

Aus der Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie

Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. med. U. Wagner

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin

und Osteologie unter der Leitung von Prof. Dr. med. P. Hadji

Veränderungen der Messergebnisse der quantitativen Ultrasonometrie (QUS) am
Os Calcaneus im Verlaufe der Stillzeit

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

Dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Charlotte Sabine Fischer (geb. Mehlhorn)

aus Hofheim / Taunus

Marburg, 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 5. Mai 2017

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. med. Peyman Hadji

Koreferent: Prof. Dr. med. Dr. phil. Peter Herbert Kann

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Osteoporose.....	1
1.1.1 Definition der Osteoporose.....	3
1.1.2 WHO-Definition der Osteoporose.....	3
1.1.3 Maximale Knochenmasse (peak bone mass)	4
1.1.4 Einfluss und Risikofaktoren für spätere osteoporotische Frakturen	5
1.1.5 Physiologie und Aufbau des Menschlichen Skeletts.....	11
1.2 Knochenstoffwechsel und Regulation des Umbaus	13
1.2.1 Sexualsteroid.....	14
1.2.2 Parathormon (PTH)	15
1.2.3 Calcitonin	15
1.2.4 Vitamin D	15
1.2.5 Glucocorticoide.....	16
1.2.6 Schilddrüsenhormone	16
1.2.7 Somatotropin (Wachstumshormon)	16
1.3 Knochenstoffwechsel in Schwangerschaft und Stillzeit.....	17
2. Zielsetzung	23
3. Material und Methoden	24
3.1 Kollektiv	24
3.2 Knochendichtemessung	25
3.2.1 Messgerät	25
3.2.2 Technik.....	25
4. Statistik	28
5. Ergebnisse	29
5.1 Definition der Stillgruppen	30
5.2 Stillen und Alter.....	34
5.3 Stillen und BMI	36
5.4 Stillen und Verlauf der QUS- Parameter.....	38
5.5 Verlauf QUS-Parameter nach möglichen Einflussgrößen	40
5.5.1 Calciumeinnahme	40
5.5.2 Raucherstatus	41
5.5.3 Allergien	42
5.5.4 Cortison.....	42
5.5.5 Sport, Kinderwunschbehandlung, Knochenbruch.....	42

6. Diskussion.....	44
7. Zusammenfassung Deutsch.....	49
8. Summary English	51
9. Literaturverzeichnis	53
10. Abkürzungsverzeichnis	70
11. Tabellarischer Lebenslauf.....	71
12. Verzeichnis der akademischen Lehrer	73
13. Danksagung	74
14. Ehrenwörtliche Erklärung	75

Für Anna und Lea, die mir alles sind

1. Einleitung

Osteoporose ist einer der häufigsten Erkrankungen der westlichen Welt. Es ist eine Diagnose, die häufig durch den postmenopausalen Östrogenmangel, insbesondere Frauen nach den Wechseljahren betrifft. Es gibt jedoch eine kleine Gruppe von Frauen, die in der Schwangerschaft oder Stillzeit an dieser Erkrankung leiden. Oft wird die Erkrankung nicht erkannt, das Hauptsymptom, Rückenschmerzen, werden als schwangerschaftsspezifische- oder haltungsbedingte Symptomatik abgetan.

Da die reproduktive Phase einer Frau in die Phase der höchsten Knochendichte fällt, besteht theoretisch die Möglichkeit, dass der Calciumverlust der Mutter in Schwangerschaft und Stillzeit eine erhöhte Anfälligkeit für spätere osteoporotische Frakturen bedingen könnte.

1.1 Osteoporose

Osteoporose ist eine der 10 am häufigsten vorkommenden Erkrankungen. Man findet sie vorwiegend bei postmenopausalen Frauen aufgrund des physiologischen Östrogenmangels. Die Prävalenz dieser Erkrankungen wird laut BEST-Studie (Hadji 2013; Bone Evaluation Study) für das Jahr 2009 mit 14% aller gesetzlich Versicherten über 50 Jahren angegeben, mit einer höheren Prävalenz für Frauen (24%) als für Männer (6%). Hochgerechnet auf Deutschland ergeben sich 6,3 Mio. Betroffene für das Jahr 2009, davon 5,2 % Frauen und 1,1 Mio. Männer. Daraus ergibt sich, dass jede 4. Frau und jeder 17. Mann über 50 Jahren an Osteoporose erkrankt ist (Hadji et al. 2013).

Die Inzidenz (erste Arzneimittelverordnung oder Osteoporose-Diagnose) wurde mit 885.000 geschätzt.

Über die Hälfte der Betroffenen erleidet laut BEST-Studie innerhalb von 4 Jahren mindestens eine Fraktur. Zu diesen Daten kommen noch die unbehandelten und nicht diagnostizierten Fälle dazu.

Bei Frauen tritt die Erkrankung meist früher auf, als bei Männern. Bedingt durch die höhere Lebenserwartung der Frauen müssen sie länger mit der Erkrankung leben (Hadji 2013).

Osteoporose verursacht typischerweise Frakturen der Wirbelsäule, der Hüfte, des Schenkelhalses oder des distalen Radius und geht mit einem massiven Verlust an Lebensqualität einher. Sie führt sowohl zu einer notwendigen, permanenten Langzeitpflege, sowie zu steigenden Kosten im Gesundheitswesen (Hadji 2013, Sambrook 2007).

Normalerweise bezieht sich die Diagnose und Therapie der Osteoporose auf postmenopausale Frauen, jedoch kann auch eine kleine Untergruppe junger, schwangerer Frauen gefunden werden, die an einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose leiden. Diese seltene, oft unerkannte, meist nicht entsprechend therapierte Erkrankung (Hellmeyer 2004, Ferrari 2012, Iwamoto 2012) macht sich in einem Bild mit starken Schmerzen seitens der Wirbelkörperfrakturen bemerkbar, die es der Mutter oft nicht mehr ermöglicht das Neugeborene zu versorgen (Campos-Obando 2014, Hellmeyer 2004).

Diese Patientinnen weisen zumeist nicht die, für die postmenopausale Osteoporose typischen, Risikofaktoren auf (Hellmeyer 2004). Der Pathomechanismus dieser Erkrankung ist bisher unbekannt.

Eine mögliche Erklärung kann in dem steigenden Bedarf an Calcium gesehen werden, den das Kind in der Schwangerschaft entwickelt.

Um diesem wachsenden Calciumbedarf des kindlichen Skeletts während Schwangerschaft und Stillzeit zu begegnen, werden signifikante Veränderungen im mütterlichen Calciumstoffwechsel nötig. Ein ausgereiftes Neugeborenes enthält ca. 30g Calcium. Die Hypercalcurie der Schwangeren ist ein Zeichen der erhöhten Calcium Mobilisation (Sowers 1996). Die Vitamin D3 Konzentration bei der Mutter steigt im Verlauf der Schwangerschaft an und ist im Wesentlichen für die intestinale Resorption von Calcium verantwortlich, wobei das Vitamin D3 durch Leber und Niere in seine biologisch aktive Form 1,25(OH)₂-D₃ umgewandelt wird. Gesteuert werden die Mechanismen durch den Anstieg der Steroidhormone (Hellmeyer 2004).

Geht man davon aus, dass die maximale Knochendichte einer Frau in die Zeit der reproduktiven Phase fällt und dass die Peak-Bone-Mass als Vorhersagefaktor für spätere osteoporotische Frakturen dienen kann, könnte man theoretisch davon ausgehen, dass

eine Reduktion der Knochenmasse durch Schwangerschaft und Stillzeit einen Nachteil für die Knochendichte im späteren Leben einer Frau ergibt.

Die Identifikation von Faktoren, die die Knochendichte in der Stillzeit beeinflussen, kann einen wertvollen Beitrag zur Beratung der Patientinnen bezüglich ihres Osteoporose-Risikos leisten.

1.1.1 Definition der Osteoporose

Die Osteoporose ist eine systemische Skelettkrankheit, die gekennzeichnet ist zum einen durch eine niedrige Knochenmasse, die sich aus einem vorausgegangenem, übermäßigen Knochenmasseverlust ergibt und zum anderen durch die daraus resultierende, zunehmende Zerstörung der Knochenstruktur (Mikroarchitektur). Die Folge ist eine erhöhte Knochenbrüchigkeit und eine Zunahme der Frakturrate (DVO Leitlinie 2014).

Aus dieser Definition ergeben sich die 3 wesentlichen Pfeiler, die für die Diagnose entscheidend sind:

Die Knochenmasse als Maß für die Quantität.

Die Knochenstruktur als Maß für die Qualität des Knochens.

Der Knochenmasseverlust als Ausdruck für die Dynamik, die diesem Prozess zugrunde liegt.

1.1.2 WHO-Definition der Osteoporose

Die Weltgesundheitsorganisation WHO reduziert ihre Definition der Osteoporose auf die, mittels DXA messbare Knochendichte.

Diagnosekriterien sind:

1.) der T-Score. Darunter versteht man die Abweichung der Knochendichte (BMD) eines Patienten von der mittleren Knochendichte eines jungen (ca. 20- bis 30-jährigen) gesunden, gleichgeschlechtlichen Kollektivs, gemessen in Standardabweichungen (SD).

2.) der Z-Score. Darunter versteht man die Abweichung der Knochendichte (BMD) eines Patienten von der mittleren Knochendichte eines gleich alten, gesunden, gleichgeschlechtlichen Kollektivs, gemessen in Standardabweichungen (SD).

WHO- Diagnosekriterien der Osteoporose:

Normale Knochendichte	T-Score	> -1.0 SD
Osteopenie	T-Score	< -1.0 SD und > -2.5 SD
Osteoporose	T-Score	<= 2.5 SD
Schwere, manifeste Osteoporose	T-Score	<=-2,5 SD mit Fraktur.

Diese Definition stellt eine Einteilung der Schweregrade zwischen Osteopenie bis manifeste Osteoporose dar. Abhängig sind die T- und Z-Scores von einem standardisierten Referenzkollektiv (Binkley 2005).

Entscheidend für die Praxis ist jedoch das Maß, in dem eine Osteoporose durch Schmerzen, Frakturen und Funktionseinschränkungen klinisch in Erscheinung tritt.

Um die Diagnose, Therapie und Prävention der Osteoporose zu verbessern, erstellte die DVO (Dachverband der Deutschsprachigen Osteologischen Gesellschaft) 2014 eine neue S3 Leitlinie. Sie dient hauptsächlich dem Abschätzen des Risikos in den nächsten 10 Jahren eine Fraktur zu erleiden, in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Risikofaktoren und den darauf basierenden Empfehlungen für Diagnostik und Therapie (DVO 2014)

1.1.3 Maximale Knochenmasse (peak bone mass)

Die für einen Menschen maximal erreichbare Knochenmasse (peak-bone-mass) wird zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr erreicht. Danach folgt eine Phase des ausgeglichenen Stoffwechsels, gefolgt von dem (postmenopausalen) BMD-Verlust. Bei Frauen geht durchschnittlich 1% an Knochenmasse pro Jahr verloren (Bartl 2004). Durch den zunehmenden Östrogenverlust der postmenopausalen Frau kann der Knochendichteverlust bis auf 4% jährlich ansteigen.

Wie groß das Risiko an Osteoporose zu erkranken ist, hängt u.a. von der maximal erreichten Knochenmasse, wie auch vom Grad des Knochenabbaus im Erwachsenenalter ab. Es gibt weitere Einflussfaktoren auf die Knochendichte.

1.1.4 Einfluss und Risikofaktoren für spätere osteoporotische Frakturen

Alter

Die maximale Knochendichte wird zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr erreicht. Während bei der Frau der Knochenschwund, Östrogenmangel bedingt, schon nach Einsetzen der Menopause deutlich zunimmt, steigt beim Mann das Frakturrisiko nach dem 60. Lebensjahr deutlich an (DVO 2014), wobei für die verschiedenen Frakturlokalisationen die Altersbeziehungen z.T. unterschiedlich ausfallen (Icks 2008). Für Deutschland stehen Daten zur Inzidenz von Hüftfrakturen zur Verfügung, die für Männer und Frauen einen Anstieg der Inzidenz zwischen dem 50. + 90. Lebensjahr um das jeweils 2- bis 4-fache pro Dekade zeigen (DVO Leitlinie Osteoporose 2014, Icks 2008, Icks 2013).

Geschlecht

Die Östrogenproduktion der Frau schützt bis zum Einsetzen der Menopause den weiblichen Knochen weitestgehend vor Osteoporose. Sobald dieser schützende Effekt fehlt, steigt das Risiko einer Osteoporose und damit verbundener Frakturen kontinuierlich. Ab dem 60. Lebensjahr steigt die Wahrscheinlichkeit eine osteoporotische Fraktur zu erleiden im Vergleich zu gleichaltrigen Männern auf das Doppelte. Jährlich erleiden ca. 74.000 Frauen in Deutschland eine neue Wirbelkörperfraktur, das bedeutet 204 pro Tag oder alle 7 Minuten eine neue Wirbelkörperfraktur (EPOS-Studie 2006)

Body-Mass-Index (BMI)

Bis zu einem gewissen Maß korreliert ein hoher BMI (=Körpermassenindex) mit einem niedrigeren Osteoporose-Risiko (Gonnelli 2014). Patienten mit einem BMI > 25 haben ein niedrigeres Risiko, was sich aus dem höheren Spiegel von Östrogenmetaboliten im Fettgewebe erklären könnte.

Der BMI bewertet das Körpergewicht eines Menschen in Relation zu seiner Körpergröße. Er berechnet sich nach der Formel:

$$\text{BMI} = \text{Masse [kg]} / \text{Größe}^2 \text{ [m]}$$

Vorausgegangene Frakturen

Singuläre nichtvertebrale Frakturen sind nach dem 50. Lebensjahr als mäßiger, von Knochendichte und Alter unabhängiger Risikofaktor (1,9-fach) zu werten. (Chapurlat 2003, Colon-Emeric 2003, Nevitt 2005)

Im Gegensatz dazu nimmt die Frakturrate bei Männern und Frauen mit zunehmender Anzahl und Schwere von Wirbelkörperfrakturen kontinuierlich zu. So ist eine singuläre Wirbelkörperfraktur 1. Grades nach Genant (20-25% Höhenminderung) mit einem mäßigen (2,17-fach) Risiko auf osteoporotische Folgefrakturen behaftet (Johansson 2014), während eine oder mehrere Wirbelkörperfrakturen 2. und 3. Grades nach Genant (25-40% bzw. > 40% Höhenminderung) eine starke Risikosteigerung auf das 2- bis >10-fache ausmacht (Delmas 2003, Roux 2007, Cauley 2007)

Erbfaktoren

Es gibt verschiedene Polymorphismen z.B. des Östrogenrezeptors (Shearman 2004, Willing 1998, Albagha 2001), des Vitamin D Rezeptors (Garnero 2005) oder des Gens für Kollagen Typ I-alpha-1, die eine erhöhte Inzidenz für Osteoporose bedingen können.

Rasse

Afro-Amerikanische Frauen haben ein geringeres Risiko eine Schenkelhalsfraktur zu erleiden, als kaukasische Frauen (Barrett-Connor 2005, Cauley 2005). Ein geringerer Knochenabbau nach der Menopause und eine höhere peak-bone mass scheinen hierfür ursächlich zu sein (Cauley 2005, Gilsanz 1991, Meier 1992).

Endokrinologische Faktoren

Einige endokrinologische Erkrankungen können einen deutlichen Einfluss auf das Frakturrisiko haben.

Laut DVO S3-Leitlinie 2014 sind dies:

Cushing Syndrom

Ein Cushing Syndrom ist bei Frauen und Männern mit einem mutmaßlich starken und vermutlich teilweise von der Knochendichte unabhängigen Risiko für Frakturen verbunden (Vestergaard 2002, Chiodini 2008, Dekkers 2013). Das Risiko ist vermutlich nach einer operativen Sanierung reversibel.

Hyperthyreose

Eine Hyperthyreose ist bei Frauen und Männern mit einem deutlich erhöhten Risiko für periphere- und Wirbelkörper Frakturen verbunden. Ob dieses Risiko nach Therapie-Anpassung mit L-Thyroxin reversibel ist, ist nicht explizit gezeigt, aber anzunehmen. (Vestegaard 2003, Kim 2006, Morris 2007)

Diabetes mellitus Typ I und Typ 2

Ein Diabetes mellitus Typ I ist bei Frauen und Männern mit einem 3-6-fach erhöhten relativen Risiko für periphere Frakturen verbunden, für Hüftfrakturen mit einem 2,5-fachen Risiko bei Männern und mit einem 3,5-fachen Risiko für Frauen im Vergleich zu der nicht-diabetischen Bevölkerung (Schwartz 2001, Vestegaard 2006, Miao 2005, Hothevsall 2014).

Auch ein Diabetes mellitus Typ 2 ist mit einem 1,5-fach mäßig erhöhten Risiko für eine proximale Frakturrate verbunden (DVO-Leitlinie 2014).

Primärer Hyperparathyreoidismus

Die Studienlage beim primären Hyperparatyreoidismus ist inkonsistent. Einige Studien geben ein relatives Frakturrisiko von 1,5 -3-fach an (Khosla 2002, De Geronimo 2006 Vignali 2009), während andere Studien keine Erhöhung des Risikos für Frakturen beschreiben (Nordenstrom 2002)

Andere Erkrankungen

Auch Erkrankungen aus dem immunologisch/ rheumatischen Formenkreis, nephrologische Erkrankungen, Malabsorptionssyndrome, gastroenterologische Erkrankungen sowie hämatologische Erkrankungen können sich auf die Knochendichte auswirken.

