

Vergleichende Aspekte der gastrointestinalen Calcium-Umsetzungen beim Schwein und Wiederkäuer

Prof. Gerhard Breves und Prof. Bernd Schröder (Hannover)

Einleitung und Problematik

Aufgrund seiner vielfältigen Aufgaben im Organismus kommt dem Mengenelement Calcium (Ca) eine besondere Bedeutung in der Ernährung landwirtschaftlicher Nutztiere zu. Über seine Beteiligung am Knochenaufbau hinaus ist Ca ein wichtiger intrazellulärer Botenstoff, z. B. bei der Muskelkontraktion, bei der Regulation der Sekretion von Neurotransmittern und verschiedener Hormone sowie bei der Steuerung resorptiver und sekretorischer Vorgänge an der Darmschleimhaut. Es ist deshalb mehr als verständlich, dass zur Aufrechterhaltung dieser Funktionen der Ca-Spiegel im Blut, genauer gesagt die Konzentration des ionisierten Ca und damit ca. 60 % des Gesamt-Ca, in engen Grenzen reguliert werden muss.

An diesen Vorgängen sind nach heutigem Wissensstand die Hormone Parathormon (PTH), Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D₃) und Calcitonin beteiligt, die ihre regulatorischen Funktionen über zelluläre Wirkungen am Gastrointestinaltrakt, den Nieren und dem Knochen bewerkstelligen. Dem Verdauungstrakt kommt dabei eine zentrale Rolle zu, da er nicht nur die Resorption des Ca über die Darmwand reguliert, sondern auch das Hauptausscheidungsorgan des Ca darstellt. Der aktuelle Kenntnisstand über Regulation und Mechanismen der gastrointestinalen Ca-Resorption basiert vor allem auf Untersuchungen an monogastrischen Spezies wie z. B. Labortieren und dem Schwein. Lange Zeit wurden die daran erarbeiteten Konzepte auf den Wiederkäuer übertragen, ohne dass dies experimentell ausreichend belegt war, und außerdem gab es schon frühzeitig zahlreiche Befunde, z. B. aus Versuchen mit fistulierten Tieren, die auf wesentliche Unterschiede zwischen Nicht-Wiederkäuern und Wiederkäuern hinwiesen. Es ist deshalb Ziel dieser Übersicht, einen Überblick über das derzeitige Wissen zu den Mechanismen und der Regulation der gastrointestinalen Ca-Resorption beim Schwein im Vergleich mit Wiederkäuern, wie z. B. dem Schaf, zu geben.

Hauptorte der Ca-Resorption

In In-vivo-Untersuchungen mit Schweinen, Schafen und Rindern, die mit Kanülen in unterschiedlichen Segmenten des Verdauungstraktes versehen wurden, wurden die jeweiligen Anteile des Gastrointestinaltraktes an der Ca-Nettoresorption ermittelt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Daten aus jeweils mehreren repräsentativen Untersuchungen mit Schweinen und Schafen in Tabelle 1 zusammengefasst.

Beim Schwein spielen der Magen und der Dickdarm für die Ca-Nettoresorption nur eine untergeordnete Rolle, denn über 90 % der täglichen Ca-Nettoresorption finden im Dünndarm statt. In Abhängigkeit von der Futterzusammensetzung sind hierbei besonders die vorderen Dünndarmabschnitte beteiligt. Beim Schaf ergibt sich nach den vorliegenden In-vivo-Untersuchungen kein vergleichbar klares Bild, denn es scheinen alle Segmente des Gastrointestinaltraktes mehr oder weniger an der Ca-Nettoresorption beteiligt zu sein. Bemerkenswert ist, dass offensichtlich der Anteil der vor dem Dünndarm ablaufenden Ca-Nettoresorption mit steigender täglicher Ca-Aufnahme zunimmt, wobei eine relevante Beteiligung des

Tabelle 1: Tägliche Ca-Nettoabsorption in den unterschiedlichen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes

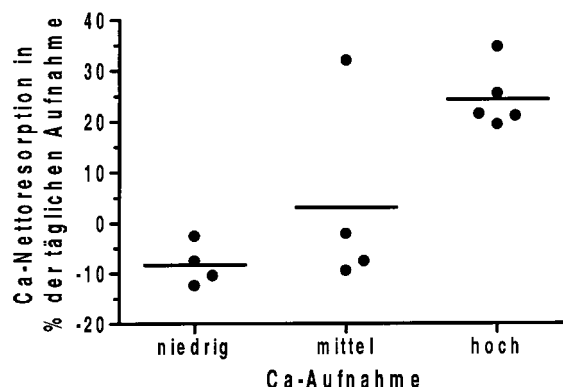
(Mittelwerte aus Literaturdaten: Schwein 30-70 kg Lebendmasse, 7 Publikationen ausgewertet; Schaf 40-60 kg Lebendmasse, 8 Publikationen ausgewertet)

