

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
26. April 2007

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch

Referent: PD Dr. med. L.C. Hofbauer

1. Korreferent: Prof. Dr. med. J. Schäfer

Für Jörg

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Einleitung	7
1.1.	Klinische und laborchemische Veränderungen bei Männern mit eingeschränkter Nierenfunktion	7
1.2.	Ätiologie und klinische Aspekte des Hypogonadismus	9
1.3.	Chronische Niereninsuffizienz	11
2.	Fragestellung	13
3.	Material und Methoden	14
3.1.	Ethikantrag, Patientenaufklärung und Einverständniserklärung	14
3.2.	Teilnehmende Patienten	14
3.3.	Einschlusskriterien	14
3.4.	Blutentnahmen	15
3.5.	Untersuchungsparameter und Referenzbereiche	15
3.6.	Laborchemische Methodik	18
3.6.1.	Endokrinologische Parameter	18
3.6.2.	Weitere laborchemische Parameter	19
3.7.	Statistische Methoden	20
3.7.1.	Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest	20
3.7.2.	Mann-Whitney-U-Test	21
3.7.3.	Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test	22
3.7.4.	Vierfeldertafeln, Fisher's exakter Test und relative Risiken	21
3.7.5.	Korrelationskoeffizient nach SPEARMAN	22
3.7.6.	Multiple Regression	23
3.7.7.	Logistische Regression	23
3.7.8.	Histogramme	24
3.7.9.	Box-Plot-Darstellung	24
3.7.10.	Streudiagramme	24
3.7.11.	Fehlerbalken	25
4.	Ergebnisse	26
4.1.	Beschreibung der Stichprobe	26

4.1.1.	Altersverteilung der Patienten	26
4.1.2.	Verteilung der Serumtestosteronkonzentrationen	27
4.1.3.	Testosteron/Hypogonadismus und Lebensalter	28
	4.1.3.1. <i>Multiple Regression mit den unabhängigen Einflussfaktoren Alter und Kreatinin</i>	30
	4.1.3.2. <i>Logistische Regression mit den unabhängigen Einflussfaktoren Alter und Kreatinin und Hypogonadismus als abhängiger Variable</i>	31
4.1.4.	Verteilung der Kreatininkonzentration	31
4.1.5.	Hauptthese: Korrelation von Testosteron zu Kreatinin	35
4.1.6.	Korrelation von Testosteron zu anderen Laborparametern	36
4.1.7.	Korrelation von Kreatinin zu anderen Laborparametern	36
4.1.8.	Korrelation zwischen weiteren Laborparametern	37
5.	Diskussion	38
5.1.	Testosteron und Kreatinin	38
5.1.1.	Festlegung der Hypogonadismus-definierenden Serumtestosteronkonzentration	39
5.2.	LH und FSH	40
5.3.	Prolaktin	41
5.4.	Schilddrüsenhormone	43
5.5.	Lipidstoffwechsel	45
5.6.	Hämatologisches System	47
5.7.	Kohlehydratstoffwechsel	48
5.8.	Knochenstoffwechsel: Parathormon und Osteokalzin	49
5.9.	Zink	52
5.10	Therapeutischer Ausblick	53
6.	Zusammenfassung	55
7.	Literaturverzeichnis	57
8.	Anhang	68
9.	Lebenslauf	72
10.	Verzeichnis der akademischen Lehrer	74
11.	Danksagung	75

Abkürzungsverzeichnis

CNI	Chronische Niereninsuffizienz
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
ft3	Freies Trijodthyronin
ft4	Freies Tetrajodthyronin/Thyroxin
Hb	Hämoglobin
HbA _{1c}	Glykosyliertes Hämoglobin
HDL	High-density-Lipoprotein
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
LDL	Low-density-Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
rT3	Reverses Trijodthyronin
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
T3	Trijodthyronin
T4	Tetrajodthyronin/Thyroxin
TBG	Thyroxinbindendes Globulin
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon

1. Einleitung

1.1. Klinische und laborchemische Veränderungen bei Männern mit eingeschränkter Nierenfunktion

Störungen der Sexualfunktion sind bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz seit über 40 Jahren bekannt (Schreiner et al., 1965). Ebenfalls steigt die Zahl der Patienten, die terminal niereninsuffizient und damit dialysepflichtig werden von Jahr zu Jahr an (Stein et al., 2002). Hauptgrund für die höher werdende Zahl der dialysepflichtigen Patienten ist die steigende Inzidenz der an Diabetes erkrankten Patienten in der westlichen Welt. In einigen deutschen Dialysezentren leiden über sechzig Prozent der neu in die Behandlung aufgenommenen Patienten und bis zu fünfzig Prozent der sich bereits in Behandlung befindlichen Dialysepatienten an Diabetes mellitus (Keller et al., 2000).

Der stetige Anstieg der Patientenzahlen, die aufgrund diabetischer Folgeerscheinungen chronisch niereninsuffizient werden, macht die diabetische Nephropathie zu einem wichtigen ätiologischen Faktor bei der Entwicklung der chronischen Niereninsuffizienz. Neben der Betrachtung der ätiologischen Faktoren ist die Tatsache zu erwähnen, dass aufgrund der oben erwähnten steigenden Inzidenz der Diabeteserkrankten immer mehr Menschen niereneinsuffizient werden und im Laufe des Krankheitsprozesses mit Symptomen, die mit eingeschränkter Nierenfunktion assoziiert sind, konfrontiert werden:

Weit über die Hälfte der an chronischer Niereninsuffizienz erkrankten Patienten sind in ihrer Sexualität eingeschränkt (Palmer et al., 1999; Diemont et al., 2000; Palmer et al., 2003), wobei die Verminderung der Libido, die Abnahme der Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs und die erektile Dysfunktion die von den Patienten am häufigsten geäußerten Probleme im Bereich des Sexuallebens sind (Toorians et al., 1997). Die Prävalenz der erektilen Dysfunktion bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wird zwischen 70 und 80 Prozent angegeben (Rosas et al., 2001; Turk et al., 2001). Singh et al. (2001) berichten über zahlreiche Studien (Guevara et al., 1969; Sawin et al., 1973; Stewart-Bentley et al., 1974; Zadeh et al., 1975; Lim et al., 1975; ; Holdsworth et al., 1977; Lim et al., 1978; Gomez et al., 1985;

Handelsman et al., 1985; Van Kammen et al., 1987; Handelsman et al., 1993), in denen über 60 Prozent der niereninsuffizienten Patienten hypogonad sind, wenn man der Definition des Hypogonadismus eine Verminderung des freien und des gesamten Serumtestosterons zugrunde legt.

Die Einschränkungen, die viele Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz aufgrund ihrer Krankheit in Ihrem Sexualleben erfahren, führen nicht nur zu einer messbaren Verminderung der Lebensqualität (Maruschka et al., 1999; Rosas et al., 2003) sondern auch zu erhöhten Werten in Depressions- und Angstfragebögen (Steele et al., 1996; Cerqueira et al., 2002). Die Veränderungen, die mit chronischer Niereninsuffizienz assoziiert sind, bleiben nicht nur auf die Serumtestosteronkonzentration beschränkt, sondern zeigen sich auch im Knochen- und Lipidstoffwechsel, im hämatologischen System sowie in zahlreichen Veränderungen des endokrinen Systems.

Männer, die an chronischer Niereninsuffizienz leiden, sind aufgrund von Schädigungen der Gonaden und Störungen der Spermatogenese häufig infertil (Prem et al., 1996). Histologisch kann bei diesen Männern eine verminderte Anzahl der Spermatozyten sowie eine Schädigung der Tubuli seminiferi nachgewiesen werden. Welche Faktoren jedoch kausal zur gonadalen Schädigung bei chronischer Niereninsuffizienz beitragen, ist noch nicht vollständig bekannt (Palmer et al., 2003). In der Untersuchung des Ejakulats chronisch niereninsuffizienter Männer lassen sich ebenfalls Veränderungen nachweisen, die auf eine Schädigung auf gonadaler Ebene hinweisen: Im Spermogramm finden sich als typische Befunde eine Oligospermie bis hin zur Azoospermie, ein vermindertes Ejakulatsvolumen sowie eine Hypomotilität der Spermien.

Zusammenfassend tritt bei vielen Männern mit einer chronischen Niereninsuffizienz ein charakteristischer Symptomenkomplex auf, wie er beim klassischen Androgendefizit vorliegt (Handelsmann et al., 1988; Liu et al., 1988; Palmer et al., 2003). Hierbei sind bei Männern mit chronischer Niereninsuffizienz charakteristischerweise die Serumkonzentrationen folgender Hormone verändert, wie sie in Tabelle 1 dargestellt sind.

Hormon	Veränderung
Prolaktin	↑
Freies T4	n / ↓
Freies T3	↓
Testosteron	↓
Luteinisierendes Hormon	↓
Follikelstimulierendes Hormon	n / ↑
1,25-Dihydroxycholecalciferol	↓

Tabelle 1 Wichtige charakteristische endokrinologische Veränderungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz

1.2. Ätiologie und klinische Aspekte des Hypogonadismus

Unter dem Begriff Hypogonadismus werden unterschiedliche Störungsbilder zusammengefasst, die als Gemeinsamkeit eine Abnahme der funktionellen Aktivität der Hoden aufweisen. Als Hauptfunktionen des Hodens sind zum einen die Synthese und die Produktion von Testosteron in den interstitiellen Zellen, zum anderen die Spermatogenese in den Tubuli seminiferi zu nennen. Beim Vorliegen eines Hypogonadismus kann sowohl zu einer isolierten Störung einer einzelnen Funktion als auch zu einer kombinierten Störung beider Hodenfunktionen kommen. Während Störungen der Spermatogenese zur Infertilität führen, haben Störungen der endokrinen Hodenfunktion kein einheitliches klinisches Erscheinungsbild, da dieses vom Zeitpunkt des Auftretens des Androgenmangels abhängt:

Bei frühem pränatalem Androgenmangel in der 8. bis 14. Woche der fötalen Entwicklung kommt es zur Störungen der Geschlechtsdifferenzierung des Föten, die zu Intersexualität führen kann. Tritt der Androgenmangel im letzten Trimenon auf, findet die Geschlechtsdifferenzierung statt, das männliche Neugeborene fällt jedoch durch einen Mikropenis und durch einen Maldescensus testis auf. Besteht ein Androgenmangel zum Zeitpunkt der normalerweise einsetzenden Pubertät kommt es

zu Störungen bei der Ausbildung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale. Die Patienten fallen in der körperlichen Untersuchung vor allem durch ein vermindertes Hoden-, Skrotum- und Peniswachstum, eine spärlich ausgeprägte Muskulatur, eine hohe Stimme, eine verminderte Behaarung und einen eunuchoiden Hochwuchs auf (Nieschlag et al., 1990).

Postpubertaler Androgenmangel führt zu keiner Veränderung der in der Pubertät bereits erfolgten somatischen Veränderungen: Penis und Skrotum behalten die in der Pubertät erreichte Größe, die Körperproportionen bleiben unverändert, die Stimmlage bleibt tief. Charakteristische Veränderungen gibt es jedoch auch beim postpubertalem Androgenmangel: Die Sekundärbehaarung wird lichter, bei einigen Patienten kann sich ein weibliches Behaarungsmuster ausprägen. Häufig kommt es zu einer Atrophie der Hoden und einer vorzeitigen Faltenbildung der Haut. Mit postpubertalem Androgenmangel gehen ebenfalls eine Verminderung der Spermatogenese sowie ein allmählicher Verlust der Libido und Potenz einher.

Die Ursachen für einen Hypogonadismus sind zahlreich und komplex. Die folgende Übersicht in Tabelle 2 stellt die häufigsten Ursachen dar:

Hypothalamisch-hypophysärer Ursprung eines Hypogonadismus
Hyperprolaktinämie
Hypophysenadenome
Hypophyseninsuffizienz
Konstitutionelle Verzögerung der Pubertät
Hämochromatose
Idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus
Kallman-Syndrom: Olfakto-genitales-Syndrom mit Vorliegen eines hypogonadotropen Hypogonadismus, Anosmie, Aplasie des Bulbus olfactorius, Schädeldysplasie und Epilepsie
Prader-Labhart-Willi-Syndrom: Kindliche Erkrankung mit Adipositas, Hypogonadismus, Minderwuchs, Muskelhypotonie und geistiger Behinderung
Laurence-Moon-Biedl-Syndrom: Fehlbildungssyndrom mit Hypogonadismus, Reniopathia pigmentosa, Nierenfunktionsstörungen, Minderwuchs und geistiger Behinderung
Pasqualini-Syndrom: LH- und Testosteron-Mangelzustand mit hypoplastischen Leydigzellen und eunuchoidem Habitus
Testikulärer Ursprung eines Hypogonadismus
Angeborene Anorchie
Erworbene Anorchie
Klinefelter-Syndrom (XXY-Syndrom)
XYY-Syndrom
XX-Genotyp mit männlichem Phänotyp
Male-Turner-Syndrom (Noonan-Syndrom): Fehlbildungssyndrom, das klinisch dem Turner-Syndrom gleicht, jedoch sind beide Geschlechter betroffen und Chromosomenaberrationen sind häufig nicht nachweisbar
Leydigzell-Tumoren
Maldescensus testis
Varikozele
Sertolizell-only-Syndrom: Germinalzellaplasie mit nurmognadotropem Hypogonadismus bei normalem männlichen Habitus
Systemische Krankheiten, z.B.: Chronische Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Diabetes mellitus, HIV-Infektion und AIDS, Myotonia dystrophica, Enzymdefekte der Testosteron-synthese
Resistenz der Zielorgane und daraus folgender Hypogonadismus
Testikuläre Feminisierung
Reifenstein-Syndrom: partielle testikuläre Feminisierung mit intersexuellem Genitale mit Hypospadie, kleinen Hoden und Hodenatrophie und Entwicklung einer Gynäkomastie durch inkomplette Resistenz der Androgenrezeptoren
Androgenresistenz verschiedener Genese

Tabelle 2 Häufigste Ursachen eines Hypogonadismus

1.3. Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz ist das Resultat einer Anzahl pathologischer Prozesse, die zur Störung der exkretorischen und regulatorischen Funktion der Nieren führen. Jede länger andauernde renale Störung kann potentiell zur chronischen Niereninsuffizienz führen, damit ist sie bezüglich des Krankheitsverlaufes die gemeinsame Endstrecke vieler Nephropathien.

Ätiologisch spielen bei der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz neben der diabetischen Nephropathie besonders Hypertonie-bedingte Nephropathien und chronische Glomerulonephritiden eine Rolle. Die Zahl der Patienten, die aufgrund einer diabetischen Nephropathie terminal niereninsuffizient und damit dialysepflichtig werden, steigt von Jahr zu Jahr an (Stein et al., 2002).

Die chronische Niereninsuffizienz verläuft stadienhaft, die Einteilung erfolgt anhand des Serumkreatininspiegels, der Kreatinin-Clearance und anhand klinischer Symptome des Patienten. In folgender Tabelle 3 ist der stadienhafte Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz dargestellt:

Stadium I	Einschränkung der Kreatinin-Clearance Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit der Niere Normales Serumkreatinin
Stadium II	Erhöhung des Serumkreatinins bis circa 6 mg/dl Keine Urämiesymptome Dekompensationsgefahr
Stadium III	Erhöhung des Serumkreatinins über 6 mg/dl Klinische Urämiesymptome
Stadium IV	Erhöhung des Serumkreatinins über 10 mg/dl Persistenz der urämischen Symptome trotz Ausschöpfen konservativer Behandlungsmethoden. Nierenersatztherapie nötig, allerdings unter Beachtung der klinischen Symptome und des Allgemeinzustandes des Patienten

Tabelle 3 Stadien der Niereninsuffizienz

2. Fragestellung

Dieser Arbeit liegt die Hypothese zugrunde, inwiefern es einen Zusammenhang zwischen erhöhter Serumkreatininkonzentration im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz und einem Hypogonadismus - gemessen am Vorliegen klinischer Symptome und einer Verminderung des Serumtestosterons - in einem Kollektiv von Männern gibt. Dazu wurden 116 Männer untersucht, die in verschiedenen Ambulanzen und der Hämedialysestation des Universitätsklinikums der Philipps-Universität Marburg rekrutiert wurden. Da weitaus mehr Faktoren als nur das Vorliegen einer erhöhten Serumkreatininkonzentration die Entstehung einer hypogonaden Stoffwechsellaage begünstigen - als wichtigster Faktor ist das Lebensalter zu nennen - soll in dieser Arbeit untersucht werden, inwieweit die oben beschriebene Hypothese auch unter Berücksichtigung des Alterseffektes haltbar bleibt.

