

Cyrill Müller  
Dr. med.

Konstantin Knauf  
Dr. med.

**Pulsatile Sekretion von Wachstumshormon bei gesunden jungen Frauen:  
24-Stunden-Sekretionsanalyse und Einfluß auf die Bildung von Typ I-Kollagen cross-  
linked Carboxy-terminalen Telopeptid und Typ I-Kollagen Carboxy-terminalen  
Propeptid als Marker des Kollagen-Typ-I-Stoffwechsels**

Cyrill Müller

Geboren am 17.09.1968 in Sofia / Bulgarien  
Reifeprüfung am 29.05.1987 in Osnabrück  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1989 bis WS 1996/97  
Physikum am 03.09.1991 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr am Universitätsklinikum Heidelberg  
Staatsexamen am 28.11.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Wüster

Konstantin Knauf

Geboren am 15.03.1966 in Heidelberg  
Reifeprüfung 15. Mai 1985 in Neckargemünd  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1989 bis SS 1996  
Physikum am 29.08.1991 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr im Kreiskrankenhaus Sinsheim  
Staatsexamen am 15.05.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Wüster

In der vorliegenden prospektiven Studie wurde bei einem Probandenkollektiv aus zehn jungen Frauen (Alter von 20 bis 27 Jahre) in der frühen Follikelphase des Menstruationszyklus die Sekretionsstruktur von Wachstumshormon (hGH) und Typ I-Kollagen cross-linked Carboxy-terminalen Telopeptid (ICTP) sowie Typ I-Kollagen Carboxy-terminalen Propeptid (PICP) als Marker des Kollagen Typ-I-Stoffwechsels untersucht.

Hierzu wurden in 20-minütigen Zeitintervallen über eine Dauer von 24 Stunden Blutproben entnommen und in Doppelbestimmungen die hGH-, PICP- und ICTP-Konzentrationen gemessen. Die gewonnenen Datenserien wurden mittels zweier mathematisch-statistischer Computeralgorithmen Pulsar und Cluster auf Ihre Sekretionsstruktur hin analysiert. Weiterhin wurde die Kosekretion von PICP und ICTP analysiert und mittels Quotientenbildung ein PICP/ICTP-Index erstellt. Dieser Index diente als Grundlage für ein hypothetisches Modell

zur Beschreibung des Einflusses der pulsatischen Wachstumshormonsekretion auf die Bildung und den Abbau von Kollagen Typ-I im Rahmen des Knochenstoffwechsels.

Als Wachstumshormon-assoziierte Parameter wurden bei den Probandinnen Insulin-like growth factor-I (IGF-I) sowie das Freie IGF-I (F-IGF-I) bestimmt.

Für das Wachstumshormon wurden Meßwerte im Bereich von 0,026 ng/ml bis 25,21 ng/ml (Mittelwert (SD: 1,55 (2,84) beobachtet. Die Peakanzahl lag im Mittel bei 7,9/24 Stunden (1,7 SD (Pulsar) bzw. 6,9/24 Stunden (1,51 SD (Cluster) und entsprachen den in der Literatur beschriebenen Werten für das ausgewählte Probandengut.

Die Meßwerte für PICP lagen im Bereich von 64,54 µg/l bis 245,25 µg/l (Mittelwert für PICP (SD: 122,03 (37,43). Die PICP-Datenserien zeigten pulsatil-ähnliche Profilstrukturen mit durchschnittlich 7,89 (4,23 Peaks/24 Stunden (Pulsar) bzw. 6,20 (2,04 Peaks/24 Stunden (Cluster). Die beobachteten Meßwerte waren nachts am größten und fielen in den frühen Morgenstunden ab. Für ICTP wurden Konzentrationen von 0,026 µg/l bis 25,21 µg/l gemessen (Mittelwert für ICTP (SD: 1,55 µg/l (2,84). Auch die ICTP-Datenserien zeigten pulsatil-ähnliche Profilstrukturen mit durchschnittlich 7,1 (2,42 Peaks/24 Stunden (Pulsar) bzw. 5,6 (2,42 Peaks/24 Stunden (Cluster). Maximale ICTP-Konzentrationen wurden nachts beobachtet.

Die Cosekretionsanalyse der PICP- und ICTP-Datenreihen wies im Tagesverlauf einen relativ konstanten Verlauf des Quotienten der prozentualen PICP- und ICTP- Datenserien (P/I-Index) auf. In der Nachtphase lag die relative ICTP-Sekretion oberhalb der relativen PICP-Sekretion. Damit überwog im Tagesverlauf die Knochenformation während nachts die Knochenresorption dominierte.

Bei allen Probandinnen wurde eine deutliche Assoziation zwischen den jeweiligen nächtlichen Wachstumshormonpeaks mit der größten Amplitude und dem Übergang von der Formationsphase zur Resorptionsphase festgestellt. Auf dieser Grundlage wurde ein Erklärungsmodell für die Regulation der zirkadianen Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität entwickelt. Danach wurde eine Signalfunktion bestimmter Wachstumshormonpeaks als Trigger der Osteoblasten- und Osteoklastentätigkeit postuliert, die in durch die PICP- und ICTP-Sekretion als Charakteristika der Kollagen Typ-I-Synthese beschrieben wurde.

Für die Charakterisierung des Knochen turnover wurden die 24-Stunden-Gesamtsekretionsmengen von PICP und ICTP herangezogen, die signifikant miteinander korrelierten ( $p=0,47$ ,  $R=0,64$ ).

Die Korrelation von der IGF-I und Freies-IGF-I-Werte war signifikant ( $p<0,03$ ,  $R=0,81$ ). Die 24-Stunden-Messung der F-IGF-Werte zeigte keine eindeutige Tagesrhythmik.

Zwischen der Körperzusammensetzung (ermittelt mittels der Bioelektrischen Impedanz-Analyse), der Knochendichte (DXA-Methode) und den charakteristischen Größen der hGH-, ICTP- bzw. PICP-Sekretion fanden sich keine Zusammenhänge.