

Zum Einfluss des Ovulationsgeschehens
auf Knochenstoffwechsel und Knochendichte
in der Perimenopause.

Basis-Daten und erste Verläufe der
PEKNO (Perimenopausale Knochendichte und Ovulation)-Studie.

Anita Ehle

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
FRAUENKLINIK UND POLIKLINIK
DES KLINIKUMS RECHTS DER ISAR

Zum Einfluss des Ovulationsgeschehens auf Knochenstoffwechsel und Knochendichte in der Perimenopause.

Basis-Daten und erste Verläufe der
PEKNO (Perimenopausale Knochendichte und Ovulation)-Studie.

Anita Ehle

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. V. R. Seifert-Klauss

2. Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Die Dissertation wurde am 13.07.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2011 angenommen.

1. Einleitung	1
1.1 Die Perimenopause	2
1.2 Ovulation und Progesteron	3
1.3 Knochenstoffwechsel und seine Einflussfaktoren	3
1.3.1 Einfluss von Progesteron und anderer Sexual-Hormone auf den Knochenstoffwechsel	4
1.3.2 Weitere Einflussfaktoren auf den Knochenstoffwechsel	5
1.4 Beurteilung der Aktivität des Knochenstoffwechsels und der Knochendichte	6
1.5 Fragestellung der Arbeit	8
2. Methoden	9
2.1 Studienteilnehmerinnen	9
2.2 Studiendesign	9
2.3 Anamnesebogen	10
2.4 Zykluserfassung mittels Zyklusmonitor	12
2.5 Serum- und Urinproben	13
2.6 Knochendichtemessung	13
2.7 Statistische Auswertung	13
3. Ergebnisse	15
3.1 Teilnehmerinnen	15
3.1.1 Gesamtkollektiv	15
3.1.2 Basislabor des Gesamtkollektivs	17
3.2 Knochendichtemessung bei Studienbeginn und Gruppeneinteilung nach Knochendichte-Ergebnis	18
3.3 Anamnese	19
3.5 Zyklus-Dokumentation und -Analyse	22
3.5.1 Zyklus-Erfassung	22
3.5.2 Zyklus-Charakteristika und -Analyse	25
3.6 Laborparameter in verschiedenen Zyklusarten für Gruppen 1 (normale Knochendichte) und 2 (Osteopenie)	27
3.6.1 Hormone in verschiedenen Zyklusarten	28
3.6.2 Knochenstoffwechselmarker in verschiedenen Zyklusarten	28
3.7 Faktorenanalyse für Ovulationsrate	30
3.7.1 Hormone und Ovulationsrate	30

3.7.2 Knochenstoffwechselmarker und Ovulationsrate.....	30
3.8 Faktorenanalyse für Zykluscharakteristika, sukzessive Zyklusmuster sowie Lutealphasen-Index...	32
3.8.1 Faktorenanalyse nach Zyklus-Charakteristika	32
3.8.2 Faktorenanalyse nach sukzessiven Zyklusmustern.....	34
3.8.3 Faktorenanalyse und Lutealphasen-Index.....	35
3.9 Korrelation von Serum-Parametern	38
3.10 Verlaufsanalyse	39
3.10.1 Einflussfaktoren im Verlauf	41
3.10.2 Faktorenanalyse und Zyklus-Charakteristika des Verlaufs.....	43
3.10.3 Faktorenanalyse und Knochendichteveränderung im Verlauf	45
4. Diskussion	48
4.1 Diskussion der Methoden	48
4.2 Diskussion der Basislabor-Untersuchungen.....	53
4.3 Diskussion der Knochendichte-Messung mit QCT	56
4.4 Diskussion der anamnestischen Einflussfaktoren	57
4.5 Diskussion der Zyklus-Charakteristika.....	62
4.6 Diskussion der Unterschiede zwischen Frauen mit normaler Knochendichte und Osteopenie	64
4.7 Diskussion der Laborparameter unter Berücksichtigung der Ovulationsrate	69
4.8 Diskussion der Laborparameter in Bezug auf Zyklus-Charakteristika, sukzessive Zyklusmuster und den Lutealphasen-Index	72
4.9 Diskussion der Korrelationen von Serum-Parametern	76
4.10 Diskussion der 2-Jahresverlaufs-Daten.....	79
4.10.1 Diskussion der Knochendichte-Veränderungen im Verlauf	79
4.10.2 Diskussion der Zyklus-Charakteristika und hormonellen Einflüsse im Verlauf	81
5. Zusammenfassung.....	96
6. Anhang	99
Literaturverzeichnis	104
Abbildungsverzeichnis	110
Tabellenverzeichnis	111
Abkürzungsverzeichnis	113
Danksagung	115

1. Einleitung

Ein zentraler Leitgedanke der Medizin ist eine ganzheitliche Denkweise im Umgang mit den Patienten und die Berücksichtigung körperlicher, seelischer und sozialer Belange des einzelnen Menschen. Unsere Gesellschaft kann heute auf eine steigende Lebenserwartung vertrauen und das Ziel ist, im Alter bei guter Gesundheit und erhaltener Mobilität am sozialen Leben teilnehmen zu können. Der Erhalt und die Förderung einer möglichst hohen Lebensqualität bis ins hohe Alter ist mehr und mehr eine wichtige Aufgabe der Medizin. Forschung und Medizin setzen sich deshalb zunehmend mit dieser Thematik auseinander. Eine Erkrankung, die im Laufe des Lebens und des Alterns einen erheblichen Teil der Bevölkerung betreffen wird, ist die Osteoporose. In Europa, Japan und den USA sind rund 75 Millionen Menschen von Osteoporose betroffen (Waugh et al, 2009). Die WHO zählt Osteoporose zu den 10 wichtigsten Erkrankungen weltweit und hat im Jahr 2000 in Genf die „Bone and Joint Decade 2000-2010“ ausgerufen, um Wissenschaftler und Patienten auf die Wichtigkeit und Häufigkeit der muskuloskelettalen Erkrankungen hinzuweisen und Forschungsprojekte in diesem Bereich zu fördern. Im Gesundheitsreport 2010 der DAK (Deutsche Angestellten Krankenkasse) wurde unter den 10 wichtigsten Erkrankungen der Anteil an Arbeitsunfähigkeits(AU)-Fällen des Jahres 2009 bei den Mitgliedern der DAK analysiert. Es zeigte sich, dass Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems an zweiter Stelle bei den AU-Fällen mit einem Anteil von 13,2% und an erster Stelle bei den AU-Tagen mit einem Anteil von 20,8% lagen (DAK Gesundheitsreport, 2010). Die Häufigkeit der Osteoporose ist beachtlich. Zeigen doch postmenopausale Frauen über 55 bzw. 50 Jahren eine Osteoporose-Prävalenz von 7 bzw. 13-18%, im Alter von über 80 Jahren eine Prävalenz von 19 bzw. bis zu 70% (Perla, 2005, AWMF-Leitlinien, 2009). Trotzdem unterschätzten 38% der Ärzte die Prävalenz von Osteoporose bei ihren Patienten (Perla, 2005). Weltweit sind ca. 45 Millionen Frauen von Osteoporose betroffen und die Frakturrate übersteigt die kombinierte Inzidenz von Mamma-Carcinomen, Schlaganfällen und Herzinfarkten (Sun et al, 2006). Zu ernsthaften körperlichen und psychosozialen Konsequenzen führt Osteoporose, die sogenannte „silent disease“, meist erst dann, wenn sie durch Frakturen manifest wird (Perla, 2005).

In Europa und den USA sind 2,3 Millionen Frakturen durch Osteoporose bedingt (Waugh et al, 2009). Am Beispiel der Osteoporose-bedingten Oberschenkelhalsfrakturen lassen sich auch die wirtschaftlichen Folgen für das Gesundheitssystem abschätzen: Die jährlichen Kosten in Deutschland für die Frakturversorgung und Rehabilitation dieser Frakturentität belaufen sich auf über 3 Milliarden Euro (Bartl, 2004).

Der Knochendichteverlust beginnt sowohl bei Frauen als auch bei Männern ab dem 40. Lebensjahr. Frauen verlieren aber im Vergleich zu Männern deutlich schneller an Knochendichte und zeigen eine 2-3fach höhere Inzidenz an Knochenfrakturen (Manolagas, 2000). Die Relevanz der Thematik für Männer betonen Kudlacek et al, denn es konnte gezeigt werden, dass Wirbelkörper(WK)-Frakturen bei Männern bereits bei einer höheren Knochendichte im Vergleich zu Frauen auftreten (Kudlacek et al, 2000). In etlichen Studien der vergangenen Jahre zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem früheren und höheren Knochendichteverlust bei Frauen gegenüber Männern in der sich verändernden Hormonsituation des reiferen Alters. Vor allem die niedrigen Östrogenspiegel nach Erreichen der Postmenopause wurden

als eine Hauptursache erkannt (Christiansen et al, 1987). Unberücksichtigt blieb dabei allerdings die Komplexität der hormonellen Umstellungsphase, der Perimenopause, die mit Schwankungen der endogenen Hormonproduktion einhergeht. Der höchste Knochendichteverlust passiert in einer Phase, die mit einer Zunahme der Gonadotropinspiegel einhergeht, beginnt bereits Jahre vor der letzten Menstruation und endet ca. 3-4 Jahre danach (Recker et al, 2000). Erst die Entdeckung der komplexen und sehr unterschiedlich ablaufenden hormonellen Veränderungen während dieser Zeitspanne rückte die Perimenopause in den Fokus vieler Untersuchungen (Prior, 1998, Randolph et al, 2003, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008). Es stellte sich die Frage, ob andere Faktoren außer Östrogen den zum Teil beschleunigten Knochendichteverlust bei Frauen erklären könnten. Denn Studien zur Hormonersatztherapie (HT) zeigten, dass Östrogen zwar die Knochenresorption verringern und dadurch auch 50% der osteoporotischen Frakturen verhindern kann, allerdings keinen Einfluss auf den Knochenaufbau ausübt (Prior, 1990). Östrogen spielt eine bedeutende Rolle im Pathomechanismus des schnellen Knochendichteverlustes, allerdings erklärt die Höhe der zirkulierenden Östrogene nur einen kleinen Teil der interindividuell unterschiedlichen Knochendichte und des unterschiedlichen Knochendichteverlustes (Garnero et al, 2000). Es konnte ferner bereits bei prämenopausalen Frauen, trotz normaler Östrogen- und Gonadotropinspiegel, eine signifikante Abnahme des Knochenaufbaumarkers BAP (Knochen(bone)-spezifische Alkalische Phosphatase) gezeigt werden (Seifert-Klauss et al, 2002).

1.1 Die Perimenopause

Die WHO definierte 1996 als Menopause den Zeitpunkt der letzten Menstruationsblutung (final menstrual period, FMP), der eine Amenorrhoe-Phase von mindestens 12 Monaten folgt. Als Perimenopause wird der Zeitraum ab Auftreten von Zyklus-Unregelmäßigkeiten bis 1 Jahr nach der FMP bezeichnet (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008). Der Beginn liegt häufig bis zu 10 Jahre vor der Menopause, im Median bei einem Alter zwischen 45,5 und 47,5 Jahren und zeichnet sich durch endokrinologische, biologische und klinische Veränderungen aus, die als Vorboten der Menopause gelten und mit stark schwankenden Zyklus-assoziierten Hormonwerten einhergehen (Prior, 1998, Burger et al, 2002). Laut einer Veröffentlichung von Bastian et al gelten als Prädiktoren für den Zeitpunkt der Menopause bei 45 bis 55jährigen Frauen Amenorrhoephasen von 3 bis 11 Monaten oder Zyklus-Unregelmäßigkeiten mit verlängerten oder verkürzten Zyklen. Alter und Zyklus-Unregelmäßigkeiten zeigten sich als die sichersten Prädiktoren im Gegensatz zur Bestimmung von Hormonwerten. Die Hormonspiegel der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse liegen in einzelnen Zyklen außerhalb der Norm und kehren in folgenden Zyklen wieder in den Referenzbereich zurück. In der frühen Perimenopause zeigen sich häufig als erste hormonelle Veränderungen ein Abfall des Inhibin B und ein Anstieg des FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) mit noch unveränderten Estradiol-Spiegeln (Bastian et al, 2003).

Miro et al zeigten anhand der FREEDOM-Study, dass das Alter einer Frau nur eine geringe Aussage

bezüglich des reproduktiven Alters hat. Sie schlossen mit Hilfe eines Modells von endokrinen Phasen, die Hormonmuster sowie Zyklus-Charakteristika berücksichtigen, auf vier Episoden, die das reproduktive Altern beschreiben: Ein Anstieg der FSH-Spiegel, das Auftreten von Zyklus-Unregelmäßigkeiten, Amenorrhoephasen und schließlich das vollständige Versiegen der ovariellen Aktivität (Miro et al, 2005).

1.2 Ovulation und Progesteron

Natürliches Progesteron entsteht wie alle Steroidhormone aus Cholesterol. Es gehört als Gestagen in die Gruppe der C21-Steroide, ebenso wie Mineralokorticoide und Glucokorticoide. Relevant erhöhte Mengen werden nach einer Ovulation durch das Corpus luteum gebildet, hohe Konzentrationen in der Schwangerschaft durch die Plazenta. Ferner wird Progesteron auch in den Nebennieren und im zentralen und peripheren Nervensystem gebildet (Schumacher et al, 2007). Die Wirkung am Uterus hat zum Ziel, das Endometrium für eine Implantation einer befruchteten Oozyte vorzubereiten beziehungsweise das Myometrium bei eingetretener Gravidität zu relaxieren und das Wachstum zu stimulieren. In den Mammae bewirkt Progesteron eine Proliferation und Differenzierung der Alveoli. Ferner wirkt es antagonistisch auf Östrogen im Lipidstoffwechsel und im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Progesteron wirkt antimineralokorticoide) (Greb et al, 2007). Am Hypothalamus bewirkt Progesteron eine Erhöhung der Basaltemperatur um 0,3-0,5°C. Der Tag dieses Temperaturanstieges korreliert signifikant mit dem Tag des LH-Peaks (Prior, 1998). Die Wirkung von Progesteron im ZNS (zentrales Nervensystem) kommt unter anderem durch Interaktion mit dem GABA_A-Rezeptorkomplex (Gamma-Aminobuttersäure(acid)_A) zustande und es hat neuroprotektive und neurotrophe Funktion (Schumacher et al, 2007). Sowohl Progesteron selbst als auch seine Metabolite, wie Allopregnanolone und Pregnanolone, reduzieren die Vigilanz in Wachheitsphasen und beeinflussen die Schlafarchitektur im Schlaf-EEG (Elektroenzephalogramm). Erhöhte Progesteron-Spiegel werden zudem mit ausgeprägten Müdigkeitsphasen (fatigue) während der Frühschwangerschaft assoziiert (Friess et al, 1997). Ferner gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Allopregnanolon-Spiegeln der Lutealphase (LP) und der Symptomatik des PMS (Prämenstruelles Syndrom). Eine Verbesserung der Symptomatik wurde mit signifikant niedrigeren Spiegeln von Allopregnanolon beobachtet (Freeman et al, 2002).

Hohe Progesteron-Spiegel treten während der Lutealphase nach einer Ovulation auf. Niedrige Spiegel sind messbar während der Follikelphase, während der Lutealphase in anovulatorischen Zyklen oder bei Amenorrhoe, außer während der Schwangerschaft (Prior, 1990).

1.3 Knochenstoffwechsel und seine Einflussfaktoren

Osteoblasten und Osteoklasten bilden sogenannte „basic multicellular units (BMU)“, die als funktionelle Einheiten des physiologischen Knochenbaus betrachtet werden können. Der Umbau pro Jahr durch ca. 3-4 Millionen BMUs beträgt im Durchschnitt 10%, das heißt, innerhalb von 10 Jahren wird das Skelett einmal komplett erneuert. Dabei verläuft die Knochenresorption schneller als die Knochenformation und

der neu gebildete Knochen ist weniger dicht als der alte (Manolagas, 2000). Bei Erwachsenen werden jährlich nahezu 25% des trabekulären Knochens und 3% des kortikalen Knochens ausgetauscht. 70-85% der Oberfläche des Stoffwechsel-aktiveren trabekulären Anteils stehen mit dem Knochenmark über verschiedene Mediatoren in Verbindung. Es handelt sich dabei vor allem um lokale Mediatoren, wie Wachstumsfaktoren und Zytokine, die für die Zellbildung im Knochen verantwortlich sind (Manolagas et al, 1995). Unter anderem spielen drei Proteine des TNF(Tumornekrosefaktor)-Signalweges in diesem Knochenstoffwechsel eine bedeutende Rolle:

Das erste Protein ist RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B [NF κ B]) auf den haematopoetischen Osteoklasten-Progenitorzellen, das an das zweite Protein RANK-Ligand (RANKL) auf Prae-Osteoblasten und T-Lymphozyten bindet und so die Osteoklastenbildung stimuliert. Eine Induktion von RANKL wird durch Vitamin-D3, Parathormon (PTH) und verschiedenen Zytokinen bewirkt. Als drittes Protein spielt Osteoprotegerin (OPG) eine Rolle und hemmt durch eine Blockierung der RANK/RANKL-Interaktion die Osteoklastenbildung. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Entstehung und Reifung von Osteoklasten abhängig von Osteoblasten ist (Manolagas, 2000). Verschiedene Faktoren beeinflussen den Knochenstoffwechsel mittels Aktivierung dieser Mediatoren.

1.3.1 Einfluss von Progesteron und anderer Sexual-Hormone auf den Knochenstoffwechsel

Systemische Sexual-Hormone wirken sich auf den Knochenstoffwechsel aus (Vico et al, 2010). Progesteron beeinflusst die Knochendichte und Knochenstoffwechselprozesse direkt über seine Rezeptor-Isoformen A und B, die unter anderem in Osteoblasten exprimiert werden. Rickard et al konnten an humanen fetalen Osteoblasten-Kulturen zeigen, dass Östrogen-Rezeptor-Isoformen α und β die Genexpression der Progesteron-Rezeptoren in Osteoblasten induzieren (Rickard et al, 2002). In vitro-Versuche zeigten des weiteren einen indirekten Einfluss des Progesterons auf Osteoblasten über den Östrogen-Rezeptor und über den Rezeptor für Glucokorticoide, von welchem Progesteron synthetische Steroide verdrängt und damit eine Abnahme der Knochenformation reduziert (Prior, 1990, Rickard et al, 2008). Bei prämenopausalen Frauen mit Zyklusstörungen führte eine Progesteron-Applikation zu einer Erhöhung der trabekulären Knochendichte (Rickard et al, 2002). Eine Progesteron-Wirkung am Knochen unabhängig von Östrogen wurde im Tierversuch gezeigt, wo Progesteron bei der enchondralen Ossifikation die Produktion der alkalischen und sauren Phosphatase, die Calcium-Aufnahme sowie den Calcium-Gehalt des mineralisierten Knochens erhöhte (Prior, 1990). Schmidmayr et al konnten bei in vitro-Versuchen mit humanen Osteoblasten aus Femurköpfen von perimenopausalen Frauen zeigen, dass Progesteron am stärksten Knochen-anabol wirkt, wenn die humanen Osteoblasten mit einer Progesteron-Konzentration inkubiert wurden, die der physiologischen Konzentration in Lutealphasen aus ovulatorischen Zyklen entspricht. Auch in dieser Untersuchung war der Effekt unabhängig von Östrogen (Schmidmayr et al, 2008). Eine Untersuchung an Progesteron-Rezeptor-Knockout-Mäusen zeigte, dass Progesteron in der Adoleszenz zwar nicht essentiell für ein adäquates Knochenwachstum ist, aber in einigen Skelettbereichen verminderte es einen überschießenden kortikalen und trabekulären Knochenaufbau und scheint so für die Knochen-Homöostase eine relevante Rolle zu spielen (Rickard et

al, 2008).

Ein Östrogenmangel geht mit einer gesteigerten Aktivität der Osteoklasten einher, der Knochenstoffwechsel ist erhöht und es wird qualitativ minderwertiger Knochen gebildet. Fehlt Östrogen, dann fehlt auch seine antiresorptive Funktion (Manolagas, 2000). Im Falle eines Östrogen-Mangels steigt die Produktion von IL-6 (Interleukin). IL-6 ist ein Zytokin, das unter anderem von Osteoblasten gebildet wird und den Knochenmetabolismus beeinflusst. Es fördert sowohl die frühe Osteoblasten-Differenzierung (Robinson et al, 1997) als auch die frühe Osteoklastogenese und führt so zu einer gesteigerten Knochenresorption (Lakatos et al, 1997). Der Knochendichte-Verlust auf Grund des Östrogen-Defizites lässt sich vor allem an trabekulärem Knochen nachweisen (Manolagas et al, 1995).

Prior entwickelte anhand der ihr vorliegenden Daten ein Modell, das eine komplementäre Wirkung von Östrogen und Progesteron auf den Knochenstoffwechsel beschreibt. Östrogen reduziert danach während der ersten Zyklushälfte die Knochen-Resorption, Progesteron fördert hingegen postovulatorisch den Knochen-Aufbau (Prior, 1990).

Möglicherweise spielen auch die Gonadotropine LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel stimulierendes Hormon) eine Rolle im Knochenstoffwechsel. Diese beiden Hormone wirken im Organismus über eine gleiche Rezeptor-Familie, bestehend aus LH-, FSH- und TSH(Thyreoidestimulierendes Hormon)-Rezeptoren. LH wirkt möglicherweise über eine Erhöhung der Androgene auf den Knochenstoffwechsel (Baron, 2006). Verschiedene Arbeiten erwähnen einen Östrogen-unabhängigen Einfluss von FSH direkt auf die Osteoklasten und somit auf Knochenresorption und Knochendichte (Baron, 2006, Sun et al, 2006, Zaidi et al, 2007).

1.3.2 Weitere Einflussfaktoren auf den Knochenstoffwechsel

Ein wesentlicher, über Mechano-Rezeptoren stimulierender Faktor für den Knochenaufbau ist kontinuierliche, mechanische Beanspruchung (Manolagas, 2000, Lüllmann-Rauch, 2003).

Glucokorticoide beeinflussen ebenfalls den Knochenstoffwechsel. Die Ätiologie des Knochendichte-Verlustes unter Glucokorticoideinfluss gilt als multifaktoriell und noch nicht vollständig erklärt. Unter Glucokorticoiden ist die Knochen-Neubildung reduziert, es resultiert eine niedrigere Wandstärke der Trabekel und eine verringerte Osteoblastogenese. Es werden vermehrt aseptische Knochennekrosen im Bereich des trabekulären Knochens unter anderem in Wirbelkörpern und Femurkopf beobachtet, die zu einem erhöhten Frakturrisiko vor allem im Wirbelsäulenbereich führen (Reid, 1998, Manolagas 2000). Dies ist möglicherweise durch eine gesteigerte Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten bei chronischer Glucokorticoide-Exposition erklärbar. Eine bekannte Ursache der Steroid-induzierten Osteoporose ist die Wirkung der Glucokorticoide über direkte Gensuppression von Osteoblastenspezifischen Transkriptionsfaktoren wie BMP-2 (bone morphogenic protein) oder Cbfa2 (core binding factor α 2), die zu verminderter Osteoblastogenese, Abnahme der IGF-Produktion (insuline like growth factor), Stimulation der PPAR γ 2-Aktivität (peroxisome proliferator activated receptor) und somit zu einem verringerten Knochenstoffwechsel führen (Manolagas, 2000). Daneben gibt es einen Einfluss der

Glucokorticoide-Rezeptoren bei der Genregulation beispielsweise von Kollagen Typ I, Osteocalcin (OC), Alkalischer Phosphatase (AP) und anderen Knochen-spezifischen Proteinen (Reid, 1998).

Hyperthyreose gehört ebenfalls zu den Risikofaktoren bei der Entstehung einer Osteoporose. Studien konnten einen Verlust an Knochendichte sowohl im trabekulären als auch im kortikalen Knochen feststellen. Zu einem erhöhten Knochenstoffwechsel und einem gesteigerten Knochendichteverlust kommt es sowohl bei Patienten mit endogenen oder exogenen (iatrogenen) supraphysiologischen Schilddrüsen(SD)-Hormon-Spiegeln als auch bei Patienten mit Hypothyreose und konsekutiver L-Thyroxin-Substitution in physiologischen Dosen und damit euthyreoter Stoffwechsellage (Kung et al, 1991). Es gibt Hinweise, dass der zu Grunde liegende Pathomechanismus der gesteigerten Knochenresorption durch SD-Hormone unter anderem über IL-6 vermittelt wird (Manolagas et al, 1995, Lakatos et al, 1997, Manolagas, 2000). Histologisch zeigt sich bei der durch SD-Hormon bedingten Osteoporose ein gesteigerter Anteil an Osteoklasten. Ein weiterer Einflussfaktor auf den Knochenstoffwechsel entsteht bei Patienten mit Zustand nach operativer Thyreoidektomie durch ein möglicherweise konsekutives Calcitonin-Defizit (Kung et al, 1991).

Unabhängig von hormonellen Einflüssen, entwickeln sowohl Männer als auch Frauen im Senium eine Osteoporose. Dabei fällt eine geringere Knochenbildung auf, die durch reduzierte Osteoblastogenese und gleichzeitig gesteigerte Adipogenese und Myelopoese im Knochenmark bedingt ist. Aus der verminderten Osteoblastogenese resultiert wiederum eine reduzierte Osteoklasten-Neubildung. Diese Veränderungen basieren unter anderem auf Regulation des Transkriptionsfaktors PPAR γ 2, der die Genexpression beeinflusst und so die Differenzierung der mesenchymalen Stammzellen verändert. Der Knochen verliert an Festigkeit und Dichte, Fettanteil und Markraum sind vergrößert. Der altersbedingte Knochendichteverlust ist vor allem an kortikalem Knochen detektierbar (Manolagas et al, 1995, Manolagas 2000).

Für einen funktionierenden, physiologischen Knochenumbau spielt die Homöostase des Calcium-Stoffwechsels eine zentrale Rolle. Dafür, dass diese im Organismus aufrecht erhalten werden kann, sorgen vor allem Parathormon (PTH), Vitamin D3 und deren Gegenspieler Calcitonin. PTH und Vitamin D3 stimulieren zudem die Osteoklasten (unter anderem über IL-6), Calcitonin hemmt deren Entwicklung und Aktivität (Manolagas et al, 1995, Manolagas, 2000). Liegt einer dieser Parameter bei Messung im Serum außerhalb des Normbereichs, sollten mögliche Ursachen behandelt und negative Einflüsse auf den Knochen ausgeschlossen werden.

1.4 Beurteilung der Aktivität des Knochenstoffwechsels und der Knochendichte

Trabekulärer Knochen bildet ca. 20% der Gesamt-Knochenmasse, die restlichen 80% Knochenmasse entsprechen kortikalem Knochen. Allerdings finden ca. 70-80% der Knochenstoffwechsel-Aktivität im trabekulären Anteil statt, nur 20% im kortikalen Bereich. Um die Aktivität des Knochenstoffwechsels messbar zu machen und so auf gesteigerte Auf- oder Abbauvorgänge zu schließen, werden in Serum

oder Urin Knochenstoffwechselmarker bestimmt, wobei die Abnahme von Serum-Werten klinisch besser praktikabel ist und im Vergleich zur Messung der Knochenstoffwechselmarker aus Urinproben eine höhere Präzision der im Labor verwendeten Assays bietet (Rosenbrock et al, 2002). Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass bei postmenopausalen Frauen erhöhte Knochenstoffwechselmarker, vor allem erhöhte Abbaumarker, mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert sind, unabhängig von der absoluten Höhe der Knochendichte. Wenn die Knochenaufbaumarker erhöht sind, ist häufig auch ein signifikant erhöhter Knochendichteverlust in der Postmenopause festzustellen (Garnero et al, 2000).

Als etablierte Knochenaufbaumarker gelten die Proteine Knochen(bone)-spezifische Alkalische Phosphatase (BAP) und Osteocalcin (OC) (Calvo et al, 1996, Schmidmayr et al, 2008). Beide werden bei der Knochenneubildung von Osteoblasten synthetisiert und exprimiert. BAP spielt eine Rolle bei der Mineralisation des Knochens und OC bei der späten Differenzierung der Osteoblasten (Calvo et al, 1996, Manolagas, 2000, Gundberg et al, 2002, Seifert-Klauss et al, 2002).

Zahlreiche Knochenabbaumarker können sowohl in Urin- als auch in Serumproben untersucht werden. Eine gleichzeitige Bestimmung von Knochenauf- und -abbaumarkern zur Interpretation des Knochenstoffwechsels wird von manchen Autoren empfohlen, da einige Abbaumarker aus Urinproben stärkeren biologischen Schwankungen unterworfen und weniger spezifisch sind als Serum-Aufbaumarker (Ebeling et al, 1996). Abbaumarker, die die Osteoklasten-Aktivität gut widerspiegeln, sind die N-terminalen und C-terminalen Telopeptide des Kollagen-Typ I, NTX und CTX. Es konnte gezeigt werden, dass Serum-CTX spezifischer die Resorption reifer Knochenmatrix widerspiegelt, als die NTX-Bestimmung im Urin (Calvo et al, 1996, Garnero et al, 2000).

Die Messung der Knochendichte (bone mass density, BMD) mittels verschiedener röntgenologischer Verfahren bietet eine nicht-invasive Methode, um einen quantitativen Messwert der BMD zu erhalten. Dadurch können morphologische Veränderungen am Knochen beurteilt werden (Calvo et al, 1996). In der vorliegenden Arbeit wurde die trabekuläre Knochendichte in mg Calcium-Hydroxylapatit pro ml Knochen (Ca-HA/ml) mittels quantitativer Computertomographie (QCT) in den lumbalen Wirbelkörpern (LWK) 1-3 bestimmt. Die QCT erlaubt eine getrennte Beurteilung des trabekulären WK-Anteils, der vor allem bei Östrogen-Mangel und in der frühen Menopause als metabolisch aktivste Region betrachtet wird (Prevrhal et al, 1999).

Um die BMD in normal, Osteopenie und Osteoporose einzuteilen, wurden von der WHO 1994 Kriterien für die Definition der Knochendichte nach DXA-Messung herausgegeben. Diese Kriterien wurden für die Interpretation der QCT-Messung modifiziert. Um normale Knochendichte handelt es sich nach QCT-Messung bei einem Wert von mehr als 120mg Ca-HA/ml. Osteopenie ist eine erniedrigt gemessene Knochendichte noch ohne Krankheitswert und ist definiert zwischen 80 und 120mg Ca-HA/ml. Osteoporose liegt vor, wenn bei einer QCT-Messung weniger als 80mg Ca-HA/ml gemessen werden (Felsenberg et al, 1999, Engelke, 2002, AWMF-Leitlinien, 2009).

Durch Bestimmung der Knochenstoffwechselmarker im Serum kann einerseits die aktuelle Aktivität des Knochenbaus und mit Hilfe der radiologischen Knochendichtemessung andererseits die

Veränderungen der Knochenstruktur und Knochenformation, die über einen längeren Zeitraum passieren, gemessen werden und es ist so eine Vorhersage bezüglich des weiteren Knochendichte-Verlustes möglich (Calvo et al, 1996). Die Messgrößen können mit möglichen Einflussfaktoren des Knochenstoffwechsels in Beziehung gesetzt werden.

1.5 Fragestellung der Arbeit

In der PEKNO-Studie werden speziell die Zusammenhänge von Hormonveränderungen, Knochenstoffwechsel und Knochendichteverlust bei Frauen in der Perimenopause untersucht. Ein Viertel aller Frauen muss in dieser hormonellen Umstellungsphase mit einem besonders schnellen Verlust der Knochendichte rechnen („fast bone losers“; > 3% Verlust/Jahr), wodurch das Risiko, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, nochmals ansteigt (Christiansen et al, 1987). Die Identifikation der Frauen, die ein erhöhtes Osteoporose-Risiko mitbringen, ist essentiell, denn gezielte Prävention der Osteoporose gilt als die effektivste und Nebenwirkungs-ärmste Interventionsmöglichkeit (Ebeling et al, 1996, Perla, 2005). Bisher konnten die Ursachen für einen gesteigerten Knochendichteverlust nicht ausreichend erklärt werden. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch Analyse der Basis-Daten und der ersten 15 2-Jahres-Verläufe der PEKNO-Studie, Anhaltspunkte für Ursachen des beschleunigten Knochendichteverlustes während der Perimenopause zu erarbeiten.

Die vorliegende Arbeit soll die folgenden Fragen beantworten:

1. Unterscheiden sich die Zyklus-Charakteristika und Zyklus-Häufigkeiten zwischen Frauen mit normaler Knochendichte und Frauen mit Osteopenie?
2. Unterscheiden sich Frauen mit initial normaler Knochendichte von Frauen mit Osteopenie hinsichtlich ihrer Zyklus-assoziierten Hormonwerte und Knochenstoffwechselmarker?
3. Sind Knochenstoffwechselmarker und Hormonwerte mit der Ovulationsrate assoziiert?
4. Beeinflussen sukzessive Zyklusmuster (2 ovulatorische oder anovulatorische Zyklen in Folge) die Knochenstoffwechselmarker und Hormonwerte im Folgezyklus?
5. Sind Unterschiede in Bezug auf den Knochenstoffwechsel messbar, wenn die Länge der Lutealphase bzw. die Höhe des Progesterons bei der Untersuchung berücksichtigt werden?
6. Haben Frauen mit mehr anovulatorischen Zyklen einen höheren Knochendichte-Verlust als Frauen mit regelmäßigen Ovulationen?

2. Methoden

2.1 Studienteilnehmerinnen

Die PEKNO-Studie ist eine prospektive Beobachtungsstudie über 2 Jahre, die Zyklusgeschehen, Hormonwerte, Knochenstoffwechselmarker und Knochendichteveränderungen bei Frauen über 45 Jahren untersucht, welche bis zum Studienbeginn keine Zykluslängen über 42 Tagen zeigten. Als Ausschlusskriterium galt eine exogene Hormon-Anwendung (Östrogene, Gestagene) in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn.

Die perimenopausalen Studienteilnehmerinnen wurden für die vorliegende Arbeit zwischen 31.03.2005 und 14.11.2007 über die Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar (Direktorin: Frau Prof. M. Kiechle) rekrutiert. Über eine Münchner Tageszeitung wurde im Herbst 2006 der Einzugskreis der Teilnehmerinnen bis in das Münchener Umland erweitert. Das Studienprotokoll wurde von der Ethik-Kommission des Klinikums rechts der Isar begutachtet und genehmigt.

2.2 Studiendesign

Beim Erstkontakt in der Klinik wurden die Frauen detailliert über den 2-jährigen Studienablauf aufgeklärt. Sie wurden über Risiken der Blutentnahmen (BE) und BMD-Messungen, über die Einhaltung der Schweigepflicht sowie über die Freiwilligkeit ihrer Teilnahme an der Studie informiert. Um die Anonymität der Studienteilnehmerinnen zu wahren, wurden die Fragebögen fortlaufend nach Eintreten in die Studie nummeriert. Nach schriftlicher Einwilligung erfolgten zunächst eine Basislaboruntersuchung (TSH, Calcium, Prolaktin (PRL), Vitamin-D-Hormon) sowie das erste Anamnesegespräch. Einflussfaktoren auf den Knochenstoffwechsel, wie Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus oder Störungen der Calcium-Homöostase, Hyperprolaktinämie und Vitamin-D-Mangel wurden so vor der ersten BMD-Messung ausgeschlossen. Anschließend erhielten die Teilnehmerinnen (TN) leihweise einen Zyklusmonitor, dessen Funktionsweise und Handhabung ihnen erklärt wurde.

Die Teilnehmerinnen kamen während der zwei Jahre im 1. und danach in jedem 6. Zyklus während der Luetalphase (LP) morgens nüchtern in die Ambulanz der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar zu einer Blutentnahme sowie zum Transfer der Daten von ihrem Zyklusmonitor auf den PC der Arbeitsgruppe. Zusätzlich wurde bei jedem Studienbesuch eine Zwischen-Anamnese erfasst.

Die Zykluserfassung mit Hilfe des Zyklusmonitors erfolgte nach Anleitung selbständig durch jede Teilnehmerin zu Hause (s.u.).

Zu Beginn der Studie und nach 2 Jahren fand eine BMD-Messung mittels QCT statt.

Bei Studienende wurden erneut die Laborparameter der Basisuntersuchung bestimmt. Die Studienteilnahme endete für die Frauen nach der zweiten BMD-Messung und nach Rückgabe des Zyklusmonitors.

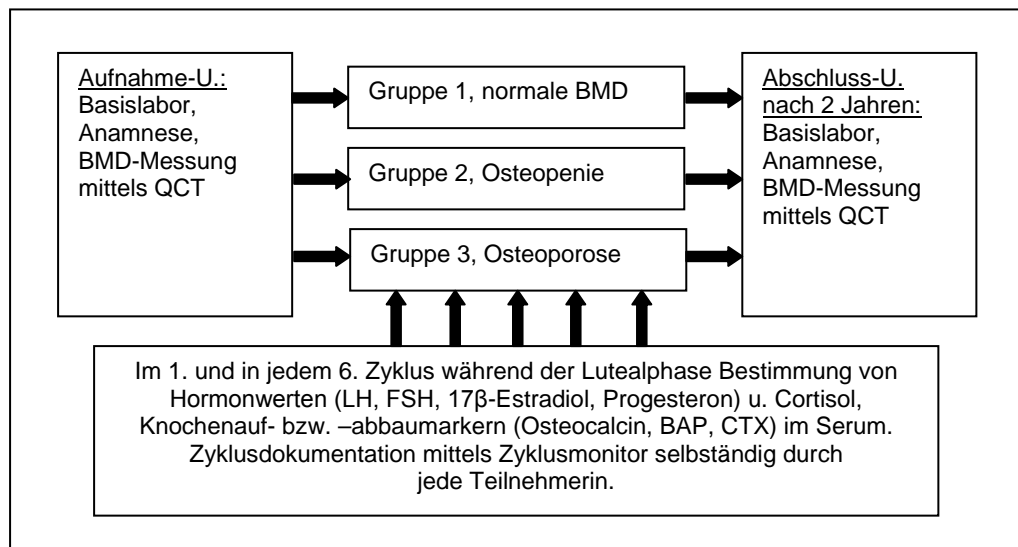


Abbildung 1: PEKNO-Studienplan (gemäß Protokoll)

2.3 Anamnesebogen

Die Anamnese zu Studienbeginn erfragte Größe, aktuelles Gewicht und Gewicht mit 25 Jahren, die internistische Anamnese zum Erfassen knochenrelevanter Erkrankungen, aktuelle Medikation, orthopädisch-chirurgische Anamnese inkl. Frakturen und Knochen- bzw. Gelenkschmerzen, Familienanamnese und andere Risikofaktoren für Osteoporose (Immobilisation, Darmoperationen, spezielle Medikation, wie Cortisoneinnahme, Diuretika, Thiazide, Laxantien, Heparin, Phenytoin, Lipidsenker). Eine gynäkologische Anamnese und die Erhebung des Kupperman-Index (Kupperman et al, 1959) erfassten klimakterische Symptome. Der Kupperman-Index berücksichtigt die Ausprägung klimakterischer Symptome und wichtet die Relevanz des Symptoms durch Multiplikation mit einem Faktor. Die körperliche Aktivität wurde mittels eines Aktivitäts-Index, der bereits in anderen Studien der Arbeitsgruppe Anwendung fand (Laakmann, 2005), berechnet. Dazu wurde die wöchentliche sportliche Betätigung in Stunden (h) mit einem Faktor multipliziert, der die statische Beanspruchung der jeweiligen Sportart berücksichtigte. Die Größenordnung von Nikotin- und Alkoholkonsum, die Einnahme von Vitamin- und Mineralstoffpräparaten sowie das Ernährungsverhalten wurden ebenfalls erfasst.

	Ausprägung (0=nicht vorhanden, 1=leicht, 2=mittel, 3=stark)	Faktor	Einzelindex
Hitzewallungen		x4	
Schweißausbrüche		x2	
Schlafstörungen		x2	
Nervosität/Reizbarkeit		x2	
Depressive Verstimmung		x1	
Schwindelgefühl		x1	
Konzentrationsschwäche		x1	
Gelenkschmerzen		x1	
Kopfschmerzen		x1	
Herzklopfen		x1	
Gesamtindex:			

Abbildung 2: Kupperman-Index

	gar nicht	unregelm.	2h/Wo.	2-4h/Wo.	>4h/Wo.	Faktor
Gymnastik						x 1,5
Tanzen						x 2,5
Joggen/Aerobic/Fitnessstudio						x 3
Radfahren						x 1
Schwimmen						x 1
Tennis/Volleyball						x 3
Wandern/Bergsteigen/Skifahren						x 2,5
Spazieren gehen/Eislaufen						x 2
Klettern/Reiten/Tischtennis						x 2
Anderes:						

Abbildung 3: Aktivitäts-Index

2.4 Zykluserfassung mittels Zyklusmonitor

Jede Teilnehmerin bekam bei Aufnahme einen Clearplan®-Fertilitätsmonitor leihweise ausgehändigt, um die Zyklen im Verlauf der 2 Jahre zu dokumentieren. Einmal-Teststäbchen für die Messung im Morgenurin wurden in ausreichender Zahl zur Verfügung gestellt.

Die TN stellten an jedem ersten Zyklustag, also dem ersten Tag mit periodenstarker Blutung, ihren Monitor auf Tag 1. Sichtbar auf dem Display des Zyklusmonitors, wurde ab Tag 6 an mindestens 10 aufeinander folgenden Tagen ein Teststäbchen angefordert. Falls innerhalb dieses Zeitraumes keine erhöhte Hormonkonzentration gemessen wurde, forderte das Gerät weitere 10 Teststäbchen an. Pro Zyklus wurden also insgesamt maximal 20 Tests durchgeführt. Bei Frauen, die in mehreren aufeinander folgenden Zyklen einen Hormonanstieg erst nach dem 15. Zyklustag zeigten, forderte der Zyklusmonitor Teststäbchen ab einem Zyklustag an, der dem Menstruationsrhythmus der Frau angepasst schien.

Für die Messungen mit den Einmal-Teststäbchen am Monitor verwendeten die Frauen den ersten Morgenurin. Der Monitor zeigte semiquantitativ eine niedrige, mittlere oder hohe Hormonkonzentration (=“Ovulationssymbol“) an. Gemessen wurde der Quotient aus LH und Estron-3-Glucuronid (E3G). Ein Anstieg des Quotienten (sichtbar auf dem Display als “Ovulationssymbol“) machte eine Ovulation 24-36h später wahrscheinlich.

Die Speicherkapazität des Monitors betrug 6 Zyklen, die Daten konnten somit bei jedem Klinikbesuch mit Hilfe von Chipkarten auf den PC der Arbeitsgruppe mit entsprechender Software transferiert und abgespeichert werden.



Abbildung 4: Clearplan®-Fertilitätsmonitor mit Einmal-Teststäbchen

2.5 Serum- und Urinproben

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Hormonwerte und Knochenstoffwechselfparameter aus Serumproben bestimmt, die nüchtern und bis spätestens 11 Uhr vormittags abgenommen wurden. Die Durchführung der Laboruntersuchungen fand im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar (Direktor: Herr Prof. Dr. D. Neumeier) statt. Die eingegangenen Proben wurden bei -20°C tiefgefroren und batch-weise gemessen.

Bestimmt wurden LH, FSH, 17 β -Estradiol und Progesteron, Cortisol, die Knochenaufbaumarker BAP und Osteocalcin sowie der Knochenabbau marker CTX. Die Blutentnahme sollte während der Lutealphase erfolgen. Um den Zeitpunkt der Zyklus-BE optimal an den individuellen Zyklus jeder Frau anzupassen, wurde ein Studienhandy eingeführt, wodurch die Teilnehmerinnen kurzfristig eine Terminvereinbarung zum individuellen Zeitpunkt durchführen konnten.

Als optimaler Zeitpunkt wurde für die Blutentnahmen der Zeitraum 6-9 Tage nach dem ersten Ovulationssymbol bzw. in Zyklen ohne Anzeige eines Hormonanstiegs auf dem Monitordisplay der Zeitraum zwischen Zyklustag 19 und 22 angestrebt.

2.6 Knochendichtemessung

Die BMD-Messung fand zu Studienbeginn und bei Studienende, also nach 2 Jahren, mittels QCT im Institut für Röntgendiagnostik des Klinikums rechts der Isar (Direktor: Herr Prof. Dr. E. J. Rummeny) statt. Die Messungen wurden mit einem klinischen Computertomographie-Gerät, Somatom Plus 4 und einem dazu gehörigen Kalibrierungs-Phantom, Osteo Kalibrierungsphantom, durchgeführt (beide Geräte von Siemens, Erlangen). Die QCT-Messungen wurden unter Verwendung eines Standardprotokolls mit einer Stromstärke von 146 mA, einer Spannung von 80 kV und einer Schichtdicke von 10 mm angefertigt. Es wurden laterale Übersichtsaufnahmen der Lendenwirbelsäule erstellt, um so Schichten jeweils in der Mitte von LWK1-3 mit der implementierten Osteo-Software auszuwählen. Die trabekuläre BMD wurde in diesen 3 Schichten in den so genannten „Pacman“-ROIs (regions of interest) bestimmt und in Calcium-Hydroxylapatit in mg pro ml Knochen (mg Ca-HA/ml) angegeben.

2.7 Statistische Auswertung

Die PC-gestützte Auswertung erfolgte mittels des Tabellenkalkulations-Programmes Excel und des Statistik-Programmes SPSS Versionen 15.0 und 16.0 in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) des Klinikums rechts der Isar (Direktor: Herr Prof. Dr. K. A. Kuhn).

Für die nicht normalverteilten Daten wurden als nicht-parametrische Tests für unabhängige Stichproben der Mann-Whitney-Test (exakt) bei zwei Gruppen, sowie der Kruskal-Wallis-Test (exakt) bei mehr als zwei Gruppen verwendet. Bei signifikanten Ergebnissen (ab $p < 0,05$) im Kruskal-Wallis-Test wurden die

entsprechenden Ergebnisse für jeweils zwei Gruppen mit dem Mann-Whitney-Test nachgetestet.

Für verbundene Stichproben bei zwei Gruppen wurde der Wilcoxon-Test angewendet.

Alle Korrelationen wurden nach Spearman berechnet, konnten graphisch mit SPSS aber nur mit dem R^2 nach Pearson abgebildet werden, wodurch es zu geringfügigen, graphischen Abweichungen kam, auf die in den entsprechenden Abbildungen hingewiesen wird.

Als Signifikanzniveau wurde für alle Tests ein $p < 0,05$ zugrunde gelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Teilnehmerinnen

3.1.1 Gesamtkollektiv

In der Zeit von 31.03.2005 bis 14.11.2007 wurden insgesamt 61 perimenopausale Frauen rekrutiert. Das nachfolgende CONSORT-Diagramm verdeutlicht graphisch den Studienverlauf der Teilnehmerinnen.

