

FRAUENKLINIK UND POLIKLINIK
DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Knochendichteverlust und Frakturnraten bei prä-, peri- und
postmenopausalen Frauen - Ergebnisse einer prospektiven
Beobachtungsstudie über 9 Jahre

Sabine Fillenberg

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

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

Prüfer der Dissertation:

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

2. Univ.-Prof. Dr. B. Schmalfeldt

Die Dissertation wurde am 23.12.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.05.2009 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Definition und Epidemiologie der Osteoporose	1
1.2.	Prä-, Peri- und Postmenopause und damit assoziierte Knochenveränderungen.....	3
1.3.	Ziele der Studie.....	6
2.	Studienteilnehmerinnen und Methoden.....	7
2.1.	Studienplan	7
2.2.	Anamnesefragebogen	8
2.3.	Blut- und Urinproben	10
2.4.	Laborchemische Untersuchungen.....	10
2.4.1.	Hormonanalysen im Serum.....	10
2.4.2.	Knochenstoffwechselmarker im Blut.....	11
2.5.	Knochendichtemessungen	12
2.6.	Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus	12
2.7.	Datenverarbeitung und statistische Methoden.....	13
3.	Ergebnisse	14
3.1.	Charakterisierung des Kollektivs und Gruppeneinteilung.....	14
3.1.1.	Charakteristik des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt G.....	14
3.1.2.	Verlauf des Menopausenstatus und Charakterisierung der Gruppen	21
3.2.	Knochendichtebefunde und Knochendichteverlust	26
3.2.1.	Vergleich des Knochendichteverlusts in den Menopausegruppen.....	26
3.2.2.	Knochendichtebefunde in den Menopausegruppen	28
3.2.3.	Knochendichteverlust in den Menopausegruppen - Einteilung nach Knochendichtebefund zum ZP G	32
3.3.	Verlauf der Gonadotropin- und Estradiol-Werte und ihr Zusammenhang mit der Knochendichte.....	35
3.3.1.	Korrelation von Gonadotropinen und Estradiol mit dem Knochendichteverlust.....	39
3.4.	Verlauf der Knochenstoffwechselmarker, Zusammenhang mit Knochendichte und Menopausenstatus.....	41
3.4.1.	Knochenstoffwechselmarker in den Menopausegruppen.....	41
3.4.2.	KD-Befund und Knochenstoffwechselmarker in den Gruppen	43
3.4.3.	Korrelation von Knochenstoffwechselmarkern und KDV	46
3.5.	Risikofaktoren für Osteoporose - Zusammenhang mit KD-Verlust und KD-Befunden	47
3.5.1.	Risikofaktoren für Osteoporose im Gesamtkollektiv	47
3.5.2.	Zusammenhang von Risikofaktoren und Knochendichteverlust.....	49
3.5.3.	Zusammenhang: Anzahl der Risikofaktoren und KD-Befund	53

3.6.	Klinische und radiologische Frakturen im Kollektiv über den Studienzeitraum.....	55
3.6.1.	Inzidenz von klinischen und radiologischen Frakturen.....	55
3.6.2.	Knochendichte und Knochendichteverlust bei klinischen oder radiologischen Frakturen im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen.....	58
3.6.3.	Risikofaktoren bei radiologischen Frakturen	64
4.	Diskussion.....	66
4.1.	Diskussion der Methode	66
4.2.	Diskussion der Ergebnisse.....	68
4.2.1.	Knochendichteverlust in den Menopausegruppen	68
4.2.2.	Knochendichtebefunde in den Menopausegruppen	71
4.2.3.	Einfluss von Estradiol und Gonadotropinen auf den Knochendichteverlust.....	72
4.2.4.	Knochenstoffwechselfparameter	76
4.2.5.	Zusammenhang bekannter Risikofaktoren mit erniedrigter Knochendichte und erhöhtem Knochendichteverlust.....	79
4.2.6.	Klinische und radiologische Frakturen	83
5.	Zusammenfassung	97
6.	Abkürzungsverzeichnis	99
7.	Literaturverzeichnis	101
8.	Anhang	106
8.1.	Lebenslauf	106
8.2.	Danksagung	107

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Kuppermann-Index	8
Tabelle 2: Aktivitätsindex	9
Tabelle 3: Charakteristik des Gesamtkollektivs (n=50)	18
Tabelle 4: Einnahme von HRT und Bisphosphonaten im Gesamtkollektiv	19
Tabelle 5: Charakteristik der Teilnehmerinnen mit HRT oder Bisphosphonat-Therapie im Vergleich zu den unbehandelten Teilnehmerinnen, prämenopausale Teilnehmerinnen wurden ausgenommen (n=8)	20
Tabelle 6: Zeit seit der letzten Regelblutung zum Zeitpunkt G (in Monaten)	24
Tabelle 7: Kurzcharakteristik der 3 Menopausegruppen im Vergleich	25
Tabelle 8: Vergleich der Knochendichte und des Knochendichteverlusts in den Menopausegruppen	26
Tabelle 9: Knochendichte (KD) und Knochendichteverlust (KDV) in mg/ccm über den Studienverlauf in Gruppe 1, Einteilung nach KD-Befund zum ZP G	32
Tabelle 10: Knochendichte (KD) und Knochendichteverlust (KDV) in mg/ccm über den Studienverlauf in Gruppe 2, Einteilung nach KD-Befund zum ZP G	33
Tabelle 11: Knochendichte (KD) und Knochendichteverlust (KDV) in mg/ccm über den Studienverlauf in Gruppe 3, Einteilung nach KD-Befund zum ZP G	34
Tabelle 12: Veränderungen von LH, FSH und E2 über den Studienzeitraum in den Menopausegruppen	36
Tabelle 13: Veränderungen von LH, FSH und E2 über den Studienzeitraum in Gruppe 1, Einteilung nach KD- Befund zum ZP G	37
Tabelle 14: Veränderungen von LH, FSH und E2 über den Studienzeitraum in Gruppe 2, Einteilung nach KD- Befund zum ZP G	38
Tabelle 15: Veränderungen von LH, FSH und E2 über den Studienzeitraum in Gruppe 3, Einteilung nach KD- Befund zum ZP G	39
Tabelle 16: Korrelation der Hormonwerte mit dem KDV über den Studienverlauf in den Gruppen	40
Tabelle 17: Verlauf der Knochenmarker OC, BAP und CTX in den Menopausegruppen	43
Tabelle 18: Knochenmarker in Gruppe 1, Einteilung nach KD-Befund zum ZP G	44
Tabelle 19: Knochenmarker in Gruppe 2, Einteilung nach KD-Befund zum ZP G	45
Tabelle 20: Knochenmarker in Gruppe 3, Einteilung nach KD-Befund zum ZP G	46
Tabelle 21: Korrelation der Knochenmarker mit dem trabekulären Knochendichteverlust (ZP A-G in mg/ccm) in den Menopause-Gruppen	47
Tabelle 22: Risikofaktoren im Gesamtkollektiv	48
Tabelle 23: KD und KDV (in mg/ccm) über den Studienverlauf bei Vorliegen der einzelnen Risikofaktoren versus ohne Risikofaktor	52
Tabelle 24: Verteilung der einzelnen Risikofaktoren in den Menopausegruppen	53
Tabelle 25: Mittlere Anzahl an Risikofaktoren in den Menopausegruppen	54
Tabelle 26: Frauen mit Fraktur im Vergleich zu Frauen ohne Fraktur im Gesamtkollektiv	59
Tabelle 27: Frauen mit Fraktur im Vergleich zu Frauen ohne Fraktur in Gruppe 2	61
Tabelle 28: Frauen mit Fraktur im Vergleich zu Frauen ohne Fraktur in Gruppe 3	63
Tabelle 29: Risikofaktoren bei Frauen mit Wirbelkörper (WK)-Fraktur und Frauen ohne WK-Fraktur	65
Tabelle 30: Zusammenfassung wichtiger zitiertter Studien	88

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Nahaufnahme von gesundem im Vergleich zu osteoporotischem Knochen.....	2
Abbildung 2: Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels.....	5
Abbildung 3: Flussdiagramm zum Studienablauf.....	15
Abbildung 4: Menopausenstatus zu den einzelnen Studienzeitpunkten im Gesamtkollektiv und der Patientinnen in Gruppe 2.....	22
Abbildung 5: Einteilung des Studienkollektivs in 3 Gruppen gemäß ihres Menopausenstatus über den Studienverlauf.....	23
Abbildung 6: Jährlicher absoluter trabekulärer Knochendichteverlust (in mg/ccm) zwischen den QCT- Messungen in den Menopausegruppen.....	28
Abbildung 7: Knochendichtebefunde in den 3 Menopausegruppen zu den Studienzeitpunkten A, E, F und G...31	
Abbildung 8: Anzahl der Risikofaktoren bei Patientinnen mit normaler KD, Osteopenie und Osteoporose	54
Abbildung 9: Anzahl der Frakturen in den Menopausegruppen.....	56
Abbildung 10: Inzidenz von pathologischen und traumatischen Frakturen.....	57

1. Einleitung

1.1. Definition und Epidemiologie der Osteoporose

Die Osteoporose stellt eine systemische Skeletterkrankung dar, die durch verminderte Knochendichte und mikroarchitektonische Störungen, also eine Verminderung der Knochenqualität, charakterisiert ist (NIH Consensus Conference 2001). Damit verbunden ist ein vierfach gesteigertes Frakturrisiko gegenüber gesunden Gleichaltrigen, das zu erhöhter Morbidität und Mortalität insbesondere mit zunehmendem Lebensalter führt (Siris ES, Miller PD et al. 2001). Die Knochendichte wird in Gramm Kalziumhydroxylapatit pro Fläche oder Volumen angegeben. Sie wird von der bis zum 30. Lebensjahr erreichten "peak bone mass" und individuellem Knochendichteverlust bestimmt. Die Knochenqualität bezieht sich auf die Mikroarchitektur des Knochens, Knochen turnover, Akkumulation von Mikrofrakturen und Mineralisation des Knochens (NIH Consensus Conference 2001). Ursache für Osteoporose ist ein Ungleichgewicht zwischen Knochenresorption und Knochenformation mit einem relativen Überwiegen des Knochenabbaus, so dass eine verminderte Knochendichte resultiert.

Abbildung 1 zeigt in Nahaufnahme die Struktur von gesundem im Vergleich zu osteoporotischem Knochen.

Als Osteopenie bezeichnet man eine geringe, aber deutlich messbare Abnahme der Knochendichte, noch ohne Krankheitswert. Sie kann als physiologische senile Skelettatrophie, als Vorstufe einer Osteoporose, oder aufgrund von renalen und intestinalen Störungen auftreten.

Mögliche Risikofaktoren für erniedrigte Knochendichte können höheres Lebensalter, kaukasische (weiße) Rasse, Osteoporose in der Familienanamnese und damit assoziierte Schenkelhals-Frakturen, sowie die Einnahme bestimmter Medikamente (orale Glukokortikoide, unfraktioniertes Heparin, übermäßiger Laxantiengebrauch) sein (DVO-Leitlinie 2006). Auch so genannte Lifestyle-Faktoren wie wenig körperliche Aktivität, erhöhter Koffeinkonsum, Tabak- und Alkoholkonsum können im Zusammenhang mit erniedrigter Knochendichte stehen (Kanis JA, Johnell O et al. 2005). Bei sekundären Osteoporose-Formen ist die spezifische Ätiologie bekannt. Häufige Ursachen sind endokrinologischen Ursprungs wie Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus oder Hypogonadismus. Bei postmenopausalen Frauen wird traditionell der Verlust der knochenanabolen und antiresorptiven Wirkung der ovariellen Hormone (insbesondere Estradiol) als relevanter Einfluss auf akzelerierten Knochendichteverlust gesehen (Rizzoli R and JP. 1997; Guthrie JR, Leher P et al. 2004).

Um die Knochendichte eines Individuums zu quantifizieren und einer Diagnose zuordnen zu können, wurde die Osteoporose über Knochendichtewerte definiert. Die Osteodensitometrie mittels DXA-Messung oder quantitativer Computertomographie (QCT) ist ein weltweit verwendetes und wissenschaftlich anerkanntes Verfahren, das frühzeitig eine Verminderung der Knochendichte erkennen lässt bevor charakteristische Spät komplikationen, wie Wirbelkörper- oder Schenkelhalsfrakturen auftreten.

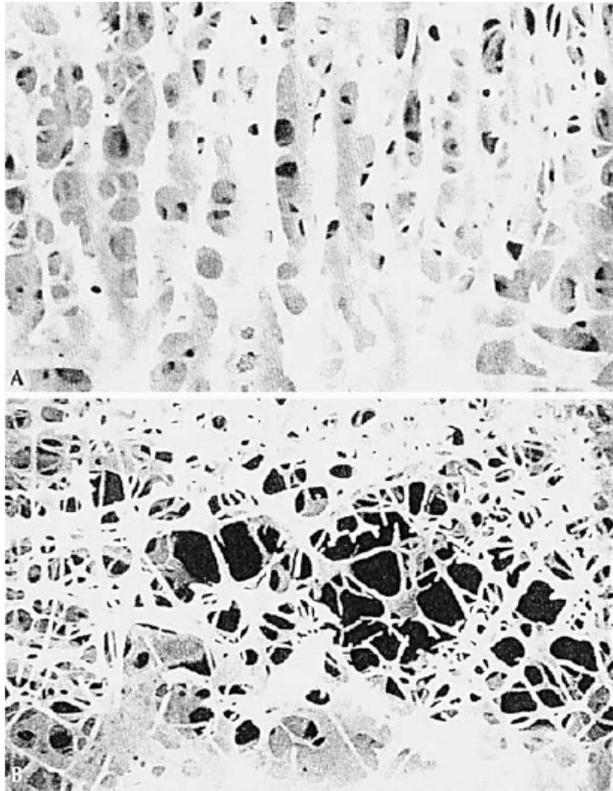


Abbildung 1: Nahaufnahme von gesundem Knochen (a) im Vergleich zu osteoporotischem Knochen (b). (Bono CM and Einhorn TA 2003)

Osteoporose ist die häufigste Knochenerkrankung. Aufgrund der alternden Weltbevölkerung steigen die sozialen und wirtschaftlichen Belastungen durch Osteoporose-Erkrankungen kontinuierlich. Neben Diabetes mellitus und Hypertonus zählt sie zu den wichtigsten und teuersten Volkskrankheiten (Götte S. and Dittmar K. 2001). Genau wie diese fällt Osteoporose erst durch Folgeerscheinungen wie erhöhte Frakturgefahr ins Gewicht, denn Knochendichteverlust alleine verursacht weder Schmerzen noch Bewegungseinschränkung. Weltweit leiden ungefähr 200 Millionen Frauen an Osteoporose, wobei die Erkrankung in den westlichen Industrienationen der nördlichen Hemisphäre gehäuft vorkommt (Lane NE 2006). In Deutschland sind etwa 2 bis 10% der Bevölkerung erkrankt, dabei sind 80% aller Patienten mit Osteoporose postmenopausale Frauen. Die jährliche Inzidenz von Osteoporose-assoziierten Schenkelhalsfrakturen wird in Deutschland auf 117.000 geschätzt. Wirbelkörperfrakturen treten in Deutschland bei 50 bis 79-jährigen Frauen mit einer Inzidenz von 1% jährlich auf, bei Männern im selben Alter mit etwa 0,6% (DVO-Leitlinie 2006).

