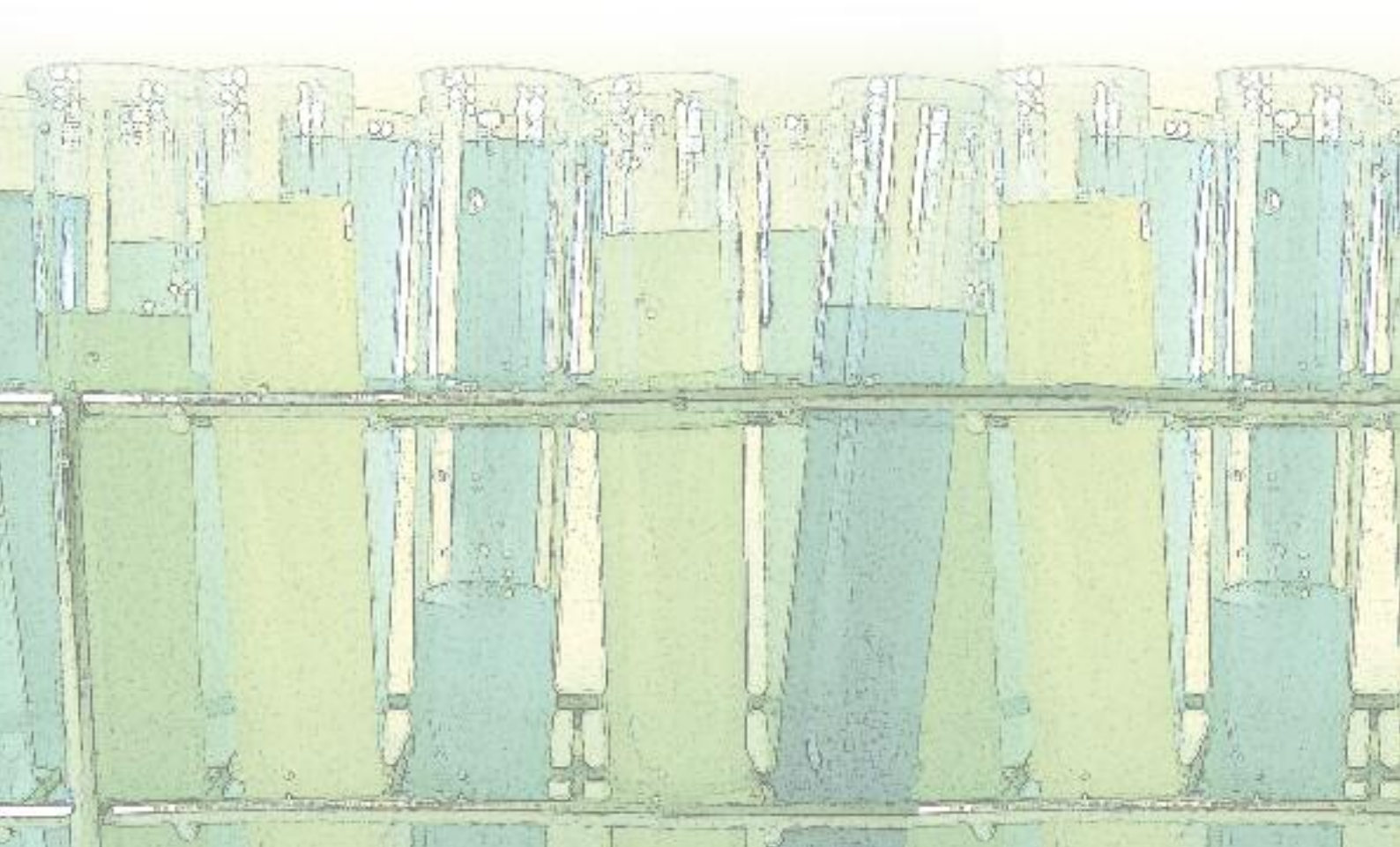


Fachinformation

Knochen- und Muskelstoffwechsel

Kalzium (Ca), Phosphat (P)
und Magnesium (Mg)



