

Enges Zusammenspiel zwischen PTH, Vitamin D, Kalzium und Magnesium

Die vergessene Ursache einer schweren Hypokalzämie

Nicoline Kool, dipl. Ärztin; Dr. med. Sibylle Kohler

Klinik für Innere Medizin, Spital Zollikerberg, Zollikerberg

Hintergrund

Der Kalziumhaushalt wird wegen seiner wichtigen Rolle in der intrazellulären Signalübermittlung eng reguliert, wobei das Parathormon (PTH), Vitamin D und das Serumkalzium selbst die wichtigsten Einflussfaktoren sind. Eine Abnahme im Serumkalzium führt über den «calcium-sensing»-Rezeptor (CaSR) zur Sekretion von PTH aus den Nebenschilddrüsen [1]. PTH hat eine Wirkung auf die Nieren, die Knochen und indirekt auf den Darm. In der Niere wird durch PTH die renale Alpha-Hydroxylase aktiviert, was zur Synthese des aktiven Vitamin-D-Metaboliten 1,25-Dihydroxy-Vitamin D führt. Dieses fördert die Resorption von Kalzium im distalen Tubulus der Niere sowie im Dünndarm. Zudem führt die anhaltende Erhöhung des PTH zur Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen. Um das Serumkalzium im physiologischen Bereich zu halten, ist neben dem PTH das 25-OH-Vitamin D als Substrat für die Bildung des aktiven 1,25-Dihydroxy-Vitamin D wichtig [2]. Ein hoher Serumspiegel von 25-OH-Vitamin D, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D oder Kalzium führt durch ein negatives Feedback anschliessend wieder zu einer Hemmung der PTH-Ausschüttung aus den Nebenschilddrüsen (Abb. 1).

Für eine Hypokalzämie kommen diverse Ursachen in Frage, wobei man diese vereinfacht in eine Hypokalzämie mit tiefem oder inadäquat normalem PTH und eine Hypokalzämie mit hohem PTH unterteilen kann (Tab. 1). Bei hohem PTH ist die häufigste Ursache die chronische Niereninsuffizienz mit verminderter Aktivität der Alpha-Hydroxylase gefolgt von einem Vitamin-D-Mangel oder einer Vitaminresistenz. Bei tiefem PTH ist die Ursache der Hypokalzämie in 75% der Fälle iatrogen nach Strumektomie, Parathyreoidektomie, toxisch (z.B. Chemotherapie) oder Radiotherapie. Die übrigen 25% der Fälle sind durch autoimmune, genetische (etwa DiGeorge-Syndrom) und funktionelle Ursachen (etwa Magnesiummangel) bedingt [3]. Symptome der Hypokalzämie reichen von milden Parästhesien, Muskelkrämpfen und verlängerter QT-Zeit zu schweren, lebensbedrohlichen Arrhythmien, epileptischen Anfällen und Laryngospasmus [1].



Nicoline Kool

Fallbeschreibung

Anamnese

Die notfallmässige Vorstellung des 79-jährigen Patienten erfolgte aufgrund von Schwindel und unsicherem Gangbild seit dem Vortag. Auch habe er sich am Vorabend und am Morgen des Vorstellungstages übergeben müssen. Zusätzlich berichtete der Patient in der Systemanamnese über zwei bis drei flüssige Stuhlgänge täglich, welche schon seit längerer Zeit bestünden.

Status

Bei Eintritt auf unserer Notfallstation präsentierte sich der Patient bradykard (Herzfrequenz 36–48/min), leicht hyperten (148/60 mm Hg) und afebril (36,5 °C). Zeitlich war er desorientiert, und im neurologischen Status imponierte ein hochfrequenter Tremor an allen vier Extremitäten bei normalem Muskeltonus. Das Abdomen war weich und ohne Druckdolenz, kardiopulmonal bestanden ausser der Bradykardie keine Auffälligkeiten.

Befunde

Laborchemisch imponierte eine Albumin-korrigierte Hypokalzämie bei tiefnormalem PTH. Zur weiteren Abklärung wurden die restlichen Substrate sowie das 25-OH-Vitamin D bestimmt, wobei sich eine schwere

Tabelle 1: Ursachen einer Hypokalzämie.