1.2. Prä-, Peri- und Postmenopause und damit assoziierte Knochenveränderungen

Knochendichteverlust in der Peri- und Postmenopause

Der akzelerierte Knochendichteverlust in der Postmenopause wurde in zahlreichen Studien untersucht. So verlieren Frauen in den ersten postmenopausalen Jahren jährlich ca. 2% der Knochenmasse. Sowohl ein mangelhafter Aufbau an maximaler Knochenmasse (peak bone mass) innerhalb der ersten drei Lebensjahrzehnte, als auch beschleunigter Knochendichteverlust, sowie eine Kombination aus beidem, können zu kritischen Knochendichte-Erniedrigungen führen (Bätge 2004). Nur wenige longitudinale Arbeiten beobachten auch perimenopausalen Knochendichteverlust. Es gibt jedoch mehrere Hinweise auf akzelerierten Knochendichteverlust besonders der Wirbelkörper vor der Menopause (Ebeling PR, Atley LM et al. 1996; Mazzuoli G, Acca M et al. 2000; Recker R, Lappe J et al. 2000; Sirota J, Kröger H et al. 2003).

Um den Zeitpunkt der Menopause steigt die Knochenstoffwechselaktivität stark an. Hierbei werden sowohl Osteoblasten- als auch Osteoklastenaktivität erhöht, jedoch überwiegt die Knochenresorption, da der Östrogenverlust eine verlängerte Lebensdauer der Osteoklasten bewirkt, was in Knochendichteverlust resultiert (Lane NE 2006). So wird der Östrogenentzug durch die Menopause als signifikanter Einflussfaktor für gesteigerten Knochendichteverlust beschrieben (Manolagas SC and Jilka RL 1995).

Jedoch kommt es bei einigen Patientinnen, trotz noch adäquaten Estradiolwerten schon während der Perimenopause zu erhöhten Knochendichteverlusten (-1,8% jährlich) (Prior JC 1998). Nach Christiansen kommt es bei 25% der Frauen (so genannte "fast losers") zu einem besonders beschleunigten Knochendichteverlust von über 3% pro Jahr (Christiansen C, Riis BJ et al. 1987). In wenigen Studien wurden weitere hormonelle Einflüsse auf den menopausalen Knochendichteverlust diskutiert (Seifert-Klauss V, Mueller JE et al. 2002). Über den genauen Beginn und die Frühphase des mit der Menopause assoziierten Knochendichteverlusts ist wenig bekannt, ebenso wie die initiierenden Mechanismen, sodass weitere Untersuchungen wünschenswert schienen.

Knochenstoffwechselmarker in der Peri- und Postmenopause

Knochenresorption, bzw. -formation können von bestimmten Markern in Serum oder Urin nachgewiesen werden (siehe Abbildung 2).

Serum-Marker für den Knochenaufbau sind die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) und das Osteocalcin (OC). BAP und OC sind Produkte der Osteoblasten und entstehen bei Osteoblasten-Differenzierung durch Mineralisation des neu gebildeten Knochens.

N-terminales Telopeptid crosslinked Kollagen Typ I (NTX) und C-terminales Telopeptid crosslinked Kollagen Typ I (CTX) sind Knochenabbaumarke und dienen der Quervernetzung des Kollagens im Knochen. Sie sind an bestimmte aminotermine Peptidanteile des Kollagens gebunden. Nach Abspaltung können sie als Kollagentelopeptide in Urin und Serum nachgewiesen werden. Die Abbauparameter NTX und CTX dienen der Quervernetzung benachbarter Kollagenmoleküle, weshalb sie auch als Crosslinks bezeichnet werden (Calvo MS, Eyre DR et al. 1996).

Die Menopause ist mit einer substantiellen Steigerung des Knochenturnover verbunden, was sich in einer 50–100% Erhöhung der Knochenstoffwechselmarker (für Formation und Resorption) widerspiegeln kann (Seibel MJ 2005).

Ein Anstieg der Knochenstoffwechselmarker nach der Menopause, sowie eine Korrelation mit akzeleriertem Knochendichteverlust ist in vielen Studien gesehen worden (Ebeling PR, Atley LM et al. 1996; Melton LJ 3rd, Khosla S et al. 1997; Löfman O, Magnusson P et al. 2005).

De Leo et al. zeigten, dass früh-postmenopausale Patientinnen mit altersentsprechend normaler Knochendichte höhere Stoffwechselmarker (vor allem OC) als prämenopausale Frauen hatten (De Leo V, Ditto A et al. 2000). So kann man davon ausgehen, dass Knochenmarker in der Lage sind, den beschleunigten Knochenstoffwechsel um die Menopause zu charakterisieren.

Aufgrund individueller Verläufe der menopausalen Transition, sowie interindividueller Schwankungen der Knochenstoffwechselmarker schien eine weitere Beurteilung in longitudinalen Studien sinnvoll. Die ersten Ergebnisse der im Folgenden dargestellten prospektiven Studie ließen erkennen, dass der Knochenturnover bereits in der Prämenopause akzeleriert. Anfangs mit einer Abnahme der Knochenformation, gefolgt von einer Erhöhung der Knochenresorption (Seifert-Klauss V, Mueller JE et al. 2002).

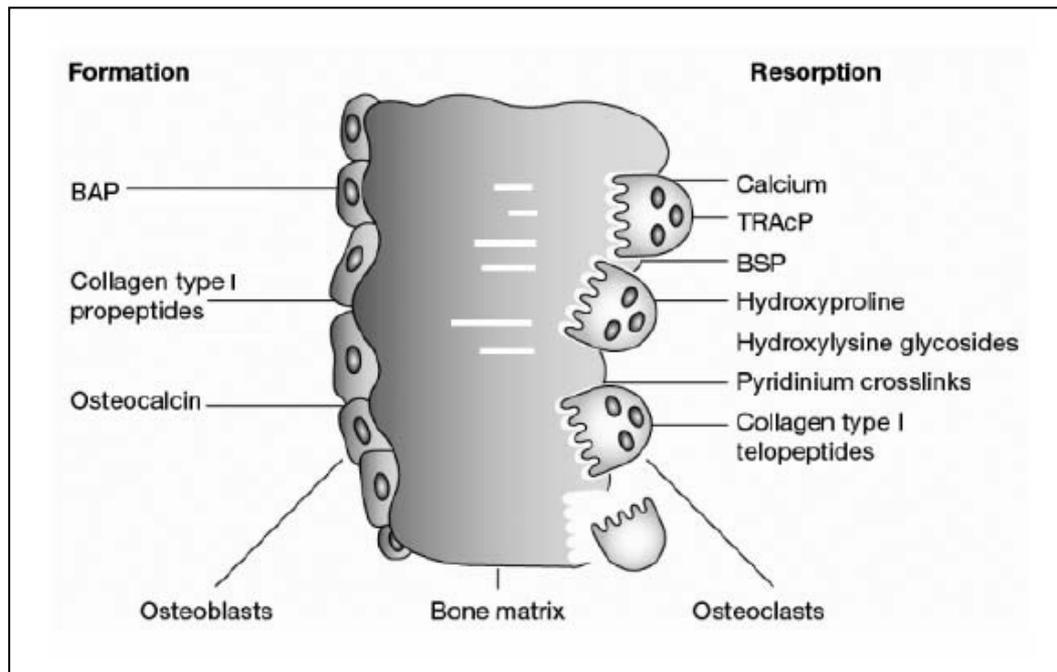


Abbildung 2: Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels (Seibel MJ 2005)

1.3. Ziele der Studie

Mehrere Autoren lieferten in den vergangenen Jahren Hinweise auf eine Abnahme der Knochendichte bereits in der späten Prämenopause und Perimenopause (Sowers M, Crutchfield M et al. 1998; Chapurlat RD, Gamero P et al. 2000; Recker R, Lappe J et al. 2000; Seifert-Klauss V, Mueller JE et al. 2002). Somit können verminderte Knochendichte und damit assoziierte pathologische Frakturen schon bereits in der frühen Postmenopause relevant sein. Diesen Ansätzen wurde in der Literatur bisher noch verhältnismäßig wenig Aufmerksamkeit geschenkt, es existieren wenige differenzierte longitudinale Untersuchungen.

In der vorliegenden, über neun Jahre geführten Studie zur Entwicklung der Knochendichte durch die Menopause der endokrinologischen Arbeitsgruppe der Frauenklinik, Klinikum Rechts der Isar (Leitung: Frau PD Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss), sollten diese wissenschaftlich genauer charakterisiert werden. Um praxisrelevante Ergebnisse zu generieren, sollte ein gemischtes Kollektiv untersucht werden, wie es in vielen gynäkologischen Praxen typisch ist. Die erfassten Daten sollten auch hinsichtlich interdisziplinärer Zusammenhänge ausgewertet werden, die gerade für die Osteoporose von Bedeutung sind. Da der Knochen einer sehr langsamen physiologischen Umwandlung unterliegt, war die 9-Jahres-Auswertung dieser Studie von besonderem Interesse. Es sollten Ergebnisse der vorangegangenen Auswertungszeitpunkte weiterverfolgt werden (Seifert-Klauss V, Link T et al. 2006). Des Weiteren sollte untersucht werden, welche neuen Erkenntnisse der Knochendichtentwicklung über die Zeitspanne von neun Jahren im Kollektiv beobachtet werden konnten.

Insbesondere sollten hierbei die Phasen der Prämenopause, der menopausalen Transition und der Postmenopause verglichen und unterschiedlicher Knochendichteverlust auf Risiko- und Einflussfaktoren hin untersucht werden.

Folgende Fragestellungen waren von besonderem Interesse:

- wann findet bei prä-, peri-, und postmenopausalen Frauen der höchste Knochendichteverlust statt?
- welche Risikofaktoren zeigen Frauen mit Osteoporose und osteoporotischen Frakturen?
- können andere hormonelle Einflüsse neben Östrogen den Knochendichteverlust in der menopausalen Transition erklären?
- können Knochenstoffwechselmarker auch perimenopausalen Knochendichteverlust adäquat abbilden?
- wie häufig zeigten sich in diesem noch nicht 65-jährigen Kollektiv pathologische Wirbelkörper- und periphere Frakturen, sowie Frakturen über dem 50. Lebensjahr?

2. Studienteilnehmerinnen und Methoden

2.1. Studienplan

Über einen Zeitraum von 9 Jahren wurden insgesamt 59 Patientinnen im Alter von initial 33 bis 57 Jahren in einer nicht randomisierten prospektiven Beobachtungs-Studie untersucht. Alle Frauen wurden über die Frauenklinik und Poliklinik (Direktorin: Frau Professor Dr. med. M. Kiechle) der Technischen Universität München rekrutiert. Ziel der Studie war es, Risikofaktoren und Verlaufparameter für die Entstehung einer verminderten Knochendichte und Osteoporose und damit assoziierte Frakturen um den Zeitraum der Menopause zu identifizieren und genauer zu beschreiben. Die Teilnehmerinnen wurden innerhalb von neun Jahren zu insgesamt sieben Zeitpunkten (A bis G) gesehen. Die Basisuntersuchung fand zum Zeitpunkt A statt, die Zeitpunkte B bis E in den folgenden 3, 6, 12 und 24 Monaten. Des Weiteren fand nach 6 Jahren (Zeitpunkt F) und nach neun Jahren (Zeitpunkt G) eine Nachuntersuchung statt. Die Untersuchungen fanden zwischen acht und elf Uhr morgens statt, die Patientinnen erschienen nüchtern. Es wurde jeweils ein Interview in Form eines standardisierten Fragebogens durchgeführt, bezüglich medizinischer Anamnese, körperlicher Aktivität und Ernährungsgewohnheiten. Des Weiteren wurden Körpergröße und Gewicht gemessen, sowie Blut- und Urinproben (zweiter Morgen-Urin) gewonnen. Zu allen Zeitpunkten erfolgte die Bestimmung der Knochenstoffwechselmarker Osteocalcin (OC), knochenspezifische alkalische Phosphatase (Bone specific alkaline phosphatase, BAP), und c-terminales Telopeptid cross linked Kollagen Typ I (CTX). Die Bestimmung der Hormone, follikelstimulierendes Hormon (FSH), luteinisierendes Hormon (LH) und 17 β -Estradiol (E2) erfolgte zu den Zeitpunkten A, D, E, F und G. Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) sowie 25-Hydroxyvitamin D (25-OH-D) wurden zu den Zeitpunkten A, C, D, E, F und G, und das thyroideastimulierende Hormon (TSH) wurde zu A, E, F und G gemessen.

Eine Messung der Knochendichte (BMD) der lumbalen Wirbelkörper 1 bis 3 mittels quantitativer Computertomographie (QCT) erfolgte bei allen Teilnehmerinnen zeitnah zur Blut- und Uringewinnung zu den Untersuchungszeitpunkten A, E, F, und G.

2.2. Anamnesefragebogen

Bei allen Frauen wurde zu jedem der Zeitpunkte ein Interview anhand eines standardisierten Fragebogens durchgeführt. Es wurden Alter, derzeitiges Gewicht und Größe sowie das Gewicht mit 25 Jahren erfasst.

Bezüglich der allgemein-internistischen Anamnese wurden bekannte Herz-Kreislauf-, Atemwegs-, und Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, und andere bekannte Vorerkrankungen und damit verbundene Medikamenteneinnahme abgefragt. In der gynäkologischen Anamnese wurde nach Anzahl der Graviditäten, Geburten und Aborte gefragt, ebenso nach gynäkologischen Operationen, hierbei war insbesondere eine Hysterektomie mit Adnektomie von Interesse. Des Weiteren wurden die Patientinnen über Beginn der Menarche und der Menopause, bzw. den Zeitpunkt der letzten Regelblutung befragt, ebenso über Zyklus-assoziierte Beschwerden wie Dysmenorrhoe, Zwischenblutungen, Zyklusunregelmäßigkeit und Phasen der Amenorrhoe. Die Einnahme von Hormonpräparaten, Zeitpunkt und Dauer wurde ebenfalls erfasst. Anhand des Kuppermann-Index konnten Menopausen-assoziierte Beschwerden in einem Punkteschema bewertet werden, wobei die Ausprägung der Beschwerden von der Patientin selbst eingeschätzt und mit 0=nicht vorhanden, 1=leichte Beschwerden, 2=mittelstarke Beschwerden, 3=sehr starke Beschwerden angegeben werden sollte (Tabelle 1).

Tabelle 1: Kuppermann-Index

	Ausprägung (0-3)		Einzelindex	Bemerkungen
Hitzewallungen		x 4		
Schweißausbrüche		x 2		
Schlafstörungen		x 2		
Nervosität/Reizbarkeit		x 2		
Depressive Verstimmung		x 1		
Schwindelgefühl		x 1		
Konzentrationsschwäche		x 1		
Gelenkschmerzen		x 1		
Kopfschmerzen		x 1		
Herzklopfen		x 1		
Summe Kuppermann-Index ges: _____				

Ein weiterer Teil des Anamnesebogens erfasste Lebensgewohnheiten der Patientinnen. Die alltägliche Aktivität (mit den Kategorien: sitzend, stehend, laufend, ausgewogen, körperlich stark belastend) wurde erfasst, ebenso die sportliche Betätigung der Teilnehmerinnen anhand eines Aktivitätsindex (Tabelle 2). Hierbei wurde die pro Woche ausgeführte Stundenzahl mit einem Wichtungsfaktor multipliziert, der die statische Belastung der Sportart verifizierte.

