

4 Diskussion

4.1 Prolaktin

Die in unserer Studie untersuchten dialysepflichtigen Männer wiesen im Median Prolaktinserumkonzentrationen im oberen Normbereich oder darüber auf. 5 Patienten zeigten eine deutliche Hyperprolaktinämie. Bei 1 Probanden ließ sich über einen definierten Zeitraum eine tendenzielle Abnahme seiner Prolaktinspiegel beobachten, von 2261,22 mIU/l auf 1182,00 mIU/l. In der Gruppe der mit Hämodialyse behandelten Frauen lagen die Mediane der Prolaktinserumkonzentrationen konstant über dem Normmedian, da 2 der 5 Patientinnen erhöhte Spiegel dieses Hormones aufwiesen. Bei einer dieser beiden fiel der Prolaktinspiegel von 2571,17 mIU/l auf 1179,00 mIU/l im Verlauf der Studie. In der Gruppe der mittels CAPD behandelten Patientinnen lies sich die Hyperprolaktinämie in jedem Fall nachweisen. Eine Zunahme von Prolaktinwerten im Verlauf der Beobachtung trat bei keiner der urämischen Patientinnen auf. Der Untersuchungszeitraum betrug 19 Monate für Gruppe C (CAPD) und 13 Monate bei Gruppe B (HD). Das Durchschnittsalter war mit 35,8 und 35,6 Jahren in beiden Gruppen ähnlich. Unterschiede gab es bei der Dialysedauer vor Studienbeginn, die im Mittel in Gruppe B höher als in Gruppe C war. Ähnliche Beobachtungen gab es schon in verschiedenen Studien. So wurden bei 50% der männlichen und 70% der weiblichen Dialysepatienten erhöhte Prolaktinspiegel gemessen (31, 41, 63). Hagen et al. (1976) zeigten, dass auch bei Patienten mit normalen Prolaktinkonzentrationen die zirkadiane Rhythmik aufgehoben ist und die bei Gesunden vorhandene schlafinduzierte Prolaktinausschüttung fehlt (19). Als Ursache hoher Prolaktinspiegel werden eine verminderte metabolische Clearance und eine gesteigerte Prolaktinsekretion, vermutlich infolge eines gestörten hypothalamo-hypophysären Regelkreises diskutiert (11, 28, 59). In einer Untersuchung von Veldhuis et al. (1994) fand sich eine Korrelation zwischen Anstieg des Prolaktinspiegels und Anstieg des Kreatininwertes bereits vor der Dialysepflichtigkeit. Weiterhin beschrieb er, dass Häufigkeit und Amplitude von sogenannten „prolactin secretory bursts“ bei chronischem Nierenversagen signifikant steigen. Es wurden eine 3fach höhere Amplitude und eine 35fach hö-

here Burstfrequenz sowie eine Verdopplung der Prolaktinhalbwertszeit gemessen. Die Serumprolaktinkonzentration war im Mittel beim urämischen Mann um das 3fache erhöht, und die berechnete Prolaktinsekretion um das 2,5fache gesteigert (64). In anderen Studien wurden pathologisch ausgefallene Stimulatioanstests zur Prolaktinsekretion beschrieben. Ein zu geringer Anstieg von Prolaktin nach Stimulation mit TRH, Chlorpromazin, Metoclopramid und Arginin oder insulininduzierter Hypoglykämie bei Hämö- und Peritonealdialysepatienten (49, 57), deutet auf einen gestörten hypothalamo-hypophysären Regelkreis hin. In keiner Arbeit fanden sich Hinweise, dass sich hohe Prolaktinspiegel unter Nierenersatztherapie wieder normalisieren. Dies scheint bisher nur durch Nierentransplantation möglich zu sein (32, 43).

4.2 LH

Bei Nierengesunden führen erhöhte Prolaktinspiegel normalerweise zu einer Senkung von LH-Serumkonzentrationen bzw. einer Supprimierung der pulsatielen Sekretion.