Ebenfalls sollten am selben Patientenkollektiv weitere klinisch-chemische Korrelate untersucht werden, die typischerweise mit einer chronischen Niereninsuffizienz oder mit dem Vorliegen eines daraus resultierenden Hypogonadismus einhergehen. Diese sind im Einzelnen:

- Hormone: LH, FHS, Prolaktin, T3 und T4
- Knochenstoffwechselfparameter: Osteokalzin und Parathormon
- Sonstige Parameter: LDH, Triglyzeride, Hämoglobin und Zink

Im Rahmen der Planung dieser Untersuchung wurde entschieden, eine umfassende laborchemische Analytik der Blutproben durchzuführen. Dieses Verfahren sollte dazu dienen, bislang unbekannte Korrelationen zwischen Hypogonadismus, chronischer Niereninsuffizienz und anderen endokrinen Parametern zu untersuchen.

3. Material und Methoden

3.1. Ethikantrag, Patientenaufklärung und Einverständniserklärung

Für die vorliegende Untersuchung wurde am 04.09.2000 ein Ethik-Antrag (Aktenzeichen 130/00) an die Kommission für Ethik in der Ärztlichen Forschung des Universitätsklinikums des Philipps-Universität Marburg gestellt, dem am 13.11.2000 entsprochen wurde.

Alle teilnehmenden Patienten wurden über die Untersuchung aufgeklärt und hatten die Möglichkeit, von einem Arzt eventuelle Fragen beantwortet zu bekommen. Jeder Patient erhielt ein Formblatt zur Patienteninformation und Patientenaufklärung und wurde über die Möglichkeit informiert, jederzeit seine Einwilligung widerrufen zu können. Vor der Blutentnahme wurde das Einverständnis der Patienten schriftlich eingeholt. Die beiden verwendeten Formulare sind im Anhang einzusehen.

3.2. Teilnehmende Patienten

Untersucht wurden 116 nierengesunde und nierenkranke Männer im Alter von 18 bis 87 Jahren. Die Patienten wurden im Rahmen eines Routinebesuches in der Endokrinologischen Poliklinik, der Nephrologischen Poliklinik oder im Rahmen eines geplanten Dialysetermins in der Hämodialysestation befragt, ob sie zu einer Blutentnahme für die vorliegende Untersuchung bereit seien. Vor Blutentnahme wurden anhand der Patientenakte und einer kurzen Anamneseerhebung die Einschlusskriterien für die Untersuchung überprüft.

3.3. Einschlusskriterien

In die vorliegende Untersuchung wurden nur Patienten eingeschlossen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Männliches Geschlecht
- Volljährigkeit
- Keine Nierentransplantation in der Vorgeschichte
- Keine konsumierende Krankheit in der Vorgeschichte oder zum aktuellen Zeitpunkt
- Keine Gonadektomie in der Vorgeschichte
- Kein bestehendes Thromboserisiko in der Vorgeschichte oder zum aktuellen Zeitpunkt

3.4. Blutentnahmen

Die Blutentnahmen erfolgten vormittags, dabei lag der Entnahmezeitpunkt zwischen 8.00 Uhr und 10.00 Uhr. Jedem Patienten wurden ca. 30 ml venöses Blut entnommen, dabei wurden pro Patient fünf Monovetten der Firma Sarstedt verwendet, die sich für unterschiedliche Analyte eignen.

Da auch dialysepflichtige Patienten untersucht wurden, war es nicht immer nötig, eine Venenpunktion durchzuführen. Bei Patienten, die sich auf der Hämodialysestation zu einem geplanten Dialysetermin einfanden, wurde das Blut aus dem arteriellen Schenkel des Dialysegerätes entnommen. Die Blutentnahme erfolgte hierbei während der ersten fünf Minuten des Dialysevorgangs, um Verfälschungen der Laborparameter zu minimieren.

3.5. Untersuchungsparameter und Referenzbereiche

Die hier beschriebenen Laborparameter wurden im Endokrinologischen Labor des Zentrums für Innere Medizin und der Abteilung für Klinische Chemie - Zentrallaboratorium des Universitätsklinikums der Philipps-Universität Marburg bestimmt.

Die Referenzbereiche der Hormonparameter sind aus den Anleitungen der einzelnen Assay-Kits entnommen. Alle aufgeführten Referenzbereiche sind gültig für Männer ab dem 20. Lebensjahr, und damit bedeutsam für die vorliegende Untersuchung.

Bei jedem Patienten wurden folgende Laborparameter bestimmt:

Referenzbereiche für Männer ab dem 20. Lebensjahr:

Elektrolyte

Natrium	135 – 145 mmol/l
Kalium	3,6 – 4,8 mmol/l
Calcium, gesamt	2,1 – 2,6 mmol/l
Phosphat	0,84 – 1,50 mmol/l

Kohlenhydratstoffwechsel

Glukose	70 – 110 mg/dl
HbA _{1c}	4,1 – 6,5 %

Nierenfunktion

Protein	66 – 83 g/l
Kreatinin	0,67 – 1,17 mg/dl
Harnstoff	22 – 50 mg/dl

Fettstoffwechsel

Cholesterin	< 200 mg/dl
HDL-Cholesterin	> 40 mg/dl
LDL-Cholesterin	< 155 mg/dl
Triglyzeride	< 200 mg/dl

Hämatologie

Hämoglobin	140 – 180 g/l
Hämatokrit	0,47 – 0,53 l/l

Thrombozyten	151 – 350 G/l
Neutrophile	55 – 70 %
Lymphozyten	25 – 40 %
Monozyten	2 – 8 %
Eosinophile	0 – 4 %
Basophile	0 – 1,2 %
MCV	84 – 97 fl
MCH	27 – 32 pg
MCHC	320 – 360 g/l Ery

Vitamine

Vitamin B6	3,6 – 18 µg/l
Vitamin B12	148 – 738 pmol/l
Folsäure	4,1 – 20,4 nmol/l
25-Hydroxycholecalciferol	10-50 µg/l
1,25-Dihydroxycholecalciferol	20 – 60 ng/l

Spurenelemente

Selen	0,94 – 1,77 µmol/l
Zink	9,2 – 18,4 µmol/l

Knochenstoffwechsel

Osteokalzin	4 – 12 ng /ml
Parathormon	20 – 80 pg/ml

Hormone

Cortisol	5 – 25 µg/dl
DHEA-S	1,0 – 4,2 µg/ml
Estradiol	NN – 52 pg/ml
Freies T3	2,0 – 4,2 pg/ml
Freies T4	0,89 – 1,76 ng/dl
FSH	1,4 – 18,1 IE/ml
IGF-1	altersabhängig

LH	1,5 – 9,3 mIE/ml
Prolaktin	2,1 – 17,7 ng/ml
SHBG	15 – 40 nmol/l
Testosteron	> 3 ng/ml
TSH	0,35 – 4,5

3.6. Laborchemische Methodik

3.6.1. Endokrinologische Parameter

Die Bestimmung der Serumkonzentrationen von Cortisol, freiem T4, freiem T3, Prolaktin, Estradiol und Testosteron erfolgte unter Zuhilfenahme der entsprechenden Tests für das Automatische Chemilumineszenz-System ACS:180 von Bayer HealthCare (Fernwald). Die Testmethode ist in allen Fällen ein kompetitiver Immunoassay unter Anwendung der direkten Chemilumineszenz-Technologie.

Die Messung von LH und FSH erfolgte ebenfalls mit Hilfe der entsprechenden Tests für das ACS:180-System. Sowohl bei dem ACS:180 LH2-Test als auch bei dem ACS:180 FSH-Test handelt es sich um Sandwich-Immunoassays im direkten Chemilumineszenz-Verfahren.

Für die quantitative Bestimmung des Parathormons wurde der ACS:180 Intact PTH-Test benutzt, ein Two-site-Sandwich-Immunoassay, der nach der direkten Chemilumineszenzmethode arbeitet.

Für die quantitative Bestimmung des Osteokalzins im Patientenserum wurde der LUMItest Osteokalzin, ein kompetitiver Lumineszenzimmunoassay von Brahms Diagnostica (Henningsdorf) verwendet.

IGF-1, DHEA und SHBG wurden im PersonallAB-Gerät von Adaltis (Freiburg) gemessen. Die Bestimmung der SHBG- und IGF-1-Konzentrationen erfolgte mittels enzymatischer Two-Step-Immunoassays, die der DHEA-Konzentration durch einen enzymatischen Immunoassay vom kompetitiven Typ.

3.6.2. Weitere laborchemische Parameter

Die Messung von Natrium und Kalium wurde durch direkte Potentiometrie mittels Ionen-selektiver-Elektroden (ISE) durchgeführt.

Die quantitative Bestimmung des ionisierten Calciums sowie des Phosphates erfolgte mittels Farb-Test mit Endpunktbestimmung und Probenleerwert.

Die quantitative Bestimmung des HbA_{1c} erfolgte mittels einer turbidimetrischen Methode, der Kinetic-interaction of microparticles in solution-Technik (KIMS). Die Bestimmung des HbA_{1c} aller Patientenseren wurde am Automaten Integra 800 von Roche (Mannheim) durchgeführt.

Selen und Zink wurden mit der Atomabsorptionsspektrometrie bestimmt. Selen mit AA/Graphitrohr und Zink durch ein Flammen-Atomabsorptionsspektralphotometer.

Die laborchemische Bestimmung von Vitamin B12 und Folsäure erfolgte durch den Automaten Centaur 1 von Bayer HealthCare (Fernwald). Die Serumkonzentrationen der beiden Vitamine wurden durch Verwendung eines auf Magnetpartikel- und ELISA-Technik basierenden Chemilumineszenz-Assays ermittelt.

Die ebenfalls bei allen Patienten bestimmten Parameter Vitamin B6 und 25-Hydroxycholecalciferol wurden mit Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) gemessen.

1,25-Dihydroxycholecalciferol wurde mittels ELISA-Technik bestimmt.

Die hämatologischen Parameter für das Differentialblutbild wurden im Coulter Counter MAX M Firma Beckman (Krefeld) bestimmt:

Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten wurden mittels Widerstandsmessung quantitativ erfasst. Die Hämoglobinwerte der Patienten wurden photometrisch

erfasst. Aus dem Hämoglobinwert errechnete der Coulter Counter MAX M den Hämatokritwert, MCV, MCH und MCHC. Die für das Differentialblutbild benötigten Bestimmungen von Neutrophilen, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophilen und Basophilen wurden allesamt mittels der Volumen-Konduktivitäts-Streuungs-Methode (VCS) im Coulter Counter durchgeführt.

Cholesterin, Triglyzeride und HDL-Cholesterin werden mittels enzymatischer Farb-Tests gemessen. Das LDL-Cholesterin wird anhand der Friedewald-Formel errechnet, unter den Voraussetzungen, dass das Nüchternserum keine Chylomikronen enthält und der Triglyzeridwert unter 400 mg/dl liegt.

Kreatinin und Gesamtprotein wurden durch enzymatische Farb-Tests bestimmt. Die Plasmakonzentration von Harnstoff und Glucose wurden mittels UV-Test gemessen.

3.7. Statistische Methoden

Im Folgenden werden die für die statistische Auswertung angewendeten Tests erläutert. Im Anschluss daran werden die für die Arbeit wichtigen Parameter ausführlich deskriptiv vorgestellt. Hier wurde eine Auswahl getroffen, da eine Darstellung aller Laborwerte zu ausführlich erschien. Zusätzlich wurden verschiedene Gruppeneinteilungen bezüglich des Alters und des Vorliegen eines Hypogonadismus vorgenommen, um ebenfalls eine größere Übersichtlichkeit der Daten zu gewährleisten. Die Durchführung und Auswertung der statistischen Verfahren wurde von Frau Dr. Monika Heinzl-Gutenbrunner, Marburg supervidiert.

3.7.1. Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

Da für viele Testverfahren eine Normalverteilung der Werte vorausgesetzt wird, wurden die einzelnen Laborparameter mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests auf Normalverteilung geprüft. Bei Vorliegen von normalverteilten Werten kann man in der weiteren Berechnung mit parametrischen Tests und

Schätzern arbeiten, während für nicht normalverteilte Werte nicht-parametrische Tests zur Anwendung kommen. Nicht-parametrische Tests können sowohl bei normalverteilten Werten als auch bei nicht normalverteilten Werten eingesetzt werden. Wenn man sie allerdings bei normalverteilten Variablen einsetzt, kann das zu einem Verlust von Power führen, das alpha-Niveau wird jedoch eingehalten. Da die in dieser Arbeit untersuchten Messwerte zu einem großen Teil nicht normalverteilt sind, kommen hauptsächlich nicht-parametrische Tests zum Einsatz.

3.7.2. Mann-Whitney-U-Test

Der Mann-Whitney-U-Test wurde zur Prüfung des Lage-Unterschiedes zwischen Medianen bei zwei unabhängigen Fallgruppen angewendet. Dieser nicht-parametrische Test macht keine Annahmen über die Verteilung der Daten und kann auch bei nicht normalverteilten Daten, wie sie hier zum Teil vorliegen, angewendet werden. Der Mann-Whitney-U-Test benutzt statt der tatsächlichen Messwerte die zugehörigen Rangzahlen zur Berechnung der Teststatistik.

3.7.3. Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test

Für die Darstellung der gemeinsamen Häufigkeitsverteilung zweier kategorialer Merkmale wurden Kreuztabellen verwendet. Zusätzlich wurden Chi-Quadrat-Tests durchgeführt, um zu testen, ob die Zeilen- und Spaltenvariable voneinander unabhängig sind. Wie üblich, bedeutet ein p-Wert $< 0,05$ ein signifikantes Ergebnis, dass also die Nullhypothese der Unabhängigkeit der Variablen abgelehnt werden kann.

3.7.4. Vierfeldertafeln, Fisher's exakter Test und relative Risiken

Wenn Merkmale nur zwei Kategorien haben (z. B. dichotome Variablen wie das Vorliegen von Hypogonadismus) werden die zugehörigen Vier-Felder-Tafeln mit

Fisher's exaktem Test ausgewertet und es werden Schätzer des relativen Risikos gemeinsam mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall angegeben. Dieses Konfidenzintervall beschreibt den Quotienten der beiden Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten einer Erkrankung (z. B. des des Hypogonadismus) falls ein Risikofaktor (z.B. eine hohe Serumkreatininkonzentration) vorliegt bzw. nicht vorliegt. 95%-Konfidenzintervalle sind von der Stichprobe abhängige Intervalle, die den unbekanntem Parameter mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% enthalten.

3.7.5. Korrelationskoeffizient nach SPEARMAN

Zur Analyse des Ausmaßes des linearen Zusammenhangs zwischen zwei Variablen wurde der Korrelationskoeffizient (r) berechnet. Der Korrelationskoeffizient nach SPEARMAN kann für ordinal und metrisch skalierte Werte errechnet werden, was in der vorliegenden Arbeit somit für alle Laborwerte zutrifft. Alle Korrelationskoeffizienten der vorliegenden Arbeit wurden nach der Methode nach SPEARMAN bestimmt, da einige Laborwerte normal verteilt vorliegen, andere jedoch nicht. Um eine einheitliche Methode der Berechnung zu gewährleisten, wurden auch die normal verteilten Werte nach der Methode nach SPEARMAN berechnet.

