

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



**Beeinflussung der Konzentrationen männlicher und weiblicher Sexual-
hormone durch Hämodialyse und Kontinuierliche ambulante Peritoneal-
dialyse**

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

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

von Frank Böttcher
geboren am 14.10.1971 in Magdeburg

Gutachter:

1. PD Dr. Deuber
2. Prof. Dr. Schneyer
3. PD Dr. Jehle (Ulm)

eingereicht am: 30.01.2001

verteidigt am: 02.07.2001

Referat

Bei 11 Männern im Alter von 24 bis 47 Jahren (\bar{x} 35,5 Jahre), die im Durchschnitt 20,4 Monate mit Hämodialyse behandelt waren, wurden die Serumkonzentrationen von FSH, LH, Prolaktin, Testosteron gesamt und frei, Östradiol, Progesteron, 17 α -Hydroxyprogesteron und STH nach 0, 3, 7, 9 und 13 Monaten bestimmt. 5 Patienten hatten eine Hyperprolaktinämie, die FSH- und LH-Spiegel waren normwertig. 4 Patienten zeigten ein vermindertes Gesamttestosteron, 6 erniedrigte Spiegel an freiem Testosteron. Eine Hyperprogesteronämie fand sich bei allen männlichen Patienten. Die Konzentrationen an 17 α -Hydroxyprogesteron, Östradiol und STH waren normwertig. Bei 5 Frauen im Alter von 20 bis 44 Jahren (\bar{x} 35,6 Jahre), die im Durchschnitt 15,8 Monate mit Hämodialyse behandelt waren, wurden die gleichen Hormone im Serum bestimmt. 2 Patientinnen zeigten eine Hyperprolaktinämie, die FSH- und LH-Spiegel waren normwertig. Die Gesamttestosteronkonzentrationen waren in einem Fall, das freie Testosteron bei allen 5 Frauen vermindert. Die Serumspiegel an Progesteron, 17 α -Hydroxyprogesteron und Östradiol waren unauffällig. Eine Patientin wies erhöhte STH-Spiegel auf. Bei 4 Frauen im Alter von 31 bis 42 Jahren (\bar{x} 35,8 Jahre), die im Durchschnitt 10 Monate mit CAPD behandelt waren, wurden die gleichen Hormone im Serum und im Dialysat bestimmt. Alle Patientinnen zeigten eine Hyperprolaktinämie, die Spiegel an FSH, LH, 17 α -Hydroxyprogesteron, Testosteron, gesamt und frei, lagen im Normbereich. 3 Frauen wiesen eine Hyperprogesteronämie auf, in 2 Fällen war das STH, in einem Fall das Serumöstradiol erhöht. Die durchschnittlichen Hormonkonzentrationen betragen im Dialysat im Verhältnis zum Serum für Prolaktin 8,64%, Gesamttestosteron 257,28%, Progesteron 6,33%, Östradiol 88,73% und STH 4,23%. FSH, LH, freies Testosteron und 17 α -Hydroxyprogesteron konnten im Dialysat nicht nachgewiesen werden. Eine Normalisierung der pathologischen zu normwertigen Hormonkonzentrationen wurde im Studienverlauf in keinem Fall beobachtet. Die Konzentrationsänderungen von FSH, LH, Östradiol und Progesteron während eines Menstruationszyklusses bei mittels HD oder CAPD behandelten Frauen sind nicht mit denen gesunder Frauen vergleichbar.

Böttcher Frank: Beeinflussung der Konzentrationen männlicher und weiblicher Sexualhormone durch Hämodialyse und Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 56 Seiten, 2001

Inhaltsverzeichnis

	Seiten
1 Einleitung	1
1.1 Übersicht der hormonellen Regulation	1
1.2 Der weibliche Zyklus	3
1.3 Die Funktionen der Niere	4
1.4 Sexualhormone	5
1.5 Wachstumshormon	5
1.6 Zielstellung	6
2 Material und Methoden	7
2.1 Gruppe A	7
2.2 Gruppe B	8
2.3 Gruppe C	9
2.4 Statistik	10
2.5 Normbereiche der relevanten Hormone	11
3 Ergebnisse	12
3.1 Mit Hämodialyse behandelte Männer (Gruppe A)	12
3.2 Mit Hämodialyse behandelte Frauen (Gruppe B)	19
3.3 Mit CAPD behandelte Frauen (Gruppe C)	25
3.4 Dialysat	29
3.5 Untersuchung der Zyklushormone	34
3.5.1 Einleitung	34
3.5.2 Ergebnisse der Zyklushormonuntersuchung	36
4 Diskussion	40
4.1 Prolaktin	40
4.2 LH	41
4.3 FSH	42
4.4 Progesteron und Östradiol	43
4.5 Testosteron und freies Testosteron	44
4.6 Wachstumshormon	46

5	Zusammenfassung	48
6	Literaturverzeichnis	50
7	Thesen	56

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

%	Prozent
Ø	Durchschnitt
χ^2	Chi-Quadrat
1,25 (OH)₂ D₃	1,25- Dihydroxycholecalciferol
17a-Hyd.Pr.	17a-Hydroxyprogesteron
3* 4h/ W	3 mal 4 Stunden pro Woche
ACTH	adrenocortikotropes Hormon
Begleit-KH.	Begleitkrankheiten
B-LH	biologisch aktives Lutropin
CAPD	Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
chron. m. GN	chronische membranproliferative Glomerulonephritis
chron.	chronisch
CRF	Corticoliberin
D	Dalton
D.M.	Diabetes mellitus
diab. Nephropath.	diabetische Nephropathie
E₂	Östradiol
et al.	und andere
F	Follikelphase
fr. Testo.	freies Testosteron
FSH	Follikelstimulierendes Hormon, Follitropin
GABA	Gammaaminobuttersäure
GHRH	Somatoliberin
GHRIH	Somatostatin
GN	Glomerulonephritis
GnRH	Gonadoliberin
HD	Hämodialyse
I-LH	immunreaktives Lutropin
L	Lutealphase
L-Dopa	Levodopa
LH	Luteinisierendes Hormon, Lutropin

LH-RH	Lutropin- Releasing Hormon
Max	Maximum
MG	Molekulargewicht
Min	Minimum
Mittelw	Mittelwert
Mon.	Monate
MZPT	Messzeitpunkt
n	Anzahl
n.nwb.	nicht nachweisbar
NREM-Schlaf	non rapid eye movement Schlafphase
O	Ovulationsphase
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
Pat. Nr.	Patient Nummer
PIF	Prolaktostatin
PN	Pyelonephritis
PRF	Prolaktoliberin
Prog.	Progesteron
ren.	renal
ren. Hypert.	renale Hypertonie
ren. Osteopat.	renale Osteopathie
sek. HPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
Stabw	Standardabweichung
STH	Somatotropin
Tab.	Tabelle
Testo. ges.	Gesamttestosteron
TRH	Thyroliberin
TSH	Thyrotropin

1 Einleitung

Die chronische Niereninsuffizienz führt im menschlichen Organismus zu verschiedensten Veränderungen. Dabei stellt der Einfluss auf den physiologischen Regelkreis der Hormone (Diagramm 1) einen wichtigen Teilaspekt dar.

1.1 Übersicht der hormonellen Regulation

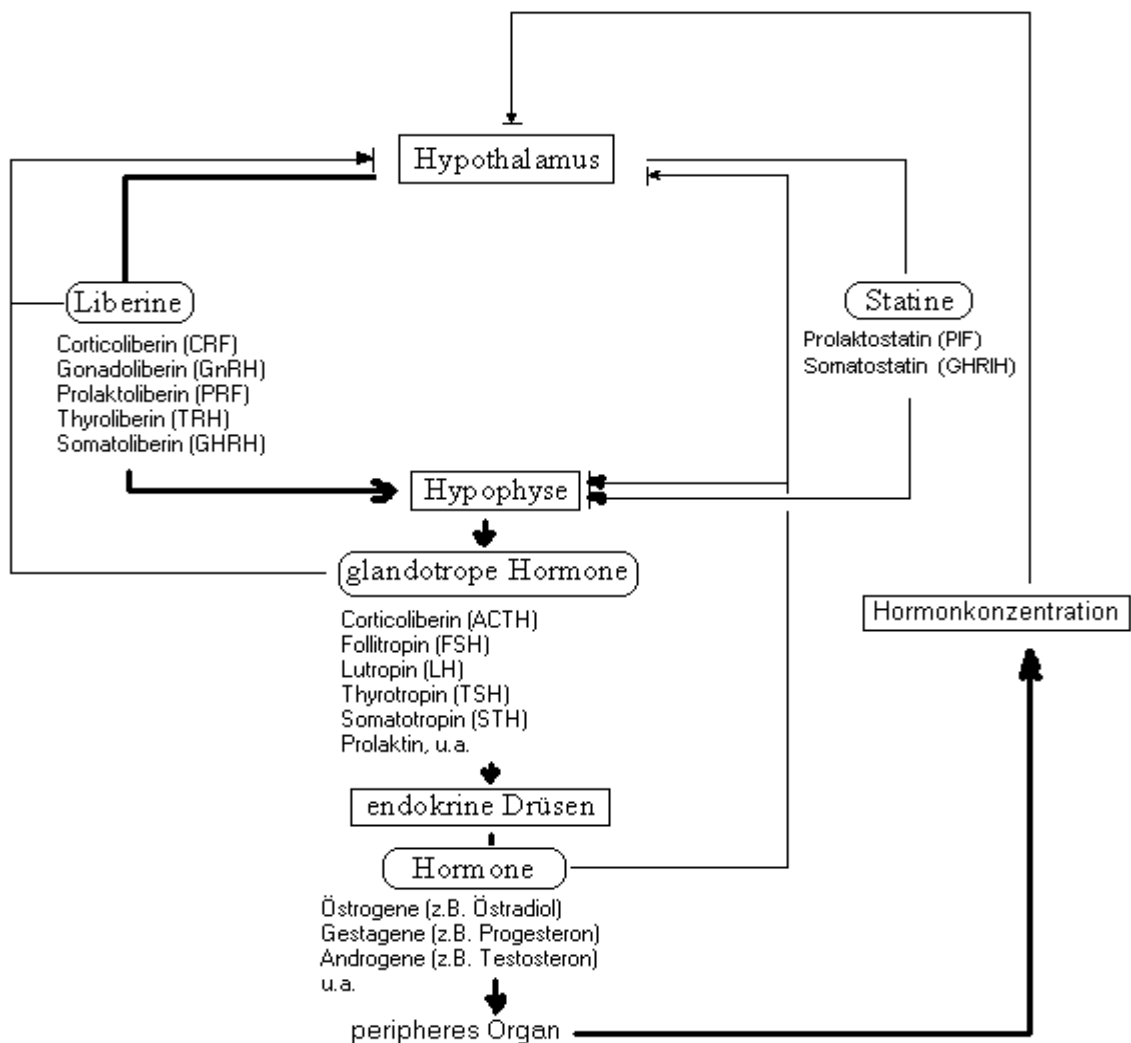


Diagramm 1 **Hormoneller Regelkreis** der von Hypothalamus und Hypophyse abhängigen Hormone (26). Die schmale schwarze Linie bedeutet Hemmung, die breite Linie Förderung.

Die meisten Hormone stehen unter der Kontrolle des Hypothalamus, auf den Einflüsse aus Cortex, limbischem System und Formatio Reticularis wirken. Der Hypothalamus bildet Faktoren (Liberine und Statine), welche die Ausschüttung sogenannter glandotroper Hormone aus der Hypophyse kontrollieren. Die glandotropen Hormone stimulieren wiederum die Ausschüttung von Hormonen aus endokrinen Drüsen, wie Schilddrüse, Nebenschilddrüse und Keimdrüsen. Über das vegetative Nervensystem stehen auch das Nebennierenmark und die meisten hormonproduzierenden Zellen unter der Kontrolle des Hypothalamus. Die Freisetzung von Liberinen und Statinen aus Neuronen des Hypothalamus wird offenbar über Neurotransmitter, wie Noradrenalin, Serotonin oder Dopamin reguliert. Die Ausschüttung der Liberine und Statine sowie die Ausschüttung glandotroper Hormone aus der Hypophyse kann durch den Hormonspiegel selbst beeinflusst werden. Durch diesen Rückkopplungsmechanismus wird der Hormonspiegel weitgehend konstant gehalten. Eine Anpassung der Hormonausschüttung an sich ändernde äußere Bedingungen geschieht dabei formell über eine Sollwertverstellung. Auch die durch das Hormon kontrollierten Stoffwechselfparameter können zum Teil über eine Sollwertverstellung den Hormonspiegel beeinflussen. Außer dem peripheren Hormon (sogenanntes long feed back) kann auch das glandotrope Hormon (short feed back) oder sogar Liberin (ultra short feed back) im Sinne einer negativen Rückkopplung regulierend eingreifen (26).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass dieser Regelkreislauf bei urämischen Patienten gestört ist, was zu pathologischen Veränderungen verschiedener Hormonwerte führt. Die Serumkonzentrationen von Testosteron sind bei niereninsuffizienten Männern vermindert (9, 12, 46), gleichzeitig scheint die Testosteronbindungskapazität unverändert zu sein (9, 28, 41). Die Östradiolspiegel wurden in einer Arbeit als normal beschrieben (41). Die Konzentrationen an biologisch aktivem freiem Testosteron im Serum dialysepflichtiger Patienten waren erniedrigt (58). Zwei Studien, die Testosteronspiegel zu unterschiedlichen Tageszeiten bestimmten, beschrieben eine erhaltene Tagesrhythmik der Sekretion dieses Hormons (19, 68). Eine Hyperprolaktinämie wurde bei ca. der Hälfte des untersuchten Patientengutes beobachtet (39, 41, 63). Auch eine Korrelation zwischen hohen Prolaktinspiegeln und zunehmender Impotenz konnte

nachgewiesen werden (50, 52, 65). Hagen et al. (1976) beschrieben eine Störung des rhythmischen Sekretionsverhaltens und der schlafinduzierten Ausschüttung von Prolaktin (19). Die Serumspiegel an Luteinisierendem Hormon (LH) waren bei niereninsuffizienten Männern erhöht (32, 40). Für FSH-Serumkonzentrationen vergleichbarer Patienten fanden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. So wurden diese als erhöht (2), normal oder erniedrigt beschrieben (8, 23, 31).

Die genannten Daten zeigen, dass sich eine Reihe wissenschaftlicher Arbeiten mit den hormonellen Veränderungen dialysepflichtiger Patienten beschäftigt hat. Longitudinale Untersuchungen, wie die Vorliegende, wurden jedoch nur vereinzelt durchgeführt.

1.2 Der weibliche Zyklus

Als weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit der weibliche Zyklus bei Patientinnen mit chronischer Niereninsuffizienz verändert ist. An der Steuerung der Ovarialfunktion sind nach dem oben genannten Schema das Zentralnervensystem mit Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen und Ovar selbst beteiligt. Im Nucleus arcuatus des Hypothalamus liegen spezifische Nervenzellen, die in der Lage sind, das Gonadoliberin zu produzieren, zu sezernieren und an das hypophysäre Pfortadersystem abzugeben. Die Freigabe von GnRH erfolgt durch noch unbekannte Zeitgeber im Sinne einer pulsatilen Sekretion. Die Modulation des Rhythmus der GnRH-Sekretion erfolgt durch Sexualsteroiden wie Östradiol und Progesteron. Das GnRH wird an spezifischen membranständigen Rezeptoren der Adenohypophyse gebunden und induziert dort über Second messengers die Freisetzung und Neusynthese von FSH und LH. Die aus der Hypophyse abgegebenen glandotropen Hormone binden an entsprechende membranständige Rezeptoren des Ovars und bewirken dort Follikelreifung, Ovulation und Bildung des Corpus luteum. Durch Einwirkung von FSH, Sexualsteroiden und zum Teil unbekanntem Faktoren erfolgt eine Selektion des dominanten Follikels. Der dominante Follikel ist für die Östrogenproduktion entscheidend. Der Serumöstradiolspiegel steigt bis zur Zyklusmitte kontinuierlich an, erreicht kurz vor der Ovulation seinen Höhepunkt und bewirkt über einen positiven Rückkopplungsmechanismus die typische mittzyklische

Ausschüttung von FSH und LH aus der Hypophyse. Die verstärkte mittzyklische Ausschüttung von LH und FSH stellt die Voraussetzung für die anschließende Ovulation dar. Nach der Ovulation entsteht das Corpus luteum, welches zunehmend Progesteron sezerniert. Etwa am 7. bis 8. Tag nach der Ovulation erreicht das Corpus luteum seine maximale endokrine Aktivität, die Lebensdauer beträgt etwa 12 – 14 Tage. Nach dieser Zeit kommt es zur Rückbildung des Gelbkörpers, falls keine Schwangerschaft eingetreten ist (4).

Dass Zyklusstörungen bei niereninsuffizienten Frauen auftreten können, wurde schon von verschiedenen Autoren beschrieben. Ginsburg et al. (1993) untersuchten diesbezüglich 115 dialysepflichtige Patientinnen, von denen nur 42 ein annähernd normales Zyklusverhalten aufwiesen (16). Auch andere Arbeiten berichten von Zyklusveränderungen wie Dysmenorrhöen, Amenorrhöen, Hypermenorrhöen, Metrorrhagien, anovulatorischen Zyklen, reduzierter Fertilität und verminderter Libido (32). Die Konzentrationen von Östradiol (E_2), Progesteron und Testosteron wurden als vermindert beschrieben (18, 40). Die Serumspiegel von Prolaktin, FSH und LH waren erhöht (40).

1.3 Die Funktionen der Nieren

Die Nieren besitzen wichtige Funktionen im Organismus. Sie kontrollieren Flüssigkeitsvolumen und Elektrolytkonzentration, scheiden Stoffwechselendprodukte aus und wirken bei der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes mit. Die Nieren bilden Hormone wie Erythropoetin, $1,25(OH)_2D_3$, Prostaglandine und Kinine. Durch Renin stimuliert die Niere die Bildung von Angiotensin und Aldosteron und greift so in die Blutdruckregulation ein. Weiterhin erfüllen die Nieren Stoffwechselläufe, wie Glukoneogenese aus Aminosäuren und Lactat oder Abbau filtrierter Oligopeptide (26). Die Niere ist das Organ, das die meisten Polypeptidhormone katabolisiert. Die zur Zeit etwa 100 verschiedenen bekannten Hormone werden in drei Stoffkategorien eingeteilt. Man unterscheidet Peptide oder Peptidspaltprodukte, Steroide und Amine. In einer experimentellen Studie wurde eine hohe arteriovenöse Extraktionsrate und eine niedrige Urinausscheidung von intakten Molekülen nachgewiesen (10). Dies weist darauf hin, dass die hormonellen Moleküle in der Niere degradiert werden. Drei Hauptwege werden dabei besprochen. Nach der glomerulären Filtration werden

Hormone intraluminal und durch tubuläre Bürstensaumpeptidasen degradiert. Kleinere Peptidhormone werden so katabolisiert. Hormone können auch über die tubuläre Membran aufgenommen und intrazellulär abgebaut werden. Mittlere und größere Moleküle, wie beispielsweise Insulin, werden so metabolisiert. Ein dritter Weg ist die postglomeruläre Aufnahme über Rezeptoren an der basolateralen peritubulären Membran (48).

Die Komplexität der physiologischen Nierenfunktionen lässt erahnen, wie vielschichtig die Störungen bei niereninsuffizienten Patienten sein können und wie schwierig eine adäquate Behandlung ist.

1.4 Sexualhormone

Die Anamnese, Klinik und Untersuchung der Sexualhormonserumspiegel von FSH, LH, Prolaktin, Testosteron gesamt und frei, Progesteron, 17a-Hydroxyprogesteron und Östradiol bei dialysepflichtigen Patienten über einen längeren Zeitraum stellten einen Schwerpunkt dieser Arbeit dar. Störungen der Sexualfunktionen bei niereninsuffizienten Patienten wurden schon verschiedentlich beschrieben. In einer Studie berichteten 30-50 % der männlichen Patienten über eingeschränkte Libido und Impotentia coeundi (1). Dass die erektile Dysfunktion urämischer Männer neben psychischen auch wirklich organische Ursachen hat, zeigten plethysmographische Messungen der nächtlichen Erektion (41). Weiterhin fanden sich Berichte über eine größere Prävalenz sexueller Funktionsstörungen bei Urämie im Vergleich zu anderen chronischen Krankheiten (45, 50).

1.5 Wachstumshormon

Wachstumshormon (Somatotropin, STH) wird im Hypophysenvorderlappen gebildet. Die Stimuli zu seiner Freisetzung sind Aminosäuren, Hypoglykämie, Glucagon, Dopamin, Schilddrüsenhormone, Serotonin, Noradrenalin, Endorphine, NREM-Schlaf und Streß. Die Ausschüttung wird herabgesetzt durch GABA, Adrenalin, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Adipositas, Gestagene, Cortisol, Thyroliberin und Kälte. Die Stimuli wirken unter Vermittlung von Somatoliberin bzw. Somatostatin. Die Wirkungen des STH betreffen in erster Linie Wachstum

und Stoffwechsel. Somatotropin hemmt die Aufnahme von Glucose in Fett- und Muskelzellen. Als weitere Wirkungen weist STH eine Steigerung der Lipolyse und Gluconeogenese aus Glycerin auf, eine Stimulation des Proteinaufbaues, eine Hemmung des Proteinabbaues, eine Hemmung der Gluconeogenese aus Aminosäuren sowie unter Vermittlung der Somatomedine aus der Leber eine Stimulierung der Kollagensynthese und damit eine Förderung des Wachstums und des Knochenaufbaues. Schließlich stimuliert Somatotropin die Erythropoese (26). Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, dass die Serumkonzentrationen von STH bei urämischen Kindern und Erwachsenen erhöht sind. Gleichzeitig wurden aber Wachstumsverzögerungen und ein verspäteter Pubertätseintritt urämischer Kinder beobachtet (44, 47, 53). In einer Studie mit niereninsuffizienten peripubertalen Jungen war die Plasmahalbwertszeit von Wachstumshormon signifikant erhöht (64). Eine Veröffentlichung beschreibt die zirkadiane Rhythmik des Wachstumshormons in der Urämie als gestört (3). Auch eine verminderte nächtliche STH-Sekretion bei dialysepflichtigen Patienten ist dokumentiert worden (21).

