

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie der Charité
Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchungen zum Kohlenhydratstoffwechsel bei Kindern
mit portaler Hypertension nach Nahrungsaufnahme

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Elimar Schwarz

aus Luckenwalde

Gutachter: 1. Prof. Dr. H. Mau
2. Prof. Dr. H.-D. Stober
3. Priv. Dozent Dr. U. Otting

Datum der Promotion: 07. Dezember 2007

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	4
2. DIE PORTALE HYPERTENSION	5
2.1. ÄTIOLOGIE	5
2.2 FOLGEN DER PORTALEN HYPERTENSION	6
2.3. THERAPIE DER PORTALEN HYPERTENSION	7
3. DER KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL.....	11
3.1. KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL UND LEBER.....	11
3.2. HORMONELLE STEUERUNG DES KOHLENHYDRATSTOFFWECHSELS.....	13
3.2.1. <i>Insulin und C-Peptid</i>	13
3.2.2. <i>Glucagon</i>	13
3.2.3. <i>Somatotropes Hormon und Insulin like growth factor</i>	14
4. PROBLEMSTELLUNG:	15
5. PATIENTEN UND METHODE:.....	16
5.1.DARSTELLUNG DER PATIENTEN	16
5.2. UNTERSUCHUNGSABLAUF	17
5.3. LABORDIAGNOSTIK	19
5.3.1. <i>Bestimmung von Insulin</i>	19
5.3.2. <i>Bestimmung von C-Peptid</i>	19
5.3.3. <i>Bestimmung von IGF-1</i>	19
5.3.4. <i>Bestimmung von HGH</i>	20
5.4. STATISTIK	21
5.5. PATIENTENBEFRAGUNG.....	21
6. ERGEBNISSE	22
6.1. BLUTZUCKERKONZENTRATION	22
6.2. INSULINKONZENTRATION	24
6.3. C-PEPTID KONZENTRATION	26
6.4. GH-KONZENTRATION	28
6.5. IGF-I KONZENTRATION.....	29
6.6. PATIENTENBEFRAGUNG.....	30
7. DISKUSSION.....	32
8. ZUSAMMENFASSUNG	39
9. LITERATUR.....	41
10. ANHANG.....	47

1. Einleitung

Die portale Hypertension ist ein Folgezustand von chronischen Lebererkrankungen, von Störungen im prähepatischen Teil des portalen Systems oder von pathologischen Veränderungen im posthepatischen Stromgebiet.

Schwerwiegende Komplikationen chronischer Leberkrankheiten wie die Ausbildung gastroösophagealen Varizen mit der gefürchteten Blutung, Aszites oder auch die portosystemische Encephalopathie sind direkte Folgen des Pfortaderhochdruckes (1).

In der Kindheit ist die portale Hypertension sehr selten und wird in der Literatur mit 2,3 von 10000 stationär betreuten Kindern angegeben. Die Ursache ist bei den kindlichen Patienten öfter als bei Erwachsenen eine prähepatische Veränderung. Bei diesen ist die Ursache zu 90% intrahepatisch(2).

Während beim Erwachsenen die Leberschädigung zur portalen Hypertension führt, gibt es in der Kindheit meist eine zunächst intakte Leber. Der Verlauf der Erkrankung mit allen hämodynamischen Veränderungen und den weiteren Komplikationen ist jedoch weitestgehend gleich.

Bei frühzeitiger Diagnosestellung und langfristiger Betreuung ist die Prognose der kindlichen extrahepatischen portalen Hypertension gut (3).

Ein Zusammenhang zwischen chronischen Lebererkrankungen und dem Auftreten eines Diabetes mellitus ist seit langem bekannt. Einen manifesten Diabetes mellitus findet man bei ca. 30% aller Erkrankten und bei ca. 50% eine gestörte Glucosetoleranz (4).

Wir untersuchten die Folgen einer portalen Hypertension auf den Kohlenhydratstoffwechsel im Kindes – und jungen Erwachsenenalter.

Wegen der Seltenheit der portalen Hypertension in der Kindheit werden diese Patienten häufig in Zentren behandelt.

Die von uns untersuchten Patienten befanden sich in langjähriger Behandlung an der Kinderklinik der Berliner Charité.

2. Die portale Hypertension

2.1. Ätiologie

Von einer portalen Hypertension spricht man bei einer länger anhaltenden Steigerung des Druckes in der Pfortader. Der Normaldruck beträgt 8-13 mm Hg und steigt bei einer portalen Hypertension dauerhaft auf Werte über 15 mm Hg an (5,6).

Die Gesamtdurchblutung der Leber macht etwa 25% des Herzzeitvolumens aus und beträgt ca. 1500 ml Blut/min. Davon stammen 2/3 aus der Pfortader, welche das venöse Blut aus Magen, Darm, Pankreas, Milz und Omentum mit niedrigem Druck zur Leber führt und 1/3 aus der A. hepatica mit hohem Druck und hohem Strömungswiderstand (1).

Der Sauerstoffbedarf der Leber wird beim Fasten zu je 50% vom Pfortaderblut und vom Blut der Art. hepatica gedeckt. Unter normalen Bedingungen wird von der Leber nur 40% des Sauerstoffes aus dem Blut extrahiert. Bei Bedarf kann dieses bis auf 100% gesteigert werden.

Die Leber kann also den Ausfall eines Stromgebietes weitestgehend kompensieren (7).

Allerdings liegt die Bedeutung des portovenösen Blutes vor allem in der weiteren Bearbeitung in der Leber, also Biosynthese, Abbau, Biotransformation (Nahrungsstoffe, Fremdstoffe, Toxine) oder die Signalführung (z.B. Insulin) (8,9).

Erkrankungen der Leber und verschiedenste extrahepatische Ursachen können zu einer portalen Hypertension führen. An jeder Stelle des portalvenösen Kreislaufes können Störungen auftreten (10).

Daher unterscheidet man die portale Hypertension nach dem Entstehungsort in intrahepatische und extrahepatische Formen.

Intrahepatische Strömungshindernisse sind mit ca. 80% die häufigsten Ursachen. Hier unterscheidet man zwischen präsinusoidalen, sinusoidalen und postsinusoidalen Blöcken.

Eine **präsinusoidale Ursache** ist zum Beispiel die Frühform der Schistosomiasis. Hier ist die Beeinträchtigung der Leberfunktion anfänglich nur gering.

Zu den **sinusoidalen Formen** zählen die Hepatitiden, Spätstadien der Schistosomiasis und die Leberzirrhose. In Europa ist deren alkoholisch bedingte Form die häufigste Ursache einer portalen Hypertension. Es kommt frühzeitig zu einer Beeinträchtigung der Leberfunktion.

Postsinusoidal ist das Budd-Chiari-Syndrom (11).

Extrahepatische Hindernisse können prä- und posthepatisch auftreten. Diese treten bei je 10% der Patienten auf.

Ein prähepatisches Hindernis entsteht häufig durch eine Pfortaderthrombose (z.B. durch Nabelvenenkatheter beim Neugeborenen) (12,13). Die Leberfunktion ist anfänglich nur gering beeinträchtigt, da primär keine Parenchymerkrankung besteht und die verminderte portosystemische Perfusion über den arteriellen Zufluss kompensiert werden kann.

Die Bildung von Kollateralkreisläufen, die wie portosystemische Shunts funktionieren, führt zu einer verminderten „first-pass“ Extraktion der Leber. Enteral resorbierte Substanzen haben höhere systemische Serumkonzentrationen.

Posthepatische Ursachen können eine Rechtsherzinsuffizienz oder Obstruktionen der Vena cava inferior sein. Hierbei kommt es zu einer allmählichen Leberfunktionsstörung (1).

2.2 Folgen der portalen Hypertension

Durch die Druckerhöhung im portocavalen System kommt es zu einer Ausbildung von Kollateralkreisläufen. Hierbei werden Venen erweitert, die bei normalen Druckverhältnissen verschlossen oder nur gering durchblutet sind (14).

Die größte Bedeutung haben die Venen des gastro-ösophagealen Überganges, da sie oberhalb der schützenden Muskelschicht verlaufen. Im distalen Bereich des Ösophagus und im Magenfundus bilden sich die typischen Varizen. Sie sind sehr vulnerabel und können zu schweren Blutungen führen (15).

Weitere portocavale Anastomosen bilden sich über die Paraumbilikalvenen („Caput medusae“) und den Plexus venosus rectalis.

Entsprechend dem Druckgefälle fließt ein Teil des Pfortaderblutes über die Kollateralen unter Umgehung der Leber in die obere und untere Hohlvene. Dadurch wird das Blut nicht mehr primär in der Leber entgiftet („first pass“) sondern gelangt direkt in den Körperkreislauf.

Dieses kann zur hepatogenen Enzephalopathie, zu schweren Nierenfunktionsstörungen, zur Störung der Glukosetoleranz bis hin zum manifesten Diabetes mellitus führen.

In Abhängigkeit von der Ursache der portalen Hypertension kann es zur Ausbildung von Aszites kommen. Bei intra- und posthepatischen Formen ist er häufig und frühzeitig zu finden, bei der prähepatischen Blockbildung seltener. Eine ausgeprägte Leberfunktionsstörung verstärkt die Aszitesbildung (1).

2.3. Therapie der portalen Hypertension

Die Behandlung der portalen Hypertension besteht hauptsächlich in der Prävention und der Therapie der Komplikationen.

Ohne vorangegangene Blutungen kann bei sehr kleinen Varizen, den sogenannten low-risk-Varizen auf eine Primärprophylaxe verzichtet werden.

Finden sich mittlere bis große Varizen kann man mit der Gabe von Betablockern (nicht selektiv) die Blutungswahrscheinlichkeit und die Letalität signifikant senken (Primärprophylaxe). Hierbei wird das Herzminutenvolumen gesenkt. Dadurch kommt es zur Absenkung des portalvenösen Druckes und auch zur Verminderung des Blutflusses über die Kollateralen(16). Alternativ ist zur Gabe von Betablockern die Therapie mit Nitraten. Diese senken den portalen Druck durch eine Vasodilatation in den Venen.

Bei einer akuten Varizen-Blutung ist die endoskopische Blutstillung die Methode der Wahl und gelingt in ca. 90% der Fälle. Hierbei kommen die Sklerosierung durch intra- und paravasale Injektionen (Polidocanol), die Verklebung der Varizen (Kunststoffharz) und die Bandligatur (Ansaugen der Varize und Ligatur mit Gummiring) zur Anwendung.

Bei fehlender Verfügbarkeit der Endoskopie oder einer endoskopisch nicht beherrschbaren Blutung ist die Blutstillung mittels Sonde möglich (Linton-Nachlass-Sonde oder Sengstaken-Blakemore-Sonde).

Medikamentös ist der Einsatz von verschiedenen Vasokonstriktoren möglich, die über die Kontraktion der splanchnischen Gefäße zur Abnahme des Pfortaderdruckes und damit allein in ca. 60% der Fälle zur Blutstillung führen (17).

Weitere Möglichkeiten sind die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt's (TIPS) oder ggf. auch eine Shuntoperation.

Alle Patienten mit stattgehabter Blutung sollten einer Sekundärprophylaxe zugeführt werden.

Die alleinige medikamentöse Behandlung mit Betablockern oder Nitraten ist nur bei bislang nicht durchgeführter Primärprophylaxe sinnvoll (18).

Eine endoskopische Behandlung durch Sklerosierung oder Bandligatur kann das Risiko von Rezidivblutungen deutlich vermindern und die Überlebenschancen verbessern (19).

Die Kombination aus Endoskopie und medikamentöser Prophylaxe senkt die Wahrscheinlichkeit von Blutungsereignissen weiter, erhöht jedoch nicht die Überlebenschancen (20).

Die Kombination von Nitrat und Betablocker bringt ähnlich gute Ergebnisse bei der Verhinderung von Blutungen wie die Kombination aus Endoskopie und Betablocker (1).

Chirurgische Maßnahmen haben hauptsächlich Bedeutung bei der Behandlung von Ösophagusvarizenblutungen. Die sichere Blutstillung kann entweder durch die Senkung des Druckes im portalvenösen System oder durch Unterbrechung der Kollateralen aus dem Pfortaderstromgebiet erreicht werden (21, 22, 23, 24).

Shuntoperationen werden durch die breite Einführung der Sklerosierungstherapie seit den 80er Jahren immer seltener zur Behandlung der portalen Hypertension durchgeführt. So sank die Anzahl von Shuntoperationen in Deutschland von 1992 bis 1997 von 253 auf 120 (25, 26).

Es werden direkte oder zentrale portokavale Anastomosen, indirekte oder periphere Anastomosen und nicht-Shunt-Methoden unterschieden.

Die **direkten Shunts** führen zur kompletten Ableitung des Pfortaderblutes in die Vena cava. Die portocavale End-zu-Seit Anastomose hat eine sehr geringe Thromboserate und dadurch eine sehr geringe Rezidivblutungsrate. Die Technik ist relativ einfach, die Operationszeit entsprechend kurz. Daher ist diese Anastomose auch für Noteingriffe geeignet (21, 27). Weitere direkte Shunts sind der splenorenale-laterolaterale Shunt nach Cooley, der vor allem bei Kindern mit Pfortaderthrombose angelegt wird und der zentrale splenorenale Linton-Shunt mit Milzexstirpation. Letzterer hat wegen einer Thromboserate von ca. 50% keine Bedeutung mehr. Die Enzephalopathie liegt bei den direkten Shunts bei 25-40%. (28)

Zu den **indirekten Shunts** gehört der mesokavale Interpositionsshunt (H-Shunt) Hier wird einerseits der Druck im portalen Flussgebiet gesenkt und gleichzeitig eine portale Restperfusion erhalten. Die Enzephalopathie ist geringer und die Thromboserate liegt bei 10% (29,30)

Der Warren Shunt ist ein **selektiver portosystemischer Shunt**. Es wird ein distaler splenorener Shunt angelegt. Auch hier wird zunächst eine Restperfusion der Pfortader bei gleichzeitiger Drucksenkung erreicht. Die Thromboserate liegt zwischen 10% und 30%, die

Encephalopathierate bei 23% (28). Nach 12 Monaten findet man jedoch bei bis zu 70% eine Flussumkehr in der Pfortader (31, 32).

