

# Die Bedeutung von Calcium im Knochenstoffwechsel

Das Krankheitsbild der Osteoporose ergibt sich letztlich aus Veränderungen im „Knochenstoffwechsel“, die dazu führen, dass das für den Strukturerhalt des Knochens notwendige Gleichgewicht zwischen Abbau und Aufbau gestört ist, sodass es zu einer pathologischen Rarefizierung des Knochens kommt. Calcium spielt beim Aufbau und Funktionserhalt des Knochengewebes eine zweifache Rolle – einerseits als Bestandteil von kristallinem Hydroxylapatit ( $\text{Ca}_5[\text{OH}(\text{PO}_4)_3]$ ) und andererseits als  $\text{Ca}^{++}$ -Ion in der Extrazellulärflüssigkeit, dessen Konzentration in sehr subtiler Weise den „Knochenstoffwechsel“ beeinflusst.

**Unter „Knochenstoffwechsel“ versteht man** die in den mesenchymalen Zellen des Knochengewebes, d. h. in Osteoblasten und Osteoklasten, unter dem Einfluss von Hormonen, Wachstumsfaktoren, Zytokinen u. Ä. ablaufenden Reaktionen, welche die Grundlage für den in immer wiederkehrenden Zyklen aus Abbau und Aufbau verlaufenden kontinuierlichen Umbau des Knochens bilden. Während der Skelettentwicklung, die mit dem Erreichen der sog. „peak bone mass“ um das 20. bis 25. Lebensjahr ihren Abschluss findet, wird durch Osteoblasten mehr mineralisiertes Knochengewebe gebildet, als durch Osteoklasten wieder abgebaut wird. Dass in dieser Lebensphase dem Organismus ausreichend Calcium mit der Nahrung zugeführt werden muss, bedarf keiner besonderen Erwähnung. Mit fortschreitendem Alter überwiegen aber die Abbauvorgänge, es kommt zu einer phy-

siologischen Involution des Knochengewebes, die sich in späteren Lebensjahren als Osteopenie manifestiert. Chronische Calciummangelernährung ist eine von mehreren Ursachen, dass der Verlust der Knochenmineraldichte pathologische Ausmaße annimmt und das Krankheitsbild der Osteoporose entsteht (Übersicht bei: Pietschmann und Peterlik, 1999). Zum Aufbau eines gesunden Knochens und zur Prävention eines übermäßigen Knochenschwundes soll daher nach den neuesten Empfehlungen des Institute of Medicine der National Academies (USA) (Ross, Manson et al., 2011) die tägliche Zufuhr von Calcium mit der Nahrung je nach Lebensphase 1.000–1.300 mg betragen (**s. Tab.**). Die Einnahme von Calciumpräparaten zusammen mit Vitamin D ist bei hohem Frakturrisiko indiziert und bildet die unverzichtbare „Basistherapie“ jeglicher medikamentösen Behandlung



**o. Univ.-Prof. DDr. Meinrad Peterlik**  
Ehem. Vorstand des Instituts für Pathophysiologie, Medizinische Universität Wien  
[meinrad.peterlik@meduniwien.at](mailto:meinrad.peterlik@meduniwien.at)

einer klinisch manifesten Osteoporose (Boonen, Vanderschueren et al., 2006; Tang, Eslick et al., 2007; Lips, Bouillon et al., 2010).

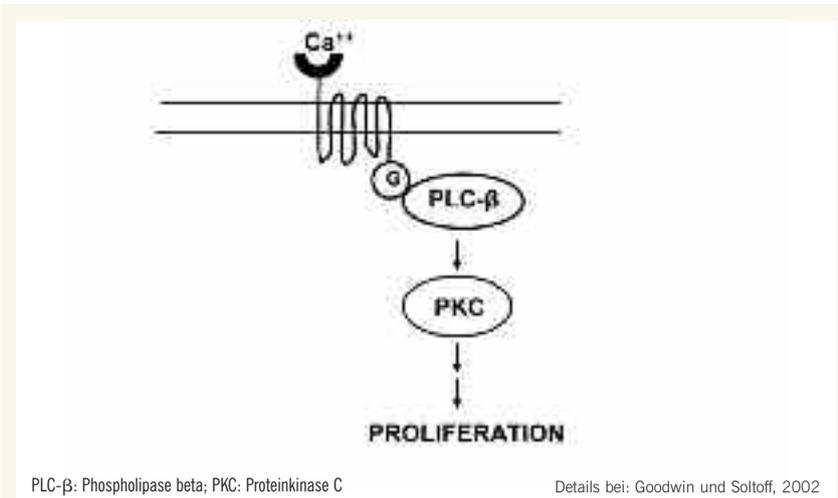
**Extrazelluläres  $\text{Ca}^{++}$  und der „Calcium-sensing“-Rezeptor:** Obwohl es zum medizinischen Grundlagenwissen gehört, dass für eine ausreichende Bildung von mineralisiertem Knochengewebe die Versorgung des Organismus nicht nur mit Vitamin D, sondern auch mit genügend Calcium erforderlich ist, wusste man lange Zeit nicht, wie und auf welchem Weg das Ausmaß der Calciumabsorption in Signale umgesetzt werden kann, die in anderen Organen zelltypische Reaktionen auslösen können. Dies wurde erst klar, als der Nachweis erbracht wurde, dass die Zellen der Nebenschilddrüse einen „extracellular calcium-sensing receptor“ (CaR) in der Plasmamembran ►