1.6 Zielstellung

Mit der vorliegenden Studie sollte festgestellt werden, ob und in welchem Umfang hormonelle Veränderungen bei den von uns untersuchten terminal niereninsuffizienten Patienten nachweisbar sind. Besondere Aufmerksamkeit galt dabei den Serumkonzentrationen der oben genannten Hormone. Ein weiterer Schwerpunkt war die Verlaufsbeobachtung der Hormonspiegel im Serum der Patienten unter verschiedenen Arten der Nierenersatztherapie, der Hämodialyse und der CAPD. Dabei sollte geklärt werden, ob es durch optimierte Dialysebehandlung zu einer Normalisierung pathologisch veränderter Hormonkonzentrationen über einen längeren Zeitraum kommen würde. Ein eventueller Zusammenhang zwischen Hormonveränderungen und Art oder Dauer der Dialyse sollte geklärt werden. Auch der Einfluss von Begleiterkrankungen sowie Medikamenten war zu berücksichtigen.

2 Material und Methoden

In diese Studie wurden 21 Patienten aufgenommen, die aufgrund terminaler Niereninsuffizienz in der Martin–Luther-Universität Halle-Wittenberg behandelt wurden. Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 50 Jahren. Die Patienten wurden aufgeklärt und nahmen freiwillig an der Studie teil. Sie wurden nach Geschlecht und Behandlungsart in 3 Gruppen eingeteilt.

2.1 Gruppe A

Die Gruppe A bestand aus 11 Männern, die mit Hämodialyse behandelt wurden. Die Hämodialyse beruht auf Diffusion und Osmose. Das Blut des Patienten wird über einen Gefäßanschluss (Fistel) kontinuierlich entnommen und in einen Dialysator, der eine Spüllösung enthält, geleitet. Dabei erfolgt über eine semi-permeable künstliche Membran ein der Porengröße der Membran entsprechender Austausch harnpflichtiger Substanzen zwischen Blut und Spüllösung. Der Stoffaustausch erfolgt entsprechend dem Konzentrationsgefälle in beide Richtungen. Für korpuskuläre und hochmolekulare Blutbestandteile ist die Membran impermeabel, wogegen die Filtrationsrate für mittelmolekulare Substanzen (Molekulargewicht von etwa 350 bis 5000 Dalton) gering, für kleinere Moleküle jedoch wesentlich erhöht ist. Die Molekulargewichte (MG) der von uns untersuchten Hormone sind folgende: FSH und LH etwa 30000 Dalton (D), Prolaktin 20000 D und STH 22005 D. Die Steroidhormone Östradiol (MG 272 D), Testosteron (MG 288 D) und Progesteron (MG 314 D) liegen im Serum zu etwa 98% an Proteine oder Albumin gebunden vor.

Die Patienten der Gruppe A waren zwischen 24 und 47 Jahren alt, das Durchschnittsalter betrug 35,5 Jahre. Alle Patienten wurden 3 mal wöchentlich für je 4 Stunden mit der Hämodialyse behandelt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Hämodialyse bis zum Beginn der Studie lag bei 20,4 Monaten. Als Grundkrankheit bzw. Ursache der terminalen Niereninsuffizienz wurden die chronische Pyelonephritis (5), die chronische Glomerulonephritis (2), die Gichtnephropathie (1), das Goodpasture Syndrom (1), das Alport Syndrom (1) und die HIV-assoziierte Nephropathie (1) gefunden. Ein Patient hatte als Be-

gleiterkrankung einen Diabetes mellitus Typ IIb. Die Begleitmedikation bestand aus Resonium A[®], Renacet[®], Dreisavit N[®], und Erypo[®]. Die Männer wurden hinsichtlich ihrer körperlichen Aktivitäten, der beruflichen und sozialen Situation, sowie eventueller sexueller Funktionsstörungen befragt. Über einen vorher festgelegten Zeitraum von 13 Monaten wurden prospektiv nach 3, 7, 9 und 13 Monaten die Parameter Prolaktin, FSH, LH, Testosteron gesamt, Testosteron frei, Progesteron, 17a-Hydroxyprogesteron, Östradiol und STH im Serum, jeweils vor Beginn der Dialyse bestimmt. Dazu wurde den Patienten Blut aus dem Shunt entnommen, dieses anschließend zentrifugiert, und das Serum bis zum Transport ins Labor bei minus 20° Celsius eingefroren.

Die Hormone Prolaktin, FSH, LH, Progesteron, Östradiol und Testosteron wurden im Hormonlabor der Martin-Luther-Universität routinemäßig mit Hilfe des SR 1 Testsystems bestimmt. SR 1 ist ein immunenzymetrisches Assay-System mit hormonspezifischen Antikörpern und magnetischer Trennung über eine Festphase. Konzentrationen von STH im Serum wurden mit dem hGH-Immulite Test bestimmt. Dies ist ein Sandwich-Festphasen-Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay. Der OHP-CT, ein Radioimmunoassay, dient zur Bestimmung von 17a- Hydroxyprogesteron.

2.2 Gruppe B

In Gruppe B wurden 5 Frauen zusammengefasst, die mit Hämodialyse behandelt wurden. Die Patientinnen waren zu Beginn der Studie zwischen 20 und 44 Jahren alt. Das Durchschnittsalter lag bei 35,6 Jahren. Die Frauen wurden 3 mal pro Woche für je 4 Stunden dialysiert. Die durchschnittliche Behandlungszeit mit Hämodialyse bis zum Studienbeginn betrug 15,8 Monate.

Grundkrankheiten der Patientinnen waren die chronische Glomerulonephritis (4), sowie Schrumpfnieren beidseits (1). Keine der Frauen litt an einem Diabetes mellitus. Die Begleitmedikation bestand aus Renacet[®], Dreisavit N[®] und Erypo[®]. Die Patientinnen wurden hinsichtlich ihrer körperlichen Aktivitäten, der sozialen und beruflichen Situation, des Partus-Status sowie eventueller Zyklusstörungen befragt. Auch bei Gruppe B wurden die Parameter Prolaktin, FSH, LH, Testosteron gesamt, Testosteron frei, Progesteron, 17a-Hydroxy-

progesteron, Östradiol und STH im Serum an den gleichen Zeitpunkten und nach der gleichen Methode wie bei Gruppe A ermittelt.

Bei 3 der Frauen, die nach eigenen Angaben zumindest zeitweise regelmäßige Zyklusblutungen aufwiesen, wurden zusätzlich die Konzentrationen von FSH, LH, Östradiol und Progesteron einmalig innerhalb eines Zyklusses präovulatorisch etwa am 10., zum Ovulationszeitpunkt um den 14. und postovulatorisch etwa am 18. Tag im Serum vor Beginn der Dialyse bestimmt.

2.3 Gruppe C

In Gruppe C wurden 4 Frauen zusammengefasst, die mit der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD) behandelt wurden. Die Peritonealdialyse ist ein intrakorporales Blutreinigungsverfahren. Als biologische semipermeable Membran dient das Peritoneum. Das Verfahren beruht auf den Grundlagen der Stofftrennung durch aktiven Transport, Diffusion und Osmose. Über einen implantierten Peritonealkatheter werden 2 bis 3 Liter sterile Spüllösung in die Peritonealhöhle eingebracht und für 4 bis 8 Stunden dort belassen. In dieser Zeit erfolgt der Stoffaustausch zwischen Blut und Spüllösung. Nach einer solchen Dialyseperiode wird das Dialysat abgelassen und durch neue Spüllösung ersetzt. Die Patientinnen der Gruppe C waren zu Beginn der Studie zwischen 31 und 42 Jahren alt, das Durchschnittsalter betrug 35,8 Jahre. Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit der CAPD lag bei 10 Monaten. Der Wechsel des Dialysates erfolgte 4 bis 5 mal täglich jeweils um 7, 12, 17 und 21 Uhr bzw. um 7, 11, 16, 20 und 24 Uhr. An Grundkrankheiten fanden sich chronische Glomerulonephritis (1), chronische Pyelonephritis (1), sowie diabetische Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 (2). Die Begleitmedikation bestand aus Anti-Phosphat[®], Rocaltrol[®], Erypo[®], Ferro sanol duodenal[®], Fosinorm[®] und Calci-macetat[®]. Die Patientinnen wurden nach körperlichen Aktivitäten, ihrer sozialen und familiären Situation, dem Partus-Status, eventuellen Zyklus- und/oder sexuellen Funktionsstörungen befragt. Außer den 4 Frauen aus Gruppe C wurde noch ein männlicher vierzigjähriger Patient untersucht, der seit 35 Monaten mit CAPD behandelt wurde. Als Grundkrankheit fand sich bei ihm eine Nierentuberkulose. Bei den mittels CAPD behandelten Patienten erstreckte sich der Beobachtungszeitraum über 19 Monate. Es wurden die gleichen Parameter wie

bei den vorherigen Gruppen nach 2, 3, 6, 9, 12, 15 und 19 Monaten im Serum bestimmt. Dies geschah immer vormittags vor dem zweiten Dialysatbeutelwechsel. Zusätzlich wurden die Konzentrationen der genannten Hormone im abgelassenen Dialysat ermittelt. Das freie Testosteron sowie das 17 α -Hydroxyprogesteron wurden erst ab dem Messzeitpunkt 6 mitbestimmt (Tabelle 3). Auch in der Gruppe C fanden sich 3 Frauen, die nach eigenen Angaben zumindest zeitweise regelmäßige Zyklusblutungen aufwiesen. Bei ihnen wurden, wie in Gruppe B, zusätzlich die Hormone FSH, LH, Östradiol und Progesteron einmalig etwa am 10., 14. und 18. Tag eines Zyklusses im Serum bestimmt.

2.4 Statistik

Zur Beschreibung der zentralen Tendenz und Lage wurden in allen Gruppen Median, Minimum und Maximum angegeben. Zum Vergleich mit Angaben aus der Literatur wurden zusätzlich Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Da bei der geringen Anzahl von Probanden keine Verfahren, die Normalverteilung voraussetzen, angewendet werden können, erfolgten die statistischen Auswertungen mit nichtparametrischen Verfahren. Die zum Vergleich dienenden Referenzbereiche werden nach Angaben des Labors bzw. der Hersteller so ermittelt, dass mindestens 90% gesunder Probanden in dem angegebenen Normbereich liegen. Ob der Anteil der Werte der Männer aus Gruppe A sich signifikant vom vorgegebenen Anteil in Höhe von 90% unterscheidet, wurde mit dem χ^2 -Anpassungstest (53) untersucht. Die Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Programms Excel Version 7.0. Zur Beschreibung des Verlaufes wurde in Gruppe A ein Vergleich der Werte zwischen erstem und letztem Messzeitpunkt vorgenommen. Dazu wurde der Vorzeichentest für verbundene Stichproben mit Hilfe des Programms SPSS Version 9.0.1., berechnet. In den anderen Gruppen lässt die jeweilige Anzahl der Probanden keine statistischen Testverfahren zu.

2.5 Normbereiche der relevanten Hormone

(Angaben des Hormonlabors der Martin-Luther-Universität)

Normbereiche Frauen

	Prolaktin	FSH	LH	Testo. g.	fr. Testo.
Einheit	mIU/l	IU/l	IU/l	nmol/l	pg/ml
Normwert (je Phase)	72,0-511,0	F: 3,5-12,5 O: 4,7-21,5 L: 1,7-7,7	F: 2,4-12,6 O: 14,0-95,6 L: 1,0-11,4	<0,35-3,12	0,05-3,8
Median (je Phase)	218,00	F: 6,9 O: 12,3 L: 3,7	F: 5,9 O: 30,8 L: 4,3	1,01	1,20
	Prog.	17a-Hyd.Pr.	Östradiol	hGH	
Einheit	nmol/l	nmol/l	pmol/l	ng/ml	
Normwert (je Phase)	F: <0,64-5,8 O:<0,64-19,9 L: 10,5-95,5	F: 0,3-3,0 L: 2,0-15,0	F: <18,0-220,0 O:510,0-1100,0 L: 120,0-630,0	0,06-5,0	
Median (je Phase)	F: 2,4 O: 3,9 L: 38,9		F: 110,0 O: 730,0 L: 230,0		

Normbereiche Männer

	Prolaktin	FSH	LH	Testo.g.	fr. Testo.	Prog.	17a-Hyd.Pr.	Östradiol	hGH
Normwert (Serum)	86,0-390,0	1,5-12,4	1,7-8,6	9,9-39,9	13-40	<0,64-7,6	1,5-7,0	<1,8-180	0,06-5,0
Einheit	mIU/l	IU/l	IU/l	nmol/l	pg/ml	nmol/l	nmol/l	pmol/l	ng/ml
Median	180,00	4,60	4,00	19,30	23,00	1,80		59,00	

F	Follikelphase
O	Ovulationsphase
L	Lutealphase
Testo.g.	Testosteron gesamt
Prog.	Progesteron
17a-Hyd.Pr.	17a -Hydroxyprogesteron

3 Ergebnisse

3.1 Mit Hämodialyse behandelte Männer (Gruppe A)

Prolaktin: Der Referenzbereich für Prolaktin gesunder Männer wird im Hormonlabor der Martin-Luther-Universität mit Werten zwischen 86,0 und 390,0 mIU/l mit einem Median bei 180,00 mIU/l angegeben. Von den 11 mit Hämodialyse behandelten Männern zeigten 5 Patienten eine deutliche Hyperprolaktinämie, 6 besaßen Prolaktinserumkonzentrationen im oberen Normbereich ($\chi^2=15,36$; $p<0,001$). Bei einem Patienten konnte im Verlauf der Studie eine Abnahme der Prolaktinspiegel von 2261,22 mIU/l auf 1182,00 mIU/l beobachtet werden. Dieser Patient war 25 Jahre alt und wurde seit 13 Monaten mittels HD behandelt. Hinsichtlich der Medikation und Begleiterkrankungen unterschied er sich nicht von den übrigen Patienten. Im Vergleich zwischen erster und letzter Messung waren die Prolaktinkonzentrationen in der Tendenz gesunken ($p=0,109$). Die Mediane der Prolaktinwerte lagen an den 5 Messzeitpunkten im oberen Bereich der Norm oder darüber (siehe auch Tabelle 1 und Diagramm 2).

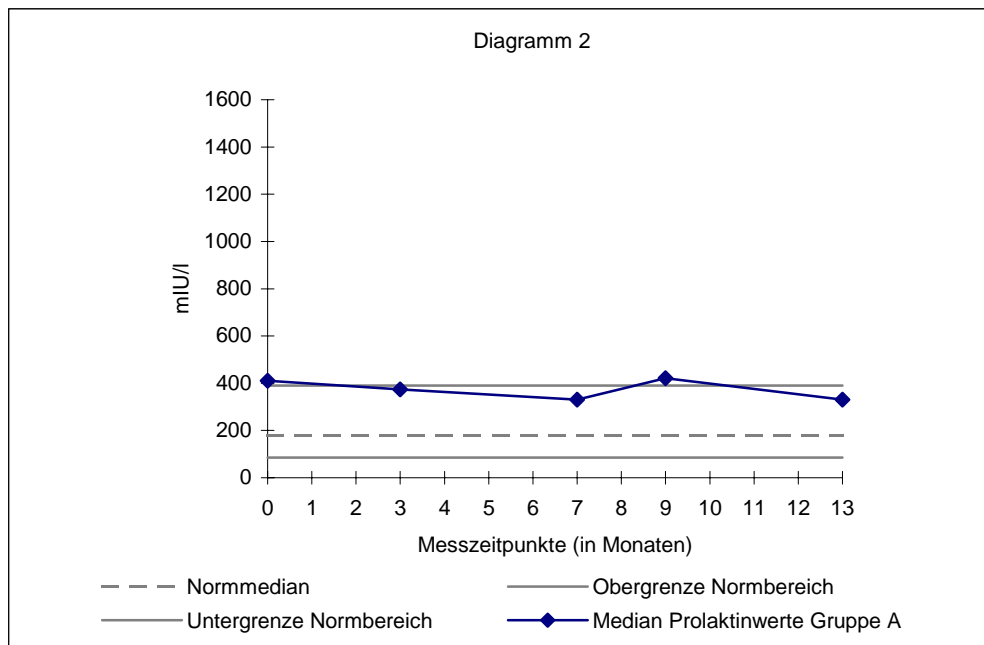


Diagramm 2 Verlauf der Mediane der Prolaktinkonzentrationen bei Gruppe A gegenüber dem Normmedian und dem Referenzbereich. Die erhöhten Prolaktinwerte ließen sich über den gesamten Zeitraum nachweisen. Statistisch waren sie im Vergleich zwischen erstem und letztem Messzeitpunkt in der Tendenz gefallen, aber nicht signifikant gesunken ($p=0,109$).

FSH: Die Konzentration von FSH im Serum gesunder Männer liegt zwischen 1,5 und 12,4 IU/l, mit einem Median bei 4,6 IU/l. Bei den Patienten der Gruppe A war der Median der FSH-Konzentrationen zu Beginn der Studie (MZPT 0) höher, bei den folgenden 4 Messungen jedoch niedriger als 4,6 IU/l. 8 von 11 Patienten zeigten FSH-Serumspiegel konstant im Normbereich. 2 besaßen erniedrigte, einer erhöhte FSH-Serumkonzentrationen. Bei 2 der 11 Männer wurden im Verlauf fallende Spiegel von FSH gemessen, einmal von 17,80 IU/l auf 10,70 IU/l sowie von 6,96 IU/l auf 3,9 IU/l. Im Median lagen die FSH-Serumspiegel bei den mit Hämodialyse behandelten Männern im unteren Bereich der Norm.

LH: Normalwerte für die Serumkonzentration von LH bewegen sich bei Männern zwischen 1,7 und 8,6 IU/l. Ihr Median liegt bei 4,0 IU/l. Von den Patienten wiesen 9 Serumwerte konstant im Normbereich auf, 2 zeigten dauerhaft erhöhte Werte. Diese beiden Patienten waren 31 und 32 Jahre alt und wurden seit 7 bzw. 8 Monaten mit Hämodialyse behandelt. Die aus den Messungen der LH-Konzentrationen im Serum der terminal niereninsuffizienten Patientengruppe bestimmten Mediane lagen an allen 5 Messzeitpunkten über 4,0 IU/l und damit im oberen Bereich der Norm. In der Verlaufsbeobachtung zeigten sich signifikant gesunkene LH-Serum-Konzentrationen ($p=0,021$).

Testosteron (ges.): Für gesunde Männer unter 60 Jahren liegt der Referenzbereich der Serumkonzentration von Gesamttestosteron zwischen 9,9 und 39,9 nmol/l, ihr Median bei 19,3 nmol/l. Bei den Probanden der Gruppe A wurden die Konzentrationen dieses Hormons ebenfalls im Serum bestimmt. Danach wiesen 4 verminderte Gesamttestosteronspiegel ($\chi^2=8,49$; $p=0,003$) auf, 4 zeigten Werte im unteren Normbereich. Die danach errechneten Mediane lagen an den 5 unterschiedlichen Messzeitpunkten deutlich unterhalb von 19,3 nmol/l. Die Mittelwerte aus den Gesamttestosteronkonzentrationen manifestierten sich im unteren Bereich der Norm bzw. darunter (siehe Tabelle 1 und Diagramm 3). Insgesamt waren die Serumspiegel an Gesamttestosteron bei den hier untersuchten hämodialysierten Männern bei allen Messungen vermindert ($\chi^2=8,49$; $p=0,003$).

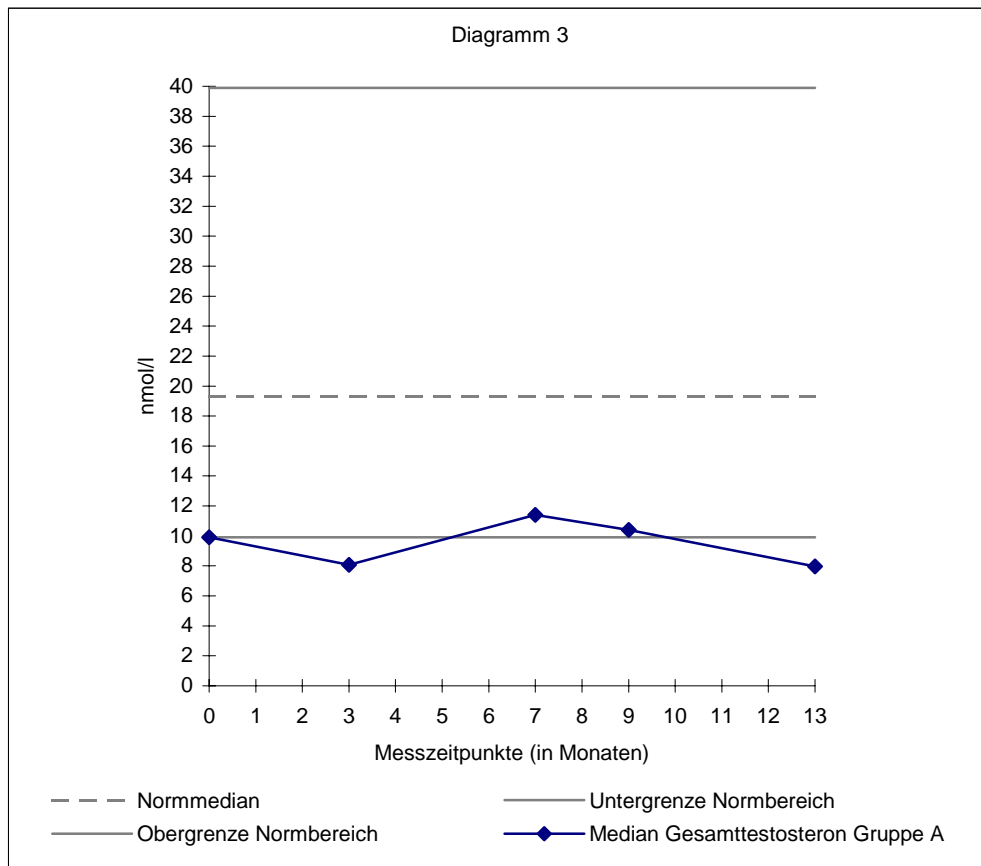


Diagramm 3 Verlauf der Mediane der Gesamttestosteronkonzentrationen gegenüber dem Normmedian und dem Referenzbereich. Deutlich ist die konstante Hypotestosteronämie im Beobachtungszeitraum erkennbar.

