

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. med. B. Osten



**Untersuchungen von Wachstumshormonen bei niereninsuffizienten Patienten unter
Hämo- und Peritonealdialysebehandlung**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Torsten Sagner
geboren am 04.11.1964 in Cottbus

Gutachter:

1. Herr Prof. Dr. med. B. Osten
2. Herr Prof. Dr. med. H.-J. Stolpe (Rostock)
3. Herr PD Dr. med. H. Finn (Jena)

29.11.2005

28.06.2006

urn:nbn:de:gbv:3-000010396

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000010396>]

Referat und bibliografische Beschreibung

Zur Untersuchung der in der Urämie gestörten Hormonregelkreise wurden die Serumspiegel der Wachstumshormone humanes Wachstumshormon (STH), Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), Insulin und Prolaktin von 34 niereninsuffizienten Patienten vor Einleitung und während der Dialysetherapie bestimmt. 21 Patienten wurden mittels Hämodialyse und 13 Patienten mittels Peritonealdialyse behandelt. Bei den Peritonealdialysepatienten erfolgte zusätzlich eine Messung der Hormonspiegel im Peritonealdialysat.

STH, ein Polypeptid mit einem Molekulargewicht (MG) von 21.900 Dalton, wirkt anabol, lipolytisch, kohlenhydrateinsparend und wachstumsfördernd. Die Effekte werden zumeist über weitere Faktoren (z.B. IGF-1) vermittelt. IGF-1, ein Polypeptid mit einem MG von 7.650 Dalton, wirkt als Mitogen und ist in den Entwicklungsprozess der Zellen fast aller Gewebe involviert. Insulin, ein Polypeptid mit einem MG von 5.734 Dalton, ermöglicht die Glukoseaufnahme in Leber-, Muskel- und Fettgewebe. Insulin ist das einzige Hormon, das konsequent anabol wirkt. Prolaktin, ein Polypeptid mit einem MG von 26.364 Dalton, hat eine gesicherte Funktion bisher nur für die Laktation. In jüngsten Studien wurde aber auch die Bedeutung für die Zellproliferation beschrieben.

Die aus der Literatur bekannten Veränderungen der basalen Spiegel bei Niereninsuffizienz (STH erhöht, IGF-1 normal oder leicht erhöht, Insulin normal oder erhöht, Prolaktin erhöht) wurden bis auf STH bestätigt. Für STH wurden normwertige Befunde ermittelt, bei weiblichen Peritonealdialysepatienten allerdings nicht signifikant. In dieser Gruppe wurden vor Einleitung der Dialysetherapie und in den ersten beiden Behandlungsquartalen erhöhte Werte gemessen. Die Ergebnisse im Verlauf der Dialysebehandlung differieren nicht zu Literaturangaben. Während der Dialysetherapie wurden außer bei weiblichen Peritonealdialysepatienten keine wesentlichen Änderungen der Serumkonzentrationen nachgewiesen.

Im Vergleich der Dialyseformen waren STH-, IGF-1- und Prolaktinspiegel signifikant erhöht bei Peritonealdialysepatienten.

Bei Analyse der Eliminierungsraten der Hormone ins Dialysat bei Peritonealdialyse wurden für IGF-1, Insulin und Prolaktin signifikant höhere Werte und für STH signifikant niedrigere Werte bei Frauen gegenüber denen bei Männern nachgewiesen. Die Eliminierung der Hormone ins Peritonealdialysat ist von deren Molekülgröße und der Bindung an Transportproteine abhängig.

Korrelationsuntersuchungen zwischen den Serumspiegeln der Hormone erbrachten widersprüchliche Ergebnisse und bedürfen weiterer Klärung.

Sagner, Torsten: Untersuchungen von Wachstumshormonen bei niereninsuffizienten Patienten unter Hämo- und Peritonealdialysebehandlung. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 71 Seiten, 2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Allgemeines	1
1.2	Wachstumshormone.....	1
1.2.1	Somatotropes Hormon.....	2
1.2.2	Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1)	3
1.2.3	Insulin	5
1.2.4	Prolaktin.....	6
1.3	Wachstumshormone bei Niereninsuffizienz.....	7
1.4	Dialyseverfahren.....	9
1.4.1	Hämodialyse	9
1.4.2	Peritonealdialyse	10
1.5	Zielstellung	11
2	Patienten, Material und Methoden.....	12
2.1	Patientengruppen	12
2.2	Methodik	12
2.3	Laborwerte.....	13
2.4	Statistische Methoden	14
3	Ergebnisse.....	15
3.1	Vergleich zwischen Ausgangswerten und Befunden unter Dialysetherapie.....	15
3.2	Hormonspiegel im zeitlichen Verlauf	18
3.3	Vergleich Hämodialyse - Peritonealdialyse	26
3.4	Eliminierung der Hormone ins Peritonealdialysat.....	29
3.5	Korrelationsuntersuchungen.....	32
4	Diskussion	36
5	Zusammenfassung	54
6	Literaturverzeichnis	58
7	Thesen.....	70

Abkürzungsverzeichnis

ALS	acid labile subunit
BMI	body-mass-index
CAPD	kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
CCPD	kontinuierliche zyklische Peritonealdialyse
D	Dialysat
GABA	Gammaaminobuttersäure
GHBP	growth hormone binding protein
GHRH	growth hormone releasing hormone
GHRIH	growth hormone release inhibiting hormone
GIP	gastrointestinales Polypeptidhormon
HD	Hämodialyse
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF-1	insulin-like growth factor-1
IGFBP-3	IGF-binding protein-3
J	Jahre
kD	Kilodalton
m	männlich
µg/ml	Mikrogramm/Milliliter
mU/l	Milliunits/Liter
ng/ml	Nanogramm/Milliliter
nm	Nanometer
PD	Peritonealdialyse
PRL	Prolaktin
PTH	Parathormon
Q	Quartal
r	Korrelationskoeffizient
RIA	Radioimmunoassay
RNA	Ribonukleinsäure
S	Serum
STH	somatotropes Hormon, Somatotropin, Wachstumshormon
TRH	thyreotropin-releasing-hormone
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon, thyroid-stimulating hormone
VIP	vasoactive intestinal peptide
vs.	versus
w	weiblich

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Die chronische Niereninsuffizienz ist durch einen fortschreitenden Verlust der exkretorischen, metabolischen und endokrinen Funktionen der Nieren gekennzeichnet. Das Endstadium, die terminale Niereninsuffizienz, führt zur Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (Dialysebehandlung oder Nierentransplantation).

Für die Prävalenz und Inzidenz der chronischen nichtdialysepflichtigen Niereninsuffizienz liegen keine genauen Angaben vor. Es scheint aber eine steigende Tendenz zu geben, vor allem Hinblick auf die Zunahme des Auftretens der diabetischen Nephropathie [67]. Hingegen gibt es gut dokumentierte epidemiologische Zahlen zur terminalen Niereninsuffizienz. So wurden Ende 2002 in Deutschland 56.881 Patienten (689 pro Mio. Einwohner) mit Dialyseverfahren versorgt, und im Jahre 2002 mussten 14.358 Patienten (174 pro Mio. Einwohner) erstmals mit einer Form der Nierenersatztherapie beginnen. 10.055 mit einer Nierenersatztherapie versorgten Patienten sind 2002 verstorben, also fast ein Fünftel [37]. Um die Überlebensrate der Patienten unter Nierenersatztherapie zu erhöhen, werden umfangreiche Studien zur Kinetik dialysepflichtiger Substanzen und veränderter Stoffwechselfvorgänge durchgeführt.

Chronische Niereninsuffizienz verursacht vielfältige Störungen im gesamten Organismus. So werden z.B. metabolische (Azidose, Azotämie, Elektrolytverschiebungen), kardiovaskuläre (arterielle Hypertonie, Angiosklerose, Kardiomyopathie), neuromuskuläre (Polyneuropathie, Myopathie) und andere Veränderungen gefunden. Aber auch das hormonelle System ist in der Urämie gestört. Zu diesen Störungen gehören z.B. Anämie durch Erythropoietin-Mangel, Osteopathie durch sekundären Hyperparathyreoidismus und Calcitriol-Mangel, Sexualstörungen durch Veränderungen der Regelkreise der Sexualhormone und weitere. Auch Freisetzung, Wirkung und Metabolisierung der wachstumsvermittelnden Hormone werden beeinflusst.

1.2 Wachstumshormone

Die Entwicklung und Reifung des Organismus wird von einer Reihe von Hormonen gesteuert, die ihre Wirkung über autokrine, parakrine und endokrine Mechanismen vermitteln. Neben dem eigentlichen Wachstumshormon, dem Somatotropin, sind in der Vergangenheit mehrere weitere Substanzen identifiziert worden, die modulierend in den Zellzyklus eingreifen und Zellteilung, -wachstum und -proliferation beeinflussen. Dazu zählen nerve growth factor (NGF), epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF),

fibroblast growth factor (FGF), platelet-derived growth factor (PDGF), Erythropoietin (EPO), mehrere Interleukine, Plazentalaktogen (PL) und nicht zuletzt die Somatomedine, auch als insulin-like growth factor-1 und -2 (IGF-1 und IGF-2) bezeichnet. Aber auch die beiden Hormone Insulin und Prolaktin (PRL) vermitteln, neben ihren bekannten klassischen Wirkungen, Effekte zum Zellwachstum und können somit ebenfalls den Wachstumshormonen zugerechnet werden [47].

1.2.1 Somatotropes Hormon

Das somatotrope Hormon (STH), Somatotropin bzw. human growth hormone (hGH) ist das eigentliche Wachstumshormon. Es ist ein Polypeptid aus 191 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 21.900 Dalton und wird in den azidophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) gebildet. Es gehört einer Familie von Polypeptidhormonen an, zu der auch das Prolaktin und das Plazentalaktogen zählen [12; 45; 47].

Die Regulation der Ausschüttung des STH erfolgt direkt mittels Neuropeptiden aus dem Hypothalamus, stimulierend durch das Somatoliberin (GHRH: growth hormone releasing hormone) und hemmend durch das Somatostatin (GHRH: growth hormone release inhibiting hormone). Dabei unterliegen die hypothalamischen Hormone selbst auch verschiedenen Regelmechanismen. Unter anderem wird GHRH α 1- und β 2-adrenerg stimuliert, GHRH α 2-adrenerg und durch Dopamin. STH selbst (wie auch IGF-1) wirkt direkt stimulierend auf GHRH und begrenzt somit seine eigene Ausschüttung. IGF-1 hemmt die STH-Ausschüttung direkt auf hypophysärer Ebene [12; 26; 44; 45; 47; 57; 64].

Zahlreiche Substanzen im Stoffwechsel bewirken eine Modulation der STH-Freisetzung und -Wirkung, wie Aminosäuren (z.B. Arginin), Insulin, Ghrelin, Kohlenhydrate, Schilddrüsenhormone und Sexualhormone, was bei der Beurteilung von Serumspiegeln und von Ergebnissen verschiedener Stimulationstests beachtet werden muss. Die insulinvermittelte Hypoglykämie ist beispielsweise ein starker Stimulationsreiz der STH-Sekretion [3; 12; 44; 57; 132].

Der Abbau des STH erfolgt vorwiegend in den Nieren, durch hepatische Peptidasen und im retikulo-endothelialen System [32]. In den Nieren findet nach glomerulärer Filtration eine Degradation in den Zellen des proximalen Tubulusepithels statt [7]. Sehr geringe Mengen werden im Urin nachgewiesen [64].

Die STH-Ausschüttung erfolgt pulsatil über den Tag verteilt, jedoch mit nächtlichen Maximalwerten im Schlaf. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die STH-Konzentration im Blut innerhalb von 24 Stunden zwischen 20 und 1.000 pmol/l schwankt [64]. Die Halbwertszeit des Hormons beträgt etwa 20-60 min. Die bestimmmbaren Tagesmengen des

Hormons sind in der Pubertät am höchsten, fallen nach Wachstumsabschluss relativ schnell ab und verringern sich im Laufe des Lebens weiter [12; 44; 47; 57; 64; 78; 132].

Als endokrines Hormon wird STH zu den Zielzellen durch Transportproteine, die Wachstumshormonbindungsproteine (GHBP), befördert. Beim Menschen wurden zwei Transportproteine nachgewiesen, die sich in ihrer Affinität zum STH unterscheiden: high affinity und low affinity GHBP. Molekularbiologische Untersuchungen zeigten, dass das zirkulierende high affinity GHBP dem extrazellulären Teil des STH-Rezeptors entspricht. Es ist ein Glykoprotein und weist eine Molekülmasse von 60.000 bis 65.000 Dalton auf. Das low affinity GHBP ist wahrscheinlich α 2-Makroglobulin [7]. Etwa 40% bis 45% des ins Blut sezernierten STH ist an das high affinity GHBP gebunden. Da nur die freie Form des Hormons eine Wirkung am Rezeptor erreichen kann, spielt das Verhältnis zwischen STH- und GHBP-Konzentration eine wichtige Rolle bei der Hormonwirkung. Zudem wird STH durch die Bindung an sein Transportprotein vor der raschen Metabolisierung geschützt [12; 64; 78; 132; 140].

Im Körper zirkuliert STH in mehreren Isoformen mit unterschiedlicher biologischer Aktivität, was bei der Interpretation der Ergebnisse der Spiegelbestimmungen beachtet werden muss. [6].

STH vermittelt anabole, lipolytische, kohlenhydrateinsparende und wachstumsfördernde Effekte [45]. Diese werden zumeist über weitere Faktoren (siehe 1.2), insbesondere die IGF's, vermittelt, jedoch wurden auch unmittelbare Wirkungen des STH auf Knorpel und Fettgewebe nachgewiesen [26]. In Gewebekulturen regt es die Mitose an [45]. So werden beispielsweise proliferationsfähige Knorpelzellklone selektiert, die dann unter IGF-1-Einwirkung expandieren und proliferieren [78]. STH bewirkt zudem einen, das Wachstum erst ermöglichenden Zustand im Energiehaushalt der Zellen und Gewebe [45; 132].

Die anabolen Effekte werden durch Aufnahme von Aminosäuren in die Zelle erreicht, hier besteht ein partieller Insulinsynergismus. Durch die Lipolyse kommt es zu einem Anstieg der freien Fettsäuren, die für die Glukoneogenese genutzt werden. In physiologischer Konzentration wirkt es insulinantagonistisch durch Hemmung der Glukoseaufnahme in die Zelle. Allerdings wird durch STH auch Insulin aus dem Pankreas freigesetzt. In pharmakologischer Dosis (z.B. bei therapeutischer STH-Substitution) hat das Wachstumshormon sogar einen insulinähnlichen Effekt (Glukose- und Aminosäureaufnahme in die Zelle, Hemmung der Lipolyse) [12; 45; 78; 132].

1.2.2 Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1)

Als direkt wachstumsfördernd wurden in der Vergangenheit verschiedene Polypeptide charakterisiert. Historisch wurden sie zunächst als Somatomedine, "nonsuppressible insulinlike activity" oder "multiplication-stimulating activity" bezeichnet. 1957 beschrieben Salmon

und Daughaday erstmals eine Mediators substanz der STH-Wirkung, was schließlich zur Somatomedin-Hypothese führte [25; 120]. Das ehemals als Somatomedin C bezeichnete Protein wird heute "insulin-like growth factor-1" genannt [78; 131]. Der Name IGF rührt von der Kreuzreaktivität dieser Polypeptide mit einigen Radioimmunoassays für Insulin her [47].

Im menschlichen Organismus existiert ein weiterer IGF (IGF-2), der höhere Blutkonzentrationen als IGF-1 aufweist, STH-unabhängig gebildet wird und für dessen biologische Bedeutung fetales Wachstum, ZNS-Entwicklung, Tumorentstehung und -wachstum sowie Insulinähnlichkeit angegeben werden. Ein endgültiges Verständnis der IGF-2-Wirkung fehlt jedoch noch immer [44; 47].

IGF-1 besteht aus 70 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 7.650 Dalton. Zu etwa 40% besteht eine Ähnlichkeit mit Proinsulin [47; 131; 132].

Die Wirkung des IGF-1 wird durch einen Zellrezeptor vermittelt, der zu 80% dem Insulin-Rezeptor entspricht. Die Rezeptorsynthese kann mit Modifikationen während und nach der RNA-Translation erfolgen. Resultat sind Rezeptoren mit unterschiedlichen Bindungsdomänen, die zu einer Modulation der IGF-1-Wirkung in der Zelle führen [131].

IGF-1 wird hauptsächlich unter STH-Einfluss in der Leber gebildet [47; 132]. Von hier stammen die messbaren Blutspiegel. Hepatozyten exprimieren keine IGF-1-Rezeptoren, sind also keine Zielzellen für das Hormon. Die negative Rückkopplung zur Synthesebegrenzung des Hormons erfolgt durch STH-Hemmung (über hypothalamische und hypophysäre IGF-1-Wirkung). Aber auch andere Hormone stimulieren die IGF-1-Produktion, z.B. Testosteron und Glukokortikoide. Östrogene wirken in hoher Konzentration (z.B. in der Schwangerschaft) als Stimulans, in physiologischer Konzentration bei menstruierenden Frauen jedoch als Inhibitor der IGF-1-Synthese. Letzteres könnte die Ursache für die, gegenüber Männern, leicht erhöhten STH-Spiegel bei Frauen sein [26]. Unterernährung, Hungern und Fasten führen zur Hemmung der IGF-1-Bildung. IGF-1 wird zusätzlich auch in anderen Geweben, z.B. Bindegewebs-Fibroblasten, Chondrozyten, Nieren, Muskel, Hypophyse und Gastrointestinaltrakt, produziert [12; 26; 47; 64; 131].

Trotz der STH-Abhängigkeit der Bildung von IGF-1 sind die Schwankungen der IGF-1-Spiegel im Blut weniger ausgeprägt als die des STH [1; 131].

Die physiologischen IGF-1-Konzentrationen sind altersabhängig. Beginnend bei niedrigen postnatalen Werten steigen die Spiegel bis zur Pubertät langsam, erreichen dann rasch die höchsten Werte, zusammen mit den höchsten STH-Werten in dieser Phase des Lebens, und fallen mit zunehmendem Alter wieder ab [47; 131].

Auch IGF-1 wird proteingebunden im Körper transportiert. Es wurde eine Familie von Bindungsproteinen nachgewiesen, die nach derzeitigen Erkenntnissen aus sechs Mitgliedern besteht (IGF-Bindungsprotein 1 bis 6). Das wichtigste ist dabei das Bindungsprotein 3, da

IGF-1 zu über 75% an dieses IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) gebunden wird. Auch IGF-2 wird, teilweise an IGFBP-3 gebunden, transportiert. IGFBP-3 ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 40-60 kD. Nach Bindung mit einem IGF kann sich dann ein weiteres Protein, die säurelabile Untereinheit (ALS) mit einem Molekulargewicht von 85 kD, an die bisherige Einheit anschließen, es entsteht ein ternärer Proteinkomplex mit einem Gesamtgewicht von 125-150 kD. Während die Halbwertszeit des freien IGF-1 mit 4-20 min angegeben wird, verlängert sie sich auf bis zu 18 h bei der gebundenen Form. Der ternäre Komplex kann jedoch nicht die Gefäßwand passieren. Erst nach proteolytischer Abtrennung der ALS ist es dem kleinmolekularen IGFBP-3/IGF-Komplex möglich, den Intravasalraum zu verlassen und IGF zum Zielgewebe zu transportieren [12; 40; 68; 78; 131].

IGF-1 wirkt als Mitogen und ist in den Entwicklungsprozess der Zellen fast aller Gewebe involviert. Während es insbesondere am Knochen Zelldifferenzierung und Proliferation direkt bewirkt, ist der Einfluss auf andere Gewebe meist modulierender Natur, indem es die Wachstumswirkung anderer Hormone (z.B. Schilddrüsen-, Sexualhormone) erst ermöglicht [47]. IGF-1 vermittelt zudem die wachstumsfördernden Wirkungen des STH, für welches bisher nur wenige direkte Interaktionen mit Zellsystemen gefunden wurden (siehe 1.2.1) [68; 131]. Neben der endokrinen Funktion besitzt IGF-1 auch eine para- und autokrine Bedeutung in den Geweben, indem es unter anderem unter STH-Einfluss im Zielgewebe gebildet wird und dort lokale Effekte auslöst [44; 47; 78; 131; 132].

Im Vergleich zu den Stoffwechsel-Wirkungen des STH wirkt IGF-1 hypoglykämisch, bei kurzzeitiger Gabe antilipolytisch, in hohen Dosen jedoch lipolytisch, und es hemmt die Proteolyse [132].

1.2.3 Insulin

Insulin ist ein Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 5.734 Dalton. Es besteht aus 51 Aminosäuren und ist aus zwei, über zwei Disulfidbrücken verbundene Ketten aufgebaut.

Die Synthese erfolgt in den B-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas, wobei zunächst das einkettige Proinsulin gebildet wird, aus dem nach Abspaltung des C-Peptids Insulin entsteht. Insulin und C-Peptid werden in der Granula der B-Zelle gespeichert [44; 47; 60; 133].

Stärkster Sekretionsreiz für Insulin ist die Hyperglykämie. Aber auch andere Substanzen fördern die Ausschüttung: z.B. Aminosäuren, freie Fettsäuren, Ketonkörper, GIP, Glukagon, STH, Glukokortikoide, Östrogene. Eine Hemmung erfolgt durch das in den D-Zellen des Pankreas gebildete Somatostatin. Neuronale parasymphatische und β 2-mimetische Beeinflussungen wurden als sekretionsstimulierend und α 1-mimetische als

sekretionshemmend beschrieben. Pharmakologisch lässt sich die Insulinausschüttung z.B. mit Sulfonylharnstoffen steigern und mit β -Rezeptorblockern hemmen [44; 60].

Die Ausschüttung von Insulin erfolgt, nach dem Sekretionsreiz, in zwei Phasen mit einem zeitlichen Abstand von 5-10 min. Auch für Insulin wurde eine pulsatile Ausschüttung nachgewiesen, die durch einen intrapankreatischen Schrittmacher unter autonomnervöser Kontrolle gesteuert wird [32]. Insulin zirkuliert als Monomer ohne Proteinbindung im Blut. Seine biologische Halbwertszeit beträgt etwa 5 min. Abgebaut werden kann es in fast allen Geweben, hauptsächlich jedoch in Leber und Niere [47; 60; 133].

Insulin ermöglicht nach Bindung an seinen Rezeptor auf der Zelloberfläche die Glukoseaufnahme in Leber-, Muskel- und Fettgewebe, deren Zellmembranen ohne Anwesenheit von Insulin für Glukose undurchlässig sind. Damit kann die Glukose als Substrat für den Aufbau von Glykogen, Fettsäuren und Triglyzeriden verwendet werden. Insulin stimuliert zudem den Aminosäuretransport in die Zelle, wo dann die Proteinsynthese stattfinden kann. Aber auch weitere Voraussetzungen der intrazellulären Synthese werden durch Insulin initiiert: Stimulation notwendiger Enzyme, Stimulation von Rezeptoren, die wiederum Synthesevorgänge einleiten, Regulation von Gentranskriptionen und Stimulierung der Zellteilung. In Anbetracht dieser Wirkungen wird Insulin auch als Wachstumshormon angesehen [44; 47; 60; 77; 133].

Insulin ist das einzige Hormon, das konsequent anabol wirkt, indem unter seinem Einfluss nach Nahrungsaufnahme Energiereserven angelegt und gespeichert werden. Es hemmt Lipolyse, Glykogenolyse, Ketogenese und Glukoneogenese. Dagegen agieren fünf Hormone (Glukagon, Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol und STH) gegenregulatorisch katabol, indem sie bei fehlender Nahrungsaufnahme den Abbau und die Oxidation der angelegten Energiespeicher fördern [44; 60].

1.2.4 Prolaktin

Prolaktin ist ebenfalls ein Polypeptid. Es besteht aus 198 Aminosäuren und besitzt ein Molekulargewicht von 26.364 Dalton. Prolaktin wird ebenso wie STH im Hypophysenvorderlappen gebildet und ist mit dem Wachstumshormon strukturell eng verwandt [12; 45; 144].

Die Synthese von Prolaktin steht vorrangig unter inhibitorischem Einfluss von Dopamin, das im Hypothalamus gebildet wird. Weitere hemmende physiologische Substanzen sind wahrscheinlich Somatostatin und GABA. Eine Hemmung bzw. Stimulation der Dopaminsekretion und/oder -rezeptoraktivität moduliert die Prolaktinausschüttung. Erhöhte Prolaktinwerte scheinen die hypothalamische Dopaminproduktion zu steigern. Das Tripeptid TRH wirkt direkt stimulierend auf die Prolaktin-Ausschüttung, eine physiologische Kongruenz zur

gleichzeitig stimulierten TSH-Sekretion aus dem HVL gibt es jedoch nicht. Weitere endogene Stimulatoren sind Insulin, VIP, Angiotensin II und Östrogene. Aber auch eine eiweißreiche Mahlzeit bewirkt eine Prolaktinausschüttung [12; 44; 45; 101; 144].

Für Prolaktin wird ebenfalls eine pulsatile Sekretion beschrieben, dabei steigt die Amplitude der Pulse im Schlaf an [101]. Prolaktin kursiert im Körper vorwiegend ungebunden. Daneben existieren aber auch in geringer Konzentration größere Prolaktinkomplexe, „big PRL“ mit 50-60 kD und „big big PRL“ mit 150-170 kD, letzteres ein Komplex aus Prolaktin und einem IgG-Antikörper (Antiprolaktin-Antikörper), die allerdings eine nur geringe biologische Aktivität aufweisen [81]. Der Prolaktinabbau erfolgt zum Teil in der Leber, die Ausscheidung vorwiegend über die Niere [108].

Im Altersverlauf ist Prolaktin während der Fetalzeit und kurz nach der Geburt erhöht. Im zweiten Lebensmonat werden die eher niedrigen Erwachsenenwerte erreicht [45].

Die Bedeutung des Prolaktins konnte mit Sicherheit bisher nur für die Laktation nachgewiesen werden, eventuell ist es auch für die normale ovarielle Funktion notwendig. Im Zusammenwirken mit anderen Hormonen stimuliert Prolaktin das Wachstum der weiblichen Brust in Pubertät und Schwangerschaft, sowie das der Ovarien und Hoden in der Pubertät [44; 45; 144]. Weitere Wirkungen werden angenommen, sind aber noch wenig erforscht, z.B. ist es am Haarwachstum beteiligt und stimuliert die Produktion eines Peptids in der Leber, das den vorläufigen Namen Synlaktin erhalten hat und synergistisch mit Prolaktin wirken soll [47]. Direkt stimulierende Effekte des Prolaktins konnten bei Adipozyten nachgewiesen werden [34]. In jüngsten Studien wurde die Bedeutung des Hormons für die Zellproliferation beschrieben [95]. Prolaktin kann somit auch den Wachstumshormonen zugerechnet werden. Physiologisch erhöhte Prolaktinspiegel werden neben Zeiten der Schwangerschaft und des Stillens auch bei "Stress", während des Schlafens und nach dem Essen gefunden. Während für die Hyperprolaktinämie eine Verminderung der Progesteron- und Gonadotropinsynthese nachgewiesen wurde [12; 23; 45; 57; 144], konnte eine Auswirkung einer Hypoprolaktinämie auf den Organismus, bis auf eine ausbleibende Laktation nach der Entbindung, nicht gefunden werden [144].

1.3 Wachstumshormone bei Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz geht mit einer Vielzahl von metabolischen Veränderungen einher. Auch die Wirkung von Hormonen und deren Regulation sind von der Urämie betroffen. Hormonelle Regelkreise bestehen meist aus mehreren ineinandergreifenden Ebenen, und von der Urämie werden alle diese Ebenen in oft unterschiedlicher Weise beeinflusst.