Hypokalzämie mit hohem Parathormon (PTH)	Chronische Niereninsuffizienz
	Vitamin-D-Mangel oder Resistenz
Hypokalzämie mit tiefem/normalem PTH	PTH-Resistenz
	Kalziumverlust: Tumorlysesyndrom, akute Pankreatitis, akute respiratorische Alkalose, Sepsis
Hypokalzämie mit tiefem/normalem PTH	Iatrogen: Strumektomie/Parathyreoidektomie, Radiotherapie, toxisch (z.B. Chemotherapie)
	Genetisch (z.B. DiGeorge-Syndrom)
	Funktionell (z.B. Magnesium)

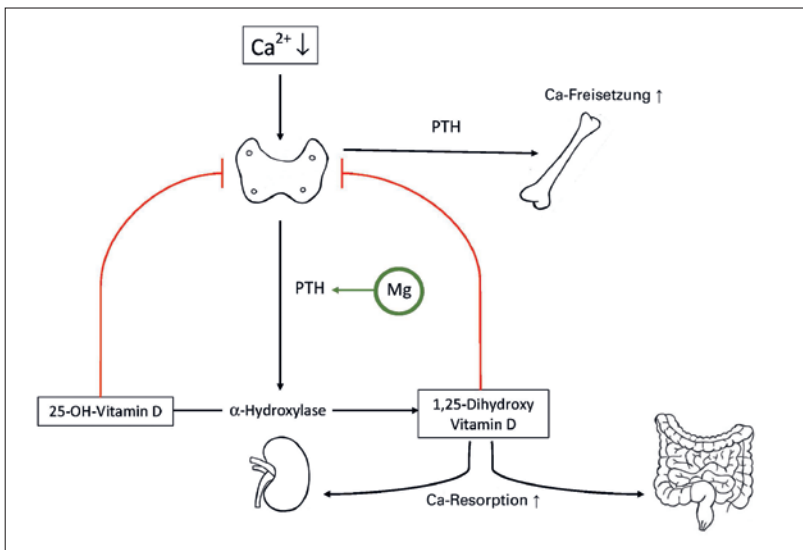


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung des Kalziumstoffwechsels (roter Pfeil = negatives Feedback, grüner Pfeil = Mg-abhängiger Schritt). Ca: Kalzium; Mg: Magnesium; PTH: Parathormon.

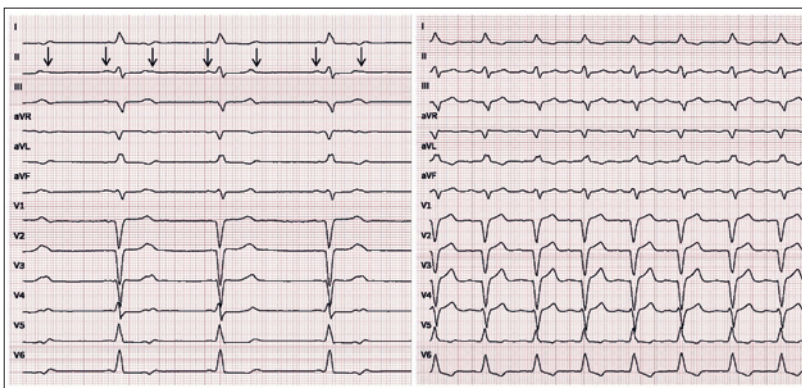


Abbildung 2: Links: Eintritts-Elektrokardiogramm (EKG) mit supraventrikulärem Bigeminus mit 2:1 Blockierung (Pfeile = p-Welle) und Bradykardie bis 40/min. Rechts: EKG nach Normalisierung der Elektrolyte mit normokardem Sinusrhythmus.

Hypomagnesiämie zeigte (Tab. 2). Das 25-OH-Vitamin D war normwertig.

Im Elektrokardiogramm (EKG) bestand eine supraventrikuläre Extrasystolie im Sinn eines supraventrikulären Bigeminus mit 2:1 Blockierung und Frequenzen um 40/min. (Abb. 2, links), die QT-Zeit konnte somit nicht bestimmt werden.

Diagnose

Wir stellten die Diagnose einer schweren Hypomagnesiämie, welche zu einem Hypoparathyreoidismus mit Hypokalzämie führte. Als Ursache für die Hypomagnesiämie vermuteten wir eine Resorptionsstörung bei chronischer Diarrhoe, kombiniert mit einer medikamentösen Ursache bei langjähriger Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors [4]. Es wurden weitere Ab-

klärungen zur chronischen Diarrhoe veranlasst. In den Stuhluntersuchungen konnten keine Bakterien, Viren oder Parasiten nachgewiesen werden. Eine im Vorjahr durchgeführte Gastro- und Koloskopie zeigten eine entzündlich imponierende duodenale Schleimhaut mit petechialen Schleimhautveränderungen, wobei hier keine Biopsien entnommen wurden. Die Transglutaminase IgA war nicht nachweisbar, sodass zumindest serologisch keine Hinweise für eine Zöliakie als Ursache der Diarrhoe und Absorptionsstörung nachgewiesen werden konnte. Auf Wunsch des Patienten entschied man sich für eine symptomatische Therapie und sah vor einer erneuten Koloskopie ab.

