

Dorothee Rensing
Dr. med.

Pulsatile und circadiane Sekretion von Wachstumshormon, Parathormon und Knochenmarkern des Typ-I-Kollagen-Stoffwechsels bei postmenopausalen Patientinnen mit Osteoporose und Patientinnen mit degenerativer Wirbelsäulenerkrankung

Geboren am 07.05.1971 in Mosbach
Reifeprüfung am 08.05.1990 in Möckmühl
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990 bis SS 1997
Physikum am 07.09.1992 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 25.11.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Chr. Wüster

Diese Studie untersucht den Zusammenhang pulsatiler, circadianer Sekretionsmuster von Wachstumshormon (GH) und Parathormon (PTH), und ihre Rolle, die sie in der Pathophysiologie der Osteoporose spielen könnten. Als Parameter des Knochenstoffwechsels wurden die 24h-Sekretionskurven von Cross-linked Carboxy-terminalem Telopeptid des Typ-I-Kollagen (ICTP) und Carboxy-terminales Propeptid des Typ-I-Kollagen (PICP) analysiert.

Hierzu wurde ein Kollektiv von sechs postmenopausalen Patientinnen mit Osteoporose (OPO) (Alter 62-88) mit einem Kollektiv von sechs postmenopausalen Frauen mit Osteoarthritis (OA) (Alter 69-81), einer degenerativen Wirbelsäulenerkrankung, die mit vermehrtem Knochenanbau einhergeht, verglichen (der Begriff Osteoarthritis wird in Analogie zu dem englischen Ausdruck ‚osteoarthritis‘ verwendet). Über 24 Stunden wurden in einem Zeitintervall von 20 Minuten Blutproben entnommen. Mittels hochsensitiver Assays wurden in Doppelbestimmungen die GH-, PTH-, ICTP- und PICP-Konzentrationen bestimmt.

Weiterhin wurden von Wachstumshormon gesteuerte Parameter, Insulin-like growth factor-I (IGF-I) und -II (IGF-II), sowie die Bindungsproteine IGFBP-3 und IGFBP-2, untersucht.

Die Auswertung der Datenserien, speziell die Pulsanalyse, wurde mit Hilfe eines mathematisch-statistischen Computeralgorithmus zur Zeitreihen-Analyse, PULSAR, durchgeführt.

Zur Untersuchung der Cosekretion von ICTP und PICP als Parameter für die Knochenresorption und -formation wurde mittels Quotientenbildung der P/I-Index als Ausdruck des circadianen Verlaufs des Knochenumsatzes erstellt.

Unsere Studie zeigt, dass die 24h-Wachstumshormonsekretion in beiden Kollektiven pulsatil verläuft, wobei die Gesamtsekretion, berechnet als Fläche unter der Kurve, mit der Höhe der einzelnen Peaks korreliert ($r=0,94$), nicht jedoch mit der Anzahl oder der Dauer der Pulse. In der Postmenopause sinkt die Wachstumshormonsekretion mit zunehmendem Alter ($r=0,60$). Der größte GH-Peak findet sich in beiden Patientenkollektiven nachts gegen 22.00 Uhr. Ein Unterschied in der Gesamtsekretion findet sich zwischen den Patientinnen mit Osteoporose und Osteoarthritis nicht.

Die Parathormonsekretion verläuft ebenso pulsatil, zeigt jedoch im Gegensatz zur GH-Sekretion, die eine nahe des Detektionslevel des Assays liegende Basallinie und nur einzelne deutlich herausragenden Peaks aufweist, ein anderes Muster mit vielen kleinen Pulsen von niedrigerer Amplitude. Die mittlere Peak-Höhe ist bei den Patientinnen mit Osteoporose signifikant niedriger als in der OA-Gruppe ($p<0,05$); auch die 24h-Gesamtsekretion ist in der OPO-Gruppe kleiner, wenn auch ohne statistische Signifikanz.

Die erniedrigten Parathormon-Spiegel der Osteoporose-Patientinnen (bei gleichen Calcium-Serumkonzentrationen) könnten für eine erhöhte Knochensensitivität gegenüber PTH sprechen.

ICTP ist als Kollagenabbauprodukt ein möglicher Marker für die Knochenresorption. PICP entsteht in einem Verhältnis von 1:1 bei der Kollagen-Typ-I-Synthese und stellt somit einen guten Marker für den Knochenanbau dar. Beide Marker werden in einem circadianen Rhythmus sezerniert. ICTP, als Repräsentant des Knochenabbaus, zeigt in beiden Kollektiven einen deutlichen nächtlichen Resorptionsanstieg, und auch die Knochenformation ist sowohl in der OPO als auch der OA-Gruppe nachts erhöht.

Die 24h-Gesamtsekretion beider Marker ist in der Gruppe der Osteoporose-Patientinnen höher als beim Vergleichskollektiv der Frauen mit Osteoarthritis, jedoch ist dieser Unterschied nur bei PICP statistisch signifikant ($p<0,025$).

Daraus kann man schließen, dass die Patientinnen mit Osteoporose in unserem Kollektiv einen höheren Knochenumsatz aufweisen als die gleichaltrigen Patientinnen mit Osteoarthritis.

Beim Vergleich der Cosekretion der vier untersuchten Parameter lassen sich zeitliche Zusammenhänge feststellen. So zeigt sich bei 5 von 6 OPO-Patientinnen im Schnitt 2,0 bis 3,6 Stunden nach dem größten, bzw. zweitgrößten GH-Peak eine Umkehr der Knochenumbaudynamik hin zu einer vermehrten Resorption, bei den OA-Patientinnen tritt das Überwiegen des Knochenabbaus in 5 von 6 Fällen 3,3-6,0 Stunden nach dem GH-Maximum auf. Auch hier könnte ein Hinweis auf ein stärkeres oder schnelleres Ansprechen der Osteoporose-Patientinnen auf hormonelle Stimuli liegen.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass die untersuchten Parameter GH, PTH, ICTP und PICP deutlich einem circadianen Rhythmus unterliegen. GH und PTH werden zusätzlich in pulsatiler Form sezerniert. Die größten GH-Pulse, moduliert durch die Peak-Höhe, scheinen der Triggermechanismus für die Entfaltung der Hormonwirkung zu sein.

Aufgrund der Betrachtung der Cosekretion der untersuchten Hormone und der Marker für den Knochenumbau ergibt sich die Hypothese einer erhöhten Sensitivität der Patientinnen mit Osteoporose gegenüber GH und PTH.

Die Hypothese, dass die niedrigeren IGF-I- und IGF-II-Serumkonzentrationen bei Osteoporose-Patientinnen gegenüber Patientinnen mit Osteoarthrose eine Ursache in einer erniedrigten oder veränderten 24h-Wachstumshormonsekretion haben, konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden.