

Potenziell bedrohliche Elektrolytstörung

Hypophosphatämie bei akuter respiratorischer Alkalose

Peter Bertke, Leonardo Glutz von Blotzheim, Armin Stucki, Stefan Farese

Abteilung für Innere Medizin/Nephrologie, Bürgerspital Solothurn, Solothurn, Schweiz

Hintergrund

Eine Hypophosphatämie ist eine potenziell bedrohliche Elektrolytstörung, die in unterschiedlichen klinischen Situationen auftreten kann. Eine akute respiratorische Alkalose kann zu einer Verminderung des Serum-Phosphatspiegels ohne echten Phosphatverlust führen. Auch wenn die Serum-Phosphatspiegel teilweise bis unter die Nachweisgrenze fallen können, so ist eine Phosphatsubstitution in der Regel nicht erforderlich.

In diesem Fallbericht beschreiben wir einen 24-jährigen Patienten mit einer akuten respiratorischen Alkalose und einer begleitenden Hypophosphatämie, wir geben einen Überblick über den Phosphatmetabolismus und erläutern den pathophysiologischen Mechanismus des im Rahmen der respiratorischen Alkalose verantwortlichen transzellulären Phosphattransportes.

Fallbericht

Anamnese und Status

Ein 24-jähriger Patient wurde von seinem Hausarzt wegen einer Gastritis und einer damit verbundenen Emesis auf die Notfallstation zugewiesen. Der Patient präsentierte sich initial in einem leicht reduzierten Allgemeinzustand, kreislaufstabil, jedoch deutlich hyperventilierend mit einer Atemfrequenz von >25/min bei einer Sauerstoffsättigung von 99% unter Raumluft. Die Herz- und Lungenauskultation waren unauffällig. In der Abdomenuntersuchung zeigte sich eine diskrete Druckdolenz epigastrisch.

Befunde, Therapie und Verlauf

In der laborchemischen Untersuchung fielen insbesondere eine deutliche akute respiratorische Alkalose mit einem initialen pH-Wert von 7,59, einem pCO₂ von 19,7 mm Hg und einem Bicarbonat von 18,6 mmol/l auf, einhergehend mit einer in unserem Labor nicht mehr messbaren Hypophosphatämie von <0,3 mmol/l (Tab. 1). Insbesondere die erste Beobachtung ist eher ungewöhnlich, da durch den Verlust von Protonen bei rezidivierender Emesis die primäre Säure-Basen-Störung eine metabolische Alkalose darstellt. Der in diesem Fall

allerdings signifikant erniedrigte pCO₂ spricht für eine respiratorische Alkalose als primär dominierende Säure-Basen-Störung.

Während eines kurzstationären Aufenthaltes zur Therapie mit Protonenpumpenblocker, Antiemetika und zur Hydratation normalisierten sich die Phosphatwerte innerhalb von ca. 36 Stunden ohne Substitution. Die initial vorhandene signifikante respiratorische Alkalose war im Verlauf ebenfalls nicht mehr nachweisbar. Die Bestimmung des Parathormons (PTH) zum Ausschluss eines Hyperparathyroidismus als Ursache der schweren Hypophosphatämie war referenzwertig. Das Albumin im Serum betrug 47 g/l, eine Malnutrition respektive Malabsorption war somit unwahrscheinlich. Die Urinuntersuchung ergab einen ebenfalls nicht messbar tiefen Phosphatwert, die fraktionelle Phosphatexkretion betrug ca. 9% (Normwert 15–20%), somit konnte ein renaler Phosphatverlust definitiv ausgeschlossen werden.

Tabelle 1: Resultate der Serum- und Urinuntersuchung bei Eintritt, 3 Stunden und 36 Stunden nach Eintritt. FePh (fraktionelle Phosphatausscheidung), PTH (Parathormon).

| Serum | Normalbereich | Eintritt | nach 3h | nach 36h |
|---------------------------|---------------|----------|---------|----------|
| Na (mmol/l) | 136–144 | 139 | | 139 |
| Ka (mmol/l) | 3,6–5,1 | 4 | | 3,9 |
| Ca (mmol/l) | 2,23–2,58 | 2,41 | | 2,15 |
| Ph (mmol/l) | 0,81–1,49 | <0,3 | 0,43 | 0,84 |
| Kreatinin (µmol/l) | 39–89 | 80 | | 75 |
| pH | 7,35–7,45 | 7,59 | | 7,43 |
| pCO ₂ (mm Hg) | 35–45 | 19,7 | | 39,4 |
| HCO ₃ (pmol/l) | 21–26 | 18,6 | | 25,5 |
| PTH (pmol/l) | 1,27–9,33 | | | 1,71 |
| Urin | | | | |
| pH | 5–7 | 9 | | |
| Phosphat (mmol/l) | | | | <0,3 |
| Kreatinin (µmol/l) | | | | 2948 |
| FePh in % | 15–20 | | | 9,1 |

