

Allgemeine Pathologie

Störungen im

Calciumstoffwechsel

Physiologie (1):

- Calcium findet sich im Organismus in drei Kompartimenten mit jeweils sehr unterschiedlichen Konzentrationen
- 99% des Gesamtcalciums findet sich in den **Hartgeweben**
- in der **extrazellulären Flüssigkeit** beträgt die Konzentration an freiem Ca^{++} $1,7 \times 10^{-3}$ mol/l
- **intrazellulär** liegt Ca^{++} **im Zytosol** ruhender Zellen in einer 10.000-fach geringeren Konzentration als extrazellulär vor, rd. 10^{-7} mol/l

Physiologie (2):

- in den Hartgeweben liegt Calcium als **Hydroxylapatit** $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ an Phosphat gebunden vor
- die Hartgewebe entstehen durch den Vorgang der **Biominalisation**, sie sind eine Mischung aus organischer Substanz (vor allem Kollagen Typ 1) und der mineralischen Komponente (Hydroxylapatit)
- dabei bewirken das Kollagen die Zugfestigkeit und Hydroxylapatit die Druckfestigkeit und Steifigkeit der Hartgewebe
- die Bildung von Knochengewebe, die **Ossifikation** ist ein Spezialfall der Mineralisation

Physiologie (3):

- die Hartgewebe im Säugerorganismus sind **Knochen** (rd. 40% Hydroxylapatit), **verkalkter Knorpel**, **Dentin** (rd. 70% Hydroxylapatit), **Zement** und **Zahnschmelz** (rd. 95% Hydroxylapatit)
- für die Bildung dieser Hartgewebe sind spezialisierte Zellen verantwortlich
- überwiegend sind sie mesenchymaler Herkunft (z.B. Osteoblasten)
- nur die Ameloblasten des Zahnschmelzes sind ektoderma-ler Herkunft

Physiologie (4):

- diese Zellen bilden die organische Matrix (Kollagen, Osteopontin und andere Knochenproteine)
- die Mineralisation erfolgt entweder direkt innerhalb der Kollagenfasern
- oder in sog. **Matrixvesikeln**, Abschnürungen des Zytoplasmas dieser Zellen
- in den Matrixvesikeln herrscht ein Milieu, das die Ausfällung von Calciumphosphat trotz der vorhandenen Schutzmechanismen erlaubt; die wachsenden Kristalle zerstören die Vesikel und lagern sich dann zwischen den Kollagenfasern ab

Physiologie (5):

- die wichtigsten **Stoffwechselstörungen des Knochens** sind
 - Rachitis bzw. Osteomalazie
 - Osteodystrophia fibrosa
 - Osteoporose
- auf diese Störungen wird nicht näher eingegangen

Physiologie (6):

- trotz der ungleichen Verteilung von Calcium im Körper wird der extrazelluläre Calciumspiegel in engen Grenzen konstant gehalten
- der Konzentrationsgradient, der durch membranständige Ca^{++} -ATPasen aufrecht erhalten wird, ist Voraussetzung für die Aktivierbarkeit von Zellen
- in aktivierten Zellen kann das zytosolische Ca^{++} von 10^{-7} bis auf 10^{-5} mol/l ansteigen
- das Calcium des Extrazellularraums steht sowohl für den Einbau in Knochen als auch zum Einstrom in die Zelle zur Verfügung

Physiologie (7):

- Calcium und Phosphat liegen im Blut in einer so hohen Konzentration vor, daß es eigentlich zur Auskristallisation kommen müßte (**übersättigte Lösung**)
- das Ausfallen von Calciumphosphat wird durch Inhibitoren verhindert
- neben einer Reihe von gewebeständigen Inhibitoren (u.a. Osteopontin, Matrix-Gla-Protein) spielt das **Fetuin-A** im Blut eine wesentliche inhibitorische Rolle
- das wiederum bedeutet, daß es zum Ausfällen von Calciumsalzen besonderer Mechanismen bedarf

Physiologie (8):

- an der Regulation des *extrazellulären Ca^{++} -Spiegels* sind die Hormone **Parathormon**, **1,25-Dihydroxycholecalciferol** und **Calcitonin** beteiligt
- Zielgewebe dieser Hormone sind **Dünndarm**, **Niere** und **Knochen**
- ein Absinken der extrazellulären Ca^{++} -Konzentration führt kurzfristig zur vermehrten Bildung und Freisetzung von **Parathormon**
- Parathormon wird in den Nebenschilddrüsen (Epithelkörperchen) und Calcitonin in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet

Physiologie (9):

- **Parathormon bewirkt**
 - eine vermehrte osteoklastäre Freisetzung von Ca^{++} aus dem Knochen
 - in der Niere führt es zur gesteigerten tubulären Reabsorption von Ca^{++} und zur vermehrten Ausscheidung von Phosphat sowie
 - im Darm zu einer vermehrten Aufnahme von Ca^{++}
- Parathormon hebt somit den Ca^{++} -Spiegel bei gleichzeitiger Senkung des Phosphatspiegels

Physiologie (10):

- das **aktive Vitamin D₃** (1,25-Dihydroxycholecalciferol, Calcitriol) wird durch zwei Hydroxylierungsschritte gebildet
- die erste Hydroxylierung in der Leber unterliegt keiner strikten Kontrolle
- die zweite Hydroxylierung in der Niere findet nur bei niedrigen Ca⁺⁺- und Phosphatspiegeln statt

Physiologie (11):

- **aktives Vitamin D₃**
 - **fördert die Synthese des Calcium-bindenden Proteins (Calbindin) in den Enterozyten und damit die intestinale Ca⁺⁺-Resorption**
 - **ferner steigert es die renale Ca⁺⁺- und Phosphat-reabsorption**
 - **und es fördert in physiologischen Konzentrationen die Bildung und Mineralisierung von Osteoid im Knochen**
 - **daneben wirkt Vit. D an Vorgängen u.a. der Zelldifferenzierung, Zellproliferation, Apoptose und Immunmodulation mit**

Physiologie (12):

- das **Calcitonin** ist ein Antagonist des Parathormon
 - es hemmt die Ca^{++} -Freisetzung aus dem Knochen
 - fördert die Ca^{++} -Ausscheidung in der Niere
- und senkt damit den extrazellulären Ca^{++} -Spiegel

Physiologie (13):

- das *intrazelluläre, freie Calcium* dient vor allem der Signalübertragung
- bei zahlreichen Vorgängen, wie z.B. der Kontraktion von Muskelzellen, der Aktivierung des Zytoskeletts oder von Schlüsselenzymen des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels, überträgt Ca^{++} das Signal an der Plasmamembran (Aktionspotential, Hormone, Zytokine) auf zytosolische Rezeptormoleküle (intrazelluläre Signaltransduktion)
- es ist deshalb erforderlich, die Konzentration an freiem Ca^{++} im Zytosol unter Ruhebedingungen auf einem konstant niedrigen Niveau zu halten

Physiologie (14):

- zur Aufrechterhaltung dieses Konzentrationsgradienten im Zytoplasma der Zelle dienen
 - die Ca^{++} -ATPase an der Plasmamembran
 - die Sequestrierung von Ca^{++} im endoplasmatischen Retikulum ebenfalls mit Hilfe einer Ca^{++} -ATPase
- eine dritte Möglichkeit, die aber erst bei hohen Ca^{++} -Spiegeln im Zytosol wirksam wird ($> 10^{-5}$ mol/l), ist die Aufnahme von Ca^{++} durch Mitochondrien, in denen es als Calciumphosphat abgelagert wird

Störungen im Calciumstoffwechsel (1):

- von der Mineralisation der Hartgewebe (organische Matrix und Hydroxylapatit, s.o.) muß die krankhafte Ablagerung von Calciumphosphat in Weichgeweben, die **Verkalkung (Calcifikation)** unterschieden werden
- in jüngerer Zeit hat man gefunden, daß zumindest bei einem Teil der Verkalkungen ähnliche Vorgänge wie bei der Mineralisation ablaufen, sich die beiden Prozesse also nicht grundlegend unterscheiden
- ein späterer Umbau von verkalktem Weichgewebe in Knochen ist möglich

Störungen im Calciumstoffwechsel (2):

- in Abhängigkeit vom Blutcalciumspiegel und der Beschaffenheit des verkalkenden Gewebes / der verkalkenden Zellen können **drei Formen der Verkalkung** unterschieden werden

Störungen im Calciumstoffwechsel (3):

| | extrazellulärer Ca⁺⁺-Spiegel | Ablagerungsort | Zustand von verkalkender / m Zelle / Gewebe |
|----------------------------------|--|--|--|
| metastatische Verkalkung | erhöht | extrazellulär | unverändert |
| dystrophische Verkalkung | normal | extrazellulär | verändert |
| intrazelluläre Verkalkung | normal | intrazellulär (Mitochondrien) | anfangs vital später abgestorben |

Metastatische Verkalkung (1):

Ablauf

- Freisetzung von Ca^{++} aus dem Knochen (Osteoklasten) und evtl. auch vermehrte Aufnahme von Ca^{++} im Darm
- Hypercalcämie
- Ablagerung von Ca^{++} an folgenden zwei "Orten":
 - Bestandteile der extrazellulären Matrix (Basalmembran, elastische Fasern)
 - Lunge (Alveolen), Niere (peritubulär), Gefäße und Herz (Intima, Endokard), Serosa, Knorpel (Kehlkopf, Trachea, Gelenke)

Metastatische Verkalkung (2):

Ablauf (2)

- **Gewebe mit Säureverlust (relative Alkalität des Gewebes)**
 - **Fundusdrüsen Magen (HCl), Lunge (CO₂), Niere**

Metastatische Verkalkung (3):

Ursachen einer Hypercalcämie

| | |
|-----------------------------------|---|
| Hypervitaminose D | Enzootische Calcinose (Rind, Schaf, Pferd) durch Aufnahme von: Goldhafer (<i>Trisetum flavescens</i>) Solanum malacoxylon (Südamerika) u.a. Parenterale Gabe Fehltherapie, Überdosierung Bildung durch aktivierte Makrophagen granulomatöse Entzündung |
| chronisches Nierenversagen | Osteorenales Syndrom |
| primärer Hyperparathyreoidismus | Tumoren der Nebenschilddrüse |
| Paraneoplastische Syndrome | Osteolytische wachsende Tumoren Zytokin-abhängige Osteoklasten-Aktivierung (Mult. Myelom) Tumoren mit Produktion von Parathormon Adenokarzinom der Analbeuteldrüsen, Mal. Lymphome |

Enzootische Calcinose von Rind, Schaf (1)

Ursache

- Aufnahme von Pflanzen, die aktives Vitamin D₃ enthalten
- in Zentraleuropa vor allem Goldhafer (*Trisetum flavescens*), in Südamerika auch Nachtschattengewächse (Solanaceae)

Pathogenese

- Hypervitaminose D führt zu einer Hypercalcämie aufgrund einer vermehrten Bildung von Calbindin im Dünndarm mit vermehrter Calciumaufnahme sowie einer Aktivierung von Osteoklasten mit Freisetzung von Calcium aus den Knochen

Enzootische Calcinose von Rind, Schaf (2)

Vorkommen (ein Beispiel)

- von 2000 bis 2010
- insgesamt 15 Schafe
- aus dem Raum Bad Tölz, Hobbyschafhaltung
- Alter 0,5 bis 8 Jahre (Ø 4 Jahre)
- Tiere sind verstorben oder mußte euthanasiert werden

Enzootische Calcinose von Rind, Schaf (3)

Makroskopie

- es können zahlreiche Organe betroffen sein
- Klappen-Endokard, Aorta, kleine Arterien der Gliedmaße (helle beetartige Einlagerungen, das Endothel ist intakt, keine Thrombenbildung !), Chordae tendineae (knotige Verdickungen)
- Myokard, Lunge, Niere, Gelenkknorpel (helle kristalline Einlagerungen)

Enzootische Calcinose von Rind, Schaf (4)

Histologie

- schollige Ablagerungen eines bläulichen Materials in der HE-Färbung
- die originäre Struktur des Gewebes ist zerstört
- es kann zu sekundären, reaktiven Veränderungen kommen
- eine entzündliche Reaktion stellt sich nicht ein
- in den Gefäßen kommt es zu umfangreichen Bindegewebszubildungen in der Intima (fibrotische Plaques)

Vitamin D Überdosierung (1)

Ursache

- wird vor allem bei jungen Tieren (Fohlen, Zootiere) beobachtet, wenn die relativ geringe therapeutische Breite von Vitamin D nicht beachtet wird

Makroskopie

- häufig eine massive Verkalkung der Lunge
- hellgelbe Farbe, die Rippen modellieren evtl. deutliche Abdrücke in die Lungenoberfläche, beim Schneiden des Gewebes ist eine Krepitation zu spüren (Bimssteinlunge, Pneumocalcinose)

Vitamin D Überdosierung (2)

Vitamin D₃-Intoxikation-Fallbericht*

HEINRITZI, K.¹, HÄNICHEN, T.², RAMBECK, W.³, HERMANNNS, W.²

¹II. Medizinische Tierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Lehrstuhl für Krankheiten des Schweines (Prof. Dr. K. Heinritzi) ²Institut für Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Lehrstuhl für Allgemeine und Pathologische Anatomie (Prof. Dr. W. Hermanns)

³Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Ludwig-Maximilians-Universität München, Lehrstuhl für Tierernährung (Prof. Dr. E. Kienzle)

HEINRITZI, K., HÄNICHEN, T., RAMBECK, W., HERMANNNS, W. (2000): **Vitamin D₃-Intoxikation-Fallbericht.**

Dtsch. tierärztl. Wschr. **107**, 477–480

Vorkommen

- **Mastbestand mit 3.000 Mastplätzen**
- **in zwei Abteilungen mit 1.200 Tieren über Nacht 650 Tiere verendet; davon 19 Tiere obduziert**
- **wie Vit D₃ in hoher Konzentration in das Futter gelangt ist konnte nicht geklärt werden**

Vitamin D Überdosierung (3)

Histologie

- im Prinzip entspricht das Bild demjenigen der Enzoot.
Calcinose
- allerdings unterscheidet sich teilweise das Ablagerungsmuster
- ein Grund dafür ist nicht bekannt

Osteorenales Syndrom (1)

Ursachen

- chronische Niereninsuffizienz, überwiegend beim Hund

Pathogenese

- Ausscheidungsstörung von Phosphat-Ionen und
- verminderte Bildung von 1,25 Dihydroxycholecalciferol
 - > verminderte Ca^{++} -Resorption im Dünndarm
- um das Ca x Phosphat-Produkt im Blut einzuhalten, kommt es zur Aktivierung der Nebenschilddrüse mit vermehrter Freisetzung von Parathormon (**sekundärer Hyperparathyreoidismus**)

Osteorenales Syndrom (2)

- das dann seinerseits Ca^{++} aus den Knochen freisetzt
- an den Knochen kann es dadurch zur **renalen Osteopathie** kommen
- die Entmineralisierung der Knochen kann zu seiner Erweichung (Schädelkalotte, Rippen) führen
- in seltenen Fällen kommt es an bestimmten, vor allem mechanisch stärker belasteten Knochen (v.a. Unterkiefer), zur massiven Zubildung von Bindegewebe (**Osteodystrophia fibrosa**)

Osteorenales Syndrom (3)

Makroskopie

- die chronische Niereninsuffizienz beruht meist auf einer hochgradigen Schrumpfniere (endstage kidney)
- es gibt auch hier Prädilektionsstellen der Verkalkung:
 - subseröse streifige Verkalkung dorsal in den ersten Interkostalräumen (waagrecht zwischen den Rippen, Muskulatur statt dessen diagonal)
 - Fundus des Magens (helle Herde, steife Falten, evtl. hochgradige Einblutung in die Schleimhaut)
 - Kehledeckel, evtl. auch Trachea

Dystrophische Verkalkungen (1):

- die dystrophische Verkalkung spielt sich, analog der metastatischen Verkalkung, außerhalb vitaler Zellen ab
- zur Ausfällung kommt es aufgrund eines veränderten Ionen- / pH-Milieus (vermehrte Alkalität) bei normalem Blutcalcium-Spiegel
- dystrophische Verkalkungen können sich an nahezu allen Geweben und Organen entwickeln
- daneben gibt es eine Reihe definierter Krankheitsbilder, deren Ursache aber fast immer unbekannt ist

Dystrophische Verkalkungen (2):

Vorkommen (1)

- nach Untergang von Gewebe (Koagulationsnekrose) bei
 - einer Kreislaufstörung (Infarkte)
 - der Einwirkung von Toxinen (z.B. verkäsende und verkalkende Lungentuberkulose beim Rind)
 - einer Tumornekrose
- ein auffälliges, aber sehr seltenes Beispiel sind abgestorbene, nichtinfizierte Embryonen, die intrauterin vollständig mineralisiert werden können (Steinfrucht, **Lithopädion**)

Dystrophische Verkalkungen (3):

Vorkommen (2)

- zellfreie Massen, die dystrophisch verkalken können, sind z.B.
- Blutgerinnsel, die, falls sie sich von der Gefäßwand lösen, als **Phlebolithen** in der Blutbahn transportiert werden
- eingedickte Sekrete in Drüsen (u.a. Milchdrüse, Milchsteinchen, exokrines Pankreas beim Rind, Pankreassteine, etc)