Laut DVO S-III Leitlinie 2014 sind dies:

Rheumatoide Arthritis

Sie geht mit einem ca. 1,4-fachen Risiko für alle osteoporotischen Frakturen einher (Baskan 2007, Orstavik 2004, Kim 2010).

BII- Magenresektion

Eine BII- Magenresektion oder Gastrektomie mit einem mutmaßlich stark erhöhten Risikofaktor von 3 (Lim 2007, Nevitt 2005)

Herzinsuffizienz

Eine Herzinsuffizienz zeigte sich in 4 Studien mit einem mäßig bis stark erhöhten Risikofaktor für alle Frakturen (Sennerby 2009, Carbone 2010, Majumdar 2012, van Diepen 2008)

Lebensführung

Sportliche Aktivität, Medikamente (z.B. Heparin, Glukokortikoide, Antiepileptika) niedriges Körpergewicht, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, Kaffee, Fehlernährung (z.B. zu geringe Zufuhr von kalziumhaltigen Nahrungsmitteln) auch zu geringe Sonnenexposition wirken sich auf den Knochenstoffwechsel aus.

Untergewicht mit einem BMI von < 20 geht mit einem 2-fach erhöhten Risiko für Frakturen einher (DVO-Leitlinie 2014, Margolis 2000, Joakimsen 1998, Bachrach-Lindstorm 2000), ein erhöhter BMI schützt jedoch im Umkehrschluss nicht generell vor Frakturen (DVO-Leitlinie 2014, Beck 2009, Laslett 2011, Compston 2011)

Nikotin ist bei Frauen und Männern ein mäßiger Risikofaktor für Frakturen (Risiko ca. 1,2- 1,8-fach), nach Meinung der DVO ist die Abhängigkeit von der Zahl der gerauchten Zigaretten noch unzureichend untersucht (DVO-Leitlinien)

Hoher Alkoholkonsum stellt einen Risikofaktor für Osteoporose dar. Neben der Hemmung der Osteoblasten wird der Parathormonspiegel durch Alkohol erhöht, durch die alkoholtoxische Schädigung und die, meist durch Mangel- und Fehlernährung bedingte

verminderte Aufnahme von Calcium und Vitamin D kommt es zu einer indirekten Knochenmassereduktion (Ziller, V. 2004).

Laut DVO-Leitlinie 2014 gibt es bei verschiedenen Medikamenten eine unterschiedlich starke Risikoerhöhung für die Entstehung einer Osteoporose.

Medikamente

Aromatasehemmern mit einer Risikoerhöhung von 1,5 für alle Frakturen zu rechnen, die Interaktion mit anderen Risikofaktoren jedoch nicht ausreichend untersucht (Hadjji et al. 2008).

Glucocorticoide

Das Ausmaß des Frakturrisikos ist bei oraler Gabe abhängig von der von Glucocorticoid-Dosis. Eine niedrige orale Glucocorticoiddosis bis 2,5 mg Prednisolon-Äquivalent zeigt ein adjustiertes Frakturrisiko für vertebrale Frakturen von 1,55, eine Dosis von 2,5-7,5 mg Prednisolon-Äquivalent ein relatives adjustiertes Frakturrisiko von 2,59 für vertebrale Frakturen und eine Dosis von 7,5 mg und mehr ein adjustiertes Frakturrisiko von 5,18 für vertebrale Frakturen. Bei Glucocorticoiden, die zur Substitution bei Hypochrtisolismus (z.B. Morbus Addison) gegeben werden, wird kein erhöhtes Frakturrisiko beobachtet (Staa et al. 2000).

Antidepressiva

Die Einnahme von Antidepressiva ist bei beiden Geschlechtern mit einem erhöhten Frakturrisiko auf 1,5 mäßig erhöht (Hubbard et al. 2003).

Protonenpumpenhemmer

Eine mäßige Risikoerhöhung von 1,1-1,9 konnte für Frakturen nachgewiesen werden, wobei die Kausalität unklar ist (Yang et al. 2006; Pouwels et al. 2011).

Schleifendiuretika

Unter Einnahme dieser Substanzgruppe kommt es zu einer mäßigen Zunahme auf 1,4, des Frakturrisikos (Solomon et al. 2011; Berry et al. 2013).

Zu nennen sind noch Medikamente, die durch eine Erhöhung des Sturzrisikos eine erhöhte Frakturrate mit sich bringen können. Sedativa, Orthostase auslösende Medikamente und Neuroleptika sind bei beiden Geschlechtern mit einer Risikoerhöhung auf 1,5 erhöht. Benzodiazepine mit 1,25-fachem Risiko stellen eine leichte Erhöhung des Frakturrisikos dar (Cumming et al. 2003; Kallin et al. 2004).

1.1.5 Physiologie und Aufbau des Menschlichen Skeletts

Das menschliche Skelett besteht aus über 200 einzelnen Knochen.

Es bildet zusammen mit Bändern, Sehnen und Gelenken einen schützenden Rahmen für die inneren Organe und verleiht dem Menschen als Stützorgan Gestalt.

Bei einem erwachsenen Menschen macht das knöcherne Skelett ca. 15% des Körpergewichts aus und wiegt ca. 10 Kg (Dören 1997, Bartl 2008).

80% der Knochenmasse entfallen auf die Kortikalis, auch Kompakta genannt, 20% auf die Spongiosa (den trabekulären Teil des Knochens; Ziller, V. 2004).

Der Knochen ist ein wichtiger Speicher für Mineralstoffe, besonders für das, für den Stoffwechsel essentielle, Kalzium.

Zur Zeit der Geburt verfügt der Mensch über einen Kalziumspeicher von ca. 25g und steigt bis zum Erwachsenenalter auf ca. 1-1,3 Kg an (Dören 1997). Davon sind ca. 99% als Hydroxylapatit im Knochen eingebaut und nur ca. 1% in den Körperflüssigkeiten gelöst (Lippert 2003).

Der Knochen dient für 50% des Magnesiums und 85% des Phosphats als Speicher.

Um die Leichtbaukonstruktion des Knochens zu gewährleisten (Maximum an mechanischer Stabilität bei einem Minimum an Gewicht), bestehen lediglich 20% des Skelettvolumens aus mineralisiertem Knochen, während 80% auf die Hohlräume des Knochenmarks entfallen (Ringe 1997).

Das mineralisierte Knochenmaterial wird zu 50% aus organischen Materialien und zu je 25% aus organischer Grundsubstanz (Matrix) und Wasser gebildet (Bartl 2008).

Von außen nach innen besteht der Knochen im Wesentlichen aus 5 Schichten (Bartl 2008, Lippert 2003):

- a) Periost
- b) Substantia Corticalis (Kompakta)
- c) Substantia Spongiosa (trabekulärer Knochen)
- d) Endost
- e) rotes hämatopoetisches und gelbes Knochenmark

Das Periost umgibt den Knochen, gefolgt von der Kompakta, die ca. 80% der Knochenmasse ausmacht. In ihrem Inneren füllt die Substantia Spongiosa das Hohlraumssystem aus.

Die Substantia Spongiosa besteht aus Knochenbälkchen, die sich als sogenannte Hauptspannungs- oder Trajektionslinien entlang der größten Kraft- und Druckwirkung ausrichten (Bartl 2008, Lippert 2003).

Mikroskopisch besteht der Knochen aus verschiedenen Zellen:

- a) Osteoblasten
- b) Osteoklasten
- c) Osteozyten
- d) mineralischer Extrazellulärmatrix.

Die Extrazellulärmatrix besteht zum größten Teil aus Kollagenfibrillen (85-90% Kollagen Typ I) sowie aus Hydroxylapatit Kristallen und verschiedenen Proteoglykanen und Glykoproteinen, wie Osteocalcin, Osteonektin, Osteopontin, Fibronektin, Magnesium Fluorid und Carbonat (Dören 1997, Bartl 2008).

Die OSTEOBLASTEN haben eine zentrale Bedeutung bei der Regulation von Knochen An- und Abbauvorgängen. Sie sind die Knochenbildner und verantwortlich für die Synthese von Kollagen Typ I, Osteonektin, Osteocalcin, Bone Morphogenic Protein. Sie regeln die Mineralisation und die Regulierung des Osteoklastenhaushaltes.

Unter anderem werden sie stimuliert durch das Wachstumshormon STH und Insulin like growth factor-1 (IGF-1) (Dören 1997, Bartl 2008).

Die OSTEOKLASTEN dienen dem Knochenabbau. Es sind amöboid bewegliche, 30-100µm große, viel kernige Zellen, die den Knochen enzymatisch abbauen und ihn pinozytotisch aufnehmen. Um den Knochenabbau, den ein Osteoklast bewerkstelligt, auszugleichen, werden ca. 100 Osteoblasten benötigt.

Die OSTEOZYTEN sind die zahlreichsten Knochenzellen und haben mit ca. 10 Jahren die längste Lebensdauer (Lüllmann-Rauch 2003). Sie entwickeln sich aus Osteoklasten und sind über lange Zellausläufer in Verbindung zu anderen Osteozyten und Osteoblasten. Sie übernehmen unter anderem regulatorische Aufgaben der Calciumhomöostase.

Der Knochen ist kein statisches Organ, sondern wird lebenslang kontinuierlich umgebaut. Bei einer durchschnittlichen Umbaurate von 4-10% pro Jahr, wird das gesamte Skelett des Erwachsenen innerhalb von 10 Jahren erneuert (Hadji 2002), wobei die Substantia Spongiosa mit einer Umbaurate von ca. 25% deutlich höher liegt, als die der Kompakta mit 2,5-4% (Bartl 2008, Lüllmann-Rauch 2003).

Dieses Remodeling des Knochens dient der Reparatur von Mikro- und Makrofrakturen, der funktionellen Anpassung an die Bedürfnisse der jeweiligen Lebenssituation, der Vorbeugung gegen Materialermüdung sowie dem Erhalt der Calciumhomöostase.

1.2 Knochenstoffwechsel und Regulation des Umbaus

Der lebenslange Auf- und Abbau des Knochens dient der ständigen Anpassung an die Lebensumstände, die Muskelaktivität und Belastung, sowie der Calciumhomöostase. Er wird durch verschiedene systemische und lokale Faktoren gesteuert.

Die wichtigsten Hormone des Knochenstoffwechsels sind:

- Sexualsteroid
- Parathormon (PTH)
- Calcitonin
- Glucocorticoide
- Schilddrüsenhormone
- Somatotropin (Wachstumshormon)

Neben den Hormonen braucht der Körper zur Calciumresorption und dem Kollagenstoffwechsel vornehmlich: Vitamin D, A, B6, B12, C und K (Bartl 2008).

Während das Knochenwachstum des jungen Menschen von Faktoren wie: genetischer Veranlagung, mechanischen Reizen (Bewegung), dem Calcium- und Vitamin D Stoffwechsel, sowie den Hormonen STH und den Schilddrüsenhormonen gesteuert wird, setzt mit der Pubertät der Einfluss der Sexualsteroiden auf den Knochenstoffwechsel ein. Bei der Frau übernehmen die Östrogene die Hauptwirkung, beim Mann die Testosterone.

1.2.1 Sexualsteroiden

Sowohl Estradiol wie auch Testosterone haben einen vielfältigen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel, den Calciumstoffwechsel und die Muskeln.

Die Sexualsteroiden haben über Rezeptoren eine direkte Wirkung auf die Stimulation der Osteoblasten und die Hemmung der Osteoklasten, sowie indirekt eine Wirkung auf die Produktion von Zytokinen und anderen Mediatoren (z.B. IGF-1, IL-1, IL-6, TNF, Neuropeptid Y, ZGF- β , Leptin) (Hadjji 2006, Dören 1997). An der Niere bewirkt Estradiol eine Steigerung des Enzyms 25-OH-D₃ Hydroxylase und dadurch eine Steigerung des Calcitriols (aktives Vitamin D), das wiederum zu einer Zunahme der Calciumresorption führt (Dören 1997).

Ein Mangel an Estrogen führt zu einer Erhöhung des „bone remodelling cycle“ (high turnover Situation) am Knochen. Über einen erhöhten Calciumausstrom kommt es zu einer Erhöhung des Serumcalciumspiegels und darüber zu einer Erniedrigung der Parathormonausschüttung. Diese wiederum senkt die Vitamin D Synthese und hat eine gesteigerte renale Calciumscheidung zur Folge. Zusammen mit der Verminderung der Calcitoninsekretion bei Estrogenmangel ergibt sich insgesamt die Situation einer negativen Calciumbilanz mit Auswirkung auf die Knochenmasse. In Studien konnte gezeigt werden, dass es unter einer Therapie mit Estrogen und Progesteron zu einer Frequenzverminderung des remodelling-cycle kommt und die Inzidenz für Frakturen deutlich herabgesenkt werden kann (Bartl 2008).

Ebenso konnte in Studien gezeigt werden, dass Estrogenmangel (wie er z.B. in der Postmenopause physiologisch ist), einen negativer Effekt auf das calciumregulierende System hat und über eine Abnahme von Interleukin 6 zu einer Aktivierung von Osteoklasten führt, mit der Folge eines gesteigerten Knochenabbaus (Vogel 2006). Über eine Verminderung der Calcitoninsekretion bei Estrogenmangel kommt es am Darm zu einer verminderten Calciumresorption und an der Niere zu einer erhöhten Calciumausscheidung (Dören 1007, Bartl 2008)

1.2.2 Parathormon (PTH)

Das Parathormon wird in den Epithelkörperchen der Nebenniere gebildet. Es steuert die Calciumkonzentration im Plasma. Über eine G-Protein gesteuerte Kaskade bewirkt es einen Anstieg des intrazellulären Calciums. Am Knochen führt es zu einer Aktivierung der Osteoblasten. Aus der Knochenmatrix werden Calcium, Phosphat und Hydroxiprolin freigesetzt. An der Niere wird die Calciumresorption erhöht, ebenso wirkt PTH über eine Erhöhung der Calcitriolsynthese (in der Niere) indirekt auf den Darm, da hier ebenfalls die Calciumresorption gesteigert wird (Bartl 2008, Dören 1997, Lüllamann-Rauch 2003).

1.2.3 Calcitonin

Calcitonin wird in den C-Zellen der Schilddrüse und den endokrinen Zellen des Verdauungstraktes gebildet. Es bewirkt eine Hemmung der Osteoklasten und darüber eine Hemmung des Knochenabbaus. Unter der Wirkung von Calcitonin kommt es zu einer Absenkung der Calciumkonzentration im Serum.

1.2.4 Vitamin D

Vitamin D wird zu 40% aus der Nahrung aufgenommen und zu 60% von UV-Strahlen des Sonnenlichts in der Haut aus 7-Dehydrocholesterin gebildet, wodurch Vitamin D₃ entsteht (Cholecalciferol). In der Leber wird Cholecalciferol zu 25-Hydroxycholecalciferol umgebaut und weiter in der Niere zu dem biologisch aktiven Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin D₃). Das Calcitriol bewirkt eine aktive Calciumresorption aus dem Dünndarm und eine PTH-unabhängige Calciumrückresorption in

der Niere. Über die Aktivierung des Calciumstoffwechsels, sowie die Stimulation der Weiterentwicklung der Osteoblasten am Knochen, nimmt Vitamin D direkten Einfluss auf den Knochenstoffwechsel (Bartl 2008).

1.2.5 Glucocorticoide

Glucocorticoide werden in der Nebennierenrinde gebildet. Am Knoche führen sie zu einer Stimulation der Osteoklasten und einer Hemmung der Osteoblasten, ebenso wie zu einer verringerten Calciumresorption aus dem Darm (Bartl 2008).

1.2.6 Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormone T3 und T4 bewirken bei physiologischen Spiegeln über eine Steigerung der Somatotropinsekretion an der Hypophyse zu einer Aktivierung des Knochenstoffwechsels. Eine Überproduktion (Hyperthyreose) bewirkt jedoch über einen erhöhten Knochenumbau und eine erhöhte Calcium Ausscheidung eine negative Knochenbilanz (Renz-Polster 2006, Lippert 2003).

1.2.7 Somatotropin (Wachstumshormon)

Somatotropin ist ein im Hypophysenvorderlappen gebildetes Hormon. Es ist entscheidend für das Wachstum von Muskeln, Knochen, Knorpeln und Organen. Bei Kindern und Jugendlichen entscheidet es über den Verschluss noch offener Epiphysenfugen und damit über das Längenwachstum.

Bis ins Alter kann eine Überproduktion von Somatotropin zu einem Anbau an den Akren des Knochens führen. Es kommt dann zur sogenannten Akromegalie (Renz-Poster 2006, Lüllmann-Rauch 2003).

Da in unserer Untersuchung die Veränderung der Messergebnisse der quantitativen Ultrasonometrie (QUS) am Os Calcaneus im Verlauf der Stillzeit untersucht wurde, soll hier besonders auf die Veränderung des Knochenstoffwechsels in der Stillzeit eingegangen werden.