Insgesamt 10 TN beendeten die Studie vorzeitig und sind als „drop out“ bezeichnet. Bei 6 von ihnen liegen nur die Ausgangsanamnese und die Ergebnisse des Basislabors vor, sie beendeten bereits vor der ersten BMD-Messung und vor der ersten Zyklus-BE ihre Studienteilnahme. Die Gründe hierfür waren bei den TN 1 und 7 eine längere Amenorrhoephase, bei den TN 33, 35 und 40 persönliche Gründe und bei TN 28 neben persönlichen Gründen eine Erhöhung des Prolaktinspiegels von 83,9ng/ml (Norm <23ng/ml) als Nebenwirkung einer Doxepin-Medikation. TN 4 beendete die Studie nach dem ersten QCT und ohne Zyklus-BE, da ihr aufgrund von Menometrorrhagien zu einer HT geraten wurde. Die TN 22, 49 und 50 beendeten nach der ersten Zyklus-BE die Studie aus persönlichen Gründen. Von diesen 10 Teilnehmerinnen wurden die bis zum Ausscheiden aus der Studie erhobenen Baseline- und BMD-Daten in der Auswertung berücksichtigt.

3 Frauen pausierten mit ihrer Studienteilnahme aus persönlichen Gründen (TN 6, 11 und 17). Die zum Zeitpunkt dieser Auswertung vorliegenden Daten wurden in die Auswertungen integriert (s. Kapitel 3.10).

Bei 55 Frauen fand eine erste QCT-Messung statt, aus technischen Gründen konnte die Messung von TN 18 nicht ausgewertet werden. Da die zweite QCT-Messung allerdings bei ihr bei 164,7 mgCa-HA/ml lag (Schwellenwert für normale BMD >120mgCa-HA/ml), wurde QCT1 retrospektiv für alle Auswertungen, bei denen nicht direkt mit dem quantitativen Ergebnis der ersten BMD-Messung bzw. mit der BMD-Differenz über 2 Jahre gearbeitet wurde, als normale BMD betrachtet und in die Auswertungen mit einbezogen.

Da es sich bei dieser Arbeit um eine Auswertung der Basis-Daten sowie eine erste Zwischenauswertung der PEKNO-Verlaufsdaten handelt, lagen für 89% (n=49) der TN mit einer ersten BMD-Messung Zyklus- und BE-Daten des ersten Studienhalbjahres vor. Zum Abschluss-Zeitpunkt der Datensammlung für diese Arbeit hatten 29 der TN (53%) das erste Studienjahr beendet, 15 Frauen (27%) hatten die gesamte Studie über 2 Jahre durchlaufen. Im Folgenden werden die zugrunde liegenden Fallzahlen für die berücksichtigten Teilnehmerinnen, vorliegenden Blutentnahmen oder für beides angegeben.

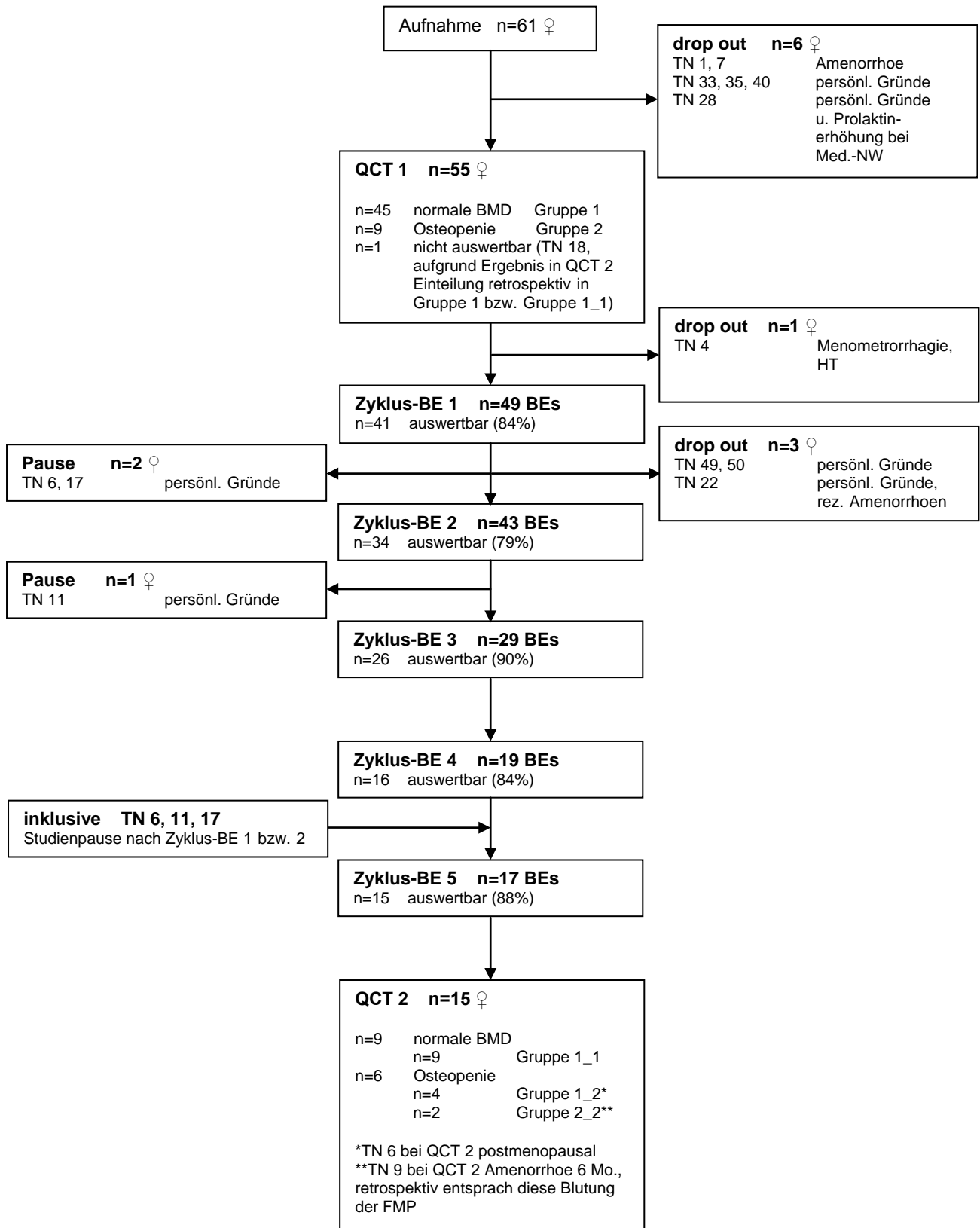


Abbildung 5: CONSORT-Diagramm Patientenkollektiv

3.1.2 Basislabor des Gesamtkollektivs

Vier Serumparameter wurden als Basislaborwerte zu Studienbeginn vor der ersten QCT-Messung und bei Studienende nach 2 Jahren erhoben. Dazu gehörten Calcium, Vitamin D, Prolaktin und TSH basal.

Zur QCT-Messung wurden die TN nur dann zugelassen, wenn sowohl Calcium als auch PRL innerhalb des Normbereiches lagen. Eine euthyreote Stoffwechsellage war ebenfalls Voraussetzung, außer bei Frauen, die iatrogen auf einen supprimierten TSH-Wert durch SD-Hormone eingestellt waren. Das Vitamin D sollte vor der QCT-Messung mit $\geq 10\text{ng/ml}$ gemessen werden (Norm: $20\text{-}100\text{ng/ml}$). Bei Werten $< 10\text{ng/ml}$ wurde vor einer BMD-Messung eine Substitution von Vitamin D (Vigantol Öl bzw. Vigantolekten 1000) empfohlen und eine kurzfristige Kontrolle des Vitamin D-Spiegels durchgeführt.

Falls mehrere Werte einer TN vorlagen, wurde für die Auswertung daraus ein Mittelwert (MW) berechnet. Mehrere Werte lagen dann vor, wenn primär ein kontrollbedürftiger Wert (weil außerhalb der Norm liegend) gemessen wurde. Die Berechnung des MW ergab sich also aus den ggf. primär außerhalb der Norm liegenden und – bei einer kurzfristig folgenden Kontrolle – innerhalb der Norm gemessenen Werte.

Bei Aufnahme zeigten alle 61 Teilnehmerinnen Calcium-Werte im Normbereich (Norm: $2,20\text{-}2,65\text{mmol/l}$). Der TSH-Spiegel war bei 57 Frauen normal (Norm: $0,40\text{-}3,80\mu\text{IU/l}$), bei 4 Frauen $< 0,40\mu\text{IU/ml}$.

TN 4 ($0,37\mu\text{IU/ml}$) und TN 39 ($0,01\mu\text{IU/ml}$) hatten 2004 bzw. 2003 eine Hashimoto-Thyreoiditis und wurden mit SD-Hormonen behandelt. Bei TN 19 ($0,01\mu\text{IU/ml}$) lag als Diagnose ein Z.n. papillärem Schilddrüsen-Carcinom 2000 vor, sie stand unter supprimierender SD-Hormonmedikation. TN 51 ($0,3\mu\text{IU/ml}$) stand unter keiner SD-Hormonmedikation, bei Kontrolle des TSH nach 3 Monaten wurde ein Spiegel von $0,49\mu\text{IU/ml}$ gemessen, der somit innerhalb der Norm lag. Alle 4 Frauen hatten bei Studienbeginn eine normale BMD.

Der Prolaktin-Spiegel lag bei 58 Frauen bei Studienbeginn im Normbereich (Norm: bis Februar 2006 $< 30\text{ng/ml}$, ab dann $< 23\text{ng/ml}$). Bei TN 24 (normale BMD bei Studienbeginn) lag das PRL bei $28,9\text{ng/ml}$, was zum Messzeitpunkt (Februar 2006) als normal galt. TN 3 (normale BMD bei Studienbeginn, Osteopenie bei Studienende) hatte einen PRL-Spiegel von $57,2\text{ng/ml}$ und TN 46 (Osteopenie bei Studienbeginn) von $29,7\text{ng/ml}$ (Messzeitpunkt November 2006). Beide zeigten bei Kontrolle nach 1 bzw. 2 Monaten Werte innerhalb der Norm ($16,2\text{ng/ml}$ bzw. $7,6\text{ng/ml}$). TN 28 zeigte als Medikamenten-Nebenwirkung bei Doxepin-Einnahme einen PRL-Spiegel von $83,9\text{ng/ml}$. Sie beendete die Studienteilnahme bereits vor der ersten QCT-Messung (s. Abbildung 5).

Der Normbereich für Vitamin D wurde zwischen 20 und 100ng/ml angegeben. Vitamin D lag bei 31 Frauen ($50,8\%$ aller TN) bei Aufnahme im Normbereich. 25 Frauen (41% aller TN) hatten einen Vitamin D-Spiegel zwischen 10 und 20ng/ml . Bei 4 von ihnen fand eine Vitamin D-Einnahme statt (TN 9 (Osteopenie über den gesamten Studienzeitraum) 300mg Calcium+ 200IE Vitamin D als langfristige Einnahme, TN 30 (Osteopenie bei QCT1) Vigantolekten 1000 für 4 Wochen, TN 49 (normale BMD bei QCT1) Vigantol Öl für 2 Monate, TN 55 (normale BMD bei QCT1) Vigantolekten 1000 als langfristige Einnahme). Bei 5 Teilnehmerinnen ($8,2\%$ aller TN) lag der Vitamin D-Spiegel $< 10\text{ng/ml}$. TN 22 (ohne Substitution von 9 auf 21ng/ml nach 8Mo.), TN 37, 51, 54 (alle mit normaler BMD bei QCT1) und TN 25

(Osteopenie bei QCT1) wurden substituiert und zeigten bei Kontrollen nach 6 Wochen bis 3 Monaten Vitamin D-Spiegel >10ng/ml.

3 Frauen mit normaler BMD bei Studienaufnahme nahmen Vitamin- oder Mineralstoffpräparate mit relevanten Calcium- (>500mg/d) oder Vitamin D-Dosen (>400IE/d) während des gesamten Untersuchungszeitraumes ein. Bei allen lag der Vitamin D-Spiegel >10ng/ml.

Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich bei den Werten in allen Tabellen dieser Arbeit um Mittelwerte, in Klammern die Angabe \pm Standardabweichung (\pm SD).

Tabelle 1: Basislabor des Gesamtkollektivs bei Studienaufnahme

	Gesamtkollektiv n=61 ♀	QCT1: normale BMD n=46 ♀	QCT1: Osteopenie n=9 ♀	ohne QCT n=6 ♀
Vitamin D (20-100ng/ml)	20,22 (\pm 7,31)	19,60 (\pm 6,29)	23,87 (\pm 11,97)	19,50 (\pm 5,24)
Prolaktin (<23ng/ml)*	14,42 (\pm 10,67)	13,29 (\pm 6,18)	12,66 (\pm 3,79)	25,72 (\pm 28,81)
Calcium (2,20-2,65mmol/l)	2,38 (\pm 0,09)	2,38 (\pm 0,08)	2,34 (\pm 0,09)	2,47 (\pm 0,06)
TSH basal (0,40-3,80 μ U/ml)	1,27 (\pm 0,60)	1,21 (\pm 0,56)	1,32 (\pm 0,73)	1,58 (\pm 0,71)

* Normbereich bis Februar 2006 <30ng/ml

Im Mann-Whitney-Test konnte für keinen der Basislabor-Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Frauen mit normaler BMD und Frauen mit Osteopenie bei Studienaufnahme festgestellt werden.

3.2 Knochendichtemessung bei Studienbeginn und Gruppeneinteilung nach Knochendichte-Ergebnis

Der Gesamt-MW der 54 auswertbaren Basis-QCTs betrug 140,81 mgCa-HA/ml (\pm 24,42 SD, Range 91,20-207,00). 45 TN zeigten normale BMD mit einem Mittel von 148,22 mgCa-HA/ml (\pm 19,26 SD). 9 Frauen hatten Osteopenie mit 103,72 mgCa-HA/ml (\pm 7,34 SD). Osteoporose wurde bei Studienbeginn bei keiner der Frauen diagnostiziert.

Tabelle 2: Ausgangs-Untersuchung der Knochendichte (QCT1)

	Gesamtkollektiv n=54 ♀	Normale BMD (>120mg Ca-HA/ml) n=45 ♀	Osteopenie (80-120mg Ca-HA/ml) n=9 ♀
Ausgangs-BMD (mgCa-HA/ml)	140,81 (±24,42)	148,22** (±19,26)	103,72** (±7,34)

** p<0,01

TN mit normaler Knochendichte bildeten Gruppe 1, mit Osteopenie Gruppe 2. Laut Studienprotokoll bilden Frauen mit Osteoporose die Gruppe 3. In den BMD-Messungen für die vorliegende Arbeit wurde bei keiner der Teilnehmerinnen eine Osteoporose diagnostiziert (<80mg Ca-HA/ml).

Von 15 Frauen lagen zum Auswertungszeitpunkt 2-Jahres-Verlaufsdaten inklusive der zweiten BMD-Messung bei Studienende vor (QCT2).

9 von ihnen hatten über die 2 Jahre eine normale BMD und wurden als Gruppe 1_1 bezeichnet. Bei 4 TN reduzierte sich die BMD von normal bei Studienbeginn zu Osteopenie bei Studienende. Sie wurden in Gruppe 1_2 eingeteilt. Osteopenie über die 2 Jahre lag bei 2 Frauen vor, sie bildeten Gruppe 2_2.

3.3 Anamnese

Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich die Angaben auf das Gesamtkollektiv (n=61).

Das Alter bei Aufnahme lag im Mittel bei 48,28 Jahren (±2,34 SD, Range: 45-53Jahre). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Aufnahmealters zwischen den Gruppen (s. Tabelle 3).

Der Body-Mass-Index (BMI) (Körpergewicht in kg/Körpergröße zum Quadrat in m²) wurde retrospektiv für das Alter von 25 Jahren erfragt und zu Studienbeginn aktuell erhoben. Dabei zeigte sich ein Gesamt-MW des aktuellen BMI bei Aufnahme von 23,83kg/m² (±3,35 SD, Range: 19,14-33,53kg/m²). Der BMI des Gesamtkollektives im Alter von 25 Jahren betrug im Mittel 21,61kg/m² (±2,94 SD, Range: 17,30-29,72kg/m²).

Im Mann-Whitney-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Untersuchung der BMI-Werte bei Aufnahme bzw. im Alter von 25 Jahren für die Gruppen 1 und 2.

Bei allen Gruppen war der BMI mit 25 Jahren niedriger als der aktuelle BMI bei Aufnahme (p<0,01 im Gesamtkollektiv und in Gruppe 1). Die relative Zunahme des BMI betrug für das Gesamtkollektiv 10,27%, für Gruppe 1 lag sie bei 11,11% und für Gruppe 2 bei 7,47% (Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant).

Der Aktivitäts-Index-MW des Gesamtkollektives war 13,46 (±6,55 SD), ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Insgesamt hatten 15 TN eine positive Familienanamnese für Osteoporose: als Osteoporose wurde

gewertet, wenn pathologische Frakturen vorlagen (z.B. spontane WK-Fraktur), diagnostische Bildgebung mit konsekutiver Medikation (z.B. mit Bisphosphonaten) stattgefunden hatte oder intraoperativ (z.B. bei einer operativen Frakturversorgung oder bei Anlage einer Totalendoprothese an Hüfte oder Kniegelenk) eine Osteoporose diagnostiziert worden war.

39 TN hatten im Laufe ihres Lebens geraucht („Jemals-Raucherinnen“: 13,90packyears (py: Schachteln/d x Jahre) $\pm 12,16$ SD). 13 Frauen gaben an, dass sie bei Studienbeginn noch aktive Raucherinnen mit durchschnittlich 18,03py ($\pm 13,43$ SD) waren. Bei den Frauen der Gruppe 1 rauchten 10 Frauen aktuell bei Studienaufnahme und hatten kumulativ 25% mehr konsumiert als der MW der „Jemals-Raucherinnen“. Bei den Frauen der Gruppe 2 blieb noch eine aktive Raucherin von ehemals 6 mit einem um 77% höheren py-Konsum. Das drop out-Kollektiv hatte eine Zunahme des py-Konsums von 102%. Zwischen den Gruppen 1 und 2 waren die Unterschiede hinsichtlich der Raucherinnen signifikant (s. Tabelle 3).

Bei der Medikamenten-Anamnese zeigte sich, dass 4 Frauen des Gesamtkollektives bei chronischem Asthma bronchiale regelmäßig lokal Cortison-Spray einsetzten. Bei zwei von ihnen (beide Gruppe 1) kam es intermittierend zu systemischer Cortison-Verabreichung. Alle übrigen Cortison-Applikationen bei den Teilnehmerinnen wurden systemisch einmalig bzw. wegen kurzfristig-akuter Indikation über einen kurzen Zeitraum verordnet oder lokal ebenfalls aufgrund akuter Indikationen über kurze Zeiträume angewendet. Eine Teilnehmerin (Gruppe 1) nahm seit 2001 regelmäßig Marcumar bei Z.n. Arteria cerebri media-Infarkt ein.

Heparin-Applikation kam bei 12 Frauen in Zeiträumen zwischen 1 Tag bis max. 6 Monate vor (10 TN aus Gruppe 1, 2 TN aus Gruppe 2).

Diuretika-Einnahme gaben 4 Frauen an (alle Gruppe 1). Bei einer Teilnehmerin erfolgte die zeitweilige Diuretika-Therapie mit Schleifendiuretika während einer Prä-Eklampsie, die anderen 3 Teilnehmerinnen erhielten Diuretika aktuell (Einnahmefrequenz von 2-3x/Mo. bis täglich bei Hypertonie).

Bei einer TN (Gruppe 1) kam es 1 Jahr vor ihrem Studienbeginn wegen eines Knochenödems am Knie zu einer Einnahme von Bisphosphonaten über 5 Wochen.

Eine TN (drop out vor QCT1) berichtete über einen Laxantien-Abusus von 1986-1996 (30.-40. Lebensjahr) aufgrund einer Essstörung.

Die Einnahme von Lipidsenkern und Antiepileptika wurde von allen Teilnehmerinnen verneint.

Tabelle 3: Allgemeine anamnestische Einflussfaktoren

	Gesamtkollektiv n=61 ♀	Gruppe 1 n=46 ♀	Gruppe 2 n=9 ♀	drop out n=6 ♀
Alter (in Jahren)	48,28 (±2,34)	48,28 (±2,29)	47,78 (±2,49)	49,00 (±2,68)
BMI bei Aufnahme (kg/m ²)	23,83 (±3,35)	24,11 (±3,48)	23,46 (±2,92)	22,22 (±2,75)
BMI mit 25 Jahren (kg/m ²)	21,61 (±2,94)	21,70 (±3,00)	21,83 (±2,98)	20,55 (±2,63)
Aktivitäts-Index bei Aufnahme	13,46 (±6,55)	13,34 (±5,86)	12,94 (±8,81)	15,17 (±8,84)
Familien-Anamnese für Osteoporose	15 (24,59% des GK)	11 (18,03% des GK, 23,91% der Gr)	3 (4,92% des GK, 33,33% der Gr)	1 (1,64% des GK, 16,67% der Gr)
„Jemals-Raucherinnen“ / packyears	39 / 13,90 (±12,16)	28 / 11,62* (±8,64)	6 / 28,00* (±18,23)	5 / 9,72 (±11,41)
Raucherinnen aktuell / packyears	13 / 18,03 (±13,43)	10 / 14,55 (±9,78)	1 / 49,50	2 / 19,67 (±13,67)
Asthma bronch. / Cortison-Applikation	4 (6,56% des GK)	3 (4,92% des GK, 6,52% der Gr)	1 (1,64% des GK, 11,11% der Gr)	0

* p<0,05

GK: Gesamtkollektiv, Gr: Gruppe

Das mittlere Alter bei Menarche betrug 13,32 Jahre (±1,39 SD, Range: 10,5-17,0Jahre). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Bei einem MW von 1,92 (±1,46 SD) Schwangerschaften und 1,11 (±0,99 SD) Geburten im Gesamtkollektiv (Range: 0-6 Graviditäten, 0-3 Geburten), unterschieden sich die Frauen der Gruppe 1 von den Frauen der Gruppe 2 hinsichtlich Schwangerschaften signifikant (p<0,05), nicht aber hinsichtlich Geburten.

Zur Quantifizierung klimakterischer Symptome wurde bei allen Anamnesen der Kupperman-Index (Kupperman et al, 1959) berechnet. Im Mittel zeigte sich bei Aufnahme ein Index des Gesamtkollektives von 9,41 (±7,26 SD, Range: 0-38). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Nicht in Tabelle 4 aufgeführt sind die anamnestischen Angaben zu früheren Amenorrhoe-Phasen (Menstruationspause >4Monate) bis zum Studienbeginn. Der MW des Gesamtkollektives lag bei 1,07 Monaten (±3,35 SD). Die 6 TN des drop out hatten im Mittel 6,54 Monate (±7,84 SD) Amenorrhoe (nur signifikant mit p<0,01 bei den Amenorrhoe-Längen dieser Frauen und Frauen der Gruppe 1 (MW 0,43 Monate ±1,72 SD).

Tabelle 4: Gynäkologische anamnestische Einflussfaktoren

	Gesamtkollektiv n=61 ♀	Gruppe 1 n=46 ♀	Gruppe 2 n=9 ♀	drop out n=6 ♀
Menarche [°] (in Jahren)	13,32 (±1,39)	13,27 (±1,29)	13,67 (±1,58)	13,10 (±2,07)
Graviditäten / Paritäten	1,92 / 1,11 (±1,46 / 0,99)	2,11* / 1,28 (±1,43 / 0,96)	1,22* / 0,67 (±1,56 / 1,00)	1,50 / 0,50 (±1,38 / 0,84)
Kupperman-Index bei Aufnahme	9,41 (±7,26)	8,91 (±6,69)	9,00 (±5,10)	13,83 (±12,69)

* p<0,05

[°] Menarche: Gesamtkollektiv n=60 bzw. drop out n=5
(bei einer TN anamnestisch nicht erhoben)

3.5 Zyklus-Dokumentation und -Analyse

3.5.1 Zyklus-Erfassung

Mit Hilfe des Zyklusmonitors konnte jeder Zyklus der Teilnehmerinnen in Bezug auf die Zykluslänge, den Zeitpunkt des Anstiegs des Quotienten aus LH und E3G (und den dadurch resultierenden wahrscheinlichen Ovulations-Zeitpunkt) sowie die Länge der Lutealphase (LP) untersucht werden. Da der tatsächlichen Ovulation ein LH-Peak um 36 Stunden vorausgeht, aber nicht aus jedem LH-Peak eine Ovulation resultiert, kann nur von einer Ovulations-Wahrscheinlichkeit 1-2 Tage nach Anzeige des „Ovulationssymbols“ ausgegangen werden.

Die Länge der Lutealphase wurde mit folgender Formel berechnet:

$$\text{Zykluslänge} - \text{Tag des ersten „Ovulationssymbols“} - 1$$

Ferner wurde der LP-Index als Quotient aus LP-Länge und Zykluslänge (Prior, 1990) für alle ovulatorischen Zyklen berechnet, deren LP-Länge zwischen $6 \leq x \leq 18$ lag.

Die Einteilung der Zyklen unter Berücksichtigung verschiedener Kriterien erfolgte gemäß Tabelle 5.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Einteilung der Monitor-Zyklen

Zyklusart	Kriterien	„Ovulations- symbol“	Zykluslänge	Lutealphasen- Länge
Ovulatorisch mit normaler LP		vorhanden	≤ 42 d	$10 < x \leq 18$ d
Ovulatorisch mit verkürzter LP		vorhanden	≤ 42 d	$6 \leq x \leq 10$ d
Anovulatorisch [°]		fehlend	≤ 42 d	--
Verlängerte Zyklen		fehlend	≥ 42 d	--
Verkürzte Zyklen		vorhanden oder fehlend	≤ 20 d	$6 \leq x \leq 18$ d oder --

[°] Ein Zyklus wurde dann aus der Auswertung ausgeschlossen und nicht als anovulatorisch klassifiziert, wenn die Messungen mit den Teststäbchen während eines Zyklus an mehr als zwei aufeinander folgenden Tagen nicht durchgeführt wurden und es gleichzeitig zu keinem Hormonanstieg kam.

Die Kriterien für Zyklen mit Blutentnahme wurden durch kombinierte Beurteilung der Monitor-Daten und der Höhe des Progesteron-Spiegels in folgenden Fällen erweitert (optimaler BE-Zeitpunkt s. 2.5):

Bei einem Progesteron von $\geq 6\text{ng/ml}$ wurden auch die Zyklen als ovulatorisch eingeschlossen, die keinen Hormonanstieg (Ovulationssymbol) auf dem Monitordisplay zeigten bzw. ein Ovulationssymbol zeigten, aber der Abstand zur nächsten Menstruation $< 4\text{d}$ lag. Anovulatorische BE-Zyklen (Progesteron $< 6\text{ng/ml}$) wurden auch dann in die Auswertung eingeschlossen, wenn der BE-Zeitpunkt optimal war, der Monitor allerdings einen Hormonanstieg mit Ovulations-Wahrscheinlichkeit angezeigt hatte. Anovulatorische Zyklen wurden ebenso akzeptiert, wenn der Monitor den anovulatorischen Zyklus bestätigte, der Abstand zur nächsten Menstruation allerdings $< 4\text{d}$ lag.

Ausgeschlossen aus der Auswertung wurden die Serumwerte der BE-Zyklen dann, wenn die Blutentnahme nicht zum korrekten Zeitpunkt stattfand, auch den eben definierten erweiterten Kriterien nicht standhielt und somit die Serumwerte nicht sicher als ovulatorisch oder anovulatorisch eingeteilt werden konnten. Die Monitordaten wurden aber, sofern nach Kriterien der Tabelle 5 erhoben, bei der Erstellung der Zyklusstatistik berücksichtigt.

Abbildung 6 a und b zeigt exemplarisch die Dokumentation einer Zyklusgrafik und die semiquantitativen Angaben des Zyklusmonitors. Die Legende diente zur Identifikation der Teilnehmerinnen und zur Symbolinterpretation. Bei Zyklus Nr. 4 handelte es sich um einen 32-tägigen, als „ovulatorisch“ eingeteilten Zyklus mit Ovulationssymbol an Tag 17. Mit oben erwähnter Formel ergab sich eine LP-Länge von 14 Tagen. Als „anovulatorisch“ wurde der 37-tägige Zyklus Nr. 5 klassifiziert.



a: Legende mit Symboldefinition des Zyklusmonitors und Teilnehmerinnen-Identifikation

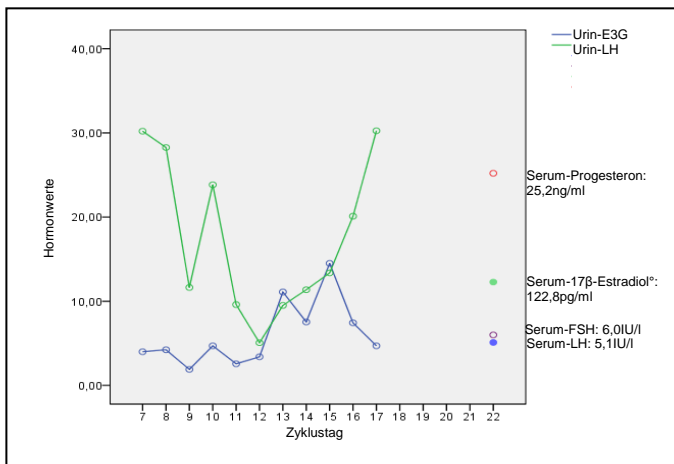


b: Ovulatorischer Zyklus Nr. 4 mit Ovulationssymbol an Tag 17, anovulatorischer Zyklus Nr. 5

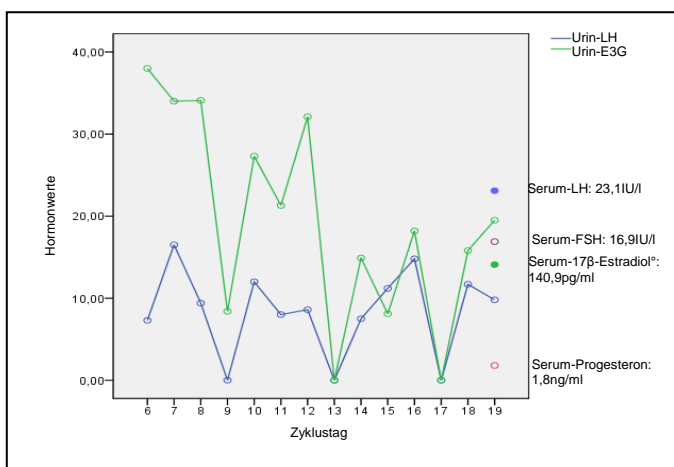
Abbildung 6: a-b Exemplarische Zyklusgrafiken von Monitoraufzeichnungen

In Abbildung 7 a-c sind exemplarisch für die Funktionsweise des Zyklusmonitors die quantitativen Auswertungen von LH- und E3G-Messungen aus dem Morgenurin dargestellt. Diese quantitativen Hormonwerte wurden durch die Hersteller-Firma Clearplan® aus der Chipkarte des Monitors extrahiert. Zusätzlich sind in die Grafik die Serum-Hormonwerte LH, FSH, 17β-Estradiol (dividiert durch 10) und Progesteron aus Zyklus-gerechten Blutentnahmen integriert.

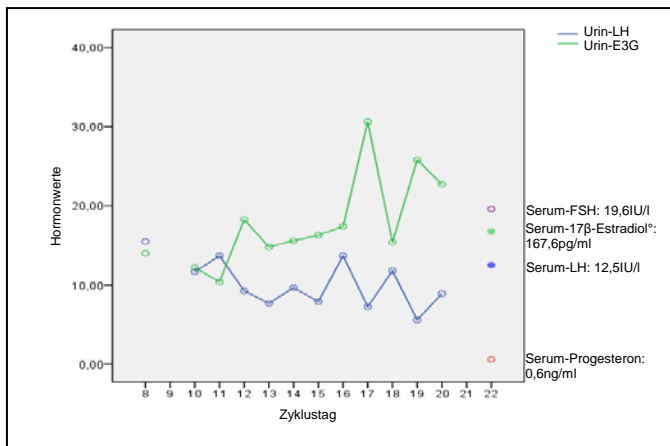
Abbildung a zeigt einen ovulatorischen Zyklus mit Ovulationssymbol an Zyklustag 15 und einer Zykluslänge von 27d. Die Blutentnahme fand 7 Tage nach dem Ovulationssymbol statt, das Progesteron im Serum betrug 25,2ng/ml, 17β-Estradiol 122,8pg/ml, FSH 6,0IU/l und LH 5,1IU/l. In Abbildung b ist ein anovulatorischer Zyklus mit einer Länge von 29 Tagen gezeigt. Die Blutentnahme fand an Zyklustag 19 statt, das Progesteron betrug 1,8ng/ml, 17β-Estradiol 140,9pg/ml, FSH 16,9IU/l und LH 23,1IU/l. Abbildung c zeigt einen verlängerten anovulatorischen Zyklus mit einer Zykluslänge von 46d. Das Progesteron an Tag 22 betrug 0,6ng/ml, 17β-Estradiol 167,6pg/ml, FSH 19,6IU/l und LH 12,5IU/l.



a: Ovulatorischer Zyklus mit Ovulationssymbol an Tag 15, Zykluslänge 27 Tage, Zyklus-BE an Tag 22



b: Anovulatorischer Zyklus, Zykluslänge 29 Tage, Zyklus-BE an Tag 19



*Werte für 17β-Estradiol /10 abgebildet

c: Verlängerter (anovulatorischer) Zyklus, Zykluslänge 46 Tage, Zyklus-BE an Tag 22

Abbildung 7: a-c Hormonverläufe von LH und E3G im Urin aus Zyklusmonitordaten mit Darstellung von Serum-Hormonwerten

3.5.2 Zyklus-Charakteristika und -Analyse

Während des Untersuchungszeitraumes zeichneten die 55 TN, die eine erste QCT-Messung durchführen ließen, kontinuierlich ihre Zyklen mit Hilfe des Zyklusmonitors auf. Insgesamt standen für diese Arbeit 732 gesammelte Zyklen zur Verfügung, von denen 673 Zyklen (91,94%) auswertbar waren.

Den höchsten Anteil bildeten ovulatorische Zyklen mit einer normalen Lutealphasen(LP)-Länge ($10 < x \leq 18d$) mit 49%, ovulatorische Zyklen mit einer verkürzten LP-Länge ($6 \leq x \leq 10d$) traten in 12% auf, anovulatorische Zyklen hatten einen Anteil von 23%, Zyklen mit einer Zykluslänge von $>42d$ bzw. $<20d$ hatten einen Anteil von 11 bzw. 4% und für 2 TN (Zyklusanteil 0,3%) entsprach retrospektiv die letzte Menstruation im Studienverlauf ihrer Menopause (s. Abbildung 5).

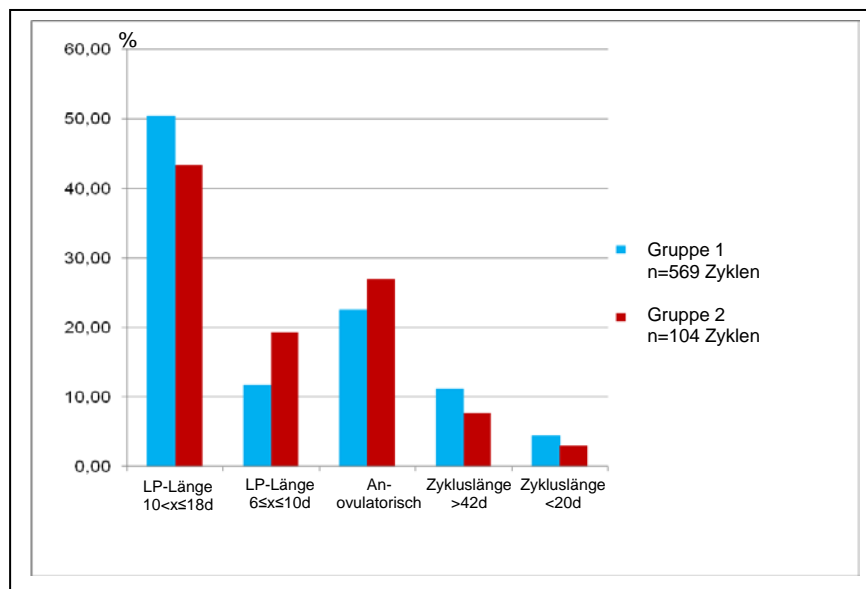
Unter Anwendung der Gruppeneinteilung nach BMD-Ergebnissen zeigte sich, dass Frauen mit initial normaler BMD (Gruppe 1) einen höheren relativen Anteil an Ovulationen mit normaler LP-Länge hatten, als Frauen die zu Beginn der Studie osteopen waren (Gruppe 2). Der Anteil an ovulatorischen Zyklen mit verkürzter LP-Länge und anovulatorischen Zyklen war in Gruppe 2 höher als bei Gruppe 1 (s. Tabelle 6 und Abbildung 8).

Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant im Mann-Whitney-Test.

Tabelle 6: Relative Zyklushäufigkeiten und Zyklus-Charakteristika der Gruppen 1 und 2

Zyklusart	Gesamtkollektiv n=55 ♀ n=673 Zyklen	Gruppe 1 n=46 ♀ n=569 Zyklen	Gruppe 2 n=9 ♀ n=104 Zyklen
Ovulatorisch LP-Länge 10<x≤18d	49% (332)	50% (287)	43% (45)
Ovulatorisch LP-Länge 6≤x≤10d	12% (84)	12% (66)	19% (20)
Anovulatorisch	23% (156)	23% (128)	27% (28)
Zykluslänge >42d	11% (71)	11% (62)	7% (7)
Zykluslänge <20d	4% (28)	4% (25)	3% (3)
Nach Menopause	0,3% (2)	0,2% (1)	1% (1)

(Absolute Zahlen)

**Abbildung 8: Relative Zyklushäufigkeiten (%) für Gruppen 1 und 2**

3.6 Laborparameter in verschiedenen Zyklusarten für Gruppen 1 (normale Knochendichte) und 2 (Osteopenie)

Von den durchgeführten 158 Blutentnahmen waren 132 (84%) auswertbar. Die Gründe für den Ausschluss von Blutentnahmen wurden bereits erwähnt (s. 3.5).

Bei 75 Zyklus-BEs (57%) handelte es sich um ovulatorische Zyklen mit normaler LP-Länge, 10 Zyklus-BEs (8%) fanden während verkürzter LP statt und 24 Zyklus-BEs (18%) zeigten Hormonwerte passend zu einem anovulatorischen Zyklus (Progesteron $\leq 6\text{ng/ml}$). Bei 23 Zyklen handelte es sich um verlängerte Zyklen: 8 (6%) hatten eine Länge von $42 < x \leq 60$ Tagen, 13 Zyklus-BEs (10%) fanden in Zyklen mit einer Länge von > 60 Tagen statt und 2 BEs (1%) wurden als postmenopausal klassifiziert (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Zyklus-Blutentnahmen(BEs): Absolute Fallzahlen und Häufigkeitsverteilung der Zyklusarten

Zyklus-BE Nr.	Aktive TN n=	Zyklus-Blutentnahmen:							
		Gesamt	Auswertbar ^o	Ovulator. LP-Länge $10 < x \leq 18\text{d}^{\wedge}$	Ovulator. LP-Länge $6 \leq x \leq 10\text{d}^{\wedge}$	An-ovulator. [^]	Zyklus-Länge $42 < x \leq 60\text{d}^{\wedge}$	Zyklus-Länge $> 60\text{d}^{\wedge}$	Nach Menopause [^]
gesamt	55	158	132 (84%)	75 (57%)	10 (8%)	24 (18%)	8 (6%)	13 (10%)	2 (1%)
1	54	50	41 (82%)	22 (54%)	4 (10%)	9 (22%)	3 (7%)	3 (7%)	0
2	49	43	34 (79%)	20 (59%)	1 (3%)	7 (20%)	4 (12%)	2 (6%)	0
3	48	29	26 (90%)	18 (69%)	3 (12%)	2 (7%)	0	3 (12%)	0
4	48	19	16 (84%)	7 (44%)	1 (6%)	4 (25%)	1 (6%)	3 (19%)	0
5	51	17	15 (88%)	8 (54%)	1 (7%)	2 (13%)	0	2 (13%)	2 (13%)*

^o%-Anteil der auswertbaren Zyklen an Gesamt-BEs

[^]%-Anteil an den auswertbaren Zyklus-BEs dieses Zeitpunkts

*TN 6 der Gruppe 1_2 zum BE-Zeitpunkt postmenopausal

TN 9 der Gruppe 2_2 zum BE-Zeitpunkt 6Monate Amenorrhoe, retrospektiv dieser Zyklus Menopause

3.6.1 Hormone in verschiedenen Zyklusarten

LH, FSH, 17 β -Estradiol und Progesteron wurden zwischen den Frauen mit initial normaler BMD (Gruppe1) und Frauen mit Osteopenie (Gruppe2) verglichen.

In ovulatorischen Zyklen mit normaler LP-Länge waren die Unterschiede bei diesen Hormonwerten zwischen den Gruppen nicht signifikant.

In ovulatorischen Zyklen mit verkürzter LP-Länge zeigte sich ein Trend ($p=0,095$) sowohl für 17 β -Estradiol als auch für Progesteron. Gruppe 2 zeigte höhere 17 β -Estradiol-Spiegel (332,00pg/ml \pm 165,18 SD vs. 156,66pg/ml \pm 38,68 SD) und niedrigeres Progesteron (8,00ng/ml \pm 4,10 SD vs. 14,25ng/ml \pm 5,07 SD). Die Gonadotropine waren in diesen Zyklen in Gruppe 2 nicht signifikant höher als in Gruppe 1.

In anovulatorischen Zyklen (Länge \leq 42d) zeigte sich bei Frauen der Gruppe 2 ein signifikant höheres 17 β -Estradiol im Vergleich zu Gruppe 1 (358,03pg/ml \pm 149,53 SD vs. 99,59pg/ml \pm 49,14 SD; $p<0,05$). Die Gonadotropine und Progesteron waren in Gruppe 2 nicht signifikant niedriger.

N=23 Zyklen hatten eine Zykluslänge von $>$ 42d. Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 ist jeweils ein Zyklus in dieser Auswertung enthalten, der nach der Menopause erfasst wurde. Es zeigten sich in Gruppe 2 signifikant höhere Gonadotropine im Vergleich zu Gruppe 1 (LH: 58,60IU/l \pm 11,03 SD vs. 29,03IU/l \pm 15,58 SD, FSH: 104,55IU/l \pm 9,69 SD vs. 53,71IU/l \pm 32,35 SD; $p<0,05$). 17 β -Estradiol- und Progesteron-Spiegel waren in Gruppe 2 nicht signifikant niedriger.

3.6.2 Knochenstoffwechselmarker in verschiedenen Zyklusarten

In anovulatorischen Zyklen mit einer Zykluslänge von $>$ 42d waren alle Knochenstoffwechselmarker in Gruppe 2 höher als in Gruppe 1, die Knochenaufbaumarker BAP (13,50 μ g/l \pm 0,71 SD vs. 8,83 μ g/l \pm 3,01 SD) und Osteocalcin (23,70ng/ml \pm 1,70 SD vs. 14,73ng/ml \pm 4,09 SD) signifikant ($p<0,05$). Der Knochenabbaumarker CTX zeigte keinen signifikanten Unterschied (0,40ng/ml \pm 0,13 SD vs. 0,25ng/ml \pm 0,15 SD).

Anovulatorische Zyklen (Länge \leq 42d) und ovulatorische Zyklen (mit normaler und verkürzter LP-Länge) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen der Gruppe 1 und 2 bezüglich der Knochenstoffwechselmarker. Die Knochenauf- und -abbaumarker zeichneten ein heterogenes Bild.

Tabelle 8: Zyklus-assoziierte Hormone und Knochenstoffwechselmarker verschiedener Zyklusarten für Gruppen 1 und 2

Zyklusart	Ovulatorsiche Zyklen LP-Länge 10<x≤18d			Ovulatorische Zyklen LP-Länge 6≤x≤10d			Anovulatorische Zyklen			Zyklen mit einer Zykluslänge >42d			
	Gruppe BE	Gesamt n= 75	1 n=65	2 n=10	Gesamt n= 7	1 n=5	2 n=2	Gesamt n= 16	1 n=13	2 n=3	Gesamt n= 23	1 n=21	2 n=2
LH (IU/l)		5,29 (±3,50)	5,26 (±3,63)	5,46 (±2,58)	4,71 (±2,90)	3,90 (±2,25)	6,75 (±4,31)	10,54 (±7,24)	10,76 (±7,73)	9,60 (±5,73)	31,60 (±17,29)	29,03* (±15,58)	58,60* (±11,03)
FSH (IU/l)		5,24 (±3,39)	5,33 (±3,61)	4,64 (±1,13)	4,84 (±1,95)	4,44 (±1,95)	5,85 (±2,19)	13,75 (±11,63)	15,01 (±12,62)	8,33 (±2,24)	58,13 (±34,21)	53,71* (±32,35)	104,55* (±9,69)
17β-Estradiol (pg/ml)		175,55 (±80,50)	177,09 (±82,71)	165,52 (±67,09)	206,76 (±113,42)	156,66° (±38,68)	332,00° (±165,18)	148,05 (±125,57)	99,59* (±49,14)	358,03* (±149,53)	54,58 (±60,37)	58,42 (±61,89)	14,25 (±0,07)
Progesteron (ng/ml)		15,75 (±6,97)	15,96 (±7,08)	14,43 (±6,34)	12,47 (±5,41)	14,25° (±5,07)	8,00° (±4,10)	2,47 (±2,07)	2,64 (±2,05)	1,73 (±2,49)	0,66 (±1,24)	0,71 (±1,29)	0,15 (±0,07)
BAP (µg/l)		8,68 (±2,14)	8,63 (±2,00)	9,00 (±3,02)	11,00 (±1,63)	10,80 (±1,92)	11,50 (±0,71)	9,06 (±2,46)	9,08 (±2,53)	9,00 (±2,65)	9,24 (±3,18)	8,83* (±3,01)	13,50* (±0,71)
Osteocalcin (ng/ml)		16,06 (±3,83)	16,23 (±4,00)	15,00 (±2,32)	23,56 (±4,37)	23,72 (±5,26)	23,15 (±1,91)	18,06 (±6,27)	17,94 (±6,47)	18,60 (±6,60)	15,51 (±4,69)	14,73* (±4,09)	23,70* (±1,70)
CTX (ng/ml)		0,23 (±0,12)	0,24 (±0,12)	0,20 (±0,08)	0,34 (±0,07)	0,35 (±0,08)	0,32 (±0,05)	0,27 (±0,13)	0,25 (±0,14)	0,37 (±0,06)	0,26 (±0,15)	0,25 (±0,15)	0,40 (±0,13)

* p<0,05
° p=0,095

3.7 Faktorenanalyse für Ovulationsrate

Mit Hilfe des Zyklusmonitors war es möglich, die Häufigkeit bzw. die Rate ovulatorischer Zyklen jeder Teilnehmerin während des Studienzeitraumes zu berechnen. Die Teilnehmerinnen wurden in Gruppen mit einer Ovulationsrate von >50% oder ≤50% ihrer gesammelten Zyklen eingeteilt. Für die 15 Frauen mit 2-Jahresdaten war diese Einteilung endgültig, alle anderen Teilnehmerinnen wurden für diese Auswertung nach den bis zum Auswertungszeitpunkt erhobenen Zyklen in die Gruppen eingeteilt.