Schwein			Schaf		
Ca-Aufnahme über Futter 11,7 (9,2-15,1) g			Ca-Aufnahme über Futter 5,3 (2,7-8,6) g		
Lokalisation	Ca in g	% Anteil der Ca-Gesamt-Nettoresorption	Lokalisation	Ca in g	% Anteil der Ca-Gesamt-Nettoresorption
Magen	0,2	4	Vormägen+ Labmagen	0,5	50
Dünndarm	4,4	94	Dünndarm	0,3	30
Dickdarm	0,1	2	Dickdarm	0,2	20
Ca-Ausscheidung mit Faeces 7,2 g scheinbare Verdaulichkeit 38,5 %			Ca-Ausscheidung mit Faeces 4,3 g scheinbare Verdaulichkeit 18,9 %		

Labmagens als eher unwahrscheinlich anzusehen ist (eigene Untersuchungen, unveröffentlicht).

In Bezug auf die Ca-Aufnahme kommt dem Vormagensystem der Wiederkäuer demnach eine besondere Rolle zu. Im Prinzip konnten die an Schafen gemachten Beobachtungen einer relevanten präintestinalen Ca-Nettoresorption zumindest bei Fällen mit hoher alimentärer Ca-Versorgung auch für das Rind bestätigt werden. Als ein Beispiel hierfür sind in Tabelle 2 Daten aus Bilanzversuchen an Milchkühen gezeigt, die mit Duodenalkanülen ausgestattet waren.

Abbildung 1: Präduodenale Ca-Nettoabsorption bei laktierenden Milchkühen mit unterschiedlicher täglicher Ca-Aufnahme



niedrig = 62 g, mittel = 98 g, hoch = 165 g (SCHRÖDER & BREVES (2005) unveröffentlicht)

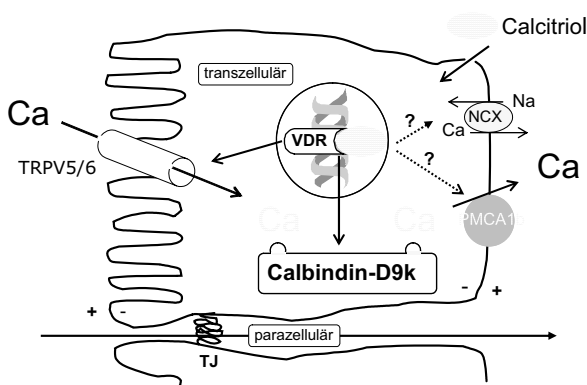
Mechanismen der Ca-Resorption beim Schwein

Das mit dem Futter aufgenommene Ca kann in seiner löslichen Form durch passive Diffusion parazellulär entlang chemischer Gradienten in die Blutbahn gelangen oder wird mittels eines aktiven transzellulären Mechanismus über die Darmschleimhaut transportiert. Über die jeweiligen quantitativen Anteile der beiden Mechanismen in den verschiedenen Segmenten des Gastrointestinaltraktes liegen nur wenige Daten vor. Aus Versuchen an Ratten wurde abgeleitet, dass zumindest bei calciumreicher Diät der überwiegende Teil des Calciums passiv resorbiert wird. Dabei soll dieser Vorgang eher im distalen Bereich des Jejunums und im Ileum stattfinden, während der aktive Transport im Duodenum und im vorderen Jejunum abläuft. Diese Annahme basiert auf der Beobachtung, dass fast 90 % der Zeit, die der Chymus im Dünndarm verweilt, auf das hintere Jejunum und Ileum entfällt und weniger als 2 % der intestinalen Verweilzeit auf das Duodenum.

Unabhängig von seinem quantitativen Anteil ist aber der aktive Ca-Transport für die Aufrechterhaltung der systemischen Ca-Homöostase essentiell und wird dazu effektiv durch die biologisch aktive Form des Vitamins D₃, das Calcitriol, reguliert. Dies wird z. B. deutlich bei Schweinen mit erblichem Calcitriolmangel, die im Absetzalter eine signifikante Hypocalcämie mit allen klinischen Zeichen einer Rachitis entwickeln. Auch beim Wiederkäuer stimuliert Vitamin D die Ca-Nettoresorption aus dem Gastrointestinaltrakt.