Zu den Nicht-Shunt-Methoden zählen Sperroperationen mit Ligatur der Venen entlang der kleinen Krümmung zur Kardia und zum Hiatus mit Dissektionsligaturen am distalen Ösophagus. Teilweise wird auch der distale Ösophagus resiziert. Diese Operationsmethoden bieten zwar eine sofortige Sicherheit gegen Blutungen, jedoch sind die Langzeitergebnisse schlecht (33).

In den letzten 15 Jahren hat sich der transjuguläre intrahepatische portosystemische stent-shunt (TIPS) als Behandlungsmethode etabliert. Hämodynamisch entspricht der TIPS einer portocavalen Seit-zu-Seit Anastomose. Wie bei dieser kommt es zu einer Drucksenkung im portalen Flussgebiet mit einer verbleibenden Restperfusion der Vena portae (34). Größter Vorteil der TIPS ist der im Vergleich zum chirurgischen Shunt wesentlich kleinere Eingriff und damit auch die geringere Komplikationsrate bei der Anlage.

Das größte Problem ist der im Vergleich mit den chirurgischen Shunts deutlich häufigere thrombotische Verschluss des TIPS (35, 36). Anfänglich lag dieser bei 50% im ersten Jahr. Durch neue, beschichtete Stents und eine effektivere Nachbehandlung konnte die hohe Verschlussrate deutlich gesenkt werden (37). Die Encephalopathierate entspricht der der chirurgischen Shunts.

Die Anlage portosystemischer Shunts hat in der Primärprophylaxe nur noch eine sehr untergeordnete Bedeutung (38, 39). Die Hauptindikation sind Therapieversager bei der Sklerosierungsbehandlung und Notoperationen bei nicht beherrschbarer akuter Blutung. Auch kann es bei der Langzeit-Sklerosierung zu Komplikationen kommen, die eine chirurgische Versorgung sinnvoll erscheinen lassen, wie z.B. Dysphagie und Ösophagusstenosen. Bei der medikamentösen Prophylaxe sind es Unverträglichkeit und schlechte Compliance.

Der TIPS hat wegen der geringeren perioperativen Letalität eine große Bedeutung. Die chirurgische Shuntanlage hat bei Patienten im Stadium Child A und B gegenüber der TIPS Vorteile (18, 27, 28, 40, 41, 42, 43, 44).

Nicht zu vergessen ist aber auch die Verfügbarkeit der entsprechenden Methode. Die TIPS ist in Deutschland hauptsächlich in Universitätskliniken verfügbar (von 1992-1997 88,9%), die chirurgische Shuntanlage wird an vielen nichtuniversitären Kliniken angewendet. Hier ist die

geringe Zahl an Eingriffen je Klinik problematisch und die Konzentration dieser Eingriffe an Lebertransplantationszentren überlegenswert (25).

Eine Heilung der portalen Hypertension ist nur selten möglich. Die Diagnose wird in der Regel erst nach dem Auftreten von Komplikationen gestellt, meist durch eine Blutung aus Ösophagusvarizen.

Unter günstigen Voraussetzungen ist es jedoch möglich, bei einem prähepatischen Block durch die Anlage eines mesentericoportalen Rex-Shunts die physiologischen Strömungsverhältnisse wiederherzustellen (14, 45, 46).

Bei den mit 80% häufigsten intrahepatischen Formen der portalen Hypertension ist die Lebertransplantation die einzige Möglichkeit einer kurativen Therapie (11).

Hier ist jedoch die frühzeitige Diagnosestellung (möglichst noch keine Blutungsepisoden) von großer Bedeutung (47, 48, 49, 50).

3. Der Kohlenhydratstoffwechsel

3.1. Kohlenhydratstoffwechsel und Leber

Die Glucose ist einer der wichtigsten Energielieferanten des menschlichen Organismus.

So ist die Glucose die einzige Energiequelle für das Nervengewebe, die Erythrozyten und das Nierenmark. Unter aeroben Bedingungen kann auch der Skelettmuskel nur Glucose abbauen. Weiterhin ist die Glucose Ausgangspunkt für die Biosynthese von z.B. Fructose, Mannose und Galaktose.

Die Leber spielt eine entscheidende Rolle bei der Erhaltung der Glucosehomöostase im Körper und wird als Puffer für die Blutglukosekonzentration beschrieben. Die Serumkonzentration wird konstant bei 4-6 mmol/l gehalten.

Bei hohen Glucosekonzentrationen im portalvenösen Blut nimmt die Leber Glucose auf, bei niedrigen gibt sie Glucose ab und sorgt dafür, dass sich die Blutzuckerkonzentration in engen Grenzen bewegt.

Diese Konzentration wird durch die Regulation von Glucose liefernden und verbrauchenden Prozessen konstant gehalten (51).

Glucose wird in der Leber durch die Glycolyse oder die direkte Glucoseoxidation abgebaut oder in das Speicherkohlenhydrat Glycogen umgewandelt. In der Leber kann Glucose auch aus nicht Kohlehydrat-Vorstufen synthetisiert werden (Gluconeogenese).

Durch die Pfortader erfolgt die erste Passage aller resorbierter Nahrungsbestandteile durch die Leber. Auch Insulin gelangt durch die Pfortader zuerst in die Leber, beim ersten „Durchlauf“ wird ca. die Hälfte des Insulins verbraucht (51).

Glucose gelangt durch die sinusoidale Membran in die Leberzelle, dabei erleichtert der Glucosetransporter GLUT-2 die Diffusion. Dieser Vorgang wird durch die Konzentration gesteuert und ist insulinunabhängig.

Im Hepatozyten wird die Glucose durch die Glucokinase in Glucose-6-Phosphat umgewandelt. Die Glucokinasekonzentration ist eng mit der Blutglukose- und der Insulinkonzentration verbunden. Hyperglykämie und hohe Insulinkonzentrationen fördern die Bereitstellung der Glucokinase und führen über diesen Weg zu einer Senkung der Blutglucosekonzentration.

Glucose-6-Phosphat ist die zentrale Substanz des Glucosestoffwechsels. Je nach Bedarf kann es zu Pyruvat und Lactat abgebaut (Glycolyse) und im Zitrat-Zyklus weiterverarbeitet werden. Weiterhin sind die Umwandlung des Glucose-6-Phosphates zu Glycogen, der Speicherform der Glucose, und die Abgabe als Glucose in das Blut möglich.

Ca. 5% der oral aufgenommenen Glucose werden in der Leber zu Glycogen umgewandelt und stehen als schnell mobilisierbarer, aber beschränkter Glucosespeicher zur Verfügung. 30-40% werden in Fett umgesetzt. Der Rest wird in der Muskulatur und in anderen Geweben verstoffwechselt.

Die Gesamtmenge beträgt ca. 400-500g Glycogen. Zwei Drittel werden in der Muskulatur und ein Drittel in der Leber gespeichert. Leberglycogen kann sehr schnell an das Serum abgegeben werden. Nach ca. 24 Stunden sind die Glycogenvorräte in der Leber erschöpft.

Muskelglycogen steht als Energiereserve für Muskelkontraktionen zur Verfügung und kann wegen des Fehlens von Glucose-6-Phosphatase nicht in das Serum abgegeben werden (51).

Parallel zur Glucosegewinnung aus der Glycogenolyse wird in Leber und Niere Glucose aus Nichtglucosemolekülen wie Lactat, Glycerol und Aminosäuren gebildet.

Die Schlüsselenzyme der Gluconeogenese sind Glucose-6-Phosphatase, Pyruvat-Carboxylase, PEP-Carboxylase und die Fructose-1,6-Biphosphatase.

Nur Leber und Niere enthalten diese Enzyme in ausreichender Menge und können Glucose synthetisieren und abgeben, wobei die Niere mit ca. 10% (51), nach anderen Autoren (52) auch zu ca. 28%, an der Gesamtgluconeogenese beteiligt ist.

3.2. Hormonelle Steuerung des Kohlenhydratstoffwechsels

3.2.1. Insulin und C-Peptid

Das menschliche Insulin ist ein Polypeptid, das aus einer kurzen A-Kette aus 21 Aminosäuren und einer längeren B-Kette aus 30 Aminosäuren besteht. Die Synthese erfolgt in den B-Zellen der Langerhannsschen Inseln des Pankreas.

Präproinsulin entsteht in den Ribosomen der B-Zelle und wird bei der Einschleusung in die Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums von einer Peptidase zu Proinsulin gekürzt.

Proinsulin wiederum wird durch Abspaltung von C-Peptid zu Insulin. Bei einem Sekretionsreiz durch Glucoseanstieg im Serum werden beide zu gleichen Teilen abgegeben. Die Halbwertszeit des C-Peptides ist länger und die Konzentration bleibt von kurzfristigen Schwankungen der Hormonsynthese unberührt. Daher kann man über die Bestimmung des C-Peptides eine Aussage über die Funktion der B-Zellen erhalten.

Insulin beschleunigt die Glucoseaufnahme der Skelettmuskel- und Fettzellen durch die Beschleunigung des Glucosetransportsystems. Dadurch kommt es in den Muskelzellen zu einer Erhöhung der Glycogensynthese und zur Steigerung der Glycolyse.

Im Fettgewebe kommt es ebenfalls zum verstärkten Glucoseabbau.

In der Leber wirkt Insulin nicht durch eine beschleunigte Aufnahme der Glucose in die Zelle. Die Hepatocyten nehmen Glucose insulinunabhängig auf. Insulin stimuliert in den Hepatocyten die Phosphodiesterase und hemmt die Aktivität der Adenylatcyclase. Dadurch kommt es zu einer Hemmung der Gluconeogenese und einer Stimulierung der Glycolyse und der Glycogensynthese (8).

3.2.2. Glucagon

Glucagon ist ein Peptidhormon, welches in den A-Zellen der Langerhansschen-Inseln gebildet wird. Auch hier entsteht zunächst ein Präproglucagon, aus dem durch Abspaltung beim Übergang in das endoplasmatische Retikulum Präglucagon entsteht, aus welchem durch Abspaltung von weiteren 8 C-terminalen Aminosäuren Glucagon entsteht.

Glucagon ist ein Gegenspieler des Insulins. Zu seiner Sekretion kommt es durch Absinken der Glucosekonzentration im Serum, oder auch durch einige Aminosäuren bei proteinhaltigen Mahlzeiten.

Die Hauptwirkung entfaltet Glucagon in der Leber. Auch hier ist Glucagon der Antagonist des Insulins. Es stimuliert die Adenylatcyclase im Hepatocyten, steigert damit die Glycogenolyse und die Gluconeogenese (8).

Der Antagonismus von Glucagon und Insulin zeigt sich bei einer kohlehydratfreien Eiweißmahlzeit. Hierbei werden Insulinsekretion und Glucagonfreisetzung stimuliert. Es wird bei konstanter Insulinkonzentration die Glucoseabgabe der Leber auf bis zu 200% durch den Glucagonanstieg erhöht; kurzfristig durch eine Steigerung der Glycogenolyse und langanhaltender durch die Erhöhung der Gluconeogenese (4).

Glucagon hat keinen Einfluss auf die Entstehung einer peripheren Insulinresistenz (53).

3.2.3. Somatotropes Hormon und Insulin like growth factor

Das Wachstumshormon wird in den eosinophilen Zellen des Hypophysen-Vorderlappens gebildet. Im Serum ist GH an ein Protein gebunden, dadurch werden stabile Plasmakonzentration (Sekretion erfolgt in Schüben) erzielt.

Die Wirkung des Wachstumshormons erfolgt jedoch nicht durch das Hormon allein, sondern hauptsächlich über die Somatomedine IGF I und IGF II. Diese werden unter dem Einfluss von GH in Leber und Niere gebildet (54).

Neben den Wachstumswirkungen hat GH auch Einfluss auf den Stoffwechsel.

Auf den Kohlehydratstoffwechsel hat es eine insulinantagonistische Wirkung. Die Glucoseverwertung wird gehemmt, die Gluconeogenese gesteigert und die Ausschüttung von Glucagon gefördert. Auch auf den Fettstoffwechsel wirkt GH insulinantagonistisch, es erfolgt eine Hemmung der Lipidsynthese (55).

Insulin like growth factor zirkuliert im Serum gebunden an ein Transportprotein und vermittelt die Wirkung des Wachstumshormons, stimuliert z.B. die Replikation der Zellen und die Zelldifferenzierung. Die Synthese ist abhängig von der GH Konzentration.

Es besitzt eine große strukturelle Ähnlichkeit mit Insulin und hat gleichzeitig Einfluss auf den Stoffwechsel (56, 57).

IGF übt im Fett- und Muskelgewebe eine insulinsynergistische Wirkung aus (58).

Besonders im Muskel erhöht IGF die Glucoseaufnahme. So führt eine intravenöse Gabe von IGF-I zu einer Hypoglykämie, jedoch nur mit einer Wirkung von ca. 6% im Verhältnis mit Insulin (59). Dieser Effekt des IGF ist nicht mit Insulinantikörpern zu blockieren (60).

4. Problemstellung:

Der Zusammenhang zwischen chronischen Lebererkrankungen und einer gestörten Glucosetoleranz bis hin zum manifesten Diabetes mellitus im Erwachsenenalter ist bekannt.

Ähnliche Veränderungen bei Patienten mit einer portalen Hypertension aufgrund eines frühkindlichen prähepatischen Blockes und nachfolgend durchgeführter Shunt-Operation sind bisher nicht untersucht worden.

Für die Planung und Optimierung der Behandlung dieser Patienten im Jugend- und Erwachsenenalter im hepatologischen Dispensaire erschien es uns sinnvoll zu prüfen, ob auch hier Störungen im Glucosestoffwechsel vorliegen und welche Pathogenese diesen möglichen Veränderungen zugrunde liegt.

Wir untersuchten in einer prospektiven Studie das Verhalten von Blutzucker, Insulin, C-Peptid, GH und IGF-1 im Serum vor und nach einer definierten Testmahlzeit.

15 Jahre nach Testdurchführung erfolgte eine schriftliche Patientenbefragung.

5. Patienten und Methode:

5.1. Darstellung der Patienten

Es wurden 17 Patienten im Zeitraum März bis September 1992 untersucht. Alle befanden sich in langjähriger Betreuung an der Kinderklinik der Charité zu Berlin.

Das Alter der Patienten am Untersuchungstag lag zwischen 12 und 24 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 17,6 Jahre. Davon waren vier weiblich und dreizehn männlich.

Bei allen Patienten bestand eine portale Hypertension.

In fünfzehn Fällen war die Ursache prähepatisch, in zwei Fällen intrahepatisch.

Von den Patienten mit einer prähepatischen Ursache hatten zehn im Neugeborenenalter einen Nabelvenenkatheter bekommen. Bei einem Kind bestand ein konnatales Pfortaderkavernom, welches im weiteren Verlauf thrombosiert war. In vier Fällen ist die Genese unklar.

Die intrahepatischen Formen sind in einem Fall von einer Hepatitis verursacht, im zweiten Fall unklar.

Ösophagusvarizen wurden bei 12 Patienten diagnostiziert. Bei sieben Patienten kam es zu Blutungsereignissen. Eine Sklerosierung wurde bei neun Patienten durchgeführt.

Bei 14 Patienten wurden in der Chirurgischen Klinik der Charité portosystemische Anastomosen angelegt. Die Kinder wurden zwischen dem zweiten und dreizehnten Lebensjahr operiert.

Zum Untersuchungszeitpunkt war bei 12 Patienten ein funktionierender Shunt nachweisbar. Diese Patienten fassten wir in einer Gruppe als **Patienten mit suffizientem Shunt** zusammen.

Zusammen mit den zwei nicht funktionstüchtigen portosystemischen Anastomosen erfassten wir drei Patienten ohne Shuntoperation in einer Gruppe als **Patienten ohne suffizienten Shunt**.

Die Vergleichsgruppe bestand aus fünf gesunden Probanden im Alter von 24 bis 27 Jahren. Diese bildeten die Gruppe der **Probanden**.

Patient	Gruppe	Geschl.	Alter bei Untersuchung	Blockform	Ursache	Shunt	Shunt- funktion	Ösophagusvarizen			Alter bei OP (Jahre)
								vorhanden	Blutung	Sklerosierung	
01	1	m	23	prähepatisch	NVK	cavo-splenal	ja	ja	ja	ja	5
02	1	w	18	prähepatisch	NVK	cavo-splenal	Ja	ja	ja	ja	3
03	1	m	22	prähepatisch	unklar	Warren	Ja	ja	ja	ja	13
04	1	m	22	prähepatisch	unklar	cavo-splenal	Ja	ja	k.A.	k.A.	7
05	1	m	15	intrahepatisch	Hepatitis	Linton	Ja	ja	k.A.	k.A.	3
06	1	m	19	prähepatisch	NVK	Linton	Ja	ja	ja	ja	6
07	1	m	16	prähepatisch	NVK	Linton	Ja	nein	nein	nein	4
08	1	m	22	prähepatisch	NVK	Linton	Ja	nein	nein	nein	11
09	1	w	16	prähepatisch	Kavernom	Warren	Ja	ja	ja	ja	9
10	1	w	17	prähepatisch	NVK	Linton	Ja	ja	k.A.	k.A.	6
11	1	m	16	prähepatisch	NVK	cavo-splenal	Ja	nein	nein	nein	3
12	1	m	21	prähepatisch	NVK	Linton	Ja	nein	nein	nein	9
13	2	m	24	prähepatisch	unklar	Linton	nein	ja	ja	ja	13
14	2	w	10	prähepatisch	NVK	nein	-	ja	k.A.	ja	-
15	2	m	14	prähepatisch	unklar	Linton	nein	ja	ja	ja	2
16	2	m	12	prähepatisch	NVK	nein	-	ja	k.A.	ja	-
17	2	m	13	intrahepatisch	unklar	nein	-	nein	nein	nein	-

Tabelle 1: Patientenübersicht

5.2. Untersuchungsablauf

Alle Teilnehmer an der Untersuchung, bzw. bei Minderjährigen die Erziehungsberechtigten, wurden über den Untersuchungsablauf und den Zweck der Untersuchungen aufgeklärt.

Am Untersuchungstag waren die Patienten wenigstens acht Stunden nüchtern. Bei Testbeginn wurden die Blutzucker-, Insulin-, C-Peptid-, GH-, und die IGF-I Konzentration im Serum bestimmt.

Danach wurde den Patienten eine standardisierte Testmahlzeit verabreicht, die aus einem Frühstück aus Brötchen, Margarine, Marmelade und mit Traubenzucker angereicherter Milch bestand.

Dieses entsprach etwa einem Drittel der für das Alter und Körpergewicht der untersuchten Personen erforderlichen täglichen Nahrungsmenge.

	Menge	kcal	Protein [g]	Fett [g]	Kohlehydrate [g]
Brötchen	50 g	132	4,5	1	26
Margarine	300 ml	200	10	10	14
Marmelade	30 g	120	-	-	33
Milch	10 g	75	8	8	0,05
Traubenzucker	40 g	125	-	-	3,6
		652	14,6	19	109,05

Tabelle 2: Testfrühstück

Nach der Einnahme der Testmahlzeit wurden in regelmäßigen Abständen Blutzucker-, Insulin- und C-Peptid Konzentration im Serum, am Testende noch zusätzlich die GH und IGF-I Konzentration (siehe Tabelle) untersucht.

Dazu wurden aus einer ungestauten Vene ca. 5 ml Venenblut entnommen. Anschließend wurde das Blut sofort zentrifugiert und der abgetrennte Überstand bei – 30° aufbewahrt.

Die Patienten befanden sich während der Untersuchung in körperlicher Ruhe.

Zeit [min]	Blutzucker	Insulin	C-Peptid	Growht-Hormon	IGF-I
0	x	x	x	x	x
Testmahlzeit					
15	x	x	x		
30	x	x	x		
45	x	x	x		
60	x	x	x		
75	x	x	x		
90	x	x	x		
120	x	x	x		
150	x	x	x		
180	x	x	x		
210	x	x	x		
240	x	x	x		
270	x	x	x		
300	x	x	x	x	x

Tabelle 3: Testablauf

5.3. Labordiagnostik

5.3.1. Bestimmung von Insulin

Die Bestimmung erfolgte mittels eines Radioimmunoassays der Firma Biochem Immunosystems, Freiburg i.Br., unter Verwendung von Anti-Insulin-Antikörper (Meerschweinchen), I^{125} -markiertem Human-Insulin und der Referenzpräparation 1. IRP-Insulin 66/304. Als Trennreagenz diente Polyethylenglykol (20%, PE6 6000).

Die Spezifität des Antiserums ist mit Kreuzreaktivitäten für Proinsulin von 14%, für C-Peptid und Glucagon $<0,0002\%$ ausgewiesen. Die Empfindlichkeit des Assays beträgt $1,0 \mu\text{IU/ml}$. Die Intraassay-Variation lag bei 4,2-7,4% für Werte zwischen 9 und $94 \mu\text{IU/ml}$, die Inter-assay-Variation wurde für Werte zwischen 9 und $95 \mu\text{IU/ml}$ zwischen 4,1 und 8,0% ermittelt.

Die Normwerte sind bei nüchternen Probanden mit $2-25 \mu\text{IU/ml}$ ausgewiesen.

5.3.2. Bestimmung von C-Peptid

Die Bestimmung erfolgte mit einem Radioimmunoassay der Firma Diagnostic Systems Laboratories, Sinsheim. C-Peptid Antiserum vom Meerschweinchen, J^{125} -markiertes C-Peptid und Human-C-Peptid als Referenzpräparation, sowie Ziegen-Anti-Meerschweinchen-Gammaglobulin-Serum als Trennreagenz wurden benutzt. Die Angabe der Messwerte erfolgte in ng/ml. Die Spezifität des verwendeten Antiserums ist mit Kreuzreaktivitäten für Proinsulin von 4,0%, für Human-Insulin und C-Peptid des IGF-1 von $<0,01 \text{ ng/ml}$ ausgewiesen. Die Empfindlichkeit des Assays lag bei $0,01 \text{ ng/ml}$. Die Intra-assay-Variation wurde mit 4,3-9,5% bei Werten zwischen 1,9 und $7,7 \text{ ng/ml}$, die Inter-assay-Variation bei Werten zwischen 1,8 und $8,1 \text{ ng/ml}$ mit 3,5-8,7% ermittelt. Die Normwerte (ermittelt nach 12-stündigem Fasten) wurden bei $<3,5 \text{ ng/ml}$ gefunden.

5.3.3. Bestimmung von IGF-1

Die Bestimmung erfolgte mit einem extraktiven Radioimmunoassay der Firma Biochem Immunosystems, Freiburg i. Br., unter Verwendung eines IGF-1-Antiserums (Kaninchen), eines J^{125} -markierten (1-3) IGF-I der Referenzpräparation IRR-IGF-1-87/518 (WHO) und einem Anti-Kaninchen-Gammaglobulin (Ziege) als Trennreagenz. Die Angabe der Werte erfolgte in ng/ml. Das verwendete Anti-IGF-1-Serum zeigte mit GH, PRL, IGF-II und verschiedenen IGF Bindungsproteinen keine Kreuzreaktivität. Die Nachweisgrenze des Assays lag bei 12 ng/ml .

Die Intra-assay-Variation wurde für Werte zwischen 70 und 590 ng/ml mit 2,9-5,4%, die Inter-assay-Variation für Werte zwischen 78 und 581 ng/ml mit 4,3-7,1 % ermittelt. Die Plasmaproben wurden einer Extraktion unterzogen, die wie folgt durchgeführt wurde.

Zu 100 µl Plasma wurden 400 µl einer Acid-ethanol-Lösung zugesetzt und die verschlossenen Röhrchen auf einem Vortexmischer intensiv geschüttelt, 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen, 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert. 50 µl des Überstandes wurden abpipettiert und mit 500 µl einer Neutralisierungslösung versetzt, auf dem Vortex gemischt. 100 µl dieser neutralisierten Extraktionsproben wurden im Assay am gleichen Tag eingesetzt. Die Wiederfindung lag zwischen 93 und 98%.

Die Normwerte IGF-1 sind in anliegender Tabelle wiedergegeben.

Alter (Jahre)	IGF-1 (ng/ml)			
	Jungen		Mädchen	
	n		n	
0-3	38	<120	26	<120
3-6	15	24-144	15	36-168
6-9	11	72-192	17	96-264
9-12	28	72-240	44	120-480
12-17	50	144-672	35	240-696
Erwachsene	144-360 (mit dem Alter abnehmend)			
Akromegalie	480-1440			

Tabelle 4: Normwerte IGF-I

5.3.4. Bestimmung von HGH

Die Bestimmung erfolgte mittels eines HGA MAIA clone-Immunistometrischen Assays (Magnetrenntechnik) der Firma Biochem Immunsystems, Freiburg i. Br.. Bei diesem IRMA werden zwei verschiedene, hochaffine monoklonale Antikörper (1.) Fluorescein-, 2.) J¹²⁵-markierte Anti-HGA (Maus, monoklonal) eingesetzt. Die beiden monoklonalen Antikörper binden an unterschiedliche Epitope des HGH-Moleküls, so dass ein Sandwich-Komplex entsteht. Als Trennreagenz wird ein Anti-Fluorescein-Antikörper vom Schaf, kovalent an magnetisierbare Partikel gebunden, benutzt. Auf einem Magnetseparator erfolgt die Trennung.

Als Referenzpräparation wurde die 1. IRP-HGH 66/217 (WHO) eingesetzt und die Werte wurden in $\mu\text{IU/ml}$ angegeben. Die Spezifität der verwendeten Anti-HGH-Seren ist mit einer Kreuzreaktivität für HPRL von 0,1%, für HPL von 0,0056%, für TSH von 0,0012%, für HCG von 0,006% ausgewiesen. Die Empfindlichkeit des Assays liegt bei 1 $\mu\text{IU/ml}$ oder niedriger. Die Intra-Assay-Variation liegt bei Werten zwischen 3,2 und 47,6 $\mu\text{IU/ml}$ bei 1,8-2,5%, die Inter-assay-Variation bei Werten zwischen 3,1 und 47,2 $\mu\text{IU/ml}$ bei 2,4-2,9%.

Die Normwerte sind bei sicherem Ausschluss von Stressbelastungen im Bereich von $<5\mu\text{IU/ml}$, ansonsten bei $<10\mu\text{IU/ml}$ zu finden.

5.4. Statistik

Es erfolgte innerhalb der Gruppen die Errechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Ergebnisse wurden mit dem WILCOXON-TEST unter Zuhilfenahme des Programms WINSTAT[®] aufgearbeitet.

5.5. Patientenbefragung

Alle Patienten wurden im Frühjahr 2006 schriftlich zu ihrem derzeitigen Gesundheitszustand befragt.