Die Gruppeneinteilung nach BMD-Ergebnissen verteilte sich folgendermaßen: Eine Ovulationsrate von >50% hatten insgesamt 23 TN, davon waren n=20 aus Gruppe1 und n=3 aus Gruppe2. Eine Ovulationsrate von ≤50% zeigten 32 Frauen, n=26 aus Gruppe1, n=6 aus Gruppe2. Zwei Drittel der Frauen mit initial Osteopenie hatten also eine Ovulationsrate von ≤50%, bei den Frauen mit normaler BMD waren es 56,5%.

3.7.1 Hormone und Ovulationsrate

Bei Auswertung von ovulatorischen BE-Zyklen mit normaler LP-Länge zeigten sich bei Frauen mit einer Ovulationsrate ≤50% höhere LH- und FSH-Spiegel (LH: 6,31IU/l ±4,74 SD vs. 4,99IU/l ±3,03 SD, FSH: 6,73IU/l ±5,09 SD vs. 4,80IU/l ±2,60 SD) sowie niedrigere 17β-Estradiol- und Progesteron-Spiegel (17β-Estradiol: 154,19pg/ml ±98,58 SD vs. 181,81pg/ml ±74,22 SD, Progesteron: 11,64ng/ml ±4,17 SD vs. 16,96ng/ml ±7,18 SD) als bei Frauen mit einer höheren Ovulationsrate. Signifikant waren die Ergebnisse bei FSH und 17β-Estradiol ($p < 0,05$) sowie bei Progesteron ($p < 0,01$).

In ovulatorischen Zyklen mit verkürzter LP-Länge zeigten die TN mit niedrigerer Ovulationsrate höhere 17β-Estradiol- und Progesteron-Spiegel (17β-Estradiol: 205,09pg/ml ±114,12 SD vs. 137,77pg/ml ±34,98 SD, Progesteron: 11,87ng/ml ±5,66 SD vs. 10,17ng/ml ±2,83 SD; n.s.).

Bei anovulatorischen BE-Zyklen zeigten sich bei der Gruppe mit ≤50% Ovulationsrate niedrigere LH-, FSH- und Progesteron-Spiegel, und höhere 17β-Estradiol-Werte (n.s.).

Für eine Auswertung der verlängerten Zyklen mit Zykluslänge von >42d war die Fallzahl zu gering.

3.7.2 Knochenstoffwechselmarker und Ovulationsrate

Die Knochenstoffwechselmarker waren bei ovulatorischen Zyklen mit normaler LP-Länge nicht signifikant unterschiedlich in Abhängigkeit der Ovulationsrate. Osteocalcin und CTX waren bei Frauen mit einer Ovulationsrate ≤50% niedriger (CTX: 0,19ng/ml ±0,11 SD vs. 0,25ng/ml ±0,12 SD; Trend: $p = 0,063$), BAP höher.

Die ovulatorischen Zyklen mit einer verkürzten LP zeigten bei den Frauen mit einer Ovulationsrate ≤50% höhere Knochenauf- und -abbaumarke. Für Osteocalcin ließ sich ein Trend erkennen (23,84ng/ml ±4,92 SD vs. 16,20ng/ml ±3,86 SD; $p = 0,058$).

Bei den anovulatorischen BE-Zyklen waren alle Knochenstoffwechselmarker bei den Frauen mit ≤50% Ovulationen nicht signifikant niedriger.

Tabelle 9: Zyklus-assoziierte Hormone und Knochenstoffwechselmarker unter Berücksichtigung der Ovulationsrate

Zyklusart Ovulationsrate BE	Ovulatorische Zyklen LP-Länge 10<x≤18d			Ovulatorische Zyklen LP-Länge 6≤x≤10d			Anovulatorische Zyklen		
	Gesamt n=75	>50% n=58	≤50% n=17	Gesamt n=10	>50% n=3	≤50% n=7	Gesamt n=24	>50% n=6	≤50% n=18
LH (IU/l)	5,29 (±3,50)	4,99 (±3,03)	6,31 (±4,74)	4,18 (±2,56)	4,23 (±1,96)	4,16 (±2,92)	8,59 (±6,61)	10,55 (±7,48)	7,94 (±6,39)
FSH (IU/l)	5,24 (±3,39)	4,80* (±2,60)	6,73* (±5,09)	4,50 (±1,75)	3,53 (±0,58)	4,91 (±1,95)	11,65 (±10,03)	11,77 (±7,35)	11,62 (±10,97)
17β-Estradiol (pg/ml)	175,55 (±80,50)	181,81* (±74,22)	154,19* (±98,58)	184,89 (±100,06)	137,77 (±34,98)	205,09 (±114,12)	159,93 (±218,77)	101,62 (±62,08)	179,37 (±249,04)
Progesteron (ng/ml)	15,75 (±6,97)	16,96** (±7,18)	11,64** (±4,17)	11,36 (±4,88)	10,17 (±2,83)	11,87 (±5,66)	2,43 (±2,01)	2,57 (±2,19)	2,38 (±2,01)
BAP (µg/l)	8,68 (±2,14)	8,60 (±1,61)	8,94 (±3,44)	11,20 (±1,81)	10,67 (±2,89)	11,43 (±1,40)	9,00 (±2,23)	9,50 (±0,84)	8,83 (±2,53)
Osteocalcin (ng/ml)	16,06 (±3,83)	16,15 (±3,72)	15,78 (±4,29)	21,55 (±5,75)	16,20° (±3,86)	23,84° (±4,92)	17,09 (±5,62)	17,95 (±6,62)	16,81 (±5,42)
CTX (ng/ml)	0,23 (±0,12)	0,25♦ (±0,12)	0,19♦ (±0,11)	0,31 (±0,10)	0,28 (±0,12)	0,32 (±0,09)	0,26 (±0,12)	0,26 (±0,14)	0,26 (±0,12)

** p<0,01

* p<0,05

° p=0,058

♦p=0,063

3.8 Faktorenanalyse für Zykluscharakteristika, sukzessive Zyklusmuster sowie Lutealphasen-Index

3.8.1 Faktorenanalyse nach Zyklus-Charakteristika

Die BE-Zyklen aller Teilnehmerinnen (unabhängig von ihrer Knochendichte oder ihrer Ovulationsrate) wurden gruppiert in ovulatorische Zyklen mit normaler LP-Länge von $10 < x \leq 18$ d oder verkürzter LP-Länge von $6 \leq x \leq 10$ d, in anovulatorische Zyklen und in verlängerte Zyklen mit einer Zykluslänge von > 42 d. Alle ovulatorischen Zyklen hatten ein Progesteron von ≥ 6 ng/ml. Die Laborwerte sind in Tabelle 10 angegeben, in Tabelle 11 sind die signifikanten Ergebnisse zusammengefasst.

Beim Vergleich von ovulatorischen Zyklen mit einer LP-Länge von $10 < x \leq 18$ d ($n=75$) vs. $6 \leq x \leq 10$ d ($n=10$), zeigten sich bei der verkürzten LP niedrigere LH-, FSH- und Progesteron-Spiegel (LH: $4,18$ IU/l $\pm 2,56$ SD vs. $5,29$ IU/l $\pm 3,50$ SD, FSH: $4,50$ IU/l $\pm 1,75$ SD vs. $5,24$ IU/l $\pm 3,39$ SD, Progesteron: $11,36$ ng/ml $\pm 4,88$ SD vs. $15,75$ ng/ml $\pm 6,97$ SD) sowie ein höheres 17β -Estradiol ($184,89$ pg/ml $\pm 100,06$ SD vs. $175,55$ pg/ml $\pm 80,50$ SD). Der Unterschied für Progesteron war signifikant ($p < 0,05$). Sowohl die Knochenaufbaumarker BAP und Osteocalcin (BAP: $11,20$ μ g/l $\pm 1,81$ SD vs. $8,68$ μ g/l $\pm 2,14$ SD, Osteocalcin: $21,55$ ng/ml $\pm 5,75$ SD vs. $16,06$ ng/ml $\pm 3,83$ SD; $p < 0,01$) als auch der Abbaumarker CTX ($0,31$ ng/ml $\pm 0,10$ SD vs. $0,23$ ng/ml $\pm 0,11$ SD; $p < 0,05$) waren in den Zyklen mit verkürzter LP-Länge höher.

Beim Vergleich von ovulatorischen Zyklen mit einer verkürzten LP-Länge und anovulatorischen Zyklen bis 42 d Länge ($n=24$) zeigten sich signifikante Unterschiede bei FSH, Progesteron (beide $p < 0,01$) und bei LH und 17β -Estradiol (beide $p < 0,05$). LH und FSH waren in anovulatorischen Zyklen höher (LH: $8,59$ IU/l $\pm 6,61$ SD vs. $4,18$ IU/l $\pm 2,56$ SD, FSH: $11,65$ IU/l $\pm 10,03$ SD vs. $4,50$ IU/l $\pm 1,75$ SD), 17β -Estradiol und Progesteron niedriger (17β -Estradiol: $159,93$ pg/ml $\pm 218,77$ SD vs. $184,89$ pg/ml $\pm 100,06$ SD, Progesteron: $2,43$ ng/ml $\pm 2,01$ SD vs. $11,36$ ng/ml $\pm 4,88$ SD). Alle Knochenstoffwechsellmarker waren in den Zyklen mit verkürzter - aber vorhandener - Progesteron-Exposition höher (BAP: $9,00$ μ g/l $\pm 2,23$ SD vs. $11,20$ μ g/l $\pm 1,81$ SD; $p=0,01$, Osteocalcin: $17,09$ ng/ml $\pm 5,62$ SD vs. $21,55$ ng/ml $\pm 5,75$ SD; Trend $p=0,054$, CTX: $0,26$ ng/ml $\pm 0,15$ SD vs. $0,31$ ng/ml $\pm 0,10$ SD; n.s.).

Es zeigten sich erwartungsgemäß unterschiedliche Hormonwerte bei Vergleich von ovulatorischen Zyklen mit normaler LP-Länge und anovulatorischen Zyklen bis 42 d Länge ($p < 0,01$: FSH, 17β -Estradiol und Progesteron; $p < 0,05$: LH; n.s.: Knochenstoffwechsellmarker).

Ebenfalls wurden signifikante Unterschiede zwischen ovulatorischen Zyklen mit normaler LP ($n=75$) und Zyklen mit einer Zykluslänge von > 42 d ($n=23$) gemessen. Die Gonadotropine waren in den verlängerten Zyklen höher, 17β -Estradiol und Progesteron niedriger ($p < 0,01$: LH, FSH, 17β -Estradiol und Progesteron; n.s.: Knochenstoffwechsellmarker).

Bei Vergleich von anovulatorischen Zyklen (Länge ≤ 42 d) mit verlängerten anovulatorischen Zyklen (inklusive 2 Zyklen nach Menopause) waren in den langen Zyklen die Gonadotropine höher, 17β -Estradiol und Progesteron niedriger (alle $p < 0,01$). Die Knochenstoffwechsellmarker unterschieden sich nicht signifikant.

Tabelle 10: Serumparameter nach Zyklus-Charakteristika

Zyklusart BE	Ovulatorische Zyklen			Anovulatorische Zyklen		
	Gesamt n=85	LP-Länge 10<x≤18d n=75	LP-Länge 6≤x≤10d n=10	Gesamt n=47	Zykluslänge ≤42d n=24	Verlängerte Zyklen >42d n=23
LH (IU/l)	5,16 (±3,41)	5,29 (±3,50)	4,18 (±2,56)	19,85 (±17,32)	8,59 (±6,61)	31,60 (±17,29)
FSH (IU/l)	5,15 (±3,24)	5,24 (±3,39)	4,50 (±1,75)	34,40 (±34,08)	11,65 (±10,03)	58,13 (±34,21)
17β-Estradiol (pg/ml)	176,65 (±82,40)	175,55 (±80,50)	184,89 (±100,06)	108,38 (±168,84)	159,93 (±218,77)	54,58 (±60,37)
Progesteron (ng/ml)	15,24 (±6,88)	15,75 (±6,97)	11,36 (±4,88)	1,56 (±1,88)	2,43 (±2,01)	0,66 (±1,24)
BAP (µg/l)	8,98 (±2,25)	8,68 (±2,14)	11,20 (±1,81)	9,12 (±2,71)	9,00 (±2,23)	9,24 (±3,18)
Osteocalcin (ng/ml)	16,71 (±4,43)	16,06 (±3,83)	21,55 (±5,75)	16,32 (±5,19)	17,09 (±5,62)	15,51 (±4,69)
CTX (ng/ml)	0,24 (±0,12)	0,23 (±0,11)	0,31 (±0,10)	0,26 (±0,14)	0,26 (±0,12)	0,26 (±0,15)

Tabelle 11: Unterschiede verschiedener Serumparameter in Bezug auf Zyklus-Charakteristika

Signifikanzniveau	p<0,05	p<0,01	Trend
Zyklus-Charakteristika			
Ovulatorische Zyklen mit LP-Länge 10<x≤18d vs. LP-Länge 6≤x≤10d	Progesteron CTX	BAP Osteocalcin	
Ovulatorische Zyklen mit LP-Länge 10<x≤18d vs. Anovulatorische Zyklen ≤42d	LH	FSH 17β-Estradiol Progesteron	
Ovulatorische Zyklen mit LP-Länge 10<x≤18d vs. Verlängerte Zyklen >42d		LH FSH 17β-Estradiol Progesteron	
Ovulatorische Zyklen mit LP-Länge 6≤x≤10d vs. Anovulatorische Zyklen ≤42d	LH 17β- Estradiol	FSH Progesteron BAP	Osteocalcin p=0,054
Anovulatorische Zyklen ≤42d vs. Verlängerte Zyklen >42d		LH FSH 17β-Estradiol Progesteron	

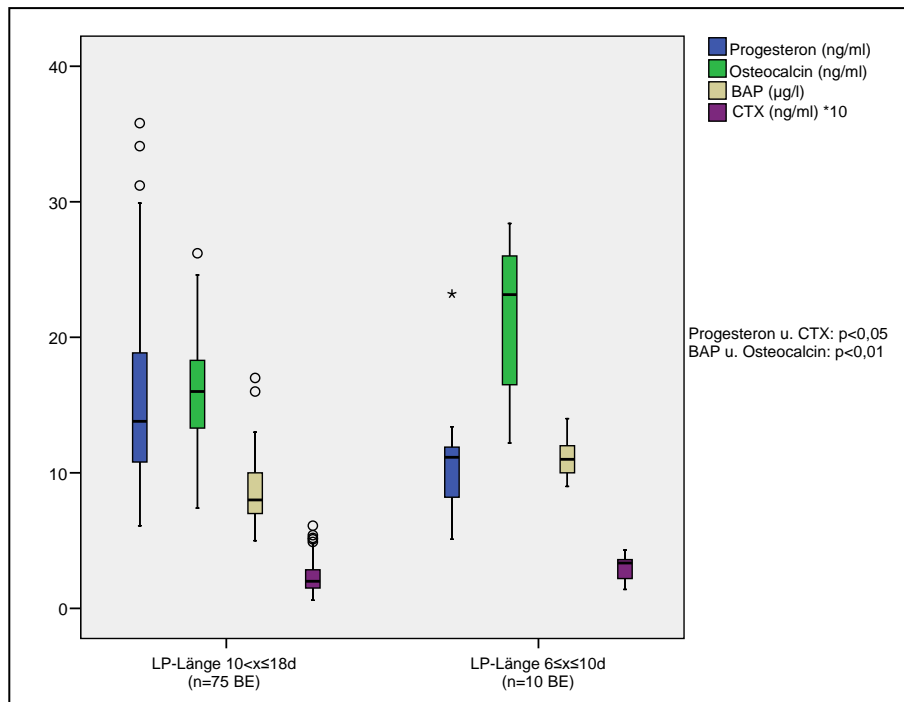


Abbildung 9: Serumwerte von ovulatorischen Zyklen mit normaler Lutealphase vs. verkürzter Lutealphase

3.8.2 Faktorenanalyse nach sukzessiven Zyklusmustern

Um zeitversetzte Effekte des Zyklusgeschehens zu betrachten, wurden BE-Zyklen ausgewählt, denen entweder 2 ovulatorische oder 2 anovulatorische Zyklen vorausgingen. Als „ovulatorisch“ wurden Zyklen mit einer LP-Länge von $6 \leq x \leq 18$ d und einer Zykluslänge von ≤ 42 d gezählt. Als „anovulatorisch“ galten die Zyklen, bei denen der Zyklusmonitor keinen Hormonanstieg (Ovulationssymbol) zeigte, unabhängig von der Zykluslänge. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Es wurden die Laborparameter von 26 ovulatorischen BE-Zyklen, denen 2 Ovulationen und von 5 ovulatorischen BE-Zyklen, denen 2 Anovulationen vorausgingen, miteinander verglichen. Nach 2 Ovulationen wurden niedrigere LH-, FSH- und 17β -Estradiol-Spiegel (LH: $5,28 \text{ IU/l} \pm 3,38 \text{ SD}$ vs. $9,50 \text{ IU/l} \pm 6,81 \text{ SD}$, FSH: $5,64 \text{ IU/l} \pm 3,10 \text{ SD}$ vs. $9,06 \text{ IU/l} \pm 8,89 \text{ SD}$, 17β -Estradiol: $166,47 \text{ pg/ml} \pm 86,89 \text{ SD}$ vs. $177,48 \text{ pg/ml} \pm 163,07 \text{ SD}$) sowie höhere Progesteron-Werte gemessen ($17,00 \text{ ng/ml} \pm 7,85 \text{ SD}$ vs. $11,80 \text{ ng/ml} \pm 6,49 \text{ SD}$). Alle Knochenstoffwechselmarker waren nach Ovulationen höher (Osteocalcin: $16,70 \text{ ng/ml} \pm 3,84 \text{ SD}$ vs. $13,78 \text{ ng/ml} \pm 2,99 \text{ SD}$, CTX: $0,25 \text{ ng/ml} \pm 0,12 \text{ SD}$ vs. $0,14 \text{ ng/ml} \pm 0,06 \text{ SD}$; beide $p < 0,05$).

Die Beurteilung der Serumparameter anovulatorischer Zyklen fand wiederum für die Zyklen statt, denen 2 Ovulationen (n=3 BEs) bzw. 2 Anovulationen (n=4 BEs) vorausgegangen sind. Hier waren nach 2 Ovulationen LH- und FSH-Spiegel höher (LH: $16,17 \text{ IU/l} \pm 6,67 \text{ SD}$ vs. $5,34 \text{ IU/l} \pm 2,31 \text{ SD}$, FSH: $17,53 \text{ IU/l}$

$\pm 5,48$ SD vs. $6,00$ IU/l $\pm 2,99$ SD; beide Trend $p=0,057$), 17β -Estradiol und Progesteron niedriger (n.s.). Die Knochenstoffwechselfmarker ergaben ein heterogenes Bild.

Tabelle 12: Serumpararter nach sukzessiven Zyklusmustern für ovulatorische und anovulatorische Blutentnahme-Zyklen

Zyklusmuster BE	Zyklusmuster vor ovulatorischen BE-Zyklen			Zyklusmuster vor anovulatorischen BE-Zyklen		
	Gesamt n=31	2 Ovulationen n=26	2 Anovulationen n=5	Gesamt n=7	2 Ovulationen n=3	2 Anovulationen n=4
LH (IU/l)	5,96 ($\pm 4,26$)	5,28° ($\pm 3,38$)	9,50° ($\pm 6,81$)	9,97 ($\pm 7,15$)	16,17♦ ($\pm 6,67$)	5,34♦ ($\pm 2,31$)
FSH (IU/l)	6,19 ($\pm 4,49$)	5,64 ($\pm 3,10$)	9,06 ($\pm 8,89$)	10,94 ($\pm 7,24$)	17,53♦ ($\pm 5,48$)	6,00♦ ($\pm 2,99$)
17β -Estradiol (pg/ml)	168,24 ($\pm 99,12$)	166,47 ($\pm 86,89$)	177,48 ($\pm 163,07$)	96,59 ($\pm 50,43$)	93,53 ($\pm 60,34$)	98,88 ($\pm 51,40$)
Progesteron (ng/ml)	16,16 ($\pm 7,79$)	17,00 ($\pm 7,85$)	11,80 ($\pm 6,49$)	2,49 ($\pm 1,95$)	1,23 ($\pm 0,60$)	3,43 ($\pm 2,15$)
BAP (μ g/l)	8,68 ($\pm 1,82$)	8,73 ($\pm 1,71$)	8,40 ($\pm 2,51$)	11,00 ($\pm 1,63$)	9,67 ($\pm 1,16$)	12,00 ($\pm 1,16$)
Osteocalcin (ng/ml)	16,23 ($\pm 3,83$)	16,70* ($\pm 3,84$)	13,78* ($\pm 2,99$)	17,30 ($\pm 6,70$)	19,90 ($\pm 9,84$)	15,35 ($\pm 3,67$)
CTX (ng/ml)	0,23 ($\pm 0,12$)	0,25* ($\pm 0,12$)	0,14* ($\pm 0,06$)	0,23 ($\pm 0,09$)	0,29 ($\pm 0,12$)	0,19 ($\pm 0,06$)

* $p < 0,05$
° $p = 0,073$
♦ $p = 0,057$

3.8.3 Faktorenanalyse und Lutealphasen-Index

Der LP-Index entspricht der Länge der Lutealphase geteilt durch die Zykluslänge. Mit seiner Hilfe konnte die Progesteron-Exposition über die Zyklen mit Blutentnahme hinaus für alle mittels des Zyklusmonitors abgespeicherten Zyklen beurteilt werden ($n=416$ ovulatorische Zyklen).

Für jede TN wurde ein Gesamt-MW aus den von ihr auswertbaren LP-Indices berechnet (Gruppe1: $n=39$, Gruppe2: $n=8$). Der Gesamt-MW war in beiden Gruppen gleich ohne signifikanten Unterschied (Gruppe1: $0,455 \pm 0,07$ SD vs. Gruppe 2: $0,456 \pm 0,06$ SD).

Der Gesamt-MW einer TN korrelierte signifikant mit den LP-Indices aus ihren sicher ovulatorischen BE-Zyklen ($n=54$ LP-Indices aus sicher ovulatorischen BE-Zyklen; $r = 0,546$, $p < 0,01$).

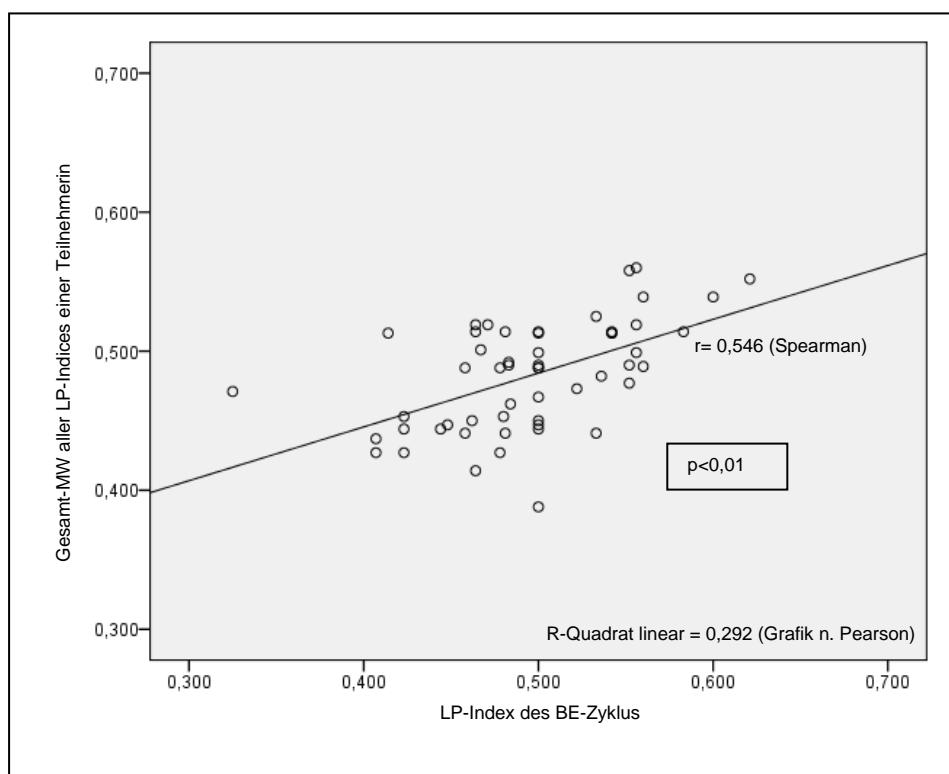


Abbildung 10: Korrelation des Gesamt-Mittelwertes aller Lutealphasen-Indices einer Teilnehmerin mit dem Lutealphasen-Index eines sicher ovulatorischen Blutentnahme-Zyklus (n=54 BE-Zyklen)

Der LP-Index wurde auch unter Berücksichtigung sukzessiver Zyklusmuster berechnet. Aus 2 LP-Indices ovulatorischer Zyklen, die ovulatorischen (n=26) oder anovulatorischen (n=3) BE-Zyklen vorausgingen, wurde ein LP-Index-MW berechnet.

Es wurde untersucht, ob der LP-Index-MW vor ovulatorischen Zyklen verschieden ist von dem vor anovulatorischen Zyklen. In den beiden Zyklen vor einem ovulatorischen BE-Zyklus lag ein längerer Progesteron-Einfluss vor als vor einem anovulatorischen BE-Zyklus (LP-Index: $0,480 \pm 0,04$ SD vs. $0,412 \pm 0,05$ SD; $p < 0,05$).

Der LP-Index-MW aus 2 vorausgegangenen Ovulationen korrelierte negativ mit dem Knochenabbaumarker CTX des Folgezyklus ($r = -0,432$, $p < 0,05$; n=29, ovulatorische und anovulatorische BE-Zyklen). Positiv korrelierte wiederum CTX mit den Knochenaufbaumarkern Osteocalcin ($r = 0,655$, $p < 0,01$) und BAP ($r = 0,426$, $p < 0,05$) (s. Kapitel 3.9).

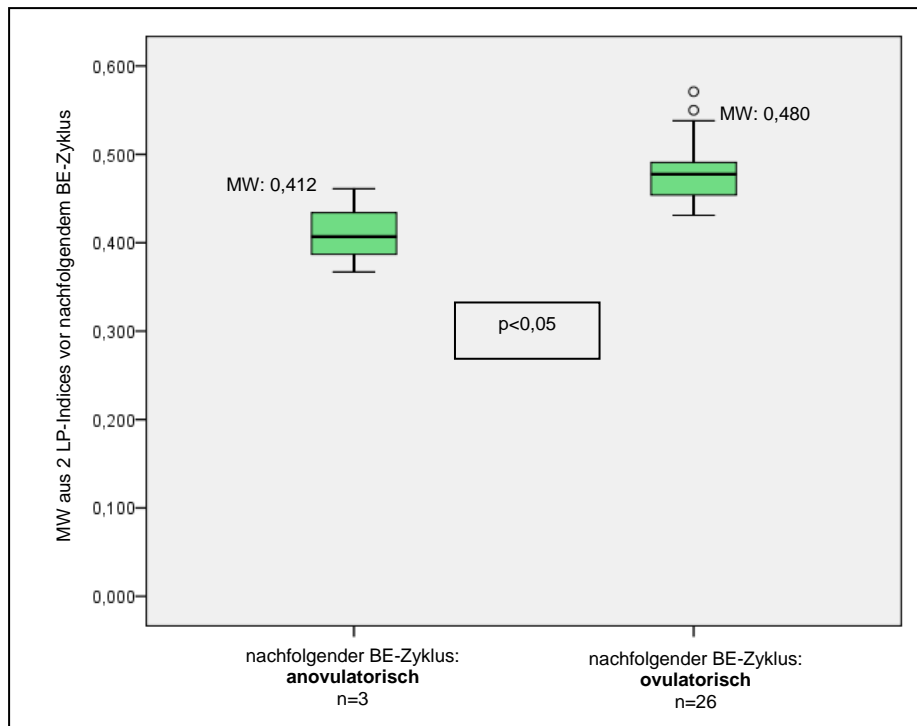


Abbildung 11: Lutealphasen-Index unter Berücksichtigung sukzessiver Zyklusmuster

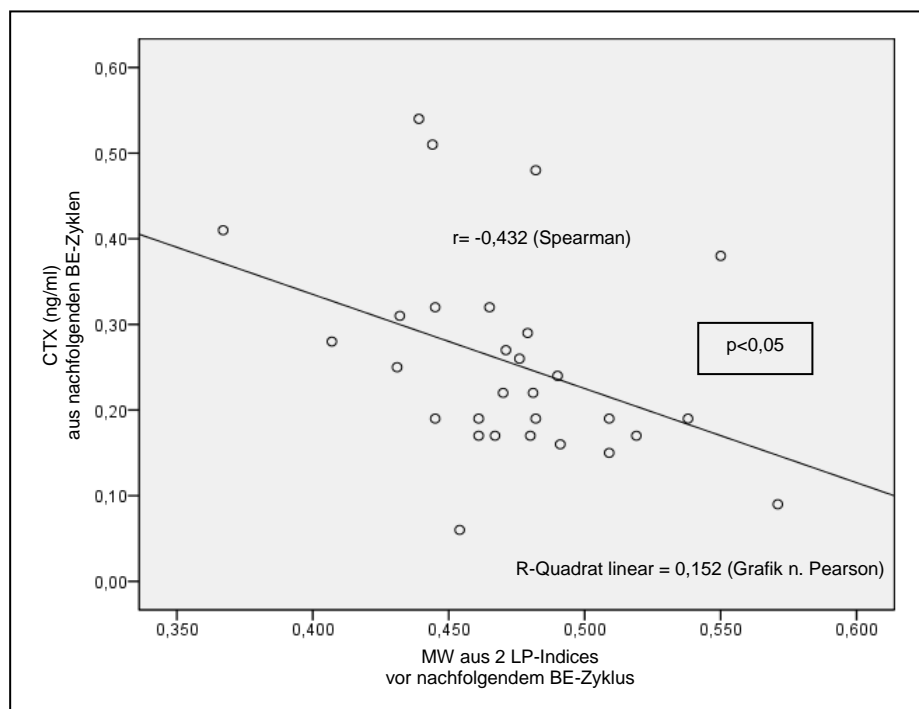


Abbildung 12: Korrelation des Mittelwertes aus 2 Lutealphasen-Indices vor nachfolgendem Blutentnahme-Zyklus mit CTX dieses nachfolgenden BE-Zyklus (n=29)

Für weitere Ergebnisse aus Korrelationen zwischen den LP-Indices und Serumparametern s. Tabellen 20 und 21 im Anhang.

3.9 Korrelation von Serum-Parametern

Für jede Teilnehmerin wurde ein Mittelwert aus all den von ihr auswertbaren Serumwerten (n=52, aus ovulatorischen und anovulatorischen Zyklen) gebildet. Die Korrelation dieser Serumwerte aus allen auswertbaren Zyklen unabhängig des Ovulationsgeschehens zeigte signifikant negative Korrelationen zwischen Gonadotropinen und den Steroidhormonen. Signifikant positiv korrelierten die Gonadotropine, die Steroidhormone sowie die Knochenstoffwechselmarker untereinander (s. Tabelle 22 im Anhang).

Bei Korrelation des Mittelwertes jeder einzelnen Teilnehmerin aus nur den ovulatorischen Hormon- und Knochenstoffwechselmarkern (n=39), korrelierten FSH mit CTX (r= -0,380, p<0,05) und mit BAP (r= -0,295, p=0,068) negativ, 17 β -Estradiol mit CTX (r= 0,366, p<0,05), mit BAP (r= 0,315, p=0,050) und mit Osteocalcin (r= 0,277, p=0,088) positiv (s. Tabelle 23 im Anhang).

Die Hormonwerte aller ovulatorischen Zyklen* (n=75) und aller anovulatorischen Zyklen* (n=24) wurden untereinander und mit den Knochenstoffwechselmarkern korreliert, ohne einen Mittelwert für jede einzelne Teilnehmerin zu bilden. In ovulatorischen Zyklen korrelierten FSH und CTX (r= -0,305, p<0,01) sowie FSH und Osteocalcin (r= -0,288, p<0,05) negativ, ebenso LH mit Osteocalcin (r= -0,215, p=0,065) (s. Tabelle 13).

In anovulatorischen Zyklen hingegen korrelierten LH und CTX positiv (r= 0,449, p<0,05) ebenso wie FSH und CTX (r= 0,378, p=0,069) (s. Tabelle 24 im Anhang).

Tabelle 13: Korrelation von Serumwerten aus allen ovulatorischen Blutentnahmen (n=75)

Korrelation von	mit	Korrelationskoeffizient r	p
LH	FSH	0,656	<0,01
LH	17 β -Estradiol	-0,277	<0,05
LH	Progesteron	-0,164	0,159
FSH	17 β -Estradiol	-0,413	<0,01
Progesteron	FSH	-0,265	<0,05
Progesteron	17 β -Estradiol	0,295	<0,05
BAP	Osteocalcin	0,419	<0,01
BAP	CTX	0,424	<0,01
Osteocalcin	CTX	0,754	<0,01
FSH	CTX	-0,305	<0,01
FSH	Osteocalcin	-0,288	<0,05
LH	Osteocalcin	-0,215	0,065

*Ovulatorische Serumwerte sind alle Zyklen mit einer LP-Länge von 6 \leq x \leq 18d, anovulatorische Zyklen sind alle Zyklen ohne Eisprung unabhängig der Zykluslänge.

3.10 Verlaufsanalyse

Die Basislabor-Untersuchungen der 15 Frauen mit 2-Jahresverläufen ergaben Werte innerhalb des Normbereichs bei Calcium, TSH basal und Prolaktin. Bei Studienende war das Vitamin D bei 9 Frauen (60%) in einem Bereich zwischen 10 und 20ng/ml (s. Tabelle 25 im Anhang).

In dieser Arbeit konnten 2-Jahresverläufe der Knochendichte von 15 Frauen ausgewertet werden. Die mittlere Zeitdifferenz zwischen QCT1 und QCT2 lag bei 24,59 Monaten ($\pm 0,66$ SD, Range 23,90-26,01) und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

9 Frauen hatten über 2 Jahre normale BMD (Gruppe 1_1), 4 Frauen zeigten nach 2 Jahren erstmals eine Osteopenie (Gruppe 1_2) und 2 Frauen hatten über die 2 Jahre eine Osteopenie (Gruppe 2_2). Sowohl die Ausgangs-BMD als auch die BMD nach 2 Jahren war im Kruskal-Wallis-Test jeweils zwischen den drei Gruppen signifikant unterschiedlich ($p < 0,01$). Die BMD-Werte und die Ergebnisse des Mann-Whitney-Tests sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Knochendichte bei Studienbeginn und nach 2 Jahren

	Verlaufs- Gesamtkollektiv	Normale BMD über 2 Jahre n=9	QCT1: normale BMD QCT2: Osteopenie n=4	Osteopenie über 2 Jahre n=2
Ausgangs-BMD (mgCa-HA/ml) n=14*	138,50 ($\pm 23,44$)	151,55° ($\pm 17,21$)	130,60 ($\pm 13,82$)	102,10° ($\pm 15,41$)
BMD nach 2J. (mgCa-HA/ml) n=15	133,87 ($\pm 25,16$)	150,33°** ($\pm 15,81$)	113,70** ($\pm 6,44$)	100,15° ($\pm 19,87$)

*1 Messung nicht auswertbar, TN nach 2J. normale BMD

** $p < 0,01$
° $p < 0,05$
(Tests zum BMD-Verlauf s.u.)

Alle drei Gruppen (n=14 ♀, 1 Messung bei QCT1 nicht auswertbar) der Frauen mit 2-Jahresverläufen zeigten nach 2 Jahren eine Verminderung der BMD. Im Mittel betrug der Unterschied 6,83mgCa-HA/ml ($\pm 10,75$ SD) oder 4,89%. Frauen mit normaler BMD über 2 Jahre (Gruppe 1_1) hatten mit 3,01mgCa-HA/ml ($\pm 6,38$ SD) oder 1,83% einen geringen Verlust. Bei den Teilnehmerinnen, die im 2-Jahresverlauf eine Osteopenie entwickelten (Gruppe 1_2) sank die BMD um 16,90mgCa-HA/ml ($\pm 14,46$ SD) oder 12,31% und Frauen mit Osteopenie über 2 Jahre (Gruppe 2_2) hatten mit 1,95mg Ca-HA/ml ($\pm 4,45$ SD) oder 2,27% den geringsten absoluten Verlust an Knochendichte.

Im Kruskal-Wallis-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Höhe des BMD-Verlustes nachgewiesen werden.

Insgesamt kam es zu einer signifikanten BMD-Veränderung (absolut und relativ) im Verlauf des Untersuchungszeitraumes (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben $p < 0,05$).

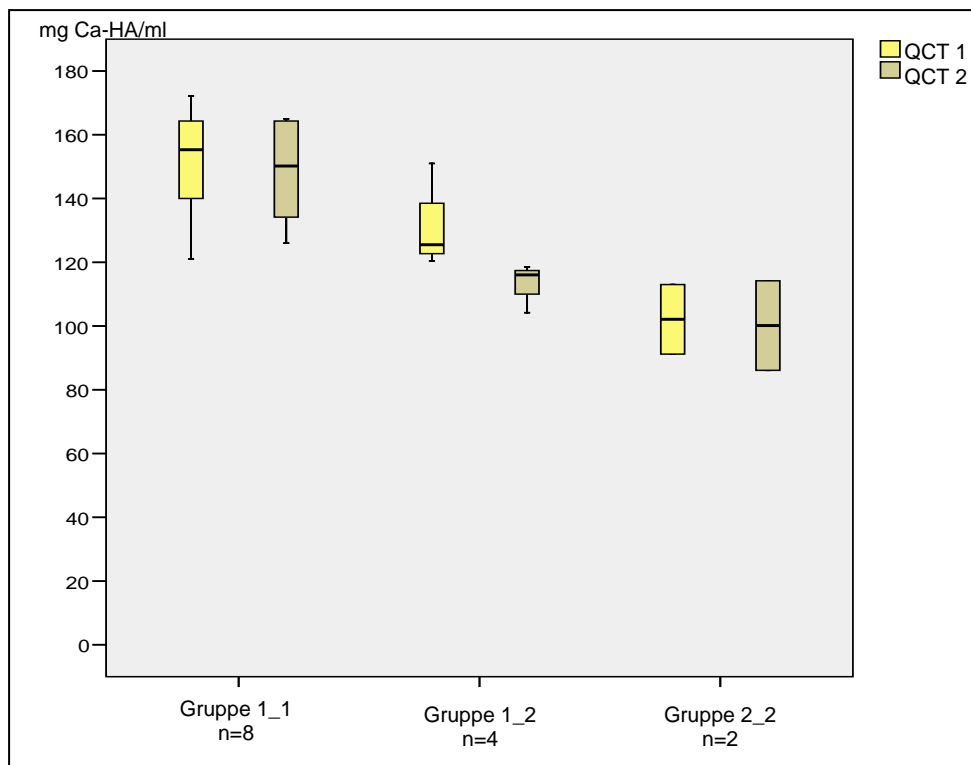


Abbildung 13: Knochendichte bei Aufnahme (QCT 1) und nach 2 Jahren (QCT 2)

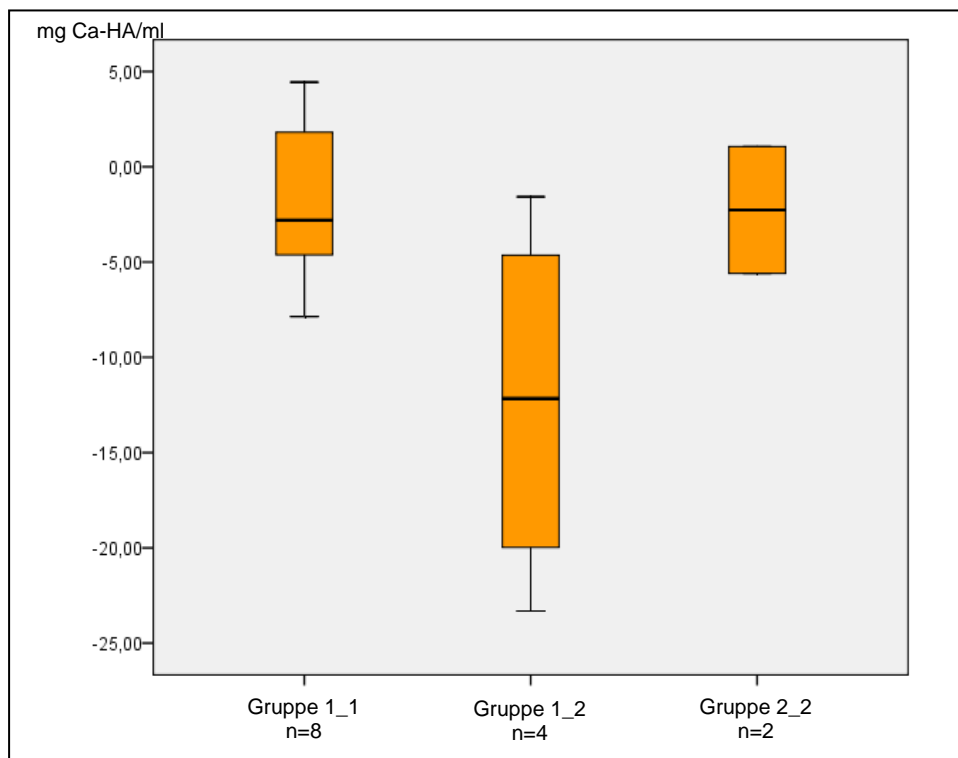


Abbildung 14: Relative Knochendichte-Veränderung über 2 Jahre (BMD-Differenz=BMD2-BMD1)

3.10.1 Einflussfaktoren im Verlauf

Das durchschnittliche Alter des Verlaufs-Kollektivs lag bei Aufnahme bei 48,20 Jahren ($\pm 2,40$ SD, Range: 45-53Jahre).

Der BMI lag bei diesen 15 TN bei Aufnahme im Mittel bei $23,41\text{kg/m}^2$ ($\pm 2,68$ SD), im Alter von 25 Jahren bei $21,09\text{kg/m}^2$ ($\pm 1,97$ SD). Die Frauen mit normaler BMD während des gesamten Studienzeitraumes (Gruppe 1_1) hatten zu beiden Zeitpunkten den niedrigsten mittleren BMI im Vergleich zu den Frauen, die bereits von Studienbeginn an Osteopenie hatten (Gruppe 2_2) bzw. innerhalb der 2 Jahre Osteopenie entwickelten (Gruppe 1_2) (s. Tabelle 15; n.s.). Der BMI war bei allen Gruppen mit 25 Jahren niedriger als zum Aufnahmezeitpunkt (Verlaufs-Gesamtkollektiv: $21,09\text{kg/m}^2 \pm 1,97$ SD vs. $23,41\text{kg/m}^2 \pm 2,68$ SD; Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben $p < 0,01$).

Mit Hilfe des Aktivitäts-Index wurde die sportliche Aktivität der TN quantifiziert. Die geringste sportliche Aktivität wurde bei Gruppe 2_2 (MW: $3,75 \pm 5,30$ SD) festgestellt, die höchste bei Gruppe 1_2 (MW $14,50 \pm 3,87$ SD). Der Unterschied war nicht signifikant. Nicht in Tabelle 15 gezeigt sind die MW des Aktivitäts-Index, die aus den halbjährlich erhobenen Anamnesen berechnet wurden (Unterschied zwischen Gruppen n.s.). Im Wilcoxon-Test für verbundenen Stichproben zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Untersuchung einer Veränderung des Aktivitäts-Index über die 2 Jahre.

Eine positive Familienanamnese für Osteoporose bei Verwandten I° gaben von den 15 TN des Verlaufs-Kollektivs drei an, zwei davon gehörten zu den Frauen, die bereits bei Studienaufnahme eine Osteopenie zeigten (Gruppe 2_2).

Nikotin-Konsum gaben 9 Frauen des Verlaufs-Kollektivs an ($16,61\text{py} \pm 15,53$ SD). Zum Studienzeitpunkt rauchten noch 5 dieser Frauen aktiv ($22,20\text{py} \pm 18,12$ SD). Die höchste Packyears-Zahl aller Studienteilnehmerinnen lag bei $49,50\text{py}$ und gehörte zu einer TN aus Gruppe 2_2.

Eine TN der Gruppe, die zu Studienbeginn normale BMD und nach 2 Jahren Osteopenie hatte (Gruppe 1_2), wurde aufgrund eines chronischen Asthma bronchiale regelmäßig mit lokalem Cortison-Spray und intermittierend mit systemischen Glukokorticoiden therapiert.

Eine Einnahme von Bisphosphonaten, Diuretika, Laxantien, Lipidsenkern oder Antiepileptika fand bei den TN des Verlaufs-Kollektivs nicht statt.

Tabelle 15: Allgemeine anamnestische Einflussfaktoren im Verlaufs-Kollektiv

	Verlaufs- Gesamtkollektiv n=15 ♀	Gruppe 1_1 n=9 ♀	Gruppe 1_2 n=4 ♀	Gruppe 2_2 n=2 ♀
Alter (in Jahren)	48,20 (±2,40)	48,11 (± 2,21)	48,75 (±2,99)	47,50 (±3,54)
BMI bei Aufnahme (kg/m ²)	23,41 (±2,68)	22,65 (±2,78)	24,76 (±1,64)	24,12 (±4,14)
BMI mit 25 Jahren (kg/m ²)	21,09 (±1,97)	20,91 (±1,42)	21,10 (±3,18)	21,87 (±2,53)
Aktivitäts-Index bei Aufnahme	12,20 (±7,09)	13,06 (±7,58)	14,50 (±3,87)	3,75 (±5,30)
Familien-Anamnese für Osteoporose	3 (20% des GK)	1 (6,67% des GK, 11,11% der Gr)	0	2 (13,33% des GK, 100% der Gr)
„Jemals-Raucherinnen“ / packyears	9 / 16,61 (±15,53)	5 / 10,40 (±8,50)	3 / 16,00 (±13,48)	1 / 49,50
Raucherinnen aktuell / packyears	5 / 22,20 (±18,12)	2 / 7,00 (±9,90)	2 / 23,75 (±1,77)	1 / 49,50
Asthma bronch. / Cortison-Applikation	1 (6,67% des GK)	0	1 (6,67% des GK, 25% der Gr)	0

GK: Gesamtkollektiv, Gr: Gruppe

Die Menarche lag durchschnittlich bei 12,93 Jahren ($\pm 1,10$ SD). Am jüngsten waren die Frauen der Gruppe 2_2 bei ihrer Menarche (11,50J. $\pm 0,71$ SD), am ältesten die Frauen der Gruppe 1_2 (14,25J. $\pm 0,96$ SD) (Range: 11,0-15,0 Jahre).

Im Mann-Whitney-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) für den Zeitpunkt der Menarche für die Gruppe 1_1 und die Gruppe 1_2 (12,67J. $\pm 0,50$ SD vs. 14,25J. $\pm 0,96$ SD).

