

Kristina Schrader

Dr. med.

**Insulin-like growth factor I, Insulin-like growth factor II und ihre Bindungsproteine bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn: Beziehung zu Wachstumsretardierung, Entzündungsaktivität und Ernährungszustand.**

Geboren am 10.4.1969 in Hamburg

Reifeprüfung am 3.6.1988 in Hamburg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988 bis SS 1995

Physikum am 27.8.1990 an der Universität Hamburg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg, Australien und Süd-Afrika

Staatsexamen am 15.5.95 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. W. Nützenadel

Beim Morbus Crohn im Kindes- und Jugendalter treten häufig Wachstumsstörungen auf, welche sich durch die entzündlich bedingte verminderte Aufnahme von Proteinen und Energie erklären lassen und durch ausreichende Zufuhr derselben meist vermieden werden können. Die Schwierigkeit liegt in der frühzeitigen Diagnostik der Ernährungsstörungen, so daß ein Parameter zur Erkennung dieser von großem Nutzen wäre.

In zahlreichen Studien konnte bisher kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Wachstumsverzögerung bei M. Crohn und dem Wachstumshormon gefunden werden. Da die Insulin-like growth factors als Vermittler des Wachstumshormons eine entscheidende Rolle im Wachstumsvorgang des Menschen spielen und gleichzeitig eine enge Beziehung zum Ernährungsstatus aufweisen, wurden in dieser Arbeit die IGF-Konzentrationen bei Kindern mit Morbus Crohn bestimmt, um mögliche Zusammenhänge zu Wachstumsgeschwindigkeit und Ernährungslage zu untersuchen. Die biologische Aktivität der IGFs wird durch ihre Bindungsproteine reguliert, weshalb deren wichtigste Vertreter (BP 1-3) zusätzlich bestimmt wurden. Ziel der Arbeit war herauszufinden, ob den Wachstumsstörungen bei Kindern mit Morbus Crohn eine Störung in der STH-IGF-Achse, welche wiederum ernährungsabhängig ist, zu Grunde liegt, oder ob die erniedrigten IGF-Spiegel mit einem hepatozellulären metabolischen Shift vom IGF und seinen Bindungsproteinen zu entsprechenden

Entzündungsproteinen zu erklären sind. Dabei ist klinisch bedeutsam, inwieweit die IGFs und ihre Bindungsproteine als Indikatoren für Wachstumsretardierung und/oder Kalorienversorgung fungieren können.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 28 Patienten mit Morbus Crohn, welche in der Kinderklinik Heidelberg in Behandlung sind, über einen Zeitraum von 2 Jahren verfolgt. Dabei wurden in 4-8 monatigen Abständen folgende Parameter bestimmt: IGF I, IGF II, IGF-Bindungsproteine 1-3, Körpergröße, Körpergewicht, Serumalbumin sowie Best-Index,  $\alpha$ 1-Glykoprotein und BSG. Es erfolgte eine Aufteilung in noch wachsende (n = 19) und ausgewachsene Patienten (n = 9). Wegen der kleinen Zahl der Probanden wurde ein weiteres Kollektiv der Kinderklinik Prag (13 noch wachsende Patienten) in unsere Untersuchungen miteinbezogen. Aus den Veränderungen von Größe und Gewicht wurden Wachstumsgeschwindigkeit und Gewichtszunahme im 1. und 2. Beobachtungsjahr berechnet. Diese wurden mit den IGF- und Bindungsproteinspiegeln zu den verschiedenen Zeitpunkten korreliert, außerdem wurden die Beziehungen zwischen IGF- und Bindungsproteinwerten und Albumin (als Parameter des Ernährungsstatus) sowie den Entzündungsparametern untersucht. Zusätzlich wurde das Patientenkollektiv in eine gut und eine schlecht wachsende Gruppe mit Vergleich der erhobenen Parameter unterteilt. Um eine Aussage über kausale Zusammenhänge zwischen den einzelnen, von uns erhobenen Parametern treffen zu können, führten wir auch eine multiple Regressionsanalyse durch.

Unsere Untersuchungen ergaben, daß das IGF I zwar nicht als Prediktor von Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit M. Crohn fungieren kann, aber einen guten Indikator für abgelaufene Störungen in Bezug auf Längen- und Gewichtsentwicklung darstellt. Auch bei der multiplen Regressionsanalyse zeigten die IGF I-Spiegel die engste Beziehung zum Wachstum im vergangenen Jahr. IGF II und die Bindungsproteine sind für diese Fragestellung nicht geeignet, es ergaben sich keine eindeutigen Korrelationen. Bei der Aufteilung in eine gut und schlecht wachsende Gruppe zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen bei den IGF I-Werten, den Entzündungsparametern und dem Albumin.

Bei der Prüfung der Bedeutung des Ernährungsstatus für die IGF- und Bindungsprotein-Werte ergab sich eine deutlich positive Beziehung zwischen dem IGF I und dem Serumalbumin, IGF II- und BP 3-Serumspiegel zeigten ebenfalls positive Korrelationen zum Albumin, allerdings ohne Signifikanz. Diese Ergebnisse werden durch zahlreiche vorangegangene Studien unterstützt, welche sich mit IGF I-Werten bei Mangelernährung beschäftigen.

Erstmals wurden in dieser Studie auch die IGF- und Bindungsprotein-Spiegel der Patienten mit den Entzündungsparametern und der Krankheitsaktivität

korreliert. Signifikant negative Korrelationen zeigten sich zwischen den IGF I-Spiegeln und den Parametern der Krankheitsaktivität. Es ist aber anzunehmen, daß die Entzündung keinen direkten Einfluß auf die IGF I-Werte hat, sondern die Krankheit eine reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit bewirkt, welche wiederum durch erniedrigte IGF I-Spiegel reflektiert wird. Interessanterweise fanden wir zwischen den Bindungsproteinen 1 und 2 und den Entzündungsparametern eine deutlich positive Beziehung, wobei insbesondere das BP 2 hochsignifikante Korrelationen zeigte. Da außerdem die bei unseren Patienten gemessenen BP 2-Spiegel im Vergleich zur Norm deutlich erhöht waren, könnte sich das BP 2 wie ein Akute-Phase-Protein verhalten. In der multiplen Regressionsanalyse zeigte das BP 2 allerdings die deutlichste (inverse) Beziehung zu den Serumalbuminspiegeln, was eine direkte Kausalität zwischen der Entzündung und den BP 2-Spiegeln unwahrscheinlich macht, eher bewirkt die hohe Krankheitsaktivität eine Malnutrition, welche wiederum mit hohen BP 2-Spiegeln einhergeht.

Nach unseren Ergebnissen liegt bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Crohn sicher eine gestörte STH-IGF I-Achse vor. Die Insulin-like growth factors und ihre Bindungsproteine stellen aber wegen der Komplexität der einflussnehmenden Faktoren beim Morbus Crohn möglicherweise weniger gute Wachstumsindikatoren als bei anderen Erkrankungen dar.