

Katja Neu
Dr. med.

Die Assoziation der Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum mit dem Ausmaß des Knochenumbaus und der Sekretion der Zytokine Interleukin-1, Interleukin-6 und Transforming-growth-factor- β in menschlichen Knochenmarkkulturen

Geboren am 25. 03. 1970 in Karlsruhe
Reifeprüfung am 10. 05. 1989 in Rheinstetten
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1991 bis SS 1998
Physikum am 24. 03. 1993 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Karlsruhe
Staatsexamen am 05. 05. 1998 an der Universität Freiburg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. J. Pfeilschifter

Die mögliche Beteiligung der Schilddrüsenhormone an der Entstehung einer Osteoporose ist Gegenstand aktueller endokrinologischer Forschung. Es herrscht kein Zweifel daran, daß erhöhte Schilddrüsenwerte mit einem gesteigerten Knochenumbau einhergehen. Ob daraus ein Netto-Verlust an Knochenmasse mit klinisch relevanten Folgen resultiert, bleibt unklar. Wenig ist bisher auch bekannt über den Mechanismus der Wirkungsübermittlung auf den Knochen. In den letzten Jahren wurde anhand von In-vitro-Studien und Tierversuchsmodellen immer deutlicher, daß Zytokine, u.a. Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) und der Transforming-growth-factor- β (TGF- β) an der Beeinflussung des Knochenumbaus durch systemische Hormone beteiligt sind. Wir versuchten durch unsere Untersuchung, den Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonen, Zytokinen und Knochenumbau darzustellen und die Relevanz dieser Beziehungen für den Menschen zu verdeutlichen.

Wir separierten mononukleäre Zellen aus Knochenmark-Aspiraten von 65 weiblichen, knochengesunden Spendern und bestimmten die Zytokine Interleukin-1 β , Interleukin-6 und Transforming-growth-factor- β in Überständen von Kurzzeit-Knochenmarkkulturen. Die Zytokine wurden mit Hilfe von ELISAS gemessen. In den Seren derselben Patientinnen bestimmten wir die Schilddrüsenhormone und die Knochenanbauparameter Osteocalcin und knochenspezifische alkalische Phosphatase. Zudem wurden die Zytokine direkt im

Knochenmark-Plasma bestimmt, um eventuell eine Aussage treffen zu können über die Beziehung der Zytokine in Kulturen und Plasma.

Wir fanden signifikante Korrelationen von freiem Trijodthyronin (fT3) mit Interleukin-1b und Interleukin-6 in den Knochenmarkkulturen und ebenso Korrelationen von Interleukin-1b, Interleukin-6 und dem Transforming-growth-factor- β mit dem Osteoblastenmarker Osteocalcin. Kein Zusammenhang konnte mit der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase gefunden werden. Ebenso fanden wir keine Korrelation zwischen im Knochenmark-Plasma direkt gemessenen Zytokinen und fT3, was wir auf Meßungenauigkeiten der Knochenmark-Plasma-Zytokine am Rande des Meßbereichs zurückführten. Eine signifikante Korrelation konnte nachgewiesen werden zwischen fT3 und Osteocalcin im Serum.

Die Beziehungen von einerseits fT3 zu den Knochenmarkzytokinen und andererseits der Knochenmarkzytokine zu dem Knochenanbaumarker Osteocalcin lassen den folgenden Wirkungsmechanismus möglich erscheinen: von mononukleären Knochenmarkzellen produzierte Zytokine, v.a. Interleukin-1b und Interleukin-6, sind an der Übermittlung der Schilddrüsenhormonwirkung auf den Knochen beteiligt. Sie stimulieren die Knochenresorption, was wiederum die Produktion des Transforming-growth-factors- β anregt. Dadurch wird der Knochenanbau gesteigert, so daß durch die Wirkung der Schilddrüsenhormone der gesamte Knochenumbau erhöht ist. Durch unsere Studie konnte anhand der Korrelationen die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen dargestellt werden, d.h., die bisher anhand von In-vitro-Studien und Tierversuchsmodellen aufgezeigten Beziehungen können auch auf den Menschen übertragen werden. Wichtig ist, daß selbst in der Gruppe der schilddrüsengesunden Patientinnen diese Korrelationen nachweisbar sind. Schon die normale Variabilität der Schilddrüsenhormone scheint also auszureichen, um die Produktion der Zytokine im Knochenmark und damit den Knochenumbau zu beeinflussen.

Unsere Untersuchung zeigt somit, daß die Schilddrüsenfunktion selbst im physiologischen Bereich ein wesentlicher Regulator des menschlichen Knochenumbaus ist und ist vereinbar mit der Hypothese, daß die Wirkung der Schilddrüsenhormone durch verschiedene Zytokine vermittelt wird.