Der MW an Graviditäten und Paritäten des Verlaufs-Kollektivs lag bei 2,40 Schwangerschaften ($\pm 1,64$ SD, Range: 0-6) und 1,53 Geburten ($\pm 1,06$ SD, Range: 0-3). Die häufigsten Schwangerschaften und Geburten zeigten sich in Gruppe 1_2 (3,75 $\pm 1,71$ SD und 2,25 $\pm 0,96$ SD), die Frauen der Gruppe 2_2 hatten keine Graviditäten. Signifikant unterschiedlich war die Zahl der Schwangerschaften zwischen Gruppe 1_1 und Gruppe 2_2 (2,33 $\pm 1,12$ SD vs. 0). Die Anzahl der Geburten war nicht signifikant unterschiedlich.

Der Kupperman-Index lag im Mittel bei Aufnahme bei 9,07 ($\pm 7,23$ SD). Den höchsten MW zeigte Gruppe 1_2 (12,50 $\pm 7,55$ SD), den niedrigsten Gruppe 2_2 (5,50 $\pm 2,12$ SD). Weder hier, noch bei Betrachtung des Kupperman-Index als MW, gebildet aus den Anamnesen über die 2 Jahre, der Gruppen 1_1, 1_2 und 2_2 zeigten sich signifikante Unterschiede. Im Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben ließen sich bei den 15 Frauen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Veränderungen des

Kupperman-Index über den Studienzeitraum feststellen (Werte nicht in Tabelle aufgeführt).

Die 15 TN des Verlaufs-Kollektivs hatten vor Studienbeginn keine Amenorrhoe-Phasen > 4 Monate.

Tabelle 16: Gynäkologische anamnestische Einflussfaktoren des Verlaufs-Kollektivs

	Verlaufs- Gesamtkollektiv n=15 ♀	Gruppe 1_1 n=9 ♀	Gruppe 1_2 n=4 ♀	Gruppe 2_2 n=2 ♀
Menarche (in Jahren)	12,93 (±1,10)	12,67* (±0,50)	14,25* (±0,96)	11,50 (±0,71)
Graviditäten / Paritäten	2,40 / 1,53 (±1,64 / 1,06)	2,33° / 1,56 (±1,12 / 0,88)	3,75 / 2,25 (±1,71 / 0,96)	0° / 0
Kupperman-Index bei Aufnahme	9,07 (±7,23)	8,33 (±7,73)	12,50 (±7,55)	5,50 (±2,12)

* p<0,05
° p<0,05

3.10.2 Faktorenanalyse und Zyklus-Charakteristika des Verlaufs

Von den insgesamt 673 auswertbaren Zyklen, waren 267 Zyklen von den 15 TN des Verlaufs-Kollektivs mit Hilfe des Zyklusmonitors während des 2-jährigen Studienverlaufes aufgezeichnet worden und standen zur Auswertung zur Verfügung. Tabelle 17 ist eine Detail-Ergänzung der Tabelle 6 aus Kapitel 3.5.

Frauen mit normaler BMD zu Studienbeginn (Gruppe 1) bzw. über den gesamten Studienverlauf (Gruppe 1_1) hatten einen höheren relativen Anteil an Ovulationen mit normaler LP-Länge (50% bzw. 47%) als Frauen, die bereits zu Beginn der Studie Osteopenie zeigten (Gruppe 2 bzw. 2_2 (43% bzw. 46%). Den niedrigsten Ovulationsanteil mit normaler LP zeigten die TN, bei denen nach 2 Jahren die BMD von normal zu Osteopenie reduziert war (Gruppe 1_2, 36%). Diese Frauen hatten den höchsten BMD-Verlust über die 2 Jahre gezeigt.

Der Anteil an ovulatorischen Zyklen mit verkürzter LP-Länge war bei den Gruppen mit Osteopenie höher als bei den Frauen mit normaler BMD (Gruppe 2 bzw. 1_2 19% bzw. 22% vs. Gruppe 1 bzw. 1_1 12% bzw. 18%). Gleiches galt für die anovulatorischen Zyklen (Gruppe 2 bzw. 1_2 27% bzw. 26% vs. Gruppe 1 bzw. 1_1 23% bzw. 20%).

Die statistischen Auswertungen zeigten für diese Ergebnisse keine Signifikanz.

Tabelle 17: Relative Zyklushäufigkeiten und -Charakteristika des Verlaufs-Kollektivs und der Gruppen 1 und 2 als Detail-Ergänzung zu Tabelle 6

Zyklusart	Verlaufs-Gesamtkollektiv* n=15 ♀ n=267 Zyklen	Gruppe 1 n=46 ♀ n=569 Zyklen	Verlaufs-Gruppe 1_1 n=9 ♀ n=165 Zyklen	Verlaufs-Gruppe 1_2 n=4 ♀ n=69 Zyklen	Gruppe 2 n=9 ♀ n=104 Zyklen	Verlaufs-Gruppe 2_2 n=2 ♀ n=33 Zyklen
Ovulatorisch LP-Länge 10<x≤18d	44% (117)	50% (287)	47% (77)	36% (25)	43% (45)	46% (15)
Ovulatorisch LP-Länge 6≤x≤10d	17% (46)	12% (66)	18% (29)	22% (15)	19% (20)	6% (2)
Anovulatorisch	23% (60)	23% (128)	20% (33)	26% (18)	27% (28)	27% (9)
Zykluslänge >42d	12% (33)	11% (62)	11% (19)	12% (8)	7% (7)	18% (6)
Zykluslänge <20d	3% (9)	4% (25)	4% (7)	3% (2)	3% (3)	0
Nach Menopause	0,7% (2)	0,2% (1)	0	1% (1)	1% (1)	3% (1)

(Absolute Zahlen)

*Gesamtkollektiv (Basis-Daten, s. auch Tabelle 6) n=55 ♀, n=673 Zyklen: Zyklushäufigkeiten: 49% Ovulatorisch m. LP-Länge 10<x≤18d, 12% Ovulatorisch m. LP-Länge 6≤x≤10d, 23% Anovulatorisch, 11% Zykluslänge >42d

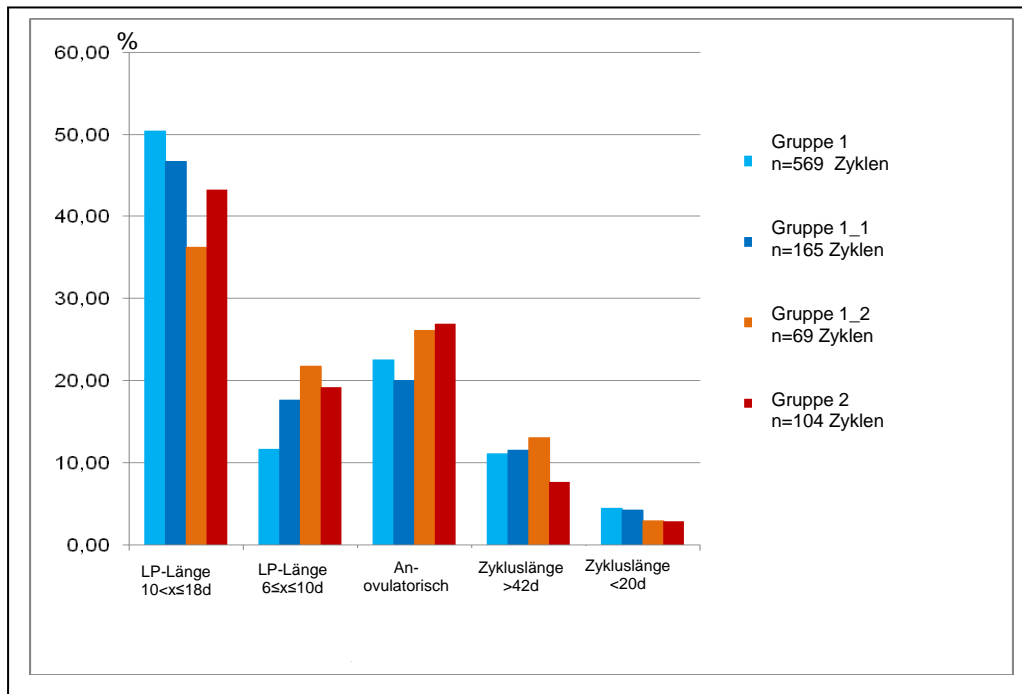


Abbildung 15: Prozentuale Zyklushäufigkeiten für Verlaufs-Gruppen 1_1 u. 1_2 sowie Gruppen 1 u. 2 als Ergänzung zu Abbildung 8

3.10.3 Faktorenanalyse und Knochendichteveränderung im Verlauf

Von den 15 Teilnehmerinnen des Verlaufs-Kollektivs lagen bei 14 Frauen sowohl die BMD-Messung von Studienbeginn als auch von Studienende vor. Die Höhe des BMD-Verlustes über den 2-jährigen Studienverlauf wurde mit Zyklus-Charakteristika und Ovulationsrate in Beziehung gesetzt.

Ein niedriger relativer Anteil an ovulatorischen Zyklen (LP-Länge $10 < x \leq 18d$) korrelierte signifikant mit einem hohen relativen BMD-Verlust ($r = -0,537$, $p < 0,05$).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Anteil an anovulatorischen Zyklen (Zykluslänge $\leq 42d$) und der Höhe des BMD-Verlustes konnte nicht gezeigt werden. Allerdings korrelierte der BMD-Verlust über die 2 Jahre positiv mit dem Anteil an verlängerten Zyklen mit einer Zykluslänge $> 42d$ ($r = 0,471$, $p = 0,089$). Der Anteil an verlängerten Zyklen korrelierte negativ mit dem quantitativen BMD-Ergebnis bei Studienende, d.h. je höher der Anteil an verlängerten Zyklen war, umso niedriger war die BMD in mgCa-HA/ml bei Studienende ($r = -0,490$, $p = 0,064$).

Tabelle 18: Korrelation von relativen Zyklushäufigkeiten mit der relativen Knochendichte-Differenz des Verlaufs-Kollektivs

Korrelation der	mit dem relativen Anteil von	Korrelationskoeffizient r	p
relativen BMD-Differenz* über 2 Jahre	Ovulatorischen Zyklen gesamt LP-Länge $6 \leq x \leq 18d$	-0,225	0,440
	Ovulatorischen Zyklen LP-Länge $10 < x \leq 18d$	-0,537	<0,05
	Ovulatorischen Zyklen LP-Länge $6 \leq x \leq 10d$	0,271	0,348
	Anovulatorischen Zyklen gesamt	0,225	0,440
	Anovulatorischen Zyklen Zykluslänge $\leq 42d$	0,092	0,753
	Verlängerten Zyklen Zykluslänge $> 42d$	0,471	0,089

* (BMD-Differenz=BMD1-BMD2)

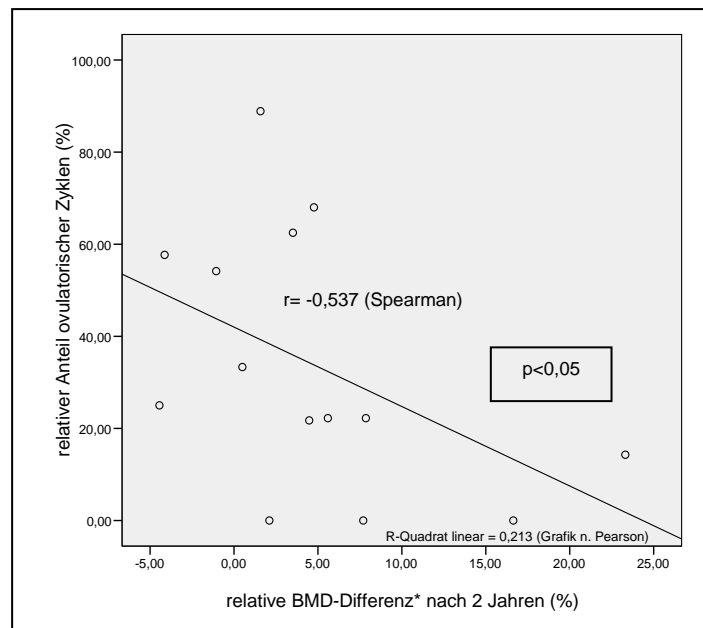
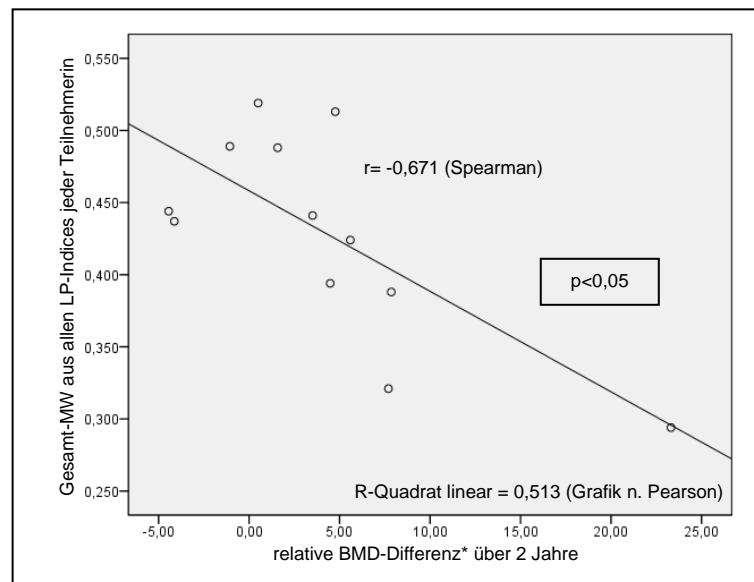


Abbildung 16: Korrelation des relativen Anteils ovulatorischer Zyklen mit der relativen Knochendichte-Differenz über 2 Jahre (n=14)

Bei Korrelation des Gesamt-MW der LP-Indices jeder TN mit der relativen BMD-Differenz über 2 Jahre bei 12 Frauen, von denen sowohl ein Gesamt-MW der LP-Indices als auch beide BMD-Messungen vorlagen, ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ($r = -0,671$, $p < 0,05$).



* BMD-Differenz=BMD1-MD2

Abbildung 17: Korrelation des Gesamt-Mittelwertes aus allen Lutealphasen-Indices jeder Teilnehmerin mit der relativen Knochendichte-Differenz des Verlaufs-Kollektivs (n=12)

Der BMD-Verlust wurde auch unter dem Aspekt der Ovulationsrate von >50% bzw. ≤50% beurteilt. Die Gruppeneinteilung nach BMD-Ergebnissen verteilte sich folgendermaßen: Eine Ovulationsrate von >50% zeigten n=6 TN des Verlaufs-Kollektivs (40%). Davon waren 4 aus Gruppe 1_1 und jeweils 1 TN aus Gruppe 1_2 bzw. 2_2. Eine Ovulationsrate von ≤50% hatten n=9 TN des Verlaufs-Kollektivs (60%). 5 von ihnen waren aus Gruppe 1_1, 3 aus Gruppe 1_2 und 1 aus Gruppe 2_2.

Bei Auswertung der 14 Frauen mit zwei QCT-Messungen zeigte sich ein deutlich höherer BMD-Verlust bei den Frauen mit einer Ovulationsrate von ≤50% (MW: 1,98mgCa-HA/ml ±5,33 SD oder 0,93% vs. MW: 9,52mgCa-HA/ml ±12,27 SD oder 7,08%; n.s.).

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden erste Daten der PEKNO (Perimenopausale Knochendichte und Ovulation)-Studie, einer prospektiven longitudinalen Beobachtungsstudie, ausgewertet. Die Studie untersucht an perimenopausalen Frauen über 2 Jahre unter anderem den Einfluss von Ovulationsverhalten und anderen Zyklus-Charakteristika auf Zyklus-assoziierte Hormone, Knochenstoffwechselmarker und Knochendichte.

Mehrere Studien haben zur Beantwortung unterschiedlicher Fragestellungen den Zeitraum der menopausalen Transition bzw. die Peri- und Postmenopause an verschiedenen Kollektiven untersucht. Die Literatur-Tabelle (ab S. 86) am Ende des Kapitels bietet einen Überblick der Methoden und zeigt, in alphabetischer Reihenfolge des Erstautors sortiert, die für diese Diskussion verwendeten Studien inklusive Laufzeit, Fallzahl, Alter der Teilnehmerinnen, BE-Zeitpunkte und -Parameter, Zykluserfassung und Knochendichte-Messung.

Die meisten veröffentlichten Studien untersuchten Hormon- und andere Laborwerte innerhalb der ersten Woche der Follikelphase, wodurch 75% der Zyklusphase nicht analysiert wurden. Im Rahmen der PEKNO-Studie war es durch Anwendung eines Zyklusmonitors möglich, den Beginn der Lutealphase messbar zu machen und somit Hormon- und Knochenstoffwechselfparameter gezielt während der zweiten Zyklushälfte zu analysieren.

4.1 Diskussion der Methoden

Für diese Auswertung der PEKNO-Studie konnte von insgesamt 61 rekrutierten Frauen bei 55 Teilnehmerinnen eine Knochendichte-Messung zu Beginn der Studie an LWK 1-3 mittels QCT durchgeführt werden. Im 1. und jedem 6. Zyklus wurden Serumparmater während der Lutealphase bestimmt. Der korrekte Blutentnahme-Zeitpunkt während der Lutealphase konnte mit Hilfe des Clearplan®-Zyklusmonitors detektiert werden. Von 15 Teilnehmerinnen lagen komplette 2-Jahres-Verlaufsdaten vor. Bei diesen 15 Frauen fand eine zweite Knochendichte-Messung bei Studienende nach 2 Jahren statt.

Mit Hilfe eines Zyklusmonitors wurden alle Zyklen durch die Studienteilnehmerinnen selbständig während des Studienzeitraumes aufgezeichnet. Jeder aufgezeichnete Zyklus wurde nach bestimmten Zyklusmerkmalen (Zykluslänge, Ovulation und Lutealphasen-Länge, Anovulation) eingeteilt. Die Serumparmater konnten unter Berücksichtigung von Zyklusmustern und Zyklusart verglichen werden.

Für Gruppenvergleiche erfolgte eine Einteilung aufgrund des Ergebnisses der ersten Knochendichte-Messung (normale Knochendichte: Gruppe 1 oder Osteopenie: Gruppe 2) sowie im 2-Jahresverlauf: Frauen mit geringer Änderung der Knochendichte über 2 Jahre (Gruppe 1_1 bzw. Gruppe 2_2) oder mit Änderung von normaler Knochendichte zu Beginn zu Osteopenie nach 2 Jahren (Gruppe 1_2).

Eine weitere Gruppierung wurde in Abhängigkeit von der Ovulationsrate jeder Teilnehmerin

vorgenommen. Dadurch konnten Frauen mit einer Ovulationsrate von >50% und Frauen mit einer Ovulationsrate von ≤50% verglichen werden.

Methodisch stellt die Phase der menopausalen Transition an klinische Studien eine Herausforderung dar, sollen doch hierbei Laborparameter, die starken inter- und intraindividuellen Unterschieden sowie einer Zyklus- und zirkadianen Rhythmik unterliegen, zu einheitlichen und vergleichbaren Zeitpunkten gemessen werden (Nilas et al, 1989). In der Malmö Perimenopause Project-Studie von Rannevik et al wurden bei 152 Frauen in einem Zeitraum über 80 Monate von vor bis 48 Monate nach der Menopause alle 6 Monate Hormonwerte bestimmt, dabei aber die Blutentnahmen nicht Zyklus-gerecht durchgeführt. Es wurden Estradiol-Werte mit einer hohen Varianz erhoben und die Mittelwerte von Estradiol waren bei dieser Studie, im Gegensatz zu den meisten anderen Studien, im Vergleich zu prämenopausalen Frauen nicht erhöht. Aufgrund der ungenauen Blutentnahme-Zeitpunkte ist nicht auszuschließen, dass die hohe Varianz daher resultierte (Rannevik et al, 1995, Prior, 1998). Randolph et al bestimmten die Serumwerte während der frühen Follikelphase. Sie konnten feststellen, dass FSH, Estradiol und Testosteron höher gemessen wurden, wenn die Messung außerhalb des Zeitfensters von 1-7 Tagen des jeweiligen Zyklus lag (Randolph et al, 2003). Recker et al wählten ein Studiendesign zur Untersuchung des Knochendichte-Verlustes an perimenopausalen Frauen über einen Zeitraum von 9,5 Jahren, in dem alle 6 Monate eine Knochendichtemessung mittels DXA und eine Erhebung von Laborparametern durchgeführt wurden. Anfangs wurden die Labormessungen zwischen Zyklustag 17 und 25 während der Lutealphase durchgeführt (allerdings ohne Progesteron-Messung), aufgrund der ausgeprägten Zyklusvariabilität fanden die Blutentnahmen allerdings im Lauf der Studie Zyklus-unabhängig statt (Recker et al, 2000). Es stehen derzeit nur wenige Studien zur Verfügung, die direkt das Ovulationsgeschehen und die prämenstruellen Hormonwerte der Lutealphase erfassen (Prior, 2005). Gerade die Messung des Progesteron-Spiegels ist allerdings auf die Lutealphase beschränkt, da maximale Konzentrationen dieses Hormons nur während der mittleren Sekretionsphase gemessen werden (Jabbour et al, 2006).

Studien, die Hormonwerte und/oder Knochenstoffwechselmarker in ihrem Kollektiv untersucht haben, verwendeten zum Teil sowohl Serum- als auch Urinproben (Ebeling et al, 1996, Marcus et al, 1999, Garnero et al, 2000, Recker et al, 2000), andere zum Teil auch nur Urinproben (Miro et al, 2005, Santoro et al, 2008). Bei Hormonbestimmungen im Urin muss beispielsweise bei Messung von E1G bedacht werden, dass es sich hier um einen Metaboliten sowohl von Estradiol als auch von Estron handelt. Somit kann nicht exakt der zirkulierende Hormon-Spiegel von Estradiol reflektiert werden (Santoro et al, 2008).

Die Zyklus-Dokumentation erfolgte in den meisten der für diese Diskussion verwendeten Studien mittels anamnestischer Angaben der Studienteilnehmerinnen. Dokumentiert wurden in der Regel Zykluslänge, Blutungsstärke und -dauer (Recker et al, 2000, Randolph et al, 2003). Prior et al wendeten in ausgewählten Zyklen eine Messung der Basaltemperatur an, um den Zeitraum der Lutealphase bestimmen zu können (Prior et al, 1990). Ebeling et al teilten die Teilnehmerinnen nach Zyklus-Anamnese in prä-, peri- oder postmenopausal ein, dokumentierten allerdings während des Studienablaufes die Zyklus-Charakteristika nicht weiter (Ebeling et al, 1996). In einzelnen Studien wurden ausgewählte Zyklusverläufe mittels täglicher Urinproben dokumentiert und ausgewertet (De Souza et al,

1997, Miro et al, 2005, Santoro et al, 2008). Bei postmenopausalem Status des untersuchten Kollektivs ist die Zyklus-Dokumentation entfallen (Riis et al, 1996, Marcus et al, 1999, Garnero et al, 2000).

Normale Menstruations-Zyklen sind in der Literatur wie folgt beschrieben: als normale Zykluslänge gilt ein Zeitraum zwischen 21 und 36 Tagen. Die Lutealphase gilt als normal mit einer Länge von 10-16 Tagen, verkürzt ist die Lutealphase unter 10 Tagen. Die Lutealphase beginnt 2-3 Tage nach dem Serum-LH-Peak und endet am Tag vor der nächsten Menstruation. Der Lutealphasen-Index berücksichtigt indirekt die Progesteron-Exposition einer Frau während ihrer Lutealphase und ergibt sich als Ratio aus der LP-Länge zur Zykluslänge (Prior et al, 1990). Der Clearplan®-Fertilitätsmonitor gibt das wahrscheinliche Auftreten einer Ovulation 24-36 Stunden nach der Anzeige des „Ovulationssymbols“ (Anstieg des Quotienten aus LH und E3G im Urin) an.

Gruppenvergleiche zu Knochendichte in der Literatur unterschieden bislang nach körperlicher Aktivität (Prior et al, 1990, De Souza et al, 1997), Menopausen-Status (Firooznia et al, 1986, Nilas et al, 1989, Ebeling et al, 1996, Santoro et al, 2008), nach HT-Anwendung versus Placebo (Marcus et al, 1999), nach ethnischer Herkunft (Randolph et al, 2003) oder der Geschwindigkeit des Knochendichte-Verlustes (Riis et al, 1996). Sowers et al klassifizierten für eine Auswertung der Michigan Bone Health Study 583 Frauen zwischen 25 und 45 Jahren in prä- oder perimenopausal bzw. als „fluctuating“. Diskussionswürdig ist hier die Definition von Perimenopause, denn die Teilnehmerinnen wurden als perimenopausal klassifiziert, wenn sie eine HT mit Estradiol+/-Progesteron, orale Kontrazeptiva, Z.n. Ovariectomie oder ein FSH von >20mIU/l aufwiesen. Alle anderen Frauen galten als prämenopausal. „Fluctuating“ wurde dann klassifiziert, wenn sich der menopausale Status (von prä- zu perimenopausal) während des Studienverlaufes von 4 Jahren bei einer Teilnehmerin verändert hatte (Sowers et al, 1998). Da im Rahmen dieser Studie Veränderungen der Knochendichte nach DXA-Messung diskutiert wurden, sollte bedacht werden, dass es sich bei dem als perimenopausal bezeichneten Kollektiv nicht um ein Kollektiv nach heute anerkannter Definition für Perimenopause handelte (s. Kapitel 1.1).

Zwei Studien, die ebenso wie die PEKNO-Studie, die Hypothese diskutierten, ob der perimenopausale Knochendichte-Verlust mit Zyklusstörungen bzw. Störungen der Lutealphase zusammenhängt, sind die Arbeiten von Prior et al und De Souza et al. Die Ergebnisse dieser beiden Studien sind kontrovers. Während Prior et al einen Zusammenhang zwischen Zyklusstörungen im Sinne von Anovulationen und Lutealphasen-Störungen sehen, konnten De Souza et al diese Hypothese nicht bestätigen. Im Folgenden findet sich ein methodischer Vergleich dieser Arbeiten.

Prior et al untersuchten 66 prämenopausale Frauen (Alter: MW 33,7J.) bezüglich Zyklus-Charakteristika und Knochendichte-Veränderungen in Abhängigkeit von ihrer körperlichen Aktivität. Sie wählten ein Studiendesign über 1 Jahr und zur Zyklusdokumentation die tägliche Messung der Basaltemperatur jeder Teilnehmerin. Im ersten und letzten Untersuchungs-Zyklus fanden jeweils eine Blutentnahme während der mittleren Follikelphase und eine während der mittleren Lutealphase statt. Die entsprechenden Seren wurden pro Zyklus gepoolt und als ein Mittelwert für die Berechnungen verwendet. Die Knochendichtemessung erfolgte mittels QCT bei Baseline und nach 12 Monaten (Prior et al, 1990).

De Souza et al untersuchten ebenfalls prämenopausale Frauen (n=33, Alter: MW 27,6J.) hinsichtlich

vorhandener Störungen der Lutealphase in Abhängigkeit von ihrer sportlichen Aktivität. Es wurden über einen Zeitraum von 3 Monaten täglich Urinproben zur Zyklus-Dokumentation gesammelt und regelmäßig wöchentliche Probengewinnung zur Erhebung von Hormonwerten und Knochenstoffwechselmarkern durchgeführt. Die Knochendichte wurde einmalig mittels DXA gemessen (De Souza et al, 1997).

Ein Vorteil der Studie von De Souza et al ist, dass tägliche Urinproben zur Zyklus-Dokumentation durchgeführt wurden sowie wöchentliche Blutentnahmen für Hormonwerte und Knochenstoffwechselmarker. Somit standen verschiedene Zyklusphasen und auch die Berechnung der Area Under the Curve (AUC) für die Hormonspiegel während eines gesamten Zyklus für Auswertungen zur Verfügung. Die Nachteile sind, dass es sich um 33 prämenopausale Frauen handelte, bei denen mit einem Durchschnittsalter von 27,6 Jahren mit noch nicht so ausgeprägten Knochendichte-Veränderungen gerechnet werden kann bzw. möglicherweise sogar eher noch der Aufbau einer individuellen peak bone mass (individuell höchste Knochendichte) stattfindet. Es fand nur eine einzige Messung der Knochendichte mit DXA statt, wodurch keine Veränderungen über die Zeit detektiert werden konnten, was auch aufgrund des kurzen Untersuchungszeitraumes von nur 3 Monaten problematisch gewesen wäre.

Bei Prior et al war die Fallzahl doppelt so groß wie bei De Souza et al, allerdings handelte es sich ebenfalls um prämenopausale Frauen. Prior et al analysierten, ebenso wie De Souza et al, den Einfluss von körperlicher Aktivität auf Hormone und Knochenstoffwechsel. Vorteile bei dieser Untersuchung lagen darin, dass der Untersuchungszeitraum deutlich länger war (12 Monate) und eine kontinuierliche Zyklus-Dokumentation während dieser Zeit durchgeführt wurde. Charakteristika der Zyklen, wie Ovulationen, Lutealphasen-Länge, Anovulationen, konnten in den Auswertungen berücksichtigt werden. Es lagen auch quantitative Knochendichte-Veränderungen vor, da eine Knochendichte-Messung des Hormon-sensitiven Knochenanteils mittels QCT zu Studienbeginn und –ende durchgeführt wurde. Der Nachteil dieser Arbeit lag im Vergleich zu der Arbeit von De Souza et al in der Methode der Zykluserfassung. Die Messung der Basaltemperatur ist im Vergleich zu täglichen Urinmessungen ungenauer und die untersuchten Teilnehmerinnen müssen eine gute Compliance bei den Selbstmessungen zeigen. Bei aller Genauigkeit bezüglich der Messung, ist bei Feststellen von Temperaturveränderungen nicht immer sicher auf eine Ovulation zu schließen. Ein weiterer Nachteil ist die geringe Anzahl an Blutentnahmen und das Poolen der Seren des jeweiligen Zyklus. Dadurch wurde mit einem Mittelwert eines Zyklus gearbeitet, der nicht mehr die einzelnen Zyklusphasen adäquat abbildet und gerade die Besonderheiten der Lutealphase wurden möglicherweise dadurch unterbewertet. Im Gegensatz zu der Studie bei De Souza et al wurden Frauen mit Anovulationen von Prior nicht aus der Studie ausgeschlossen, sondern zusammen mit den Frauen mit verkürzten Lutealphasen ausgewertet.

Im Rahmen der PEKNO-Studie wurde ein Untersuchungszeitraum von 2 Jahren gewählt, um dem Knochen ausreichend Zeit zu gewähren, auf hormonelle Veränderungen messbar zu reagieren. Um die Zyklus-Dokumentation während des gesamten Studienzeitraumes gewährleisten zu können, wurde ein Zyklusmonitor angewandt, der semiquantitativ eine Ovulations-Wahrscheinlichkeit anzeigen konnte. Somit war es möglich, Zyklus-Charakteristika, wie Lutealphasen-Länge, Ovulationsverhalten, Zykluslänge

während der ganzen 2 Jahre zur Auswertung zur Verfügung zu haben. Die noch exaktere Zyklusdokumentation durch tägliche Urinmessungen hätte den logistischen, finanziellen und zeitlichen Aufbau der PEKNO-Studie unmöglich gemacht. Somit stellt der Zyklusmonitor in diesem Kontext ein wissenschaftliches Instrument dar, das dezentral von jeder Teilnehmerin bedient wurde. Um eine optimale Hormonkonzentration für die Messung des Quotienten aus LH und E3G im Urin zu gewährleisten, musste der erste Morgenurin verwendet werden. Auf die korrekte Durchführung der Tests wurde jede Teilnehmerin hingewiesen, allerdings sind individuelle Anwendungsunterschiede seitens der Frauen nicht auszuschließen und führten möglicherweise zu Messungenauigkeiten. Andererseits war es mit dieser dezentralen Methode möglich, eine durchgehende Zyklusdokumentation zum Beispiel auch während Urlaubsreisen zu gewährleisten. Die Genauigkeit des Zyklusmonitors wurde in Vorarbeiten der eigenen Arbeitsgruppe im Rahmen der sogenannten Anovulationsstudie, einer Pilotstudie zur PEKNO-Studie, untersucht. Hier konnte an 118 Zyklen gezeigt werden, dass 78% der Zyklen, die ein Ovulationssymbol angezeigt haben, auch einen Progesteron-Spiegel von $\geq 6\text{ng/ml}$ hatten und somit als sicher ovulatorisch klassifiziert werden konnten (Strötz, 2010).

Für die vorliegende Arbeit wurden die ovulatorischen Zyklen u.a. in Abhängigkeit von ihrer Lutealphasen-Länge ausgewertet und klassifiziert. Als normal lange Lutealphase galt ein Zeitraum ab 10 bis inklusive 18 Zyklostagen. Bei Prior et al galten Lutealphasen bis 16 Tage als normal (Prior et al, 1990). Als Grundlage für die Erweiterung des Zeitraumes auf 18 Tage in der vorliegenden Arbeit, diente die kombinierte Auswertung der Zyklusmonitor-Daten und der Progesteron-Spiegel. Progesteron $>6\text{ng/ml}$ galt für die PEKNO-Studie und andere Arbeiten der Arbeitsgruppe als untere Grenze für die Annahme als ovulatorischen Zyklus. Da eine Teilnehmerin eine Lutealphasen-Länge von 18 Tagen in einem, mit ihrem Zyklusmonitor korrekt aufgezeichneten Blutentnahme-Zyklus hatte, und gleichzeitig ein Progesteron von $>6\text{ng/ml}$ zeigte, wurden Zyklen mit Lutealphasen-Längen bis inklusive 18 Tagen akzeptiert. Als verlängerte Zyklen wurden bei der vorliegenden Arbeit Zyklen dann klassifiziert, wenn sie länger als 42 Tage waren. Prior et al zählten Zyklen bis 36 Tage als normal lang (Prior et al, 1990). Die 42 Tage ergaben sich für die PEKNO-Studie aufgrund der Anwendung des Zyklusmonitors. Dieser ist so programmiert, dass Teststäbchen nur während der ersten 42 Tage angefordert werden können. Bei regelmäßig verlängerten Zyklen über 42 Tagen würde der mögliche Messzeitraum des Monitors zu keiner adäquaten Abbildung des Zyklus führen. Verkürzte Zyklen in der PEKNO-Studie waren kürzer als 20 Tage. Die Berechnung des Lutealphasen-Index, mit dessen Hilfe der Anteil an Lutealphasen einer Teilnehmerin berücksichtigt werden konnte, erfolgte auf Grundlage des Monitors, der ein „Ovulationssymbol“ ca. 24-36 Stunden vor einer wahrscheinlichen Ovulation anzeigt. Als postmenopausal wurde eine Teilnehmerin dann gewertet, wenn seit der letzten Menstruation (Menopause, final menstrual period (FMP)) mehr als 12 Monate vergangen waren.

Die Blutentnahmen zur Dokumentation von Hormonwerten und Knochenstoffwechselmarkern fanden in jedem 6. Zyklus während der Lutealphase statt. Es wurde darauf geachtet, die Blutentnahmen konsequent in einem vorgegebenen Zeitfenster des Zyklus durchzuführen, um mögliche Verzerrungen der Ergebnisse zu vermeiden, wie sie von anderen Arbeitsgruppen berichtet wurden (Rannevik et al,

1995, Randolph et al, 2003). Im Gegensatz zu vielen anderen Studien war der exakte Messzeitpunkt in der PEKNO-Studie besser planbar, da durch Einsatz des Zyklusmonitors der wahrscheinliche Ovulationszeitpunkt antizipiert werden konnte und somit das individuelle Zeitfenster jeder Teilnehmerin für eine Blutentnahme eingegrenzt werden konnte. Somit war es möglich, nicht nur Charakteristika der Lutealphase durch die Zyklusdokumentation auszuwerten, sondern es konnte in jedem 6. Zyklus Progesteron in der korrekten Zyklusphase untersucht werden. Alle bisher verwendeten Labordaten der PEKNO-Studie sind aus Serumproben der Teilnehmerinnen bestimmt worden, wodurch es nicht notwendig war, den Einfluss der Nierenfunktion in Form des Kreatininwertes berücksichtigen zu müssen, wie dies bei Studien der Fall ist, die ihre Parameter in Urinproben auswerten (Ebeling et al, 1996, Marcus et al, 1999, Garnero et al, 2000, Recker et al, 2000, Miro et al, 2005, Santoro et al, 2008).

Im Rahmen der PEKNO-Studie liegen keine Laborwerte aus der ersten Zyklushälfte vor. Die Berechnung von AUCs oder die Beurteilung verschiedener Zyklusphasen waren dadurch nicht möglich. In etlichen Studien wurden die Laborparameter während der frühen Follikelphase zwischen Zyklustag 2 und 5 erhoben. Laut De Souza et al ist in dieser Zyklusphase gut messbar, ob eine adäquate Follikelreifung stattfindet oder ob andernfalls mit einer verlängerten Follikelphase und einer verkürzten Lutealphase gerechnet werden muss (De Souza et al, 1997). Das Fehlen der quantitativen Laborparameter aus der Follikelphase wurde im Rahmen der PEKNO-Studie durch Einsatz des Zyklusmonitors teilweise kompensiert, denn es liegen dadurch Angaben zu Zyklusphasen und -längen vor. Eine häufigere Probengewinnung durch Blutentnahmen hätten viele Teilnehmerinnen über so lange Zeit nicht mitgemacht, da die meisten Frauen berufstätig waren.

Die genannten Unterschiede in Bezug auf Methodik und Studiendesign zwischen der PEKNO-Studie und den anderen zitierten Arbeiten schränken die Vergleichbarkeit der Ergebnisse teilweise ein, jedoch ergänzt die PEKNO-Studie die bereits vorliegende Literatur um die bislang präziseste Erfassung von Ovulation versus Anovulation sowie der 2. Zyklushälfte an einer größeren Zahl von Studienteilnehmerinnen über mehrere hundert Zyklen und die gleichzeitige Datenerhebung zu Knochenstoffwechsel und Knochendichteveränderungen.

4.2 Diskussion der Basislabor-Untersuchungen

Die gemessenen Basislaborwerte ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen Frauen mit normaler Knochendichte (Gruppe 1) und Frauen mit Osteopenie (Gruppe 2).

Veränderungen des Serum-Calciumspiegels lassen Rückschlüsse auf verschiedene Erkrankungen, die den Knochenstoffwechsel betreffen, zu. Hypercalcämie kann endokrinologisch bedingt sein, wie bei primärem Hyperparathyreoidismus, oder Tumor-induziert, wie beispielsweise bei Multiplem Myelom, osteolytischen Metastasen oder bei einer paraneoplastischen Reaktion (Herold et al, 2009). Ein Calciumwert innerhalb des Referenzbereiches lässt weitgehend einen Ausschluss dieser Erkrankungen zu. In Bezug auf Calcium-Substitution zeigt die Studienlage, dass Calcium-Einnahme bei spät-

menopausalen Frauen den Knochendichte-Verlust im LWS-Bereich beeinflusst, nicht hingegen während der frühen menopausalen Transition. Zudem verlangsamt Calcium den kortikalen Knochendichte-Verlust in der frühen Postmenopause (Macdonald et al, 2004). Sowers et al konnten jedoch bei einer Unterauswertung der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) zeigen, dass Calcium-Aufnahme in diesem perimenopausalen Kollektiv keinen Einfluss auf die Knochenstoffwechselmarker Osteocalcin und NTX hatte (Sowers et al, 2003b).

Erhöhte Prolaktin-Spiegel führen über einen längeren Zeitraum zu Osteopenie und Osteoporose mit einem erhöhten Frakturrisiko. Durch die Hyperprolaktinämie kommt es zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse mit Zyklusstörungen und Amenorrhoe bei Frauen (Riecher-Rössler et al, 2009). Als medikamentöse Nebenwirkung kommt es bei der Einnahme von typischen und atypischen Antipsychotika häufig zu einer Hyperprolaktinämie. Dies kann kurz- bzw. langfristig zu Störungen des Reproduktionssystems, des endokrinen Systems und des metabolischen Systems führen und konkret Zyklusunregelmäßigkeiten, Galaktorrhoe, sexuelle Dysfunktion, Gynäkomastie, Infertilität, eine Risikoerhöhung für Mamma-Carcinom und eine erniedrigte Knochendichte bedingen (Bostwick et al, 2009).

Vitamin D sorgt neben PTH und Calcitonin für die Calcium-Homöostase. Es wird in verschiedenen Schritten in der Haut bei UV-Lichtexposition, der Leber und der Niere zu dem aktiven 1,25-Dihydroxycholecalciferol metabolisiert. Ein Vitamin D-Mangel kann in allen Altersstufen auftreten und kann häufig alleine durch eine adäquate Sonnenlicht-Exposition behoben werden. Bei älteren Patienten oder Patienten ohne regelmäßigen Aufenthalt im Freien oder mit Risikoerkrankungen wird allerdings eine orale Substitution empfohlen. Von einer dauerhaften oralen Substitution wird ansonsten abgeraten, da in Tiermodellen chronische Gefäßschäden resultierten. Die Höhe des Vitamin D korreliert bei älteren Menschen nicht mit dem Auftreten von Osteoporose. Allerdings spielt Vitamin D eine wichtige Rolle im Knochenstoffwechsel, unter anderem durch die Regulation des Calcium-Stoffwechsels und durch eine Induktion der Osteocalcin-Synthese in den Osteoblasten (Fraser, 1995). Khosla et al arbeiteten in einem Review heraus, dass zur Abschätzung des Osteoporose-bedingten Frakturrisikos eine Kombination aus Knochendichte-Messung und Beachtung klinischer Risikofaktoren den Interventionsbedarf am besten anzeigt. Bei Vorliegen einer Osteopenie ergab sich in diesem Zusammenhang die Empfehlung für Vitamin D-Serumwerte von 25-30ng/ml (Khosla et al, 2007).

Eine Fall-Kontroll-Studie von Kung et al an 26 prämenopausalen Frauen aus Südchina, die wegen Zustand nach Hashimoto-Thyreoiditis mit physiologischen Dosen von L-Thyroxin substituiert wurden, konnte zeigen, dass diese Frauen in einzelnen Knochenregionen (Schenkelhals, Trochanter, Becken, distale Unterarme) eine niedrigere Knochendichte (DXA-Messung) hatten als die gesunde Kontrollgruppe gleichaltriger Frauen. Eine nicht signifikant unterschiedliche Knochendichte zeigte sich im Bereich LWK 2-4, Schädel, Rumpf, Bein und bei Betrachtung der Gesamt-Knochendichte. Laborchemische Knochenstoffwechsel-Parameter wurden in dieser Studie nicht bestimmt, außerdem handelte es sich bei der vorliegenden Studie nicht um eine prospektive Untersuchung, das heißt es gibt keine Knochendichte-Daten vor Beginn einer Substitution mit SD-Hormonen (Kung et al, 1991). Cummings et al zeigten, dass

die Studienlage widersprüchlich ist. In ihrer eigenen Untersuchung von mehr als 9000 postmenopausalen Frauen (Alter: MW 72J.) bezüglich Risikofaktoren für Hüftfrakturen, zeigte sich keine niedrigere Knochendichte, wenn eine Frau im Lauf ihres Lebens einmal eine Hyperthyreose gehabt hatte. Ferner gab es keine starke Assoziation zwischen dem Risiko einer Fraktur und dem Vorliegen einer aktuellen Hyperthyreose. Allerdings war bei diesem Kollektiv das Risiko für eine Hüftfraktur erhöht, wenn aktuell SD-Hormone verabreicht wurden im Gegensatz zu keiner Hormonsubstitution (Cummings et al, 1995).

Eine prospektive Studie von Stone et al an 231 postmenopausalen Frauen (Alter: >65J.) zeigte, dass die Höhe der Spiegel von 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Vitamin D), PTH und Calcium nicht mit einem höheren Knochendichte-Verlust an Hüfte (gemessen mit DXA, Zeitabstand 3,5J.) und Kalkaneus (gemessen mit SPA (Single Photon Absorptiometry), Zeitabstand 5,7J.) assoziiert waren (Stone et al, 1998).

Erkrankungen, die mit einem veränderten Calcium-Serumspiegel einhergehen, konnten bei allen Teilnehmerinnen der PEKNO-Studie ausgeschlossen werden. Eine Veränderung der Knochendichte während des Studienverlaufes konnte somit nicht einer mangelhaften Calcium-Versorgung oder sekundären pathologischen Ursachen bei Hypercalcämie zugeschrieben werden.

Aufgrund des nachweislichen Einflusses auf die Knochendichte durch erhöhte Prolaktin-Spiegel wurden Frauen in der PEKNO-Studie bei langfristig erhöhten Hormonspiegeln aus dem Untersuchungskollektiv ausgeschlossen. Ferner wäre ein Einfluss auf das Zyklusgeschehen durch die Hyperprolaktinämie nicht auszuschließen und die Studienergebnisse dadurch möglicherweise verfälscht. Bei einer Teilnehmerin lag als Medikamenten-Nebenwirkung eine Hyperprolaktinämie vor, sie beendete die Studienteilnahme noch vor der ersten Knochendichte-Messung.

In der vorliegenden Arbeit lag der Normbereich für Vitamin D bei 20-100ng/ml. Zu einer kontinuierlichen Substitution von Vitamin D wird in der deutschen Literatur nur zurückhaltend und eher älteren Patienten oder Patienten mit entsprechendem Risikoprofil für bestimmte Krankheiten geraten. Um einen möglichst geringen iatrogenen Einfluss auf die individuellen, physiologischen Bedingungen jeder Teilnehmerin im Rahmen der PEKNO-Studie auszuüben und um mögliche negative Effekte einer Vitamin D-Substitution zu vermeiden, wurde zu einer oralen Vitamin D-Gabe nur bei Werten <10ng/ml geraten.

Die 3 Teilnehmerinnen der PEKNO-Studie, die unter SD-Hormon-Substitution standen, wurden nicht aus dem Untersuchungs-Kollektiv ausgeschlossen und zeigten bei Studienaufnahme alle eine normale Knochendichte (Gruppe1). Mehrere Studien konnten zeigen, dass der durch Thyreotoxikose-bedingte Knochendichte-Verlust vor allem im Bereich der Metacarpal-Knochen und des distalen Unterarms zu verzeichnen ist (Kung et al, 1991). Da in der vorliegenden Studie die Knochendichte an LWK 1-3 gemessen wurde, konnte davon ausgegangen werden, dass es in dieser Region aufgrund der SD-Medikation zu keinen signifikanten Knochendichte-Unterschieden im Vergleich zu Frauen ohne SD-Medikation kommen würde.

Calcium, Vitamin D-Hormon, Prolaktin und TSH basal beeinflussen nachweislich den Knochenstoffwechsel bzw. die Knochendichte. Da die Gruppen mit unterschiedlicher Knochendichte

keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Basislabor-Parametern zeigten und keine pathologische Wertekonstellation vorlag, konnte für die Interpretation der vorliegenden Untersuchungsergebnisse davon ausgegangen werden, dass mögliche Unterschiede der Knochendichte oder Knochenstoffwechselmarker auf andere Faktoren, wie z. B. Veränderungen der untersuchten Zyklus-assoziierten Hormone oder Zyklus-Charakteristika, zurückzuführen sind.

