

Barbara Eva Doschko  
Dr. med.

## **Jahreszeitliche Schwankungen des Knochenstoffwechsels und der Knochenmasse und deren Prävention – eine longitudinale Untersuchung**

Geboren am 13.08.1974 in Heidelberg  
Reifeprüfung am 22.06.1994 in Wiesloch  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/1995 bis SS 2001  
Physikum am 10.09.1996 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 11.05.2001 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus J. Seibel

## **Zusammenfassung**

Aufgrund des zunehmenden Anteils älterer Menschen gewinnen Erkrankungen des Bewegungsapparates mehr an medizinischer und sozioökonomischer Bedeutung. Von großem Interesse ist es daher, effektive Verfahren für Prävention, Screening und Diagnose zu entwickeln. V.a. die Kenntnisse über mögliche Mechanismen, wie z.B. jahreszeitliche Schwankungen des Knochenstoffwechsels und Einflußfaktoren, die zur Entwicklung chronischer Erkrankungen des Bewegungsapparates beitragen, erscheinen unter dem Aspekt der Prävention chronischer Knochenstoffwechselerkrankungen wie der Osteoporose von Bedeutung. Ein wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher herauszufinden, inwieweit der im Winter verstärkt ablaufende Knochenstoffwechsel einen Einfluss auf die Knochendichte im Sinne eines Knochenmasseverlustes hat, und ob dieser durch einen Ausgleich des im Winter in Ländern der nördlichen Hemisphäre nachweisbaren (latenten) Vitamin D-Mangels verhindert werden kann. Des weiteren wurde untersucht, ob die Knochendichte einer den Knochenstoffwechselfparametern angepassten oder davon unabhängigen jahreszeitlichen Schwankung unterliegt.

Die vorliegende Studie wurde im Rahmen einer kontrollierten longitudinalen Untersuchung über einen Zeitraum von 2 Jahren durchgeführt. Das Probandenkollektiv umfasste zunächst 114 Männern und Frauen im Alter zwischen 33 und 78 Jahren, die sich im Abstand von 4 Wochen zur Anamneseerhebung und der Gewinnung von Blut- und Urinproben bzw. von 6 Monaten zur Durchführung der Knochendichtemessungen vorstellten. Die Teilnehmer wurden in 2 Gruppen eingeteilt, wobei in Gruppe 2 von Oktober bis April des zweiten Studienjahres eine Supplementation mit 500 I.E. Cholecalciferol und 500 mg Kalzium pro Tag und Proband erfolgte. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien standen 43 Probanden für die endgültigen statistischen Analysen zur Verfügung. Alle Studienteilnehmer unterzogen sich zu Studienbeginn einem klinischen Interview, wobei

anthropometrische Parameter registriert und eine ausführliche Anamnese erhoben wurde. Diese beinhaltete neben der Erfassung von Lebensgewohnheiten auch aktuelle und frühere Erkrankungen sowie Medikamenteneinnahmen. An jedem erneuten Untersuchungstermin wurden alle Änderungen der Lebensgewohnheiten und aktuelle anthropometrische Daten festgehalten. Die Probenentnahme und Konservierung zur Bestimmung der hormonellen (25OHD, 1,25OH<sub>2</sub>D, PTH im Serum) und biochemischen (TAP, BAP im Serum, PYD, DPD im Urin) Knochenstoffwechselfparameter erfolgte bei jedem Probanden am jeweiligen Untersuchungstermin zur jeweils gleichen Tageszeit. Zu Beginn der Studie im Oktober 1997 und anschließend alle 6 Monate bis April 1999 erfolgte bei allen Studienteilnehmern die Messung der Knochendichte im Bereich des Schenkelhalses und der Lendenwirbelsäule mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie. Die Konzentrationsbestimmungen von 25OHD, 1,25OH<sub>2</sub>D, PTH und BAP wurden mittels kommerziell erhältlicher Immunoassays durchgeführt. Die Konzentration der TAP im Serum wurde mit Hilfe eines standardisierten photometrischen Verfahrens gemessen. Die Quantifizierung der Hydroxypyridinium-Crosslinks PYD und DPD im Urin erfolgte mit einem laborinternen HPLC-Verfahren. Die statistischen Analysen erfolgten mit Hilfe des Programms Pharmfit, das bei der Untersuchung jahreszeitlicher Veränderungen eine etablierte Methode darstellt.