Therapie und Verlauf

Aufgrund der Rhythmusstörung mit erhöhtem Risiko für eine Torsade-de-Pointe-Kammertachykardie erfolgte die Aufnahme auf die Intensivstation. Wir initiierten eine perorale sowie intravenöse Substitution von Magnesium und Kalzium, worauf sich ein rascher Anstieg des PTH mit Normalisierung der Elektrolyte zeigte (Tab. 2). Bereits am Folgetag normalisierten sich darunter die Rhythmusstörungen, worauf der Patient bei normokardem Sinusrhythmus mit mittleren Frequenzen von 70–80/min (Abb. 2, rechts) auf die Normalstation verlegt werden konnte.

Zwei Monate nach der Entlassung kam es wiederum zur notfallmässigen Hospitalisation bei erneuter schwerer Hypomagnesiämie und Hypokalzämie. Davor war die perorale Magnesium-Substitution probatorisch aufgrund der starken Diarrhoe abgesetzt worden. Die Ursache der Diarrhoe blieb weiterhin unklar, eine im Verlauf durchgeführte Koloskopie zeigte histologisch keine Hinweise für eine mikroskopische Kolitis. Der Protonenpumpeninhibitor als mögliche Ursache der Hypomagnesiämie konnte aufgrund von rezidivierenden anämisierenden oberen gastrointestinalen Blutungen nicht abgesetzt werden. Unter der konsequent eingenommenen Magnesium und Kalziumsubstitution traten im weiteren Verlauf jedoch keine erneuten Elektrolytstörungen mehr auf.

Tabelle 2: Verlauf der Laborwerte nach Beginn der Therapie. Auffällig: initial normwertiges Parathormon (PTH) trotz tiefem Kalzium. Am Folgetag nach Normalisierung der Hypomagnesiämie Anstieg des PTH und infolgedessen Anstieg des Kalziums.

Laborwerte (Normwerte)	Eintritt	Folgetag
Magnesium (0,66–0,99 mmol/l)	<0,29↓↓↓	0,76
Albumin-korrigiertes Kalzium (2,10–2,60 mmol/l)	1,41↓↓	2,02↓
PTH (1,95–8,49 pmol/l)	5,2	13,4↑

Diskussion

Bei einem Patienten mit Symptomen einer Hypokalzämie gehört zur Abklärung primär die Messung von Kalzium und Albumin. Nur ungefähr 50% des Kalziums liegt im Blut in der freien ionisierten Form vor, das restliche Kalzium ist an Albumin gebunden. Das biologisch verfügbare Kalzium ist somit vom Albumin abhängig, sodass eine Albumin-Korrektur notwendig ist. Eine einfache Formel dazu lautet:

$$\text{Korrigiertes Ca}^{2+} (\text{mmol/l}) = \text{gemessenes Ca}^{2+} (\text{mmol/l}) + 0,02 \times (40 \text{ g/l} - \text{Albumin (g/l)})$$

Die 40 g/l entsprechen dabei der durchschnittlichen Albumin-Konzentration im Serum. Das verfügbare Kalzium liegt somit bei einer Hyperalbuminämie tiefer und bei einer Hypalbuminämie höher als aufgrund des gemessenen Gesamtkalziums vermutet wird.

Neben der notwendigen Albumin-Korrektur sind beim Nachweis einer Hypokalzämie zur weiteren Abklärung die Bestimmung von PTH, 25-OH-Vitamin D und Magnesium relevant.

Magnesium beeinflusst nebst der Sekretion von PTH das Ansprechen der Niere und des Knochens auf PTH und den Vitamin-D-Stoffwechsel [5]. Die PTH Sekretion wird über einen Anstieg des cyclischen Adenosinmonophosphats (cAMP) gesteuert. Die Adenylatzylase benötigt Magnesium zur Umwandlung von ATP in cAMP, so dass bei einem Magnesiummangel die Aktivierung des Enzyms und Bildung von cAMP trotz Hypokalzämie verhindert und dadurch die Freisetzung von PTH aus den Nebenschilddrüsenzellen verhindert

wird [6]. Nach Gabe von Magnesium zeigte sich typischerweise ein Anstieg des PTH [1].

