

Antje Knothe  
Dr. med.

## **Circannuale Schwankungen des Knochenstoffwechsels - Ergebnisse einer prospektiven Untersuchung**

Geboren am 10.03.1974 in Erlangen  
Reifeprüfung am 09.07.1993 in Erlangen  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis WS 1999/2000  
Physikum am 21.03.1996 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Karlsruhe  
Staatsexamen am 27.04.2000 an der Universität Freiburg

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

Frühere Studien haben bereits mehrfach das Vorhandensein jahreszeitlicher Schwankungen des Knochenstoffwechsels vermutet. Aufgrund der Problematik des jeweils angewendeten Studiendesigns wird dieser Sachverhalt aber nach wie vor kontrovers diskutiert. Gerade für die Prävention, Diagnostik und Therapie chronischer Stoffwechselstörungen scheint die Thematik von großer Wichtigkeit zu sein. Zwischen circannualen Alterationen des Knochenstoffwechsels und der Entwicklung einer Osteoporose als häufigste metabolische Osteopathie ergibt sich ein möglicher Zusammenhang aus der Beziehung dynamischer Knochenstoffwechselforgänge - meßbar durch Knochenstoffwechselmarker in Serum und Urin - zur Knochenmasse. So wird vermutet, daß ein gesteigerter Knochenstoffwechsel mit einem verstärkten Knochenverlust einhergeht und langfristig zur Entwicklung einer Osteopenie führt.

Ein wesentliches Ziel dieser Arbeit war es daher, anhand einer kontrollierten Verlaufsstudie den Einfluß der Jahreszeiten auf die Aktivität des Knochenstoffwechsels zu dokumentieren und damit die physiologischen Verhältnisse und Regelmechanismen des Knochens systematisch zu erfassen.

Mittels einer der Studie zugrunde liegenden Studienpopulation von 54 gesunden Männern und Frauen im Alter zwischen 23 und 80 Jahren wurde der Verlauf spezifischer hormoneller und biochemischer Knochenstoffwechselfparameter über einen Zeitraum von 18 Monaten untersucht. Dabei bezog sich die Analyse auf die jahreszeitlichen Schwankungen der einzelnen Marker, auf Korrelationen zwischen hormonellen und biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels im circannualen Verlauf sowie auf zeitliche Zusammenhänge zwischen den Schwankungen der gemessenen Knochenstoffwechselmarker. Des weiteren wurden geschlechts- und altersabhängige Unterschiede analysiert und Auswirkungen von anthropometrischen Faktoren und Lebensgewohnheiten auf den saisonalen Verlauf der Knochenstoffwechselfparameter untersucht.

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen einer kontrollierten longitudinalen Verlaufsstudie über 18 Monate durchgeführt. Die Population bestand zunächst aus 54 Studienteilnehmern mit gleichmäßiger Alters- und Geschlechtsverteilung, die sich im Abstand von zwei bzw. vier Wochen vorstellten. Nach Anwendung der Ausschlußkriterien standen 41 Probanden für die endgültigen Analysen zur Verfügung. Alle Probanden unterzogen sich zu Studienbeginn einem klinischen Interview, wobei anthropometrische Größen registriert und eine ausführliche Anamnese erhoben wurde. Diese beinhaltete neben der Erfassung von Lebensgewohnheiten

auch aktuelle und frühere Erkrankungen und Medikamenteneinnahmen. Im weiteren Verlauf der Studie wurden an jedem erneuten Untersuchungstermin alle Änderungen der Lebensgewohnheiten und aktuelle anthropometrische Daten festgehalten. Die Probenentnahme erfolgte bei jedem Probanden an jedem Untersuchungstermin zur jeweils gleichen Tageszeit. Die Entnahme und Konservierung der Serum- und Urinproben diente zur Bestimmung der hormonellen und biochemischen Knochenstoffwechselfparameter. Die Konzentrationen von 25OHD, 1,25OH<sub>2</sub>D, PTH, BAP, OC im Serum und NTx im Urin wurden mittels Enzym-, Lumineszenz- bzw. Radioimmunoassays durchgeführt. Die Messung des Serumkalziums nutzte eine komplexometrische Reaktion und nachfolgende photometrische Konzentrationsbestimmung, die Messung der TAP im Serum erfolgte mit Hilfe eines standardisierten photometrischen Verfahrens. Die Messung der Hydroxypyridinium-Crosslinks im Urin wurde mit Hilfe eines laborinternen HPLC-Verfahrens durchgeführt.

Die statistischen Analysen erfolgten mit Hilfe des Programms Pharmfit, das bei der Untersuchung jahreszeitlicher Veränderungen eine etablierte Methode darstellt.

In der Gesamtgruppe unterlagen 25OHD, 1,25OH<sub>2</sub>D, PTH sowie BAP, PYD, DPD und NTx signifikanten jahreszeitlichen Schwankungen. 25OHD zeigte dabei die höchste Amplitude (38%) mit einer Akrophase im August. 1,25OH<sub>2</sub>D verhielt sich phasengleich mit einer geringeren Amplitude. Die Konzentrationen der biochemischen Marker, des Serumkalziums und des Parathormons erreichten dagegen im Winter ihre höchsten Werte mit einer Amplitudengröße bis zu 17,7% (DPD). Am deutlichsten ausgeprägt zeigten sich die Ergebnisse in den Untergruppen der prämenopausalen Frauen, der unter 50-jährigen und bei den Studienteilnehmern, die einen signifikanten jahreszeitlichen Rhythmus von 25OHD aufwiesen. Andere anthropometrische Faktoren und Lebensgewohnheiten zeigten keinen Einfluß auf die gefundenen Ergebnisse. In den Korrelationsanalysen stellten sich signifikante Assoziationen zwischen den Amplituden hormoneller und biochemischer Marker des Knochenstoffwechsels am deutlichsten in der Gruppe der prämenopausalen Frauen dar.

Die gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß spezifische Marker des Knochenstoffwechsels tatsächlich signifikanten jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen sind. Diese saisonalen Änderungen stehen mit der über das Jahr ebenfalls schwankenden hormonellen Regulation der Skeletthomöostase in direktem Zusammenhang. Bei postmenopausalen Frauen und Männern scheinen andere Einflußfaktoren die circannualen Schwankungen der biochemischen Knochenstoffwechselfmarker zu überlagern.

Aufgrund der im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit gewonnenen Erkenntnisse und unter Berücksichtigung der veröffentlichten Literatur ist von einem latenten Vitamin D-Mangel in den Wintermonaten in Deutschland in großen Teilen der Bevölkerung auszugehen. Dieser Vitamin D-Mangel scheint direkte Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel zu haben. Eine Vitamin D-Supplementation im Winter könnte möglicherweise den periodischen Anstieg des Knochenumsatzes verhindern und somit einen protektiven Effekt auf die Knochenmasse ausüben. Dies könnte zu einer Reduktion des Osteoporoserisikos in Deutschland beitragen, wobei zum Beweis hierfür interventionelle Studien erforderlich sind.