Knochen- und Muskelstoffwechsel

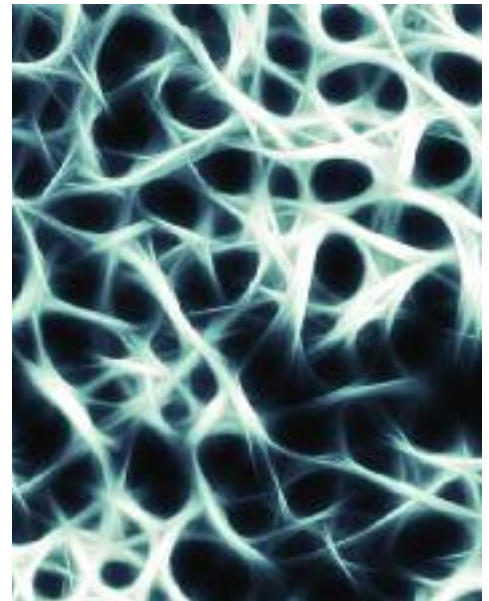
Kalzium (Ca), Phosphat (P) und Magnesium (Mg)

Physiologie

Skelett und Muskulatur sind ständigen Umbauprozessen unterworfen, wobei Auf- und Abbauvorgänge meist gleichzeitig ablaufen. Dabei spielen die Mineralstoffe Kalzium, Phosphor und Magnesium eine entscheidende Rolle und die beteiligten Stoffwechselprozesse unterliegen einer komplexen Steuerung.

Die größte Bedeutung haben in diesem Zusammenhang das Parathormon, Calcitonin und Vitamin-D, sowie die alimentäre Versorgung mit den benötigten Mineralstoffen (Ca-P-Verhältnis im Futter) bzw. deren Ausscheidung über Niere, Darm und Schweiß.

Kalzium und Phosphat haben darüber hinaus große Bedeutung im gesamten Stoffwechsel, etwa bei der Übertragung von Nervenimpulsen, der Aktivierung und Regulierung von Enzymen, der Blutgerinnung, der Bildung von ATP, DNA, RNA und Membranen.



Skelett und Muskulatur sind komplexen Umbauprozessen unterworfen

Kalzium- und Phosphatstoffwechsel

Im Organismus werden Ca und P stets in enger Korrelation umgesetzt und eine Veränderung im Bereich des Kalziums führt i. d. R. immer auch zur Beeinflussung des Phosphats. Dabei dient das Kalzium als Stellglied der Homöostase, die entsprechend eng kontrolliert und aufrechterhalten wird. Verglichen damit ist der P-Haushalt – da eng an den Ca-Stoffwechsel gekoppelt – weniger strikt geregelt (s. u.).

Bei allen Mineralienmessungen ist auf die Qualität des Serums zu achten: hämolytische oder lipämische Proben zeigen verfälschte Werte (vgl. Tab. 1).

Kalzium

Kalzium ist mit ca. 2% am Körpergewicht beteiligt. Davon liegen 99% in den Knochen, 1% ist in Körperflüssigkeiten gelöst. Im Serum kommt Kalzium zu 55% als ionisiertes Kalzium vor (Ca^{2+}), zu 40% ist es an Protein und zu 5% an organische Säuren gebunden.

Der biologisch wirksame Anteil ist das ionisierte Kalzium. Sein Anteil hängt vom pH-Wert ab; er steigt bei sinkendem pH-Wert an und fällt bei steigendem pH-Wert ab. Der Wert des Gesamtkalziums verhält sich dazu gegenläufig. So nimmt z. B. bei Azidosen der Ca^{2+} -Wert zu und der Gesamtkalziumwert ab.

Die Bestimmung des ionisierten Kalziums erfordert eine besondere Präanalytik (z. B. rascher Proben-transport, keine Luftblase im Probenröhrchen) und wird in Spezialfällen vorgenommen. In der Routinediagnostik ist die Bestimmung des Gesamtkalziums meist ausreichend.

Wie viel Ca an Protein gebunden wird, hängt also einerseits vom pH-Wert ab, andererseits von den zur Verfügung stehenden Transportproteinen. Ca wird bevorzugt an Albumin gebunden, in geringerem Maße auch an andere Proteine.

Deshalb hat auch der Albumin- bzw. Proteingehalt des Blutes Einfluss auf den Gesamtkalziumspiegel. Schwankungen innerhalb des Referenzbereiches bzw. geringe Abweichungen davon machen sich im Regelfall nicht bemerkbar.