**Tab.:** Neueste Referenzwerte für die Zufuhr von Calcium mit der Nahrung (Dietary Reference Intake) des Institute of Medicine (USA)

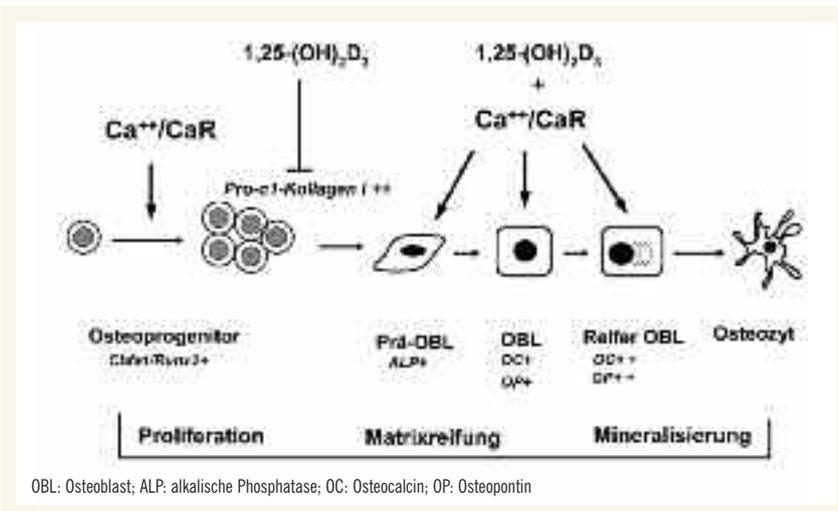
Lebensalter (Jahre)	Empfohlene Zufuhr (RDA) in mg/Tag	Maximale Zufuhr (UL) in mg/Tag
4–8	1.000	2.500
9–18	1.300	3.000
19–30	1.000	2.500
31–50	1.000	2.500
51–70	M: 1.000; F: 1.200	2.000
> 71	1.200	2.000

RDA (Recommended Daily Allowance) bezieht sich auf die Höhe der Calciumzufuhr, die den Bedarf von 97,5 % der Bevölkerung deckt; UL (Upper Limit) gibt den Wert an, bis zu dem keine akuten unerwünschten Nebenwirkungen zu erwarten sind.

Details bei: Ross et al., 2011



**Abb. 1:** Aktivierung des „Calcium-sensing“-Rezeptors durch extrazelluläres Ca<sup>++</sup> löst die Proliferation von Osteoprogenitorzellen aus.



**Abb. 2:** Interaktion von Ca<sup>++</sup> und Vitamin D bei der Bildung von mineralisiertem Knochengewebe

benschilddrüse auf folgende Weise bestimmt (Brown, 2009): Wenn das Plasma-Ca<sup>++</sup> an die untere physiologische Grenze absinkt, wird über den CaR an den Hauptzellen die Produktion und Sekretion von Parathormon stimuliert. Durch die folgende Mobilisation von Ca<sup>++</sup> aus dem Knochen steigt die Ca<sup>++</sup>-Konzentration im Plasma wieder bis in den oberen Bereich des Normwerts an. Dabei wird jetzt aber der CaR an den C-Zellen aktiviert und so die Sekretion von Calcitonin stimuliert, wodurch Ca<sup>++</sup> im Plasma wieder absinkt. Durch die abwechselnde Aktivierung/Deaktivierung des CaR an den verschiedenen Zelltypen der Nebenschilddrüse kann der Zustand der Normocalcämie aufrechterhalten werden. Das ist zwar auch in einem gewissen Maß bei verringerter Calciumzufuhr über den Darm möglich – aber nur durch eine Erhöhung der Frequenz der intermittierenden PTH-Sekretion. Das bedeutet, dass in der Zeiteinheit mehr Ca<sup>++</sup> aus dem Knochen freigesetzt wird, wodurch langfristig der Verlust an Knochenmasse zunimmt, ohne dass es zu einem latenten oder gar manifesten Hyperparathyreoidismus kommt.

