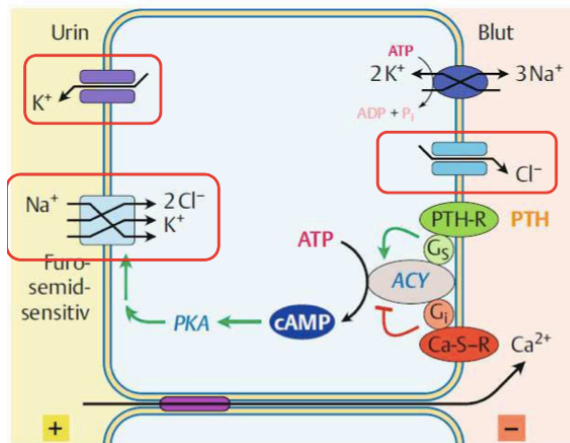


Abb. 22.30 Parathormon-Wirkung an der Niere. Einzelheiten s. Text. ACY = Adenylatcyclase, Ca-S-R = Calcium-sensing-Rezeptor, PKA = Proteinkinase A, PTH = Parathormon, PTH-R = PTH-Rezeptor.

- Bildung von Vit D3 in Haut, Leber und Niere
- 99% des körpereigenen Calciums ist in Form von Hydroxylapatit ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ) gespeichert
  - Konzentration extrazellulär: 1,2 – 2,5 mM (Plasma, 50% gebunden und 50% frei)
  - Konzentration intrazellulär: ca  $10^{-7}$  M (nach Aktivierung 100-fache Erhöhung)
- Siehe auch LZ1

