

Andreas Bruch  
Dr. med.

## **Spontane und kalziummodulierte Parathormon-Sekretion und deren Beeinflussung durch 1,25 Dihydroxycholecalciferol**

Geboren am 25.04.1968 in Pirmasens  
Reifeprüfung am 16.06.1987 in Pirmasens  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis WS 1996 / 97  
Physikum am 27.03.1992 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Ludwigsburg  
Staatsexamen am 14.05.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach:      Kinderheilkunde  
Doktorvater:         Priv.-Doz. Dr. med. Franz Schaefer

21 gesunde, junge Probanden nahmen an verschiedenen Protokollen zur Untersuchung der PTH-Sekretion unter Normo-, Hypo- und Hyperkalzämie, sowie der Wirkung von 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> auf die spontane und kalziummodulierte pulsatile Freisetzung von Parathormon teil. Die bei 7 Probanden durchgeführten hypo- und hyperkalzämischen Clamp-Untersuchungen dienten der Charakterisierung des Kalziumeffektes auf die Parathormonsekretion. Der Einfluß von 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> auf die pulsatile PTH-Sekretion unter Normo- und Hypokalzämie wurde bei 9 Probanden vor und nach einer fünftägigen Behandlungsphase mit oral verabreichtem 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1µg/die) untersucht. Bei weiteren 5 Probanden wurde, durch eine intravenöse Bolusgabe (2µg), ein möglicher Akuteffekt von 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> untersucht.

Dabei wurden in allen Protokollen Blutentnahmen zur Hormonbestimmung in einminütigen Abständen durchgeführt. Nach einer unbeeinflussten Untersuchungsphase von 75 Minuten wurde der Spiegel des ionisierten Kalziums durch Infusion von Natrium-Citrat bzw. Kalzium-Gluconat um 0.2 mmol/l abgesenkt bzw. angehoben und über 105 Minuten konstant gehalten. Die Charakteristika der PTH-Sekretion wurden mittels Dekonvolutionsanalyse unter Einbeziehung der, während der initialen 15 Minuten der Kalzium-Gluconat-Infusion berechneten, probandenspezifischen Plasmahalbwertszeit von intaktem PTH (iPTH) berechnet. Die Plasmahalbwertszeit von iPTH lag zwischen 2.04 und 2.93 Minuten. Die Regelmäßigkeit der pulsatischen PTH-Sekretion wurde anhand der approximierten Entropie Statistik (ApEn) beschrieben.

Die spontane PTH-Sekretion erfolgte zu 68% tonisch, zu 32% pulsatil mit einer Frequenz von 6.9 Pulsen pro Minute und einer Menge pro Puls freigesetzten Hormons von 2.6 pmol/l. In den ersten 30 Minuten induzierter Hypokalzämie zeigte sich ein Anstieg der pulsatischen Sekretion um 1140% vermittelt durch einen kombinierten Anstieg der Pulsfrequenz und der

Menge pro Puls freigesetzten Hormons. Die tonische Sekretionskomponente blieb unbeeinflusst. In der Phase der steady-state Hypokalzämie stieg die tonische Sekretionsrate um 255%, während die Pulsfrequenz (-103%) und die Menge pro Puls freigesetzten Hormons (-189%) abnahmen und damit das initiale Verhältnis tonischer zu pulsatilem Sekretion wieder hergestellt wurde. Die approximative Entropie nahm während der Hypokalzämie-Phase signifikant ab, das heißt die Regelmäßigkeit der pulsatilem Sekretionsereignisse nahm zu. Unter Hyperkalzämie nahmen die Pulsfrequenz um 32%, die Menge pro Puls freigesetzten Hormons um 82% und die tonische Sekretionsrate um 75% ab.

Intravenös verabreichtes  $1,25 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$  beeinflusste, innerhalb eines Untersuchungszeitraumes von 75 Minuten, die Charakteristika der PTH-Sekretion nicht. Dagegen sank im Anschluß an eine orale Behandlung mit  $1,25 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$  die durchschnittliche Plasmakonzentration von iPTH um 30% ohne nachweisbare Veränderungen der Serumkalziumspiegel. Diese Abnahme ließ sich hauptsächlich auf eine verminderte Pulsfrequenz zurückführen. Unter akuter Absenkung des ionisierten Serum-Kalzium-Spiegels zeigte sich, im Vergleich zu den Untersuchungen vor der Behandlungsphase mit  $1,25 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$ , ein um 30% signifikant niedrigerer Anstieg der pro Puls freigesetzten Hormonmenge ( $p < 0.05$ ). Während der steady-state Phase der Hypokalzämie waren die Menge pro Puls freigesetzten Hormons um 45%, die pulsatile Sekretionsrate um 50% und die totale iPTH-Sekretionsrate um 35% geringer als vor der oralen Behandlung mit  $1,25 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$ .

Akute Hypokalzämie bewirkt eine sofortige, selektive Steigerung der pulsatilem PTH-Sekretion und eine verzögerte tonische Reaktion der Nebenschilddrüsen verbunden mit einer erhöhten Regelmäßigkeit im sekretorischen Muster der PTH-Freisetzung. Eine akute Hyperkalzämie führt zu einer Suppression sowohl der pulsatilem als auch der tonischen Komponente der PTH-Sekretion. Dieses Reaktionsmuster der Nebenschilddrüsen spricht für einen hochsensitiven Triggermechanismus der empfindlich auf akute Veränderungen der Konzentration des ionisierten Kalziums reagiert. Der membranständige Kalziumrezeptor ist vermutlich ebenfalls an dieser Reaktion beteiligt.

Der fehlende Soforteffekt nach  $1,25 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$ -Gabe spricht in Anbetracht des deutlichen Effektes nach der fünftägigen Behandlungsphase für eine genomisch vermittelte Wirkung von  $1,25 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$  auf die PTH-Sekretion. Die orale Behandlung mit  $1,25 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$  über 5 Tage reduziert die sekretorische Kapazität der durch Hypokalzämie stimulierten Nebenschilddrüsen.

Die hier eingeführten Methoden ermöglichen weitere Studien über mögliche funktionelle Störungen der PTH-Freisetzung im Rahmen verschiedener Erkrankungen und stellen die Grundlage für Untersuchungen bei den verschiedenen Formen des primären bzw. sekundären Hyperparathyroidismus dar.

