

Kardiozirkulatorische Effekte von Calcimimetika

T. Odenwald¹, C.P. Schmitt¹, S. Zauner², F. Roesch², E. Ritz³, F. Schaefer¹

¹Pädiatrische Nephrologie, Universitätskinderklinik, Heidelberg;

²Institut für Kernchemie, Universität Mainz; ³Nephrologie, Universitätsklinik Heidelberg

Einleitung Calcium steuert über den Calcium sensing Receptor (CaR) die Sekretion von Parathormon (PTH). Calcimimetika führen durch Konformationsänderung zu einer erhöhten Sensitivität des CaR, d.h. vergleichbare Calciumspiegel bewirken eine stärkere Stimulation des CaR und somit eine Suppression von PTH. Tierexperimentelle Studien belegen, dass die Entwicklung einer Parathyreoidea-Hyperplasie sowie einer Ostitis fibrosa verhindert werden kann. Calcimimetika stellen somit ein potentiell sehr wirksames Medikament für die Therapie des primären und des urämischen Hyperparathyreoidismus dar.

Der CaR wird allerdings nicht nur auf Parathyreoidea-zellen sondern in zahlreichen anderen Organen wie der Niere (Tubuluszellen), der Leber (Hepatozyten) und dem Gehirn (Hippocampus, Cerebellum, Hypothalamus) exprimiert. Deshalb sind neben der Beeinflussung der Nebenschilddrüsenfunktion zahlreiche weitere Effekte zu postulieren. Vor einer routinemäßigen Anwendung an Patienten müssen daher potentielle kardiozirkulatorische, meta-bolische und hormonelle Effekte von Calcimimetika analysiert werden.

Fragestellung Erste eigene Untersuchungen deuten an, dass durch Calcimimetika (R568) der Blutdruck gesenkt wird. Dies wurde nun systematisch untersucht. Insbesondere interessiert die Frage, ob R568 zu einer negativen Natriumbilanz führt. „Gain of Function“-Mutationen des tubulären CaR führen zu einer vermehrten Natriumausscheidung, analog dazu könnte R 568 durch Aktivierung des renalen CaR einen natriuretischen und somit diuretischen Effekt besitzen und so den Blutdruck senken.

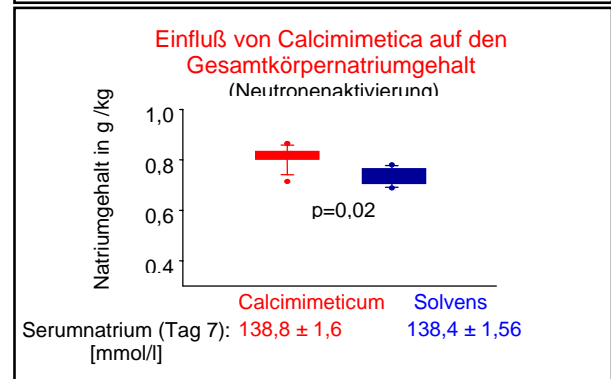
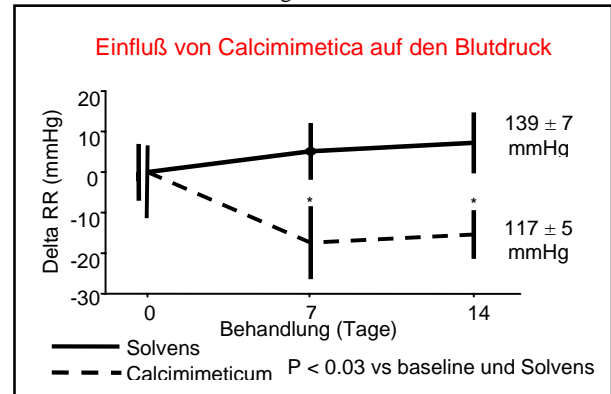
Methoden Zwei Gruppen von je 20 männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurde über 14 Tage R568 bzw. das Lösungsmittel Cyclodextrin über subkutan implantierte, osmotische Minipumpen infundiert. Die Tiere wurden paargefüttert, um Verfälschungen durch Unterschiede in der Nahrungsaufnahme zu vermeiden. Blutdruckmessungen mittels Schwanzplethysmographie erfolgten nach 7 und 13 Tagen, eine Blutentnahme wurde am Tag 7 durchgeführt. Nach 14 Tagen wurden die Tiere getötet, der Gastrointestinaltrakt entfernt und der Gesamtkörpernatriumgehalt durch Neutronenaktivierung bestimmt.

