

Silke Hessing

Dr. med

Einfluss der intermittierenden Behandlung mit 1,37-Parathormon auf das Wachstum und die Knochendichte urämischer Ratten

Geboren am 13.03.1974 in Bruchsal

Reifeprüfung am 18.05.1993 in Bruchsal

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993 bis SS 2000

Physikum am 23.09.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg, Los Angeles und Luzern

Staatsexamen am 24.05.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach Kinderheilkunde

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. O. Mehls

Kleinwuchs und Osteopathie stellen trotz aller Fortschritte in der Behandlung niereninsuffizienter Kinder weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar. Als Ursache für Kleinwuchs und Osteopathie wird unter anderem der sekundäre Hyperparathyreoidismus diskutiert. Parathormon wird beim Gesunden pulsatil sezerniert. Das pulsatile Sekretionsmuster ist in der Urämie tiefgreifend gestört. Ob und inwieweit das gestörte Sekretionsmuster für die Osteopathie und den Kleinwuchs verantwortlich ist, wurde bisher nicht eindeutig geklärt. Die vorliegende Arbeit hatte daher das Ziel, den Effekt von exogen gegebenem Parathormon auf Wachstum, Knochendichte und Knochenmorphologie in der Urämie zu untersuchen.

Die Untersuchungen wurden am Modell der urämischen Ratte durchgeführt, die Versuchsgruppen bestanden aus 9 Tieren pro Untersuchungsgruppe. Bei ca. 130 g schweren, weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurde eine zweizeitige 5/6 Nephrektomie vorgenommen bzw. eine Scheinoperation (paargefütterte Kontrolltiere) durchgeführt. Die kontinuierliche Zufuhr von Parathormon erfolgte über Minipumpen (60µg 1,37 PTH/kg/d über 2 Wochen), die intermittierende Applikation erfolgte durch subcutane Injektionen von 30 µg 1,37 PTH/kg zweimal täglich. Bei den paargefütterten Kontrolltieren wurde statt PTH Solvens verabreicht.

Zwei weitere Versuchsgruppen wurden mit 300 pmol Calcitriol/kg/d (ca 83 ng/kg/d) bzw. PTH und Calcitriol behandelt.

Die Körperlänge wurde in wöchentlichen Abständen gemessen. Zur Bestimmung der Knochendichte erfolgte zu Beginn der Urämie sowie am Versuchsende Knochendichtemessungen an der Tibia mit Hilfe eines peripheren quantitativen Computertomographen (pQCT). Hierbei wurden Messungen im Bereich der proximalen Tibia, 6 bzw. 12 mm distal des Kniegelenks vorgenommen. Ausserdem wurde der Femurknochen bei Versuchsende geröntgt und sein Calciumgehalt nach Veraschung mittels Atomabsorptionsphotometrie bestimmt.

Die kontinuierliche Gabe von 1,37 Parathormon führte zu keiner Beeinflussung des Wachstums gesunder bzw. urämischer Ratten. Die intermittierende Gabe von Parathormon steigerte hingegen bei den gesunden Tieren das Wachstum um 15%, bei den urämischen Tieren um 29%. Calcitriol hatte keinen Einfluß auf das Wachstum, unabhängig davon, ob es allein oder in Kombination mit Parathormon verabreicht wurde.

Parathormon steigerte bei urämischen Tieren nicht nur das Skelettwachstum, sondern veränderte auch die Knochengeometrie und erhöhte die Knochendichte. Serienröntgenaufnahmen belegten eine Dickenzunahme der Kortikalis, sowie eine gesteigerte Knochendichte im Bereich der Metaphysen. Auch die pQCT-Untersuchungen zeigten bei den Parathormon behandelten Tieren einen deutlichen Anstieg der Kortikalisdicke (0,85 mm im Vergleich zu 0,16 mm bei Solvens behandelten urämischen Ratten). Die Gesamtknochendichte wurde durch PTH-Therapie bei den urämischen Tieren um das 3-fache (372 mg/ml Zunahme im Vergleich zu 106 mg/ml Zunahme bei Solvens behandelten urämischen Ratten) innerhalb von 3 Wochen gesteigert. Weiterhin war bei Versuchsende der Calciumgehalt des Femurs pro Volumeneinheit bei den PTH behandelten Tieren (80 mg/ml) signifikant höher als bei den Solvens behandelten urämischen Tieren (64,1 mg/ml).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß Parathormon bei intermittierender Applikation, nicht jedoch bei kontinuierlicher Gabe anabole Effekte auf Skelettwachstum und Knochendichte ausübt. Die dargestellten tierexperimentellen Untersuchungen eröffnen die theroretische Möglichkeit den urämiebedingten „low bone turnover“ Status des urämischen Skeletts durch intermittierende, exogene Parathormonzufuhr und hierdurch eventuell erfolgende Modulation der endogenen Parathormonproduktion zu behandeln und das Skelettwachstum zu verbessern.