4.3 Diskussion der Knochendichte-Messung mit QCT

Die trabekuläre Knochendichte von LWK 1-3 wurde zu Studienbeginn mittels QCT bei 55 Frauen gemessen, bei 54 war die Untersuchung auswertbar und lag im Mittel bei 140,81mgCa-HA/ml. Je nach Höhe der Knochendichte wurden die Teilnehmerinnen in Gruppen eingeteilt. 45 Frauen hatten initial normale Knochendichte (Gruppe 1) mit einer mittleren Knochendichte von 148,22mgCa-HA/ml, 9 Frauen zeigten Osteopenie (Gruppe 2) mit einem Mittelwert von 103,72mgCa-HA/ml. Der statistische Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war signifikant.

Ab 40 Jahren steigt der trabekuläre Knochendichte-Verlust auf 1-2% pro Jahr mit einer Zunahme der Verlustrate vor der Menopause bis einige Jahre danach. Zu einem gesteigerten Knochendichte-Verlust kommt es nicht bei allen Frauen. Firooznia et al stellten für zwei Untergruppen von postmenopausalen Frauen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer spinalen Osteoporose fest: Frauen mit einer bereits niedrigen Knochendichte bei Erreichen der Menopause und Frauen mit einem gesteigerten Knochendichte-Verlust, die sogenannten fast bone losers (Firooznia et al, 1998). Prior fand die höchste Knochendichte-Verlustrate während der Zeit vor der Menopause in der späten Perimenopause. Dies war assoziiert mit einem gesteigerten Knochenstoffwechsel, im Sinne von erhöhten Knochenabbaumarkern, aber normalen Knochenaufbaumarkern. Es zeigte sich eine Beeinträchtigung der trabekulären Integrität aufgrund einer gesteigerten Knochenresorption (Prior, 1998). Gerdhem et al zeigten, dass die senile Osteoporose sich mehr in Veränderungen im kortikalen Knochen, die hormonell bedingte Osteoporose sich mehr am trabekulären Knochen manifestiert (Gerdhem et al, 2004).

Dass trabekulärer Knochen schneller und sensitiver auf Einflüsse wie hormonelle Veränderungen reagiert, diskutierte auch Reid. Zur adäquaten und sensitiven Beurteilung dieses trabekulären Knochenanteils zeigte sich die Messung mittels QCT gegenüber DXA mit anterior-posteriorem Strahlengang als besser geeignet (Reid, 1998). Durch die separate Beurteilung von kortikalem und trabekulärem Knochen ergibt sich ein weiterer Vorteil der QCT-Messung. Degenerative WS-Veränderungen können bei QCT-Untersuchung nicht zu falsch hohen Knochendichte-Werten führen. Zusätzlich kann die Anordnung der Trabekel besser beurteilt werden, was im Rahmen von Frakturforschungen festgestellt wurde, denn die Knochenstabilität ist neben Masse und Dichte auch abhängig von der räumlichen Anordnung der Trabekel. Um Therapieeffekte und Veränderungen unter Studienbedingungen innerhalb kurzer Zeiträume beurteilen zu können, eignet sich QCT zur Knochendichte-Messung aufgrund seiner hohen Empfindlichkeit. Durch die Anwendung von speziellen

Software-Programmen, wie „Pacman“-ROI findet eine gezielte Messung des trabekulären Knochenanteils statt und es liegt maximale Reproduzierbarkeit vor (Prevrhal et al, 1999).

Eine Fehlerquelle bei der Anwendung von QCT zur Knochendichte-Messung liegt in der Beurteilung des Knochenmark-Fettanteils, der mit zunehmendem Alter ansteigt. Um deshalb keinen falsch hohen Knochendichte-Verlust zu diagnostizieren, werden seit Jahren Korrekturprozeduren bei Auswertung der Schnittbilder durchgeführt (Kudlacek et al, 2000).

Gegenüber QCT steht als etablierte Methode zur Knochendichte-Messung die DXA zur Verfügung. Vorteile sind eine höhere Präzision und Reproduzierbarkeit, die niedrigere Strahlendosis im Vergleich zu QCT sowie im klinischen Gebrauch die flächendeckende Verfügbarkeit. Als ein Nachteil ist zu sehen, dass keine Volumenangaben gemacht, sondern lediglich Angaben zur Flächengröße vorgenommen werden können. Zudem ist es nicht möglich, Aussagen über die Knochenstruktur zu treffen und trabekulären von kortikalem Knochen zu unterscheiden (Burrows et al, 2010). Finkelstein et al setzten im Rahmen der Study of Women´s Health Across the Nation (SWAN) als Knochendichte-Messmethode DXA ein. Sie untersuchten über einen Zeitraum von maximal 5 Jahren 1902 prä- und früh perimenopausale Frauen unterschiedlicher ethnischer Herkunft. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie wurde als Nachteil der DXA-Methode diskutiert, dass Übergewicht und ein hoher Fettanteil möglicherweise aufgrund des hohen Weichteilanteils in der Untersuchungsregion zu falschen Knochendichte-Ergebnissen führen können (Finkelstein et al, 2008).

Um den Hormon-sensitiven trabekulären Knochenanteil der Studienteilnehmerinnen beurteilen zu können, wurde für die PEKNO-Studie die Knochendichte-Messung mittels QCT durchgeführt. Dieses empfindliche Messverfahren ist geeignet, auch möglicherweise kleine Veränderungen des Knochenvolumens im 2-Jahresverlauf zu detektieren. Die volumetrischen Knochendichte-Werte ermöglichten im Rahmen der PEKNO-Studie eine Gruppeneinteilung der Teilnehmerinnen und die Knochendichte-Werte konnten mit den erhobenen Zyklus-Charakteristika, Hormon- und Knochenstoffwechselwerten in Beziehung gesetzt werden. Diese Messmethode war unter diesen Studienbedingungen besser geeignet als DXA. Die Strahlenbelastung bei diesen QCT-Untersuchungen an LWK 1-3 lag bei 0,06 mSv (Vergleich: natürliche Strahlenbelastung in Deutschland pro Jahr 2,4 mSv), worüber alle Teilnehmerinnen vor Studienaufnahme aufgeklärt wurden.

4.4 Diskussion der anamnestischen Einflussfaktoren

Erfragt wurden Alter, Body-Mass-Index (BMI), körperliche Aktivität, familiäre Osteoporosebelastung, Nikotinkonsum sowie Cortison-Einnahme, als gynäkologische Faktoren das Alter bei Menarche, die Anzahl von Schwangerschaften und Geburten, Phasen von Amenorrhoe vor Studienbeginn sowie der Kupperman-Index als Maß für klimakterische Beschwerden.

Alter und körperliche Aktivität waren bei den Frauen mit normaler Knochendichte und Osteopenie ohne signifikante Unterschiede. Das Gesamtkollektiv hatte einen aktuellen BMI bei Studienaufnahme von

23,83kg/m² ($\pm 3,35$ SD), was im Vergleich zum BMI mit 25 Jahren einen statistisch signifikant höheren Wert um 10,27% bedeutete ($p < 0,01$). Für Gruppe 1 war der Unterschied bezüglich der BMI-Zunahme ebenfalls signifikant bei einer Zunahme von 11,11%. Der Nikotinkonsum unter den „Jemals-Raucherinnen“ war signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$) zwischen Frauen mit normaler Knochendichte und Frauen mit Osteopenie. 28 Frauen mit normaler Knochendichte haben im Lauf ihres Lebens durchschnittlich 11,62py ($\pm 8,64$ SD) konsumiert, 6 Frauen mit Osteopenie 28,00py ($\pm 18,23$ SD).

Das Alter bei Menarche lag im Mittel bei 13,32 Jahren ($\pm 1,39$ SD) ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Anzahl der Schwangerschaften unterschied sich signifikant zwischen Frauen mit normaler Knochendichte und Frauen mit Osteopenie (2,11 $\pm 1,43$ SD vs. 1,22 $\pm 1,56$ SD; $p < 0,05$), die Anzahl der Geburten war nicht signifikant unterschiedlich. Die Symptomatik perimenopausaler bzw. menopausaler Beschwerden wurde mittels des Kupperman-Index erhoben und war zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Das drop out-Kollektiv ($n=6$, Alter: MW 49J. $\pm 2,68$ SD) zeigte einen durchschnittlich höheren Kupperman-Index als das Gesamtkollektiv (13,83 $\pm 12,69$ SD vs. 9,41 $\pm 7,26$ SD; n.s.) und hatte signifikant längere Amenorrhoe-Phasen vor Studienbeginn als die Frauen mit normaler Knochendichte (6,54 Monate $\pm 7,84$ SD vs. 0,43 Monate $\pm 1,72$ SD; $p < 0,01$).

Mehrere Studien der aktuellen Literatur befassten sich mit Einflussfaktoren, die Knochendichte-Verlust bzw. Osteoporose mitbedingen oder Zyklus-assoziierte Hormone beeinflussen. Dabei zeigte sich, dass genetische Faktoren ca. 70% der intraindividuellen Varianz der Knochendichte erklären (Korpelainen et al, 2003). Ho et al zeigten bezüglich der genetischen Einflussgröße gleiche Ergebnisse und diskutierten als weitere Einflüsse auf die Knochendichte und ihren Verlust Umwelt-bedingte, lifestyle-bedingte und Ernährungs-bedingte Faktoren (Ho et al, 2008). Präventive Maßnahmen zur Vermeidung einer niedrigen Knochendichte und zur Reduktion des Osteoporose-Risikos sind körperliche Aktivität, Nikotinkarenz und adäquate Calcium- und Vitamin D-Aufnahme (Perla, 2005). Khosla et al führten in einem kürzlichen Review zu klinischen Risikofaktoren für ein erhöhtes Fraktur-Risiko eine positive Frakturanamnese, inklusive der Anamnese bei Verwandten ersten Grades, ein niedriges Körpergewicht, Rauchen, orale Kortikosteroide >5 mg Prednisolon für >3 Monate sowie als Nebenfaktoren eine Sehbehinderung, Menopause < 45 Jahren, Demenz, niedrige Calcium-Aufnahme, wenig körperliche Aktivität und mehr als 2 Gläser Alkohol pro Tag an. Bei körperlicher Belastung ist die statische Beanspruchung relevant, die – wenn vorhanden – die Knochendichte im Wirbelsäulen-Bereich erhöht (Khosla et al, 2007). Cummings et al stellten bei postmenopausalen Frauen fest, dass bei körperlicher Aktivität von weniger als 4 Stunden pro Tag das Risiko für eine Schenkelhalsfraktur erhöht war. Allerdings war der Einfluss der einzelnen untersuchten Risikofaktoren auf das Frakturrisiko moderat, ein Hochrisiko entstand erst bei Kombination mehrerer Einflussfaktoren und einer gleichzeitig erniedrigten Knochendichte (Cummings et al, 1995).

Auch der Body-Mass-Index wirkt auf die Zyklus-assoziierten Hormone bzw. die Knochendichte. Randolph et al zeigten einen Einfluss des BMI auf Estradiol und FSH, der vom Menopausenstatus abhängig war. Prä- und früh perimenopausal war ein erhöhter BMI mit niedrigerem Estradiol assoziiert, spät peri- und postmenopausal wiederum mit hohem Estradiol und niedrigerem FSH (Randolph et al, 2004). Eine

positive Korrelation zwischen BMI und Estradiol und eine negative zwischen BMI und FSH konnten Rannevik et al an 152 Frauen zeigen (Rannevik et al, 1995). In Bezug auf die Knochendichte und das Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen zeigten Cummings et al, dass Frauen mit einem aktuell höheren Gewicht als mit 25 Jahren ein reduziertes Frakturrisiko hatten (Cummings et al, 1995). Waugh et al untersuchten in einem Review die Evidenz der Risikofaktoren für niedrige Knochendichte bzw. Osteoporose. Von den analysierten Faktoren waren lediglich der Menopausenstatus und ein niedriges Körpergewicht relevante und evidente Risikofaktoren. Ein Schwellengewicht, ab dem möglicherweise ein Knochendichte-Screening sinnvoll wäre, ergab sich noch nicht (Waugh et al, 2009), aber Black et al fanden bei Frauen unter 57 kg ein erhöhtes Osteoporose-Risiko (Black et al, 2001). Korpelainen et al zeigten mit einer Studie an postmenopausalen Frauen (Alter: 70-73J.), dass dünne Frauen im Vergleich zu normal-gewichtigen bzw. übergewichtigen Frauen eine niedrigere Knochendichte hatten (Korpelainen et al, 2003). Macdonald et al zeigten in einer Studie an 896 Frauen (Alter: 45-54J.) über einen Verlauf von durchschnittlich 6,3 Jahren, dass in der Perimenopause und frühen Postmenopause eine Gewichtsreduktion mit einem Knochendichte-Verlust an der Hüfte assoziiert war, nicht aber an der Wirbelsäule (DXA-Messung). Die spinale Knochendichte war allerdings signifikant assoziiert mit dem aktuellen Gewicht (Macdonald et al, 2005). In einer Auswertung im Rahmen der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) konnten Finkelstein et al an 1902 Frauen über einen Untersuchungszeitraum von bis zu 5 Jahren zeigen, dass Frauen in der späten Peri- und Postmenopause mit einem Gewicht im höchsten Tertial nahezu 35-55% langsamer ihre Knochendichte verloren, als Frauen im untersten Gewichtstertial. Das Körpergewicht galt nach multivariaten linear mixed models-Analysen als unabhängige Einflussgröße auf den Knochenstoffwechsel. Als Ursachen des Zusammenhangs Körpergewicht und Knochendichte-Verlust wurden eine höhere statisch-mechanische Belastung des Skeletts und die Estron-Produktion im Fettgewebe diskutiert. Ein methodischer Messfehler bei DXA mit falsch-hohen Knochendichte-Werten aufgrund des höheren Fettanteils konnte aber nicht ausgeschlossen werden (Finkelstein et al, 2008). Pesonen et al untersuchten 1551 Frauen über einen Zeitraum von 5 Jahren, von denen 168 über den gesamten Studienverlauf eine Knochendichte in der höchsten Quartile hatten (DXA-Messung LWS und Femurhals). Eine Schlussfolgerung war, dass Übergewicht zu einer dauerhaft höheren Knochendichte in der frühen Postmenopause führte (Pesonen et al, 2005).

Randolph et al zeigten bei Raucherinnen höhere FSH-, Estradiol- und Testosteron-Spiegel (Randolph et al, 2003). Im Durchschnitt ist die Menopause bei Raucherinnen um 2 Jahre vorzeitig (Prior, 1998). Das Risiko für Schenkelhalsfrakturen bei postmenopausalen Frauen lag bei aktiven Raucherinnen höher als bei ehemaligen bzw. Niemals-Raucherinnen, was auch durch das häufig niedrigere Körpergewicht von Rauchern im Gegensatz zu Nichtrauchern erklärt wurde (Cummings et al, 1995). Kanis et al zeigten, dass das Frakturrisiko unabhängig von Fraktur-Ort sowohl bei aktuellen als auch bei ehemaligen Rauchern signifikant höher als bei Nichtrauchern war, weitgehend unabhängig von der Höhe der Knochendichte. Raucherinnen hatten postmenopausal einen höheren Knochendichte-Verlust als Nichtraucherinnen (Kanis et al, 2005). Waugh et al werteten in einem Review 6 Studien aus, um das

Risiko von Rauchen auf die Osteoporose-Entstehung zu untersuchen und stellten bei 3 Studien einen nicht signifikanten Zusammenhang zwischen Rauchen und niedriger Knochendichte, bei 2 Studien eine signifikant niedrigere Knochendichte der LWS bei Raucherinnen und bei 1 Studie eine signifikant niedrigere Knochendichte bei Baseline und nach 2 Jahren fest, wobei die Höhe des Verlustes über 2 Jahre nicht mit dem Rauchen assoziiert war (Waugh et al, 2009). Die Mechanismen, wie Rauchen auf den Knochenstoffwechsel einwirkt, sind noch weitgehend unklar. Auf genetischer Ebene zeigte sich bei Osteoporose-Entstehung ein Zusammenhang zwischen Rauchen und dem Lipoprotein-Rezeptor 5-Gen (LPR5-Gen), welches Proteine des Knochenstoffwechsels codiert (Giampietro et al, 2010).

Körperliche Aktivität hat neben der Prävention bzw. Reduktion der Inzidenz von Osteoporose ebenso Einfluss bei kardiovaskulären Erkrankungen, Fettsucht und Depression. Zur Erfassung der körperlichen Aktivität in Studien ist die Erhebung mittels eines Fragebogens eine etablierte und zuverlässige Methode der Wahl (Guthrie, 2002). Korpelainen et al stellten fest, dass körperliche Aktivität, sowohl aktuell als auch in der Vergangenheit, mit einer höheren Knochendichte assoziiert ist (Korpelainen et al, 2003). Die bereits weiter oben erwähnte Studie von Pesonen et al fand einen Zusammenhang zwischen hoher körperlicher Aktivität während der Adoleszenz und einer dauerhaft erhöhten Knochendichte in der frühen Postmenopause (Pesonen et al, 2005).

Orale Glucokorticoide können den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen. Bezüglich der Beeinträchtigung der Knochendichte bei inhalativen Glucokortikoiden ist die Studienlage derzeit kontrovers. Richy et al zeigten einen Einfluss auf Knochendichte und Knochenstoffwechselmarker von inhalativen Glucokortikoiden bei Vergleich mit Placebo-Kontroll-Gruppen (Richy et al, 2003). Israel et al zeigten in einer prospektiven Studie an prämenopausalen Frauen (Alter: 18-45J.), dass inhalative Glucokorticoide Dosis-abhängig zu einem Knochendichte-Verlust an Hüfte und Trochanter, allerdings nicht an Schenkelhals und Wirbelsäule führten. Die Bestimmung von Knochenstoffwechselmarkern und Cortisol hatten keinen Vorhersagewert auf Knochendichte und ihren Verlust (Israel et al, 2001).

Sowohl die Pubertät als auch die Perimenopause können als endokrine Umstellungsphasen betrachtet werden. Im ersten Jahr nach der Menarche kommt es bei 60% der Mädchen zu Ovulations-Störungen, bei 21% der Frauen in hohem reproduktivem Alter (Prior, 2002). Waugh et al werteten in ihrem Review insgesamt 13 Studien aus, in denen gesunde Frauen zwischen 40 und 60 Jahren untersucht worden waren und konnten in 4 von 4 diskutierten Studien keinen signifikanten Einfluss des Alters bei Menarche auf die Osteoporose-Entstehung feststellen (Waugh et al, 2009). Ho et al konnten nach Multiregressionsanalysen im Rahmen einer Studie an 438 perimenopausalen Chinesinnen feststellen, dass ein frühes Menarchen-Alter und die Anzahl der Geburten einen positiven Effekt auf die Knochendichte in der Perimenopause hatten (Ho et al, 2008).

In Bezug auf Schwangerschaften und Stillperiode konnte die Arbeitsgruppe um Waugh et al bei 5 von 5 Studien keine signifikanten Zusammenhänge bezüglich der Höhe der Knochendichte feststellen (Waugh et al, 2009). Pesonen et al konnten einen positiven Effekt von Geburten auf eine dauerhaft erhöhte Knochendichte während der frühen Postmenopause zeigen (Pesonen et al, 2005). Lenora et al zeigten, dass der Knochendichte-Verlust durch Schwangerschaft und Laktation nach dem Abstillen wieder

ausgeglichen wird. Bei 210 Frauen aus Sri Lanka (Alter: 46-98J.) zeigten sie, dass Multiparität und Stillen keinen signifikant negativen Einfluss auf Knochendichte, Körpergröße und Körpergewicht bei postmenopausalen Frauen hatten (Lenora et al, 2009). Dursun et al zeigten hingegen im Rahmen einer Studie an 1486 postmenopausalen Frauen, dass die Länge der Stillperiode signifikant mit einer niedrigeren Knochendichte assoziiert war (Dursun et al, 2006). Prior zeigte in ihrem Review anhand der Massachusetts Women's Health Study (n=2570 perimenopausale Frauen, Alter: 45-55J.), dass Nulliparae einen früheren Beginn der Perimenopause hatten (Prior, 1998). Im Rahmen einer Unterauswertung der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) zeigten Randolph et al, dass die Anzahl der Geburten, ebenso wie sozioökonomischer Status, Alkoholkonsum und körperliche Aktivität, keine signifikante Assoziation mit Estradiol- und FSH-Spiegeln bei perimenopausalen Frauen zwischen 42 und 52 Jahren hatten (Randolph et al, 2004).

Um das Vorhandensein und die Art von klimakterischen Symptomen erfassen zu können, gilt die Anwendung des Kupperman-Index als etablierte Methode (Neri et al, 1993). Der bis heute viel verwendete Kupperman- und Blatt-Index teilt grob in psychische und physische Symptome ein. Es werden vasomotorische Symptome (Hitzewallungen, Schweißausbrüche), Parästhesien/Kribbelgefühle, Schlaflosigkeit, Müdigkeit, Nervosität, Konzentrationsstörungen, Depression, Schwindel, Arthralgien/Myalgien, Kopfschmerzen und Palpationen erhoben (Kupperman et al, 1959, Prior, 1998). Prior konnte zeigen, dass Zyklen mit Ovulations-Störungen ein erhöhtes Risiko für vasomotorische Symptome haben und eine Therapie mit Progesteron die Symptomatik lindert. Ovulations-Störungen waren mit einem erhöhten trabekulären Knochendichte-Verlust assoziiert (Prior, 2002). Bei einer Studie an 290 Frauen (Alter: 44-50J.) konnten Salamone et al zeigen, dass Frauen mit menopausalen Symptomen (Hitzewallungen, Zyklus-Unregelmäßigkeiten, Blutungsstörungen) bei Baseline und nach 2,5 Jahren eine signifikant niedrigere Knochendichte hatten als Frauen ohne Symptomatik. Das Vorhandensein von Zyklus-Unregelmäßigkeiten führte vor allem am trabekulären Knochen des LWS-Bereiches zu einem signifikanten Verlust. In dieser Arbeit wurde eine Studie von Naessen et al zitiert, in der gezeigt werden konnte, dass bei peri- und postmenopausalen Frauen das Symptom Hitzewallung ein signifikanter und unabhängiger Einflussfaktor auf den Knochendichte-Verlust am Radius war. Das Vorhandensein von klimakterischen Beschwerden wurde mit dem Anstieg von FSH und dem Abfall von Estradiol erklärt (Salamone et al, 1998). Randolph et al hingegen zeigten, dass die intermittierend erhöhten und stark schwankenden Estradiol-Spiegel während der Perimenopause die Symptomatik erklären können (Randolph et al, 2003).

Bei Auswertung der gynäkologischen Einflussfaktoren im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich kein Unterschied zwischen den Teilnehmerinnen mit normaler Knochendichte und denen mit Osteopenie bezüglich des Alters bei Menarche. Eine genauere Zyklusanamnese oder Anamnese über sportliche Aktivität während der Pubertät, die möglicherweise die Ausbildung der peak bone mass beeinflusst hätten, wurde im Rahmen der PEKNO-Studie nicht ausgewertet.

In der Literatur wird ein möglicher Einfluss der Anzahl der Geburten und der Stillperiode auf den Knochenstoffwechsel diskutiert. Die Teilnehmerinnen der PEKNO-Studie zeigten innerhalb der Gruppen

lediglich bei der Anzahl der Schwangerschaften signifikant unterschiedliche Ergebnisse. Die Länge der Laktation wurde nicht ausgewertet.

Die klimakterischen Symptome betreffen viele Frauen, zeigen einen Gipfel während der späten menopausalen Transition und sind assoziiert mit erhöhten FSH- und erniedrigten Estradiol-Spiegeln (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008). Bei Auswertung des Kupperman-Index in der vorliegenden Arbeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher Knochendichte.

Insgesamt zeigten sich bei den analysierten Faktoren bis auf einen höheren Verbrauch an packyears bei Frauen mit Osteopenie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der PEKNO-Studie.

4.5 Diskussion der Zyklus-Charakteristika

Mit Hilfe des Zyklusmonitors wurden durch die Studienteilnehmerinnen kontinuierlich ihre Zyklen aufgezeichnet und es konnten von 55 Frauen 673 Zyklen in der vorliegenden Arbeit ausgewertet werden. Frauen mit normaler Knochendichte bei Studienaufnahme zeigten im Vergleich zu Frauen mit Osteopenie prozentual mehr ovulatorische Zyklen mit normaler Lutealphasen-Länge (50% vs. 43%), weniger ovulatorische Zyklen mit verkürzter Lutealphase (12% vs. 19%) und weniger anovulatorische Zyklen (23% vs. 27%).

Mehrere Studien haben Zyklus-Dokumentationen von Frauen in unterschiedlichen reproduktiven Phasen eingesetzt. Teilweise zeigten diese Studien zugrunde liegende Zyklusmuster, teilweise wurden diese Ergebnisse mit Hormonwerten oder Knochenparametern in Beziehung gebracht.

In Bezug auf die Methodik konnten bei bisherigen Studien keine Verfahren zur Dokumentation von Ovulationen für ein kontinuierliches Monitoring über einen längeren Zeitraum eingesetzt werden. Die Problematik an nur wöchentlichen Urinproben ist, dass zwar anovulatorische Zyklen von ovulatorischen unterschieden werden können, allerdings keine Aussage bezüglich der Lutealphasen-Länge möglich war (Prior, 2002). Prior analysierte in einem Review verschiedene Studien zur Zyklus-Erfassung. Eine Studie von Vollmann et al konnte 1977 an 332 Frauen nach Messung der Basaltemperatur über 1 Jahr zeigen, dass bei Betrachtung der letzten 100 Zyklen vor der Menopause die Zykluslänge variiert und sowohl verkürzte als auch verlängerte Zyklen an Zahl zunehmen sowie die Anovulations-Rate steigt. Die Häufung einer verkürzten Lutealphase (<10d Länge) bei älteren Frauen wurde ebenso beobachtet. Die Basaltemperatur war sowohl in der Follikel- als auch in der Lutealphase niedriger, was zu dem Rückschluss führte, dass niedrigere Progesteron-Spiegel vorliegen mussten. Nach Brown et al (1985), die 2 Frauen mit wöchentlichen Urinkontrollen (cut-off von Pregnanediol-Glucuronid (PDG) ab 5ng/ml für die Definition von ovulatorischen Zyklen) und kontinuierlichen Zyklusverläufen über 6-7 Jahre bis zur Postmenopause begleiteten, waren lediglich 48,8% der Zyklen ovulatorsich. Perimenopausal kam es zu höheren Estradiol-Spiegeln als bei prämenopausalen Frauen und nach anovulatorischen Zyklen mit einem hohen prämenstruellen Estradiol-Spiegel folgten Zyklen mit kurzen Lutealphasen (Prior, 1998).

Eine Studie mit Zykluserfassung durch PDG-Messung im Urin konnte zeigen, dass in der Perimenopause nur 52% von Zyklen zwischen 18 und 260 Tagen Länge ovulatorisch waren. Auch in regelmäßigen Zyklen traten kurze Lutealphasen und niedrige Progesteronwerte auf (Prior, 2005). Verkürzte Lutealphasen widerspiegeln einen insuffizienten Progesteron-Einfluss (Prior et al, 1990, De Souza et al, 1997). Bei Betrachtung von Zyklus-Charakteristika während der Perimenopause über 10 Jahre zeigte sich eine Verkürzung der Zykluslänge um 2 Tage und trotz regelmäßiger Zyklen keine Lutealphasen-Länge mehr über 10 Tage (Prior, 2002).

Santoro et al untersuchten im Rahmen der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) an 848 perimenopausalen Frauen (Alter: 43-53J.) in 3 aufeinander folgenden Jahren je 1 Zyklus mit täglichen Urinproben. Die Häufigkeit von ovulatorischen Zyklen reduzierte sich von 80,9% auf 64,7%, verlängerte (anovulatorische) Zyklen stiegen von 8,4% auf 24%. Bei einem Vergleich von Frauen über 47 Jahre jedoch noch regelmäßigen Zyklen mit jüngeren Frauen und regelmäßigen Zyklen zeigte sich, dass in der Perimenopause Estradiol höher und PDG niedriger gemessen wurde. Dies lässt die Annahme zu, dass verkürzte bzw. insuffiziente Lutealphasen und Progesteron-Defizite bereits als subtile Ovulations-Störungen vor klinisch auffälligen Zyklus-Störungen auftreten (Santoro et al, 2008).

O'Connor et al stellten fest, dass 1-5 Jahre vor der Menopause vermehrt verlängerte Zyklen und Anovulationen aufgrund von inaktiven ovariellen Phasen auftreten, die einen messbaren Ausdruck in steigenden FSH- und LH-Spiegeln sowie niedrigen Estradiol- und Progesteron-Spiegeln finden. Als Erklärungsversuch sahen sie den Zusammenbruch des feedback-Mechanismus zwischen Ovar und Hypothalamus an, eine andere Erklärung ist die schwindende Anzahl an Follikeln im Ovar (O'Connor et al, 2001). Ovulations-Störungen sind mit einer niedrigeren Knochendichte assoziiert. Die Arbeitsgruppe um Prior et al konnte zeigen, dass eine Therapie mit Medroxyprogesteron bei Frauen mit Ovulations-Störungen zu einem Anstieg der Knochendichte führte (Prior et al, 1994).

Die Besonderheit der PEKNO-Studie liegt darin, dass eine Methodik zur Erfassung der Menstruationszyklen jeder Teilnehmerin angewendet wurde, die es möglich machte, über den gesamten Studienzeitraum das Ovulationsverhalten kontinuierlich aufzuzeichnen. Dies ist im Vergleich zu vielen Studien, die nur ausgewählte Zyklen mit täglichen Urin-Messungen ausgewertet haben bzw. nur einmal wöchentliche Probengewinnung durchführten, vorteilhaft. Die Auswertung der aufgezeichneten Zyklen durch den Zyklusmonitor jeder Teilnehmerin zeigte im Mittel des Gesamtkollektives 61% ovulatorische Zyklen was im Vergleich zur vorliegenden Literatur eher ein hoher Anteil scheint. 12% dieser Zyklen zeigten eine verkürzte Lutealphase von ≤ 10 Tagen. Die Frauen mit Osteopenie zu Studienbeginn zeigten – möglicherweise aufgrund des höheren Anteils an Ovulationsstörungen im Sinne von verkürzten Lutealphasen und anovulatorischen Zyklen – eine initial niedrigere Knochendichte. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Prior et al, die bei prämenopausalen Frauen einen Zusammenhang zwischen diesen Zyklus-Störungen, einem verringerten Progesteron-Einfluss und einer niedrigeren Knochendichte erkennen konnten (Prior et al, 1990). Den Zusammenhang konnten De Souza et al allerdings nicht bestätigen (De Souza et al, 1997).

Die PEKNO-Studie erfasst die Zyklus-Unregelmäßigkeiten und bildet die veränderte endokrine Situation,

in der ein steigender Knochendichte-Verlust erwartet werden kann, ab. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Progesteron und niedriger Knochendichte konnte in den hier vorgelegten Daten nicht gezeigt werden, wobei die Teilnehmerinnen zum Auswertungszeitpunkt unterschiedlich lange in die Studie aufgenommen waren und noch nicht für alle Frauen vollständige 2-Jahres-Verlaufsdaten vorlagen.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse zeigte sich, dass Frauen mit Osteopenie bei Studienaufnahme im Vergleich zu Frauen mit normaler Knochendichte prozentual mehr Zyklen mit verkürzter Lutealphase und einen höheren Anteil an anovulatorischen Zyklen zeigten.

4.6 Diskussion der Unterschiede zwischen Frauen mit normaler Knochendichte und Osteopenie

In Zyklen mit verkürzter Lutealphase zeigten Frauen mit Osteopenie höheres 17 β -Estradiol und höhere Gonadotropine bei gleichzeitig niedrigerem Progesteron. In anovulatorischen Zyklen zeigte sich das 17 β -Estradiol signifikant höher bei Frauen mit Osteopenie. In verlängerten Zyklen waren bei Frauen mit Osteopenie die Gonadotropine signifikant höher und die hormonelle Antwort der Ovarien geringer als bei Frauen mit normaler Knochendichte. Die Hormonwerte in ovulatorischen Zyklen mit normaler Lutealphasen-Länge zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen mit normaler Knochendichte und Osteopenie.

Verlängerte Zyklen >42d zeigten bei den Frauen mit Osteopenie durchwegs höhere Knochenstoffwechselmarker, die Knochenaufbaumarker waren signifikant höher. In ovulatorischen und anovulatorischen Zyklen zeigten die Knochenstoffwechselmarker ein heterogenes Bild und keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen mit normaler Knochendichte und Frauen mit Osteopenie.

Diskussion der Zyklus-assoziierten Hormonwerte:

In mehreren Studien wurden hormonelle Einflüsse auf die Höhe der Knochendichte bzw. den Knochendichte-Verlust diskutiert. Während der Perimenopause mit ihren stark schwankenden Hormonwerten kommt es zu einer Zunahme des Knochendichte-Verlustes. Macdonald et al diskutierten, dass über die Hälfte des Knochendichte-Verlustes perimenopausal stattfindet, wenn zum Teil höhere Estradiol-Spiegel beobachtet werden können als bei regelmäßig menstruierenden Frauen (Macdonald et al, 2005).

Miro et al untersuchten im Rahmen der FREEDOM-Study an 103 Frauen (Alter: 30-58J.) über 6-18 Monate FSH im Urin. Es traten Zyklus-Unregelmäßigkeiten auf. Verlängerte Zyklen mit einer charakteristisch verspäteten ovariellen Antwort zeigten erhöhte FSH-Spiegel, einhergehend mit niedrigen Progesteron-Werten. Generell variierten die Progesteron-Spiegel mit zunehmendem reproduktivem Alter stark. Die Estradiol-Spiegel der Lutealphase zeigten erhöhte Werte (Miro et al, 2005). Veränderungen der Estradiol-Spiegel konnten auch Recker et al über einen Zeitraum von 9,5 Jahren an 75 Frauen (Alter: >46J. bei Studienbeginn) zeigen. Die Estradiol-Werte waren stark schwankend, bei perimenopausalen

Frauen höher als bei prämenopausalen (Recker et al, 2000). Raisz et al untersuchten im Rahmen einer kleinen HT-Studie postmenopausale Frauen und verglichen unter anderem die Knochenstoffwechselmarker zwischen einer Gruppe mit Estrogen- plus Androgen-Therapie (n=13) und einer Gruppe mit Estrogen-Therapie alleine (n=15) über einen Zeitraum von 9 Wochen. Es zeigte sich, dass alle Frauen eine signifikante Abnahme der Knochenabbaumarker zeigten. Aber nur die Frauen mit zusätzlicher Androgen-Substitution hatten auch einen Anstieg der Knochenaufbaumarker. Die Gruppe mit Estrogen-Substitution alleine zeigte eine Abnahme der Aufbaumarker, was die Hypothese stärkt, dass Estradiol die Knochenresorption hemmt, auf den Knochenaufbau aber ein anderer Mechanismus einwirkt (Raisz et al, 1996). Ebenfalls sinkende Spiegel des Knochenaufbaumarkers Osteocalcin konnten Robinson et al im Rahmen einer in vitro-Studie mit humanen Osteoblasten-Zellreihen nach Estradiol-Inkubation zeigen. Sie untersuchten die Wirkung von Estradiol über den Estradiol-Rezeptor von Osteoblasten. Lediglich die Alkalische Phosphatase zeigte einen Aktivitätsanstieg (Robinson et al, 1997). Bei einer longitudinalen Auswertung der Melbourne Women's Midlife Project- Study zeigten Burger et al an 150 perimenopausalen Frauen (Alter: 45-55J.) im Verlauf von 6 Jahren, dass es ca. 2 Jahre vor der Menopause zu einem Anstieg von FSH und einem Abfall von Estradiol kommt. Die Veränderungen zeigten sich direkt um den Zeitpunkt der Menopause noch deutlicher. Beide Hormone erreichten ca. 2 Jahre nach der Menopause ein Plateau. Die Inhibine A und B waren ab dem Erreichen der Menopause nicht mehr messbar (Burger et al, 1999). Zu bedenken ist bei dieser Arbeit allerdings, dass diese Arbeitsgruppe Hormonwerte nur einmal jährlich und während der Follikelphase bestimmt hat und es wurden keine Progesteron-Spiegel bestimmt. Arbeiten mit höherer Frequenz an Blutentnahmen zeigten ein Bild von stark schwankenden und mitunter sehr hohen Estradiol-Spiegeln, was durch den methodischen Aufbau von Burger et al möglicherweise nicht detektiert werden konnte. Sun et al zeigten in vitro und an Tiermodellen, dass FSH den Aufbau und die Funktion von Osteoklasten stimulieren konnte und es einen Östrogen-unabhängigen Effekt auf die Osteoklasten gab. Für Osteoblasten wurden keine FSH-Rezeptoren gefunden. Sie zitierten auch eine Arbeit von Devleta et al (2004), die zeigten, dass hypergonadotrope Frauen mit Amenorrhoe (FSH hoch) eine niedrigere Knochendichte hatten als amenorrhoeische Frauen mit normalem FSH (Sun et al, 2006). Den Östrogen-unabhängigen Einfluss von FSH auf die Knochenresorption per FSH-Rezeptoren auf Osteoklasten diskutierte auch Baron (Baron, 2006).

Schumacher et al zeigten in einem Review, dass Progesteron im Rahmen der HT in seiner therapeutischen Potenz unterschätzt wurde. Fokussiert war die Arbeit auf die neurotrophen und neuroprotektiven Effekte von Progesteron, aber auch der Einfluss auf den Knochenstoffwechsel wurde thematisiert. Während Estradiol den Knochenabbau reduziert, unterstützt Progesteron den Aufbau über einen Mechanismus direkt über Genexpression und indirekt durch Antagonisierung des Glucokorticoideffektes. Eine kombinierte low-dose Therapie mit Estradiol und dem Progesteron Norethisteron-Acetat zeigte einen stärkeren Knochen-protektiven Effekt als höhere Dosen von Estradiol alleine. Ferner wurde gezeigt, dass der synergistische Effekt von Estradiol und Progesteron auf humanen Osteoblasten zu einer up-Regulation von Insulin-Rezeptor-Substrat 2 führte, was wiederum positiv auf den

Knochenaufbau wirkt. Im Rahmen des PEPI-Trial an postmenopausalen Frauen zeigte sich allerdings kein Knochen-protektiver Effekt von Progesteron. Schumacher et al diskutierten, dass auch nach der Menopause endogenes Progesteron und Östrogen in geringen Mengen weiterhin vorhanden sind, da Progesteron beispielsweise auch in Neuronen und Gliazellen synthetisiert wird. Dies sei zu bedenken, wenn systemische Hormon-Konzentrationen im Serum gemessen werden, denn dadurch kann keine Aussage über mögliche Gewebe-spezifische Konzentrationen getroffen werden (Schumacher et al, 2007).

De Souza et al untersuchten an prämenopausalen Frauen (Alter: MW 27,6J.), ob Frauen bei unterschiedlicher körperlicher Aktivität und Zyklusstörungen im Sinne von verkürzten Lutealphasen auch unterschiedliche Knochendichte oder Knochenstoffwechselfmarker zeigten. Sie konnten im Gegensatz zu Prior et al (1990) feststellen, dass die Gruppe mit signifikant niedrigeren Progesteron-Spiegeln eine gleiche Knochendichte wie die Gruppen mit regelrechten Ovulationen zeigte und keine Korrelation zwischen Progesteron und den Knochenstoffwechselfmarkern vorlag. Sie schlussfolgerten, dass bei Sportlerinnen mit Störungen der Lutealphase eine niedrige Knochendichte nur auf ein Estradiol-Defizit und nicht auf Progesteron-Mangel zurückzuführen ist (De Souza et al, 1997).

Wie auch De Souza et al, so konnten auch Grewal et al bei einer Unterauswertung der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) keine Assoziation zwischen Zyklus-Störungen oder Progesteron-Einfluss und Höhe der Knochendichte (DXA-Messung an LWS und Hüfte) feststellen. Grewal et al werteten von 643 prä- und perimenopausalen Frauen einen Zyklus mit täglichen Urinmessungen aus und berechneten daraus Mittelwerte und kumulative Hormonkonzentrationen als AUCs. Diese Werte wurden anhand verschiedener mathematischer Modelle mit der Knochendichte in Beziehung gesetzt. Sie konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigem E1G, hohem FSH und einer niedrigen Knochendichte zeigen (Grewal et al, 2006). Zu kritisieren ist bei dieser Auswertung der SWAN allerdings, dass es sich um eine Querschnittanalyse handelte und von jeder Teilnehmerin lediglich ein einziger Zyklus untersucht wurde. Die komplexe und stark schwankende endokrine Situation der Perimenopause konnte so nicht adäquat abgebildet und berücksichtigt werden. Ferner wurde DXA als Messmethode der Knochendichte gewählt, wobei der Hormon-sensitive trabekuläre Knochenanteil nicht separat berücksichtigt werden konnte. Aufgrund der Querschnittuntersuchung handelte es sich um einen statischen Wert, auf eine Beeinflussung der Knochendichte durch die Hormonwerte konnte somit nicht eingegangen werden.

Diskussion der Knochenstoffwechsel-Parameter:

Generell eignen sich Knochenstoffwechselfmarker zur Beurteilung des trabekulären Knochens, da dieser der stoffwechselaktivere Knochen-Anteil ist (Gerdhem et al, 2004).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass erhöhte Knochenstoffwechselfmarker mit einem erhöhten Frakturrisiko sowie einem beschleunigten Knochendichte-Verlust einhergehen, unabhängig von der Höhe der Ausgangs-Knochendichte (Gundberg et al, 2002, Khosla et al, 2007). Um die Menopause gibt es eine Phase von transientem und schnellem Knochendichte-Verlust, der sich nach Jahren wieder verlangsamt.

Nach Gundberg et al steigen BAP und Osteocalcin um den Zeitpunkt der Menopause an, BAP bleibt dann für weitere Dekaden relativ stabil, während Osteocalcin bis ins hohe Alter noch weiter ansteigt (Gundberg et al, 2002). Nilas et al konnten bei einer Studie an 31 perimenopausalen Frauen zeigen, dass ab Auftreten von Zyklusunregelmäßigkeiten die Knochenresorptionsmarker erhöht waren. 9 der Frauen erreichten während des dort beschriebenen Studienverlaufs die Menopause und es zeigte sich, dass bei diesen Frauen die Knochenabbaumarker signifikant erhöht waren, deutlich mehr als die Knochenaufbaumarker. Die Abbaumarker erreichten ihr Maximum im ersten postmenopausalen Jahr, die Aufbaumarker zeigten noch 1,5-2 Jahre nach der Menopause einen Anstieg (Nilas et al, 1989). Rosenbrock et al konnten bei einer Studie an 42 prä-, peri- oder postmenopausalen Frauen zeigen, dass unter anderem die Knochenstoffwechselmarker CTX, NTX, Osteocalcin und BAP in der Übergangsphase von Peri- zu Postmenopause signifikant angestiegen sind, der Knochendichte-Verlust war perimenopausal am höchsten (Rosenbrock et al, 2002). Prior zeigte in ihrem Review der Melbourne Women's Midlife Health Study, dass während der Perimenopause der Knochenabbaumarker NTX um 24% im Vergleich zur Prämenopause erhöht war, die Knochenaufbaumarker hingegen nicht. Sie zeigte ferner, dass NTX positiv mit den Gonadotropinen korrelierte. Der gesteigerte Knochenstoffwechsel während der Perimenopause ging mit erhöhten Knochenabbaumarkern einher, zugleich war ein erhöhtes Risiko für Frakturen und Stürze zu verzeichnen. Die Knochenaufbaumarker waren laut Prior in dieser Phase nicht erhöht (Prior, 1998). Recker et al zeigten hingegen in ihrer prospektiven Studie, dass auch die Knochenaufbaumarker während der Perimenopause ansteigen (Osteocalcin um 77%). Der Knochenabbaumarker Hydroxyprolin stieg um 44% im ersten Jahr nach der Menopause (Recker et al, 2000). Eine Fall-Kontroll-Studie an postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und gesunder Kontrollgruppe von Eastell et al zeigte in der Osteoporose-Gruppe erhöhte Spiegel von Osteocalcin und Hydroxyprolin (Eastell et al, 1993). In einer Unterauswertung der OFELY-Studie konnte gezeigt werden, dass bei perimenopausalen Frauen mit einer FSH-Erhöhung die Knochenstoffwechselmarker Osteocalcin, BAP und CTX (im Urin) signifikante Prädiktoren für den Knochendichte-Verlust darstellen (Chapurlat et al, 2000).

Im Rahmen der PEPI-Trial, einer Placebo-kontrollierten Hormon-Therapie-Studie an 293 postmenopausalen Frauen (Alter: MW 55,6J.), zeigten Marcus et al, dass eine HT mit Estradiol die Knochenstoffwechselmarker senkt (Abbaumarker > Aufbaumarker) und die Knochendichte erhöht. Es zeigte sich, dass Baseline-Knochenstoffwechselmarker zwar nicht dafür geeignet sind, Knochendichte-Veränderungen vorherzusagen, aber im longitudinalen Studienverlauf zeigte sich eine signifikante Beziehung zwischen der Höhe der Knochenstoffwechselmarker und dem Knochendichte-Verlust. Bei Frauen mit hohen Knochenstoffwechselmarkern war der Effekt einer HT mit Estradiol stärker. In dieser Studie zeigten die Knochenstoffwechselmarker allerdings eine Variabilität von Tag-zu-Tag von 15-30% (Marcus et al, 1999). Ein Nachteil bei der Interpretation dieser Ergebnisse des PEPI-Trial in Bezug auf die Ergebnisse der PEKNO-Studie ist, dass es sich um durchschnittlich ältere, ausschließlich postmenopausale Frauen handelte. Ein weiterer Nachteil ist, dass keine differenzierte Betrachtung der Knochenstoffwechselmarker für die unterschiedlichen HT-Konzepte stattgefunden hat. Es wurde

beispielsweise nicht beschrieben, in wie fern sich der Knochenstoffwechsel anders verhielt, wenn zu Estradiol auch ein Progesteron verabreicht wurde.

Die Studienlage zeigt, dass Knochenstoffwechsellmarker ein adäquates Instrument sind, um die Aktivität des Knochenstoffwechsels abzubilden und Rückschlüsse auf den Knochendichte-Verlust zu ziehen.

