

Christiane Maria Anna Albrecht-Biehl, geb. Albrecht
Dr.med.

DIE BEDEUTUNG DES VITAMIN D-HORMONS BEIM WALKER CARCINOSARKOM (WCS 256) DER RATTE UND BEHANDLUNGSMÖGLICHKEIT DER TUMORHYPERCALCIÄMIE MITTELS DES BISPHOSPHONATS PAMIDRONAT UND DES VITAMIN D-ANALOGONS EB 1089

geboren am 10.Juni 1969 in Beckum (Nordrhein-Westfalen)
Reifeprüfung am 13.06. 1988 in Darmstadt
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis SS 1995
Physikum am 17.09.1990 an der Universität Gießen
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Altdorf/Uri (CH) und Heidelberg
Staatsexamen am 09.05.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach : Innere Medizin
Doktorvater: Prof.Dr.med. F. Raue

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde bei Wistar-Ratten mit WCS 256, der mit einem durch PTHrP-Sekretion bedingten Hypercalciämie-Syndrom einhergeht, die Bedeutung des Vitamin D-Hormons bei der Entstehung der Tumourhypercalciämie und die Behandlungsmöglichkeiten der Tumourhypercalciämie mit einem Bisphosphonat und einem Vitamin D-Analogon untersucht.

Mit der Bestimmung des 1,25-(OH)₂-D im Serum kann man auf die Aktivität des Schlüssel-enzym 1 α -Hydroxylase rückschließen. PTH ist als Stimulator der 1 α -Hydroxylase bekannt. Die Frage war, ob PTHrP ebenfalls die 1 α -Hydroxylase stimuliert und in welchem Maße die Serum-1,25-(OH)₂-D-Erhöhung zur Hypercalciämie beiträgt. Im Rahmen der PTHrP-Ausschüttung durch den Tumor kam es zu einem vorübergehenden Anstieg des Serum-1,25-(OH)₂-D-Spiegels, der, wie gezeigt werden konnte, durch die PTHrP-Stimulation der 1 α -Hydroxylase bedingt war. Für den beobachteten Rückgang des Serum-1,25-(OH)₂-D war am ehesten die sich entwickelnde Niereninsuffizienz verantwortlich. PTHrP kann also neben der ossären Calciummobilisation durch Stimulation der 1,25-(OH)₂-D-Sekretion zur Erhöhung der Serum-Calcium-Konzentration beitragen.

Unter Pamidronat-Behandlung wurde die Wirkung des Serum-Calciumspiegels auf die Höhe des Serum-1,25-(OH)₂-D-Spiegels untersucht. Pamidronat hemmt die Calciumfreisetzung aus den Knochen und führt zu einer Verminderung der Hypercalciämie. Bei Pamidronat-behandelten Tieren war der Serum-1,25-(OH)₂-D-Spiegel höher als bei unbehandelten Kontrolltieren. Das zeigt, daß unter niedrigerem Serum-Calciumspiegel eine höhere Synthese von 1,25-(OH)₂-D stattfinden kann.

Daraus könnte auf eine direkte, hemmende Wirkung des erhöhten Serum-Calciums auf die 1α -Hydroxylase der Niere geschlossen werden. Denkbar wäre auch eine Verbesserung der Nierenleistung (und der Syntheseleistung der 1α -Hydroxylase) bei geringer ausgeprägter Niereninsuffizienz bei nur gering erhöhten Serum-Calciumspiegeln.

Da trotz sinkender $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ -Konzentration die Serum-Calciumspiegel jedoch weiter anstiegen, liegt nahe, daß in erster Linie nicht die gesteigerte $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ -Produktion sondern die PTHrP-vermittelte Calciumfreisetzung aus dem Knochen für die Hypercalciämie verantwortlich ist.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Wirkung des Pharmakons EB 1089 auf das WCS 256 bei Wistar-Ratten untersucht. Das Vitamin D-Analogon EB 1089 wurde mit der Zielvorgabe einer starken antiproliferativen Wirkung bei gleichzeitig geringer hypercalciämischer Wirkung entwickelt. Es zeigte sich, daß es sich bei EB 1089 um ein potentes Mittel zur Hemmung der Zellproliferation des WCS 256 handelt. Allerdings hatte EB 1089 keinerlei Einfluß auf die PTHrP-Produktion, sie wurde nicht gehemmt. Es kam als Nebenwirkung zu einer Verstärkung der Hypercalciämie und zu einem herabgesetzten Allgemeinbefinden der Tiere, was sich in Haarausfall, Aszitesbildung und starker Gewichtsabnahme äußerte. Anders allerdings stellten sich die Ergebnisse bei einer Kombinationsbehandlung mit EB 1089 und Pamidronat dar. Die durch die EB 1089-Behandlung auftretende Hypercalciämie konnte durch Pamidronat gemildert werden. Im Vergleich zur Pamidronat-Monotherapie kam der antiproliferative Effekt des EB 1089 hinzu. Die Kombination bewirkte somit sowohl eine Reduktion des Tumorwachstums als auch eine Senkung des Serum-Calciumspiegels im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe. Die PTHrP-Produktion wurde von beiden Pharmaka nicht beeinflusst. Die Kombination beider Pharmaka war in Bezug auf die Serum-Calciumsenkung nicht so potent wie Pamidronat und in Bezug auf die Proliferationshemmung nicht so potent wie EB 1089 allein. Unter Kombinations-Therapie traten gehäuft Nebenwirkungen (Haarausfall, Aszitesbildung und Gewichtsabnahme) auf.

Der Einsatz der antiproliferativen Aktivität von EB 1089 in vivo wird durch die intrinsische Hypercalciämische Aktivität eingeschränkt.