

Evidensia tierärztliche Klinik für Kleintiere Norderstedt, 22850 Norderstedt, Deutschland

Primärer Hypoparathyreoidismus bei einer vierjährigen Hündin mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung

M. Lieske*, N. Spies

Eingelangt am 14. Juli 2024

Angenommen am 13. Jänner 2025

Veröffentlicht am 28. Februar 2025

Schlüsselwörter: Hund, Hypokalzämie, Krampfanfall, PTH, entzündliche Darmerkrankung.

Keywords: Dog, Hypocalcaemia, Seizure, PTH, inflammatory bowel disease.

Zusammenfassung

Eine vierjährige Hündin wurde mit gastrointestinalen Beschwerden vorgestellt. Die Hündin litt seit zwei Tagen unter anhaltendem Erbrechen und setzte breiigen, übelriechenden Kot ab. Bereits 2 Jahre vor Vorstellung in unserer Klinik zeigte die Patientin Episoden mit Erbrechen und Durchfall. Der damalige histopathologische Befund war hinweisend auf eine unspezifische, milde eosinophile Gastritis und eine geringgradige plasmazelluläre Enteritis. Eine Eliminationsdiät zur weiteren Diagnostik wurde nach einigen Wochen von den Besitzern abgebrochen. Eine unmittelbare Verschlechterung des Befindens ließ sich für die Besitzer nicht feststellen.

Die Hündin erhielt in unserer Klinik aufgrund dieses Vorberichts und der aktuellen Anamnese zunächst eine symptomatische Behandlung mit einem Antiemetikum und eine ambulante intravenöse Infusion mit einer Vollelektrolytlösung. Eine hydrolysierte Diät wurde verordnet, um eine futtermittelassoziierte Gastroenteritis auszuschließen. Es zeigte sich keine unmittelbare Besserung der Symptomatik und wir entschieden uns zur Gabe von Prednisolon, da die Besitzer der Hündin keine Compliance bezüglich einer weiteren Ausschlussdiät zeigten. Nach initialer kurzer Verbesserung der gastrointestinalen Symptomatik verschlechterte sich der Zustand der Hündin zehn Tage nach Beginn der Prednisolontherapie. Sie zeigte Hypersalivation, Tremor und Verhaltensveränderungen und eskalierte schlussendlich in einem generalisierten Krampfanfall. Die daraufhin eingeleitete Blutuntersuchung ergab eine hochgradige Hypokalzämie und eine Hyperphosphatämie. Die Messung des Parathormon(PTH)-Spiegels ergab einen Wert im unteren Referenzbereich und war somit

Summary

Primary hypoparathyroidism in a four-year-old female bitch with chronic inflammatory bowel disease

A four-year-old bitch was presented with gastrointestinal complaints. The bitch had already shown episodes of vomiting and diarrhoea 2 years previously, when a nonspecific, low-grade chronic eosinophilic gastritis and plasmacytic enteritis was diagnosed. An elimination diet was initiated but was discontinued after a few weeks by the owners. They noted no immediate deterioration in the dog's condition at the time.

Based on this previous report, the bitch was treated with an antiemetic and an ambulant intravenous infusion with a full electrolyte solution. We also prescribed a hydrolyzed diet to rule out food-associated gastroenteritis. As there was no long-term improvement in the signs we decided to administer prednisolone. Ten days after starting prednisolone therapy, the dog's condition worsened with hypersalivation, tremors and behavioral changes and finally escalated into a generalized tetanic seizure. The blood test that was then initiated showed severe hypocalcaemia and hyperphosphataemia. The parathyroid hormone (PTH) level was in the lower reference range, indicative of primary hypoparathyroidism. Substitution of calcium and vitamin D₃, while simultaneously discontinuing prednisolone, resulted in complete resolution of the symptoms. Since then, the dog has not shown any episodes of gastrointestinal complaints or tetanic cramps.

*E-Mail: lieske.marion@gmail.com

hinweisend für einen primären Hypoparathyreoidismus. Unter der Substitution von Kalzium und Vitamin D₃, bei gleichzeitigem Absetzen von Prednisolon, kam es zur vollständigen Resolution der vorab gezeigten Symptome. Die Hündin hat seitdem keine Episoden gastrointestinaler Beschwerden oder tonisch-klonischer Krämpfe gezeigt.

■ Einleitung

Es wird der Fall eines spontanen, primären Hypoparathyreoidismus bei einer Hündin beschrieben, welche zunächst aufgrund einer gastrointestinalen Symptomatik vorgestellt wurde. Der Hypoparathyreoidismus ist ein äußerst seltenes Krankheitsbild bei Hunden (Feldman 2015), welches erstmals 1966 in der Fachliteratur beschrieben wurde (Lathan 2017). Es handelt sich hierbei um eine endokrinologische Erkrankung, die durch mangelhafte oder fehlende Produktion von Parathormon (PTH) charakterisiert ist. PTH wird ausschließlich von den Nebenschilddrüsen produziert. In seltenen Fällen kommt es auch zur Sekretion aus ektopelem Nebenschilddrüsengewebe oder zu einer pathologischen Sekretion aus Tumoren. Die Entdeckung der kleinen, paarig angelegten Nebenschilddrüsen wird Richard Owen (1804–1892) zugeschrieben. Die histologische Beschreibung erfolgte 1880 durch den schwedischen Arzt Ivar Sandström (1852–1889). Ihre Funktionalität wurde dann im Jahr 1891 durch Eugen Gley (1857–1939), einem französischen Physiologen und Endokrinologen entdeckt und beschrieben. Er zeigte, dass eine Entfernung der Nebenschilddrüsen, gemeinsam mit der Schilddrüse zu fatalen Krämpfen führte, welche mit der Gabe von Calciumsalzen behandelt werden konnten. Letztendlich wurde Anfang des 19. Jahrhunderts das PTH als Hormon der Nebenschilddrüsen sowohl von Adolph M. Hanson als auch von James B. Collip erstmals isoliert (Eknoyan 1995). Die Nebenschilddrüsen bestehen aus zwei paarigen kleinen Organen (Epithelkörperchen), deren solitäre Funktion in der Bereitstellung von PTH liegt. Da sich die Nebenschilddrüsen phylogenetisch aus den Kiemen der Fische entwickelt haben, liegen ihre embryologischen Anlagen, ebenso wie die Kiemen der Fische, in der III. und IV. Pharyngealtasche.

Im Tierreich werden diese Organe erst ab der Klasse der Amphibien ausgebildet. Ihre Funktion bei landlebenden Wirbeltieren ist es, gemeinsam mit den Nieren in einer kalziumarmen Umgebung, die Konzentration des Gesamtkalziums im Körper zu bewahren. Bei Hunden und Katzen liegen die inneren Epithelkörperchen (Abkömmlinge der IV. Pharyngealtasche) meist im Schilddrüsenparenchym, während die äußeren Epithelkörperchen (Anlagen der III. Pharyngealtasche) der Schilddrüse außen eng anliegen (Okabe & Graham 2004; Zajac & Danks 2008; Peissig et al. 2018). Bis zum Jahr 2015 war der

Abkürzungen: CaSR = Kalzium-sensitive Rezeptoren; cTLi = canine Trypsin-like Immunoreactivity; FGF23 = Fibroblast-Growth-Factor 23; PTH = Parathormon; PTHR = Parathormon-Rezeptor(en); TRPV6 = transient receptor potential cation channel subfamily V member 6; VDR = Vitamin-D-Rezeptor

Hypoparathyreoidismus die einzige endokrinologische Erkrankung, bedingt durch ein hormonelles Defizit, für welche kein Ersatzhormon zur Verfügung stand (Zavatta & Clarke 2020).

Kalzium zirkuliert im Körper in drei Formen: dem ionisierten, dem proteingebunden und dem komplexen Kalzium. Die proteingebundene Fraktion macht in etwa 40 % des Gesamtkalziums aus und ist vorwiegend an Albumin gebunden. Diese Bindung wird durch den pH-Wert beeinflusst. Eine Azidose verringert die Proteinbindung und erhöht somit den Anteil des ionisierten Kalziums. Umgekehrt führt eine Alkalose über eine erhöhte Proteinbindung des freien Kalziums zu einer Erniedrigung desselben. In der Regel liegen ca. 50 % des Gesamtkalziums als ionisiertes Kalzium vor. Die restlichen zehn Prozent liegen komplexgebunden vor.