Die von uns untersuchten männlichen, mittels HD behandelten Patienten besaßen im Median LH-Konzentrationen im oberen Normbereich. Dabei zeigten 2 der Männer konstant erhöhte Werte, während die der anderen 9 normwertig waren. Bei den Patientinnen, die mit Hämö- oder Peritonealdialyse behandelt wurden, lagen die gemessenen LH-Serumwerte im Normbereich. Eine tendenzielle Zu- oder Abnahme der Serumkonzentrationen wurde in keinem Fall beobachtet. In der Literatur finden sich Berichte, wonach die LH-Spiegel dialysepflichtiger männlicher (27) und weiblicher (61) Patienten erhöht sind. Als Ursachen werden eine zentrale (hypothalamo-hypophysäre) Regulationsstörung, eine eingeschränkte Plasmaclearance und eine verlängerte Halbwertszeit von LH-RH vermutet (27). LH-RH reguliert die Plasma-LH-Konzentrationen. Es wird normalerweise in Abständen von 90-120 Minuten aus dem Hypothalamus freigesetzt. Dieser pulsatile Rhythmus ist laut verschiedener Untersuchungen bei dialysepflichtigen Patienten gestört. Es kommt zu einem Mangel oder einer erniedrigten Frequenz der Sekretionsspitzen von LH. Stimulationsversuche durch Applikation von LH-RH lösten eine überschüssende LH-Antwort aus, was als Indiz für einen intakten zentralen Regelkreis gewertet wurde (38). Talbot et al.

(1990) formulierten, dass die biologische Wertigkeit des LH nicht durch Serumkonzentrationen allein beschreibbar ist. Sie fanden immunreaktives LH (I-LH) und FSH bei Dialysepatienten erhöht, biologisch aktives LH (B-LH) unverändert. Das pulsatile Verhalten von I-LH und B-LH war bei 2 von 5 Dialysepatienten nicht mehr vorhanden (62). Eine andere Arbeit zu diesem Thema erwähnte, dass die Produktion von biologisch aktivem LH aufgrund erniedrigter Pulsrate und Sekretionsmenge bei diesen Patienten vermindert ist. Gleichzeitig wird die Hyposekretion aber durch die reduzierte metabolische Clearance maskiert (55). In einer Studie von 1994 wurden bei männlichen niereninsuffizienten Patienten im Vergleich zu Gesunden erniedrigte Spiegel an sauren LH-Formen gemessen, die mit geringen Testosteronspiegeln korrelierten (38). Da das pulsatile Sekretionsverhalten von LH gestört ist, kommt es bei niereninsuffizienten Frauen auch nicht zu dem typischen LH-Peak kurz vor der Ovulation (61), was wiederum eine Ursache für Zyklusstörungen sein könnte.

4.3 FSH

Die in unserer Studie gemessenen FSH-Serumspiegel zeigten sich bei den mittels Hämodialyse behandelten Männern im Median normwertig. Dabei besaßen 2 erniedrigte, einer erhöhte und 8 normale FSH-Konzentrationen. In 2 Fällen wurden im Verlauf fallende Serumspiegel beobachtet. Bei den urämischen Frauen lagen Mittelwerte und Mediane der FSH-Serumspiegel konstant im Normbereich, bis auf eine Patientin der Gruppe B, welche konstant erhöhte Werte dieses Hormons aufwies. Bei gesunden Frauen unterliegen die LH- und FSH-Spiegel zyklusphasenbedingten physiologischen Schwankungen. Diese wurden bei den von uns untersuchten niereninsuffizienten Patientinnen in keinem Fall beobachtet. Unsere Patientinnen klagten über mehr oder weniger stark ausgeprägte Zyklusstörungen, so dass eine Phasenzuordnung nicht möglich war. Für die FSH-Serumkonzentrationen dialysepflichtiger Männer fanden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. So wurden diese als erhöht (2, 5), normal oder erniedrigt beschrieben (23, 31). Bei niereninsuffizienten Frauen wurden erhöhte FSH-Spiegel gemessen (40). Der FSH-Anstieg nach Stimulation mit Clomiphen oder LH-RH wurde als normal beschrieben (32). Naor et al. (1980) berichteten über das gestörte physiologische Verhältnis von LH zu FSH,

deren Ursache er nicht in einer primär ovariellen Dysfunktion, sondern in einer hypothalamo-hypophysären Regulationsstörung vermutet (42). Unter adäquater Hämodialysebehandlung wurde eine Normalisierung der LH-Spiegel bei niereninsuffizienten Männern beobachtet (8). Eine andere Verlaufsstudie kam zu dem Schluss, dass die FSH- und Testosteronspiegel durch alleinige Dialysebehandlung nicht korrigierbar sind (2). In einer vergleichenden Untersuchung von Peritoneal- und Hämodialysepatienten wurden keine Unterschiede hinsichtlich des Ausmaßes verminderter LH- und FSH-Spiegel gefunden (58).