Tabelle 2: Aktivitätsindex

	unregelmäßig 0,5 Pkte	2h/Woche 2 Pkte	2-4h/Woche 3 Pkte	>4h/Woche 4 Pkte	Wichtungs- faktor
Radfahren					x 1
Schwimmen					x 1
Gymnastik					x 1,5
Spazieren gehen					x 2
Wandern/Skifahren					x 2,5
Tanzen					x 2,5
Tennis/Volleyball					x 3
Joggen					x 3
Anderes					
Summe Aktivitätsindex gesamt: _____					

Nikotin- und Alkoholkonsum der Patientinnen wurden erfragt, wobei der Zigarettenkonsum in Packyears angegeben wurde (Anzahl der Jahre mit einem Konsum von 20 Zigaretten pro Tag). Der Alkoholkonsum wurde quantitativ in g/Woche erfasst, wobei 0,2 l Wein 16 g Alkohol entsprachen, respektive 0,5 l Bier 20 g Alkohol. Des Weiteren wurde der tägliche Koffein-Konsum, sowie die wöchentlich verzehrten Mengen von Milchprodukten, Fleisch- und Wurstwaren erfragt.

2.3. Blut- und Urinproben

Die Patientinnen erschienen zwischen acht und elf Uhr morgens nüchtern zur Untersuchung. Proben des zweiten Morgenurins wurden gewonnen und lichtgeschützt aufbewahrt, um einer möglichen UV-Degradation der Kollagen-Crosslinks vorzubeugen. Die Blutproben wurden durch venöse Blutentnahme gewonnen und innerhalb von zwei Stunden bei 2000x g zentrifugiert.

Die Aliquots von Serum und Urin zur Bestimmung der Knochenstoffwechselfparameter und Hormon-Assays wurden bei -70 Grad Celsius bis zur Messung eingefroren. Die Bestimmung der Knochenstoffwechselmarker und Hormon-Assays erfolgte aus den aufgetauten Aliquots, nachdem die Proben aller Frauen eingetroffen waren.

2.4. Laborchemische Untersuchungen

Alle Messungen wurden am Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie (Direktor: Herr Prof. Dr. med. D. Neumeier) der Technischen Universität München am Klinikum Rechts der Isar durchgeführt.

2.4.1. Hormonanalysen im Serum

Zum Studienzeitpunkt G wurden die Messungen der Laborparameter wie folgt durchgeführt. Die Messungen von FSH, LH, 17 β -Östradiol, Prolaktin, DHEAS, 25-OH-D und TSH wurden in Duplikaten vorgenommen, wofür die im Folgenden beschriebenen Assays verwendet wurden. In Klammern sind angegeben: Hersteller, Interassay-Variationskoeffizient (VK), Mittelwert (MW), Referenzbereich für erwachsene Frauen (ref):

- FSH: Elektro Chemolumineszenz-Immunoassay (ECLIA), zur Durchführung an einem Roche Immunoassay Analysenautomaten Elecsys 1010/2010 oder an einem MODULAR ANALYTICS E170 (Elecsys Modul) (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim; VK 3,6 %, MW 46,3 IU/l, n=20; ref 33-61 IU/l)
- LH: Elektro Chemolumineszenz-Immunoassay (ECLIA), zur Durchführung an einem Roche Immunoassay Analysenautomaten Elecsys 1010/2010 oder an einem MODULAR ANALYTICS E170 (Elecsys Modul) (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim; VK 3,8 %, MW 44,0 IU/l, n=17; ref 34-56 IU/l)
- 17 β -Östradiol: kompetitiver Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) auf einem Elecsys 2010 System (Roche Diagnostics, Mannheim; VK 6,8 %, MW 97,94 pg/ml, n=34; ref 52,08 – 133,92 pg/ml)

- Prolaktin: Elektro Chemolumineszenz-Immunoassay (ECLIA), zur Durchführung an einem Roche Immunoassay Analysenautomaten Elecsys 1010/2010 oder an einem MODULAR ANALYTICS E170 (Elecsys Modul) (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim; VK 5,2 %, MW 22,67 ng/ml; n=17; ref 16,05 – 26,02 ng/ml)
- DHEAS: Elektro Chemolumineszenz-Immunoassay (ECLIA), zur Durchführung an einem Roche Immunoassay Analysenautomaten Elecsys 1010/2010 oder an einem MODULAR ANALYTICS E170 (Elecsys Modul) (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim; VK 4,03 %, MW 1,75 µg/ml, n=9; ref 1,33 – 2,17 µg/ml)
- 25-OH-D: kompetitiver ¹²⁵I-RIA nach Serumextraktion mit Acetonitril auf einem 1277 Gamma Master Counter (Incstar Corp. Stillwater, MN, USA; VK 6,98 %, MW 14,23 ng/ml, n=10; ref 9,6 – 20,4 ng/ml)
- TSH: Sandwich-ECLIA auf einem Elecsys 2010 System (Roche Diagnostics; VK 2,9 %, MW 0,49 µIU/ml, n=92; ref 0,37 – 0,67 µIU/ml)

2.4.2. Knochenstoffwechselmarker im Blut

Marker des Knochenaufbaus in Serum und Plasma:

- BAP im Serum: Access Ostase-Assay (Chemilumineszenz-Immunoassay; Lumi-Phos* 530) mit paramagnetischen Partikeln zur quantitativen Bestimmung von alkalischer Knochen-Phosphatase (BAP); Indikator der Osteoblastenaktivität (Beckmann Coulter, Inc; VK 8,27%, MW 10,83 µg/l; ref 8,37 – 13,65µg/l)
- N-MID Osteocalcin: Intaktes und N-terminales Mittelfragment von OC in Serum und Plasma; ein Elektro Chemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) zur Durchführung an einem Roche Immunoassay Analysenautomaten Elecsys 1010/2010 oder an einem MODULAR ANALYTICS E170 (Elecsys module) (Roche diagnostics GmbH, Mannheim; VK 4,46%, MW 15,6 ng/ml, n=7; ref 13,4 – 21,8 ng/ml)

Marker des Knochenabbaus im Serum:

- β-CTX im Serum: Immunologischer in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von Abbauprodukten aus Typ I Kollagen in Humanserum und -plasma; ein Elektro Chemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) zur Durchführung an einem Roche Immunoassay Analysenautomaten Elecsys 1010/2010 oder an einem MODULAR ANALYTICS E170 (Elecsys module) (β-CrossLaps, Roche diagnostics GmbH, Mannheim; VK 2,23%, MW 0,29 ng/ml, n=11; ref 0,2- 0,44 ng/ml)

2.5. Knochendichtemessungen

Die quantitative Computertomographie (QCT) wurde im Institut für klinische Radiologie und Röntgendiagnostik (Direktor: Herr Professor Dr. med. E. J. Rummeny) der Technischen Universität München im Klinikum rechts der Isar durchgeführt. Die Untersuchungen wurden an einem klinischen Computertomographie (CT)-Gerät, einem Somatom plus Computer Tomograph (Siemens AG, Erlangen, Deutschland), durchgeführt. Die Eichung des Gerätes erfolgte am European Spine Phantom nach Kalender und Felsenberg (Kalender 1995). Die beiden letzten Messungen wurden an einem anderen Computertomographen durchgeführt als die ersten beiden Messungen. Beide Geräte stammten vom selben Hersteller (Siemens AG, Erlangen) und wurden mittels Kalibrations Phantom (Osteokalibrationsphantom, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) kreuzkalibriert. Die QCT-Messungen erfolgten nach einem Standard-Protokoll mit einer Stromstärke von 80 kV, einer Spannung von 146 mAs und einer Schichtdicke von 10mm.

In bandscheibenparallelen Schichten der Lendenwirbelkörper konnte die Knochendichte mit Hilfe des Analyseprogramms „Osteo“ (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) in trabekulär und kortikal unterschieden werden. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert der Wirbelkörper L1 bis L3 (\pm Standardabweichung (SD)) in mg/cm^3 Kalziumhydroxylapatit (CaOHA) angegeben.

Alle Wirbelkörper mit Frakturen wurden von der Messung ausgenommen und benachbarte Wirbel zur Messung herangezogen. Der Wirbelkörperfrakturstatus wurde durch einen erfahrenen Radiologen ohne Wissen der Patienten- oder KMD-Daten mit einer validierten semiquantitativen Technik nach Genant et al. (Genant HK, Li J et al. 2000) bestimmt. Sinterungsfrakturen im Übersichts-Scan wurden bei einer Höhenminderung um $>20\%$ als radiologische Fraktur gewertet.

2.6. Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus

Zu allen Zeitpunkten wurden die Teilnehmerinnen nach den folgenden Kriterien als prämenopausal, perimenopausal und postmenopausal eingestuft: die Patientinnen der prämenopausalen Gruppe hatten regelmäßige Menstruationszyklen von 26 bis 32 Tagen.

Als perimenopausal wurden Frauen klassifiziert, wenn diese Zykluslängen von mehr als 35 Tagen angaben, mehr als einmalige Zyklusabweichungen von mindestens fünf Tagen in aufeinander folgenden Zyklen, oder über Hitzewallungen an mehr als fünf Tagen pro Zyklus berichteten.

Als postmenopausal wurden Frauen gemäß der klinischen WHO-Definition eingeteilt, wenn ihre letzte Menstruation ein Jahr oder länger zurücklag. Andere Ursachen einer Oligo- oder Amenorrhoe wurden durch klinische Befragung und Bestimmung von DHEAS, TSH, Testosteron und Prolaktin ausgeschlossen.

Bei Patientinnen, die aufgrund einer Hysterektomie unter Erhaltung der Ovarien keine Zyklusanamnese angeben konnten, erfolgte die Gruppeneinteilung an Hand von Serumwerten im Blut für FSH, LH und 17 β -Estradiol (Normwerte für FSH prämenopausal (prä-/postovulatorisch): 1,5-8,5 mIU/ml; postmenopausal: 30-100 mIU/ml, für LH prämenopausal (prä-/postovulatorisch): 1-15 mIU/ml; postmenopausal: 20-60 mIU/ml, für Estradiol prämenopausal: 30-120 pg/ml (Follikelphase), 100-210 pg/ml (Lutealphase) postmenopausal: 10-35 pg/ml).

2.7. Datenverarbeitung und statistische Methoden

Alle Daten wurden in Patientenakten und Studienordnern gesammelt und in Microsoft Windows Excel übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 12,0 in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (Direktor: Herr Prof. Dr. K. A. Kuhn) der Technischen Universität München.

Für alle kontinuierlichen Variablen wurden Mittelwerte mit Standardabweichung errechnet. Mit Hilfe von Nichtparametrischen Tests wurden die Unterschiede auf ihre Signifikanz untersucht: für verbundene Stichproben wurde der Wilcoxon-Test und für unverbundene Stichproben der Mann-Whitney-Test verwendet. Bei mehr als 2 Variablen wurden mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) die Mittelwerte der einzelnen Gruppen für bestimmte Variablen getestet. Bei signifikanten Unterschieden zwischen diesen Gruppenmittelwerten erfolgte eine post hoc Testung mit LSD (least significant difference), um die Gruppenunterschiede darzustellen.

Signifikante Korrelationen wurden mit dem Spearman-Rho-Test überprüft.

Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 angesetzt (Widerlegung der Null-Hypothese mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 95%). Alle Tests erfolgten zweiseitig.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung des Kollektivs und Gruppeneinteilung

3.1.1. Charakteristik des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt G

Zu Studienbeginn wurden insgesamt 92 Teilnehmerinnen rekrutiert. Hieraus konnte ein Kollektiv von 17 Endometriose-Patientinnen und ein Kollektiv 69 gesunder prä-, peri- und früh postmenopausaler Patientinnen gebildet werden.

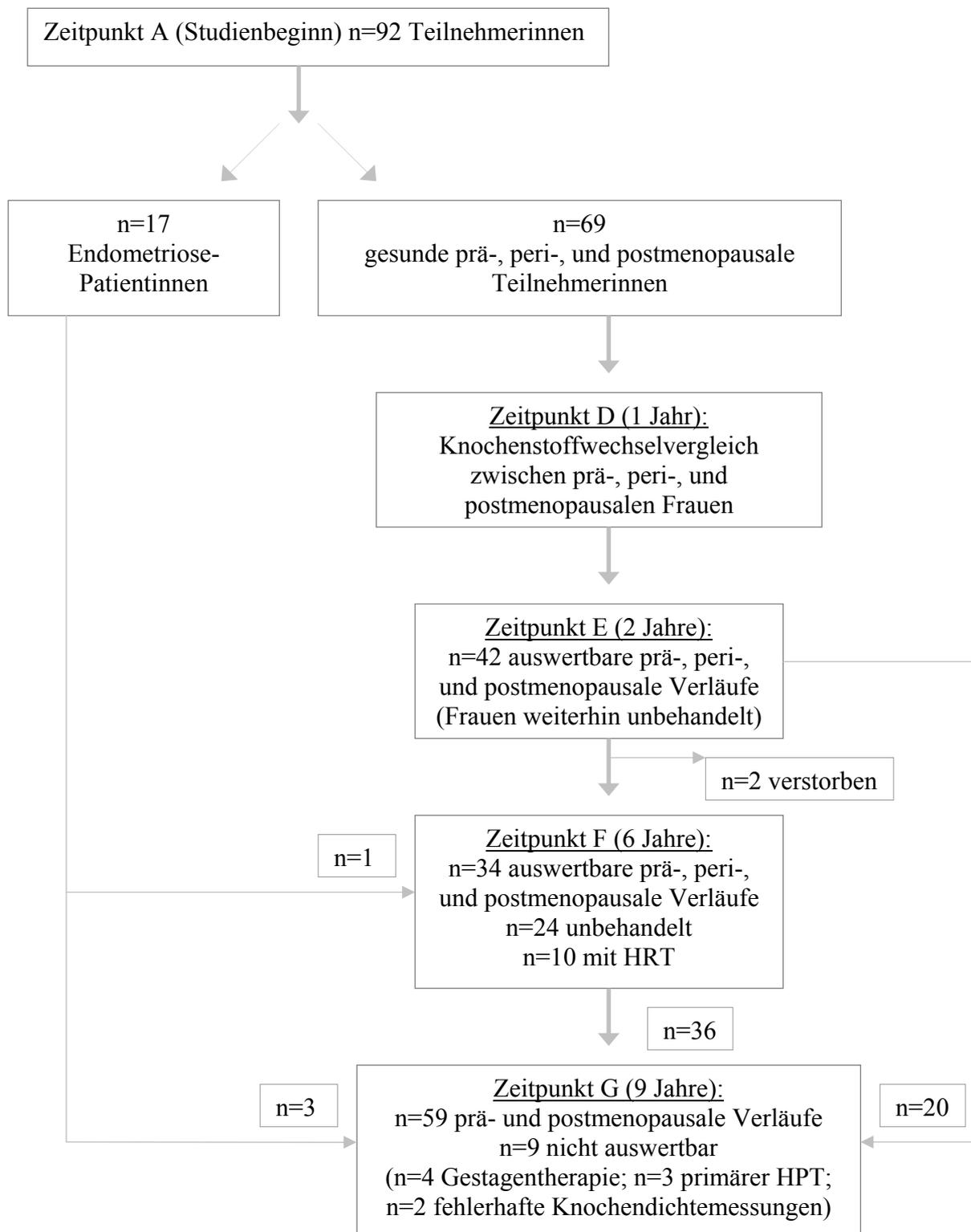
Zu Ergebnissen und Verläufen der Studienzeitpunkte A bis F existieren gesondert ausführliche Veröffentlichungen. Eine Übersicht über den gesamten Studienverlauf sind im Consort-Diagramm in Abbildung 3 dargestellt.