Somit kann zusammenfassend gesagt werden, dass die Aufteilung des Gesamtkalziums im Körper von dem Gehalt an Kalzium in der extrazellulären Flüssigkeit, der Menge an Proteinen und Komplexen (Citrat, Sulfat, Lactat und Bicarbonat), welche zur Bindung bereitstehen, und dem Säure-Basen-Status des Patienten abhängen. Die Serumkalziumhomöostase hat sich evolutionär entwickelt, um sowohl den extrazellulären ionisierten Kalziumspiegel im physiologischen Bereich zu halten als auch den Kalziumfluss zu und von lebenswichtigen Speichern zu ermöglichen. Dafür steht dem Körper ein Hormonsystem zur Verfügung, welches den Kalziumtransport im Darm, in den Nieren und in den Knochen steuert. Das System besteht einerseits aus den zwei wichtigsten kalziumregulierenden Hormonen und deren Rezeptoren, PTH und seinem dazugehörigen PTH-Rezeptor (PTHR) sowie der aktiven Form des Vitamin D und dessen Vitamin-D-Rezeptor (VDR) als auch dem ionisierten Kalzium und den Kalzium-sensitiven Rezeptoren (CaSR). All diese Komponenten sind maßgeblich an der Regulation des Kalziumserumspiegels beteiligt. Das Verhältnis von PTH und Kalzium ist sigmoidal. Dies hat zur Folge, dass bereits ein minimales Absinken des Kalziumwertes im Blut eine massive Ausschüttung von PTH bedingt (Barber 2004; Felsenfeld et al. 2013). Bei den CaSR handelt es sich um Membranproteine der Hauptzellen. Eine Abnahme des Serumkalziums inaktiviert die CaSR und führt so zur Freisetzung von PTH aus den Speichervakuolen der Hauptzellen. Dieses wirkt auf den PTHR in den Nieren und steigert dort die tubuläre Kalziumreabsorption, während die Phosphatausscheidung über den Urin gesteigert wird.

Zusätzlich wird über Aktivierung der 1- α -Hydroxylase in den Nieren unter PTH-Einfluss die Umwandlung von Vitamin D in seine hormonell aktive Form, das Calcitriol (1,25(OH)₂D₃) gefördert. Im Knochen wird durch PTH und Vitamin D₃ die Mobilisation von Kalzium durch Steigerung der Osteoklastentätigkeit unterstützt. Vitamin D₃ führt über Aktivierung des VDR im Dünndarm zu einer erhöhten Kalziumresorption, indem es die Kalzium-Kanäle im Bürstensaumepithel des Darms öffnet. So wird die, sonst eher ineffektive, gastrointestinale Ca-Resorption um bis zu 90 % gesteigert. An den Nebenschilddrüsen entfalten sowohl hohe Vitamin D₃ als auch hohe Kalziumspiegel eine hemmende Wirkung auf die PTH-Ausschüttung. Mit einem Anstieg dieser Stoffwechselprodukte kehren sich also die vorher beschriebenen Wirkungen, im Sinne einer negativen Rückkoppelung, um.

Zusätzlich wird durch steigende Serumkalziumspiegel vermehrt Calcitonin von den C-Zellen der Schilddrüse ausgeschüttet. Calcitonin blockiert am Knochen die Freisetzung von Kalzium und Phosphat und vermindert in der Niere die Rückresorption sowohl von Kalzium als auch von Phosphat (Henderson & Mahony 2005). So wird der gesamte Serumkalziumspiegel bei gesunden Individuen innerhalb eines engen physiologischen Spielraums von +/- 10 % gehalten (Peacock 2010). Daraus folgt, dass ein Mangel an PTH zu einer Hypokalzämie, einer Hyperphosphatämie und einem Mangel an aktiviertem Vitamin D führt (Bilezikian et al. 2016; Karam & Hahr 2019).

Kalziumionen sind für viele Körperfunktionen unerlässlich. Sie sind maßgeblich an Muskelkontraktionen, Sekretion von Drüsen sowie Genexpression und Mitosen beteiligt (Berridge et al. 2000). In vielen Signalkaskaden dienen sie als sogenannte Second-Messenger, z.B. bei der Kontraktionsfähigkeit der glatten Muskulatur (Zhong et al. 2017).

Im Bereich der Nerven trägt die extrazelluläre Konzentration von ionisiertem Kalzium zur Stabilisierung des Membranpotentials bei, indem es die Permeabilität der Nervenzellen gegenüber Natrium herabsetzt. Kommt es zu einem Abfall der Konzentration von ionisiertem Kalzium im extrazellulären Raum, steigt auch die Erregbarkeit der Nervenzellen progressiv an. Dies kann sich in Folge in lokalen Muskelfaszikulationen oder tonisch-klonischem Krampfgeschehen äußern. Extrazelluläre Funktionen umfassen die Aktivierung des Komplementsystems, die Aktivierung der Gerinnungskaskade (Faktor IV) sowie die Regulation der neuromuskulären Tätigkeit. Aufgrund der zahlreichen biochemischen Funktionen von Kalzium führt eine Hypokalzämie (und eine Hyperkalzämie) schnell zu deutlichen klinischen Symptomen. Am Herzen kommt es, bedingt durch eine Hypokalzämie zu einer Hemmung der kalziumsensitiven Kaliumkanäle und infolgedessen zu einer schwereren Erregbarkeit. An der quergestreiften Muskulatur kommt es bei einer Hypokalzämie zu einer Instabilisierung

des Ruhemembranpotentials, welche sich in unwillkürlichen, krampfartigen Kontraktionen äußert. Die klinisch sichtbaren Symptome einer Hypokalzämie sind in erster Linie neuromuskulären Ursprungs und können bei schweren Verläufen zu schweren tonisch-klonischen Krampfanfällen führen (Tab. 1). Eine Unterfunktion der Nebenschilddrüsen ist nur eine von zahlreichen möglichen Ursachen für eine Hypokalzämie beim Hund (Tab. 2).

Erbrechen und Durchfall werden in der Literatur, aber auch in verschiedenen Fallberichten zu den (seltenen) Symptomen eines Hypoparathyreoidismus gezählt (Russell et al. 2006; Feldman 2015). Allerdings findet sich in der Veterinärliteratur kein Hinweis, inwiefern dies bei betroffenen Patienten in Korrelation zu einer Erkrankung der Nebenschilddrüsen steht. In der Humanmedizin hingegen wird bei circa 25 % der Patienten mit Hypoparathyreoidismus eine Steatorrhoe beschrieben. Diese tritt im Rahmen eines Malabsorptionssyndroms sekundär zu einer Pankreasinsuffizienz auf. Sie ist die Konsequenz der durch die Hypokalzämie bedingten insuffizienten Cholecystokinsekretion der Dünndarmschleimhaut. Dieses Peptidhormon wird während und nach einer Mahlzeit ausgeschüttet und bewirkt einerseits die Kontraktion der Gallenblase, andererseits die Sekretion von Verdauungsenzymen aus dem Pankreas (Abboud et al. 2011). Auch wird in der Humanmedizin das gleichzeitige Auftreten eines primären Hypoparathyreoidismus mit anderen Autoimmunerkrankungen, vor allem den Darm betreffend, beschrieben (Matsueda & Rosenberg 1982; Isaia et al. 2004).

Ein Hypoparathyreoidismus kann primär oder sekundär bedingt sein. Von einem primären Hypoparathyreoidismus spricht man, wenn es im Rahmen einer Autoimmunerkrankung zu einer Zerstörung und einem Funktionsverlust der Nebenschilddrüsen kommt. Bei Hunden konnte zwar in Studien bei einem Teil der untersuchten Tiere (12 von 28 Hunden) mit primärem idiopathischen Hypoparathyreoidismus eine lymphoplasmazelluläre Infiltration der Schilddrüsen nachgewiesen werden, jedoch konnten man keine zirkulierenden Autoantikörper detektieren (Bruyette & Feldman 1988; Peterson et al. 1991; Feldman 2015). In der Humanmedizin werden auch diverse angeborene genetische Defekte beschrieben, welche zu einem Funktionsverlust der Nebenschilddrüsen führen können (Bilezikian et al. 2011; Abate & Clarke 2017). Es liegen zurzeit keine Studien vor, ob bei Hunden auch angeborene genetische Erkrankungen wie beim Menschen eine Rolle spielen.

