



Pyridinium Crosslinks

Präanalytik Es besteht ein zirkadianer Rhythmus mit einer maximalen Ausscheidung zwischen 5.00 und 8.00 Uhr. Minimalwerte finden sich zwischen 17.00 und 20.00 Uhr. Die Ergebnisse sind nur bei einer intakten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 50 mL/Min., Serumkreatinin < 1,4 mg/dL, < 124 mmol/L) verwertbar. Da PYD und DPD durch die Nieren ausgeschieden werden, sind die Blutspiegel bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöht.

Testparameter Pyridinolin (PYD)
Desoxypyridinolin (DPD)

Material Urin, 10 mL des 2. Morgenurins

<u>Referenzbereich</u>	Pyridinolin	[μmol/mol Kreatinin]
	Männer	< 65
	Frauen	< 83
	Kinder (Wachstumsphase)	höhere Werte
	Desoxypyridinolin	[μmol/mol Kreatinin]
	Männer	< 26
	Frauen	< 23
	Kinder (Wachstumsphase)	höhere Werte

Methode Saure Hydrolyse des Urins zur Freisetzung peptidgebundener Moleküle, reversed-phase HPLC, Fluoreszenzdetektion. Bestimmung der freien Crosslinks ohne vorhergehende saure Hydrolyse.

Qualitätskontrolle [intern](#)

Funktionstests Osteoporose - Knochenbruchrisiko im Alter (Patienteninformationen 2004)

Anforderungsschein [Download](#) und [Analysenposition](#)

[Download](#) und [Analysenposition](#)

Auskünfte [Klinische Chemie und Toxikologie](#)

Indikationen Die Untersuchung kann zur Risikoabschätzung bei Verdacht auf primäre (postmenopausale oder senile) Osteoporose (Typ I, Typ II) und zur Differentialdiagnose bei sekundärer Osteoporose, zur Therapiekontrolle und zur Differenzierung von Wachstumsstörungen bei Kindern dienen. Die Untersuchungen sind als Screeningverfahren für osteoporotische Frakturen wenig geeignet (diagnostische Sensitivität 10-36%). Die Bestimmung sollte als Osteoporose-Screening frühestens zwei Jahre nach der Menopause erfolgen.

Verdacht auf Zustände mit vermehrtem Knochenumsatz und Knochenabbau. Die zusätzliche Bestimmung von Markern des Knochenabbaus erhöht die diagnostische Sensitivität bei Knochenerkrankungen gegenüber der alleinigen Beurteilung des Knochenabbaus, z. B. durch Bestimmung der alkalischen Knochenphosphatase (Ostase).



Pyridinium Crosslinks

Erhöhte Werte

Eine erhöhte Ausscheidung im Urin findet sich bei zahlreichen Störungen des Knochenmetabolismus, wie primärem Hyperparathyreoidismus, sekundärem Hyperparathyreoidismus, Osteomalazie (Vitamin D-Mangel), Karzinomen mit Knochenmetastasen (z. B. Prostatakarzinom), primärer (postmenopausaler, seniler) und sekundärer Osteoporose, Morbus Paget (insbesondere bei Patienten mit noch im Referenzintervall liegender Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase), rheumatoider Arthritis (Marker der Knorpelschädigung), Arthrosis deformans, transplantationsassoziiertes Osteoporose (Ganzkörperbestrahlung bei Knochenmarkstransplantation), tumorassoziiertes Hypercalcämie, Hyperthyreose, Substitutionstherapie bei Somatotropinmangel, Nierentransplantation, krankheits- oder berufsbedingter Immobilisation, Schwangerschaft.

Pathophysiologie

Kollagen-Fibrillen formieren sich spontan in der extrazellulären Matrix sobald die N- und C-terminalen Propeptide der Kollagenmoleküle durch spezifische Proteasen entfernt wurden. Während der Fibrillenbildung findet eine enzymatische Umwandlung der N- und C-terminalen Telopeptide der Kollagenmoleküle statt, die dazu dient, die Kollagen-Fibrillen durch intra- und intermolekulare Quervernetzungen zu stabilisieren. Durch die Kondensation von Lysin- und Hydroxylysinresten entstehen Quervernetzungen (Cross-links, X) so z. B. das Pyridinolin (PYD, Abbildung 1a) und Desoxypyridinolin (DPD, Abbildung 1b), bei denen es sich um trifunktionelle 3-Hydroxy-Pyridiniumverbindungen handelt. Bei der Synthese dieser Pyridinoline werden zuerst Hydroxylysin-Reste durch eine Lysil-Oxydase in Aldehyde umgewandelt (Hydroxyallysine). Es bilden sich intermediäre Quervernetzungen zwischen Hydroxyallysinen (intermediäre Ketoimine), die dann durch Reaktion mit einem anderen bifunktionellen Crosslink oder mit einer freien Hydroxylysin-Aldehydgruppe zu Pyridinium-Quervernetzungen ausreifen.