Neun Jahre nach Beginn der Studie (Zeitpunkt G) erschienen insgesamt 59 Patientinnen, davon hatten 36 Frauen auch an der Untersuchung zum Zeitpunkt F teilgenommen.

20 Patientinnen wurden erstmals wieder seit dem ZP E vor sieben Jahren gesehen, drei Patientinnen stammten aus der Endometriose-Gruppe.

Von der Auswertung ausgeschlossen wurden neun Teilnehmerinnen (15,3%). Eine der Teilnehmerinnen hatte eine fehlerhafte Knochendichtemessung zum Zeitpunkt A, bei drei Patientinnen wurde zum Zeitpunkt A ein Hyperparathyreodismus (HPT) diagnostiziert, und bei einer Patientin wurde zum Zeitpunkt G keine Knochendichtemessung durchgeführt. Vier Teilnehmerinnen mussten aufgrund der vorbestehenden Endometriose und Gestagentherapie gesondert betrachtet werden. Somit verblieben zur Auswertung die Datensätze von 50 Patientinnen (entspricht 84,7% der 59 Frauen).

Abbildung 3: Fluss-Diagramm zum Studienablauf



Die Daten der Patientinnen wurden über einen durchschnittlichen Zeitraum von 8,9 ($\pm 0,5$) Jahren erfasst. Zum Zeitpunkt der 9-Jahres Untersuchung waren die 50 Teilnehmerinnen im Mittel 56,9 ($\pm 5,4$) Jahre alt. Die jüngste Patientin war 42 Jahre, die älteste 66 Jahre. Der durchschnittliche Body-Maß-Index (BMI), berechnet aus dem Körpergewicht dividiert durch die Körpergröße im Quadrat, zeigte im Kollektiv über die neun Jahre nur eine geringe Änderung von zu Beginn 23,3 ($\pm 3,5$) kg/m² auf 23,8 ($\pm 3,4$) kg/m² nach neun Jahren (vergleiche Tabelle 3).

Zu Beginn lag die mittlere trabekuläre Knochendichte der Lendenwirbelsäule mit durchschnittlich 133,1 ($\pm 31,8$) mg/ccm im Bereich einer normalen Knochendichte, nach neun Jahren mit 102,6 ($\pm 31,9$) mg/ccm im osteopenischen Bereich. Somit ergab sich im Gesamtkollektiv ein durchschnittlicher Knochendichteverlust von -30,5 ($\pm 16,9$) mg/ccm, was einem jährlichen Knochendichteverlust von -3,4 ($\pm 1,9$) mg/ccm entspricht. Bei der kortikalen Knochendichte wurde im Mittel über den 9-Jahres-Verlauf nur eine geringe Änderung von 279,6 ($\pm 49,0$) mg/ccm auf 279,2 ($\pm 50,3$) mg/ccm gemessen.

Der Knochenaufbaumarker Osteocalcin (OC) zeigte im Kollektiv über den Studienverlauf eine leichte Abnahme um -14,3 % (OC zum ZP A: 5,6 [$\pm 1,9$] ng/ml, OC zum ZP G: 4,8 [$\pm 1,7$] ng/ml). Der Mittelwert lag über die neun Jahre der Studie bei 5,9 ($\pm 1,5$) ng/ml.

Der Knochenaufbaumarker knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) zeigte im Gesamtkollektiv konstante Werte über den Studienzeitraum und eine geringe Zunahme (+9,5%) von Zeitpunkt A bis G (BAP zum ZP A: 10,5 [$\pm 3,4$] µg/l, BAP zum ZP G: 11,5 [$\pm 4,2$] µg/l). Der Mittelwert lag bei 10,5 ($\pm 3,1$) µg/l.

Für C-terminales Telopeptid cross linked Kollagen Typ I (CTX) konnte eine leichte Zunahme um 33% von Zeitpunkt A bis G gesehen werden (CTX zum ZP A: 0,3 [$\pm 0,2$] ng/ml, CTX zum ZP G 0,4 [$\pm 0,2$] ng/ml). Der Mittelwert über den Studienverlauf lag bei 0,4 ($\pm 0,2$) ng/ml.

Das Follikel stimulierende Hormon (FSH) lag im Mittelwert über den Studienzeitraum bei 46,6 ($\pm 26,3$) mIU/ml. Zu Studienbeginn (ZP A) betrug der Mittelwert 26,4 [$\pm 26,8$] mIU/ml im Kollektiv, zu Studienende (ZP G) 62,8 [$\pm 30,6$] mIU/ml.

Das Luteinisierende Hormon (LH) zeigte einen Anstieg von 17,8 mIU/ml (entspricht 133,8%) über die neun Jahre der Studie. Zum Zeitpunkt A lag es im Mittel bei 13,3 ($\pm 11,2$) mIU/ml, zum Zeitpunkt G der Studie bei 31,1 ($\pm 13,8$) mIU/ml, was einem Mittelwert über den gesamten Studienzeitraum von 22,4 ($\pm 9,9$) mIU/ml entspricht.

Entsprechend den Gonadotropinen war eine Abnahme der Estradiol-Werte (E2) um -30,3 pg/ml (-31,5%) über den Studienverlauf zu sehen. Zum Zeitpunkt A lag der Mittelwert im Kollektiv bei 72,4 (± 75) pg/ml, zum Zeitpunkt G der Studie betrug der mittlere E2-Wert 42,1 ($\pm 81,7$) pg/ml. Der Mittelwert über den Studienzeitraum lag im Gesamtkollektiv bei 55,4 ($\pm 45,6$) pg/ml.

Der Vitamin D3-Spiegel lag bei den Teilnehmerinnen sowohl zu Beginn, als auch am Ende der Studie im Normbereich von über 20 ng/ml (Vitamin D3 zum ZP A: 26,5 [\pm 14,6] ng/ml, Vitamin D3 zum ZP G 22,7 [\pm 7,8] ng/ml) und nahm somit über den Studienverlauf um durchschnittlich 3,8 ng/ml (14,3%) ab. Der Mittelwert zeigte sich mit 23,9 (\pm 7,91) ng/ml ebenfalls im Normbereich. Bei 14 Teilnehmerinnen wurde über den Studienverlauf ein erniedrigter Vitamin D3-Spiegel unter 20 ng/ml gemessen.

Der durchschnittliche Aktivitätsindex über alle Untersuchungszeitpunkte hinweg betrug 10,4 (\pm 5,8). Er war über den Studienzeitraum konstant, es konnte eine leichte Zunahme um 1,9% gesehen werden (Aktivitätsindex zum ZP A: 10,6 [\pm 8,9], Aktivitätsindex zum ZP G: 10,8 [\pm 6,7]).

Im Mittel wiesen die Patientinnen 2,2 (\pm 1,2) anamnestische Risikofaktoren für Osteoporose auf.

Zu den Risikofaktoren wurden gezählt:

- Nikotinkonsum >5 Packyears (py)
- positive Familienanamnese für Osteoporose
- Koffeinkonsum >4 Tassen/Tag
- Body-Maß-Index <20 kg/m²
- Cortisoneinnahme über längere Zeit
- Laktoseintoleranz
- Immobilisation über mehrere Wochen
- Darm-Operation (Resektion)
- Laxantien (regelmäßiger Gebrauch)
- erniedrigter Aktivitätsindex
- Vitamin D3-Spiegel <20ng/ml

Tabelle 3: Charakteristik des Gesamtkollektivs (n=50)

Gesamtkollektiv (n=50)	MW	±SD	Minimum	Maximum
Alter an G (Jahre)	56,9	5,4	42,0	66,0
Untersuchungs-Zeitraum A-G (Monate)	107,0	5,9	85,8	118,9
Gewicht an A (kg)	64,1	11,3	45,0	98,5
Gewicht an G (kg)	65,3	10,2	47,0	92,0
BMI an A (kg/m ²)	23,3	3,5	17,3	31,2
BMI an G (kg/m ²)	23,8	3,4	18,3	31,9
trabekuläre Knochendichte (KD) an A (mg/ccm)	133,1	31,8	62,4	235,1
trabekuläre KD an G (mg/ccm)	102,6	31,9	50,9	191,2
trabekulärer KDV A-G abs A-G (mg/ccm)	-30,5	16,9	-59,9	6,8
trabekulärer KDV jährlich (mg/ccm)	-3,4	1,9	-6,7	0,8
kortikale KD an A (mg/ccm)	279,6	49,0	202,2	433,4
kortikale KD an G (mg/ccm)	279,2	50,3	205,8	403,2
kortikaler KDV A-G (mg/ccm)	0,0	35,3	-80,6	72,1
Osteocalcin an A (ng/ml) ^{a)}	5,6	1,9	2,9	13,5
Osteocalcin an G (ng/ml)	4,8	1,7	1,8	8,7
MW Osteocalcin A-G (ng/ml)	5,9	1,5	2,9	9,9
BAP an A (µg/l) ^{b)}	10,5	3,4	4,1	18,1
BAP an G (µg/l)	11,5	4,2	3,0	20,0
MW BAP A-G (µg/l)	10,5	3,1	5,0	16,0
CTX an A (ng/ml) ^{c)}	0,3	0,2	0,04	0,7
CTX an G (ng/ml)	0,4	0,2	0,05	0,8
MW CTX A-G (ng/ml)	0,4	0,2	0,05	0,7
FSH an A (mIU/ml) ^{d)}	26,4	26,8	1,9	100,4
FSH an G (mIU/ml)	62,8	30,6	5,3	115,1
MW FSH A-G (mIU/ml)	46,6	26,3	3,8	118,5
LH an A (mIU/ml) ^{e)}	13,3	11,2	0,5	40,2
LH an G (mIU/ml)	31,1	13,8	3,8	56,2
MW LH A-G (mIU/ml)	22,4	9,9	3,3	44,6
E2 an A (pg/ml) ^{f)}	72,4	75,0	5,0	333,0
E2 an G (pg/ml)	42,1	81,7	7,5	427,0
MW E2 A-G (pg/ml)	55,4	45,6	6,6	194,0
Vit D3 an A (ng/ml) ^{g)}	26,5	14,6	6,7	64,0
Vit D3 an G (ng/ml)	22,7	7,8	9,0	39,0
MW Vitamin D3 A-G (ng/ml)	23,9	7,91	8,7	43
Aktivitätsindex an A	10,6	8,9	0,0	50,5
Aktivitätsindex an G	10,8	6,7	0,0	25,3
MW Aktivitätsindex A-G	10,4	5,8	1,3	29,1
Alkohol an A (g/Tag)	13,5	15,3	0,0	72,0
Alkohol an G (g/Tag)	10,0	10,4	0,0	40,0
Risikofaktoren für Osteoporose (n)	2,2	1,2	0,0	5,0

^{a)} Normwerte für Osteocalcin (OC) prämenopausal: 2,4-9,6 ng/ml; postmenopausal: 3,3-10,2 ng/ml
^{b)} Normwerte für BAP prä- und postmenopausal: 4-21 µg/l
^{c)} Normwerte für CTX prämenopausal <0,57 ng/ml, postmenopausal <1,0 ng/ml
^{d)} Normwerte für FSH prämenopausal (prä-/ postovulatorisch): 1,5-8,5 mIU/ ml; postmenopausal: 30-100 mIU/ ml
^{e)} Normwerte für LH prämenopausal (prä-/ postovulatorisch): 1-15 mIU/ ml; postmenopausal: 20-60 mIU/ ml
^{f)} Normwerte für E2 prämenopausal 30-120 pg/ml (Follikelphase), 100-210 pg/ml (Lutealphase) postmenopausal: 10-35 pg/ml
^{g)} Normwerte für Vitamin D3: 20-100 ng/ml

Ein Teil der Patientinnen wurde innerhalb des Studienzeitraums mit Hormonersatztherapie (HRT) oder Bisphosphonaten behandelt. 26 der 50 Teilnehmerinnen blieben über den kompletten Studienzeitraum unbehandelt. 21 Damen nahmen HRT über durchschnittlich über 3,5 ($\pm 1,8$) Jahre ein. Teilnehmerinnen mit Hormonersatztherapie von weniger als 10 Monaten galten als unbehandelt. Mit Bisphosphonaten wurden innerhalb des Studienzeitraums insgesamt 7 Patientinnen therapiert. Der Einnahmezeitraum betrug im Mittel 1,5 ($\pm 0,9$) Jahre. Vier Teilnehmerinnen davon erhielten Bisphosphonate und HRT (vergleiche Tabelle 4).

Tabelle 4: Einnahme von HRT und Bisphosphonaten im Gesamtkollektiv

	n	durchschnittliche Einnahme in Jahren
Gesamtkollektiv	50	
unbehandelt	26	
HRT	21	3,5 ($\pm 1,8$)
Bisphosphonate	7	1,5 ($\pm 0,9$)
HRT und Bisphosphonate	4	

Ein Vergleich der Charakteristika behandelter und unbehandelter Teilnehmerinnen ist in Tabelle 5 dargestellt. Über den gesamten Studienzeitraum prämenopausale Teilnehmerinnen wurden von diesem Vergleich ausgenommen (n=8). Alle behandelten Teilnehmerinnen waren zum Zeitpunkt G der Studie postmenopausal (siehe auch Kapitel 3.1.2). Keiner der Parameter unterschied sich bei behandelten Frauen signifikant gegenüber Teilnehmerinnen ohne Therapie. Allein die Anzahl von Risikofaktoren für Osteoporose lag bei behandelten Frauen knapp signifikant höher (1,7 [$\pm 1,1$] Risikofaktoren versus 1,1 [$\pm 1,0$] Risikofaktoren; p=0,049).