Von primärem Hypoparathyreoidismus betroffene Hunde sind bei Diagnosenstellung, im Durchschnitt sechs Jahre alt (Feldman 2015). Während in der Humanmedizin eine höhere Inzidenz bei Frauen mit Hypoparathyreoidismus zu beobachten ist, konnte dies in der Veterinärmedizin nicht eindeutig bestätigt werden. In der Literatur finden sich hierfür widersprüchliche

Tab. 1: Klinische Anzeichen einer Hypokalzämie (nach Chew et al. 2009) / Clinical signs of hypocalcaemia (Chew et al. 2009)

Häufig	<ul style="list-style-type: none"> * Muskelzittern und/oder Faszikulationen * Reiben der Schnauze mit den Pfoten * Muskelkrämpfe * Steifer Gang * Verhaltensveränderungen (Ruhelosigkeit, Aggressivität, Desorientiertheit)
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> * Hecheln * Fieber * Lethargie * Anorexie * Tachykardie * Kataraktbildung
Selten	<ul style="list-style-type: none"> * Polyurie/Polydipsie * Erbrechen, Durchfall * Hypotension * Atemstillstand/Tod

Tab. 2: Ursachen für Hypokalzämie bei Hunden (nach Schenck et al. 2011) / Causes of hypocalcaemia in dogs (Schenck et al. 2011)

Häufig	<ul style="list-style-type: none"> * Hypalbuminämie * Chronische Niereninsuffizienz * Eklampsie * Akute Pankreatitis
Gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> * Weichteiltrauma/Rhabdomyolyse * Hypoparathyreoidismus <ul style="list-style-type: none"> • Spontan oder idiopathisch • Postoperativ nach Thyreoidektomie • Postoperativ nach Entfernung eines Adenoms der Nebenschilddrüsen „Hungry bone syndrome“ • Sekundär bei Magnesiumdefizit/-exzess * Ethylenglykolvergiftung * Phosphateinläufe * Nach NaHCO₃ Gabe
Selten	<ul style="list-style-type: none"> * Laborfehler * Falsche Probenröhrchen (EDTA) * Zu schnelle intravenöse Gabe von Phosphat * Hypovitaminose D * Hypomagnesiämie * Alimentärer sekundärer Hyperparathyreoidismus * Tumor-Lyse-Syndrom
Humanmedizin	<ul style="list-style-type: none"> * Pseudohypoparathyreoidismus * Drug-induced * Hypercalcitonismus * Osteoblastische Knochenkarzinome (Prostatakarzinom)

Aussagen (Bruyette & Feldman 1988; Russell et al. 2006; Lathan 2017). Eine Rasseprädisposition besteht für Pudeln, Zwergschnauzer, West Highland White Terrier und Cocker Spaniel (Bruyette & Feldman 1988; Refsal et al. 2001) sowie für Bernhardiner in Australien und Neuseeland (Jones & Alley 1985; Russell et al. 2006).

Der sekundäre Hypoparathyreoidismus ist bedingt durch eine traumatische oder neoplastische Zerstörung der Nebenschilddrüsen. Sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin ist eine chirurgische Entfernung der Nebenschilddrüsen im Rahmen einer Thyreoidektomie die häufigste Ursache für einen sekundären Hypoparathyreoidismus (Brandi et al. 2016; Abate & Clarke 2017). Eine Studie bei 271 Hunden, welche nach einer chirurgischen Entfernung der gesamten Schilddrüse auf einen Hypoparathyreoidismus untersucht wurden, ergab, dass unmittelbar nach der Operation 12 % der Patienten eine Hypokalzämie und ein PTH-Defizit zeigten. Von diesen erholten sich 73 % wieder und zeigten innerhalb eines Jahres eine physiologische Nebenschilddrüsenfunktion. Nur ein Prozent der Patienten der Studiengruppe benötigten eine lebenslange Substitution mit Calcitriol (Youngwirth et al. 2010). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Studien aus der Humanmedizin, in welchen 0,9–5 % der Patienten nach sechs Monaten nach wie vor ein PTH-Defizit aufwiesen und langfristig substituiert werden mussten (Bilezikian et al. 2011; Abate & Clarke 2017).

In der humanmedizinischen Literatur wird, im Gegensatz zur Veterinärliteratur, zudem ein sogenannter funktioneller Hypoparathyreoidismus und ein Pseudohypoparathyreoidismus beschrieben. Hierbei handelt es sich bei Erstgenanntem um eine durch eine massive Hypomagnesiämie verursachte Hypokalzämie. Stark erniedrigte Magnesiumkonzentrationen verursachen eine Inhibition der PTH-Freisetzung, da magnesiumabhängige Enzyme zur Freisetzung von PTH aus den Speichervakuolen fehlen. Zusätzlich wird auch eine PTH-Resistenz an den Endorganen bei Hypomagnesiämie beschrieben (Rude et al. 1976; Breslau 1989; Rodríguez Ortega et al. 2013; Woods et al. 2021). Pseudohypoparathyreoidismus hingegen bezeichnet eine Gruppe von Erkrankungen, die durch eine Resistenz gegenüber PTH an den proximalen Nierentubuli gekennzeichnet ist. Diese Patienten zeichnen sich durch eine Hypokalzämie und ausgeprägte Hyperphosphatämie sowie erniedrigte Vitamin D Spiegel aus. PTH hingegen ist bei diesen Patienten stets erhöht. Das Krankheitsbild wurde erstmals von Albright Fuller 1942 beschrieben. Seitdem wurden verschiedene Variationen der Erkrankung beschrieben. Die Erkrankung ist äußerst selten und genetisch bedingt (Clarke 2019).

■ Anamnese

Eine vierjährige, unkastrierte, 30 kg schwere Broholmer Hündin wurde aufgrund akut auftretender gastro-intestinaler Beschwerden in der Notfallsprechstunde unserer Klinik vorgestellt. Sie hatte im häuslichen Umfeld mehrmals sowohl unverdautes Futter als auch nach Aufnahme von Wasser erbrochen und wässrigen Durchfall gezeigt. Vorberichtlich hatte die Hündin in den vergangenen Jahren bereits öfters Episoden mit Erbrechen und Durchfall gezeigt. Aus diesem Grund wurde bei ihr zwei Jahren zuvor, in einer anderen Klinik, nach einer Gastroduodenoskopie eine chronische Enteropathie diagnostiziert (Ausschnitt Befund, Abb. 1). Eine Ausschlussdiät wurde damals von den behandelnden Ärzten verordnet, aber von den Besitzern nicht konsequent umgesetzt und nach einigen Wochen abgebrochen. Die darauffolgenden Episoden von Erbrechen und Durchfall waren stets selbstlimitierend. Es bestand keine Auslandsanamnese. Die Hündin war vor ungefähr acht Wochen laut Angabe der Besitzer häufig gewesen. Die Läufigkeit verlief ohne besondere Auffälligkeiten.

Die Hündin zeigte im Rahmen der allgemeinen klinischen Untersuchung ein geringgradig reduziertes Verhalten. Die innere Körpertemperatur betrug rektal 38,7 °C. Die Hündin wies einen akut kranken Habitus und einen Body Condition Score von 4/9 auf. Die Schleimhäute waren blassrosa und mäßig feucht,

a.

*In den eingesandten Biopsien **des Magens** war eine geringgradige eosinophile Gastritis darstellbar. Eine eosinophile Gastritis wird am häufigsten bei einer Futtermittel-unverträglichkeit gefunden, eine entsprechende klinische Aufarbeitung wird empfohlen*

b.

*In den eingesandten Biopsien **des Dünndarms** war eine chronische, betont lymphoplasmazelluläre Enteritis mit dezenter eosinophiler Entzündung und leichter Zottenatrophie darstellbar*

Abb. 1: Befundausschnitt der histopathologischen Untersuchung / Findings of the histopathological examination

die kapilläre Rückfüllungszeit lag in der Norm. Die peripheren Lymphknoten waren palpatorisch unauffällig. Sowohl bei der Auskultation der Lunge als auch des Herzens konnten keine auffälligen Befunde erhoben werden. Das Abdomen war leicht angespannt, aber nicht druckdolent. Die Analbeutel waren beidseits mäßig gefüllt und die *Ampulla recti* war mit weichem Kot gefüllt. An der Vulva konnte kein Ausfluss und keine Schwellung festgestellt werden. Die Hündin wurde gemäß den Vorgaben der aktuellen Impfpfehlungen der ständigen Impfkommision Veterinärmedizin (STIKo Vet) für Kleintiere geimpft und alle drei Monate entwurmt. Eine Untersuchung des Abdomens mittels Ultraschalls (GE VET Logiq S7) verlief ebenfalls ohne klinische Auffälligkeiten. Die Blutuntersuchung zeigte weder in der Blutchemie noch im Blutbild (Tab. 3) von den Referenzbereichen abweichende Veränderungen.

Wir haben die Hündin aufgrund der antizipierten gastrointestinalen Flüssigkeitsverluste durch Erbrechen und Diarrhoe symptomatisch mit einer intravenösen Infusion einer Vollelektrolytlösung, in einer Geschwindigkeit von 4 ml/kg KGW über zwei Stunden (Sterofundin ISO®, Braun SE, Deutschland) sowie einer intravenösen Gabe von Maropitant in einer Dosierung von 1 mg/kg KGW (Prevomax® 10mg/ml, Dechra, Aulendorf, Deutschland), behandelt. Es wurde eine Futterumstellung auf Hills®i/d sowie einer Gabe von

Tab. 3: Internes Labor: Blutchemie - Blutbild bei Erstvorstellung / Blood chemistry on initial presentation (internal laboratory)

Parameter	Ergebnis	Referenzbereich	Einheit
Hämatokrit	40,4	37,3–61,7	T/l
Leukozyten	7,59	5,05–16,76	G/l
Neutrophile	4,74	2,95–11,64	M/l
Lymphozyten	2,01	1,05–5,1	M/l
Thrombozyten	391	148–484	G/l
Retikulozyten	33,1	10–110	G/l
Harnstoff	4,7	2,5–9,6	mmol/l
Kreatinin	126	44–159	µmol/l
Natrium	158	144–160	mmol/l
Kalium	3,7	3,5–5,8	mmol/l
Chlorid	114	109–122	mmol/l
ALT	91	10–125	U/l
ALKP	57	23–212	U/l
Glucose	9,01	4,11–7,75	mmol/l
Albumin	33	23–40	g/l

