



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Nicht-genomische Effekte von $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃
(Calcitriol) auf das kardiovaskuläre System beim gesunden
Menschen**

Autor: Christian Abshagen
Institut / Klinik: Institut für Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. M. Wehling

HINTERGRUND: Der Rezeptor des $1,25$ -(OH)₂Vitamin D₃ (Calcitriol) gehört zur Steroid-Rezeptor-Superfamilie, für die neben genomischen Wirkmechanismen auch schnelle, nicht-genomische Effekte beschrieben sind. Für Calcitriol gibt es hierzu noch keine Untersuchungen am Menschen. Insbesondere ist in diesem Zusammenhang der Einfluß von Calcitriol auf das kardiovaskuläre System noch unklar.

ZIELE: Charakterisierung der Herz-Kreislauf-Wirkungen von Calcitriol mittels nicht-invasiver Methoden in einem für nicht-genomische Effekte geeigneten Zeitfenster bei gesunden Probanden.

METHODEN: 24 gesunde Probanden erhielten in einem dreifach cross-over design jeweils Placebo, eine niedrige (0,5 µg) sowie eine hohe (5 µg) Calcitrioldosis intravenös injiziert. Über 120 min ab Injektion wurden kontinuierlich alle relevanten Herzkreislaufparameter in Ruhe und unter Valsalva-Stimulation nicht-invasiv aufgezeichnet. Primäre Zielgröße war die Baroreflexsensitivität (BRS), als sekundäre Zielparameter wurden Blutdruck (BP), Herzfrequenz (HR), Herzzeitvolumen (CO), systemisch vaskulärer Widerstand (TPR) sowie Baroreflexeffektivitätsindex (BEI) gemessen. Zudem wurden charakteristische biochemische Parameter bestimmt und die Pharmakokinetik von Calcitriol im Serum analysiert.

ERGEBNISSE: Die BRS zeigt im Zeitraum von 30-60 min eine statistisch signifikante Zunahme ($p < .05$) zwischen Calcitriol 0,5 µg und Placebo. Bei den vier sekundären Zielparametern BP, HR, CO, TPR treten schon während der baseline signifikante Unterschiede auf, die über die Messung bestehen bleiben. Allerdings sind auch hier die tendenziell größten Unterschiede zwischen Placebo und niedriger Calcitriol-Dosis zu finden. Für den BEI ergaben sich über die Messdauer keine signifikanten Unterschiede zwischen den Beobachtungsgruppen. Die Pharmakokinetik von Calcitriol zeigte ein annähernd dosislineares Verhalten mit einer bis 120 min nach Gabe bestimmbaren HWZ von 2 (0,5 µg) bzw. 3,6 (5 µg) Stunden.

SCHLUSSFOLGERUNG: Die beobachteten Trends legen das Vorhandensein schneller kardiovaskulärer Effekte von Calcitriol nahe. Eine endgültige Aussage über das Vorhandensein und die Bedeutung schneller, nicht-genomischer Effekte von Calcitriol auf das kardiovaskuläre System läßt sich anhand der Studienergebnisse allerdings nicht treffen. Weitere Studien auf diesem Gebiet insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter BRS sind angesichts der vorgelegten Ergebnisse geboten.