Markus Pirklbauer

Univ.-Klinik für Innere Medizin IV – Nephrologie und Hypertensiologie, Medizinische Universität
 Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Der labile Kalziumpool in Hämodialysepatienten

Hintergrund

Weichteil- und Gefäßverkalkungen sind typische Komplikationen im Rahmen der Progression chronischer Nierenerkrankungen. Ihr Auftreten ist mit einer hohen kardiovaskulären Mortalität assoziiert, zudem korreliert die Überlebenswahrscheinlichkeit im Hämodialyse- (HD-) Kollektiv mit dem Ausmaß der Gefäßbeteiligung (negativ) [1]. Eine Verbindung zwischen chronischer Nierenerkrankung, Mineral- und Knochenstoffwechsel sowie vaskulärer Pathologie ist heute weitgehend akzeptiert, wobei Störungen der Kalzium- (Ca) und Phosphathomöostase pathophysiologisch im Zentrum stehen [2]. In der Dialysepopulation gibt es Hinweise, dass die exzessive Verabreichung von Ca, sei es durch Gabe Ca-haltiger Phosphatbinder oder die Verwendung von Dialysat mit hohem Kalziumgehalt, zumindest bei einem Teil der Patienten zur Entstehung von Gefäßverkalkungen beiträgt. In diesem Zusammenhang wurde auf das besonders hohe Risiko bei bestehender adynamer Knochenkrankung hingewiesen [3]. Eine Metaanalyse zeigte im HD-Kollektiv einen 13 %-igen Überlebensvorteil bei Verwendung von Ca-freiem im Vergleich zu Ca-haltigen Phosphatbindern [4]. Um eine intradialytische Ca-Zufuhr zu minimieren, empfehlen die KDIGO-Richtlinien die Verwendung von 1,25 mmol/l Dialysatkalzium (dCa) [5]. Die Annahme einer ausgeglichenen intradialytischen Ca-Bilanz basiert auf der weitgehend stabilen Serum-Ca-Konzentration ($[Ca_S]$) während einer HD-Behandlung mit 1,25 mmol/l dCa. Allerdings wurde bereits mehrfach gezeigt, dass die $[Ca_S]$

nur sehr eingeschränkt mit der Ca-Zufuhr korreliert [6] und die intradialytische Ca-Bilanz trotz stabiler $[Ca_S]$ zum Teil deutlich positiv ausfallen kann [7]. Entsprechend ist bei jungen HD-Patienten die Höhe der Ca-Zufuhr, nicht jedoch die $[Ca_S]$, mit einer koronaren Gefäßverkalkung assoziiert [8].

Extrazelluläre Ca-Regulation

Seit der Erstbeschreibung des „calcium sensing receptors“ durch Brown u. Hebert im Jahr 1993 wurde das Verständnis der Ca_S -Regulation grundlegend erweitert. Durch dosisabhängige Effekte auf Niere, Knochen und Gastrointestinaltrakt tragen Parathormon (PTH) und Vitamin D wesentlich zur mittel- bis langfristigen Ca_S -Regulation bei. Eine bislang weitgehend vernachlässigte Tatsache ist jedoch, dass Ca nach gastrointestinaler Aufnahme (z. B.: Ca-haltige Nahrungsmittel oder Phosphatbinder) oder im Rahmen einer HD-Behandlung (hohes dCa) sehr rasch im Extrazellulärraum aufgenommen wird. Da die absolute Ca-Menge im Extrazellulärraum niedrig ist und die $[Ca_S]$ aus physiologischen Gründen in engen Grenzen konstant gehalten wird, müssen Mechanismen existieren, die Ca bei akuter Belastung kurzfristig sicher puffern und dadurch potenziell gefährliche $[Ca_S]$ -Schwankungen verhindern können. Tierexperimentelle Studien konnten zeigen, dass eine derartige akute Ca_S -Regulation (Sekunden bis Minuten) unabhängig von „calcitropen“ Hormonen (PTH, Vitamin D oder Calcitonin), zellulärem Knochenremodelling, gastrointestinaler Aufnahme sowie der Nierenfunktion ist. So findet auch bei nephrektomierten und zusätzlich kombiniert

thyreo- und parathyreoidektomierten Ratten eine rasche Ca_S -Gegenregulation (innerhalb weniger Minuten) als Antwort auf eine akut induzierte Hyper- oder Hypokalziämie statt [9]. Der Einsatz von Bisphosphonaten beeinflusst die akute Ca_S -Regulation dabei ebenfalls nicht [10].

Der labile Kalziumpool

Eine zellunabhängige (Osteoklasten- bzw. -blasten-) Beteiligung von Knochengewebe im Rahmen der akuten Ca_S -Regulation wurde bereits in den 1970er Jahren postuliert, fand bis vor Kurzem jedoch nur wenig Beachtung. Unter Verwendung von radioaktiv markiertem Ca konnte bei Hunden unter physiologischen Bedingungen ein Ca-Austausch zwischen Knochenoberfläche und Extrazellulärflüssigkeit (ECF) von >6000 mg/Tag errechnet werden, der deutlich über den durch zelluläres Knochenremodelling umgesetzten 400 mg/Tag liegt [11]. Aus diesem Grund wurde die Existenz eines sog. „labilen Kalziumpools“ („rapid exchangeable calcium pool“; ECP) im Knochen postuliert, der in dynamischem Austausch mit der umgebenden ECF steht und im Sinn eines temporären Ca-Puffers – bei akuter Ca-Belastung oder -deprivation – Ca_S -Schwankungen durch eine rasche Ca-Aufnahme bzw. -freisetzung verhindern kann [12, 13]. Es wird angenommen, dass die Funktion dieses ECP im Wesentlichen auf den physikochemischen Eigenschaften von sog. amorphen Kalziumphosphatsalzen (z. B. Brushit, $CaHPO_4$) beruht. Diese entstehen primär an der Oberfläche von neu synthetisiertem Knochen und zeichnen sich im Unterschied zu Hydroxylapatit (HA),