Es können folgende grundlegende Pathomechanismen beschrieben werden: veränderte Synthese der Hormone, gestörter Regelkreislauf, veränderter Metabolismus und Störungen an der Zielzelle [115]. Resultierende Effekte sind überschießende bis verminderte Wirksamkeit, die sich in klinischen Veränderungen ausdrücken. Laborchemisch sind, unabhängig von der klinischen Wirksamkeit, erhöhte bis erniedrigte Spiegel bzw. Aktivitäten in den Körperflüssigkeiten messbar.

STH-Spiegel werden bei urämischen Kindern und Erwachsenen erhöht gemessen, was vorwiegend durch eine verlängerte Plasmahalbwertszeit verursacht wird, da die metabolische Clearance des STH eine lineare Funktion der glomerulären Filtrationsrate ist [32]. Es besteht zudem bei chronischer Niereninsuffizienz eine Resistenz der Gewebe gegen die STH-Wirkung [130]. Der physiologische Anstieg der STH-Sekretion in der Pubertät bleibt aus. So besteht trotz erhöht gemessener Werte ein relativer STH-Mangel. Zusätzlich werden Störungen der Pulsatilität der Hormonausschüttung beschrieben. Das führt im Kindesalter zur Wachstumsverzögerung [115].

Die erhöhten STH-Spiegel sind mit den Befunden bei Unterernährung vergleichbar. Verschiedene Funktionstests fallen pathologisch aus: Stimulationen durch Arginin-Infusion und insulininduzierte Hypoglykämie führen zu vermindertem bis deutlichem und länger andauerndem STH-Anstieg, Hypoglykämie durch Tolbutamid dagegen nicht. Aber auch eine Hyperglykämie führt bei urämischen Patienten zum STH-Anstieg [115; 123]. Außerdem kann ein paradoxer STH-Anstieg nach Gabe von TRH gefunden werden [110; 118; 135].

Trotz erhöhter STH-Werte werden nur erniedrigte bis normale Spiegel an IGF-1 in der Urämie gemessen. Die IGF-1-Synthese ist durch STH-Resistenz vermindert. Gleichzeitig werden aber erhöhte Konzentrationen an IGF-Bindungsproteinen (insbesondere IGFBP-3) gemessen, die somit vorwiegend ungesättigt sind. Damit steht noch weniger freies IGF-1 zur Verfügung, was am Ende eine deutliche Verminderung der biologischen Aktivität des IGF-1 bedeutet. Auch die Veränderungen des IGF-1-Metabolismus bewirken also eine Wachstumsverzögerung im Kindesalter [130]. Für IGF-1 wurde ebenso wie für STH eine Resistenz der Zielgewebe im Zustand der Urämie nachgewiesen [66; 86].

Die Behandlung mit rekombinantem STH oder IGF-1 in leicht supraphysiologischen Dosen führt zu einer verbesserten Wachstumsrate bei niereninsuffizienten Kindern [115; 130; 148]. Bei niereninsuffizienten Erwachsenen können anabole Stoffwechselforgänge initiiert werden [36; 43; 69; 146].

Die basalen Werte von Insulin werden bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz normal oder leicht erhöht gemessen [84]. Bei der biphasisch ablaufenden Sekretion ist die rasche Initialphase meist verzögert. Als Ursache wird der erhöhte intrazelluläre Kalziumgehalt infolge des Hyperparathyreoidismus angenommen. Die Spätphase der

Sekretion ist durch erhöhte Insulinspiegel gekennzeichnet, diese Veränderung kann durch die Nierenersatztherapie teilweise gebessert werden [32; 50]. Beim Urämiker findet sich jedoch auch eine verminderte Sensitivität der Zielgewebe für Insulin (Insulinresistenz). Die Insulinrezeptoren sind zwar weder in der Anzahl noch in der Funktion, im Vergleich zu gesunden Patienten, wesentlich verändert, trotzdem binden z.B. Erythrozyten bei Niereninsuffizienz weniger Insulin. Die Ursache für die verminderte Insulinwirkung wird ebenso in der erhöhten intrazellulären Kalziumkonzentrationen vermutet [115; 123]. Ein weiterer Grund für erhöhte Insulinspiegel des Urämiikers ist die nachlassende Nierenfunktion selbst, da Insulin, wie viele weitere Polypeptidhormone, in den Nieren abgebaut wird; dieser Abbau mit zunehmender Niereninsuffizienz also verzögert erfolgt. Insulinpflichtige Diabetiker mit zunehmender Niereninsuffizienz müssen die Dosis des exogen zugeführten Insulins zur Vermeidung von Hypoglykämien meist reduzieren [115].

Für Prolaktin werden ebenso erhöhte Serumspiegel beim Niereninsuffizienten gemessen. Sie steigen mit zunehmendem Kreatininspiegel, also mit zunehmender Niereninsuffizienz. Die Hyperprolaktinämie wird unter Dialysetherapie bei 50% der männlichen und bei 70% der weiblichen Patienten gefunden [12]. Ursachen sind gesteigerte Sekretionsraten (Amplituden- und Frequenzanstieg der pulsatilen Ausschüttung) und eine verlängerte Halbwertszeit [142]. Die zirkadiane Rhythmik geht in der Urämie verloren [11]. Eine pathologische Bedeutung der Hyperprolaktinämie wurde für das gonadotrope Hormonsystem nachgewiesen. Sie bewirkt Libidoverlust, Zyklusstörungen der Frau, Infertilität und verminderte Erektionsfähigkeit beim Mann [123]. Eine Behandlung mit Bromocriptin als Dopaminagonist ist möglich, wird jedoch wegen erheblicher Nebenwirkungen der Substanz selten durchgeführt. Auch die Gabe von Calcitriol ist imstande, den Prolaktinspiegel zu senken, vermutlich wirkt der Vitamin-D-Metabolit über hypophysäre Rezeptoren [115].

1.4 Dialyseverfahren

1.4.1 Hämodialyse

Die Hämodialyse ist eine Form der extrakorporalen Blutreinigungsverfahren. In Deutschland werden ca. 95% der Dialysepatienten mittels extrakorporaler Dialysetherapie behandelt [37]. An einer außerhalb des menschlichen Körpers befindlichen, künstlichen, semipermeablen Membran finden die Stoffaustauschvorgänge statt. Im Gegenstromprinzip werden dabei Blut und Dialysat aneinander vorbeigeführt und physikalische Vorgänge wie Diffusion, Osmose, Ultrafiltration und Konvektion führen zur angestrebten Reinigung des Blutes von harnpflichtigen Substanzen und auch zur Anreicherung von Stoffen, die im Mangel vorliegen (z.B. Bikarbonat, Kalzium).

Die Effektivität der Behandlung wird unter anderem von Blut- und Dialysatflussgeschwindigkeit, Membranoberfläche und physikalischem Aufbau der Membran, insbesondere der Porengröße beeinflusst. Letztere bestimmt die Grenze der Größe der Moleküle, welche die Membran passieren können. Bei den zumeist für die Hämodialyse verwendeten Low-Flux-Membranen endet die diffusive Clearance bei 4.000-5.000 Dalton, die konvektive bei 8.000-9.000 Dalton. High-Flux-Membranen haben eine diffusive Clearance von 10.000-15.000 Dalton, können aber konvektiv durchaus noch von Substanzen über 30.000 Dalton durchdrungen werden. Damit können die freien Formen aller in dieser Arbeit untersuchten Hormone High-Flux-Membranen passieren, wohingegen bei Low-Flux-Membranen lediglich für Insulin und freies IGF-1 eine Durchlässigkeit angenommen werden kann, da die Molekülgrößen beider Hormone im Bereich der Clearancewerte liegen. STH und IGF-1 sind in vivo an hochmolekulare Proteine gebunden. Diese Komplexe können dann auch High-Flux-Membranen nicht mehr passieren [113].

In der vorliegenden Arbeit erfolgte jedoch keine separate Untersuchung des Einflusses der Membraneigenschaften, da keine Patienten im Beobachtungszeitraum mit High-Flux-Membranen behandelt wurden.

1.4.2 Peritonealdialyse

Die Peritonealdialyse ist die Form der intrakorporalen Nierenersatztherapie. In Deutschland benutzen nur etwa 5% der Dialysepatienten dieses Verfahren [37].

Der Stoffaustausch erfolgt dabei über das Peritoneum als biologische semipermeable Membran. Die Dialysierflüssigkeit wird über einen, ins kleine Becken implantierten Katheter in die Bauchhöhle eingeleitet und kann nach einer festgelegten Verweildauer wieder abgelassen werden, anschließend wird frische Lösung eingeleitet. Die physikalischen Prinzipien Diffusion, Osmose, Ultrafiltration und Konvektion ermöglichen auch hier einen Stoffaustausch, zusätzlich findet ein aktiver vesikulärer Transport durch die Membranzelle statt. Die Ultrafiltration wird durch Zusatz osmotisch wirksamer Substanzen zur Dialysierflüssigkeit erreicht. Wichtigstes Agens ist derzeit die Glukose. Das Peritoneum besitzt Poren unterschiedlicher Größe. 99 % sind kleine Poren (4-6 nm), die vor allem für Wasser und kleinmolekulare Substanzen durchlässig sind. Große Poren (>20 nm) sind auch für Proteine durchlässig. Das erklärt den im nephrotischen Bereich liegenden peritonealen Eiweißverlust (5-15 g pro Tag) bei Peritonealdialyse [48].

Die Beobachtung, dass Peritonealdialysepatienten seltener eine urämische Neuropathie als Hämodialysepatienten entwickelten, führte in den 1970er Jahren zur Mittelmolekülhypothese: Die für die Neuropathie verantwortlich gemachten Substanzen mit einem Molekulargewicht zwischen 500 und 2.000 Dalton, als urämische Mittelmoleküle bezeichnet, werden durch

Peritonealdialyse effektiver entfernt [4]. Es wird heute angenommen, dass die bessere Eliminierung der Mittelmoleküle die etwa gleich hohen Überlebensraten bei Peritonealdialyse- und Hämodialysebehandlung begründet, obwohl unter Peritonealdialyse die renal eliminierten löslichen kleinmolekularen Substanzen (z.B. Kreatinin, Harnstoff) weniger gut entfernt werden [51].

Inzwischen wurden einige dieser urämischen Toxine identifiziert. Die Einteilung in Mittelmoleküle reicht heute von 500 bis 60.000 Dalton. Zudem wurde eine Gruppe proteingebundener Toxine definiert [22; 141].

Neuerdings erlangen die Mittelmoleküle eine größere Bedeutung bei der Beurteilung der Dialyseeffektivität, da das seit längerer Zeit benutzte Modell der Harnstoffkinetik nicht die realen Verhältnisse der Urämie widerspiegelt [17].

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Hormone liegen mit ihrem Molekulargewicht im Bereich dieser Mittelmoleküle.

1.5 Zielstellung

In dieser Arbeit werden Veränderungen einiger Wachstumshormone unter den Bedingungen der Urämie und im Verlauf der Behandlung der Niereninsuffizienz untersucht. Neben dem somatotropen Hormon sind das insulin-like growth factor-1 (IGF-1), Insulin und Prolaktin.

Ziel der Arbeit war die Beantwortung folgender Fragen:

1. Gibt es Unterschiede zwischen den Hormonkonzentrationen unserer Patienten im Vergleich mit den Referenzwerten für Gesunde?
2. Ändern sich die Hormonkonzentrationen nach Einleitung der Dialysetherapie und gibt es Veränderungen im Verlauf der Behandlung während des Beobachtungszeitraumes?
3. Unterscheiden sich die Hormonkonzentrationen zwischen den Patienten der beiden Dialyseverfahren Hämodialyse und Peritonealdialyse?
4. Wie ist das Verhältnis zwischen den Hormonkonzentrationen im Serum und im Peritonealdialysat bei Peritonealdialysepatienten und gibt es Veränderungen im Studienverlauf?
5. Können Beziehungen zwischen den Serumkonzentrationen der einzelnen Hormone festgestellt werden?

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientengruppen

In die Auswertung dieser Arbeit gingen die Daten von 34 Patienten ein. Alle Patienten wurden wegen einer terminalen Niereninsuffizienz mit einer Form der Nierenersatztherapie behandelt (Hämodialyse oder Peritonealdialyse). Die Behandlung erfolgte im Universitätsklinikum Kröllwitz oder im Dialysezentrum Dessau. Das mittlere Alter der Patienten betrug 40,1 Jahre (Median 40,2; Streuung 17 bis 70).

Zur Auswertung der Ergebnisse erfolgte eine Unterteilung der Patienten in 4 Gruppen nach Dialyseverfahren und Geschlecht:

In der ersten Patientengruppe wurden 5 Männer zusammengefasst, die sich der CAPD-Behandlung unterzogen (männliche Peritonealdialysepatienten, m PD). Sie waren im Mittel 39,8 Jahre alt (Median 45,9; Streuung 25 bis 55).

In einer zweiten Gruppe wurden 8 Frauen zusammengefasst, die ebenso mittels CAPD behandelt wurden (weibliche Peritonealdialysepatientinnen, w PD). Das mittlere Alter betrug 42,2 Jahre (Median 42,6; Streuung 26 bis 58).

Die dritte Patientengruppe umfasste 16 Männer unter Hämodialysetherapie (männliche Hämodialysepatienten, m HD). Sie waren im Mittel 42,8 Jahre alt (Median 40,2; Streuung 24 bis 70).

Die vierte Gruppe umfasste schließlich 5 mittels Hämodialyse behandelte Frauen (weibliche Hämodialysepatientinnen, w HD). Sie waren im Mittel 28,3 Jahre alt (Median 24,3; Streuung 17 bis 42).

Bei ausgewählten statistischen Untersuchungen erfolgte zusätzlich ein Vergleich zwischen den Dialyseverfahren als übergeordnete Gruppierung. Insgesamt 13 Patienten führten die Peritonealdialyse durch. Das mittlere Alter betrug 41,3 Jahre (Median 43,4; Streuung 25 bis 58). Und insgesamt 21 Patienten unterzogen sich der Hämodialysebehandlung. Das mittlere Alter betrug 39,3 Jahre (Median 36,6; Streuung 17 bis 70).

2.2 Methodik

Für die geplanten Untersuchungen wurde das Einverständnis der Patienten nach einer Aufklärung über den Zweck der Studie eingeholt. Die Studie wurde als reine Verlaufsbeobachtung konzipiert, studienbedingte oder studienresultierende Therapieänderungen waren nicht vorgesehen und wurden auch nicht durchgeführt.

Die Probenentnahmen wurden in monatlichen Abständen geplant. Neben der Bestimmung der Hormone im Serum bei allen Patienten wurde bei den Patienten mit Peritonealdialyse

auch eine Untersuchung im Dialysat durchgeführt. Eine Serumprobe wurde als Ausgangswert vor Beginn der Dialysetherapie gewonnen. Die durchschnittliche Untersuchungsdauer für alle Patienten betrug 10,8 Monate (Median 11,7, Streuung 3,9 bis 12,4).

Patienten mit Diabetes mellitus wurden nicht in die Auswertungen einbezogen, da diese Erkrankung selbst bereits verschiedene Veränderungen des Hormonstatus verursacht. Ebenso wurden Patienten mit bestehender Hormontherapie und Patienten mit maligner Erkrankung ausgeschlossen.

Die Hämodialysetherapie wurde dreimal wöchentlich für jeweils vier Stunden durchgeführt. Die Entnahme der Blutproben zur Hormonbestimmung erfolgte jeweils unmittelbar vor Beginn der Dialysesitzung.

Die Peritonealdialysebehandlung wurde mit 4 bis 5 Beutelwechseln täglich durchgeführt. Die Blutproben wurden zum zweiten Beutelwechsel des Tages am Vormittag entnommen, die Dialysatproben aus dem während dieses Wechsels abgelassenen Peritonealdialysat.

2.3 Laborwerte

Nach der Abnahme wurden die Blutproben zentrifugiert, anschließend Serum- und Dialysatproben bei -20°C tiefgefroren, bevor der Transport ins Labor erfolgte.

Die Analyse der untersuchten Substanzen erfolgte im Hormonlabor der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Vom Labor werden folgende Normbereiche angegeben (Tabelle 1):

Tabelle 1: Normwerte der relevanten Hormone

	STH (basal)	IGF-1	Insulin	PRL (Frau)	PRL (Mann)
Einheit	ng/ml	ng/ml	mU/l	mU/l	mU/l
Bereich	< 8,6	14 - 360	2 - 25	71 - 422	57 - 356
Median				163	159
Mittel	8,6	187	13,5	246,5	206,5

Als Bestimmungsmethoden kamen für STH "Immulite hGH" der Firma Diagnostic Products Corporation (DPC), ein Festphasen, Zwei-phasen Chemilumineszenz immunometrischer Assay (CLIA), für Prolaktin "Elecsys Prolactin" der Firma Roche, ein Elektrochemilumineszenzimmunoassay (ECLIA) sowie für IGF-1 "Seria IGF-1" und für Insulin "insulin RIA", beide von der Firma BioChem Immunosystems (heute Adaltis), beide sind Radioimmunoassays (RIA), bei IGF-1 mit vorheriger Extraktion des IGF-1 vom Bindungsprotein, zur Anwendung.

2.4 Statistische Methoden

Zur Auswertung der statistischen Kennzahlen wurde das Softwarepaket SPSS 10.0 verwendet. Bei der Untersuchung der Daten mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest konnte eine Normalverteilung nicht nachgewiesen werden. Der Vergleich der einzelnen Gruppen erfolgte somit anhand der Mediane, die in diesem Fall das mittlere Lagemaß am besten repräsentieren [145].

Bei fehlender Normalverteilung wurden nichtparametrische Testverfahren zum Vergleich der Gruppen herangezogen: bei gepaarten (verbundenen) Stichproben der Wilcoxon-Test und bei nichtgepaarten (ungebundenen) Stichproben der Mann-Whitney-Test (U-Test), wenn zwei Gruppen verglichen wurden. Sollten mehrere Gruppen zusammen untersucht werden, kamen der Friedman-Test für gepaarte Vergleiche und der Kruskal-Wallis-Test (H-Test) für ungepaarte Vergleiche zum Einsatz. Korrelationsuntersuchungen erfolgten mit der Analyse nach Spearman-Rho.

Für die bei den nichtparametrischen Tests ermittelten Signifikanzwerte wurde in der vorliegenden Arbeit eine Grenze von 0,05 als Schwellenwert verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich zwischen Ausgangswerten und Befunden unter Dialysetherapie

Aus dem Vergleich der Befunde vor Einleitung der Dialysetherapie mit denen während der Behandlung kann ein möglicher Einfluss der Behandlung auf die Hormonspiegel abgeleitet werden.

In Tabelle 2 werden alle Mediane der Patientengruppen dargestellt. In den Zeilen „vor“ wurden alle Werte vor Beginn der Dialysetherapie zur Berechnung herangezogen, in den Zeilen „nach“ alle erhobenen Befunde nach Dialysebeginn bis zum Abschluss der Untersuchungen. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Veränderung des Medians der Ergebnisse unter Therapie gegenüber dem Median der Vorwerte.

Tabelle 2: Medianvergleich der Messwerte vor mit den Messwerten nach Beginn der Dialysetherapie

Dialyseform	m/w	vor/nach	STH (ng/ml)		IGF-1 (ng/ml)		Insulin (mU/l)		Prolaktin (mU/l)	
PD	m	vor	3,7		297,2		29,0		414,1	
		nach	1,2	32,4%	262,0	88,2%	19,0	65,5%	392,4	94,8%
	w	vor	11,2		221,5		10,6		965,1	
		nach	7,6	68,1%	274,1	123,7%	14,1	133,6%	935,5	96,9%
	alle	vor	6,2		229,0		12,6		574,4	
		nach	3,8	61,5%	270,0	117,9%	16,8	133,3%	732,1	127,5%
HD	m	vor	2,2		217,9		18,7		333,2	
		nach	0,6	29,5%	215,4	98,8%	16,9	90,6%	375,7	112,7%
	w	vor	2,2		201,6		19,1		1513,4	
		nach	1,2	52,8%	210,1	104,2%	14,2	74,1%	708,9	46,8%
	alle	vor	2,2		209,4		19,1		408,9	
		nach	0,8	34,5%	214,0	102,2%	15,1	79,1%	421,9	103,2%
alle	alle	vor	2,7		215,1		15,7		500,9	
		nach	1,2	44,4%	231,3	107,6%	15,9	101,3%	494,7	98,8%

Signifikante Unterschiede sind fett und kursiv gedruckt hervorgehoben.

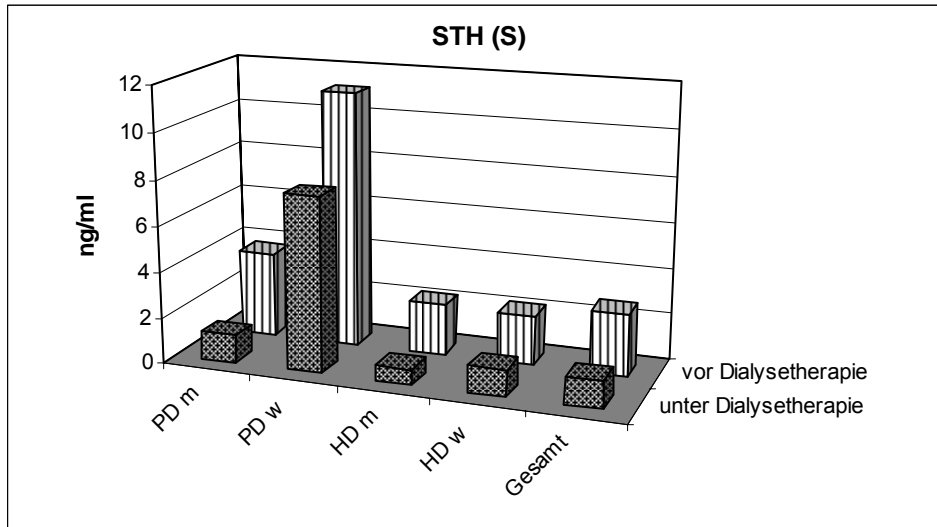


Abbildung 1: Mediane von STH im Serum vor/nach Dialysebeginn

Für STH konnte in allen vier Patientengruppen ein Abfall des Medians nach Einleitung der Dialysebehandlung nachgewiesen werden. (Abbildung 1) Statistisch signifikant ist dieser Abfall jedoch nur für männliche Hämodialysepatienten ($p=0,036$).

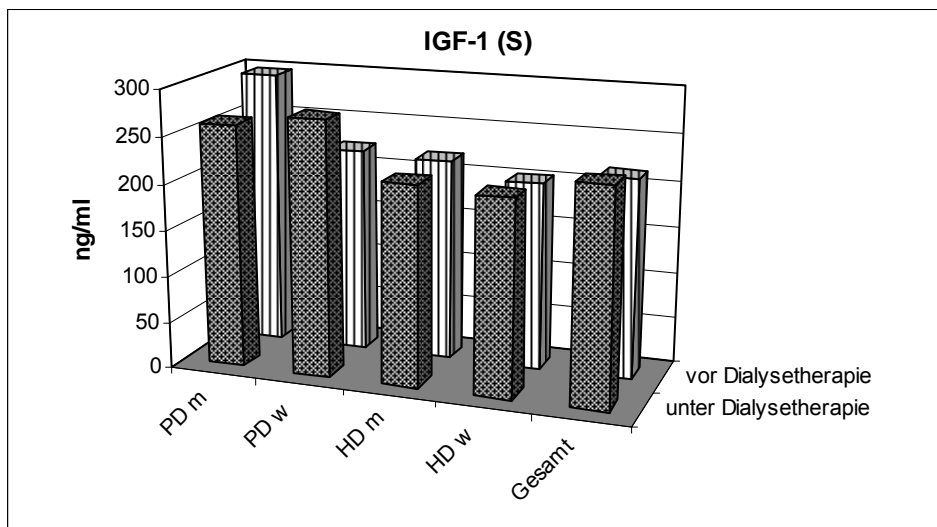


Abbildung 2: Mediane von IGF-1 im Serum vor/nach Dialysebeginn

Für IGF-1 ist ein Abfall bei beiden männlichen Patientengruppen nachweisbar (bei Hämodialyse nur marginal). Für beide weiblichen Patientengruppen wurde hingegen ein Anstieg festgestellt. (Abbildung 2) Statistisch signifikant sind diese Unterschiede nicht.

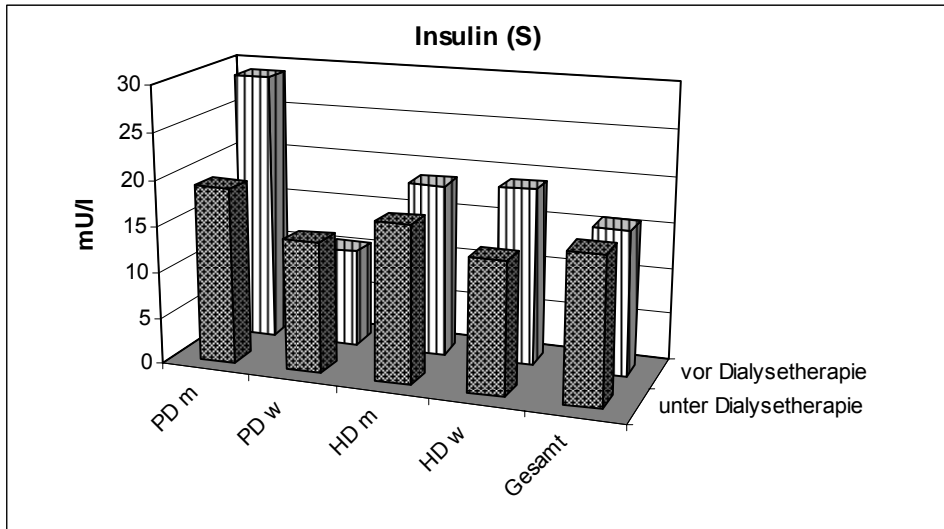


Abbildung 3: Mediane von Insulin im Serum vor/nach Dialysebeginn

Für Insulin kann ein Abfall des Medians bei männlichen Peritonealdialysepatienten und in beiden Hämodialysegruppen festgestellt werden. Für weibliche Peritonealdialysepatienten findet man hingegen einen Anstieg. (Abbildung 3) Signifikant verschieden sind jedoch keine Vergleiche.

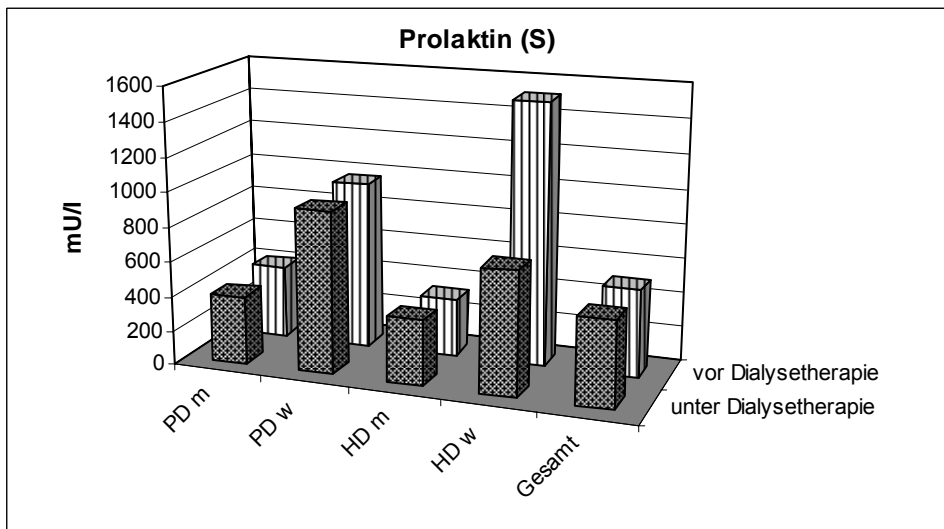


Abbildung 4: Mediane von Prolaktin im Serum vor/nach Dialysebeginn

Bei Prolaktin schließlich ist ein deutlicher Abfall vom Ausgangsbefund zum Ergebnis unter Therapie bei weiblichen Hämodialysepatienten nachweisbar, ein weniger deutlicher auch bei männlichen und weiblichen Peritonealdialysepatienten. Männliche Hämodialysepatienten zeigen einen leichten Anstieg. (Abbildung 4) Aber auch für Prolaktin sind die untersuchten Beziehungen statistisch nicht signifikant verschieden voneinander.