4.4 Progesteron und Östradiol

Die Serumprogesteronspiegel der hämodialysierten Männer waren konstant erhöht. Bei 2 der Patienten ließ sich eine tendenzielle Abnahme der Konzentrationen beobachten, ein Proband zeigte steigende Werte. Auch bei den niereninsuffizienten Frauen der Gruppen B und C wurden erhöhte Progesteronspiegel gemessen, wenngleich die Hyperprogesteronämie der untersuchten Männer deutlicher ausgeprägt war. Diese Daten stehen im Gegensatz zu den in anderen Arbeiten beschriebenen Ergebnissen. Es wurden bisher überwiegend erniedrigte Progesteronkonzentrationen bei niereninsuffizienten Frauen und Männern gefunden (18, 40, 20). Dagegen waren die Serumspiegel von 17 α -Hydroxyprogesteron, einer Vorstufe des Progesteron, in allen 3 Gruppen normal. Die Östradiolserumkonzentrationen zeigten bei den von uns untersuchten Patienten keine signifikanten Veränderungen. Eine Verlaufstendenz ließ sich ebenfalls nicht beobachten. In der zur Verfügung stehenden Literatur fanden sich dazu widersprüchliche Angaben. So wurden die Östradiolserumspiegel bei vergleichbaren Patienten als vermindert (18, 40, 13), normal (41), oder erhöht (30) beschrieben. Verschiedene Autoren berichteten von gestörten Menstruationszyklen bei niereninsuffizienten Frauen. Der präovulatorische LH- und Östradiolanstieg ist abgeschwächt oder gar nicht mehr nachweisbar. Ähnliches gilt für den normalerweise physiologischen Progesteronpeak in der zweiten Zyklushälfte. Die hormonellen Dysbalancen werden als Ursache häufig auftretender Zyklusstörungen wie Hypermenorrhöen, Amenorrhöen, anovulatorischen Zyklen aber auch von Infertilität, erhöhter Malignomrate und sexuellen Funktionsstörungen verantwortlich gemacht (34, 68). Ginsburg et al. (1993) unter-

suchten in einer großen Studie das Zyklusverhalten von 115 Frauen unter Dialyse. Dabei wurde nur bei 42 Patientinnen ein normaler Zyklus festgestellt. Dagegen zeigten 49 Probandinnen eine Amenorrhö, 18 eine Oligomenorrhö und bei den Übrigen ließ sich eine Polymenorrhö nachweisen. In dieser Arbeit wurde der Einfluss der Hämodialyse auf die hormonelle Zyklusregulation dargestellt. Die bei gesunden Frauen auftretenden charakteristischen Peaks von LH, FSH, Progesteron und Östradiol konnten auch in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden, was sich mit unseren Ergebnissen deckt. LH und FSH zählen zu den Glykoproteinen, die durch Hämodialyse nicht eliminiert werden (16). Bei unserer Untersuchung fand sich auch im Dialysat der mittels CAPD behandelten Patienten kein FSH oder LH, so dass ein durch die Dialyse bedingter Verlust vermutlich nicht vorliegt. Hauptgrund der pathologischen Veränderungen ist demnach nicht die Dialyse an sich, sondern vor allem die urämiebedingten hypothalamo-hypophysären Regulationsstörungen (16). Selbst bei Steroidhormonen wie Testosteron, Progesteron und Östradiol, wo ein Verlust während der Dialyse zumindest bei mittels CAPD behandelten Patienten stattzufinden scheint, sind die Serumkonzentrationen davon nicht beeinflusst. Hormonverluste werden demnach kompensiert (siehe Gruppe C).

