

Christina Marie Hofstetter

Dr. med.

Elimination von Wachstumshormon über Urin und Peritonealdialysat bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz

Geboren am 25.10.1969 in: Stuttgart

Reifeprüfung am 11.05.1989 in: Aachen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis WS 1996

Physikum am 30.03.1992 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Ludwigsburg (Lehrkrankenhaus Heidelberg)

Staatsexamen am 15.11.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: pädiatrische Nephrologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Franz Schaefer

Bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI) finden sich Störungen der Sekretion, als auch der Elimination von Wachstumshormon (GH), die zum Kleinwuchs dieser Patienten beitragen. Aufgrund seiner pulsatilen Ausschüttung, erfordert eine Analyse der täglichen endogenen GH-Sekretion eine zeitaufwendige Bestimmung des GH-Konzentrationsprofils im Plasma. Im Urin wird GH in geringen aber konstanten Mengen ausgeschieden. Mit der Einführung hochsensitiver Enzymimmunoassays zur GH-Bestimmung besteht mittlerweile die Möglichkeit anhand der im Urin ausgeschiedenen GH-Menge auf die tägliche endogene GH-Sekretion zurückzuschließen. Bei Gesunden wird GH je zur Hälfte hepatisch und renal eliminiert. Bei CNI-Patienten ist die renale Elimination parallel zur Einschränkung der glomerulären Nierenfunktion vermindert. Zudem wird GH bei Peritonealdialysepatienten in bisher nicht quantifiziertem Ausmaß über das Peritonealdialysat eliminiert. Die klinische Relevanz der peritonealen GH-Elimination ist bisher nicht bekannt.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher die GH-Ausscheidung im Urin bzw. Dialysat bei 26 Kindern mit präterminaler CNI, 26 peritonealdialysierten und 32 nierentranplantierten Kindern mit unterschiedlicher Nierenfunktion untersucht. Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden 24 der 58 Kinder mit rekombinantem humanem GH (rhGH) behandelt. Zur Erfassung der zirkadianen und Tag-zu-Tag-Variabilität wurden mehrere 24-Stunden-Urine und ein separater Tag- und Nachturin sowie mehrere 24-Stunden-Dialysatvolumina gesammelt. Die GH-Konzentration im Urin bzw. Dialysat erfolgte mittels eines hochsensitiven Enzymimmunoassays. Darüber hinaus wurden verschiedene tubuläre Markerproteine unterschiedlichen Molekulargewichts (α_1 -Mikroglobulin und β_2 -Mikroglobulin, Albumin und Transferrin) nephelometrisch bestimmt.

Die GH-Ausscheidung im Urin war bei den CNI-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen um das 130 fache erhöht. Es zeigte sich eine enge Korrelation der GH-Ausscheidung mit tubulären Markerproteinen gleichen Molekulargewichts (α_1 -Mikroglobulin und β_2 -Mikroglobulin). Die erhöhte GH-Ausscheidung ist damit wahrscheinlich auf eine gestörte tubuläre Rückresorption des Hormons zurückzuführen. Bei rhGH behandelten Patienten war die GH-Ausscheidung unabhängig von dem Grad der tubulären Dysfunktion signifikant höher als bei nicht mit rhGH behandelten CNI-Patienten. Die physiologischerweise höhere nächtliche GH-Ausscheidung war bei Patienten mit präterminaler CNI erhalten, bei transplantierten Patienten jedoch aufgehoben. Letzteres könnte durch die begleitende Steroidmedikation der Patienten bedingt sein, da diese bereits in geringer Dosierung die endogene GH-Sekretion hemmen können. Der intraindividuelle Variationskoeffizient der täglichen GH-Ausscheidung betrug 64%.

Die tägliche GH-Ausscheidung wurde mit verschiedenen klinischen Parametern korreliert, wobei diese durch Normierung auf die α_1 -Mikroglobulinausscheidung dem Grad der tubulären Dysfunktion korrigiert wurde. Die jährliche Wachstumsrate der Patienten war positiv mit der täglichen GH-Ausscheidung korreliert. Für andere Faktoren wie Alter, tägliche Steroiddosis und glomeruläre Filtrationsrate fanden sich keine signifikanten Korrelationen.

Bei den Peritonealdialysierten Patienten zeigte sich, daß die peritoneale GH-Ausscheidung eng mit der Ausscheidung anderer Serumproteine mit vergleichbaren Molekulargewichten wie α_1 -Mikroglobulin und β_2 -Mikroglobulin korreliert war. Bei Patienten unter rhGH-Behandlung war im Vergleich zu unbehandelten Patienten die peritoneal eliminierte GH-Menge 5-fach höher. Die Variabilität der peritonealen Ausscheidung von α_1 -Mikroglobulin, β_2 -Mikroglobulin und die Durchführung einer rhGH-Therapie erklärten zusammengenommen 66% der Variabilität der peritonealen GH-Ausscheidung. Bei nicht mit rhGH behandelten

Patienten betrug die täglich peritoneal eliminierte GH-Menge weniger als 0,1% der geschätzten endogenen GH-Produktionsrate. Die peritoneale Clearance von GH betrug nur 1/500 der endogenen metabolischen GH-Clearance. Unter einer rhGH-Therapie wurde nur 0.1% der applizierten GH-Dosis peritoneal eliminiert. Anhand dieser Ergebnisse ist auszuschließen, daß ein peritonealer Verlust von GH zu der bei Peritonealdialysepatienten beobachteten Wachstumsstörung bzw. der Variabilität des Ansprechens auf eine rhGH-Behandlung beiträgt. Die Bestimmung der täglichen peritonealen GH-Ausscheidung im Dialysat könnte eine praktikable Methode zur Überwachung der Patientencompliance unter einer rhGH-Behandlung darstellen.