

Josef Zsombor Gal
Dr. med. dent.

Verhalten von neuen Markern des Knochenstoffwechsels („Tartrate –resistant Acid Phosphatase 5b, TRAP 5b“ und „Bone Alkaline Phosphatase, BAP“) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und unterschiedlichen Schweregraden eines Hyperparathyreoidismus

Geboren am 08.11.1972 in Covasna/Siebenbürgen
Reifeprüfung am 18.05.1992 in Östringen, Baden-Württemberg
Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom WS 1992/93 bis SS 1999
Physikum am 03.03.1997 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Staatsexamen am 29.11.1999 an der Universität Heidelberg
Zahnärztliche Approbation am 13.12.1999

Promotionsfach: Labormedizin
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. H. Schmidt-Gayk

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung der Abhängigkeit der Marker des Knochenstoffwechsels vom Ausmaß des HPT bei Dialysepatienten, Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz sowie bei Nierentransplantierten. Ferner sollen die Verläufe der Marker des Knochenstoffwechsels bei Dialysepatienten nach Parathyreoidektomie untersucht werden.

Dabei interessiert besonders der erst seit Mitte des Jahres 2000 verfügbare neue Test zur Quantifizierung der Aktivität der osteoklastenspezifischen sauren Phosphatase des Knochenisoenzyms („Tartrate-resistant Acid Phosphatase 5b, TRAP 5b“):

Ich untersuchte Marker des Knochenstoffwechsels in Abhängigkeit vom Parathormon bei 186 Patienten, davon sind 136 Dialysepatienten, 19 Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz und 31 Patienten nach Nierentransplantation.

Das Vorliegen und Ausmaß eines Hyperparathyreoidismus (HPT) kann relativ gut durch die Bestimmung des intakten Parathormons (iPTH) erkannt werden.

Die Versorgung mit Vitamin D und aktiven D-Metaboliten wurde durch die Messung von 25 (OH)D₃ und 1,25 (OH)₂D₃ beurteilt.

Um den Effekt einer Vitamin-D-Substitution auf den HPT zu erkennen wird über längere Zeit die Serumkonzentration von Parathormon (PTH) betrachtet.

Das Ansprechen des Knochens auf PTH wurde durch die Bestimmung der „Bone-specific alkaline Phosphatase“ (BAP, Quantifizierung der Osteoblastenaktivität) und die Messung der „Tartrate-resistant Acid Phosphatase“ (TRAP 5b, jetzt mit Immunoassay möglich; Quantifizierung der Osteoklastenaktivität) abgeschätzt.

Wird in der Gruppe der Dialysepatienten PTH in Klassen zu 6 pmol/l eingeteilt und als unterste Klasse der Normalbereich 1,2-6,0 pmol/l gewählt, fand ich, dass schon die Klasse PTH 6,1 - 12,0 pmol/l zu einem signifikanten Anstieg der BAP von 9,8 ug/l auf 12,07 ug/l führte ($p < 0,05$, $n_{(PTH1,2..<6,0)}=71$, $n_{(PTH6,0..<12,0)}=73$), der jedoch noch in der Norm lag (normal bis 14 ug/l).

Entsprechend fand ich auch für die TRAP 5b einen Anstieg von 4,07 U/l auf 4,83 U/l, der aber nicht signifikant war ($p=0,09$, $n_{(PTH_{1,2..<6,0})}=73$, $n_{(PTH_{6,0..<12,0})}=80$).

Die Berechnungen der Korrelation zwischen PTH und BAP bei Dialysepatienten zeigte bei PTH-Werten von 12-18 pmol/l, dass keine Korrelation zur BAP bestand ($p=0,11$; Gruppenfallzahl $n=50$). Jedoch bestand ab 18 pmol/l (3-fache der oberen Norm) eine signifikante Korrelation PTH zur BAP ($p<0,05$; Gruppenfallzahl $n=65$) als auch zur TRAP 5b ($p<0,05$; Gruppenfallzahl $n=78$).

Zwischen den 25(OH)D - und PTH-Werten zeigte sich bei Dialysepatienten (Männer und Frauen) eine signifikante aber niedrige inverse Korrelation ($p < 0,05$, $r = -0,17$, $n_{(Gruppenfallzahl)} = 259$). Zwischen 25(OH)D- und BAP- sowie TRAP-Werten dieser Gruppe waren keine signifikanten Korrelationen zu finden. Dahingegen korrelierten die 25(OH)D-Werte signifikant invers mit den TRAP-Werten bei den nierentransplantierten Patienten ($p<0,05$, $r = -0,03$, $n_{(Gruppenfallzahl)} = 62$).

Ansonsten fanden sich in dieser Gruppe keine weiteren signifikanten Korrelationen.

Die Ergebnisse zeigen, dass ein hoher Spiegel an intaktem Parathormon im EDTA-Plasma für einen „high turnover“ spricht, das Ansprechen des Knochens auf PTH variiert bei chronischer Niereninsuffizienz (CNI) beträchtlich von Patient zu Patient, allerdings sollten i-PTH-Werte über 12 pmol/l auch bei Dialysepatienten vermieden werden.

Bei gesteigertem Knochen turnover sollte sorgfältig nach der Ursache gesucht werden, um die richtigen therapeutischen Konsequenzen im Einzelfall zu ziehen. (Intensivierung der Therapie des HPT, Beseitigung von Vitamin-D-Mangel, Hormonsubstitution, Bisphosphonatgabe).

Zur Untersuchung weiterer Einflussfaktoren auf den Knochenstoffwechsel kann ein Östrogenmangel bei postmenopausalen Dialysepatientinnen durch eine Östradiol-Bestimmung, ggf. ergänzt durch BAP und TRAP 5b (stärkerer Anstieg der TRAP 5b als der BAP) dargestellt werden.

Die Ergebnisse der neuen Knochenmarker BAP und TRAP 5b zeigen also, dass es keine scharf begrenzte Schwelle für PTH gibt, ab der der Knochen mit einem gesteigerten Stoffwechsel reagiert.

Für den Verlauf von BAP und TRAP nach Parathyreoidektomie bei Dialysepatienten lässt sich feststellen, dass BAP und TRAP unmittelbar nach PT-X nicht synchron verlaufen, sondern nach initialen unterschiedlichen Anstiegen der beiden Marker (wobei BAP höhere Werte erzielt als TRAP) fallen zunächst TRAP und dann die BAP ab.