3.2 Hormonspiegel im zeitlichen Verlauf

Im vorangegangenen Kapitel wurden für den Vergleich der Werte vor und nach Dialyseeinleitung alle Messwerte nach Dialysebeginn zusammengefasst. Um auch mögliche Veränderungen während der Dialysebehandlung zu erfassen, erfolgte eine Gruppierung der vorhandenen Messwerte in Quartale nach der Einleitung der Behandlung. Das Quartal 0 stellt im Folgenden den Ausgangsbefund vor Therapiebeginn dar.

In die zugehörigen Tabellen wurden neben den Werten für die einzelnen Quartale auch der Median, der Mittelwert und die Standardabweichung für alle Werte der jeweiligen Patientengruppe aufgenommen.

Die statistische Auswertung zum Nachweis relevanter Unterschiede zwischen den Quartalen erfolgte durch paarweisen Vergleich der einzelnen Quartale (Mann-Whitney-(U-)Test).

Tabelle 3: Serum-STH-Werte (Referenz: < 8,6 ng/ml)

STH (ng/ml)	PD - m	PD - w	HD - m	HD - w
Median Quartal 0	3,70	11,17	2,20	2,18
Median Quartal 1	1,00	14,91	0,67	2,32
Median Quartal 2	0,48	22,07	0,72	0,90
Median Quartal 3	2,40	4,98	0,73	1,20
Median Quartal 4	2,62	7,60	0,31	0,96
Median gesamt	1,40	8,10	0,73	1,40
Mittelwert gesamt	1,87	44,80	1,76	4,76
Standardabweichung	1,45	178,08	2,44	7,15

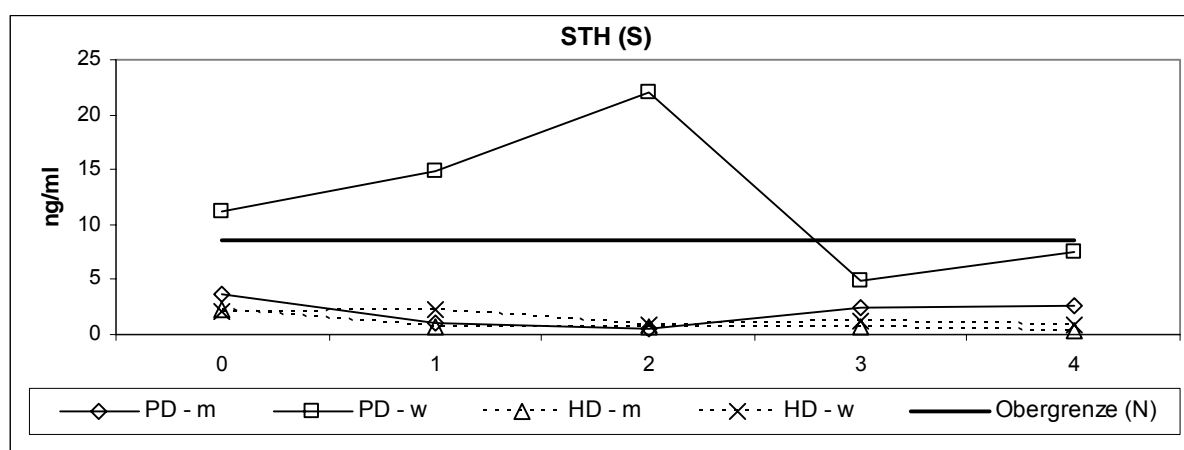


Abbildung 5: zeitlicher Verlauf der Serum-STH-Mediane je Behandlungsquartal (N - Referenzwert)

Die Mediane aus allen STH-Werten der einzelnen vier Patientengruppen befinden sich im Referenzbereich für STH. Da vom Labor ein Mittelwert oder Median des Referenzbereichs

nicht angegeben wird, erfolgte die statistische Testung auf Unterschiede unter Zuhilfenahme des oberen Referenzwertes. Bis auf weibliche Peritonealdialysepatienten liegen die Mediane für STH der Patientengruppen statistisch signifikant ($p < 0,01$, w HD $p = 0,013$) unterhalb der oberen Referenzgrenze und somit im Referenzbereich.

Im zeitlichen STH-Verlauf der männlichen Peritonealdialysepatienten ist zunächst ein leichter Abfall nach Dialysebeginn und im Folgequartal zu verzeichnen. Anschließend kommt es zu einem leichten Anstieg, ohne dass der Ausgangswert vor Dialyse erreicht wird. (Abbildung 5) Eine statistische Signifikanz dieser Unterschiede der einzelnen Intervalle besteht jedoch nicht.

Im zeitlichen Verlauf der Serum-STH-Mediane der weiblichen Peritonealdialysepatienten findet man ausgehend vom bereits über dem oberen Referenzwert liegenden Befund vor Dialysebeginn einen weiteren Anstieg in den ersten beiden Behandlungsquartalen. Vom zweiten zum dritten Quartal gibt es dann einen signifikanten ($p = 0,03$) Abfall innerhalb des Referenzbereichs von STH, der auch im vierten Quartal nicht mehr verlassen wird. (Abbildung 5) Die Unterschiede der weiteren Intervalle sind bei dieser Patientengruppe nicht signifikant verschieden voneinander.

Der Verlauf der STH-Mediane im Serum der männlichen Hämodialysepatienten ist durch fast gleich bleibende Werte an der unteren Nachweisbarkeitsgrenze gekennzeichnet. Lediglich ein Abfall von den Vorwerten zum ersten Behandlungsquartal kann festgestellt werden. (Abbildung 5) Dieser Unterschied (Quartal 0 vs. Quartal 1) ist statistisch signifikant ($p = 0,03$). Die Mediane der anderen Quartale sind nicht signifikant verschieden voneinander.

Die STH-Mediane der weiblichen Hämodialysepatienten zeigen im Verlauf keine deutlichen Unterschiede und bewegen sich nahe der unteren Nachweisbarkeitsgrenze. Die niedrigsten Werte wurden im zweiten Quartal gemessen. (Abbildung 5) Die geringen Schwankungen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Tabelle 4: Serum-IGF-1-Werte (Referenz: 14 – 360, Mittel 187 ng/ml)

IGF-1 (ng/ml)	PD - m	PD - w	HD - m	HD - w
Median Quartal 0	297,20	221,50	217,94	201,63
Median Quartal 1	253,00	274,10	236,60	193,00
Median Quartal 2	266,75	270,00	199,20	232,10
Median Quartal 3	273,70	282,65	204,50	123,60
Median Quartal 4	252,70	279,60	236,10	222,55
Median gesamt	265,90	270,00	215,45	203,70
Mittelwert gesamt	259,40	274,50	215,54	204,78
Standardabweichung	96,21	98,08	88,16	60,94

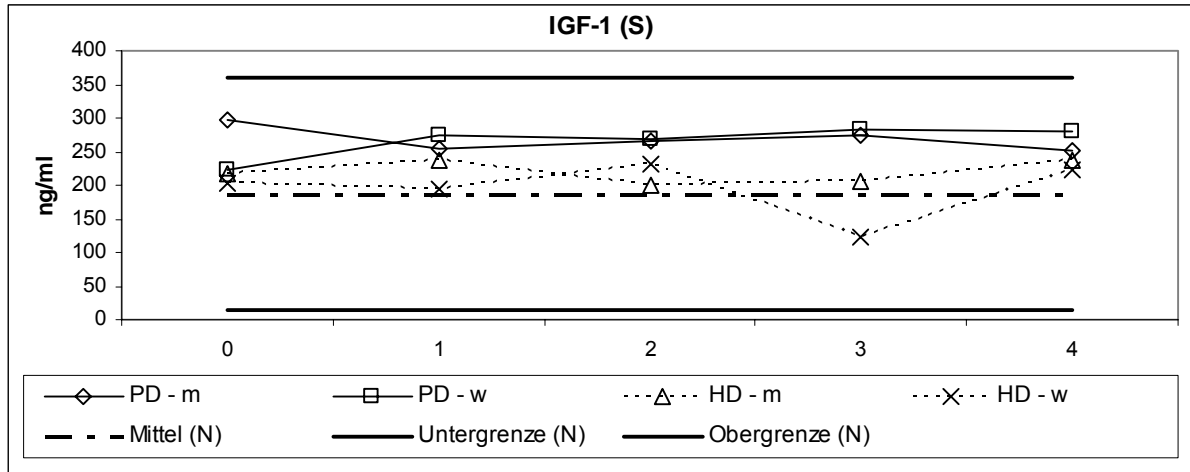


Abbildung 6: zeitlicher Verlauf der Serum-IGF-1-Mediane je Behandlungsquartal (N - Referenzbereich)

Die Mediane aller IGF-1-Werte der einzelnen Patientengruppen wurden gegen den Mittelwert des Referenzbereichs auf Unterschiede getestet und waren bis auf die Gruppe der weiblichen Hämodialysepatienten statistisch signifikant erhöht ($p < 0,01$; w Hämodialyse $p = 0,08$).

Bei den männlichen Peritonealdialysepatienten befinden sich die IGF-1-Mediane der Quartale im gesamten zeitlichen Verlauf zwischen dem Mittelwert des Referenzbereichs und dem oberen Referenzwert. Es ist zunächst ein leichter Abfall am Dialysebeginn nachzuweisen. Anschließend treten nur geringe Änderungen auf. (Abbildung 6) Die Prüfung dieser Medianunterschiede ergab keine Signifikanz.

Die Mediane der IGF-1-Werte im Serum der weiblichen Peritonealdialysepatienten liegen, ebenso wie bei den männlichen Peritonealdialysepatienten, oberhalb des Mittelwertes und unterhalb der oberen Grenze des Referenzbereichs. Im zeitlichen Verlauf kommt es zunächst zu einem Anstieg nach Einleitung der Dialyse, danach ändern sich die Werte nur wenig. (Abbildung 6) Die geringen Unterschiede sind nicht signifikant.

Die IGF-1-Mediane der männlichen Hämodialysepatienten steigen zunächst leicht an, fallen vom ersten zum zweiten Quartal ab und steigen dann wieder allmählich. Sie befinden sich auch zwischen Mittelwert und oberer Grenze des Referenzbereichs. (Abbildung 6) Der Anstieg zum vierten Behandlungsquartal hin wurde gegenüber dem zweiten ($p = 0,02$) und dritten ($p = 0,01$) Quartal als signifikant getestet. Die weiteren Unterschiede zwischen den Quartalen waren nicht signifikant.

Der Verlauf der IGF-1-Mediane der weiblichen Hämodialysepatienten ist zunächst bis zum zweiten Quartal leicht steigend, fällt im dritten Quartal deutlich unter den Mittelwert des Referenzbereichs ab, ist im vierten Quartal jedoch wieder auf dem Niveau der vorangehenden. (Abbildung 6) Die Differenzen zum dritten Quartal sind bis auf den Vergleich mit

Quartal 0 signifikant (1 vs. 3: $p=0,05$; 2 vs. 3: $p=0,03$; 4 vs. 3: $p=0,04$). Die anderen Quartalsvergleiche haben keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 5: Serum-Insulin-Werte (Referenz: 2 – 25, Mittel 13,5 mU/l)

Insulin (mU/l)	PD - m	PD - w	HD - m	HD - w
Median Quartal 0	29,00	10,55	18,65	19,10
Median Quartal 1	19,90	14,10	19,30	11,10
Median Quartal 2	19,10	14,00	18,65	16,10
Median Quartal 3	19,90	15,80	17,15	18,75
Median Quartal 4	10,70	15,50	9,60	14,95
Median gesamt	19,50	14,00	16,90	14,20
Mittelwert gesamt	25,30	17,65	24,37	18,13
Standardabweichung	19,69	11,52	21,15	13,25

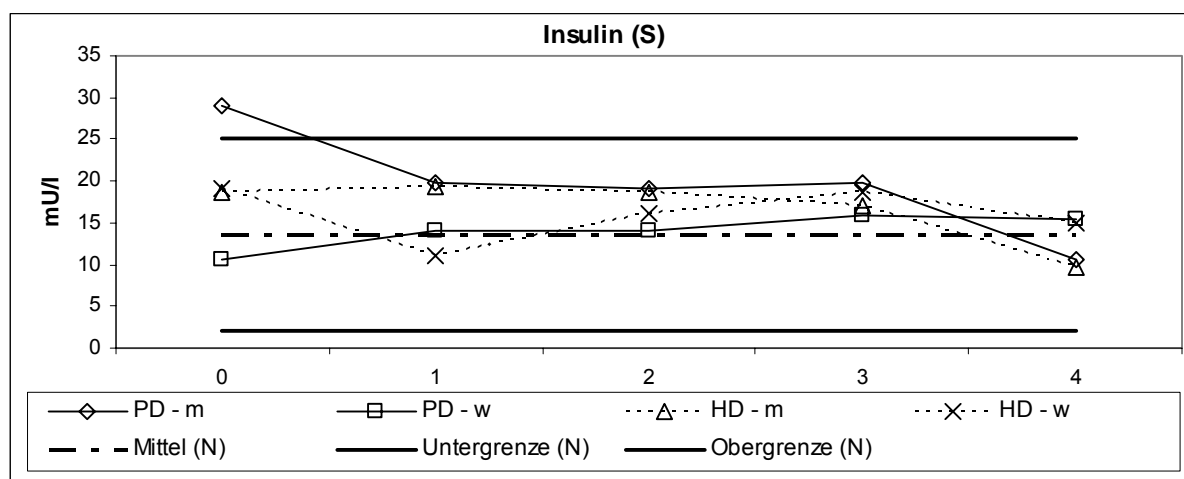


Abbildung 7: zeitlicher Verlauf der Serum-Insulin-Mediane je Behandlungsquartal (N - Referenzbereich)

Die Mediane aller Insulin-Werte der einzelnen Patientengruppen wurden wie auch bei IGF-1 gegen den Mittelwert des Referenzbereichs des Hormons auf Unterschiede getestet und waren nur für die beiden männlichen Gruppen statistisch signifikant erhöht ($p<0,01$; w PD $p=0,08$; w HD $p=0,09$).

Im zeitlichen Verlauf der Quartalsmediane von Insulin im Serum der männlichen Peritonealdialysepatienten kann ein deutlicher Abfall vom oberhalb des Referenzbereichs befindlichen Ausgangswert zum ersten Behandlungsquartal festgestellt werden, gefolgt von einer Phase ähnlicher Werte. Der letzte Median befindet sich bei erneutem Abfall dann bereits unter dem Mittelwert des Referenzbereichs. (Abbildung 7) Es wurden aber keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen.

Bei weibliche Peritonealdialysepatienten zeigt Insulin im Serum im zeitlichen Verlauf einen allmählichen Anstieg ausgehend von einem Vordialysewert, der noch unterhalb des Mittelwertes der Referenzbereichs liegt. Die obere Referenzwert wird im Behandlungsverlauf nicht überschritten. Alle Mediane der Quartale während der Behandlung sind aber auch größer als der Mittelwert des Referenzbereichs. (Abbildung 7) Die Differenzen zwischen den Quartalen sind nicht signifikant verschieden voneinander.

Bei männlichen Hämodialysepatienten hat Insulin im Serum im Behandlungsverlauf zunächst ähnliche Werte wie im Vordialysebefund. Im dritten und vierten Quartal kommt es zu einem Abfall, im vierten Quartal bis unterhalb des Mittelwertes des Referenzbereichs. (Abbildung 7) Das vierte Quartal unterscheidet sich signifikant von allen anderen (0 vs. 4: $p=0,04$; 1 vs. 4: $p=0,03$; 2 vs. 4: $p=0,02$; 3 vs. 4: $p=0,02$). Die weiteren Quartalsunterschiede sind nicht signifikant.

Bei der Betrachtung der Insulinmediane der weiblichen Hämodialysepatienten fällt zunächst ein Abfall von den Vorwerten zum ersten Quartal auf, dann ein Anstieg mit Maximum im dritten Quartal und ein leichter Abfall zum vierten Quartal hin. Bis auf den Median im ersten Behandlungsquartal liegen alle anderen oberhalb des Mittelwertes des Referenzbereichs. Der obere Grenzwert wird jedoch nicht überschritten. (Abbildung 7) Der Anstieg vom ersten zum zweiten Quartal ist signifikant ($p=0,006$). Die Vergleiche der weiteren Quartale zeigen keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 6: Serum-Prolaktin-Werte (Referenz Frau: 71 – 422, Median 163; Mann: 57 – 356, Median 159 mU/l)

Prolaktin (mU/l)	PD - m	PD - w	HD - m	HD - w
Median Quartal 0	414,08	965,07	333,24	1513,45
Median Quartal 1	345,00	859,04	309,36	1303,62
Median Quartal 2	1056,22	763,00	344,24	1604,08
Median Quartal 3	484,64	847,00	388,67	597,05
Median Quartal 4	383,34	4468,93	412,63	641,03
Median gesamt	392,38	937,03	365,00	893,62
Mittelwert gesamt	641,43	2787,02	562,39	1337,73
Standardabweichung	470,89	490,65	631,98	948,34

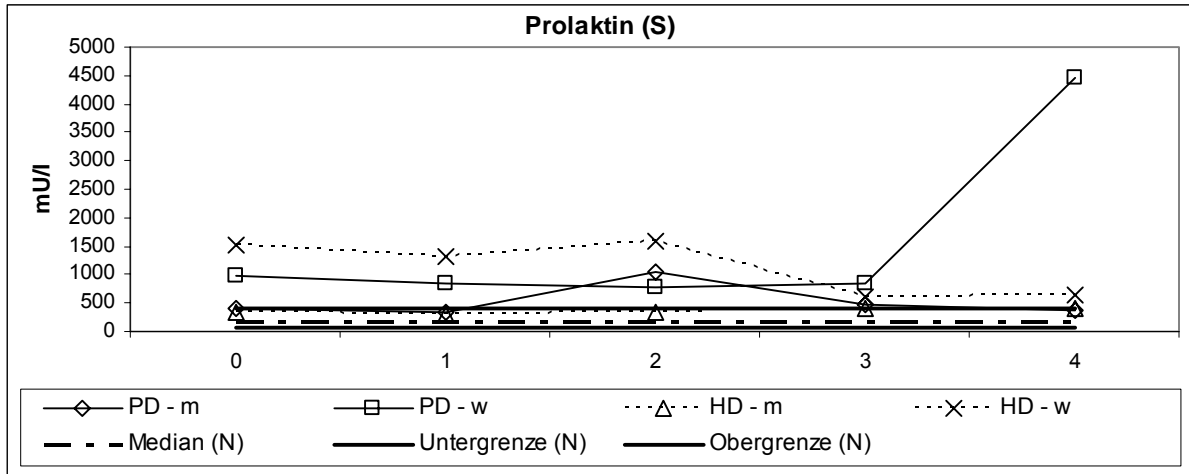


Abbildung 8: zeitlicher Verlauf der Serum-Prolaktin-Mediane je Behandlungsquartal (N - Referenzbereich). Anmerkung: Um die Ergebnisse aller Patientengruppen vergleichend darstellen zu können, erfolgt die Darstellung der Normalwerte in diesem Diagramm vereinfachend als arithmetisches Mittel aus männlichen und weiblichen Referenzangaben.

Die Mediane aller Prolaktinwerte der einzelnen Patientengruppen wurden gegen den vom Labor angegebenen Median des Referenzbereichs des Hormons auf Unterschiede getestet und waren alle statistisch signifikant erhöht ($p < 0,01$).

Die Mediane des Serumprolaktins der männlichen Peritonealdialysepatienten befinden sich im Behandlungsverlauf zunächst an der oberen Referenzgrenze. Im zweiten Behandlungsquartal ist ein deutlicher Anstieg über den Referenzbereich zu verzeichnen, danach wieder Abfall in den Bereich des oberen Referenzwertes. (Abbildung 8) Signifikante Unterschiede werden jedoch nicht nachgewiesen.

Die Mediane der Prolaktinwerte im Serum der weiblichen Peritonealdialysepatienten liegen von Beginn an über dem Referenzbereich für Frauen. Es kann zunächst ein leichter Abfall festgestellt werden, im dritten Quartal dann ein leichter Anstieg. Im vierten Quartal kommt es jedoch zu einem sehr starken Anstieg über das 4-fache des Vordialysewertes hinaus. (Abbildung 8) Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde jedoch nur beim Vergleich der Werte vor Dialysebeginn mit denen des vierten Behandlungsquartals nachgewiesen ($p = 0,04$).

Die Mediane der Prolaktinwerte der männlichen Hämodialysepatienten schwanken im gesamten Verlauf um den oberen Referenzwert für Männer. (Abbildung 8) Die geringen Änderungen im zeitlichen Verlauf sind nicht signifikant.

Die Prolaktinmediane der weiblichen Hämodialysepatienten liegen zunächst deutlich oberhalb des Referenzbereichs und schwanken nur wenig ausgehend vom Vordialysewerte bis zum zweiten Behandlungsquartal. Im dritten Quartal kommt es zu einem deutlichen Abfall auf etwa die Hälfte. Auch im dritten und vierten Quartal liegt der Median noch über dem

oberen Referenzwert. (Abbildung 8) Alle Quartalsunterschiede sind nicht signifikant verschieden.

Für die beiden Peritonealdialyse-Patientengruppen wurden auch die Dialysatwerte in die Quartale des Behandlungsverlaufs aufgeteilt.

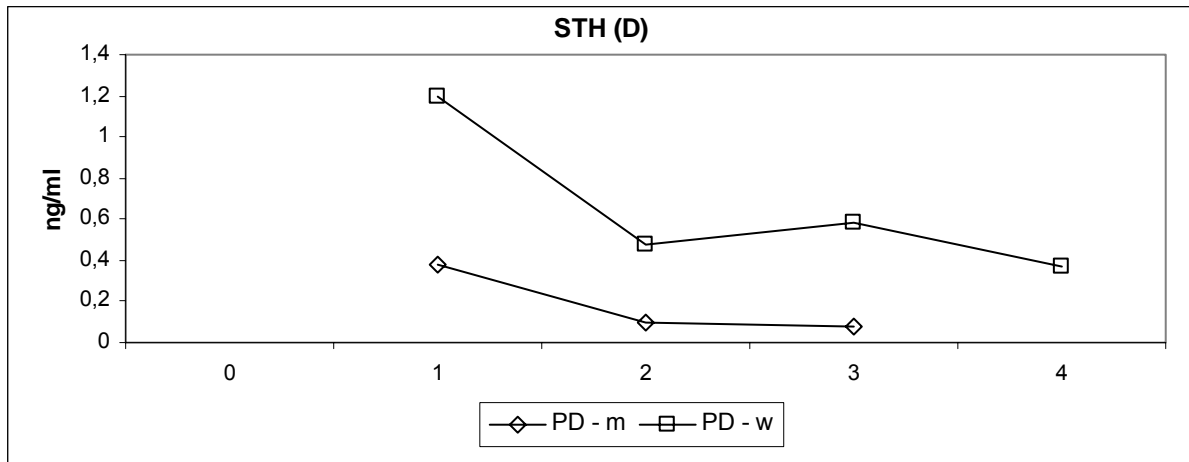


Abbildung 9: zeitlicher Verlauf der Dialysat-STH-Mediane je Behandlungsquartal

Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der STH-Werte im Peritonealdialysat der männlichen Peritonealdialysepatienten kommt es wie bei den Serumwerten zu einem Abfall nach Dialysebeginn. Ein leichter Anstieg wie bei den Serumwerten zu längeren Dialysezeiten hin kann wegen fehlender Dialysatmesswerte nicht festgestellt werden. (Abbildung 9) Auch die Unterschiede zwischen den einzelnen Intervallen werden bei den Dialysatwerten als nicht signifikant getestet.

Die STH-Mediane der Dialysatwerte der weiblichen Peritonealdialysepatienten zeigen wie auch die Mediane der Serumwerte einen deutlichen Abfall und ändern sich danach nur gering. (Abbildung 9) Allerdings findet der Abfall bei Dialysat vom ersten zum zweiten Behandlungsquartal statt. Bei den Serumwerten kommt es hier zunächst zu einem Anstieg. Der Abfall im Serum erfolgt dann vom zweiten zum dritten Quartal. Die Unterschiede der Quartale bei STH-Dialysatwerten sind nicht signifikant.

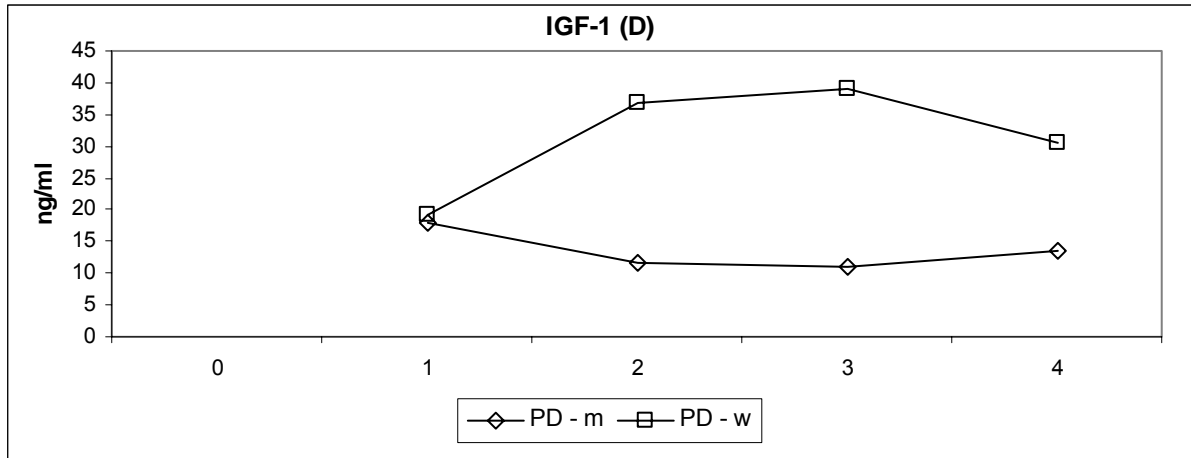


Abbildung 10: zeitlicher Verlauf der Dialysat-IGF-1-Mediane je Behandlungsquartal

Bei den IGF-1-Medianen im Dialysat der männlichen Peritonealdialysepatienten kann man ebenso wie bei den zugehörigen Serumwerten einen leichten Abfall gefolgt von einem leichten Anstieg erkennen. (Abbildung 10) Die Intervallunterschiede sind auch hier nicht signifikant verschieden voneinander.

Bei den weiblichen Peritonealdialysepatienten steigen die IGF-1-Mediane der Dialysatwerte je Quartal zunächst an und fallen im letzten Quartal leicht ab. (Abbildung 10) Signifikant sind diese Änderungen nicht.