<p>Liebe ..., Sie waren an der Berliner Charité wegen einer Lebererkrankung in Betreuung. Wir arbeiten an der weiteren Verbesserung der Behandlung und würden uns sehr freuen, wenn Sie uns einige Fragen beantworten könnten. Wenn Sie nicht alles ausfüllen können, dann schicken Sie das Blatt bitte trotzdem zurück. Alle Daten werden anonym verwendet.</p> <p>Wie würden Sie Ihren jetzigen Gesundheitszustand einschätzen? <i>Bitte ankreuzen:</i> Gut <input type="checkbox"/> Mäßig <input type="checkbox"/> Schlecht <input type="checkbox"/></p> <p>Hatten Sie in den letzten Jahren ernste Krankheiten oder Operationen und wenn ja, welche (auf der Rückseite können Sie weiterschreiben):</p> <p>Sind Ihre eigenen Blutzuckerwerte in Ordnung oder erhöht, sind Sie Zuckerkrank? <i>Bitte ankreuzen:</i> Normaler Blutzucker <input type="checkbox"/> Erhöhter Blutzucker <input type="checkbox"/> Zuckerkrank <input type="checkbox"/></p> <p>Haben Ihre Eltern erhöhte Blutzuckerwerte oder sind diese Zuckerkrank? <i>Bitte ankreuzen:</i> Vater: Normaler Blutzucker <input type="checkbox"/> Erhöhter Blutzucker <input type="checkbox"/> Zuckerkrank <input type="checkbox"/> Mutter: Normaler Blutzucker <input type="checkbox"/> Erhöhter Blutzucker <input type="checkbox"/> Zuckerkrank <input type="checkbox"/></p> <p>Wie groß sind Sie selbst? _____ cm Wieviel wiegen Sie selbst: _____ kg</p> <p>Wie groß sind Ihre Eltern? Vater: _____ cm Mutter: _____ cm</p> <p>Wie war Ihr schulischer und beruflicher Entwicklungsweg(auf der Rückseite können Sie weiterschreiben)?</p> <p>Wir bedanken uns für Ihre Hilfe und verbleiben mit den besten Wünschen für Ihre Zukunft</p>
--

Tabelle 5: Fragebogen

6. Ergebnisse

6.1. Blutzuckerkonzentration

Die durchschnittlichen Nüchtern-Blutzuckerwerte der **Probanden** lagen bei 3,2 mmol/l (1,6-4,8). Nach Verabreichung der Testmahlzeit stiegen sie nach 15` und 30` auf durchschnittlich 4,1 (2,9-6,9) mmol/l.

Bis zur 60. Minute sanken sie auf 3,0 mmol/l (2,2-3,9) und stiegen bis zur 75. Minute auf 4,0 mmol/l (2,1-5,7). Danach sanken sie kontinuierlich bis auf 3,0 mmol/l nach 240` (2,5-3,7), stiegen nach 270` leicht auf 3,4 mmol/l an (3,0-4,2) und fielen nach 300` auf 2,7 mmol/l (1,7-3,9).

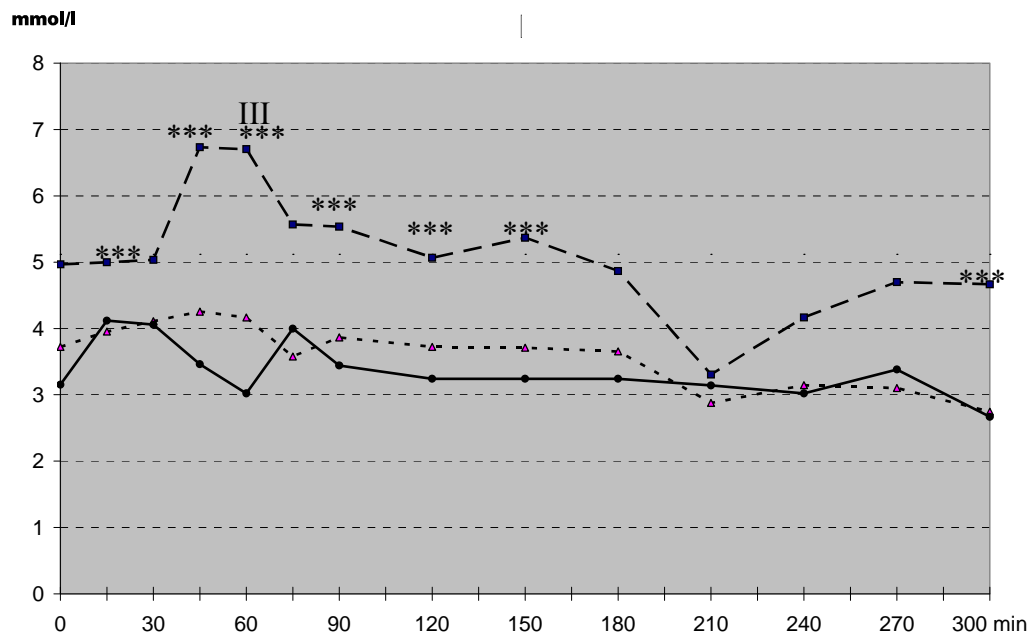


Diagramm 1: Blutzuckerkonzentration im Testverlauf

- Probanden
- Patienten mit suffizientem Shunt
- Patienten ohne suffizientem Shunt
- *** Signifikante Differenz zwischen Patientengruppen
- ... Signifikante Differenz zwischen **Patienten mit suffizientem Shunt** und **Probanden**
- III Signifikante Differenz zwischen **Patienten ohne suffizienten Shunt** und **Probanden**

Die durchschnittlichen Nüchtern-Blutzuckerwerte der **Patienten mit suffizientem Shunt** lagen bei 3,7 mmol/l (2,8-4,6).

Die Werte stiegen nach 45' auf 4,3 mmol/l (3,0-6,7) und sanken nach 75' auf 3,6 mmol/l (1,2-5,3) um bis zur 90. Minute auf 3,9 mmol/l (2,3-7,1) anzusteigen. Nach 180' betrug die Blutzuckerkonzentration 3,7 mmol/l (2,0-5,9) und sank nach 210' auf 2,9 mmol/l (2,3-3,3). Bis zur 270. Minute war die Blutzuckerkonzentration relativ konstant und sank nach 300' auf 2,7 mmol/l (2,1-3,7).

Die durchschnittlichen Nüchtern-Blutzuckerwerte der *Patienten ohne suffizienten Shunt* lagen bei 5,0 mmol/l (3,7-6,8).

Nach 45' stiegen die Werte auf 6,7 mmol/l (4,8-8,7), sanken nach 75' auf 5,6 mmol/l (3,9-8,8) und nach 210' auf 3,3 mmol/l (2,9-3,9). Bis zur 300. Minute stieg die Blutzuckerkonzentration auf 4,7 mmol/l (3,7-6,1).

Die *Patienten ohne suffizienten Shunt* hatten nach 15' ($P < 0,03815$), 45' ($P < 0,01086$), 60' ($P < 0,01515$), 90' ($P < 0,01171$), 120' ($P < 0,00768$), 150' ($P < 0,01086$) und 300' ($P < 0,00768$) signifikant höhere Blutzuckerwerte als die *Patienten mit suffizientem Shunt*.

Nach 60' ($P < 0,03815$) war die Blutzuckerkonzentration der *Patienten ohne suffizienten Shunt* signifikant höher als die der *Probanden*.

6.2. Insulinkonzentration

Die Nüchtern-Insulinkonzentration der **Probanden** betrug 16,2 $\mu\text{IF/ml}$ (13,3-26,5).

Nach Verabreichung der Testmahlzeit stieg die Insulinkonzentration nach 30' auf 78,8 $\mu\text{IF/ml}$ (54,9-97,8) und sank nach 60' auf 38,9 $\mu\text{IF/ml}$ (20,2-60,8). Nach 75' erreichte die Insulinkonzentration 48,8 $\mu\text{IF/ml}$ (23-87,9) und war nach 180' auf 19,3 $\mu\text{IF/ml}$ (12,1-26,4) gesunken. Bis zur 270 Minute war die Insulinkonzentration relativ konstant und sank nach 300' auf 15,0 $\mu\text{IF/ml}$ (6,5-36,9).

Die Nüchtern-Insulinkonzentration der **Patienten mit suffizientem Shunt** betrug 16,3 $\mu\text{IF/ml}$ (10,5-26,5).

Nach 45' erreichte die Insulinkonzentration 149,4 $\mu\text{IF/ml}$ (48,2-360,9), fiel nach 60' auf 131,4 $\mu\text{IF/ml}$ (36,2-372,0) und stieg nach 75' auf 167,1 $\mu\text{IF/ml}$ (55,6-529,8). Bis zur 300. Minute sank die Insulinkonzentration kontinuierlich auf 18,7 $\mu\text{IF/ml}$ (9,0-37,5).

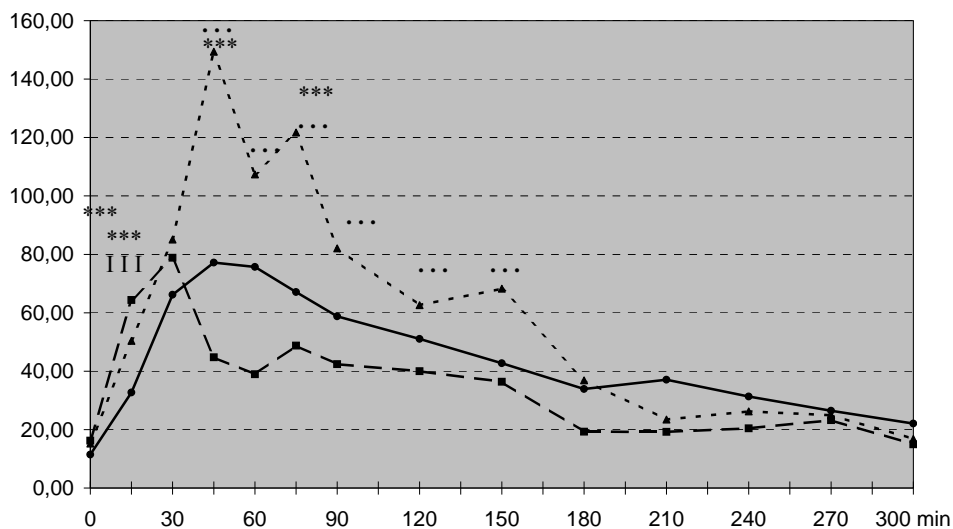


Diagramm 2: Insulinkonzentration im Testverlauf

- Probanden
- Patienten mit suffizientem Shunt
- Patienten ohne suffizientem Shunt
- *** Signifikante Differenz zwischen Patientengruppen
- ... Signifikante Differenz zwischen **Patienten mit suffizientem Shunt** und **Probanden**
- III Signifikante Differenz zwischen **Patienten ohne suffizientem Shunt** und **Probanden**

Die Nüchtern-Insulinkonzentration der *Patienten ohne suffizienten Shunt* betrug 11,44 $\mu\text{IF/ml}$ (9,9-13,5).

Die Insulinkonzentration stieg nach 45' auf 77,2 $\mu\text{IF/ml}$ (42,3-123) und fiel bis zur 300. Minute auf 22,1 $\mu\text{IF/ml}$ (8,7-59,9) ab.

Die *Patienten mit suffizientem Shunt* hatten nach 45' ($P < 0,04311$), 60' ($P < 0,00992$), 75' ($P < 0,01515$), 90' ($P < 0,02182$), 120' ($P < 0,03285$) und 150' ($P < 0,02841$) signifikant höhere Insulinwerte als die *Probanden*.

Die *Patienten ohne suffizienten Shunt* hatten nach 15' ($P < 0,03815$) signifikant höhere Insulinwerte als die *Probanden*.

Die *Patienten mit suffizientem Shunt* hatten nach 0' ($P < 0,00764$), 15' ($P < 0,04311$), 45' ($P < 0,05061$) und 75' ($P < 0,03815$) signifikant höhere Insulinwerte als die *Patienten ohne suffizienten Shunt*.

6.3. C-Peptid Konzentration



Diagramm 3: C-Peptidkonzentration im Testverlauf

— Probanden

..... Patienten mit suffizientem Shunt

----- Patienten ohne suffizientem Shunt

*** Signifikante Differenz zwischen Patientengruppen

... Signifikante Differenz zwischen *Patienten mit suffizientem Shunt* und *Probanden*

III Signifikante Differenz zwischen *Patienten ohne suffiziente Shunt* und *Probanden*

Die durchschnittliche Nüchtern-C-Peptidkonzentration der **Probanden** lag bei 2,1 ng/ml (1,6-2,5).

Nach der Testmahlzeit stieg die C-Peptidkonzentration nach 30' auf 7,8 ng/ml (5,0-8,9) und sank nach 60' auf 5,9 ng/ml (3,5-13,7). Nach 90' war sie auf 6,8 ng/ml (4,4-10,8) angestiegen und fiel bis zur 300. Minute auf 2,1 ng/ml (1,1-3,4).

Der Ausgangswert der C-Peptidkonzentration im Serum der **Patienten mit suffizientem Shunt** betrug 1,8 ng/ml (0,4-2,4). Nach 30' betrug der Wert 7,0 ng/ml (0,7-16,9) und nach 60' 9,2 ng/ml (0,9-15,8). Bis zur 300. Minute fiel der Wert dann kontinuierlich auf 2,0 ng/ml (0,25-3,5).

Bei Testbeginn lagen die Werte der *Patienten ohne suffizienten Shunt* bei 1,1 ng/ml (0,4-2,4). Nach 30' betrug die C-Peptidkonzentration im Serum 6,1 ng/ml (2,0-9,2) und nach 60' 7,5 ng/ml (3,3-18). Bis zur 300. Minute verringerte sich die C-Peptidkonzentration auf 2,9 ng/ml (1,0-5,2).

Der statistische Vergleich der C-Peptidkonzentration ergab keine signifikanten Unterschiede.