Im ersten Studienjahr fanden sich signifikante jahreszeitliche Schwankungen der hormonellen Marker 25OHD, 1,25OH<sub>2</sub>D und PTH sowie der biochemischen Knochenstoffwechselfparameter BAP, PYD und DPD in beiden Gruppen. 25OHD und 1,25OH<sub>2</sub>D verhielten sich phasengleich mit einer Akrophase im Spätsommer, während die biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels und PTH einen gegenphasischen Verlauf mit höchsten Werten im Winter aufwiesen. Die an Lendenwirbelsäule und Schenkelhals bestimmten Knochendichtewerte zeigten im Frühjahr im Vergleich zum Herbst des Vorjahres in beiden Gruppen im Mittel einen Rückgang der Absolutwerte, wobei sich nur in Gruppe 2 bei den Knochendichtemessungen im Bereich des Femurs ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen ließ.

Im zweiten Studienjahr waren in der unbehandelten Gruppe 1 die circannualen Veränderungen der untersuchten biochemischen Marker weiterhin nachweisbar, ebenso fanden sich keine signifikanten Verschiebungen der jeweiligen Akrophasen. Auch das Ausmaß der Veränderungen der Knochendichte war in den untersuchten Arealen in den Wintermonaten des zweiten Studienjahres im Vergleich zum Vorjahr ähnlich. In Gruppe 2 zeigte sich dagegen im Vergleich zum Vorjahr sowohl für die hormonellen Parameter als auch für BAP, PYD und DPD eine inverse circannuale Rhythmik. Der im Winter vormals nachweisbare latente Vitamin D-Mangel blieb aus, ebenso wie die Erhöhung der Konzentrationen von PTH und den Knochenstoffwechselfparametern. Die Ergebnisse der Knochendichtemessungen in Gruppe 2 zeigten sowohl im Bereich der Lendenwirbelsäule als auch der Schenkelhalsregion einen signifikanten Anstieg im Vergleich mit den entsprechenden Werten des ersten Studienjahres als auch im Vergleich mit den Ergebnissen des zweiten Studienjahres in Gruppe 1. Über den gesamten Studienzeitraum ließ sich eine signifikante Assoziation der Serumspiegel von 25OHD mit den Parametern der Knochendichte in beiden Gruppen nachweisen.

Die gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass circannuale Schwankungen des Knochenstoffwechsels mit entsprechenden Veränderungen der Knochendichte als Maß der Knochenmasse assoziiert sind. Der in den Wintermonaten erfolgte

Rückgang der Knochendichte wird im Sommer anscheinend nicht vollständig ausgeglichen. Ein wesentlicher Mechanismus der Veränderungen des Knochenstoffwechsels im Winter ist in einem latenten Vitamin D-Mangel zu sehen, der über die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus zur Steigerung des Knochenumsatzes mit Zunahme knochenresorptiver Stoffwechselprozesse und zum Verlust an Knochenmasse führt.

Die Ergebnisse des zweiten Teils der vorliegenden Arbeit lassen darauf schließen, dass ein Ausgleich des Vitamin D- und Kalzium-Haushalts in den Wintermonaten ausreicht, um den in dieser Studie nachweisbaren Knochendichteverlust zu antagonisieren. Unter der Annahme, dass ein wiederkehrend erhöhter Knochenstoffwechsel über die Jahre zu einer Reduktion der Knochenmasse führt und damit ein unabhängiges Risiko zur Entwicklung einer Osteoporose darstellt, könnte der Ausgleich des Vitamin D-Mangels im Winter als Präventivstrategie in Ländern der nördlichen Hemisphäre in Zukunft eine Rolle spielen.