Einschub:

- wenn abgelagerte Massen makroskopisch erkennbar werden spricht man auch von **Konkrementen**
- diese können mineralischen oder organischen Ursprungs sein
- an den mineralischen Konkrementen können die verschiedensten Salze beteiligt sein
- die organischen Konkremente werden auch als **Bezoare** bezeichnet, sie finden sich häufig im Magen der Tiere und können aus Haaren oder Pflanzenteilen bestehen (Tricho- bzw. Phytobezoare)

Dystrophische Verkalkungen (4):

Vorkommen (3)

- eine weitere Gruppe von dystrophischen Verkalkungen kann sich in sog. **bradytrophen Geweben** (= langsamer Stoffwechsel) einstellen, vor allem mit zunehmendem Alter
- häufig Gewebe, die keine Gefäße aufweisen und über größere Strecken durch Diffusion ernährt werden (Sehnen)
- es kommt vermutlich zu Änderungen in der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix, in die dann Kalk eingelagert wird

Dystrophische Verkalkungen (5):

Vorkommen (4)

- weitgehend in ihrer Pathogenese ungeklärte Formen der dystrophischen Verkalkung sind:
 - die **Calcinosis circumscripta**, umschriebene Verkalkung des Unterhautbindegewebes vor allem beim Hund, aber auch bei Katze und Pferd
 - werden vor allem mit mechanischen Insulten in Verbindung gebracht, aber auch mit Injektionen, vor allem von Cortison
 - entsprechende Herde in der Unterhaut werden auch als **Calcinosis cutis** bezeichnet

Dystrophische Verkalkungen (6):

Vorkommen (5)

- weitgehend in ihrer Pathogenese ungeklärte Formen der dystrophischen Verkalkung sind:
 - die sog. **asteroiden Körperchen** in der Wand mittelgroßer Arterien beim Pferd, insbesondere im Darm
 - sie werden mit den subendothelial wandernden Larven von *Strongylus vulgaris* in Verbindung gebracht
 - sie sind nur histologisch erkennen
 - sie richten sehr wahrscheinlich keinen Schaden an

aster, gr. = Stern eidos, gr. = ähnlich

Dystrophische Verkalkungen (7):

Vorkommen (6)

- weitgehend in ihrer Pathogenese ungeklärte Formen der dystrophischen Verkalkung sind:
 - die sog. **Psammomkörperchen**, kugelförmige Kalkkörperchen in den Lumina von Tumoren von Drüsen und im Gehirn, gelegentlich auch in Drüsen bei älteren Tieren
 - eingedicktes Drüsensekret könnte die Kristallisationskeime bilden
 - die Steinchen sind häufig konzentrisch geschichtet

psammos, gr. = Sand

Dystrophische Verkalkungen (8):

Vorkommen (7)

- weitgehend in ihrer Pathogenese ungeklärte Formen der dystrophischen Verkalkung sind:
 - in der Nebennierenrinde bei Katzen
 - rd. 40% der jungen Katzen weist herdförmige Verkalkungen in der Nebennierenrinde auf
 - Grund bislang unbekannt
 - Folgen sehr wahrscheinlich keine

Intrazelluläre Verkalkung (1):

Ablauf (1)

- normalerweise liegt der intrazelluläre, zytoplasmatische Ca^{++} -Gehalt deutlich unter dem extrazellulären Spiegel
- Zelle sind in der Lage, diesen Ca^{++} -Gradienten auch bei einem erhöhten extrazellulären Ca^{++} -Spiegel aufrecht zu erhalten
- zu einem unphysiologischen intrazellulären Ca^{++} -Anstieg kommt es bei Störungen der membranständigen Ca^{++} -Pumpe

Intrazelluläre Verkalkung (2):

Ablauf (2)

- bei einem vermehrten Einstrom von Ca^{++} in die Zelle (Muskulatur, Niere, Leber), z.B. aufgrund einer gestörten Energieversorgung, fungieren die Mitochondrien als Calciumfänger
- sie reichern Ca^{++} so hochgradig an, daß es zur Ablagerung von Calciumphosphat in den Mitochondrien kommt
- ein Prozeß, der zum Untergang der Zelle und damit zu "kalkhaltigen" Koagulations-Nekrosen führt

Intrazelluläre Verkalkung (3):

Histologie

- die Verkalkung in den Mitochondrien ist in Form kleiner blauer Punkte in der HE-Färbung zu erkennen