Testosteron (frei): Serumkonzentrationen von 13,0 bis 40,0 pg/ml an freiem Testosteron stellen den normalen Bereich bei Männern unter 60 Jahren dar. Der entsprechende Median liegt bei 23,0 pg/ml. Bei den dialysepflichtigen Patienten der Gruppe A besaßen 6 konstant erniedrigte ($\chi^2=24,25$; $p<0,001$) und 5 Serumwerte im unteren Bereich der Norm. Die berechneten Mediane waren kleiner als 23,0 pg/ml (Tabelle 1, Diagramm 4). Die Mittelwerte der ungebundenen Testosteronserumkonzentrationen fanden sich durchweg im unteren Normbereich oder tiefer. Trotzdem ließ sich durch Vergleich zwischen erster und letzter Messung im Verlauf eine signifikante Erhöhung der Serumspiegel nachweisen ($p=0,021$).

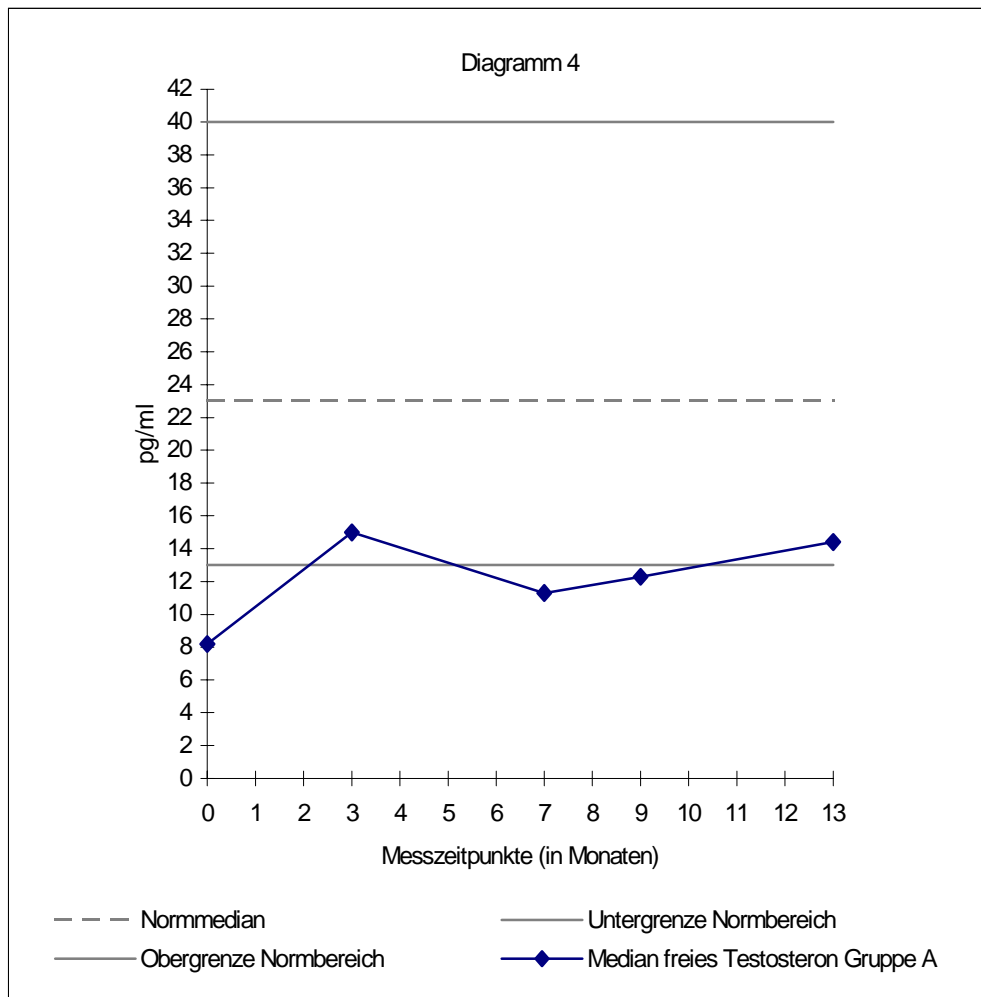


Diagramm 4 Darstellung der Mediane der Konzentrationen des freien Testosterons gegenüber dem Normmedian sowie oberer und unterer Normwertgrenze. Es wird deutlich, dass die verminderten Spiegel an freiem Testosteron im gesamten Beobachtungszeitraum nachweisbar waren, obwohl sie im Verlauf signifikant stiegen.

Progesteron: Im Serum gesunder männlicher Individuen finden sich normalerweise Progesteronkonzentrationen in einem Bereich von $<0,64$ (Grenze der Nachweismöglichkeit) bis $7,6$ nmol/l. Der Median wird mit $1,8$ nmol/l angegeben. Bei den 11 terminal niereninsuffizienten Patienten wurden durchweg erhöhte Serumprogesteronspiegel festgestellt. 2 Patienten zeigten tendenziell abnehmende (von $133,00$ nmol/l auf $80,00$ nmol/l bzw. von $176,00$ nmol/l auf $87,70$ nmol/l), einer dagegen zunehmende Progesteronspiegel ($9,55$ nmol/l auf $31,70$ nmol/l). Die errechneten Mediane bei Gruppe A manifestierten sich zwi-

schen 63,7 und 76,4 nmol/l (Tabelle 1 bzw. Diagramm 5). Diese Werte sprechen für eine ausgeprägte Hyperprogesteronämie ($\chi^2=80,01$; $p<0,001$).

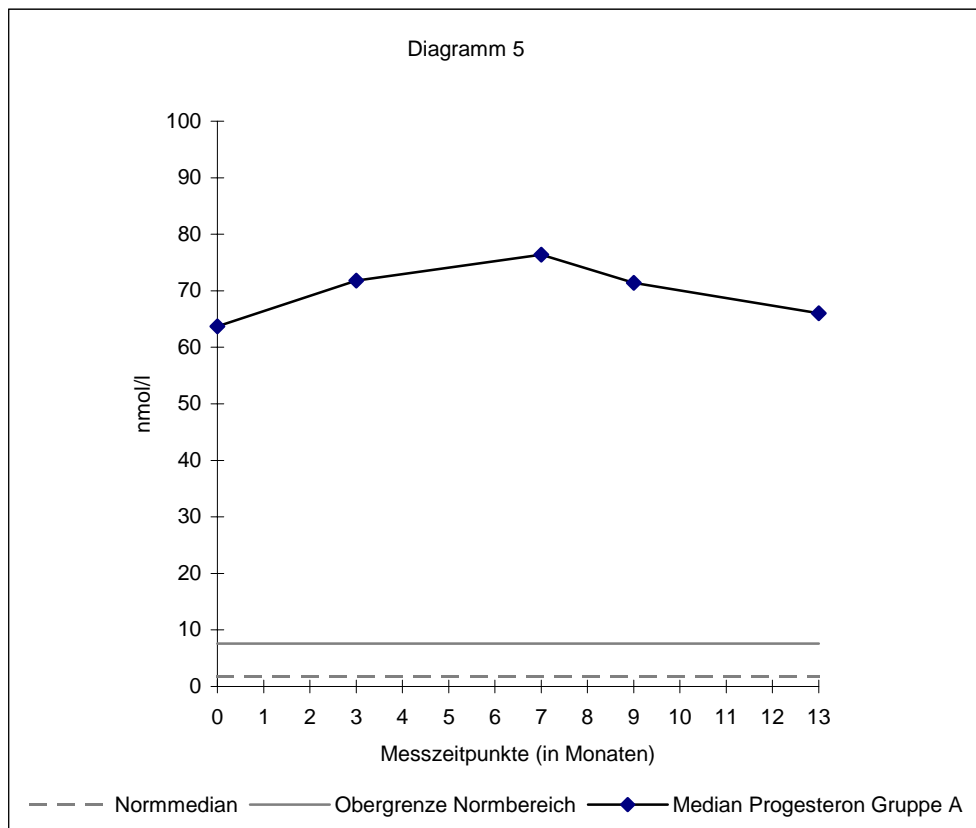


Diagramm 5 Mediane der Progesteronkonzentrationen an den verschiedenen Messzeitpunkten gegenüber dem Normmedian und der Obergrenze des Referenzbereichs. Deutlich ist die konstante Hyperprogesteronämie der Patienten aus Gruppe A dargestellt.

17a-Hydroxyprogesteron: Serumkonzentrationen von 1,5 bis 7,0 nmol/l 17a-Hydroxyprogesteron stellen den Normbereich für gesunde Männer dar. Ein entsprechender Median wird nicht angegeben. Die Mittelwerte der Serumkonzentrationen an 17a-Hydroxyprogesteron bei den von uns untersuchten Patienten lagen innerhalb der Grenzen des Referenzbereiches, die zugehörigen Mediane ebenfalls. Insgesamt fanden sich keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Serumspiegel von 17a-Hydroxyprogesteron bei dialysepflichtigen männlichen Patienten.

Östradiol (E₂): Die Normalwerte der Östradiolserumkonzentrationen bewegen sich bei vergleichbaren gesunden Probanden zwischen <1,8 (Grenze der Nachweismöglichkeit) und 180 pmol/l mit einem Median bei 59,0 pmol/l. Bei Gruppe A lagen die Mittelwerte der Serumspiegel an Östradiol bei jeder Messung innerhalb des Normbereiches. Ihre entsprechenden Mediane zeigten sich sowohl zu Beginn, als auch nach 3, 7 und 9 Monaten höher als 59,0 pmol/l, während der Median nach 13 Monaten erniedrigt war (Tabelle 1). Die Mediane bei 4 von 5 Messungen lagen oberhalb des Normmedians. Insgesamt waren die Östradiolserumspiegel in Gruppe A nicht pathologisch verändert. Eine Verlaufstendenz ließ sich nicht beobachten.

Wachstumshormon (STH): Der Referenzbereich für die Serumkonzentration von STH liegt für gesunde Erwachsene zwischen 0,06 und 5,0 ng/ml, der Median wurde nicht angegeben. 10 Patienten zeigten STH-Serumspiegel innerhalb des Normbereiches, bei einem Probanden waren die Konzentrationen bei 3 Messungen erhöht. Dieser Patient wurde seit 18 Monaten mittels HD behandelt und zeigte ansonsten keine Auffälligkeiten hinsichtlich Begleiterkrankung oder Medikation. 5 der 11 Männer besaßen ihren jeweils höchsten Messwert an Messzeitpunkt 7 (August). Ein jahreszeitlich bedingter Einfluss könnte hier eine Rolle gespielt haben. Die bei dieser Patientengruppe bestimmten Mittelwerte der STH-Serumspiegel befanden sich bis auf den Wert von Messzeitpunkt 7 (5,56 ng/ml), innerhalb des Normbereiches (Tabelle 1). Die zugehörigen Mediane lagen ohne Ausnahme im Bereich der Norm. Es ließen sich keine weiteren Veränderungen der STH-Serumkonzentration bei mit Hämodialyse behandelten Männern nachweisen.

Tabelle 1

Ergebnisübersicht Gruppe A

n=11 (alle Werte im Serum ermittelt)

	Prolaktin	FSH	LH	Testo.g.	fr. Testo.	Prog.	17a-Hyd.Pr.	Östradiol	STH
Normwert (Serum)	86-390	1,5-12,4	1,7-8,6	9,9-39,9	13-40	<0,64-7,6	1,5-7,0	<1,8-180	0,06-5,0
Einheit	mIU/l	IU/l	IU/l	nmol/l	pg/ml	nmol/l	nmol/l	pmol/l	ng/ml
Median	180,00	4,60	4,00	19,30	23,00	1,80		59,00	
MZPT n.									
Monaten	Prolaktin	FSH	LH	Testo.g.	fr. Testo.	Prog.	17a-Hyd.Pr.	Östradiol	STH
0									
Mittelwert	801,81	6,17	7,22	11,48	8,86	77,72	3,24	115,23	1,40
Stabw	729,53	5,04	2,87	6,74	4,62	56,90	1,84	95,46	1,80
Median	410,55	4,84	7,67	9,60	8,20	63,70	2,50	98,80	0,60
Min	219,14	1,10	2,00	3,65	4,37	9,55	1,98	55,89	0,16
Max	2261,22	16,81	11,92	26,80	18,50	176,00	6,80	389,00	6,30
3									
Mittelwert	656,27	5,15	4,80	8,26	13,59	84,69	4,48	108,07	2,11
Stabw	593,59	5,25	3,15	3,21	4,00	53,64	1,61	45,32	2,05
Median	374,00	2,30	4,80	8,08	15,00	71,80	4,80	96,45	1,20
Min	192,00	1,10	2,00	5,04	6,10	9,55	2,00	44,10	0,16
Max	1808,00	17,80	12,10	14,30	18,40	181,00	6,40	176,00	6,00
7									
Mittelwert	643,55	4,85	5,70	11,26	12,35	80,30	4,22	88,15	5,56
Stabw	525,43	4,03	2,72	3,82	4,89	44,90	1,42	32,70	9,86
Median	330,00	2,60	5,45	11,40	11,30	76,40	4,10	83,60	1,30
Min	296,00	1,20	2,50	3,56	3,50	14,90	1,90	35,20	0,23
Max	2008,00	12,30	11,80	17,30	18,40	171,00	7,20	152,00	33,60
9									
Mittelwert	680,91	5,05	6,39	10,66	10,46	77,07	3,92	107,54	1,16
Stabw	570,19	4,38	3,69	3,65	4,37	43,81	1,98	55,89	1,09
Median	421,00	3,40	5,90	10,40	12,30	71,40	3,50	95,00	0,87
Min	267,00	1,10	1,70	3,10	2,50	32,30	1,90	40,90	0,23
Max	2064,00	11,00	15,20	14,70	15,20	189,00	7,30	248,00	4,20
13									
Mittelwert	589,80	4,51	5,46	8,26	14,85	64,54	4,74	61,14	2,43
Stabw	549,69	4,03	1,96	2,96	5,42	16,98	2,15	29,05	3,11
Median	331,00	2,55	5,35	7,96	14,40	66,05	4,60	50,35	1,39
Min	208,00	1,20	2,70	4,15	6,40	31,70	1,80	28,20	0,11
Max	1878,00	10,70	8,80	12,60	25,90	87,70	8,80	106,00	10,10

Testo.g.
fr.Testo.
Prog.
17a-Hyd.Pr.
MZPT

Testosteron gesamt
freies Testosteron
Progesteron
17a-Hydroxyprogesteron
Messzeitpunkt

Stabw
Min
Max

Standardabweichung
Minimum
Maximum

3.2 Mit Hämodialyse behandelte Frauen (Gruppe B)

Prolaktin: Für nichtschwängere gesunde Frauen liegt der Referenzbereich der Serumprolaktinkonzentration zwischen 72,00 und 511,00 mIU/l, mit einem Median bei 218,00 mIU/l. Von den 5 untersuchten Patientinnen, die mit Hämodialyse behandelt wurden, wiesen 2 eine konstante Hyperprolaktinämie auf, eine der beiden mit Werten jeweils über 1000 mIU/l. Bei dieser Patientin fiel die Konzentration des Prolaktins konstant von 2571,17 mIU/l auf 1179,00 mIU/l im Verlauf der Studie. Sie wurde seit 40 Monaten mit HD behandelt (längster Behandlungszeitraum bis Studienbeginn in dieser Gruppe). Die 3 anderen Frauen zeigten Serumwerte konstant im Normbereich. Die Mittelwerte der Prolaktin-serumkonzentrationen lagen bei allen Messungen oberhalb der Normgrenze. Die zugehörigen Mediane waren größer als 218,00 mIU/l (Tabelle 2, Diagramm 6). Eine Zunahme von Prolaktinwerten im Verlauf der Studie wurde bei keiner Patientin nachgewiesen.

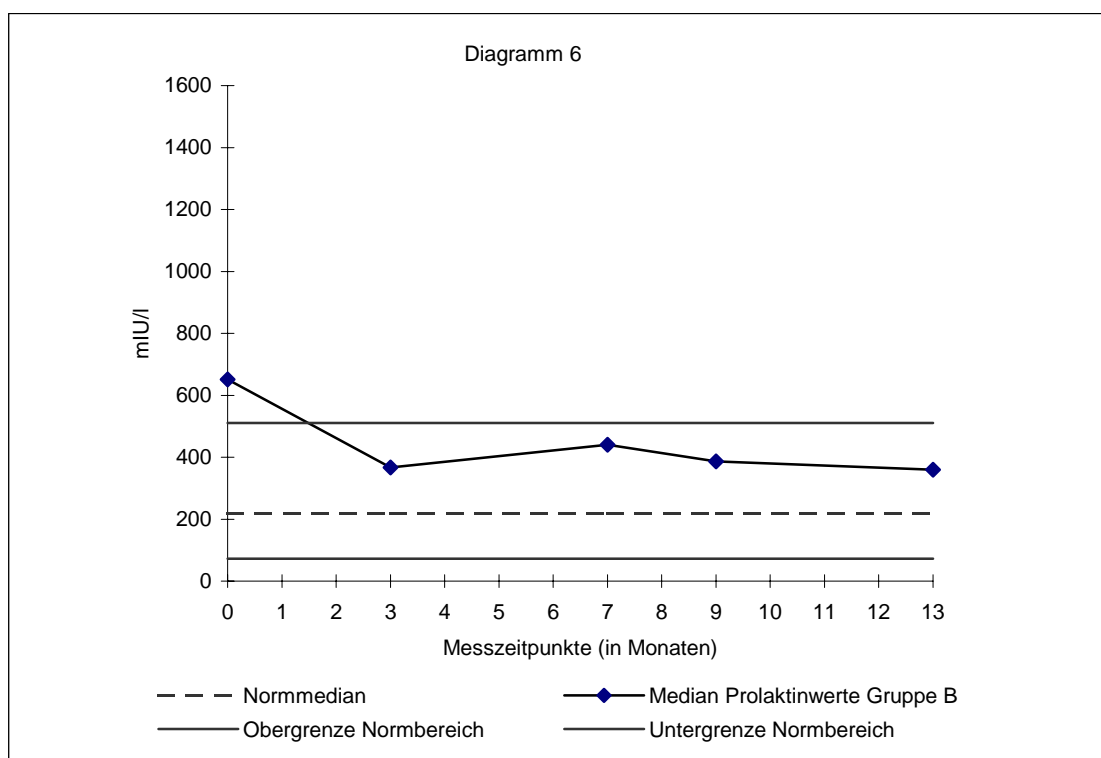


Diagramm 6 Verlauf der Mediane der Prolaktinserumkonzentrationen gegenüber dem Normmedian gesunder nichtschwangerer Frauen und dem oberen bzw. unteren Normbereich. Eine Hyperprolaktinämie wiesen 2 von 5 Frauen auf.

FSH: Das follikelstimulierende Hormon besitzt je nach Zyklusphase unterschiedliche Normwerte. Diese liegen in der Follikelphase zwischen 3,5 und 12,5 IU/l (Median 6,9 IU/l), in der Ovulationsphase zwischen 4,7 und 21,5 IU/l (Median 12,3 IU/l) sowie in der Lutealphase zwischen 1,7 und 7,7 IU/l (Median 3,7 IU/l). Die zu verschiedenen Messzeitpunkten ermittelten FSH-Serumkonzentrationen zeigten bei 4 der 5 Frauen normale Werte, eine wies Konzentrationen konstant oberhalb der Norm auf. Insgesamt lagen sowohl die Mittelwerte, als auch die zugehörigen Mediane innerhalb des Normbereichs (Tab. 2). Die Aussagefähigkeit ist herabgesetzt, weil die Messungen phasenunabhängig durchgeführt werden mussten, da den Patientinnen aufgrund von Zyklusstörungen wie z.B. temporäre Amenorrhö keine genauen Zyklusphasen zuzuordnen waren (siehe dazu Kapitel 4.).

LH: Für die LH-Serumkonzentrationen von Frauen gelten, wie bei FSH, phasenabhängige Referenzbereiche. Für die Follikelphase gelten Werte zwischen 2,4 und 12,6 IU/l (Median 5,9 IU/l), für die Ovulationsphase zwischen 14,0 und 95,6 IU/l (Median 30,8 IU/l) und für die Lutealphase zwischen 1,0 und 11,4 IU/l (Median 4,3 IU/l) als normal. Aus den gemessenen LH-Konzentrationen im Serum der mit Hämodialyse behandelten Frauen, konnten bei Gruppe B keine Auffälligkeiten festgestellt werden. Die aus den Daten berechneten Mittelwerte und Mediane lagen bei allen Messungen im Normbereich (Tab. 2). Einschränkend gilt wiederum die Tatsache, dass die Konzentrationen phasenunabhängig bestimmt wurden bzw. eine Phasenzuordnung nicht möglich war.

