

Judith Böttcher
Dr. med.

Marker des Knochenabbaus im Urin (β -CrossLaps und freie Pyridinoline) während Gravidität und Laktation

Geboren am 23.05.1978 in Heilbronn
Staatsexamen am 16.11.2004 an der Universität Heidelberg

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

Diese Studie beschäftigt sich mit verschiedenen Markern zum Nachweis eines schwangerschaftsassozierten Knochenabbaus. Es sollte herausgefunden werden, welcher Marker am besten dazu geeignet ist, solche Knochenabbauprozesse darzustellen.

46 schwangere und 54 nicht-schwangere Frauen stellten dafür Urinproben von erstem Morgenurin zur Verfügung, aus denen die Knochenabbaumarker CrossLaps (CTX), freies Pyridinolin (fPYD) und freies Desoxypyridinolin (fDPD) bestimmt wurden. In einer Vorarbeit waren bereits Gesamt-Pyridinolin (tPYD) und Gesamt-Desoxypyridinolin (tDPD) untersucht worden. Von 22 der Schwangeren konnten mehrere Proben gewonnen werden, so dass eine graphische Darstellung von Langzeitverläufen möglich wurde. Außerdem wurden die gemessenen Werte nach Schwangerschaftsphasen (1., 2., 3. Trimenon) aufgeteilt und zusammen mit den Ergebnissen aus Stillzeit und nach dem Abstillen mit den Werten der nicht-schwangeren Kontrollgruppe verglichen. Zum Schluss erfolgte ein Vergleich der Marker miteinander, indem die Quotienten CTX/fPYD, CTX/fDPD, fPYD/fDPD, CTX/tPYD, CTX/tDPD, tPYD/fPYD und tDPD/fDPD gebildet und wieder die einzelnen Gruppen mit der Kontrollgruppe verglichen wurden.

Die CTX-Messung erfolgte durch einen ELISA; fPYD und fDPD-Werte wurden mittels der etablierten HPLC-Methode gemessen. Die Ergebnisse wurden auf die Kreatinin-Konzentration der entsprechenden Probe bezogen, um die Werte von der Diurese unabhängig und vergleichbar zu machen.

Die Studienteilnehmerinnen wurden nach Erkrankungen, Medikamenteneinnahme und anderen möglichen Confoundern wie z.B. Anzahl der erlebten Schwangerschaften, Körpergröße und -gewicht befragt. Probandinnen mit Medikamenteneinnahme, die den Knochenstoffwechsel signifikant beeinflussen, wie z.B. Glucocorticoide, kamen in den untersuchten Kollektiven nicht vor.

Die Einzelverläufe von CTX, fPYD und fDPD in der Schwangerschaft zeigten überwiegend ansteigende Werte (eine ansteigende Regressionsgerade). In der Stillzeit zeigte sich in den meisten Fällen ein Absinken der Werte. Im statistischen Vergleich der Gruppen 1. Trimenongruppe, 2. Trimenongruppe, 3. Trimenongruppe, Stillgruppe und Abstillgruppe mit der Kontrollgruppe zeigte sich bei CTX und fDPD ein signifikanter Unterschied zwischen 3. Trimenongruppe bzw. Stillgruppe und Kontrollgruppe; bei fPYD zeigten alle Gruppen signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe. Aus der Darstellung der Gruppen als Box-Plots konnte man entnehmen, dass die Werte von nicht-schwangeren Kontrollpersonen am niedrigsten waren.

Der Vergleich der Marker miteinander ergab, dass die Marker unterschiedlich stark ansteigen, allen voran tPYD in allen untersuchten Gruppen, gefolgt von CTX in 3. Trimenongruppe und Stillgruppe.

Sowohl die Messmethoden für CTX, fPYD und fDPD als auch die für Kreatinin sind etabliert und validiert und können als Fehlerquellen weitgehend ausgeschlossen werden. Das Kreatinin ist in der normalen Schwangerschaft nicht erhöht; und Nierenerkrankungen als mögliche Ursachen für einen veränderten Kreatininwert wurden bei allen Teilnehmern ausgeschlossen. Grundsätzlich sprechen die Ergebnisse dafür, dass alle untersuchten Marker einen erhöhten Knochenabbau während Schwangerschaft und Stillzeit anzeigen können, CTX und fDPD waren nur am Ende der Schwangerschaft und am Anfang der Stillzeit erhöht. Am stärksten steigen die tPYD-Werte an, diese wie auch die fPYD-Werte sind jedoch nicht knochenspezifisch.

Bekannte hormonelle Veränderungen in der Schwangerschaft wie erhöhtes Östradiol können einen gesteigerten Knochenabbau nicht erklären. Andere schwangerschaftsbedingte Veränderungen, z.B. Körpergewicht oder Bewegung lassen nicht eine Veränderung in dieser Größenordnung erwarten, können aber als Einflussfaktor nicht ausgeschlossen werden. Die grundlegenden physiologischen Mechanismen müssen erst noch herausgefunden werden. Beachtung muss dabei auch die Möglichkeit einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose finden, einem bislang wenig erforschten Krankheitsbild.

Außerdem wurde der Einfluss eines möglichen Vitamin-D-Mangels bei schwangeren und stillenden Frauen auf die Höhe der Markerausscheidung untersucht. Dazu wurden die Werte in Quartalsgruppen eingeteilt. Es fand sich jedoch keine eindeutige jahreszeitliche Rhythmik. Da fPYD mit zunehmendem Knochenabbau weniger ansteigt als tDPD, stellen sich CTX und tDPD als die am besten geeigneten Marker für einen „echten schwangerschaftsbedingten“ Knochenabbau heraus, sie zeigen am Ende der Schwangerschaft und am Anfang der Stillzeit bei den meisten Frauen erhöhte Werte.

Interessant ist des weiteren die Betrachtung der Ergebnisse, die sich nicht in die Mehrheit der erhöhten CTX-, fPYD- und fDPD-Werte einreihen. Sie stellen die Frage nach der Rolle des individuellen Ausgangswertes und der individuellen Vitamin-D-Versorgung, messbar am 25-Hydroxy-Cholecalciferol im Serum.