6.4. GH-Konzentration

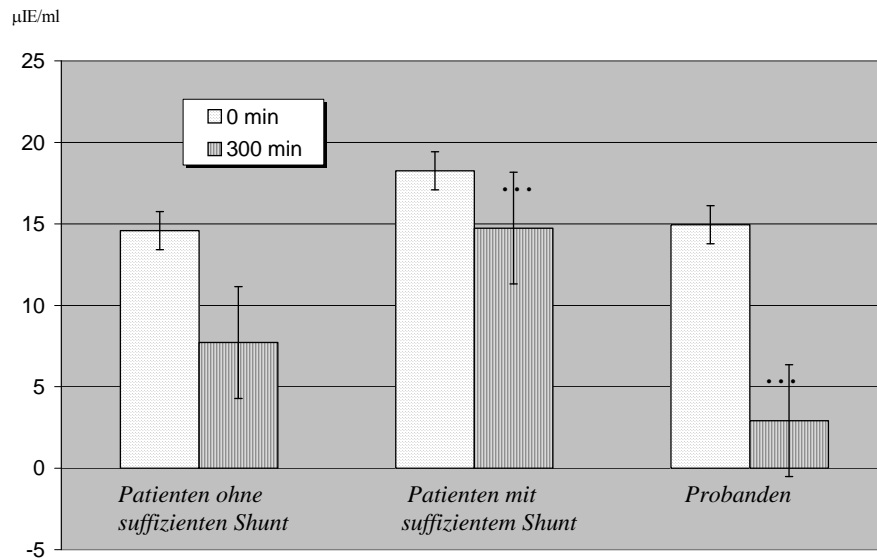


Diagramm 4: GH-Konzentration zu Testbeginn und Testende

*** Signifikante Differenz zwischen Patientengruppen

... Signifikante Differenz zwischen **Patienten mit suffizientem Shunt** und **Probanden**

||| Signifikante Differenz zwischen **Patienten ohne suffizienten Shunt** und **Probanden**

Der Ausgangswert der GH-Konzentration der **Probanden** betrug 14,9 µIE/ml (1,0-31,6) und sank nach 300' auf 2,9 µIE/ml (1,0-5,9).

Bei den **Patienten mit suffizientem Shunt** sank die GH-Konzentration von 18,25 µIE/ml (1,0-44,2) auf 14,7 µIE/ml (0,6-40,7).

Die **Patienten ohne suffizienten Shunt** hatten bei Testbeginn eine GH-Konzentration von 14,6 µIE/ml (2,2-46,1), die nach 300' auf 7,7 µIE/ml (1,0-20,5) sank.

Die **Patienten mit suffizientem Shunt** hatten nach 300' eine signifikant höhere GH-Konzentration als die **Probanden**.

6.5. IGF-I Konzentration

Die IGF-I Konzentration im Serum der **Probanden** betrug bei Testbeginn 214,6 ng/ml (154,7-245,3) und nach 300` 210,7 ng/ml (168,7-243,4).

Die **Patienten mit suffizientem Shunt** hatten eine IGF-I Ausgangskonzentration von 155,5 ng/ml (88,9-247,6), die nach 300` 161,6 ng/ml (85,5-307,7) betrug.

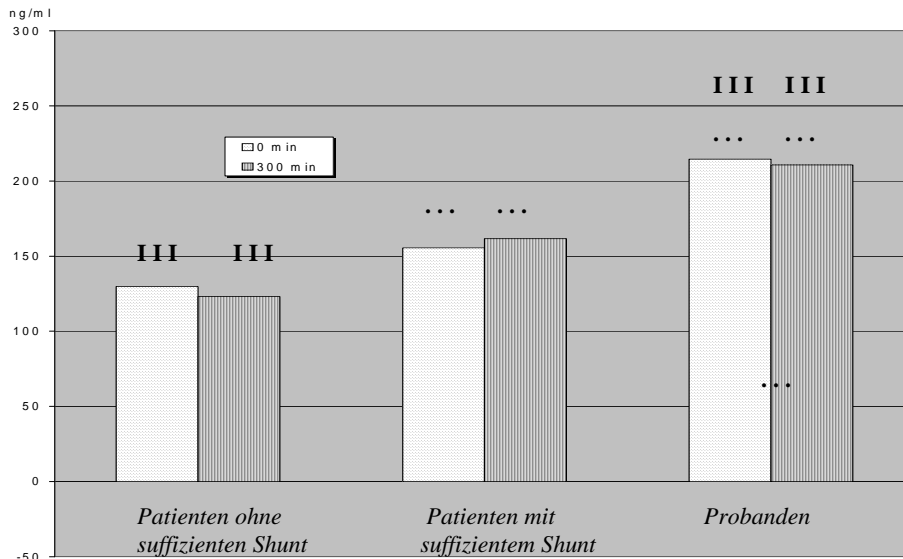


Diagramm 4: GH-Konzentration zu Testbeginn und Testende

*** Signifikante Differenz zwischen Patientengruppen

... Signifikante Differenz zwischen **Patienten mit suffizientem Shunt** und **Probanden**

III Signifikante Differenz zwischen **Patienten ohne suffizienten Shunt** und **Probanden**

Die **Patienten ohne suffizienten Shunt** hatten einen Ausgangswert von 129,7 ng/ml (97,5-159,9). Die IGF-I Konzentration betrug bei Testende 123,1 ng/ml (78,3-157,9).

Beide Patientengruppen hatten zu Testbeginn (**Patienten mit suffizientem Shunt** $P= 0,00963$, **Patienten ohne suffizienten Shunt** $P= 0,04311$) und Testende (**Patienten mit suffizientem Shunt** $P< 0,0229$, **Patienten ohne suffizienten Shunt** $P< 0,04311$) signifikant niedrigere IGF-I Konzentrationen als die **Probanden**.

Zwischen den Patientengruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

6.6. Patientenbefragung

An alle Patienten wurden im Frühjahr 2006 Fragebögen zu ihrem derzeitigen Gesundheitszustand gesendet. Sieben von 17 Patienten beantworteten die Fragen.

Pat.	Geschl.	Gesund.- zustand	Alter bei Befr.	Shunt	Größe	Gewicht	Größe Vater	Größe Mutter	BZ Pat.	BZ Eltern	Diabet. mell.	Erkr. Op.	Beruf. Entw.
					cm	kg	cm	cm					
2	w	gut	31	cavo- splenal	173	73	173	170	normal	normal	nein	Myosarkom	kein Abschl.
5	m	gut	29	Linton	175	96	179	167	erhöht	erhöht	nein		Realschule
7	m	gut	25	Linton	180	73	170	160	normal	normal	nein	keine	Studium Lehre
9	w	mäßig	24	Warren	170	50	170	168	normal	normal	nein	Leukämie Splenektomie FNH Leber	Abitur
10	w	mäßig	32	Linton	176	67	185	164	normal	normal	nein	Borelliose Hypakusis Ammoniak erhöht	Realschule Lehre
13	m	gut	35	kein	180	70	180	162	normal	normal	nein	keine	Realschule Lehre
15	m	gut	28	kein	181	60	k.A.	k.A.	normal	normal	nein	keine	Studium
16	m	gut	25	kein	179	65	180	162	normal	normal	nein	keine	Lehre

Tabelle 6: Befragte Patienten

Patient 2, weiblich, ist bei der Befragung 31 Jahre alt, wiegt 73 kg und ist 173 cm groß. Ihr Blutzucker ist normal, sie leidet an einem Myosarkom.

Sie bezeichnet ihren derzeitigen Gesundheitszustand als gut und hat keinen Schulabschluss.

Patient 5, männlich, ist 2006 29 Jahre alt. Er wiegt 96 kg und ist 175 cm groß. Keine Krankheiten. Sein Blutzucker ist erhöht (beide Eltern ebenfalls erhöhter Blutzucker), ein manifester Diabetes mellitus besteht nicht.

Seinen Gesundheitszustand bezeichnet er als gut. Er hat einen Realschulabschluss und eine Lehre erfolgreich abgeschlossen.

Patient 7, männlich, konnte im Alter von 29 Jahren befragt werden. Er ist 180 cm groß und wiegt 73 kg. Auch er bezeichnet seinen Gesundheitszustand als gut, es bestehen keine Krankheiten, Blutzucker normal. Er hat ein Studium erfolgreich abgeschlossen.

Patient 9, weiblich, ist 2006 24 Jahre alt Sie wiegt 50 kg und ist 170 cm groß. Ihr Blutzucker ist normal, sie leidet an Leukämie, es erfolgte eine Splenektomie und in der Leber finden sich FNH's.

Ihren Gesundheitszustand bezeichnet sie als mäßig. Die Schule wurde mit dem Abitur abgeschlossen.

Patient 10, weiblich, ist 2006 32 Jahre alt. Sie wiegt 67 kg und ist 176 cm groß. Sie hatte eine tiefe Beinvenenthrombose, erkrankte an einer Borelliose, ist schwerhörig und hat erhöhte Ammoniakwerte im Serum. Der Blutzucker ist normal.

Ihren Gesundheitszustand bezeichnet sie als mäßig. Realschulabschluss und Berufsausbildung. Zur Zeit besteht eine Erwerbsminderung.

Patient 13, männlich, ist bei der Befragung 35 Jahre alt. Er wiegt 70 kg und ist 180 cm groß. Der Blutzucker ist normal, seinen Gesundheitszustand bewertet er mit gut. Realschulabschluss und Berufsausbildung.

Patient 15, männlich, ist 2006 28 Jahre alt, 181 cm groß und wiegt 60 kg. Der Blutzucker ist normal, der Gesundheitszustand gut. Er hat ein Studium abgeschlossen.

Patient 16, männlich, ist ebenfalls im Alter von 28 Jahren befragt worden, 179 cm groß und 65 kg schwer. Keine Erkrankungen, normaler Blutzucker. Berufsausbildung abgeschlossen.

7. Diskussion

Unsere Patienten befanden sich wegen einer portalen Hypertension in langjähriger Dispensairebetreuung an der Kinderklinik der Charité zu Berlin.

Zum Untersuchungszeitpunkt waren die Patienten zwischen 10 und 23 Jahren alt und befanden sich in guter körperlicher Verfassung.

Eine Shuntanlage war bei 14 der 17 Patienten vorgenommen worden, wobei dieser zum Untersuchungszeitpunkt bei 12 Patienten suffizient war. Die Operation lag zwischen 8 und 18 Jahren zurück.

12 Patienten haben Ösophagusvarizen, 7 Patienten hatten Blutungsereignisse und 9 Patienten unterzogen sich im Intervall einer Sklerosierungsbehandlung.

Wir untersuchten 17 jugendliche Patienten mit portaler Hypertension und 5 gesunde Probanden.

Die Ursache der portalen Hypertension war in 15 Fällen ein prähepatischer Block, in zwei Fällen ein intrahepatischer.

Das Ziel unserer Untersuchungen war es festzustellen, ob und welche Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei jugendlichen Patienten mit einer portalen Hypertension auftreten.

Durch die breite Einführung und erfolgreiche Durchführung der Sklerosierungsbehandlung, der medikamentösen Prophylaxe und des TIPS hat die Shuntchirurgie seit den 80er Jahren erheblich an Bedeutung bei der Behandlung der portalen Hypertension verloren (25, 26).

Da wir Patienten mit und ohne Shunt untersuchen konnten, hatten wir die Möglichkeit die Auswirkungen beider Behandlungsmethoden auf den Kohlenhydratstoffwechsel miteinander zu vergleichen.

Wegen der kleinen Patientenzahl haben wir die Operationsverfahren nicht genauer differenziert.

In einer Gruppe fassten wir 12 Patienten mit einem **suffizienten portosystemischen Shunt** zusammen. Zum Untersuchungszeitraum lag die Shuntanlage zwischen 6 und 18 Jahren zurück.

In der zweiten Gruppe untersuchten wir 5 Patienten **ohne suffizienten portosystemischen Shunt**. Bei drei Patienten war kein Shunt angelegt worden, bei zwei Patienten war der Shunt insuffizient.

Am Untersuchungstag waren die untersuchten Patienten wenigstens acht Stunden nüchtern. Bei Testbeginn wurden die Blutzucker-, Insulin-, C-Peptid-, GH-, und der IGF-I Konzentration im Serum bestimmt.

Danach wurde den Patienten eine standardisierte Testmahlzeit verabreicht. Nach der Einnahme der Testmahlzeit untersuchten wir in regelmäßigen Abständen Blutzucker-, Insulin- und C-Peptid Konzentration im Serum, am Testende noch zusätzlich die GH- und IGF-I Konzentration.

Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel bei chronischen Lebererkrankungen sind schon lange bekannt. Schon 1906 beschrieb Naunyn den Diabetes mellitus bei Patienten mit einer Leberzirrhose.

Bei chronischen Lebererkrankungen treten zahlreiche hormonelle und metabolische Veränderungen mit Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel auf. So zeigen ca. 50% der Patienten mit einer Leberzirrhose eine gestörte Glucosetoleranz und 30% einen manifesten Diabetes mellitus (61).

Der Diabetes mellitus bei Leberzirrhose ist durch eine Hyperinsulinämie und periphere Insulinresistenz gekennzeichnet. Weitere Veränderungen betreffen die erhöhte Konzentration des Growth-Hormons und ein vermindertes IGF-1 (62).

Im Kindesalter ist die Ursache der portalen Hypertension überwiegend extrahepatisch. So fanden Ganguly et al 1997 bei 84% der untersuchten Kinder einen extrahepatischen Pfortaderverschluss, Kato et al kamen 2000 zu ähnlichen Ergebnissen (63, 64).

In unserer Studie ist die Verteilung ähnlich.

Während der fünfstündigen Untersuchung war die Blutzuckerkonzentration bei den **Patienten ohne suffizienten Shunt** nach 15, 45, 60, 90, 120, 150, und 300 min signifikant höher als bei den **Patienten mit suffizientem Shunt** und nach 60 min signifikant höher als bei den **Probanden**.

Die **Patienten mit suffizientem Shunt** hatten dagegen nach 0, 15, 45 und 75 min im Vergleich mit den **Patienten ohne suffizienten Shunt** eine signifikant erhöhte Insulinkonzentration.

In allen drei Gruppen war der Verlauf der C-Peptidkonzentration im Untersuchungszeitraum gleich, so dass Unterschiede bei der Insulinproduktion ausgeschlossen werden können.

Bei der prähepatischen portalen Hypertension ist der physiologische Weg des Insulins durch die Pfortader gestört.

Lewis et al verglichen die Insulinwirkung bei portalvenöser Sekretion mit peripherer Insulingabe. Hier zeigte sich eine höhere Insulinkonzentration bei der peripheren Gabe durch die fehlende first pass extraction des Insulins bei portaler Sekretion. Ebenso war bei der peripheren Insulingabe die GH-Konzentration erhöht (65).