Die Therapie der akuten Hypokalzämie besteht also nicht nur aus der Gabe von oralem oder in schweren Mangelzuständen intravenösem Kalzium, sondern auch in der Korrektur eines Magnesium- und Vitamin-D-Mangels.

Aus Abbildung 1 wird ersichtlich, dass bei einem Mangel von 25-OH-Vitamin D das Substrat für die Bildung des aktiven 1,25-Dihydroxy-Vitamin D fehlt und daher eine entsprechende Substitution zentral ist. Nebenbei lässt sich aus Abbildung 1 auch ableiten, dass eine Hyperkalzämie *keine* Kontraindikation für eine 25-OH-Vitamin-D-Substitution ist, da dieses durch den negativen Feedbackmechanismus die Aktivität und das Wachstum von Nebenschilddrüsenadenomen (die häufigste Ursache einer Hyperkalzämie) bremst und die gesteigerte Knochenresorption teilweise abschwächt.

Aus Abbildung 1 kann auch abgeleitet werden, dass im Fall eines persistierenden Hypoparathyreoidismus (z.B. nach Schilddrüsenoperation) die Substitution von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (Rocaltrol®) ebenfalls zentral ist. Dieses ist zwingend für die Resorption von Kalzium aus dem Darm und über die Niere notwendig und kann nur durch die Aktivierung der Alpha-Hydroxylase gebildet werden, welche vom PTH abhängig ist. Bei fehlendem PTH ist die Bildung von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D somit ungenügend und muss in Form von Rocaltrol® substituiert werden.

Dieser Fall illustriert, wie der Kalziumstoffwechsel durch das enge Zusammenspiel zwischen PTH, Vitamin D, Kalzium und Magnesium geregelt wird und dass daher all diese Faktoren bei der Abklärung und Therapie von grosser Bedeutung sind.

Disclosure statement

Die Autorinnen haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. The New England Journal of Medicine. 2019;380(18):1738–47.
- 2 Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;27:333–43.
- 3 Siraj N, Hakami Y, Khan A. Medical Hypoparathyroidism. Endocrinol Metab Clin N Am. 2018;47:797–808.
- 4 Fatuzzo P, Portale G, Scollo V, Zanolli L, Granata A. Proton Pump Inhibitors and Symptomatic Hypomagnesemic Hypoparathyroidism. Journal of nephrology. 2017;30(2):297–301.
- 5 Fatemi S, Ryzen E, Flores J, Enders DB, Rude RK. Effect of Experimental Human Magnesium Depletion on Parathyroid Hormone Secretion and 1,25-Dihydroxyvitamin D Metabolism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1991;73(5):1067–72.
- 6 Rude RK, Oldham SB, Sharp CF, Singer FR. Parathyroid Hormone Secretion in Magnesium Deficiency. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1978;47(4):800–6.

Korrespondenz:
Nicoline Kool, dipl. Ärztin
Klinik für Innere Medizin
Spital Zollikerberg
Trichtenhäuserstrasse 20
CH-8125 Zollikerberg
admin[at]nicolinekool.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Da das biologisch verfügbare Kalzium vom Albumin abhängig ist, sollte bei Verdacht auf eine Kalziumstoffwechselstörung immer das Albumin-korrigierte Kalzium errechnet werden.
- Bei nachgewiesener Hypokalzämie gehört zur weiteren Abklärung nebst der Bestimmung des 25-OH-Vitamin D und Parathormons (PTH) auch das Magnesium dazu, da dieses die Sekretion von PTH, das Ansprechen der Niere und des Knochens auf PTH und den Vitamin-D-Stoffwechsel beeinflusst.
- Ein Magnesiummangel führt zu einer gestörten PTH-Sekretion trotz maximaler physiologischer Stimulation durch die Hypokalzämie und reduziert zudem die Sensibilität der Endorgane auf PTH.
- Bei möglichem persistierendem Hypoparathyreoidismus sollte neben einer Kalzium- und 25-OH-Vitamin-D-Substitution immer auch 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (Rocaltrol®) substituiert werden, da ohne PTH keine Aktivierung der renalen Alpha-Hydroxylase stattfindet und ohne 1,25-Dihydroxy-Vitamin D die Rückresorption von Kalzium aus dem Darm und über die Niere ungenügend ist.