Liegt jedoch eine deutliche Hypalbuminämie oder Hypoproteinämie vor, so kann mit Hilfe von Faktoren ein korrigierter Ca-Wert errechnet werden. Dafür gibt es zwei Formeln für die Korrektur bezogen auf den Albumin- bzw. den Gesamteiweißwert.

$$\text{Korrigiertes Ca [mmol/l]} = (4 \times \text{Ca-Wert in mmol/l} - 0,1 \times \text{Albumin in g/l} + 3,5) \times 0,25$$

$$\text{Korrigiertes Ca [mmol/l]} = (4 \times \text{Ca-Wert in mmol/l} - 0,04 \times \text{Protein in g/l} + 3,3) \times 0,25$$

Diese Formeln sind weder für Katzen anwendbar, noch für Hunde, die jünger als 24 Wochen sind. Im Übrigen ist zu beachten, dass es sich dabei lediglich um Näherungswerte handelt.

Phosphat

Phosphat ist mit ca. 10% am Körpergewicht beteiligt. Davon liegen ca. 85% im Skelettsystem vor, etwa 15% in den weichen Geweben und 0,3 % im Extrazellularraum. Im Plasma bzw. Serum ist Phosphat zu 70% in organischer Form vorhanden – vorwiegend als Phospholipide, 15% sind proteingebunden und 5% in Mg- oder Ca-gebundener Form nachweisbar.

Die intestinale Resorption von Phosphat verläuft annähernd linear der Phosphatzufuhr mit der Nahrung. Ein geringer Anteil der Phosphatresorption erfolgt aktiv und ist von Vitamin D abhängig. Dies ändert sich, wenn z. B. durch einen Hyperparathyreoidismus die Synthese von Vitamin D stimuliert wird. Die Nieren funktionieren als Regulator für die Phosphathomöostase, die eng an die des Kalziums gekoppelt ist.

Die hormonelle Regulation des Kalziumstoffwechsels sowie des mit ihm verknüpften Phosphatstoffwechsels wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst:

Parathormon (PTH) wird in der Nebenschilddrüse (Parathyreoidea) gebildet und in Abhängigkeit vom Ca²⁺-Spiegel sezerniert. Es hat die Grundfunktion, die Kalziumkonzentration im Blut zu erhöhen. Dafür werden verschiedene Mechanismen aktiviert, die über Regelkreise gesteuert werden.

- Im Knochen werden durch PTH die Osteoklasten aktiviert, Knochensubstanz wird abgebaut. Ca²⁺ und Phosphat werden freigesetzt.
- Im Darm wird unter PTH-Einfluss die Resorption von Ca²⁺ indirekt gesteigert, durch die verstärkte Synthese von Vitamin D in der Niere.
- In der Niere wird die Ca²⁺-Resorption erhöht. Gleichzeitig wird Phosphat verstärkt ausgeschieden. Der sinkende P-Wert fördert wiederum die Freisetzung von Ca und P aus dem Skelett.

Calcitonin (CT) wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Es fungiert als Gegenspieler des Parathormons und wird ebenfalls durch die Ca²⁺-Konzentration im Blut reguliert. Im Gegensatz zum PTH hemmt es die Aktivität der Osteoklasten und fördert den Einbau von Ca in den Knochen. In der Niere wird verstärkt Ca²⁺ ausgeschieden.

Vitamin D muss in Leber und Niere in seine stoffwechselaktive Form 1,25-Dihydroxy-Cholekalziferol umgewandelt werden. Es entsteht v. a. in der Haut unter UV-Einstrahlung. Durch Vitamin D wird die Resorption von Ca und P im Darm gesteigert, gleichzeitig wird die PTH-Ausschüttung gehemmt und die Knochenmineralisation gefördert.

Magnesiumstoffwechsel

Die Magnesiumhomöostase ist eng mit dem Ca-Stoffwechsel korreliert. Hypomagnesiämie kann dabei die Ursache für eine Hypokalzämie sein. Außerdem ist ein erniedrigter Mg-Spiegel häufig mit einer Hypokaliämie vergesellschaftet.

Es sind über 300 durch Magnesium aktivierte Enzyme bekannt, von denen die Na-K-ATPase die bekannteste ist. Magnesium ist für die Glykolyse, die Zellatmung und den transmembranösen Ca-Transport wichtig. Daraus ergibt sich seine Bedeutung für die physiologische neuromuskuläre Erregung. In der Muskelzelle wirkt Magnesium als Ca-Antagonist.