Tabelle 5: Charakteristik der Teilnehmerinnen mit HRT oder Bisphosphonat-Therapie im Vergleich zu den unbehandelten Teilnehmerinnen, prämenopausale Teilnehmerinnen wurden ausgenommen (n=8)

	unbehandelte Teilnehmerinnen (n=18)		behandelte Teilnehmerinnen (n=24)		p-Wert
	MW	±SD	MW	±SD	
Alter an G (Jahre)	59,0	2,8	58,8	3,0	0,97
Untersuchungs-Zeitraum A-G (Monate)	107,2	4,1	106,4	6,6	0,84
Gewicht an A (kg)	64,1	10,1	63,2	11,6	0,57
Gewicht an G (kg)	66,3	10,1	64,3	11,3	0,43
BMI an A (kg/m ²)	23,7	3,4	22,9	3,6	0,2
BMI an G (kg/m ²)	24,6	3,6	23,4	3,4	0,16
trabekuläre Knochendichte (KD) an A (mg/ccm)	134,1	42,0	126,5	22,7	0,76
trabekuläre KD an G (mg/ccm)	99,9	34,4	90,7	18,7	0,67
trabekulärer KDV A-G abs A-G (mg/ccm)	-34,2	12,2	-35,8	15,5	0,74
trabekulärer KDV jährlich (mg/ccm)	-3,8	1,4	-4,0	1,7	0,74
kortikale KD an A (mg/ccm)	279,6	62,8	271,5	39,8	0,98
kortikale KD an G (mg/ccm)	275,2	56,1	263,8	37,5	0,82
kortikaler KDV A-G (mg/ccm)	-4,4	28,7	-7,0	38,6	0,86
Osteocalcin an A (ng/ml) ^{a)}	5,9	2,4	5,6	1,5	0,97
Osteocalcin an G (ng/ml)	5,2	1,2	4,7	1,9	0,24
MW Osteocalcin A-G (ng/ml)	6,2	1,6	6,0	1,5	0,64
BAP an A (µg/l) ^{b)}	10,9	4,1	10,3	2,9	0,86
BAP an G (µg/l)	12,4	3,9	11,4	4,6	0,55
MW BAP A-G (µg/l)	11,2	3,4	10,5	3,1	0,44
CTX an A (ng/ml) ^{c)}	0,3	0,2	0,3	0,1	0,73
CTX an G (ng/ml)	0,4	0,1	0,4	0,2	0,52
MW CTX A-G (ng/ml)	0,4	0,2	0,4	0,2	0,81
FSH an A (mIU/ml) ^{d)}	35,2	27,7	27,2	27,0	0,32
FSH an G (mIU/ml)	72,9	21,8	73,2	20,6	0,92
MW FSH A-G (mIU/ml)	55,4	18,8	53,5	22,6	0,53
LH an A (mIU/ml) ^{e)}	16,2	9,8	14,7	12,2	0,53
LH an G (mIU/ml)	33,8	9,3	36,9	10,4	0,3
MW LH A-G (mIU/ml)	25,4	5,6	25,9	7,9	0,8
E2 an A (pg/ml) ^{f)}	60,5	52,8	79,9	90,7	0,84
E2 an G (pg/ml)	20,1	32,3	13,1	4,4	0,67
MW E2 A-G (pg/ml)	35,2	21,7	46,5	34,4	0,31
Vit D3 an A (ng/ml) ^{g)}	23,7	13,3	27,5	15,3	0,42
Vit D3 an G (ng/ml)	21,1	7,2	25,3	7,9	0,09
MW Vitamin D3 A-G (ng/ml)	22,4	6,5	24,9	8,5	0,39
Aktivitätsindex an A	11,4	12,4	9,9	6,4	0,79
Aktivitätsindex an G	10,6	6,5	10,3	6,3	0,77
MW Aktivitätsindex A-G	11,0	7,0	9,7	4,7	0,71
Alkohol an A (g/Tag)	11,4	8,4	9,6	4,9	0,95
Alkohol an G (g/Tag)	12,5	4,2	9,5	3,1	0,65
Risikofaktoren für Osteoporose (n)	1,1	1,0	1,7	1,1	0,049

3.1.2. Verlauf des Menopausenstatus und Charakterisierung der Gruppen

Zu Beginn der Studie (Zeitpunkt A) konnten 18 (36,0%) der 50 Teilnehmerinnen nach den oben genannten Kriterien als prämenopausal, ebenso 18 (36,0%) Patientinnen als perimenopausal und 14 (28,0%) als postmenopausal klassifiziert werden (Abbildung 4).

Nach zwei Jahren, zum Zeitpunkt E der Studie, wurden 14 (28,0%) der Teilnehmerinnen der prämenopausalen Gruppe zugeteilt, 23 (46,0%) der perimenopausalen Gruppe, und 13 (26,0%) Patientinnen wurden zu diesem Zeitpunkt als postmenopausal eingestuft.

Zum Zeitpunkt der 6-Jahres-Untersuchung, dem Zeitpunkt F, standen die Datensätze von 34 der 50 Teilnehmerinnen zur Verfügung. Hiervon waren fünf (15,6%) Damen zu diesem Zeitpunkt prämenopausal, neun (28,1%) perimenopausal, und 18 (56,3%) postmenopausal.

Nach neun Jahren, dem Untersuchungszeitpunkt G, konnten acht Teilnehmerinnen noch als prämenopausal eingeteilt werden (16,0%), 42 Damen waren zu diesem Zeitpunkt postmenopausal (84,0%).

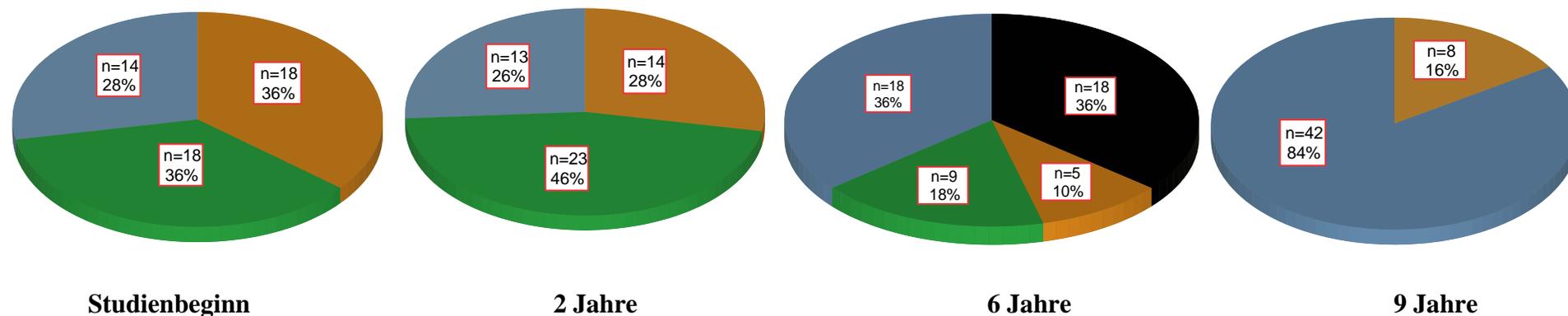
Zur weiteren Auswertung wurde das Gesamtkollektiv nach dem Verlauf ihres Menopausenstatus über den Studienzeitraum in Gruppen eingeteilt. Zum Zeitpunkt G wurden acht Teilnehmerinnen als prämenopausal und 42 Teilnehmerinnen als postmenopausalen klassifiziert.

Diese acht prämenopausalen Teilnehmerinnen waren über den gesamten Studienzeitraum prämenopausal und werden im Folgenden als **Gruppe 1** bezeichnet.

Das postmenopausale Kollektiv zum Zeitpunkt G (n=42) setzt sich aus zwei Untergruppen zusammen. Es gab Teilnehmerinnen, die zu Beginn der Studie noch prämenopausal (n=10), bzw. perimenopausal (n=21) waren, und dann über den Verlauf der Studie postmenopausal wurden; somit über den Studienverlauf die menopausale Transition durchlebten. Im Folgenden bilden sie die **Gruppe 2**. Die Dynamik des menopausalen Status in Gruppe 2 zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten ist in Abbildung 4 dargestellt.



Gesamtkollektiv



Gruppe 2

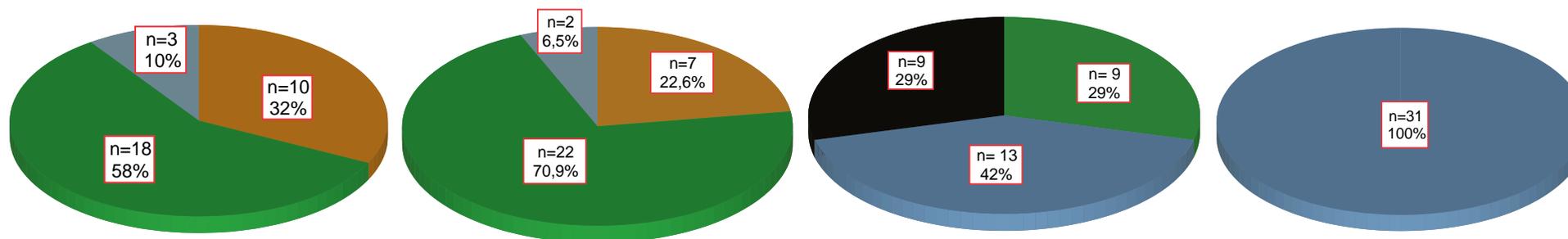


Abbildung 4: Menopausenstatus zu den Studienzeitpunkten im Gesamtkollektiv und der Patientinnen in Gruppe 2 zu Studienbeginn, 2, 6 und 9 Jahren

Das zweite Unterkollektiv der postmenopausalen Frauen zum Zeitpunkt G waren 11 Teilnehmerinnen, die schon über den gesamten Studienzeitraum postmenopausal waren, sie bilden die **Gruppe 3**.

Es ergeben sich für die folgenden Auswertungen der Studie die folgenden Gruppen (vgl. auch Abbildung 5)

- **Gruppe 1:** über den gesamten Studienzeitraum prämenopausale Teilnehmerinnen (n=8, Ø 46,6 [±3,6] Jahre)
- **Gruppe 2:** Teilnehmerinnen die über den Studienzeitraum von prä-, über peri- zu postmenopausal wurden (n=31, Ø 58,0 [±2,7] Jahre)
- **Gruppe 3:** über den gesamten Studienzeitraum postmenopausale Teilnehmerinnen (n=11, Ø 61,3 [±2,0] Jahre)

Der Vergleich der Gruppen soll Einflüsse und Besonderheiten im Knochenstoffwechsel mit besonderer Berücksichtigung der Phase der perimenopausalen Transition herausheben.

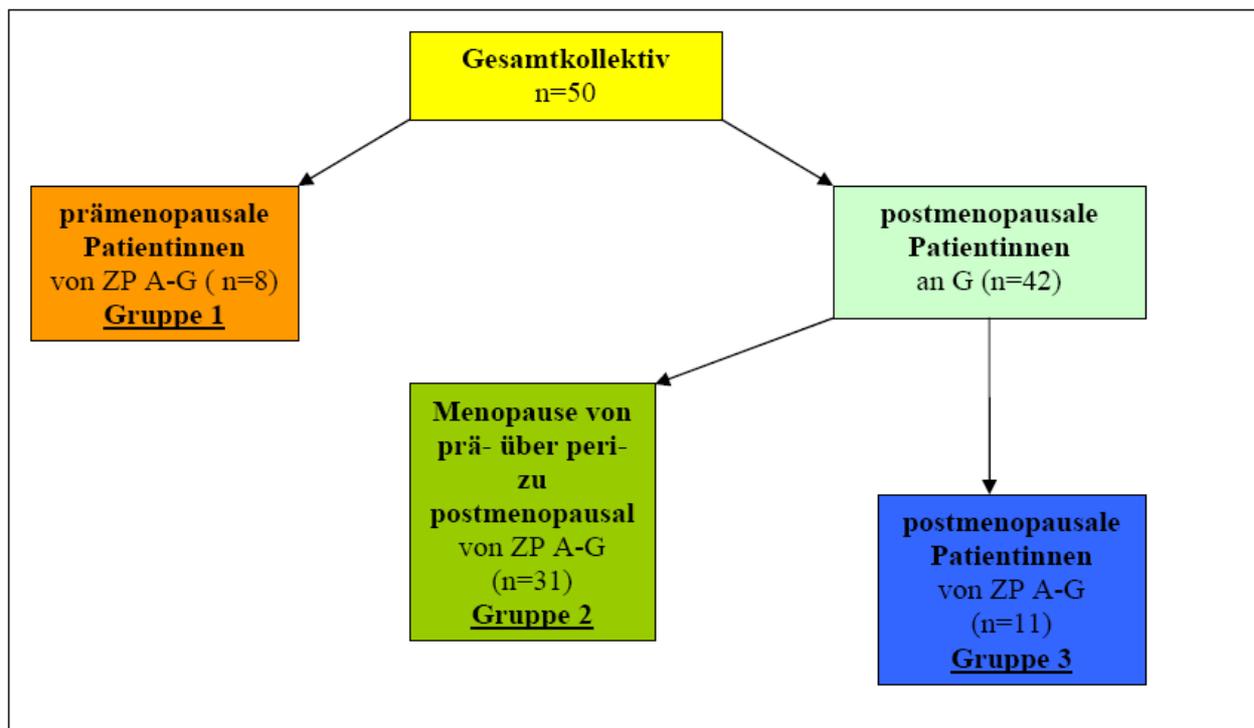


Abbildung 5: Einteilung des Studienkollektivs in 3 Gruppen gemäß ihres Menopausenstatus über den Studienverlauf

Die drei Gruppen unterschieden sich signifikant in Bezug auf den Zeitpunkt ihrer letzten Menstruation, somit in ihrem Menopausenstatus zum Zeitpunkt G. In Gruppe 2 lag der Zeitpunkt der letzten Menstruation durchschnittlich 69,1 ($\pm 32,2$) Monate zurück. Bei Teilnehmerinnen der Gruppe 3 lag die letzte Regelblutung im Mittel 122,3 ($\pm 21,6$) Monate zurück ($p < 0,05$) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Zeit seit der letzten Regelblutung zum Zeitpunkt G (in Monaten)

	n	Zeit seit der letzten Periode (in Monaten) zum Studienzeitpunkt G	$\pm SD$
Gruppe 1	6 (+2)**	0,3*	0,5
Gruppe 2	26 (+5)**	69,1*	32,2
Gruppe 3	9 (+2)**	122,3*	21,6

* signifikant $p < 0,05$
** Teilnehmerinnen mit Hysterektomie sine Adnexe ausgenommen (n=9)

Der Altersunterschied in den drei Gruppen war signifikant. In Gruppe 3 waren die Damen zum ZP G mit im Mittel 61,3 ($\pm 2,0$) Jahren signifikant älter gegenüber Gruppe 1 und 2. Auch der Altersunterschied zwischen Frauen der Gruppe 1 und 2 waren signifikant (Gruppe 1: 46,6 [$\pm 3,6$] Jahre, Gruppe 2: 58,0 [$\pm 2,7$] Jahre; $p < 0,001$). Der Body-Maß-Index zeigte keine signifikanten Unterschiede in den Menopausegruppen (Gruppe 1: 23,3 [$\pm 2,7$] kg/m^2 , Gruppe 2: 23,9 [$\pm 3,6$] kg/m^2 , Gruppe 3: 23,9 [$\pm 3,3$] kg/m^2 ; $p > 0,05$). Der Aktivitätsindex war mit 12,4 ($\pm 8,7$) bei prämenopausalen Frauen (Gruppe 1) etwas höher im Vergleich zu den Damen der Gruppe 2 und 3 (Gruppe 2: 10,3 [$\pm 6,5$], Gruppe 3: 10,8 [$\pm 6,0$]; $p > 0,05$) (vergleiche Tabelle 7).

Menopausen-assoziierte Beschwerden, die in Form des Kuppermann-Index erfasst wurden, lagen zu Beginn der Studie, sowie zum 2-Jahres-Follow-up in der postmenopausalen Gruppe 3 höher gegenüber Gruppe 1 und 2. Der Unterschied zur prämenopausalen Gruppe war signifikant ($p < 0,05$). Ab dem Studienzeitpunkt F lag der mittlere Kuppermann-Index in Gruppe 2 mit im Mittel 10,3 ($\pm 7,8$) am höchsten.