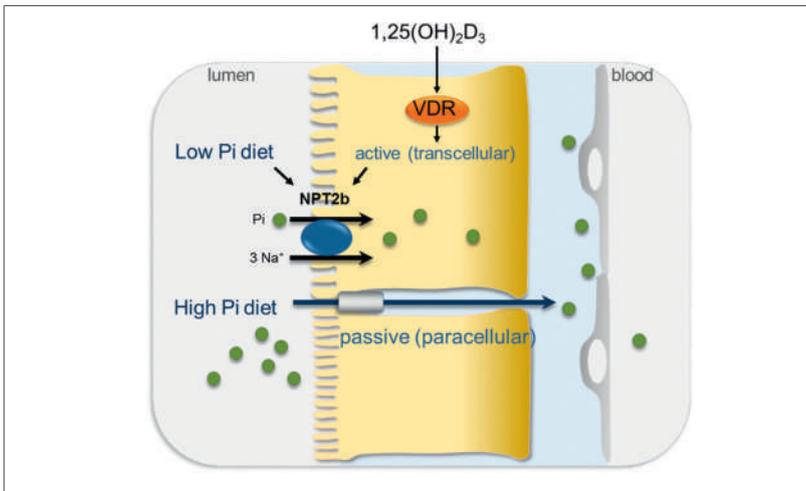


Abbildung 1: Phosphattransport im Darm durch Natrium-abhängige Phosphat-Kotransporter des Typs NaPi IIb (hier als NPT2b bezeichnet). Die treibende Kraft für den Transport stellt der von luminal nach intrazellulär gerichtete Na-Konzentrationsgradient dar, der durch die basolaterale Na/K-ATPase geschaffen wird [1]. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Nature Publishing Group.

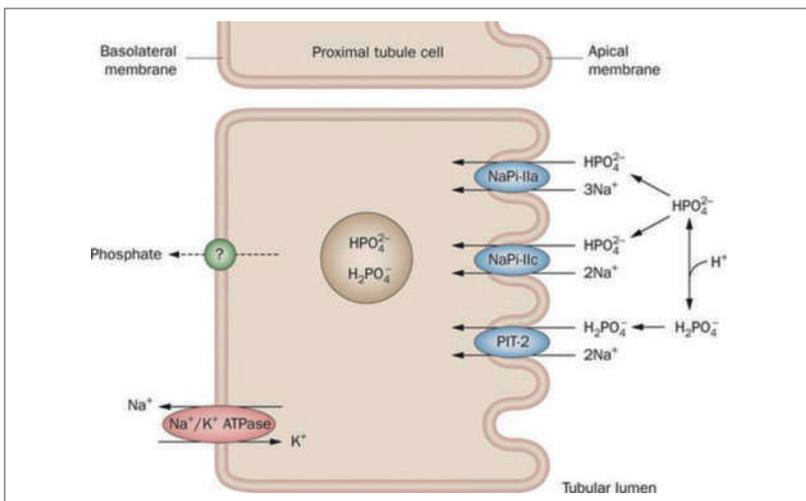


Abbildung 2: Transzellulärer Phosphattransport im proximalen Tubulus der Niere. Phosphat wird über Na-abhängige Phosphat-Kotransporter des Typs NaPi IIa und IIc in die Tubuluszelle transportiert. Der Transportprozess über die basolaterale Membran ist derzeit noch unklar [2]. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Nature Publishing Group.

Tabelle 2: Ursachen einer Hypophosphatämie.

| Mangelernährung/Malabsorption | Renaler Verlust | Verteilung |
|-------------------------------|---|----------------------------------|
| Chronischer Alkoholkonsum | Hyperparathyroidismus | Hyperventilation |
| Erbrechen und Diarrhoe | Hyperaldosteronismus | Sepsis |
| Vitamin-D-Defizit | Tubulopathien (z.B. Fanconi-Syndrom) | Hepatische Enzephalopathie |
| Phosphatbinder | SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) | Malignes Neuroleptisches Syndrom |
| | | Hormonelle Ursachen |
| | | Androgenüberschuss |
| | | Steroide |
| | | Insulin |
| | | Hungry bone syndrome |