**Ca<sup>++</sup> als Regulator des Knochenstoffwechsels:** Das Ausmaß der intestinalen Ca<sup>++</sup>-Absorption bestimmt die Ca<sup>++</sup>-Konzentration nicht nur im Plasma, sondern auch im Extrazellulärraum aller Organe und Gewebe des Organismus. Das ist von großer Bedeutung für den „Knochenstoffwechsel“, da sowohl Osteoblasten jeglichen Differenzierungsgrades (Yamaguchi, Chattopadhyay et al., 1998; Dvorak und Riccardi, 2004; Dvorak, Siddiqua et al., 2004) als auch Osteoklasten (Shalhoub, Grisanti et al., 2003) einen funktionellen CaR exprimieren. Dessen Aktivierung durch einen Anstieg des extrazellulären Ca<sup>++</sup> hat einen wesentlichen Einfluss auf die Proliferation, Differenzierung und Funktion dieser Zellen. So wird die Aktivität von Osteoklasten durch die Akkumulation von

exprimieren, der schon durch geringe Veränderungen in der Plasmakonzentration von Ca<sup>++</sup>, wie sie im physiologischen Bereich vorkommen, aktiviert werden kann (Tfelt-Hansen und Brown, 2005). Der CaR gehört zur Gruppe der an G-Proteine gekoppelten „7-pass“-Transmembranrezeptoren und besitzt in seinem extrazellulären Anteil mehrere hochaffine und positiv kooperative Bindungsstellen für Ca<sup>++</sup> (Brown, 2009). Durch Interaktion mit dem CaR kann extrazelluläres Ca<sup>++</sup>

als „first messenger“ für intrazelluläre Signalketten fungieren und so wichtige Zellfunktionen steuern (vgl. Abb. 1). Als Beispiel dafür sei der Mechanismus angeführt, durch den der CaR die Ca<sup>++</sup>-Konzentration im Plasma reguliert. Normalerweise oszilliert das Plasma-Ca<sup>++</sup> um den Normwert von 2,5 mM, und zwar nur in einer Bandbreite von ± 0,2 mM. Die Frequenz dieser kontinuierlichen Oszillationen wird durch die zellspezifische Aktivität des CaR an den Zellen der Ne-

Ca<sup>++</sup> in den Resorptionslakunen gehemmt, sodass im Zyklus des Knochenumbaus wieder neuer Knochen durch Osteoblasten gebildet werden kann. Aber auch in den verschiedenen Phasen des Knochenaufbaus, d. h. von der Bildung von Osteoprogenitorzellen durch osteogene Differenzierung mesenchymaler Stammzellen bis zur Mineralisierung der organischen Knochenmatrix (Kaiser, 2002; Duplomb, Dagouassat et al., 2007; Krause, 2008), fungiert extrazelluläres Ca<sup>++</sup> als „first messenger“ (Abb. 2).

**Ca<sup>++</sup> und Vitamin D regulieren die Osteoblastendifferenzierung:** Die initiale Phase der Bildung von voll funktionsfähigem mineralisiertem Knochengewebe stellt die „osteogene Differenzierung“ von pluripotenten mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarks dar. Unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren (TGF-β, IGF-1, FGF etc.) und Hormonen (PTH, 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>) wandeln sich diese statt in Chondrozyten und Adipozyten in so genannte Osteoprogenitorzellen um, die den osteoblastenspezifischen Transkriptionsfaktor *Cbfa1/Runx2* exprimieren. Dieser spielt eine zentrale Rolle bei der Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten bzw. bei der Mineralisierung der organischen Knochenmatrix, weil *Cbfa1/Runx2* in den einzelnen Phasen dieses Prozesses die Expression der Gene für Kollagen Typ I, alkalische Phosphatase (ALP), Osteocalcin (OC) und Osteopontin (OP) reguliert.