Tabelle 7: Kurzcharakteristik der 3 Menopausegruppen im Vergleich

	Gruppe 1 (n=8)		Gruppe 2 (n=31)		Gruppe 3 (n=11)		p-Wert zwischen den Gruppen		
	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
Alter an G (Jahre)	46,6	3,6	58,0	2,7	61,3	2,0	<0,001	<0,001	0,001
Kuppermann an A	5,6	6,3	9,9	6,7	14,1	6,89	0,11	0,01	0,08
Kuppermann an E	3,8	5,5	7,6	6,8	9,6	5,4	0,13	0,05	0,37
Kuppermann an F	6,6	10,7	10,3	7,8	9,4	6,6	0,25	0,46	0,75
Kuppermann an G	4,1	7,4	9,9	7,7	6,2	7,4	0,06	0,56	0,16
BMI an G (kg/m ²)	23,3	2,1	23,9	3,6	23,9	3,3	0,64	0,72	0,97
Aktivitätsindex an G	12,4	8,7	10,3	6,5	10,8	6,0	0,43	0,6	0,84
KD trab an A (mg/ccm)	151,1	24,0	136,3	31,9	111,1	25,9	0,22	0,01	0,02
KD trab an G (mg/ccm)	144,6	24,3	97,6	28,7	86,3	17,9	<0,001	<0,001	0,22
KDV trab abs A-G (mg/ccm)	-6,5	8,7	-38,7	11,8	-24,8	15,2	<0,001	<0,001	0,00
E2 an G (pg/ml)	178,5	136,8	17,8	24,7	11,1	2,1	<0,001	<0,001	0,73
FSH an G (mIU/ml)	8,7	4,0	74,1	21,0	70,0	21,0	<0,001	<0,001	0,55
LH an G (mIU/ml)	7,7	3,2	37,1	9,9	31,4	9,6	<0,001	<0,001	0,08
Vit D3 an G (ng/ml)	18,6	7,4	24,7	7,9	19,9	6,3	0,05	0,72	0,07
BAP an G (µg/l)	9,9	3,6	11,7	4,5	12,2	4,0	0,28	0,25	0,75
OC an G (ng/ml)	4,1	1,7	5,0	1,7	4,7	1,3	0,16	0,40	0,63
CTX an G (ng/ml)	0,27	0,12	0,36	0,17	0,41	0,14	0,15	0,07	0,43

Über den gesamten Studienzeitraum nahmen 24 (48%) der 50 Patientinnen zeitweise entweder Hormonersatztherapie (HRT) oder Bisphosphonate ein. Alle diese Patientinnen stammten aus Gruppe 2 oder 3.

Die Einnahme verhielt sich in den Gruppen folgendermaßen:

- Gruppe 1 (n=8):
 - unbehandelt: n=8
- Gruppe 2 (n=31):
 - unbehandelt: n=11
 - HRT: n=17
 - Bisphosphonate: n=7
 - HRT+Bisphosphonate: n=4
- Gruppe 3 (n=11):
 - unbehandelt: n=7
 - HRT: n=4
 - Bisphosphonate: n=0

postmenopausal zum Zeitpunkt G (n=42)

unbehandelt: n=18
HRT: n=21
Bisphosphonate: n=7
HRT + Bisphosphonate: n=4

Knochendichtebefunde, Knochendichteverlust, sowie Verlauf der Hormon- und Knochenstoffwechselfparameter in den drei Menopausegruppen werden im Folgenden ausführlich dargestellt und diskutiert.

3.2. Knochendichtebefunde und Knochendichteverlust

3.2.1. Vergleich des Knochendichteverlusts in den Menopausegruppen

Es wurde der absolute und relative, sowie jährliche trabekuläre Knochendichteverlust über den Studienzeitraum in den Menopausegruppen 1 bis 3 verglichen (Tabelle 8).

Die Ausgangs-Messung der trabekulären Knochendichte (ZP A) ergab eine signifikant niedrigere Ausgangs-Knochendichte bei den Damen der Gruppe 3 gegenüber Gruppe 1 und 2. Sie wiesen zu Beginn der Studie mit im Mittel 111,1 ($\pm 25,9$) mg/ccm eine trabekuläre Knochendichte im osteopenischen Bereich auf, während die Teilnehmerinnen der Gruppe 1 und 2 eine Knochendichte im normalen Bereich zeigten (Gruppe 1: 151,1 [$\pm 24,0$] mg/ccm; Gruppe 2: 136,3 [$\pm 31,9$] mg/ccm).

Tabelle 8: Vergleich der Knochendichte und des Knochendichteverlusts in den Menopausegruppen

	Gruppe 1 (n=8)		Gruppe 2 (n=31)		Gruppe 3 (n=11)		p-Wert zw. den Gruppen		
	MW	\pm SD	MW	\pm SD	MW	\pm SD	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
KD trab ^{a)} ZP A	151,1	24,0	136,3	31,9	111,1	25,9	0,09	0,02	0,06
KD trab ZP G	144,6	24,3	97,6	28,7	86,3	17,9	<0,001	<0,001	0,67
KDV trab abs ^{b)} ZP A-G	-6,5	8,7	-38,7	11,8	-24,8	15,2	<0,001	0,01	0,01
KDV trab rel ^{c)} ZP A-G	-4,4	5,9	-28,9	8,2	-21,5	9,5	<0,001	<0,001	0,04
KDV trab abs ZP A-G jährlich	-0,7	0,9	-4,3	1,3	-2,8	1,7	<0,001	0,01	0,01
KDV trab abs ZP A-E	-4,5	7,4	-9,9	11,3	-4,1	4,6	0,50	1,0	0,27
KDV trab abs ZP A-E jährlich	-2,3	3,7	-5,0	5,7	-2,0	2,3	0,50	1,0	0,27
KDV trab abs ZP E-F	-3,0	11,1	-22,1	13,8	-14,0	14,5	0,02	0,53	0,55
KDV trab abs ZP E-F jährlich	-0,7	2,8	-5,5	3,4	-3,5	3,6	0,02	0,53	0,55
KDV trab abs ZP F-G	0,8	6,1	-7,9	7,8	-8,0	6,7	0,07	0,15	1,0
KDV trab abs ZP F-G jährlich	0,3	2,0	-2,6	2,6	-2,7	2,2	0,07	0,15	1,0
KD kort ^{d)} ZP A	302,9	33,5	283,3	53,7	252,5	33,6	0,91	0,08	0,21
KD kort ZP G	332,2	35,5	269,6	49,4	266,7	38,6	<0,001	0,01	1,0
KDV kort ^{e)} ZP A-G	29,4	26,2	-13,4	30,5	14,3	36,4	0,04	0,9	0,05

^{a)} trabekuläre Knochendichte (KD trab) in mg/ccm
^{b)} absoluter trabekulärer Knochendichteverlust (KDV trab abs) in mg/ccm
^{c)} relativer trabekulärer Knochendichteverlust (KDV trab rel) in %
^{d)} kortikale Knochendichte (KD kort) in mg/ccm
^{e)} kortikaler Knochendichteverlust (KDV kort) in mg/ccm

Nach neun Jahren der Studie, zum Zeitpunkt G, lag die mittlere trabekuläre Knochendichte in Gruppe 2 mit 97,6 ($\pm 28,7$) mg/ccm im osteopenischen Bereich, die Knochendichte der Gruppe 3 lag mit 86,3 ($\pm 17,9$) mg/ccm an der Grenze zur Osteoporose. Der Unterschied der Knochendichte in Gruppe 2 und 3 war nicht mehr signifikant ($p=0,67$). In Gruppe 1 lag die Knochendichte mit 144,6 ($\pm 24,3$) mg/ccm weiterhin im normalen Bereich, der Unterschied zu Gruppe 2 und 3 war signifikant ($p<0,001$).

Somit war der absolute trabekuläre Knochendichteverlust in Gruppe 2 über den Studienverlauf mit -38,7 ($\pm 11,8$) mg/ccm signifikant höher gegenüber der Gruppe 1 mit -6,5 ($\pm 8,7$) mg/ccm ($p<0,001$) und Gruppe 3 mit -24,8 ($\pm 15,2$) mg/ccm ($p=0,01$). Der Knochendichteverlust in Gruppe 1 und 3 unterschied sich ebenso signifikant ($p=0,01$).

Entsprechend war auch der relative Knochendichteverlust in Gruppe 2 signifikant höher über den Studienzeitraum im Vergleich zu Gruppe 3 und 1 (Gruppe 2: -28,9 [$\pm 8,2$] % versus Gruppe 3: -21,5 [$\pm 9,5$] %; $p=0,04$, versus Gruppe 1: -4,4 [$\pm 5,9$] %; $p<0,001$).

Der höchste jährliche Knochendichteverlust von Zeitpunkt A bis G zeigte sich ebenso in Gruppe 2 (Gruppe 2: -4,3 [$\pm 1,3$] mg/ccm versus Gruppe 3: -2,8 [$\pm 1,7$] mg/ccm; $p=0,01$; versus Gruppe 1: -0,73 [$\pm 0,9$] mg/ccm; $p<0,001$).

Schon in den ersten beiden Studienjahren zeigten Damen der Gruppe 2 einen akzelerierten Knochendichteverlust, sie verloren jährlich durchschnittlich -5,0 ($\pm 5,7$) mg/ccm von ZP A bis E. Die höchsten jährlichen Verlustraten von -5,5 ($\pm 3,5$) mg/ccm konnten in Gruppe 2 während ZP E bis F der Studie gesehen werden. Hierbei waren 70% der Damen in Gruppe 2 noch perimenopausal. In den letzten beiden Studienjahren (ZP F bis G) sank der Knochendichteverlust auf jährlich -2,6 ($\pm 2,6$) mg/ccm (vergleiche Abbildung 6).

In Gruppe 3 lag der jährliche Knochendichteverlust über den Studienzeitraum relativ konstant (KDV jährlich zwischen -2,0 [$\pm 2,3$] mg/ccm und -3,5 [$\pm 3,6$] mg/ccm).

Die prämenopausalen Teilnehmerinnen (Gruppe 1) verloren über den Studienzeitraum am wenigsten Knochendichte (KDV jährlich zwischen +0,3 [$\pm 2,0$] mg/ccm und -2,3 [$\pm 3,7$] mg/ccm).

Es war somit ein signifikant höherer Knochendichteverlust der Frauen in der menopausalen Transition (Gruppe 2) gegenüber postmenopausalen Frauen (Gruppe 3) und prämenopausalen Frauen (Gruppe 1) zu beobachten.

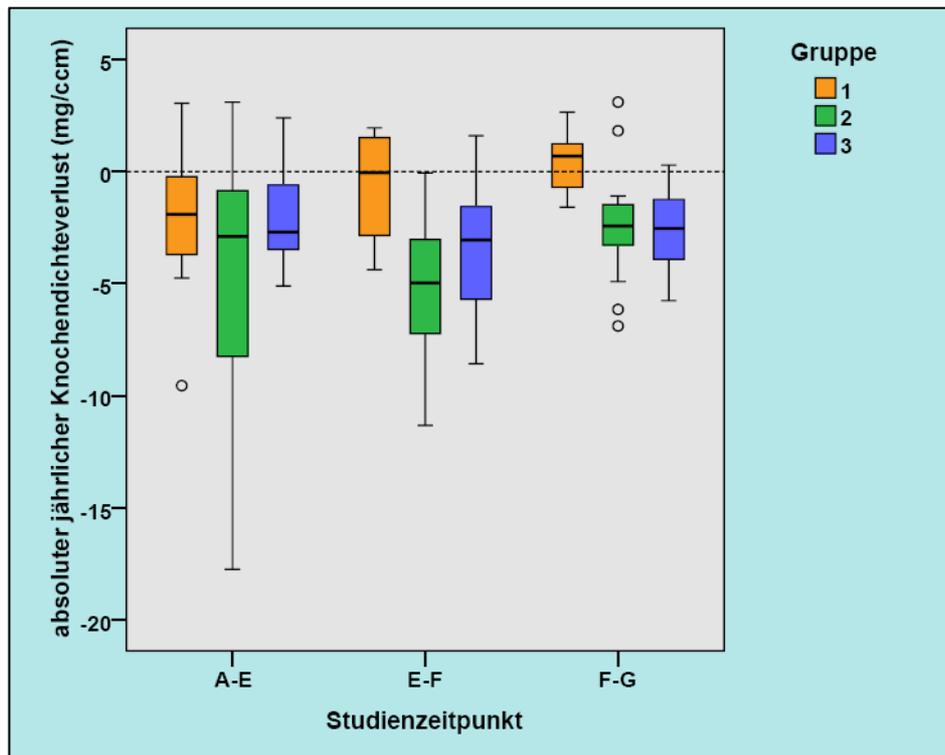


Abbildung 6: Jährlicher absoluter trabekulärer Knochendichteverlust (in mg/ccm) zwischen den QCT-Messungen in den 3 Menopausegruppen

Bei der kortikalen Knochendichte verhielt es sich ähnlich in den Gruppen. Zu Beginn der Studie wiesen die Damen in Gruppe 2 eine höhere kortikale Knochendichte auf (283,3 [\pm 53,7] mg/ccm versus 252,5 [\pm 33,6] mg/ccm, $p=0,07$). Der kortikale Knochendichteverlust über den Studienzeitraum war signifikant höher in Gruppe 2, sie verloren durchschnittlich -13,4 (\pm 30,5) mg/ccm, während die Teilnehmerinnen aus Gruppe 3 im Durchschnitt sogar eine leichte Zunahme der kortikalen Knochendichte zeigten (+14,3 [\pm 36,4] mg/ccm; $p=0,02$), ebenso die Damen der Gruppe 1 (+29,4 [\pm 26,3] mg/ccm; $p=0,04$).

Somit war ebenso ein erhöhter kortikaler Knochendichteverlust der Frauen in der menopausalen Transition gegenüber prä- und postmenopausalen Frauen zu beobachten.

3.2.2. Knochendichtebefunde in den Menopausegruppen

Nach der Einteilung von Felsenberg et al. gilt eine messtechnisch ermittelte Knochendichte von über 120,0 mg/ccm als normale Knochendichte. Werte zwischen 120,0 und 80,0 mg/ccm werden als Osteopenie bezeichnet (Felsenberg D and S. 2005). Eine im QCT gemessene Osteoporose liegt bei Werten unter 80,0 mg/ccm vor. Nach diesen Kriterien wurden zu jedem Mess-Zeitpunkt Gruppen mit messtechnisch normaler Knochendichte, mit Osteopenie und Osteoporose gebildet und verglichen.

Außerdem wurde in der Gruppe der Teilnehmerinnen mit Osteoporose unterschieden, ob eine Osteoporose mit Sinterungsfraktur eines Wirbelkörpers vorlag, oder nur eine messtechnisch erniedrigte Knochendichte im QCT unter 80 mg/ccm.

Zu Studienbeginn wurden im Gesamtkollektiv bei

- 32 Teilnehmerinnen (64%) eine normale Knochendichte,
- 17 Teilnehmerinnen (34%) eine Osteopenie,
- 1 Teilnehmerin (2%) eine Osteoporose (Gruppe 3)

diagnostiziert.