Magnesium hat eine dem Kalium ähnliche Verteilung im Organismus. Gerade mal 1 % des gesamten Mg-Bestandes findet sich im Serum, davon liegen ca. 2/3 bis 3/4 in ionisierter Form vor, etwa 1/3 ist proteingebunden. 60 % befinden sich im Skelett und ca. 40 % in der Muskulatur. Folglich ist der Mg-Wert im Serum oder Plasma nur ein mäßig brauchbarer Parameter, weil das Körpermagnesium überwiegend intrazellulär lokalisiert ist und die Serum- bzw. Plasmawerte damit nicht sehr gut korrelieren. Für die Routinediagnostik stehen jedoch keine anderen Methoden zur Verfügung und so orientiert sich die Beurteilung am Serumspiegel.

Die Regulation des Magnesiumhaushalts erfolgt wahrscheinlich weniger durch Resorption im gesamten Dünndarm, die linear vom Gehalt der Nahrung abzuhängen scheint, als durch die Höhe der renalen Ausscheidung. Die renale Magnesium-Ausscheidung wiederum unterliegt gemeinsam mit dem Kalzium dem Einfluss von Parathormon, in dem bei steigender Rückresorption von Kalzium die Magnesiumresorption kompetitiv gehemmt wird.

Tab. 1: Messwerte sind verändert, wenn Serum nicht „klar“ ist

	Hämolyse	Lipämie	Hohe Albumin- bzw. Gesamteiweißwerte (Exsikkose)	Niedrige Albumin- bzw. Gesamteiweißwerte
<i>Kalzium</i>	↑	↑	↑	↓
<i>Phosphat</i>	↑	↑	↑	↓
<i>Magnesium</i>	+/- bis ↑	+/-	↑	↓

Pathophysiologie

Die wichtigsten Störungen des Ca- und P-Stoffwechsels werden unter dem Begriff Hyper- bzw. Hypoparathyreoidismus zusammengefasst. Je nach Ursache werden verschiedene Formen unterschieden:

Primärer Hyperparathyreoidismus (PHP)

Tumore der Nebenschilddrüse führen zur autonomen Sekretion von PTH und zur verstärkten Freisetzung von Ca und P aus dem Skelett. Gleichzeitig wird Ca vermindert und P verstärkt renal ausgeschieden.

Sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus (SHP)

Durch chronische Nierenerkrankungen wird Vitamin D nicht mehr ausreichend synthetisiert, wodurch die Ca-Resorption im Dünndarm absinkt und PTH verstärkt sezerniert wird. Ca und P werden verstärkt aus dem Skelett mobilisiert, gleichzeitig kommt es zur P-Retention durch die Ausscheidungsinsuffizienz der Niere.

Sekundärer alimentärer bzw. nutritiver Hyperparathyreoidismus

Ein unausgewogenes Ca-P-Verhältnis im Futter bzw. eine absolut zu geringe alimentäre Ca- und/oder P-Zufuhr führen ebenso wie ein Malabsorptions- oder Malresorptions-Syndrom zu typischen Erkrankungen.

Tertiärer Hyperparathyreoidismus (THP)

Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus kann bei längerem Bestehen eine Autonomie der Nebenschilddrüse zur Folge haben, wodurch – ähnlich wie beim primären Hyperparathyreoidismus – verstärkt Ca und P aus dem Skelett freigesetzt werden.

Pseudohyperparathyreoidismus

Maligne Neoplasien (z. B. Lymphosarkome, Analtumore oder Plattenepithelkarzinome) und granulomatöse Erkrankungen können beim Hund, seltener bei der Katze, zu Symptomen führen, die einem primären Hyperparathyreoidismus entsprechen.

Hypoparathyreoidismus

Eine Unterfunktion der Parathyreoidea tritt spontan nur sehr selten auf und die Ursache ist meist unbekannt. Bei der operativen Entfernung der Schilddrüse – z. B. bei der Hyperthyreose der Katze – wird jedoch häufig die Nebenschilddrüse in Mitleidenschaft gezogen, was meist eine Unterfunktion oder den kompletten Ausfall zur Folge hat. Es entsteht eine Hypokalzämie bei gleichzeitiger Hyperphosphatämie. Parathormon ist erniedrigt.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die verschiedenen Formen des Hyperparathyreoidismus und seine Auswirkungen auf verschiedene Blut- und Urinparameter.