Der Korrelationskoeffizient – unabhängig von der Berechnungsmethode – ist eine dimensionslose Größe, die Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen kann. Die Werte $+1$ und -1 zeigen einen perfekten Zusammenhang zwischen den in die Berechnung einbezogenen Variablen. Ein positiver Korrelationskoeffizient bedeutet, dass hohe Werte der einen Variablen mit hohen Werten der anderen Variablen einhergehen. Ein negativer Zusammenhang – hohe Werte der einen Variablen gehen mit niedrigen Werten der andern Variablen einher – würde durch einen negativen Korrelationskoeffizient ausgedrückt werden. Ein Korrelationskoeffizient nahe Null drückt aus, dass die Messwerte keinen Zusammenhang haben.

In der hier vorliegenden Untersuchung wird die primäre Hypothese betrachtet, die den Zusammenhang zwischen Kreatinin und Testosteron betrifft. Alle weiteren p-

Werte sind explorativ zu verstehen, daher werden diese durchgehend als nominale p-Werte angegeben. Eine alpha-Korrektur bezüglich multiplen Testens wurde dem explorativen Charakter der Untersuchung entsprechend nicht durchgeführt. Sehr kleine p-Werte weisen auf weiteren Forschungsbedarf mit größeren Fallzahlen oder mit einer Meta-Analyse hin.

3.7.6. Multiple Regression

Bei der multiplen Regression geht man davon aus, dass eine quantitative abhängige Variable von mehreren unabhängigen Variablen erklärt wird. Die Prädiktorvariablen können quantitativ, ordinal oder nominal sein. Mit der linearen Regression werden die Regressionskoeffizienten der linearen Gleichung unter Einbeziehung einer oder mehrerer unabhängiger Variablen geschätzt, die den Wert der abhängigen Variablen am besten voraussagen. Ein Regressionskoeffizient gibt den linearen Einfluss einer unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable an. Die Methode der multiplen Regression, die eine Verallgemeinerung der einfachen linearen Regression darstellt, erlaubt es ferner, simultan den Einfluss mehrerer Faktoren auf die abhängige Variable zu bestimmen. Sie wird in der hier durchgeführten Untersuchung beispielsweise verwendet, um den gemeinsamen Einfluss von Alter und Serumkreatininwert auf den Testosteronwert zu analysieren.

3.7.7. Logistische Regression

Wie bei den quantitativen Daten soll auch bei dichotomen Daten der Einfluss mehrerer prognostischer Faktoren auf das Zielkriterium bestimmt und die Schätzung des betrachteten Effekts um den Einfluss der anderen Faktoren bereinigt werden. Da das Zielkriterium nur die Ausprägungen 0 und 1 annehmen kann und nicht, wie bei den quantitativen Zielkriterien, Werte von $-\infty$ bis $+\infty$, ist die Methode der multiplen Regression nicht anwendbar. Man modelliert daher die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten der verschiedenen Ereignisse in Abhängigkeit von den unabhängigen Variablen. Die logistische Regression wird in der hier vorliegenden Untersuchung

benutzt, um den gemeinsamen Einfluss von Alter und Kreatinin auf die dichotome Variable „Vorliegen von Hypogonadismus“ zu analysieren.

3.7.8. Histogramme

Verteilungen eines quantitativen Merkmales (Alter, Testosteron, Kreatinin) werden grafisch als Histogramm mit eingefügter Normalverteilungskurve dargestellt.

3.7.9. Box-Plot-Darstellung

Als eine weitere graphische Darstellung von Verteilungen bei nicht normalverteilten Stichproben werden Boxplots verwendet. In diesen werden insbesondere Symmetrien bzw. Asymmetrien in der Verteilung hervorgehoben. In der Standardform für Box-Plots repräsentiert der Querstrich in der Mitte der Box den Median. Die Box wird begrenzt durch die 25% und 75% Quartile, Ausreißer werden gesondert abgebildet. Die meisten Häufigkeitsverteilungen besitzen eine hohe Dichte von Werten in der Mitte und streuen mehr oder weniger in ihren Randbereichen. In der Praxis benötigt man daher zumeist eine Darstellung, die zeigt, wo das Zentrum einer Verteilung liegt und wie weit links und rechts dieses Zentrums sich ein Hauptteil der Daten verteilt. Häufig beinhaltet eine empirische Verteilung Ausreißer, d. h. Werte, die so hoch oder so niedrig liegen, dass die Benutzung von Minimum und Maximum, die dann auch gleich Ausreißer sind, das Gesamtbild verfälschen.

3.7.10. Streudiagramme

Zur gleichzeitigen Darstellung von zwei quantitativen Merkmalen werden Streudiagramme erstellt, in welche die Regressionsgerade zur Verdeutlichung des linearen Zusammenhangs eingezeichnet wird. Jeder Punkt in einem Streudiagramm stellt einen Patienten dar, wobei auf der X-Achse die eine Variable dargestellt ist und auf der Y-Achse die jeweils andere. Durch die so entstehende Punktwolke wird die

berechnete Regressionsgerade gelegt. Im Extremfall liegen alle Messwertpaare auf dieser Gerade, in diesem Fall beträgt der Korrelationskoeffizient $r=1$.

3.7.11. Fehlerbalken

In Fehlerbalken-Grafiken ist für zwei Gruppen die beispielsweise durch Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von Hypogonadismus definiert sind, der Mittelwert eines quantitativen Merkmals, beispielsweise des Kreatininwertes dargestellt. Die Balkenlänge ist jeweils durch die Länge des 95%-Konfidenzintervalls bestimmt.

Das 95%-Konfidenzintervall ist derjenige Bereich in dem der wahre Mittelwert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% liegt. Konfidenzintervalle lassen sich gleichzeitig auch als statistische Signifikanztests interpretieren: wenn zwei Konfidenzintervalle sich nicht überschneiden, ist der entsprechende Test zum Mittelwertvergleich zu dem jeweiligen Zeitpunkt signifikant. Wenn ein Konfidenzintervall auftritt, das auch negative Werte umschließt, so bedeutet das, dass die Stichprobe so klein oder so heterogen ist, dass ein von 0 verschiedener mittlerer Kreatininwert nicht nachgewiesen werden kann.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung der Stichprobe

Die Gesamtstichprobe setzt sich aus 116 Männern zusammen, die - wie weiter oben beschrieben - rekrutiert wurden und die Einschlusskriterien erfüllten.

4.1.1. Altersverteilung der Patienten

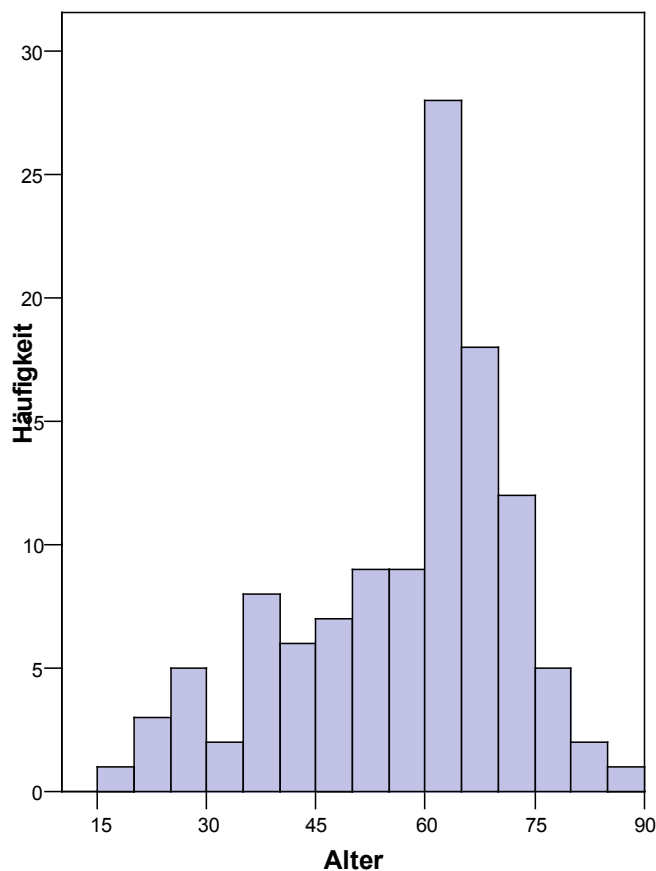


Abbildung 1 Histogramm zur Altersverteilung der teilnehmenden Patienten

Das durchschnittliche Alter der an der vorliegenden Untersuchung teilnehmenden Männer beträgt 56,5 Jahre \pm 15 (Mittelwert \pm Standardabweichung) mit einer Spannweite von 18 bis 87 Jahren. Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest bezüglich des Alters ergab bei einem Kolmogorov-Smirnov-Z-Wert von 1,727 einen p-Wert von 0,005, sodass man hier nicht von einer Normalverteilung ausgehen kann.

Dies wird auch am Histogramm in Abbildung 1 deutlich, in dem die große Schiefe der Verteilung zu erkennen ist.

4.1.2. Verteilung der Serumtestosteronkonzentrationen

Der durchschnittliche Serumtestosteronwert bei den an der vorliegenden Untersuchung teilnehmenden Männern beträgt $3,2073 \text{ ng/ml} \pm 1,7$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) mit einer Spannweite von $0,01 \text{ ng/ml}$ bis $10,44 \text{ ng/ml}$. Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest hinsichtlich des Serumtestosteronwertes ergab bei einem Kolmogorov-Smirnov-Z-Wert von $1,305$ einen p-Wert von $0,066$, sodass also knapp keine signifikante Abweichung von der Normalverteilungshypothese nachzuweisen ist. In den beiden folgenden Abbildungen 2 und 3 wird die Verteilung der Serumtestosteronkonzentration bei den an der Untersuchung teilnehmenden Männern grafisch dargestellt.

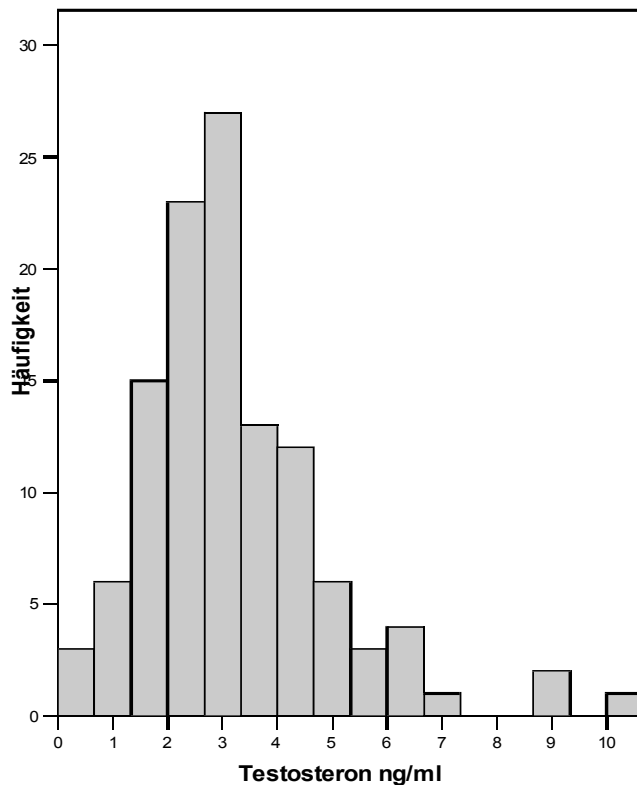


Abbildung 2 Histogramm der Serumtestosteronkonzentrationen bei den teilnehmenden Patienten

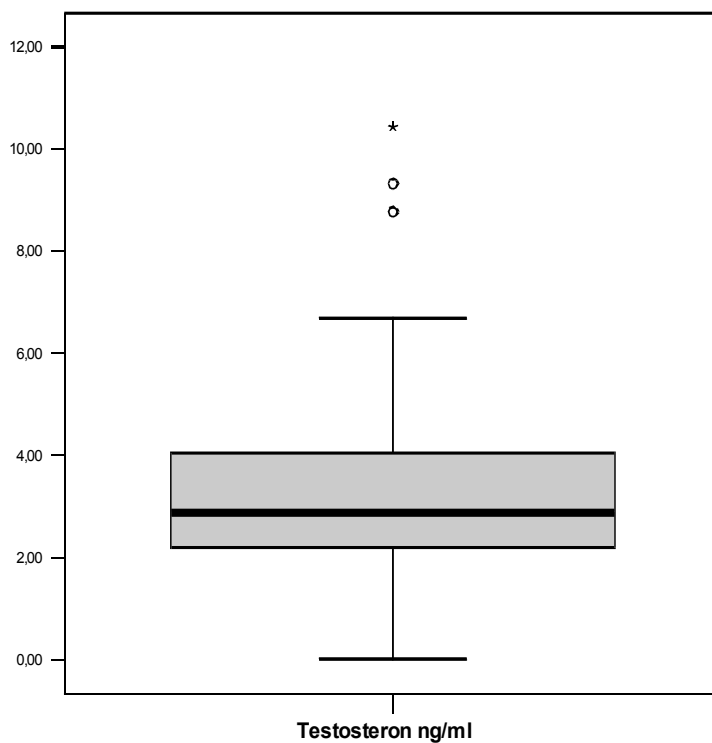


Abbildung 3 Boxplot zur Darstellung der Verteilung des Testosteronwertes

4.1.3. Testosteron / Hypogonadismus und Lebensalter

Wenn man das Alter am Median dichotomisiert, also eine Einteilung vornimmt in Männer unter 61 Jahre und mindestens 61 Jahre, so ergibt sich für die Testosteronwerte in den beiden Altersgruppen folgendes Ergebnis, wie in Tabelle 4 und in Abbildung 4 dargestellt.

Testosteron ng/ml

Alter	Mittelwert	N	Standard-abweichung
unter 61 Jahren	3,9369	55	1,95459
mind. 61 Jahre	2,5495	61	1,18017
Insgesamt	3,2073	116	1,73342

Tabelle 4 Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen bei am Median dichotomisiertem Alter der teilnehmenden Patienten

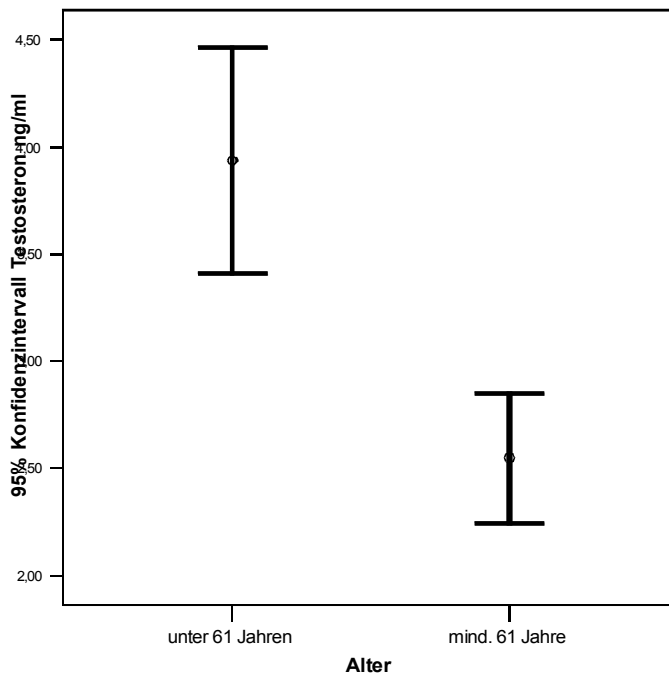


Abbildung 4 Verteilung der Serumtestosteronkonzentrationen in den am Median dichotomisierem Alter der teilnehmenden Patienten

Der Chi-Quadrat-Test zum Altersgruppenvergleich bei dem man das Alter bezüglich der dichotomisierten Testosteron-Werte in 10-Jahres-Intervalle einteilt – ergab einen Chi-Quadrat-Wert von 19,150 und einen p-Wert von 0,004, womit ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen vorliegt. Die Einteilung der Patienten in Altersgruppen ist in der folgenden Tabelle 5 dargestellt.