Die Diagnose einer Osteopenie wurde bei einer prämenopausalen Teilnehmerin gestellt. In der perimenopausalen Gruppe 2 wurde zu Beginn der Studie bei neun Patientinnen (29%) eine Osteopenie festgestellt, die übrigen 7 Patientinnen stammten aus Gruppe 3 (postmenopausal), wie auch die Patientin mit Osteoporose (Abbildung 7).

Nach zwei Jahren, zum Zeitpunkt E der Studie, wurde durch das QCT bei

- 27 Teilnehmerinnen (54 %) eine normale Knochendichte,
- 21 Teilnehmerinnen (42%) eine Osteopenie,
- bei zwei Damen (4%) eine Osteoporose

diagnostiziert.

Somit wurde bei einer Teilnehmerin aus dem Kollektiv eine Osteoporose neu diagnostiziert, diese Teilnehmerin stammte aus der Gruppe 2 (war zum ZP A noch perimenopausal und zum Zeitpunkt E postmenopausal). In Gruppe 2 wurde bei 13 Teilnehmerinnen (41%) eine Osteopenie diagnostiziert, dies entspricht einer Zunahme um 12%.

Im Vergleich der Graphiken von ZP A und E erkennt man, dass die Knochendichte-Befunde in Gruppe 1 und 3 konstant blieben, die Veränderungen innerhalb der ersten beiden Studienjahre fanden in Gruppe 2 statt (Abbildung 7).

Zum Untersuchungszeitpunkt F (6-Jahres follow-up der Studie) lagen die QCT Messungen nur von 34 der insgesamt 50 Studienteilnehmerinnen vor.

Sie ergaben bei

- 10 Teilnehmerinnen (29%) eine normale Knochendichte,
- 19 Teilnehmerinnen (56%) eine Osteopenie,
- 5 Teilnehmerinnen (15%) eine Osteoporose.

Da Messungen nicht von allen Teilnehmerinnen des Kollektivs vorlagen, fiel der Vergleich der Jahre 2 bis 6 etwas schwerer. Dennoch erkennt man in der Gruppe 1 eine neu aufgetretene Osteopenie im Vergleich zum ZP E. Die Knochendichtebefunde in der Gruppe 3 blieben wiederum konstant. In Gruppe 2 wurde bei drei Teilnehmerinnen eine Osteoporose neu diagnostiziert (eine der Patientin war zu diesem Zeitpunkt noch perimenopausal, die anderen waren postmenopausal), sodass in Gruppe 2 nun bei insgesamt vier Patientinnen (18%) eine Osteoporose vorlag (vergleiche Abbildung 7).

Nach 9 Jahren der Studie (ZP G) ergaben die QCT-Messungen bei

- 11 Teilnehmerinnen (22%) eine normale Knochendichte,
- 23 Teilnehmerinnen (46%) eine Osteopenie,
- 16 Teilnehmerinnen (32%) eine Osteoporose.

Eine Patientin mit Osteoporose stammte aus der prämenopausalen Gruppe 1. Die Diagnose ergab sich aufgrund einer Sinterungsfraktur eines Wirbelkörpers.

Zum Zeitpunkt G der Studie waren in Gruppe 2 alle Teilnehmerinnen postmenopausal. Auffällig war die signifikante Zunahme der Teilnehmerinnen mit dem Befund Osteoporose in dieser Gruppe von einer Teilnehmerin (3%) zum ZP E, auf 11 Teilnehmerinnen (36%) zum ZP G.

In Gruppe 3 lag zu Studienende ein gleichwertiger Anteil von 4 Frauen (36%) mit einer Osteoporose vor (Abbildung 7).

Insgesamt schien somit eine besonders hohe Dynamik der Knochendichte in der Phase der menopausalen Transition (Gruppe 2) vorzuliegen. Frauen, die im Zeitraum der Studie postmenopausal wurden (Gruppe 2), hatten im Verlauf die erkennbar meisten Veränderungen der Knochendichtebefunde. Genauere Unterschiede des Knochendichteverlusts und Einflussfaktoren sollen im Folgenden weiter analysiert werden.

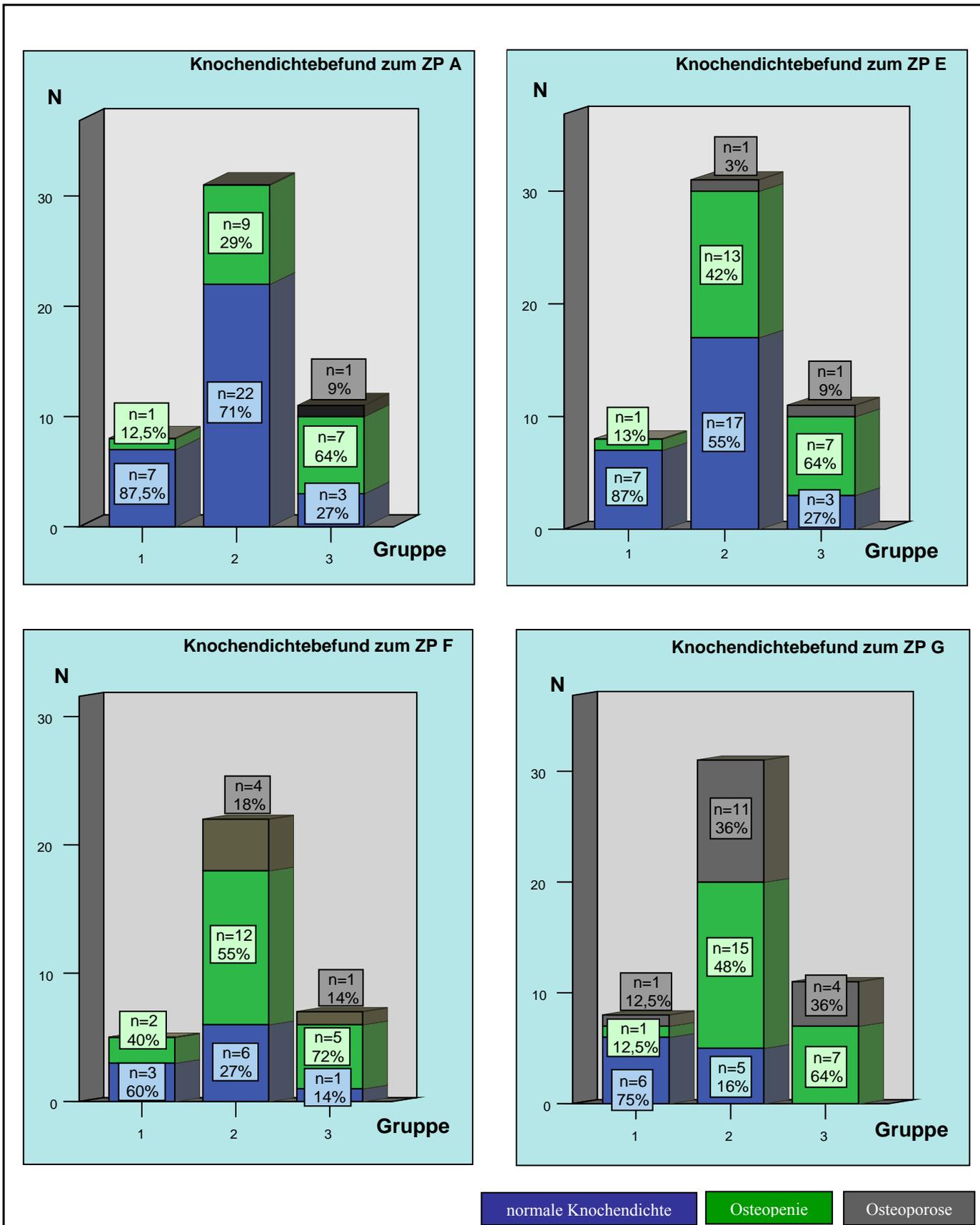


Abbildung 7: Knochendichtebefunde in den 3 Menopausegruppen zu den Studienzeitpunkten A, E, F und G

3.2.3. Knochendichteverlust in den Menopausegruppen - Einteilung nach Knochendichtebefund zum ZP G

3.2.3.1. Gruppe 1

Sechs Teilnehmerinnen (46,3 [\pm 4,1] Jahre) der Gruppe 1 wiesen über den gesamten Studienzeitraum bis zum Zeitpunkt G mit im Mittel 147,5 (\pm 20,5) mg/ccm eine normale trabekuläre Knochendichte auf. Zu Beginn der Studie betrug ihre mittlere Knochendichte 154,1 (\pm 23,1) mg/ccm. Somit verloren die Teilnehmerinnen über den gesamten Studienzeitraum durchschnittlich 4,0 (\pm 6,0) % ihrer Knochendichte. Lediglich zum Zeitpunkt F lag die Knochendichte einer Patientin mit 118,0 mg/ccm knapp im osteopenischen Bereich, zum Zeitpunkt G konnte jedoch wieder eine normale Knochendichte mit 122,4 mg/ccm gemessen werden, sodass hier lediglich Messschwankungen ohne Krankheitswert im Übergangsbereich normale Knochendichte zur Osteopenie vorlagen (vergleiche Tabelle 9).

Eine nach neun Jahren noch prämenopausale Patientin (49 Jahre zum ZP G) zeigte durchgehend osteopenische Messwerte (Knochendichte zum ZP A: 118,3 mg/ccm; zum ZP G: 105,7 mg/ccm) und verlor über den gesamten Studienzeitraum 10,7% ihrer Knochendichte.

Eine Sinterungsfraktur eines Wirbelkörpers wurde bei einer anderen prämenopausalen Patientin (46 Jahre) diagnostiziert, die gemessene Knochendichte lag mit 165,7 mg/ccm zu Studienbeginn und 165,9 mg/ccm zu Studienende aber immer im hochnormalen Bereich.

Tabelle 9: Knochendichte (KD) und Knochendichteverlust (KDV) in mg/ccm über den Studienverlauf in Gruppe 1, Einteilung nach KD-Befund zum ZP G

	normale KD (n=6)		Osteopenie (n=1)		Osteoporose *) (n=1)	
	MW	\pm SD	MW	\pm SD	MW	\pm SD
Alter zum ZP G (Jahre)	46,3	4,1	49,0		46,0	
KD trab zum ZP A	154,1	23,1	118,3		165,7	
KD trab zum ZP G	147,5	20,5	105,7		165,9	
KDV trab abs ZP A-G	-6,7	9,5	-12,6		0,2	
KDV trab rel ZP A-G (%)	-4,0	6,0	-10,7		0,1	
jährlicher KDV ZP A-G	-0,7	1,1	-1,4		0,0	
jährlicher KDV ZP A-E	-2,4	4,4	-1,5		-2,3	
jährlicher KDV ZP E-G	-0,3	1,3	-1,4		0,7	
KD kort an A	308,5	37,5	281,9		290,4	
KD kort an G	338,4	29,6	271,7		355,9	
KDV kort A-G	29,9	19,7	-10,2		65,5	

*) Patientin mit Wirbelkörperfraktur

3.2.3.2. Gruppe 2

Bei 5 Teilnehmerinnen der Gruppe 2 wurde zum ZP G der Studie eine normale Knochendichte gemessen (147,9 [\pm 25,5] mg/ccm), bei 15 Teilnehmerinnen lag die Knochendichte im Bereich einer Osteopenie (136,3 [\pm 12,2] mg/ccm).

Eine Osteoporose wurde bei 11 Patientinnen der Gruppe 2 zum Zeitpunkt G diagnostiziert. Hiervon bei 7 Teilnehmerinnen aufgrund einer messtechnisch erniedrigten Knochendichte <80 mg/ccm (vergleiche Tabelle 10). Bei 4 Teilnehmerinnen wurde eine osteoporotische Sinterungsfraktur eines Wirbelkörpers festgestellt, sodass per definitionem bei diesen Teilnehmerinnen auch eine Osteoporose vorlag. Im Mittel lag die Knochendichte dieser 11 Patientinnen bei 78,2 (\pm 20,3) mg/ccm, wobei die Knochendichte der 4 Patientinnen mit Wirbelkörperfraktur messtechnisch noch osteopenische Werte ergab (durchschnittlich 98,5 mg/ccm).

Zu Studienbeginn lag die Knochendichte der Teilnehmerinnen mit Osteoporose zum Zeitpunkt G (111,2 [\pm 19,39] mg/ccm) bereits im Bereich einer Osteopenie. Der Knochendichteverlust über den Studienzeitraum betrug im Mittel -33,0 (\pm 11,2) mg/ccm, was einem relativen Knochendichteverlust von -30,0 (\pm 9,7) % entspricht.

Tabelle 10: Knochendichte (KD) und Knochendichteverlust (KDV) in mg/ccm über den Studienverlauf in Gruppe 2, Einteilung nach KD-Befund zum ZP G

	normale KD (n=5)		Osteopenie (n=15)		Osteoporose *) (n=11)		p-Wert**)		
	MW	\pm SD	MW	\pm SD	MW	\pm SD	A vs B	A vs C	B vs C
Alter zum ZP G (Jahre)	59,8	2,8	57,4	2,2	58,0	3,1	0,27	0,65	1,0
KD trab zum ZP A	191,6	24,8	136,3	12,2	111,2	19,3	<0,001	<0,001	<0,001
KD trab zum ZP G	147,9	25,5	95,1	9,1	78,2	20,30	<0,001	<0,001	0,05
KDV trab abs ZP A-G	-43,8	7,6	-41,3	12,2	-33,0	11,2	1,0	0,27	0,22
KDV trab rel ZP A-G (%)	-23,1	4,7	-29,9	7,5	-30,0	9,7	0,34	0,37	0,37
jährlicher KDV ZP A-G	-4,9	0,8	-4,6	1,4	-3,7	1,2	1,0	0,27	0,23
jährlicher KDV ZP A-E	-5,3	6,2	-4,8	5,3	-5,1	6,4	1,0	1,0	1,0
jährlicher KDV ZP E-G	-4,8	1,2	-4,5	1,7	-3,3	1,9	1,0	0,35	0,21
KD kort an A	354,7	60,3	284,8	38,1	248,9	33,9	0,01	<0,001	<0,001
KD kort an G	336,8	59,8	260,7	31,2	250,3	40,0	<0,001	<0,001	1,0
KDV kort A-G	-17,9	11,4	-24,2	32,4	1,4	29,8	1,0	0,69	0,12

*) davon 4 Patientinnen mit Wirbelkörperfraktur
**) p-Wert zwischen den KD-Gruppen: A= normale KD, B= Osteopenie, C= Osteoporose

3.2.3.3. Gruppe 3

Alle Patientinnen der Gruppe 3 wiesen zum Zeitpunkt G eine erniedrigte Knochendichte im osteopenischen oder osteoporotischen Bereich auf.

Bei 7 Patientinnen wurde mit $98,0 (\pm 5,6)$ mg/ccm eine Knochendichte im osteopenischen Bereich gemessen, während zu Beginn der Studie bei diesen Teilnehmerinnen die Knochendichte mit $123,0 (\pm 21,1)$ mg/ccm noch knapp im messtechnisch normalen Bereich lag. Die Teilnehmerinnen verloren somit über den Studienzeitraum im Mittel $-25,0 (\pm 18,2)$ mg/ccm, dies entspricht einem relativen Knochendichteverlust von $-18,9 (\pm 10,6)$ %.