Die klassische Vorstellung über den Mechanismus der aktiven Ca-Resorption ist aus zahlreichen Studien am Dünndarm monogastrischer Spezies abgeleitet worden und ist nach heutigem Kenntnisstand im Gegensatz zu früheren Annahmen nur bedingt auf Wiederkäuer übertragbar. Für monogastrische Tiere einschließlich des Schweins besteht Einigkeit darüber, dass die transzelluläre Ca-Resorption einen Prozess mit mindestens drei Teilschritten darstellt (Abb. 2).

Abbildung 2: Mechanismen der Ca-Resorption im vorderen Dünndarm des Schweines



Der transzelluläre Ca-Transport erfolgt aktiv unter Kontrolle des Vitamin D-Hormons Calcitriol, das durch seine Bindung an den kernständigen Vitamin D-Rezeptor die Synthese von Ca-Transportkomponenten induziert. Der parazelluläre Ca-Transport kann entlang eines chemischen Gradienten durch die Tight Junctions, die die Epithelzellen verbinden, erfolgen. TRPV5 bzw. 6 = Ca-Kanäle, VDR = Vitamin D-Rezeptor, TJ = Tight Junctions, Calbindin-D9k = Vitamin D-abhängiges Ca-bindendes Protein mit 9 kDa Molekulargewicht, PMCA1b = Plasmamembran Ca-Pumpe 1b, NCX = Na/Ca-Austauscher, TJ = Tight Junction.

Im ersten Schritt erfolgt dabei die passive Aufnahme von Ca ins Cytosol, getrieben durch einen elektrochemischen Gradienten, über spezifische Ca-Membrankanäle, von denen mittlerweile zwei eng verwandte Typen (TRPV5 bzw. TRPV6) bekannt sind. Es wird angenommen, dass die Ca-Aufnahme durch die TRPV-Kanäle den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des gesamten transzellulären Ca-Transportes darstellt. Deshalb erscheint es sinnvoll, dass dieser Prozess reguliert wird. Zumindest für einige Spezies wurde schon ein Einfluss von Calcitriol auf die Expression dieser Kanäle nachgewiesen.

Der zweite Teilschritt beschreibt den Transport des Calciums durch das Cytosol. Da freie Ca-Ionen innerhalb der Zelle auch als Second-Messenger für weitere Zellfunktionen von zentraler Bedeutung sind, muss gewährleistet sein, dass die Konzentration freier Ca-Ionen nicht über einen bestimmten Wert hinaus ansteigt. Dazu wird das durchzuschleusende Ca an CalbindinD_{9k} gebunden. Die genaue Art und Weise, wie dieses Protein anschließend den Ca-Transport durch das Cytosol vermittelt, ist noch nicht abschließend geklärt.

Den dritten Teilschritt stellt die Ca-Abgabe über die basolaterale Membran dar. Im Gegensatz zur apikalen Aufnahme ist dieser Prozess energieabhängig, da die Ausschleusung gegen einen elektrochemischen Gradienten („Bergauf-Transport“) erfolgen muss. Hierfür exprimieren die Zellen eine ATP-verbrauchende Plasmamembran-Ca-ATPase (PMCA1b) und einen Na/Ca-Austauscher (NCX1). Es ist zurzeit noch umstritten, inwiefern diese Transporter durch Calcitriol reguliert werden können. Aber es ist davon auszugehen, dass die PMCA am Enterozyten für den basolateralen Ca²⁺-Auswärtstransport essentiell ist, während der NCX eher von untergeordneter Bedeutung zu sein scheint.

Mechanismen der Ca-Resorption beim Wiederkäuer

Ob die allgemein für monogastrische Spezies beschriebenen zellulären Mechanismen der Ca-Resorption auch für Wiederkäuer gelten, muss erst noch geklärt werden. So wurde z. B. die Existenz von Ca-Kanälen wie bei den monogastrischen Spezies bis auf wenige Ausnahmen noch nicht gezeigt (Tab. 2). Die bislang vorliegenden Daten, die überwiegend aus Untersuchungen an Schafen und Ziegen stammen, weisen zudem auf auffällige Speziesunterschiede hin. So war bei Ziegen mit alimentärer Ca-Depletion die aktive Ca-Resorption im Pansen um 50 % erhöht, während der gleiche Versuchsansatz bei Schafen keine Stimulation der Ca-Resorption hervorrief. Dabei wiesen nicht nur die Ziegen, sondern auch die Schafe als regulatorische Antwort auf die Ca-Depletion erhöhte Plasma-Calcitriolspiegel auf. Auch bei Schafen in der frühen Laktation und bei trockenstehenden Schafen mit pharmakologischer Vitamin D₃-Behandlung war keine Stimulation der ruminalen Ca-Resorption zu beobachten. Interessanterweise konnte Calbindin-D_{9k} im Pansenepithel von Schafen nicht nachgewiesen werden, was möglicherweise im Zusammenhang mit dem im Vergleich zum Jejunum relativ niedrigen Gehalt an Vitamin D-Rezeptoren zu sehen ist (Tab. 2).