1.3 Knochenstoffwechsel in Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Im Verlauf der Schwangerschaft werden ca. 30g Kalzium von der Mutter zum Kind transferiert. Wäre der mütterliche Knochen die einzige verfügbare Kalziumquelle, würde das mütterliche Skelett pro Schwangerschaft ungefähr 3% (30g/1000g) der Gesamtknochenmasse verlieren (Hellmeyer 2004, Sowers 1996).

Verschiedene Veränderungen im mütterlichen Stoffwechsel führen dazu die notwendigen Adaptationsmechanismen an den erhöhten Calciumbedarf zu bewerkstelligen: die gesteigerte intestinale Resorption des Nahrungs- Calciums aus dem Darm, die gesteigerte Mobilisation aus dem mütterlichen Skelett und die renale Rückresorption. Gesteuert wird der Calciumhaushalt durch Parathormon (PTH), Calcitonin und Vitamin D3. Der gesteigerte Calcium Bedarf des Feten wird über den Calciumhaushalt der Mutter angepasst. Das nicht plazentagängige PTH wirkt auf die Calcium-Reabsorption, gleichzeitig wird die Konversion von 25(OH)-D3 zu 1,25(OH)2-D3 in der Niere stimuliert (Hellmeyer 2004), so dass die gastrointestinale Calcium-Resorption gesteigert wird. Die Stimulation der Osteoklastenaktivität erhöht die Calciumkonzentration im mütterlichen Serum wodurch die PTH-Sekretion reduziert wird und als Folge sich der mütterliche Calcium-Serum Spiegel im Blut wieder normalisiert. (Hellmeyer 2004) Die Konzentration des Vitamin D3 steigt im Lauf der Schwangerschaft an und wird durch Leber und Niere in seine biologisch aktive Form 1,25(OH)2-D3 umgewandelt. Die aktive Form des Vitamin D3 ist im Wesentlichen für die intestinale Resorption von Calcium und den Transport des Calciums zum Feten verantwortlich.

Die Resorption des Calciums aus dem Darm steigt von ca. 33-36% im nichtschwangeren Zustand, auf 50-56% im 2. Trimester und auf 54-62% im 3. Trimester an (Kalkwarf 2002, Cross 1995, Ritchie 1998). Geht man von einer durchschnittlichen Calciumaufnahme von 1g/Tag aus, würde das eine gesteigerte Absorption von 185mg/Tag im dritte Trimester ausmachen, was dem kindlichen Bedarf in etwa gleichkommt (Kalkwarf 2002)

Die verschiedenen Anpassungsmechanismen werden im Wesentlichen durch den Anstieg der Steroidhormone (Östrogene, Progesteron und Androgene) gesteuert (Hellmeyer 2004) und reichen im Normalfall aus, um den gesteigerten Bedarf zur Mineralisation des kindlichen Skeletts zu decken.

Stillzeit

Im Anschluss an die Schwangerschaft bedeutet die Stillzeit eine erneute Umstellung der physischen und hormonellen Situation der Mutter (Ziller, V. 2004).

Die Brustdrüse wird in der Schwangerschaft durch die Wirkung von Estradiol zum Wachstum angeregt. Progesteron bewirkt die Ausdifferenzierung des Drüsensystems, das jedoch, durch eine gleichzeitige Hemmung der sekretorischen Aktivität des alveolären Epithels, in eine Funktionsruhe während der Schwangerschaft versetzt wird. Für die Laktogenese ist das Hormon Prolaktin bestimmend. Es ist ein, den Wachstumshormonen HCG und HPL verwandtes Hormon, das in der Hypophyse gebildet wird und dessen Höhe von der Häufigkeit des Anlegens abhängt. Mit der Geburt und dem Ablösen der Placenta kommt es im mütterlichen Blut, das seine höchsten Konzentrationen an Estradiol, Progesteron und Prolaktin kurz vor der Geburt erreicht hat, zu einem raschen, fast völligen Abfall von Estradiol und Progesteron. Die Serumspiegel von Prolaktin bleiben gleich. Dieser plötzliche Abfall des Progesterons gegenüber den anhaltend hohen Werten des Prolaktins sind für die Induktion der Laktogenese verantwortlich (Hadji 2002).

Durch das Saugen des Kindes an der Brust wird die Prolaktinsekretion auf einem hohen Level gehalten und regt darüber die Milchproduktion im lobuloalveolären System an. Diese physiologische Hyperprolaktinämie hemmt in der Hypophyse die Bildung des luteinisierenden Hormons und führt im Normalfall zu einer Stillamenorrhoe. Stillt die Mutter ihr Neugeborenes nicht, so sinken die Prolaktinwerte innerhalb von 3-4 Wochen auf Normalwerte, die ovarielle Suppression wird aufgehoben und die Menstruation setzt wieder ein.

Drei wesentliche Faktoren haben demnach Einfluss auf den mütterlichen Knochenstoffwechsel in der Laktationsphase: zum einen der fehlende anabole Einfluss des Öst-

rogens auf den Knochenstoffwechsel, zum anderen die Calciumresorption aus dem mütterlichen Knochen zum Zweck der Milchbildung und die gesteigerte renale Rückresorption von Calcium (Kalkwarf 1995).

In der Stillzeit werden über die Muttermilch täglich 250-350 mg Calcium von der Mutter zum Neugeborenen übertragen (Prentice 1997). Das heißt, dass während einer Stillzeit von 3 Monaten 25-30g Calcium übertragen werden. Das stellt 3% des mütterlichen Gesamtcalciums dar, bei einer Stillzeit von 6 Monaten sind es 6% (Olivieri 2004).

Während in der Schwangerschaft die ca. 30 g Calcium, die für die Ausbildung des kindlichen Skeletts benötigt werden, hauptsächlich durch die erhöhte Resorption aus dem Darm und nur zum Teil durch erhöhte renale Rückresorption und Mobilisation aus dem Knochen erfolgt, werden die 250-350mg Calcium pro Tag, die für die Milchproduktion erforderlich sind (Kovacs 1997, Prentice 1997), vorwiegend durch Mobilisation aus dem mütterlichen Knochen gewonnen. Die Calciumkonzentration der Muttermilch ist dabei unabhängig von der Calciumaufnahme der Mutter (Prentice 1997). Die Studie von Kalkwarf (Kalkwarf 1997) untersuchte verschiedene Calciumsupplementierungen und fand keine Unterschiede in dem resultierenden Calciumgehalt der Muttermilch.

Anders als in der Schwangerschaft ist die Calciumabsorption aus dem Darm in der Stillzeit nicht erhöht (Ritchie 1998, Fairweather-Tait 1995)

Neben der erhöhten Stoffwechselaktivität am Knochen, spielt die gesteigerte renale Rückresorption eine große Rolle im Calcium-Stoffwechsel der Stillenden. Der hormonelle Auslöser für die gesteigerte Rückresorption ist unklar. Die Höhe der PTH Werte wird kontrovers diskutiert. So fand Kalkwarf 1999 erniedrigte PTH Spiegel und unveränderte 1,25 Dihydroxy Vitamin D Spiegel gegenüber nicht stillenden Frauen, während Greer et al. erhöhte Werte für PTH und 1,25 Dihydroxy Vitamin D bei stillenden Frauen fanden.

Eine besondere Rolle im Knochenstoffwechsel der Stillenden könnte das, dem PTH verwandte, Protein PTHrP spielen, das im Tierversuch in laktierendem Mammagewebe nachgewiesen wurde (Ratcliff 1992, Thiede 1988). Seine molekulare Struktur ist dem

PTH ähnlich und bindet ebenfalls an dessen Rezeptor. Bei Patienten mit erhöhten Serumspiegeln dieses Markers, findet man erhöhte Prolaktinwerte.

Mehrere Studien konnten belegen, dass die Stillzeit mit einer „high-turnover“ Situation des Knochenstoffwechsels einhergeht, d.h. der Knochenstoffwechsel aktiviert ist. Es wurde gezeigt, dass die Resorptionsmarker: N-Telopeptid, Hydroxyprolin, Desoxypyridinolin im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, sowie im Vergleich zum dritten Trimester der Schwangerschaft erhöht sind, die biochemischen Laborparameter der Knochenformation (Osteocalcin, knochenspezifische alkalische Phosphatase) fallen ab (Hellmeyer 2004). Diese Werte fielen nach Stillende in den Normbereich zurück (Kent 1993, Sowers 1996).

Kent und Affinito zeigten, dass der Blutserum Spiegel der Resorptionsmarker Alkalische Phosphatase, Hydroxyprolin und Desoxypyridinolin erhöht sind (Kent 1993, Affinito 1996). Auch die Marker der Knochenformation (AP und OC) sind erhöht (Sowers 1996), normalisieren sich jedoch mit dem Wiedereinsetzen der Periode.

Die meisten Studien, die sich mit der Messung der Knochendichte in Schwangerschaft und Stillzeit beschäftigen, nutzen die DXA Methode, der Dualen X-Ray Absorptiometrie, die mit einer Dosis von 0.001mSv zwar eine niedrige, aber dennoch unerwünschte Röntgenstrahlung abgibt. Diese Studien kamen zu unterschiedlichen Resultaten bezüglich der Veränderung der Knochendichte in Schwangerschaft und Stillzeit (Drinkwater 1991, Sowers 1991, Kent 1990, Kent 1993, Cross 1995).

So zeigten Kent et al. und Sowers et al. einen signifikanten Abfall der Knochendichte in den ersten 6 Monaten der Stillzeit mit einer vollständigen Erholung nach Stillende.

Ebenso zeigten Lopez et al. einen Abfall der Knochendichte zwischen dem 1.-6. Stillmonat in Korrelation zu den gemessenen Knochenstoffwechsel-Parametern (Lopez 1996).

In einer Zwillingsstudie von Paton et al. konnte kein Einfluss von Schwangerschaft und Stillzeit auf die, mittels DXA gemessene, Knochendichte nachgewiesen werden. In dieser Untersuchung konnte an einzelnen Zwillingen sogar eine bis zu 3,2% höhere

Knochendichte am Oberschenkelhals gemessen werden, wenn 2 oder mehr Schwangerschaften und Stillzeiten in der Anamnese waren (Paton 2003)

More et al. zeigten einen Knochendichteabfall, der in direktem zeitlichen Zusammenhang zur Stillzeit war. Bei Stillzeiten von 1-6 Monaten folgte der Wiederanstieg ab 6 Monate pP, bei Stillzeiten von 6-12 Monaten zeigte sich ein weiterer Abfall bis Stillende. Keinen Unterschied in den Stillgruppen konnte diese Untersuchung jedoch zeigen, wenn statt an der Lendenwirbelsäule am distalen Radius gemessen wurde.

Person et al. untersuchten mittels DXA-Röntgen 60 Frauen bis 1 Jahr nach der Entbindung und zeigten bei stillenden Frauen einen Abfall der Knochendichte (-4,7 +/- 3,1) davon bei 38% der Frauen einen Abfall von > 5%. Nichtstillende Frauen zeigten eine Erhöhung der Knochendichte oder einen Gleichstand. Bei allen Frauen (bis auf 7) erhöhte sich die Knochendichte 1 Jahr pP auf Werte, die fast identisch den Werten vor der Schwangerschaft waren.

Eine neuere Untersuchung von Leskey et al. zeigte 1998 an verschiedenen Messpunkten des proximalen Femurs einen Abfall der Knochendichte bis -3,4% bei stillenden Frauen (kein Abfall bei nicht-stillenden Frauen) und auch hier zeigte sich eine Erholung der Werte auf das Niveau 2 Woche pP zum Zeitpunkt 1 Jahr nach der Geburt.

Auch die QUS-Studien (QUS=Quantitative Ultrasonometrie) kommen bezüglich der Veränderung der QUS-Parameter am Knochen in Schwangerschaft und Stillzeit zu unterschiedlichen Ergebnissen. So führten Yamaga et al. eine longitudinale Studie durch, bei der sie in den ersten 6 Monaten der Stillzeit keine Veränderungen am Os calcaneus nachweisen konnten.

To et al. fanden in ihrer QUS-Studie 2010 zwar einen Abfall der Parameter in der Schwangerschaft, jedoch keinen Unterschied bei Frauen, die 16 Wochen gestillt haben, zu denen, die nicht gestillt haben.

Im Gegensatz dazu fanden Karlsson et al. in einer Studie mit 73 stillenden Frauen einen Abfall der QUS-Parameter in den ersten 5 Monaten der Stillzeit mit keinem weiteren Verlust, wenn länger gestillt wurde.

Eine große Querschnittsstudie zeigte 2002 an 2080 postmenopausalen Patientinnen, die mittels QUS am Os calcaneus gemessen wurden, keinen signifikanten Einfluss von Schwangerschaft und Stillzeit auf die QUS-Parameter (Hadjj et al. 2004).

Die sich ergebenden Differenzen dieser zahlreichen Studien könnten sich zum einen durch die unterschiedlichen Messmethoden und Studiendesigns ergeben, zum anderen durch unterschiedliche gemessene Körperteile und verschiedene ethnische Studienpopulationen.

Die Methode der Single-Photon Absorptiometrie (SPA) wurde inzwischen weitgehend verlassen.

2. Zielsetzung

Die Identifikation der Frauen mit laktationsbedingtem Verlust an QUS-Parametern und der Risikofaktoren, die dazu führen können, sind wichtig um die Knochengesundheit, auch für die späteren Jahre der Frau, erhalten oder wiederherstellen zu können.

Die Zielsetzung dieser Studie ist es, die Auswirkung der Stillzeit auf die Messergebnisse der quantitativen Ultraschallsonometrie am Os Calcaneus zu untersuchen.

Es soll geklärt werden, wie sich die QUS-Parameter in den ersten 12 Monaten nach Ende der Schwangerschaft verändern, welchen Einfluss das Stillen auf den Verlauf der QUS-Parameter hat und ob es prädiktive Parameter (Indikatoren) gibt, die eine Vorhersage über die Entwicklung der QUS-Parameter nach der Geburt erlauben.

3. Material und Methoden

3.1 Kollektiv

Aus dem Patientenkollektiv einer Gynäkologischen Praxis bei Frankfurt am Main wurden die Routine-Daten von 125 entbundenen Frauen für die Zeit von Oktober 2009 bis Dezember 2010 ausgewertet. In diese Praxis werden alle Patientinnen mittels eines Fragebogens über ihre persönlichen Daten (Alter, Größe, Gewicht, Anzahl der vorausgegangenen Schwangerschaften und Geburten, Stillzeiten, Alter der Menarche, Verhütungspille, Zyklusunregelmäßigkeiten, Zeiten von Amenorrhoe, Erkrankungen (allgemein) oder des endokrinen Systems, Kinderwunschbehandlungen, bösartige Erkrankungen, Chemotherapie, familiäre Brustkrankungen, Thromboseneigungen, Allergien, Milchunverträglichkeiten, Cortisoneinnahme, Knochenbrüche, Osteoporose, Osteoporose in der Familie, sportliche Aktivität, Rauchgewohnheiten und Alkoholkonsum und Beruf befragt.

Bei allen entbundenen Frauen wird eine "Basis Ultraschallmessung" durchgeführt. Die Routineschwangerschaftsnachsorge beinhaltet eine QUS-Messung am Os Calcaneus 6 Wochen pP, 6 Monate pP und 12 Monate pP.

3.2 Knochendichtemessung

3.2.1 Messgerät

Durchgeführt wurden die Messungen mit einem Knochen-Ultraschall Sonometer Lu-



nar Achilles plus (GE/Lunar Corporation, Madison, WI, USA).

Abbildung 1 Sonometer Lunar Achilles plus mit beispieldruck und Größenrelation

3.2.2 Technik

Der Ultrasonometer erzeugt Hochfrequenzschallwellen, die die Ultraschallparameter im Bereich der Ferse (Os Calcaneus) messen. Hierzu wird der zu messende Fuß in ein Fersenbad mit 100cm³ Wasser von einer Temperatur von 35°C gestellt und mit einer Wadenstütze und einem Zehenstift stabilisiert. Zwei Flaschen sorgen zum einen für die Füllung des Gerätes mit Wasser und einer bestimmten Menge Surfactant (zur Reduktion der Oberflächenspannung) und zum anderen dem Auffangen der benutzten Flüssigkeit. Auf der einen Seite der Ferse liegt ein Transducer, der ein elektrisches Signal in eine Schallwelle umwandelt. Diese Schallwelle geht durch das Wasser und die Ferse zur gegenüberliegenden Seite, wo die Schallwelle von einem zweiten Transducer empfan-

gen und in ein elektrisches Signal zurück gewandelt wird. Der Abstand der Wandler beträgt ca. 9,5cm. Das Analyseprogramm des Lunar Achilles plus misst die Ultraschallgeschwindigkeit (speed of sound = SOS, [m/s]) und die Breitbandabschwächung (broadband ultrasound attenuation = BUA, [dB/MHz]). Der Quotient aus BUA und SOS errechnet den sogenannten Steifigkeits- oder auch Stiffness-Index (SI).

Man errechnet den SI nach folgender Formel:

$$SI = 0,67 \times (BUA) + 0,28 \times (SOS) - 420$$

Diese Formel wurde so konzipiert, dass eine gesunde 20-jährige Frau einen Wert von 100 erreicht. Je niedriger der SI ausfällt, desto höher wird das Frakturrisiko.