4.5 Testosteron und freies Testosteron

Die Serumspiegel des Gesamttestosterons zeigten sich in der Gruppe mittels HD behandelter Männer in 7 Fällen vermindert und in 4 Fällen tief normal. Der jeweils berechnete Median der Werte war konstant tiefer als der Normmedian. Für die Konzentrationen an freiem Testosteron waren die Ergebnisse ähnlich. 6 der Patienten besaßen erniedrigte, 5 tief normale Spiegel dieses Hormons. In keinem Fall konnte im Verlauf eine tendenzielle Erhöhung tiefer Werte an Gesamt- oder freiem Testosteron unter alleiniger Hämodialysebehandlung nachgewiesen werden. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die ebenfalls verminderte Konzentrationen dieses Hormons bei hämodialysepflichtigen Männern fanden (9, 12, 22, 58). Insgesamt soll die Bindungskapazität des testosteronbindenden Globulins aber nicht verändert sein (9, 28, 41). Auch eine erhaltene Tagesrhythmik der Sekretion wurde beschrieben (19, 67). Bonomini et al. (1979) fanden eine positive Korrelation zwischen Ein-

schränkung der Kreatininclearance und Verminderung der Testosteronsynthese (2). Die Testosteronclearance kann normal (60) oder erhöht sein (7). Einige Autoren berichten von Fertilitätsstörungen mit Oligospermie, Teratospermie, Asthenospermie, vermindertem Ejakulatvolumen und Fruktosegehalt bei vergleichbar behandelten Patienten (5, 63, 22). Als Ursachen diskutiert man häufig gleichzeitig erhöhte Prolaktinspiegel, direkte Einflüsse der Urämietoxine auf Spermatogenese und hormonelle Aktivität der Testes sowie eine Endorganresistenz gegenüber Gonadotropinen (19, 32). Letzteres wurde in einem Tierexperiment untersucht. Bei urämischer Stoffwechsellage sank die Testosteronproduktion der Leydigzellen trotz Stimulation mit LH und unveränderter Zahl und Affinität der Rezeptoren (25). In einer Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen erhöhten LH-Spiegeln und tiefen Testosteronwerten untersucht. Es fand sich nicht in jedem Fall eine Korrelation. So wurden bei einigen Patienten sowohl erhöhte LH als auch erhöhte Testosteronspiegel beschrieben (32). Nach Beginn der Hämodialysebehandlung soll es zunächst zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen an Testosteron kommen (60). Eine andere Arbeit berichtete von einer Erhöhung der Serumwerte durch Intensivierung der Behandlung von 2 auf 3 Dialysen pro Woche (37). Die Mehrheit der Studien zu diesem Thema fand keine Normalisierung der Testosteronwerte unter Dialysebehandlung. Dies scheint bisher nur durch eine Nierentransplantation möglich (15, 17). Niedrige Gesamttestosteronwerte wurden bei Peritoneal- und Hämodialysepatienten gleichermaßen gefunden (58). Rodger et al. (1986) beschrieben bei Peritonealdialysepatienten erhöhte Spiegel an freiem Testosteron. Die von uns untersuchten Frauen zeigten normwertige Konzentrationen dieses Hormons. Hodenveränderungen niereninsuffizienter Männer fanden sich bei mittels HD oder mittels CAPD behandelten Patienten (51).

Die von uns untersuchten, mittels Hämodialyse behandelten Frauen zeigten im Verlauf der Studie in 4 Fällen Gesamttestosteronkonzentrationen im unteren Normbereich. Bei einer Patientin waren keine messbaren Spiegel dieses Hormons vorhanden. Deutlich erniedrigt waren auch die Spiegel an freiem Testosteron in Gruppe B, teilweise unterhalb der Nachweisgrenze. Im Gegensatz dazu wurden bei mittels CAPD behandelten Frauen (Gruppe C) keine Veränderungen hinsichtlich Serumkonzentrationen des freien oder Gesamttestosterons beobachtet. Interessanterweise fanden wir im Dialysat höhere Gesamttestoste-

ronwerte als im Serum. Vermutlich kommt es also zu einem Verlust von gebundenem Testosteron während der Dialyse, dieser wird aber vom Organismus voll kompensiert. Freies Testosteron ließ sich im Dialysat nicht nachweisen.