Frauen mit Osteopenie zeigten im Rahmen der vorliegenden Arbeit einen höheren Anteil an ovulatorischen Zyklen mit verkürzter Lutealphasen-Länge und anovulatorischen Zyklen als Frauen mit initial normaler Knochendichte. Eine mögliche Erklärung ist, dass sich die Frauen mit Osteopenie bereits in einer späteren Phase der Perimenopause befanden, da in der Literatur diskutiert wird, dass der Anteil an Zyklusstörungen zunimmt, je näher der Zeitpunkt der Menopause rückt. In den Zyklen mit verkürzter Lutealphase zeigten die Frauen mit Osteopenie eine hormonelle Konstellation, die die Hypothese anderer Studien stützt, dass hohes Östrogen alleine keinen ausreichenden Schutz vor niedriger Knochendichte bzw. einem gesteigerten Knochendichte-Verlust bietet. Sowohl FSH als auch Progesteron wurden in der vorliegenden Literatur als wichtige hormonelle Einflussfaktoren auf den Knochenstoffwechsel diskutiert. Die Frauen mit niedriger Knochendichte zeigten in der vorliegenden Arbeit beide Hormone in einer für den Knochen negativen Konstellation. Die Knochenstoffwechsellmarker waren in diesen Zyklen mit verkürzter Lutealphase nicht signifikant unterschiedlich zwischen Frauen mit Osteopenie und normaler Knochendichte. Allerdings war bei Frauen mit Osteopenie der Knochenabbaumarker CTX niedriger (n.s.), was durch das hohe 17β -Estradiol und seinen hemmenden Einfluss auf die Knochenresorption erklärt werden kann.

Auch in anovulatorischen Zyklen war das 17β -Estradiol bei den Frauen mit Osteopenie deutlich höher als bei denen mit normaler Knochendichte, die Gonadotropine waren niedriger. Bei den Knochenstoffwechsellmarkern waren sowohl Osteocalcin als auch CTX bei den Osteopenen höher (n.s.). Es kann also in diesen Zyklen von einem gesteigerten Knochenstoffwechsel ausgegangen werden.

Sun et al stellten die Hypothese auf, dass Knochenresorption und -formation in Sequenzen durch FSH und Estradiol stimuliert werden (Sun et al, 2006). In der jüngeren Literatur wird ein Einfluss auf den Knochenstoffwechsel auch bei Inhibinen und Aktivinen vermutet. Die Ergebnisse von Burger et al (1999) zeigten aber nahezu nicht messbar niedrige Spiegel der Inhibine um den Zeitpunkt der Menopause, der auch mit hohen Knochendichte-Veränderungen assoziiert ist. Die Assays für Inhibine und Aktivine sind allerdings im vergangenen Jahrzehnt deutlich spezifischer geworden.

In Bezug auf die vorliegende Auswertung der PEKNO-Studie bleibt zu bedenken, dass hier die Serumwerte während der Lutealphase bestimmt wurden, ein möglicher FSH-Peak oder ansteigende Estradiol-Werte der ersten Zyklusphase nicht gemessen wurden und so kein Rückschluss gezogen werden kann, ob hohe Spiegel dieser beiden Hormone in der Follikelphase möglicherweise die Knochenstoffwechsellmarker in der zweiten Zyklushälfte beeinflusst haben.

Es zeigte sich also, dass sowohl die Gonadotropine als auch 17β -Estradiol bei Analyse von ovulatorischen Zyklen mit unterschiedlichen Lutealphasen-Längen und anovulatorischen Zyklen im Vergleich der Frauen mit Osteopenie und mit normaler Knochendichte inkongruent waren. Bemerkenswert ist, dass lediglich das Progesteron sowohl in ovulatorischen Zyklen als auch in

anovulatorischen und verlängerten Zyklen bei Frauen mit Osteopenie niedriger ist als bei Frauen mit normaler Knochendichte. Die Werte waren allerdings nicht signifikant und auf einen kausalen Zusammenhang von der Höhe der Progesteron-Spiegel und der Höhe der Knochendichte kann dadurch nicht geschlossen werden.

In verlängerten Zyklen >42d waren alle Knochenstoffwechselmarker bei den Frauen mit Osteopenie höher als bei den Frauen mit normaler Knochendichte, die Knochenaufbaumarker Osteocalcin und BAP signifikant. In diesen Zyklen waren LH und FSH signifikant höher, 17 β -Estradiol und Progesteron niedriger. Diese Konstellation spricht für eine endokrine Situation der späten Perimenopause, die zur Steigerung des Knochenstoffwechsels und des Knochendichte-Verlustes führen kann.

Frauen mit Osteopenie hatten einen höheren Anteil an ovulatorischen Zyklen mit verkürzter Lutealphase und anovulatorischen Zyklen. Sowohl in ovulatorischen als auch in anovulatorischen Zyklen zeigten die osteopenen Frauen niedrigere Progesteron-Spiegel. Sie zeigten in ovulatorischen Zyklen mit verkürzter Lutealphase zudem höhere 17 β -Estradiol-Werte. Es lässt sich schlussfolgern, dass ein möglicher Knochen-protectiver Progesteron-Einfluss in der Osteopenie-Gruppe geringer war als bei Frauen mit normaler Knochendichte und dass mit hohen FSH- und zum Teil sehr hohen 17 β -Estradiol-Spiegeln ein Knochen-ungünstiges hormonelles Mikromilieu vorlag. Bei postmenopausaler Hormonkonstellation war der Knochenstoffwechsel bei den Frauen mit Osteopenie signifikant gesteigert.

4.7 Diskussion der Laborparameter unter Berücksichtigung der Ovulationsrate

Alle Knochenstoffwechselmarker waren in Zyklen mit verkürzter Lutealphase bei Frauen mit einer Ovulationsrate von $\leq 50\%$ höher als bei Frauen mit mehr als 50% Ovulationen. In anovulatorischen Zyklen waren die Knochenaufbaumarker der Frauen mit niedrigerer Ovulationsrate niedriger.

Es gibt derzeit keine publizierten Studien, die sich konkret mit der Thematik Ovulationsrate und Knochenstoffwechselmarker befassen. Mehrere Studien untersuchten allerdings die perimenopausalen Hormonveränderungen, ihre Mechanismen und Einflussfaktoren. Einige Studien wurden veröffentlicht, die die hormonellen Veränderungen mit dem Knochenstoffwechsel in Beziehung gesetzt haben.

In der Perimenopause nimmt der Anteil an anovulatorischen Zyklen zu, die Rate an Ovulationen wird niedriger. Mehrere Autoren beschreiben die Hormonveränderungen während der menopausalen Transition als stark schwankend und interindividuell verschieden. Es zeigen sich zum Teil signifikante, hormonelle Unterschiede zwischen Frauen in der frühen und der späten Menopause, die die komplexen Veränderungen während dieser Zeit und ihre Auswirkungen auf die Physiologie anderer Organe erklären helfen. Während der Perimenopause zeigt sich eine Veränderung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse. Während in der frühen Perimenopause Inhibin B absinkt und FSH ansteigt, zeigen Inhibin A und Estradiol häufig keine signifikanten Veränderungen und bleiben bis zur Menopause relativ stabil. Sowohl FSH als auch Estradiol und Inhibine können während der menopausalen Transition normale Werte annehmen, kurzzeitig erhöht sein oder eine postmenopausale Konstellation zeigen. Burger et al zitierten

in ihrem Review eine eigene Auswertung im Rahmen der Melbourne Women's Midlife Health Project-Study, die unter anderem die Hormonkonzentrationen bei perimenopausalen Frauen untersuchte. Die Frauen wurden in Gruppen in Abhängigkeit ihres Menstruationsverhaltens (Gruppe I: regelm. Zyklus bis Gruppe V: Amenorrhoe ≥ 3 Monaten) eingeteilt. Es konnte gezeigt werden, dass ein Absinken der Inhibin-Konzentration für das Ansteigen von FSH verantwortlich ist und dies als Mechanismus anzusehen war, der Estradiol-Spiegel in dieser hormonellen Umstellungsphase der Perimenopause stabil hält. Eine weitere Studie über prämenopausale, früh und spät perimenopausale sowie postmenopausale Frauen konnte ferner zeigen, dass die erste hormonelle Veränderung vom Übergang in Prä- zu Perimenopause das Absinken von Inhibin B ist. Je stärker das FSH im Laufe der menopausalen Transition ansteigt, umso signifikant niedriger wurden die Spiegel von Estradiol, Inhibin A und Inhibin B gemessen (Burger et al, 2002). Prior et al konnten bei prämenopausalen Frauen, die Zyklus-Unregelmäßigkeiten (mehr als ein Zyklus mit verkürzter Lutealphase und anovulatorische Zyklen) zeigten, ein niedrigeres Progesteron im Vergleich zu Frauen mit regelmäßigen Zyklen und maximal einer kurzen Lutealphase feststellen. Die Estradiol-Spiegel waren gleich (Prior et al, 1990). Prior diskutierte in ihrem Review, dass Ovulationen häufig nicht mit normalen Progesteron-Einflüssen bezüglich Höhe und Dauer einhergingen (Prior, 2005). Die Zunahme von anovulatorischen Zyklen vor der Menopause geht mit niedrigen Progesteron-Spiegeln einher (Burger et al, 2002).

Seifert-Klauss et al untersuchten Knochenstoffwechsellmarker, Hormone und den Knochendichte-Verlust an 40 prä-, peri- und postmenopausalen Frauen über einen Zeitraum von 2 Jahren. Es zeigte sich, dass die perimenopausale Gruppe sowohl die höchsten Estradiol-Spiegel als auch den höchsten Knochendichte-Verlust zeigte (-10,6% in 2 Jahren, QCT LWK 1-3). Einen deutlichen Hinweis auf einen beschleunigten Knochendichte-Verlust lieferten in diesem Zusammenhang die Knochenstoffwechsellmarker Osteocalcin, CTX, NTX und Pyridinolin. CTX zeigte während der Perimenopause einen signifikanten Anstieg und war am höchsten in der Postmenopause. Alle Knochenstoffwechsellmarker waren postmenopausal höher als in Prä- und Perimenopause, was für eine gesteigerte Knochenaktivität spricht (Seifert-Klauss et al, 2005).

Einige Arbeiten haben sich im Rahmen von HT-Studien, in Tierexperimenten oder in vitro-Versuchen mit Knochenstoffwechsel, dessen Markern und der Knochendichte beschäftigt. Prior veröffentlichte in einem ihrer Reviews Zusammenhänge, die aus klinischen Studien, in vitro-Versuchen oder Tierexperimenten stammten. Sie diskutierte die Werte von Knochenabbaumarkern (Calcium und Hydroxyprolin) und Knochenaufbaumarkern (AP und Osteocalcin). In verschiedenen Studien (Fallzahlen n=8-23) wurde ein Unterschied im Verlauf der Knochenstoffwechsellmarker gezeigt, wenn Östrogen alleine oder Östrogen in Kombination mit Progesteron verordnet wurde (z.B. Östrogen in Kombination mit Progesteron (Norethisterone 1mg) an Zyklustagen 13-22). Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Knochenaufbaumarker ab dem Zeitpunkt, zu dem die Progesteron-Applikation gestartet wurde. Weitere klinische Studien zeigten, dass Medroxyprogesteron (doppelte Dosierung als üblich bei postmenopausalen Frauen) den Knochendichteverlust an den Extremitäten reduzierte. Wurde es in der Prämenopause an 10 Tagen pro Monat verabreicht, kam es zu einer Dosis-abhängigen

Knochendichteveränderung bzw. -zunahme. Ein in vivo-Tierversuch konnte zeigen, dass Progesteron den Knochenstoffwechsel steigert und den Knochenaufbau verstärkt, unabhängig von Östrogen (Prior, 1990). Eine eigene Placebo-kontrollierte Studie mit Medroxyprogesteron und Calcium von Prior et al untermauerte diese Beobachtungen. Prior et al führten an 61 prämenopausalen Frauen (Alter: 21-45J.), bei denen Zyklusstörungen im Sinne von Amenorrhoe, Oligomenorrhoe oder verkürzten Lutealphasen vorlagen, diese Untersuchung durch. Die Frauen, die während des 1-jährigen Studienverlaufes Medroxyprogesteron mit oder ohne Calcium erhielten, zeigten eine Zunahme der Knochendichte, die Placebo-Gruppe eine Abnahme der Knochendichte (DXA-Messung) (Prior et al, 1994). Die besten Resultate für den Knochenaufbau erbrachte eine Hormon-Kombinations-Therapie aus Östrogen und Gestagen (Prior, 1990).

Unter Berücksichtigung der publizierten Literatur kann davon ausgegangen werden, dass sich Frauen mit einer Ovulationsrate von $\leq 50\%$ in der vorliegenden Arbeit in der späten Perimenopause befanden, wenn der Knochendichte-Verlust ansteigt. Dazu passend waren in der Gruppe mit $\leq 50\%$ Ovulationen anteilig mehr Frauen mit Osteopenie als Frauen mit normaler Knochendichte. Bei Betrachtung der ovulatorischen Zyklen mit normaler Lutealphase zeigten die Frauen mit niedrigerer Ovulationsrate eine Hormon-Konstellation, die mit einem Risiko für eine negative Knochendichte-Bilanz in der aktuellen Literatur diskutiert wird. Dazu gehörten ein signifikant höherer FSH-Spiegel und niedrigere Werte bei 17β -Estradiol und Progesteron. Kurzfristig wurden allerdings die Knochenstoffwechsellmarker in diesen Zyklen nicht beeinflusst und sprachen nicht für einen gesteigerten Knochenstoffwechsel. Längerfristige Veränderungen können bei Vorliegen der kompletten 2-Jahres-Verlaufsdaten mit zweiter Knochendichte-Messung bei weiteren Auswertungen untersucht werden.

Die 17β -Estradiol-Spiegel lagen allerdings bei den Zyklen mit verkürzten Lutealphasen und Anovulation höher als bei den Frauen mit einer Ovulationsrate von $>50\%$. In den Zyklen mit verkürzter Lutealphase waren alle Knochenstoffwechsellmarker bei den Frauen mit niedrigerer Ovulationsrate höher, es lag ein aktiverer Knochenstoffwechsel vor. Auch 17β -Estradiol und Progesteron waren in diesen Zyklen höher als bei den Frauen mit mehr Ovulationen (n.s.). In vitro-Studien konnten zeigen, dass es für eine hormonelle Beeinflussung der Knochenzellen auch Konzentrations-„Fenster“ gibt (Schmidmayr et al, 2008). Möglicherweise lag hier eine endokrine Situation mit entsprechender Hormonkonzentration vor, die auf den Knochenstoffwechsel aktivierend einwirkte und in einen Knochendichte-Verlust münden könnte. Die anovulatorischen Zyklen zeigten in der Gruppe mit einer Ovulationsrate von $\leq 50\%$ niedrigere Knochenaktivität. Erklärbar wäre dies zum Einen durch die niedrigeren Progesteron-Spiegel in der Gruppe mit einer Ovulationsrate von $\leq 50\%$, wodurch der Knochen-anabole Effekt vermindert wäre und die niedrigen Spiegel der Knochenaufbaumarker erklärt wären. 17β -Estradiol war in der Gruppe mit einer Ovulationsrate von $\leq 50\%$ höher als bei Frauen mit mehr als 50% Ovulationen. Durch den daraus resultierenden antiresorptiven Effekt auf den Knochen könnte der Knochenabbau marker CTX niedrig gehalten worden sein.

Sind Knochenstoffwechselmarker und Hormonwerte durch die Ovulationsrate beeinflusst?

Es konnte mit dieser Untersuchung gezeigt werden, dass der prozentuale Anteil an Frauen mit Osteopenie in der Gruppe mit einer niedrigeren Ovulationsrate höher war. Die Frauen mit $\leq 50\%$ Ovulationen zeigten in Zyklen mit verkürzter Lutealphase einen gesteigerten Knochenstoffwechsel, der in diesen Zyklen mit einem gesteigerten Knochenabbau assoziiert sein wird. In dieser Gruppe waren die Hormonwerte in ovulatorischen Zyklen mit normaler Lutealphasen-Länge als eine Knochen-ungünstige Hormon-Konstellation zu sehen, was sich allerdings in diesen Zyklen nicht in erhöhten Knochenstoffwechselmarkern ausdrückte. Anovulatorische Zyklen zeigten möglicherweise aufgrund eines niedrigeren Progesterons wenig aktive Knochenaufbaumarker und möglicherweise aufgrund eines hohen 17β -Estradiols einen Aktivitäts-gebremsten Knochenabbaumarker in der Gruppe mit einer Ovulationsrate von $\leq 50\%$.

4.8 Diskussion der Laborparameter in Bezug auf Zyklus-Charakteristika, sukzessive Zyklusmuster und den Lutealphasen-Index

Die Hormon- und Knochenstoffwechselwerte von ovulatorischen Zyklen mit unterschiedlicher Lutealphasen-Länge wurden miteinander verglichen. Es zeigten sich in Zyklen mit verkürzter Lutealphase niedrigere Gonadotropine, niedrigeres Progesteron und höheres 17β -Estradiol. Alle Knochenstoffwechselmarker waren höher als in Zyklen mit normaler Lutealphasen-Länge. Signifikant waren die Unterschiede für Progesteron und alle Knochenstoffwechselmarker.

Bei Vergleich der Laborparameter von Zyklen mit verkürzter Lutealphase mit denen aus anovulatorischen Zyklen zeigten sich niedrigere Gonadotropine und höheres 17β -Estradiol und Progesteron sowie wiederum durchwegs höhere Knochenstoffwechselmarker in den Zyklen mit verkürzter Lutealphase. Für alle Hormone sowie BAP waren die Ergebnisse signifikant, Osteocalcin zeigte einen Trend.

In anovulatorischen Zyklen unterschiedlicher Zykluslänge (≤ 42 Tage vs. >42 Tage), waren alle Hormonwerte signifikant unterschiedlich. In den verlängerten Zyklen die Gonadotropine höher und 17β -Estradiol und Progesteron niedriger.

Die Auswertung der vorliegenden Arbeit zeigte zwischen ovulatorischen Zyklen mit verkürzter Lutealphase und mit normaler Lutealphase interessante Unterschiede. Der Knochenstoffwechsel war in den Zyklen mit verkürzter Lutealphase aktiviert, obwohl FSH niedriger und 17β -Estradiol höher war. Der einzige signifikante hormonelle Unterschied fand sich bei Progesteron, das bei verkürzter Lutealphase niedriger war als bei normaler Lutealphasen-Länge. Dies würde Hypothesen vorliegender Studien stützen, dass Zyklen mit reduziertem Progesteron-Einfluss zu einem gesteigerten Knochenabbau führen. Interessanterweise fand sich auch ein deutlich gesteigerter Knochenstoffwechsel bei Vergleich dieser Zyklen mit verkürzter Lutealphase und anovulatorischen Zyklen. Obwohl in diesen anovulatorischen Zyklen eine maximal ungünstige hormonelle Konstellation für den Knochenstoffwechsel vorlag (FSH höher, 17β -Estradiol und Progesteron niedriger), waren alle Knochenstoffwechselmarker niedriger.

Möglicherweise waren Progesteron in den untersuchten Zyklen mit $11,36\text{ng/ml} \pm 4,88\text{ SD}$ und die anderen Hormone in einem Schwellenbereich, der den Knochenstoffwechsel aktiviert und in der menopausalen Transition den Knochendichte-Verlust steigert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Auswertung decken sich bei Vergleich der anovulatorischen Zyklen unterschiedlicher Zykluslänge teilweise mit den Angaben aus der Literatur. Die Gonadotropine waren in langen Zyklen höher, die Hormone der Ovarien hingegen niedriger. Einen aktivierenden Einfluss auf den Knochenstoffwechsel zeigte die Hormonkonstellation dieser Zyklen allerdings nicht. Anders als bei Santoro et al (2008) zeigte sich bei der vorliegenden Arbeit ein signifikant unterschiedliches 17β -Estradiol bei Vergleich von ovulatorischen und anovulatorischen Zyklen mit maximal 42 Tagen Zykluslänge (bei Santoro et al Zykluslänge max. 50 Tage). Es zeigte sich zwar ein Anstieg des 17β -Estradiols in diesen anovulatorischen Zyklen, trotzdem waren die Werte in ovulatorischen Zyklen höher. Auch die Gonadotropine und Progesteron unterschieden sich signifikant.

Zusammenfassend lässt sich bezüglich der Zyklus-Charakteristika sagen, dass ovulatorische Zyklen mit unterschiedlicher Lutealphasen-Länge auch unterschiedliche Progesteron-Spiegel mit sich bringen und der Knochenstoffwechsel unter diesem verkürzten und erniedrigten Progesteron-Einfluss signifikant aktiver war. Hormonelle Unterschiede lagen auch bei anovulatorischen Zyklen unter dem Einfluss der Zykluslänge vor. Der Knochenstoffwechsel schien in anovulatorischen Zyklen allerdings nicht besonders aktiviert, und war weniger aktiv als in Zyklen mit verkürzten Lutealphasen.

Bei Vergleich der ovulatorischen Zyklen, denen 2 Ovulationen bzw. 2 Anovulationen vorausgegangen sind, zeigten sich nach den Anovulationen höhere Gonadotropine sowie höhere 17β -Estradiol-Spiegel. Das Progesteron war niedriger, ebenso wie der Knochenstoffwechsel mit signifikant niedrigeren Markern. Die anovulatorischen Zyklen zeigten nach 2 Anovulationen hingegen niedrigeres LH und FSH, dafür höheres 17β -Estradiol und Progesteron im Vergleich nach 2 Ovulationen. Der Knochenstoffwechsel schien nach den Anovulationen weniger aktiv als nach Ovulationen.

Die Gonadotropin-Spiegel waren in dritten anovulatorischen Zyklen gleich hoch wie in einem dritten ovulatorischen Zyklus.

Es gibt derzeit keine veröffentlichten Studien, die aufeinander folgende Zyklusmuster bei der Interpretation von Hormon- oder anderen Laborwerten berücksichtigt hätten. Einige Studien haben den Verlauf mehrerer Zyklen durch tägliche Messung von Urinproben beschrieben.

Die endokrinen Einflüsse während des reproduktiven Alterns sind unter der Bezeichnung „endogene ovarielle Überstimulation“ in den letzten Jahren vermehrt diskutiert worden. Dieser Mechanismus entsteht durch gestörte feedback-Abläufe zwischen Ovarien und Hypothalamus bzw. Hypophyse. Physiologischerweise wird FSH pulsatil sezerniert und erhält negatives feedback durch Estradiol und Inhibin B sowie positives feedback durch Aktivin A. Kommt es zu Störungen in dieser feedback-Schleife, dann reichen moderat erhöhte FSH-Spiegel aus, um Estradiol zu erhöhen und im Sinne einer endogenen

ovariellen Überstimulation eine Endometrium-Hyperplasie, Ovarialzysten, höhere Stresshormone (Katecholamine, Cortisol) und eine Symptomverschlimmerung im Sinne eines PMS auszulösen. Zu Ovulations-Störungen kommt es möglicherweise durch eine gestörte feedback-Schleife von Estradiol auf LH, wodurch ein LH-Peak präovulatorisch ausbleibt und keine Ovulation bzw. eine Ovulation mit reduziertem Progesteron-Einfluss stattfindet (Prior, 2005). Die Thematik dieser endogenen Überstimulation diskutierten auch Miro et al im Rahmen der Auswertungen für die FREEDOM-Study. Sie konnten zeigen, dass in verlängerten Zyklen hohe FSH-Spiegel mit hohen Estron-Glucuronid-Werten im Sinne einer Überstimulation einhergingen. PDG und LH waren in diesen Zyklen in der Lutealphase niedrig (Miro et al, 2004).

Im Rahmen dieser Auswertung der PEKNO-Studie wurde untersucht, ob Zyklusmuster auf die direkt im nachfolgenden Zyklus erhobenen Hormonwerte und Knochenstoffwechselmarker einen Einfluss haben. Es zeigte sich bei Betrachtung der ovulatorischen Blutentnahme-Zyklen, dass nach Anovulationen die Gonadotropine und 17 β -Estradiol höher waren, Progesteron aber niedriger war als nach Ovulationen. Die wahrscheinlich höheren Gonadotropin-Spiegel in den anovulatorischen Zyklen vor der gemessenen Ovulation könnten im Sinne der zitierten „endogenen ovariellen Überstimulation“ auf ein höheres 17 β -Estradiol hingewirkt haben. In der vorliegenden Arbeit haben die ovarielle Antwort und die Funktionsweise der feedback-Mechanismen nach häufigeren Ovulationen besser „funktioniert“. Die Knochenstoffwechselmarker waren nach 2 Anovulationen signifikant niedriger, was etwas überrascht, denn die hormonelle Konstellation hätte einen Knochen-aktivierenden Effekt erwarten lassen.

Bei Analyse der anovulatorischen Blutentnahme-Zyklen zeigte sich, dass bei einer dritten Anovulation in Folge die Gonadotropine niedriger, die hormonelle Reaktion der Ovarien in Form von 17 β -Estradiol und Progesteron aber höher waren, als in einem anovulatorischen Zyklus nach 2 Ovulationen.

Interessanterweise waren die Gonadotropine bei der dritten Ovulation bzw. der dritten Anovulation in Folge gleich hoch. Es erweckt im Rahmen der vorliegenden Arbeit den Anschein, dass sich die Hypophysen-Ovar-Achse auf einen bestimmten Modus – mit oder ohne Ovulation – einstellt.

Eine der in der vorliegenden Arbeit gestellten Fragen lautet: Gibt es Zusammenhänge zwischen sukzessiven Zyklusmustern mit Zyklus-assoziierten Hormonen und Knochenstoffwechselmarkern des Folgezyklus?

Eindeutig ist, dass sich die Zyklus-assoziierten Hormone innerhalb der ovulatorischen oder anovulatorischen Zyklen in ihrer Höhe unterscheiden, wenn die vorausgegangenen Zyklusmuster berücksichtigt wurden. Eine Konstellation einer „endogenen ovariellen Überstimulation“ (hohes FSH und 17 β -Estradiol, niedriges Progesteron) zeigte sich in ovulatorischen Zyklen nach 2 Anovulationen. Ein supprimierender Effekt auf die Knochenstoffwechselmarker war in diesen Zyklen zu beobachten, was aufgrund der bisherigen Ergebnisse überraschte.

Bei Auswertung der Lutealphasen-Indices im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich, dass in den 2 Zyklen vor einem sicher ovulatorischen Zyklus der Progesteron-Einfluss bereits höher war als in den 2 Zyklen vor einem anovulatorischen Zyklus. Der Lutealphasen-Index-MW aus diesen 2 Zyklen vor einer Blutentnahme korrelierte signifikant negativ mit dem Knochenabbaumarker CTX des nachfolgenden Blutentnahme-Zyklus.

Prior zitierte in einem Review eine Arbeit von Johnston et al (1980), die einen höheren Progesteron-Spiegel bei slow bone losers als bei fast bone losers zeigen konnten. Die Studie fand über 2,5 Jahre an 57jährigen Frauen statt, die außer bei Progesteron keine unterschiedlichen Hormonwerte zeigten (Estradiol, Estron, Testosteron, Androstendione). Somit ergab sich als mögliche Erklärung für den perimenopausalen Knochendichte-Verlust ein Mangel an Ovulationen (Prior, 1990). Waller et al untersuchten an 53 prämenopausalen Frauen (Alter: MW 33,4J.) die Hypothese, ob Lutealphasen-Unregelmäßigkeiten im Sinne von Anovulationen und verkürzten Lutealphasen, zu einem gesteigerten Knochendichte-Verlust führen. Tägliche Urinproben in durchschnittlich 4,1 Zyklen jeder Teilnehmerin zur Untersuchung von E1G und PDG bzw. zur Berechnung von Follikelphase, Lutealphase und Lutealphasen-Index ergaben bei 7 Frauen Lutealphasen-Unregelmäßigkeiten. Es zeigten sich bei dieser Gruppe weder eine niedrigere Baseline-Knochendichte noch ein höherer Knochendichte-Verlust im Verlauf von durchschnittlich 17,5 Monaten (DXA von LWS, Hüfte, Ganzkörper). Der Lutealphasen-Index korrelierte nicht mit Knochendichte-Werten (Waller et al, 1996).

Diese Ergebnisse sind widersprüchlich zu den Ergebnissen von Prior et al. Die Unterschiede dieser Studien lagen allerdings in mehreren Bereichen: Die Knochendichte wurde bei Prior et al mit QCT, bei Waller et al mit DXA gemessen, wodurch der trabekuläre, Hormon-sensitive Knochen bei Waller et al nicht beurteilt werden konnte. Prior et al untersuchten körperlich sehr aktive Frauen im Vergleich zu wenig aktiven Frauen, bei Waller et al war das Kollektiv nicht übermäßig aktiv und durchschnittlich schwerer. Der Anteil an Zyklus-Unregelmäßigkeiten ist bei sportlich aktiveren Frauen höher zu erwarten und hat möglicherweise auf diesem Weg die Ergebnisse von Prior et al beeinflusst. Die Zyklus-Dokumentation erfolgte bei Prior et al über 1 Jahr mit Messung der Basaltemperatur, einer ungenaueren Methode als bei Waller et al. Hier fanden tägliche Hormonmessungen im Urin statt, allerdings nur über einen Zeitraum von maximal 6 Zyklen, was Zyklus-Unregelmäßigkeiten nicht über den gesamten Untersuchungszeitraum abgebildet hat. Zu der gleichen Hypothese, dass Frauen mit Lutealphasen-Unregelmäßigkeiten einen höheren Knochendichte-Verlust haben, bleiben die Antworten und Ergebnisse widersprüchlich.

In Bezug auf die PEKNO-Studie bedeutet dies, dass die Kollektive dieser beiden Studien durchschnittlich deutlich jünger waren und der Untersuchungszeitraum kürzer. Deshalb sind die Ergebnisse der PEKNO-Studie unter diesem Aspekt aussagekräftiger.

Da im Rahmen der PEKNO-Studie Blutentnahmen nur in jedem 6. Zyklus möglich waren, diente der Lutealphasen-Index als nicht-invasive Methode dazu, einen Progesteron-Einfluss auch in den Zyklen ohne Blutentnahme aber mit Zyklusdokumentation mittels Zyklusmonitor „messbar“ bzw. auswertbar zu

machen. Da der errechnete Gesamt-MW aus allen Lutealphasen-Indices einer Teilnehmerin mit dem Lutealphasen-Index aus einem sicher ovulatorischen Blutentnahme-Zyklus korrelierte, wurde in dieser Arbeit davon ausgegangen, dass der Gesamt-MW für den Progesteron-Einfluss dieser Frau über den Studienverlauf repräsentativ war. Mit Hilfe des Lutealphasen-Index-MW aus 2 Ovulationen vor einem Blutentnahme-Zyklus konnte gezeigt werden, dass der Progesteron-Einfluss vor Anovulationen bereits geringer war als vor Ovulationen. Unter Berücksichtigung der bisher diskutierten Ergebnisse, kann davon ausgegangen werden, dass gerade in Zyklen mit einem schwächeren Progesteron-Einfluss der Knochenstoffwechsel am aktivsten war und somit ein gesteigert Knochendichte-Verlust angenommen werden muss (s. Kapitel 4.10). In der Schlussfolgerung würde dies bedeuten, dass den größeren negativen Knocheneffekt in dieser Zykluskonstellation möglicherweise nicht der anovulatorische Zyklus hatte, sondern die vorausgehenden ovulatorischen Zyklen mit verkürzter Lutealphase. Die signifikante Korrelation zwischen dem Lutealphasen-Index-MW aus 2 Ovulationen mit dem Knochenabbaumarker CTX des Nachfolgezyklus unterstützt diese Interpretation der Ergebnisse.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen bisher die Hypothese von Prior et al, dass Progesteron bzw. die Dauer und Höhe des Progesteron-Einflusses einen Effekt auf den Knochenstoffwechsel und die Höhe des Knochendichte-Verlustes ausübt. Andere Studien (Waller et al, 1996, De Souza et al, 1997) publizierten allerdings kontroverse Ergebnisse und sollten aufgrund ihrer methodischen Qualität und der Schlussfolgerungen nicht vernachlässigt werden.

Die Auswertungen mit Hilfe des Lutealphasen-Index haben gezeigt, dass dadurch ein nicht-invasives Instrument zur Verfügung stand, mit dem die Progesteron-Exposition auch in Zyklen ohne Blutentnahme diskutiert werden konnte.

Sind Unterschiede in Bezug auf den Knochenstoffwechsel messbar, wenn die Länge der Lutealphase bzw. die Höhe des Progesterons bei der Untersuchung berücksichtigt werden?

Je höher der Progesteron-Einfluss, ausgedrückt durch den Lutealphasen-Index war, umso weniger aktiv war der Knochenabbaumarker des Folgezyklus. In ovulatorischen Zyklen, die einem anovulatorischen Zyklus vorausgegangen sind, lag ein niedrigerer Progesteron-Einfluss vor, vor einem ovulatorischen Zyklus hingegen war der Progesteron-Einfluss höher. Zyklen mit niedrigerem Progesteron-Einfluss im Sinne von verkürzten Lutealphasen zeigten im Rahmen dieser Arbeit einen gesteigerten Knochendichte-Verlust.

4.9 Diskussion der Korrelationen von Serum-Parametern

Bei Korrelation der Mittelwerte aus auswertbaren Zyklen jeder einzelnen Teilnehmerin zeigten sich signifikant positive Korrelationen zwischen den Gonadotropinen untereinander, den Steroidhormonen untereinander und den Knochenstoffwechselmarkern untereinander sowie signifikant negative Korrelationen zwischen den Gonadotropinen und den Steroidhormonen. In ovulatorischen Zyklen korrelierte FSH signifikant negativ mit Knochenauf- und -abbaumarkern, LH negativ mit Osteocalcin. In

anovulatorischen Zyklen korrelierten LH und FSH jeweils positiv mit dem Knochenabbaumarker CTX. 17 β -Estradiol zeigte nur in ovulatorischen Zyklen eine Korrelation, in diesem Fall mit jedem der Knochenstoffwechselfmarker und positivem Vorzeichen.

Mehrere Studien untersuchten mit Hilfe von Korrelationen Zusammenhänge zwischen Hormonwerten untereinander, zwischen Hormonwerten und Knochenparametern sowie zwischen Hormonwerten und anderen Einflussfaktoren.

Prior zeigte anhand einer Studie an Frauen (Alter: >45J.) mit regelmäßigen Zyklen, dass während der Follikelphase im Rahmen des physiologischen feedback-Mechanismus FSH und Estradiol negativ korrelierten, während der Lutealphase allerdings nicht mehr korrelierten (Prior, 1998). Die mangelnde Koordination der feedback-Schleife zwischen Ovarien und Hypothalamus/Hypophyse führt zu erhöhten Estradiol-Spiegeln und gleichzeitig erhöhten FSH-Werten (Prior, 2005). In einer Auswertung der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) konnte gezeigt werden, dass lediglich FSH-Spiegel, nicht aber Estradiol-Spiegel mit dem Menopausenstatus korrelierten. Der Anstieg des FSH und konsekutiv gleichbleibende Östrogen-Werte ließen eine Entkopplung der Hypophysen-Ovar-Achse und den Verlust des negativen feedback-Mechanismus vermuten (Randolph et al, 2003). In einer Querschnittanalyse im Rahmen der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) konnten Sowers et al mit Multiregressionsanalysen zeigen, dass lediglich FSH mit den Knochenstoffwechselfmarkern Osteocalcin und NTX korrelierte, nicht aber Estradiol (Sowers et al, 2003b). In einer anderen Auswertung der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) von Sowers et al untersuchten sie an 2336 prä- und früh perimenopausalen Frauen (Alter: 42-52J.) Baseline-Daten der SWAN, ob stark schwankende Hormonwerte einen gesteigerten Knochendichte-Verlust fördern können. Es zeigte sich bei Korrelation der Parameter, dass ein hoher FSH-Spiegel mit einer niedrigen Knochendichte einherging. Für Estradiol und Testosteron konnten keine signifikanten Zusammenhänge gezeigt werden. Die fehlende Assoziation von Estradiol und Knochendichte erklärten Sowers et al unter anderem damit, dass sie die Blutentnahme während der frühen Follikelphase durchführten, wenn die Estradiol-Werte noch nicht sehr variabel gemessen werden, wie beispielsweise in der späten Follikelphase oder in der Lutealphase (Sowers et al, 2003a). Baron diskutierte, dass im Rahmen von klinischen Studien an postmenopausalen Frauen die Korrelation zwischen FSH und Knochendichte bzw. dem Knochenstoffwechsel stärker war als zwischen Estradiol und diesen Parametern (Baron, 2006). Wu et al untersuchten an 694 prä- und postmenopausalen Chinesinnen den Zusammenhang zwischen Knochenstoffwechselfmarkern und Gonadotropinen. Es zeigte sich, dass bei höheren Gonadotropinen auch alle gemessenen Knochenstoffwechselfmarker höher waren. Sowohl LH als auch FSH korrelierten mit den Knochenparametern positiv, wobei der FSH-Einfluss auf die Knochenstoffwechselfmarker 7-20fach höher war als der Einfluss von LH. Die stärkste Korrelation zeigte sich bei FSH mit BAP und war generell mit Knochenabbaumarkern nicht so deutlich (Wu et al, 2010). Zu bemerken ist, dass im Rahmen dieser Studie keine Knochendichte-Messungen durchgeführt und keine anderen Zyklus-assoziierten Hormone bestimmt wurden. Ferner ist nicht differenziert worden, ob die Blutentnahmen zur Probengewinnung in einem ovulatorischen oder anovulatorischen Zyklus durchgeführt wurde.

Bei Interpretation der Korrelations-Ergebnisse spielt der Zeitpunkt der Probengewinnung eine Rolle. Zu bemerken ist diesbezüglich bei der Querschnittanalyse im Rahmen der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) von Sowers et al (2003b), dass eine Probengewinnung während der Follikelphase an Zyklustag 2 und 5 stattfand und hierzu im Rahmen von Regressionsanalysen gezeigt werden konnte, dass es keinen Einfluss auf die Knochenstoffwechsellmarker oder Hormonwerte hatte, an welchem der beiden Zyklustage die Probengewinnung durchgeführt wurde. Zu bedenken ist allerdings, dass es gerade in der Perimenopause zu verlängerten Follikelphasen kommen kann und somit sowohl an Zyklustag 2 als auch an Zyklustag 5 nur maximal ein Drittel der Follikelphase und noch entsprechend weniger von der gesamten Zykluslänge untersucht werden konnte. Im Rahmen der SWAN-Auswertung von Sowers et al fand keine Messung des Progesterons oder eine Berücksichtigung der Lutealphase aufgrund des Studiendesigns statt. Zu dieser Zyklusphase fehlen Aussagen im Rahmen der SWAN-Auswertungen.

Die Ergebnisse der Korrelationen mit Serumwerten aus der Lutealphase im Rahmen der PEKNO-Studie zeigten einen negativen Zusammenhang zwischen FSH und 17β -Estradiol. Im Falle einer Entkopplung der Hypophysen-Ovar-Achse hätte man laut vorliegender Literatur gerade in anovulatorischen Zyklen eine positive Korrelation im Sinne von gleichzeitig erhöhten FSH- und 17β -Estradiol-Spiegeln erwarten dürfen. Diese Konstellation ließ sich aber bei Auswertung unterschiedlicher Zyklusarten in der vorliegenden Arbeit nicht zeigen.

Bei Analyse der Zusammenhänge zwischen Hormonwerten und Knochenstoffwechsellmarkern bestätigte sich die Aussage aus verschiedenen Publikationen, dass FSH stärker mit den Knochenstoffwechsellmarkern korreliert als dies beispielsweise für Estradiol der Fall ist. Umso überraschender war allerdings auch die Richtung der Korrelation. Denn es zeigte sich, dass FSH und teilweise auch LH mit Knochenauf- und -abbaumarkern in ovulatorischen Zyklen negativ korrelierten. Das heißt, dass hohe FSH-Spiegel, die in der Literatur mit gesteigerter Knochenresorption assoziiert sind, mit niedrigen Knochenabbaumarkern einhergingen. Lediglich in anovulatorischen Zyklen war die Korrelation zwischen den Gonadotropinen und dem Knochenabbaumarker positiv. Als Erklärungsversuch für die negative Korrelation von FSH mit den Knochenstoffwechsellmarkern in ovulatorischen Zyklen könnte der positive Einfluss des Progesterons sein. In anovulatorischen Zyklen bzw. bei Probengewinnung während der Follikelphase kann kein Progesteron-Einfluss stattgefunden haben, der Knochen-protektiv die resorptive Wirkung von FSH kompensiert und somit zu einem Korrelationsergebnis mit negativem Vorzeichen zwischen FSH und den Knochenstoffwechsellmarkern geführt hätte.

17β -Estradiol korrelierte lediglich in ovulatorischen Zyklen mit den Knochenstoffwechsellmarkern. Hier ging ein hohes 17β -Estradiol sowohl mit hohen Knochenauf- als auch -abbaumarkern einher. Dies bestätigt die Annahme, dass 17β -Estradiol zwar einen positiven Effekt auf den Knochen ausübt, aber gerade in der hormonellen Umstellungsphase der Perimenopause auch andere Knochen-relevante Prozesse wirksam sein müssen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Korrelationen der Hormonwerte untereinander eine physiologische Interaktion zwischen Gonadotropinen bzw. Steroidhormonen untereinander und auch miteinander abbildeten, was eine absolute Entkopplung der feedback-Mechanismen der Hypothalamus-

Hypophysen-Ovar-Achse bei dem untersuchten Kollektiv der PEKNO-Studie unwahrscheinlich macht. Korrelationen zwischen Knochenstoffwechsellmarkern und Hormonwerten waren am deutlichsten mit FSH. In ovulatorischen Zyklen kompensierte möglicherweise der Knochen-anabole Effekt des Progesterons den Knochen-resorptiven Einfluss von FSH und es zeigte sich somit eine negative Korrelation zwischen FSH und den Knochenstoffwechsellmarkern. In anovulatorischen Zyklen korrelierten FSH und Knochenstoffwechsellmarker hingegen positiv.

4.10 Diskussion der 2-Jahresverlaufs-Daten

Zum Zeitpunkt der Auswertungen dieser vorliegenden Arbeit hatten 15 Teilnehmerinnen Daten über den kompletten Studienzeitraum von 2 Jahren gesammelt.

4.10.1 Diskussion der Knochendichte-Veränderungen im Verlauf

Von 14 Teilnehmerinnen konnten die Knochendichte-Veränderungen an LWK 1-3 im 2-Jahresverlauf ausgewertet werden und es zeigte sich ein Knochendichte-Verlust von 6,83mgCa-HA/ml bzw. 4,89%. Den höchsten Knochendichte-Verlust (12,31%) zeigten die Frauen mit normaler Knochendichte bei Baseline und Osteopenie nach 2 Jahren. Die Knochendichte hat sich bei Betrachtung des 2-Jahres-Gesamtkollektivs signifikant über die 2 Jahre verändert.

Es liegen mehrere Studien vor, die Knochendichte-Veränderungen über die Zeit untersucht haben. Zumeist wurde als Messmethode DXA angewandt, einige Studien wandten DPA oder SPA an. Nur wenige Studien setzten QCT zur Messung der trabekulären Knochendichte ein, was bezüglich der Vergleichbarkeit der Studien bedacht werden muss.

Finkelstein et al zeigten in einer Unterauswertung der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), dass in Prä- und früher Perimenopause kein relevanter Knochendichte-Verlust vorkommt, ein signifikanter und relevanter Anstieg des Knochendichte-Verlustes allerdings ab der späten Perimenopause bis mehrere Jahre postmenopausal stattfindet. Bei jährlicher DXA-Messung von LWS und Hüfte zeigte sich bei diesen Frauen ein jährlicher Verlust von 1,8-2,3% pro Jahr (Finkelstein et al, 2008). Recker et al untersuchten als prämenopausal klassifizierte Frauen (Alter: >46J.) über einen Zeitraum von 9,5 Jahren. In dieser longitudinalen Studie wurden Knochendichte-Messungen mittels DXA an Ganzkörper, Hüfte und LWS im Abstand von 6 Monaten durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass während der Perimenopause der Knochendichte-Verlust in Form einer Sinuskurve verläuft. Der Verlust in 8 Jahren an der LWS betrug 10,5%, Ganzkörper und Hüfte 12,6 bzw. 9,5%. Die Hälfte des Verlustes wurde an der Hüfte kurz vor Erreichen der Menopause, an Ganzkörper und LWS kurz nach Erreichen der Menopause gemessen (Recker et al, 2000). Nilas et al wählten in ihrer Studie an 31 perimenopausalen Frauen, die über 2-3 Jahre Hormonwerte, Knochenstoffwechsellmarker und Knochendichte-Veränderungen untersuchte, als Messmethode für die Knochendichte in 6-wöchigen Abständen eine SPA an beiden Unterarmen und alle 6 Monate eine DPA der LWS. Der Knochendichte-Verlust der Wirbelsäule

war in der späten Perimenopause und frühen Postmenopause gleich mit durchschnittlich 2,52% bzw. 2,36% pro Jahr (Nilas et al, 1989). Ho et al untersuchten an 438 Chinesinnen über einen Studienverlauf von 30 Monaten die Knochendichte-Veränderungen mittels DXA an Ganzkörper, Femurhals und LWK 1-4. Sie konnten zeigen, dass prämenopausale und postmenopausale Frauen einen niedrigeren jährlichen Knochendichte-Verlust hatten (0,5% bzw. 1,5% pro Jahr) als Frauen in der Perimenopause bzw. während eines Wechsels des menopausalen Status (2-2,5% pro Jahr) (Ho et al, 2008). Eine Studie von Rannevik et al stellten unter den zitierten Studien als einzige Arbeitsgruppe fest, dass ein relevanter Knochendichte-Verlust erst postmenopausal auftritt (Rannevik et al, 1995). Alle anderen Arbeiten belegen allerdings, dass der Knochendichte-Verlust tatsächlich am höchsten in den Jahren vor der Menopause ist. In Vorarbeiten der eigenen Arbeitsgruppe wurde im Rahmen einer 6-Jahresstudie die menopausale Transition von 24 Frauen charakterisiert und Muster, die zu postmenopausaler Osteopenie führten, diskutiert. Es zeigte sich, dass in der perimenopausalen Phase bei adäquaten Estradiol-Spiegeln der trabekuläre Knochendichte-Verlust am höchsten war und 6,3% jährlich betrug. Der Knochendichte-Verlust der Frauen, die in den 6 Jahren nicht die Postmenopause erreicht haben, machte >50% des maximal während der Studie gemessenen Verlustes aus (Seifert-Klauss et al, 2006). Eine prospektive Studie an prämenopausalen Frauen (n=37, Alter: bei Studienende 40,6J.) ergab einen trabekulären Knochendichte-Verlust nach QCT-Messung von 1,2% pro Jahr (Prior et al, 1996). Prior et al stellten bei einer Studie an 66 Frauen (Alter: 21-42J.) im Mittel einen Knochendichte-Verlust pro Jahr von 3,0 mg/cm³, entsprechend 2%, fest. Die Knochendichte-Messung erfolgte mittels QCT. Bei 14 Frauen, die als perimenopausal klassifiziert worden waren aber normale Estradiol-Spiegel hatten, zeigte sich ein jährlicher Verlust von 3% (Prior et al, 1990). Ravn et al zeigten an einer Querschnittstudie zu Knochenstoffwechsel und Knochendichte an prä- (n=334) und postmenopausalen (n=645) Frauen, dass in Perimenopause und früher Postmenopause der Knochenstoffwechsel ansteigt. Die Knochendichte wurde mittels DXA an LWS und proximalem Femur sowie mit SPA am distalen Unterarm gemessen. Prämenopausale Frauen, die Knochenstoffwechselmarker (Crosslaps für Abbau, Osteocalcin für Aufbau) in der höchsten Quartile hatten, zeigten eine um 6-11% niedrigere Knochendichte als Frauen mit Knochenstoffwechselmarkern in der niedrigsten Quartile. Erhöhte Knochenstoffwechselmarker während der menopausalen Transition zeigten also einen gesteigerten Knochendichte-Verlust an (Ravn et al, 1996). Sornay-Rendu et al werteten die Daten von 671 postmenopausalen Frauen (Alter: MW 62,2J.) über 9 Jahre im Rahmen der OFELY-Study aus. Sie untersuchten schwerpunktmäßig 322 Frauen, die bei Baseline nach DXA von Hüfte und WS eine Osteopenie zeigten (WHO-Kriterien: T-Score zwischen -2,5 und -1). Es konnte gezeigt werden, dass das 10-Jahres-Frakturrisiko für diese Frauen bei 26% lag, wenn mindestens ein prädiktiver Risikofaktor vorlag. Zu diesen Risikofaktoren gehörten eine niedrige Knochendichte (-2,5<T-Score≤-2,0), frühere Frakturen sowie Knochenstoffwechselmarker in der höchsten Quartile, hier vor allem BAP (Sornay-Rendu et al, 2005). Riis et al untersuchten das Frakturrisiko für postmenopausale Frauen bezüglich der Knochendichte und der Knochendichte-Verlustrate über einen Studienverlauf von 15 Jahren. Die Studie ist unter dem Gesichtspunkt zu diskutieren, dass an postmenopausalen Frauen geforscht wurde und nur Frauen ausgeschlossen wurden, die mehr als 4

Jahre eine HT während des Studienverlaufes durchgeführt haben. Diese Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass fast bone losers bei gleicher Ausgangs-Knochendichte im Studienverlauf ca. 50% mehr an Knochenmasse verloren haben, als normal bone losers. Da dies einer Abnahme von 1 SD entsprechen würde, kommt es zu einer Verdopplung des Relativen Risikos für Frakturen bei fast bone losers. Sie konnten zeigen, dass, je höher die Knochenstoffwechsellmarker gemessen wurden umso höher die Knochendichte-Verlustrate war. Eine niedrige Knochendichte bei Erreichen der Menopause galt in dieser Untersuchung als gleich wichtige Determinante für die Vorhersagbarkeit des Frakturrisikos, wie die Höhe der Knochendichte-Verlustrate. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass Knochen-Quantität (Knochendichte) einen ebenso großen Einfluss wie die Knochen-Qualität auf das Frakturrisiko ausmachte und die Qualität möglicherweise durch die Knochendichte-Verlustrate beeinflusst ist. Gerade bei den fast bone losers war dadurch das Risiko für eine WK-Fraktur erhöht, da die Knochenqualität und -struktur des trabekulären Knochens stärker beeinträchtigt waren (Riis et al, 1996).