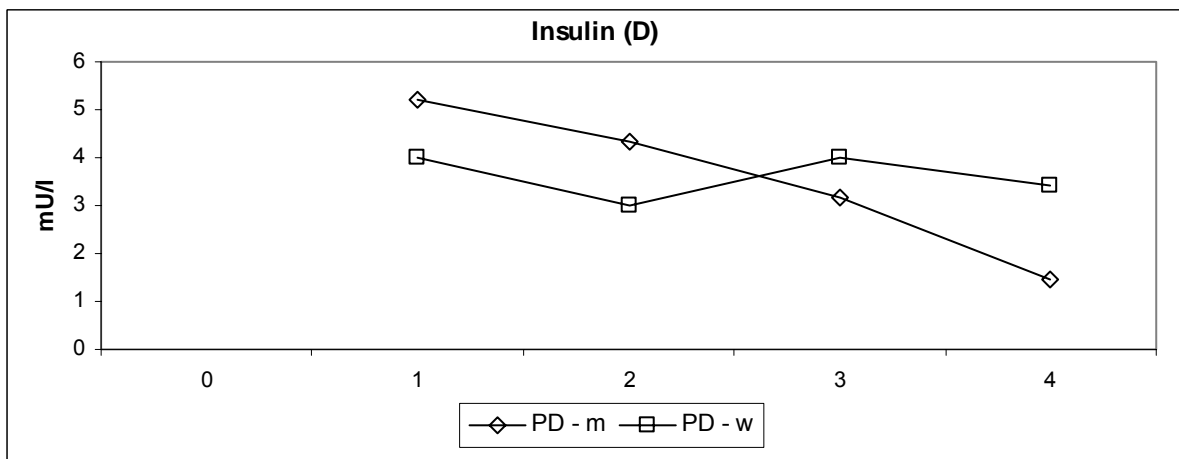


Abbildung 11: zeitlicher Verlauf der Dialysat-Insulin-Mediane je Behandlungsquartal

Die Mediane der Werte des Insulins im Dialysat der männlichen Peritonealdialysepatienten fallen kontinuierlich ab. (Abbildung 11) Die Unterschiede sind aber nicht signifikant. Bei den entsprechenden Serumwerten sieht man einen Abfall vom dritten zum vierten Quartal, der jedoch auch nicht signifikant ist.

Bei den weiblichen Peritonealdialysepatienten haben die Mediane der Insulinwerte im Dialysat einen schwankenden Verlauf. Eine Tendenz ist nicht zu erkennen. (Abbildung 11) Die Unterschiede sind nicht signifikant.

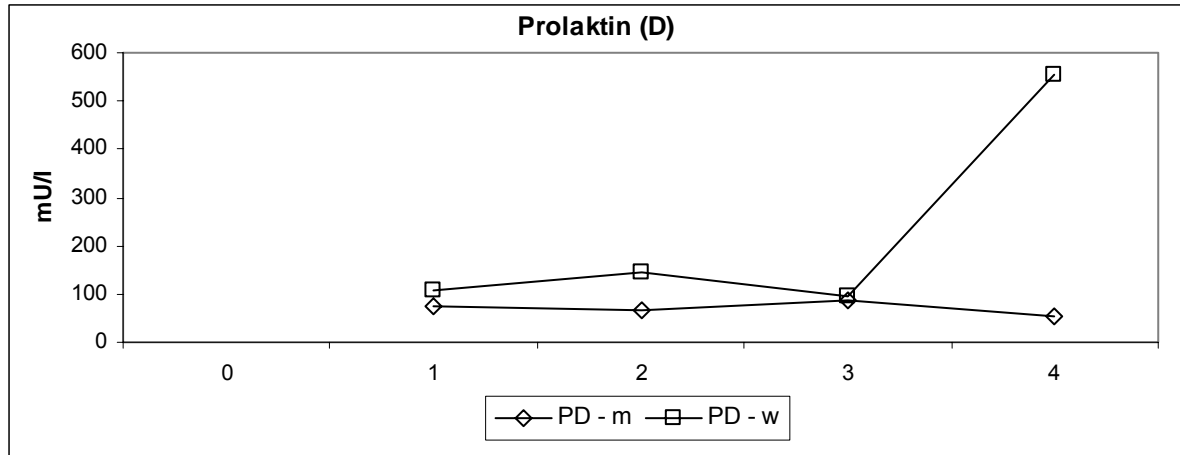


Abbildung 12: zeitlicher Verlauf der Dialysat-Prolaktin-Mediane je Behandlungsquartal

Der zeitliche Verlauf der Prolaktinmediane aus den Dialysatwerten der männlichen Peritonealdialysepatienten zeigt keine deutlichen Schwankungen. (Abbildung 12) Die kleinen Unterschiede sind nicht signifikant.

Im Verlauf der Prolaktinwerte im Dialysat der weiblichen Peritonealdialysepatienten kommt es zunächst zu einem leichten Anstieg und dann leichten Abfall. Aber auch hier ist im vierten Quartal wie bei den Serumwerten ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen, bei Dialysat auf das mehr als 5-fache des vorangehenden Wertes. (Abbildung 12) Ein signifikanter Unterschied wurde nur beim Vergleich zwischen erstem und viertem Quartal festgestellt ($p=0,047$).

3.3 Vergleich Hämodialyse - Peritonealdialyse

In diesem Abschnitt erfolgt ein Vergleich der Hormonspiegel hinsichtlich des Dialyseverfahrens. Tabelle 7 stellt die Mediane der Serumwerte der Hormone, unterteilt in Dialyseverfahren und Geschlecht, dar. Da bis auf STH bei der Gruppe der männlichen Hämodialysepatienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Werten vor Dialysebeginn und Werten danach festgestellt wurde, sind in die Auswertung alle vorhandenen Labordaten der Hormone einbezogen worden.

Tabelle 7: Mediane der Hormonwerte im Serum für die Dialyseverfahren

Dialyseform	Geschlecht	STH (ng/ml)	IGF-1 (ng/ml)	Insulin (mU/l)	Prolaktin (mU/l)
Peritonealdialyse	männlich	1,40	265,90	19,50	392,38
	weiblich	8,10	270,00	14,00	937,03
	gesamt	4,10	267,15	16,05	729,01
Hämodialyse	männlich	0,73	215,45	16,90	365,00
	weiblich	1,40	203,70	14,20	893,61
	gesamt	0,81	214,00	15,30	421,70
gesamt	männlich	0,76	226,00	17,60	382,43
	weiblich	5,20	234,50	14,10	937,03
	gesamt	1,69	229,20	15,90	494,68

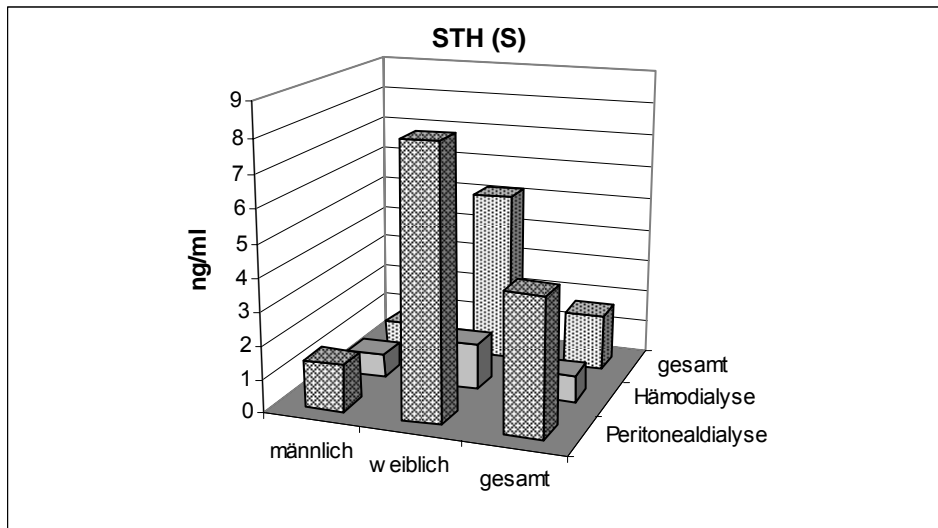


Abbildung 13: Mediane von STH im Serum nach Dialyseverfahren

Für STH werden höhere Serumspiegel bei Peritonealdialyse gegenüber Hämodialyse gefunden. Der Unterschied ist für die Frauen signifikant ($p=0,003$), für die Männer nicht ($p=0,17$). Werden alle Patienten der jeweiligen Dialyseverfahren einbezogen, ist der Unterschied wiederum signifikant ($p<0,01$). (Abbildung 13)

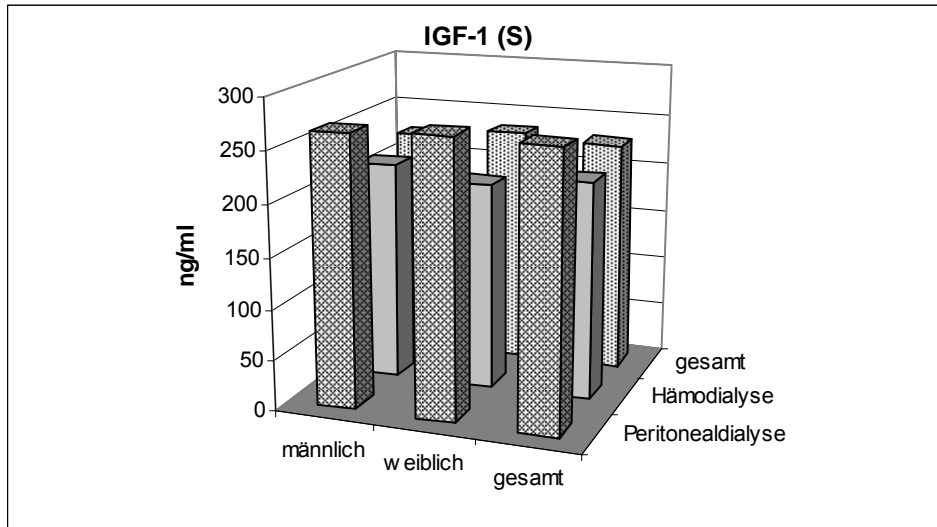


Abbildung 14: Mediane von IGF-1 im Serum nach Dialyseverfahren

Bei Vergleich der IGF-1-Mediane zwischen beiden männlichen und zwischen beiden weiblichen Patientengruppen haben Peritonealdialysepatienten jeweils höhere Serumspiegel als Hämodialysepatienten. Die Unterschiede sind signifikant (jeweils $p < 0,01$). Auch wenn alle Peritonealdialysepatienten mit allen Hämodialysepatienten verglichen werden, sind bei Peritonealdialyse signifikant höhere IGF-1-Werte nachzuweisen ($p < 0,01$). (Abbildung 14)

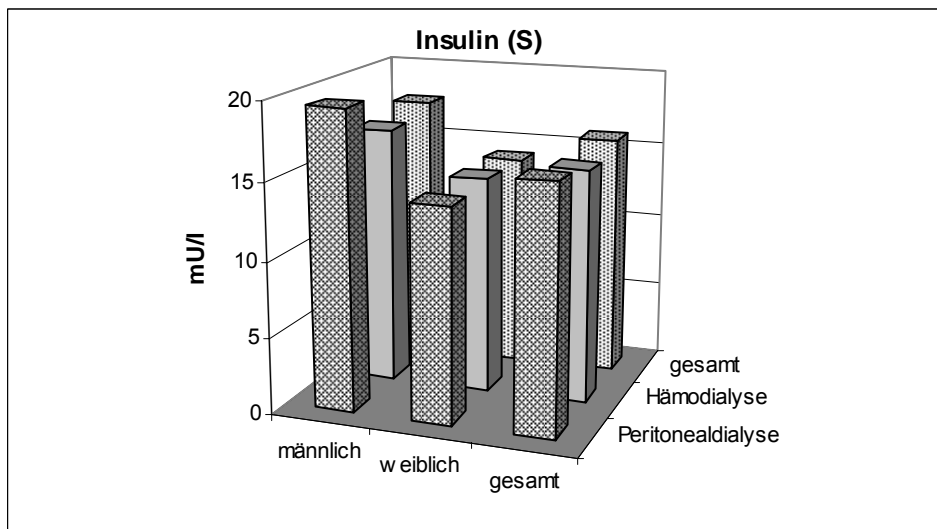


Abbildung 15: Mediane von Insulin im Serum nach Dialyseverfahren

Werden die Insulinwerte zwischen den Dialyseverfahren verglichen, findet man bei den Männern höhere Werte bei Peritonealdialyse und bei den Frauen marginal höhere Werte bei Hämodialyse. Bei gemeinsamer Betrachtung aller Patienten der beiden Dialyseverfahren sind höhere Insulinwerte bei Peritonealdialyse nachweisbar. Alle Unterschiede sind nicht statistisch signifikant. (Abbildung 15)

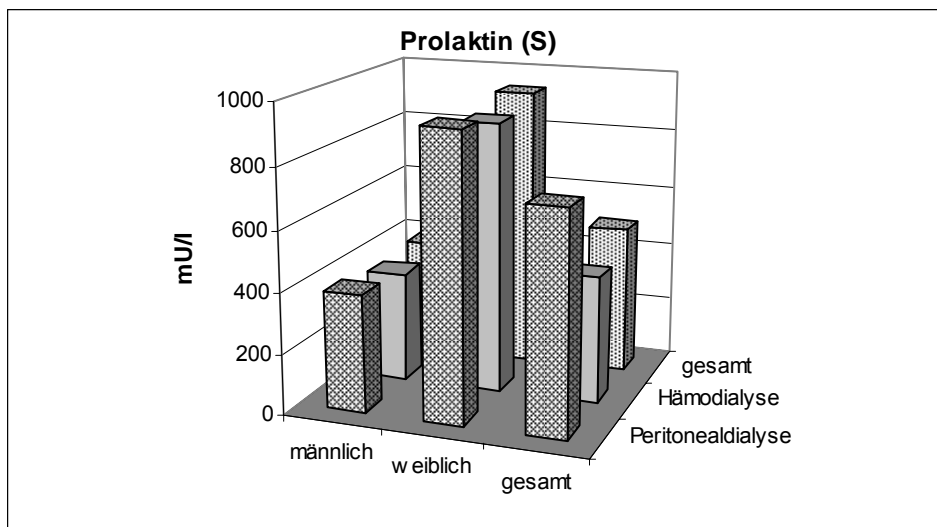


Abbildung 16: Mediane von Prolaktin im Serum nach Dialyseverfahren

Bei Analyse der Prolaktinwerte werden höhere Serumspiegel bei Peritonealdialyse gegenüber Hämodialyse nachgewiesen. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. (Abbildung 16)

3.4 Eliminierung der Hormone ins Peritonealdialysat

Die für Peritonealdialysepatienten ermittelten Hormonspiegel im Peritonealdialysat (D) werden in Tabelle 8 mit den entsprechenden Serumspiegeln (S) verglichen.

Tabelle 8: Mediane der Serum- und Dialysatwerte für Peritonealdialysepatienten

	STH (ng/ml)		IGF-1 (ng/ml)		Insulin (mU/l)		Prolaktin (mU/l)	
	S	D	S	D	S	D	S	D
männlich	1,40	0,10	265,90	13,60	19,50	3,80	392,38	69,69
weiblich	8,10	0,66	270,00	30,70	14,00	3,80	937,03	167,24
Insgesamt	4,10	0,50	267,15	24,90	16,05	3,80	729,01	95,00

Die Hormonspiegel im Dialysat sind, wie zu erwarten bei fehlenden aktiven Sekretionsmechanismen, sämtlich statistisch signifikant kleiner als die der korrespondierenden Hormonspiegel im Serum (STH_m : $p=0,04$; alle anderen jeweils $p<0,01$).

Aus den vorhandenen Wertepaaren für Dialysat und Serum kann das Verhältnis als Eliminierungsrate berechnet werden ($Rate = \text{Dialysatwert} / \text{Serumwert} \times 100\%$). Auch diese abstrahierten Werte sind bei STH und Insulin nicht normalverteilt, weshalb ebenfalls nichtparametrische Tests zur Anwendung kamen. Für IGF-1 und Prolaktin wurden diese ebenfalls verwendet, um die Ergebnisse untereinander vergleichen zu können.

Die Mediane der Eliminierungsraten sind in Tabelle 9 angegeben.

Tabelle 9: Mediane der Eliminierungsraten für Peritonealdialysepatienten

	STH	IGF-1	Insulin	Prolaktin
männlich	8,39 %	5,65 %	17,61 %	11,57 %
weiblich	7,58 %	13,00 %	21,13 %	14,47 %
Insgesamt	7,98 %	10,82 %	20,34 %	12,70 %

Alle Eliminierungsraten sind deutlich kleiner als 100%. Die Dialysatwerte aller Patienten sind bis auf Insulin im Median kleiner als ein Sechstel der Serumwerte, bei Insulin etwa ein Fünftel.

Die Eliminierungsraten von IGF-1, Insulin und Prolaktin sind bei Männern kleiner als die bei Frauen. Die Eliminierungsrate von STH ist bei Männern größer. Signifikant sind diese Unterschiede zwischen den Geschlechtern jedoch nur für IGF-1 ($p < 0,01$).

Zur Auswertung des zeitlichen Verlaufs wurden die vorhandenen Daten wiederum in Quartale ausgehend vom Dialysebeginn unterteilt.

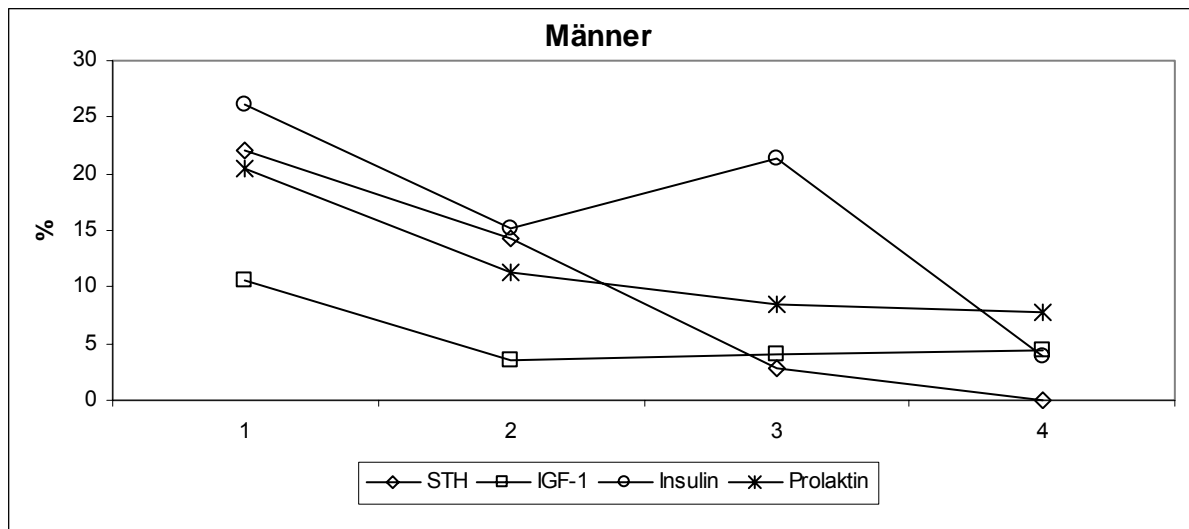


Abbildung 17: Eliminierungsraten der männlichen Peritonealdialysepatienten je Quartal

Die Eliminierungsraten der Männer fallen, ausgehend vom Ausgangswert im Studienverlauf, ab. Wobei für Insulin ein isolierter Anstieg im dritten Quartal und für IGF-1 ein leichter Anstieg ab dem zweiten Quartal festgestellt werden kann, ohne dass die Ausgangsmediane übertroffen werden. (Abbildung 17) Signifikante Unterschiede wurden für Prolaktin (Q1 vs. Q2: $p=0,04$), IGF-1 (Q1 vs. Q3: $p=0,04$) und Insulin (Q1 vs. Q4: $p=0,04$) ermittelt.

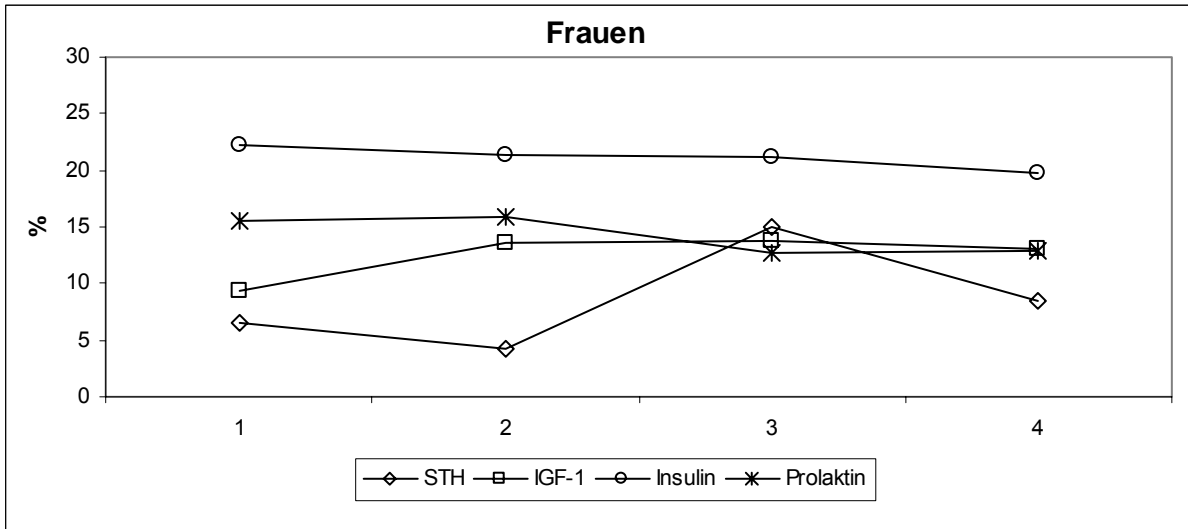


Abbildung 18: Eliminierungsraten der weiblichen Peritonealdialysepatienten je Quartal

Die Eliminierungsraten der Frauen ändern sich im Behandlungsverlauf weniger als die der Männer. Prolaktin und Insulin fallen etwas ab, IGF-1 steigt hingegen etwas an und STH steigt zunächst an, fällt im vierten Quartal jedoch wieder ab. (Abbildung 18) Für die weiblichen Peritonealdialysepatienten konnte keine signifikante Differenz zwischen den Quartalen für alle Hormone ermittelt werden.

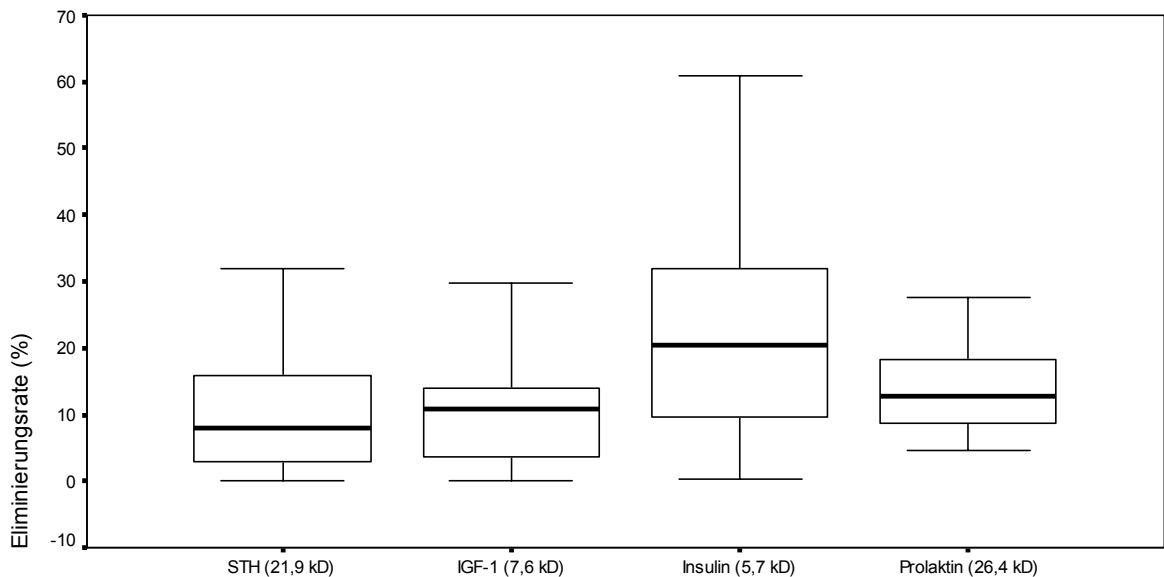


Abbildung 19: Boxplot der Eliminierungsraten der untersuchten Hormone

In Abbildung 19 sind die Eliminierungsraten der einzelnen Hormone dargestellt. Eine große Schwankungsbreite haben die erhobenen Daten vor allem für Insulin.

Die Werte wurden auf signifikante Differenzen zwischen den Eliminierungsraten der Hormone getestet. Alle Vergleiche, bis auf den zwischen STH und IGF-1, sind statistisch signifikant (STH vs. Prolaktin: $p=0,015$; alle anderen: jeweils $p<0,01$).

3.5 Korrelationsuntersuchungen

Abhängigkeiten zwischen den Hormonen können auf Grund ihrer physiologischen Interaktionen vermutet werden. Das wurde am vorhandenen Datenmaterial überprüft. Zunächst werden die Befunde der Messwerte aus dem Serum untersucht.

In Abbildung 20 sind die Punktwolken der Serumkonzentrationen der einzelnen Hormone im Verhältnis zueinander dargestellt.

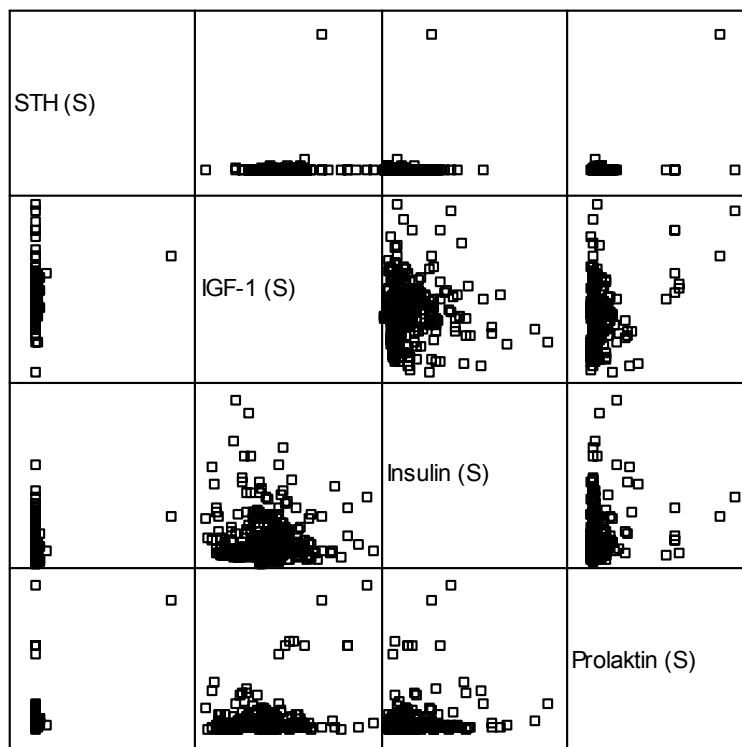


Abbildung 20: Streudiagramme der analysierten Hormone im Serum

Da die vorliegenden Messwerte der Hormone keiner Normalverteilung folgen, sind die Anwendung der Korrelationsanalyse nach Pearson und die Ermittlung eines Regressionskoeffizienten nicht statthaft. Aus diesem Grunde wurde der Rangkorrelationstest nach Spearman-Rho durchgeführt, der wie andere nichtparametrische Tests stabiler als parametrische Tests bei vorhandenen Ausreißerwerten ist [145]. In Tabelle 10 werden die Ergebnisse dargestellt. Die fett hervorgehobenen Korrelationskoeffizienten wurden dabei signifikant getestet.