Präbiotika (Enteropro 500 mg[®]) empfohlen. Die Hündin wurde zwei Tage nach kurzfristiger Besserung erneut mit Erbrechen und Durchfall vorstellig. Auch diesmal war ein geringgradig angespanntes Abdomen der einzige, abweichende Befund. Wir haben ein gastro-intestinales Profil mit Messung der Parameter Vitamin B₁₂, Folsäure, spezifische Pankreaslipase, cTLi (canine Trypsin-like Immunoreactivity) und Cortisol (Profil P, IDEXX GmbH, Deutschland) (Tab. 4) extern eingeleitet. Ein Morbus Addison konnte dabei, aufgrund des Cortisolwertes (9,1 µg/dl; Normbereich: 0,9–4,5 µg/dl) ausgeschlossen werden. Aufgrund der Historie der Hündin, und der ausbleibenden Besserung nach symptomatischer Therapie, wurde mit der Gabe von Prednisolon 1 mg/kg q24h p.o. (Prednisolon AL 50 mg, ALIUD Pharma[®]) begonnen. Daraufhin kam es für zehn Tage zu einer initialen Besserung der gastro-intestinalen Symptome. Danach kam es zur erneuten Vorstellung der Hündin. Sie zeigte im häuslichen Umfeld Zähneklappern, Hypersalivation und reagierte

Tab. 4: IDEXX Profil P / IDEXX profile P

Parameter	Ergebnis	Referenzbereich	Einheit
Canine Spezifische Pankreaslipase	109	109	µg/l
Folsäure	9,1	9,3–23,8	ng/ml
Vitamin B12	216	234–812	pg/ml
Cortisol	9,1	0,9–4,5	µg/dl

Tab. 5: Internes Labor: ionisiertes Ca und Magnesium - Phosphat und Albumin / Results of magnesia, ionized calcium, phosphate and albumin by internal laboratory tests

Parameter	Ergebnis	Referenzbereich	Einheit
Magnesium	0,62	0,58–0,99	mmol/l
Ion. Kalzium	0,49	1,25–1,5	mmol/l
Phosphat	3,39	0,81–2,2	mmol/l
Albumin	27	23–40	g/l

Tab. 6: Gehalte an Parathormon (PTH) und Vitamin D₃ (externes Labor) / Levels of parathyroid hormone (PTH) and Vitamin D₃ (external laboratory)

Parameter	Ergebnis	Referenzbereich	Einheit
1,25-Dihydroxycholecalciferol	48	164–523	pmol/l
Parathormon total	7,4	4,7–55	pg/ml

auf Berührung mit abwehrendem Verhalten. Bei der Vorstellung in unserer Klinik wies die Hündin ein deutlich vermindertes Allgemeinbefinden auf und wirkte desorientiert. Die rektale Körpertemperatur betrug 38,9 °C. Das Abdomen zeigte sich geringgradig angespannt, die Berührung war der Hündin merklich unangenehm. Die Drohwort war deutlich reduziert, bei beidseits direkt und indirekt responsivem Pupillenreflex. Es konnten keine Sensibilitätsdefizite festgestellt werden. Die Hündin wurde zur weiteren Diagnostik und Behandlung stationär aufgenommen. Auf der Station kam es dann zu einer raschen Progression der neurologischen Symptomatik, welche in einem generalisierten Krampfgeschehen endete.

Eine sofort eingeleitete Blutuntersuchung (Catalyst DX[®], IDEXX GmbH, Deutschland) ergab deutlich erniedrigte Gehalte an ionisiertem Kalzium (ionisiertes Kalzium, Ca²⁺) von 0,49 mmol/l (Normbereich: 1,25–1,5 mmol/l). Gleichzeitig bestand eine Hyperphosphatämie von 3,39 mmol/l (Normbereich: 0,81–2,2 mmol/l). Magnesium-, Kreatinin- und Albumin-Gehalte befanden sich im Referenzbereich (Tab. 5). Eine Niereninsuffizienz als Ursache der Hypokalzämie konnte ausgeschlossen werden. Aufgrund des Verdachtes eines Hypoparathyreoidismus wurden Blutproben für die Messung von PTH und Calcitriol entnommen und für den Versand gemäß den Vorgaben des Labors (IDEXX GmbH, Deutschland) vorbereitet (Tab. 6).

Weiterführende Diagnostik

1) Ultraschalluntersuchung des Abdomens bei Erstvorstellung (GE VET Logiq S7)

a) Leber spitzrandig, soweit einsehbar homogen, Gallenblase ohne besonderen Befund (obB), Milz, soweit einsehbar homogen, Nieren beidseits obB, Nebenniere links schlank, rechts aufgrund gasbedingter Störartefakte nicht einsehbar. Magen mittelgradig dilatiert, vornehmlich Gas und etwas Flüssigkeit, Duodenum mittelgradig dilatiert, flüssigkeitsgefüllt mit geringgradiger Pendelbewegung, keine Diametersprünge im weiteren Verlauf des Dünndarms, Uterus geringgradig verbreitert und mit dezent hypoechogenem Inhalt. Mesenteriale Lymphknoten obB, keine freie Flüssigkeit. Harnblase mittelgradig gefüllt.

2) Labor extern:

- i) Profil P bei IDEXX (Tab. 4)
- ii) Messung PTH/Calcitriol (Tab. 6)

3) Labor intern:

- i) Blutchemie (Catalyst DX[®])
- ii) Blutbild (ProCyte DX[®]) (beide Tab. 3)
- iii) Ion. Kalzium/Magnesium (Tab. 5)

4) Labor Gastroduodenoskopie (extern durchgeführt) (Abb. 1)

■ Diagnose

Aufgrund der hochgradigen Hypokalzämie bei gleichzeitig bestehender Hyperphosphatämie und einem erniedrigten PTH-Spiegel ohne chirurgische Anamnese, wurde ein idiopathischer Hypoparathyreoidismus diagnostiziert.

Der PTH-Wert der Hündin befand sich im unteren Referenzbereich. Ein erniedrigter Kalziumspiegel sollte die Nebenschilddrüse zur Ausschüttung von PTH anregen, um den Kalziumspiegel wieder in den physiologischen Normbereich zu bringen. Das Verhältnis von PTH und Kalzium ist sigmoidal. Das bedeutet, dass bereits ein minimales Absinken des Kalziumwertes eine massive Ausschüttung von PTH bedingt. Somit ist im Zuge der vorhandenen, hochgradigen Hypokalzämie ein PTH-Wert im Referenzbereich keine adäquate Reaktion der Nebenschilddrüse und damit hinweisend für einen Hypoparathyreoidismus (Rosol & Capen 1996).

Der histopathologische Befund der Gastroduodenoskopie und die deutlich erniedrigte Vitamin B₁₂ Konzentration sind vereinbar mit einer chronischen Enteropathie. Differenzialdiagnostisch kommt, aufgrund des guten Ansprechens der Hündin auf eine Monoproteindiät, vorrangig eine futtermittelresponsive Enteropathie in Betracht.

Der niedrige Vitamin D₃ Spiegel wiederum ist hier sicherlich durch das fehlende PTH bedingt. Ob auch eine im Zuge der Enteropathie aufgetretene Resorptionsstörung des Dünndarms zu einem verminderten Vitamin D-Pool im Körper beigetragen hatte, kann nicht abschließend beantwortet werden, da hierfür das Calcidiol (25-OH-Cholecalciferol) bestimmt hätte werden müssen, da dieses die „Speicherform“ des Vitamin D im Körper darstellt.

■ Therapie

Es wurde umgehend eine Kalziumsubstitution mittels einer intravenösen Bolusinjektion von 1,5 ml/kg einer 10%igen Calciumgluconat-Lösung, welche 9,3 mg elementares Kalzium/ml enthält (Calciumgluconat B. Braun 10% Injektionslösung, B. Braun SE, Deutschland) über zehn Minuten unter EKG-Kontrolle, durchgeführt. Dies entspricht einer Dosierung von 15 mg elementarem Kalzium/kg/KGW. Danach erfolgte eine Substitution mittels Dauertropfinfusion durch eine isotonische Kochsalzlösung (Isotone Kochsalzlösung 0,9 % Ecoflac plus® 1000 ml Lösung, B. Braun SE, Deutschland), welcher 120 ml einer 10%igen Calciumgluconat Lösung zugesetzt und mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 10 ml/h verabreicht wurden. Das entspricht einer Dosis von 3,75 mg Ca²⁺/kg/h und einer Tagesdosis von insgesamt 90 mg Ca²⁺/kg. Laut Literatur werden 60–90 mg/kg elementares Kalzium als Tagesdosis empfohlen (Chew et al. 2009). Aufgrund der