TRIGA Die Ratten wurden 1 h bei 100 kW ($7 \cdot 10^{11}$ n/cm²) auf den Karussellrand bestrahlt, das entspricht einer tatsächlichen Leistung von 1 kW ($7 \cdot 10^9$ n/cm²). Nach der Bestrahlung mussten die Ratten 5 Stunden abklingen. Nach dieser Abklingzeit wurden Sie dann 1 h gemessen (Messsystem: Ge-Detektor mit Elektronik; Auswertprogramm Intergamma, der Firma Intertechnik; Auswertungen jeweils für 1368 keV und 2754 keV).

Die Ratten und die Stammlösung wurden in einen Kunststoffdose bestrahlt. Um sicher zugehen das die gemessene Na-Aktivität nicht von diesen Gefäß stammt, wurde die Dose in einen Blindversuch leer bestrahlt. Um den genauen Na-Gehalt der Ratten zu ermitteln, wurde eine Stammlösungen mit den Basiselementen einer Ratte angesetzt. Stammlösung: 164 mg NaCl, 129 mg CHNaO₃, 198 mg FeSO₄·H₂O, 424 mg K₂CO₃, 1066 mg NH₄H₂PO₄. Der mittlere Fehler von 4 Messungen einer Stammlösung lag bei 1.68%. Damit liegen die in den mit jeweils 10 Tieren pro Versuchsgruppe gemessenen Abweichungen in einem statistisch sicheren Bereich.

Durch R568 wird die Produktion und Ausschüttung von Parathormon vermindert. Um zu untersuchen, ob bei den beobachteten Effekten die Suppression der Parathormonsekretion

durch R568 eine Rolle spielt, wurde derselbe Versuch mit einem höheren Phosphatgehalt im Futter wiederholt. Dadurch kommt es zu einer stärkeren Ausscheidung von Calcium, was die basale PTH-Ausschüttung stimuliert.



Ergebnisse Calcimimetika senken den systolischen Blutdruck. Dieser Effekt ist nicht auf eine negative Natriumbilanz zurückzuführen, vielmehr kommt es zu einer wahrscheinlich gegenregulatorischen Na-Retention. Das Serumnatrium war nach 7 Tagen noch unverändert, das Serumcalcium in der mit R568 behandelten Gruppe wie erwartet signifikant niedriger. Dieselben Ergebnisse wurden bei den Tieren, die phosphatreiches Futter erhalten hatten, beobachtet.

Diskussion Calcimimetika senken den Blutdruck signifikant. Natriuretische Effekte scheinen dieser Wirkung von R568 jedoch nicht zugrunde zu liegen. Möglicherweise führt der beobachtete Abfall des Serumcalciums zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur. In einem weiteren Versuch wird deshalb nun der Calciumgehalt im Futter variiert und der Blutdruck telemetrisch erfasst. Ein anderer plausibler Mechanismus wäre die verminderte PTH-Sekretion unter R568. Der blutdrucksteigernde Effekt von PTH wurde bereits in Tierexperimenten gezeigt. Die Behandlung parathyreoidektomierter Tiere, die konstante Infusionen von PTH erhalten, soll diese Frage klären. Möglicherweise erfolgt der Blutdruckabfall auch über eine verminderte Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems. Diese Enzyme werden deshalb ebenfalls im nächsten Versuch gemessen.