

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

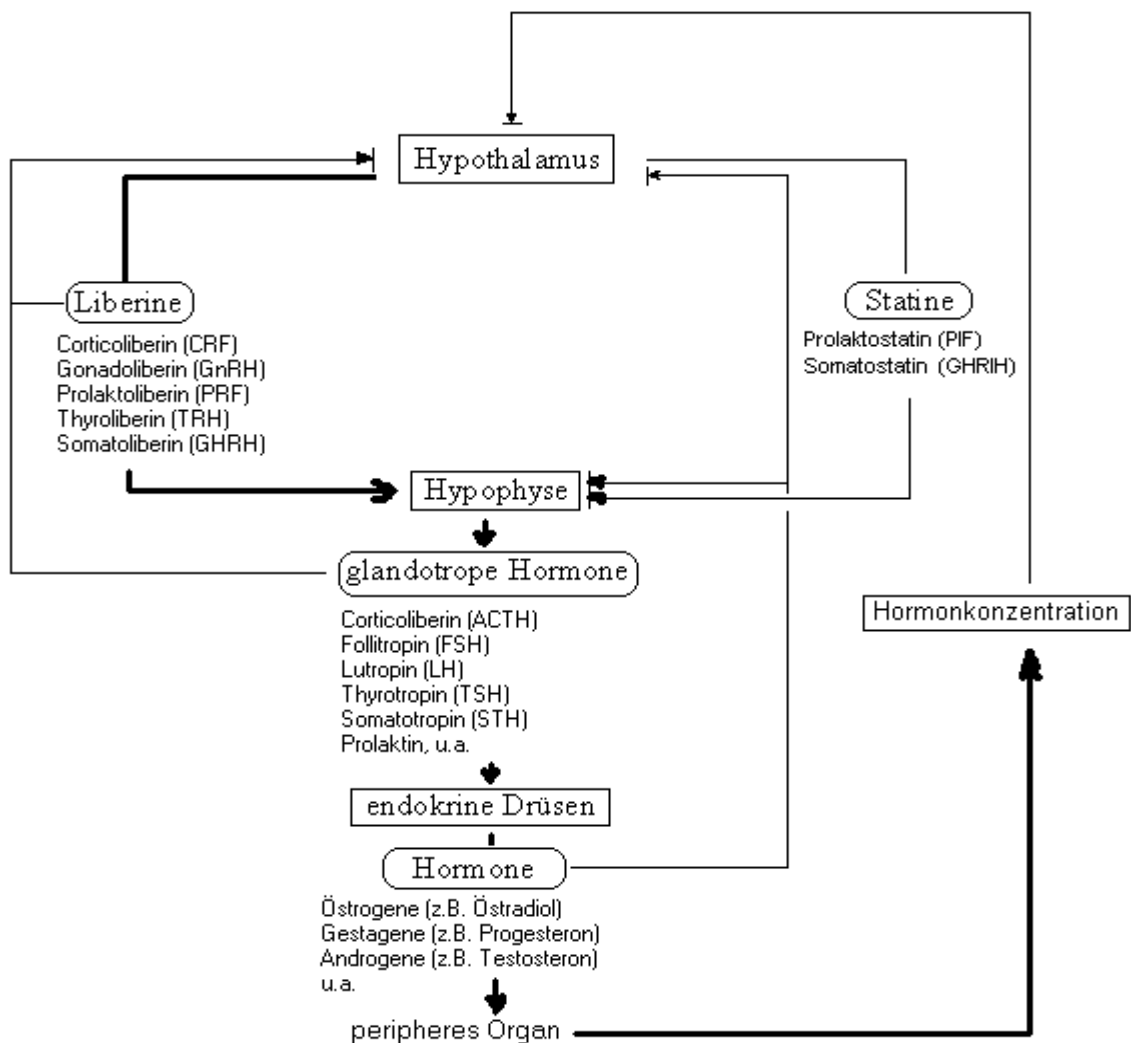


Diagramm 1 **Hormoneller Regelkreis** der von Hypothalamus und Hypophyse abhängigen Hormone (26). Die schmale schwarze Linie bedeutet Hemmung, die breite Linie Förderung.

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.