Shishko et al verglichen beim insulinabhängigen Diabetiker die Wirkung von peripherer Insulininfusion mit der portalvenösen Insulingabe. Hier fanden sich in beiden Gruppen nach der Behandlung deutlich niedrigere Konzentrationen von Lactat, Pyruvat, Alanine, Cortisol und Growth Hormon, jedoch normalisierten sich die Werte nur in der portalvenösen Gruppe (66).

Carpentier et al verglichen 2001 pankreastransplantierte Patienten. Bei einer Gruppe war die Pankreasvene mit dem Portalsystem anastomosiert, in der anderen Gruppe war eine zentrale Anastomose angelegt worden. Die Patienten mit zentraler Anastomose hatten eine zweifach erhöhte Insulinkonzentration als die mit einer Anastomose in das Portalsystem. Außerdem entwickelte sich eine periphere Insulinresistenz (67).

Diese Ergebnisse beim insulinpflichtigen Diabetiker und bei den transplantierten Patienten mit zentraler Anastomosierung der Pankreasvene sind durchaus auf Patienten mit einer prähepatisch bedingten portalen Hypertension übertragbar, denn in beiden Fällen gelangt das Insulin nicht primär in ausreichender Menge über die Pfortader in die Leber.

Beim Diabetiker wird das Insulin subcutan injiziert und gelangt so gleich in den großen Kreislauf, bei der prähepatischen portalen Hypertension gelangt das Insulin unter Umgehung der Pfortader und der Leber in den Kreislauf.

In beiden Fällen fehlt die wichtige erste Passage durch die Leber, wo ca. die Hälfte des Insulins verbraucht wird (51, 68).

Der Muskel nimmt unter Einwirkung von Insulin Glucose aus dem Serum auf und kann es in Glykogen umwandeln. Da das Muskelgewebe keine Glucose-6-Phosphatase enthält, kann es diese nicht in Glucose umwandeln und in das Serum abgeben (69).

Eine mögliche Ursache für die erhöhte Blutzuckerkonzentration der Patienten ohne suffizienten Shunt wäre eine verminderte Wirkung des Insulins in der Peripherie.

Bei der Leberzirrhose entwickelt sich in ca. 20 % ein manifester Diabetes, der als Leberdiabetes als komplett erworben gilt. Dabei handelt es sich um einen kontinuierlichen Prozess, der bei zunächst nicht gestörter Glucosetoleranz mit einer erheblichen peripheren Insulinresistenz beginnt (70). Untersuchungen von Petrides et al 1991 (71) zeigen, dass auch allein die portale Hypertension ohne Zirrhose zu einer peripheren Verminderung der Insulinwirkung führt. Letzteres jedoch ohne die hemmende Wirkung des Insulins auf die Glucosefreisetzung der Leber zu beeinflussen.

Bei beiden Patientengruppen fanden wir im Vergleich zu den Probanden signifikant niedrigere IGF-1 Konzentrationen.

Die GH Konzentrationen der Patienten mit suffizientem Shunt waren zu Untersuchungsbeginn und nach Glucosebelastung signifikant höher als die der Patienten ohne suffizienten Shunt, nach Glucosebelastung auch signifikant höher als bei den Probanden.

Menon et al untersuchten 2005 in einer prospektiven Studie 30 Kinder mit einer extrahepatischen portalen Hypertension. Sie fanden bei Kindern, die sich von 1999-2002 einer Shuntanlage unterzogen hatten postoperativ einen signifikanten Anstieg des GH-Spiegels (72).

Chronische Lebererkrankungen sind nach Untersuchungen von Holt et al assoziiert mit GH Resistenz. Sie fanden hohe Konzentrationen von zirkulierendem GH und eine verminderte IGF-1 Konzentration. Die GH Resistenz beginnt schon in einem frühen Stadium der Lebererkrankung und verschlechtert sich mit Progression der Erkrankung (73).

Jeffcoat untersuchte 2002 die Folgen einer GH Behandlung. Er fand erhöhte Konzentrationen von Insulin, Insulinresistenz und eine gestörte Glucosetoleranz bis hin zum manifesten Diabetes mellitus (74).

GH und IGF-I spielen eine große Rolle bei der Glucosehomöostase. Hohe Konzentrationen des GH führen zu einer peripheren Insulinresistenz, die durch IGF-1 wieder antagonisiert werden kann (75).

Yakar et al untersuchten die Folgen eines IGF-1 Mangel an Mäusen (75% reduziertes zirkulierendes IGF-1). Die Versuchstiere zeigten einen gestörten Glucoseabbau nach Insulininfusion und eine deutlich erhöhte Insulinkonzentration im Serum. An der Muskulatur zeigte sich eine verminderte Antwort am Insulinrezeptor. Nach Behandlung mit IGF-1 verbesserte sich die Insulinsensitivität am Muskel und der Insulinspiegel konnte gesenkt werden. Es zeigt sich also die Bedeutung des zirkulierenden IGF-1 für die Glucosehomeostase (76).

Bei der Entwicklung der GH Resistenz und der daraus resultierenden peripheren Insulinresistenz

ist die gestörte portale Insulinsekretion von entscheidender Bedeutung.

IGF-1 liegt zum Teil an ein Bindungsprotein IGFBP-1 gebunden vor. Dieses Protein wird ebenso wie IGF-1 in der Leber synthetisiert.

Nur das ungebundene IGF-1 hat eine biologische Aktivität am Muskelrezeptor. Insulin hemmt die Synthese des IGFBP-1 in der Leber und erhöht damit das freie IGF-1(77).

Auch Patricia et al beschreiben 1996 die Abhängigkeit der IGF-1 Antwort auf die GH Ausschüttung von der Konzentration vom portalen Insulin (78).

Bei der extrahepatischen portalen Hypertension existiert also eine portale Minderversorgung der Leber mit Insulin. Dadurch wird das GH-Signal nicht mit einer ausreichenden IGF-1 Ausschüttung beantwortet. Das negative Feedback der IGF-1 Konzentration auf die GH Sekretion ist dadurch gestört, die GH-Konzentration ist erhöht. Diese hat einen entscheidenden Anteil an der Entstehung einer peripheren Insulinresistenz.

Mit großer Wahrscheinlichkeit ist also eine periphere Insulinresistenz die Ursache für die erhöhte Blutzuckerkonzentration in der Gruppe der Patienten ohne suffizienten Shunt.

Die Patienten in der Gruppe mit suffizientem Shunt zeigen normale Blutzuckerkonzentrationen und eine Hyperinsulinämie.

Beim ersten "Durchlauf" des Insulins extrahiert die Leber 40-60% Insulin (79). Auch wenn der Blutfluss durch die Leber bei der extrahepatisch bedingten portalen Hypertension stark vermindert ist, ist jedoch ein portaler Blutfluss vorhanden. Socha et al untersuchten den portalen Blutfluss bei 59 Kindern mit prähepatischem Block und portaler Hypertension. Sie fanden ein Verhältnis des portalen Blutflusses zur Gesamtdurchblutung der Leber von 22%, gegenüber 57% in der Kontrollgruppe (80).

Die Ursache der Hyperinsulinämie muss also in den veränderten Strömungsverhältnissen nach der Shuntanlage zu suchen sein.

Allen Shunts ist eine Drucksenkung im portalen Gefäßsystem gemeinsam. Gleichzeitig wird ein großer Teil des Blutes an der Leber vorbeigeleitet.

Stefankova et al haben 2002 22 Patienten vor und nach Anlage eines transjugulären portosystemischen Shunts untersucht. Kurz nach Anlage des TIPS kam es zu einem Anstieg der

Insulinkonzentration. Die C-Peptidkonzentration blieb unverändert (81).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Williamson et al. Sie legten bei Ratten porto-cavale Umgehungskreisläufe an. Danach kam es zu einer Hyperinsulinämie und Insulinresistenz (82).

Miles et al anastomosierten die Pankreasvene bei Hunden mit der Vena cava und erzeugten hierbei eine Hyperinsulinämie. Die Aktivität am Insulinrezeptor der Muskulatur war deutlich vermindert (83).

Durch die fehlende first pass Extraktion des Insulins in der Leber kommt es nach Schaffung eines Umgehungskreislaufes zu einer Hyperinsulinämie. Diese gestattet den Patienten mit suffizientem portosystemischen Shunt trotz der peripheren Insulinresistenz eine normale Blutzuckerkonzentration im Serum zu halten (84, 68).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es bei jugendlichen Patienten mit einer portalen Hypertension bei prähepatischem Block zu Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel kommt. Ursächlich scheint der unphysiologische Weg des Insulins unter Umgehung der Pfortader zu sein und damit der fehlende oder zumindest deutlich verminderte primäre Durchfluss des Insulins durch die Leber.

Hierdurch kommt es schon frühzeitig zu einer Insulinresistenz, die sich durch die mangelnde IGF-1 Antwort auf die GH-Sekretion und auf das gestörte negative Feedback der GH-IGF-1 Achse erklären lässt.

Die Patienten mit funktionierendem Shunt können die periphere Insulinresistenz durch eine Hyperinsulinämie ausgleichen, da bei ihnen die first-pass-extraction bei den durch den Shunt veränderten Strömungsverhältnissen fehlt oder zumindest deutlich vermindert ist.

Unter günstigen Voraussetzungen können die physiologischen Strömungsverhältnisse zum Beispiel durch einen mesentericoportalen Rex-Shunt wiederhergestellt und damit auch die Ausbildung eines Diabetes mellitus vermieden werden.

Medikamentös könnte eine Behandlung mit IGF-1 der peripheren Insulinresistenz entgegenwirken (76, 78).

Yuse et al fanden 2004 nach Untersuchungen an 19 Kindern mit portaler Hypertension signifikant niedrigere IGF-1 Werte im Vergleich zu den Probanden. Klinische Manifestationen im Längenwachstum waren nicht zu verzeichnen. (85)

Die Patienten wurden 2006 schriftlich zu ihrem Gesundheitszustand befragt.

Die Rückantwort der Patientenbefragung zur somatischen und psychischen Befindlichkeit 15 Jahre nach den durchgeführten Datenerhebungen zum Kohlenhydratstoffwechsel war schlecht (41%). Sechs von sieben Patienten gaben keine Probleme im KH-Stoffwechsel im 3. und 4. Lebensdezenium an. Ein Patient gab eine familiäre diabetische Stoffwechsellage an.

Trotz des frühkindlichen Handycaps und unterschiedlichster therapeutischer Maßnahmen (mit und ohne funktionierenden Shunt; konservativ) scheint sich die Lebensqualität von Menschen mit prähepatischem Block im Altersgang nicht von der gesunden Population zu unterscheiden.

Unter Einschränkung der kleinen Fallzahl scheint für den einzelnen Patienten jede therapeutische Maßnahme eine individuelle interdisziplinäre Entscheidung zu sein.

8. Zusammenfassung

Der Zusammenhang zwischen chronischen Lebererkrankungen und einer gestörten Glucosetoleranz bis hin zum manifesten Diabetes mellitus im Erwachsenenalter ist bekannt.

Ähnliche Veränderungen bei Patienten mit einer portalen Hypertension aufgrund eines frühkindlichen prähepatischen Blockes und nachfolgend durchgeführter Shunt-Operation sind bisher nicht untersucht worden.

Für die Planung und Optimierung der Behandlung dieser Patienten im Jugend- und Erwachsenenalter im hepatologischen Dispensaire erschien es uns sinnvoll zu prüfen, ob auch hier Störungen im Glucosestoffwechsel vorliegen und welche Pathogenese diesen möglichen Veränderungen zugrunde liegt.

Wir untersuchten in einer prospektiven Studie das Verhalten von Blutzucker, Insulin, C-Peptid, GH und IGF-1 im Serum vor und nach einer definierten Testmahlzeit.

Zum Untersuchungszeitpunkt war bei 12 Patienten ein funktionierender Shunt nachweisbar (Patientengruppe mit suffizientem Shunt).

Zwei Patienten mit nicht funktionstüchtigen portosystemischen Anastomosen und drei Patienten ohne Shuntoperation wurden zur Patientengruppe ohne suffizienten Shunt zusammengefasst.

Die Vergleichsgruppe bestand aus fünf gesunden Probanden im Alter von 24 bis 27 Jahren.

Nach der Einnahme der Testmahlzeit wurden in regelmäßigen Abständen Blutzucker-, Insulin- und C-Peptid Konzentration im Serum, am Testende noch zusätzlich die GH und IGF-I Konzentration untersucht.

Während der fünfstündigen Untersuchung war die Blutzuckerkonzentration bei den **Patienten ohne suffizienten Shunt** nach 15, 45, 60, 90, 120, 150, und 300 min signifikant höher als bei den **Patienten mit suffizientem Shunt** und nach 60 min signifikant höher als bei den **Probanden**.

Die **Patienten mit suffizientem Shunt** hatten dagegen nach 0, 15, 45 und 75 min im Vergleich mit den **Patienten ohne suffizienten Shunt** eine signifikant erhöhte Insulinkonzentration.

In allen drei Gruppen war der Verlauf der C-Peptidkonzentration im Untersuchungszeitraum gleich, so dass Unterschiede bei der Insulinproduktion ausgeschlossen werden können.

Eine mögliche Ursache für die erhöhte Blutzuckerkonzentration der Patienten ohne suffizienten Shunt wäre eine verminderte Wirkung des Insulins in der Peripherie.

Bei beiden Patientengruppen fanden wir im Vergleich zu den Probanden signifikant niedrigere IGF-1 Konzentrationen. Die GH Konzentrationen der Patienten mit suffizientem Shunt waren zu Untersuchungsbeginn und nach Glucosebelastung signifikant höher als die der Patienten ohne suffizienten Shunt, nach Glucosebelastung auch signifikant höher als bei den Probanden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es bei jugendlichen Patienten mit einer portalen Hypertension bei prähepatischem Block und mit funktionierendem Shunt zu Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel kommt.