Abb. 1 ▲ Kalziumhomöostase und Einflüsse auf den labilen Kalziumpool im Knochen („rapidly exchangeable calcium pool“). ICF intrazelluläre Flüssigkeit; ECF extrazelluläre Flüssigkeit; NCBP „non-collagenous bone proteins“ (nichtkollagene Knochenproteine) [13]

der >99 % des Gesamtkörperkalziums in schwer löslicher Form enthält, durch ihre hohe Ca-Löslichkeit aus. Neben seiner Funktion als Ca-Puffer wirkt dieser lösliche Ca-Pool auch einem $[Ca_s]$ Abfall, der bei direktem Kontakt zwischen ECF und HA entstehen würde, im Sinn einer Barrierefunktion entgegen [12]. Eine Verringerung des ECP durch die Umwandlung amorpher Ca-Phosphatsalze in HA (z. B.: im Zuge der Knochenalterung) wird durch das Vorhandensein sog. „nicht kollagener Knochenproteine“ an der Knochenoberfläche (NCBPs; z. B.: Osteonectin, Osteocalcin) [14] bzw. ein ausreichendes Knochenremodelling zumindest teilweise verhindert.

Pathophysiologie

Neben Alterungsprozessen können sowohl CKD-abhängige als auch -unabhängige Faktoren die ECP-Funktion negativ beeinflussen (siehe ■ Abb. 1). So gibt es in der Literatur mehrere Hinweise für den Einfluss von Phosphat auf den ECP. Mittels radioaktiv markiertem Ca konnte gezeigt werden, dass eine Hyperphosphatämie-assoziierte Hypokalzämie nicht auf Ca-Phosphatprecipitation, sondern auf einen verminderten Ca-Ausstrom aus dem Knochen zurückzuführen ist [15]. Diese Beobachtung könnte eine – von Vitamin D unabhängige – Erklärung für eine CKD-assoziierte Hypokalzämie darstellen.

Fazit

Eine Reduktion der akuten Ca-Pufferkapazität durch Störung des labilen Ca-Pools im Knochen könnte bei Ca-Belastung (z. B.: Phosphatbinder- oder dCa-assoziiert) zu passageren „Hyperkalzämieepisoden“ (möglicherweise auch im Rahmen der „normalen“ Grenzwerte) führen und dadurch zur Entwicklung von Weichteil- und Gefäßverkalkungen bei HD-Patienten beitragen.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Pirklbauer

Univ.-Klinik für Innere Medizin IV – Nephrologie und Hypertensiologie, Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich
markus.pirklbauer@i-med.ac.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Pirklbauer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatur

- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM (2001) Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38:938–942
- Moe SM, Drueke T, Lameire N, Eknoyan G (2007) Chronic kidney disease-mineral-bone disorder: a new paradigm. *Adv Chronic Kidney Dis* 14:3–12
- London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Boutouyrie P, Metivier F, Vernejoul MC de (2008) Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 19:1827–1835
- Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P et al (2013) Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 382:1268–1277
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG (2009) KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 76(Suppl 113):S1–S130
- Spiegel DM, Brady K (2012) Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int* 81:1116–1122
- Gotch F, Levin NW, Kotanko P (2010) Calcium balance in dialysis is best managed by adjusting dialysate calcium guided by kinetic modeling of the interrelationship between calcium intake, dose of vitamin D analogues and the dialysate calcium concentration. *Blood Purif* 29:163–176
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al (2000) Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342:1478–1483
- Lewin E, Wang W, Olgaard K (1999) Rapid recovery of plasma ionized calcium after acute induction of hypocalcaemia in parathyroidectomized and nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant* 14:604–609
- Jara A, Lee E, Stauber D, Moatamed F, Felsenfeld AJ, Kleeman CR (1999) Phosphate depletion in the rat: effect of bisphosphonates and the calcemic response to PTH. *Kidney Int* 55:1434–1443
- Ray RD (1976) Circulation and bone. In: *The biochemistry and physiology of bone*, 2. Aufl., New York: Academic Press. 5385–402
- Talmage RV, Mobley HT (2009) The concentration of free calcium in plasma is set by the extracellular action of noncollagenous proteins and hydroxyapatite. *Gen Comp Endocrinol* 162:245–250
- Pirklbauer M, Mayer G (2011) The exchangeable calcium pool: physiology and pathophysiology in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 26:2438–2444
- Neuman WF, Neuman MW, Diamond AG, Menanteau J, Gibbons WS (1982) Blood:bone disequilibrium. VI. Studies of the solubility characteristics of brushite: apatite mixtures and their stabilization by noncollagenous proteins of bone. *Calcif Tissue Int* 34:149–157
- Kaye M (1995) Hypocalcemia after an acute phosphate load is secondary to reduced calcium efflux from bone: studies in patients with minimal renal function and varying parathyroid activity. *J Am Soc Nephrol* 6:273–280

Hier steht eine Anzeige.