		Altersgruppe in Lebensjahren							Gesamt
		21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	
Hypogonadismus	Ja	1 9,1%	3 27,3%	6 46,2%	14 70,0%	27 61,4%	12 75,0%	1 100%	64 55,2%
	Nein	10 90,9%	8 72,7%	7 53,8%	6 30,0%	17 38,6%	4 25,0%	0 0%	52 44,8%
	Gesamt	11	11	13	20	44	16	1	116

Tabelle 5 Kreuztabelle zum Altersgruppenvergleich bezüglich des Vorliegens eines Hypogonadismus

Um den Zusammenhang zwischen Lebensalter und der Serumtestosteronkonzentration noch deutlicher zu machen, wurde das Alter am Median (61 Jahre) dichotomisiert und in folgender Kreuztabelle dargestellt.

			Alter		Gesamt
			unter 61 Jahren	mind. 61 Jahren	
Hypogonadismus	Nein	Anzahl	31	21	52
		% von Altersgruppe	56,4%	34,4%	44,8%
	Ja	Anzahl	24	40	64
		% von Altersgruppe	43,6%	65,6%	55,2%
Gesamt		Anzahl	55	61	116
		% von Altersgruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 6 Kreuztabelle Hypogonadismus und Alter am Median dichotomisiert

Der exakte Test nach Fisher ergibt einen p-Wert von 0,013. Als Schätzwert für das relative Risiko ergibt sich 1,63, mit einem 95%-Konfidenzintervall [1,08; 2,48]. Das bedeutet, dass es für Männer über 61 Jahre 1,6-mal so wahrscheinlich ist, einen Hypogonadismus aufzuweisen als wie für Männer unter 61 Jahren.

4.1.3.1. Multiple Regression mit den unabhängigen Einflussfaktoren

Alter und Kreatinin

Da die Testosteronkonzentrationen sowohl vom Alter der Patienten als auch von den Serumkreatininkonzentrationen abhängen, wurde eine multiple Regression durchgeführt mit dem Testosteronwert als abhängiger und Alter und Serumkreatininwerten als unabhängigen Variablen. Als Schätzer für den Regressionskoeffizienten des in erster Linie interessanten Einflussfaktor Serumkreatininwert ergibt sich $-0,139$ mit einem p-Wert von 0,04. Das bedeutet, dass auch bei Einbeziehung des Alterseffekts ein signifikanter Einfluss des Serumkreatininwertes auf den Testosteronwert nachweisbar ist.

4.2.3.2. Logistische Regression mit den unabhängigen Einflussfaktoren Alter und Kreatinin und Hypogonadismus als abhängiger Variable

Betrachtet man nicht den gemessenen Testosteronwert, sondern die dichotome Variable Hypogonadismus als abhängige Variable und Alter und Serumkreatininwerten als unabhängigen Variablen, so lassen sich die Regressionskoeffizienten im Rahmen einer logistischen Regression modellieren und testen. Hier ergibt sich als Schätzer für den Regressionskoeffizienten des in erster Linie interessanten Einflussfaktor Serumkreatininwert 0,171 mit einem p-Wert von 0,03. Das bedeutet, dass auch unter Einbeziehung des Alterseffekts ein signifikanter Einfluss des Serumkreatininwertes auf das Vorliegen eines Hypogonadismus nachweisbar ist.

4.1.4. Verteilung der Kreatininkonzentrationen

Die durchschnittliche Serumkreatininkonzentration bei allen 116 an der vorliegenden Untersuchung teilnehmenden Männern beträgt 2,85 mg/dl, wobei die Spannweite von 0,66 mg/dl bis 11,30 mg/dl reicht. Das folgende Histogramm in Abbildung 6 zeigt eine beträchtliche Schiefe. Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest ergab bei eine Prüfgröße von 2,61 einen p-Wert von $< 0,05$, sodass also eine signifikante Abweichung von der Normalverteilungshypothese nachzuweisen ist.

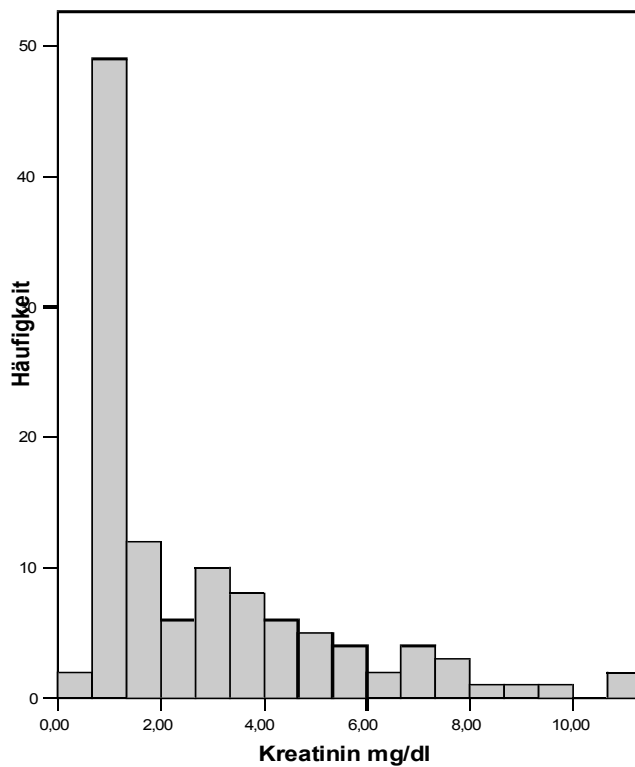


Abbildung 6 Histogramm zur Verteilung der Serumkreatininkonzentrationen bei den teilnehmenden Patienten

Es erfolgte eine Aufteilung der Patienten in eine Patientengruppe mit Hypogonadismus und in eine zweite Patientengruppe ohne Hypogonadismus, wie in folgender Abbildung 8 und in der darauf folgenden Vierfeldertafel in Tabelle 7 dargestellt: Der durchschnittliche Serumkreatininwert bei den Patienten ohne Hypogonadismus beträgt 2,2154 mg/dl bei einer Spannweite von 0,66 mg/dl bis 7,80 mg/dl. Bei der Gruppe der Patienten mit Hypogonadismus liegt der Mittelwert des Serumkreatinins bei 3,3656 mg/dl mit einer Spannweite von 0,66 mg/dl bis zu 11,3 mg/dl.

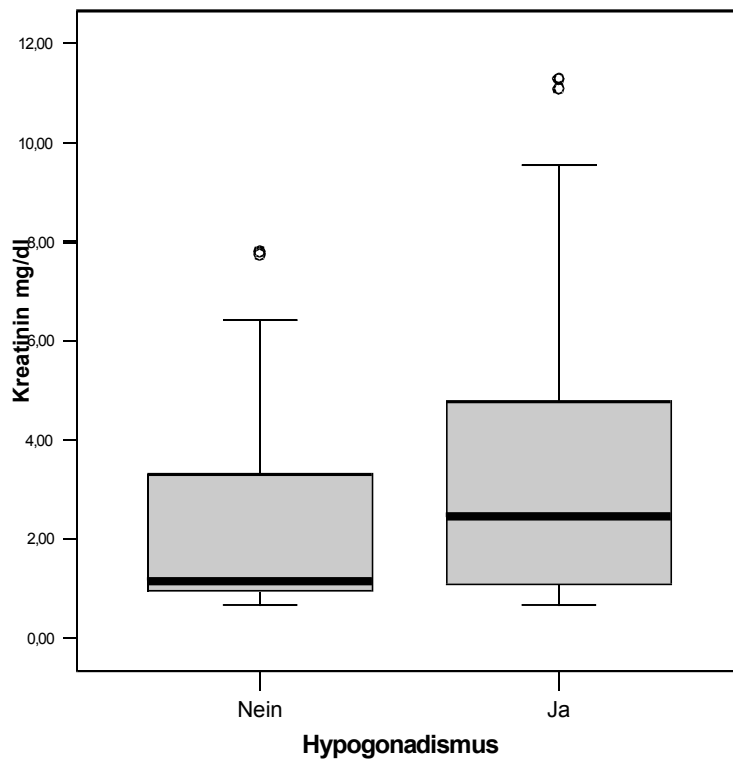


Abbildung 8 Boxplot zur Darstellung der Verteilung der Serumkreatininkonzentrationen in den Patientengruppen mit und ohne Hypogonadismus

			Kreatinin \geq / $<$ 1,2 mg/dl		Gesamt
			K. kleiner 1,2 mg/dl	K. größer 1,2 mg/dl	
Hypogonadismus	Nein	Anzahl	27	25	52
		% von Kreatinin \geq / $<$ 1,2 mg/dl	58,7%	35,7%	44,8%
	Ja	Anzahl	19	45	64
		% von Kreatinin \geq / $<$ 1,2 mg/dl	41,3%	64,3%	55,2%
Gesamt		Anzahl	46	70	116
		% von Kreatinin \geq / $<$ 1,2 mg/dl	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 7 Vierfeldertafel zum Vergleich der Patientengruppe mit Serumkreatininwerten unter 1,2 mg/dl und der Patientengruppe mit Serumkreatininwerten über 1,2 mg/dl.

Fisher's exakter Test liefert einen p-Wert von 0,011. Die Gruppen unterscheiden sich somit signifikant voneinander. Als Schätzer für das relative Risiko ergibt sich 1,75 mit einem 95%-Konfidenzintervall [1,1;2,8]. Das bedeutet, dass das Risiko, einen Hypogonadismus zu entwickeln für Männer mit hohem Serumkreatininwert 1,7-mal so hoch ist wie für Männer mit einem geringen Serumkreatininwert.

4.1.5. Hauptthese: Korrelation von Testosteron zu Kreatinin

Dieser Arbeit zugrunde liegt die Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen erhöhter Serumkreatininkonzentration im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz und einem Hypogonadismus, gemessen am Vorliegen klinischer Symptome und einer Verminderung des Serumtestosterons besteht. Daher wurde eine Korrelation zwischen Testosteron und Kreatinin durchgeführt, die mit einem r-Wert von $-0,255$ und einem p-Wert von $0,006$ auf dem Niveau von $0,01$ signifikant ist. Zur Verdeutlichung wird die signifikante negative Korrelation zwischen Testosteron und Kreatinin in folgender Abbildung 9 grafisch dargestellt.

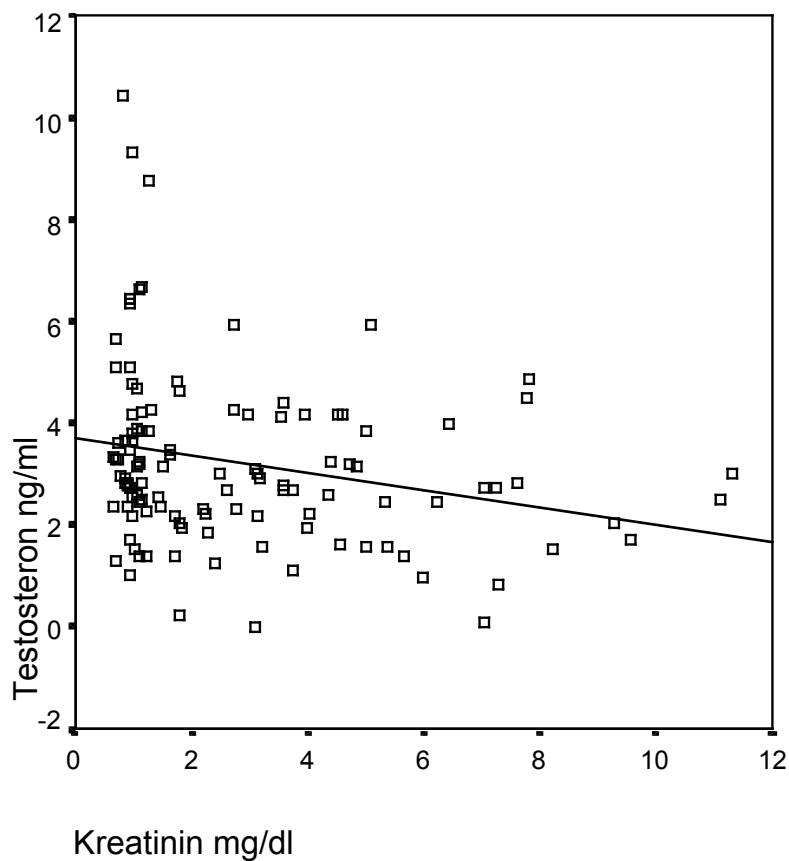


Abbildung 9 Streudiagramm zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen Testosteron und Kreatinin (p-Wert: $0,006$; r-Wert: $-0,255$)

4.1.6. Korrelation von Testosteron zu anderen Laborwerten

Es wurden ferner die Korrelationen zwischen den Serumtestosteronkonzentrationen und anderen laborchemischen Parametern, die für die hier vorliegende Untersuchung von Interesse sind, berechnet:

Bei der Korrelation von Testosteron zu HDL-Cholesterin ergaben sich ein r-Wert von 0,254 und ein nominaler p-Wert von 0,006. Auch das Ergebnis der Korrelation von Testosteron zu Hämoglobin zeigte einen auf dem Niveau von 0,005 signifikanten, nominalen p-Wert von 0,002 bei einem r-Wert von 0,284. Weiterhin konnte auch bei der Korrelation von Testosteron zu FSH eine Tendenz zu einer signifikanten negativen Korrelation nachgewiesen werden: die Korrelation ergab bei einem r-Wert von $-0,180$ einen nominalen p-Wert von 0,054.

Die bei der statistischen Auswertung durchgeführte Korrelation von Testosteron zu LH ergab mit einem r-Wert von $-0,029$ und einem nominalen p-Wert von 0,759 keinen Hinweis auf einen signifikanten negativen Zusammenhang. Auch bei der Korrelation von Testosteron zu Zink konnte bei dem an der hier vorliegenden Untersuchung teilnehmenden Patientenkollektiv mit einem r-Wert von 0,053 und einem nominalen p-Wert von 0,605 kein signifikanter positiver Zusammenhang dargestellt werden.

4.1.7. Korrelationen von Kreatinin zu anderen Laborparametern

Weiterhin wurden Serumkreatininkonzentrationen auch zu anderen Laborparametern, die für die hier durchgeführte Untersuchung von Interesse sind, korreliert:

Bei den Korrelationen von Kreatinin zu FSH und von Kreatinin zu LH ergaben sich bei beiden signifikante positive Zusammenhänge mit r-Werten von 0,245 bzw. von 0,526 und mit nominalen p-Werten von 0,008 bzw. $< 0,001$.

Die Korrelation von Kreatinin zu freiem T3 ergab mit einem r-Wert von $-0,603$ und einem nominalen p-Wert auf dem Niveau von $< 0,001$ einen signifikanten, negativen

Zusammenhang. Bei der Korrelation von Kreatinin zu freiem T4 errechneten sich ein r-Wert von $-0,203$ und ein p-Wert von $0,030$, was ebenfalls auf einen signifikanten, negativen Zusammenhang hinweist.

Ebenso ergaben sich bei den Korrelationen von Kreatinin zu Prolaktin mit einem r-Wert von $0,378$, von Kreatinin zu Parathormon mit einem r-Wert von $0,669$ und von Kreatinin zu Osteokalzin mit einem r-Wert von $0,669$ in allen drei Berechnungen nominale p-Werte, die auf einem Niveau von $0,001$ signifikant sind.

Bei der Spearman'schen Korrelation von Kreatinin zu HDL-Cholesterin konnte ein r-Wert von $-0,318$ und ein p-Wert von $0,001$ errechnet werden, womit ein signifikanter, negative Korrelation dargestellt werden konnte. Die Korrelation von Kreatinin zu Triglyzeriden ergab mit einem r-Wert von $0,433$ und einem nominalen p-Wert von $0,073$ keinen signifikanten positiven Zusammenhang.

Die Korrelation von Kreatinin zu Hämoglobin ergab einen signifikanten, negativen Zusammenhang; hier konnte ein r-Wert von $-0,667$ und einen nominaler p-Wert von $< 0,001$ errechnet werden.

4.1.8. Korrelation zwischen weiteren Laborparametern

Neben den bereits beschriebenen Korrelationen wurden auch Korrelationen durchgeführt, bei denen besonders der Zusammenhang zwischen Zink und den gonadotropen Hormonen betrachtet werden sollte:

Bei der Korrelation von Zink zu FSH ergab sich mit einem r-Wert von $-0,238$ und einem nominalen p-Wert von $0,018$ ein signifikanter, negativer Zusammenhang. Die Korrelation von Zink zu LH ergab ebenfalls einen signifikanten, negativen Zusammenhang; hier konnte ein r-Wert von $-0,414$ und ein nominaler p-Wert von $< 0,001$ errechnet werden.

5. Diskussion

5.1. Testosteron und Kreatinin

Die Hauptthese der vorliegenden Arbeit war, den Zusammenhang zwischen der Serumkreatininkonzentration und der Serumtestosteronkonzentration bei einem Kollektiv männlicher Patienten, die in verschiedenen Ambulanzen und der Hämedialysestation des Universitätsklinikums der Philipps-Universität Marburg rekrutiert wurden, zu untersuchen.

Patienten, die an einer chronischen Niereninsuffizienz leiden, weisen häufig eine Verminderung des Serumtestosterons auf (Stewart-Bentley et al., 1974; Lim et al., 1974, Chopp et al., 1978; Procci et al., 1980; Levitan et al., 1984; Rodger et al. 1984/1985; Stegmeayr et al., 1985; Ramirez et al., 1987; Palmer et al., 1999; Cerqueira et al., 2002; Palmer et al., 2003). Die Verminderung des Gesamttestosterons sowie des freien Testosterons ist häufig schon bei nur geringen Einschränkungen der glomerulären Filtrationsleistung laborchemisch nachweisbar.

Dieser Zusammenhang wurde schon - wie oben zitiert - in Studien mehrfach beschrieben und konnte auch in der vorliegenden Untersuchung reproduziert werden: Die Korrelation zwischen den Serumkreatininkonzentrationen und den Testosteronkonzentrationen der an der Studie teilnehmenden Patienten zeigte einen hoch signifikanten negativen Zusammenhang.

Bei dem für die quantitative Analyse verwendeten Imunoassay wird die untere Grenze des Referenzbereiches bezüglich der Serumtestosteronkonzentration bei 3,0 ng/ml angegeben. Bei 64 der 116 Patienten wurde eine Testosteronkonzentration gemessen, die unter 3 ng/ml lag. Somit wiesen 55,2% der teilnehmenden Männer laborchemisch einen Hypogonadismus auf. Nach Dichotomisierung des Alters am Median, der bei 61 Jahren lag, konnte beim vorliegenden Patientenkollektiv ebenfalls gezeigt werden, dass das Alter einen wesentlichen Faktor für die Entstehung eines Hypogonadismus darstellt: Von den 64 Männern, bei denen laborchemisch ein Hypogonadismus nachweisbar war, waren 40 Männer (65,6%) mindestens 61 Jahre alt oder älter. Inwieweit der Einfluss des Serumkreatininwertes auf den

Testosteronspiegel auch ohne den Alterseffekt vorhanden ist, wurde anhand multipler und logistischer Regression mit den unabhängigen Einflussfaktoren Alter und Kreatinin überprüft: Dabei konnte nachgewiesen werden, dass auch unter Berücksichtigung des Alters ein signifikanter Einfluss des Serumkreatininwertes auf den Testosteronspiegel vorhanden ist.

Daraus kann geschlossen werden, dass bei dem vorliegenden Patientenkollektiv das Absinken des Serumtestosterons mit zunehmenden Lebensjahren nicht durch den Alterseffekt alleine bedingt wird, sondern dass die Serumkreatininkonzentration hierbei eine wesentliche Rolle spielt.

5.1.1. Festlegung der Hypogonadismus-definierenden Serumtestosteronkonzentration

In dieser Arbeit wurde bei allen Patienten eine Serumtestosteronkonzentration kleiner als 3,0 ng/ml als ein Testosteronmangelzustand bzw. als Vorliegen eines Hypogonadismus gewertet, was der näheren Diskussion bedarf:

Insgesamt sind in den letzten Jahren im Rahmen der Anti-Ageing-Medizin Testosteronmangelzustände in den Medien zunehmend präsenter geworden (DER SPIEGEL 16/2003 – 14. April 2003; DER SPIEGEL 33/2003 – 11. August 2004; DER SPIEGEL 8/2004 – 16. Februar 2004). Testosteron wird vor allem von der Pharmaindustrie zunehmend als Lifestyle-Medikament propagiert, das vor Alterungsprozessen und Einschränkungen im Sexualleben schützen soll. Demgegenüber steht die Tatsache, dass das kontinuierliche Absinken des Testosteronspiegels im Laufe des Lebens als physiologisch zu werten ist (Vermeulen et al., 1972; Purifoy et al., 1981; Deslypere et al., 1984; Korenman et al., 1990; Harman et al., 2001).

Im Zusammenhang mit dieser Diskussion legte die Endocrine Society bei einer Konferenz im Frühjahr 2000 einen unteren Testosterongrenzwert bei 3,0 ng/ml (10,4 nmol/l) fest, der mit der in der vorliegenden Arbeit verwendeten unteren Grenze des

Referenzbereiches übereinstimmt. Die im Jahr 2006 ebenfalls von der Endocrine Society herausgegebenen klinischen Leitlinien zur Testosterontherapie bei Männern mit Androgendefizitsyndromen (Bhasin et al., 2006) bestätigen nochmals, bei laborchemischen Untersuchungen eine Serumtestosteronkonzentration unter 3,0 ng/ml als Testosteronmangelzustand zu charakterisieren. Im Konsensuspapier „Der alternde Mann“ der Interdisziplinären Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Andrologie, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und der Deutschen Gesellschaft für Urologie wurde 2001 mit 3,45 ng/ml (12 nmol/l) eine nur leicht höhere Serumtestosteronkonzentration beschrieben, die laborchemisch einen Hypogonadismus kenntlich machen soll.

Es ist also davon auszugehen, dass die in der vorliegenden Arbeit angewendete Festlegung der unteren Grenze des Referenzbereiches bezüglich der Serumtestosteronkonzentration nicht nur den Richtwerten des verwendeten Immunoassays entspricht, sondern auch mit den aktuellen Richtlinien der Fachgesellschaften übereinstimmt.

5.2. LH und FSH

Die Gonadotropine LH und FSH sind durch niedrige Testosteronspiegel in Folge eines primären Hypogonadismus und der damit verbundenen geringen Feedbackwirkung auf das Hypothalamus-Hypophysensystem erhöht (Lim et al., 1976). Zusätzlich kommt es mit fortschreitender Einschränkung der Nierenfunktion zu einer verminderten Clearance der Gonadotropine, was ebenfalls zu einer Erhöhung der LH- und FSH-Plasmaspiegel bei chronisch niereninsuffizienten Patienten führt (Palmer et al., 2003).

Bei urämischen Patienten kommt es zusätzlich zum den bereits beschriebenen Veränderungen des LH-Metabolismus zu einer Modifikation der pulsatilen LH-Sekretion: Pro Burst wird - verglichen mit gesunden Männern - eine geringere Menge an LH sezerniert, während sich die Anzahl der Bursts nicht verändert (Schaefer et al., 1994). Weiterhin spielt bezüglich der FSH-Erhöhung ein weiterer

Regelmechanismus eine Rolle: Bei gesunden Männern wird die FSH-Sekretion auf Hypophysenebene durch Inhibin B, einem in Sertolizellen gebildetes Peptid dimer, gehemmt. Sehr hohe FSH-Konzentrationen im Plasma von chronisch niereneinsuffizienten Männern weisen fast immer auf eine massive Schädigung der Tubuli seminiferi hin (Palmer et al., 2003) und werden daher auch als ein Parameter für das Ausmaß der Schädigung gesehen.

Bezüglich der FSH-Erhöhung bei chronisch niereninsuffizienten Männern ist die Studienlage nicht einheitlich: Einige Studien, die Hormonveränderungen bei chronisch niereninsuffizienten Patienten charakterisierten, konnten keinen Zusammenhang zwischen der Einschränkung der Nierenfunktion und einer erhöhten Serumkonzentration von FSH darstellen. In der hier vorliegenden Untersuchung konnte dagegen sowohl bei der Korrelation von FSH zu Kreatinin als auch bei der Korrelation von LH zu Kreatinin ein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden.

5.3. Prolaktin

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz liegen sehr häufig erhöhte Prolaktinkonzentrationen im Plasma vor (Lim et al., 1979; Sievertsen et al., 1980; Gomez et al., 1980; Paniagua et al., 1982; Foulks et al., 1986). Man geht davon aus, dass bei mindestens 30 % der chronisch niereninsuffizienten Patienten, die sich einer Dialysetherapie unterziehen, laborchemisch eine Hyperprolaktinämie nachweisbar ist (Hochstetler et al., 1993).

Die erhöhten Prolaktinkonzentrationen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sind nicht alleine durch die Verminderung der Metabolisierungsrate zu erklären, da die Niere hierbei nur eine kleine Rolle spielt (Palmer et al., 2003). Erhöhte Prolaktinkonzentrationen sind daher wahrscheinlich hauptsächlich einer Mehrproduktion des Hormons bei chronisch niereneinsuffizienten Patienten zuzuschreiben (Sievertsen et al., 1980).

Wie ausgeprägt die Mehrproduktion von Prolaktin und damit die Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Blut ist, wird in der Literatur uneinheitlich diskutiert. Eine Hyperprolaktinämie, die als Folge einer chronischen Niereninsuffizienz auftritt, ist in den meisten Fällen eine moderate Erhöhung der Prolaktinkonzentration bis 100 ng/dl (Hochstetler et al., 1994), jedoch werden auch Prolaktinspiegel, bis hin zur sechsfachen Erhöhung des Normalen beschrieben (Kovalik et al., 1998). Diese massiven Prolaktinerhöhungen scheinen jedoch eine Ausnahme zu bilden. Die klinische Signifikanz der erhöhten Prolaktinsekretion bei chronisch niereninsuffizienten Männern ist bislang nicht abschließend geklärt. Von Bedeutung ist jedoch, dass eine Hyperprolaktinämie zu der Entwicklung eines Hypogonadismus beitragen kann.

Zusätzlich zu der Mehrproduktion des Hormons scheint Prolaktin bei chronisch niereninsuffizienten Patienten nicht mehr an Regulationsmechanismen gebunden zu sein (Palmer et al., 2003): Sowohl Stimulationsversuche z. B. durch TRH (Schmitz et al., 1983; Hochstetler et al., 1994) als auch Suppressionsversuche z. B. durch L-Dopa (Lim et al., 1979) bei denen bei gesunden Patienten ein Anstieg oder ein Abfall der Prolaktinausschüttung erzielt werden kann, zeigen bei den meisten chronisch niereninsuffizienten Patienten ein pathologisches Ergebnis.

Neben den laborchemisch nachweisbaren Veränderungen bezüglich der Prolaktinkonzentration und der Prolaktinsekretion entwickeln etwa 30 Prozent der männlichen niereninsuffizienten Patienten eine klinisch apparente Gynäkomastie (Kovalik et al., 1998).

Auch in dieser Arbeit konnte bei den teilnehmenden Männern ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkreatininkonzentration und der Prolaktinkonzentration nachgewiesen werden. Bei der Betrachtung der Rohdaten konnte die bereits als moderat beschriebene Hyperprolaktinämie, die im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz auftritt (Hochstetler et al., 1994) auch in dieser Arbeit bestätigt werden: Bei 112 Patienten dieser Untersuchung lag eine Prolaktinkonzentration unter 40 ng/ml vor; davon lag bei 104 der Patienten die Prolaktinkonzentration innerhalb des Referenzbereiches von 2,1 bis 17,7 ng/ml. Nur

drei der insgesamt 115 Patienten wiesen eine massivere Erhöhung der Prolaktinkonzentrationen im Blut auf, die zwischen 60 ng/ml und 160 ng/ml lagen.

5.4. Schilddrüsenhormone

Am Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone ist die Niere hinsichtlich der Metabolisierung und Ausscheidung beteiligt. Daher ist es nicht verwunderlich, dass eine Veränderung der Nierenfunktion auch fast immer mit einem veränderten Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone einhergeht (Palmer et al., 2003). Sehr viele Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz weisen laborchemische Veränderungen der Schilddrüsenparameter auf, ohne dass eine primäre Schilddrüsenerkrankung vorliegt (Kaptein et al., 1996).

Als häufigste Veränderung, die niereninsuffiziente Patienten hinsichtlich ihres Schilddrüsenstoffwechsels aufweisen, ist das low-T3-Syndrom mit einer Verminderung der Plasmaspiegel von fT3 und T3 zu nennen. Die Verminderung des fT3 im Plasma lässt auf eine Abnahme der Rate der peripheren Konversion von T4 zu T3 schließen (Lim et al., 1977; Medri et al., 1993; Hochstetler et al., 1994).

Bei sehr vielen Patienten mit anderen chronisch verlaufenden Krankheiten werden ebenfalls häufig verminderte Plasmakonzentrationen von fT3 gefunden, gleichzeitig liegen aber bei dieser großen Gruppe an unspezifisch chronisch erkrankten Patienten erhöhte Serumkonzentrationen von reversem T3 vor. Eine Erhöhung von rT3-Konzentrationen ist jedoch im Blut von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nicht nachweisbar. Somit lassen sich Patienten, die an einer chronischen Niereninsuffizienz erkrankt sind von Patienten, die an anderen chronischen Krankheiten leiden bezüglich der Veränderungen der thyreoidalen Hormone unterscheiden (Wartofsky et al., 1982; Kaptein et al., 1988).

Weit weniger häufig als die Verminderung des fT3 wird bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine Verminderung von fT4 beobachtet (Hochstetler et al., 1994). Da die Serumkonzentrationen von TBG bei Patienten mit chronischer

Niereninsuffizienz typischerweise innerhalb des Referenzbereiches liegen (Chopra et al., 1979; Oppenheimer et al., 1982; Chopra et al., 1984), kann die Verminderung des T4 nicht durch eine Änderung der TBG-Konzentration erklärt werden. Wahrscheinlicher sind die bei chronisch niereninsuffizienten Patienten vermehrt im Blut zirkulierenden Stoffe wie beispielsweise Kreatinin und Harnstoff (Spaulding et al., 1972) inhibitorisch wirksam und verhindern so eine Bindung von T4 an TBG (Kaptein et al., 1996).

Veränderungsprozesse der Schilddrüse, die im Krankheitsverlauf der chronischen Niereninsuffizienz stattfinden, sind nicht auf Veränderungen der Hormonkonzentrationen beschränkt, sondern gehen auch mit klinisch beobachtbaren Korrelaten einher. Bei bis zu 60 Prozent der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist eine Vergrößerung der Schilddrüse nachweisbar (Kaptein et al., 1988; Kovalik et al., 1998). Von einer Vergrößerung der Schilddrüse sind am häufigsten die Patienten betroffen, die sich im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz befinden (Castellano et al., 1996).