Diskussion

Der durchschnittliche Körper eines Erwachsenen enthält zwischen 11 und 14 g Phosphat pro Kilogramm fettfreien Gewebes. Davon verteilen sich ca. 85% auf die Knochen, 14% auf Zellen des Weichgewebes und 1% auf die extrazelluläre Flüssigkeit. Das Phosphat liegt im Serum fast ausschliesslich als inorganische Form vor. Im menschlichen Körper wird die Phosphatbalance durch eine Reihe von komplexen hormonellen Faktoren reguliert. Die beiden wichtigsten Organe der Phosphatabsorption, -exkretion und -reabsorption sind der Darm und die Niere. Mit einer für westliche Verhältnisse normalen Ernährung nehmen wir pro Tag ca. 1500 mg Phosphat zu uns. Davon werden ca. 1100 mg im Darm – vorwiegend Jejunum – absorbiert. Ca. 200 mg Phosphat werden via Pankreas und intestinale Sekrete wiederum in den Darm sezerniert, was einer Netto-Phosphat-Absorption von ca. 900 mg/Tag entspricht. Der verbleibende Rest wird über den Darm ausgeschieden.

Die intestinale Phosphatabsorption findet über zelluläre und parazelluläre Wege statt. Derzeit geht man davon aus, dass die Phosphatabsorption an Natrium-abhängige Phosphat-Kotransporter, den sogenannten NaPi-Transportern, die zur Familie der Solute-Carrier-Family SLC34 gehören, gekoppelt ist. Die Transporter NaPi IIa und NaPi IIc werden hauptsächlich in der apikalen Membran des proximalen Tubulus der Niere exprimiert, NaPi IIb findet sich bevorzugt in der apikalen Membran des Dünndarms und wird beeinflusst durch 1,25-Vit-D₃ (Abb. 1 und 2).

Mehrere Hormone beeinflussen den Phosphat-Metabolismus. Die beiden bekanntesten sind das in den Nebenschilddrüsen gebildete Parathormon (PTH) und das 1,25-Vit-D₃. Andere Faktoren und Hormone mit Einfluss auf den Phosphatspiegel sind das *Growth Hormone* (GH) und der *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) sowie die sogenannten «Phosphatonine» wie der *Fibroblast-Growth-Factor 23* (FGF-23) und das *Secreted Frizzled Related Protein-4* (sFRP-4). Die beiden Letztgenannten beeinflussen den Phosphatspiegel direkt durch eine Inhibition der renalen Phosphatabsorption im proximalen Tubulus und indirekt durch Inhibition der 1,25-Vit-D₃-Synthese. Eine Hypophosphatämie wird bei ca. 5% aller hospitalisierten Patienten beobachtet, bei alkoholkranken Patienten und Patienten mit Sepsis sind Prävalenzen von bis zu 30% und mehr beschrieben. Die Gründe für eine Hypophosphatämie sind vielfältig, als häufigste Ursachen sind eine Mangelernährung, die Alkoholkrankheit und – wie hier beschrieben – eine respiratorische Alkalose zu nennen. Grundsätzlich kann man die Ursachen für eine Hypophosphatämie in drei Kategorien einteilen

Korrespondenz:
Peter Bertke
Bürgerspital Solothurn
CH-4600 Solothurn
peter.bertke[at]spital.so.ch

Tabelle 3: Klinische Manifestationen einer Hypophosphatämie.

| | |
|-------------------------|--|
| Muskuloskelettal | Tetanie, Arthralgien, Myalgien, Rhabdomyolyse, Faszikulationen |
| Respiratorisch | Akutes respiratorisches Versagen, herabgesetzte diaphragmale Kontraktilität |
| Kardiovaskulär | Arrhythmien, Hypotension, herabgesetzte Myokard-Kontraktilität |
| Neurologisch | Parästhesien, Vigilanzstörungen, Krampfeignisse, Dysarthrien, Intentionstremor |
| Endokrin | Insulinresistenz, Hyperparathyreoidismus |
| Hämatologisch | Erythrozyten-, Leukozyten- und Plättchendysfunktion, Hämolyse |
| Renal | Akute Tubulusnekrose, Hyperkalzämie |
| Psychiatrisch | Depression, Halluzinationen, gesteigerte Erregungszustände |

(Tab. 2): Mangelernährung resp. Malabsorption, Verteilungsstörung und erhöhter renaler Phosphatverlust. Die klinischen Manifestationen einer Hypophosphatämie sind mannigfaltig, können im Grunde alle Organsysteme betreffen und potenziell lebensbedrohlich sein (Tab. 3). In vielen Fällen ist eine Substitution erforderlich, jedoch ist wichtig zu wissen, dass der Phosphatspiegel auf eine iatrogene Phosphatzufuhr unvorhersehbar reagieren kann.