4.6 Wachstumshormon

Die 11 mittels HD behandelten Männer besaßen im Median normwertige STH-Serumkonzentrationen. Ein Patient hatte bei 3 Messungen erhöhte Spiegel dieses Hormons. Bei 5 der Probanden ließ sich zum Messzeitpunkt 7 (August) ihr jeweils höchster Messwert nachweisen. Ein jahreszeitlich bedingter Einfluss könnte eine Rolle gespielt haben. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam es bei den mit HD behandelten Frauen. Auch hier wurden im Median normale STH-Serumspiegel festgestellt, obwohl diese bei einer Patientin, mit 19 Jahren die Jüngste, konstant erhöht waren. Jahreszeitlich bedingte Schwankungen wurden nicht beobachtet. In der Gruppe der mit CAPD behandelten Frauen waren die STH-Serumwerte im Studienverlauf stark schwankend, aber ohne klare Tendenz. 2 der Frauen zeigten erhöhte Werte, die Serumspiegel der anderen waren normal. Die entsprechenden Mediane lagen nach 2 und 9 Monaten mit Werten von 8,00 bzw. 11,80 ng/ml oberhalb des Referenzbereiches. Zum Messzeitpunkt 9 (April) wurden bei 3 der Patientinnen individuell relativ hohe STH-Konzentrationen festgestellt, so dass auch hier ein jahreszeitlicher Einfluss gewirkt haben könnte. Verschiedene Studien berichten von erhöhten Serumkonzentrationen an Wachstumshormon bei niereninsuffizienten Männern, Frauen und Kindern (44, 47, 53). Ursache dafür sind vermutlich verlängerte Halbwertszeiten des Hormons, aufgrund einer verminderten metabolischen Clearance, was unter anderem in einer experimentellen Arbeit bestätigt wurde (36). Weiterhin finden sich in der Literatur Hinweise, dass auch das Sekretionsverhalten von STH bei niereninsuffizienten Patienten pathologisch verändert ist. In einer Studie mit nierenkranken Kindern blieb der physiologischerweise stattfindende Anstieg des STH zum Ende der Pubertät aus, was zu einem relativen Mangel dieses Hormons führte (54). Eine Störung der pulsatilen Sekretion wurde bei einer anderen Untersuchung an dialysepflichtigen Kindern beobachtet (56). Eine weitere Ursache sind wahrscheinlich Dysregulationen auf hypothalamo-hypophysärer Ebene. Dafür sprechen verschiedene Berichte über patholo-

gisch ausfallende Stimulationstests. So führt zum Beispiel die orale Glukosebelastung bei Gesunden zur Supprimierung der STH-Serumspiegel, bei Niereninsuffizienten hingegen zu einem paradoxen Anstieg (31, 47). Für mittels CAPD behandelte Patienten konnte dies nicht bestätigt werden (66). Umgekehrt führt eine insulininduzierte Hypoglykämie normalerweise zu einem STH-Anstieg, welcher bei mittels HD behandelten Patienten pathologisch verstärkt ist (33). Dies wurde bei mittels CAPD behandelten Patienten nicht nachgewiesen (49). Der Einfluss der im PD-Dialysat enthaltenen Glukose könnte eine Rolle spielen, da die Glukosebelastung möglicherweise zu einer veränderten Stimulierbarkeit führt. Auch von einer abnormen Stimulierbarkeit der STH-Sekretion durch L-Dopa wurde berichtet, deren Ursache die Ausscheidung eines Inhibitors der STH-Sekretion durch die HD sein könnte (6, 47). Diesbezügliche Angaben über CAPD-Patienten wurden nicht gefunden. Weiterhin gibt es Erkenntnisse, dass bei niereninsuffizienten Patienten die zirkadiane Rhythmik des Wachstumshormons gestört ist (3). Die nächtliche STH-Sekretion scheint vermindert zu sein (21). Ein weiterer wichtiger Grund veränderter Wachstumshormonspiegel in der Urämie ist vermutlich eine Endorganresistenz. Hinweise dafür wurden in experimentellen Studien gefunden. So ist zum Beispiel die Bindung von mit Radiojod markiertem STH an Leberzellmembranen von Ratten mit chronischer Niereninsuffizienz vermindert (14). Des Weiteren wurde beobachtet, dass ein in der Leber STH-abhängig synthetisiertes Plasmaprotein bei urämischer Stoffwechsellage stark erniedrigt ist (24). Mehls et al. (1986) berichteten von einer Größen- und Gewichtszunahme niereninsuffizienter Ratten nach Gabe hoher, pharmakologischer Dosen von STH. Die Anhebung auf nur hoch normale STH-Serumspiegel brachte noch keinen Effekt (35). Es fanden sich in der Literatur keine Hinweise, dass es unter alleiniger Dialysebehandlung zu einer dauerhaften Besserung veränderter STH-Serumwerte gekommen ist. Dies scheint bisher, wie auch bei den anderen von uns untersuchten Hormonparametern, nur durch eine Nierentransplantation möglich zu sein (29).