ausgeprägten Hypokalzämie und der schweren klinischen Symptomatik haben wir uns für eine Substitution im oberen empfohlenen Dosisbereich entschieden. Diese wurde von der Hündin ohne Nebenwirkungen vertragen. Zeitgleich wurde mit einer Substitution von Calcitriol in einer Dosis von 0,015 µg/kg KGW zweimal täglich begonnen (Decostriol® 0,25 µg, mibe GmbH, Sandersdorf-Brehna, Deutschland, zwei Weichkapseln zweimal täglich). Der sofortige Beginn der Vitamin D₃-Substitution ist notwendig, da der die intestinale Kalziumresorption steigernde Effekt von Calcitriol, je nach gewählter Formulierung, mit einer unterschiedlich langen Verzögerung (Tab. 7) eintritt. Calcitriol ist das Mittel der Wahl, da es mit einem Wirkeintritt von 1–7 Tagen einerseits eine schnelle Wirkung zeigt, andererseits durch seine kurze Halbwertszeit im Körper (2–4 Tage) im Falle einer Überdosierung besser zu handhaben ist (Henderson & Mahony 2005; Chew et al. 2009). Die Calcitrioldosis wurde nach drei Tagen auf 0,02 µg/kg/Tag reduziert. Die Hündin musste insgesamt drei Tage mit einer Kalziumlösung infundiert werden, ehe der Blutkalziumspiegel stabil genug war, um sie auf eine rein perorale Kalziumgabe mittels Calciumcarbonats (Abanta® 500 mg Tabletten, Abanta Pharma GmbH, Deutschland) in einer Dosierung von 3 x täglich 3 Tabletten umzustellen. Das Präparat enthält 199 mg elementares Kalzium pro Tablette. Die Tagesdosis Initial betrug also 40 mg/kg/Tag elementares Kalzium. Prednisolon wurde, aufgrund der kurzen Verabreichungsdauer, sofort abgesetzt, um prednisoloninduzierte Kalziumverluste nicht weiter zu verschärfen. Vitamin B₁₂ wurde aufgrund der niedrig gemessenen Spiegel in einer Dosis von 250 µg in Form einer wöchentlichen subkutanen Injektion über sechs Wochen substituiert. Die Hündin wurde stationär mit einer Monoproteindiät gefüttert.

■ Weiterer Verlauf

Die Hündin konnte fünf Tage nach Beginn der Therapie bei deutlich verbessertem Allgemeinbefinden mit einer Therapie bestehend aus einer Substitution von Calciumcarbonat (Abanta® 500 mg Tabletten, 3 x täglich 3 Tabletten) und Vit. D₃ (Decostriol® 0,25 µg, mibe GmbH, Sandersdorf-Brehna, Deutschland, eine Weichkapsel einmal täglich mit dem Futter) in häuslicher Pflege entlassen werden. Das von uns empfohlene Futter (VET-Concept® Dog Sana Pferd) in Bezug auf die Magen-Darmproblematik der Hündin wurde von den Besitzern, nach einigen fehlgeschlagenen Versuchen die Hündin futtertechnisch wieder umzustellen, dauerhaft beibehalten. Eine Kontrolle des Vitamin B₁₂ Spiegels wurde empfohlen, aber von den Besitzern aus Kostengründen abgelehnt. Eine weitere Substitution über die von uns empfohlenen sechs Wochen fand nicht statt.

Tab. 7: Vitamin D – Präparate (nach Henderson & Mahony 2005) / Vitamin D formulations (Henderson & Mahony 2005)

Formulierung	Rezeptpflichtig	Wirkungseintritt/ Wirkdauer	Dosierung
Cholecalciferol Vitamin D ₃	* Tabletten * Tropfen * Depotkapseln	Nein, frei verkäuflich in Drogerien und Apotheken	Dauert sehr lange, bis zu 3 Wochen, Wirkung bis zu 18 Wochen!! <u>Initial:</u> 4.000–6.000 U/kg/d <u>Erhalt:</u> 1.000–2.000 U/kg/d oder einmal wöchentlich
1,25 Dihydroxy-Vitamin D ₃ Calcitriol	* Weichkapsel zu 0,25 µg	ja	Bereits nach 1–4 Tagen Maximal 7 Tage <u>Initial:</u> 0,02–0,03 µg/kg/d für 3–4 Tage, danach Reduktion <u>Erhalt:</u> 0,005–0,015 µg /kg/d
Alfacalcidol	* Weichkapsel zu 0,25 µg	ja	Bereits nach 1–2 Tagen Maximal 7 Tage 0,02–0,01 µg/kg/d zweimal täglich, laut Literaturangaben höheres Risiko der Entwicklung einer Hyperkalzämie. <u>Vorteil gegenüber Calcitriol:</u> muss nicht in der Niere aktiviert werden.
Dihydrotachysterol	Der Wirkstoff wurde 2021 in Deutschland vom Markt genommen		

Da die Hündin in den folgenden zwei Läufe Schwankungen ihrer Laborwerte im Sinne einer Hyperkalzämie und beginnender Azotämie zeigte, entschlossen wir uns zu einer Ovariohysterektomie im darauffolgenden Anöstrus. Östrogen erhöht die intestinale Sensitivität von Vitamin D und steigert dadurch indirekt die Kalziumresorption über den Darm (Feigl 2021). Das ionisierte Ca²⁺ war nach dem Eingriff bis zum Verfassen dieses Fallberichts seit nun mehr als 28 Monate stabil im Referenzbereich bei vierteljährlichen Kontrollen (Tab. 8). Die halbjährlich kontrollierten Nierenwerte befinden sich seitdem ebenfalls im Referenzbereich. Darüber hinaus zeigt die Hündin keine klinischen Symptome, die auf eine chronische Enteropathie zurückzuführen wären.

Die Hündin bekommt zum Zeitpunkt der Verfassung des Berichtes folgende Dauermedikation:

- * Decostriol® 0,25µg Weichkapsel
1 x täglich 1 Kapsel jeden 2. Tag
→ Dies entspricht einer Dosis von 0,005 µg/kg/q48
- * Calciumcarbonat 500 mg:
1 Tablette 1 x täglich jeden. 2. Tag
→ Dies entspricht einer Dosis von 4,5 mg/kg/q48
- * Vetconcept Dog Sana Pferd

Tab. 8: Ergebnisse der Kontrolle ca. 1,5 Jahre nach Behandlungsbeginn / Results of the examination 1.5 years after start of therapy

Parameter	Ergebnis	Referenzbereich	Einheit
Ion. Kalzium	1,36	1,25–1,5	mmol/l
Kreatinin	124	44–159	µmol/l
Phosphat	1,68	0,81–2,2	mmol/l
Cortisol	9,1	0,9–4,5	µg/dl

Diskussion

Der in diesem Fallbericht beschriebene primäre Hypoparathyreoidismus war initial klinisch nicht erkennbar. Es ist beschrieben, dass Patienten mit primärem Hypoparathyreoidismus mit sehr niedrigen Serumkalziumspiegeln symptomfrei leben, da sich der Körper betroffener Patienten an diesen Mangelzustand adaptiert hat (Cooper & Gittoes 2008). Die Hündin wurde aufgrund der von ihr gezeigten klinischen Symptomatik bei Erstvorstellung und aufgrund des Vorberichts einer vorab diagnostizierten geringgradigen lymphoplasmazellulären Enteritis symptomatisch behandelt. Es zeigten sich bei Erstvorstellung keine klassischen Anzeichen einer Hypokalzämie (Tab. 1). Der Fall wurde somit initial als milde Exazerbation einer bereits bekannten chronischen

Enteropathie behandelt. In unserem Screeningprofil (10 Parameter Clip, IDEXX® Catalyst Dx) ist Kalzium leider nicht enthalten. So blieb die, sicher auch bereits zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bestehende, Hypokalzämie unbemerkt. Zu der jeweils nach ambulanter Infusion beobachteten kurzfristigen Besserung des Allgemeinbefindens könnte auch das durch die Infusion zugeführte Kalzium beigetragen haben. Bei Hunden und auch bei Menschen wird ein Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Hypokalzämie beschrieben. Eine latente Entzündung im Bereich des Dünndarms kann zu einer erhöhten parazellulären Permeabilität der Kalziumionen in Richtung Darmlumen führen. Dies wiederum kann dann in Folge zu einer negativen Kalziumbilanz beitragen (Rickels & Mandel 2004). Zusätzlich führt eine Entzündung im Bereich des Ileums zu einer gestörten Resorption von fettlöslichen Vitaminen. Da bei Caniden die Versorgung von Vitamin D ausschließlich über die Nahrung erfolgt, kann eine Störung der Resorption in diesem Bereich durchaus zu einer Unterversorgung mit Vitamin D führen (Rickels & Mandel 2004; Marcondes et al. 2009; Parker et al. 2017). Vitamin D ist essenziell, um die Aufnahme von Kalzium und Phosphat im Dünndarm zu maximieren (Kimmel et al. 2000; Dusso et al. 2005). So muss davon ausgegangen werden, dass die Exazerbation der gastrointestinalen Erkrankung insgesamt bereits eine negative Auswirkung auf die Kalziumbilanz des Körpers hatte (Bilezikian et al. 2016). Zusätzlich könnte ein Malabsorptionssyndrom im Rahmen einer chronischen Enteropathie zu einer ungenügenden Aufnahme von Magnesium geführt haben. Der Magnesiumwert der Hündin lag in der unteren Norm. Der Serumwert von Magnesium spiegelt nur 0,3 % des totalen Magnesiumgehalts des Körpers wider. Daher kann trotz eines physiologischen Magnesiumwertes im Serum eine Verringerung des Gesamtmagnesiums vorliegen (Tong & Rude 2005; Feldman 2015). Inwieweit dies bei diesem Patienten eine Rolle spielte kann nicht abschließend gesagt werden, da in Folge keine weiteren Messungen der Magnesiumkonzentrationen erfolgt waren.

