

Siamak Pesian-Haghighi  
Dr. med.

## **Vergleich der Wirksamkeit der intermittierenden zur kontinuierlichen Gabe von 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> auf die Supprimierbarkeit der Parathyreoidea bei experimenteller Urämie**

Geboren am 22.11.1964 in Tabriz / Iran  
Reifeprüfung im Juni 1984 in Tabriz / Iran  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/1989 bis WS 1994/1995  
Physikum am 21.08.1990 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Schwetzingen  
Staatsexamen am 10.05.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. med. H. Reichel

Es sind widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die Effektivität der intermittierenden Darreichungsform von 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> im Vergleich zur kontinuierlichen Zufuhr in der Behandlung des renalen Hyperparathyreoidismus berichtet worden. Wir überprüften diese Aussage mit Hilfe von normalen und 5/6-nephrektomierten Tieren (Nx) in drei Versuchen. Die Nx-Tiere wurden in dem ersten Versuch in drei Behandlungsgruppen unterteilt: (i) scheinbehandelte Tiere (Nx-Gruppe); (ii) zwei i.p. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Injektionen von 35pmol am Tag 0 und 4 (Nx-Bolus-Gruppe); (iii) kontinuierliche Zufuhr von 70pmol 1,25 über 6 Tage mit Hilfe einer osmotischen Pumpe (Nx-Infusions-Gruppe). Alle Messungen erfolgten 6 Tage nach dem Versuchsbeginn. Das Parathyreoidea-Gewicht (µg/g KG) war bei der Nx-Gruppe (1,24±0,08) höher als bei der Intakt-Gruppe (0,78±0,03, p<0,01). Das Parathyreoidea-Gewicht war bei der Nx-Bolus-Gruppe (0,82±0,07) ohne signifikanten Unterschied zu dem der Intakt-Gruppe. Das Gewicht der Nx-Infusions-Gruppe war dagegen mit 1,22±0,07µg/gKG signifikant höher als das der Intakt-Gruppe. Die DNS-Syntheserate wurde durch [<sup>3</sup>H]-Thymidininkorporation *ex vivo* in den gepoolten Parathyreoidea jeder Gruppe (n=13-19 Drüsen/Gruppe) gemessen. Im Vergleich zur Nx-Gruppe (2630dpm/mgProtein) wurde die DNS-Syntheserate bei der Nx-Bolus-Gruppe (927pmol/mgProtein) mehr supprimiert als bei der Infusions-Gruppe (1123dpm/mgProtein). Bezüglich der DNS-Syntheserate in der intestinalen Mukosa zeigte die Nx-Bolus-Gruppe (656,52±62,36dpm/mgProtein, p<0,01) einen signifikant niedrigeren Wert als die Nx-Gruppe (1107,44±121,05dpm/mgProtein). Dieser Unterschied konnte bei der Nx-Infusions-Gruppe (995,34±114,22dpm/mgProtein) nicht festgestellt werden. In einem weiteren Versuch wurde zur Bestimmung der 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Kinetik die 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Serumkonzentration nach der 1. und 2. Bolusinjektion (n=63) und nach der kontinuierlichen Zufuhr (n=32) zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt. Die Analyse der Kinetik der 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Serumkonzentration zeigte einen höheren Peak nach Bolusgabe bereits 8 Stunden nach Injektion (nach der 1. Injektion 170±33pg/ml und 199±21pg/ml nach der 2. Injektion) als bei kontinuierlicher (129±15pg/ml nach 48 Stunden). Der Gesamtanstieg der 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-Serumkonzentration über die Versuchszeit war jedoch bei

der Nx-Infusions-Gruppe um 68,4% höher als bei der Nx-Bolus-Gruppe (151,17ng), was dafür spricht, daß der  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  Spitzenspiegel bei der Suppression der Parathyreoidea von Bedeutung ist. Wir untersuchten die spezifische [ $^3\text{H}$ ]- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Bindungskapazität und die Vitamin-D-Rezeptor-mRNS-Konzentration in der intestinalen Mukosa, um den Verlauf der Vitamin-D-Rezeptor-Expression in Abhängigkeit des Zufuhrmusters von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  zu bestimmen. Bei der Nx-Bolus-Gruppe war die [ $^3\text{H}$ ]- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Bindungskapazität bereits nach 72 Stunden um 84% gehemmt und die Vitamin-D-Rezeptor-mRNS-Konzentration um 33% reduziert. Bei der Nx-Infusions-Gruppe waren die Werte vergleichbar (76% Hemmung der [ $^3\text{H}$ ]-Bindungskapazität und Reduktion der mRNS Konzentration um 82%), die Veränderungen traten allerdings in verzögerter Form auf (nach 6 Tagen). Im letzten Versuch wurde die N-terminale PTH-Serumkonzentration nach einer 6wöchigen Behandlung mit 50pmol  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  untersucht. Hier zeigten beide Gruppen eine deutliche Abnahme der PTH-Serumkonzentration. Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Stimulation der Parathyreoideafunktion durch Urämie effektiver nach intermittierender Zufuhr von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  supprimiert wird als nach kontinuierlicher Zufuhr.