Dieser Stiffness-Index einer Patientin wird vom Gerät mit den Stiffness-Werten einer jungen Vergleichsgruppe (ca. 20-Jährige) verglichen. Hieraus ergibt sich der T-Score (% junge Vergleichsgruppe). Ebenso wird der Stiffness-Index mit Durchschnittswerten der selben Altersgruppe verglichen (% altersgemäß) und ergibt den Z-Score.

Um zuverlässige Messungen durchführen zu können, muss wöchentlich eine Qualitätskontrolle am Gerät erfolgen. Diese dauert ca. 25 Minuten und misst Steifigkeit, SOS und BUA an einem Fersenphantom, das als Vergleichsmodell von der Firma Lunar geliefert wird. Das Gerät misst die Werte des Modells aus und vergleicht sie mit den eingegebenen Soll-Werten. Liegen die Ergebnisse im Erwartungsbereich, ist die Qualitätskontrolle beendet. Eine schematische Darstellung des Verfahrens zeigt Abbildung 2.

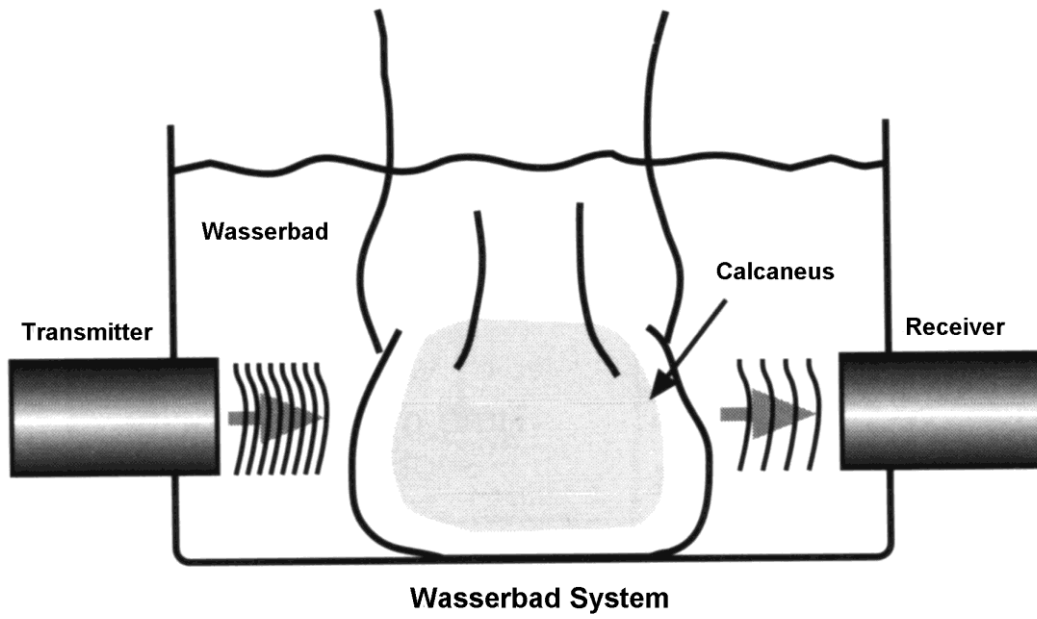


Abbildung 2 Die Technik der Quantitativen Ultrasonometrie am Os Calcaneus

4. Statistik

Die Patientendaten (aus Patientenakte, Mutter-Pass und QUS-Gerät) wurden zunächst in Excel übertragen. Die statistische Auswertung und grafische Darstellung der Daten erfolgte dann mittels SPSS (IBM SPSS Version 20.0; USA). Alle Daten wurden hinsichtlich Extremwerte, Ausreißer und für kontinuierliche Variablen auf Normalverteilung überprüft. Ein Signifikanzniveau ab $p \leq 0,05$ wurde als signifikant definiert. Der Vergleich von Gruppenmittelwerten fand für nicht normalverteilte Variablen mittels U-Test nach Mann-Whitney statt, für normalverteilte Variablen, kam der t-Test nach Student zum Einsatz. Der Test auf signifikante Verteilungsunterschiede wurde mittels Chi²-Test durchgeführt; lag die zu erwartende Häufigkeit pro Zelle bei mehr als 33 % der Zellen unter $n=5$, ist dies vermerkt. Der Kruskal-Wallis-Test kam für unabhängige Stichproben zum Einsatz, um über mehrere Ausprägungsmerkmale hinweg Unterschiede zwischen den Merkmalsgruppen zu prüfen. Zur Prüfung auf Gruppendifferenzen in verbundenen Stichproben wurde der Friedman-Test für die "Overall-Einschätzung" gewählt, bzw. der Wilcoxon-Test zum testen der einzelnen Gruppen gegeneinander eingesetzt.

5. Ergebnisse

Ausgewertet wurden die Daten von 125 kaukasische Patientinnen, die sich von Oktober 2009 bis Dezember 2010 zur Routineschwangerschaftsnachsorge in einer gynäkologischen Praxis bei Frankfurt am Main vorstellten. Jede Patientin füllte einen Routinefragebogen aus.

Es wurden insgesamt 3 Messungen der QUS Parameter durchgeführt, eine Messung 6 Wochen pP, 6 Monate pP und 12 Monate pP. Eine Toleranz der Messzeitpunkte um 20% wurde akzeptiert, um die Variabilität des Konzeptionszeitpunktes und des Geburtstermins zu berücksichtigen. Die Messungen in der postpartalen Phase lagen im Durchschnitt bei 6,2 Wochen, 6,2 Monaten und 12,2 Monaten.

Bei 101 Patientinnen konnte ein kompletter Datensatz erhoben werden (bei 80,8%). Der Datensatz von 24 Patientinnen konnte aus verschiedenen Gründen nicht ausgewertet werden (z.B. Wegzug in eine andere Gegend, Unzuverlässigkeit, Unvollständigkeit der Messungen, ungenaue Angaben).

Das Durchschnittsalter aller Patientinnen betrug 32,2 Jahre ($\pm 4,8$ SD) und der Durchschnitts BMI 23,7 ($\pm 4,4$ SD). Diese Daten folgen einer normalen Gaußschen Verteilung (Abbildung 5-1).

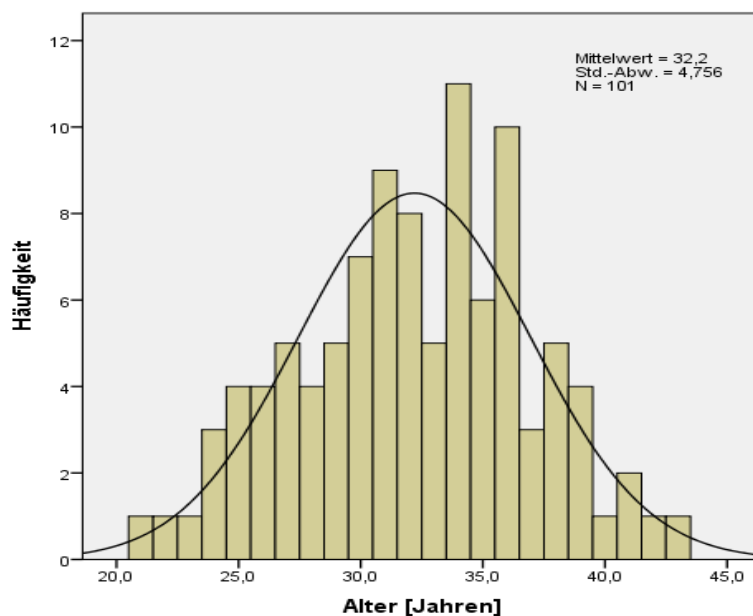


Abbildung 5-1 Altersverteilung (n=101)

5.1 Definition der Stillgruppen

Als gestillt wurde definiert, wenn die Mütter mindestens 6 Monate gestillt haben; alle anderen Mütter die weniger oder gar nicht stillten, sind definiert als „nicht gestillt“. Es zeigten sich keine systematischen Unterschiede in den folgenden vergleichenden Auswertungen, wenn die Gruppen anders definiert wurden, zum Beispiel eine Dichotomisierung stattfand: überhaupt nicht gestillt versus mindestens 6 Monate gestillt oder eine Einteilung in 3 Gruppen: gar nicht gestillt, 1-6 Monate gestillt und mehr als 6 Monate gestillt.

Das Durchschnittsalter der Stillenden lag bei 33,0 Jahre ($\pm 4,9$ SD) und das Durchschnittsalter der Nicht-Stillenden lag bei 31,4 Jahren ($\pm 4,5$ SD), vergleich Tabelle 5-1.

Tabelle 5-1 Statistische Eckdaten I der Basisparameter stillender/nicht-stillender Mütter (n=101)

	Mindestens 6 Monate gestillt						U-Test	
	Nein (n=50)			Ja (n=51)				
	Mean	Median	SD	Mean	Median	SD	Z	p
Alter [J]	31,4	31,5	4,5	33,0	34,0	4,9	-1,74	0,082 (n.s.)
Gewicht [kg]	68,6	65,5	15,2	65,7	66,0	11,2	-0,71	0,478 (n.s.)
Größe [cm]	166,9	167,5	5,9	168,9	168,0	7,5	-1,191	0,234 (n.s.)
BMI	24,6	23,7	4,9	23,1	22,8	3,9	-1,695	0,09 (n.s.)
Vorausgegangene Geburten	0,7	1,0	0,7	0,7	1,0	0,8	-0,101	-0,101 (n.s.)
Stillmonate [M]	2,8	4,0	2,1	9,0	9,0	2,3	-8,718	$\leq 0,001$ (sig.)
Menarche [J]	13,0	13,0	1,0	13,1	13,0	1,3	-0,52	0,603 (n.s.)

Der U-Test nach Mann-Whitney zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen; lediglich Stillende sind marginal älter und die Stillmonate unterscheiden sich definitionsgemäß hochsignifikant.

42% der Patientinnen dieser Untersuchung waren Erstgebärende, während 58% zumindest eine frühere Geburt in der Anamnese hatten. 30% der Patientinnen mit früheren Geburten hatten ihre Kinder mindestens 6 Monate voll gestillt. Eine erfolgreiche

Kinderwunschbehandlung hatten 6% der Patientinnen (n=6) für die direkt vorausgegangene Schwangerschaft (Tabelle 5-2).

Keine Patientin nahm Medikamente, die für ihre Wirkung auf den Knochenstoffwechsel bekannt sind. 10% hatten eine Familienanamnese für Osteoporose. 46% der Patientinnen gaben an regelmäßig (3 x pro Woche) Sport zu treiben, 59% gehen einer vorwiegend sitzenden Tätigkeit nach, während nur 11% angaben einen physisch aktiven Beruf zu haben. 6% der Patientinnen gaben eine Laktoseintoleranz an (Tabelle 5-2).

Tabelle 5-2 Statistische Eckdaten II der Basisparameter stillender/nicht-stillender Mütter (N=101)

		Mindestens 6 Monate gestillt						Chi ² -Test	
		nein		ja		Total		tv	p
		N	%	N	%	N	%		
Calciumgabe	ja	7	14,0	4	7,8	11	10,9		n.s.
	nein	43	86,0	47	92,2	90	89,1		
Frühgeburt	ja	1	0,9	0	0,0	1	0,9		n.s.
Fehlgeburten	ja	13	26,0	15	29,4	28	27,7		n.s.
	nein	37	74,0	36	70,6	73	72,3		
	unbekannt	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
Erstgebärende	Erstgeb.	21	42,0	21	41,2	42	41,6		n.s.
	Mehrfachg.	29	58,0	30	58,8	59	58,4		
Sport	ja	20	40,0	26	51,0	46	45,5		n.s.
	nein	30	60,0	25	49,0	55	54,5		
	unbekannt	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
Knochenbruch	ja	17	34,0	17	33,3	34	33,7		n.s.
	nein	33	66,0	34	66,7	67	66,3		
	unbekannt	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
Osteoporose in Verwandtschaft	ja	4	8,0	6	11,8	10	9,9		n.s.
	nein	42	84,0	35	68,6	77	76,2		
	unbekannt	4	8,0	10	19,6	14	13,9		
Zyklusunregelmäßigkeiten	ja	11	22,0	11	21,6	22	21,8		n.s.
	nein	34	68,0	37	72,5	71	70,3		
	unbekannt	5	10,0	3	5,9	8	7,9		
Verhütungspille	ja	43	86,0	46	90,2	89	88,1		n.s.
	nein	7	14,0	5	9,8	12	11,9		
Kinderwunschbehandlung	ja	4	8,0	2	3,9	6	5,9		n.s.
	nein	46	92,0	49	96,1	95	94,1		
	unbekannt	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
Chemotherapie	ja	0	0,0	0	0,0	0	0,0		-
	nein	50	100,0	51	100,0	101	100,0		
	unbekannt	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
Brusterkrankung familiär	ja	5	10,0	7	13,7	12	11,9		n.s.
	nein	45	90,0	41	80,4	86	85,1		
	unbekannt	0	0,0	3	5,9	3	3,0		
Thrombose- neigung	ja	0	0,0	2	3,9	2	2,0		n.s.
	nein	41	82,0	43	84,3	84	83,2		
	unbekannt	9	18,0	6	11,8	15	14,9		
Allergien	ja	15	30,0	29	56,9	44	43,6	10,6	0,005
	nein	30	60,0	22	43,1	52	51,5		
	unbekannt	5	10,0	0	0,0	5	5,0		
Milchunverträglichkeit	ja	1	2,0	5	9,8	6	5,9		n.s.
	nein	47	94,0	44	86,3	91	90,1		
	unbekannt	2	4,0	2	3,9	4	4,0		
Cortison-Einnahme	ja	1	2,0	6	11,8	7	6,9	3,73	0,053
	nein	49	98,0	45	88,2	94	93,1		

		Mindestens 6 Monate gestillt						Chi ² -Test	
		nein		ja		Total			
		N	%	N	%	N	%	tv	p
	unbekannt	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
Tätigkeit	körperlich vorwiegend	7	14,0	4	7,8	11	10,9		n.s.
	körperlich zeitweilig	14	28,0	12	23,5	26	25,7		
	sitzend	26	52,0	33	64,7	59	58,4		
	unbekannt	3	6,0	2	3,9	5	5,0		
Alkoholkonsum	nein	16	32,0	15	29,4	31	30,7		n.s.
	gelegentlich	31	62,0	30	58,8	61	60,4		
	täglich	0	0,0	1	2,0	1	1,0		
	wöchentlich	2	4,0	4	7,8	6	5,9		
	unbekannt	1	2,0	1	2,0	2	2,0		
Ex-Raucherin	ja	16	32,0	15	29,4	31	30,7		n.s.
	nein	33	66,0	36	70,6	69	68,3		
	unbekannt	1	2,0	0	0,0	1	1,0		
Raucher	ja	16	32,0	7	13,7	23	22,8	4,79	0,029
	nein	34	68,0	44	86,3	78	77,2		
BMI gruppiert	<18 cm/kg ²	2	4,0	2	3,9	4	4,0		n.s.
	18-24,9cm/kg²	31	62,0	40	78,4	71	70,3		
	25-30cm/kg ²	11	22,0	7	13,7	18	17,8		
	>30 cm/kg ²	6	12,0	2	3,9	8	7,9		

Alle anderen Parameter sind in Tabelle 5-2; es zeigen sich keine signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen den beiden Gruppen (Chi²-Test); allerdings geben stillende Mütter signifikant häufiger an, an Allergien zu leiden und topische oder inhalative Cortisonpräparate einzunehmen und waren signifikant seltener Raucherinnen.

Tabelle 5-3 Häufigkeitsverteilung der angegebenen Stillzeiten (n=101)

Stillzeit [Monate]	n	%
0	16	15,8
2	4	4,0
3	3	3,0
4	14	13,9
5	13	12,9
6	12	11,9
7	7	6,9
8	4	4,0
9	4	4,0
10	8	7,9
11	4	4,0
12	12	11,9
Gesamt	101	100,0

Insgesamt haben 16 Mütter gar nicht gestillt (Tabelle 5-3). Bei der Berechnung der mittleren Stillzeit wurden diese nicht berücksichtigt, sie betrug 7,0 (\pm 3,1 SD) Monate; Median 6,0 Monate.

5.2 Stillen und Alter

Tabelle 5-4 Alter und Stillzeit [Monaten] (n=101)

Alter [J]	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44
n	6	22	40	28	5
Mean	3,3	5,5	5,7	6,6	7,8
Median	4,0	5,0	5,0	6,5	6,0
SD	2,7	3,4	4,2	3,7	3,0

Korrelation zwischen Stillmonaten und Alter in Gruppen: $r=0,203$; $P=0,042$.

Je älter die Frauen, desto länger haben sie gestillt (Abbildung 5-2, Abbildung 5-3, Tabelle 5-4). Dies deckt sich auch mit dem Ergebnis aus (Tabelle 5-1), dass stillende Frauen marginal signifikant ($p=0,082$) älter sind.