Bei der respiratorischen Alkalose korrigiert sich die Hypophosphatämie in der Regel mit Behebung der eigentlichen Säure-Basen-Störung eigenständig, so dass eine Phosphatsubstitution nicht erforderlich ist. Dies erklärt sich aufgrund des zugrundeliegenden Pathomechanismus (Abb. 3):

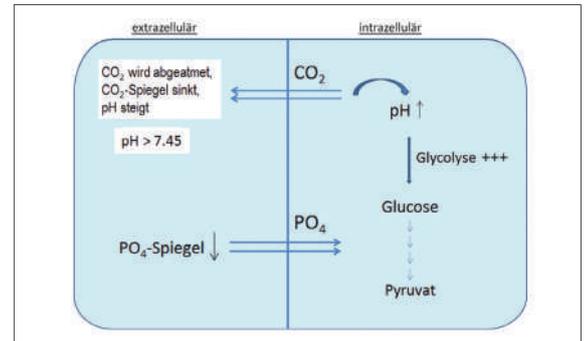


Abbildung 3:

Der steigende pH und sinkende CO_2 -Spiegel im Serum verursachen einen Shift von CO_2 nach extrazellulär. Der daraus resultierende steigende intrazelluläre pH ist der Stimulus für die gesteigerte Glycolyse und den daraus resultierenden erhöhten Phosphatbedarf, der durch einen Shift von extrazellulär nach intrazellulär gedeckt wird.

Während der respiratorischen Alkalose sinkt der CO_2 -Spiegel. Als Reaktion darauf strömt CO_2 – das frei über die Zellmembranen diffundieren kann – entlang des neu entstandenen Konzentrationsgefälles von intrazellulär nach extrazellulär. Auf diese Weise sinkt der intrazelluläre CO_2 -Spiegel, der intrazelluläre pH-Wert steigt. Letzteres stellt den Stimulus für eine gesteigerte intrazelluläre Glycolyse dar, im Rahmen derer – durch die gesteigerte ATP-Produktion – vermehrt Phosphat benötigt wird [3]. Dieser erhöhte Phosphatbedarf wird gedeckt durch im Serum zirkulierendes, inorganisches Phosphat, das frei über Zellmembranen diffundieren kann. Somit ist der fallende Serum-Phosphatspiegel eine Konsequenz eines nach intrazellulär gerichteten Phosphatshiftes.

Im Gegensatz dazu kommt es bei einer metabolischen Alkalose nicht zu einem intrazellulären Anstieg des pH-Wertes, da das Bikarbonat deutlich schlechter über die Zellmembranen diffundieren kann. Somit bleibt der Anstieg des intrazellulären pH als Stimulus für eine gesteigerte Glycolyse aus, ein Phosphatshift findet nicht statt [4].

Disclosure statement

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

Literatur

- Christakos S, Lieben L, Masuyama R, Carmeliet G. Vitamin D endocrine system and the intestine. *BoneKey Reports* 2014; 3:496.
- Alizadeh Naderi AS, Reilly RF. Hereditary disorders of renal phosphate wasting. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:657–65.
- Agarwal R, Knochel JP. Hypophosphatemia and Hyperphosphatemia. In: Brenner BM, Brenner and Rector's *The Kidney*. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co 2000:1071–125.
- Moestellar ME, Tuttle EP Jr. Effects of alkalosis on plasma contraction and urinary excretion of inorganic phosphate in man. *J Clin Invest.* 1964;43:138.

Schlussfolgerung für die Praxis

Eine Hypophosphatämie ist eine potenziell bedrohliche Elektrolytstörung mit mannigfaltigen Ursachen und klinischen Manifestationen. Die in diesem Fallbericht beschriebene schwere Hypophosphatämie ist auf eine akute respiratorische Alkalose zurückzuführen, während derer es aufgrund gesteigerter Glycolyse zu einem erhöhten Phosphatverbrauch kommt. Im Gegensatz zum geläufigeren Zusammenhang einer anaeroben Glycolyse und der daraus resultierenden Laktatakkumulation stellt hierbei explizit der intrazellulär steigende pH-Wert den auslösenden Faktor für eine gesteigerte Glycolyse dar. Entscheidend ist in diesem Fall die Korrektur der zugrundeliegenden Ursache, nämlich der Hyperventilation, respektive die Ursachensuche der Hyperventilation. Eine Phosphatsubstitution ist nicht erforderlich. Andere Ursachen einer Hypophosphatämie müssen natürlich differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.