Testosteron (ges.): Gesunde Frauen besitzen normalerweise Gesamtserumtestosteronkonzentrationen zwischen $<0,35$ und $3,12$ nmol/l mit einem Median bei $1,01$ nmol/l. 3 der von uns untersuchten Patientinnen zeigten Serumspiegel im unteren Normbereich (Werte $< 1,00$ nmol/l). Eine Patientin besaß konstant normwertige Konzentrationen des Gesamttestosterons. Diese, mit 19 Jahren die jüngste der Gruppe, wurde bis Studienbeginn 10 Monate mittels HD behandelt. Eine weitere Patientin wies keine nachweisbaren Spiegel auf (Nachweisgrenze des Labors $<0,35$ nmol/l). Die Mittelwerte lagen zu Beginn, sowie nach 3, 7, 9 und 13 Monaten konstant im unteren Bereich der Norm. Die zugehörigen Mediane waren erheblich tiefer als $1,01$ nmol/l (Tab. 2, Diagramm 7). Eine tendenzielle Zu- oder Abnahme der Testosteronkonzentrationen wurde nicht beobachtet.

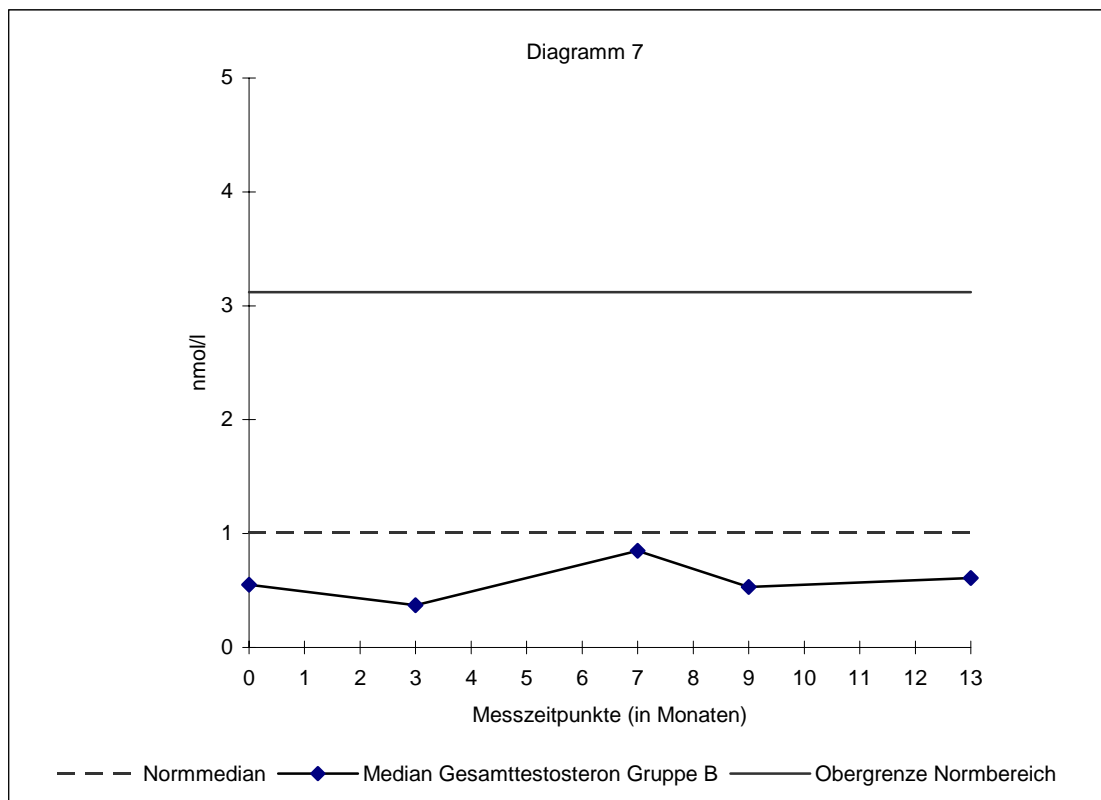


Diagramm 7 Mediane der Gesamtestosteronkonzentrationen der mittels HD behandelten Frauen (Gruppe B) im Verlauf gegenüber Normmedian und oberem Normbereich. Die verminderten Serumspiegel an Testosteron blieben im Verlauf der Studie fast konstant.

freies Testosteron: Serumkonzentrationen zwischen 0,05 und 3,8 pg/ml an freiem Testosteron bilden den Referenzbereich bei Frauen (Median 1,20 pg/ml). Die Frauen in Gruppe B wiesen so geringe Serumkonzentrationen an freiem Testosteron auf, dass die Grenzen der Nachweismöglichkeit des Labors überschritten wurden. Es konnten im gesamten Studienverlauf keine messbaren Werte ermittelt werden.

Progesteron: Progesteron gehört zusammen mit FSH, LH, Östradiol und 17a-Hydroxyprogesteron zu den Hormonen, für deren Serumkonzentrationen phasenabhängige Normwerte bekannt sind. Diese liegen bei Progesteron in der Follikelphase zwischen <0,64 und 5,8 nmol/l (Median 2,4 nmol/l), in der Ovulationsphase zwischen <0,64 und 19,9 nmol/l (Median 3,9 nmol/l) und in der Lutealphase zwischen 10,5 und 95,5 nmol/l (Median 38,9 nmol/l). Bei den untersuchten hämodialysierten Frauen manifestierten sich die Mittelwerte der Progesteronserumkonzentrationen an den verschiedenen Messzeitpunkten etwa bei 30,0 nmol/l (Tab. 2). Alle gemessenen Werte würden dem Bereich der Luteal-

phase entsprechen. Die zugehörigen Mediane waren nach 3 und 7 Monaten höher als 38,9 nmol/l (Diagramm 8). Da sich die 5 Frauen bei allen Messungen in der Lutealphase befunden haben können, und der größte gemessene Wert bei 82,00 nmol/l lag, waren die Progesteronserumspiegel der Patientinnen formal unauffällig (siehe Kapitel Diskussion). Aufgrund der erheblichen Zyklusstörungen der 5 Patientinnen könnten die Serumspiegel an Progesteron auch erhöht gewesen sein.

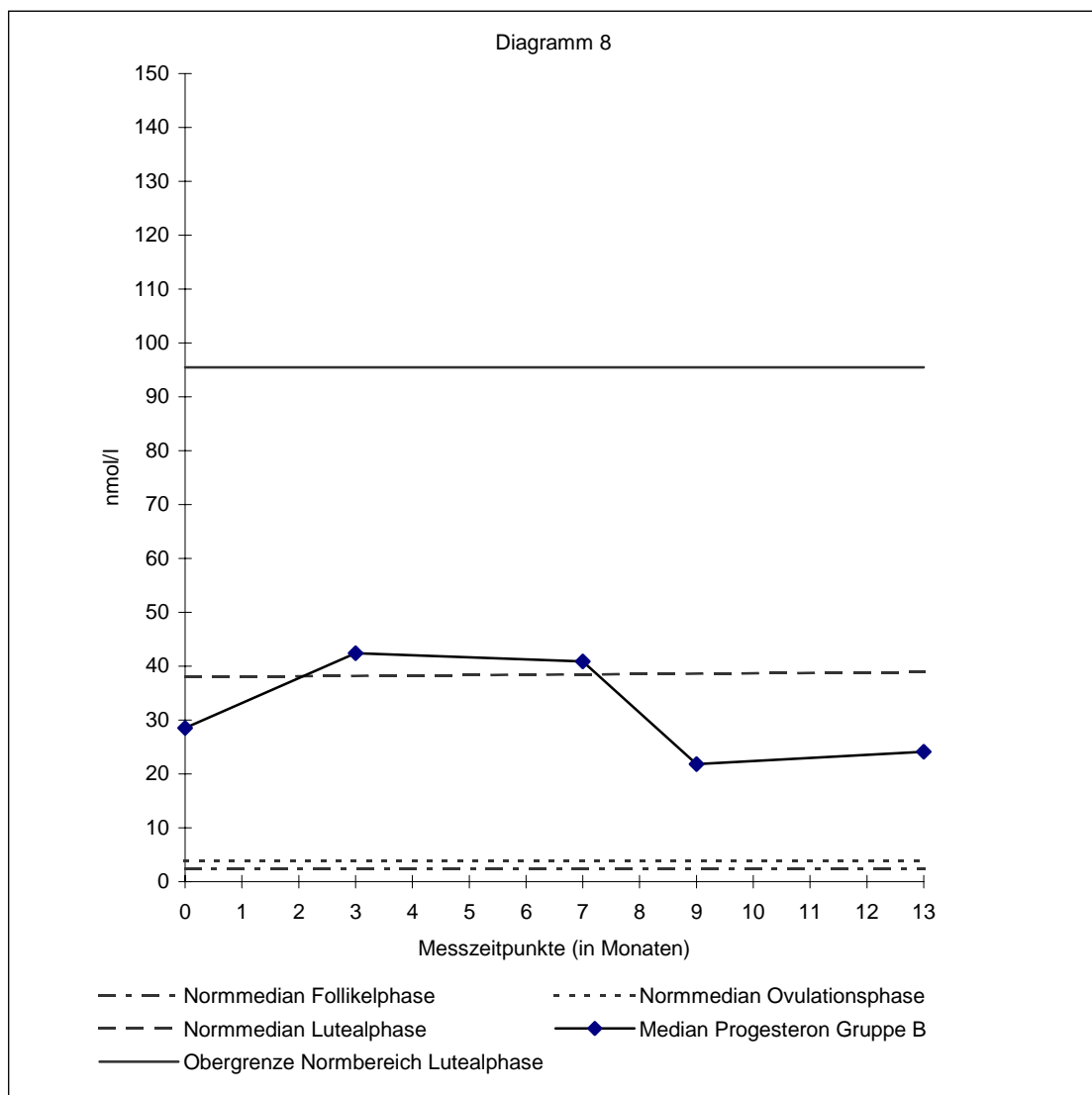


Diagramm 8 Mediane der Progesteronkonzentrationen der Patientinnen aus Gruppe B gegenüber den Normmedianen der einzelnen Zyklusphasen und der Normwertobergrenze der Lutealphase. Eine generelle Erhöhung der Progesteronspiegel lässt sich nicht sicher nachweisen.

17a-Hydroxyprogesteron: In der Follikelphase gilt ein Normbereich zwischen 0,3 und 3,0 nmol/l, in der Lutealphase zwischen 2,0 und 15,0 nmol/l für die Serumkonzentration von 17a-Hydroxyprogesteron. Ein Ovulationsphasenwert sowie zugehörige Mediane wurden nicht angegeben. Die Konzentrationen an 17a-Hydroxyprogesteron im Serum der 5 terminal niereninsuffizienten Patientinnen lagen im Normbereich, so dass sich bei diesem Hormon keine Veränderungen nachweisen ließen.

Östradiol (E2): Östradiol gehört zu den Hormonen, deren Referenzwerte phasenabhängig sind. Für die Follikelphase gelten Serumkonzentrationen zwischen <18,0 und 220,0 pmol/l (Median 110,0 pmol/l), für die Ovulationsphase zwischen 510,0 und 1100,0 pmol/l (Median 730,0 pmol/l) und für die Lutealphase zwischen 120,0 und 630,0 pmol/l (Median 230,0 pmol/l) als normal. Die bei diesen Patientinnen gemessenen Serumöstradiolwerte befanden sich zu den verschiedenen Zeitpunkten innerhalb des Normbereiches. Die Mediane bewegten sich zwischen 159,0 und 372,5 pmol/l (Tab. 2). Eine Zuordnung der Werte zu einzelnen Zyklusphasen konnte nicht erfolgen (siehe oben bzw. Kapitel 4). Insgesamt erschienen die Serumöstradiolspiegel der hier untersuchten Patientinnen unauffällig.

STH: Der Normwert von STH liegt bei Erwachsenen zwischen 0,06 und 5,0 ng/ml. Ein Median ist nicht bekannt. Bei den Serumkonzentrationen an STH der Gruppe B fiel auf, dass die Mittelwerte bei den Messungen zu Beginn, nach 3, 7 und 9 Monaten, im oberen Normbereich oder darüber lagen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass eine der Patientinnen, mit 19 Jahren die Jüngste, konstant erhöhte STH-Spiegel besaß (siehe Maximalwerte Tab. 2). Die 4 anderen Frauen zeigten STH-Serumkonzentrationen im Bereich der Norm. Die errechneten Mediane waren somit ebenfalls normwertig. Jahreszeitlich bedingte Schwankungen der Serumwerte konnten nicht beobachtet werden. Einflüsse wie Licht, Temperatur oder Tageszeit konnten nur insoweit berücksichtigt werden, als alle Materialentnahmen etwa zur jeweils gleichen Tageszeit am gleichen Ort durchgeführt wurden.

Tabelle 2

Ergebnisübersicht Gruppe B

n=5 (alle Werte im Serum ermittelt)

	Prolaktin	FSH	LH	Testo. g.	fr.Testo.	Prog.	17a-Hyd.Pr.	Östradiol	STH
Einheit	mIU/l	IU/l	IU/l	nmol/l	pg/ml	nmol/l	nmol/l	pmol/l	ng/ml
Normwert (je Phase)	72,0-511,0	F: 3,5-12,5 O: 4,7-21,5 L: 1,7-7,7	F: 2,4-12,6 O: 14,0-95,6 L: 1,0-11,4	<0,35-3,12	0,05-3,8	F: <0,64-5,8 O:<0,64-19,9 L: 10,5-95,5	F: 0,3-3,0 L: 2,0-15,0	F: <18,0-220,0 O:510,0-1100,0 L: 120,0-630,0	0,06-5,0
Median (je Phase)	218,00	F: 6,9 O: 12,3 L: 3,7	F: 5,9 O: 30,8 L: 4,3	1,01	1,20	F: 2,4 O: 3,9 L: 38,9		F: 110,0 O: 730,0 L: 230,0	
MZPT n.									
Monaten	Prolaktin	FSH	LH	Testo. g.	fr.Testo.	Prog.	17a-Hyd.Pr.	Östradiol	STH
0									
Mittelwert	1072,89	10,75	7,68	0,77	n. nwb.	34,20	1,25	348,78	5,00
Stabw	1005,57	7,80	5,62	0,40		23,85	0,57	285,21	7,40
Median	650,76	8,48	8,09	0,55		28,55	1,50	372,50	1,40
Min	418,45	4,31	1,41	0,52		12,90	0,40	29,10	1,10
Max	2571,57	21,73	13,12	1,23		66,80	1,60	621,00	16,10
3									
Mittelwert	723,80	4,26	4,58	0,46		38,80	3,18	277,80	7,05
Stabw	743,51	2,65	2,46	0,16		33,09	2,83	141,15	13,51
Median	367,00	3,00	4,60	0,37		42,40	1,90	256,00	1,40
Min	332,00	1,50	1,90	0,37		8,31	1,00	101,00	0,23
Max	2048,00	7,20	8,00	0,64		82,00	7,90	446,00	31,20
7									
Mittelwert	668,80	9,04	11,08	1,10		37,58	2,48	166,88	4,27
Stabw	579,74	8,93	13,81	0,72		11,67	1,61	131,63	7,28
Median	440,00	3,10	5,70	0,85		40,90	2,60	220,00	0,76
Min	256,00	1,80	0,70	0,54		23,60	0,60	19,70	0,23
Max	1684,00	20,60	34,70	2,16		48,80	5,00	316,00	17,20
9									
Mittelwert	699,00	8,00	9,26	0,65		28,20	2,52	320,25	9,72
Stabw	612,95	7,16	10,65	0,28		19,45	1,81	164,91	17,52
Median	387,00	3,50	3,00	0,53		21,80	1,80	310,50	2,50
Min	265,00	2,40	2,10	0,47		8,49	1,30	144,00	0,22
Max	1756,00	17,80	26,90	1,06		57,70	5,70	516,00	41,00
13									
Mittelwert	597,20	6,30	4,12	0,61		28,16	2,80	175,76	2,33
Stabw	373,17	6,36	1,69	0,20		19,04	1,98	131,58	2,44
Median	360,00	4,50	3,40	0,61		24,10	2,20	159,00	0,93
Min	328,00	2,00	2,80	0,41		5,90	1,20	35,00	0,15
Max	1179,00	17,50	6,90	0,80		52,40	6,20	356,00	5,50

Testo.g. Testosteron gesamt
fr.Testo. freies Testosteron
Prog. Progesteron
17a-Hyd.Pr. 17a-Hydroxyprogesteron
MZPT Messzeitpunkt
n.nwb. nicht nachweisbar

Stabw Standardabweichung
Min Minimum
Max Maximum
F Follikelphase
O Ovulationsphase
L Lutealphase

3.3 Mit CAPD behandelte Frauen (Gruppe C)

Zur Gruppe C gehörten 4 Patientinnen, die mit Peritonealdialyse (CAPD) behandelt wurden.

Prolaktin: Bei den untersuchten Frauen zeigte sich über einen Zeitraum von 19 Monaten eine konstante Hyperprolaktinämie. Die Mittelwerte der Prolaktinserumkonzentrationen lagen an allen Messzeitpunkten oberhalb des Referenzbereiches (Normwerte siehe Tab. 2 bzw. Kap. 4. 2.). Die berechneten Mediane lagen deutlich über dem Normmedian (Diagramm 9). Eine tendenzielle Zu- oder Abnahme der Prolaktinserumwerte im Verlauf der Studie wurde bei keiner Patientin beobachtet.

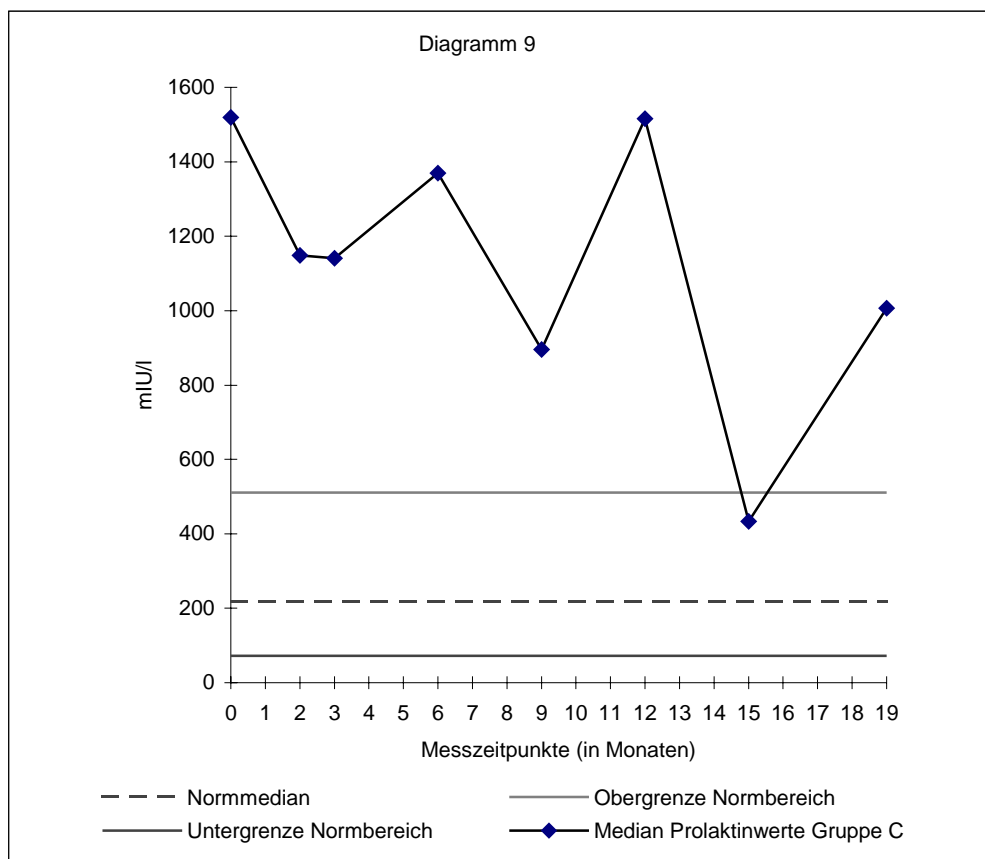


Diagramm 9 Darstellung der Mediane der Prolaktinserumkonzentrationen während des Untersuchungszeitraums gegenüber Normmedian sowie oberem und unterem Normbereich. Die Hyperprolaktinämie bestand während der gesamten 19 Monate.

FSH: Die Serumkonzentrationen von FSH wurden phasenunabhängig bestimmt, da bei den Patientinnen zum Teil erhebliche Zyklusstörungen vorlagen. Die Mediane der FSH-Serumwerte wie auch die entsprechenden Mittelwerte lagen insgesamt im unteren Bereich der Norm (Tab. 3). Dies weist auf verminderte Konzentrationen von FSH im Serum der zur Gruppe C gehörenden Patientinnen hin.

LH: Die wiederum phasenunabhängig gemessenen LH-Serumwerte zeigten keine nachweisbaren Veränderungen. Die aus den Konzentrationen berechneten Mediane lagen zwischen 3,35 und 14,62 IU/l (Tab. 3).

Testosteron (ges.): Bei der Untersuchung der Testosterongesamtserumkonzentration an 8 verschiedenen Messzeitpunkten über einen Zeitraum von 19 Monaten stellten wir fest, dass bei den 4 Frauen der Gruppe C im Gegensatz zur Gruppe B (5 mittels HD behandelte Frauen), die Testosteronwerte konstant im Normbereich lagen. Ihre Mediane waren, bis auf den des letzten Messwertes (0,59 nmol/l), gegenüber dem Normmedian 1,01 nmol/l sogar erhöht. Dies war interessant, besonders da die Testosteronspiegel im Dialysat deutlich über denen des Serums lagen (siehe Kap. 4.3.1) Tendenzielle Veränderungen der Serumkonzentrationen wurden bei keiner Patientin beobachtet.

freies Testosteron: Das freie Testosteron wurde erst ab Messzeitpunkt 6 in der Gruppe der mittels CAPD behandelten Patientinnen mitbestimmt, also über einen Zeitraum von 13 Monaten. Es zeigten sich keine nachweisbaren Veränderungen der Serumkonzentrationen an freiem Testosteron gegenüber dem Normbereich. Die Mediane der Messwerte bewegten sich zwischen 0,80 und 1,65 pg/ml, bei einem Median gesunder Frauen von 1,20 pg/ml (Tab.3). An den 5 Messpunkten waren die Serumspiegel von ungebundenem Testosteron bei den 4 Patientinnen vollständig im Bereich der Norm.