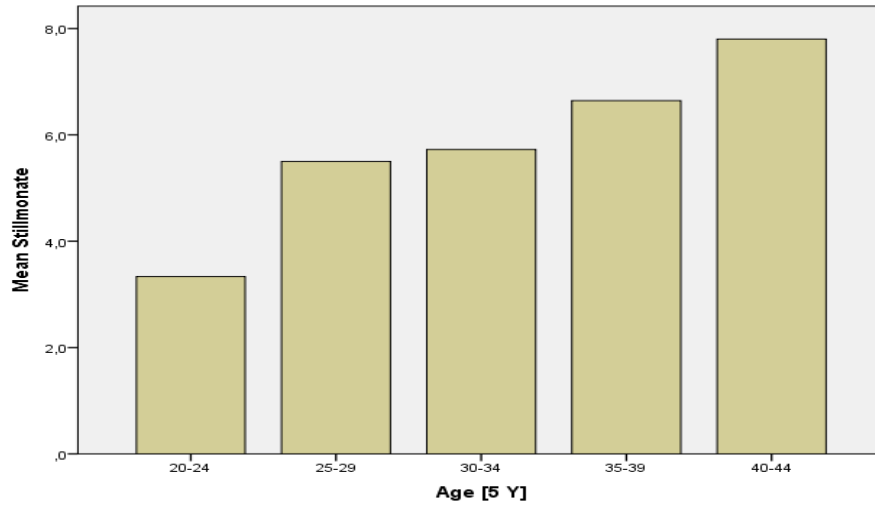


Abbildung 5-2 Stillmonate und Alter

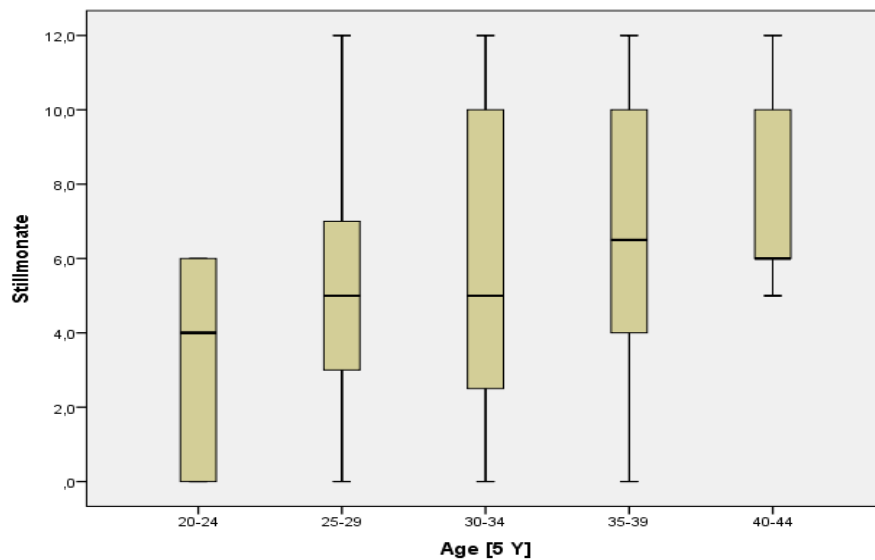


Abbildung 5-3 Stillmonate und Alter

5.3 Stillen und BMI

Tabelle 5-5 BMI und Stillzeit [Monaten]

BMI		< 18 cm/kg ²	18-24.9 cm/kg ²	25-30 cm/kg ²	> 30 cm/kg ²
Stillzeit	n	4	71	18	8
	Mean	5,8	6,5	4,6	3,6
	Median	5,5	6,0	4,5	1,0
	SD	5,1	3,7	3,1	4,9

Korrelation zwischen Stillmonaten und BMI in Gruppen beträgt $r=-0,229$; $p=0,021$

Berücksichtigt man die 4 Mütter mit sehr niedrigen BMI nicht, so zeigt der Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben ein signifikantes Ergebnis $\chi^2=6,62$ mit $p=0,036$, welches sich mit der Korrelation zwischen Stilldauer und BMI deckt: je höher der BMI, desto kürzer ist die Stilldauer (Tabelle 5-5, Abbildung 5-4, Abbildung 5-5). Dies deckt sich auch mit dem Ergebnis aus (Tabelle 5-1), dass stillende Frauen einen marginal signifikant niedrigeren BMI aufweisen.

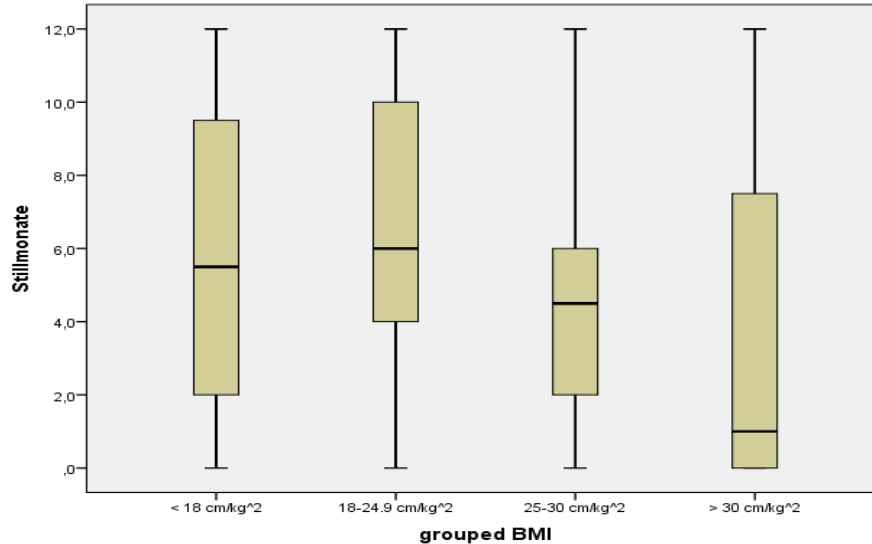


Abbildung 5-4 Stillmonate und BMI

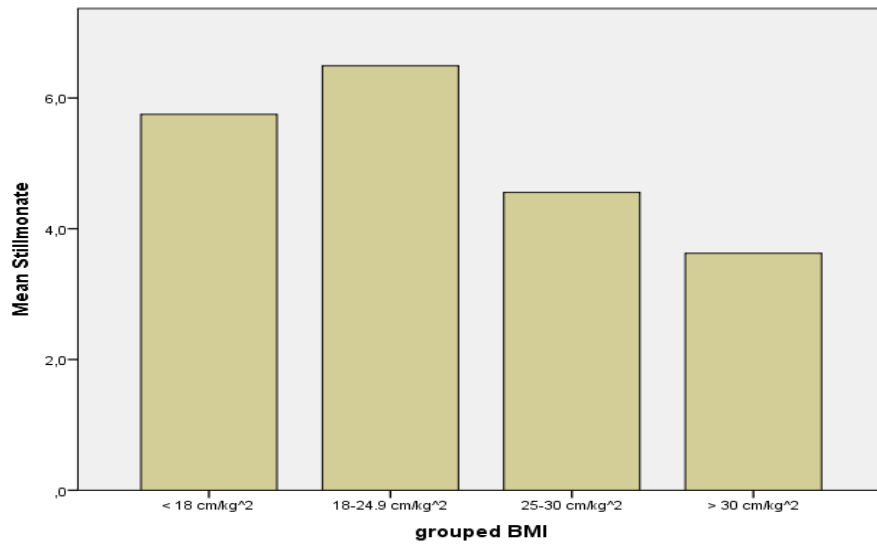


Abbildung 5-5 Stillmonate und BMI

5.4 Stillen und Verlauf der QUS- Parameter

Tabelle 5-6 Verlauf der QUS-Parameter postpartum (n=101)

	6 Wochen pP			6 Monate pP			12 Monate pP		
	Mean	Med	SD	Mean	Med	SD	Mean	Med	SD
SI(y) [%]	103,3	102,0	15,9	102,7	101,5	15,6	102,9	101,0	16,2
SI(a) [%]	110,9	109,0	17,4	110,6	109,5	17,2	111,1	108,0	17,8
QUS T-Score	0,27	0,11	1,25	0,24	0,2	1,22	0,23	0,07	1,26
QUS Z-Score	0,8	0,65	1,28	0,79	0,72	1,26	0,81	0,54	1,33

Der Wilcoxon-Test (für verbundene Stichproben) zeigt keinerlei signifikanten Veränderungen im Verlauf für die 4 QUS-Parameter für alle Patientinnen (Tabelle 5-6).

Tabelle 5-7 Verlauf der QUS-Parameter pP nach Stillstatus (n=101)

		Mindestens 6 Monate gestillt					
		nein (n=50)			ja (n=51)		
		Mean	Median	SD	Mean	Median	SD
SI(y) [%]	6 Wochen pP	100,4	99,5	15,3	106,1	102,0	16,1
	6 Monate pP	99,9	98,5	15,3	105,4	103,0	15,6
	12 Monate pP	100,4	98,3	15,2	105,3	103,5	16,8
SI(a) [%]	6 Wochen pP	107,5	106,0	17,2	114,3	109,5	17,1
	6 Monate pP	107,2	104,8	17,0	114,0	111,0	16,8
	12 Monate pP	108,0	104,5	17,2	114,1	111,0	18,0
QUS T-Score	6 Wochen pP	0,05	-0,03	1,20	0,48	0,13	1,27
	6 Monate pP	0,01	-0,07	1,17	0,46	0,25	1,25
	12 Monate pP	0,04	-0,14	1,18	0,42	0,28	1,32
QUS Z-Score	6 Wochen pP	0,56	0,46	1,24	1,05	0,68	1,28
	6 Monate pP	0,54	0,39	1,21	1,04	0,78	1,26
	12 Monate pP	0,56	0,32	1,23	1,05	0,79	1,39

Numerisch starten nicht-stillende Frauen postpartal mit niedrigeren QUS-Parametern und verlieren numerisch an QUS-Parametern (der Median des t-Score sinkt von -0,03 auf -0,14), während stillende Frauen numerisch an QUS-Parametern zunehmen (der Median des t-Score steigt von 0,13 auf 0,28; siehe Tabelle 5-7). Dieser nicht signifikante Trend zeigt sich auch visuell in der Abbildung 5-6 und Abbildung 5-7.

Der U-Test nach Mann-Whitney zeigt für keinen der 4 QUS-Parameter zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Stillstatus).

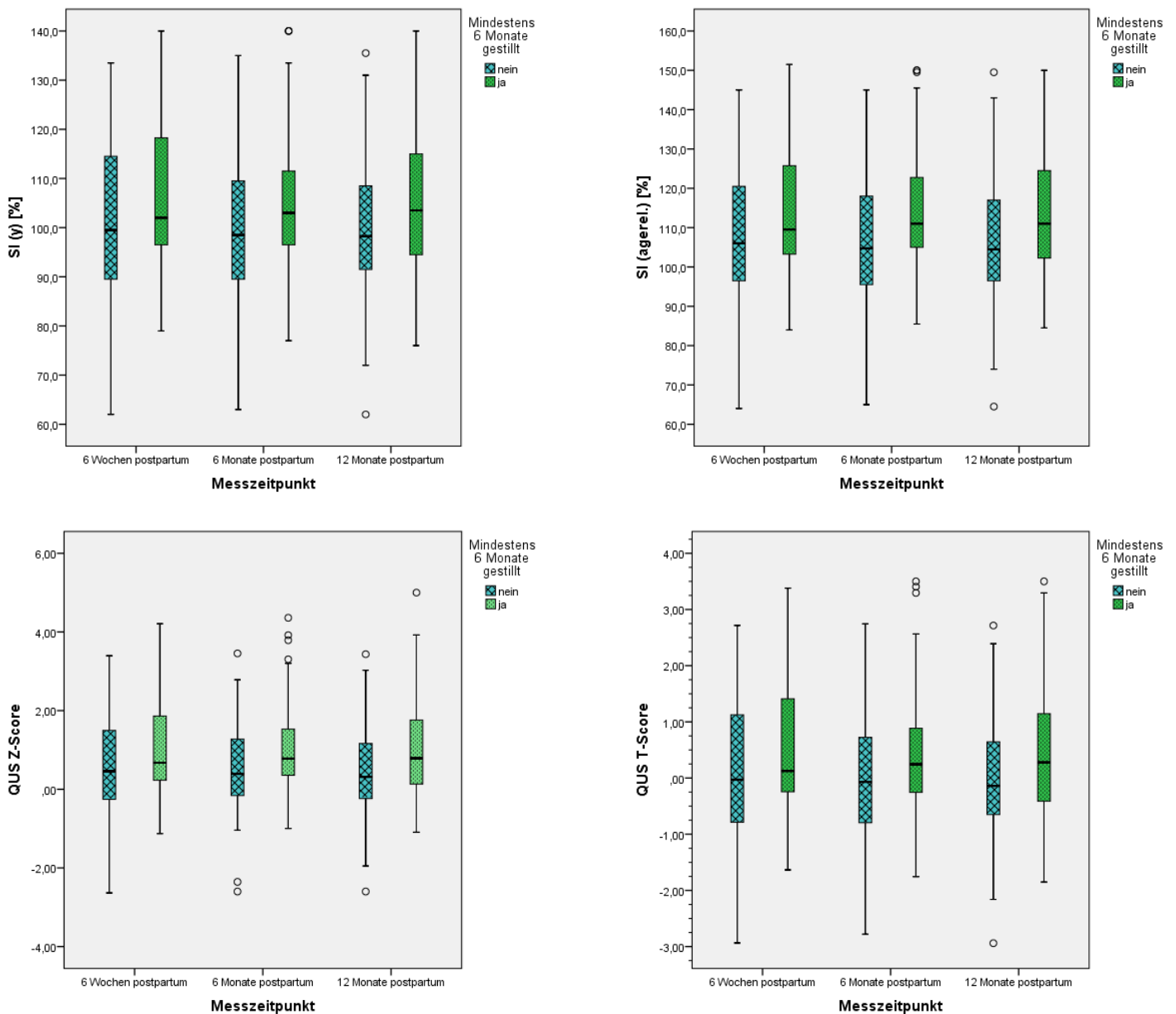


Abbildung 5-6 Verlauf der QUS-Parameter pP nach Stillstatus (n=101)

Auch der Verlauf der 4 Parameter zeigt für keinen der 4 QUS-Parameter und zwischen keinem der 3 Zeitpunkte signifikante Veränderungen laut Wilcoxon-Test (Test für verbundene Stichproben).

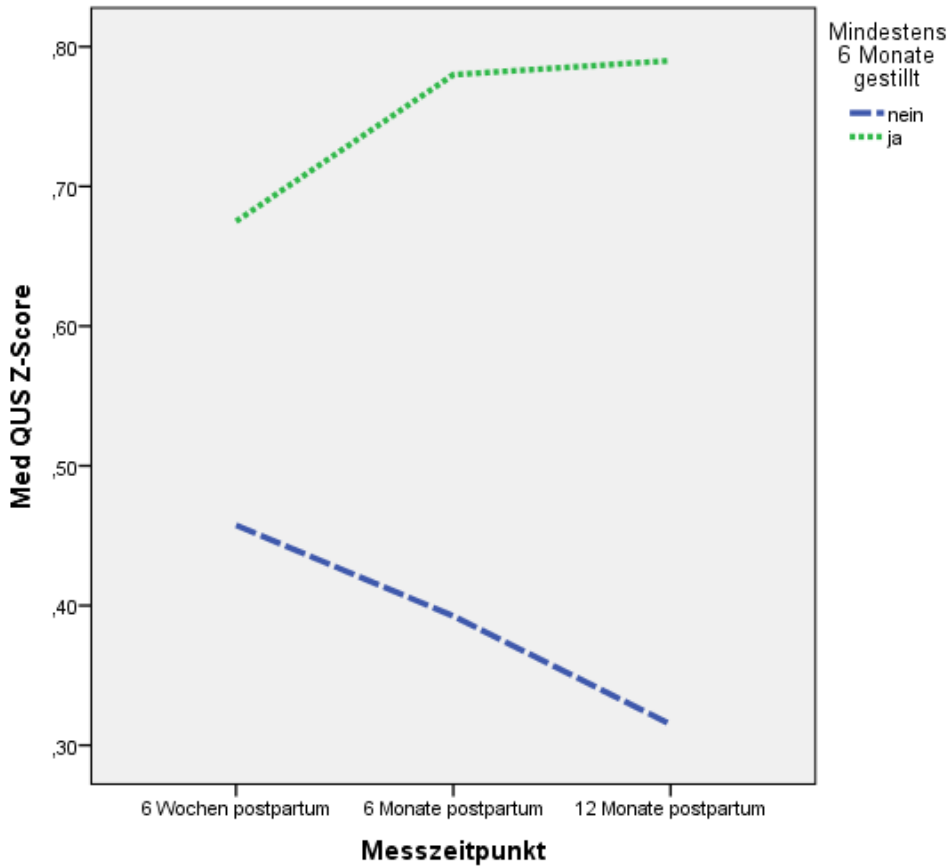


Abbildung 5-7 Verlauf des z-Score nach Stillstatus postpartum (n=101)

5.5 Verlauf QUS-Parameter nach möglichen Einflussgrößen

5.5.1 Calciemeinnahme

Patientinnen mit (n=11) und ohne (n=90) Calciemeinnahme (600 mg Calcium/400 I.E. Vitamin D pro Tag) zeigten in den 4 QUS-Parameter keine signifikanten Veränderungen im Verlauf.

Die Höhe aller 4 QUS-Parameter unterschieden sich zu allen Zeitpunkten in den beiden Gruppen hochsignifikant. Das lässt sich aus der Tatsache erklären, dass schlechte Ausgangswerte der Grund für den Rat zu einer Calciumsubstitution waren.