Es ist davon auszugehen, dass der Versuch die chronische Enteropathie mittels Prednisolon zu behandeln zu einer weiteren Exazerbation der Kalziumverluste und damit letztendlich auch zur klinischen Manifestation des primären Hypoparathyreoidismus geführt hat. Prednisolon führt über eine Reduktion der epithelialen Ca^{2+} - TRPV6 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 6) Kanäle im Duodenum zu einer verminderten Aufnahme von Kalzium (Huybers et al. 2007). Die aktive Kalziumabsorption erfolgt hauptsächlich im Duodenum, aber auch zu einem Teil im Ileum und Colon und wird engmaschig kontrolliert, um den Organismus zu befähigen auf Schwankungen des Kalziumspiegels adäquat zu reagieren. Das die Aufnahme von Kalzium direkt regulierende Hormon

an dieser Stelle ist Calcitriol, die hormonell aktive Form von Vitamin D. Um aktiviert zu werden, ist die 1- α -Hydroxylase notwendig. Dieses Enzym wandelt in den Nieren unter PTH-Einfluss Vitamin D in seine aktive Form um. Im Falle eines Hypoparathyreoidismus bleibt dieser Schritt weitgehend aus und somit kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer stark reduzierten Kalziumaufnahme aus dem Darm (Dusso et al. 2005). Zusätzlich zu der durch Prednisolon verminderten intestinalen Kalziumabsorption, kommt es zu einer gleichzeitigen reduzierten tubulären Reabsorption von Kalzium in den Nieren. Somit kommt es unter Prednisolontherapie auch zu einer Kalziurie. Dies trägt in Folge zu einer Progression der negativen Kalziumbilanz bei (Suzuki et al. 1983). Im Falle eines Hypoparathyreoidismus stehen dem Körper durch die ungenügende Bildung oder das völlige Fehlen von PTH keine, dieser negativen Bilanz entgegenwirkenden, Mechanismen zur Verfügung.

Des Weiteren kommt es in Folge eines PTH-Mangels zu einer Störung der Regulation des Phosphathaushaltes. Die an der Phosphathomöostase beteiligten Hormone sind in erster Linie PTH, Fibroblast-Growth-Factor 23 (FGF23) und Calcitriol. PTH und FGF23 senken die Zahl der zur Phosphatreabsorption nötigen $\text{NaPi}2\text{a}/2\text{c}$ Kanäle. Diese liegen in der Bürstensaummembran der proximalen Tubuluszellen der Nieren und es wird jeweils ein Phosphation im Austausch gegen zwei Natriumionen rückresorbiert. Unter Einfluss von PTH und FGF23 verringert sich die Zahl der Rezeptoren und es wird vermehrt Phosphat über den Harn ausgeschieden (Prié et al. 2009; Ovejero et al. 2022; Flowers et al. 2024). Fehlt PTH nun, wie im Falle eines Hypoparathyreoidismus, dann kommt es im Laufe der Erkrankung zur Ausprägung einer Hyperphosphatämie, da eine Regulation der Zahl der resorbierenden Kanäle nach unten nicht erfolgt. Zwar weisen Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus und Hyperphosphatämie deutlich erhöhte Serum FGF23 Werte auf, aber es kann dieses ohne die Anwesenheit von PTH nicht zur genügenden Ausscheidung von Phosphat beitragen (Gupta et al. 2004; McKenna et al. 2020). Aufgrund dessen präsentieren sich Patienten mit PTH-Mangel häufig mit Phosphatwerten im oberen Referenzbereich oder mit deutlich erhöhten Werten. In verschiedenen veterinärmedizinischen Studien (Jones & Alley 1985; Bruyette & Feldman 1988; Russell et al. 2006) konnte bisher kein Anhaltspunkt gefunden werden, warum sich einige Patienten mit deutlich erhöhten Phosphatwerten präsentieren und andere nicht. In einer Studie von Bruyette und Feldman (1988) zeigten von 28 Hunden 75 % der Tiere eine Hyperphosphatämie (Phosphat: 4,9–10,9 mg/dl bei einer Laborreferenz von 2,0–4,8 mg/dl) und 25 % zeigten einen Phosphatwert im Referenzbereich (Phosphat: 2,7–4,7 mg/dl). Interessanterweise beschreiben Russell et al. (2006) in ihrer Studie,

dass diejenigen Patienten, welche eine deutliche Hyperphosphatämie aufwiesen (5/12 Hunden), in ihrer Anamnese eine ausgeprägte Inappetenz aufwiesen. Futteraufnahme sowie die Zusammensetzung der Ration in Hinsicht auf den darin enthaltenen Anteil von Kohlehydraten und Proteinen, hat einen relevanten Einfluss auf die Phosphatausscheidung. In Phasen des Phosphatmangels durch diätische Unterversorgung kommt es zu einer Hochregulation der NaPi2a/2c Kanäle und damit zu einer vermehrten Rückresorption von Phosphat aus dem Urin (Forster et al. 2006). Es könnte nun spekuliert werden, ob dieser Umstand eine Rolle bei den Patienten mit deutlicher Hyperphosphatämie gespielt haben könnte. Cooper und Gittoes (2008) weisen auf den eingeschränkten Wert einer einmaligen Phosphatmessung aufgrund der diurnalen Schwankungen von Serumphosphatwerten und der Beeinflussung des Serumspiegels durch Nahrungsaufnahme in Bezug auf die Diagnostik eines Hypoparathyreoidismus hin. Abschließend findet sich keine eindeutige Erklärung, warum sich nur ein Teil der Hunde, bei welchen Hypoparathyreoidismus diagnostiziert wird, mit Hyperphosphatämie präsentiert. In dem hier beschriebenen Fall wies die Hündin eine deutliche Hyperphosphatämie auf. Prednisolon kann ebenfalls zu einer Herabregulierung der NaPi2a-Rezeptoren führen und somit auch bei kurzfristiger Gabe zu einer vorübergehend gesteigerten Phosphaturie führen (Levi et al. 1995; Feger et al. 2021). Es sei hier erwähnt, dass bei Hunden mit Hypercortisolismus ebenfalls regelmäßig eine Hyperphosphatämie beschrieben wird. Die Gründe hierfür sind noch nicht ausreichend erforscht (Mooney et al. 2020; Corsini et al. 2021)

Dieser Fall zeigt, wie wichtig es ist, anfängliche Diagnosen im Verlauf der Therapie zu hinterfragen und neu zu bewerten. Die Hündin stellte sich 10 Tage nach Beginn der Prednisolontherapie mit einer für die Besitzer deutlichen Verschlechterung ihres Allgemeinbefindens vor. Sie zeigte Abwehrverhalten bei Berührung, Zähneklappern und insgesamt ein für die Besitzer ungewöhnliches aggressives Verhalten. Diesen Beobachtungen der Besitzer wurde zu wenig Beachtung geschenkt. Vermeidung von Berührung wird bei Hunden mit Hypoparathyreoidismus beschrieben (Tab. 1) und ist vermutlich durch die durch Muskelkrämpfe verursachten Schmerzen bedingt. Man geht davon aus, dass dies auch zu der oft beschriebenen vermehrten Aggressivität und Persönlichkeitsveränderung dieser Patienten beiträgt (Feldman 2015).

Stattdessen wurde der Hündin – welche aufgrund ihrer chronischen Enteropathie vermutlich bereits eine negative Kalziumbilanz aufwies – während des stationären Aufenthaltes weiterhin Prednisolon verabreicht. Weder in der Studie von Bruyette und Feldman (1988), noch in der Studie von Russell et al. (2006) konnte ein einheitlicher Auslöser ausgemacht werden, welcher dann letztendlich zur klinischen Manifestation des Hypoparathyreoidismus in Form von tonisch-klonischen Krämpfen führte. Die am häufigsten beschriebene Auslöser eines Krampfes ereignens in beiden Studien waren Anstrengung und/oder Aufregung. Dies ist durch eine Verschiebung des pH-Wertes des Blutes bedingt. Durch die Zunahme der Atemfrequenz bei Aufregung oder Anstrengung kommt es zu einem vermehrten Abatmen von CO₂. Damit wird das Puffergleichgewicht von CO₂ + H₂O \leftrightarrow H₂CO₃ \leftrightarrow H⁺ + HCO₃⁻ nach links ablaufen, und dem Blut wird H⁺ (also Säure) entzogen. Die Proteinmoleküle geben also vermehrt H⁺ ab und nehmen dafür Ca²⁺ auf. Dieser Vorgang vermindert den Anteil des biologisch aktiven Kalziums bei gleichbleibendem Gesamtkalzium. Wir vermuten daher, dass das Auftreten des Krampfanfalles unmittelbar nach der „Gassi-Runde“ letztendlich durch diesen Mechanismus ausgelöst wurde.