Die Frage, weshalb eine Schilddrüsenvergrößerung im Krankheitsverlauf der chronischen Niereninsuffizienz auftritt, ist bisher nicht vollständig geklärt. Vermutet wird, dass sowohl die eingeschränkte renale Jodexkretion als auch eine Akkumulation strumigener Substanzen im Blut von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine Rolle bei der Entstehung einer Struma spielen (Kaptein et al., 1996; Lin et al., 1998). Auch Amyloide können sich bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in die Schilddrüse einlagern, allerdings tragen diese nur selten wesentlich zur Entwicklung einer Struma bei. Klinisch ebenfalls von Bedeutung ist eine Überlappung der Symptome, die sowohl kennzeichnend für eine Hypothyreose als auch für die chronische Niereninsuffizienz sind. Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Antriebsarmut, Hautveränderungen, Kälteintoleranz und Obstipation sind Symptome, die beide Krankheitsbilder kennzeichnen können und eine Zuordnung der Symptomatik zu der zugrunde liegenden Krankheit erschweren können.

In dieser Arbeit wurden bei allen teilnehmenden Patienten die Serumkonzentrationen von fT3 und fT4 bestimmt. Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde sowohl

eine Korrelation von Kreatinin zu fT3 als auch von Kreatinin zu fT4 vorgenommen. Wie nach oben beschriebener Datenlage zu erwarten, konnte auch in dieser Arbeit aufgezeigt werden, dass hohe Serumkreatininkonzentrationen, wie sie im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz zu finden sind, mit niedrigen Serumkonzentrationen von fT3 korrelieren. Ob die Verminderung der Konzentration von fT3 jedoch aufgrund der Tatsache, dass die Patienten an einer chronischen Erkrankung leiden oder als spezifisches Korrelat der Niereninsuffizienz einhergeht, kann nicht sicher bestätigt werden, da bei der hier vorliegenden Studie eine Bestimmung rT3-Konzentrationen nicht durchgeführt wurde und somit eine genaue Differenzierung nicht möglich ist. Ungeachtet dessen ergab sowohl die Korrelation von Kreatinin zu fT3 als auch zu fT4 einen signifikanten positiven Zusammenhang.

5.5. Lipidstoffwechsel

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz können regelmäßig Veränderungen des Lipidstoffwechsels nachgewiesen werden. Als charakteristische Veränderung bezüglich des Fettstoffwechsels bei chronisch niereninsuffizienten Patienten ist eine moderate Hypertriglyzeridämie zu nennen (Attman et al., 1993). Diese wird einerseits ursächlich einer Verminderung der Triglyzeridclearance zugeschrieben, andererseits kommt es höchstwahrscheinlich zusätzlich zu einer Abnahme der Lipoproteinlipase-Aktivität (Attman et al., 1993; Arnadottir et al., 1995). Weshalb es bei Patienten zu einer Abnahme der Lipoproteinlipase-Aktivität kommt, ist bisher noch nicht in allen Einzelheiten geklärt (Attman et al., 1993). Bestätigt wurde jedoch die Annahme, dass bei urämischen Patienten pre- β -HDL als Lipaseinhibitor die Enzymaktivität senkt und so zu einer Hemmung der Triglyzeridmetabolisierung beiträgt (Cheung et al., 1996).

Da wie eingangs erwähnt, die Hypertriglyzeridämie bei chronisch niereneinsuffizienten Patienten in ihrer Ausprägung nur als moderat einzustufen ist, kann diese nicht allein für Entstehung von Folgeschäden wie z. B. die Atherosklerose, den Diabetes mellitus oder die Glomerulonephritis verantwortlich gemacht werden (Attman et al., 1993). In zahlreichen Studien wurde nachgewiesen,

dass bei chronisch niereninsuffizienten Patienten das HDL-Cholesterin vermindert ist, wodurch sich der atherogene Index zugunsten des LDLs verschiebt und damit das Arterioskleroserisiko als erhöht zu bezeichnen ist.

Neben den chronisch niereninsuffizienten Patienten, bei denen laborchemisch eine Hypertriglyzeridämie nachweisbar ist, gibt es eine große Anzahl von chronisch niereninsuffizienten Patienten, bei denen die Plasmatriglyzeridspiegel während des gesamten Krankheitsverlaufs nicht erhöht sind. Besonders bei Patienten, bei denen die glomeruläre Filtrationsrate mehr als 20 ml/min beträgt, scheint eine durch die Niereninsuffizienz bedingte Hypertriglyzeridämie nur viel seltener aufzutreten, als bei Patienten mit einer geringeren glomerulären Filtrationsrate (Attman et al., 1991).

Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv sollte einerseits der Zusammenhang zwischen Kreatinin und Triglyzeriden sowie der Zusammenhang zwischen Kreatinin und HDL-Cholesterin reproduziert werden:

Bei der hier vorliegenden Untersuchung wurde ebenfalls eine Korrelation zwischen den Serumkreatininkonzentrationen und den Triglyzeridkonzentrationen durchgeführt. Bei dieser Korrelation konnte kein signifikanter Zusammenhang beschrieben werden. Erklärbar scheint das dadurch, dass – wie oben bereits ausführlich beschrieben – nicht jeder niereninsuffiziente Patient gleichzeitig eine Hypertriglyzeridämie aufweist. Weiterhin ist beim Vorliegen einer solchen diese nur als moderat zu bezeichnen, so dass eine sehr starke Erhöhung der Triglyzeridspiegel der Patienten auch nicht erwartet wurde. Da bei den hier untersuchten Patienten die glomeruläre Filtrationsrate nicht bestimmt wurde, kann jedoch nicht verifiziert werden, ob bei der Gruppe der Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate kleiner als 20 ml/min häufiger ein erhöhter Triglyzeridspiegel vorliegt als bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate, die mehr als 20 ml/min beträgt.

Weiterhin wurden die bei den Patienten erhobenen Serumkreatininkonzentrationen mit den gemessenen HDL-Serumkonzentrationen korreliert: Es konnte ein signifikanter, negativer Zusammenhang gezeigt werden, womit das in zahlreichen Studien gezeigte Einhergehen von hohen Kreatinin-Serumkonzentrationen mit

niedrigen HDL-Serumkonzentrationen und eine daraus resultierende Verschiebung des LDL/HDL-Quotienten in der vorliegenden Untersuchung reproduziert werden konnte.

Des Weiteren wurde eine multiple Regression mit Kreatinin und Testosteron als unabhängige Variablen und HDL-Cholesterin als abhängige Variable durchgeführt, da sowohl eine niedrige Serumtestosteronkonzentration als auch eine erhöhte Serumkreatininkonzentration häufig zu erhöhten HDL-Cholesterinkonzentrationen führen. Bei der multiplen Regression konnte gezeigt werden, dass die Parameter Kreatinin und Testosteron einen signifikanten Einfluss auf die HDL-Cholesterinkonzentration haben, der Einfluss des Kreatinins auf HDL-Cholesterin jedoch deutlicher ist als der des Testosterons.

5.6. Hämatologisches System

Bei einem Grossteil der Patienten, die an einer chronischen Niereninsuffizienz leiden, kann laborchemisch eine normozytäre normochrome Anämie festgestellt werden (Eschbach et al., 1985). Die Entwicklung einer renalen Anämie ist höchstwahrscheinlich nicht auf einen isolierten auslösenden Faktor zurückzuführen, sondern scheint multifaktorieller Genese zu sein. Erythropoietindefizit, Androgendefizit, Mangel an Spurenelementen wie beispielsweise an Eisen und an Folsäure, verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten, Blutverlust und Hämolyse (Neff et al., 1985; Himmelfarb et al., 1998) sind Faktoren, die zu einer renalen Anämie führen können. Der Mangel an endogenem Erythropoietin wird als hauptsächlicher Faktor zur Begünstigung einer renalen Anämie gesehen (Winearls et al., 1995; Eschbach et al., 1989; Eschbach et al., 1991), allerdings spielt die Produktion des endogenen Testosterons hinsichtlich der Wirkung auf die Erythropoese ebenfalls eine wichtige Rolle (Weber et al., 1991; Treuel et al., 1997).

Androgene wirken unspezifisch stimulatorisch auf die Stammzellproliferation, der Effekt auf die Erythropoese scheint dabei größer zu sein als auf die granulopoetische und thrombopoetische Zellproliferation (Murad et al., 1980). Da bei chronisch

niereninsuffizienten Patienten fast immer ein Androgenmangel besteht, begünstigt dieser ebenfalls die Entstehung und Aufrechterhaltung einer Anämie. Eine pharmakologische Androgentherapie könnte ebenso wie die Erhthropoietintherapie den Hämoglobinspiegel von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Hendler, et al., 1974; William et al., 1974) anheben. Aus diesem Grund war die Testosterongabe lange Jahre eine effektive Behandlungsmethode der renalen Anämie (Neff et al., 1981) bevor ab 1986 die Behandlung mit rekombinantem Erythropoietin immer mehr an Bedeutung gewann (Winearls et al., 1986; Eschbach et al., 1987) und seither als Therapie der ersten Wahl gilt.

Bei den an der hier vorliegenden Untersuchung teilnehmenden Patienten sollte einerseits dargestellt werden, dass ein Zusammenhang zwischen hohen Serumkreatininkonzentrationen und dem Vorliegen einer Anämie besteht, andererseits sollte untersucht werden, inwieweit eine niedrige Serumtestosteronkonzentration als weiterer begünstigender Faktor bei der Entwicklung der Anämie eine Rolle spielt. Bei der Korrelation von Kreatinin zu Hämoglobin und bei der Korrelation von Testosteron zu Hämoglobin konnte in beiden Fällen ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Da jedoch sowohl Kreatinin als auch Testosteron Einfluss auf die Hämoglobinkonzentration haben können, wurde eine multiple Regression durchgeführt, bei der Testosteron und Kreatinin als Einflussvariablen auf die Hämoglobinkonzentration betrachtet wurden:

Hierbei konnte gezeigt werden, dass Kreatinin auch unter Berücksichtigung des Testosterons einen signifikanten Einfluss auf die Hämoglobinkonzentration hat, jedoch ließ sich bei Berücksichtigung des Kreatinins als weitere Variable im hier vorliegenden Patientenkollektiv kein signifikanter Einfluss von Testosteron auf die Hämoglobinkonzentration nachweisen.

5.7. Kohlehydratstoffwechsel

Eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels und eine sich daraus entwickelnde diabetische Nephropathie können dazu führen, dass eine Dialysebehandlung

notwendig wird. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, ist die stetig steigende Zahl der dialysepflichtigen Personen mit der steigenden Inzidenz der an Diabetes erkrankten Patienten in der westlichen Welt zu erklären.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde bei 108 Teilnehmern eine quantitative Bestimmung des glykosylierten Hämoglobins durchgeführt, um zu einer Einschätzung der integrativen mittleren Glykämie der dem Untersuchungszeitpunkt vorangegangenen sechs bis acht Wochen einzuschätzen. Bei den teilnehmenden Patienten konnte bei 35 von 108 Männern ein HbA_{1c} von 6,5 % und mehr gezeigt werden. Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass ein Teil der teilnehmenden Patienten in den letzten sechs bis acht Wochen vor dem Zeitpunkt der Blutentnahme Stoffwechsellagen mit erhöhten Blutzuckerwerten aufgewiesen haben.

Die diabetische Stoffwechsellage ist wie oben bereits beschrieben, ein wichtiger ätiologischer Faktor bei der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz, andererseits kommt es bei chronischer Niereninsuffizienz auch regelmäßig zu Störungen des Glucosestoffwechsels:

Die meisten Patienten die primär keine Störung des Kohlehydratstoffwechsels aufwiesen, entwickeln im Rahmen einer chronischer Niereninsuffizienz eine periphere Insulinresistenz (Mak et al., 1992; Adroque et al., 1992; Alverstrand et al., 1997) und erfahren zusätzlich eine Einschränkung der Insulin-Clearance. Häufig benötigen Diabetiker mit nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus bei fortschreitender Niereninsuffizienz kleinere Dosen an Insulin oder an oralen antidiabetischen Medikamenten und neigen zur Hypoglykämie.

5.8. Knochenstoffwechsel: Parathormon und Osteokalzin

Nahezu bei jedem Patient, der an fortschreitender Niereninsuffizienz leidet, kommt es im Laufe der Erkrankung zu Veränderungen des Knochenstoffwechsels (Hruska et al., 1995). Neben der renalen Osteopathie, die weiter unten beschrieben wird, besteht bei Männern ebenfalls ein Zusammenhang zwischen des Testosterondefizits und der

Entwicklung einer Osteoporose. Allerdings wird dieser weitaus weniger in der Öffentlichkeit diskutiert und bewusst gemacht, da Frauen viel häufiger in ihrem Leben osteoporotische Frakturen erleiden (Stanley et al., 1991). Bei beiden Geschlechtern steigt jedoch die Inzidenz der Frakturen mit dem Alter exponentiell an. Bei Frauen beginnt jedoch der Anstieg der jährlichen Frakturrate deutlich früher als bei Männern (Farmer et al., 1984), was eine weitere Erklärung sein könnte, warum die Osteoporose bei Männern lange Zeit nicht Gegenstand der Forschung war.

Bei bis zu 60 Prozent der männlichen Patienten, die eine osteoporotische Fraktur erleiden (Kelepouris et al., 1995; Klein et al., 1995) lässt sich anamnestisch ein ätiologischer Faktor bezüglich der Osteoporose identifizieren: Sowohl der primäre als auch der sekundäre Hypogonadismus gelten neben einer Kortikoidtherapie, einem Vitamin D-Mangel, dem Alkoholabusus und einer Vitaminmalabsorption als wichtige Risikofaktoren für die männliche Osteoporose (Sanley et al., 1991; Jackson et al., 1992).

Zahlreiche Studien zeigen, dass bei Patienten mit primärem oder sekundärem Hypogonadismus eine signifikante Verminderung der trabekulären Knochendichte vorliegt (Finkelstein et al., 1989; Katznelson et al., 1996; Behre et al., 1997; Fink et al., 2006). Daher ist das Risiko, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, bei Männern mit Hypogonadismus signifikant höher als bei Männern ohne Hypogonadismus (Daniell et al., 1997). Niereninsuffiziente Patienten sind somit bezüglich der Knochengesundheit mehrfach gefährdet: Zum Einen liegt bei niereninsuffizienten Männern eine Verminderung des Serumtestosterons vor, was zu einer Entstehung einer männlichen Osteoporose und osteoporotischen Frakturen führen kann. Zum Anderen kommt es bei nahezu allen niereneinsuffizienten Patienten zum Auftreten einer renalen Osteopathie, die eine wesentliche Komplikation der chronischen Niereninsuffizienz darstellt.

Unter dem Begriff der renalen Osteopathie werden eine Reihe ossärer Veränderungen subsumiert, die im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz auftreten.

Klinische Symptome der renalen Osteopathie hingegen treten häufig erst dann auf, wenn sich der niereninsuffiziente Patient einer regelmäßigen Dialysebehandlung unterziehen muss. Zu diesem Zeitpunkt hat die Knochenmatrix bereits eine Reihe von Veränderungen erfahren (Hruska et al., 1995): Die Osteodystrophia fibrosa generalisata zählt zu den renalen High-turnover-Osteopathien, die durch das Auftreten eines sekundären Hyperparathyreoidismus gekennzeichnet ist. Eine wichtige Rolle für die Entstehung sHPT im Rahmen einer CNI spielt die Tatsache, dass es schon früh im Krankheitsverlauf der CNI zu einer Phosphatretention kommt (Kates et al., 1997). Die dadurch entstehende Hyperphosphatämie hat einen direkten stimulatorischen Effekt auf die Parathormonsekretion aus den Nebenschilddrüsen (Llach et al., 1995). Ebenfalls führt die durch die Phosphatretention herbeigeführte, regulatorische Senkung des ionisierten Calciums zu einer zusätzlichen Stimulation der PTH-Sekretion. Des Weiteren wird aufgrund der durch die Hyperphosphatämie gehemmten 1- α -Hydroxylase eine geringere Menge an 25-Hydroxycholecalciferol zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol konvertiert, was zu einer Reduktion der suppressiven Wirkung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol auf die Synthese und Sekretion von Parathormon in den Nebenschilddrüsen führt (Slatopolsky et al., 1984).

Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine Vielzahl der Patienten signifikant erhöhte Serumkonzentrationen von Parathormon aufweisen. Aufgrund dessen ist davon auszugehen, dass wie oben geschildert, bereits bei vielen der hier untersuchten Patienten bereits Veränderungen auf trabekulärer Ebene stattgefunden haben und damit die Knochenintegrität dieser Männer deutlich gefährdet ist. Da die Korrelation von Kreatinin zu Parathormon eine signifikante Korrelation ergab, ist zu vermuten, dass besonders die Patienten davon betroffen sind, bei denen ein hoher Serumkreatininwert vorliegt.

Weiterhin wurde bei jedem der teilnehmenden Patienten die Serumkonzentration des Osteokalzins bestimmt. Die quantitative Analyse des Osteokalzins kann bei chronisch niereninsuffizienten Patienten herangezogen werden, um einen Hinweis auf die Turnover-Rate des Knochenstoffwechsels zu erhalten. Von der oben ausführlich beschriebenen renalen High-turnover-Osteopathie, sind die renalen Low-turnover-Osteopathien, die mit einer Verminderung des Knochenumsatzes

einhergehen, abzugrenzen. In der hier vorliegenden Untersuchung wurde eine signifikante Korrelation von Kreatinin zu Osteokalzin gefunden. Dieses Ergebnis sowie die Durchsicht und Auswertung der Rohdaten sprechen dafür, dass die ossären Veränderungen der Patienten der hier vorliegenden Untersuchung durch eine High-turnover-Osteopathie verursacht werden.

5.9. Zink

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz liegt häufig eine negative Zinkbilanz vor, die durch ungenügende enterale Zinkaufnahme, Malabsorption des Spurenelementes und durch erhöhte fäkale Ausscheidung begünstigt wird (Foote et al., 1988; Mahajan et al., 1989). Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten scheint der Zinkmangel – neben der Begünstigung vieler weiterer Symptome – bei der Entstehung des Hypogonadismus und der sexuellen Dysfunktion pathogenetisch und klinisch bedeutsam zu sein (Antoniou et al., 1977; Schäfer et al., 1984; Zima et al., 1999), auch wenn die Studienlage dazu und die genauen Mechanismen bisher nicht einheitlich beschrieben wurden:

In manchen vorangegangenen Untersuchungen wurde ein Zusammenhang zwischen Serumzinkkonzentrationen und Serumtestosteronkonzentrationen sowie den Serumkonzentrationen von LH dokumentiert (Mahajan et al., 1982). Des weiteren scheint die supplementäre Gabe von Zink bei chronisch niereninsuffizienten Patienten zum einen – wie erwartet – zu einem Anstieg der Serumzinkkonzentration zu führen, zum anderen auch die Serumtestosteronkonzentration zu erhöhen, die einen Abfall der Gonadotropine nach sich zieht. Auch wurden unter Zinkersatztherapie bei chronisch niereninsuffizienten Patienten eine Verbesserung der sexuellen Potenz und der Libido dokumentiert (Zima et al., 1999). Wie bereits oben erwähnt, können diese Ergebnisse nicht in allen vorangegangenen Studien reproduziert werden, da es bei einigen Untersuchungen trotz der Zinksubstitution zu keiner Änderung der Serumtestosteronkonzentrationen und der Serumkonzentrationen der Gonadotropine kam (Joven et al., 1985; Rodger et al., 1989).

In dieser Untersuchung wurden bei 99 männlichen Patienten die Serumzinkkonzentrationen bestimmt und im Rahmen der statistischen Auswertung mit den Serumtestosteronkonzentrationen korreliert: Es konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen den gemessenen Serumzinkkonzentrationen und Serumtestosteronkonzentrationen aufgezeigt werden. Im Gegensatz dazu konnte bei der Korrelation von Serumzinkkonzentrationen zu den Serumkonzentrationen der Gonadotropine ein signifikanter positiver Zusammenhang nachgewiesen werden, womit der von Mahajan et al. im Jahr 1982 beschriebene Zusammenhang bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv ebenfalls gezeigt werden konnte.

5.10. Therapeutischer Ausblick

Da viele der hier beschriebenen laborchemischen Veränderungen durch einen Mangel an Testosteron bedingt sind, ist die Indikation einer substituierenden Testosteronbehandlung grundsätzlich zu diskutieren. Wie bereits in Kapitel 5.1.1. erwähnt, ist die Substitutionsbehandlung mit Testosteron vor dem Hintergrund und Caveat der „Lifestyle“-Medizin zu sehen, da die Testosteronserumkonzentration im Rahmen des Alterungsprozess physiologischerweise absinkt und die mit einem Testosteronmangel verbundenen Symptome mit sich bringt.

Betrachtet man zum Vergleich die Entwicklung der substituierenden Östrogenbehandlung, die bei Frauen in der Menopause lange Jahre als nebenwirkungsarm galt und für die in den letzten Jahren wegen dokumentierter Nebenwirkungen die Indikation immer strenger gestellt wird, sollte analog dazu vor einer Testosteronsubstitution eine genaue Abwägung von Risiko und Nutzen erfolgen:

Im Rahmen der Diskussion um die substituierende Testosterongabe sowohl bei chronisch kranken als auch bei gesund alternden Männern ist der Einfluss der pharmakologischen Industrie nicht zu vernachlässigen, da sowohl die Gruppe chronisch Kranker als auch alternder Männer einen großen Markt für neue

Medikamente darstellt. Die Entscheidung, bei einem chronisch kranken oder alten Mann die Indikation für eine Testosteronsubstitutionstherapie zu stellen, sollte eine individuelle Einzelfallentscheidung bleiben, welche immer die Kenntnis der klinischen Symptome des einzelnen Patienten, die daraus resultierenden Einschränkungen und die Gesamtsituation des Patienten berücksichtigt.

Ein behandlungsbedürftiger Hypogonadismus liegt nur dann vor, wenn neben der Verminderung der Serumtestosteronkonzentration unter 3 mg/ml auch mindestens ein klinisches Symptom vorliegt. Die klinischen Leitlinien für die Testosterontherapie bei Männern mit Andogendefizitsyndrom, die 2006 von der Endocrine Society publiziert wurden, empfehlen selbst bei Vorliegen klinischer Symptome die Indikation für eine substituierende Testosteronbehandlung streng zu stellen. Eine Testosterontherapie birgt wahrscheinlich das Risiko, das Wachstum metastasierter Prostatakarzinome sowie anderer hormonabhängiger Karzinome zu stimulieren (Fowler et al., 1981). Weiterhin wird nach den klinischen Leitlinien die Testosterongabe bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, bei Patienten mit PSA-Erhöhung sowie bei Patienten mit Erythrozytose oder mit Herzerkrankungen nicht empfohlen (Bhasin et al., 2006).

Neben der Testosteron-Substitution kann bei manchen Patienten auch die Hämodialyse zu einer Reduktion der durch den Testosteronmangelzustand verursachten Symptome führen. Besonders bei der Gruppe der chronisch niereninsuffizienten Patienten mit einer Serumkreatininkonzentration im Bereich von 3 bis 5 mg/dl, gibt es Hinweise, dass die Hämodialyse nicht nur die Symptome der Niereninsuffizienz sondern auch die Symptome des Hypogonadismus bessert. Die Evaluation des genauen Zusammenhangs, inwieweit die Hämodialyse bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu einer Besserung des Hypogonadismus führt, sollte daher Gegenstand weiterer Studien sein.

6. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Untersuchung war die Charakterisierung der Prävalenz des Hypogonadismus bei Männern mit chronischer Niereninsuffizienz, die Identifizierung hypogonader Patienten und die Analyse endokrinologischer und metabolischer Störungen bei chronischer Niereninsuffizienz.

Nach Genehmigung durch die örtliche Ethikkommission wurden aus verschiedenen Ambulanzen und der Abteilung für chronische Hämodialyse des Universitätsklinikums der Philipps-Universität Marburg insgesamt 116 Männer mit unterschiedlicher Nierenfunktion im Alter von 18 bis 87 Jahren rekrutiert. Nach der Aufklärung über die Untersuchungen gab jeder Patient schriftlich sein Einverständnis. Bei jedem Teilnehmer wurden verschiedene, vorher definierte laborchemische, endokrinologische und metabolische Laborparameter bestimmt.

Bezüglich der Hauptthese - nämlich der Assoziation einer chronischen Niereninsuffizienz mit einem männlichen Hypogonadismus - lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

Insgesamt 70 der 116 untersuchten Männer hatten ausweislich einer Serumkreatininkonzentration über 1,2 mg/dl eine eingeschränkte Nierenfunktion. Von diesen 70 Patienten wiesen 45 Patienten gleichzeitig einen Serumtestosteronwert von weniger als 3,0 ng/ml auf. Das bedeutet, dass innerhalb des Patientenkollektives der hier vorliegenden Untersuchung bei 64 % der Männer mit eingeschränkter Nierenfunktion ein biochemisch gesicherter Testosteronmangel vorliegt. Die Korrelation von Testosteron zu Kreatinin zeigte einen hoch signifikanten, negativen Zusammenhang. Da das Patientenkollektiv bezüglich des Lebensalters eine sehr heterogene Verteilung aufwies, wurde bei der statistischen Auswertung für das Lebensalter korrigiert. Auch nach Korrektur des Alterseffektes konnte ein signifikanter negativer Einfluss des Serumkreatininwertes auf die Serumtestosteronkonzentration gezeigt werden.

Neben der Korrelation von Serumtestosteronkonzentration zu Serumkreatininkonzentration wurden weitere Laborparameter miteinander korreliert. Hier wurden vor allem die Laborparameter untersucht, die häufig durch eine chronische Niereninsuffizienz oder einen Hypogonadismus beeinflusst werden:

Bei den Korrelationen von Testosteron zu HDL-Cholesterin konnte eine signifikante negative Korrelation registriert werden, die Korrelation von Testosteron zu Hämoglobin ergab eine signifikante positive Korrelation. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass zwischen Kreatinin und LH, FSH, Prolaktin, Osteokalzin und Parathormon jeweils positive Korrelationen existieren. Dagegen bestanden zwischen Kreatinin und fT3, fT4, HDL und Hämoglobin jeweils negative Korrelationen. Die Korrelation von Zink zu LH und von Zink zu FSH zeigte in beiden Fällen einen signifikanten positiven Zusammenhang. Die Gonadotropine LH und FSH sind indirekte Marker des männlichen Hypogonadismus.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohen Kreatininkonzentrationen und niedrigen Testosteronkonzentrationen vorliegt. Des Weiteren können bei Patienten, die an einer chronischen Niereninsuffizienz und einem daraus resultierenden Hypogonadismus leiden, häufig laborchemische Veränderungen beobachtet werden, die sich nicht allein auf das endokrinologische System beschränken, sondern auch den Glukose-, Fett-, Vitamin- und Mineralstoffwechsel betreffen.

Der männliche Hypogonadismus bei chronischer Niereninsuffizienz beeinträchtigt somit eine Vielzahl anderer Systeme, welche die Gesundheit und Lebensqualität der Patienten negative beeinflussen können.

7. Literaturverzeichnis

Adroge HJ. Glucose homeostasis and the kidney. *Kidney Int* 1992;42:1266-1282.

Alvestrand A. Carbohydrate and insulin metabolism in renal failure. *Kidney Int Suppl* 1997;62:48-52.

Antoniou LD, Shalhoub RJ, Sudhakar T, Smith JC Jr. Reversal of uraemic impotence by zinc. *Lancet* 1977;29:895-898.

Arnadottir M, Thysell H, Dallongeville J, Fruchart JC, Nilsson-Ehle P. Evidence that reduced lipoprotein lipase activity is not a primary pathogenetic factor for hypertriglyceridemia in renal failure. *Kidney Int* 1995;48:779-784.

Attman PO, Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia - relation to renal function and dialysis. *Nephron* 1991;57:401-410.

Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P. Lipoprotein metabolism and renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993;21:573-592.

Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1995-2010.

Behre HM, Kliesch S, Leifke F, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2386-2390.

Castellano M, Turconi A, Chaler E, Maceiras M, Rivarola A, Belgorosky A. Thyroid function and serum thyroid binding proteins in prepubertal and pubertal children with

chronic renal insufficiency receiving conservative treatment undergoing hemodialysis, or receiving care after renal transplantation. *J Pediatr* 1996;128:784-790.

Cerqueira J, Moraes M, Glina S. Erectile dysfunction: prevalence and associated variables in patients with chronic renal failure. *Int J Impot Res* 2002;14:65-71.

Cheung AK, Parker CJ, Ren K, Iverius PH. Increased lipase inhibition in uremia: identification of pre- β -HDL as a major inhibitor in normal and uremic plasma. *Kidney Int* 1996;49:1360-1371.

Chopp RT, Mendez R. Sexual function and hormonal abnormalities in uremic men on chronic dialysis and after renal transplantation. *Fertil Steril* 1987;29:661-666.

Chopra IJ, Teco GN, Nguyen AH, Solomon DH. In search of an inhibitor of thyroid hormone binding to serum proteins in nonthyroid illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:63-69.

Chopra IJ, Huang TS, Hurd RE, Beredo A, Solomon DH. A competitive ligand binding assay for measurement of thyroid hormone-binding inhibitor in serum and tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:619-628.

Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997;157:439-444.

Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, lifestyle, residence, diet, and activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:955-962.

Eschbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 1985;28:1-5.

Eschbach JW, Egrie HC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987;316:73-78.

Eschbach JW, Haley NR, Adamson JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Contrib Nephrol* 1990;78:24-37.

Eschbach JW. Erythropoietin 1991 – an overview. *Am J Kidney Dis* 1991;18(Suppl. 1):3-9.

Farmer ME, White LR, Brody JA, Bailey KR. Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am J Public Health* 1984;74:1374-1380.

Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Taylor BC, Cauley JA, Orwoll ES. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3908-3915.

Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Doppelt SH, Tosenthal DI, Segre GV, Crowley WF Jr. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:776-783.

Foote JW, Hinks LJ. Zinc absorption in haemodialysis patients. *Ann Clin Biochem* 1988;25:398-402.

Fowler Jr JE, Whitmore Jr WF. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981;126:372-375.

Gomez F, de la Cueva R, Wauters JP, Lemarchand-Beraud T. Endocrine abnormalities in patients undergoing long-term hemodialysis. The role of prolactin. *Am J Med* 198;68:522-530.

Harmann SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR; Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-731.

Handelsmann DJ, Liu PY. Androgen therapy in chronic renal failure. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:485-500.

Hendler ED, Goffinet JA, Ross S, Longnecker RE, Bakovic V. Controlled study of androgen therapy in anemia of patients on maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974;291:1046-1051.

Himmelfarb J, Primer on kidney diseases: Hematologic manifestations or renal failure. National Kidney Foundation. Second edition,1998:365-471

Hochstetler LA, Flanigan MJ, Lim VS. Abnormal endocrine tests in a hemodialysis patient. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1754-1759.

Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995;333:166-174.

Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. *Am J Med Sci* 1992;304:4-8.