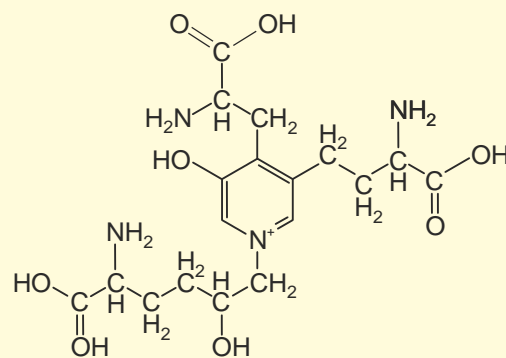


Abbildung 1 a
Strukturformel Pyridinolin

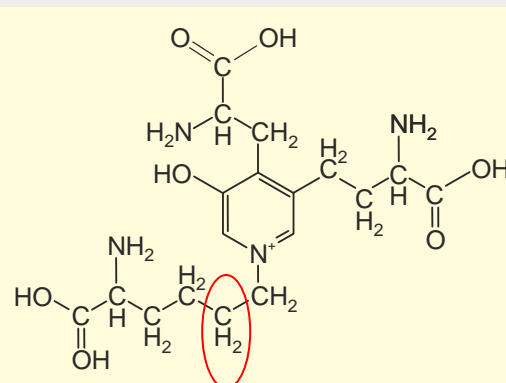


Abbildung 1 b
Strukturformel Desoxypyridinolin



Pyridinium Crosslinks

Innerhalb der gestaffelten Anordnung der Kollagenfibrillen verbindet sich das N-terminale Crosslink mit dem C-Terminus der gegenüberliegenden Helix (Aminosäure 930), während das C-terminale mit der gegenüberliegenden N-terminalen Helix (Aminosäure 87) vernetzt wird. Die Pyridinolin-Quervernetzungen entstehen so an zwei Seiten, die jeweils symmetrisch etwa 90 Aminosäurenreste innerhalb der Enden der 1.000 Aminosäurenreste umfassenden helikalen Domäne der Kollagenfasern liegen.

Das aus 3 Hydroxylysil-Seitenketten aufgebaute Hydroxylysil-Pyridinolin (Pyridinolin; PYD, Abbildung 1a) kommt in Knochen und Knorpel und in geringen Mengen in Sehnen, Bändern und Gefäßen vor, das aus 2 Hydroxylysil-Seitenketten und einer Lysil-Seitenkette aufgebaute Lysil-Pyridinolin (Desoxypyridinolin; DPD, Abbildung 1b) findet sich in Knochen und Dentin. Da Knorpel, Dentin und Bänder einerseits einen niedrigeren Grundumsatz aufweisen und da andererseits die Knochenmasse von übergeordneter Bedeutung ist, entspricht die im Urin ausgeschiedene Menge von Desoxypyridinolin (DPD) weitgehend dem Ausmaß des Knochenabbaus. DPD ist zu 98 % knochenspezifisch. Das Verhältnis von PYD zu DPD im Urin entspricht mit 3,8 - 6,0 dem des Knochens.

PYD und DPD werden bei dem enzymatischen Kollagenabbau im Knochen freigesetzt und im Urin sowohl in freier als auch in peptidgebundener Form (N- und C-terminale Telopeptid-Crosslinks, NTx, CTx) ausgeschieden. Die Ausscheidung ist mit den histomorphometrischen Parametern der Knochenresorption korreliert. Da nur 40 - 50 % der Quervernetzungen als freie Moleküle im Urin auftreten, werden vielfach statt der freien die Gesamtpyridinoline (peptidgebundene und freie) bestimmt, wobei eine gute Korrelation zwischen freien und Gesamt-Pyridinolinen bei gesunden Personen und bei Patienten mit Erkrankungen, die mit einer erhöhten Knochenresorption einhergehen, gefunden wurden.

Gegenüber der früheren Bestimmung von Hydroxyprolin hat die Messung von DYP und DPD den Vorteil, dass ihre Ausscheidung nicht durch die Nahrungsaufnahme beeinflusst wird, dass sie erst im Endstadium der Fibrillenbildung synthetisiert werden und daher nicht durch die Degradation frisch synthetisierter Kollagenfasern beeinflusst werden. Sie werden nicht weiter metabolisiert und auch nicht wieder im Kollagenstoffwechsel benutzt.

Bei Tumoren mit Knochenmetastasen liegt die diagnostische Sensitivität der PYD-/DPD-Bestimmung bei 78 %, die diagnostische Spezifität bei 89 %, $P_{w\text{pos}}$ bei 75 %, und $P_{w\text{neg}}$ bei 90 %. Erhöhte PYD-/DPD-Spiegel bei knochenszintigraphisch unauffälligen Tumorpatienten rechtfertigen eine kurzfristige Verlaufskontrolle zum Ausschluss der Progression einer okkulten Knochenmetastasierung. DD Tumorchypercalcämie mit PTHr-Exzess, immobilisationsbedingter Anstieg der Crosslink-Ausscheidung. Bei Patienten mit Prostatakarzinom korreliert die Urinausscheidung der Crosslinks, nicht aber der PSA-Wert mit dem Ausmaß der Knochenmetastasierung. Unter Biphosphonattherapie fallen bei Patienten mit Mammakarzinomen die PYD-/DPD-Werte im Urin innerhalb von 4 Wochen deutlich ab. Die Untersuchungen sind als Screeningverfahren für osteoporotische Frakturen wenig geeignet (diagnostische Sensitivität 10 - 36 %).



Pyridinium Crosslinks

T. Stauch, H.-P. Seelig