Progesteron: Die Progesteronserumkonzentrationen der terminal niereninsuffizienten Patientinnen wurden phasenunabhängig bestimmt. 3 der Frauen zeigten konstant erhöhte Serumwerte, bei einer Patientin bewegten sie sich im oberen Bereich der Norm. Die entsprechenden Mittelwerte manifestierten sich im oberen Referenzbereich oder darüber (Tab.3). Die Mediane lagen mit Werten zwischen 74,10 und 142,00 nmol/l (Diagramm 10) deutlich über 38,9 nmol/l (größter Normmedian während der Lutealphase). Dieses Ergebnis spricht für

eine ausgeprägte Hyperprogesteronämie der mittels CAPD behandelten Frauen im Gegensatz zu den Patientinnen der Gruppe B.

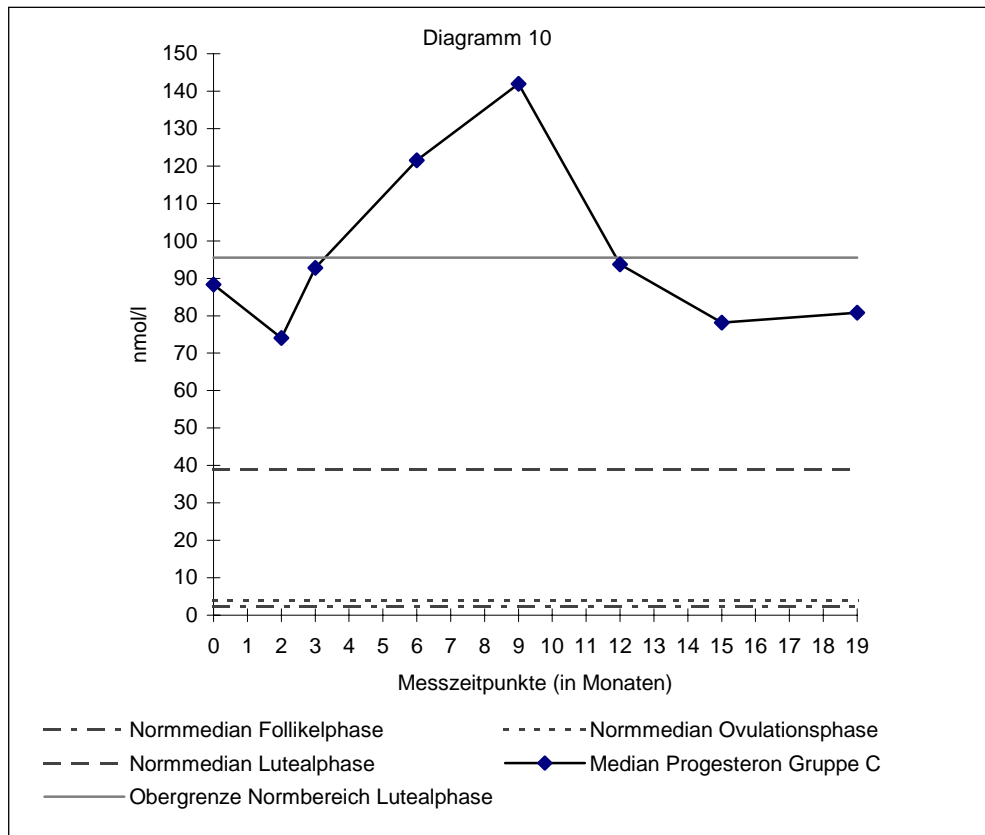


Diagramm 10 Mediane der Progesteronserumkonzentrationen der 4 Patientinnen gegenüber den phasenabhängigen Normmedianen und der Normwertobergrenze der Lutealphase. Die Hyperprogesteronämie ist in Gruppe C deutlich ausgeprägt.

17a-Hydroxyprogesteron: Das 17a-Hydroxyprogesteron bestimmten wir, wie schon das freie Testosteron, erst ab Messzeitpunkt 6 im Serum der Patientengruppe C mit. Die Mittelwerte der Serumkonzentrationen sowie die zugehörigen Mediane lagen vollständig im Normbereich (Tab. 3). Damit erschienen die Spiegel von 17a-Hydroxyprogesteron im Serum der 4 peritonealdialysierten Frauen unauffällig.

Östradiol (E₂): Der Referenzbereich der Östradiolserumkonzentrationen gesunder Frauen liegt je nach Zyklusphase zwischen <18,00 und 1100,00 pmol/l. Von unseren Patientinnen besaßen 3 Serumwerte im Normbereich, eine der Frauen zeigte bei den ersten 4 Messungen stark erhöhte Konzentrationen mit Werten bis zu 4738,00 pmol/l, die sich im weiteren Verlauf der Untersuchung

wieder normalisierten (auf 134,00 pmol/l). Die Mediane der Serumspiegel bei den durch CAPD behandelten Frauen befanden sich zwischen 112,00 und 574,00 pmol/l. Nur bei der ersten Messung lag dieser mit 901,00 pmol/l über dem Normmedian der Ovulationsphase (730,00 pmol/l). Aufgrund von Zyklusstörungen wurden die Werte auch in dieser Gruppe phasenunabhängig bestimmt. Insgesamt waren die Östradiolserumkonzentrationen nicht verändert.

STH: Die STH-Serumkonzentrationen schwankten erheblich, aber ohne erkennbare Tendenz. 2 der 4 Frauen zeigten erhöhte Werte, die Spiegel der anderen waren normal. Die Mittelwerte der STH-Serumspiegel waren bei den Messungen zu Beginn, nach 2, 9 und 12 Monaten oberhalb des Normbereiches (0,06 ng/ml - 5,00 ng/ml; siehe auch Diagramm 11). Die entsprechenden Mediane lagen nach 2 und 9 Monaten mit Werten von 8,00 bzw. 11,80 ng/ml über dem Referenzbereich. Zum Messzeitpunkt 9 (April) wurden bei 3 Probandinnen jeweils erhöhte STH-Konzentrationen im Serum festgestellt (9,80 ng/ml, 12,30 ng/ml und 12,50 ng/ml). Ein jahreszeitlich bedingter Einfluss könnte hier eine Rolle gespielt haben. Ein Normmedian ist nicht bekannt. Nach diesen Ergebnissen waren die Serumkonzentrationen an STH bei den Patientinnen zumindest zeitweise erhöht.

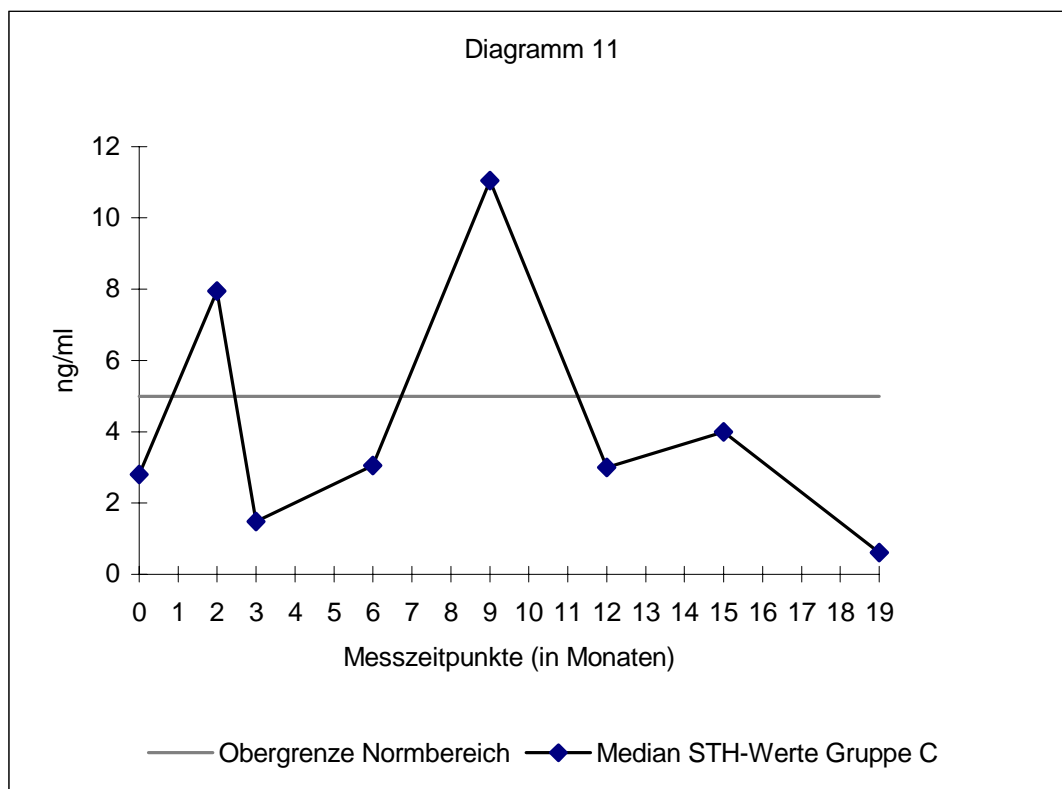


Diagramm 11 Mediane der STH-Serumkonzentrationen gegenüber der oberen Normgrenze.

Neben den Untersuchungen in Gruppe C, wurden die einzelnen Parameter an den gleichen Zeitpunkten auch bei einem männlichen Patienten bestimmt, der mit CAPD behandelt wurde. Auch bei ihm zeigte sich eine konstante Hyperprolaktinämie mit einem Median der Werte von 454,00 mIU/l (Normmedian 180,00 mIU/l). Die FSH-Serumkonzentrationen lagen im Bereich der Norm, ihr Median war mit 5,35 IU/l etwas höher als 4,60 IU/l (Normmedian). Die bei ihm ermittelten LH-Spiegel bewegten sich zwischen 10,37 IU/l und 16,40 IU/l (Median 13,27 IU/l), und waren damit deutlich erhöht. Seine Gesamttestosteronserumkonzentrationen manifestierten sich bei den einzelnen Messungen im unteren Normbereich oder darunter und waren insgesamt vermindert. Ein ähnliches Bild ergab sich für die Serumkonzentrationen an freiem Testosteron. Der Median der Werte lag mit 16,80 pg/ml unter 23,00 pg/ml (entsprechender Normmedian), so dass auch die Serumspiegel dieses Hormons vermindert waren. Der Referenzbereich für die Progesteronkonzentrationen im Serum gesunder Männer reicht von <0,64 bis 7,6 nmol/l mit einem Median bei 1,80 nmol/l. Der hier untersuchte terminal niereninsuffiziente Patient wies eine deutliche Hyperprogesteronämie auf. Seine Progesteronserumwerte, die einen Median von 98,90 nmol/l ergaben, lagen bei den ersten 4 Messungen dieser Studie zwischen 104,00 und 149,00 nmol/l. Im weiteren Verlauf sanken sie auf Werte um 20,00 nmol/l. Die Serumspiegel von 17a-Hydroxyprogesteron zeigten keine Auffälligkeiten. Für die Konzentrationen an Östradiol (E₂) ergab sich ein Median von 228,50 pmol/l (Referenzbereich <1,8 bis 180,00 pmol/l). Die Serumspiegel an Östradiol waren bei dem Patienten kontinuierlich erhöht. Wachstumshormon (STH) liegt bei gesunden Erwachsenen in Serumkonzentrationen von <8,6 ng/ml vor. Bei dem mit CAPD behandelten Patienten zeigten sich bei den Messungen nach 6 und 9 Monaten leicht erhöhte Werte. Insgesamt ergaben sich große Schwankungen mit einem Median von 1,68 ng/ml, so dass eine generelle Erhöhung oder Verminderung nicht nachgewiesen werden konnte.

3.4 Dialysat

Die Bestimmung der Hormonkonzentrationen erfolgte bei den Patienten der Gruppe C außer im Serum auch im entsprechenden Dialysat. Dadurch sollte festgestellt werden, ob und in welchem Umfang ein Hormonverlust in das Dialy-

sat stattfindet. Bei den 8 verschiedenen Messungen über einen Zeitraum von 19 Monaten, zeigte sich folgendes Ergebnis: Die durchschnittlichen Hormonkonzentrationen des Dialysates im Verhältnis zum Serum betragen für Prolaktin 8,64 %, Testosteron (ges.) 257,28 %, Progesteron 6,33 %, Östradiol 88,73 % und STH 4,23 %. Die Hormone FSH, LH, Testosteron (frei) und 17a-Hydroxyprogesteron konnten im Dialysat nicht nachgewiesen werden. Der Hormonverlust war demnach für Östradiol und Gesamttestosteron am stärksten. Bei letzterem lagen die Konzentrationen im Dialysat zu allen Messzeitpunkten höher als im Serum.

In **Tabelle 3** sind die berechneten Daten der mit CAPD behandelten Frauen aus Gruppe C dargestellt (Normbereiche und Legende sind vorangestellt).

Normbereiche Frauen (Serum)

	Prolaktin	FSH	LH	Testo. g.	fr.Testo.
Einheit	mIU/l	IU/l	IU/l	nmol/l	pg/ml
Normwert (je Phase)	72,0-511,0	F: 3,5-12,5 O: 4,7-21,5 L: 1,7-7,7	F: 2,4-12,6 O: 14,0-95,6 L: 1,0-11,4	<0,35-3,12	0,05-3,8
Median (je Phase)	218,00	F: 6,9 O: 12,3 L: 3,7	F: 5,9 O: 30,8 L: 4,3	1,01	1,20
	Prog.	17a-Hyd.Pr.	Östradiol	hGH	
Einheit	nmol/l	nmol/l	pmol/l	ng/ml	
Normwert (je Phase)	F: <0,64-5,8 O:<0,64-19,9 L: 10,5-95,5	F: 0,3-3,0 L: 2,0-15,0	F: <18,0-220,0 O:510,0-1100,0 L: 120,0-630,0	0,06-5,0	
Median (je Phase)	F: 2,4 O: 3,9 L: 38,9		F: 110,0 O: 730,0 L: 230,0		

Testo.g.	Testosteron gesamt	Stabw	Standardabweichung
fr.Testo.	freies Testosteron	Min	Minimum
Prog.	Progesteron	Max	Maximum
17a-H.P.	17a-Hydroxyprogesteron	Mittelw.	Mittelwert
MZPT n. Mon.	Messzeitpunkt nach Monaten	S.	Serum
D.	Dialysat	n.nwb.	nicht nachweisbar
F	Follikelphase	O	Ovulationsphase
L	Lutealphase		

n=4	Tabelle 3													
MZPT n.														
Mon.	Prolaktin		FSH		LH		Testo.g.		f. Test.		Prog.		17a-H.P.	
0	S.	D.	S.	D.	S.	D.	S.	D.	S.	D.	S.	D.	S.	D.
Mittelw.	1619,08	177,53	2,49	n.	6,90	n.	2,44	4,89		n.	89,48	7,45		n.
Stabw	1275,38	129,20	1,60	nwb.	7,43	nwb.	1,59	1,01		nwb.	30,90	7,73		nwb.
Median	1519,50	183,40	2,51		4,66		2,00	5,09			88,30	4,06		
Min	356,00	45,50	0,89		0,68		1,06	3,80			54,30	2,00		
Max	3081,30	303,70	4,08		17,60		4,71	5,78			127,00	16,30		
2														
Mittelw.	1182,46	141,91	4,64		8,99		1,63	3,49			73,05	3,38		
Stabw	702,85	81,89	3,01		6,09		0,81	0,44			35,17	2,69		
Median	1148,50	180,93	4,29		9,62		1,38	3,50			74,10	1,87		
Min	410,82	47,81	1,80		2,27		1,02	3,05			36,00	1,78		
Max	2022,03	197,00	8,18		14,44		2,73	3,92			108,00	6,48		
3														
Mittelw.	1386,54	160,54	3,16		4,28		1,57	3,47			98,43	4,26		
Stabw	929,52	91,49	3,00		2,92		0,81	0,19			53,01	2,37		
Median	1141,08	213,00	2,45		4,40		1,55	3,53			92,75	3,12		
Min	623,00	54,90	1,80		1,30		0,80	3,26			46,20	2,67		
Max	2641,00	213,73	5,24		7,13		2,37	3,62			162,00	6,98		
6														
Mittelw.	1505,07	124,81	5,39		17,46		2,03	4,64	1,65	1,65	104,40	7,28	2,98	
Stabw	1053,43	80,81	1,85		11,16		0,98	0,58	0,21	0,21	44,94	4,85	1,69	
Median	1369,31	124,81	4,86		14,62		2,01	4,93	1,65	1,65	121,50	6,90	2,50	
Min	444,50	67,67	3,82		7,24		1,13	3,98	1,50	1,50	38,60	2,63	1,50	
Max	2837,15	181,95	8,04		33,35		2,98	5,02	1,80	1,80	136,00	12,30	5,40	
9														
Mittelw.	2309,75	74,53	6,73		4,18		1,21	2,13	1,50	1,50	125,55	6,67	3,35	
Stabw	3238,06	24,91	5,71		1,14		0,71	0,27	0,45	0,45	56,67	4,24	1,44	
Median	896,00	63,90	4,50		4,30		1,14	2,01	1,60	1,60	142,00	4,25	3,15	
Min	308,00	56,70	2,80		2,80		0,59	1,94	0,90	0,90	44,20	2,75	1,90	
Max	7139,00	103,00	15,10		5,30		1,96	2,44	1,90	1,90	174,00	13,00	5,20	
12														
Mittelw.	1686,67	102,97	2,33		3,83		1,43	3,00	1,45	1,45	77,23	5,47	3,63	
Stabw	1127,73	13,13	1,19		2,97		0,34	0,20	1,09	1,09	32,86	3,04	2,66	
Median	1516,00	109,00	2,70		4,20		1,26	3,07	0,84	0,84	93,70	5,95	2,20	
Min	654,00	87,90	1,00		0,70		1,20	2,77	0,80	0,80	39,40	2,21	2,00	
Max	2890,00	112,00	3,30		6,60		1,82	3,16	2,70	2,70	98,60	8,24	6,70	
15														
Mittelw.	720,33	77,17	2,57		3,70		1,31	4,15	0,93	0,93	75,33	7,77	3,20	
Stabw	499,41	48,75	1,65		1,57		0,61	0,59	0,23	0,23	10,98	7,34	2,69	
Median	433,00	80,80	2,60		3,40		1,03	4,41	0,80	0,80	78,20	4,31	1,80	
Min	431,00	26,70	0,90		2,30		0,90	3,47	0,80	0,80	63,20	2,80	1,50	
Max	1297,00	124,00	4,20		5,40		2,01	4,57	1,20	1,20	84,60	16,20	6,30	
19														
Mittelw.	1007,00	63,05	2,75		3,35		0,59	2,90	1,15	1,15	80,80	2,99	4,35	
Stabw	601,04	46,46	2,62		1,48		0,05	0,09	0,21	0,21	13,29	0,88	2,62	
Median	1007,00	63,05	2,75		3,35		0,59	2,90	1,15	1,15	80,80	2,99	4,35	
Min	582,00	30,20	0,90		2,30		0,55	2,83	1,00	1,00	71,40	2,36	2,50	
Max	1007,00	95,90	4,60		4,40		0,62	2,96	1,30	1,30	90,20	3,61	6,20	

n=4				
MZPT n.	Östradiol		STH	
Mon.				
0	Serum	Dialysat	Serum	Dialysat
Mittelw.	991,00	576,33	7,45	0,12
Stabw	709,61	234,99	7,63	0,10
Median	901,00	710,00	2,80	0,06
Min	227,00	305,00	1,50	0,06
Max	1935,00	714,00	18,30	0,23
2				
Mittelw.	1107,00	334,33	8,43	0,11
Stabw	1707,73	164,89	5,61	0,06
Median	328,50	302,00	7,95	0,08
Min	117,00	188,00	2,20	0,07
Max	3654,00	513,00	15,60	0,18
3				
Mittelw.	1355,75	327,00	1,67	0,11
Stabw	2255,39	53,08	1,09	0,03
Median	252,00	318,00	1,48	0,13
Min	181,00	279,00	0,71	0,07
Max	4738,00	384,00	3,00	0,13
6				
Mittelw.	640,90	352,00	4,00	0,14
Stabw	578,02	119,30	3,14	0,04
Median	574,00	408,00	3,05	0,12
Min	73,60	215,00	1,40	0,11
Max	1342,00	433,00	8,50	0,19
9				
Mittelw.	208,50	274,67	9,05	0,12
Stabw	71,64	15,89	5,12	0,03
Median	184,00	266,00	11,05	0,12
Min	154,00	265,00	1,60	0,10
Max	312,00	293,00	12,50	0,14
12				
Mittelw.	111,17	220,00	5,83	0,30
Stabw	43,26	51,12	4,91	0,31
Median	112,00	248,00	3,00	0,30
Min	67,50	161,00	3,00	0,08
Max	154,00	251,00	11,50	0,52
15				
Mittelw.	335,00	321,00	3,89	0,24
Stabw	336,95	89,29	3,17	
Median	147,00	359,00	4,00	0,24
Min	134,00	219,00	0,67	0,24
Max	724,00	385,00	7,00	0,24
19				
Mittelw.	350,50	270,00	0,61	0,05
Stabw	143,54	22,63	0,37	
Median	350,50	270,00	0,61	0,05
Min	249,00	254,00	0,34	0,05
Max	452,00	286,00	0,87	0,05

3.5 Untersuchung der Zyklushormone

3.5.1 Einleitung

Wir untersuchten die Serumkonzentrationen von FSH, LH, Östradiol (E2) und Progesteron jeweils um den 10., 14. und 18. Tag eines Zyklusses bei 3 Patientinnen, die mit CAPD behandelt wurden, und 3 weiteren, die mit Hämodialyse behandelt wurden. Die Frauen besaßen nach eigenen Angaben zumindest teilweise regelmäßige Blutungen, die auf einen vorhandenen Zyklus schließen ließen. Die einzelnen Daten und Messwerte sind in den nachfolgenden Tabellen zusammengestellt.