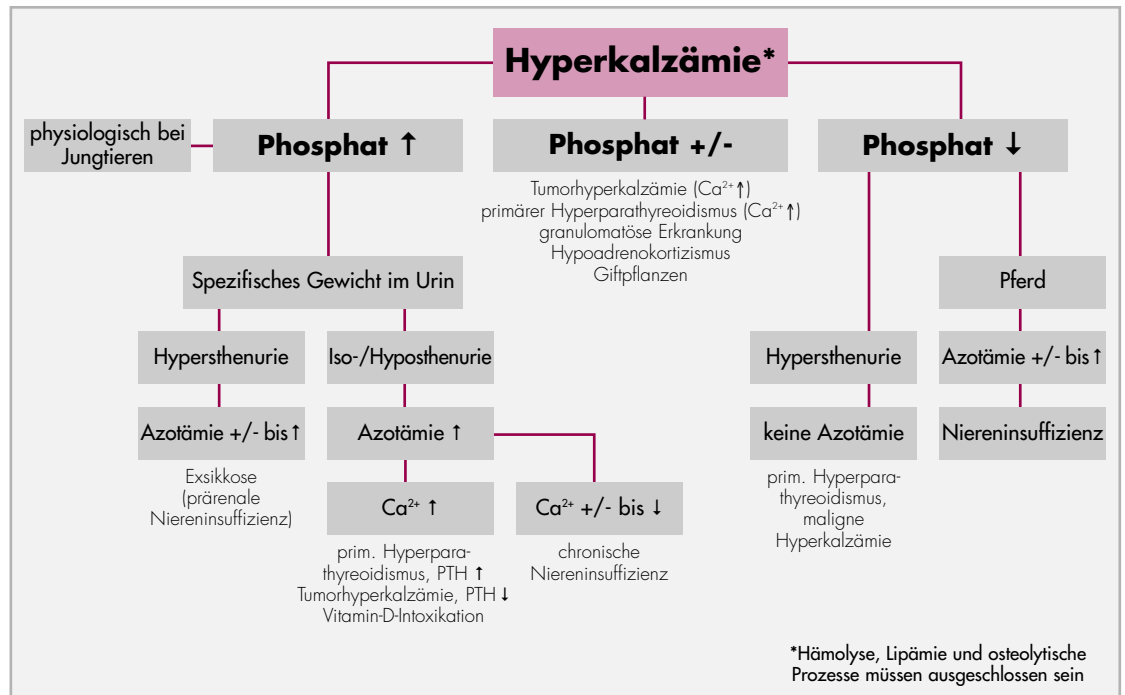
Hyperparathyreoidismus	Ca im Serum	P im Serum	Parathormon Serum tiefgefroren	Harnstoff Kreatinin	Ca im Urin	P im Urin
<i>primär</i>	↑	↓/±	↑↑	±/↑	↑/±	↑
<i>sekundär renal</i>	↓/±	↑	↑	↑↑	↓	↓
<i>sekundär intestinal</i>	↓/±	↓/±	↑	±	↓	±
<i>tertiär renal</i>	↑/±	↑/±	↑	↑↑	↑	↓/±
<i>tertiär intestinal</i>	↑/±	↓/±	↑	±	↑	↓
<i>Pseudohyperp.</i>	↑	↓/±	↓↓	±/↑	↑/±	↑
<i>Vitamin D↑↑</i>	↑	↑/±	↓	±/↑	↓	↓/±

Indikationen für die Untersuchung von Ca und P im Serum

Da die Symptome für Störungen im Bereich des Ca- und P-Stoffwechsels sehr ähnlich sind, werden sie zusammengefasst dargestellt:

- muskuläre Beschwerden, wie z. B. Muskelzuckungen, Muskelschwäche, Muskeltremor, Tetanie u. ä.
- Verdacht auf Malabsorption/Malresorption: Erbrechen, Durchfall, Obstipation
- Polydipsie, Polyurie
- Nierenerkrankungen (v. a. chronische Niereninsuffizienz)
- Diagnose der verschiedenen Formen des Hyperparathyreoidismus
- Diagnose des Hypoparathyreoidismus
- Erkrankungen des Skeletts
- EKG-Veränderungen, wie ventrikuläre Extrasystolen, verlängertes QTIntervall
- Tumorerkrankungen, insbesondere Perianaltumore und Lymphosarkome
- Diagnose der Gebärpause bzw. Eklampsie
- Diagnose der Kalzinose

Ursachen für erhöhte bzw. erniedrigte Ca- und P-Werte im Serum



Hyperkalzämie

Lipämie, Hämolyse (Vollblut-Einsendung) und erhöhte Albuminkonzentrationen (Exsikkose) können zu falsch hohen Ca-Werten führen (Tab. 1). Bestätigt sich die Hyperkalzämie nach der Überprüfung dieser Faktoren, sollte sie zusammen mit der Phosphatkonzentration beurteilt werden.

