

Thomas Otto Alfred Knörzer
Dr. med.

Zirkadiane Rhythmik der Pyridinium-Crosslinks (Gesamt-Pyridinolin und Gesamt-Desoxy-pyridinolin) im Vergleich von prämenopausalen und postmenopausalen Frauen mit und ohne Hormonsubstitution

Geboren am 29.12.1959

Reifeprüfung am 27.05.1981

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1983 bis WS 1989/90

Physikum am 27.09.1985 an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg

Klinisches Studium an der Universität Mannheim

Praktisches Jahr im Diakonissenkrankenhaus in Mannheim

Staatsexamen am 28.05.1990

Promotionsfach: Labormedizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Schmidt-Gayk

In dieser Studie wurde die Tagesrhythmik der Pyridinium-Crosslink-Ausscheidung im Urin bei

insgesamt 124 Frauen mittels 'high performance liquid chromatography' (HPLC) untersucht. Unterschieden wurden dabei prämenopausale Frauen (n=41), postmenopausale Frauen ohne Hormonsubstitution (n=41) und postmenopausale Frauen mit Hormonsubstitution (n=42). Bei letzterer Gruppe fand zusätzlich eine weitere Differenzierung bezüglich der verschiedenen Hormonpräparate statt. Die Pyridinium-Crosslinks Pyridinolin und Desoxy-pyridinolin gelten als spezifische Marker zur Bestimmung der Knochenresorption im Rahmen der Osteoporose-diagnostik.

Um den Verlauf der Tagesrhythmik zu bestimmen, sammelten die Frauen den Urin über 24 Stunden zu folgenden Uhrzeiten: Am Morgen des ersten Tages wurde der Spontanurin nach dem Aufstehen verworfen. Danach wurde bis 10 Uhr gesammelt. Die weiteren Zeiten waren 10 Uhr bis 13 Uhr, 13 Uhr bis 17 Uhr und von 17 Uhr bis zum Schlafengehen. Die fünfte Probe war der Nachturin und der Morgenurin des zweiten Tages. Von jeder Urinprobe wurden 10 ml eingefroren, der Rest in ein Sammelgefäß gegeben und daraus nach Mischen eine weitere 6. Probe mit 10 ml - zur Bestimmung des Sammelurins - gewonnen.

Bei der Betrachtung des Kurvenverlaufes lassen sich bezüglich der Tagesrhythmik in allen drei

oben genannten Gruppen keine signifikanten Unterschiede feststellen. Die höchsten Werte finden sich im Morgenurin. Danach fallen sie bis zum Abend kontinuierlich ab. Obwohl in der Tagesrhythmik eine Übereinstimmung der Gruppen bestand, lag die Höhe der Crosslink-Ausscheidungen bei den postmenopausalen Frauen ohne Hormonsubstitution zu allen Uhrzeiten deutlich über den Werten der anderen Gruppen, welche kaum Unterschiede aufwiesen.

Es konnte gezeigt werden, daß der Morgenurin zwischen prämenopausalen und postmenopausalen Frauen ohne Hormonsubstitution eine bessere Unterscheidung zuläßt (biologischer Vorteil). Da beim Morgenurin außerdem höhere 'peaks' in der HPLC aufgrund der höheren Cross-link-Konzentrationen bestehen, stellt dies einen analytischen Vorteil dar und gewährleistet eine bessere Richtigkeit und Reproduzierbarkeit.

Sportliche Betätigung nach der Menopause schützt offensichtlich vor Knochenabbau, wie die deutlich niedrigeren Desoxypyridinolinwerte bei diesen Frauen zeigen. Bei regelmäßigem Sport

lagen die Werte der postmenopausalen Frauen ohne Hormonsubstitution auf ähnlichem Niveau, wie die der prämenopausalen Frauen.

Im Gegensatz dazu fällt bei schlanken postmenopausalen Frauen, die keine Hormone einnehmen, auf, daß deren Desoxypyridinolinwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich höher liegen. Offensichtlich hat diese Gruppe ein erhöhtes Risiko, an einer Osteoporose zu erkranken. Zwei schlanke Frauen nach der Menopause mußten aus diesem Grund aus der Studie ausgeschlossen werden, da bei ihnen eine manifeste Osteoporose vorlag und die Desoxypyridinolinwerte stark erhöht waren.

Wie bereits erwähnt, waren die Tagesrhythmik und die Höhe der Crosslink-Ausscheidung in der Gruppe der postmenopausalen Frauen mit Hormonsubstitution übereinstimmend mit denen der Kontrollgruppe. Unbestritten ist die Hormonsubstitution nach der Menopause als Osteoporoseschutz anerkannt. Kontrovers diskutiert wird zur Zeit die Förderung des Brustkrebsrisikos durch Östrogensubstitution. Eine zusätzliche kontinuierliche Gestagensubstitution soll das Brustkrebsrisiko deutlich mindern. In der Studie konnte gezeigt werden, daß die transdermale Östrogensubstitution der oralen bei der Osteoporoseprävention gleichwertig ist. Frauen, die konjugierte Östrogene in der Dosierung von 0,6 mg/Tag oral einnehmen, haben nicht immer einen ausreichenden Osteoporoseschutz, während er bei einer Dosierung von 1,25 mg/Tag besteht. Die niedrigsten Desoxypyridinolinwerte wurden bei den Frauen gemessen, die 2 mg/ Tag Östradiol einnahmen. Der Mittelwert beim Sammelurin lag dabei deutlich unter dem der Kontrollgruppe. Bei der transdermalen Hormonsubstitution ist noch erwähnenswert, daß so-wohl bei Pflastern mit 0,025 mg als auch 0,05 mg kein Unterschied bei der Höhe der Cross-link-Ausscheidung besteht. Bei beiden Pflasterpräparaten lagen die Desoxypyridinolinwerte im prämenopausalen Normbereich.