Während die ruminale Ca-Resorption bei den Ziegen mit erhöhter Plasma-Calcitriolkonzentration stimuliert wurde, ergab sich kein fördernder Effekt auf den Ca-Transport im Duodenum. Sowohl bei den Untersuchungen am Pansen von Schafen als auch von Ziegen war aktive Ca-Resorption nur in Gegenwart kurzkettiger Fettsäuren (short

Tabelle 2: Nachweis der relevanten Komponenten des Vitamin D-abhängigen aktiven Ca-Transportes in unterschiedlichen Segmenten des Gastrointestinaltraktes von Ziegen und Schafen

(Zusammenfassung aus eigenen Arbeiten; + = Existenz nachgewiesen, - = Existenz nicht nachgewiesen, n. u. = nicht untersucht)

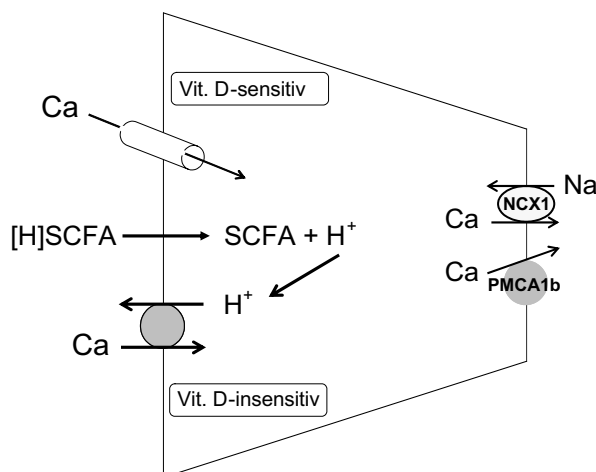
Segment	Spezies	aktive Ca-Resorption	Vitamin D-Rezeptor	Calbindin-D9k	TRPV5/6
Pansen	Ziege	+	n.u.	n.u.	n.u.
Duodenum	Ziege	+	+	n.u.	+
Jejunum	Ziege	+	+	n.u.	+
Pansen	Schaf	+	+	-	n.u.
Duodenum	Schaf	-	n.u.	n.u.	n.u.
Jejunum	Schaf	+	+	+	n.u.

*Expression auf mRNA-Ebene; mündliche Mitteilung, HUBER (2005)

chain fatty acids, SCFA) zu beobachten. Dieser Effekt könnte durch die Beteiligung eines Ca-Protonen-Austauschers an der Ca-Aufnahme aus dem Lumen erklärt werden, wie er auch für den Dickdarm postuliert wurde (Abb. 3). Wenn man unterstellt, dass im Schafpansen der Vitamin D-insensitive Ca-Transportweg überwiegt oder sogar allein ausgebildet wird, wäre dadurch der ausbleibende Effekt von Calcitriol zu erklären.

Die Annahme, dass beim Wiederkäuer der vordere Dünndarm keine vergleichsweise dominante Rolle für die aktive Ca-Resorption spielt wie beim Schwein, wird durch Befunde aus vergleichenden In-vitro-Untersuchungen zur aktiven Ca-Resorption unterstützt, bei denen unter identischen Versuchsbedingungen die Dünndarmsegmente der Wiederkäuer sehr viel niedrigere Ca-Nettotransportraten aufwiesen als die der Schweine.

Abbildung 3: Mögliche Mechanismen der aktiven Ca-Resorption aus dem Vormagensystem der Wiederkäuer



[H]SCFA = nicht dissoziierte kurzkettige Fettsäuren, PMCA1b = Plasmamembran Ca-Pumpe 1b, NCX = Na/Ca-Austauscher

Zusammenfassend weisen die vorliegenden Befunde zur gastrointestinalen Ca-Resorption beim Wiederkäuer auf die Beteiligung sowohl Vitamin D-sensitiver als auch -insensitiver Mechanismen hin. Eine dominierende Rolle des vorderen Dünndarms für die Ca-Resorption muss in Frage gestellt werden. Allerdings scheint zumindest das Jejunum die für calcitriolabhängige Ca-Resorption typischen Komponenten, wie sie für monogastrische Spezies beschrieben wurden, aufzuweisen.

Literatur

Die zitierten Literaturquellen sind auf Anfrage bei den Autoren erhältlich.

Anschrift der Autoren

Prof. Dr. Gerhard Breves
 Prof. Dr. Bernd Schröder
 Physiologisches Institut
 Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
 Bischofsholer Damm 15
 30173 Hannover

E-Mail: gerhard.breves@tiho-hannover.de