Da im Rahmen der PEKNO-Studie als sensitive Messmethode der trabekulären Knochendichte von LWK 1-3 QCT eingesetzt wurde, musste messtechnisch mit einem etwas höheren Verlust gerechnet werden, als dies für die Messung mit DXA der Fall gewesen wäre.

Es zeigte sich, dass die Gesamt-Verlustrate pro Jahr im Rahmen der PEKNO-Studie mit 2,45% vergleichbar ist mit den Ergebnissen aus anderen Studien an perimenopausalen Frauen. Wendet man die Definition von Christiansen et al an, so handelt es sich um fast bone losers, wenn jährlich >3% an Knochendichte verloren gehen (Christiansen et al, 1987). Diese Schwelle überschritten in der vorliegenden Untersuchung die Frauen, deren Knochendichte sich von normal zu Beginn in Osteopenie bei Studienende verändert hatte (Gruppe 1_2: 6,16% Verlust pro Jahr). Da die anderen beiden Gruppen unterdurchschnittlich an Knochendichte verloren haben (Gruppe 1_1 0,92% pro Jahr, Gruppe 2_2 1,14% pro Jahr), müssen die Unterschiede zwischen Gruppe 1_2 und dem restlichen Kollektiv sorgfältig untersucht werden, da diese Gruppe einem erhöhten Frakturrisiko aufgrund des beschleunigten Knochendichte-Verlustes unterliegt. Zusammenhänge der Knochendichte mit Laborparametern und Zyklus-Charakteristika werden nachfolgend diskutiert.

4.10.2 Diskussion der Zyklus-Charakteristika und hormonellen Einflüsse im Verlauf

Es zeigte sich bei Betrachtung der Zyklus-Charakteristika, dass die Frauen mit dem höchsten Knochendichte-Verlust über die 2 Jahre den niedrigsten Anteil an Ovulationen mit normaler Lutealphasen-Länge und den höchsten Anteil an Ovulationen mit verkürzter Lutealphase sowie den höchsten Anteil an anovulatorischen Zyklen zeigten. Eine ähnliche Verteilung der Zyklus-Häufigkeiten hatten Frauen, die bereits zu Studienbeginn eine Osteopenie zeigten. 60% der Frauen des Verlaufs-Kollektivs hatten eine Ovulationsrate von $\leq 50\%$. Der Knochendichte-Verlust lag bei diesen Frauen deutlich höher als bei Frauen mit $>50\%$ Ovulationen während des Studienverlaufs (7% vs. 1% Knochendichte-Verlust in 2 Jahren).

Mehrere in dieser Arbeit bereits zitierte Studien konnten zeigen, dass während des reproduktiven Alterns und vor allem in den letzten Jahren vor der Menopause die Zyklus-Charakteristika deutlichen Veränderungen unterworfen sind. Zykluslängen variieren und unter anderem werden die Follikelphasen länger, Lutealphasen und Progesteron-Einfluss geringer.

Gambacciani et al untersuchten an 74 prämenopausalen Frauen (Alter: 40-49J.) den Knochendichte-Verlust über 2 Jahre mit DPA am distalen Radius in halbjährlichen Intervallen. Frauen mit Oligomenorrhoe zeigten während des 2-jährigen Studienverlaufes eine Zunahme der Zykluslänge und Abnahme der Knochendichte im Vergleich zu Studienbeginn. Diese Arbeitsgruppe begründete den Knochendichte-Verlust mit den signifikant sinkenden Estradiol-Spiegeln bei gleichzeitig höheren FSH-Werten. Die untersuchten Knochenstoffwechsellmarker stiegen ebenfalls signifikant (Gambacciani et al, 1994). Zu bemerken ist bei dieser Studie, dass etliche methodische Angaben in der Veröffentlichung fehlten. Es wurden keine Angaben zum Zyklustag der Probengewinnung und keine Definition der Gruppierung in Eu- und Oligomenorrhoe gemacht, ferner wäre es möglich, dass sich in der Gruppe mit Oligomenorrhoe auch postmenopausale Frauen befanden. Es wurden keine anderen Hormonparameter außer FSH und Estradiol bestimmt. Bei Messung der Knochendichte am distalen Radius in kurzen Abständen von 6 Monaten scheint ferner der Untersuchungsabstand eher knapp gewählt, da es sich bei Knochen um ein relativ langsam reagierendes Gewebe handelt und bei der angewandten Methode keine separate Betrachtung des trabekulären Knochens möglich war. Prior et al konnten im Rahmen einer 1-jährigen Studie zeigen, dass Frauen mit normalen Zyklen und maximal einer verkürzten Lutealphase in dieser Zeit Knochendichte-stabil waren bzw. eine Knochendichte-Zunahme zeigten. Frauen mit mehr als einer verkürzten Lutealphase und Frauen mit Anovulationen zeigten dagegen eine signifikante Knochendichte-Abnahme. Die Frauen, bei denen die Knochendichte angestiegen war, hatten signifikant höhere Progesteron-Werte. Andere Hormone wie Estradiol, FSH, LH, PRL, Cortisol oder T₃ waren nicht unterschiedlich in Zusammenhang mit der Knochendichte. Sie stellten somit fest, dass der Knochendichte-Verlust mit Zyklus-Störungen, vor allem mit Anovulationen, assoziiert war (Prior et al, 1990).

Sowers et al zeigten im Rahmen einer Querschnittanalyse der Baseline-Daten der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) an 2336 prä- und früh perimenopausalen Frauen, dass die Knochendichte im LWS-Bereich um 0,5% für jeden FSH-Anstieg um 5mIU/l gesunken ist. Interessanterweise war die Knochendichte bei Estradiol-Werten sowohl in der niedrigsten als auch in der höchsten Quartile gleich niedrig, für die zweite und dritte Quartile konnten höhere Knochendichte-Werte im LWS-Bereich gemessen werden (Sowers et al, 2003a). Gerade in der Perimenopause können sehr niedrige und sehr hohe Estradiol-Spiegel vorkommen und in diese Phase fällt auch ein gesteigerter Knochendichte-Verlust.

Gibt es also einen Zusammenhang bei Auswertung der PEKNO-Studie bei Frauen mit Osteopenie und Zyklus-Charakteristika?

Frauen mit dem höchsten Knochendichte-Verlust im Verlauf der 2 Jahre zeigten den höchsten Anteil an verkürzten Lutealphasen. Es konnte im Rahmen dieser Arbeit bereits gezeigt werden, dass gerade in

diesen Zyklen die Knochenstoffwechsellmarker signifikant höher waren als in Zyklen mit normaler Lutealphase oder in anovulatorischen Zyklen. In diesen verkürzten Lutealphasen-Zyklen waren FSH niedriger und 17β -Estradiol höher gemessen worden, was sich auf den Knochenstoffwechsel positiv auswirken sollte. Progesteron war niedriger und konnte in diesen Zyklen möglicherweise seinen Knochen-anabolen Effekt nicht adäquat ausführen. In anovulatorischen Zyklen wurde im Rahmen dieser Arbeit ein höherer FSH-Spiegel gemessen worden, der einen gesteigerten Knochen-resorptiven Effekt nach sich ziehen kann. Einige Literaturstellen konnten bei extremen Estradiol-Schwankungen einen gesteigerten Knochenstoffwechsel feststellen. Diese Auswertung der PEKNO-Studie konnte zeigen, dass Frauen mit niedriger Knochendichte mehr Zyklusstörungen im Sinne von verkürzten Lutealphasen und Anovulationen zeigten, wie dies in der Literatur bereits auch beschrieben wurde.

Die Korrelation der prozentualen Zyklus-Häufigkeiten mit der prozentualen Knochendichte-Veränderung über 2 Jahre zeigte an einer Gesamtzahl von 267 Zyklen signifikant, dass Frauen mit einem niedrigen Anteil an ovulatorischen Zyklen mit normaler Lutealphasen-Länge (n=117 Zyklen) einen hohen relativen Knochendichte-Verlust zeigten.

Eine kurze und niedrige Progesteron-Exposition ging also mit einem höheren Knochendichte-Verlust einher ($p < 0,05$).

Prior et al verglichen 1990 prämenopausale Hochleistungssportlerinnen, Freizeitsportlerinnen und nicht sportlich aktive Frauen (n=66, Alter: 21-42J.) und fand einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Lutealphasen-Index und der Höhe des Knochendichte-Verlustes ($r = 0,535$, $p < 0,001$). Trotz des prämenopausalen Status und jungen Alters der Teilnehmerinnen betrug der jährliche Knochendichte-Verlust im Mittel 2% (QCT-Messung). Die Studie konnte keinen Zusammenhang mit Größe und Gewicht, Amenorrhoe, Cortisol-Produktion oder inadäquater Calcium-Aufnahme feststellen. Es ergab sich die Hypothese, dass Progesteron am Knochenstoffwechsel und dessen Aufbau beteiligt ist. In dieser Studie war die mittlere Lutealphasen-Länge die härteste Variable, um den jährlichen trabekulären Knochendichte-Verlust vorauszusagen. Sie korrelierte positiv mit den Knochendichte-Veränderungen in einem Jahr. Prior et al stellten die These auf, dass eine Veränderung der Progesteron-Spiegel zu einem veränderten Mineralstoffwechsel führt (Prior et al, 1990). Im Rahmen einer anderen Studie konnten Prior et al an 37 prämenopausalen Frauen über einen Studienverlauf von 5 Jahren zeigen, dass der mittels Basaltemperatur-Methode erhobene Lutealphasen-Index des ersten Studienjahres mit dem trabekulären Knochendichte-Verlust nach einem bzw. nach 5 Jahren signifikant korrelierte. Es war kein Zusammenhang zwischen dem Knochendichte-Verlust und dem Alter, dem BMI, dem familiären Osteoporose-Risiko, der Calcium-Aufnahme oder der körperlichen Aktivität nachweisbar (Prior et al, 1996). Allerdings wurden die Zyklus-Dokumentationen und die Berechnung des Lutealphasen-Index lediglich bei 27 Teilnehmerinnen an mindestens 3 Zyklen durchgeführt wurden (Range 3-46 Zyklen in 5 Jahren). Es handelte sich also nicht um eine kontinuierliche Zyklus-Erfassung von allen Teilnehmerinnen über den gesamten Studienverlauf. Ferner kam es bei 6 Frauen zu einer Intervention wie Medroxyprogesteron-Acetat-Medikation, Einnahme oraler Kontrazeptiva und Gravidität. Die

Knochendichte-Veränderungen über den Zeitraum von 5 Jahren waren in dieser Gruppe zwar nicht unterschiedlich zum Restkollektiv, jedoch standen diese 6 Frauen unter einem anderen Hormon-Einfluss. Chapurlat et al veröffentlichten im Jahr 2000 eine Unterauswertung der OFELY-Studie und zeigten, dass bei perimenopausalen Frauen mit einem erhöhten FSH-Spiegel die Knochenstoffwechselmarker BAP und Osteocalcin negativ mit dem Knochendichte-Verlust am Femurhals über 3 Jahre korrelierten. Der Knochendichte-Verlust nach 3 Jahren an Trochanter und Wirbelsäule korrelierte mit dem Serum-Estradiol. Diese Arbeitsgruppe schlussfolgerte eine Beziehung zwischen dem schnellen Knochendichte-Verlust in der Perimenopause und den sinkenden Estradiol-Spiegeln. Sie konnten auch zeigen, dass Frauen mit höheren PDG-Spiegeln im Urin einen langsameren Knochendichte-Verlust hatten (Chapurlat et al, 2000). Zu beachten ist allerdings bei dieser Studie, dass diese Schlussfolgerungen aufgrund nur weniger Blutentnahmen bzw. der Höhe der Hormonspiegel bei Studienende getroffen wurden (Messung aller Hormonspiegel nur bei Baseline, sonst nur jährlich FSH, bei Studienende inklusive Estradiol; s. Tabelle 19). Die stark schwankenden Zyklus- und Hormonmuster die für die Perimenopause typisch sind, konnten so nicht adäquat erfasst werden. Es wurden auch keine Angaben publiziert, zu welchem Zeitpunkt genau der 24-h-Urin für die Pregnanediol-Messung während der Lutealphase gesammelt wurde.

Grewal et al veröffentlichten 2006 eine Querschnittanalyse im Rahmen einer Unterauswertung der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), die Daily Hormone Study (DHS). In dieser Studie wurde jeweils ein Zyklus von 643 Frauen (Alter: 43-53J.) mit täglichen Urinproben untersucht und Hormonwerte sowie Zyklus-Charakteristika mit der Knochendichte von Hüfte und LWS (DXA-Messung) in Beziehung gesetzt. Eine niedrige Area under the curve (AUC) von E1G und eine hohe von FSH waren signifikant assoziiert mit einer niedrigen Knochendichte. Keine signifikante Assoziation zeigte sich zwischen Knochendichte und Lutealphasen-Index oder Zyklusstörungen (Grewal et al, 2006).

Bei einer Studie von Rosenbrock et al an prä-, peri- und postmenopausalen Frauen ließ sich zeigen, dass der Knochendichte-Verlust in der Perimenopause, trotz adäquater Estradiol-Spiegel, am höchsten war und unter anderem die Knochenstoffwechselmarker Osteocalcin, BAP und CTX mit den Knochendichte-Veränderungen signifikant in dieser Gruppe korrelierten (Rosenbrock et al, 2002). Recker et al zeigten im Rahmen ihrer Studie an perimenopausalen Frauen eine signifikante Korrelation zwischen der Knochendichte-Veränderung und der Veränderung von Osteocalcin ($r = -0,270$, $p < 0,05$). Zu einem signifikanten Anstieg von Osteocalcin kam es ca. 2 Jahre nach der Menopause (Recker et al, 2000).

Mit dieser ersten Auswertung der PEKNO-Studie standen Knochendichte-Veränderungen von 14 Teilnehmerinnen über 2 Jahre zur Verfügung. Aufgrund der Zyklusdokumentation mittels Zyklusmonitor war es erstmalig möglich, systematisch Ovulationsrate, Lutealphasen-Index und Zyklushäufigkeiten prospektiv mit der Knochendichte in Beziehung zu setzen. Keiner der zitierten Studien stand eine solche Methode zur Verfügung. Dadurch ist die Validität der Aussagen möglicherweise größer.

Wie in den Arbeiten von Chapurlat et al und Prior et al, so korrelierte auch bei Auswertung der vorliegenden Daten ein niedriger Progesteron-Einfluss mit einem hohen Verlust an Knochendichte. Außerdem war bei einem hohen Anteil an Ovulationen der Knochendichte-Verlust am niedrigsten. Vor

allem galt dies für ovulatorische Zyklen mit normaler Lutealphasen-Länge. Dies führt im Rückschluss weiterhin zur Stärkung der Hypothese, dass Zyklusstörungen im Sinne von Zyklen mit verkürzter Lutealphasen-Länge (und konsekutivem Progesteron-Defizit) und Anovulationen (mit einhergehenden hohen FSH-Spiegeln) zu einem gesteigerten Knochendichte-Verlust führen.

Zur Diskussion stehen in der jüngeren Literatur auch andere hormonelle Einflussfaktoren auf den Knochenstoffwechsel wie zum Beispiel FSH, Aktivin und Inhibin. Zaidi et al diskutierten 2007 in ihrem Review, dass in der späten Perimenopause der Knochendichte-Verlust erhöht ist. Das Augenmerk dieser Arbeitsgruppe lag auf dem erhöhten FSH, das die Osteoklasten stimuliert und zu Knochenresorption führte. Einen Ausblick auf mögliche andere Einflussfaktoren auf den Knochenstoffwechsel zeigten sie mit Aktivin und Inhibin. Beide Hormone regulieren FSH und beide Hormone besitzen Rezeptoren auf Osteoblasten und deren Vorläuferzellen (Zaidi et al, 2007). Von diesen Parametern wurden im Rahmen der PEKNO-Studie bisher allerdings nur FSH bestimmt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Ovulationen einen positiven Effekt auf den Knochenstoffwechsel ausüben und die Dauer und Konzentration von Progesteron ebenfalls den Knochendichte-Verlust beeinflussen.

Haben also Frauen mit mehr anovulatorischen Zyklen einen höheren Knochendichteverlust als Frauen mit regelmäßigen Ovulationen?

Diese Frage kann mit den vorliegenden Daten noch nicht abschließend beantwortet werden. Nach der hier vorgelegten Auswertung der weiter laufenden PEKNO-Studie haben Frauen mit mehr Anovulationen und mehr Zyklen mit verkürztem Progesteron-Einfluss eine niedrigere Knochendichte als Frauen mit überwiegend ovulatorischen Zyklen und normaler Lutealphasen-Länge. Trotz der hier betrachteten kleinen Gruppe von 14 Frauen korrelierten signifikant Ovulationen und normale Lutealphasen-Länge mit einem niedrigen Knochendichte-Verlust.

Tabelle 19: Literatur-Tabelle

Autor / Studie	Studien- dauer	n= /Alter	BE-Zeitpunkt bzw. Urin-Gewinnung	Labor-Parameter	Zyklus-Dokumentation	Knochendichte- Messung
Burger HG et al (1999): Prospectively Measured Levels of Serum Follicle- Stimulating Hormone, Estradiol, and the Dimeric Inhibins during the Menopausal Transition in a Population-Based Cohort of Women. (Auswertung der The Melbourne Women's Mid-Life Health Project)	6 Jahre	n=150 / Bei baseline, prä- oder perimenop. Frauen, während Studienverlauf Menopause erreicht (45-55J.)	1x/a in FP (Zyklustag 4- 8) oder nach 3 Mo. Amenorrhoe	FSH, Estradiol, Inhibin A u. B	Anamnestisch	--
Burger HG et al (2002): Hormonal Changes in the Menopause Transition. (Review einer Auswertung des The Melbourne Women's Mid- Life Health Project)	Quer- schnitt- studie	n=380 / Perimenop. Frauen (MW 49,4 J.) (27% Gr. I mit regelm. Zyklen, 23% Gr. II mit Blutungsstörungen, 9% Gr. III mit Zyklusunregelm., 28% Gr. IV mit Blutungsstörungen und Zyklusunregelm., 13% Gr. V mit ≥3Mo. Amenorrhoe)	FP (Zyklustag 4-8)	FSH, Estradiol, Inhibin, Testosteron, SHBG	Anamnestisch (zur Gruppeneinteilung)	--

Autor / Studie	Studien- dauer	n= /Alter	BE-Zeitpunkt bzw. Urin-Gewinnung	Labor-Parameter	Zyklus-Dokumentation	Knochendichte- Messung
Chapurlat RD et al (2000): Longitudinal Study of Bone Loss in Pre- and Perimenopausal Women: Evidence for Bone Loss in Perimenopausal Women. (OFELY-Study)	3 Jahre	n=272 / Prä- (n=196) u. perimenop. (n=76) Frauen (31-59J.)	Baseline in FP (Zyklustag 5-10) alle Werte; 24-h-Urin in LP; 1x/a in FP (Zyklustag 5- 10) FSH und nach 3J. zusätzlich Estradiol	FSH, Estradiol, DHEA, Testosteron, SHBG; PDG in 24-h-Urin; u.a. Osteocalcin, BAP; NTX, CTX im Urin	Anamnestisch und mittels FSH-Spiegel (Einteilung in Prä- oder Perimenopause)	DXA Ganzkörper, Femurhals, Trochanter, Wirbelsäule, Unterarm 1x pro Jahr
De Souza MJ et al (1997): Bone Health Is Not Affected by Luteal Phase Abnormalities and Decreased Ovarian Progesterone Production in Female Runners.	3 Monate	n=33 / Prämenop. Frauen (18-35J., MW 27,6J.) (Gr.1 n=9 nicht sportlich Aktive m. Ovulationen, Gr. 2 n=14 Sportlerinnen m. Ovulationen, Gr. 3 n=10 Sportlerinnen m. Störung der LP)	Wöchentl. BE und Urin	FSH, LH, Estradiol, Progesteron; Osteocalcin, BAP u.a.; NTX, Deoxypyridinoline Urin;	Tgl. Urinprobe auf LH, E1G, PDG	DXA Ganzkörper, Femur, LWK 2-4 einmalig
Ebeling PR et al (1996): Bone Turnover Markers and Bone Density Across the Menopausal Transition.	Quer- schnitt- studie	n=281 / Prä-, peri- u. postmenop. Frauen (45-57J.)	FP (Zyklustag 4-8)	FSH, LH, Estradiol, Inhibin; BAP, Osteocalcin; NTX im Urin; kein Progesteron bestimmt	Anamnestisch (zur Gruppeneinteilung)	DXA Hüfte, LWS
Finkelstein JS et al (2008): Bone Mineral Density Changes during the Menopause Transition in a Multiethnic Cohort of Women. (SWAN)	5 Jahre (MW 3,9J.)	n=1902 / Prä- und früh perimenop. Frauen (42-52J.)	--	--	Anamnestisch (anhand Zyklus- Unregelmäßigkeiten als prä-, früh oder spät perimenop., postmenop. klassifiziert)	DXA Hüfte, LWS 1x pro Jahr

Autor / Studie	Studien- dauer	n= /Alter	BE-Zeitpunkt bzw. Urin-Gewinnung	Labor-Parameter	Zyklus-Dokumentation	Knochendichte- Messung
Firooznia H et al (1986): Rate of Spinal Trabecular Bone Loss in Normal Perimenopausal Women: CT Measurement.	3 (4) Jahre	n=83 (54) / Perimenop. Frauen (47-53J.) (bei Studienbeginn n=23 prämenop., n=11 „process of menopause“, n=49 Amenorrhoe 3-26 Mo.)	--	--	--	CT trabekul. WK BWK12-LWK3 1x pro Jahr für 3 bzw. 4 Jahre
Gambacciani M et al (1994): Bone loss in perimenopausal women: a longitudinal study.	2 Jahre	n=74 / Prämenop. Frauen (40-49J.) (Gr. n=37 m. Eumenorrhoe, Gr. 2 n=37 m. Oligomenorrhoe)	BE und Urin alle 6 Monate (keine Angabe eines Zyklustags)	FSH, Estradiol; u.a. AP Serum, Hydroxyprolin Urin	Anamnestisch (keine Angabe bzgl. Gruppierung in Eu- oder Oligomenorrhoe in Bezug auf Zykluslänge; graphisch Zykluslänge bei Oligomenorrhoe >50d bei Studienbeginn)	DPA distaler Radius alle 6 Monate
Garnero P et al (2000): Biochemical Markers of Bone Turnover, Endogenous Hormones and the Risk of Fractures in Postmenopausal Women: the OFELY-Study.	6 Jahre	n=435 / Postmenop. Frauen (50-89J.)	1x/a	Estradiol, Östron; Testosteron, DHEAS, PTH; u.a. BAP, Osteocalcin, CTX; u.a. NTX, CTX im Urin	Entfällt (TN postmenopausal)	DXA Ganzkörper, Hüfte, distaler Radius, LWS 1x pro Jahr

Autor / Studie	Studien- dauer	n= /Alter	BE-Zeitpunkt bzw. Urin-Gewinnung	Labor-Parameter	Zyklus-Dokumentation	Knochendichte- Messung
Grewal J et al (2006): Low Bone Mineral Density in the Early Menopausal Transition: Role for Ovulatory Function. (DHS (Daily Hormone Study) der SWAN)	Quer- schnitt- analyse der SWAN	n=643 / Prä- u. perimenop. Frauen (43-53J.)	Tgl. Urin in 1 Zyklus/a (aufgrund Urinproben Zyklen nach 3 Attributen bewertet und Assoziationen mit BMD untersucht: 1) Ovulation im Sinne einer Luteal- Aktivität? 2) LP-Index 3) Ovulations-Störungen im Sinne von Anovulation oder kurzen LP (<10d))	FSH, LH, E1G, PDG im Urin; Berechnung MW und AUC für Zyklus	Anamnestisch (anhand Zyklus- Unregelmäßigkeiten als prä- oder perimenop. klassifiziert)	DXA Hüfte und LWS
Ho SC et al (2008): Change in bone mineral density and its determinants in pre- and perimenopausal Chinese women: the Hong Kong perimenopausal women osteoporosis study.	30 Monate	n=438 / Prä-, peri- u. postmenop. Frauen (45-55J.)	--	--	Anamnestisch (Einteilung nach WHO 1981: prämenop.= keine Zyklusveränderungen, perimenop.= seit mind. 3Mo. Veränderungen von Blutung, Zyklus- Regelmäßigkeit, Amenorrhoe bis max. 12Mo., postmenop.= mind. 12Mo. Amenorrhoe)	DXA Ganzkörper, Femurhals, LWK 1-4 bei Baseline, nach 9, 18 u. 30 Monaten
Landgren BM et al (2004): Menopause Transition: Annual Changes in Serum Hormonal Patterns over the Menstrual Cycle in Women during a Nine-Year Period Prior to Menopause.	4-9 Jahre	n=13 / Perimenop. Frauen (45-47J.)	1x/a: 3x wöchentlich über 4 Wochen (Beginn an 1. Zyklustag oder nach 10Mo. Amenorrhoe)	FSH, LH, Estradiol, Progesteron, Inhibin A und B, Prolaktin	Anamnestisch	--

Autor / Studie	Studien-dauer	n= /Alter	BE-Zeitpunkt bzw. Urin-Gewinnung	Labor-Parameter	Zyklus-Dokumentation	Knochendichte-Messung
Marcus R et al (1999): Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial.	3 Jahre	n=293 / Postmenop. Frauen (MW 55,6 J.) (n=239 HT m. Estr. o. Estr.+Prog., n=54 Placebo-Gruppe)	Zeitpunkt 0, 12, 36 Monate	Osteocalcin, BAP-1 u. -2, u.a.; Crosslaps, NTX im Urin, u.a.	Entfällt (TN postmenopausal)	DXA Hüfte, LWK2-4 Baseline und nach 1 und 3 Jahren
Miro F et al (2004): Origins and Consequences of the Elongation of the Human Menstrual Cycle during the Menopausal Transition: The FREEDOM Study.	6-18 Monate	n=34 (289 Zyklen) / Perimenop. Frauen (40-53J.)	Tgl. Urinproben	FSH, LH, E3G, PDG im Urin	Tgl. Urinproben	--
Miro F et al (2005): Sequential classification of endocrine stages during reproductive aging in women: the FREEDOM Study.	6-18 Monate	n=103 / (30-58J.)	Tgl. Urinproben	FSH, LH, E3G, PDG im Urin	Tgl. Urinproben	--
Nilas L et al (1986): The pathophysiology of peri- and postmenopausal bone loss.	2-3 Jahre	n=31 / (47-54J.)	Alle 6 Wochen Zyklus- unabhängig BE und Urin	FSH, LH, Estron, Estradiol; AP, Osteocalcin u.a.; Calcium, Hydroxyprolin im Urin	Anamnestisch	SPA beide Unterarme alle 6 Wo.; DPA LWS alle 6 Mo.
Pesonen J et al (2005): High bone mineral density among perimenopausal women.	5 Jahre	n= 1551 / (Baseline MW 53,5J.) (Gr. mit "high bone density" (=BMD in höchster Quartile bei beiden Messzeitpunkten) n=168, Kontroll-Gr. n=1383)	--	--	Anamnestisch	DXA Femurhals und LWS Baseline und nach 5 Jahren

Autor / Studie	Studien- dauer	n= /Alter	BE-Zeitpunkt bzw. Urin-Gewinnung	Labor-Parameter	Zyklus-Dokumentation	Knochendichte- Messung
Prior JC et al (1990): Spinal bone loss and ovulatory disturbances.	1 Jahr	n=66 / Prämenop. Frauen (21-42J., MW 33,7J.) (Gruppeneinteilung in nicht sportlich aktive, normal aktive Frauen und Marathon- läuferinnen)	In erstem u. letztem Zyklus in früher FP und mittlerer LP; Seren gepoolt und als 1 Wert pro Zyklus ausgewertet	FSH, LH, Estradiol; T ₃ , PRL, Cortisol; Progesteron berechnet	Basaltemperatur	QCT an WS bei Studieneaufnahme u. - ende
Prior JC et al (1996): Ovulatory Perimenopausal Women Lose Cancellous Spinal Bone: A Five Year Prospective Study.	5 Jahre	n=37 / Prämenop. Frauen (Studierende MW 40,6J.)	--	--	n=27 dokumentierten je 3- 46 Zyklen (Median 6) Zyklus-Charakteristika mit Basaltemperatur- Messung; Berechnung LP- Index u.a.	QCT an WS (BWK 12-LWK3) Baseline und nach 1 und 5 Jahren; zusätzlich DXA LWK1-4 nach 5 Jahren
Rannevik G et al (1995): A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density.	12 Jahre	n=160 (nach 12J. n=152) / Übergang von Prä- in Postmenopause (Baseline 47,8- 48,5J.)	Alle 6 Monate, ab Menopause 1x/a; BE Zyklus-unabhängig	FSH, LH, Estradiol, Estron, Progesteron, Testosteron, Androstendion, SHBG	Anamnestisch	Gamma- Absorptiometrie Unterarm alle 2 Jahre
Randolph JF et al (2003): Reproductive Hormones in the Early Menopausal Transition: Relationship to Ethnicity, Body Size, and Menopausal Status. (SWAN)	3 Jahre	n=2930 / (42-52J.)	1x/a in früher FP (Zyklustag 2-7)	FSH, Estradiol; Testosteron, DHEAS, SHBG	Anamnestisch	--

Autor / Studie	Studien- dauer	n= /Alter	BE-Zeitpunkt bzw. Urin-Gewinnung	Labor-Parameter	Zyklus-Dokumentation	Knochendichte- Messung
Randolph JF et al (2004): Change in Estradiol and Follicle-Stimulating Hormone across the Early Menopausal Transition: Effects of Ethnicity and Age. (SWAN)	3 Jahre	n=3257 / (42-52J.)	1x/a in früher FP (Zyklustag 2-7)	FSH, Estradiol	Anamnestisch	--
Ravn P et al (1996): High Bone Turnover is Associated With Low Bone Mass in Both Pre- and Postmenopausal Women.	Quer- schnitt- studie	n=979 / Prä- und postmenop. Frauen (30-75J.) (n=334 prämenop., Alter MW 42J., n=645 postmenop., Alter MW 58J.)	Zyklus-unabhängig Serum und Urin	AP, Osteocalcin; Crosslaps, Hydroxyprolin Urin	--	DXA proximaler Femur, LWS, SPA distaler Unterarm
Recker R et al (2000): Characterization of Perimenopausal Bone Loss: A Prospective Study.	9,5 Jahre	n=75 / Bei Studienbeginn als prämenop. Frauen klassifiziert (Baseline >46J.)	Alle 6 Monate an Zyklustag 17-25 zu Studienbeginn; Zyklus- unabhängig aufgr. unregelm. Zyklen im Studienverlauf	FSH, LH, Estradiol; totale AP, Osteocalcin; Hydroxyprolin/Krea im Urin; kein Progesteron bestimmt	Anamnestisch	DXA Ganzkörper, Hüfte, LWS alle 6 Monate
Riis BJ et al (1996): Low Bone Mass and Fast Rate of Bone Loss at Menopause: Equal Risk Factors for Future Fracture: A 15-Year Follow-up Study.	15 Jahre	n=182 / Postmenop. Frauen (MW 54J.) (n=49 „fast bone losers“ >3%/a, n=133 „normal bone losers“ <3%/a; Ausschluss nur der TN, die >4Jahre HT im Studienverlauf zeigten)	12 u. 15 J.: Urin, Serum	Osteocalcin, Crosslaps (C- terminals Abbauprodukt des Kollagen Typ I), u.a.	Entfällt (TN postmenopausal)	0-2J.: 9x SPA Unterarm zur Gruppeneinteilung fast/normal bone losers; 15J.: SPA Unterarm, DXA Hüfte, WS

Autor / Studie	Studien- dauer	n= /Alter	BE-Zeitpunkt bzw. Urin-Gewinnung	Labor-Parameter	Zyklus-Dokumentation	Knochendichte- Messung
Rosenbrock H et al (2002): Changes of Biochemical Bone Markers during the Menopausal Transition.	2 Jahre	n=42 / Prä-, peri- und postmenop. Frauen (MW 42,2J., 49,8J. bzw. 52,3J.)	Serum, Urin Zyklus- unabhängig bei Baseline und nach 3, 6, 12 u. 24 Monaten	LH, FSH, 17 β -Estradiol, PRL, Testosteron, DHEAS; TSH basal, Vitamin D; BAP, OC, CTX, TRACP u.a.; NTX, Pyridinolin, Deoxypyridinolin Urin	Anamnestisch (zur Gruppeneinteilung)	QCT LWK 1-3 Baseline und nach 2Jahren
Santoro N et al (2008): SWAN Factors Related to Declining Luteal Function in Women during the Menopausal Transition.	3 Jahre	n=848 / (43-53 J.) (anamnestisch eingeteilt nach Menopausen-Status: prä- u. früh perimenop. bei Baseline, prä-, früh u. spät perimenop., postmenop. bei Studienende)	Tgl. Urin in 1 Zyklus/a	LH, FSH, E1G, PDG	1 Zyklus/a mittels tgl. Urinproben	--
Seifert-Klauss V et al (2005): Knochenstoffwechsel, Knochendichte und Östrogenspiegel in der Perimenopause: eine prospektive 2-Jahres- Untersuchung.	2 Jahre	n= 40 / Prä- (n=15), peri- (n=18) und früh postmenop. (n=7) Frauen (MW 47,3J.)	Serum und Urin Zyklus- unabhängig bei Baseline, nach 3, 6, 12, 24 Monaten	LH, FSH, 17 β -Estradiol; DHEAS, Testosteron, PRL; TSH, Calcium, Vitamin D, Phosphat, Krea; BAP, OC, CTX; NTX, Pyridinolin, Desoxypyridinolin Urin	Anamnestisch (zur Gruppeneinteilung)	QCT LWK 1-3 Baseline und nach 2Jahren
Seifert-Klauss V et al (2006): Influence of pattern of menopausal transition on the amount of trabecular bone loss. Results from a 6-year prospective longitudinal study.	6 Jahre	n= 24 / Prä- (n=11), peri- (n=7) und früh postmenop. (n=6) Frauen bei Baseline (MW 46,9J.)	Serum und Urin Zyklus- unabhängig bei Baseline, nach 3, 6, 12, 24 Monaten und nach 6 Jahren	LH, FSH, 17 β -Estradiol; DHEAS, Testosteron, PRL,TSH	Anamnestisch (zur Gruppeneinteilung)	QCT LWK 1-3 Baseline, nach 2 und nach 6 Jahren

Autor / Studie	Studien- dauer	n= /Alter	BE-Zeitpunkt bzw. Urin-Gewinnung	Labor-Parameter	Zyklus-Dokumentation	Knochendichte- Messung
Sornay-Rendu E et al (2005): Identification of Osteopenic Women at High Risk of Fracture: The OFELY Study.	9 Jahre	n= 671 / Postmenop. Frauen n= 322 mit Osteopenie (MW 62,2J.) (gruppiert nach Baseline-BMD nach WHO-Kriterien in normale BMD 31%, Osteopenie 48%, Osteoporose 21%)	BE bei Baseline	BAP, Osteocalcin, CTX	Entfällt (TN postmenopausal; von 322 osteopenen Frauen waren 13% unter HT)	DXA Hüfte und WS 1x pro Jahr
Sowers MR et al (1998): Bone Mineral Density and Its Change in Pre- and Perimenopausal White Women: The Michigan Bone Health Study.	4 Jahre	n= 583 / Prä- und perimenop. Frauen (25-45J.) (n=481 prämenop., n=45 perimenop., n=57 „fluctuating“, wenn während Studienverlauf Übergang von Prä- in Perimenopause)	1x/a in FP (Zyklustag 3- 7)	FSH	Anamnestisch (gruppiert in perimenopausal, wenn Hormoneinnahme Estrogen+/-Progesteron, orale Kontrazeptiva, Z.n. Ovarektomie, FSH >20mIU/l; prämenopausal, wenn keines dieser Kriterien)	DXA Ganzkörper, Femurhals, LWS 1x pro Jahr
Sowers MR et al (2003a): The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in pre- and perimenopausal women of four ethnic groups: SWAN.	Quer- schnitt- analyse	n= 2336 / Prä- und früh perimenop. Frauen (42-52J.)	BE in FP (Zyklustag 2-7)	FSH, Estradiol, Testosteron, SHBG	Anamnestisch (anhand Zyklus- Unregelmäßigkeiten als prä- oder früh perimenop. klassifiziert)	DXA Gesamt-Hüfte, Femurhals, LWS

Autor / Studie	Studien- dauer	n= /Alter	BE-Zeitpunkt bzw. Urin-Gewinnung	Labor-Parameter	Zyklus-Dokumentation	Knochendichte- Messung
Sowers MR et al (2003b): Endogenous hormones and bone turnover markers in pre- and perimenopausal women: SWAN.	Quer- schnitt- analyse	n= 2375 / Prä- und früh perimenop. Frauen (42-52J.)	BE an Zyklustag 2 und 5	FSH, Estradiol, Testosteron, SHBG u.a.; TSH; Osteocalcin; NTX (Urin)	Anamnestisch (anhand Zyklus- Unregelmäßigkeiten als prä- oder früh perimenop. klassifiziert)	DXA Gesamt-Hüfte, Femurhals, LWS
Waller K et al (1996): Bone Mass and Subtle Abnormalities in Ovulatory Function in Healthy Women.	18 Monate	n=53 / Prämenop. Frauen (MW 33,4J.) (n=7 mit LP- Unregelm., n=46 mit normalen Zyklen)	Tgl. Urinproben in 6 aufeinander folgenden Zyklen	E1G, PDG; Krea	Durchschnittlich 4,1 Zyklen mittels tgl. Urinproben (Definition LP- Unregelmäßigkeiten: > 1 Anovulation oder LP- Länge ≤10d; alle anderen Zyklen als „normal“ klassifiziert)	DXA Ganzkörper, Hüfte, LWK 2-4 Baseline durchschnittlich 5,1Mo. nach Urin- Tests, follow up- Messungen nach 9 u. 18Mo.
Wu XY et al (2010) Age-related changes in biochemical markers of bone turnover and gonadotropin levels and their relationship among Chinese adult women.	Quer- schnitt- studie	n=694 / Prä- und postmenop. Frauen (20-82J.) (n=408 prämenopausal (MW 35,5J.), n=286 postmenopausal (MW 59,6J.))	Serum und Urin in FP (Zyklustag 5-9, postmenop. Frauen willkürlicher Zeitpunkt)	LH, FSH; BAP, OC, CTX, NTX; CTX, NTX, Deoxypyridinoline Urin	anamnestisch	--

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden erste Daten der PEKNO (Perimenopausale Knochendichte und Ovulation)-Studie ausgewertet. Die PEKNO-Studie untersucht als prospektive, longitudinale Beobachtungsstudie über 2 Jahre an perimenopausalen Frauen Knochendichte-Veränderungen mittels Quantitativer Computertomographie (QCT), sowie Hormonwerte und Knochenstoffwechsellmarker während der Lutealphase zu 5 Untersuchungszeitpunkten und erfasst anamnestische Einflussfaktoren durch Befragung sowie Zyklusgeschehen durch kontinuierliche Dokumentation mittels eines Zyklusmonitors. Durch die Anwendung des Zyklusmonitors ist es erstmals möglich, den Ovulations-Zeitpunkt, den methodisch korrekten Blutentnahme-Zeitpunkt für die Untersuchung der Lutealphase zu bestimmen und dadurch systematisch die Charakteristika der Lutealphase zu untersuchen.

Von 55 Teilnehmerinnen (Alter: im Durchschnitt 48,3 Jahre) zeigten bei der ersten Knochendichte-Messung zu Studienbeginn 46 Frauen eine normale Knochendichte (MW 148,22mgCa-HA/ml) und 9 Frauen eine Osteopenie (MW 103,72mgCa-HA/ml) bei einem Gesamt-Mittelwert von 140,81mgCa-HA/ml. Bei allen Frauen wurden vor Studienbeginn pathologische Veränderungen von TSH, Prolaktin, Calcium und Vitamin D ausgeschlossen. Zwischen Frauen mit normaler Knochendichte und solchen mit Osteopenie waren diese Parameter nicht signifikant unterschiedlich. Die durch Anamnese erhobenen allgemeinen und gynäkologischen Einflussfaktoren unterschieden sich bei Frauen mit unterschiedlicher Knochendichte nicht signifikant, außer bei Nikotinkonsum und der Anzahl an Schwangerschaften. Der Gesamtverbrauch an packyears war bei Frauen mit Osteopenie höher (28,00py vs. 11,62py), die Anzahl der Schwangerschaften niedriger (1,22 vs. 2,11).

Von 15 Teilnehmerinnen konnten im Rahmen dieser Auswertung komplette 2-Jahres-Verlaufsdaten ausgewertet werden, bei 14 lagen beide Knochendichte-Messungen vor.

Die unter Punkt 1.5 der Einleitung gestellten Fragen lassen sich aufgrund der vorliegenden Daten wie folgt beantworten:

1. Unterscheiden sich Zyklus-Charakteristika und Zyklus-Häufigkeiten zwischen Frauen mit normaler Knochendichte und Frauen mit Osteopenie?

Frauen mit Osteopenie hatten im Vergleich zu Frauen mit initial normaler Knochendichte relativ mehr Zyklen mit verkürzter Lutealphase (19% vs. 12%) und mehr anovulatorische Zyklen (27% vs. 23%). Auch die Frauen, die im 2-Jahresverlauf den höchsten Knochendichte-Verlust zeigten, hatten diese Zyklus-Störungen anteilig am häufigsten (22% verkürzte Lutealphasen, 26% anovulatorische Zyklen).

Die vorliegenden Ergebnisse erreichten keine Signifikanz.

2. Unterscheiden sich Frauen mit initial normaler Knochendichte von Frauen mit Osteopenie hinsichtlich ihrer Zyklus-assozierten Hormonwerte und Knochenstoffwechsellmarker?

Frauen mit Osteopenie zeigten in allen ovulatorischen und allen anovulatorischen Zyklen im Vergleich zu Frauen mit normaler Knochendichte niedrigere Progesteron-Werte. In ovulatorischen Zyklen mit

verkürzter Lutealphase zeigte sich ein Trend mit niedrigeren Progesteron-Werten (MW 8,00ng/ml vs. 14,25ng/ml) bei gleichzeitig höheren 17 β -Estradiol-Spiegeln (MW 332,00pg/ml vs. 156,66pg/ml). Auch in anovulatorischen Zyklen (Zykluslänge \leq 42 Tage) hatten Frauen mit Osteopenie ein deutlich höheres 17 β -Estradiol (358,03pg/ml vs. 99,59pg/ml, $p < 0,05$). In verlängerten Zyklen waren die Gonadotropine, FSH und LH, bei osteopenen Frauen signifikant höher. In allen anovulatorischen Zyklen war bei Frauen mit Osteopenie der Knochenstoffwechsel aktiver.

Der Vergleich unterschiedlicher Zyklusarten bezüglich der Hormon- und Knochenstoffwechselwerte zeigte im Rahmen der vorliegenden Arbeit bei Betrachtung der ovulatorischen Zyklen mit normaler und verkürzter Lutealphasen-Länge, dass bei verkürzter Lutealphase die Gonadotropine und Progesteron niedriger, 17 β -Estradiol und alle Knochenstoffwechselmarker höher waren (alle Knochenstoffwechselmarker und Progesteron signifikant). Auch bei Vergleich mit anovulatorischen Zyklen war der Knochenstoffwechsel in Zyklen mit verkürztem und erniedrigtem Progesteron-Einfluss am aktivsten und dies, obwohl in anovulatorischen verlängerten Zyklen das FSH erhöht und zugleich 17 β -Estradiol und Progesteron sehr niedrig waren. Eine diese Beobachtung erklärende Hypothese wäre, dass in ovulatorischen Zyklen mit verkürzter Lutealphase ein hormonelles Mikromilieu entsteht, das auf den Knochenstoffwechsel aktivierend wirkt, konsekutiv zu einem gesteigerten Knochenabbau führt und vor allem die Frauen betrifft, die einen gesteigerten Anteil dieser Zyklusveränderung während der menopausalen Transition zeigen.

