

Nora Knöller

Dr. med.

## **Einfluß von Calzitriol auf das Wachstum urämischer Ratten**

Geboren am 10.09.1967 in Karlsruhe

Reifeprüfung am 11.06.1986 in Karlsruhe

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis WS 1997/98

Physikum am 11.04.1994 in Berlin

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Karlsruhe (Universität Freiburg)

Staatsexamen am 11.05.1998 an der Universität Freiburg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. O. Mehls

In der Niereninsuffizienz führt die verminderte Bildung von Calzitriol und die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus zum Krankheitsbild der renalen Osteopathie. Zur Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus hat sich die sogenannte Calzitriolpulstherapie (hohe Gaben 2x/Woche) im klinischen Alltag mehr und mehr durchgesetzt. Da es Hinweise darauf gibt, daß hohe Calzitriolspiegel eine antiproliferative Wirkung auf Knochen- und Knorpelzellen ausüben und zu einer Wachstumshemmung führen, sollte in der vorliegenden Arbeit anhand des Modells der urämischen Ratte untersucht werden, ob die tägliche Calzitriolgabe und die Calzitriol-Bolustherapie unterschiedliche Effekte auf das Wachstum des urämischen Organismus ausüben.

Nach subtotaler Nephrektomie 120g schwerer weiblicher Sprague-Dawley-Ratten wurden die Tiere entweder zweimal täglich mit 15 pmol Calzitriol s.c. oder zweimal pro Woche mit 105 pmol Calzitriol i.p. behandelt (Versuchsdauer 14-18 Tage, n = 5-10/Gruppe). Die Versuchsgrundbedingungen wurden durch calziumarme Diät und Wachstumshormongabe (rhGH) variiert. Neben der Gewichts- und Längenzunahme der

Tiere wurde der Ganzkörper-Calziumgehalt mit Hilfe der Neutronenaktivierung gemessen und eine mikromorphometrische Analyse des Skeletts (3. Lendenwirbelkörper, proximale Tibiametaphyse) durchgeführt.

Die tägliche Calzitrioltherapie, nicht aber die Calzitriol-Bolustherapie, führte innerhalb von 14 Tagen zu einer signifikanten Steigerung des Längenwachstums (Urämie Solvens 4,0 +/- 0,3 cm; Urämie Calzitriol Bolus 4,3 +/- 0,4 cm; Urämie Calzitriol täglich 5,3 +/- 0,3 cm;  $p < 0,05$ ) und des Gewichtszuwachses (Urämie Solvens 200 +/- 11 g; Urämie Calzitriol Bolus 196 +/- 14 g; Urämie Calzitriol täglich 230 +/- 21 g;  $p < 0,05$ ). Durch die Fütterung einer calziumarmen Diät wurden Längen- und Gewichtszuwachs verringert durch die gleichzeitige Therapie mit rhGH erhöht. Auch unter diesen Bedingungen führte die tägliche Gabe von Calzitriol jeweils zu einer signifikanten Steigerung des Wachstums, die unter Calzitriol-Bolustherapie nicht beobachtet wurde. Der Ganzkörper-Calziumgehalt bezogen auf das Körpergewicht wurde durch die Calzitrioltherapie nicht signifikant beeinflusst.

Die mikromorphometrische Analyse ergab eine nicht signifikant unterschiedliche Abnahme des Osteoidvolumens und der Osteoidsaumbreite durch die Therapie mit Calzitriol beider Applikationsformen. Im Gegensatz hierzu wurde die Mineralappositionsrate am Wirbelkörper (immunfluoreszenzoptisch nach Calzein-Tetrazyklin-Doppelmarkierung bestimmt) durch die tägliche Calzitriolgabe signifikant stärker gesteigert als durch die Calzitriol-Bolustherapie. Durch die Therapie mit Wachstumshormon wurden das Osteoidvolumen und die Osteoidsaumbreite verringert und der Effekt von Calzitriol verstärkt.

Die tägliche Verabreichung von Calzitriol führt im Gegensatz zur Calzitriol-Bolustherapie zu einer Verbesserung des urämischen Skelettwachstums.