Ursächlich scheint der unphysiologische Weg des Insulins unter Umgehung der Pfortader zu sein und damit der fehlende oder zumindest deutlich verminderte primäre Durchfluss des Insulins durch die Leber. Hierdurch kommt es schon frühzeitig zu einer Insulinresistenz, die sich durch die mangelnde IGF-1 Antwort auf die GH-Sekretion und auf das gestörte negative Feedback der GH-IGF-1 Achse erklären lässt. Patienten mit funktionierendem Shunt können die periphere Insulinresistenz durch eine Hyperinsulinämie ausgleichen, da bei ihnen die first-pass-extraction bei den durch den Shunt veränderten Strömungsverhältnissen fehlt oder zumindest deutlich vermindert ist.

Die Lebensqualität von Patienten mit frühkindlicher portaler Hypertension bei prähepatischem Block scheint sich im 3.-4. Dezenium mit und ohne operative therapeutische Maßnahmen nicht von der Normalpopulation zu unterscheiden.

9. Literatur

1. Wiest R, Lock G, Schölmerich J. Die portale Hypertension. *Der Internist* 2000; 41: 1077–1095
2. Ewerbeck M. Über den Pfortaderhochdruck bei Kindern. *Z. Kinderchir.* 1965; 2:441-446
3. Gurakan F, Eren M, Kocak N, Yuce A, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in children; etiology and long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:368-72
4. Shmueli E, Record C O, Alberti KG. Liver disease, carbohydrate metabolism and diabetes. *Clin. Endocrinol and Metabol.* 1992; 6: 719-743
5. Czygan P, Seitz H. Äthiologie und Pathogenese der intrahepatischen portalen Hypertension. *Chir.Gastroenterologie mit interdisz. Gesprächen.* 1985; 27-34
6. Nolte W, Hartmann H et al. Portale Hypertension – Pathophysiologie und Therapieansätze. *Z.Gastroenterol* 1994; 32:447-459
7. Sherlock S.Extrahepatic portal venous hypertension in adults. *Clinics in Gastroenterology.* 1985; Vol.14 No 1:1-19
8. Löffler G, Petrides P E, Weiss L, Harper H A. *Physiologische Chemie.* Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1979
9. Kroiss A, Neumayr A. Hämodynamik der portalen Hypertension *Chir. Gastroenterol. mit interdisz. Gesprächen.* 1985: 15-26
10. Groszmann RJ, de Franchis R (1999) Portal Hypertension. Schiff E, Madrey W, Sorel JB (eds.) *Diseases of the Liver*, 8th edn, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia
11. Nolte W, Hartmann H et al. Portale Hypertension – Pathophysiologie und Therapieansätze *Z.Gastroenterol* 1994;32:447-459
12. Cario W R. Die portale Hypertension im Kindesalter G.Thieme Verlag Leipzig 1984
13. Fiehring CH, *Pädiatrische Gastroenterologie* Verlag Volk und Gesundheit, Leipzig 1987:79-80
14. Stenger Anya-Maria, Malago M, Nolkemper D, Broelsch CE, Burdelski M, Rogiers X. Mesentericoportaler Rex-Shunt als Therapiekonzept bei Pfortaderthrombose des Kindes. *Chirurg* 1999; 70:476-479
15. Otting U, Hellmann Carla et al. Sklerosierungstherapie von Ösophagusvarizen bei Kindern mit portaler Hypertension *Pädiat. Praxis.* 1999; 56:49-56

16. Butzow GH, Rammoser H. Medikamentöse Therapie des Pfortaderhochdrucks. *Med. Klin.* 79 1984; Nr.5: 144-147
17. De Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension *Semin Liver Dis* 1999; 19:439–455
18. Shiffman ML, Jeffers L, Hoofnagle JH, Tralka TS. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of portal hypertension and its complications. *Hepatology* 1995; 22: 1591
19. Villanueva C, Minana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med (United States)* Aug 30 2001; 345(9) :647-55
20. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19:475–505
21. Häring, R. Portale Hypertension interdisziplinär: Stellenwert der portosystemischen Shuntoperationen. *Zentralbl Chir* 1995; 120:95-102
22. Rikkens LF, Jin G. Surgical management of acute variceal hemorrhage. *World J Surg* 1994; 18: 193-199
23. Knechtle SJ, Kalayoglu M, D'Alessandro AM et al. Portal hypertension: surgical management in the 1990s. *Surgery* 1994; 116: 687-693
24. Doermer A, Ungeheuer E. Portale Hypertension – Ösophagusvarizen: Shuntoperationen *Fortschr. Med.* 1987; 105 JG Nr.9: 171-174
25. Wolff M, Kalff JC, Texto J, Hirner A. Portosystemische Shuntchirurgie und transjugulärer intrahepatischer Stent (TIPS) in Deutschland. Ergebnisse einer Umfrage. *Chirurg* 1999; 70: 447-452
26. Fleig W. ChiPs oder TIPS oder gar kein Shunt. *Dt. Ärzteblatt* 1996; 93 (A): 890-892
27. Hirner A, Häring R, Müller A Portosystemischer Not- und Frühshunt: Indikation und Ergebnisse. *Langenbecks Arch Chir* 1990: 377-385 (Suppl II)
28. Hirner A, Wolff, M. Portosystemische Shunt-Chirurgie wegen Ösophagusvarizenblutung *Deutsches Ärzteblatt* 93, 1996 ;14: A-893 / B-745 / C-697
29. Sarfeh J, Rypins EB. Partial versus total portacaval shunt in alcoholic cirrhosis. *Ann Surg* 1994; 219: 353-361
30. Paquet KJ, Mercado MA, Gad HA. Surgical procedures for bleeding esophagogastric varices when sclerotherapy fails: a prospective study. *Am J Surg* 1990; 160: 43-47

31. Henderson JM, Warren WD, Millikan WJ, Galloway JR, Kawasaki S, Kutner MH
Distal splenorenal shunt with splenopancreatic disconnection. *Ann Surg* 1989; 210: 332-341
32. Lacy AM, Navasa M, Gilibert R et al. Long term effects of distal splenorenal shunt on hepatic hemodynamics and liver function in patients with cirrhosis: importance of reversal of portal blood flow. *Hepatology* 1992; 15: 616-622
33. Maroske D. Ösophagusvaricenblutung: Indikationen zu Venensperroperationen. *Therapiewoche* 1986; 36, 10:1021-1025
34. McCormick PA, Dick R, Panagou EB, Chin JK, et al. Emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent shunting as salvage treatment for uncontrolled variceal bleeding. *Br J Surg* 1994; 81: 1324
35. Rössle M. Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS). Indikationen und Ergebnisse. Leitlinien der GASL und der DGVS. *Z Gastroenterol* 1997; 35: 505
36. Richter GM, Roeren T, Brado M, Theilmann L, et al. Portale Hypertension und percutan transjugulär angelegte portosystemische Stent-Shunts (TIPS). *Chirurg* 1995; 66: 555
37. Grandt D, Sauerbruch T, Fleig W, Rössle M. Therapie der portalen Hypertension- Stellenwert des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts. *Dtsch Arztebl* 2004; 101:A 416–428
38. Häring R, Zilch H. *Lehrbuch der Chirurgie* Walter de Gruyter Verlag Berlin New York 1988
39. Heberer G, Köle W, Tscherne H. *Chirurgie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1986
40. Grace ND. TIPS: the long and the short of it. *Gastroenterology* 1997; 112: 1040
41. Selim N, Fendley MJ, Boyer TD, Galloway JR, Branum GD. Conversion of failed transjugular intrahepatic portosystemic shunt to distal splenorenal shunt in patients with Child. A or B cirrhosis. *Ann Surg* 1998; 227: 600
42. Hirner A, Häring R. Indikation zur Shunt-Operation *Therapiewoche* 1986; 36:1031-1036
43. Jalan R, Redhead DN, Hayes PC. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in the treatment of variceal hemorrhage. *Br J Surg* 1995;82: 1158
44. Jalan R, John TG, Redhead DN, Garden OJ, et al. A comparative study of emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt and esophageal transection in the management of uncontrolled variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1932

45. Bambini DA, Superina R, Almond PS, et al. Experience with the Rex shunt (mesenterico-left portal bypass) in children with extrahepatic portal hypertension. *J Pediatr Surg (United States)*, 2000; 35(1): p13-8; discussion 18-9
46. De Ville de Goyet J, Alberti D, Falchetti D, et al. Treatment of extrahepatic portal hypertension in children by mesenteric-to-left portal vein bypass: a new physiological procedure. *Eur J Surg (Norway)*, Aug 1999; 165(8): p777-81
47. Ewaga H, Keeffe EB, Dort J, Concepcion W, Esquivel CO. Liver transplantation for uncontrollable variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1823–1826
48. Böker KHW, Oldhafer K. Lebertransplantation. Indikation, Ergebnisse, Vor- und Nachsorge. *Internist* 1996; 37:250–263
49. Burdelski M. Liver transplantation in metabolic diseases: current status. *Pediatr Transplant (Denmark)*, Oct 2002; 6(5):361-3
50. Henderson JM, Gilmore GT, Hooks MA, et al. Selective shunt in the management of variceal bleeding in the era of liver transplantation. *Ann Surg* 1992; 216:248–255
51. Dancygier *Klinische Hepatologie* Springer Verlag Berlin 2003
52. Sturmvoll M, Chintalapudi U, Perriello G, Welle S, Gutierrez O, Gerich J. Uptake and release of glucose by the human kidney: postabsorptive rates and responses to epinephrine. *J. Clin. Invest* 1995 ; 96: 2528-2533
53. Pozefsky T, Tancredi RG, Moxley RT, et al. Metabolism of forearm tissues in man. Studies with glucagon. *Diabetes (United States)*, Feb 1976; 25(2):128-35
54. Froesch ER, Zapf J. Insulin-like growth factors and insulin: comparative aspects. *Diabetologia (Germany, West)*, Aug 1985; 28(8) :485-93
55. Kreutzgier T. *Biochemie* Urban & Fischer. 1990
56. Froesch ER, Guler HP, Schmid C, et al. Insulin-like growth factors (IGF I and IGF II) and diabetes. *Ther Umsch (Switzerland)*, Jan 1990; 47(1): 8-14
57. Guler HP, Zapf J, Froesch ER. Short-term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. *N Engl J Med (United States)*, Jul 16 1987; 317(3):137-40
58. Weimann E, Kiess W. [Principles and clinical significance of insulin-like growth factors/somatomedins. *Klin Wochenschr (Germany)*, Oct 17 1990; 68(20) :985-1002
59. Guler HP, Zapf J, Froesch ER. Short-term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. *N Engl J Med (United States)*, Jul 16 1987; 317(3):137-40

60. Froesch ER, Guler HP, Schmid C, et al. Insulin-like growth factors (IGF I and IGF II) and diabetes]. *Ther Umsch (Switzerland)*, Jan 1990; 47(1):8-14
61. Petrides AS, Riely CA, De Fronzo RA. Insulin resistance in noncirrhotic idiopathic portal hypertension. *Gastroenterology (United States)*, Jan 1991; 100(1) :245-51
62. Shmueli E, Record CO, Alberti KG. Liver disease, carbohydrate metabolism and diabetes. *Baillieres Clin Endocrinol Metab (England)*, Oct 1992; 6(4) :719-43
63. Ganguly S, Dasgupta J, Das AS, et al. Study of portal hypertension in children with special reference to sclerotherapy. *Trop Gastroenterol (India)*, Jul-Sep 1997; 18(3) :119-21
64. Kato T, Romero R, Koutouby R, et al. Portosystemic shunting in children during the era of endoscopic therapy: improved postoperative growth parameters. *J Pediatr Gastroenterol Nutr (United States)*, Apr 2000; 30(4) :419-25
65. Lewis GF, Carpentier A, Bilinski D, Giacca A, Counterregulatory response to hypoglycemia differs according to the insulin delivery route, but does not affect glucose production in normal humans. Vranic M *JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM*; 1999; 84; 3: 1037-46;
66. Shishko PI, Kovalev PA, Goncharov VG, et al. Comparison of peripheral and portal (via the umbilical vein) routes of insulin infusion in IDDM patients. *Diabetes (United States)*, Sep 1992;41(9):1042-9
67. Carpentier A, Patterson BW, Uffelman KD, et al. The effect of systemic versus portal insulin delivery in pancreas transplantation on insulin action and VLDL metabolism. *Diabetes (United States)*, Jun 2001; 50(6) :1402-13
68. Ohnishi K, Mishima A, Takashi M, et al. Effects of intra- and extrahepatic portal systemic shunts on insulin metabolism. *Dig Dis Sci (United States)*, Mar 1983; 28(3): 201-6
69. Buczkowska O, Dworzecki E. The role of skeletal muscle in the regulation of glucose homeostasis. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2003; 9, 2:3-7
70. Tschöpe. *Leber und Diabetes Vortrag* 1991
71. Petrides AS, Riely CA, DeFronzo RA. Insulin resistance in noncirrhotic idiopathic portal hypertension. *GASTROENTEROLOGY*. 1991; 100; (1):245-51
72. Menon P, Rao KL, Bhattacharya A, et al. Extrahepatic portal hypertension: quality of life and somatic growth after surgery. *Zeitschrift für Kinderchirurgie*, Apr 2005,15 (2); 82-7
73. Holt RI, Jones JS, Baker AJ, et al. The effect of short stature, portal hypertension, and cholestasis on growth hormone resistance in children with liver disease. *J Clin Endocrinol Metab (United States)*, Sep 1999; 84(9) :3277-82