Bei ausreichend hoher Ca<sup>++</sup>-Konzentration in der Extrazellulärflüssigkeit ([Ca<sup>++</sup>]<sub>o</sub>) führt Aktivierung des CaR zur erhöhten Expression von *Cbfa1/Runx2* und dadurch zur gesteigerten Proliferation (Godwin und Soltoff, 2002) und Synthese bzw. Ablagerung von Matrixproteinen, insbesondere Kollagen Typ I (Abb 2.). Eine überschießende Produktion von organischen Matrixkomponenten wird dadurch verhindert, dass 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> die Proliferation von Osteoprogenitorzellen hemmt und die Expression des Kollagen Typ I-Gens reduziert (Abb. 2). Dadurch induziert 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> die weitere Differenzierung bis zum reifen Osteoblasten bzw. Osteozyten (Owen, Aronow et al., 1991). Unabhängig von Vitamin D beeinflussen Änderungen von [Ca<sup>++</sup>]<sub>o</sub> über Aktivierung des CaR die Expression osteoblastenspezifischer Differenzierungsmarker, wie alkalischer Phosphatase, Osteocalcin und Osteopontin. Eine besondere Bedeutung scheint der Aktivierung des CaR durch Anstieg des [Ca<sup>++</sup>]<sub>o</sub> bei der Präzipitation von amorphem Calciumphosphat am Beginn des Mineralisierungsprozesses



zuzukommen (Dvorak, Siddiqua et al., 2004), der mit der Umwandlung des amorphen in das kristalline Calciumphosphat in Form des Hydroxylapatits und mit dessen geordneter Anlagerung an die Kollagenfasern seinen Abschluss findet.

**FAZIT:** Das in der Extrazellulärflüssigkeit gelöste Ca<sup>++</sup> ist zusammen mit Vitamin D ein wichtiger Stimulator der Knochenneubildung durch Osteoblasten. Eine ausreichende Versorgung des Organismus mit Calcium ist daher eine unabdingbare Voraussetzung für den Erhalt der Knochengesundheit. ■

**Literatur:**

1. Boonen S., Vanderschueren D. et al.: Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis – a clinical update. *J Intern Med* 2006; 259 (6):539-52
2. Brown E.M. and Yang J.J.: Biochemistry and biology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Bone* 2009; 44:S201-S202
3. Duplomb L., Dagouassat M. et al.: Concise review: embryonic stem cells: a new tool to study osteoblast and osteoclast differentiation. *Stem Cells* 2007; 25 (3):544-52
4. Dvorak M.M. and D. Riccardi: Ca<sup>2+</sup> as an extracellular signal in bone. *Cell Calcium* 2004; 35 (3):249-55
5. Dvorak M.M., Siddiqua A. et al.: Physiological changes in extracellular calcium concentration directly control osteoblast function in the absence of calciotropic hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (14):5140-5
6. Godwin S.L. and S.P. Soltoff: Calcium-sensing receptor-mediated activation of phospholipase C-gamma1 is downstream of phospholipase C-beta and

- protein kinase C in MC3T3-E1 osteoblasts. *Bone* 2002; 30 (4):559-66
7. Kaiser E. and Delling G.: Osteozyten – ein Organ im Aufwind morphologischer und zellbiologischer Forschung! *Osteologie* 2002; 11:219-236
8. Krause C., de Gorter D.J.J., Karperien M. and ten Dijke P.: Signal Transduction Cascades Controlling Osteoblast Differentiation. *Primer of the Metabolic Bone Diseases. Am Soc Bone Miner Res* 2008; 10-14
9. Lips P., Bouillon R. et al.: Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73 (3):277-85
10. Owen T.A., Aronow M.S. et al.: Pleiotropic effects of vitamin D on osteoblast gene expression are related to the proliferative and differentiated state of the bone cell phenotype: dependency upon basal levels of gene expression, duration of exposure, and bone matrix competency in normal rat osteoblast cultures. *Endocrinology* 1991; 128 (3):1496-504
11. Pietschmann P. and Peterlik M.: Pathophysiology of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr* 1999; 149 (16-17):454-62
12. Ross A.C., Manson J.E. et al.: The 2011 report on dietary reference inta-

- kes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (1):53-8
13. Shalhoub V., Grisanti M. et al.: In vitro studies with the calcimimetic, cinacalcet HCl, on normal human adult osteoblastic and osteoclastic cells. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2003; 13 (2-4):89-106
14. Tang B.M., Eslick G.D. et al.: Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370 (9588):657-66
15. Tfelt-Hansen J. and Brown E.M.: The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005; 42 (1):35-70
16. Yamaguchi T., Chattopadhyay N. et al.: Mouse osteoblastic cell line (MC3T3-E1) expresses extracellular calcium (Ca<sup>2+</sup>)<sub>o</sub>-sensing receptor and its agonists stimulate chemotaxis and proliferation of MC3T3-E1 cells. *J Bone Miner Res* 1998; 13 (10):1530-8