

Jun Oh

Dr.med.

Additive wachstumsfördernde Effekte von Wachstumshormon und IGF-1 in der experimentellen Urämie

Geboren am 27.03.1968 in Heidelberg

Reifeprüfung am 16.05.1987

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS1889 bis WS 1995

Physikum am 15.03.1991 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg/San Diego,USA

Staatsexamen am 27.11.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. O. Mehls

Bei Kindern mit renalem Minderwuchs besteht eine Insensitivität gegenüber Wachstumshormon, die auf einer verminderten Expression des Wachstumshormonrezeptors, zum anderen auf einer verminderten Bioverfügbarkeit von IGF-I beruht. Die Therapie mit supraphysiologischen Dosen von Wachstumshormon führt zu einer Steigerung der IGF-I-Serumkonzentration, einer Normalisierung der IGF-I-Bioaktivität und zu einer signifikanten Verbesserung des Wachstums.

In der vorliegenden Untersuchung sollte geklärt werden, inwieweit rhIGF-I in der Lage ist, das Wachstum des urämischen Organismus zu verbessern und ob durch eine kombinierte Therapie

mit Wachstumshormon und IGF-I bessere Ergebnisse erzielt werden als die Therapie mit nur einem dieser Peptidhormone.

Die Untersuchungen wurden an 150 g schweren weiblichen Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt. Zur Erzeugung einer stabilen Urämie erfolgte eine zweizeitige subtotale Nephrektomie. Anschließend wurden die Tiere mit 10 IU rhGH/kg/Tag oder 4 mg rhIGF-I/kg/Tag oder beiden Hormonen in gleicher Einzel-Dosierung behandelt. Das Wachstum der Tiere wurde mit dem Wachstum unbehandelter urämischer Tiere verglichen und mit unbehandelten und behandelten paargefütterten Kontrolltieren. Die genannten Dosierungen stellten die maximal wirksamen Einzel-Dosen beider Peptidhormone dar. Sie wurden in Dosisfindungsstudien an urämischen Tieren ermittelt. Hierbei wurden Mengen zwischen 2,5 bis 20 IU rhGH/Tag s.c. bzw. 1 mg bis 8 mg rhIGF-I/kg/Tag s.c. verabreicht. Durch die Verabreichung sowohl von rhGH als auch von rhIGF-I wurde die endogene Wachstumshormonproduktion supprimiert.

Beide Peptidhormone führten zu keiner Steigerung der spontanen Futteraufnahme der Versuchstiere, jedoch zu einer Steigerung der Futterkonversionsrate (Gewichtszuwachs pro Futteraufnahme). Maximal wirksame Dosen beider Peptidhormone führten zu einer signifikanten Steigerung des Längen- und Gewichtszuwachses. Hierbei war der mittlere kumulative Längenzuwachs unter Wachstumshormon mit dem unter IGF-I-Therapie vergleichbar (4.1 ± 0.5 cm vs. 4.1 ± 0.6 cm) innerhalb von zwölf Tagen. Der kumulative Gewichtszuwachs lag hingegen unter Wachstumshormon deutlich höher als unter rhIGF-I (im Mittel 57.6 ± 13.4 g vs. 39.0 ± 10.1 g innerhalb von zwölf Tagen).

Unter gleichzeitiger Verabreichung von maximal wirksamen Dosen von Wachstumshormon (10 IU/kg/Tag) und IGF-I (4 mg/kg/Tag) kam es zu additiven Effekten bezüglich des Längenwachstum und der Gewichtszunahme. Diese Effekte wurden nicht nur bei den urämischen Tieren, sondern auch bei den paargefütterten Kontrolltieren beobachtet.

Die Effekte von Wachstumshormon und IGF-I auf das Gesamtkörperwachstum wurden durch histologische und fluoreszenzoptische Analysen des proximalen Tibiawachstums bestätigt.

Die Messung der Serumkonzentrationen von IGF-Bindungsproteinen ergab für IGFBP-4 (Western-Liganden-Blot) und IGFBP-2 (Immunoblot) einen signifikanten Anstieg bei urämischen Tieren, während die IGFBP-3-Spiegel unverändert blieben. Die Behandlung mit IGF-I und/oder Wachstumshormon führte zu einem nicht signifikanten Anstieg der IGF-I-Serumkonzentration, nicht jedoch zu einer Änderung der IGFBP-Spiegel.

Die Effekte von IGF-I und Wachstumshormon auf die Serum-Glukosespiegel wurden sowohl nach der ersten Hormoninjektion als auch nach der 21. Injektion am 11. Behandlungstag gemessen. IGF-I führte zu einem deutlichen Absinken der Serumglukosespiegel am ersten Behandlungstag (Urämische Tiere vor Injektion 120.0 ± 11.3 mg/dl; 1 Stunde nach subkutaner Injektion von IGF-I: Urämische Tiere: 51.0 ± 13.7 mg/dl, paargefütterte Kontrolltiere: 44.1 ± 8.5 mg/dl). Am 11. Behandlungstag war der Effekt von IGF-I deutlich geringer als am 1. Behandlungstag (1. Stunde nach IGF-I-Injektion: Urämische Tiere: 73.7 ± 15.5 mg/dl; paargefütterte Tiere: 114.0 ± 19.7 mg/dl). Die Verabreichung von Wachstumshormon führte weder bei den urämischen noch bei den paargefütterten Kontrolltieren zu einem Anstieg der Serum-Glukose-Konzentration, verminderte jedoch deutlich bei gleichzeitiger Verabreichung den rhIGF-I induzierten Abfall der Glukosekonzentration.

Die vorliegenden Untersuchungen belegen, daß das Wachstum des urämischen Organismus sowohl durch exogen zugeführtes Wachstumshormon in supraphysiologischer Dosis als auch durch IGF-I gesteigert werden kann. Eine gleichzeitige Verabreichung von Wachstumshormon und IGF-I führt zu additiven Effekten, sowohl bezüglich des Längenwachstum als auch der Gewichtszunahme. Die Gefahr der IGF-I-induzierten Hypoglykämie konnte durch die gleichzeitige Verabreichung von Wachstumshormon vermindert werden. Die gleichzeitige Therapie mit Wachstumshormon und IGF-I stellt daher möglicherweise ein neues Behandlungsprinzip zur Behandlung des renalen Minderwuchses dar.