Tabelle 10: Rangkorrelation nach Spearman-Rho für Werte aller Gruppen

		STH	IGF-1	Insulin	Prolaktin
STH	Korrelationskoeffizient	1,000	0,184	-0,296	-0,094
	Signifikanz (2-seitig)		0,034	0,001	0,380
	eingeschlossene Werte	134	132	124	90
IGF-1	Korrelationskoeffizient	0,184	1,000	-0,016	0,056
	Signifikanz (2-seitig)	0,034		0,791	0,394
	eingeschlossene Werte	132	305	292	235
Insulin	Korrelationskoeffizient	-0,296	-0,016	1,000	0,039
	Signifikanz (2-seitig)	0,001	0,791		0,557
	eingeschlossene Werte	124	292	295	230
Prolaktin	Korrelationskoeffizient	-0,094	0,056	0,039	1,000
	Signifikanz (2-seitig)	0,380	0,394	0,557	
	eingeschlossene Werte	90	235	230	242

Nennenswerte Korrelationen können somit zwischen STH und IGF-1 ($r=0,184$) und zwischen STH und Insulin ($r=-0,296$) festgestellt werden. Es sind jedoch keine engen Korrelationen. Betrachtet man zusätzlich die abgebildeten Punktwolken (Abbildung 20), kann optisch sicherlich kein Zusammenhang festgestellt werden.

Die Untersuchungen zur Korrelation wurden auch für die Patientengruppen einzeln durchgeführt. In Tabelle 11 werden signifikante Hormonbeziehungen erfasst.

Tabelle 11: Signifikante Korrelationskoeffizienten bei einzelnen Patientengruppen

Patientengruppe	Hormonbeziehung	Korrelationskoeffizient	Signifikanz (2-seitig)
Peritonealdialyse (Männer)	IGF-1 - Prolaktin	-0,540	0,001
Peritonealdialyse (Frauen)	IGF-1 - Insulin	0,281	0,025
Hämodialyse (Männer)	STH - Insulin	-0,454	0,000
	STH - Prolaktin	-0,447	0,002
Hämodialyse (Frauen)	STH - Prolaktin	-0,831	0,000

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse sind alle zugehörigen Streudiagramme erstellt worden. Darin können die Bindungen zum Teil nachvollzogen werden. Regressionsgeraden sind in den Diagrammen nicht enthalten, da entsprechende Berechnungen wegen der nicht vorhandenen Normalverteilung der Werte nicht zulässig sind. In den nachfolgenden Abbildungen sind Zusammenhänge jedoch visuell durchaus erkennbar.

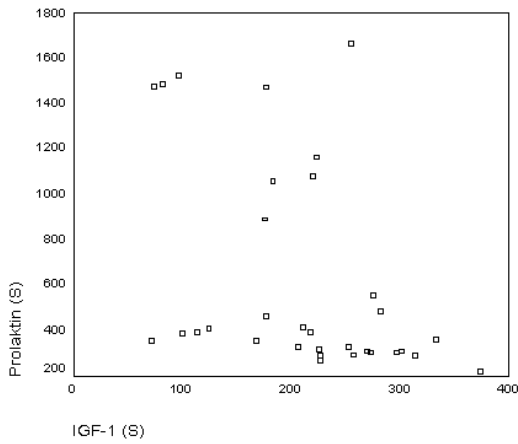


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen IGF-1 und Prolaktin bei männlichen Peritonealdialysepatienten ($r = -0,540$, $p < 0,01$)

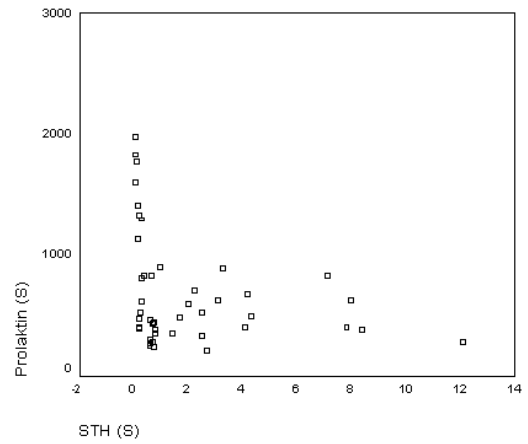


Abbildung 24: Zusammenhang zwischen STH und Prolaktin bei männlichen Hämodialysepatienten ($r = -0,447$, $p < 0,01$)

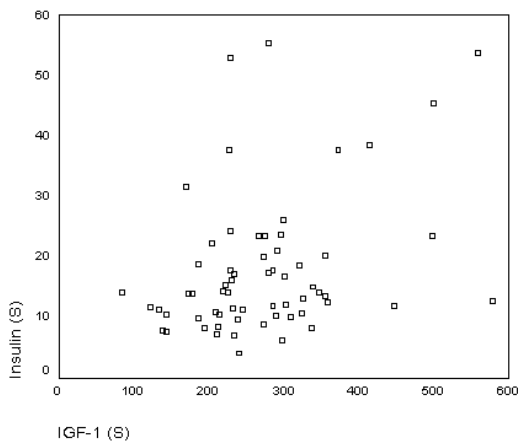


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen IGF-1 und Insulin bei weiblichen Peritonealdialysepatienten ($r = 0,281$, $p = 0,02$)

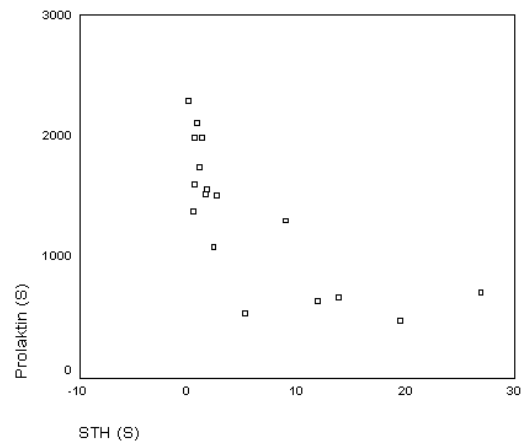


Abbildung 25: Zusammenhang zwischen STH und Prolaktin bei weiblichen Hämodialysepatienten ($r = -0,831$, $p < 0,01$)

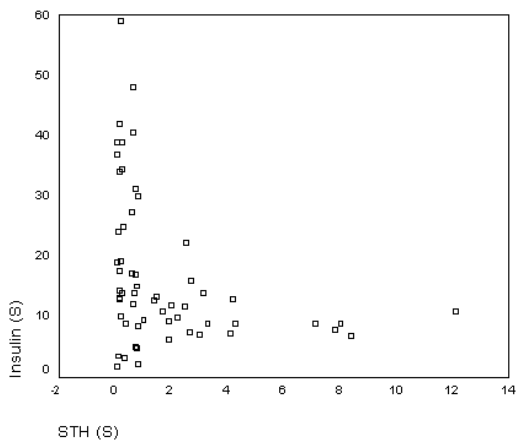


Abbildung 23: Zusammenhang zwischen STH und Insulin bei männlichen Hämodialysepatienten ($r = -0,454$, $p < 0,01$)

Weiterhin können Zusammenhänge aber auch zwischen den Serumwerten und den Werten im Dialysat bei den Peritonealdialysegruppen vermutet werden, wenn die Eliminierung ins Peritonealdialysat abhängig von der Höhe des Serumspiegels ist. In Tabelle 12 sind die ermittelten Korrelationskoeffizienten dargestellt.

Tabelle 12: Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho zwischen Serum- und Dialysatwerten

		STH	IGF-1	Insulin	Prolaktin
alle	Korrelationskoeffizient	0,435	0,400	0,601	0,793
	Signifikanz (2-seitig)	0,010	0,000	0,000	0,000
männlich	Korrelationskoeffizient	-0,500	0,668	0,622	0,518
	Signifikanz (2-seitig)	0,391	0,000	0,000	0,004
weiblich	Korrelationskoeffizient	0,369	0,146	0,562	0,703
	Signifikanz (2-seitig)	0,049	0,278	0,000	0,000

Signifikante Korrelationskoeffizienten sind fett hervorgehoben.

Deutliche positive Korrelationen bestehen zwischen den Serum- und den Dialysatwerten von Prolaktin und Insulin. Für STH und IGF-1 sind weniger enge Beziehungen zwischen den Werten im Serum und denen im Dialysat nachweisbar, wenn beide Patientengruppen zusammengefasst werden. Allerdings sind bei Untersuchungen der einzelnen Patientengruppen keine Korrelationen für STH bei den Männern und für IGF-1 bei den Frauen nachweisbar.

Abschließend wurde der Zusammenhang zwischen der Eliminierungsrate ins Dialysat und dem Molekulargewicht des jeweiligen Hormons untersucht. Verwendung fand erneut der Rangkorrelationstest nach Spearman-Rho. Es konnte eine signifikante negative Korrelation festgestellt werden ($r=-0,325$; $p<0,01$). Gleiches gilt auch für die nach Männern und Frauen getrennten Analysen (männlich: $r=-0,328$; $p<0,01$; weiblich: $r=-0,332$; $p<0,01$).

4 Diskussion

Hormonelle Veränderungen in der Niereninsuffizienz, auch die des Wachstumshormons, sind lange bekannt. Niereninsuffiziente Kinder haben eine signifikante Wachstumsverzögerung gegenüber gleichaltrigen gesunden Kindern [56; 69; 117; 143]. Als Ursachen wurden chronische Mangelernährung, Azidose, Anämie und renale Osteodystrophie beschrieben, aber auch Veränderungen im Stoffwechsel der Wachstumshormone selbst wurden gefunden [5; 52; 78]. Für STH sind oft erhöhte Werte in der Niereninsuffizienz nachweisbar [64; 79; 115; 137; 136]. Trotzdem bleibt ein altersentsprechendes Wachstum aus. Als Grund dafür fand man eine verminderte Reaktion der Zielgewebe auf das vorhandene STH, eine erworbene Form der STH-Resistenz. Schaefer et al. [122] stellten bei Experimenten an niereninsuffizienten Ratten als eine der Ursachen der STH-Resistenz eine verminderte Phosphorylierung nachgeordneter Mediatoren nach Aktivierung des STH-Rezeptors fest. Zudem werden erniedrigte Spiegel an GHBP gemessen [35; 64], die über eine verminderte Bindungsfähigkeit des GHBP für STH die STH-Resistenz fördern [104; 138]. Es besteht jedoch keine verminderte Affinität für STH am GHBP. Die erniedrigten GHBP-Spiegel werden durch verminderte Expression des STH-Rezeptors im Zielgewebe verursacht, da zirkulierendes GHBP als extrazellulärer Anteil des STH-Rezeptors identifiziert wurde [92].

Bei erwachsenen niereninsuffizienten Patienten hat das Längenwachstum natürlich keine Bedeutung mehr, jedoch spielt das STH weiterhin eine wichtige Rolle bei allen anabolen Vorgängen. Gerade in der Niereninsuffizienz werden jedoch katabole Stoffwechselfvorgänge beschrieben [9]. Erhöhte STH-Spiegel wirken diabetogen bei Akromegalie [128] und fördern tierexperimentell die Sklerosierung der Nieren mit konsekutiver Zunahme der Niereninsuffizienz [33; 83]. Diese Veränderungen wurden jedoch noch nicht bei erhöhten STH-Werten im Rahmen der Niereninsuffizienz oder auch bei Behandlungen mit rekombinantem STH beobachtet [33; 128; 147], was eventuell auch Ausdruck der STH-Resistenz ist. Im Knochen spielt die gestörte STH-(und IGF-1-)Regulation eine Rolle bei der Entwicklung der renalen Osteopathie [68].

Die Daten in der vorliegenden Arbeit zeigen für STH im Median normale Befunde für alle vier Patientengruppen. Bis auf die Gruppe der weiblichen Peritonealdialysepatienten ist diese Aussage auch statistisch signifikant. Für diese Gruppe wurden im zeitlichen Verlauf der Studie zunächst Werte oberhalb des Referenzwertes im Ausgangsbefund, im ersten und im zweiten Quartal gefunden, gefolgt von einem signifikanten Abfall im dritten Quartal in den Referenzbereich.

In der Literatur wurden ebenfalls normwertige STH-Befunde z.B. von Rudolf et al. [118] und Diez et al. [30] beschrieben. Holzer et al. [58] ermittelten einen Wert von 4,2 ng/ml, geben ihn aber als erhöht an.

Der Normwertvergleich bezieht sich in der vorliegenden Arbeit auf den vom Labor angegebenen oberen Referenzwert für basales STH. Ein Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen erfolgte nicht.

In einigen Studien [21; 39; 100; 142], die unter Einschluss gesunder Kontrollpersonen durchgeführt wurden, werden wie bei den Kontrollpersonen auch für Niereninsuffiziente STH-Werte innerhalb des Referenzbereichs angegeben. Allerdings haben die niereninsuffizienten Patienten erhöhte Werte gegenüber der Kontrollgruppe, wie es bei Niereninsuffizienz in Lehrbüchern angegeben wird [64; 115]. Diese Feststellung muss bei der Interpretation der im Referenzbereich befindlichen Befunde in der vorliegenden Arbeit beachtet werden.

Als Ursache für erhöhte STH-Spiegel werden in der Literatur höhere Pulsationsfrequenz der Hormonausschüttung [66; 142], verminderte negative Rückkopplung am Hypothalamus wegen geringerer Spiegel an freiem IGF-1 [39] und verminderte Clearance des STH [42; 64; 66; 142] angegeben. Es wird aber auch normale oder verminderte Pulsatilität beschrieben, wobei dann hauptsächlich die verminderte Clearance für die erhöhten STH-Werte verantwortlich gemacht werden [32].

Die Einzelwerte bei Bestimmung "basaler" STH-Konzentrationen sind allerdings immer kritisch zu werten, da durch die Pulsatilität der Ausschüttung beim Gesunden etwa aller zwei Stunden ein Peak erscheint und STH zwischen den Peaks in kaum messbarer Konzentration vorliegt [31]. Zur Beurteilung der STH-Sekretion sollte ein Tagesprofil erstellt werden, das mit Hilfe mathematischer Modelle (AUC - area under the curve) vergleichbarere Ergebnisse liefert.

Zudem liegt STH in mehreren Isoformen unterschiedlicher biologischer Aktivität vor. Die zumeist verwendeten Immunoassays zeigen jedoch eine Kreuzreagibilität mit verschiedenen Isoformen [6; 103]. Insbesondere im Zustand der Urämie mit vielfältigen Veränderungen der normalen Stoffwechselforgänge ist das vermehrte Auftreten der STH-Isoformen zu vermuten, so dass STH-Bestimmungen mit handelsüblichen Testkits eventuell nicht vergleichbar sind. Entsprechende Ergebnisse wurden aber nach eigener Literaturrecherche bisher nicht veröffentlicht.

Der STH-Vergleich vor/nach Dialysebeginn zeigt in der vorliegenden Arbeit für alle Patientengruppen einen Abfall nach Einsetzen der Nierenersatztherapie. Signifikant ist der Abfall nur für männliche Hämodialysepatienten. Für weibliche Peritonealdialysepatienten konnte ein signifikanter Abfall im Verlauf der Behandlung nachgewiesen werden. In der

vorliegenden Arbeit kann somit ein Einfluss der Nierenersatztherapie auf die STH-Serumspiegel festgestellt werden.

Im Gegensatz dazu wiesen Arbeiten aus der Literatur keine Veränderungen im Verlauf der Behandlung nach [16; 102]. Bei Untersuchungen zur Eliminierung von STH während einer Behandlungssitzung (Hämofiltration bzw. Hämodialyse) konnte im Ultrafiltrat/Dialysat kein STH nachgewiesen werden und die Serumhormonspiegel wurden nicht verändert [97; 126]. Erklärt wird dieser Umstand durch die Bindung des STH an sein Bindungsprotein, das die Dialysemembran nicht passieren kann. Studien darüber, inwieweit sich bei der STH-Eliminierung Low-Flux- von High-Flux-Membranen unterscheiden, wurden in der Literatur nicht gefunden. Auch in der vorliegenden Arbeit kann dazu keine Aussage gemacht werden.

Kagan et al. [73] konnten bei CAPD-Patienten STH in geringer Menge im Peritonealdialysat nachweisen, wie auch bei den Peritonealdialysepatienten dieser Arbeit. Nach Kagan et al. wurden im Langzeitverlauf der Dialysetherapie die Serumspiegel davon jedoch nicht beeinflusst, wohingegen in der vorliegenden Arbeit bei weiblichen Peritonealdialysepatienten ein Abfall nachgewiesen werden konnte. Allerdings waren die in der Studie von Kagan et al. untersuchten Patienten im Mittel ca. zwanzig Jahre älter als unsere Patienten. Ob das Alter einen Einfluss auf die Veränderung von STH im Verlauf der Nierenersatztherapie hat, insbesondere in Hinblick auf die im Alter physiologischerweise fallenden STH-Spiegel, bedarf jedoch weiterer Klärung.

Die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesenen höheren STH-Werte für Frauen gegenüber Männern sowohl bei Hämodialyse als auch bei Peritonealdialyse decken sich mit Literaturangaben für Gesunde [26; 100]. Entsprechende Angaben bei Niereninsuffizienz wurden allerdings nicht gefunden.

Ein Grund für höheres STH bei Frauen, die infolge des Östrogeneinflusses erniedrigten IGF-1-Spiegel, kann in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht immer nachvollzogen werden, da bei Peritonealdialyse Frauen höhere IGF-1-Werte als Männer aufweisen. Bei Hämodialyse sind die IGF-1-Werte der Frauen niedriger als die der Männer. Jedoch sind die Unterschiede nicht signifikant. Eventuell spielt in der Urämie die verminderte biologische Aktivität von IGF-1 eine Rolle, die zur geringeren Suppression von STH führt. Ob diese These die Unterschiede bei STH zwischen Geschlechtern erklären kann, müsste jedoch durch weitere Analysen der Bindungshormone, der biologischen Aktivität der beteiligten Hormone und deren Interferenzen, sowie möglicher spezifischer Urämietoxine gegen IGF untersucht werden.

Beim Vergleich der Dialyseverfahren werden in der Literatur höhere STH-Spiegel bei Hämodialyse gegenüber Peritonealdialyse beschrieben [115]. Kagan et al. [73] geben in ihrer Arbeit einen Überblick über die Ergebnisse mehrerer Studien, die basale STH-Spiegel

zwischen Hämodialyse und Peritonealdialyse vergleichen. Bei keiner der sechs angegebenen Studien wurde ein signifikanter Unterschied gefunden. Die Autoren selbst fanden signifikant höhere STH-Spiegel bei Hämodialysepatienten gegenüber CAPD-Patienten und Kontrollpersonen.

Das kann in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Mit Peritonealdialyse behandelte Patienten haben im Median höhere STH-Werte als mittels Hämodialyse behandelte. Der Unterschied ist für Frauen signifikant, für Männer nicht. Erklärbar sind diese Unterschiede mit der unterschiedlichen Ausgangsbasis. Peritonealdialysepatienten haben höhere Vordialysewerte für STH als die entsprechenden Hämodialysepatienten.

Iglesias et al. [63] wiesen ebenso signifikant erhöhte STH-Spiegel für Peritonealdialyse gegenüber Hämodialyse nach. Sie vermuten eine verminderte STH-Clearance und eine verstärkte STH-Resistenz bei Peritonealdialyse als Ursache.

Nach Literaturangaben werden neben den durch die Dialysetherapie unbeeinflussten Serumspiegeln auch gestörte STH-Funktionstests (z.B. insulininduzierte Hypoglykämie) im Behandlungsverlauf kaum gebessert [111; 116].

Bei direkter Stimulation durch GHRH ist die STH-Ausschüttung in der Urämie jedoch wenig verändert und es kommt zur überschießenden und verlängerten Antwort [30; 112].

Für IGF-1 wurden in der vorliegenden Arbeit für alle Patientengruppen erhöhte Werte gegenüber dem Mittelwert des Referenzbereichs nachgewiesen, die auch bis auf weibliche Hämodialysepatienten signifikant sind. In einer Literaturveröffentlichung wurden diese Ergebnisse ebenso beschrieben [63]. Meist werden in der Literatur allerdings normale bis allenfalls leicht erhöhte, aber auch erniedrigte Serumspiegel trotz erhöhter STH-Werte angegeben [9; 31; 66; 90; 121; 137; 136]. Wenn die Konzentration des freien, biologisch aktiven IGF-1 bestimmt wird, werden erniedrigte Werte [39] oder unveränderte Spiegel [109] gefunden.

Ursache dafür ist zum einen die STH-Resistenz in der Urämie, die zur verminderten Expression des IGF-1-Gens in der Leber führt [66; 121]. Aber auch erhöhte Serumkonzentrationen der IGF-Bindungsproteine-1, -2 und -4, die als Inhibitoren des IGF-1 gelten, bedingen eine verminderte IGF-1-Aktivität [14; 39; 59; 66]. Weiterhin wird auch IGFBP-3 erhöht bei Niereninsuffizienz gemessen, jedoch kommt diese Elevation vorwiegend durch die vermehrte Bildung des niedermolekularen Teils des Bindungsproteins zustande [39; 109], was zu einer starken Bindung des IGF-1 führt. Der Anteil des freien, biologisch aktiven IGF-1 ist dadurch vermindert [14; 39]. Das konnte durch Bioassays, welche die Sulfataufnahme in Knorpel unter IGF-Einfluss bestimmen, bestätigt werden [13; 66]. Die

Bindungsproteine weisen zudem eine höhere Affinität zu IGF-1 auf als der IGF-1-Rezeptor im Zielgewebe, was zu einer kompetitiven Hemmung der IGF-1-Wirkung führt [137; 136].

Aus den Serum- und Dialysatproben der Patienten der vorliegenden Arbeit wurde auch IGFBP-3 bestimmt. Der Median der Werte wurde bei allen Patientengruppen jeweils oberhalb des Referenzbereichs ermittelt (Referenzbereich 1,7-4,0; Median 2,7; Gruppen: m PD 5,8; w PD 5,5; m HD 5,6; w HD 6,1 jeweils µg/ml). Das deckt sich mit den Aussagen aus der Literatur [14; 39; 59; 66].

Inwieweit erhöhte Spiegel der ALS, als hochmolekularer Bestandteil des IGF-1-Bindungsproteins, die ermittelten IGF-1-Werte beeinflussen, muss derzeit spekulativ bleiben, da es dazu weder in der vorliegenden Arbeit noch in der Literatur Untersuchungsergebnisse gibt. Jedoch kann eine Bedeutung vermutet werden, da die ALS mit einem Molekulargewicht von 85 kD durch Dialyseverfahren nicht entfernt wird und somit ein Akkumulationseffekt auch für IGF-1 auftreten kann.

Bei niereninsuffizienten Kindern werden normale bis erhöhte IGF-1-Werte gemessen, die Bindungsproteine sind ebenso wie beim Erwachsenen erhöht [13; 106; 105; 114; 140]. Die IGF-1-Aktivität ist deutlich vermindert [70]. Für IGFBP-1 und -2 wurde eine signifikante inverse Korrelation mit der standardisierten Wachstumshöhe festgestellt [106; 105].

Schließlich wurde nachgewiesen, dass Unterernährung zu verminderter IGF-1-Bildung führt, wobei Patienten mit zunehmender chronischer Niereninsuffizienz durch Inappetenz, Azidose und Katabolismus häufig an einer deutlichen Mangelernährung leiden. Zur Abschätzung des Ernährungsstatus werden häufig die Serumkonzentrationen von Albumin und Transferrin verwendet [54]. Mit der Serumkonzentration von IGF-1 [65] oder zusätzlich mit dem Verhältnis von IGF-1 zu IGFBP-1 [88; 127] konnten weitere aussagefähige Parameter ermittelt werden. Ein IGF-1-Wert von 300 ng/ml stellt nach Jacob et al. [65] die Grenze zwischen Unter- und ausreichender Ernährung bei Dialysepatienten dar, wobei höhere Werte eine ausreichende Ernährung kennzeichnen.

Qureshi et al. [107] untersuchten den Ernährungsstatus von Hämodialysepatienten. Es erfolgte eine Unterteilung in Gruppen mit normaler, reduzierter und schlechter Ernährungssituation. Die Autoren fanden signifikante Unterschiede der IGF-1-Konzentrationen zwischen diesen Gruppen, wobei die niedrigsten Werten bei schlechtem Ernährungsstatus gefunden wurden. Normal ernährte Patienten wiesen ähnliche Werte (221 ng/ml) wie die gesunden Kontrollpersonen auf. Die beiden anderen Patientengruppen hatten Mittelwerte von 160 ng/ml und 131 ng/ml. Die Autoren stellten in ihrer Untersuchung eine bessere Korrelation von IGF-1 als von Albumin mit dem Ernährungsstatus fest.

Wenn also bei den Patienten der vorliegenden Arbeit Werte für IGF-1 über dem Mittelwert des Referenzbereichs (187 ng/ml) gefunden wurden, kann daraus ein guter

Ernährungsstatus abgeleitet werden. Die 300 ng/ml-Grenze wird jedoch im Median von keiner Gruppe überschritten. Weibliche Peritonealdialysepatienten haben mit 270 ng/ml den höchsten Median. Allerdings liegen nur wenige Werte über dem Grenzwert von 300 ng/ml (m PD: 29,1%, w PD: 32,8%, m HD: 12,5%, w HD: 5,1%).

Ob allerdings die gewählte Grenze von 300 ng/ml verallgemeinernd auch für größere Populationen zutreffend ist, muss dahingestellt bleiben, da sie das Ergebnis lediglich einer veröffentlichten Studie [65] darstellt. Qureshi et al. [107] konnten zum Beispiel auch bei Werten von 221 ng/ml eine gute Ernährungssituation nachweisen.

Es ist bekannt, dass gerade Peritonealdialysepatienten meist eine schlechtere Ernährungssituation als Hämodialysepatienten aufweisen. Das kann zunächst an den größeren, methodenbedingten Eiweißverlusten liegen. Es wird aber auch ein früher einsetzendes Sättigungsgefühl durch Glukoseresorption aus dem Dialysat und durch erhöhten intraperitonealen Druck vermutet, das zur verminderten oralen Proteinaufnahme beiträgt [53].

Majidan et al. [93] untersuchten bei Hämodialysepatienten Beziehungen zwischen verschiedenen Faktoren, die für die Beurteilung der Ernährungssituation eine Bedeutung haben können (Albumin, Kreatinin, BMI, endogenes Erythropoietin, IGF-1, Parathormon, Leptin, Testosteron). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass höhere Konzentrationen an endogenem Erythropoietin, IGF-1 und Testosteron mit einer besseren Prognose bei Hämodialysepatienten verknüpft sein können. Albumin kann zwar auch den Ernährungsstatus ausdrücken (Anstieg durch höhere Eiweißzufuhr), ist aber auch ein negatives Akute-Phasen-Protein, das bei Entzündungen erniedrigt und somit nicht nur vom Ernährungszustand abhängig ist.

Lu et al. [90] untersuchten noch nicht dialysepflichtige niereninsuffiziente Patienten und fanden, dass IGF-1 mit Kreatinin und mit Harnstoff negativ und mit der Kreatininclearance und mit Transferrin positiv korreliert ist. Für Albumin wurde keine signifikante Korrelation nachgewiesen. Die IGF-1-Werte waren im Studienverlauf zunächst deutlich erniedrigt (176 ng/ml). Unter Diät mit zusätzlicher Gabe von Ketosäuren kam es nach achtwöchiger Therapie zu einem deutlichen Anstieg (310 ng/ml). Diese Befunde zeigen die Abhängigkeit der hormonellen Veränderungen vom Grad der Niereninsuffizienz. Sie zeigen aber auch eine Möglichkeit, den Zustand einer durch eiweißreduzierte Kost bedingten Unterernährung in der Prädialysephase zu überwinden. Auch in dieser Veröffentlichung besitzt IGF-1 die Funktion eines Markers zur Abschätzung des Ernährungsstatus.