Bei Jungtieren, insbesondere bei großen und sehr großen Hunderassen, sind erhöhte Ca- und/oder P-Spiegel – bedingt durch das Skelettwachstum – durchaus physiologisch. Gleichzeitig findet man meist eine erhöhte AP-Aktivität.

Liegt beim adulten Tier eine Hyperkalzämie bei gleichzeitiger Hyperphosphatämie vor, sollte zunächst das spezifische Gewicht im Urin überprüft werden. Besteht eine Hypersthenurie und eine (Tendenz zur) Azotämie, so muss eine Exsikkose als Ursache für die veränderten Mineralstoffkonzentrationen ausgeschlossen werden (Infusionsbehandlung).

Eine Iso- oder Hyposthenurie, bei fehlender Azotämie, kann auf eine Vitamin-D-Intoxikation hinweisen, bei der die Nierenfunktion noch weitgehend erhalten ist. Tritt eine Azotämie zusammen mit einer Iso- oder Hyposthenurie auf, sollte das ionisierte Kalzium bestimmt werden (besondere Präanalytik beachten). Erhöhte Konzentrationen von ionisiertem Ca findet man in solchen Fällen bei paraneoplastischen Syndromen, primärem Hyperparathyreoidismus und Vitamin-D-Intoxikationen. Befindet sich das ionisierte Ca im Normbereich oder ist es vermindert, liegt eine chronische Niereninsuffizienz vor.

Für Hyperkalzämien bei gleichzeitiger Normophosphatämie kommen ebenfalls in Frage: Tumorhyperkalzämie, primärer Hyperparathyreoidismus, granulomatöse Erkrankungen, Hypoadrenokortizismus und Giftpflanzen.

Bei schweren tumorösen und granulomatösen Erkrankungen werden parathormonähnliche Substanzen freigesetzt, die zur Hyperkalzämie führen können (Pseudohyperparathyreoidismus).

Der primäre Hyperparathyreoidismus zieht zunächst nur eine isolierte Ca-Erhöhung nach sich. Erst in fortgeschrittenen Fällen kommt es auch zu einer Hyperphosphatämie. Der PTH-Spiegel ist gleichzeitig erhöht.

Auch schwere osteolytische Prozesse – z. B. Knochentumore und Osteomyelitis – können eine Hyperkalzämie und -phosphatämie bewirken.

Hypokalzämie

Zunächst müssen auch hier sekundäre Faktoren, wie z. B. ein erniedrigter Albuminwert, berücksichtigt werden.

Niereninsuffizienzen gehören zu den häufigsten Ursachen für eine Hypokalzämie, meist im Zusammenhang mit einer Hyperphosphatämie (sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus). Bei laktierenden Tieren führen hohe Ca-Verluste über die Milch zur Hypokalzämie bzw. Eklampsie. Dabei handelt es sich jedoch meist um eine multifaktorielle Störung des Ca-P-Haushalts.

Diätetische Imbalancen – wie z. B. ein alimentärer Ca- oder Vitamin-D-Mangel oder eine Malabsorption – sind bei adulten Tieren selten. Allerdings spielt ein unausgewogenes Ca-P-Angebot im Futter bzw. eine zu geringe absolute Ca-Zufuhr bzw. P-Überschuss vor allem bei schnell wachsenden Welpen großer Hunderassen eine Rolle (sekundärer nutritiver Hyperparathyreoidismus). Ebenfalls seltene Ursachen sind ein Hypoparathyreoidismus und ein C-Zell-Tumor. Ethylenglykolvergiftungen führen – bei gleichzeitiger Bildung von Calciumoxalatkristallen im Urin – zu einer Hypokalzämie.

Hyperphosphatämie

Veränderungen im Phosphatgehalt sind immer im Zusammenhag mit dem Kalziumspiegel zu interpretieren (vgl. Hyperkalzämie).

Intravasale Hämolysen führen meist zur Erhöhung des P-Spiegels, da Erythrozyten sehr phosphatreich sind. Davon sind transportbedingte Hämolysen, z. B. durch Versand von Vollblut, abzugrenzen.

