

Florian Franz-Josef Huber  
Dr. med.

## **Knochenstoffwechselmarker im Vergleich bei prä- und postmenopausalen Frauen**

Geboren am 17.03.1977 in Bietigheim-Bissingen  
Staatsexamen am 08.06.2004 an der Philipps-Universität Marburg

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

Die Marker des Knochenstoffwechsels sind zur Zeit Gegenstand intensiver Forschung. Dabei werden einige der Marker bereits in der klinischen Routine verwendet, andere noch nicht.

Die Literatur ist sich einig, dass die Knochenstoffwechselmarker eher den Verlauf des Knochenmetabolismus als den aktuellen Status anzeigen. In zahlreichen Studien wurden verschiedene Marker des Knochenan- und Knochenabbaus in ihrem Verhalten untereinander, der Veränderung bezüglich des Alters, und ihrem Verhalten gegenüber der durch DXA gemessenen Knochendichte untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass die Crosslinks zu vielversprechenden Ergebnissen führen. Ich vergleiche tPYD, tDPD, fPYD, fDPD, die Verhältnisse fPYD/tPYD und fDPD/tDPD, CTX, einmal aus dem Urin und einmal aus dem Plasma gemessen, TRAP 5b, OPG und PINP untereinander und ihre Beeinflussung durch die Faktoren Alter, PTH- Hormonspiegel, Vitamin-D-Versorgung, Alkoholkonsum und BMI.

Verglichen werden 54 prä- und 43 postmenopausale Patientinnen ohne Hormonsubstitution. Besonderer Wert wurde von mir auf Präanalytik und Analytik gelegt: alle Blutproben wurden morgens nüchtern vor 8 Uhr abgenommen, zügig aufgearbeitet und EDTA-Plasma bis zur Analyse eingefroren. Alle Proben wurden im Winterhalbjahr gesammelt, da hier die Vitamin-D-Versorgung schlechter ist.

Übereinstimmend mit anderen Studien finde ich signifikante Korrelationen der Crosslinks untereinander. Die Quotienten fPYD/tPYD und fDPD/tDPD zeigen nur schlechte Korrelationen mit den anderen Markern. Auch sind sie nicht in der Lage prä- von postmenopausalen Frauen zu trennen. Der Knochenaufbaumarker PINP kann das ebenfalls nicht. Bei den anderen Markern bleibt der signifikante Unterschied zwischen der prä- und postmenopausalen Gruppe auch unter Einberechnung von Vitamin D, PTH, BMI, Alkoholkonsum und Nikotinkonsum als Störvariablen in der Varianzanalyse erhalten. Unter diesen verschiedenen Einflussfaktoren können nur PTH und BMI neben dem Alter einen signifikanten Einfluss auf einzelne Marker ausüben.

Als empfindlichste Marker zeigen sich diejenigen, welche die Abbauprodukte des Kollagens (CTX und Pyridinoline) messen. Die Höhe des Anstieges von prä- auf postmenopausal ist bei ihnen am höchsten. Der Einfluss unterschiedlicher Parathormonspiegel wird von ihnen ebenfalls angezeigt. Bei CTX im Urin ist der Unterschied zwischen der prä- und postmenopausalen Gruppe nicht so deutlich. Auch TRAP 5b und OPG zeigen keine deutlichen Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Frauen.

OPG ist besonders dazu geeignet, einen Anstieg des Knochenstoffwechsels in höherem Alter anzuzeigen, da es in der postmenopausalen Gruppe als einziger Marker signifikant mit dem Alter ansteigt.

Ein erhöhter BMI übt mannigfaltige Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel aus. Auch wenn die Knochendichte bei höherem BMI laut Literatur eher höher ist, steigen die

Knochenstoffwechselmarker ebenfalls an. Besonders die im Urin gemessenen Werte und hier insbesondere CTX im Urin zeigen dies signifikant an.

Um einen erhöhten Knochenabbau zu untersuchen, empfehle ich die Messung der Kollagenabbaumarker, da sie sowohl einen menopausal bedingten Anstieg aufzeigen als auch auf unterschiedliche PTH-Spiegel empfindlich reagieren. Innerhalb der Kollagenabbaumarker sind tPYD und tDPD am empfindlichsten, CTX im Plasma spricht etwas weniger stark an. Dies könnte jedoch auf ein Absinken des Kreatinins nach der Menopause zurückzuführen sein, so dass tPYD und tDPD fälschlicherweise hoch sind und der nicht kreatininabhängige Marker CTX doch empfehlenswerter ist. Dies kann auf Grund meiner Studie nicht entschieden werden. Die Literatur legt aber nahe, dass CTX im Plasma besser mit den Änderungen der Knochendichte korreliert.

Vitamin D ist bei erhöhtem BMI eher niedriger, PTH eher höher, was verschiedene Ursachen haben kann.

Die Bedeutung der Vitamin -D -Versorgung für den Knochenstoffwechsel lässt sich anhand meiner Studie vermuten. Auffällig ist, dass bei einer Einzelfallbetrachtung bei den postmenopausalen Frauen stark erhöhte Knochenabbaumarker (z.B. CTX 0,82-1,4 µg/l) nur bei schlechter Vitamin-D-Versorgung (25(OH)D unter 20 µg/l) vorkamen, während postmenopausalen Frauen bei guter Vitamin-D-Versorgung (25(OH)D über 20 µg/l) normale Knochenabbaumarker (z.B. CTX unter 0,6 µg/l) oder nur gering erhöhte CTX Konzentrationen (0,6-0,82 µg/l) aufwiesen.

Klar zeigt sich in meiner Studie die Bedeutung eines erhöhten PTH-Spiegels.

Zusammenfassend fand ich bei postmenopausalen Frauen unter strenger Beachtung der Präanalytik, dass in den Wintermonaten ein gesteigerter Knochenabbau, eine unzureichende Vitamin-D-Versorgung und ein sekundärer Hyperparathyreoidismus vorliegen. Diese Konstellation ließ sich durch automatische Messung von CTX, 25(OH)D und intaktem PTH im EDTA-Plasma bzw. Serum mit guter Präzision und Richtigkeit nachweisen.