

Birthe Furthmann, geb. Meyer-Lüerßen
Dr. med.

Knochenabbaumarker im Urin (Pyridinium-Crosslinks, Kollagen I N- und C-Telozeptid) bei prämenopausalen und postmenopausalen Frauen mit und ohne Hormonsubstitution

Geboren am 03.09.1975 in Frankfurt am Main
Reifeprüfung am 19.06.1995 in Köln
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/1996 bis WS 2001/2002
Physikum am 10.09.1997 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 28.11.2001 an der Universität Heidelberg

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

Im Zusammenhang mit der Diagnostik und Therapieüberwachung von resorptiven Knochenerkrankungen, wie z.B. Osteoporose, ist es wichtig, die laborchemischen Parameter des Knochenabbaus optimal einsetzen zu können. Die Pyridinium-Crosslinks stellen hierbei eine Gruppe von besonders sensitiven und spezifischen Markern dar.

Es wurde in dieser Arbeit Gesamt-Pyridinolin, Gesamt-Desoxypyridinolin, freies Pyridinolin, freies Desoxypyridinolin und peptidgebundenes Desoxypyridinolin bei 41 prämenopausalen Frauen, 41 postmenopausalen Frauen ohne Hormonsubstitution und 42 postmenopausalen Frauen mit Hormonsubstitution bestimmt. Zusätzlich wurden dieselben Proben in zwei Immunoassays analysiert: Der CrossLaps™ ELISA bestimmt eine unverzweigte C-terminale Sequenz von acht Aminosäuren aus Kollagen Typ I, das sog. C-Telozeptid. Der ELISA Osteomark® weist das quervernetzte N-Telozeptid aus Kollagen Typ I ebenfalls quantitativ nach. Der Vergleich der Pyridinium-Crosslinks mit den Kollagen Typ I Telozeptiden im Hinblick auf die Unterscheidung von prä- und postmenopausalen Frauen ohne Hormonsubstitution zeigte bei allen gemessenen Parametern signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Kollagen Typ I Telopeptide scheinen daher eine Alternative zur Bestimmung der Pyridinium-Crosslinks mittels HPLC darzustellen.

Um die Beziehung der Marker zu Knochenresorptionsvorgängen beurteilen zu können, wurde anhand von Proben zu verschiedenen Sammelzeiten eine Tagesrhythmik für jeden Marker erstellt. Die Sammelzeitpunkte waren: 7.00 Uhr (erster Morgenurin), bis 10.00 Uhr, bis 13.00 Uhr, bis 17.00 Uhr, bis 22.00 Uhr und der 24-Stunden-Sammelurin. Für alle Marker in den drei untersuchten Gruppen konnte eine zirkadiane Rhythmik mit hohen Werten am Morgen und einem Nadir am Nachmittag nachgewiesen werden, welche derjenigen der osteotropen Hormone entspricht.

Desoxypyridinolin gilt bislang als knochenspezifischster Parameter, da es nur in Kollagen Typ I von Knochen und Dentin vorkommt. Dies bildete den Ausgangspunkt für den Vergleich der übrigen Marker mit Gesamt-Desoxypyridinolin. Die Korrelationen gegen Gesamt-Desoxypyridinolin waren zu allen Sammelzeiten für peptidgebundenes Desoxypyridinolin und Gesamt-Pyridinolin am höchsten. Am schlechtesten waren die freien Crosslinks mit Gesamt-Desoxypyridinolin korreliert. Die besten Werte zeigte jedoch der erste Morgenurin, der als am besten geeignete Probe erscheint.

In einem Vergleich der prämenopausalen Frauen mit den postmenopausalen Frauen mit Hormonsubstitution wurde die Wirkung der Hormonsubstitution untersucht. Für alle untersuchten Parameter ließ sich ein Abfall der Werte in den prämenopausalen Bereich erkennen. Hierdurch wurden die Ergebnisse anderer Studien bestätigt.

An einem kleinen Kollektiv von zehn prämenopausalen Frauen interessierte die Fragestellung nach der intraindividuellen Variabilität der Marker an drei aufeinander folgenden Tagen. Die Proben des ersten Morgenurins wiesen die geringste Streuung für die Gesamt-Crosslinks auf.

Abschließend läßt sich zu der zentralen Frage dieser Arbeit, welcher Marker der beste zur Erkennung gesteigerten Knochenabbaus ist, folgendes sagen: Das größte Diskriminationsvermögen zwischen prämenopausalen Frauen und postmenopausalen Frauen ohne Hormonsubstitution liefert die Bestimmung der Gesamt-Crosslinks oder des peptidgebundenen Anteils von Desoxypyridinolin. Die beste Unterscheidung bietet Gesamt-Desoxypyridinolin in der 7.00 Uhr-Probe. Die freien Crosslinks erscheinen bei weitem nicht so sensitiv und zeigen eine geringe Korrelation gegen Gesamt-Desoxypyridinolin.

Die Kollagen Typ I Telopeptide NTx und CTx zeigten sich mit gewissen Einschränkungen ebenfalls zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels geeignet. Sie unterliegen derselben Tagesrhythmik wie die Pyridinium-Crosslinks und unterscheiden prae- und postmenopausale Frauen ohne Hormonsubstitution signifikant. In der 7.00 Uhr-Probe zeigten sie befriedigende Korrelationen gegen Gesamt-Desoxypyridinolin. Den Effekt einer Hormonsubstitution spiegelte ebenfalls der erste Morgenurin deutlich wider. Die intraindividuelle Variabilität lag für beide Marker höher als diejenige von Gesamt-Desoxypyridinolin. Unter Berücksichtigung ihrer geringeren Knochenspezifität sind die Kollagen Typ I Telopeptide zur Analytik der Knochenresorption bei Frauen nach der Menopause und zur Überwachung einer Hormontherapie gut einsetzbar.

Im Idealfall sollte jedoch Gesamt-Pyridinolin oder Gesamt-Desoxypyridinolin im ersten Morgenurin zur frühzeitigen und sensitiven Erkennung gesteigerten Knochenabbaus bestimmt werden.