Patientinnen der Zyklusstudie

Pat. Nr.	Alter	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Grundkrankheit	Begleit-Kh.	Dialysezeit	Dialyседauer (Monate)
HD 4	20	162	48,00	chron. membranprol.GN	ren. Hypert.	3*4 h/ W	10
5	33	168	58,00	chron. GN	ren. Hypert. ren. Anämie	3*4 h/ W	5
6	28	166	77,30	chron. PN	ren. Hypert.	3*4h/ W	36
CAPD 1	42	162	56,40	chron. GN	ren. Anämie ren. Hypert.	4*/ Tag	8
2	34	170	56,80	chron. PN	ren. Hypert. ren. Osteopathie sek. HPT	4*/ Tag	14
3	31	163	67,00	diabet. Nephropathie	D.M. Typ 1 Hypert.	4*/ Tag	12

chron. GN	chronische Glomerulonephritis
chron.m. GN	chronische membranoproliferative Glomerulonephritis
chron. PN	chronische Pyelonephritis
diab.Nephropath.	diabetische Nephropathie
ren.Hypert.	renale Hypertonie
sek. HPT	sekundärer Hyperparatyreoidismus
D.M. Typ 1	Diabetes mellitus Typ I
3*4 h/W	3 mal 4 Stunden pro Woche
Begleit-Kh.	Begleitkrankheiten
ren.Osteopat.	renale Osteopathie

Hormonbestimmungen während eines Menstruationszyklusses

CAPD

HD

Termin	Nr.	FSH	LH	Östradiol	Prog.	Nr.	FSH	LH	Östradiol	Prog.
10. Tag	1	3,80	2,40	275,00	97,90	4	4,50	5,60	52,70	13,30
	2	2,30	1,80	146,00	88,60	5	3,90	21,40	145,00	52,80
	3	4,10	3,20	151,00	77,50	6	2,20	<0,5	127,00	171,00
Median		3,80	2,40	151,00	88,60		3,90	13,50	127,00	52,80
Min*		2,30	1,80	146,00	77,50		2,20	5,60	52,70	13,30
Max*		4,10	3,20	275,00	97,90		4,50	21,40	145,00	171,00
14. Tag	1	6,30	6,10	170,00	101,00	4	3,10	2,40	113,00	6,92
	2	2,70	4,40	76,30	68,90	5	4,20	34,70	144,00	53,50
	3	4,30	7,10	244,00	70,80	6	2,60	<0,5	113,00	147,00
Median		4,30	6,10	170,00	70,80		3,10	18,55	113,00	53,50
Min		2,70	4,40	76,30	68,90		2,60	2,40	113,00	6,92
Max		6,30	7,10	244,00	101,00		4,20	34,70	144,00	147,00
18. Tag	1	3,40	3,00	785,00	107,00	4	2,40	4,30	184,00	11,40
	2	1,90	5,00	79,40	72,00	5	4,10	31,00	174,00	51,50
	3	1,70	3,50	668,00	66,40	6	2,10	<0,5	110,00	165,00
Median		1,90	3,50	668,00	72,00		2,40	17,65	174,00	51,50
Min		1,70	3,00	79,40	66,40		2,10	4,30	110,00	11,40
Max		3,40	5,00	785,00	107,00		4,10	31,00	184,00	165,00

Normbereiche (Angaben der Martin-Luther-Universität)

FSH IU/l	LH IU/l	Prog. nmol/l	Östradiol pmol/l
F: 3,5-12,5	F: 2,4-12,6	F: <0,64-5,8	F: <18,0-220,0
O: 4,7-21,5	O: 14,0-95,6	O: <0,64-19,9	O: 510,0-1100,0
L: 1,7-7,7	L: 1,0-11,4	L: 10,5-95,5	L: 120,0-630,0

Min	Minimum	F	Follikelphase
Max	Maximum	O	Ovulationsphase
Prog.	Progesteron	L	Lutealphase
Nr.	Nummer		

3.5.2 Ergebnisse der Zyklushormonuntersuchung

FSH: In beiden Gruppen zeigten sich FSH-Werte konstant im unteren Normbereich oder tiefer. Die normalerweise auftretenden physiologischen Peaks konnten nicht nachgewiesen werden (siehe auch Diagramme 12 und 13).

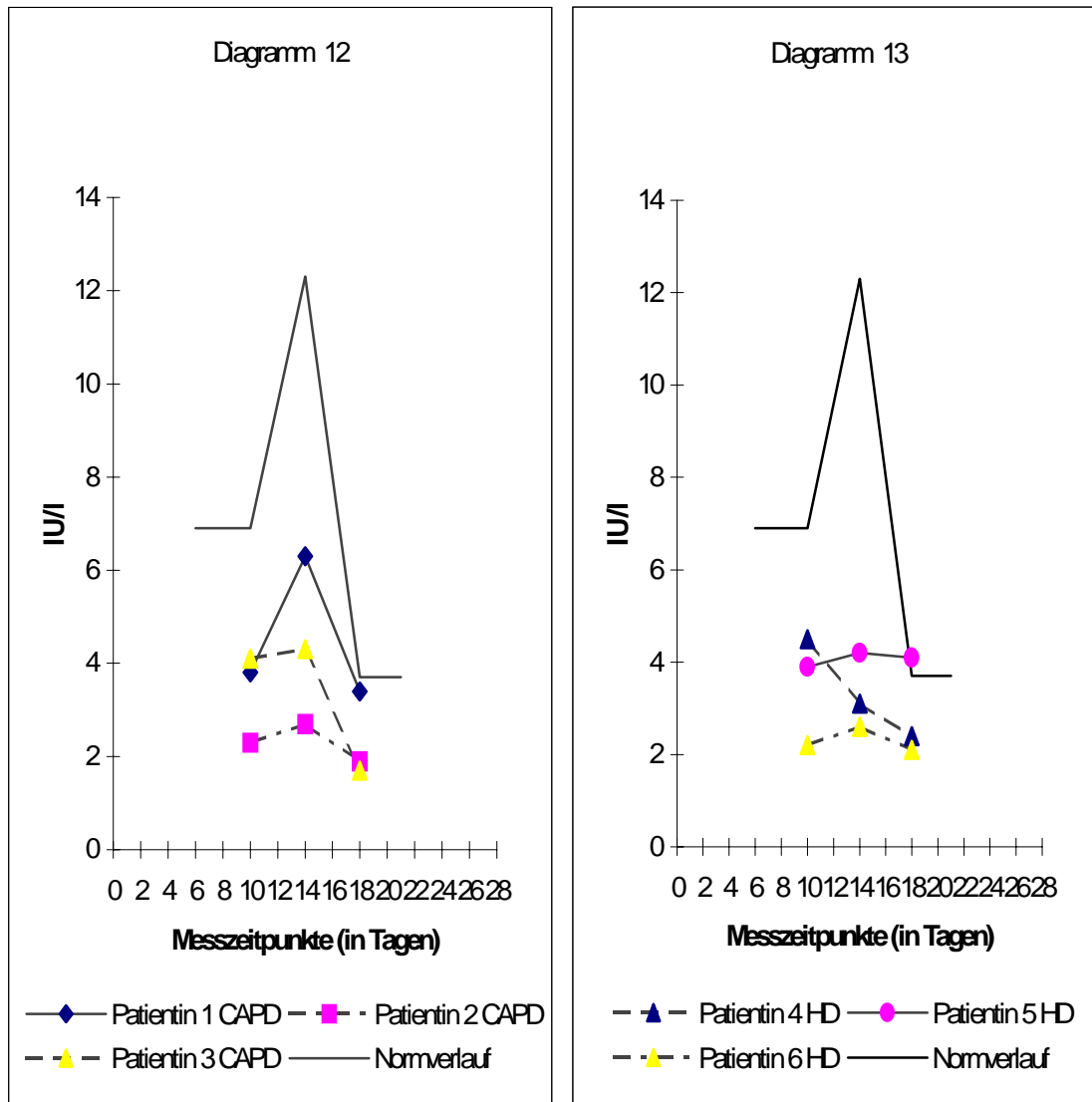


Diagramme 12/13 Die FSH-Serumkonzentrationen der mittels CAPD und HD behandelten Patientinnen jeweils am 10., 14. und 18. Tag ihres Zyklusses gegenüber dem physiologischen Verlauf (16) während eines Zyklusses (durchgehend schwarze Linie).

LH: Die 3 mittels CAPD behandelten Frauen besaßen verminderte oder tiefnormale LH-Serumkonzentrationen ohne nachweisbare Peaks. In der mit HD behandelten Gruppe wurden bei Probandin Nr. 5 konstant relativ erhöhte Werte gemessen, das heißt, sie müsste sich an allen 3 Messpunkten in der Ovulationsphase befunden haben. Eine weitere Patientin zeigte tiefnormale Serumspiegel, und bei Teilnehmerin Nr. 6 konnten keine LH-Serumkonzentrationen gemessen werden (siehe auch Diagramme 14 und 15).

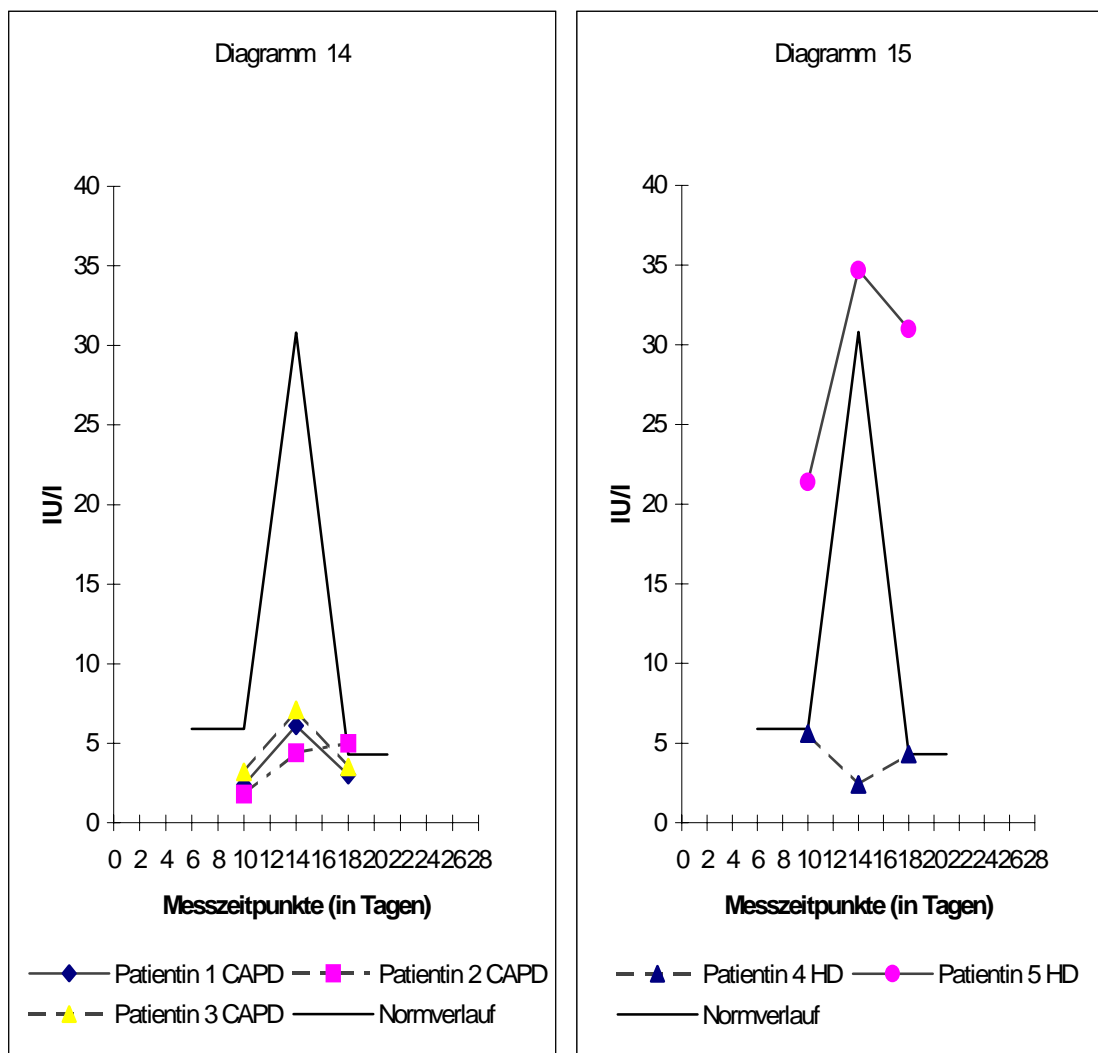


Diagramme 14/15 Die LH-Serumkonzentrationen der mittels CAPD und HD behandelten Patientinnen jeweils am 10., 14. und 18. Tag ihres Zyklusses gegenüber dem physiologischen Verlauf (16) (durchgehend schwarze Linie). Patientin 6 wies keine messbaren LH-Konzentrationen auf.

Östradiol: Bei diesem Hormon traten bei den mittels HD behandelten Patientinnen keine, den Zyklusphasen gesunder Frauen entsprechende Konzentrationsänderungen auf. Die Serumwerte waren in beiden Gruppen individuell konstant normwertig oder vermindert (siehe Diagramme 16 und 17). 2 der mit CAPD behandelten Patientinnen zeigten zumindest einen Anstieg zwischen dem 14. und 18. Tag von 170,00 auf 785,00 pmol/l bzw. von 244,00 auf 668,00 pmol/l. Dies entspricht, wenn auch um 2 Tage verzögert, dem physiologischen Konzentrationsverlauf dieses Hormons.

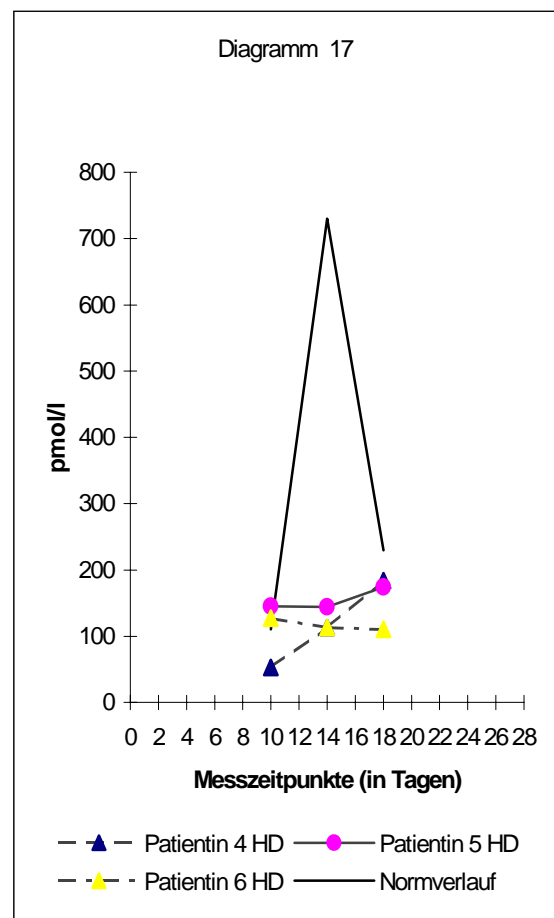
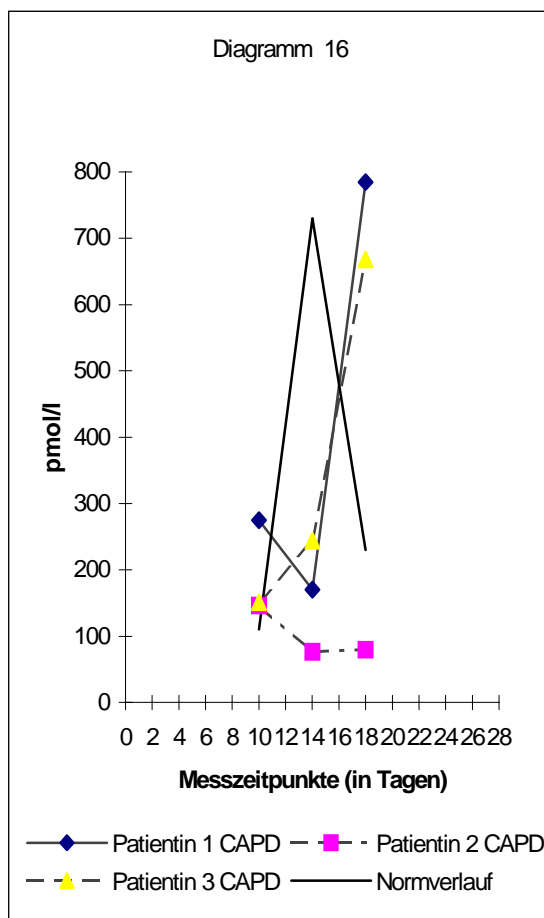


Diagramm 16/17 Die Östradiolserumkonzentrationen der mittels CAPD und HD behandelten Patientinnen jeweils am 10., 14. und 18. Tag ihres Zyklusses gegenüber dem physiologischen Verlauf (16) (durchgehend schwarze Linie). 2 der mit CAPD behandelten Frauen zeigten zumindest einen Anstieg der Östradiolkonzentrationen, wenn auch verspätet.

Progesteron: Die Patientinnen der CAPD-Gruppe zeigten alle Serumprogesteronspiegel im oberen Normbereich oder darüber. Da sie sich bei den 3 Messungen vermutlich nicht immer in der Lutealphase befunden haben, spricht dies für eine konstante Hyperprogesteronämie. Bei den mittels HD behandelten

Frauen fanden sich deutliche individuelle Unterschiede hinsichtlich der Progesteronspiegel. Eine Patientin wies bei jeder Messung Werte um 10 nmol/l auf. Bei der anderen lagen die Konzentrationen an Progesteron jeweils um 52 nmol/l, was einem konstanten Lutealphasenwert entsprechen würde. Probandin Nr. 6 zeigte eine dauerhafte Hyperprogesteronämie (siehe auch Diagramme 18 und 19). Der Progesteronanstieg erfolgt physiologischerweise erst etwa ab dem 15./ 16. Tag des Menstruationszyklusses. Deshalb sind die Messzeitpunkte bei diesem Hormon nicht optimal. Ein gesunden Frauen vergleichbarer Progesteronanstieg zwischen dem 14. und 18. Tag wurde aber bei keiner Patientin registriert.

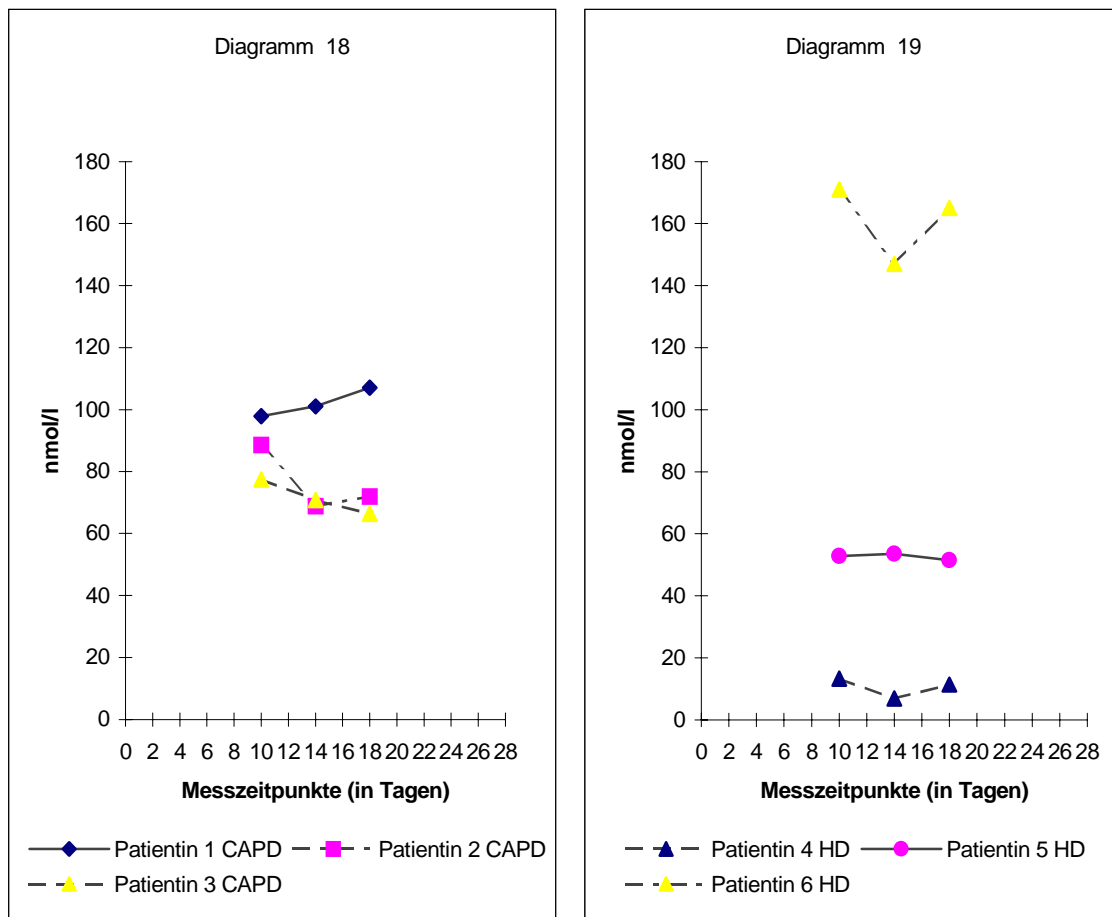


Diagramme 18 / 19

Die Progesteronserumkonzentrationen der mittels CAPD und HD behandelten Patientinnen jeweils am 10., 14. und 18. Tag ihres Zyklusses. Die obere Normwertgrenze während der Lutealphase liegt normal bei 95,5 nmol/l. Der physiologische Anstieg der Progesteronkonzentration erfolgt etwa um den 15./16. Tag mit einem Maximum um den 21. Tag.

Insgesamt wurde deutlich, dass keine der Patientinnen, unabhängig von der Dialyseart, Zyklushormonveränderungen aufwies, die denen gesunder Frauen vergleichbar wären. Die physiologischerweise auftretenden starken Peaks konnten in keinem Fall beobachtet werden. 2 der mittels CAPD behandelten Frauen zeigten einen Anstieg der Östradiolserumkonzentrationen allerdings um 2 bis 3 Tage verspätet. Die Frauen hatten nach eigenen Angaben zumindest zeitweise regelmäßige monatliche Menstruationblutungen wenn auch in stark schwankender Ausprägung. Auch vor der Hormonbestimmung traten Menstruationsblutungen auf, allerdings verkürzt, als Oligomenorrhö, in einem Fall als Polymenorrhö. Die erhobenen Daten sprechen für das Vorliegen erheblicher Zyklusstörungen bei niereninsuffizienten, mittels CAPD oder HD behandelten Frauen.

4 Diskussion

4.1 Prolaktin

Die in unserer Studie untersuchten dialysepflichtigen Männer wiesen im Median Prolaktinserumkonzentrationen im oberen Normbereich oder darüber auf. 5 Patienten zeigten eine deutliche Hyperprolaktinämie. Bei 1 Probanden ließ sich über einen definierten Zeitraum eine tendenzielle Abnahme seiner Prolaktinspiegel beobachten, von 2261,22 mIU/l auf 1182,00 mIU/l. In der Gruppe der mit Hämodialyse behandelten Frauen lagen die Mediane der Prolaktinserumkonzentrationen konstant über dem Normmedian, da 2 der 5 Patientinnen erhöhte Spiegel dieses Hormones aufwiesen. Bei einer dieser beiden fiel der Prolaktinspiegel von 2571,17 mIU/l auf 1179,00 mIU/l im Verlauf der Studie. In der Gruppe der mittels CAPD behandelten Patientinnen lies sich die Hyperprolaktinämie in jedem Fall nachweisen. Eine Zunahme von Prolaktinwerten im Verlauf der Beobachtung trat bei keiner der urämischen Patientinnen auf. Der Untersuchungszeitraum betrug 19 Monate für Gruppe C (CAPD) und 13 Monate bei Gruppe B (HD). Das Durchschnittsalter war mit 35,8 und 35,6 Jahren in beiden Gruppen ähnlich. Unterschiede gab es bei der Dialysedauer vor Studienbeginn, die im Mittel in Gruppe B höher als in Gruppe C war. Ähnliche Beobachtungen gab es schon in verschiedenen Studien. So wurden bei 50% der männlichen und 70% der weiblichen Dialysepatienten erhöhte Prolaktinspiegel gemessen (31, 41, 63). Hagen et al. (1976) zeigten, dass auch bei Patienten mit normalen Prolaktinkonzentrationen die zirkadiane Rhythmik aufgehoben ist und die bei Gesunden vorhandene schlafinduzierte Prolaktinausschüttung fehlt (19). Als Ursache hoher Prolaktinspiegel werden eine verminderte metabolische Clearance und eine gesteigerte Prolaktinsekretion, vermutlich infolge eines gestörten hypothalamo-hypophysären Regelkreises diskutiert (11, 28, 59). In einer Untersuchung von Veldhuis et al. (1994) fand sich eine Korrelation zwischen Anstieg des Prolaktinspiegels und Anstieg des Kreatininwertes bereits vor der Dialysepflichtigkeit. Weiterhin beschrieb er, dass Häufigkeit und Amplitude von sogenannten „prolactin secretory bursts“ bei chronischem Nierenversagen signifikant steigen. Es wurden eine 3fach höhere Amplitude und eine 35fach hö-

here Burstfrequenz sowie eine Verdopplung der Prolaktinhalbwertszeit gemessen. Die Serumprolaktinkonzentration war im Mittel beim urämischen Mann um das 3fache erhöht, und die berechnete Prolaktinsekretion um das 2,5fache gesteigert (64). In anderen Studien wurden pathologisch ausgefallene Stimulationstests zur Prolaktinsekretion beschrieben. Ein zu geringer Anstieg von Prolaktin nach Stimulation mit TRH, Chlorpromazin, Metoclopramid und Arginin oder insulininduzierter Hypoglykämie bei Hämö- und Peritonealdialysepatienten (49, 57), deutet auf einen gestörten hypothalamo-hypophysären Regelkreis hin. In keiner Arbeit fanden sich Hinweise, dass sich hohe Prolaktinspiegel unter Nierenersatztherapie wieder normalisieren. Dies scheint bisher nur durch Nierentransplantation möglich zu sein (32, 43).

4.2 LH

Bei Nierengesunden führen erhöhte Prolaktinspiegel normalerweise zu einer Senkung von LH-Serumkonzentrationen bzw. einer Supprimierung der pulsati- len Sekretion.

Die von uns untersuchten männlichen, mittels HD behandelten Patienten besa- ßen im Median LH-Konzentrationen im oberen Normbereich. Dabei zeigten 2 der Männer konstant erhöhte Werte, während die der anderen 9 normwertig waren. Bei den Patientinnen, die mit Hämö- oder Peritonealdialyse behandelt wurden, lagen die gemessenen LH-Serumwerte im Normbereich. Eine tenden- zielle Zu- oder Abnahme der Serumkonzentrationen wurde in keinem Fall be- obachtet. In der Literatur finden sich Berichte, wonach die LH-Spiegel dialyse- pflichtiger männlicher (27) und weiblicher (61) Patienten erhöht sind. Als Ursa- chen werden eine zentrale (hypothalamo-hypophysäre) Regulationsstörung, eine eingeschränkte Plasmaclearance und eine verlängerte Halbwertszeit von LH-RH vermutet (27). LH-RH reguliert die Plasma-LH-Konzentrationen. Es wird normalerweise in Abständen von 90-120 Minuten aus dem Hypothalamus frei- gesetzt. Dieser pulsatile Rhythmus ist laut verschiedener Untersuchungen bei dialysepflichtigen Patienten gestört. Es kommt zu einem Mangel oder einer er- niedrigten Frequenz der Sekretionsspitzen von LH. Stimulationsversuche durch Applikation von LH-RH lösten eine überschüssige LH-Antwort aus, was als Indiz für einen intakten zentralen Regelkreis gewertet wurde (38). Talbot et al.

(1990) formulierten, dass die biologische Wertigkeit des LH nicht durch Serumkonzentrationen allein beschreibbar ist. Sie fanden immunreaktives LH (I-LH) und FSH bei Dialysepatienten erhöht, biologisch aktives LH (B-LH) unverändert. Das pulsatile Verhalten von I-LH und B-LH war bei 2 von 5 Dialysepatienten nicht mehr vorhanden (62). Eine andere Arbeit zu diesem Thema erwähnte, dass die Produktion von biologisch aktivem LH aufgrund erniedrigter Pulsrate und Sekretionsmenge bei diesen Patienten vermindert ist. Gleichzeitig wird die Hyposekretion aber durch die reduzierte metabolische Clearance maskiert (55). In einer Studie von 1994 wurden bei männlichen niereninsuffizienten Patienten im Vergleich zu Gesunden erniedrigte Spiegel an sauren LH-Formen gemessen, die mit geringen Testosteronspiegeln korrelierten (38). Da das pulsatile Sekretionsverhalten von LH gestört ist, kommt es bei niereninsuffizienten Frauen auch nicht zu dem typischen LH-Peak kurz vor der Ovulation (61), was wiederum eine Ursache für Zyklusstörungen sein könnte.

4.3 FSH

Die in unserer Studie gemessenen FSH-Serumspiegel zeigten sich bei den mittels Hämodialyse behandelten Männern im Median normwertig. Dabei besaßen 2 erniedrigte, einer erhöhte und 8 normale FSH-Konzentrationen. In 2 Fällen wurden im Verlauf fallende Serumspiegel beobachtet. Bei den urämischen Frauen lagen Mittelwerte und Mediane der FSH-Serumspiegel konstant im Normbereich, bis auf eine Patientin der Gruppe B, welche konstant erhöhte Werte dieses Hormons aufwies. Bei gesunden Frauen unterliegen die LH- und FSH-Spiegel zyklusphasenbedingten physiologischen Schwankungen. Diese wurden bei den von uns untersuchten niereninsuffizienten Patientinnen in keinem Fall beobachtet. Unsere Patientinnen klagten über mehr oder weniger stark ausgeprägte Zyklusstörungen, so dass eine Phasenzuordnung nicht möglich war. Für die FSH-Serumkonzentrationen dialysepflichtiger Männer fanden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. So wurden diese als erhöht (2, 5), normal oder erniedrigt beschrieben (23, 31). Bei niereninsuffizienten Frauen wurden erhöhte FSH-Spiegel gemessen (40). Der FSH-Anstieg nach Stimulation mit Clomiphen oder LH-RH wurde als normal beschrieben (32). Naor et al. (1980) berichteten über das gestörte physiologische Verhältnis von LH zu FSH,

deren Ursache er nicht in einer primär ovariellen Dysfunktion, sondern in einer hypothalamo-hypophysären Regulationsstörung vermutet (42). Unter adäquater Hämodialysebehandlung wurde eine Normalisierung der LH-Spiegel bei niereninsuffizienten Männern beobachtet (8). Eine andere Verlaufsstudie kam zu dem Schluss, dass die FSH- und Testosteronspiegel durch alleinige Dialysebehandlung nicht korrigierbar sind (2). In einer vergleichenden Untersuchung von Peritoneal- und Hämodialysepatienten wurden keine Unterschiede hinsichtlich des Ausmaßes verminderter LH- und FSH-Spiegel gefunden (58).

4.4 Progesteron und Östradiol

Die Serumprogesteronspiegel der hämodialysierten Männer waren konstant erhöht. Bei 2 der Patienten ließ sich eine tendenzielle Abnahme der Konzentrationen beobachten, ein Proband zeigte steigende Werte. Auch bei den niereninsuffizienten Frauen der Gruppen B und C wurden erhöhte Progesteronspiegel gemessen, wenngleich die Hyperprogesteronämie der untersuchten Männer deutlicher ausgeprägt war. Diese Daten stehen im Gegensatz zu den in anderen Arbeiten beschriebenen Ergebnissen. Es wurden bisher überwiegend erniedrigte Progesteronkonzentrationen bei niereninsuffizienten Frauen und Männern gefunden (18, 40, 20). Dagegen waren die Serumspiegel von 17 α -Hydroxyprogesteron, einer Vorstufe des Progesteron, in allen 3 Gruppen normal. Die Östradiolserumkonzentrationen zeigten bei den von uns untersuchten Patienten keine signifikanten Veränderungen. Eine Verlaufstendenz ließ sich ebenfalls nicht beobachten. In der zur Verfügung stehenden Literatur fanden sich dazu widersprüchliche Angaben. So wurden die Östradiolserumspiegel bei vergleichbaren Patienten als vermindert (18, 40, 13), normal (41), oder erhöht (30) beschrieben. Verschiedene Autoren berichteten von gestörten Menstruationszyklen bei niereninsuffizienten Frauen. Der präovulatorische LH- und Östradiolanstieg ist abgeschwächt oder gar nicht mehr nachweisbar. Ähnliches gilt für den normalerweise physiologischen Progesteronpeak in der zweiten Zyklushälfte. Die hormonellen Dysbalancen werden als Ursache häufig auftretender Zyklusstörungen wie Hypermenorrhöen, Amenorrhöen, anovulatorischen Zyklen aber auch von Infertilität, erhöhter Malignomrate und sexuellen Funktionsstörungen verantwortlich gemacht (34, 68). Ginsburg et al. (1993) unter-

suchten in einer großen Studie das Zyklusverhalten von 115 Frauen unter Dialyse. Dabei wurde nur bei 42 Patientinnen ein normaler Zyklus festgestellt. Dagegen zeigten 49 Probandinnen eine Amenorrhö, 18 eine Oligomenorrhö und bei den Übrigen ließ sich eine Polymenorrhö nachweisen. In dieser Arbeit wurde der Einfluss der Hämodialyse auf die hormonelle Zyklusregulation dargestellt. Die bei gesunden Frauen auftretenden charakteristischen Peaks von LH, FSH, Progesteron und Östradiol konnten auch in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden, was sich mit unseren Ergebnissen deckt. LH und FSH zählen zu den Glykoproteinen, die durch Hämodialyse nicht eliminiert werden (16). Bei unserer Untersuchung fand sich auch im Dialysat der mittels CAPD behandelten Patienten kein FSH oder LH, so dass ein durch die Dialyse bedingter Verlust vermutlich nicht vorliegt. Hauptgrund der pathologischen Veränderungen ist demnach nicht die Dialyse an sich, sondern vor allem die urämiebedingten hypothalamo-hypophysären Regulationsstörungen (16). Selbst bei Steroidhormonen wie Testosteron, Progesteron und Östradiol, wo ein Verlust während der Dialyse zumindest bei mittels CAPD behandelten Patienten stattzufinden scheint, sind die Serumkonzentrationen davon nicht beeinflusst. Hormonverluste werden demnach kompensiert (siehe Gruppe C).

4.5 Testosteron und freies Testosteron

Die Serumspiegel des Gesamttestosterons zeigten sich in der Gruppe mittels HD behandelter Männer in 7 Fällen vermindert und in 4 Fällen tief normal. Der jeweils berechnete Median der Werte war konstant tiefer als der Normmedian. Für die Konzentrationen an freiem Testosteron waren die Ergebnisse ähnlich. 6 der Patienten besaßen erniedrigte, 5 tief normale Spiegel dieses Hormons. In keinem Fall konnte im Verlauf eine tendenzielle Erhöhung tiefer Werte an Gesamt- oder freiem Testosteron unter alleiniger Hämodialysebehandlung nachgewiesen werden. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die ebenfalls verminderte Konzentrationen dieses Hormons bei hämodialysepflichtigen Männern fanden (9, 12, 22, 58). Insgesamt soll die Bindungskapazität des testosteronbindenden Globulins aber nicht verändert sein (9, 28, 41). Auch eine erhaltene Tagesrhythmik der Sekretion wurde beschrieben (19, 67). Bonomini et al. (1979) fanden eine positive Korrelation zwischen Ein-

schränkung der Kreatininclearance und Verminderung der Testosteronsynthese (2). Die Testosteronclearance kann normal (60) oder erhöht sein (7). Einige Autoren berichten von Fertilitätsstörungen mit Oligospermie, Teratospermie, Asthenospermie, vermindertem Ejakulatvolumen und Fruktosegehalt bei vergleichbar behandelten Patienten (5, 63, 22). Als Ursachen diskutiert man häufig gleichzeitig erhöhte Prolaktinspiegel, direkte Einflüsse der Urämietoxine auf Spermatogenese und hormonelle Aktivität der Testes sowie eine Endorganresistenz gegenüber Gonadotropinen (19, 32). Letzteres wurde in einem Tierexperiment untersucht. Bei urämischer Stoffwechsellage sank die Testosteronproduktion der Leydigzellen trotz Stimulation mit LH und unveränderter Zahl und Affinität der Rezeptoren (25). In einer Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen erhöhten LH-Spiegeln und tiefen Testosteronwerten untersucht. Es fand sich nicht in jedem Fall eine Korrelation. So wurden bei einigen Patienten sowohl erhöhte LH als auch erhöhte Testosteronspiegel beschrieben (32). Nach Beginn der Hämodialysebehandlung soll es zunächst zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen an Testosteron kommen (60). Eine andere Arbeit berichtete von einer Erhöhung der Serumwerte durch Intensivierung der Behandlung von 2 auf 3 Dialysen pro Woche (37). Die Mehrheit der Studien zu diesem Thema fand keine Normalisierung der Testosteronwerte unter Dialysebehandlung. Dies scheint bisher nur durch eine Nierentransplantation möglich (15, 17). Niedrige Gesamttestosteronwerte wurden bei Peritoneal- und Hämodialysepatienten gleichermaßen gefunden (58). Rodger et al. (1986) beschrieben bei Peritonealdialysepatienten erhöhte Spiegel an freiem Testosteron. Die von uns untersuchten Frauen zeigten normwertige Konzentrationen dieses Hormons. Hodenveränderungen niereninsuffizienter Männer fanden sich bei mittels HD oder mittels CAPD behandelten Patienten (51).

Die von uns untersuchten, mittels Hämodialyse behandelten Frauen zeigten im Verlauf der Studie in 4 Fällen Gesamttestosteronkonzentrationen im unteren Normbereich. Bei einer Patientin waren keine messbaren Spiegel dieses Hormons vorhanden. Deutlich erniedrigt waren auch die Spiegel an freiem Testosteron in Gruppe B, teilweise unterhalb der Nachweisgrenze. Im Gegensatz dazu wurden bei mittels CAPD behandelten Frauen (Gruppe C) keine Veränderungen hinsichtlich Serumkonzentrationen des freien oder Gesamttestosterons beobachtet. Interessanterweise fanden wir im Dialysat höhere Gesamttestoste-

ronwerte als im Serum. Vermutlich kommt es also zu einem Verlust von gebundenem Testosteron während der Dialyse, dieser wird aber vom Organismus voll kompensiert. Freies Testosteron ließ sich im Dialysat nicht nachweisen.

4.6 Wachstumshormon

Die 11 mittels HD behandelten Männer besaßen im Median normwertige STH-Serumkonzentrationen. Ein Patient hatte bei 3 Messungen erhöhte Spiegel dieses Hormons. Bei 5 der Probanden ließ sich zum Messzeitpunkt 7 (August) ihr jeweils höchster Messwert nachweisen. Ein jahreszeitlich bedingter Einfluss könnte eine Rolle gespielt haben. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam es bei den mit HD behandelten Frauen. Auch hier wurden im Median normale STH-Serumspiegel festgestellt, obwohl diese bei einer Patientin, mit 19 Jahren die Jüngste, konstant erhöht waren. Jahreszeitlich bedingte Schwankungen wurden nicht beobachtet. In der Gruppe der mit CAPD behandelten Frauen waren die STH-Serumwerte im Studienverlauf stark schwankend, aber ohne klare Tendenz. 2 der Frauen zeigten erhöhte Werte, die Serumspiegel der anderen waren normal. Die entsprechenden Mediane lagen nach 2 und 9 Monaten mit Werten von 8,00 bzw. 11,80 ng/ml oberhalb des Referenzbereiches. Zum Messzeitpunkt 9 (April) wurden bei 3 der Patientinnen individuell relativ hohe STH-Konzentrationen festgestellt, so dass auch hier ein jahreszeitlicher Einfluss gewirkt haben könnte. Verschiedene Studien berichten von erhöhten Serumkonzentrationen an Wachstumshormon bei niereninsuffizienten Männern, Frauen und Kindern (44, 47, 53). Ursache dafür sind vermutlich verlängerte Halbwertszeiten des Hormons, aufgrund einer verminderten metabolischen Clearance, was unter anderem in einer experimentellen Arbeit bestätigt wurde (36). Weiterhin finden sich in der Literatur Hinweise, dass auch das Sekretionsverhalten von STH bei niereninsuffizienten Patienten pathologisch verändert ist. In einer Studie mit nierenkranken Kindern blieb der physiologischerweise stattfindende Anstieg des STH zum Ende der Pubertät aus, was zu einem relativen Mangel dieses Hormons führte (54). Eine Störung der pulsatilen Sekretion wurde bei einer anderen Untersuchung an dialysepflichtigen Kindern beobachtet (56). Eine weitere Ursache sind wahrscheinlich Dysregulationen auf hypothalamo-hypophysärer Ebene. Dafür sprechen verschiedene Berichte über patholo-

gisch ausfallende Stimulationstests. So führt zum Beispiel die orale Glukosebelastung bei Gesunden zur Supprimierung der STH-Serumspiegel, bei Niereninsuffizienten hingegen zu einem paradoxen Anstieg (31, 47). Für mittels CAPD behandelte Patienten konnte dies nicht bestätigt werden (66). Umgekehrt führt eine insulininduzierte Hypoglykämie normalerweise zu einem STH-Anstieg, welcher bei mittels HD behandelten Patienten pathologisch verstärkt ist (33). Dies wurde bei mittels CAPD behandelten Patienten nicht nachgewiesen (49). Der Einfluss der im PD-Dialysat enthaltenen Glukose könnte eine Rolle spielen, da die Glukosebelastung möglicherweise zu einer veränderten Stimulierbarkeit führt. Auch von einer abnormen Stimulierbarkeit der STH-Sekretion durch L-Dopa wurde berichtet, deren Ursache die Ausscheidung eines Inhibitors der STH-Sekretion durch die HD sein könnte (6, 47). Diesbezügliche Angaben über CAPD-Patienten wurden nicht gefunden. Weiterhin gibt es Erkenntnisse, dass bei niereninsuffizienten Patienten die zirkadiane Rhythmik des Wachstumshormons gestört ist (3). Die nächtliche STH-Sekretion scheint vermindert zu sein (21). Ein weiterer wichtiger Grund veränderter Wachstumshormonspiegel in der Urämie ist vermutlich eine Endorganresistenz. Hinweise dafür wurden in experimentellen Studien gefunden. So ist zum Beispiel die Bindung von mit Radiojod markiertem STH an Leberzellmembranen von Ratten mit chronischer Niereninsuffizienz vermindert (14). Des Weiteren wurde beobachtet, dass ein in der Leber STH-abhängig synthetisiertes Plasmaprotein bei urämischer Stoffwechsellage stark erniedrigt ist (24). Mehls et al. (1986) berichteten von einer Größen- und Gewichtszunahme niereninsuffizienter Ratten nach Gabe hoher, pharmakologischer Dosen von STH. Die Anhebung auf nur hoch normale STH-Serumspiegel brachte noch keinen Effekt (35). Es fanden sich in der Literatur keine Hinweise, dass es unter alleiniger Dialysebehandlung zu einer dauerhaften Besserung veränderter STH-Serumwerte gekommen ist. Dies scheint bisher, wie auch bei den anderen von uns untersuchten Hormonparametern, nur durch eine Nierentransplantation möglich zu sein (29).