Wie bereits bei der Diskussion der STH-Befunde erwähnt, haben in der vorliegenden Arbeit Frauen einen höheren IGF-1-Spiegel als Männer bei Peritonealdialyse und einen niedrigeren bei Hämodialyse. Allerdings sind die Unterschiede nicht signifikant. Vergleiche zwischen

niereninsuffizienten Frauen und Männern hinsichtlich der IGF-1-Spiegel wurden in der Literatur nicht gefunden. Gesunde Frauen haben durch Einfluss der Östrogene niedrigere IGF-1-Konzentrationen als gesunde Männer. In der Urämie kommt es eventuell zu einer Angleichung der IGF-1-Spiegel zwischen den Geschlechtern durch gleichzeitig gestörte Sexualhormonregelkreise. Das ist jedoch spekulativ, da hierzu keine Daten vorliegen.

Weiterhin haben weibliche Peritonealdialysepatienten die höchsten STH-Werte. Da IGF-1 STH-abhängig gebildet wird, kann das die resultierenden höchsten Spiegel bei dieser Gruppe trotz der bekannten STH-Resistenz in der Urämie erklären. Aus Studienveröffentlichungen über Behandlung mit rekombinantem STH ist bekannt, dass supraphysiologische Dosen die Resistenz durchbrechen können [148].

Unterschiede innerhalb der beiden Peritonealdialysegruppen könnten aber auch wie folgt erklärt werden: Bei der Behandlung mit Peritonealdialyse können die Patienten nach ihren peritonealen Membraneigenschaften (high, high average, low average und low transporter) eingeteilt werden [48]. Kang et al. [76] stellten eine enge Beziehung zwischen den Membraneigenschaften und den IGF-1-Serumkonzentrationen bei Untersuchung der einzelnen Gruppen fest. High transporter haben die niedrigsten und low transporter die höchsten IGF-1-Spiegel. Der Grund dafür konnte nicht eindeutig erklärt werden. Zum einen könnte man bei Patienten mit high transporter Peritoneum einen höheren IGF-1-Verlust vermuten, da bei diesen Patienten auch die Proteinpermeabilität erhöht ist. Die Autoren halten jedoch die Arbeit von Kagan et al. [74] entgegen, nach welcher der peritoneale Verlust den Serumspiegel von IGF-1 nicht beeinflusst. Zum anderen führen sie die schlechtere Ultrafiltrationsleistung der high transporter an, die zu einer Hämodilution führen kann. Weiterhin bedingt die rasche Glukoseaufnahme durch das Peritoneum bei high transporter ein eher einsetzendes Sättigungsgefühl, das die nutritive Proteinaufnahme verringert und zur Mangelernährung führt. Keiner der Gründe konnte bei Auswertung weiterer Parameter bestätigt werden. Jedoch ist die schlechtere Überlebensprognose der Patienten mit high transporter Peritoneum eine allgemein akzeptierte Annahme, wie die Autoren bemerken. Abschließend stellen sie fest, dass high transporter Patienten ein höheres Risiko zur Mangelernährung aufweisen.

In der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen bezüglich der peritonealen Transporteigenschaften nicht berücksichtigt, weshalb eine differenzierte Betrachtung unter Einbeziehung der Transporter-Gruppen nicht erfolgte.

Beim Vergleich der Dialyseverfahren wurden in der vorliegenden Arbeit signifikant höhere IGF-1-Werte bei Peritonealdialyse gegenüber Hämodialyse nachgewiesen. In der Literatur beschäftigte sich eine Arbeit auch mit diesem Vergleich. Iglesias et al. [63] konnten jedoch keine Unterschiede zwischen Peritonealdialyse und Hämodialyse nachweisen.

Bekannt ist der modulierende Einfluss der IGFBP-3-Spiegel auf IGF-1. Hohe IGFBP-3-Spiegel bedeuten eine starke IGF-1-Bindung mit verminderter biologischer Aktivität. Der Anteil des freien IGF-1 sinkt. Das Gesamt-IGF-1 wird aber erhöht gemessen [14; 39]. Die IGF-1-Werte der vorliegenden Arbeit sind Gesamt-IGF-1-Werte. Werden nun IGF-1- und IGFBP-3-Spiegel miteinander verglichen, findet man die höchsten IGF-1-Werte zusammen mit den niedrigsten IGFBP-3-Werten (weibliche Peritonealdialysepatienten) und die niedrigsten IGF-1-Werte zusammen mit den höchsten IGFBP-3-Werten (weibliche Hämodialysepatienten). Eine Korrelation zwischen hohen IGFBP-3-Spiegeln und erhöhten IGF-1-Spiegeln ist in der vorliegenden Arbeit also nicht nachweisbar. Andererseits bedeutet das aber auch, dass der Anteil des freien IGF-1 bei weiblichen Peritonealdialysepatienten höher als bei den weiblichen Hämodialysepatienten sein muss. Wird zusätzlich der Quotient aus IGF-1 und IGFBP-3 gebildet, können für Peritonealdialysepatienten signifikant höhere Werte gegenüber Hämodialysepatienten bestimmt werden. Der Quotient aus IGF-1 und IGFBP-3 kann als Maß der Sättigung des Bindungsproteins betrachtet werden. Höhere Werte bedeuten dann einen erhöhten Anteil an freiem IGF-1.

Somit können für Peritonealdialysepatienten sowohl höhere Gesamt-IGF-1-Werte nachgewiesen werden, als auch höheres freies IGF-1 angenommen werden. Wird IGF-1 als Marker einer adäquaten Ernährung herangezogen, kann geschlussfolgert werden, dass in der vorliegenden Arbeit Peritonealdialysepatienten einen besseren Ernährungsstatus besitzen als Hämodialysepatienten und dass diese Besserung im Verlauf der Nierenersatztherapie eingetreten ist, da sich die Ausgangsbefunde vor Dialysebeginn nicht signifikant unterschieden. Demgegenüber wird in der Literatur bei Peritonealdialyse eher von einer schlechteren Ernährungssituation ausgegangen [53].

Beim Vergleich der IGF-1-Werte vor und nach Beginn der Dialysebehandlung werden in der vorliegenden Arbeit höhere Werte nach Einleitung der Dialysetherapie bei den beiden weiblichen Patientengruppen nachgewiesen. Die beiden männlichen Patientengruppen haben niedrigere Werte nach Dialysebeginn. Diese Befunde können ebenso als Änderung des Ernährungsstatus interpretiert werden, wobei Frauen eine Tendenz zur Besserung zeigen, Männer eher eine Verschlechterung. Es besteht jedoch keine Signifikanz bei allen untersuchten Gruppen, so dass eine Schlussfolgerung nicht möglich ist.

Die in der Literatur angegebenen erhöhten basalen Insulinspiegel in der Urämie [32; 39; 46; 50; 79; 99; 115] können in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Für alle Patientengruppen lagen die Mediane der Insulinwerte über dem Mittelwert des Referenzbereichs, bei den beiden weiblichen Gruppen allerdings nicht signifikant.

Werden Peritonealdialyse und Hämodialyse miteinander verglichen, findet man keinen signifikanten Unterschied. Das ist insofern bemerkenswert, weil Peritonealdialysepatienten eine höhere tägliche Glukoseaufnahme als Hämodialysepatienten durch Resorption aus dem Peritonealdialysat aufweisen und zur Verstoffwechslung dafür mehr Insulin benötigen, wobei man erwarten könnte, dass dann auch die Insulinspiegel höher sind. Diesen Sachverhalt machen Iglesias et al. [63] für den Nachweis von höheren Insulinspiegeln bei Peritonealdialysepatienten in ihrer Arbeit verantwortlich. Sie schlussfolgern eine stärkere Insulinresistenz bei Peritonealdialyse- gegenüber Hämodialysepatienten.

In der Urämie ist eine Insulinresistenz der peripheren Gewebe (nicht jedoch der Leber) nachweisbar, die zu einer gestörten Glukosetoleranz führt [46; 115]. Die Oszillationsfrequenz der Ausschüttung ist reduziert, Nahrungsaufnahme führt aber zu deutlich verbreiterten und erhöhten Einzelpulsen. Demgegenüber sind beim fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 die Frequenz normal und die Amplitude vermindert [32]. Die Ursachen für die Insulinresistenz in der Urämie sind noch nicht vollständig geklärt. Die Bindung am Rezeptor ist nicht eingeschränkt, jedoch ist der weitere Ablauf der Glukoseaufnahme in die Zelle gestört. Verantwortlich dafür können unter anderem carbamylierte Proteine und Aminosäuren sein, wie es von Kraus et al. [82] für N-Carbamyl-Asparagin nachgewiesen wurde.

Eine mögliche andere Auswirkung der Insulinresistenz bei Niereninsuffizienz beschreiben Iglesias et al. [61] in ihrer Arbeit über das Verhältnis von Insulin und IGFBP-1 bei Peritonealdialysepatienten. Bei Gesunden sind die Spiegel von Insulin und IGFBP-1 negativ korreliert [24]. In ihrer Arbeit fanden Iglesias et al. bei den niereninsuffizienten Patienten erhöhte Werte für Insulin und für IGFBP-1, so dass trotz hoher Insulinspiegel (>25 mU/l) keine Suppression des IGFBP-1 erfolgte. Eine Bedeutung hat diese Tatsache auch in Hinblick auf die verminderte Wirksamkeit von IGF-1 durch erhöhte Spiegel seiner Bindungsproteine.

Eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels nach begonnener Dialysetherapie wird beschrieben, jedoch kann weder bei Hämodialyse noch bei Peritonealdialyse eine Normalisierung wie beim Gesunden erreicht werden [50; 82; 115].

Lindholm und Karlander [89] untersuchten den Glukosestoffwechsel Niereninsuffizienter vor und drei bzw. zwölf Monate nach Einleitung der CAPD-Behandlung. Vor Dialysebeginn war die Glukosetoleranz gegenüber Gesunden vermindert, Blutzucker- und Insulinspiegel aber nicht verschieden. Die Autoren konnten keine Besserung der Glukosetoleranz und keine Änderung der Insulinspiegel während der Nierenersatztherapie nachweisen.

Mak [94] verglich Hämodialyse und Peritonealdialyse (CCPD) in ihrem Einfluss auf den Glukosestoffwechsel. Ausgangsbefund waren erhöhte Nüchternblutzuckerwerte, normale

Insulinspiegel und verminderte Glukosetoleranz bei den Niereninsuffizienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Nach dreimonatiger Therapie mit der jeweiligen Dialyseform hatten beide Gruppen eine gesteigerte Glukoseverwertung, dabei die Peritonealdialysegruppe eine bessere als die Hämodialysegruppe. Als Erklärung wird vornehmlich die bessere Clearance des Peritoneums für Mittelmoleküle gegenüber dem Hämodialysator angegeben, wenn unterstellt wird, dass Urämietoxine im Mittelmolekülbereich (1.000 bis 2.000 Dalton) die Glukoseverwertung durch Insulin behindern, was McCaleb et al. [98] an Rattenadipozyten nachweisen konnten.

Marumo et al. [96] fanden nach Arginininfusion sowohl bei Hämodialysepatienten als auch bei noch nicht dialysepflichtigen Niereninsuffizienten höhere Werte für Glukose und Insulin als bei gesunden Kontrollpersonen. Der Abfall der beiden Substanzen im Blut war bei beiden Patientengruppen zudem verzögert gegenüber der Kontrolle. Ein Unterschied zwischen Dialyse- und Prädialysepatienten wurde jedoch nicht nachgewiesen. Die Autoren schlussfolgern, dass die gestörte Glukosetoleranz durch Hämodialyse nicht gebessert wird.

Insulin vermittelt aber auch anabole Effekte durch Stimulierung der Proteinsynthese. Ursache dafür könnte die nahe strukturelle Verwandtschaft von Insulin- und IGF-Rezeptoren sein. Insulin und IGF können beide jeweils am eigenen und am fremden Rezeptor metabolische und mitogene Effekte in der Zelle auslösen. Die genauen Voraussetzungen für die Aktivierung der jeweils entsprechenden Mediatorokaskaden nach Rezeptoraktivierung werden zur Zeit erforscht [28].

Bedeutung hat die mitogene Wirkung des Insulins für die Nierenersatztherapie mittels Peritonealdialyse. Zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels kann der glukosehaltigen Dialysierflüssigkeit Insulin zugesetzt werden. Selgas et al. [125] konnten experimentell an Mausfibroblasten nachweisen, dass Peritonealdialysat mit Insulin mitogene Aktivität zeigt. Beim Menschen könnte das zur Proliferation des Peritonealepithels mit konsekutiver Peritoneumverdickung und verminderter Dialyseleistung führen.

Die Stimulierung der Proteinsynthese durch Insulin wird in der Urämie weniger beeinflusst als der Glukosestoffwechsel. Lim et al. [87] untersuchten die anabolen Effekte des Insulins an Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz, an Hämodialysepatienten und an gesunden Kontrollpersonen durch Insulin- und Aminosäureinfusion und fanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen. Lim und Kopple [86] wiesen nach Aminosäureinfusion mit Insulin die normalen anabolen Effekte des Insulins auch in der Niereninsuffizienz nach. Beaumont et al. [8] infundierten essentielle L-Aminosäuren und konnten bei Niereninsuffizienten eine Metabolisierung wie bei Gesunden nachweisen, die beim Niereninsuffizienten durch höhere endogene Insulin- und STH-Spiegel erreicht wurde.

Der gestörte Insulinmetabolismus wird, neben anderen Faktoren, auch für die hohe Prävalenz der Arteriosklerose bei niereninsuffizienten Patienten verantwortlich gemacht. Einerseits fördert die postprandiale Hyperglykämie infolge der gestörten Glukosetoleranz das Arterioskleroserisiko, andererseits führt der Hyperinsulinismus zu einer Hypertriglyzeridämie, die wiederum in der Pathogenese der Arteriosklerose diskutiert wird [99].

Im Verlauf der Dialysebehandlung werden in der Literatur keine wesentlichen Veränderungen der Insulinspiegel beschrieben, weder für Hämodialyse [97], noch für Peritonealdialyse [50].

David et al. [27] untersuchten Insulinkonzentration und Glukosetoleranz bei Hämodialysepatienten, die über neun Monate mittels Hämofiltration behandelt wurden. Gegenüber Kontrollpatienten unter Hämodialyse besserte sich die Glukoseverwertung nach fünf Monaten. Die Autoren führten das vorwiegend auf die stärkere Eliminierung von Urämietoxinen im Molekulargößerenbereich 500 bis 1.500 Dalton zurück. Nach neun Monaten kam es unerklärlicherweise jedoch wieder zum Anstieg dieser Substanzen mit gleichzeitiger Verschlechterung der Glukosetoleranz. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass sich die Seruminsulinspiegel im gesamten Beobachtungszeitraum nicht wesentlich änderten.

In der vorliegenden Arbeit fallen die Insulinmediane im Verlauf der Dialysetherapie bei den männlichen Hämodialysepatienten im vierten Quartal signifikant bis unter den Mittelwert des Referenzbereichs ab. Bei den anderen Patientengruppen wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden. Werden die Werte vor mit allen nach Dialyseeinleitung verglichen, ergibt sich für keine Gruppe ein signifikanter Unterschied.

In der Literatur werden zwar vorwiegend unveränderte Insulinspiegel angegeben, jedoch fallen Funktionstests des Glukosestoffwechsels sehr variabel aus. Bei weiterführenden Analysen sollten auch Untersuchungen zur Insulinsensitivität und –wirksamkeit durchgeführt werden.

Die Hyperprolaktinämie bei Niereninsuffizienz ist lange bekannt [11; 18; 41; 58; 62; 80; 100; 124; 129; 142]. Auch die Daten der vorliegenden Arbeit bestätigen das, da für alle Patientengruppen signifikant erhöhte Prolaktinspiegel ermittelt wurden.

Als Ursache der Hyperprolaktinämie in der Urämie wird eine verlängerte Plasmahalbwertszeit durch verminderte Clearance angegeben [41; 142]. Aber auch erhöhte Sekretionsraten gegenüber Gesunden durch höhere Burstfrequenz und größere Amplituden der Ausschüttung werden diskutiert [142]. Biasioli et al. [11; 10] beschreiben ein Schwinden des zirkadianen Rhythmus der Prolaktinausschüttung. Sie stellen eine positive Korrelation zwischen Höhe der Prolaktinwerte und der Kreatininhöhe fest.

Stimulationstests für Prolaktin fallen in der Niereninsuffizienz pathologisch aus. Nach TRH-Gabe wurden verminderte Sekretionspeaks aber eine längerdauernde Prolaktinerhöhung gegenüber gesunden Kontrollpersonen gefunden [2; 41; 55; 62; 135; 139]. Als Ursachen werden eine verminderte Sensitivität der Prolaktinzellen in der Hypophyse [124] bzw. ein gestörter Feedback-Mechanismus [11] vermutet.

Milkov et al. [100] beschreiben bei Niereninsuffizienz eine Angleichung der bei Gesunden bekannten Unterschiede der Prolaktinspiegel zwischen Frauen und Männern. Das kann in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, da Frauen weiterhin signifikant höhere Prolaktinwerte als Männer aufweisen.

Beim Vergleich der Prolaktinspiegel zwischen den Dialyseverfahren werden in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse beschrieben. Kagan et al. [72] fanden höhere Prolaktinwerte bei Patienten mit Peritonealdialyse im Vergleich zu Hämodialyse. Allerdings war die in dieser Studie gemessene Bioaktivität des Prolaktins nicht signifikant verschieden zwischen den Dialyseverfahren. Olgaard et al. [102] wiesen ebenfalls höhere Prolaktinspiegel bei Peritonealdialysepatienten nach. Castro et al. [19] und Rodger et al. [116] konnten keine Unterschiede bei Prolaktin zwischen den beiden Dialyseverfahren feststellen.

In der vorliegenden Arbeit wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Peritonealdialyse und Hämodialyse nachgewiesen, weder bei Frauen, noch bei Männern.

Bei Vergleich der Prolaktinwerte vor und nach Dialysebeginn waren für alle Patientengruppen keine signifikanten Veränderungen der Spiegel nachweisbar, obwohl für weibliche Hämodialysepatienten ein Abfall des Prolaktins auf 47% des Ausgangswertes festgestellt wurde.

Auch im Studienverlauf gab es keine signifikanten Unterschiede der Serumprolaktinmediane je Quartal bei drei Patientengruppen. Für weibliche Peritonealdialysepatienten wurde ein signifikanter Anstieg im vierten Quartal verglichen mit dem Ausgangswert festgestellt. Neben einer möglichen, in ihrer Ursache unbekanntem erhöhten Prolaktinsekretion könnte dieser Anstieg auch Folge einer verschlechterten peritonealen Dialyseleistung sein. Es wurde zwar auch deutlich vermehrt Prolaktin im Dialysat im vierten Quartal nachgewiesen, aber die Eliminierungsrate unterscheidet sich nicht von den Vorquartalen. Für eine adäquate Dialyse sollte die Eliminierungsrate mit höheren Serumspiegeln ansteigen. Kagan et al. [72] konnten diesen Zusammenhang für Prolaktin nachweisen.

Olgaard et al. [102] untersuchten dialysepflichtige Frauen und konnten weder bei Hämodialyse noch bei Peritonealdialyse Unterschiede im Verlauf feststellen. Auch Kagan et al. [72] fanden keine Änderungen des Prolaktins im Verlauf der Dialysebehandlung. Shimamoto et al. [126] konnten bei Hämodialysepatienten kein Prolaktin im Ultrafiltrat

nachweisen, so dass hier von einer ungenügenden Entfernung ausgegangen werden kann, allerdings wurde keine vergleichende Untersuchung zur Peritonealdialyse durchgeführt.

Zur Behandlung der Hyperprolaktinämie können Dopaminagonisten eingesetzt werden. Bommer et al. [15] gaben Bromocriptin und fanden unter Therapie reduzierte Prolaktinspiegel, die mit einer Verbesserung der Sexualfunktionen einhergingen. Als eine bekannte Nebenwirkung des Bromocriptins trat jedoch vermehrt Hypotension auf. Blutdruckabfall sollte insbesondere bei Hämodialysepatienten vermieden werden, da neben dem erhöhten kardiovaskulären Risiko dieser Patienten auch Komplikationen am arterio-venösen Gefäßzugang auftreten können. Bessere Erfahrungen wegen geringerer Nebenwirkungsrate werden bei der Behandlung der Hyperprolaktinämie mit Cabergolin angegeben [23]. Allerdings gibt es in der Literatur keine Berichte über die Behandlung von urämischen Patienten mit dieser Substanz.

Es ist bekannt, dass bei Niereninsuffizienz erhöhte Prolaktinspiegel im Zusammenhang mit Zinkmangel auftreten und der Zinkmangel neben weiteren Ursachen für die Hyperprolaktinämie verantwortlich gemacht wird [20]. Deshalb wurde versucht, die Hyperprolaktinämie mittels Zinksubstitution zu behandeln. Die Erfolge waren unterschiedlich. Mahajan et al. [91] berichteten über eine erfolgreiche Therapie, wohingegen Travaglini et al. [139] zwar verbesserte Zinkspiegel, jedoch keine Änderung der basalen und stimulierten Prolaktinspiegel fanden.

Zur erfolgreichen Behandlung der Hyperprolaktinämie bei Niereninsuffizienten scheint nur die Nierentransplantation zu führen [119; 134].

Beim Vergleich der Hormonspiegel von Dialysat und Serum der Peritonealdialysepatienten werden für alle untersuchten Hormone in der vorliegenden Arbeit statistisch signifikant geringere Spiegel im Peritonealdialysat nachgewiesen. In der Literatur beschäftigen sich nur wenige Arbeiten mit dem Thema.

Untersuchungen haben gezeigt, dass die peritoneale Clearance nur vom Molekulargewicht der entsprechenden Substanz abhängig ist. Kleinere Moleküle haben eine größere Clearance als größere. Geschlecht, Alter oder Anzahl der Peritonitisepisoden haben keinen Einfluss. Im zeitlichen Verlauf innerhalb einer Verweildauer der Dialysierflüssigkeit gibt es Unterschiede in der Kinetik einzelner Substanzen, die aber ebenso nur vom Molekulargewicht dieser Substanz abhängig sind [71].

In der bereits erwähnten Arbeit von Kagan et al. [73] untersuchten die Autoren den peritonealen Verlust von STH und seinem Bindungsprotein. Sie fanden für STH einen Wert zwischen 0,1% und 0,24% der zuvor berechneten täglichen STH-Sekretionsrate. Außerdem wurde eine starke positive Korrelation zwischen dem Serumspiegel und dem berechneten

peritonealen Massentransferindex festgestellt. Das führte die Autoren zur Schlussfolgerung, dass STH das Peritoneum passiv durchdringt und die Eliminierung somit von der Höhe des Serumspiegels abhängig ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde für STH ein Dialysat/Serum-(D/S-)Verhältnis von 8,0% ermittelt. Ein direkter Vergleich dieses Wertes mit dem oben angegebenen peritonealen STH-Verlust ist sicherlich nicht möglich, da Kagan et al. zur Berechnung die STH-Sekretionsmenge eines ganzen Tages verwendeten, in der vorliegenden Arbeit jedoch nur die basalen Augenblickswerte einbezogen wurden. Zudem lagen die Dialysatwerte für STH in der vorliegenden Arbeit meist an der unteren Nachweisgrenze, so dass die Messwerte in der Randzone der Bestimmungsmethode liegen, was zu Verzerrungen bei der Berechnung abhängiger Variablen führen kann. Jedoch kann die von Kagan et al. angegebene Korrelation zwischen Serumwerten und peritonealen Verlust nachvollzogen werden, da Serum- und Dialysatwerte der Frauen eine signifikante Korrelation aufweisen, allerdings nicht die der Männer. Kagan et al. geben an, dass die peritonealen Verluste von STH dessen Serumspiegel nicht beeinflussen. Werden in der vorliegenden Arbeit die STH-Spiegel vor und nach Dialysebeginn verglichen, trifft das auch hier zu, da in beiden Peritonealdialysegruppen keine signifikanten Änderungen festgestellt wurden. Bei Auswertung der STH-Spiegel im Behandlungsverlauf gab es in der Gruppe der weiblichen Peritonealdialysepatienten allerdings einen signifikanten Abfall vom zweiten zum dritten Quartal von weit über dem Referenzbereich liegenden zu normalen Werten, so dass hier eine Normalisierung der zuvor pathologischen STH-Werte durch die Dialysebehandlung festgestellt werden kann.

Haffner et al. [49] ermittelten den STH-Verlust bei Kindern mit Peritonealdialysebehandlung. Auch sie verwendeten die tägliche STH-Sekretionsrate bei der Berechnung. Der ermittelte Wert war dabei mit 0,05% kleiner als der von Kagan et al. angegebene. Auch diese Zahlenangabe ist mit den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Werten nicht vergleichbar. Wichtig ist die Arbeit von Haffner et al. jedoch bei der Beurteilung der gemessenen STH-Werte im Dialysat. Die Autoren geben eine intraindividuelle Variation des täglichen STH-Verlustes von 65% an. Ergebnisse zur STH-Kinetik sollten deshalb hinsichtlich ihrer Validität kritisch hinterfragt werden.

Für IGF-1 geben Kagan et al. in einer weiteren Arbeit [74] ein Verhältnis von 4% zwischen Dialysat- und Serumspiegel an, dabei besteht jedoch keine Korrelation zwischen der Höhe der Dialysatwerte und der Höhe der Serumwerte.

Kale et al. [75] führten die Untersuchungen bei Kindern durch und fanden für IGF-1 etwa 10% des Serumspiegels im Dialysat. Van der Kamp et al. [140] bestimmten ebenfalls bei Kindern das D/S-Verhältnis mit 9,7%.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei Frauen höhere Werte für die IGF-1-Eliminierungsrate gefunden (13,0%), bei Männern ähnliche Werte wie in [74] (5,7%). Dieser Unterschied zwischen Frauen und Männern ist statistisch signifikant. Bei Männern besteht zudem eine signifikante Korrelation zwischen Serum- und Dialysatwerten. Für Frauen konnte wie in der Arbeit von Kagan et al. [74] keine Korrelation ermittelt werden. Eine Ursache für nicht korrelierende Befunde könnten die in der Urämie erhöhten Bindungsproteine für IGF-1 sein, indem sie einen konzentrationsabhängigen Transfer durch das Peritoneum verhindern. Allerdings haben weibliche Peritonealdialysepatienten für IGFBP-3 die niedrigsten Werte, so dass wegen geringerer IGF-1-Bindung die Dialysatwerte eher von den Serumwerten abhängig sein sollten als bei den Männern, die etwas höhere IGFBP-3-Werte aufweisen. Da das in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen wurde, müssen auch andere Faktoren eine Rolle spielen. Bei Frauen wurden signifikant höhere Eliminierungsraten für IGF-1 und auch für IGFBP-3 (gesamt: 5,0%; Männer: 2,9%; Frauen: 6,5%) nachgewiesen, so dass bei Frauen eine höhere Durchlässigkeit des Peritoneums für höhermolekulare Stoffe (IGFBP-3) und eventuell vorhandene aktive Transportmechanismen diskutiert werden müssen. Damit könnte eine alleinige Abhängigkeit der Eliminierungsrate vom Serumspiegel überdeckt werden. Weiterhin könnte man auch eine stärkere Bindung des IGF-1 an die weiteren, hier nicht bestimmten Bindungsproteine, bei Frauen vermuten. In der Literatur wurden keine Untersuchungen zum Verhältnis der IGF-1-Eliminierung zwischen Frauen und Männern veröffentlicht. Ob generell Unterschiede zwischen den Geschlechtern bestehen, oder ob sie in der vorliegenden Arbeit nur zufällig auftraten, bleibt hypothetisch.

Für Insulin wurden in der Literatur keine Arbeiten über die Eliminierung ins Peritonealdialysat gefunden. In der vorliegenden Arbeit ist lediglich auffällig, dass Insulin die höchste Eliminierungsrate aller untersuchten Hormone hat. Insulin hat im Vergleich zu den anderen Hormonen die kleinste Molekülmasse und kann deshalb das Peritoneum am besten durchdringen.

