

Volker Böttcher
Dr. med.

Marker des Knochenabbaus (Gesamtpyridinoline im Urin, HPLC-Methode unter standardisierten Bedingungen) während Gravidität und Laktation

Geboren am 23.05.1978 in Hamburg
Staatsexamen am 26.05.2003 an der Universität Heidelberg

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

Diese Studie beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen Schwangerschaft und Stillzeit einerseits und Knochenstoffwechselveränderungen andererseits. Es sollten die Fragen beantwortet werden, in welchem Ausmaß es einen solchen Zusammenhang gibt und wie er am besten nachgewiesen werden kann.

46 schwangere und 54 nicht-schwangere Frauen stellten dafür Urinproben von erstem Morgenurin zur Verfügung, aus denen die Knochenabbaumarker Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) bestimmt wurden. Beide Marker werden auch Pyridinium-Crosslinks genannt, weil sie Abbauprodukte aus Querverbindungen zwischen einzelnen Kollagen-Molekülen darstellen. 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 beiden Marker miteinander, indem der Quotient PYD/DPD gebildet und wieder die einzelnen Gruppen mit der Kontrollgruppe verglichen wurden.

PYD und DPD-Werte wurden mittels der etablierten HPLC-Methode nach Säurehydrolyse gemessen und 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 PYD und DPD in der Schwangerschaft zeigten überwiegend ansteigende Werte (eine ansteigende Regressionsgerade) und besonders im 3. Trimenon Werte über der oberen Normgrenze. In der Stillzeit zeigte sich in den meisten Fällen ein Absinken der Werte. PYD und DPD unterschieden sich leicht in ihrem Verlauf, PYD stieg stärker an als DPD.

Im statistischen Vergleich der Gruppen 1. Trimenongruppe, 2. Trimenongruppe, 3. Trimenongruppe, Stillgruppe und Abstillgruppe mit der Kontrollgruppe kam sowohl bei PYD als auch bei DPD und in allen Gruppen ein signifikanter Unterschied heraus. Aus der Darstellung der Gruppen als Box-Plots konnte man entnehmen, dass jeweils die Werte von nicht-schwangeren Kontrollpersonen am niedrigsten waren.

Der Vergleich der beiden Marker miteinander ergab, dass der Quotient PYD/DPD in allen Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht war, dass also PYD in Schwangerschaft und Stillzeit stärker ansteigen als DPD.

Sowohl die Messmethoden für PYD und DPD 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 für einen erhöhten Knochenabbau während Schwangerschaft und Stillzeit, der sowohl durch PYD als auch durch DPD angezeigt wird. Einzelne Zeitpunkte dieser Phasen wurden schon in einigen vorausgegangenen Studien untersucht – mit zum Teil divergierendem Ergebnis. 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. Die Befunde sind verdächtig auf eine suboptimale Vitamin-D-Versorgung eines Teils der Schwangeren, mindestens im Winterhalbjahr, denn es wurde ein erhöhter PYD/DPD-Quotient bei einem Mangel an Vitamin D und bei erhöhtem Knorpelumbau beschrieben. Ein Teil des stärker vermehrten PYD könnte auch aus dem embryonalen oder fetalen in Bildung befindlichen Skelett stammen.

Interessant ist des weiteren die Betrachtung der Ergebnisse, die sich nicht in die Mehrheit der erhöhten PYD- und DPD-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. Außerdem kann in weiteren Studien untersucht werden, ob und wann der Knochenabbau wieder normal wird und ob das etwas mit der Anzahl der durchgemachten Schwangerschaften zu tun hat.