

Mark Michael Lyons  
Dr. med.

### **Einfluß der subakuten Infusion von physiologischen Dosen von 1,34-Parathormon auf Blutdruck und Insulinsensitivität**

Geboren am 29.09.1970 in Dublin, Irland.

Reifeprüfung am 21.06.1991.

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/92 bis WS 1998.

Physikum am 25.08.1993 an der Universität Heidelberg.

Klinisches Studium in Heidelberg.

Praktisches Jahr in der Universitäts-Kinderklinik (Heidelberg), Krehl Klinik (Heidelberg) und am Texas Heart Institute (Houston, Texas).

Staatsexamen am 02.11.1998 an der Universität Heidelberg.

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof.Dr.med.Dr.h.c.mult.E.Ritz

Es wird vermutet, daß chronisch erhöhte Plasmaspiegel des Parathormons und erhöhte intrazelluläre  $[Ca^{2+}]_i$ -Konzentrationen für die Genese der arteriellen Hypertonie von Relevanz sind. Man weiß aus Studien an urämischen Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus und Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus, daß die arterielle Hypertonie bei diesen Patienten mit erhöhten PTH-Spiegeln und erhöhter intrazellulärer  $[Ca^{2+}]_i$ -Konzentration einhergeht. Von besonderem Interesse sind andererseits jedoch tierexperimentelle Studien, die im Kurzzeitversuch eine vasodilatierende und somit blutdrucksenkende Wirkung des PTH dokumentieren. Allerdings zeigen andere tierexperimentelle Studien, daß im Langzeitversuch PTH eine permissive Rolle in der Genese verschiedener Hochdruckformen spielt. Bis jetzt konnte beim Menschen durch Interventionsstudien noch nicht eindeutig gezeigt werden, daß der Blutdruck durch Parathormon beeinflusst wird.

Die Untersuchung mit Parathormon ist als blutdruckschwacher Störfaktor zu bedenken, da PTH und die intrazelluläre  $[Ca^{2+}]_i$ -Konzentration die insulinabhängige Glucoseaufnahme beeinflussen. So wird bei Patienten mit primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus eine Insulinresistenz Insulin beeinflusst das intrazelluläre Calcium. Ob eine Interaktion zwischen PTH und Insulin in Bezug auf das intrazelluläre Calcium besteht, ist ungeklärt.

Zur Klärung dieser Frage wurde eine doppel-blinde und Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt. Zehn gesunde junge Männer wurden unter hyper-insulinämischen

euglykämischen Bedingungen mit Hilfe der Klemm-Technik untersucht. In randomisierter Reihenfolge wurde an zwei Untersuchungstagen entweder eine Placebo-Infusion oder eine Infusion mit 200 Einheiten von 1,34-Parathormon über jeweils zwei Stunden durchgeführt. Der mittlere arterielle Blutdruck wurde in regelmäßigen Intervallen automatisch gemessen, die intrazelluläre  $[Ca^{2+}]_i$ -Konzentration spektrofluorimetrisch und PTH mittels eines Radioimmunassays ermittelt.

Es wurde ein signifikanter Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks unter PTH-Infusion gefunden, während unter Placebo-Bedingungen der MAD nahezu unverändert blieb. Weiterhin kam es unter PTH-Infusion zu einer Erhöhung der intrazellulären  $[Ca^{2+}]_i$ -Konzentration, die bei der Placebo-Infusion ausblieb. Zwischen der Erhöhung der intrazellulären  $[Ca^{2+}]_i$ -Konzentration und dem Anstieg des mittleren MAD konnte nach der Methode von Pearson eine positive Korrelation berechnet werden. Ein Anstieg des ionisierten Calciums im Blut konnte an beiden Untersuchungstagen, d.h. sowohl unter PTH als auch unter Placebo, vermutlich als Ausdruck zirkadianer Schwankung, gemessen werden, wobei allerdings der Anstieg nach der PTH-Infusion deutlicher ausfiel. Im Gegensatz zu der signifikanten Beeinflussung des MAD durch PTH, konnte keine Auswirkung von PTH auf die Insulinsensitivität nachgewiesen werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß durch die subakute Verabreichung physiologischer Dosen von 1,34-Parathormon bei gesunden Probanden ein Blutdruckanstieg hervorgerufen wird. Dieses Ergebnis wurde unter euglykämischen Bedingungen und bei kontrollierten Insulinspiegeln erhalten. Der Blutdruckanstieg war von einer Erhöhung der intrazellulären  $[Ca^{2+}]_i$ -Konzentration begleitet. Diese Beobachtung ist mit einer permissiven Rolle des PTH in der Genese des Bluthochdrucks bei Patienten mit primärem und sekundärem (renalen) Hyperparathyreoidismus vereinbar.