5 Zusammenfassung

An dieser Studie nahmen 21 Patienten teil, die aufgrund einer terminalen Niereninsuffizienz in der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg behandelt wurden. Die Patienten wurden nach Geschlecht und Dialyseart in 3 Gruppen eingeteilt. Über einen Zeitraum von 13 bzw. 19 Monaten wurden in regelmäßigen Abständen die Serumkonzentrationen der Hormone Prolaktin, FSH, LH, Testosteron gesamt, freies Testosteron, Progesteron, 17 α -Hydroxyprogesteron, Östradiol (E2) und Wachstumshormon (STH) bestimmt. Es sollte untersucht werden, inwieweit die Serumspiegel dieser Hormone durch eine urämische Stoffwechsellage beeinflusst werden bzw. ob Konzentrationsänderungen im Verlauf mehrerer Monate Hämo- oder Peritonealdialysebehandlung nachweisbar sind. Zusätzlich wurde das hormonelle Zyklusverhalten von jeweils 3 Frauen untersucht, die mit Hämo- oder Peritonealdialyse behandelt wurden. In der Gruppe der hämodialysierten Männer zeigten 5 von 11 Probanden eine Hyperprolaktinämie. Die FSH- und LH- Spiegel waren normwertig. 4 Patienten besaßen ein erniedrigtes Gesamttestosteron, 6 verminderte Spiegel an freiem Testosteron. Eine Hyperprogesteronämie fand sich in 100% der Fälle. Die Konzentrationen an 17 α -Hydroxyprogesteron, Östradiol und STH waren insgesamt normwertig. In der Gruppe mittels HD behandelter Frauen zeigten 2 von 5 Patientinnen eine Hyperprolaktinämie, die FSH- und LH-Spiegel waren normwertig. Die Gesamttestosteronkonzentrationen lagen in 1 Fall unterhalb der Nachweisgrenze. Das freie Testosteron war bei den 5 Frauen vermindert, die Serumspiegel des Progesterons erhöht, 17 α -Hydroxyprogesteron und Östradiol unauffällig. Eine Patientin dieser Gruppe wies erhöhte STH-Serumwerte auf. Die 4 mit CAPD behandelten Frauen, zeigten eine Hyperprolaktinämie, ihre FSH-Spiegel waren tief normal. Die Konzentrationen von LH, Testosteron (gesamt und frei) lagen im Normbereich. 3 Patientinnen zeigten eine Hyperprogesteronämie, 17 α -Hydroxyprogesteron war nicht verändert, Östradiol in 1 Fall erhöht. 2 Frauen wiesen erhöhte STH-Serumspiegel auf. Eine signifikante Änderung der Hormonkonzentrationen im Verlauf der Studie konnte nur bei, mittels HD behandelten Männern für LH (sinkend), freies Testosteron (steigend) und Prolaktin (tendenziell sinkend) beobachtet werden. Bei der Untersuchung des Zyklusverhaltens der Hormone FSH, LH, Östradiol und Progesteron zeigten die Frauen

unabhängig von der Dialyseart pathologische Veränderungen. So wurden die physiologischerweise auftretenden Peaks dieser Hormone in keinem Fall beobachtet. Die Ursachen der hormonellen Veränderungen sind vielschichtig. Ein Verlust der Nierenfunktion hat erheblichen Einfluss auf die sensiblen hormonellen Regulationsmechanismen im Organismus, so dass auch unter optimierter Dialysebehandlung eine Besserung pathologisch veränderter Hormonspiegel nicht zu erwarten ist.

6 Literaturverzeichnis

1. Bommer J, Ritz E, del Pozo E, Bommer G: Improved sexual funktion in male haemodialysis patients on bromocriptine. *Lancet* (1979/II), 496-497
2. Bonomini V, Orsoni G, Stefoni S, Vangelista A: Hormonal changes in uremia. *Clin Nephrol* 11 (1979) 275-280
3. Born J, Muth S, Fehm HL: The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone and cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 13 (1988) 233-243
4. Breckwoldt M, Keck C: Physiologie der Ovarialfunktion. In: Dudenhausen JW, Schneider HPG: *Frauenheilkunde und Geburtshilfe*. De Gruyter, Berlin, 1994
5. Bundschuh HD: Gonadenfunktion bei urämischen Patienten. In: *Urämie als Intoxikationszustand*. Wiss Inform Nephrol Fresenius-Stiftung, Suppl. 6 (1978) 134
6. Conlon JM, McCulloch AJ, Ward M, Goodship T, Alberti KG: Unimpaired clearance of somatostatin 14 in chronic renal failure. *Horm Metab Res* 16 (1984) 151-152
7. Corvol P, Bertagna X, Bedrossian J: Increased steroid metabolic clearance rate in anephric patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 75 (1974) 756-762
8. Czekalski S, Malczewska B, Sobieszcyk S, Kozak W, Eder M, Baczyk K: Serum concentration of pituitary thyroid and gonadal hormones in nondialysed and dialysed male with chronic renal failure. *Proc Europ Dial Transplant Ass* 15 (1978) 599-600
9. De Vries CP, Gooren LJ, Oe PL: Haemodialysis and testikular funktion. *Int J Androl* 7 (1984) 97-103
10. Emmanuell D, Lindheimer M, Katz A: Pathogenesis of endocrine abnormalities in uremia. *Endocr Rev* 1 (1980) 28-44
11. Ferland L, Labrie F, Kelly PA, Raymond V: Interactions between hypothalamic and peripheral hormones in the control of prolactin secretion. *Fed Proc* 39 (1980) 2917-2922
12. Ferraris J, Saenger P, Levine L, New M, Pang S, Saxena BB, Lewy JE: Delayed puberty in males with chronic renal failure. *Kidney Int* 18 (1980) 344-350

13. Ferraris J, Domene HM, Escobar ME, Galetti MG, Ramirez JA, Rivarola MA: Hormonal profile in pubertal females with chronic renal failure: Before and under haemodialysis and after renal transplantation. *Acta Endocrinol (Copenh)* 115 (1987) 289-296
14. Finidori J, Postel-Vinay C, Kleinknecht C: Lactogenic and somatotropic binding sites in liver membranes of rats with renal insufficiency. *Endocrinology* 106 (1980) 1960-1965
15. Foulks C, Cushner HM: Sexual dysfunction in the male dialysis patient: pathogenesis, evaluation, and therapy. *Amer J Kidney Dis* 8 (1986) 211-222
16. Ginsburg ES, Owen WF: Reproductive endocrinology and pregnancy in women on hemodialysis. *Semin Dialys* 6 (1993) 105-116
17. Gokal R: Quality of life in patients undergoing renal replacement therapy. *Kidney Int* 43, Suppl. 40 (1993) 23-27
18. Gomez F, de la Cueva R, Wauters JP: Endocrine abnormalities in patients undergoing long term hemodialysis. *Amer J med* 68 (1980) 522-530
19. Hagen C, Olgaard K, McNeill AS, Fischer R: Prolactin and the pituitary-gonadal axis in male uraemic patients on regular dialysis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 82 (1976) 29-38
20. Hasegawa K, Matsushita Y, Hiari K: Abnormal response of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and testosterone to luteinizing hormone-releasing hormone in chronic renal failure. *Endocrinol* 87 (1978) 467-475
21. 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* 69 (1985) 449-457
22. Joven J, Villabona C, Rubies-Prat J, Espinel E, Galard R: Hormonal profile and serum zinc levels in uraemic men with gonadal dysfunction undergoing haemodialysis. *Clin Chim Acta* 148 (1985) 239-245
23. Kawamura J, Daijyo K, Hosokawa S, Sawaniski K, Yoshi O, Oseko F: Hypothalamo-pituitary-testicular axis in men undergoing chronic intermittent hemodialysis. *Int J Artif Org* 5 (1978) 224-230
24. Kinlaw WB, Schwartz HL, Mariash CN, et al.: Hepatic messenger ribonucleic acid activity profiles in experimental azotemia in the rat. Relationship to food intake in thyroid function. *J Clin Invest* 74 (1984) 1934-1941

25. Kreusser W, Mader H, Haag WD, Ritz E: Diminished response of ovarian cAMP to luteinizing hormone in experimental uremia. *Kidney Int* 22 (1982) 272-279
26. Lang F: *Pathophysiologie Pathobiochemie*. 4. Aufl. Enke, Stuttgart, 1990
27. Le Roith D, Danovitz G, Trestan S, Spitz JM: Dissociation of pituitary glycoprotein response to releasing hormones in chronic renal failure. *Acta Endocrinol (Copenh)* 93 (1980) 277-282
28. Leviatan D, Moser SA, Goldstein DA, Letzky OA, Lobo RA, Massry SG: Disturbances in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in male patients with acute renal failure. *Amer J Nephrol* 4 (1984) 99-106
29. Lewy JE, Vanwyk JJ: Somatomedin and growth retardation in children with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 42 (1978) 361-364
30. Lim VS, Fang VS: Restoration of plasma testosterone levels in uremic men with clomiphene citrate. *J Clinical Endocrinol* 43 (1976) 1370-1377
31. Lim VS, Henriquez C, Sievertsen G, Frohmann LA: Ovarian funktion in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med* 93 (1980) 21-27
32. Lim VS, Kathpalia SC, Henriquez C: Endocrine abnormalities associated with chronic renal failure. *Med Clin North Am* 62 (1978) 1341-1351
33. 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
34. McDonald WJ, Golper TA, Mass RD, Kendall JW, Porter GA, Girard DE, Fischer MD: Adrenocorticotropin-cortisol axis abnormalities in hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 48 (1979) 92-95
35. Mehls O, Ritz E, Gilli G, Heinrich U: Role of hormonal disturbances in uremic growth failure. *Contr Nephrol* 50 (1986) 119-129
36. Metzger DL, Kerrigan JR, Krieg RJ, Chan JC, Rogol AD: Alterations in the neuroendocrine control of growth hormone secretion in the uremic rat. *Kidney Int* 43 (1993) 1042-1048
37. Mies R, Baeyer H, Figge H, Finke K, Winkelmann W: Investigations on pituitary and Leydig cell funktion in chronic hemodialysis and after renal transplantation. *Klin Wochenschr* 53 (1975) 611-615

38. Mitchell R, Bauerfeld F, Schaefer F, Scharer K, Robertson WR: Less acid forms of luteinizing hormone are associated with lower testosterone secretion in men on hemodialysis treatment. *Clin Endocrinol* 41 (1994) 65-73
39. Modlinger RS, Gutkin M: Plasma prolaktin in essential and renovascular hypertension. *J Lab Clin Med* 91 (1978) 693-697
40. Mooradian AD, Morley JE: Endocrine Dysfunction in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 144 (1984) 351-353
41. Muir JW, Besser GM, Edwards CR, Rees LH, Catell WR, Ackrill P, Baker LR: Bromocriptine improves reduced libido and potency in men receiving maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 20 (1983) 308-314
42. Naor Z, Catt KJ: Independent actions of gonadotropin-releasing hormone upon cGMP production and luteinizing hormone release. *J Biol Chem* 225 (1980) 342-344
43. Peces R, Horcajada C, Lopez-Nova JM, Frutos MA, Casado S, Hernando L: Hyperprolactinemia in chronic renal failure: impaired responsiveness to stimulation and suppression, normalisation after transplantation. *Nephron* 20 (1981) 11-16
44. Pimstone BL, Le Roith D, Epstein S, Krohnheim S: Disappearance rates of plasma growth hormone after intravenous somatostatin in renal and liver disease. *J Clin Endocrinol* 41 (1975) 392-393
45. Procci WR, Goldstein DA, Adelstein J, Massry SG: Sexual dysfunction in the male patient with uremia. A reappraisal. *Kidney Int* 19 (1981) 317-323
46. Ramirez G, Buttcher D, Brüggemeier CD, Ganguly A: Testicular defect: the primary abnormality in gonadal dysfunction of uremia. *Sth Med J* 80 (1987) 698-701
47. Ramirez G, O'Neill WM, Bloomer A, Jubiz W: Abnormalities in the regulation of growth hormone in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 139 (1979) 267-271
48. Riegel W: Endokrine Störungen. In: Franz HE, Hörl W (Hrsg): *Blutreinigungsverfahren*. Thieme, Stuttgart, New York, 1995
49. Rodger RS, Dewar JH, Turner SJ, Watson MJ, Ward MK: Anterior pituitary dysfunction in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis or continuous peritoneal ambulatory dialysis. *Nephron* 43 (1986) 169-172

50. Rodger RS, Fletcher K, Dewar JH, Genner D, McHugh M, Wilkinson R: Prevalence and pathogenesis of impotence in one hundred uremic men. *Uremia Invest* 8 (1984) 89-96
51. Rodger RS, Fletcher K, Genner D, Kerr DN: Sexual dysfunction in patients treated by CAPD. In: Maher JF, Winchester JF: *Frontiers in Peritoneal Dialysis*. Field Richmond, New York, 1986, S. 512
52. Ruilope LR, Garcia-Robles R, Paya C, de Villa LG, Miranda B, Morales JM, Parada J, Sancho J, Rodicio JL: Influence of lisuride, a dopaminergic agonist, on the sexual function of male patients with chronic renal failure. *Amer J Kidney Dis* 5 (1985) 182-185
53. Sachs L: *Angewandte Statistik*. Springer, Berlin, 1992
54. Samaan NA, Freeman RM: Growth hormone levels in severe renal failure. *Metabolism* 19 (1970) 102-113
55. Schaefer F, Robertson WR, Seidel C, Mitchell R, Scharer K: Pulsatile immunoreactive and bioactive luteinizing hormone secretion in adolescents with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 5 (1991) 566-571
56. Schaefer F, Daschner JD, Veldhuis J, Oh J, Oadri F, Scharer K: In vivo alterations in the gonadotropin-releasing hormone pulse generator and the secretion and clearance of luteinizing hormone in the uremic castrate rat. *Neuroendocrinology* 59 (1994) 285-296
57. Schärer K: Growth and development of children with chronic renal failure. *Acta Paediat Scand* 79, Suppl. (1990) 90-92
58. Schmitz O, Moller J: Impaired prolactin response to arginine infusion and insulin hypoglycaemia in chronic renal failure. *Acta Endocrinol (Copenh)* 102 (1983) 486-491
59. Semple CG, Beastall GH, Hendeson IS, Thomson JA, Kennedy AC: The pituitary-testicular axis of uremic subjects on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 101 (1982) 464-467
60. Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohmann LA: Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol* 50 (1980) 846-852
61. Steward-Bentley M, Gans D, Horton R: Regulation of gonadal function in uremia. *Metabolism* 23 (1974) 1065-1072

62. Swamy AP, Woolf PD, Cestero RVM: Hypothalamic-pituitary-ovarian axis in uremic women. *J Lab Clin Med* 93 (1979) 1066-1072
63. Talbot JA, Rodger RS, Robertson WR: Pulsatile bioactive luteinizing hormone secretion in men with chronic renal failure and following renal transplantation. *Nephron* 56 (1990) 66-72
64. Tharandt L, Graben N, Schäfer R, Plewa G, Joachim K, Siegel R, Benker G, Reinwein O: Effects of prolactin suppression on hypogonadism in patients on maintenance hemodialysis. *Proc Europ Dial Transplant Ass* 17 (1980) 323-327
65. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Wilkowski MJ, Samojlik E: Neuroendocrine alterations in the somatotrophic and lactotropic axes in uremic men. *Europ J Endocrinol* 131 (1994) 489-498
66. Vircburger MI, Prelevic GM, Peric LA, Knezevic J, Djukanovic L: Testosterone levels after bromocriptine treatment in patients undergoing long-term hemodialysis. *J Androl* 6 (1985) 113-116
67. von Bayer H, Gahl GM, Riedinger H, Borozack R, Averdunk R, Schurig R, Kessel M: Adaption of CAPD patients to the continuous ambulatory peritoneal energy uptake. *Kidney Int* 23 (1983) 29-34
68. Zadeh JA, Koutsaimanis KG, Roberts AP, Curtis JR, Daly JR: The effect of maintenance hemodialysis and renal transplantation on the plasma testosterone levels of male patients in chronic renal failure. *Acta Endocrinol (Copenh)* 80 (1975) 577-782
69. Zinngraff J, Junger P, Pelissier C, Nahoul K, Feinstein MC, Scholler R: Pituitary and ovarian dysfunctions in women on haemodialysis. *Nephron* 30 (1982) 149

7. Thesen

- 7.1. Bei dialysepflichtigen Frauen und Männern treten Veränderungen der Serumkonzentrationen der Sexualhormone FSH, LH, Gesamttestosteron, freies Testosteron, Östradiol (E₂), Prolaktin und des Wachstumshormons auf.
- 7.2. Das Ausmaß veränderter Serumkonzentrationen von FSH, LH, Gesamttestosteron, freiem Testosteron, Östradiol (E₂), Prolaktin und Wachstumshormon sind bei mittels Hämodialyse behandelten Männern und Frauen ähnlich.
- 7.3. Das Ausmaß veränderter Serumkonzentrationen von FSH, LH, Gesamttestosteron, freiem Testosteron, Östradiol (E₂), Prolaktin und Wachstumshormon sind bei mittels Hämodialyse und mittels Peritonealdialyse behandelten Frauen ähnlich.
- 7.4. Unter mehrmonatiger Dialysebehandlung mittels Hämo – oder Peritonealdialyse lässt sich eine Tendenz zur Normalisierung pathologisch veränderter Serumkonzentrationen von FSH, LH, Gesamttestosteron, freiem Testosteron, Östradiol (E₂), Prolaktin und Wachstumshormon nachweisen.
- 7.5. Frauen, die mittels HD oder CAPD behandelt werden und zumindest zeitweise regelmäßige monatliche Menstruationsblutungen haben weisen Serumkonzentrationen von FSH, LH, Östradiol und Progesteron auf, die denen gesunder Frauen vergleichbar sind.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Böttcher, Frank
Geburtsdatum: 14.10.1971
Geburtsort: Magdeburg
Adresse: Humboldtstr. 10
D-04105 Leipzig
Tel.: 0341/ 215 77 67 oder 0177 / 55 22 419
Familienstand: ledig

Schulischer Werdegang

1978 - 1980 Polytechnische Oberschule
1980 - 1988 Fremdsprachenorientierte Polytechnische
Oberschule
1988 -1990 Erweiterte Oberschule „ Wilhelm von
Humboldt“
1990 Abitur

Beruflicher Werdegang

1990 - 1991 Zivildienst auf einer Chirurgischen
Notfallstation
1991 - 1993 Ausbildung und Tätigkeit als Rettungssanitäter
10/ 93 - 5/ 00 Medizinstudium an der Martin-
Luther-Universität Halle / Wittenberg

Examina

9/ 1995 Physikum
8/ 1996 1. Staatsexamen
9/ 1998 2. Staatsexamen
5/ 2000 3. Staatsexamen

Famulaturen

2/ 96 Unfallchirurgie, BG-Unfallkliniken „Bergmann-
strost“, Halle/S.
2/ 97 Anästhesie, Diakonie- Krankenhaus, Halle/ S.
3/ 97 Orthopädie, „Oskar-Helene-Heim“, Berlin
8/ 97 HNO, Universitätsklinik Magdeburg
9/ 97 Urologie, „Beaumont – Hospital“ Dublin / Ir-
land
3/ 98 Allgemeinmedizin, Magdeburg

10/ 98 – 4/ 99

Arbeit an der Promotion

Praktisches Jahr

4/ 1999 - 8/ 1999

Innere Medizin, „Spital Davos“ /
Davos, Schweiz

8/ 1999 - 11/ 1999

Orthopädie, „Dr. Everett-Chalmers-Hospital“,
Universität Halifax, Fredericton, N.B. Canada

11/ 99 - 3/ 2000

Chirurgie, BG- Unfallkliniken
„Bergmannstrost“, Halle/S.

AIP seit 01.06.00 Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle / Wittenberg

Sonstiges

1995 bis 1999

studentische Hilfskraft auf einer
gefäßchirurgischen Station
Fremdsprachenkenntnisse Englisch und
Russisch
EDV - Kenntnisse (Word, Excel, Internet)
Promotion zum Thema „ Beeinflussung der
Konzentrationen männlicher und weiblicher
Sexualhormone durch Hämodialyse und
CAPD“

Leipzig, den

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, den Antrag für die Annahme als Doktorand erstmalig gestellt zu haben. Die Arbeit wurde von mir an keiner anderen Hochschule eingereicht und selbstständig ohne Hilfe Dritter erstellt.

Leipzig, den

Frank Böttcher

Publikationen

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden als freier Beitrag auf dem XXXV Congress der European Renal Association (ERA) am 6.-9. Juni 1998 in Rimini, Italien, vorgestellt.

Danksagung

Hiermit danke ich vor allem meinem Doktorvater, Herrn Dr. med. habil. Deuber, für die Überlassung des Themas und die sehr gute Betreuung. Weitere Unterstützung erhielt ich von Frau Dr. med. Näther, den Schwesternteams der Station 3 und des ambulanten Dialysezentrums, sowie dem Leiter des Hormonlabors des Klinikums Kröllwitz, Herrn Dr. Seliger. Besonderer Dank gilt auch Frau Dr. rer. nat. U. Bandemer-Greulich für die mathematisch-statistische Beratung. Zum Abschluss auch ein Dankeschön an meine Familie und Freundin.

Frank Böttcher