5.5.2 Raucherstatus

Tabelle 5-8 Ultraschall Parameter des Knochens nach Raucherstatus

		Nicht-Raucherinnen			Raucherinnen		
		Messzeitpunkt			Messzeitpunkt		
		6 Wo- chen pP	6 Mona- te pP	12 Mona- te pP	6 Wo- chen pP	6 Mona- te pP	12 Mona- te pP
SI(y) [%]	n	78	78	78	23	23	23
	Mean	104,1	103,3	104,3	100,3	100,7	98,3
	Medi- an	101,5	100,8	101,5	103,0	105,0	99,0
	SD	15,9	16,0	16,0	15,8	14,3	16,0
SI(a) [%]	n	78	78	78	23	23	23
	Mean	112,0	111,4	112,7	107,2	108,1	105,7
	Medi- an	108,8	108,5	108,0	110,5	112,0	105,0
	SD	17,5	17,5	17,7	17,1	15,8	17,4
QUS T- Scor e	n	78	78	78	23	23	23
	Mean	0,34	0,29	0,34	0,03	0,06	-0,13
	Medi- an	0,07	0,17	0,11	0,22	0,34	-0,10
	SD	1,25	1,26	1,26	1,22	1,09	1,23
QUS Z- Scor e	n	78	78	78	23	23	23
	Mean	0,89	0,86	0,93	0,51	0,55	0,40
	Medi- an	0,63	0,67	0,58	0,77	0,90	0,35
	SD	1,29	1,29	1,34	1,23	1,13	1,25

Auffällig ist, dass für alle 4 QUS-Parameter der Abfall von 6 Monaten pP auf 12 Monate pP bei den Rauchern im Median unterhalb des Ausgangswertes bei 6 Wochen pP fällt. Während sich diese bei den Nichtrauchern nur dem Ausgangswert annähern und beim t-Score darüber bleiben. Diese Verlaufsbedingungen postpartum in den QUS-Parameter sind allerdings bis auf die beiden oben erwähnten Ereignisse nicht signifikant (Tabelle 5-8).

Der U-Test nach Mann-Whitney zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen für keinen der 3 Messzeitpunkte.

Der Abfall für SI(a) von 6 Monate auf 12 Monate ist für Raucher nach dem Wilcoxon-Test signifikant ($Z=1,97$; $p=0,048$).

Der Abfall für t-Score von 6 Monate auf 12 Monate ist für Nicht-Raucher nach dem Wilcoxon-Test fast signifikant ($Z=1,94$; $p=0,051$).

5.5.3 Allergien

Weder zwischen den Gruppen für die einzelnen Untersuchungspunkte noch innerhalb der Gruppen ergaben sich signifikante Unterschiede / Veränderungen.

5.5.4 Cortison

Weder zwischen den Gruppen für die einzelnen Untersuchungspunkte noch innerhalb der Gruppen ergaben sich signifikante Unterschiede / Veränderungen. Allerdings gilt es zu bedenken, dass nur 7 Mütter eine Cortisonbehandlung erhielten, allerdings in einer den Knochenstoffwechsel nicht beeinflussenden Dosis.

5.5.5 Sport, Kinderwunschbehandlung, Knochenbruch

Bei den Einflussgrößen körperliche Betätigung, Zustand nach Kinderwunschbehandlung oder nach Frakturbehandlung ergaben sich zwischen den Gruppen für die einzelnen Untersuchungspunkte noch innerhalb der Gruppen signifikante Unterschiede / Veränderungen. Allerdings gilt es zu bedenken, dass nur für 6 Mütter eine Kinderwunschbehandlung angegeben war und nur 34 Mütter einen Knochenbruch angegeben hatten (Tabelle 5-9).

Tabelle 5-9 Verlauf der QUS-Parameter für Mütter mit vorausgegangenen Frakturen

		Knochenbruch					
		nein			ja		
		Messzeitpunkt			Messzeitpunkt		
		6 Wochen pP	6 Monate pP	12 Monate pP	6 Wochen pP	6 Monate pP	12 Monate pP
SI(y) [%]	n	67	67	67	34	34	34
	Mean	105,3	104,2	104,6	99,3	99,7	99,5
	Median	102,5	100,5	102,0	99,5	102,5	99,3
	SD	16,3	16,0	16,3	14,3	14,5	15,6
SI(a) [%]	n	67	67	67	34	34	34
	Mean	113,1	112,2	112,9	106,7	107,6	107,5
	Median	109,5	108,5	108,0	105,8	109,8	105,0
	SD	18,0	17,8	18,0	15,5	15,7	17,2
QUS T- Score	n	67	67	67	34	34	34
	Mean	0,44	0,36	0,37	-0,06	-0,01	-0,05
	Median	0,21	0,20	0,16	-0,06	0,19	-0,08
	SD	1,29	1,26	1,27	1,10	1,12	1,21
QUS Z- Score	n	67	67	67	34	34	34
	Mean	0,97	0,92	0,95	0,48	0,53	0,52
	Median	0,68	0,74	0,62	0,41	0,70	0,35
	SD	1,34	1,30	1,37	1,10	1,13	1,23

6. Diskussion

In unserer longitudinalen Studie zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der QUS-Werte am Os Calcaneus, unabhängig vom Stillstatus der Patientinnen. Zur Klärung der Frage nach Veränderungen der Ultraschall-Parameter des Knochens in der postpartalen Phase, in Abhängigkeit zur Stilldauer, gibt es weltweit wenige Studien.

Die meisten Studien wurden mittels DXA-Röntgen oder QUS an verschiedenen Messorten durchgeführt und gelangen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die sich ergebenden Differenzen könnten sich zum einen durch die unterschiedlichen Messmethoden und Studiendesigns ergeben, zum anderen durch unterschiedliche gemessene Körperteile und ethnische Studienpopulationen.

Die meisten Studien, die sich mit der Messung der Knochendichte in der Schwangerschaft und Stillzeit beschäftigen, nutzen die DXA Methode, der Dualen X-Ray Absorptiometrie, die mit einer Dosis von 0,001mSv zwar eine niedrige, aber dennoch unerwünschte Röntgenstrahlung abgibt.

Diese Studien kamen zu unterschiedlichen Resultaten bezüglich der Veränderung der Knochendichte in Schwangerschaft und Stillzeit. Kalkwarf et. al. untersuchten bei gleichem Kollektiv lumbal wie auch radial die Knochendichte mittels DXA und maßen lumbal einen Anstieg der BMD, fanden jedoch keine Veränderung am distalen Radius (Kalkwarf 1995). Zu den gleichen Ergebnissen kamen More et. al. (2001) (DXA Studie) die an einem kleinen Studienkollektiv von 38 Frauen einen kontinuierlichen BMD Verlust bei stillenden Frauen bis 6 Monate pP fanden, danach keinen weiteren Abfall verzeichnen konnten und einen fast vollständiges Wiedererlangen der ursprünglichen Knochendichte bis 12 Monate pP aufzeigten. Auch in dieser Studie konnte kein BMD Unterschied am distalen Radius bei einer der Gruppen (auch im Vergleich zur Nichtstillgruppe) gefunden werden) (More 2001).

Die DXA Studie von Costa et. al. (2012) gemessen am distalen Radius bei 78 Patientinnen wählten ähnliche Messzeitpunkte (10 Tage, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate pP) wie in unserer Studie und fanden einen Trend zur Abnahme der BMD bis 6 Monate pP mit anschließendem Wiederanstieg. Diese Studie ließ aber auch hormonale Kont-

razeptiva (OH) zu und belegt den positiven Effekt von OH auf die BMD. Die Einnahme von OH war in unserer Studie ein Ausschlusskriterium.

Auch Laskey et al fanden in einer Studie an 48 Patienten einen BMD-Verlust von bis zu -3,2% während der Stillzeit (3-6 Monate pP), keinen BMD Verlust bei nicht stillenden Frauen und die Rückkehr zu den Ausgangswerten zwei Wochen nach Stillende, wobei die zeitlichen Angaben der Messzeitpunkte aber sehr variabel waren (Laskey 2011). Aufgrund der unterschiedlichen und inkonsistenten Messzeitpunkte sind diese Werte nicht mit unseren Werten zu vergleichen, die jeweils 6 Wochen pP, 6 Monate pP und 12 Monate pP erhoben wurden.

Eine von der Methode (QUS) ähnlich zu unserer Studie angelegten Untersuchung am Os Calcaneus in der Schwangerschaft und Postpartalzeit kommt wie in unserer Studie zu dem Ergebnis, dass sich keine signifikanten Differenzen der QUS- Werte zwischen stillenden und nicht-stillenden Frauen ergaben, diese wurden jedoch in der Schwangerschaft und 2 Jahre nach der Geburt gemessen. Zum Zeitpunkt 2 Jahre zeigt sich bei beiden Gruppen eine weitestgehende Erholung der QUS-Werte zum Ausgangspunkt (To 2011). Kritisch bei dieser Studie ist zu beachten, dass im Gegensatz unserer Studie keine Zwischenmessungen erfolgten.

Karlsson konnte an einer Studie mit 73 stillenden Patientinnen zeigen, dass ca. 5% BMD Verlust in den ersten fünf Monaten der Stillzeit zu messen waren, sich danach aber kein weiterer BMD Verlust bis 12 Monate pP ergab. In dieser Studie erholten sich die QUS Werte bis 5 Monate nach Abstillen nicht vollständig (Karlsson 2001).

Móller et. al zeigten in einer longitudinal angelegten Studie an 153 Patientinnen (bei 71 Patientinnen konnte ein kompletter Datensatz erhoben werden) einen signifikanten Abfall vom BMD bei schwangeren Frauen gemessen an der Lendenwirbelsäule ($-1,8 \pm 0,5\%$), an der Hüfte ($-3,2 \pm 0,5\%$), sowie am ganzen Körper ($-2,4 \pm 0,3\%$) und am distalen Radius ($-4,2 \pm 0,7\%$), verglichen mit einer alters gepaarte Kontrollgruppe. In dieser Studie fielen die BMD Werte weiter ab. 19 Monate pP erreichten die BMD Werte wieder ihren Ausgangspunkt (Móller 2012).

Diese Daten korrelieren mit den Resultaten von Kalkwarf et. al. (1995), die eine Gruppe von 65 Frauen ausschließlich in der Stillperiode beobachteten. Im Vergleich zu einer alters gepaarten Kontrollgruppe von nicht-stillenden Frauen, fanden sie einen signifikanten Verlust an BMD des ganzen Körpers (-2,8 vs. 1.7%) und in der Lendenwirbelsäule (-3,9 vs. 1,5%). Interessanterweise erreichten die stillenden Frauen nach dem Abstillen ein höheres BMD Niveau als die Frauen, die nicht gestillt hatten. Dieses konnten wir als Tendenz in unserer Studie bestätigen. Das legt den Schluss nahe, dass das Stillen einen protektiven Effekt auf die Entstehung von Osteoporose hat.

Yamaga et. al. (1996) führten ihre Studie zwar nur an einer sehr kleinen Studienpopulation von 18 schwangeren bzw. stillenden Frauen durch (eine longitudinale QUS Studie) fanden aber, wie in unserer Studie, keine Unterschiede der QUS Parameter am Os Calcaneus in den ersten 6 Monaten der Stillzeit. Gleichzeitig konnten sie einen Anstieg der biochemischen Knochenmarker zeigen.

Trotz der erhöhten Knochenstoffwechsellage lassen sich später im Leben weder durch Schwangerschaft noch Stillzeit Unterschiede an Knochendichte oder Frakturrate nachweisen, wie aus der Multicenter-Studie von Hadji et. al. hervorgeht (Hadji 2002).

Zwei aktuelle DXA Studien fanden jedoch heraus, dass Stillperioden von mehr als einem Jahr pro Kind den höchsten Risikofaktor für Osteoporose später im Leben einer Frau darstellen (Okyay 2013, Tsvetov 2013).

Die Supplementierung von Calcium führt zu keiner Veränderung des Calciumgehaltes in der Muttermilch (Kalkwarf 1997, Prentice 1997). Trotz Supplementierung von Calcium kommt es zu einem Abfall von BMD in der Lendenwirbelsäule (Kalkwarf 1997), in unserer Studie konnte unabhängig von der Supplementierung kein Unterschied nachgewiesen werden.

In der Studie von Costa et. al. wird die mittlere Dauer der Amenorrhoe mit 165,2 Tagen angegeben, was wiederum fast exakt der Zeit des gemessenen BMD Abfalls (Messzeitpunkt 6 Monate pP) entspricht (Costa 2012). Es stellt sich die Frage, ob der gemessene Abfall mit dem Wiederauftreten der Menstruation zusammenhängt. Unsere Studie hat den Wiedereintritt der Menstruation nicht dokumentiert. Auch in der Studie von

Kalkwarf et al zeigte sich ein geringerer BMD Verlust bei Frauen mit frühem Auftreten der Menstruation und einen größeren Wiederanstieg nach dem Abstillen. Es scheint also einen Zusammenhang zwischen BMD Verlust und Menstruationsbeginn pP zu geben.

Auffällig an unserer Studie war, dass zwar beide Gruppen (stillende / nicht-stillende Mütter) vergleichbare Ausgangsbedingungen zu haben scheinen, jedoch unterschieden sich die Gruppen Stillen / Nichtstillen in den Parametern Cortisoneinnahme, bestehende Allergien und Raucherstatus.

Bedauerlicherweise lässt sich keine Literatur zu bestehender mütterlicher Allergie und BMD bei Stillenden / Nichtstillenden finden. Dieses Charakteristikum ist interessant, da Allergien zum Teil mit Cortison behandelt werden, was wiederum auf den Knochenstoffwechsel Einfluss nimmt. In unserer Studie ließen sich keine Veränderungen der QUS Parameter bei 44 Allergikerinnen (29 Stillende / 15 Nichtstillende) nachweisen, wobei nur 7 Frauen (6 Stillende / 1 Nichtstillende) frühere Cortisoneinnahmen angegeben haben. Allergiebelastete Mütter haben sicherlich ein höheres Interesse daran, die Allergieempfindlichkeit ihrer Kinder durch längeres Stillen zu reduzieren.

Die Tendenz in unserer Studie, dass Raucherinnen pP einen niedrigeren BMD als Nicht-Raucherinnen haben, wird auch in der allgemeinen Literatur bestätigt (Sneve 2008, Fusby 2010). Für eine Unterteilung nach Rauchern / Nichtraucherinnen, die gestillt bzw. nicht gestillt haben, ist die Fallzahl zu klein. Die statistische Auswertung ergab keine signifikanten Verlaufsveränderungen.

Unabhängig von den unterschiedlichen Ergebnissen während der Stillzeit, kommen fast alle Studien, die sich mit der Frakturrate oder der BMD nach der Menopause beschäftigen, zu dem Schluss, dass Parität und Gesamtstillzeiten keinen Einfluss auf die Knochendichte im Alter haben.

Ausblick

Die Konsequenzen, die sich aus Schwangerschaft und Stillzeit auf den Knochenstoffwechsel ergeben, sind Gegenstand vieler Studien.

Insbesondere die Tatsache, dass sich das durchschnittliche Lebensalter der Bevölkerung, besonders der Frauen, nach oben bewegt, lässt die Frage, ob Schwangerschaft und Stillzeit einen schädlichen Einfluss auf die Knochendichte haben, immer wichtiger werden.

Obwohl auch hier die Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen, scheint sich keine Evidenz für Langzeitschäden und eine daraus resultierende erhöhte Frakturrate im Alter zu ergeben. Die Methode der quantitativen Ultrasonometrie am Os Calcaneus hat sich als eine bedenkenlos anzuwendende Methode erwiesen, die auch bei Schwangeren und laktierenden Frauen mit geringen Kosten und Zeitaufwand gut einsetzbar ist. Bei Risikopatienten und Frauen mit Knochenschmerzen erscheint der Einsatz sinnvoll. Um den genauen Effekt von assoziierten Risikofaktoren auf die Knochendichte und die Stillzeit besser beurteilen zu können, wäre eine große prospektive Studie mit höherer Patientenzahl und langem follow-up wünschenswert. Auch eine Vergleichsstudie von mittels DXA und QUS gemessenen Werten wäre sinnvoll.

7. Zusammenfassung Deutsch

Einleitung: In der Stillzeit werden zahlreiche Mechanismen in Gang gesetzt, die es dem mütterlichen Stoffwechsel ermöglichen sich auf den erhöhten Calciumbedarf durch die Laktation anzupassen. Während dies in der Schwangerschaft im Wesentlichen durch eine erhöhte Rückresorption des Calciums aus dem Darm geschieht, wird der Calciumbedarf für die Muttermilch in der Stillzeit durch einen erhöhten Abbau aus dem mütterlichen Knochen und zu einem kleineren Teil durch renale Retention von Mineralien (Calcium) bewerkstelligt.

Ziel der Studie: In dieser Studie sollte geklärt werden wie sich die QUS-Parameter (gemessen mittels Ultrasonometrie am Os Calcaneus) nach der Schwangerschaft verändern und welchen Einfluss die Stillzeit auf diese Parameter hat. Ebenso sollte geklärt werden, ob es prädiktive Faktoren (Indikatoren) gibt, die eine Vorhersage über die Entwicklung der QUS-Parameter nach der Geburt erlauben.

Material und Methode: Untersucht wurden 101 kaukasische Patientinnen, die sich zu Routine –Schwangerschaftsnachsorgen in einer gynäkologischen Frankfurt am Main einfanden. Nach der Geburt erfolgten jeweils 3 Routinen-Messungen, eine Messung 6 Wochen pP, die zweite 6 Monate pP und die dritte Messung 12 Monate nach der Geburt.