Joven J, Villabona C, Rubies-Prat J, Espinel E, Galard R. Hormonal profile and serum zinc levels in uraemic men with gonadal dysfunction undergoing haemodialysis. *Clin Chim Acta* 1985;148:239-245.

Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ, Tang WW, Friedman PE, Roeriguez HJ, Massry SG. The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67:187-197.

Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996;17:45-63.

Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4358-4365.

Kates DM, Sherrard DJ, Andress DL. Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30:809-813.

Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med* 1995;123:452-460.

Keller C, Ritz E, Pommer W, Stein G, Frank J, Schwarzbeck A. Behandlungsqualität niereninsuffizienter Diabetiker in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125:240-244.

Klein RF, Orwoll ES. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995;16:87-116.

Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995;25:663-679.

Levitan D, Moser SA, Goldstein DA, Kletzkly OA, Lobo RA, Massry SG. Disturbances in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male patients with acute renal failure. *Am J Nephrol* 1984;4:99-106.

Lim VS, Fang VS. Gonadal dysfunction in uremic men. A study of the hypothalamo-pituitary-testicular axis before and after renal transplantation. *Am J Med* 1975;58:655-662.

Lim VS, Fang VS. Restoration of plasma testosterone levels in uremic men with clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:1370-1377.

Lim VS, Fang VS, Katz AI, Refetoff S. Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Invest* 1977;60:522-534

Lim VS, Kathpalia SC, Frohman LA. Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: reversal after transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:101-107.

Lin CC, Chen TW, Ng YY, Chou YH, Yang WC. Thyroid dysfunction and nodular goiter in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998;18:516-521.

Mahajan SK, Abbasi AA, Prasad AS, Rabbani P, Briggs WA, McDonald FD. Effect of oral zinc therapy on gonadal function in hemodialysis patients. A double-blind study. *Ann Intern Med* 1982;97:357-361.

Mahajan SK, Bowersox EM, Rye DL, Abu-Hamdan DK, Prasad AS, McDonald FD, Biersack KL. Factors underlying abnormal zinc metabolism in uremia. *Kidney International* 1989;36 (Suppl. 27):269-273.

Mak RH, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992; 61:377-382.

Medri G, Carella C, Padmanabhan V, Rossi CM, Amato G. Pituitary glycoprotein hormones in chronic renal failure: Evidence for an uncontrolled alpha-subunit release. *J Endocrinol Invest* 1993;16:169-174.

Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, De Haan RJ, Boeschoten EW, Krediet RT. Quality of life over time in dialysis: the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. NECOSAD Study Group. *Kidney Int* 1999;56:720-728.

Murad F, Haynes RC. Androgens and anabolic steroids. In: Goodman Gilman A, Goodman LS, Gilman A (eds). The pharmacological basics of therapeutics. 6th edition. Mac Millan, New York, 1980;517-529.

Neff MS, Goldberg J, Slifkin RF, Eiser AR, Calamia V, Kaplan M, Baez A, Gupta S, Mattoo N. A comparison of androgens for anemia in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 1981;304:871-875.

Nieschlag E, Behre HM: Pharmacology and clinical uses of testosterone. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). Testosterone action deficiency substitution. 1st edition. Springer-Verlag, Berlin, 1990;94-114.

Oppenheimer JH, Schwartz HL, Mariash CN, Kaiser FE. Evidence for a factor in the sera of patients with nonthyroidal disease which inhibits iodothyronine binding by solid matrices, serum proteins and rat hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:757-766.

Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1381-1388.

Palmer BF. Sexual dysfunction in men and women with chronic kidney disease and end-stage kidney disease, *Advances in Renal Replacement Therapy*, 2003;10:48-60.

Paniagua R, Arreola F, Herrera J, Perez A, Diaz S, Mondragon L, Sereno O, Villalpando S, Exaire D, Bermudez JA. Zinc, prolactin, gonadotropins, and androgen levels in uremic men. *Arch Androl* 1982;8:271-275.

Prem AR, Punekar SV, Kalpana M, Kelkar AR, Acharya VN. Male reproductive function in uraemia: efficacy of haemodialysis and renal transplantation. *Br J Urol* 1996;78:635-638.

Procci WR, Goldstein DA, Adelstein J, Massry SG. Sexual dysfunction in the male patient with uremia: a reappraisal. *Kidney Int* 1981;19:317-323.

Purifoy FE, Koopmans LH, Mayes DM: Age differences in serum androgen levels in normal adult males. *Hum Biol* 1981;53:499-511.

Ramirez G, Butcher D, Brueggemeyer CD, Ganguly A. Testicular defect: the primary abnormality in gonadal dysfunction in uremia. *South Med J* 1987;80:698-701.

Rodger RS, Fletcher K, Dewar JH, Genner D, McHugh M, Wilkinson R, Ward MK, Kerr DN. Prevalence and pathogenesis of impotence in one hundred uremic men. *Uremia Invest* 1984-85;8:89-96.

Rodger RS, Sheldon WI, Watson MJ, Dewar JH, Wilkinson R, Ward MK, Kerr DN. Zinc deficiency and hyperprolactinaemia are not reversible causes of sexual dysfunction in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:888-892.

Rosas SE, Joffe M, Franklin E, Strom BL, Kotzker W, Brensinger C, Grossman E, Glasser D, Feldman HI. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:2259-2266.

Rosas SE, Joffe M, Franklin E, Strom BL, Kotzker W, Brensinger C, Grossman E, Glasser DB, Feldman HI. Association of decreased quality of life and erectile dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003;64:232-238.

Schaefer F, Veldhuis JD, Robertson WR, Dunger D, Scharer K. Immunoreactive and bioactive luteinizing hormone in pubertal patients with chronic renal failure. Cooperative Study Group on Pubertal Development in Chronic Kidney Failure. *Kidney Int* 1994;45:1465-1476.

Schäfer M, Mies R, Vlaho M. Zinc substitution for male dialysis patients. Positive effect on preexisting hypogonadism. *Contr Nephrol* 1984;38:116-118.

Schreiner GH, Maher JF. Hemodialysis for chronic renal failure. Medical, moral and ethical, and socio-economic problems. *Ann Intern Med* 1965;62:551-557.

Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:846-852.

Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984;74:2136-2143.

Spaulding SW, Gregerman RI. Free thyroxine in serum equilibrium dialysis: effects of dilution, specific ions and inhibitors of binding. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:974-982.

Stanley HL, Schmitt BP, Poses RM, Deiss WP. Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatr Soc* 1991;39:766-771.

Steele TE, Wuerth D, Finkelstein S, Juergensen P, Juergensen P, Kliger AS, Finkelstein FO. Sexual experience of the chronic peritoneal dialysis patient. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1165-1168.

Stegmayr B, Skogstrom K. Hyperprolactinaemia and testosterone production. Observations in 2 men on long-term dialysis. *Horm Res* 1985;21:224-228.

Stein G, Schmechel H. Diabetes and the kidneys. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2002;96:175-182.

Stewart-Bentley M, Gans D, Horton R. Regulation of gonadal function in uremia. *Metabolism* 1974;23:1065-1072.

Teruel JL, Cano T, Marcen R, Villafruela JJ, Rivera M, Fernandez-Juarez G, Ortuno J. Decrease in the haemoglobin level in haemodialysis patients undergoing antiandrogen therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1262-1263.

Toorians AW, Janssen E, Laan E, Gooren LJ, Giltay EJ, Oe PL, Donker AJ, Everaerd W. Chronic renal failure and sexual functioning: clinical status versus objectively assessed sexual response. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2654-2663.

Turk S, Karalezli G, Tonbul HZ, Yildiz M, Alintepe L, Yildiz A, Yeksan M. Erectile dysfunction and the effects of sildenafil treatment in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1818-1822.

Vermeulen A, Rubens R, Verdonck L. Testosterone secretion and metabolism in male senescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:730-735.

de Vries CP, Gooren LJ, Oe PL. Haemodialysis and testicular function. *Int J Androl* 1984;7:97-103.

Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The „euthyroid sick syndrome“. *Endocr Rev* 1982;3:164-217.

Weber JP, Walsh PC, Peters CA, Spivak JL. Effect of reversible androgen deprivation on hemoglobin and serum immunoreactive erythropoietin in men. *Am J Hematol* 1991;36:190-194.

William JS, Stein JH, Ferris TF. Nadrolone decanoate therapy for patients receiving hemodialysis. A controlled study. *Arch Int Med* 1974;134:289-292.

Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986;2:1175-1178.

Winearls CG. Historical review of the use of recombinant human erythropoietin in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 (Suppl. 2):3-9.

Zima T, Tesar V, Mestek O, Nemecek K. Trace elements in end-stage renal disease. Blood Purif 1999;17:187-198.

8. Anhang

- A. Formblatt zur Patientenaufklärung, 2-seitig
- B. Einwilligungserklärung

A. Formblatt zur Patienteninformation bzw. –aufklärung

Dr. med. Lorenz C. Hofbauer
Zentrum für Innere Medizin
der Philipps-Universität
Abteilung für Gastroenterologie/Endokrinologie
Baldingerstraße
35033 Marburg
Tel: 06421-286-3693
Funk: 140-50502

Dr. med. Uwe Kuhlmann
Zentrum für Innere Medizin
der Philipps-Universität
Abteilung für Nephrologie
Baldingerstraße
35033 Marburg
Tel: 06421-286-3693
Funk: 140-50688

Antrag auf Verwendung von Blutproben im Rahmen des Projekts *„Prävalenz und Charakterisierung des Hypogonadismus bei chronisch niereninsuffizienten Patienten“*

Sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie sehr herzlich um die Teilnahme an der o.g. Studie bitten.

Wie Sie vielleicht wissen, treten häufig neben der chronischen Niereninsuffizienz hormonelle Störungen auf. Diese können sich bei Männern durch Impotenz, Zeugungsunfähigkeit oder Wachstum der Brustdrüse bemerkbar machen. Welcher Zusammenhang zwischen der chronischen Niereninsuffizienz und den hormonellen Störungen besteht, ist derzeit noch größtenteils unklar. In der o. g. Studie wird untersucht, ob die Schwere der chronischen Niereninsuffizienz Einfluß auf die hormonellen Störungen hat, die bei vielen niereninsuffizienten Patienten auftreten.

Wir bitten Sie daher um die Zustimmung zur Entnahme und Verwendung von Blutproben (bei einmaliger Blutentnahme) zur Bestimmung folgender laborchemischer Werte:

Testosteron, Östradiol, DHEA, SHBG, LH, FSH, Prolaktin

Wachstumshormon (GH), Insulin-like growth factor (IGF-1),

Basales Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH), freies Trijodthyronin (fT₃),
freies Thyroxin (fT₄)

Cortisol

Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), Blutzucker

Cholesterin, Low-density- (LDL) und High-density-Lipoproteine (HDL),
Triglyzeride

Osteokalzin, Parathormon, 25-(OH)-Vitamin D₃, 1,25-(OH)₂-Vitamin D₂

Selen und Zink, Vitamin B6, Vitamin B12, Folsäure

Durch die Blutentnahme und der anschließenden Blutuntersuchung entstehen für Sie keine Risiken oder Nachteile. Es werden lediglich Ihre Diagnose, Ihr Alter (in Jahren) und Geschlecht registriert. Ihr Name wird nur zu dem Zweck gespeichert, um sie bei eventuellen Auffälligkeiten der Blutwerte zu informieren.

Die Teilnahme an der o. g. Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung widerrufen bzw. zurückziehen, ohne dass das Vertrauensverhältnis zu ihrem behandelnden Arzt in irgendeiner Weise leidet oder nachteilige Folgen für Ihre weitere ärztliche Behandlung entstehen.

B. Einwilligungserklärung

Antrag auf Verwendung von Blutproben im Rahmen des Projekts “Prävalenz und Charakterisierung des Hypogonadismus bei chronisch niereninsuffizienten Patienten”

Ich, (Name, Vorname des Patienten in Blockschrift).....
bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der o. g. Studie aufgeklärt worden und habe die Patienteninformation bzw. -aufklärung gelesen und verstanden. Alle Fragen zu dieser vorgesehenen Studie wurden von Herrn Dr. med. zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin bereit, an der o. g. Studie teilzunehmen. Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von Name, Diagnose und Alter einverstanden.

Ich bin damit einverstanden, dass mir eventuelle Auffälligkeiten der Blutuntersuchung mitgeteilt werden.

Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile erwachsen.

Eine Ausfertigung des zweiseitigen Formblattes zur Patienteninformation bzw. –aufklärung zu dieser Studie habe ich erhalten.

Marburg, _____

Marburg, _____

Datum und Unterschrift des Arztes

Datum und Unterschrift des Patienten

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Verena Strehlau geboren am wohnhaft in ledig	4. August 1976 in Offenbach am Main Goldbacher Straße 31 in 63739 Aschaffenburg
---	--

Schulbildung

1983 – 1996 1996	Grundschule und Gymnasium in Seligenstadt Abitur
---------------------	---

Studium der Humanmedizin

1996 – 1999 1999 – 2003	Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt Philipps-Universität Marburg
----------------------------	--

September 1998 August 1999 März 2002 Juni 2003	Ärztliche Vorprüfung 1. Staatsexamen 2. Staatsexamen 3. Staatsexamen
---	---

Famulaturen

Februar 1999 September 1999 September 2000 Februar 2001	Neurologie, Klinikum Aschaffenburg Chirurgie, Asklepios Klinik Sylt Gastroenterologische Praxis, München Anästhesie, Wexford General Hospital, Irland
--	--

Praktisches Jahr 2002/2003

April – Juli	Kinder- und Jugendpsychiatrie Universitätsklinik Marburg Prof. Dr. Dr. Remschmidt
August – November	Innere Medizin Massachusetts General Hospital, Harvard University, Boston, USA und Universitätsklinik Marburg
Dezember – März	Chirurgie Universitätsklinik Marburg

Berufliche Tätigkeiten

2001 – 2003	Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Medizinische Psychologie der Universität Marburg bei Prof. Dr. Dr. Basler
01/2004-01/2005	Ärztin im Praktikum und anschließend Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie am Klinikum Aschaffenburg
02/2005-03/2005	Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie der Universitätsklinik Aachen
05/2005 – heute	Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie am Klinikum Aschaffenburg

Aschaffenburg, den 06. Dezember 2006

10. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/Herren

in Marburg: Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Behr, Bertalanffy, Bien, Daut, Eilers, Fruhstorfer, Gemsa, Geus, C. Görg, K. Görg, Gotzen, Griss, Grzeschik, Gudermann, Happle, Hasilik, Heeg, Höffken, Hofbauer, Hofmann, Jones, Jungclas, Kern, Klenk, Klose, Koolman, Kretschmar, Krieg, Kroll, Lammel, Lang, Lennartz, Leppek, Lill, Löffler M., Lorenz, Maisch, Moll, Moosdorf, Müller, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel, Renschmidt, Renz, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schüffel, Schwarz, Seitz, Seyberth, Siegel, Steiniger, Sturm, Sundermeyer, Vogelmeier, Vohland, Voigt, Walter, Weihe, Werner, Westermann, Wulf.

11. Danksagung

Herrn Professor Rudolf Arnold und seinem Nachfolger Herrn Professor Thomas M. Gress

Herrn PD Dr. med. Lorenz C. Hofbauer für die motivierende und dauerhafte Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit

Herrn PD Dr. med. Uwe Kuhlmann für die motivierende Unterstützung und die konstruktive Zusammenarbeit

Herrn Dr. med. Martin Troeltsch für die tatkräftige Hilfe bei der Patientenaufklärung

Frau Dr. Heinzl-Gutenbrunner für die Supervision der statistischen Auswertung

allen MitarbeiterInnen des Endokrinologischen Labors der Universitätsklinik Marburg für die Beantwortung vieler Fragen und die tatkräftige Unterstützung bei der Sammlung der Labordaten

meinen Eltern für die Unterstützung im Studium und im Leben

Jörg Langheimer für alles