74. Jeffcoate W. Growth hormone therapy and its relationship to insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus: a review of recent evidence. *Drug Saf (New Zealand)*, 2002; 25(3):199-212
75. Holt RI, Simpson HL, Sonksen PH. The role of the growth hormone-insulin-like growth factor axis in glucose homeostasis. *Diabet Med (England)*, Jan 2003; 20(1) :3-15
76. Yakar S, Liu JL, Fernandez AM, et al. Liver-specific igf-1 gene deletion leads to muscle insulin insensitivity. *Diabetes (United States)*, May 2001; 50(5):1110-8
77. Brismar K, Fernqvist-Forbes E, Wahren J, et al. Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and IGF-I in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab (United States)*, Sep 1994; 79(3): 872-8
78. Fainstein Day P, Fagin JA, Vaglio RM, et al. Growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in adult insulin-dependent diabetic patients: evidence for central hypersensitivity to growth hormone-releasing hormone and peripheral resistance to growth hormone. *Horm Metab Res (Germany)*, Dec 1998; 30(12) :737-42
79. Ferrannini E, Wahren J, Faber OK et al. Splanchnic and renal metabolism of insulin in human subjects: A dose response study. *Am J Physiology* 1983; 244: E517-E527.
80. Socha J, Ryzko J, Wroblewska M, et al. Evaluation of the liver blood flow in the children with portal hypertension. *Mater Med Pol (Poland)*, Oct-Dec 1991; 23(4) :263-6
81. Stefankova J, Safka V, Fejfar T, et al. Effect of transjugular portosystemic shunt on insulin resistance. *Vnitr Lek (Czech Republic)*, Nov 2002; 48(11) :1017-24
82. Williamson MP, Behme MT, Dupre J, et al. Rats with portal-caval vein transposition show hyperinsulinemia and insulin resistance. *Metabolism (United States)*, Jan 1996; 45(1) :120-5
83. Miles PD, Li S, Hart M, et al. Mechanisms of insulin resistance in experimental hyperinsulinemic dogs. *J Clin Invest (United States)*, Jan 1 1998; 101(1) :202-11
84. Petrides AS, Riely CA, De Fronzo RA. Insulin resistance in noncirrhotic idiopathic portal hypertension. *Gastroenterology* 1991 Jan;100(1):245-51
85. Yuse-Gabriel CM; Shneider BL; Daum F; et al. Sex steroid hormones, growth and puberty in children with portal hypertension. *JPEM*, Apr 2004; 17 (4): 607-13

10. Anhang

Blutzucker mmol/l

	BZ 0	BZ 1	BZ 2	BZ 3	BZ 4	BZ 5	BZ 6	BZ 7	BZ 8	BZ 9	BZ 10	BZ 11	BZ 12	BZ 13
Gruppe 3														
	3,4	3,9	2,9	4,5	3,9	4,1	4,2	3,3	3,4	3,4	2,6	3,7	3,3	1,7
	1,6	3,3	3,2	2,3	2,2	2,7	2,9	2,0	2,0	2,0	2,3	2,6	3,0	3,2
	4,8	5,4	6,9	3,9	3,8	5,4	4,8	4,6	4,9	4,5	4,0	2,6	4,2	3,9
	2,5	3,7	3,8	3,5	2,2	2,1	2,7	2,2	2,8	3,2	2,8	2,5	3,2	2,9
	3,5	4,3	3,5	3,1	3,0	5,7	2,6	4,1	3,1	3,1	4,0	3,7	3,2	1,7
Gruppe 1														
01	3,7	4,0	4,1	4,3	4,2	3,6	3,5	3,7	3,7	3,7	2,9	3,1	3,1	2,7
02	3,3	3,1	3,5	3,0	3,3	2,7	2,9	3,2	3,5	2,6	2,7	3,0	3,9	2,3
03	3,7	4,0	4,1	4,3	4,2	3,6	3,5	3,7	3,7	3,7	2,9	3,1	3,1	2,7
04	3,8	2,5	3,3	4,7	3,3	1,2	2,5	3,4	3,5	2,0	2,5	2,7	2,3	3,4
05	3,3	4,1	5,1	3,9	4,6	5,3	3,6	3,5	3,0	3,3	2,3	3,7	1,4	3,0
06	4,6	3,5	5,5	6,7	6,2	4,0	3,5	4,7	4,9	3,8	3,4	3,1	3,7	2,1
07	3,6	5,8	3,3	3,2	3,2	3,5	4,3	3,6	2,7	2,2	3,1	2,3	2,7	2,3
08	3,9	4,3	4,8	4,9	6,2	6,0	3,6	3,7	2,9	5,9	3,1	3,8	3,6	3,4
09	4,1	5,2	4,1	3,0	4,3	3,4	4,5	3,4	5,1	5,0	2,3	3,1	3,3	2,1
10	3,7	4,0	4,1	4,3	4,2	3,6	3,5	3,7	3,7	3,7	2,9	3,1	3,1	2,7
11	2,8	3,2	3,8	4,4	3,1	2,3	2,3	3,8	3,4	4,6	3,2	3,1	2,7	2,4
12	4,1	3,9	3,6	4,5	3,3	3,8	4,0	4,2	4,4	3,5	3,3	3,5	4,3	3,7
Gruppe 2														
13	5,0	5,0	5,0	6,7	6,7	5,6	5,5	5,1	5,4	4,9	3,3	4,2	4,7	4,7
14	3,7	5,0	7,5	8,7	8,4	8,8	7,8	6,5	7,9	6,8	3,9	6,5	7,8	6,1
15	6,8	4,5	5,1	6,7	6,4	4,0	4,3	4,2	4,1	3,6	3,1	3,3	2,5	3,7
16	4,4	5,5	2,5	4,8	5,3	3,9	4,5	4,5	4,1	4,2	2,9	2,7	3,8	4,2
17	5,0	5,0	5,0	6,7	6,7	5,6	5,5	5,1	5,4	4,9	3,3	4,2	4,7	4,7

Insulin $\mu\text{IF/ml}$

	Insulin 0	Insulin 1	Insulin 2	Insulin 3	Insulin 4	Insulin 5	Insulin 6	Insulin 7	Insulin 8	Insulin 9	Insulin 10	Insulin 11	Insulin 12	Insulin 13
Gruppe 3														
	16,9	63,1	72,6	69,5	60,8	39,2	40,3	21,8	26,9	14,7	13,5	10,5	8,1	8,3
	13,3	38,7	74,0	47,8	39,4	44,0	50,9	43,5	34,5	17,9	12,7	11,2	10,8	11,9
	13,9	91,1	97,8	24,0	21,1	49,7	31,0	43,2	36,3	26,4	14,2	11,5	9,1	11,2
	10,5	26,7	54,9	27,3	20,2	23,0	36,9	21,0	19,6	12,1	9,6	13,7	9,8	6,5
	26,5	102,1	94,7	55,1	53,2	87,9	53,0	70,5	64,5	25,3	46,2	55,2	78,4	36,9
Gruppe 1														
01	12,6	6,3	14,7	149,4	36,2	121,7	82,0	10,0	68,3	14,2	12,2	26,2	24,9	10,2
02	13,8	50,4	85,0	149,4	107,4	121,7	35,0	37,9	57,2	35,0	29,8	40,2	27,8	22,1
03	15,2	99,6	85,0	347,3	325,2	255,1	143,5	49,4	78,1	42,0	32,2	21,3	10,2	16,8
04	10,9	20,4	85,0	149,4	39,9	121,7	82,0	62,6	68,3	20,5	23,5	26,2	6,5	9,0
05	9,3	46,9	89,9	37,8	67,9	106,3	23,9	45,2	54,5	52,2	37,0	38,0	61,1	16,8
06	14,8	18,5	90,7	130,5	182,1	222,8	132,3	117,0	122,7	55,1	27,6	45,3	35,1	18,4
07	15,3	107,3	85,7	80,8	83,7	114,2	126,5	122,3	51,8	35,9	21,1	17,1	12,0	11,6
08	15,4	27,8	53,4	61,0	79,6	62,3	60,7	58,4	22,2	14,5	16,5	7,8	6,2	12,2
09	14,9	52,7	38,4	48,2	44,6	55,6	55,7	45,6	85,8	76,3	21,3	20,2	16,1	17,6
10	14,1	68,1	166,7	360,9		121,7	82,0	62,6	91,2	32,0	11,5	11,4	8,4	10,9
11	20,4	71,7	97,2	123,3	104,8	88,5	81,3	68,6	57,8	36,9	23,5	26,2	59,1	26,1
12	26,1	35,2	128,7	85,9	109,7	69,0	79,4	71,9	61,3	28,1	25,5	34,8	31,6	30,3
Gruppe 2														
13	9,9	27,8	32,9	42,3	35,8	39,5	32,0	14,1	21,8	37,4	17,7	16,2	17,2	8,7
14	13,5	30,4	66,2	81,5	75,7	63,3	74,9	74,6	74,5	33,9	60,4	72,2	58,3	59,9
15	11,2	50,8	88,8	123,0	148,0	115,5	78,1	55,7	58,9	36,8	23,8	23,3	10,7	12,1
16	11,7	32,7	64,3	80,2	95,2	77,6	83,1	59,7	41,1	31,7	50,9	13,8	10,1	11,7
17	10,9	21,7	78,7	58,9	23,8	39,7	25,7	51,2	17,4	29,6	32,7	31,1	36,1	18,0

C-Peptid ng/ml

	C-Peptid 0	C-Peptid 1	C-Peptid 2	C-Peptid 3	C-Peptid 4	C-Peptid 5	C-Peptid 6	C-Peptid 7	C-Peptid 8	C-Peptid 9	C-Peptid 10	C-Peptid 11	C-Peptid 12	C-Peptid 13
Gruppe 3														
	2,4	7,9	8,9	11,3	13,7	10,7	10,8	9,7	8,3	5,1	3,7	3,0	2,6	2,0
	1,6	3,4	8,1	5,4	5,0	4,3	4,9	5,4	3,5	1,9	1,2	0,8	1,0	1,1
	2,5	7,1	8,8	5,8	1,4	6,6	6,0	5,8	6,3	5,1	3,2	2,4	2,7	2,0
	2,3	4,3	8,2	6,1	5,7	7,3	8,0	7,1	4,9	3,1	2,6	2,4	2,2	1,9
	1,7	5,8	5,0	4,9	3,5	4,1	4,4	4,3	5,1	3,5	3,2	3,3	5,0	3,4
Gruppe 1														
01	0,8	0,5	0,7	0,9	1,7	1,7	1,6	0,8	0,8	0,8	0,5	0,3	0,2	0,9
02	1,4	4,1	7,0	7,7	9,2	8,9	6,5	6,1	7,8	6,4	5,5	5,7	4,9	3,5
03	4,8	9,4	16,9	15,8	21,1	19,8	17,5	11,5	9,9	10,4	7,7	4,4	4,0	3,1
04	0,4	0,8	1,6	3,1	3,0	2,8	3,0	1,7	3,0	1,7	1,1	0,8	0,5	0,3
05	1,4	3,1	6,3	4,7	5,8	8,0	4,9	5,9	5,4	6,7	5,9	4,4	4,7	3,5
06	1,4	1,7	7,3	10,7	12,7	12,7	11,4	10,5	10,4	5,9	3,0	4,1	3,4	2,1
07	2,4	7,4	9,0	8,1	8,4	10,1	11,2	9,1	5,9	5,4	3,7	3,0	1,3	1,5
08	1,2	2,9	5,2	6,8	9,4	9,7	8,2	8,5	5,7	3,4	2,5	1,3	1,2	1,0
09	1,7	4,0	5,2	5,6	5,9	7,2	6,5	5,9	6,7	6,8	3,8	2,4	1,9	1,5
10	2,1	6,4	13,8	15,6	17,5	14,0	20,2	17,3	10,9	4,0	3,3	1,7	1,2	1,2
11	1,9	5,2	6,2	7,6	9,8	7,6	7,1	6,5	5,6	9,2	6,4	6,4	5,1	3,3
12	1,8	3,3	4,7	5,5	5,7	4,0		3,6	4,9	2,0	1,6	1,8	1,1	1,6
Gruppe 2														
13	0,9	1,7	2,0	2,8	3,3	2,8	2,7	1,6	2,0	2,9	2,9	1,2	1,0	1,1
14	0,4	1,2	6,1	4,5	4,8	9,0	6,5	7,2	5,2	4,7	6,0	5,0	4,8	4,9
15	1,1	4,9	9,2	10,9	18,0	13,1	10,6	9,4	9,3	6,0	5,0	3,7	2,2	1,5
16	1,3	3,0	4,8	5,6	6,8	6,2	6,2	5,4	4,2	3,2	5,1	1,7	1,2	3,0
17	1,7	4,3	8,4	8,6	4,6	5,9	5,6	6,2	5,2	5,2	4,3	4,9	5,2	4,5

GH μ IE/ml und IGF-1 ng/ml

	IGF-1 0	IGF-1 13	GH 0	GH 13
Gruppe 3				
	154,7	168,7	31,6	4,7
	225,5	217,5	1,0	1,8
	240,3	226,2	1,0	1,0
	207,4	197,9	30,7	5,9
	245,3	243,4	10,4	1,2
Gruppe 1				
01	135,9	122,7	1,0	3,6
02	177,8	181,7	1,5	2,9
03	154,3	135,8	7,6	0,6
04	113,2	108,8	2,8	9,5
05	98,1	85,5	5,2	4,4
06	146,2	149,2	15,9	4,3
07	143,4	139,5	44,2	16,5
08	152,2	162,3	21,4	29,2
09	157,5	153,4	29,8	9,5
10	88,9	86,5	3,9	12,8
11	171,3	171,4	24,4	3,8
12	182,2	176,7	1,2	1,0
Gruppe 2				
13	97,5	108,0	2,2	1,0
14	150,4	136,9	46,1	13,3
15	159,9	157,9	5,7	1,5
16	142,6	134,6	5,3	20,5
17	98,2	78,3	13,6	2,3

Erklärung

„Ich, Schwarz, Elimar, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: **Untersuchungen zum Kohlenhydratstoffwechsel bei Kindern mit portaler Hypertension** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 07.12.2007

Danksagung

Herrn Dr. med. habil. Uwe Otting danke ich für die Überlassung des Themas und für die Betreuung der vorliegenden Arbeit.

Frau Dr. med. Carla Hellmann gilt mein ganz besonderer Dank für die Hilfestellungen, Anregungen und die unendliche Geduld bei der Betreuung, die maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beitrugen.

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