Rückblickend auf den vorgestellten Fall kann gesagt werden, dass die Bestimmung des Serumkalziums ein wichtiger Parameter bei kranken Patienten ist und in einem allgemeinen Screeningprofil nicht fehlen sollte. Eine dabei festgestellte Abweichung von den Referenzwerten sollte stets durch eine Bestimmung des ionisierten Kalziums kontrolliert werden. Einige Labore bieten die Messung aus anaerob gewonnenem Serum an. Die in älteren Lehrbüchern empfohlene Umrechnungsformel wird heute nicht mehr empfohlen. In einer Studie (Schenck & Chew 2005, 2008) wurde eine diagnostisch relevante Fehlerquote von 27 % unter Verwendung der Formel in Abb. 2 für korrigiertes Kalzium entdeckt.

In der Humanmedizin sind nach wie vor in erster Linie die Substituierung mit Vitamin D₃ und Kalzium die Säulen der Therapie eines Hypoparathyreoidismus. Ergänzt wird die Therapie bei Bedarf mit Magnesium, Phosphatbindern und, im Falle einer Kalziurie, mit Thiaziddiuretika. Es liegen Untersuchungen bei Hunden mit Oxalatsteinbildung durch Kalziurie vor, bei welchen es durch Gabe von Thiaziddiuretika zu einer signifikanten Reduktion der Kalziumausscheidung gekommen ist (Löscher et al. 1997). Eine klare Empfehlung bezüglich des Einsatzes von Thiaziddiuretika im

Korrigiertes Kalzium (mg/dl)

= gemessenes Kalzium (mg/dl) – (0,4 x Serum-Protein [g/dl]) + 3,3

Abb. 2: Formel für korrigiertes Kalzium (nach Schenck & Chew 2005) / Formula for adjusted Ca (Schenck & Chew 2005)

Falle einer Kalziurie durch Hypoparathyreoidismus liegt nicht vor. Sollten Thiaziddiuretika aufgrund starker Kalziurie eingesetzt werden, muss die Vitamin D₃ Dosis gegebenenfalls angepasst werden, da über die Niere unter dieser Medikation vermehrt Kalzium rückresorbiert wird (Chew et al. 2009; Lulich et al. 2016).

Letztendlich kann kein Behandlungsprotokoll die physiologischen Funktionen von PTH ausreichend kompensieren. Dies stellt ein großes Problem der konventionellen Therapie dar und erfordert engmaschige Kontrollen. Der Hauptfehler der konventionellen Therapie (Vitamin D₃) kann zwar die verminderte intestinale Resorption von Kalzium korrigieren, ist aber nicht in der Lage, die Nieren ausreichend vor einer Hyperkalzurie zu schützen. Auch sind die protektiven Effekte von Vitamin D₃ am Knochen zum Teil PTH abhängig. Da unter einer Therapie sowohl hypo- als auch hyperkalzämische Phasen auftreten können, wird empfohlen, den Kalziumspiegel idealerweise im unteren Referenzbereich einzustellen. Werte in diesem Bereich reichen oft, um klinische Zeichen der Hypokalzämie zu vermeiden und vermindern gleichzeitig das Risiko einer Hyperkalzämie. Auch sollte

der Serumphosphatspiegel regelmäßig kontrolliert werden. Ein Einsatz von Phosphatbindern muss bei persistierender Hyperphosphatämie trotz diätischer Maßnahmen (phosphatarmer Diät) in Betracht gezogen werden. In den meisten Fällen fungiert allerdings das im Zuge der Therapie verabreichte Calciumcarbonat, wenn es gemeinsam mit den Mahlzeiten gegeben wird, als ausreichender Phosphatbinder.

Eine mögliche Erklärung, für die bei dieser Hündin beobachtete Hyperkalzämie kurz nach der Läufigkeit, wäre die im Proöstrus beginnende Östrogenausschüttung. Östrogen erhöht die intestinale Sensitivität von Vitamin D und steigert dadurch die Kalziumresorption im Darm (Feigl 2021).

Dieser Umstand muss vor allem mit Besitzern von intakten Hündinnen besprochen werden, da sich hier während der Läufigkeit schnell eine Hyperkalzämie entwickeln könnte, wenn keine Anpassung der Vitamin D₃ Dosis erfolgt. Ähnlich wie im Falle eines Diabetes Typ I bestünde hier wahrscheinlich auch die Indikation für eine elektive Kastration, vor allem bei jung diagnostizierten Hündinnen wie in diesem Fall beschrieben.

Fazit für die Praxis:

Hypoparathyreoidismus ist eine sehr seltene Erkrankung beim Hund, welche aufgrund des chronischen Verlaufs lange unbemerkt bleiben kann.

Sie wird durch die Bestimmung des PTH aus einer hypokalzämischen Probe und Ausschluss aller anderer, eine Hypokalzämie verursachender, Ursachen diagnostiziert.

Die wichtigsten Grundpfeiler der Therapie beim Hund sind die Versorgung mit Kalzium und Vitamin D₃. Eine langfristige Kontrolle der Erkrankung bei guter Lebensqualität ist möglich. Dazu gehören regelmäßige Kontrolle des ionisierten Calciums und des Serumphosphatspiegels, um Veränderungen nicht zu verpassen und damit Folgeschäden vorzubeugen. Dies erfordert eine gute Kommunikation, um die Besitzercompliance auch über einen langfristigen Zeitraum zu erhalten.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Abate EG, Clarke BL. Review of Hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;16(7):172. DOI:10.3389/fendo.2016.00172
- Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Digestive manifestations of parathyroid disorders. *World J Gastroenterol*. 2011;17(36):4063–4066. DOI:10.3748/wjg.v17.i36.4063
- Barber PJ. Disorders of the parathyroid glands. *J Feline Med Surg*. 2004;6(4):259–269. DOI:10.1016/j.jfms.2003.08.004
- Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The Versatility and Universality of Calcium Signaling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000;1(1):11–21. DOI:10.1038/35036035
- Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment and challenges for future research. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2317–2337. DOI:10.1002/jbmr.483
- Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2313–2324. DOI:10.1210/jc.2015–3910
- Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2273–2283. DOI:10.1210/jc.2015–3907
- Breslau NA. Pseudohypoparathyroidism: current concepts. *Am J Med Sci*. 1989;298(2):130–140. DOI:10.1097/00000441-198908000-00011
- Bruyette DS, Feldman EC. Primary hypoparathyroidism in the dog. Report of 15 cases and review of 13 previously reported cases. *J Vet Intern Med*. 1988;2(1):7–14. DOI:10.1111/j.1939-1676.1988.tb01971.x
- Chew DJ, Nagode LA, Schenck PA. Treatment of Hypoparathyroidism. In: Bonagura JD, Twedt DC, editors. *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. St. Louis: Saunders; 2009. p. 241–221.