Bei Analyse der Korrelationen zwischen Knochenstoffwechselmarkern und Hormonwerten zeigte sich, dass diese am deutlichsten zwischen FSH und den Knochenstoffwechselmarkern waren. In anovulatorischen Zyklen korrelierte FSH mit dem Knochenabbaumarker CTX positiv. In ovulatorischen Zyklen hingegen korrelierte FSH mit den Knochenstoffwechselmarkern negativ (CTX $r = -0,305$, $p < 0,01$, Osteocalcin $r = -0,288$, $p < 0,05$). Möglicherweise wurde hier der, in der Literatur seit 2006 diskutierte Knochen-resorbierende Einfluss von FSH durch den Knochen-anabolen Effekt von Progesteron kompensiert. 17 β -Estradiol korrelierte in ovulatorischen Zyklen mit allen Knochenstoffwechselmarkern positiv.

3. Sind Knochenstoffwechselmarker und Hormonwerte mit der Ovulationsrate assoziiert?

Die Teilnehmerinnen wurden nach ihrer relativen Ovulationsrate in Gruppen von $>50\%$ bzw. $\leq 50\%$ Ovulationen eingeteilt. Anteilig mehr Frauen mit Osteopenie zeigten eine Ovulationsrate von $\leq 50\%$ als Frauen mit normaler Knochendichte (66,7% und 57,8%). Die Hormonwerte zeigten bei Frauen mit einer Ovulationsrate von $\leq 50\%$ in ovulatorischen Zyklen mit normaler Lutealphasen-Länge eine Knochen-ungünstige Hormon-Konstellation mit höheren Gonadotropinen, niedrigerem 17 β -Estradiol und Progesteron (bis auf LH signifikant). Die Knochenstoffwechselmarker zeigten in diesen Zyklen trotzdem keine höhere Aktivität. Bei isolierter Betrachtung des Knochenstoffwechsels im gleichen Zyklus zeigte sich also kein Effekt.

4. Beeinflussen sukzessive Zyklusmuster die Knochenstoffwechselmarker und Hormonwerte im Folgezyklus?

Es zeigten sich unterschiedlich hohe Hormonwerte und Knochenstoffwechselmarker in ovulatorischen Zyklen, wenn entweder 2 Ovulationen oder 2 Anovulationen der Blutentnahme vorausgegangen waren. Eine Konstellation einer „endogenen ovariellen Überstimulation“ (hohes FSH und 17 β -Estradiol, niedriges Progesteron) zeigte sich in ovulatorischen Zyklen nach 2 Anovulationen, gleichzeitig waren die Knochenstoffwechselmarker supprimiert. 2 Anovulationen in Folge hatten auch in einem nachfolgenden dritten anovulatorischen Zyklus diesen supprimierenden Effekt auf die Knochenstoffwechselmarker. Nach 2 Ovulationen hingegen waren alle Knochenstoffwechselmarker höher, bei niedrigeren Gonadotropinen und 17 β -Estradiol sowie höherem Progesteron (Signifikanz bei Osteocalcin und CTX).

5. Sind Unterschiede in Bezug auf den Knochenstoffwechsel messbar, wenn die Länge der Lutealphase bzw. die Höhe des Progesterons bei der Untersuchung berücksichtigt werden?

Der Progesteron-Einfluss wurde in dieser Arbeit mit Hilfe des Zyklus-Monitors auch indirekt durch Berechnung des Lutealphasen-Index (LP-Länge/Zykluslänge) gemessen. Der Mittelwert aus 2 Lutealphasen-Indices war vor anovulatorischen Zyklen signifikant niedriger als vor einem weiteren ovulatorischen Zyklus (0,412 vs. 0,480). Der Knochenabbaumarker CTX eines Blutentnahme-Zyklus korrelierte signifikant negativ mit dem Mittelwert aus 2 vorausgegangenen Lutealphasen-Indices ($r = -0,432$, $p < 0,05$). Wie bereits erwähnt, war der Knochenstoffwechsel in Zyklen mit verkürzten Lutealphasen-Längen aktiver als in Zyklen mit normaler Lutealphase. Bei den 2-Jahres-Verlaufsdaten korrelierte der Gesamt-Mittelwert aller Lutealphasen-Indices der Teilnehmerinnen signifikant negativ mit der relativen Knochendichte-Differenz ($r = -0,671$, $p < 0,05$).

6. Haben Frauen mit mehr anovulatorischen Zyklen einen höheren Knochendichte-Verlust als Frauen mit regelmäßigen Ovulationen?

Die Knochendichte-Messung mittels QCT zeigte bei 14 Frauen über 2 Jahre einen mittleren Knochendichte-Verlust von 4,89% (6,83mgCa-HA/ml). 8 Frauen mit normaler Knochendichte hatten einen Verlust von 1,83% (3,01mgCa-HA/ml). 2 Frauen mit Osteopenie verloren nicht signifikant mehr (2,27% oder 1,95mgCa-HA/ml). Den höchsten Knochendichte-Verlust hatten 4 Frauen mit initial normaler Knochendichte und Osteopenie bei Studienende (12,31% oder 16,90mgCa-HA/ml). Diese Frauen erfüllten die Kriterien der fast bone losers (>3% Knochendichte-Verlust pro Jahr). Sie zeigten während des Untersuchungszeitraumes einen höheren relativen Anteil an Zyklen mit verkürzter Lutealphase und Anovulationen. Es ließ sich zudem zeigen, dass ein höherer Anteil an Ovulationen mit normaler Lutealphase mit einem niedrigeren Knochendichte-Verlust einhergeht ($r = -0,537$, $p < 0,05$).

Im Rahmen dieser Arbeit zeigten sich Unterschiede zwischen Frauen mit normaler Knochendichte und Frauen mit Osteopenie bezüglich Hormonwerten, Zyklus-Charakteristika und Knochenstoffwechsel. Die vorliegenden Daten sollten an einer größeren Zahl von Beobachtungen überprüft werden.

6. Anhang

Tabelle 20: Korrelation des Gesamt-Mittelwertes des Lutealphasen-Index mit dem Mittelwert aus allen auswertbaren Blutentnahme-Zyklen einer Teilnehmerin (ovulatorisch und anovulatorisch, n=46)

Korrelation des	mit	Korrelationskoeffizient r	p
Gesamt-MW des LP-Index	LH	-0,199	0,185
	FSH	-0,306	<0,05
	17 β -Estradiol	0,276	0,063
	Progesteron	0,462	<0,01
	BAP	-0,287	0,053
	Osteocalcin	-0,244	0,102
	CTX	-0,272	0,067

Tabelle 21: Korrelation des Mittelwertes aus 2 Lutealphasen-Indices vor nachfolgendem Blutentnahme-Zyklus mit den Serumwerten aus diesem nachfolgenden BE-Zyklus (ovulatorische und anovulatorische Zyklen, n=29)

Korrelation des	mit	Korrelationskoeffizient r	p
MW aus 2 LP-Indices vor nachfolgendem BE-Zyklus	LH	-0,287	0,132
	FSH	-0,232	0,225
	17 β -Estradiol	0,280	0,141
	Progesteron	0,312	0,099
	BAP	-0,199	0,302
	Osteocalcin	-0,138	0,477
	CTX	-0,432	<0,05

Tabelle 22: Korrelation von Mittelwerten jeder einzelnen Teilnehmerin aus Serumwerten aus allen auswertbaren Blutentnahme-Zyklen (ovulatorisch und anovulatorisch, n=52)

Korrelation von	mit	Korrelationskoeffizient r	p
LH	FSH	0,856	<0,01
LH	17 β -Estradiol	-0,464	<0,01
LH	Progesteron	-0,612	<0,01
FSH	17 β -Estradiol	-0,571	<0,01
Progesteron	FSH	-0,720	<0,01
Progesteron	17 β -Estradiol	0,504	<0,01
BAP	Osteocalcin	0,396	<0,01
BAP	CTX	0,312	<0,05
Osteocalcin	CTX	0,763	<0,01

Tabelle 23: Korrelation von Mittelwerten jeder einzelnen Teilnehmerin aus Serumwerten aus ovulatorischen Blutentnahme-Zyklen (n=39)

Korrelation von	mit	Korrelationskoeffizient r	p
LH	FSH	0,527	<0,01
LH	17 β -Estradiol	-0,007	0,968
LH	Progesteron	-0,013	0,939
FSH	17 β -Estradiol	-0,401	<0,05
Progesteron	FSH	-0,135	0,412
Progesteron	17 β -Estradiol	0,226	0,167
BAP	Osteocalcin	0,513	<0,01
BAP	CTX	0,492	<0,01
Osteocalcin	CTX	0,794	<0,01
FSH	BAP	-0,295	0,068
FSH	CTX	-0,380	<0,05
17 β -Estradiol	BAP	0,315	0,050
17 β -Estradiol	Osteocalcin	0,277	0,088
17 β -Estradiol	CTX	0,366	<0,05

Tabelle 24: Korrelation von Serumwerten aus allen anovulatorischen Blutentnahmen (n=24)

Korrelation von	mit	Korrelationskoeffizient r	p
LH	FSH	0,565	<0,01
LH	17 β -Estradiol	0,242	0,254
LH	Progesteron	-0,105	0,625
FSH	17 β -Estradiol	-0,237	0,265
Progesteron	FSH	-0,413	<0,05
Progesteron	17 β -Estradiol	0,107	0,620
BAP	Osteocalcin	0,281	0,184
BAP	CTX	0,136	0,526
Osteocalcin	CTX	0,734	<0,01
LH	CTX	0,449	<0,05
FSH	CTX	0,378	0,069

Tabelle 25: Basislabor bei Studienaufnahme und Studienende des Verlaufs-Kollektivs

	Verlaufs-Gesamtkollektiv n=15 ♀		Normale BMD über 2 Jahre n=9 ♀		QCT1: normale BMD QCT2: Osteopenie n=4 ♀		Osteopenie über 2 Jahre n=2 ♀	
	Aufnahme	Studienende	Aufnahme	Studienende	Aufnahme	Studienende	Aufnahme	Studienende
Vitamin D (20-100ng/ml)	22,07 (\pm 6,55)	20,90 (\pm 4,68)	20,11 (\pm 5,11)	20,39 (\pm 4,37)	28,75 (\pm 5,68)	23,50 (\pm 5,80)	17,50 (\pm 6,36)	18,00 (\pm 0,00)
Prolaktin (<23ng/ml)	14,20 (\pm 7,28)	10,30 (\pm 4,63)	13,17 (\pm 4,15)	9,14 (\pm 2,24)	16,18 (\pm 13,87)	14,15 (\pm 7,60)	14,93 (\pm 0,46)	7,85 (\pm 1,77)
Calcium (2,20-2,65mmol/l)	2,35 (\pm 0,08)	2,35 (\pm 0,07)	2,35 (\pm 0,07)	2,33 (\pm 0,08)	2,35 (\pm 0,09)	2,37 (\pm 0,05)	2,36 (\pm 0,15)	2,36 (\pm 0,13)
TSH basal (0,40-3,80 μ IU/ml)	1,34 (\pm 0,49)	1,68 (\pm 0,64)	1,51 (\pm 0,48)	1,88 (\pm 0,66)	1,06 (\pm 0,46)	1,64 (\pm 0,43)	1,11 (\pm 0,50)	0,85 (\pm 0,02)

Tabelle 26: Cortisol basal verschiedener Zyklusarten für Gruppen 1 und 2

Zyklusart Gruppe BE	Ovulatorische Zyklen LP-Länge 10<x≤18d			Ovulatorische Zyklen LP-Länge 6≤x≤10d			Anovulatorische Zyklen			Zyklen mit einer Zykluslänge >42d		
	Gesamt n= 75	1 n=65	2 n=10	Gesamt n= 7	1 n=5	2 n=2	Gesamt n= 16	1 n=13	2 n=3	Gesamt n= 23	1 n=21	2 n=2
Cortisol basal (µg/dl)	16,56 (±4,80)	16,21 (±4,84)	18,84 (±4,02)	18,71 (±8,10)	21,00 (±8,58)	13,00 (±2,83)	16,06 (±4,83)	15,38 (±4,55)	19,03 (±5,84)	14,20 (±5,60)	14,97* (±5,24)	6,15* (±0,07)

* p<0,05

Tabelle 27: Cortisol basal unter Berücksichtigung der Ovulationsrate

Zyklusart Ovulationsrate BE	Ovulatorische Zyklen LP-Länge 10<x≤18d			Ovulatorische Zyklen LP-Länge 6≤x≤10d			Anovulatorische Zyklen		
	Gesamt n=75	>50% n=58	≤50% n=17	Gesamt n=10	>50% n=3	≤50% n=7	Gesamt n=24	>50% n=6	≤50% n=18
Cortisol basal (µg/dl)	16,56 (±4,80)	16,78 (±4,61)	15,84 (±5,46)	18,15 (±7,39)	25,73* (±5,88)	14,90* (±5,42)	16,53 (±6,21)	17,95 (±8,80)	16,05 (±5,33)

* p<0,05

Tabelle 28: Cortisol basal nach Zyklus-Charakteristika

Zyklusart BE	Ovulatorische Zyklen			Anovulatorische Zyklen		
	Gesamt n=85	LP-Länge 10<x≤18d n=75	LP-Länge 6≤x≤10d n=10	Gesamt n=47	Zykluslänge ≤42d n=24	Verlängerte Zyklen >42d n=23
Cortisol basal (µg/dl)	16,75 (±5,14)	16,56 (±4,80)	18,15 (±7,39)	15,39 (±5,97)	16,53 (±6,21)	14,20 (±5,60)

Tabelle 29: Cortisol basal nach sukzessiven Zyklusmustern

Zyklusmuster BE	Zyklusmuster vor ovulatorischen BE-Zyklen			Zyklusmuster vor anovulatorischen BE-Zyklen		
	Gesamt n=31	2 Ovulationen n=26	2 Anovulationen n=5	Gesamt n=7	2 Ovulationen n=3	2 Anovulationen n=4
Cortisol basal (µg/dl)	15,91 (±5,31)	15,78 (±5,66)	16,62 (±3,27)	17,17 (±7,36)	19,20 (±7,59)	15,65 (±7,91)

Tabelle 30: Korrelationen von Cortisol basal mit anderen Serumparametern unter Berücksichtigung von Zyklus-Charakteristika und –Mustern

Korrelation von Cortisol basal:	mit	LH	FSH	17 β -Estradiol	Progesteron	BAP	Osteocalcin	CTX
MW aus allen auswertbaren BE-Zyklen einer TN (n=52)		-0,078	-0,147	0,054	0,286*	0,083	0,070	0,141
MW aus allen ovulatorischen BE-Zyklen einer TN (n=39)		0,206	-0,089	0,058	0,140	0,296 (p=0,067)	0,057	0,315 (p=0,051)
MW aus allen anovulatorischen BE-Zyklen einer TN (n=29)		-0,142	-0,079	-0,020	-0,041	-0,133	0,042	0,097
Werten aus allen ovulatorischen BE-Zyklen (n=75)		0,138	-0,058	0,067	0,043	0,210 (p=0,070)	-0,012	0,285*
Werten aus allen anovulatorischen BE-Zyklen (n=24)		0,023	0,045	-0,090	-0,137	0,128	0,134	0,191
Werten aus allen auswertbaren BE-Zyklen nach 2 ovulatorischen Zyklen (n=29)		0,116	0,042	-0,059	-0,007	-0,022	-0,167	0,400*
Werten aus allen ovulatorischen BE-Zyklen nach 2 ovulatorischen Zyklen (n=26)		0,074	-0,033	0,058	0,104	-0,039	-0,129	0,494*
Werten aus allen ovulatorischen BE-Zyklen nach 2 anovulatorischen Zyklen (n=5)		-0,400	-0,100	0,100	-0,500	0,211	0,500	0,616

* p<0,05

Literaturverzeichnis

- AWMF online. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/> Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen, Aktualisierung 10/2009
- Baron R (2006). FSH versus estrogen: who's guilty of breaking bones? *Cell Metab.* 3 (5): 302-5
- Bartl R (2004). Vorwort. In: Osteoporose Prävention-Diagnostik-Therapie, Bartl R (Hrsg.). Thieme-Verlag, München. 2. Auflage. S. V
- Bastian LA, Smith CM, Nanda K (2003). Is This Woman Perimenopausal? *JAMA* 289 (7): 895-902
- Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoeseyni MS, Johnell O (2001). An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 12 (7): 519-28
- Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL (2009). Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy.* 29 (1): 64-73
- Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A, Dennerstein L (1999). Prospectively Measured Levels of Serum Follicle-Stimulating Hormone, Estradiol, and the Dimeric Inhibins during the Menopausal Transition in a Population-Based Cohort of Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 84 (11): 4025-30
- Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L (2002). Hormonal Changes in the Menopause Transition. *Endocrine Reviews.* 57: 257-75
- Burrows M, Liu D, McKay H (2010). High-resolution peripheral QCT imaging of bone micro-structure in adolescents. *Osteoporos Int.* 21: 515-20
- Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM (1996). Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocrine Reviews.* 17 (4): 333-68
- Chapurlat RD, Garnero P, Sornay-Rendu E, Arlot ME, Claustrat B, Delmas PD (2000). Longitudinal Study of Bone Loss in Pre- and Perimenopausal Women: Evidence for Bone Loss in Perimenopausal Women. *Osteoporos Int.* 11: 493-8
- Christiansen C, Riis BJ, Rødbro P (1987). Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *Lancet* 1 (8542): 1105-08
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM (1995). Risk Factors for Hip Fracture in White Women. *NEJM.* 332 (12): 767-73
- DAK Gesundheitsreport 2010 online.
[http://www.presse.dak.de/ps.nsf/Show/03AF73C39B7227B0C12576BF004C8490/\\$File/DAK_Gesundheitsreport_2010_2402.pdf](http://www.presse.dak.de/ps.nsf/Show/03AF73C39B7227B0C12576BF004C8490/$File/DAK_Gesundheitsreport_2010_2402.pdf)
- De Souza MJ, Miller BE, Sequenzia LC, Luciano AA, Ulreich S, Stier S, Prestwood K, Lasley BL (1997). Bone Health Is Not Affected by Luteal Phase Abnormalities and Decreased Ovarian Progesterone Production in Female Runners. *J Clin Endocrinol Metab.* 82 (9): 2867-76
- Dursun N, Akin S, Dursun E, Sade I, Korkusuz F (2006). Influence of duration of total breast-feeding on bone mineral density in a Turkish population: does the priority of risk factors differ from society to society? *Osteoporos Int.* 17: 651-5
- Eastell R, Robins SP, Colwell T, Assiri AMA, Riggs BL, Russell RGG (1993). Evaluation of Bone Turnover in Type I Osteoporosis Using Biochemical Markers Specific for both Bone Formation and Bone Resorption. *Osteoporos Int.* 3: 255-60
- Ebeling PR, Atley LM, Guthrie JR, Burger HG, Dennerstein L, Hopper JL, Wark JD (1996). Bone Turnover Markers and Bone Density Across the Menopausal Transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 81 (9): 3366-71
- Engelke K (2002). Quantitative Computertomographie. *J Mineralstoffwechsel.* 9 (4): 22-31

- Felsenberg D, Godwin W (1999). Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden. *Radiologie*. 3: 186-93
- Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, Lo JC, Johnston JM, Cauley JA, Danielson ME, Neer RM (2008). Bone Mineral Density Changes during the Menopause Transition in a Multiethnic Cohort of Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 93 (3): 861-8
- Firooznia H, Golimbu C, Rafii M, Schwartz MS (1986). Rate of Spinal Trabecular Bone Loss in Normal Perimenopausal Women: CT Measurement. *Radiology*. 161: 735-8
- Fraser DR (1995). Vitamin D. *Lancet*. 345: 104-7
- Freeman EW, Frye CA, Rickels K, Martin PA, Smith SS (2002). Allopregnanolone Levels and Symptom Improvement in Severe Premenstrual Syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 22 (5): 516-20
- Friess E, Tagaya H, Trachsel L, Holsboer F, Rupprecht R (1997). Progesterone-induced changes in sleep in male subjects. *Am J Physiol*. 272 (5 Pt 1): E885-91
- Gambacciani M, Spinetti A, Taponeco F, Cappagli B, Maffei S, Manetti P, Piaggese L, Fioretti P (1994). Bone loss in perimenopausal women: a longitudinal study. *Maturitas*. 18: 191-7
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD (2000). Biochemical Markers of Bone Turnover, Endogenous Hormones and the Risk of Fractures in Postmenopausal Women: The OFELY Study. *J Bone Miner Res*. 15 (8): 1526-36
- Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, Pettersson K, Väänänen HK, Åkesson K, Obrant KJ (2004). Biochemical Markers of Bone Metabolism and Prediction of Fracture in Elderly Women. *J Bone Miner Res*. 19 (3): 386-93
- Giampietro PF, McCarty C, Mukesh B, McKiernan F, Wilson D, Shuldiner A, Liu J, LeVasseur J, Ivacic L, Kitchner T, Ghebranious N (2010). The role of cigarette smoking and statins in the development of postmenopausal osteoporosis: a pilot study utilizing the Marshfield Clinic Personalized Medicine Cohort. *Osteoporos Int*. 21: 467-77
- Greb R, Kiesel L (2007). 9. Weibliches Hormonsystem. In: *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Kiechle M (Hrsg.). Urban&Fischer-Verlag, München. 1. Auflage. S. 99-110
- Grewal J, Sowers MR, Randolph JF, Harlow SD, Lin X (2006). Low Bone Mineral Density in the Early Menopausal Transition: Role for Ovulatory Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 91 (10): 3780-5
- Gundberg CM, Looker AC, Nieman SD, Calvo MS (2002). Patterns of osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase by age, gender, and race or ethnicity. *Bone*. 31 (6): 703-8
- Guthrie JR (2002). Physical activity: measurement in mid-life women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 81: 595-602
- Herold G und Mitarbeiter (2009). V. Wasser- und Elektrolythaushalt. In: *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung*, Herold G (Hrsg.). Köln. S. 556-7
- Ho SC, Chan SG, Yip YB, Chan CSY, Woo JLF, Sham A (2008). Change in bone mineral density and its determinants in pre- and perimenopausal Chinese women: the Hong Kong perimenopausal women osteoporosis study. *Osteoporos Int*. 19: 1785-96
- Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, LaHive K, LeBoff MS (2001). Effects of Inhaled Glucocorticoids on Bone Density in Premenopausal Women. *NEJM*. 345 (13): 941-7
- Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HOD (2006). Endocrine Regulation of Menstruation. *Endocrine Reviews*. 27 (1): 17-46
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2005). Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 16: 155-62
- Khosla S, Melton LJ (2007). Osteopenia. *NEJM*. 356 (22): 2293-2300
- Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Väänänen K, Keinänen-Kiukaanniemi S (2003). Lifestyle factors are associated with osteoporosis in lean women but not in normal and overweight women:

- a population-based cohort study of 1222 women. *Osteoporos Int.* 14: 34-43
- Kudlacek S, Schneider B, Resch H, Freudenthaler O, Willvonseder R (2000). Gender differences in fracture risk and bone mineral density. *Maturitas* 36: 173-180
- Kung AWC, Pun KK (1991). Bone Mineral Density in Premenopausal Women Receiving Long-term Physiological Doses of Levothyroxine. *JAMA.* 265 (20): 2688-91
- Kupperman HS, Wetchler BB, Blatt MHG (1959). Contemporary Therapy Of The Menopausal Syndrome. *JAMA.* 171 (12): 1627-37
- Laakmann J (2005). Promotionsarbeit: Zur Physiologie des perimenopausalen Knochenstoffwechsels: biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und Knochendichte-Entwicklung bei prä-, peri- und früh postmenopausalen Frauen – eine prospektive 2-Jahres-Untersuchung. TU München.
- Lakatos P, Foldes J, Horvath C, Kiss L, Tatrai A, Takacs I, Tarjan G, Stern PH (1997). Serum Interleukin-6 and Bone Metabolism in Patients with Thyroid Function Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 82 (1): 78-81
- Landgren BM, Collins A, Csemiczky G, Burger HG, Baksheev L, Robertson DM (2004). Menopause Transition: Annual Changes in Serum Hormonal Patterns over the Menstrual Cycle in Women during a Nine-Year Period Prior to Menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 89 (6): 2763-9
- Lenora J, Lekamwasam S, Karlsson MK (2009). Effects of multiparity and prolonged breast-feeding on maternal bone mineral density: a community-based cross-sectional study. *BMC Womens Health.* 9: 19
- Lüllmann-Rauch R (2003). 8.4 Knochen. In: *Histologie. Verstehen-Lernen-Nachschießen*, Lüllmann-Rauch R (Hrsg.). Thieme-Verlag, Stuttgart. 1. Auflage. S. 122-40
- Macdonald HM, New SA, Golden MHN, Campbell MK, Reid DM (2004). Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 79: 155-65
- Macdonald HM, New SA, Campbell MK, Reid DM (2005). Influence of weight and weight change on bone loss in perimenopausal and early postmenopausal Scottish women. *Osteoporos Int.* 16: 163-71
- Manolagas SC, Jilka RL (1995). Bone Marrow, Cytokines, And Bone Remodeling. *Emerging Insights into the Pathophysiology of Osteoporosis.* *NEJM.* 332 (5): 305-11
- Manolagas SC (2000). Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. *Endocrine Reviews* 21 (2): 115-37
- Marcus R, Holloway L, Wells B, Greendale G, James MK, Wasilaukas C, Kelaghan J (1999). The Relationship of Biochemical Markers of Bone Turnover to Bone Density Changes in Postmenopausal Women: Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *J Bone Miner Res.* 14 (9): 1583-95
- Miro F, Parker SW, Aspinall LJ, Coley J, Perry PW, Ellis JE (2004). Origins and Consequences of the Elongation of the Human Menstrual Cycle during the Menopausal Transition: The FREEDOM Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 89 (10): 4910-5
- Miro F, Parker SW, Aspinall LJ, Coley J, Perry PW, Ellis JE (2005). Sequential classification of endocrine stages during reproductive aging in women: the FREEDOM study. *Menopause.* 12 (3): 281-90
- Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetti F, Genazzani AR (1993). Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas.* 17: 31-7
- Nilas L, Christiansen C (1989). The pathophysiology of peri- and postmenopausal bone loss. *B J Obstet Gynaecol.* 96: 580-7
- O'Connor K, Holman DJ, Wood JW (2001). Menstrual Cycle Variability and the Perimenopause. *J Hum Biol.* 13: 465-78

- Perla W (2005). Knowledge about osteoporosis: assessment, correlates and outcomes. *Osteoporos Int.* 16: 115-27
- Pesonen J, Sirola J, Tuppurainen M, Jurvelin J, Alhava E, Honkanen R, Kröger H (2005). High bone mineral density among perimenopausal women. *Osteoporos Int.* 16: 1899-1906
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2008). STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) 2001: The menopausal transition. *Fertil Steril.* 90 (3): 61-5
- Prevrhal S, Genant HK (1999). Quantitative Computertomographie. *Radiologe.* 39: 194-202
- Prior JC (1990). Progesterone as a Bone-Trophic Hormone. *Endocrine Reviews.* 11 (2): 386-98
- Prior JC, Vigna YM, Schechter MT, Burgess AE (1990). Spinal Bone Loss And Ovulatory Disturbances. *NEJM.* 323 (18): 1221-7
- Prior JC, Vigna YM, Barr SI, Rexworthy C, Lentle BC (1994). Cyclic Medroxyprogesterone Treatment Increases Bone Density: A Controlled Trial in Active Women With Menstrual Cycle Disturbances. *AJM.* 96: 521-30
- Prior JC, Vigna YM, Barr SI, Kennedy S, Schulzer M, Li DKB (1996). Ovulatory Premenopausal Women Lose Cancellous Spinal Bone: A Five Year Prospective Study. *Bone.* 18 (3): 261-7
- Prior JC (1998). Perimenopause: The Complex Endocrinology of the Menopausal Transition. *Endocrine Reviews* 19 (4): 397-428
- Prior JC (2002). The ageing female reproductive axis II: ovulatory changes with perimenopause. *Endocrine facets of ageing (Novartis Foundation Symposium).* 242: 172-92
- Prior JC (2005). Ovarian aging and the Perimenopausal Transition: The Paradox of Endogenous Ovarian Hyperstimulation. *Endocrine.* 26 (3): 297-300
- Raisz LG, Wiita B, Artis A, Bowen A, Schwartz S, Trahiotis M, Shoukri K, Smith JA (1996). Comparison of the Effects of Estrogen Alone and Estrogen Plus Androgen on Biochemical Markers of Bone Formation and Resorption in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 81 (1): 37-43
- Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Borulf Y, Svanberg L (1995). A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas.* 21: 103-13
- Randolph JF, Sowers M, Gold EB, Mohr BA, Luborsky J, Santoro N, McConnell DS, Finkelstein JS, Korenman SG, Matthews KA, Sternfeld B, Lasley BL (2003). Reproductive Hormones in the Early Menopausal Transition: Relationship to Ethnicity, Body Size, and Menopausal Status. *J Clin Endocrinol Metab.* 88 (4): 1516-22
- Randolph JF, Sowers M, Bondarenko IV, Harlow SD, Luborsky JL, Little RJ (2004). Change in Estradiol and Follicle-Stimulating Hormone across the Early Menopausal Transition: Effects of Ethnicity and Age. *J Clin Endocrinol Metab.* 89 (4): 1555-61
- Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Borulf Y, Svanberg L (1995). A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas.* 21: 103-13
- Ravn P, Fledelius C, Rosenquist C, Overgaard K, Christiansen C (1996). High Bone Turnover Is Associated With Low Bone Mass in Both Pre- and Postmenopausal Women. *Bone.* 19 (3): 291-8
- Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R (2000). Characterization of Perimenopausal Bone Loss: A Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 15 (10): 1965-73
- Reid IR (1998). Editorial: Glucocorticoid Effects on Bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 83 (6): 1860-2
- Richy F, Bousquet J, Ehrlich GE, Meunier PJ, Israel E, Morii H, Devogelaer JP, Peel N, Haim M, Bruyere O, Reginster JY (2003). Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. *Osteoporos Int.* 14: 179-90

- Rickard DJ, Waters KM, Ruesink TJ, Khosla S, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS, Riggs BL, Spelsberg TC (2002). Estrogen receptor isoform-specific induction of progesterone receptors in human osteoblasts. *J Bone Miner Res.* 17 (4): 580-92
- Rickard DJ, Iwaniec UT, Evans G, Hefferan TE, Hunter JC, Waters KM, Lydon JP, O'Malley BW, Khosla S, Spelsberg TC, Turner RT (2008). Bone growth and Turnover in Progesterone Receptor Knockout Mice. *Endocrinology.* 149 (5): 2383-90
- Riecher-Rössler A, Schmid C, Bleuer S, Birkhäuser M (2009). Antipsychotics and hyperprolactinaemia: pathophysiology, clinical relevance, diagnosis and therapy. *Neuropsychiatr.* 23 (2): 71-83
- Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C (1996). Low Bone Mass and Fast Rate of Bone Loss at Menopause: Equal Risk Factors for Future Fracture: A 15-Year Follow-up Study. *Bone.* 19 (1): 9-12
- Robinson JA, Harris SA, Riggs BL, Spelsberg TC (1997). Estrogen Regulation of Human Osteoblastic Cell Proliferation and Differentiation. *Endocrinology.* 138 (7): 2919-27
- Rosenbrock H, Seifert-Klauss V, Kaspar S, Busch R, Luppä PB (2002). Changes of Biochemical Bone Markers during the Menopausal Transition. *Clin Chem Lab Med.* 40 (2): 143-51
- Salamone LM, Gregg E, Wolf RL, Epstein RS, Black D, Palermo L, Kuller LH, Cauley JA (1998). Are menopausal symptoms associated with bone mineral density and changes in bone mineral density in premenopausal women? *Maturitas.* 29: 179-87
- Santoro N, Crawford SL, Lasley WL, Luborsky JL, Matthews KA, McConnell D, Randolph JF, Gold EB, Greendale GA, Korenman SG, Powell L, Sowers MF, Weiss G (2008). Factors Related to Declining Luteal Function in Women during the Menopausal Transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 93 (5): 1711-21
- Schmidmayr M, Magdolen U, Tübel J, Kiechle M, Burgkart R, Seifert-Klauss V (2008). Progesteron verstärkt die Differenzierung primärer humane Osteoblasten in Langzeit-Kulturen. Der Einfluss von Konzentration und Zyklizität von Progesteron auf die Proliferation und Differenzierung humaner Osteoblasten in vitro. *Geb Fra.* 68: 722-28
- Schumacher M, Guennoun R, Ghomari A, Massaad C, Robert F, El-Etr M, Akwa Y, Rajkowski K, Baulieu EE (2007). Novel Perspectives for Progesterone in Hormone Replacement Therapy, with Special Reference to the Nervous System. *Endocrine Reviews.* 28 (4): 387-439
- Seifert-Klauss V, Mueller JE, Luppä P, Probst R, Wilker J, Höß C, Treumann T, Kastner C, Ulm K (2002). Bone metabolism during the perimenopausal transition: a prospective study. *Maturitas.* 41: 23-33
- Seifert-Klauss V, Laakmann J, Rattenhuber J, Höß C, Luppä P, Kiechle M (2005). Knochenstoffwechsel, Knochendichte und Östrogenspiegel in der Perimenopause: eine prospektive 2-Jahres-Untersuchung. *Zentralbl Gynakol.* 127: 132-9
- Seifert-Klauss V, Link T, Heumann C, Luppä P, Haseitl M, Laakmann J, Rattenhuber J, Kiechle M (2006). Influence of pattern of menopausal transition on the amount of trabecular bone loss. Results from a 6-year prospective longitudinal study. *Maturitas.* 55: 317-24
- Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD (2005). Identification of Osteopenic Women at High Risk of Fracture: The OFELY Study. *J Bone Miner Res.* 20 (10): 1813-9
- Sowers MR, Crutchfield M, Bandekar R, Randolph JF, Shapiro B, Schork MA, Jannausch M (1998). Bone Mineral Density and Its Change in Pre- and Perimenopausal White Women: The Michigan Bone Health Study. *J Bone Miner Res.* 13 (7): 1134-40
- Sowers MR, Finkelstein JS, Ettinger B, Bondarenko I, Neer RM, Cauley JA, Sherman S, Greendale GA (2003a). The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in pre- and perimenopausal women of four ethnic groups: SWAN. *Osteoporos Int.* 14: 44-52

- Sowers MR, Greendale GA, Bondarenko I, Finkelstein JS, Cauley JA, Neer RM, Ettinger B (2003b). Endogenous hormones and bone turnover markers in pre- and perimenopausal women: SWAN. *Osteoporos Int.* 14 (3): 191-7
- Stone K, Bauer DC, Black DM, Sklarin P, Ensrud KE, Cummings SR (1998). Hormonal Predictors of Bone Loss in Elderly Women: A Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 13 (7): 1167-74
- Strötz B (2010). Promotionsarbeit: Zyklusabhängigkeit des Knochenmetabolismus – Zum Einfluss von Peptid- und Steroidhormonen in Follikelphase und Lutealphase des weiblichen Zyklus auf den Knochenstoffwechsel perimenopausaler Frauen. TU München.
- Sun L, Peng Y, Sharrow AC, Iqbal J, Zhang Z, Papachristou DJ, Zaidi S, Zhu LL, Yaroslavskiy BB, Zhou H, Zallone A, Sairam MR, Kumar TR, Bo W, Braun J, Cardoso-Landa L, Schaffler MB, Moonga BS, Blair HC, Zaidi M (2006). FSH directly regulates bone mass. *Cell.* 125 (2): 247-60
- Vico L, Vanacker JM (2010). Sex hormones and their receptors in bone homeostasis: insights from genetically modified mouse models. *Osteoporos Int.* 21: 365-72
- Waller K, Reim J, Fenster L, Swan SH, Brumback B, Windham GC, Lasley B, Ettinger B, Marcus R (1996). Bone Mass and Subtle Abnormalities in Ovulatory Function of Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 81 (2): 663-8
- Waugh EJ, Lam MA, Hawker A, McGowan J, Papaioannou A, Cheung AM, Hodsman AB, Leslie WD, Siminoski K, Jamal SA (2009). Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: A systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 20: 1-21
- Wu XY, Wu XP, Xie H, Zhang H, Peng YQ, Yuan LQ, Su X, Luo XH, Liao EY (2010). Age-related changes in biochemical markers of bone turnover and gonadotropin levels and their relationship among Chinese adult women. *Osteoporos Int.* 21: 275-85
- Zaidi M, Blair HC, Iqbal J, Zhu LL, Kumar TR, Zallone A, Sun L (2007). Proresorptive Actions of FSH and Bone Loss. *Ann N Y Acad Sci.* 1116: 376-82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PEKNO-Studienplan (gemäß Protokoll).....	10
Abbildung 2: Kupperman-Index.....	11
Abbildung 3: Aktivitäts-Index	11
Abbildung 4: Clearplan®-Fertilitätsmonitor mit Einmal-Teststäbchen.....	12
Abbildung 5: CONSORT-Diagramm Patientenkollektiv	16
Abbildung 6: a-b Exemplarische Zyklusgrafiken von Monitoraufzeichnungen.....	23
Abbildung 7: a-c Hormonverläufe von LH und E3G im Urin aus Zyklusmonitordaten mit Darstellung von Serum-Hormonwerten	25
Abbildung 8: Relative Zyklushäufigkeiten (%) für Gruppen 1 und 2	26
Abbildung 9: Serumwerte von ovulatorischen Zyklen mit normaler Lutealphase vs. verkürzter Lutealphase	34
Abbildung 10: Korrelation des Gesamt-Mittelwertes aller Lutealphasen-Indices einer Teilnehmerin mit dem Lutealphasen-Index eines sicher ovulatorischen Blutentnahme-Zyklus (n=54 BE-Zyklen).....	36
Abbildung 11: Lutealphasen-Index unter Berücksichtigung sukzessiver Zyklusmuster	37
Abbildung 12: Korrelation des Mittelwertes aus 2 Lutealphasen-Indices vor nachfolgendem Blutentnahme-Zyklus mit CTX dieses nachfolgenden BE-Zyklus (n=29)	37
Abbildung 13: Knochendichte bei Aufnahme (QCT 1) und nach 2 Jahren (QCT 2)	40
Abbildung 14: Relative Knochendichte-Veränderung über 2 Jahre (BMD-Differenz=BMD2-BMD1)	40
Abbildung 15: Prozentuale Zyklushäufigkeiten für Verlaufs-Gruppen 1_1 u. 1_2 sowie Gruppen 1 u. 2 als Ergänzung zu Abbildung 8	44
Abbildung 16: Korrelation des relativen Anteils ovulatorischer Zyklen mit der relativen Knochendichte-Differenz über 2 Jahre (n=14)	46
Abbildung 17: Korrelation des Gesamt-Mittelwertes aus allen Lutealphasen-Indices jeder Teilnehmerin mit der relativen Knochendichte-Differenz des Verlaufs-Kollektivs (n=12)	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basislabor des Gesamtkollektivs bei Studienaufnahme	18
Tabelle 2: Ausgangs-Untersuchung der Knochendichte (QCT1).....	19
Tabelle 3: Allgemeine anamnestische Einflussfaktoren.....	21
Tabelle 4: Gynäkologische anamnestische Einflussfaktoren.....	22
Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Einteilung der Monitor-Zyklen.....	22
Tabelle 6: Relative Zyklushäufigkeiten und Zyklus-Charakteristika der Gruppen 1 und 2	26
Tabelle 7: Zyklus-Blutentnahmen(BEs): Absolute Fallzahlen und Häufigkeitsverteilung der Zyklusarten.	27
Tabelle 8: Zyklus-assoziierte Hormone und Knochenstoffwechselmarker verschiedener Zyklusarten für Gruppen 1 und 2.....	29
Tabelle 9: Zyklus-assoziierte Hormone und Knochenstoffwechselmarker unter Berücksichtigung der Ovulationsrate	31
Tabelle 10: Serumparameter nach Zyklus-Charakteristika	33
Tabelle 11: Unterschiede verschiedener Serumparameter in Bezug auf Zyklus-Charakteristika.....	33
Tabelle 12: Serumparamter nach sukzessiven Zyklusmustern für ovulatorische und anovulatorische Blutentnahme-Zyklen.....	35
Tabelle 13: Korrelation von Serumwerten aus allen ovulatorischen Blutentnahmen (n=75)	38
Tabelle 14: Knochendichte bei Studienbeginn und nach 2 Jahren	39
Tabelle 15: Allgemeine anamnestische Einflussfaktoren im Verlaufs-Kollektiv	42
Tabelle 16: Gynäkologische anamnestische Einflussfaktoren des Verlaufs-Kollektivs	43
Tabelle 17: Relative Zyklushäufigkeiten und -Charakteristika des Verlaufs-Kollektivs und der Gruppen 1 und 2 als Detail-Ergänzung zu Tabelle 6	44
Tabelle 18: Korrelation von relativen Zyklushäufigkeiten mit der relativen Knochendichte-Differenz des Verlaufs-Kollektivs	45
Tabelle 19: Literatur-Tabelle	86
Tabelle 20: Korrelation des Gesamt-Mittelwertes des Lutealphasen-Index mit dem Mittelwert aus allen auswertbaren Blutentnahme-Zyklen einer Teilnehmerin (ovulatorisch und anovulatorisch, n=46)	99

Tabelle 21: Korrelation des Mittelwertes aus 2 Lutealphasen-Indices vor nachfolgendem Blutentnahme-Zyklus mit den Serumwerten aus diesem nachfolgenden BE-Zyklus (ovulatorische und anovulatorische Zyklen, n=29).....	99
Tabelle 22: Korrelation von Mittelwerten jeder einzelnen Teilnehmerin aus Serumwerten aus allen auswertbaren Blutentnahme-Zyklen (ovulatorisch und anovulatorisch, n=52)	100
Tabelle 23: Korrelation von Mittelwerten jeder einzelnen Teilnehmerin aus Serumwerten aus ovulatorischen Blutentnahme-Zyklen (n=39).....	100
Tabelle 24: Korrelation von Serumwerten aus allen anovulatorischen Blutentnahmen (n=24)	101
Tabelle 25: Basislabor bei Studienaufnahme und Studienende des Verlaufs-Kollektivs.....	101
Tabelle 26: Cortisol basal verschiedener Zyklusarten für Gruppen 1 und 2	102
Tabelle 27: Cortisol basal unter Berücksichtigung der Ovulationsrate	102
Tabelle 28: Cortisol basal nach Zyklus-Charakteristika	102
Tabelle 29: Cortisol basal nach sukzessiven Zyklusmustern.....	102
Tabelle 30: Korrelationen von Cortisol basal mit anderen Serumparametern unter Berücksichtigung von Zyklus-Charakteristika und –Mustern.....	103

Abkürzungsverzeichnis

a Jahr

AP Alkalische Phosphatase

AU Arbeitsunfähigkeit

AUC Area Under the Curve

AWMF Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen
Fachgesellschaften

BAP Knochen(Bone)-spezifische Alkalische
Phosphatase

BE Blutentnahme

BMD Knochendichte

BMI Body-Mass-Index

BMP Bone Morphogenic Protein

BMU Basic Multicellular Unit

BWK Brustwirbelkörper

Ca-HA Calcium-Hydroxylapatit

CBF Core Binding Factor

cm³ Kubikzentimeter

CTX Knochenabbaumarker: Telozeptid
Kollagen Typ I (C-terminal)

d Tag

DAK Deutsche Angestellten Krankenkasse

DHEAS Dehydroepiandrosteron

dl Deziliter

DPA Dual photon absorptiometry

DXA Dual-energy X-ray absorptiometry

E1G Estron-1-Glucuronid

E3G Estron-3-Glucuronid

FMP Menopause, „final menstrual period“

FP Follikelphase

FSH Follikel-stimulierendes Hormon

g Gramm

GABA_A Gamma-Aminobuttersäure_A

GK Gesamtkollektiv

Gr. Gruppe

h Stunde

HT Hormontherapie

IE / IU Internationale Einheit / Unit

IGF Insulin Like Growth Factor

IL Interleukin

kg Kilogramm

KG Körpergewicht

Krea Kreatinin

kV Kilovolt

l Liter

LH Luteinisierendes Hormon

LP Lutealphase

LPR5 Lipoprotein-Rezeptor 5

LWS Lendenwirbelsäule

LWK	Lendenwirbelkörper	QCT	Quantitative Computertomographie
µl	Mikroliter	RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor-κB
mA	Milliampere	RANKL	RANK-Ligand
ml	Milliliter	SD	Schilddrüse
mmol	Millimol	SD±	Standardabweichung
mSv	Millisievert	SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
MW	Mittelwert	SPA	Single photon absorptiometry
ng	Nanogramm	SWAN	Study of Women´s Health Across the Nation
NTX	Knochenabbaumarker: Telozeptid Kollagen Typ I (N-terminal)	T ₃	Trijodthyronin
OC	Knochenaufbaumarker: Osteocalcin	TN	Teilnehmerin
OPG	Osteoprotegerin	TNF	Tumornekrosefaktor
OR	Odds Ratio	TRACP	Knochenabbaumarker: Tartrate-resistant acid phosphatase type 5b
PDG	Pregnanediol-Glucuronid	TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
pg	Picogramm	U	Units/Einheiten
PPAR	Peroxisome Proliferator Activated Receptor	vs.	versus
PTH	Parathormon	WHO	Weltgesundheitsorganisation
py	Packyears (Schachteln Zigaretten/d x Jahre)	WK	Wirbelkörper
		ZNS	Zentrales Nervensystem

Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei den Teilnehmerinnen der PEKNO-Studie bedanken, die durch ihr persönliches Engagement und ihre Flexibilität wesentlich zu einem bestmöglichen Studienablauf beigetragen haben. Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Dirk Müller und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Radiologie sowie der Klinischen Chemie für die gute Zusammenarbeit. Ein Dank auch an die Schwestern und Arzthelferinnen der Poliklinik für die hilfreiche Unterstützung des Studienablaufs.

Mein herzlicher Dank gilt Frau PD Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss, die mir das Thema dieser Arbeit zur Verfügung gestellt, kontinuierlich betreut und konstruktiv kritisiert hat. Ich konnte durch ihre Fachkompetenz nicht nur wissenschaftliches Arbeiten lernen, sondern erhielt bereichernde Anregungen, Impulse und Möglichkeiten für meine berufliche und persönliche Entwicklung. Die Zeit in der Arbeitsgruppe Gynäkologische Endokrinologie möchte ich nicht missen.

Ich danke auch meinem ehemaligen Chef, Herrn Dr. med. Benno Auer. Nicht zuletzt durch seine wohlwollenden Ratschläge und Impulse, das Medizinstudium zu beginnen, stehe ich heute an dieser Stelle. Meiner „Lehrärztin“ und Freundin, Frau Dr. med. Ute Lachner-Eitzenberger, danke ich von ganzem Herzen für die vielen feinen Begegnungen auf der Suche nach den möglichen Wegen.

Freunde, mit denen ich mich sehr verbunden fühle, haben mich auf meinem Weg begleitet und durch ihr Dasein bereichert. Ich danke ihnen allen für das stabilisierende Netz, das mich durch Höhen und Tiefen mit getragen hat. Ganz besonders danke ich Robert, der mir unter anderem durch etliche Probedrucke und Beratung bei den Feinheiten des Layouts vieles zugänglicher gemacht hat.

Zuletzt möchte ich aus tiefstem Herzen meiner Familie danken. Besonders meinen Eltern, die mich in meine Entwicklung haben gehen lassen und meinen Lebensweg auf verschiedenste Art und Weise unterstützen. Und ich danke auch Claudia und Andi, die mir sehr am Herzen liegen.