Kagan et al. [72] beschäftigen sich mit dem peritonealen Prolaktinverlust und stellen eine lineare Korrelation zwischen dem Serumspiegel und dem peritonealen Massentransfer, ähnlich dem Zusammenhang bei STH fest. Zahlenwerte, die mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichbar sind, werden nicht angegeben.

Die Eliminierungsraten der untersuchten Hormone ins Dialysat sind in der vorliegenden Arbeit bei Männern, bis auf STH, niedriger als bei Frauen. Signifikant sind diese Unterschiede nur für IGF-1. Eine mögliche Erklärung für die Differenz bei IGF-1 können unterschiedliche Transfereigenschaften des Peritoneums sein, da auch IGFBP-3 bei Frauen vermehrt ausgeschieden wird. Weibliche Peritonealdialysepatienten weisen zudem die

niedrigsten IGFBP-3-Spiegel im Serum auf. Deshalb könnte die höhere IGF-1-Eliminierung auch durch die verminderte Bindung des IGF-1 am Transportprotein erklärt werden (s.o.).

Bei Auswertung der Eliminierungsraten der Hormone im Studienverlauf werden für Frauen ähnliche Werte während der gesamten Behandlungsdauer ermittelt. Bei Analyse der Männergruppe hingegen nehmen die Eliminierungsraten aller Hormone mit zunehmender Studiendauer, zum Teil auch signifikant, ab. Die entsprechenden Spiegel der Hormone in Serum und Dialysat ändern sich, wie bereits erwähnt, jedoch nicht signifikant. Lediglich bei Insulin kann ein, allerdings nicht signifikanter, Abfall zu längeren Therapiezeiten hin beobachtet werden, so dass hier die geringeren Serumspiegel die verminderte peritoneale Eliminierung erklären können. Für die weiteren untersuchten Hormone müsste eine Abnahme der Clearanceleistung des Peritoneums diskutiert werden.

Einen ähnlichen Zusammenhang zwischen Dialysedauer und Abfall der Eliminierungsrate eines Hormons beschreiben Kagan et al. [73] für die peritoneale Clearance von STH. Sie geben dafür aber keine Gründe an.

Die Untersuchungen der Eliminierungsraten der einzelnen Hormone zeigen, bis auf den Vergleich zwischen STH und IGF-1, signifikante Unterschiede in der Höhe. Die größten Werte für Insulin sind durch seine im Vergleich mit den anderen untersuchten Hormonen kleinste Molekülmasse und seinen ungebundenen Transport im Blut erklärbar. Trotz ähnlicher Molekülmassen unterscheiden sich auch STH und Prolaktin in ihren Eliminierungsraten voneinander. Die geringere Eliminierung von STH gegenüber Prolaktin ist durch die Bindung des STH an sein Transportprotein erklärbar. Für STH wurde die geringste Eliminierungsrate aller untersuchten Hormone ermittelt. Auch bei IGF-1 kann der Einfluss von Transportproteinen festgestellt werden, da IGF-1 trotz kleinerer Molekülgröße in geringerem Maße als Prolaktin ausgeschieden wird. Der Unterschied in der Eliminierungsrate von IGF-1 zum ebenfalls gebunden zirkulierenden STH ist, wie bereits oben erwähnt, nicht signifikant.

Bei der Literaturrecherche wurden nur wenige Arbeiten gefunden, die Zusammenhänge zwischen den Serumkonzentrationen der in dieser Arbeit untersuchten Hormone beschreiben.

Caufriez et al. [21] wiesen eine positive Korrelation zwischen STH und IGF-1 bei Hämodialysepatienten nach. Sie kommen zu dem Schluss, dass die IGF-1-Synthese bei Niereninsuffizienten wie auch bei gesunden Kontrollpersonen weiterhin durch STH reguliert wird. Diese Aussage steht im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Arbeiten, die eine infolge der STH-Resistenz gestörte IGF-1-Synthese beschreiben [9; 31; 66; 90; 121; 137; 136]. In der vorliegenden Arbeit wurde eine geringe positive Korrelation zwischen STH und

IGF-1 nachgewiesen, so dass hier eine STH-vermittelte Bildung von IGF-1 durchaus vorhanden ist.

In einer experimentellen Arbeit von Fruchtman et al. [38] wurde neben der bekannten hemmenden Funktion von IGF-1 auf die STH-Ausschüttung auch eine Stimulation der Prolaktinsekretion durch IGF-1 beschrieben. Inwieweit dieser Mechanismus durch die Bedingungen der Urämie beeinflusst wird, kann nur spekuliert werden. In der vorliegenden Arbeit ist jedoch auffällig, dass bei männlichen Peritonealdialysepatienten eine signifikante negative Korrelation zwischen IGF-1 und Prolaktin nachgewiesen wurde. Das könnte zunächst bedeuten, dass in der Urämie die Stimulation von Prolaktin durch IGF-1 gestört ist. Allerdings sagen Korrelationsuntersuchungen nichts über die Ursachen der nachgewiesenen Beziehungen zwischen zwei Parametern aus. Eine weitere Erklärung für das inverse Verhältnis zwischen IGF-1- und Prolaktinspiegeln könnte auch sein, dass sich durch eine adäquate Ernährung, ausgedrückt durch höhere IGF-1-Spiegel, die Hyperprolaktinämie bessert.

Beide Hämodialysegruppen, sowohl Männer als auch Frauen, zeigen eine signifikante negative Korrelation zwischen STH und Prolaktin. Eventuell spielen hier hemmende Einflüsse des Prolaktins auf die STH-Ausschüttung eine Rolle, wie sie in der Literatur, allerdings bei postpartal hyperprolaktinämischen nichturämischen Frauen, beschrieben werden [29]. Jedoch konnte bei weiblichen Peritonealdialysepatienten, der Patientengruppe mit den höchsten Prolaktinwerten, keine Beziehung zwischen Prolaktin und STH nachgewiesen werden.

Eine signifikante negative Korrelation zwischen STH und Insulin konnte bei männlichen Hämodialysepatienten festgestellt werden. Eventuell ist diese inverse Beziehung darin begründet, dass ausschließlich bei männlichen Hämodialysepatienten ein signifikanter Abfall des STH-Spiegels nach Einleitung der Dialysebehandlung nachgewiesen wurde, während sich der erhöhte Insulinspiegel kaum änderte. Dann wäre die ermittelte Korrelation als zufällig auftretend zu werten, ohne eine direkte gegenseitige Beeinflussung der Hormone nachzuweisen.

Die ermittelte positive Korrelation zwischen IGF-1 und Insulin bei weiblichen Peritonealdialysepatienten kann im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht erklärt werden. Eventuell spielt hier das IGFBP-1 eine Rolle, für das Beziehungen sowohl zu IGF-1 als auch zu Insulin beschrieben wurden. IGFBP-1-Werte liegen jedoch nicht vor. Auch lässt sich mit den vorhandenen Daten nicht erklären, weshalb nur bei weiblichen Peritonealdialysepatienten das IGF-1 mit Insulin korreliert. Es könnte aber auch ein zufälliger Zusammenhang angenommen werden. Literaturangaben hierzu liegen nicht vor.

Bei der Untersuchung der Beziehungen zwischen Serum- und Dialysatspiegeln bei Peritonealdialysepatienten wurden in dieser Arbeit signifikante positive Korrelationen für alle Hormone nachgewiesen. Für Insulin und Prolaktin sind keine spezifischen Transportproteine bekannt, so dass bei diesen Hormonen von einer serumkonzentrationsabhängigen Clearance ausgegangen werden kann. Für Prolaktin wurde das durch Kagan et al. [72] bestätigt. Für Insulin wurden in der Literatur keine Angaben gefunden. Für STH wiesen Kagan et al. [73] nach, dass die peritoneale Clearance trotz der Bindung an ein Transportprotein von der Höhe der Serumkonzentration abhängig ist. Hingegen wurde für IGF-1 wegen der Proteinbindung kein Zusammenhang zwischen Serum- und Peritonealdialysatkonzentration festgestellt [74]. Das kann in dieser Arbeit nicht generell bestätigt werden. So konnte für Frauen zwar die nichtvorhandene Korrelation nachgewiesen werden, allerdings liegen bei dieser Gruppe auch die niedrigsten IGFBP-3-Werte vor, so dass das Bindungsprotein weniger Einfluss auf die Eliminierung haben sollte. Bei Männern hingegen besteht eine Korrelation im Gegensatz zu den Literaturangaben. Die bereits weiter oben ausgeführten Erklärungen für den Sachverhalt können allerdings nur spekulativ sein.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Promotionsschrift wurden die Daten von insgesamt 34 terminal niereninsuffizienten Patienten ausgewertet. Davon wurden 21 Patienten mittels Hämodialyse und 13 Patienten mittels Peritonealdialyse (CAPD) behandelt. Die Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt: männliche und weibliche Peritonealdialysepatienten, sowie männliche und weibliche Hämodialysepatienten. Es wurden die Serumwerte, und bei Peritonealdialysepatienten auch die Dialysatwerte, von Wachstumshormon (STH), Insulinlike growth factor-1 (IGF-1), Insulin und Prolaktin bestimmt.

Die Intention der Arbeit waren Vergleiche der Hormonspiegel und Analyse deren Änderungen im Studienverlauf bei Dialysepatienten.

Der Median für STH wurde zunächst für alle Patientengruppen im Referenzbereich liegend ermittelt, im Gegensatz zu den in der Literatur zumeist erhöht beschriebenen Werten. Lediglich in der Gruppe der weiblichen Peritonealdialysepatienten war der STH-Median nicht signifikant kleiner als die obere Referenzgrenze. Die Werte dieser Gruppe vor Einleitung der Dialysetherapie und in den ersten beiden Behandlungsquartalen befanden sich sogar über dem Referenzbereich. Allerdings muss beim Vergleich mit der Literatur beachtet werden, dass in der vorliegenden Arbeit keine Kontrollgruppe untersucht wurde. Die in der Literatur als erhöht gegenüber den gesunden Kontrollen angegebenen STH-Spiegel bei Niereninsuffizienten haben oft einen ähnlichen Wert wie die der vorliegenden Arbeit, so dass nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, dass die STH-Werte der Patienten in dieser Arbeit auch erhöht sind. In der Literatur werden als Ursachen der STH-Elevation in der Urämie geringere Clearance und veränderte Sekretionsmuster mit erhöhter Frequenz der Pulsatilität und mit verminderter negativer Rückkopplung durch geringere Spiegel an freiem IGF-1 angegeben.

Die Mediane für IGF-1 fanden wir für alle Patientengruppen über den Mittelwert des Referenzbereichs erhöht. In der Literatur werden normale bis leicht erhöhte Spiegel des totalen IGF-1 beschrieben, wohingegen freies IGF-1 als vermindert angegeben wird. Die normalen bis leicht erhöhten IGF-Spiegel sind Ausdruck der STH-Resistenz in der Urämie, da die in der Literatur als erhöht beschriebenen STH-Spiegel nicht zu einer vermehrten IGF-1-Synthese führen. Die verminderte biologische Aktivität des IGF-1 (vermindertes freies IGF-1) wird zudem durch übermäßig hohe Spiegel seiner Bindungsproteine verursacht. Höhere Spiegel an IGF-1 werden als Marker einer besseren Ernährungssituation der meist mangelernährten urämischen Patienten beschrieben.

Die in der Literatur angegebenen erhöhten Werte für Insulin in der Niereninsuffizienz wurden in der vorliegenden Arbeit für alle Patientengruppen gefunden, jedoch bei beiden weiblichen

Patientengruppen nicht signifikant. Ursachen für erhöhte Insulinspiegel in der Niereninsuffizienz sind Insulinresistenz mit gestörter Glukosetoleranz und Hyperinsulinismus, sowie eine verminderte Insulinclearance.

Hyperprolaktinämie ist ein bekanntes Phänomen der Urämie. Für alle Patientengruppen der vorliegenden Arbeit wurden Mediane oberhalb des oberen Referenzwertes nachgewiesen. Erhöhte Prolaktinwerte werden durch verminderte Clearance des Hormons verursacht. Aber auch eine gesteigerte Sekretion mit höherer Burstfrequenz und größerer Amplitude der pulsatilen Ausschüttung fördert die Hyperprolaktinämie.

Im zeitlichen Verlauf der Beobachtungen und somit im Verlauf der Dialysetherapie wurde ein signifikanter Abfall der Intervallmediane von STH bei weiblichen Peritonealdialysepatienten nachgewiesen. In dieser Gruppe kann eine Normalisierung der zuvor deutlich erhöhten STH-Werte unter der Dialysetherapie festgestellt werden. In der Literatur werden keine Veränderungen unter Dialysetherapie beschrieben. Das gilt auch für die anderen Patientengruppen in dieser Arbeit, deren STH-Werte sich jedoch von Beginn an im Referenzbereich befanden. Das heißt, STH-Spiegel werden durch Peritonealdialyse gebessert, wenn sie vor Dialysebeginn erhöht waren.

Bei IGF-1 wurde in der vorliegenden Arbeit für beide Hämodialysegruppen ein signifikanter Anstieg zum Ende des Behandlungszeitraumes beobachtet, dem allerdings ein zwischenzeitlicher Abfall vorausging. Die abschließenden Quartalsmediane unterschieden sich nicht signifikant von den Ausgangswerten. Die beiden anderen Gruppen zeigten keine Veränderungen. Eine mögliche Erklärung für Veränderungen der IGF-1-Spiegel ist der unterschiedliche Ernährungszustand zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. In der Literatur wurden bei Arbeiten, die den Ernährungszustand mit einbeziehen, höhere IGF-1-Werte im Dialyseverlauf gefunden, wenn sich die Ernährungssituation gebessert hat.

Der Verlauf der Insulinmediane zeigte bis auf männliche Hämodialysepatienten keine signifikanten Unterschiede. Für diese Gruppe wurde ein Abfall im letzten Behandlungsquartal bis unter den Mittelwert des Referenzbereichs festgestellt, was auf eine Besserung des zuvor nachgewiesenen Hyperinsulinismus hindeutet. Auch bei männlichen Peritonealdialysepatienten ist dieser Verlauf nachweisbar, allerdings ohne signifikantes Ergebnis. In der Literatur werden für Insulin im Behandlungsverlauf keine Änderungen angegeben. Jedoch wird eine Besserung der gestörten Glukosetoleranz beschrieben.

Im Verlauf der Prolaktinmediane gab es bis auf einen deutlichen Anstieg bei weiblichen Peritonealdialysepatienten im letzten Quartal keine signifikanten Veränderungen. Auch beim Vergleich der Werte vor und nach Dialysebeginn konnte für keine Gruppe ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Prolaktin ändert sich im Dialyseverlauf nur gering, was auch in der Literatur beschrieben wird.

Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Unterschiede der STH-Spiegel zwischen den Geschlechtern (Frauen > Männer) stimmen mit Literaturangaben überein. Bei IGF-1 wurden in der Literatur niedrigere Werte für gesunde Frauen gegenüber Männern angegeben, wofür die höheren Östrogenspiegel der Frauen verantwortlich gemacht wurden. Angaben über niereninsuffiziente Frauen und Männer finden sich in der Literatur nicht. In der vorliegenden Arbeit wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern ermittelt. Eventuell spielen hier die höheren Spiegel für STH bei den Frauen eine Rolle. Für Insulin wurden signifikant höhere Werte bei Männern gegenüber Frauen für alle Patienten und für Peritonealdialysepatienten nachgewiesen. Literaturvergleiche für Insulin wurden nicht gefunden. In der vorliegenden Arbeit haben Frauen höhere Prolaktinwerte als Männer, was auch bei Gesunden der Fall ist. Für Niereninsuffiziente wurde in der Literatur in einer Arbeit eine Angleichung der Werte von Frauen und Männern beschrieben.

Beim Vergleich der Dialyseverfahren konnten in der vorliegenden Arbeit höhere STH-Werte bei Peritonealdialyse gegenüber Hämodialyse nachgewiesen werden. Das steht in Widerspruch zu Literaturangaben, wonach Peritonealdialysepatienten geringere STH-Spiegel aufgrund einer besseren peritonealen Clearance aufweisen. Allerdings bestanden die STH-Unterschiede in der vorliegenden Arbeit bereits vor Dialysebeginn. Für IGF-1 wurden in der vorliegenden Arbeit signifikant höhere Spiegel bei Peritonealdialyse bestimmt. Da diese Unterschiede vor Dialyseeinleitung nicht signifikant waren, könnte sich der Ernährungsstatus unter Peritonealdialysetherapie gegenüber Hämodialyse verbessert haben. Das ist in sofern bemerkenswert, da aus der Literatur Untersuchungsergebnisse mit einem schlechteren Ernährungsstatus bei Peritonealdialyse vorliegen, der mit einem Abfall des IGF-1 einhergeht. Nach Literaturangaben spielt die peritoneale Clearance bei IGF-1 wegen seiner hochaffinen Bindung an Transportproteine (insbesondere IGFBP-3) eine untergeordnete Rolle bei der Erklärung dialyseformspezifischer Unterschiede. In der vorliegenden Arbeit konnte das nicht immer bestätigt werden, da sich IGF-1- und IGFBP-3-Konzentrationen teilweise gegensinnig verhalten. Für Insulin wurden in der vorliegenden Arbeit zwischen Hämo- und Peritonealdialyse keine signifikanten Unterschiede gefunden. Literaturangaben stimmen damit überein. In einer Arbeit wird jedoch über höhere Spiegel bei Peritonealdialyse gegenüber Hämodialyse berichtet. Allerdings wird in einigen Arbeiten eine nachhaltigere Besserung der pathologischen Glukosetoleranz bei Peritonealdialyse gegenüber Hämodialyse angegeben. In diesen Fällen wird die höhere Clearance urämischer Toxine, die hemmend auf die Insulinaktivität einwirken, unter Peritonealdialysebehandlung angenommen. Prolaktin ist in der vorliegenden Arbeit bei Hämodialyse gegenüber Peritonealdialyse erniedrigt. Vergleiche in der Literatur bestätigen das, weisen aber eine ähnliche biologische Aktivität des Hormons in beiden Gruppen nach.

Beim Vergleich der Serum- mit den Dialysatwerten der Peritonealdialysepatienten wurden die Angaben aus der Literatur bestätigt. Im Median sind alle Dialysatwerte signifikant kleiner als die entsprechenden Serumwerte. Dabei konnte eine Abhängigkeit der Eliminierung ins Dialysat von der Molekülgröße nachgewiesen werden. Lediglich bei IGF-1 wurden im Vergleich zum Molekulargewicht geringere Werte ermittelt, was mit der Bindung an die Transportproteine erklärt werden kann, die deutlich größere Molekülmassen aufweisen. Es wurde jedoch auch für IGF-1 wie für die anderen Hormone eine Korrelation der Serum- mit den Dialysatwerten nachgewiesen, was für eine konzentrationsabhängige Ausscheidung spricht. Auch STH zirkuliert proteingebunden, so dass die Eliminierungsrate signifikant niedriger gegenüber der des Prolaktins mit einer ähnlichen Molekülmasse ist. Für die serumkonzentrationsabhängige peritoneale Ausscheidung spielt das Bindungsprotein aber keine Rolle, was auch in der Literatur beschrieben wird. Im zeitlichen Verlauf der Eliminierungsraten aller Hormone gibt es nur für Männer eine, teilweise signifikante, Tendenz der Abnahme. Bei Insulin könnten geringere Serumspiegel im Verlauf die Ursache sein, für die anderen Hormone müssen Veränderungen am Peritoneum oder unbekannte Einflussfaktoren postuliert werden. Für alle Hormone wurden bis auf STH höhere Eliminierungsraten bei Frauen gegenüber Männern nachgewiesen, die jedoch nur für IGF-1 signifikant sind. Die erhöhte Eliminierung von IGF-1 bei Frauen könnte durch die ebenfalls erhöhte IGFBP-3-Eliminierungsrate und durch verminderte IGFBP-3-Serumspiegel mit der Folge einer geringeren IGF-1-Bindung im Plasma erklärt werden, die Frauen gegenüber Männern in der vorliegenden Arbeit aufweisen.

Für die Serumwerte der untersuchten Hormone wurden für einzelne Patientengruppen signifikante Korrelationen nachgewiesen, die nicht immer erklärt werden konnten. Die negative Korrelation zwischen IGF-1 und Prolaktin bei männlichen Hämodialysepatienten könnte Ausdruck einer Abnahme der Hyperprolaktinämie durch bessere Ernährung, nachgewiesen durch höhere IGF-1-Spiegel, sein. In beiden Hämodialysegruppen wurde eine negative Korrelation zwischen STH und Prolaktin nachgewiesen, die als Ausdruck einer Hemmung der STH-Ausschüttung durch Hyperprolaktinämie gewertet werden kann. Eine geringe positive Korrelation zwischen STH und IGF-1 zeigt, dass bei den Patienten der vorliegenden Arbeit eine geringe Stimulierbarkeit von IGF-1 durch STH trotz urämischer STH-Resistenz vorhanden ist. Die nachgewiesene negative Korrelation zwischen STH und Insulin und die positive Korrelation zwischen IGF-1 und Insulin bleiben in ihren Ursachen im Rahmen der vorliegenden Arbeit letztlich unklar.

6 Literaturverzeichnis

- 1) Albers N: Overview of pulse actions in the human. *Growth Horm IGF Res* 11 Suppl A (2001) S39-S42.
- 2) Arnaout MA, Hamzeh YS, Ajlouni KM: Prolactin responses to vasoactive intestinal polypeptide and thyrotropin releasing hormone in chronic renal failure. *Acta Endocrinol (Copenh)* 125 (1991) 651-656.
- 3) Ayala ER, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Lindholm B, Nordfors L, Stenvinkel P: Associations between plasma ghrelin levels and body composition in end-stage renal disease: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 19 (2004) 421-426.
- 4) Babb AL, Ahmad S, Bergström J, Scribner BH: The middle molecule hypothesis in perspective. *Am J Kidney Dis* 1 (1981) 46-50.
- 5) Baumann G: Growth hormone binding protein and free growth hormone in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 10 (1996) 328-330.
- 6) Baumann G: Growth hormone heterogeneity in human pituitary and plasma. *Horm Res* 51 Suppl 1 (1999) 2-6.
- 7) Baumann G: Growth hormone binding protein. The soluble growth hormone receptor. *Minerva Endocrinol* 27 (2002) 265-276.
- 8) Beaumont JE, Rees ED, Luke RG: Insulin resistance in uremia: amino acid metabolism. *Nephron* 19 (1977) 322-327.
- 9) Bergström J, Wang T, Lindholm B: Factors contributing to catabolism in end-stage renal disease patients. *Miner Electrolyte Metab* 24 (1998) 92-101.
- 10) Biasioli S, D'Andrea G, Micieli G, Feriani M, Borin D, Chiaramonte S, Cananzi A, La Greca G: Hyperprolactinemia as a marker of neurotransmitter imbalance in uremic population. *Int J Artif Organs* 10 (1987) 245-257.
- 11) Biasioli S, Mazzali A, Foroni R, D'Andrea G, Feriani M, Chiaramonte S, Cesaro A, Micieli G: Chronobiological variations of prolactin (PRL) in chronic renal failure (CRF). *Clin Nephrol* 30 (1988) 86-92.
- 12) Biller BMK, Daniels GH: Neuroendokrine Regulation und Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens und Hypothalamus. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB (Hrsg): *Harrisons Innere Medizin*. 14. Aufl. McGraw-Hill, London, 1999, S. 2319-2351.
- 13) Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Tönshoff B, Mehls O: Growth hormone resistance and inhibition of somatomedin activity by excess of insulin-like growth factor binding protein in uraemia. *Pediatr Nephrol* 5 (1991) 539-544.

- 14) Blum WF: Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins in chronic renal failure: evidence for reduced secretion of IGFs. *Acta Pediatr Scand (Suppl)* 379 (1991) 24-31.
- 15) Bommer J, Del Pozo E, Ritz E, Bommer G: Improved sexual function in male hemodialysis patients on bromocriptine. *Lancet* 2 (1979) 496-497.
- 16) Bonomini V, Orsoni G, Sorrentino MA, Todeschini P: Hormonal changes in hemodialysis. *Blood Purif* 8 (1990) 54-68.
- 17) Bouré T, Vanholder R: Biochemical and clinical evidence for uremic toxicity. *Artif Organs* 28 (2004) 248-253.
- 18) Carlstrom K, Pousette A, Stege R, Lindholm A: Serum hormone levels in men with end stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol* 24 (1990) 75-78.
- 19) Castro AV, Caramori J, Barretti P, Baptistelli EE, Brandao A, Barim EM, Padovani CR, Aragon FF, Brandao-Neto J: Prolactin and zinc in dialysis patients. *Biol Trace Elem Res* 88 (2002) 1-7.
- 20) Caticha O, Norato DY, Tambascia MA, Santana A, Stephanou A, Sarlis NJ: Total body zinc depletion and its relationship to the development of hyperprolactinemia in chronic renal insufficiency. *J Endocrinol Invest* 19 (1996) 441-448.
- 21) Caufriez A, Abramowicz D, Vanherweghem JL, Copinschi G: Insulin-like growth factor I values in patients on maintenance hemodialysis: relationship to growth hormone and albumin levels. *J Endocrinol Invest* 16 (1993) 691-696.
- 22) Clark WR, Winchester JF: Middle molecules and small-molecular-weight proteins in ESRD: properties and strategies for their removal. *Adv Ren Replace Ther* 10 (2003) 270-278.
- 23) Colao A, Lombardi G: Growth-hormone and prolactin excess. *Lancet* 352 (1998) 1455-1461.
- 24) Conover CA, Lee PDK, Kanaley JA, Clarkson JT, Jensen MD: Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in obese and nonobese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 74 (1992) 1355-1360.
- 25) Daughaday WH, Hall K, Raben MS, Salmon WD, van den Brande JL, van Wyk JJ: Somatomedin: proposed designation for sulfation factor. *Nature* 235 (1972) 107-108.
- 26) Daughaday WH: Growth hormone axis overview - somatomedin hypothesis. *Pediatr Nephrol* 14 (2000) 537-540.
- 27) David S, Lugari R, Rignanese G, Bonomini L, Barani R, Ferrari ME, Gnudi A, Cambi V: Glucose metabolism and larger molecule removal in long-term high efficiency hemofiltration. *Blood Purif* 7 (1989) 1-9.

- 28) De Meyts P: Insulin and insulin-like growth factors: the paradox of signaling specificity. *Growth Horm IGF Res* 12 (2002) 81-83.
- 29) De Zegher F, Spitz B, van den Berghe G, Lemmens D, Vanweser K, Keppens K, Bowers CY: Postpartum hyperprolactinemia and hyporesponsiveness of growth hormone (GH) to GH-releasing peptide. *J Clin Endocrinol Metab* 83 (1998) 103-106.
- 30) Diez JJ, Iglesias P, Selgas R, Bajo MA, Aguilera A: Cholinergic modulation of growth hormone responses to growth hormone-releasing hormone in uremic patients on peritoneal dialysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53 (2000) 587-593.
- 31) Feld S, Hirschberg R: Growth hormone, the insulin-like growth factor system, and the kidney. *Endocr Rev* 17 (1996) 423-480.
- 32) Feneberg R, Schaefer F, Veldhuis JD: Neuroendocrine adaptations in renal disease. *Pediatr Nephrol* 18 (2003) 492-497.
- 33) Fine RN: Growth hormone and the kidney: the use of recombinant human growth hormone (rhGH) in growth-retarded children with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1 (1991) 1136-1145.
- 34) Flint DJ, Binart N, Kopchick J, Kelly P: Effects of growth hormone and prolactin on adipose tissue development and function. *Pituitary* 6 (2003) 97-102.
- 35) Fontoura M, Hocquette JF, Clot JP, Tar A, Brauner R, Rappaport R, Postel-Vinay MC: Regulation of the growth hormone binding proteins in human plasma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 124 Suppl 2 (1991) 10-13.
- 36) Fouque D, Peng SC, Shamir E, Kopple JD: Recombinant human insulin-like growth factor-1 induces an anabolic response in malnourished CAPD patients. *Kidney Int* 57 (2000) 646-654.
- 37) Frei U, Schober-Halstenberg HJ: Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2002/2003. QuaSi-Niere gGmbH, Berlin, 2003.
- 38) Fruchtman S, Gift B, Howes B, Borski R: Insulin-like growth factor-I augments prolactin and inhibits growth hormone release through distinct as well as overlapping cellular signaling pathways. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 129 (2001) 237-242.
- 39) Frystyk J, Ivarsen P, Skerbek C, Flyvbjerg A, Pedersen EB, Orskov H: Serum-free insulin-like growth factor I correlates with clearance in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 56 (1999) 2076-2084.
- 40) Frystyk J, Hussain M, Skerbek C, Porksen N, Froesch ER, Orskov H: The pharmacokinetics of free insulin-like growth factor-I in healthy subjects. *Growth Horm IGF Res* 9 (1999) 150-156.