- Clarke BL. Pseudohypoparathyroidism. In: Camacho P, editor. *Metabolic Bone Diseases*. Springer: Cham; 2019. DOI:10.1007/978-3-030-03694-2_6
- Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ*. 2008;336(7656):1298–1302. DOI:10.1136/bmj.39582.589433.BE. Erratum in: *BMJ*. 2008;336(7659):0. DOI:10.1136/bmj.a334
- Corsini A, Dondi F, Serio DG, Zamagni S, Golinelli S, Fernandez M, et al. Calcium and phosphate homeostasis in dogs with newly diagnosed naturally occurring hypercortisolism. *J Vet Intern Med*. 2021;35(3):1265–1273. DOI:10.1111/jvim.16143
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):F8–F28. DOI:10.1152/ajprenal.00336.2004
- Eknoyan G. A history of the parathyroid glands. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(5):801–807. DOI:10.1016/0272-6386(95)90447-6
- Feger M, Ewendt F, Strotmann J, Schäffler H, Kempe-Teufel D, Glosse P, et al. Glucocorticoids dexamethasone and prednisolone suppress fibroblast growth factor 23 (FGF23). *J Mol Med (Berl)*. 2021;99(5):699–711. DOI:10.1007/s00109-021-02036-8
- Feigl S. Hormone und Knochenstoffwechsel. *J Klin Endokrinol Stoffw*. 2021;14:48–54. DOI:10.1007/s41969-021-00134-z
- Feldman EC. Hypocalcemia and primary hypoparathyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff CJ, Behrend E, editors. *Canine & Feline Endocrinology*. 4th ed. St. Louis: Elsevier; 2015. p. 625–633.
- Felsenfeld A, Rodriguez M, Levine B. New insights in regulation of calcium homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(4):371–376. DOI:10.1097/MNH.0b013e328362141e
- Flowers KC, Shipman KE, Shipman AR, Gittoes NJL. Investigative algorithms for disorders causing hypophosphataemia and hyperphosphataemia: a narrative review. *J Lab Precis Med*. 2024;9:33. DOI:10.21037/jlpm-24-35
- Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Proximal tubular handling of phosphate: A molecular perspective. *Kidney Int*. 2006;70(9):1548–1559. DOI:10.1038/sj.ki.5001813
- Gupta A, Winer K, Econs MJ, Marx SJ, Collins MT. FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4489–4492. DOI:10.1210/jc.2004-0724
- Henderson AK, Mahony O. Hypoparathyroidism: Pathophysiology and Diagnosis. *CompendiumVet.com*. 2005:270-279. Available from: https://vetfolio-vetstreet.s3.amazonaws.com/mmah/d4/7e-b384a47b4cbda7252cf05f758e87/filePV_27_04_270.pdf.
- Huybers S, Naber TH, Bindels RJ, Hoenderop JG. Prednisolone-induced Ca²⁺ malabsorption is caused by diminished expression of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV6. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(1):G92–G97. DOI:10.1152/ajpgi.00317.2006
- Isaia GC, Casalis S, Grosso I, Molinatti PA, Tamone C, Sategna-Guidetti C. Hypoparathyroidism and coexisting celiac disease. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(8):778–781. DOI:10.1007/BF03347523
- Jones BR, Alley MR. Primary idiopathic hypoparathyroidism in St. Bernard dogs. *N Z Vet J*. 1985;33(6):94–97. DOI:10.1080/00480169.1985.35179
- Karam S, Hahr A. Hypoparathyroidism. In: Camacho PM, editor. *Metabolic Bone Diseases, A case-based Approach*. Cham: Springer Verlag; 2019. p. 55–66.
- Kimmel SE, Waddell LS, Michel KE. Hypomagnesemia and hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers: five cases (1992-1998). *J Am Vet Med Assoc*. 2000;217(5):703–706. DOI:10.2460/javma.2000.217.703
- Lathan P. Hypoparathyroidism. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of veterinary internal medicine, Volume 2*. 8th ed. St. Louis: Elsevier; 2017. p. 1727–1730.
- Levi M, Shayman JA, Abe A, Gross SK, McCluer RH, Biber J, et al. Dexamethasone modulates rat renal brush border membrane phosphate transporter mRNA and protein abundance and glycosphingolipid composition. *J Clin Invest*. 1995;96(1):207–216. DOI:10.1172/JCI118022
- Löscher W, Ungemach FR, Kroker R. *Pharmakotherapie bei Haus und Nutztieren*. Berlin: Parey; 1997. p.163–173.
- Lulich JP, Berent AC, Adams LG, Westropp JL, Bartges JW, Osborne CA. ACVIM Small Animal Consensus Recommendations on the Treatment and Prevention of Uroliths in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med*. 2016;30(5):1564–1574. DOI:10.1111/jvim.14559
- Marcondes JA, Seferian Junior P, Mitteldorf CA. Resistance to vitamin D treatment as an indication of celiac disease in a patient with primary hypoparathyroidism. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(3):259–261. DOI:10.1590/s1807-59322009000300018
- Matsueda K, Rosenberg IH. Malabsorption with idiopathic hypoparathyroidism responding to treatment for coincident celiac sprue. *Dig Dis Sci*. 1982;27(3):269–273. DOI:10.1007/BF01296927
- McKenna MJ, Crowley RK, Twomey PJ, Kilbane MT. Renal Phosphate Handling: Independent Effects of Circulating FGF23, PTH, and Calcium. *JBMR Plus*. 2020;5(2):e10437. DOI:10.1002/jbm4.10437
- Mooney DT, Shiel RE, Sekiya M, Dunning M, Gunn E. A Preliminary Study of the Effect of Hyperadrenocorticism on Calcium and Phosphate Concentrations, Parathyroid Hormone and Markers of Bone Turnover in Dogs. *Front Vet Sci*. 2020;7:311. DOI:10.3389/fvets.2020.00311
- Okabe M, Graham A. The origin of the parathyroid gland. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(51):17716–17719. DOI:10.1073/pnas.0406116101
- Ovejero D, Hartley IR, de Castro Diaz LF, Theng E, Li X, Gafni RI, et al. PTH and FGF23 Exert Interdependent Effects on Renal Phosphate Handling: Evidence From Patients With Hypoparathyroidism and Hyperphosphatemic Familial Tumoral Calcinosis Treated With Synthetic Human PTH 1–34. *J Bone Miner Res*. 2022;37(2):179–184. DOI:10.1002/jbmr.4429
- Parker VJ, Rudinsky AJ, Chew DJ. Vitamin D metabolism in canine and feline medicine. *J Am Vet Med Assoc*. 2017;250(11):1259–1269. DOI:10.2460/javma.250.11.1259. Erratum in: *J Am Vet Med Assoc*. 2019;255(4):436. DOI:10.2460/javma.255.4.436
- Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;Suppl 1:S23–S30. DOI:10.2215/CJN.05910809
- Peissig K, Condie BG, Manley NR. Embryology of the Parathyroid Glands. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(4):733–742. DOI:10.1016/j.ecl.2018.07.002
- Peterson ME, James KM, Wallace M, Timothy SD, Joseph RJ. Idiopathic hypoparathyroidism in five cats. *J Vet Intern Med*. 1991;5(1):47–51. DOI:10.1111/j.1939-1676.1991.tb00930.x
- Prié D, Ureña Torres P, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int*. 2009;75(9):882–889. DOI:10.1038/ki.2008.643
- Refsal KR, Provencher-Bolliger AL, Graham PA, Nachreiner RF. Update on the diagnosis and treatment of disorders of calcium

- regulation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2001;31(5):1043–1062. DOI:10.1016/s0195-5616(01)50012-1
- Rickels MR, Mandel SJ. Celiac disease manifesting as isolated hypocalcemia. *Endocr Pract.* 2004; 10(3):203–207. DOI:10.4158/ep.10.3.203
- Rodríguez Ortega P, Rebollo Pérez I, Láinez López M, Roldán Mayorga E, Hernández Lavado R, Creagh Cerquera R. Severe hypomagnesemia and hypoparathyroidism induced by omeprazole. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(3):156–157. DOI:10.1016/j.endonu.2012.02.010
- Rosol TJ, Capen CC. Pathophysiology of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism in animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996;26(5):1155–1184. DOI:10.1016/s0195-5616(96)50060-4
- Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1976;5(3):209–224. DOI:10.1111/j.1365-2265.1976.tb01947.x
- Russell NJ, Bond KA, Robertson ID, Parry BW, Irwin PJ. Primary hypoparathyroidism in dogs: a retrospective study of 17 cases. *Aust Vet J.* 2006;84(8):285–290. DOI:10.1111/j.1751-0813.2006.00015.x
- Schenck PA, Chew DJ. Prediction of serum ionized calcium concentration by use of serum total calcium concentration in dogs. *Am J Vet Res.* 2005;66(8):1330–1336. DOI:10.2460/ajvr.2005.66.1330
- Schenck PA, Chew DJ. Calcium: total or ionized? *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008;38(3):497–502, ix. DOI:10.1016/j.cvs.2008.01.010
- Schenck PA, Chew DJ, Nagodea LA, Rosol TJ (2011) Disorders of calcium. *Hypercalcemia and Hypocalcemia. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice 2.* p. 120–195. DOI:10.1016/B0-72-163949-6/50009-6
- Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism.* 1983;32(2):151–156. DOI:10.1016/0026-0495(83)90221-4
- Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med.* 2005;20(1):3–17. DOI:10.1177/0885066604271539
- Woods GA, Oikonomidis IL, Gow AG, Tørnqvist-Johnsen C, Boyé P, Chng Y, et al. Investigation of hypomagnesaemia prevalence and underlying aetiology in a hospitalised cohort of dogs with ionised hypocalcaemia. *Vet Rec.* 2021;189(9):e301. DOI:10.1002/vetr.301
- Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, Chen H. Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time. *J Surg Res.* 2010;163(1):69–71. DOI:10.1016/j.jss.2010.03.059
- Zavatta G, Clarke BL. Challenges in the management of chronic hypoparathyroidism. *Endocr Connect.* 2020;9(10):R229–R240. DOI:10.1530/EC-20-0366
- Zhong W, Picca AJ, Lee AS, Darmani NA. Ca²⁺ signaling and emesis: Recent progress and new perspectives. *Auton Neurosci.* 2017;202:18–27. DOI:10.1016/j.autneu.2016.07.006
- Zajac JD, Danks, JA. The development of the parathyroid gland: from fish to human. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17(4):353–356. DOI:10.1097/MNH.0b013e328304651c

Please cite as:

Lieske M, Spies N. Primärer Hypoparathyreoidismus bei einer vierjährigen Hündin mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung. *Wien Tierarztl Monat – Vet Med Austria.* 2025;112:Doc2. DOI:10.5680/wtm000042

Copyright ©2025 Lieske and Spies. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>