Untersucht wurde der Verlauf der QUS-Parameter, T-Score, Z-Score und SI im Verlauf der postpartalen Zeit, aufgeteilt in stillende und nicht stillende Frauen.

Analysiert wurden die anamnestisch erhobenen Basisdaten der Patientinnen, sowie die mittels des Ultrasonometers (Lunar Achilles plus von GE/Lunar) erhobenen Messdaten die sich aus der Veränderung der Ultraschalleitungsgeschwindigkeit (SOS) und der Breitbandultraschallabschwächung (BUA) ergeben.

Ergebnisse: In unserer Studie konnten keine signifikanten Veränderungen der QUS-Parameter während der postpartalen Zeit bis zu 12 Monaten nach der Geburt beobachtet werden. Die QUS-Parameter, T-Score, Z-Score und SI in unserer Studie veränderten sich weder bei den stillenden noch bei den nicht stillenden Frauen signifikant, wobei als gestillt definiert wurde, wenn die Mütter 6 Monate und mehr stillten. Nume-

risch gesehen starteten die nicht-stillenden Frauen mit einer niedrigeren Knochendichte und fielen im Verlauf der Postpartalzeit weiter ab, während die stillenden Frauen mit höheren Werten begannen und an Knochendichte zunahmen. Diese Werte waren allerdings nicht signifikant.

Daraus folgt, dass auch die prädiktiven Faktoren keinen Einfluss auf den Verlauf der QUS-Parameter zeigten. Bei dem Vergleich der prädiktiven Parameter der stillenden versus nicht stillenden Frauen, ergaben sich allerdings signifikante Unterschiede. So gaben stillende Frauen signifikant häufiger an unter Allergien zu leiden und waren signifikant seltener Raucherinnen. Auch gaben diese Mütter häufiger die frühere Einnahme von Cortisonpräparaten an. Stillende Frauen waren durchschnittlich älter als nicht-stillende Frauen und hatten einen niedrigeren BMI.

Diskussion: In unserer Studie konnten keine signifikanten Veränderungen am Os Calcaneus bei stillenden und nicht-stillenden Frauen bis 12 Monate nach der Geburt beobachtet werden, in einigen Punkten zeigten sich jedoch deutliche Tendenzen, die bei einer größeren Studienpopulation evtl. zu eindeutigeren Ergebnissen geführt hätte.

Die komplexen Vorgänge am Knochen während der Stillzeit sind weiterhin noch nicht vollständig untersucht, die Studienergebnisse weichen voneinander ab. Es werden noch weitere prospektive Studien mit hohen Patientenzahlen gebraucht um die Auswirkung von Schwangerschaft und Stillzeit auf den Knochenstoffwechsel zu untersuchen.

Sehr einheitlich geben aber die Studien von Frauen in der Postmenopause Auskunft darüber, dass weder die Anzahl der Schwangerschaften, noch die Gesamtzahl der Stillmonate im Leben einer Frau auf die Situation des Knochens im Alter Einfluss nehmen.

8. Summary English

Introduction: During breastfeeding multiple mechanisms induce metabolism to adapt to the increased calcium demand. While increased intestinal resorption of calcium occurs during pregnancy, the increased calcium demand during breastfeeding is mainly provided by increased depletion of maternal bone and by a split fraction through renal retention of calcium.

Aim of study: This study should investigate how the QUS parameters, which were measured via quantitative ultrasonometry at the os calcis, change after pregnancy and what influence breastfeeding has on this change. Additionally, we aimed to investigate indicators that might predict the change of the QUS parameters.

Material and method: 101 Caucasian female patients in the out-patient facility setting close to Frankfurt am Main attending the regular routine pregnancy examinations and follow-up care after childbirth were included. Three measurements were performed: six weeks' post partum, six months' post partum, and at 12 months' post partum.

The course of the QUS parameters, the T-score, Z-score, and Stiffness Index were determined in the groups of breastfeeding and non- breastfeeding women. Stiffness Index (SI)—a composite of Speed of Sound (SOS) and Broadband Ultrasound Attenuation (BUA)—which compensates for the effect of heel width and temperature. Baseline characteristics were surveyed by anamnesis and data was collected via ultrasonometer (Lunar Achilles plus, GE/Lunar).

Results: We could not detect any significant changes in the QUS parameters over the time period after birth to 12 months' post partum. QUS parameters, T-Score, Z-Score, and SI did not change significantly in the groups breastfeeding / non- breastfeeding women. Breastfeeding was defined as a minimum of 6 months' duration. Numerically the QUS-variables of the non- breastfeeding women started on a lower level and decreased further compared to the breastfeeding group who started at higher values and even increased, though this was not significant.

As a result, the predictive factors showed no influence on the QUS parameters. Although the groups breastfeeding versus non- breastfeeding showed significant differ-

ences: more breastfeeding women had allergies and were significantly more often non-smokers. The same mothers declared to have been exposed to cortisone prior to pregnancy. Breastfeeding mothers were older in the mean and had a lower BMI compared to non- breastfeeding mothers.

Discussion: Our study could not demonstrate significant QUS changes in breastfeeding and non-breastfeeding women during the first 12 months after child birth. A drift could be observed which might lead to a statistical significant difference with a larger study population.

The complex process in the bone during breastfeeding is not fully understood and the results of the other studies diverge. Further prospective studies with a greater number of participants are necessary to investigate the effects of pregnancy and breastfeeding on bone metabolism.

Consistent results are found with postmenopausal women, here the number of pregnancies or the duration of breastfeeding have no influence on the bone.

9. Literaturverzeichnis

Adaci Jd, Adanis S, Geblbach S;et al: Impact of prevalent fractures on quality of life; baseline results from the global longitudinal study of osteoporosis in women. Mayo Clin Proc 2010; 85:806-13.

Albagha OM, McGuigan FE, Reid DM et al: Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and bone mineral density: haplotype analysis in women from the UK. J Bone Miner Res 2001 Jan;16(1):128-34.

Nutritional status and functional capacity in elderly people with hip fracture

Bachrach-Lindström Margareta (2000): Nutritional status and functional capacity in elderly people with hip fracture. doctoral Linköpings universitet 2000

Baskan BM, Sivas F, Alemdaroglu E, Duran S, Ozoran, K. Association of bone mineral density and vertebral deformity in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2007; Apr; 27(6):579-84. Epub2007 Feb 8.

Barrett-Connor E, Siris ES, Wehren LE et al. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. J Bone Miner Res 2005; 20:185.

Bartl R, Bartl C. Osteoporose-Manual: Diagnostik, Prävention und Therapie. Berlin, Springer Verlag. 2004.

Bartl R. Osteoporose Prävention-Diagnose-Therapie. 2008. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.

Beck TJ, Petit MA, Wu G, Leboff MS, Cauley JA, Chen Z. Does obesity really make the femur stronger? Bone mineral density, geometry and fracture incidence in the women's Health Initiative-Observational study. J Bone Miner Res. 2009; Aug; 24(8):1369-79

- Berry SD, Zhu Y, Choi H, Kiel DP, Zhang Y. Diuretic initiation and the acute risk of hip fracture. *Osteoporos Int.* 2013; Feb;24(2):689-95.
- Binkley N, Kiebzak GM, Lewiecki EM, Krueger D, Gangnon RE, Miller PD, Sheperd JA, Drezner MK. Recalculation of the NHANES database SD improves t-score agreement and reduces osteoporotic prevalence. *J Bone Miner Res.* 2005;20(2):195-201
- Campos-Obando N et al. Osteoporotic vertebral fractures during pregnancy: be aware of a potential underlying genetic cause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Apr;99(4):1107-11
- Carbone L, Butzkova P, Fink HA, Lee JS, Chen Z, Ahmed A, Parashar S, Robbins JR. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J.* 2010; Jan;31(1):77-84.doi: 10.1093/eurheartj/ehp483. Epub 2009 Nov 4.
- Cauley JA, Lui LY, Ensrud KE, et al. Bone mineral density and the risk of incident nonspinal fractures in black and white women. *JAMA* 2005; 293:2102
- Cauley JA, Lui LY, Stone KL et al. Longitudinal study of changes in hip bone mineral density in Caucasian and African-American women. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Feb;53(29):183-9
- Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY, Palermo L, Ensrud KE, Hillier TA, Nevitt MC, Cummings SR. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA.* 2007; Dec 19; 298(23):2761-7.
- Chapurlat RD, Bauer DC, Nevitt N, Stone K, Cummings SR. Incidence and risk factors for a second hip fracture in elderly women. The study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2003; Feb;12(2):130-6.

- Chiodini I, Torlontano M, Carnevale V, Trischitta V, Scillitani A. Skeletal involvement in adult patients with endogenous hypercortisolism. *J Endocrinol Invest* 2008; Mar;31(3):267-76
- Christiansen C, Rodbro P, Heinild B. Unchanged total body calcium in normal human pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1976;55(2):141-3.
- Costa ML, Krupa FG, Rehder PM, Sousa MH, Costa-Paiva L, Cecatti JG. Forearm bone mineral density changes during postpartum and the effects of breastfeeding, amenorrhea, body mass index and contraceptive use. *Osteoporos Int.* 2012 Jun;23(6):1691-8
- Colon-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, Hawkes W, Fredman L, Magaziner J, Zimmermann S, Lyles KW. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int.*2003; Nov;14(11):879-83.
- Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs.* 2003; 17(11):825-37.
- Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S, Pfeilschifter J, Silvermann S, Diez-Perez A, Lindsey R, Saag KG, Netelenbos JC, Gehlbach S, Hooven FH, Flahive J, Adaci JD, Rossini M, Lacroix AZ, Roux C, Sambrook PN, Siris ES. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med.*2011; Nov;124(11):1043-50
- Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF, Vieira NE. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr.* 1995 Mar;61(3):514-23.

- Dahlman T, Sjöberg HE, Bucht E. Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium. A longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994 May;73(5):393-8.
- De Geronimo S, Romagnoli E, Diacinti D, Dérasmo E, Minisola S. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2006; Sep;155(3):415-420.
- Deidos A, Couray-Torge S, Randrianasolo M, et al.: Burden of hip fracture on inpatient care: a before and after population-based study. *Osteoporosis Int* 2010;21:1493-501
- Dekkers OM, Horwath-Puto E, Jörgensen Jo, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vanderbroucke JP, Pereira AM, Sörensen HT. Multisystem morbidity and mortality in cushing's syndrome:a cohort study. *J Clin Endokrinol Metab.*2013;Jan;98(6)227-84.doi:10.1210/jc.2012-3582 Epub 2013 Mar26
- Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adaci JD. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003;Oct;33(4):522-32.
- Dören S, Fassbender WJ, Lauritzen C, Stracke H. Prophylaxe und Therapie der Osteoporose mit Östrogenen und Gestagenen. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.
- Drinkwater BL, Chesnut CH 3rd. Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study. *Bone Miner.* 1991 Aug;14(2):153-60.
- DVO-Leitlinie Osteoporose 2014. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und postmenopausalen Frauen. Leitlinie des Dachverbandes der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaft e.V.

"EPOS" Kaptoge S, Armbrecht G, Felsenberg D, Lunt M, Weber K, Boonen S, Jajic I, Stepan JJ, Banzer D, Reisinger W, Janott J, Kragl G, Scheidt-Nave C, Felsch B, Matthis C, Raspe HH, Lyritis G, Póor G, Nuti R, Miazgowski T, Horszowski K, Armas JB, Vaz AL, Benevolenskaya LI, Masaryk P, Cannata JB, Johnell O, Reid DM, Bhalla A, Woolf AD, Todd CJ, Cooper C, Eastell R, Kanis JA, O'Neill TW, Silman AJ, Reeve J. Whom to treat? The contribution of vertebral X-rays to risk-based algorithms for fracture prediction. Results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2006;17(9):1369-81.

Fairweather-Tait S., Prentice A., Heumann KG., Jarjou LM, Stirling DM, Wharf SG, Turnlund JR Effect of calcium supplements and stage of lactation on the calcium absorption efficiency of lactating women accustomed to low calcium intakes *Am. J. Clin. Nutr.* 1995;62(6): 1188-1192

Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adami S, Wahl DA, Stepan JJ, de Vernejoul MC, Kaufman JM; IOF Committee of Scientific Advisors Working Group on Osteoporosis Pathophysiology. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int.* 2012 Dec;23(12):2735-48. doi: 10.1007/s00198-012-2030-x. Epub 2012 Jun 9. Review.

Fusby JS, Kassmeier MD, Palmer VL, Perry GA, Anderson DK, Hackfort BT, Alvarez GK, Cullen DM, Akhter MP, Swanson PC. Cigarette smoke-induced effects on bone marrow B-cell subsets and CD4+:CD8+ T-cell ratios are reversed by smoking cessation: influence of bone mass on immune cell response to and recovery from smoke exposure. *Inhal Toxicol.* 2010 Aug;22(9):785-96

Gallacher SJ, Fraser WD, Owens OJ, Dryburgh FJ, Logue FC, Jenkins A, Kennedy J, Boyle IT. Changes in chalcographic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 1994 Oct;131(4):369-74.

- Garnero P, Munoz F, Borel O et al. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4829
- Gilsanz V, Roe T, Mora S. et al. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Engl J Med* 1991;325:1597
- Gonnelli S, Caffarelli C, Nuti R. Obesity and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014 Jan;11(1):9-14.
- Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F, Linder R. The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Jan;110(4):52-7
- Hadji P, Ziller V, Kalder M, Gottschalk M, Hellmeyer L, Hars O, Schmidt S, Schulz KD. Influence of pregnancy and breast-feeding on quantitative ultrasonometry of bone in postmenopausal women. *Climacteric.* 2002 Sep;5(3):277-85.
- Hadji P, Hars O, Wüster C, Bock K, Alberts US, Bohnet HG, Emons G, Schultz KD. Stiffness index identifies patients with osteoporotic fractures better than ultrasound velocity or attenuation alone. *Maturitas* 1999;31(3):221-226
- Hadji P, Kalder M, Meyer-Wittkopf M, Gottschalk M, Münstedt K, Hars O, Schultz KD. Quantitative Ultrasonometrie am Os calcaneus bei Frauen. Erstellung eines Referenzkollektivs. *Geburtsh Frauenheilk* 2001;61:70-74.
- Hadji P, Rabe T, Ortmann O, Mück AO, von Holst T, Emons G, Schultz KD. Möglichkeiten und Grenzen der Osteoporoseprävention durch Östrogene und Gestagene. *Geburtsh und Frauenheilk* 2002; 436-445
- Hadji P. Möglichkeiten und Grenzen der Quantitativen Ultrasonometrie in der klinischen Praxis. *Dtsch Med Wochenschr.*2003;128:951-953

- Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, Lipton A, Tubiana-Hulin M. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol.* 2008; Aug;19(8):1407-16.
- Haslam S, Skyamala G. Progesteron receptors in normal mammary glands of mice: charakterisation and relationship to development *Endocrinol* 105(1979)786-795
- Hellmeyer L, Hadji P, Minne H. Schwangerschaftsassozierte Osteoporose. Eine häufig verkannte Komplikation der Schwangerschaft und Stillzeit. *Frauenarzt* 45(2004)9
- Hellmeyer L, Hadji P, Ziller V, Wagner U, Schmidt S, Osteoporose in der Schwangerschaft. 2004; *Geburtsh Frauenheilk* 64:38-45
- Hellmeyer, L., Hadji, P., Ziller, V., Wagener, U. et al. Knochenstoffwechsel in der Stillzeit. *Geburtsh Frauenheilk* 2004;64(12):1279-1284
- Hellmeyer L, Ossendorf A, Ziller V, Tekesin I, Schmidt S, Hadji P. Quantitative ultrasonometry of the phalanges during pregnancy: a longitudinal study. *Climacteric.* 2006 Dec;9(6):446-51.
- Hothersall EJ, Livingstone SJ, Looker HC, Ahmed SF, Cleland S, Leese GP, Lindsay RS, McKnight J, Pearson D, Philip S, Wild Sh, Colhoun HM. Contemporary risk of hip fracture in type I and type 2 diabetes: a national registry study from Scotland. *J Bone Miner Res.* 2013; Oct 23. doi: 10.1002/jbmr.2118. (Epub ahead of print) 2014 May;29(5):1054-60. doi 10.1002/jbmr.2118.
- Hubbard R, Farrington P, Smith C, Smeeth L, Tattersfield A. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol.* 2003; Jul 1;158(1):77-84.
- Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1990 Oct; 1(1),30-34

- Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: a population based study. *Osteoporos Int.* 2008;Aug;19(8):1139-45
- Icks A, Arend W, Becker C, Rapp K, Jungbluth P, Haastert B. Incidence of hip fractures in Germany 1995-2010. *Arch Osteoporos.* 2013;8(1-2):140.doi:10.1007/s11657-013-0140-5. Epub 2013 May 15.
- Iwamoto J, Sato Y, Uzawa M, Matsumoto H. Five-year follow-up of a woman with pregnancy and lactation-associated osteoporosis and vertebral fractures. *Ther Clin Risk Manag.* 2012;8:195-9.
- Jäger, Claudia (2009): Vergleich der Ergebnisse der Knochendichte gemessen mittels Dualer Röntgen Absorptiometrie (DXA) sowie Quantitativer Ultrasonometrie (QUS) bei Frauen mit primärem Mammakarzinom und gesunden gleichaltrigen Frauen Ergebnisse einer Marburger Querschnittsstudie. Dissertation Universitätsklinikum Gießen und Marburg.
- Jahelka B, Dorner T, Terkula R, Quittan M, Bröll H, Erlacher L. Health related quality of life in patients with osteopenia or osteoporosis with and without fractures in a geriatric rehabilitation department. *Wien Med Wochenschr* 2009;159:235-40
- Joakimsen RM, Fonnebo V, Magnus JH, Tollan A, Sogaard AJ. The Tromsø Study: body height, body mass index and fractures. *Osteoporos Int.* 1998; 8(5):436-42.
- Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Kanis JA. Mild morphometric vertebral fractures predict vertebral fractures but not non-vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2014;Jan;25(1):235-41.doi: 10.1007/s00198-013-2460-0. Epub 2013 Aug 22.
- Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fractures in female patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005;Sep;153(3):373-8.

- Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning. *Obstet Gynecol.* 1995 Jul;86(1):26-32.
- Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC, Ranz J, Ho M. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning." *N Engl J Med.*1997 337(8):523-8.
- Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral changes during pregnancy and lactation. *Endocrine.* 2002 Feb;17(1):49-53. Review.
- Kallin K, Jensen J, Olsson LL, Nyberg L, Gustafson Y. Why the elderly fall in residential care facilities, and suggested remedies. *J Fam Pract.* 2004; Jan;53(1):41-52.
- Kamel MA, Neulen J, Sayed GH, Salem HT, Breckwold M. Hetrogenity of human prolactinlevels in serum during the early postpartum period. *Gynecol Endocrinol.* 1993 Sep;7(3):173-7.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mc Closkey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a Metaanalysis. *Osteoporos Int.*2005;Feb;16(2):155-162
- Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporos Int.* 2001;12(10):828-34.
- Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, Smith M, Allen JR, Bhagat CI, Barnes MP, Hickling CJ, Retallack RW, Wilson SG, et al. Human lactation: forearm trabecular bone loss, increased bone turnover, and renal conservation of calcium and inorganic phosphate with recovery of bone mass following weaning. *J Bone Miner Res.* 1990 Apr;5(4):361-9.

- Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, Allen JR, Rosman KJ, Smith M, Bhagat CI, Wilson SG, Retallack RW. Effect of pregnancy and lactation on maternal bone mass and calcium metabolism. *Osteoporos Int* 1993; 3 Suppl 1:44-7
- Khosla S, Melton J. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.*2002;Nov;17 Suppl 2:N 103-7.
- Kim DJ, Khang YH, Koh JM, Shong JK, Kim GS. Low normal TSH levels are associated with low bone mineral density in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2006;Jan;64(1):86-90
- Kim DJ, Schneeweiss S, Liu J, Daniel GW, Chang CL, Garneau K, Solomon DH. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(4):R154. doi:10.1186/ar3107. Epub2010 Aug 3.
- Konnaopka A, Jerusel N, König HH: The health and economic consequences of osteopenia- and osteoporosis –attributable hip fractures in germany:estimation fpr 2002 and projection until 2050. *Osteoporosis Int* 2009;20:1117-29
- Kovacs CS, Fuleihan Gel-H. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006 Mar;35(1):21-51, v. Review.
- Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997;18:832-72 Review.
- Laskey MA, Price RI, Khoo BC, Prentice A. Proximal femur structural geometry changes during and following lactation. *Bone.* 2011 Apr 1;48(4):755-9.
- Laslett LL, Just Nee Foley SJ, Quinn SJ, Winzenberg TM, Jones G. Excess body fat is associated with higher risk of vertebral deformities in older women but not in men: a cross-sectional study. *Osteoporos Int.* 2012; Jan;23(1):67-74.doi: 10.1007/s00198-011-1741-8.

- Lamke B, Brundin J, Moberg P. Changes of bone mineral content during pregnancy and lactation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56(3):217-9.
- Law MR, Hackshaw AK. A metaanalysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ.* 1997;315:841-846.
- Lebel E, Mishukov Y, Babchenko L, Samueloff A, Zimran A, Elstein D. Bone mineral density in gravida: effect of pregnancies and breast-feeding in women of differing ages and parity. *J Osteoporos.* 2014;2014:897182.
- Laskey MA¹, Prentice A, Hanratty LA, Jarjou LM, Dibba B, Beavan SR, Cole TJ. Bone changes after 3 mo of lactation: influence of calcium intake, breast-milk output, and vitamin D-receptor genotype. *Am J Clin Nutr.* 1998 Apr;67(4):685-92.
- Yang Y, Lewis J, Epstein S, Metz D. Long term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 2006; 296: 2947–2953.
- Lim JS, Kim SB, Bang HY, Cheon GJ, Lee JL. High prevalence of osteoporosis in patients with gastric adenocarcinoma following gastrectomy. *World J Gastroenterol.* 2007;Dez28;13(48):6492-7
- Lippert H, Deller T, Delventhal S, Herbold D, Lippert-Burmester W, Roth-Kötter H, Steininger B. *Lehrbuch Anatomie.* 2003; München, Jena, Urban&Fischer Verlag.
- López JM¹, González G, Reyes V, Campino C, Díaz S. Bone turnover and density in healthy women during breastfeeding and after weaning. *Osteoporos Int.* 1996;6(2):153-9.
- Lüllamann-Rauch R. *Histologie.* 2003; Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag.

- Majumdar SR, Ezekowitz JA, Lix LM, Leslie WD. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population based cohort study of 45509 Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;Apr; 97(4):1179-86. doi:10.1210/jc.2011-3055. Epub 2012 Jan 18.
- Margolis KL, Ensrud KE, Schreiner PJ, Tabor HK. Body size and risk for clinical fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 2000; Jul 18;133(2):123-7.
- Meier D, Luckey M, Wallenstein S, et al. Racial differences in pre and postmenopausal bone homeostasis associated with bone density. *J Bone Miner Res* 1992;7:1181
- Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C, et al. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992;(7):1005
- Miao J, Brismar K, Nyren O, Ugarph-Morawski A, Ye W. Elevated hip fracture risk in type I diabetic patients: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care.*2005;Dec;28(12):2850-5
- Morii H., WHO Technical Report 921 Prevention and Management of Osteoporosis. *Clin Calcium*,2005 Apr;15(4):557-62
- More C, Bettembuk P, Bhattoa HP, Balogh A. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2001;12(9):732-7.
- Morris MS. The association between serum thyroid stimulating hormone in its reference range and bone status in postmenopausal American women. *Bone* 2007;Apr;40(4):1128-34
- Moser PB, Reynolds RD, Acharya S, Howard MP, Andon MB. Calcium and magnesium dietary intakes and plasma and milk concentrations of Nepalese lactating women. *Am J Clin Nutr.*1988; 47(4):735-9.

Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factor for a first incident radiographic vertebral fracture in women ≥ 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;Jan;20(1):131-40.

(No authors listed) Incidence of vertebral fracture in europe:results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002; Apr;17(4):716-24

Nordenstrom E, Westerdahl J, Lindergard B, Lindblom P, Bergenfelz A. Multifactorial risk profile for bone fractures in primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2002;Dec;26(12):1463-7. Epub 2002 Sep 26.

Okyay DO, Okyay E, Dogan E, Kurtulmus S, Acet F, Taner CE. Prolonged breastfeeding is an independent risk factor for postmenopausal osteoporosis. *Maturitas.* 2013 Mar;74(3):270-5.

Olivieri B, Parisi MS, Zeni S, Mautalen C. Mineral and bone mass changes during pregnancy and lactation. *Nutrition* 2004 Feb; 20(2):235-240.

Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, Hoiseth A, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, McCloskey E, Kvien TK. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med.* 2004; Feb 23;164(4):420-5.

O'Sullivan SM, Grey AB, Singh R, Reid IR. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006;17(7):1008-12

Paton LM, Alexander JL, Nowson CA, Margerison C, Frame MG, Kaymakci B, Wark JD. Pregnancy and lactation have no long-term deleterious effect on measures of bone mineral in healthy women: a twin study. *Am J Clin Nutr.* 2003 Mar;77(3):707-14.

- Pearson D, Kaur M, San P, Lawson N, Baker P, Hosking D. Recovery of pregnancy mediated bone loss during lactation. *Bone*. 2004 Mar;34(3):570-8.
- Phillips AJ, Ostlere SJ, Smith R. Pregnancy-associated osteoporosis: does the skeleton recover?" *Osteoporos Int* 2000;11(5):449-54.
- Polatti F, Capuzzo E, Viazzo F, Colleoni R, Klersy C. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet Gynecol*. 1999 Jul 94(1):52-6.
- Pouwels S, Lalmohamed A, Souverein P, Cooper C, Veldt BJ, Leufkens HG, de Boer A, van Staa T, de Vries F. Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int*. 2011; Mar;22(3):903-10.
- Prentice A. Lactation and bone development: implications for the calcium requirements of infants and lactating mothers. Tasnag RC, Bonjour JP, eds. *Nutrition and bone development*. New York:Raven,1997:127
- Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 2006; München, Urban & Fischer Verlag.
- Ringe, J. (1995). "Osteoporose." Thieme Verlag.
- Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, Turnlund JR, Van Loan MD, Cann CE, King JC. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr*. 1998 Apr;67(4):693-701.
- Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int*. 2007; 18(12):1617-24.

Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, Cumming RG, Lord SR, March LM, Schwarz J, Seibel MJ, Simpson JM. Influence of fall related factors and bone strength on fracture risk in the frail elderly. *Osteoporos Int.* 2007 May 18(5):603-10

Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al for the study of Osteoporotic Fractures Research Group. Older women with diabetes have a increased risk of fracture:a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:32-8.

Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R, Byberg L, Garmo H, Ahlbom A, Pedersen NL, Michaelsson K. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA.* 2009;Oct 21;302(15):1666-73

Shearman AM, Karasik D, Gruenthal AM, et al. Estrogen receptor polymorphisms are associated with bone mass in women and men: the Framingham Study. *J Bone Miner Res* 2004;(19):773

Smith R, Athanasou NA, Ostlere SJ, Vipond SE. Pregnancy-associated Osteoporosis. *QJM.* 1995 Dec;88(12):865-78.

Sneve M, Emaus N, Joakimsen RM, Jorde R. The association between serum parathyroid hormone and bone mineral density, and the impact of smoking: the Tromso Study. *Eur J Endocrinol.* 2008 Mar;158(3):401-9.

Solomon DH, Mogun H, Garneau K, Fischer MA. The risk of fractures in older adults using anti-hypertensive medications. *J Bone Miner Res.* 2011; Jul;26(7):1561-7.

Sowers M, Crutchfield M, Jannausch M, Updike S, Corton G. A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991 Jun;77(6):841-5.

Sowers, M. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996 Aug; 11(8):1052-60

- Thiede M.A., Rodan G.A.: Expression of a calcium-mobilizing parathyroid-like peptide in lactating mammary tissue. *Science*, 242 (1988), pp. 278–280
- To WW, Wong MW. Changes in bone mineral density of the os calcis as measured by quantitative ultrasound during pregnancy and 24 months after delivery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011 Apr;51(2):166-71.
- Tsvetov G, Levy S, Benbassat C, Shraga-Slutzky I, Hirsch D. Influence of number of deliveries and total breast-feeding time on bone mineral density in premenopausal and young postmenopausal women. *Maturitas*. 2014 Mar;77(3):249-54.
- Van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients. *Circulation*. 2008;Nov4;118(19):1946-52. Epub 2008 Oct 20.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000; 15:993–1000.
- Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Fracture and oral corticosteroids: relationship to daily and cumulative dose. *Rheumatol*. 2000; 39:1383–1389.
- Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk—a metaanalysis. *Thyroid* 2003;Jun;13(6):585-93
- Verstergaard P, Lindholm J, Jorgensen JOL, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Kristensen LO, Feld-Rasmussen U, Mosekilde L. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing`s syndrome. *Eur J Endokrinol*. 2002;146:51-56
- Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a metaanalysis. *J Intern Med*. 2003; Dec;254(6):572-83

Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type I and type 2 diabetes- a metaanalysis. *Osteoporos Int* 2007; Apr;18(4):427-44
Epub 2006 Oct 27.

Vignali E, Viccica G, Diacinti D Centani F, Cianferotti L, Ambrogini E, Banti C, Del Fiacco R, Bilzikian JP, Pinchera A, Marcocci C. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Metab.* 2009;Jul;94(7):2306-12.doi:10.1210/jc.2008-2006. Epub 2009 Apr 28.

Vogel T, Bitterling H, Döbler T, Bartl R, Pfeifer KJ, Mutschler W. Zeitgemäße Diagnostik und Therapie der Osteoporose.2006; *Zentralbibl Chir* 131:4001-4006

Willing M, Sowers M, Aron D, Clark MK, Burns T, Bunten C, Crutchfield M, D'Agostino D, Jannausch M: Bone mineral density and its changes in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction *J Bone Miner Res.*1998 Apr;13(4):695-705

Yamaga A, Taga M, Minaguchi H, Sato K. Changes in bone mass as determined by ultrasound and biochemical markers of bone turnover during pregnancy and puerperium: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Feb;81(2):752-6.

Yumusakhuyly Y, Turgut ST, Icagasioglu A, Baklacioglu HS, Atlig RS, Murat S, Suer N. Bone mineral changes during pregnancy and lactation. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Aug;29(8):763-6

Ziller, Volker (2004): Einfluss von Schwangerschaft und Stillzeit auf die Messergebnisse der Quantitativen Ultrasonometrie der postmenopausalen Frau. Inaugural-Dissertation Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

10. Abkürzungsverzeichnis

BMD	Bone mineral density
BMI	Body mass index
BUA	Broadband ultrasound attenuation
Ca	Calcium
DS	Durchschnitt
DXA	Dual Röntgen (X-ray) Absorptiometrie
HCG	Human Choriongonadotropin
HPL	Human Placental Lactogen
J	Jahre
LH	Luteinisierendes Hormon
M	Monate
Med	Median
Mean	Mittelwert
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
OH	hormonale Kontrazeptiva
PBM	peak bone mass
p	p-Wert, p-value = Signifikanzniveau
pP	post Partum
r	Korrelationskoeffizient
SI	Stiffness Index
SD	standard deviation (Standardabweichung)
sig.	signifikant
SOS	Speed of sound
SPA	single photon Absorptiometrie
SS	Schwangerschaft
SI	Stiffness-Index
SI(a)	stiffness index age related
SI(y)	stiffness index in young
T-score	Abweichung von der mittleren Geschlechtsangeglichenen Norm junger Erwachsener in SD
tv	test value = Testwert eines statistischen Tests
QUS	Quantitative Ultrasonometrie
WHO	World Health Organization
Z-score	Abweichung von der mittleren alters- und geschlechtsangeglichenen Norm in SD

11. Tabellarischer Lebenslauf

12. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Bastert; Block; Enke; Hallberstadt; Jörg; Kaltenbach; Kaschnia; Klima; Kramb; Mackenstein; Matthisen; Mohndorf; Palitzsch, Prawitz; Ried; Rösch; Satter; Scharrer; Sohn; Taubert; Ungeheuer; Winkelmann; Winkler; Zippel

13. Danksagung

Als Erstes gebührt Herrn Prof. Dr. Peyman Hadji mein Dank für die Überlassung des Themas, seinen Humor, seine Geduld über die lange Zeit und seine wohlwollende, freundliche Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Herrn PD. Dr. Lars Hellmeyer danke ich für die Unterstützung und die Betreuung der Dissertation.

Meiner Freundin Dr. Chie-Hee Cho-Nöth danke ich besonders, ohne ihre Unterstützung in IT-Fragen, ihrer Erfahrung und nicht zuletzt ihren steten Zuspruch hätte ich die Arbeit sicher nicht zu Ende gebracht.

Meiner früheren Praxispartnerin Frau Birgit Hahn danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Erfassung der Daten in unserer Gemeinschaftspraxis.

Und nicht zuletzt geht mein Dank an meine Familie, die auf meine Zeit verzichten und meine Nerven ertragen musste.

14. Ehrenwörtliche Erklärung

Über die selbstständige Anfertigung der Dissertation

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

"Veränderungen der Messergebnisse der quantitativen Ultrasonometrie (QUS) am Os Calcaneus im Verlaufe der Stillzeit"

in der Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie mit dem Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. med. U. Wagner des Fachbereichs Medizin der Philipps – Universität Marburg; Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie unter der Leitung von Prof. Dr. med. P. Hadji mit Unterstützung durch PD Dr. Hellmeyer ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche behördlichen und sinngemäßen übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Die vorliegende Arbeit wurde in folgendem Publikationsorgan Osteoporosis International 2015 Mar; 26(3):1147-54 unter dem Titel „Quantitative ultrasonometry during pregnancy and lactation: a longitudinal study.“ von Hellmeyer L, Hahn B, Fischer C, Hars O, Boekhoff J, Maier J, Hadji P. veröffentlicht.

Ort, Datum, Unterschrift

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zu Kenntnis genommen, die Angebote der Philipps-Universität zur Plagiatserkennung (Plagiatssoftware zu beziehen über das Hochschulrechenzentrum) sind mir bekannt.

Ort, Datum, Unterschrift Betreuer