- 41) Garcia RV, Andrade A, Perez J, Courel M, Casanueva FF: Altered growth hormone response after growth hormone releasing hormone administration in chronic renal failure. *J Endocrinol Invest* 14 (1991) 383-389.
- 42) Garcia-Mayor RV, Perez AJ, Gandara A, Andrade A, Mallo F: Metabolic clearance rate of biosynthetic growth hormone after endogenous growth hormone suppression with a somatostatin analogue in chronic renal failure patients and control subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 39 (1993) 337-343.
- 43) Garibotto G, Tizianello A, Barreca A, Russo R, Sofia A, Araghi P, Cesarone A, Malaspina M, Fiorini F, Minuto F: Effects of recombinant human growth hormone on muscle protein turnover in malnourished hemodialysis patients. *J Clin Invest* 99 (1997) 97-105.
- 44) Gebert G, Thomas C: *Endokrines System*. Schattauer, Stuttgart, New York, 1992.
- 45) Girard J, Mullis P: *Hypothalamus-Hypophysen-System*. In: Stolecke H (Hrsg): *Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters*. 3. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1997, S. 27-48.
- 46) Grabensee B: *Checkliste Nephrologie*. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1998.
- 47) Greenstein B, Raue F: *Endokrinologie*. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien, 1996.
- 48) Haag-Weber M, Vychytil M: Kontinuierliche ambulante und automatische Peritonealdialyse. In: Franz HE, Hörl WH (Hrsg): *Blutreinigungsverfahren. Technik und Klinik*. 5. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1997, S. 407-445.
- 49) Haffner D, Hofstetter C, Mehls O, Schaefer F: Peritoneal loss of growth hormone in children on automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 19 (1999) 343-349.
- 50) Heaton A, Johnston DG, Haigh JW, Ward MK, Alberti KG, Kerr DN: Twenty-four hour hormonal and metabolic profiles in uraemic patients before and during treatment with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Sci (Lond)* 69 (1985) 449-457.
- 51) Henderson LW, Clark WR, Cheung AK: Quantification of middle molecular weight solute removal in dialysis. *Semin Dial* 14 (2001) 294-299.
- 52) Hingorani S, Watkins SL: Dialysis for end-stage renal disease. *Curr Opin Pediatr* 12 (2000) 140-145.
- 53) Hirschberg R, Kopple JD: Ernährung bei CAPD. In: Franz HE, Hörl WH (Hrsg): *Blutreinigungsverfahren. Technik und Klinik*. 5. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1997, S. 446-454.
- 54) Hirschberg R, Kopple JD: Ernährung bei Hämodialyse. In: Franz HE, Hörl WH (Hrsg): *Blutreinigungsverfahren. Technik und Klinik*. 5. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1997, S. 116-124.

- 55) Hochstettler LA, Flanigan MJ, Lim VS: Abnormal endocrine tests in a hemodialysis patient. *J Am Soc Nephrol* 4 (1994) 1754-1759.
- 56) Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, De Jong MCJW, Donckerwolcke RA, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Blum WF, Drop SLS: Double blind trial comparing the effect of two doses of growth hormone in prepubertal patients with chronic renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 79 (1994) 1185-1190.
- 57) Holl RW: Hypophysäre Störungen. In: Kruse K (Hrsg): *Pädiatrische Endokrinologie*. Ferdinand Enke, Stuttgart, 1993, S. 1-23.
- 58) Holzer H, Goebel R, Poggitsch H, Katschnig H, Leb G: Hypophysäre Dysregulation und chronische Hämodialyse. *Acta Med Austriaca* 5 (1978) 96-97.
- 59) Houang M, Cabrol S, Perin L, Ducos B, Bensman A, Le Bouc Y: Insulin-like growth factor-I (IGF-I), insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP) and insulin-like growth factor type I receptor in children with various status of chronic renal failure. *Growth Horm IGF Res* 10 (2000) 332-341.
- 60) Hürter P: Langerhans-Inseln des Pankreas. In: Stolecke H (Hrsg): *Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters*. 3. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1997, S. 231-252.
- 61) Iglesias P, Grande C, Mendez J, Fernandez-Reyes MJ, Bajo MA, Selgas R, Diez JJ: Serum insulin and insulin-like growth factor binding protein-1 levels in adult patients undergoing peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 12 (1996) 71-76.
- 62) Iglesias P, Selgas R, Mendez J, Fernandez-Reyes MJ, Bajo MA, Aguilera A, Diez JJ: Short-term recombinant human growth hormone therapy does not modify growth hormone, thyrotropin and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone in adult dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 15 (2000) 856-861.
- 63) Iglesias P, Diez JJ, Fernandez-Reyes MJ, Mendez J, Bajo MA, Aguilera A, Selgas R: Growth hormone, IGF-I and its binding proteins (IGFBP-1 and -3) in adult uraemic patients undergoing peritoneal dialysis and haemodialysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60 (2004) 741-749.
- 64) Iranmanesh A, Veldhuis JD: Clinical pathophysiology of the somatotrophic (GH) axis in adults. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21 (1992) 783-816.
- 65) Jacob V, Le-Carpentier JE, Salzano S, Naylor V, Wild G, Brown CB, el-Nahas AM: IGF-I, a marker of undernutrition in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 52 (1990) 39-44.
- 66) Jain S, Golde DW, Bailey R, Geffner E: Insulin-like growth factor-I Resistance. *Endocr Rev* 19 (1998) 625-646.

- 67) Janka HU, Redaelli M, Gandjour A, Giani G, Hauner H, Michaelis D, Standl E: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG: Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Foglio Medien GmbH, Köln, 2000.
- 68) Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Keller F: Renal osteodystrophy: new insights in pathophysiology and treatment modalities with special emphasis on the insulin-like growth factor system. *Nephron* 79 (1998) 249-264.
- 69) Johannsson G, Ahlmen J: End-stage renal disease: endocrine aspects of treatment. *Growth Horm IGF Res* 13 (2003) S94-S101.
- 70) Juul A: Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res* 13 (2003) 113-170.
- 71) Kagan A, Bar Khayim Y, Schafer Z, Fainaru M: Kinetics of peritoneal protein loss during CAPD: I. Different characteristics for low and high molecular weight proteins. *Kidney Int* 37 (1990) 971-979.
- 72) Kagan A, Gertler A, Ulman M, Bar Khayim Y: Serum levels and peritoneal loss of prolactin in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 7 (1991) 247-252.
- 73) Kagan A, Zadik Z, Gertler A, Ulman M, Bar Khayim Y: Serum concentrations and peritoneal loss of growth hormone and growth-hormone-binding protein activity in older adults undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: comparison with haemodialysis patients and normal subjects. *Nephrol Dial Transplant* 8 (1993) 352-356.
- 74) Kagan A, Altman Y, Zadik Z, Bar Khayim Y: Extracorporeal losses of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in adult patients on CAPD. *Adv Perit Dial* 13 (1997) 47-52.
- 75) Kale AS, Liu F, Hintz RL, Baker BK, Brewer ED, Lee PDK, Durham SK, Powell DR: Characterization of insulin-like growth factors and their binding proteins in peritoneal dialysate. *Pediatr Nephrol* 10 (1996) 467-473.
- 76) Kang DH, Yoon KI, Choi KB, Lee R, Lee HY, Han DS, Cho EY, Lee JH: Relationship of peritoneal membrane transport characteristics to the nutritional status in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 14 (1999) 1715-1722.
- 77) Kiess W: Diabetes mellitus im Kindesalter. In: Kruse K (Hrsg): Pädiatrische Endokrinologie. Ferdinand Enke, Stuttgart, 1993, S. 224-259.
- 78) Kiess W: Störungen des Wachstums. In: Kruse K (Hrsg): Pädiatrische Endokrinologie. Ferdinand Enke, Stuttgart, 1993, S. 188-223.
- 79) Kokot F: Endokrinologische Veränderungen bei der chronischen Niereninsuffizienz. *Z gesamte inn Med* 35 Suppl . (1980) 34-38.

- 80) Kokot F, Wiecek A, Grzeszczak W, Klin M: Influence of erythropoietin treatment on function of the pituitary-adrenal axis and somatotropin secretion in hemodialyzed patients. *Clin Nephrol* 33 (1990) 241-246.
- 81) Koukoulis GN: Macroprolactinemia: an unnoticeable factor. *Hormones* 2 (2003) 91-92.
- 82) Kraus LM, Traxinger R, Kraus AP: Uremia and insulin resistance: N-carbamoyl-asparagine decreases insulin-sensitive glucose uptake in rat adipocytes. *Kidney Int* 65 (2004) 881-887.
- 83) Landau D, Israel E, Rivkis I, Kachko L, Schrijvers BF, Flyvbjerg A, Phillip M, Segev Y: The effect of growth hormone on the development of diabetic kidney disease in rats. *Nephrol Dial Transplant* 18 (2003) 694-702.
- 84) Lazarus JM, Brenner BM: Chronische Niereninsuffizienz. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB (Hrsg): *Harrisons Innere Medizin*. 14. Aufl. McGraw-Hill, London, 1999, S. 1783-1791.
- 85) Lim VS, Kathpalia SC, Henriquez C: Endocrine abnormalities associated with chronic renal failure. *Med Clin North Am* 62 (1978) 1341-61.
- 86) Lim VS, Kopple JD: Protein metabolism in patients with chronic renal failure: role of uremia and dialysis. *Kidney Int* 58 (2000) 1-10.
- 87) Lim VS, Yaresheski KE, Crowley JR, Fangman J, Flanigan M: Insulin is protein-anabolic in chronic renal failure patients. *J Am Soc Nephrol* 14 (2003) 2297-2304.
- 88) Lindgren BF, Friis K, Ericsson F: Insulin-like growth factor I correlates with protein intake estimated from the normalized protein catabolic rate in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 20 (2000) 255-262.
- 89) Lindholm B, Karlander SG: Glucose tolerance in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acta Med Scand* 220 (1986) 477-483.
- 90) Lu F, Li P, Zheng F, Zhang Z, Tomino Y: Serum insulin-like growth factor 1 level and nutritional assessment in nondialytic patients with chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 25 (2002) 116-119.
- 91) Mahajan SK, Flamenbaum W, Hamburger RJ, Prasad AS, McDonald FD: Effect of zinc supplementation on hyperprolactinemia in uremic men. *Lancet* 2 (1985) 750-751.
- 92) Maheshwari HG, Rifkin I, Butler J, Norman M: Growth hormone binding protein in patients with renal failure. *Acta Endocrinol (Copenh)* 127 (1992) 485-489.
- 93) Majdan M, Kotarski J, Ksiazek A, Grzebalska A: Relationship between some prognostic markers of HD Patients and serum erythropoietin, insulin-like growth factor-1, leptin, parathormone and testosterone. *Int Urol Nephrol* 31 (1999) 563-569.
- 94) Mak RHK: Insulin resistance in uremia: effect of dialysis modality. *Pediatr Res* 40 (1996) 304-308.

- 95) Malaguarnera L, Imbesi RM, Scuto A, D'Amico F, Licata F, Messina A, Sanfilippo S: Prolactin increases HO-1 expression and induces VEGF production in human macrophages. *J Cell Biochem* 93 (2004) 197-206.
- 96) Marumo F, Sakai T, Sato S: Response of insulin, glucagon and growth hormone to arginine infusion in patients with chronic renal failure. *Nephron* 24 (1979) 81-84.
- 97) Matthaei D, Kramer P, Langescheid C, McIntosh C, Schwinn G, Ebert R, Arnold R, Schauder G, Scheler F: Elimination of hormones through hemofiltration. *J Dial* 1 (1977) 641-649.
- 98) McCaleb ML, Izzo MS, Lockwood DH: Characterization and partial purification of a factor from uremic human sera that induces insulin resistance. *J Clin Invest* 75 (1985) 391-398.
- 99) Mettang T, Kuhlmann U: Chronische Niereninsuffizienz. In: Kuhlmann U, Walb D, Luft FC (Hrsg): *Nephrologie*. 3. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1998, S. 249-298.
- 100) Milkov V, Pironcheva G, Russev G: Chronic renal failure and anterior hypophysial hormones. *Cytobios* 104 (2001) 139-143.
- 101) Molitch ME: Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21 (1992) 877-901.
- 102) Olgaard K, Hagen C, McNeilly AS: Pituitary hormones in woman with chronic renal failure: the effect of chronic intermittent haemo- and peritoneal dialysis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 80 (1975) 237-246.
- 103) Popii V, Baumann G: Laboratory measurement of growth hormone. *Clin Chim Acta* 350 (2004) 1-16.
- 104) Postel-Vinay MC, Tar A, Crosnier H, Broyer M, Rappaport R, Tönshoff B, Mehls O: Plasma growth hormone-binding activity is low in uremic children. *Pediatr Nephrol* 5 (1991) 545-547.
- 105) Powell DR, Liu F, Baker BK, Hintz RL, Durham SK, Brewer ED, Frane JW, Tönshoff B, Mehls O, Wingen AM, Watkins SL, Hogg RJ, Lee PDK: Insulin-like growth factor-binding protein-6 levels are elevated in serum of children with chronic renal failure: a report of the southwest pediatric nephrology study group. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997) 2978-2984.
- 106) Powell DR, Durham SK, Brewer ED, Frane JW, Watkins SL, Hogg RJ, Mohan S: Effects of chronic renal failure and growth hormone on serum levels of insulin-like growth factor-binding protein-4 (IGFBP-4) and IGFBP-5 in children: a report of the southwest pediatric nephrology study group. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999) 596-601.

- 107) Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, Bergström J: Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 53 (1998) 773-782.
- 108) Rabe T: Gynäkologie und Geburtshilfe. VCH, Weinheim, 1990.
- 109) Rabkin R, Fervenza FC, Maidment H, Ike J, Hintz R, Liu F, Bloedow DC, Hoffman AR, Gesundheit N: Pharmacokinetics of insulin-like growth factor-1 in advanced chronic renal failure. *Kidney Int* 49 (1996) 1134-1140.
- 110) Ramirez G, O'Neill WM, Bloomer HA, Jubiz W: Abnormalities in the regulation of growth hormone in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 138 (1978) 267-271.
- 111) Ramirez G, Brueggemeyer C, Ganguly A: Counterregulatory hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 49 (1988) 231-236.
- 112) Ramirez G, Bercu BB, Bittle PA, Ayers CW, Ganguly A: Response to growth hormone-releasing hormone in adult renal failure patients on hemodialysis. *Metabolism* 39 (1990) 764-768.
- 113) Reinhardt B, Krick G: Verfahrenstechnische Aspekte. In: Franz HE, Hörl WH (Hrsg): Blutreinigungsverfahren. Technik und Klinik. 5. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1997, S. 20-42.
- 114) Richmond EJ, Uzri A, Rogol AD: The insulin-like growth factor system in kidney diseases. *Nephron* 89 (2001) 5-9.
- 115) Riegel W: Endokrine Störungen. In: Franz HE, Hörl WH (Hrsg): Blutreinigungsverfahren. Technik und Klinik. 5. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1997, S. 182-198.
- 116) Rodger RS, Dewar JH, Turner SJ, Watson MJ, Ward MK: Anterior pituitary dysfunction in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 43 (1986) 169-172.
- 117) Roelfsema V, Clark RG: The growth hormone and insulin-like growth factor axis: its manipulation for the benefit of growth disorders in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 12 (2001) 1397-1306.
- 118) Rudolf K, Rudolf H, Rütting M, Falkenhagen D: Verhalten basaler und stimulierter Serumspiegel von Prolaktin, Wachstumshormon und Gonadotropinen bei Frauen mit chronischer Urämie. *Z gesamte inn Med* 43 (1988) 542-544.
- 119) Saha MT, Saha HHT, Niskanen LK, Salmela KT, Pasternack AI: Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. *Nephron* 92 (2002) 735-737.

- 120) Salmon WD, Daughaday WH: A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 49 (1957) 825-836.
- 121) Santos F, Orejas G, Rey C, Garcia-Vincente S, Malaga S: Growth hormone metabolism in uremia. *Child Nephrol Urol* 11 (1991) 130-133.
- 122) Schaefer F, Chen Y, Tsao T, Nouri P, Rabkin R: Impaired JAK-STAT signal transduction contributes to growth hormone resistance in chronic uremia. *J Clin Invest* 108 (2001) 467-475.
- 123) Schmidt A, Kotzmann H, Luger A: Endokrine Störungen bei Dialysepatienten. In: Hörl WH, Wanner C (Hrsg): *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Technik und Klinik*. 6. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 2004, S. 417-431.
- 124) Schmitz O, Moller J: Impaired prolactin response to arginine infusion and insulin hypoglycaemia in chronic renal failure. *Acta Endocrinol (Copenh)* 102 (1983) 486-491.
- 125) Selgas R, Lopez-Rivas A, Alvaro F, Tarduchy GR, Rueda P, Munoz J, Vara F: Insulin influence (used as an additive to dialysate) on the mitogenic-induced effect of the peritoneal effluent in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 5 (1989) 161-164.
- 126) Shimamoto K, Ando T, Nakao K, Watarai I, Miyahara M: Permeability of antidiuretic hormone and other hormones through the dialysis membrane in patients undergoing chronic hemodialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 45 (1977) 818-820.
- 127) Shinobe M, Sanaka T, Nihei H, Sugino N: IGF-I/IGFBP-1 as an index for discrimination between responder and nonresponder to recombinant human growth hormone in malnourished uremic patients on hemodialysis. *Nephron* 77 (1997) 29-36.
- 128) Shulman DI: Metabolic effects of growth hormone in the child and adolescent. *Curr Opin Pediatr* 14 (2002) 432-436.
- 129) Smith CR, Butler J, Norman M: Serum prolactin in uraemia: correlations between bioactivity and activity in two immunoassays. *Acta Endocrinol (Copenh)* 120 (1989) 295-300.
- 130) Stolecke H: Pathophysiologie und Klinik des gestörten Längenwachstums. In: Stolecke H (Hrsg): *Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters*. 3. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1997, S. 317-357.
- 131) Stolecke H: Physiologie des Längenwachstums. In: Stolecke H (Hrsg): *Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters*. 3. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1997, S. 289-316.
- 132) Thomas L: Diagnostik von Wachstumsstörungen. In: Thomas L (Hrsg): *Labor und Diagnose*. 5. Aufl. TH-Books-Verl.-Ges., Frankfurt/Main, 2000, S. 1096-1103.
- 133) Thomas L: Insulin, C-Peptid, Proinsulin. In: Thomas L (Hrsg): *Labor und Diagnose*. 5. Aufl. TH-Books-Verl.-Ges., Frankfurt/Main, 2000, S. 152-158.

- 134) Togni E, Travaglini P, Beretta C, Berardinelli L, Vegeto A, Mocchegiani E, Fabris N, Ponticelli C, Faglia G: Prolactin, thymulin and zinc in chronic hemodialysis: effect of renal transplant. *J Endocrinol Invest* 13 (1990) 709-715.
- 135) Tokgoz B, Utas C, Dogukan A, Oymak O, Kelestimur F: Influence of long term erythropoietin therapy on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients undergoing capd. *Ren Fail* 24 (2002) 315-323.
- 136) Tönshoff B, Blum WF, Mehls O: Insulin-like growth factors (IGF) and IGF binding proteins in children with chronic renal failure. *Prog Growth Factor Res* 6 (1995) 481-491.
- 137) Tönshoff B, Blum WF, Mehls O: Derangements of the somatotrophic hormone axis in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 58 (1997) S106-S113.
- 138) Tönshoff B, Cronin MJ, Reichert M, Haffner D, Wingen AM, Blum WF, Mehls O: Reduced concentration of serum growth hormone (GH)-binding protein in children with chronic renal failure: correlation with GH insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997) 1007-1013.
- 139) Travaglini P, Moriondo P, Togni E, Venegoni P, Bochicchio D, Conti A, Ambroso G, Ponticelli C, Mocchegiani E, Fabris N: Effect of oral zinc administration on prolactin and thymulin circulating levels in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 68 (1989) 186-190.
- 140) van der Kamp HJ, Otten BJ, Swinkels LMJW, Sweep CGJ, Monnens LAH, Schröder CH: Influence of peritoneal loss of GHBP, IGF-I and IGFBP-3 on serum levels in children with ESRD. *Nephrol Dial Transplant* 14 (1999) 257-258.
- 141) Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B, Henle T, Jörres A, Lemke HD, Massy ZA, Passlick-Deetjen J, Rodriguez M, Stegmayr B, Stenvinkel P, Tetta C, Wanner C, Zidek W: Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 63 (2003) 1934-1943.
- 142) Veldhuis JD, Iranmanesh A, Wilkowski MJ, Samojlik E: Neuroendocrine alterations in the somatotrophic and lactotropic axes in uremic men. *Eur J Endocrinol* 131 (1994) 489-498.
- 143) Vimalachandra D, Craig JC, Cowell CT, Knight JF: Growth hormone treatment in children with chronic renal failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 139 (2001) 560-567.
- 144) von Werder K: Prolactin. In: Thomas L (Hrsg): *Labor und Diagnose*. 5. Aufl. TH-Books-Verl.-Ges., Frankfurt/Main, 2000, S. 1104-1108.

- 145) Weiß C: Basiswissen medizinische Statistik. 2. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 2002.
- 146) Welle S: Growth hormone and insulin-like growth factor-I as anabolic agents. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1 (1998) 257-262.
- 147) Wong NA, Ahlquist JA, Camacho-Hubner C, Goodwin CJ, Dattani M, Marshall NJ, Wass JA: Acromegaly or chronic renal failure: a diagnostic dilemma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46 (1997) 221-226.
- 148) Wühl E, Schaefer F: Effects of growth hormone in patients with chronic renal failure: experience in children and adults. *Horm Res* 58 Suppl 3 (2002) 35-38.

7 Thesen

1. Die Urämie führt zu vielfältigen metabolischen Störungen. Unter anderem werden auch endokrine Regelkreise gestört. Zur Beschreibung hormoneller Veränderungen bei Wachstumshormonen wurden in dieser Arbeit humanes Wachstumshormon (STH), Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), Insulin und Prolaktin untersucht.
2. Es erfolgten Hormonbestimmungen bei niereninsuffizienten Patienten vor Einsetzen der Dialysetherapie und in deren Verlauf mit dem Ziel, die Ergebnisse mit Referenzwerten zu vergleichen, Änderungen im Therapieverlauf zu erfassen und Unterschiede zwischen Dialyseformen zu ermitteln. Dazu wurden die Daten von 34 Patienten ausgewertet, 21 unterzogen sich der Hämodialysetherapie, 13 der Peritonealdialysetherapie.
3. Für STH wurden in der vorliegenden Arbeit Normalbefunde erhoben. In der Literatur werden hingegen erhöhte STH-Werte beschrieben, wenn ein Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen erfolgte. Die in diesen Veröffentlichungen für Niereninsuffiziente angegebenen Werte entsprechen aber meist denen der vorliegenden Arbeit.
4. Für die weiteren untersuchten Hormone konnten die aus der Literatur bekannten Veränderungen bestätigt werden. Bei IGF-1 wurden Spiegel oberhalb des Normmittelwertes gemessen. In der Literatur sind erniedrigte bis leicht erhöhte Werte beschrieben. Ebenso ist Insulin über den Normmittelwert erhöht. Die Literatur gibt normale bis erhöhte Werte an. Die in dieser Arbeit gefundene Hyperprolaktinämie wird auch in der Literatur dargestellt.
5. Die Serumspiegel der untersuchten Hormone veränderten sich im Verlauf der Dialysebehandlung nur gering. Für Insulin wurde in der Gruppe der männlichen Hämodialysepatienten allerdings ein signifikanter Abfall festgestellt.
6. Für IGF-1, Insulin und Prolaktin wurden in der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede beim Vergleich der Werte vor Dialysebeginn mit denen unter Dialysetherapie gefunden.
7. Im Gegensatz zu Literaturangaben konnte in dieser Arbeit eine signifikante Senkung erhöhter STH-Spiegel in der Gruppe der weiblichen Peritonealdialysepatienten im Behandlungsverlauf nachgewiesen werden.
8. Beim Dialyseformvergleich wurden für STH, IGF-1 und Prolaktin höhere Serumspiegel bei Peritonealdialysepatienten gegenüber Hämodialysepatienten ermittelt. Die Insulin-

spiegel unterschieden sich nicht. Da IGF-1 als Marker des Ernährungszustandes gilt, könnte bei Peritonealdialyse eine bessere Ernährungssituation angenommen werden.

9. Korrelationsuntersuchungen bei Peritonealdialysepatienten zeigten eine Abhängigkeit der Ausscheidung der Hormone ins Dialysat vom Molekulargewicht und der Bindung an Transportproteine, sowie von der Serumkonzentration.

Lebenslauf

Name: Torsten Sagner
geboren: 04.11.1964 in Cottbus
Wohnung: Fuchsienweg 21, 06118 Halle
Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: Deutschland

Schulbildung: 1971-1979 Polytechnische Oberschule Weißwasser
1979-1983 Erweiterte Oberschule Weißwasser
1983 Abitur

Wehrdienst: 1983-1987 Offizier auf Zeit im Sanitätsdienst

Studium: 1987-1993 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Staatsexamen: 1993

berufliche Entwicklung: 1993-1995 Arzt im Praktikum
1995-2000 Assistenzarzt Innere Medizin (mehrere Kliniken)
15.03.2000 Facharzt für Innere Medizin

Arbeitsverhältnisse: 10/1993-03/1995 Martin-Luther-Universität Halle, Klinik für Innere Medizin II als AiP
04/1995-03/1996 Martin-Luther-Universität Halle, Klinik für Innere Medizin II als Assistenzarzt
04/1996-04/2000 Carl-von-Basedow Klinikum Merseburg-Querfurt, Haus II Querfurt, Klinik für Innere Medizin als Stationsarzt
05/2000-12/2000 nephrologische Praxis, Merseburg, als Weiterbildungsassistent zur Subspezialisierung Nephrologie
seit 01/2001 eigene Niederlassung in einer nephrologischen Gemeinschaftspraxis in Merseburg als Internist

Halle, 11.11.2005

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Weiterhin erkläre ich, keine früheren Promotionsversuche unternommen zu haben.

Halle, 11.11.2005

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Osten möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine hervorragende fachliche Unterstützung danken.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. Mukhtar, der durch wesentliche fachliche Hinweise und konstruktive Kritik sehr zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Herrn Dr. rer. nat. Seliger und seinen Mitarbeiterinnen im Hormonlabor danke ich für die Hilfe und Unterstützung bei der Datenerfassung aus den Messwertprotokollen.