Die häufigste Ursache für eine Hyperphosphatämie ist die chronische Niereninsuffizienz (sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus), meist vergesellschaftet mit einer Azotämie, Isosthenurie und Normo- oder Hypokalzämie.

Eine übermäßige P-Supplementierung wird gelegentlich bei Pflanzenfressern gesehen, die mit reichlich Getreiderückständen (v. a. Kleie) gefüttert werden (sekundärer alimentärer Hyperparathyreoidismus). Eine ähnliche Situation kann man beim Fleischfresser, insbesondere bei schnell wachsenden Welpen großer Hunderassen beobachten, wenn das Ca-P-Verhältnis im Futter zugunsten des Phosphats verschoben ist (z. B. durch ungeeignetes, dem Alter und der Rasse nicht entsprechendem Fertigfutter oder überwiegende Fleischfütterung).

Ein Hypoparathyreoidismus ist selten.

Hypophosphatämie

In den Frühstadien des primären Hyperparathyreoidismus und neoplastischer Hyperkalzämien kann es zu einer Hypophosphatämie kommen.

Ein alimentärer P-Mangel – meist bei gleichzeitigem Ca-Überschuss und/oder Vitamin-D-Mangel – führt beim wachsenden Tier zur Rachitis. Beim ausgereiften Skelett entsteht unter den gleichen Bedingungen eine Osteomalazie (Entmineralisierung der Knochen). Bei der Gebärpause kommt es infolge einer komplexen Störung des P-, Ca- und Mg-Stoffwechsels auch zur Hypophosphatämie. Pferde: Verminderte Phosphatspiegel können auf eine Niereninsuffizienz hinweisen. Dabei verliert die Niere die Fähigkeit zur Phosphatkonservierung. Oft kommt es gleichzeitig zur Hyperkalzämie durch Ausscheidungsinsuffizienz. Eine Azotämie kann dabei durchaus fehlen oder erst in fortgeschrittenen Fällen auftreten.

Indikationen für die Untersuchung von Magnesium im Serum

- tetanische Krämpfe
- schlaffe Lähmung
- Gebärparese
- chron. Erbrechen und/oder Durchfall
- Malabsorptions-/Malresorptionssyndrom
- Cholestase
- Niereninsuffizienz
- erhöhte Diurese
- diabetische Ketoazidose
- Hyperthyreose
- Hyperkalzämie
- Hypokaliämie
- Hyperparathyreoidismus

Ursachen für erhöhte bzw. erniedrigte Mg-Werte im Serum

Hypermagnesiämie

Bei der Beurteilung muss vorab eine Dehydratation ausgeschlossen werden, da eine Exsikkose zu falsch hohen Magnesiumwerten führt.

Bei der Gebärparese und auch bei der Niereninsuffizienz können sowohl erhöhte, als auch erniedrigte Magnesiumwerte auftreten.

Eine übertriebene Supplementierung oder Mg-haltige Medikamente (z. B. Antazida) können zu einer Hypermagnesiämie führen. Beim Morbus Addison steigt der Magnesiumspiegel gelegentlich an.

Hypomagnesiämie

Die häufigste Ursache für eine verminderte Mg-Konzentration im Serum ist eine verminderte Zufuhr bzw. eine gestörte Resorption im Intestinum (chron. Darmerkrankungen).

Insbesondere bei Wiederkäuern sind verschiedene Formen der Tetanie beschrieben. In Abhängigkeit von der Ursache unterscheidet man Weide-, Stall- und Transporttetanie der erwachsenen Rinder und die Tetanie des Milchkalbes.

Bei der Gebärparese und auch bei der Niereninsuffizienz können sowohl erhöhte, als auch erniedrigte Magnesiumwerte auftreten.

Außerdem führen verschiedenen andere Grunderkrankungen, wie z. B. Hyperthyreose, Pankreatitis, Cholestasen und ein primärer Hyperparathyreoidismus zu erniedrigten Magnesiumwerten. Auch eine Hyperkalzämie und eine Hypokaliämie können eine Hypomagnesiämie zur Folge haben.

In unserem kartonierten Laborleitfaden „Mineralstoffe“ sind alle Differentialdiagnosen zu erniedrigten bzw. erhöhten Ca-, P- und Mg-Werten übersichtlich dargestellt. Fordern Sie ihn einfach an unter 0821 – 440 17 80.

Weiterführende Literatur können Sie gerne bei synlab.vet anfordern: gabriele.heigl@synlab.de