

Jennifer Obry
Dr. med.

Einfluß β_1 -adrenerger Rezeptorblockade auf die pulsatile PTH-Sekretion

Geboren am 15.03.1972 in Kaiserslautern
Reifeprüfung am 07.06.1991 in Kaiserslautern
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 93/94 bis WS 99/00.
Physikum am 25.09.1995 an der Universität Rostock
Klinisches Studium in Essen und Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg und Birmingham/England.
Staatsexamen am 22.05.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Franz Schäfer

Zahlreiche Untersuchungen belegen die funktionelle Bedeutung pulsatiler Hormonsekretion für die spezifische Endorganfunktion. Parathormon wird bei gesunden Erwachsenen zu 30 % pulsatil sezerniert, die Pulsfrequenz beträgt circa 7 pro Stunde. Unklar ist, wie PTH-Pulse generiert werden und wie die für pulsatile Sekretionsaktivität erforderliche Synchronisation der parathyreoidalen Einzelzellen sowie der vier räumlich voneinander getrennten Nebenschilddrüsen erfolgt. Angesichts dichter sympathischer als auch parasymphatischer Innervation der Glandulae parathyroideae sowie Vorbefunden von autotransplantierten Nebenschilddrüsen, die mit einer funktionellen autonomen Reinnervation vereinbar sind, scheint eine Regulation über das autonome Nervensystem ein plausibles Postulat.

Wir führten deshalb bei gesunden Erwachsenen nach einer Baseline-Untersuchung (75 min) eine β_1 -selektive Rezeptorblockade mittels Esmolol durch (105 min). Nach einer Auswaschphase (30 min) wurde erneut Esmolol infundiert (30 min). Die Untersuchung erfolgte randomisiert und einseitig verblindet, zwei der 9 Probanden erhielten lediglich Solvensinfusionen. Die anhand einminütiger Blutentnahmen erstellten PTH-Konzentrations-Zeitprofile wurden mittels Multiparameter-Dekonvolutionsanalyse und Approximierter Entropiestatistik ausgewertet.

Die Baseline-Untersuchung bestätigte die in früheren Studien errechnete pulsatile Sekretionskomponente von 30% der Gesamtsekretionsrate sowie die Pulsfrequenz von 7 Pulsen pro Stunde. Infusion von Esmolol führte zu einem Anstieg der Plasma-PTH-Spiegel um $33 \pm 8\%$ ($p < 0.05$). Diesem lag vor allem eine Zunahme der pulsatilen Sekretionskomponente zugrunde ($+ 129 \pm 44\%$, $p < 0.05$), wobei die Pulsgröße um $117 \pm 42\%$ ($p < 0.05$) stieg, während sich die Pulsfrequenz nicht änderte. Auch die Regelmäßigkeit pulsatiler Sekretionsereignisse wurde durch die Betablockade nicht wesentlich verändert. Erneute Esmololinfusion führte zu gleichsinnigen Veränderungen, Solvensinfusion blieb ohne Effekt auf die Sekretionsaktivität der Nebenschilddrüsen. Das alle 5 Minuten gemessene ionisierte Kalzium, Phosphat, Magnesium als auch Plasma- und Urinkatecholamine, blieben unter Esmololinfusion unverändert. Der Blutdruck nahm während der ersten Esmololinfusion leicht ab, blieb jedoch im weiteren Verlauf unverändert. Hämodynamische Effekte sowie eine Beeinflussung zirkulierender Katecholamine oder des Elektrolythaushaltes liegen somit den beobachteten Veränderungen der PTH-Sekretion nicht zu Grunde.

Die vorliegenden Daten legen eine die PTH-Sekretion hemmende Funktion des sympathischen Nervensystems nahe. Inhibition des sympathischen Input durch selektive β_1 -Rezeptorblockade führt zu einem signifikanten Anstieg der PTH-Plasmaspiegel mit Zunahme der Pulsgröße, nicht aber der Pulsfrequenz oder der Regelmäßigkeit pulsatiler Sekretionsereignisse. Demnach scheint kein übergeordneter neuronaler Schrittmacher via sympathisches Nervensystem die parathyreoidale, oszillatorische Sekretionsaktivität zu generieren, sondern diese lediglich zu modulieren. Dennoch liegt möglicherweise ein zentraler Rhythmusgeber vor, der über zirkulierende Faktoren, α -adrenerge Rezeptoren oder das parasympathische Nervensystem pulsatile PTH-Sekretion generiert. Alternativ ist eine Generierung rhythmischer Sekretionsaktivität über lokale cholinerge Ganglien oder intrinsische Oszillationen z.B. des ionisierten Kalziums parathyreoidaler Einzelzellen denkbar.