

Heike Simone Wirth  
Dr. med.

## **Einfluß von Urämie und Cysteamintherapie auf die Sekretion und Elimination von Wachstumshormon bei Ratten**

Geboren am 26.02.1968 in Bruchsal  
Reifeprüfung am 20.05.1988 in Bruchsal  
Studiengang der Fachrichtung der Medizin vom WS 1988 bis SS 1995  
Physikum am 15.03.1991 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Pforzheim  
Staatsexamen am 07.11.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde  
Doktorvater: Priv.- Doz. Dr. med. F. Schaefer

Sowohl bei Menschen als auch bei Ratten wurden bisher erhöhte mittlere GH- Plasmakonzentrationen bei gleichzeitig normalen oder erniedrigten IGF 1- Plasmakonzentrationen bei Urämie gefunden. Die Annahme einer GH- Endorganresistenz wurde durch eine erniedrigte hepatische GH- Rezeptordichte unterstützt. Der pulsatile Charakter der hypophysären GH- Sekretion sowie die veränderte GH- Clearance bei Urämie wurden bisher freilich unzureichend berücksichtigt. Durch Verbesserungen der Pulsdetektionsanalytik sind heute genauere Aussagen über Sekretions- und Eliminationsdynamik pulsatil sezernierter Hormone möglich. In unserer Arbeit untersuchten wir mit Hilfe des multiparametrischen Dekonvolutionsverfahren die GH- Sekretions- und -Eliminationsdynamik am Modell der männlichen urämischen Ratte. Als Vergleichstiere dienten zum einen freigelegte Kontrolltiere und zum anderen paargefütterte Kontrolltiere, um mögliche urämieassoziierte Malnutritionseffekte zu erfassen.

Im ersten Teil der Arbeit untersuchten wir die GH- Spontansekretion bei Urämie. Bei erhaltener GH- Pulsatilität konnten wir eine tendenziell erniedrigte Sekretion von GH mit signifikant erniedrigten GH- Amplituden bei Urämie nachweisen. Die Plasmaspiegel von GH waren dagegen nicht verändert, was auf eine Verdopplung der GH- Plasmahalbwertszeit aufgrund verminderter metabolischer GH- Clearance und / oder vermehrter Plasmabindung zurückzuführen war. Im Einklang mit diesen Ergebnissen zeigten die paargefütterten Tiere bei normaler GH-Plasmahalbwertszeit und mit gleichsinnig zu den urämischen Tieren veränderter GH- Sekretion und GH- Amplitude signifikant erniedrigte GH- Plasmaspiegel. Die beobachteten Veränderungen der GH- Sekretion bei urämischen Tieren sind z. T. auf einen Malnutritionseffekt ( bis 30 % weniger Nahrungsaufnahme ) zurückzuführen, zumal eine deutliche Korrelation zwischen den GH- Sekretionsparametern und der Nahrungsaufnahme gezeigt werden konnte. Gegen eine wesentliche Malnutrition der urämischen Tiere sprechen die normalen Plasma- IGF- 1- Konzentrationen, wobei allerdings der freie IGF- 1 - Anteil nicht bestimmt wurde.

Im zweiten Teil unserer Arbeit überprüften wir die Hypothese einer Verminderung der GH- Sekretion bei Urämie infolge erhöhter hypothalamischer und / oder peripherer Somatostatin- konzentrationen. Durch eine 7- tägige kontinuierliche Cysteamingabe wurde eine weitgehende Somatostatindepletion erzielt. Wider Erwarten waren die GH- Sekretionsraten bei allen cysteaminbehandelten Tieren amplitudenvermittelt erniedrigt. Dagegen war die Frequenz der GH- Pulse erhöht. Die erhobenen Befunde sind mit einer chronisch enthemmten

GHRH- Sekretion vereinbar, die längerfristig zu einer hypophysären GH- Verarmung führte. Zudem führte die Cysteamintherapie bei den urämischen Tieren – möglicherweise bedingt durch die hypothalamische Somatostatinverarmung – zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme, so daß keine Unterschiede der Futterkonversionsrate und der Gewichtszunahme zwischen den urämischen und freigezüchteten Kontrolltieren mehr zu beobachten waren.

Im dritten Teil unserer Arbeit konnten wir die bisherige Annahme einer gesteigerten hypophysären Sensitivität für GHRH im urämischen Rattenmodell nicht bestätigen. Weder die Höhe der GH- Sekretionsamplitude noch die Ansprechgeschwindigkeit auf exogene GHRH- Gabe waren zwischen den urämischen, paargefütterten und freigezüchteten Kontrolltiergruppen verschieden. Auch der Applikationszeitpunkt spielte keine Rolle. Durch unsere Untersuchungen konnten wir verschiedene Veränderungen der GH- Sekretions- und Eliminationsdynamik bei Urämie zeigen. Durch die verminderte GH- Elimination bei Urämie sind die mittleren Plasmakonzentrationen unverändert, obwohl eine tendenziell erniedrigte hypophysäre GH- Sekretion vorliegt. Eine chronische cysteaminbedingte Somatostatindepletion konnte die GH- Sekretion bei Urämie – möglicherweise durch eine hypophysäre GH- Verarmung - nicht erhöhen. Allerdings kam es - wahrscheinlich durch den hypothalamischen Somatostatinausfall - zu einer Normalisierung der Nahrungsaufnahme und -verwertung bei den urämischen Tieren.