Bei 4 Patientinnen der Gruppe 3 wurde zum Zeitpunkt G eine Osteoporose diagnostiziert. Die Knochendichte betrug im Mittel $65,7 (\pm 10,6)$ mg/ccm. Zu Beginn der Studie lag sie bei diesen Teilnehmerinnen mit $90,1 (\pm 20,6)$ mg/ccm bereits im osteopenischen Bereich, durchschnittlich verloren die Patientinnen im Beobachtungszeitraum $-24,4 (\pm 10,1)$ mg/ccm an Knochendichte, was einem relativen Knochendichteverlust von $-26,1 (\pm 5,8)$ % entspricht. Zwei dieser Patientinnen wiesen zusätzlich zu der erniedrigten Knochendichte im osteoporotischen Bereich eine Wirbelkörperfraktur auf (vergleiche Tabelle 11).

Vergleichend zeigte sich, dass Patientinnen mit Osteopenie, bzw. Osteoporose der Gruppe 3 etwa gleich viel an Knochendichte über den Studienzeitraum verloren. Schon zu Beginn der Studie (ZP A) war der Knochendichte-Unterschied deutlich zu erkennen ($123,0$ mg/ccm versus $90,1$ mg/ccm, $p=0,07$).

Tabelle 11: Knochendichte (KD) und Knochendichteverlust (KDV) in mg/ccm über den Studienverlauf in Gruppe 3, Einteilung nach KD-Befund zum ZP G

	Osteopenie (n=7)		Osteoporose*) (n=4)		p-Wert
	MW	±SD	MW	±SD	
Alter zum ZP G (Jahre)	61,6	2,2	60,8	1,7	0,65
KD trab zum ZP A	123,0	21,1	90,1	20,6	0,07
KD trab zum ZP G	98,0	5,6	65,7	10,6	0,01
KDV trab abs ZP A-G	-25,0	18,2	-24,4	10,1	0,79
KDV trab rel ZP A-G (%)	-18,9	10,6	-26,1	5,8	0,41
jährlicher KDV ZP A-G	-2,8	2,0	-2,7	1,1	0,79
jährlicher KDV ZP A-E	-1,8	2,6	-2,4	1,9	0,65
jährlicher KDV ZP E-G	-3,1	2,4	-2,8	1,0	1,0
KD kort an A	259,3	35,2	240,5	31,5	0,41
KD kort an G	279,4	32,1	244,4	43,1	0,16
KDV kort A-G	20,2	24,0	3,9	55,0	0,65

*) davon 2 Patientinnen mit Wirbelkörperfraktur

3.3. Verlauf der Gonadotropin- und Estradiol-Werte und ihr Zusammenhang mit der Knochendichte

Den Menopausegruppen entsprechend lagen die FSH- und LH-Werte in Gruppe 1 über den Studienzeitraum signifikant niedriger gegenüber Gruppe 2 und 3. In Gruppe 2 konnte man anhand der Gonadotropine den Übergang in die Menopause während des Studienverlaufs verfolgen. Die zum Zeitpunkt A noch niedrigen FSH- (22,4 [\pm 22,4] mIU/ml) und LH- Werte (11,5 [\pm 8,2] mIU/ml) stiegen über den Studienverlauf signifikant gegenüber den Gruppen 1 und 3 an (Gruppe 2: FSH +52,3 [\pm 22,3] mIU/ml; $p < 0,001$, LH +25,5 [\pm 13,8] mIU/ml; $p < 0,001$).

Die Werte in Gruppe 1 und 3 blieben über den Studienverlauf prämenopausal konstant niedrig, respektive postmenopausal konstant hoch (Gruppe 1: FSH zum ZP A: 4,6 [\pm 2,0] mIU/ml, FSH zum ZP G: 8,7 [\pm 4,0] mIU/ml, LH zum ZP A: 2,7 [\pm 1,8] mIU/ml, LH zum ZP G 7,7 [\pm 3,2] mIU/ml; Gruppe 3: FSH zum ZP A: 55,2 [\pm 24,0] mIU/ml, FSH zum ZP G: 70,1 [\pm 18,8] mIU/ml, LH zum ZP A: 23,6 [\pm 7,2] mIU/ml, LH zum ZP G 28,9 [\pm 8,4] mIU/ml). Der Verlauf der Gonadotropine LH, FSH sowie Estradiol-Werte in den drei Menopausegruppen ist in Tabelle 12 dargestellt.

Die Mittelwerte der Gonadotropine über den Studienzeitraum unterschieden sich signifikant in Gruppe 1 und 2 ($p < 0,001$), gleichfalls in Gruppe 1 und 3 ($p < 0,001$) (Gruppe 1: FSH 5,7 [\pm 2,1] mIU/ml, LH 5,1 [\pm 1,0] mIU/ml; Gruppe 2: FSH 50,3 [\pm 18,7] mIU/ml, LH 24,1 [\pm 3,8] mIU/ml; Gruppe 3: FSH 63,5 [\pm 17,2] mIU/ml, LH 27,6 [\pm 7,6] mIU/ml). Die Messwerte der Gonadotropine zwischen Gruppe 2 und 3 waren über den Studienzeitraum nicht signifikant unterschiedlich.

Estradiol lag in Gruppe 1 über den gesamten Studienverlauf im hohen prämenopausalen Wertebereich. Zu Beginn der Studie (ZP A) war Estradiol in Gruppe 1 mit 76,8 (\pm 70,6) pg/ml nicht signifikant unterschiedlich zu Gruppe 2 mit 70,6 (\pm 59,8) pg/ml und Gruppe 3 mit 44,6 (\pm 38,1) pg/ml. Estradiol zum Zeitpunkt G unterschied sich in Gruppe 1 mit 178,5 (\pm 136,8) pg/ml signifikant von den Werten der Gruppe 2 (25,4 [\pm 41,1] pg/ml) und Gruppe 3 (11,7 [\pm 2,4] pg/ml) ($p < 0,001$). Zwischen den Gruppen 1 und 2, sowie 1 und 3, war der Mittelwert des Estradiols über den Studienverlauf signifikant unterschiedlich (Gruppe 1: 127,8 [\pm 46,9] pg/ml, Gruppe 2: 44,8 [\pm 19,6] pg/ml, Gruppe 3: 20,3 [\pm 15,7] pg/ml; $p < 0,001$ zwischen 1 und 2 und zwischen 1 und 3).

Tabelle 12: Veränderungen von LH, FSH und E2 über den Studienzeitraum in den Menopausegruppen

	Gruppe 1 (n=8)		Gruppe 2 (n=11)		Gruppe 3 (n=7)		p-Wert zw. den Menopause-Gruppen		
	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
FSH an A (mIU/ml) ^{a)}	4,6	2,0	22,4	22,4	55,2	24,0	0,18	<0,001	0,01
FSH an G (mIU/ml)	8,7	4,0	74,7	24,2	70,1	18,8	<0,001	<0,001	1,0
diff FSH AG (mIU/ml)	4,1	4,0	52,3	22,3	14,9	26,4	<0,001	0,93	<0,001
MW FSH A-G (mIU/ml)	5,7	2,1	50,3	18,7	63,5	17,2	<0,001	<0,001	0,26
LH an A (in mIU/ml) ^{b)}	2,7	1,8	11,5	8,2	23,6	7,2	0,03	<0,001	<0,001
LH an G (mIU/ml)	7,7	3,2	36,9	8,8	28,9	8,4	<0,001	<0,001	0,11
diff LH AG (mIU/ml)	5,0	4,3	25,5	13,8	5,2	5,9	<0,001	1,0	<0,001
MW LH A-G (mIU/ml)	5,10	1,0	24,1	3,8	27,6	7,6	<0,001	<0,001	0,4
E2 an A (pg/ml) ^{c)}	76,8	70,6	70,6	59,8	44,6	38,1	1,0	0,9	1,0
E2 an G (pg/ml)	178,5	136,8	25,4	41,1	11,7	2,4	<0,001	<0,001	1,0
diff E2 AG (pg/ml)	101,8	182,6	-45,2	76,6	-32,9	38,0	0,03	0,1	1,0
MW E2 A-G (pg/ml)	127,8	46,9	44,8	19,6	20,0	15,7	<0,001	<0,001	0,3

^{a)} Normwerte für FSH bei prämenopausalen Frauen (prä-/ postovulatorisch): 1,5-8,5 mIU/ml
bei postmenopausalen Frauen: 30-100 mIU/ml

^{b)} Normwerte für LH bei prämenopausalen Frauen (prä-/ postovulatorisch): 1-15 mIU/ml
bei postmenopausalen Frauen: 20-60 mIU/ml

^{c)} Normwerte für E2 (17β-Estradiol) bei prämenopausalen Frauen 30-120 pg/ml (Follikelphase),
100-210 pg/ml (Lutealphase),
bei postmenopausalen Frauen: 10-35 pg/ml

In der prämenopausalen Gruppe (Gruppe 1) lagen die Werte für LH, FSH und E2 über den Beobachtungszeitraum im altersentsprechenden Normbereich. Die Teilnehmerinnen mit diagnostizierter Osteopenie bzw. Osteoporose zum Zeitpunkt G der Studie wiesen keine auffallend erhöhten Gonadotropin-Werte oder erniedrigte Estradiol-Spiegel gegenüber den prämenopausalen Teilnehmerinnen mit normaler Knochendichte auf (Tabelle 13).

Tabelle 13: Veränderungen von LH, FSH und E2 über den Studienzeitraum in Gruppe 1, Einteilung nach KD-Befund zum ZP G

	normale KD (n=6)		Osteopenie (n=1)		Osteoporose (n=1)	
	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD
FSH an A (mIU/ml)	4,8	2,3	5,2		3,2	
FSH an G (mIU/ml)	9,8	4,1	5,3		5,9	
diff FSH AG (mIU/ml)	5,0	4,21	0,1		2,7	
MW FSH A-G (mIU/ml)	6,2	2,2	3,8		4,6	
LH an A (in mIU/ml)	2,2	1,4	2,9		5,9	
LH an G (mIU/ml)	7,8	2,9	11,2		3,8	
diff LH AG (mIU/ml)	5,6	3,6	8,3		-2,1	
MW LH A-G (mIU/ml)	5,0	1,1	5,1		5,7	
E2 an A (pg/ml)	62,0	45,6	23,0		219,0	
E2 an G (pg/ml)	173,5	149,4	290,5		96,8	
diff E2 AG (pg/ml)	111,5	176,2	267,5		-122,2	
MW E2 A-G (pg/ml)	123,0	54,5	142,6		141,6	

Die Gonadotropin- und Estradiol-Werte der Gruppe 2 zeigten während des Studienverlaufs keine signifikanten Unterschiede in den Knochendichtegruppen. Die FSH- und LH-Werte der Damen mit Osteoporose lagen zu Beginn und am Ende der Studie, sowie im Mittelwert nicht signifikant niedriger als bei den Teilnehmerinnen mit Osteopenie oder normaler Knochendichte. Die Estradiol-Werte der Damen mit Osteoporose oder Osteopenie lagen nicht signifikant über den Werten der Damen mit normaler Knochendichte (siehe auch Tabelle 14).

Tabelle 14: Veränderungen von LH, FSH und E2 über den Studienzeitraum in Gruppe 2, Einteilung nach KD-Befund zum ZP G

	normale KD (n=4)		Osteopenie (n=4)		Osteoporose (n=3)		p-Wert zw. den KD-Gruppen *)		
	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	A vs B	A vs C	B vs C
FSH an A (mIU/ml)	36,2	32,4	17,0	10,0	11,3	12,7	0,74	0,52	1,0
FSH an G (mIU/ml)	94,6	17,5	59,2	27,4	68,7	4,9	0,11	0,39	1,0
diff FSH AG (mIU/ml)	58,4	27,3	42,2	22,2	57,4	17,4	1,0	1,0	1,0
MW FSH A-G (mIU/ml)	65,0	23,0	41,5	8,5	42,5	13,0	0,23	0,33	1,0
LH an A (in mIU/ml)	12,3	8,8	10,8	6,8	11,2	12,2	1,0	1,0	1,0
LH an G (mIU/ml)	45,5	6,9	32,1	5,7	32,0	6,4	0,05	0,07	1,0
diff LH AG (mIU/ml)	33,2	14,7	21,3	8,7	20,7	18,1	0,77	0,81	1,0
MW LH A-G (mIU/ml)	27,5	2,9	22,3	3,6	22,0	1,7	0,11	0,12	1,0
E2 an A (pg/ml)	81,0	76,3	46,8	34,7	88,7	74,0	1,0	1,0	1,0
E2 an G (pg/ml)	10,6	3,0	47,0	67,9	16,5	3,0	0,75	1,0	1,0
diff E2 AG (pg/ml)	-70,4	77,2	0,3	72,8	-72,2	77,0	0,67	1,0	0,73
MW E2 A-G (pg/ml)	38,4	24,5	40,4	18,8	59,2	8,4	1,0	0,59	0,72

*) p-Wert zwischen den Knochendichte-Gruppen: A= normale KD, B= Osteopenie, C= Osteoporose

In Gruppe 3 lagen zu Beginn der Studie (ZP A), zu Studien-Ende (ZP G), sowie im Mittel über den gesamten Studienzeitraum höhere FSH-Werte bei Teilnehmerinnen mit Osteoporose vor, verglichen zu den Damen mit Osteopenie zum Studienzeitpunkt G (FSH zum ZP A: 71,1 [±18,6] mIU/ml versus 34,1 [±5,9] mIU/ml, p=0,06; zum ZP G: 72,4 [±11,5] mIU/ml versus 67,0 [±29,0] mIU/ml, p=0,86; MW FSH A-G 73,4 [±15,3] mIU/ml versus 50,3 [±9,1] mIU/ml, p=0,11).

Die LH-Werte lagen bei den Damen mit Osteoporose zum Zeitpunkt G im Mittelwert über den Studienverlauf geringfügig höher, verglichen mit den Damen mit Osteopenie (MW LH 29,1 [±8,2] mIU/ml versus 25,5 [±7,8] mIU/ml, p=0,86). An den einzelnen Untersuchungszeitpunkten, zu Beginn und am Ende der Studie war dieser Unterschied nicht zu sehen.

Zu allen Studienzeitpunkten, sowie im Mittelwert über den Beobachtungszeitraum wurden bei den Teilnehmerinnen mit Osteoporose niedrigere Estradiolwerte gesehen, verglichen zu den postmenopausalen Damen mit Osteopenie (E2 zum ZP A 40,5 [±32,2] pg/ml versus 50,0 [±52,2] pg/ml p=0,86; E2 zum ZP G 10,5 [±1,2] versus 13,2 [±3,0] pg/ml, MW E2 16,0 [±7,7] pg/ml versus 25,5 [±24,0] pg/ml; p>0,05) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Veränderungen von LH, FSH und E2 über den Studienzeitraum in Gruppe 3, Einteilung nach KD-Befund zum ZP G

	Osteopenie (n=3)		Osteoporose (n=4)		p-Wert
	MW	±SD	MW	±SD	
FSH an A (mIU/ml)	34,1	5,9	71,1	18,6	0,06
FSH an G (mIU/ml)	67,0	29,0	72,4	11,5	0,86
diff FSH AG (mIU/ml)	32,9	32,7	1,4	10,8	0,23
MW FSH A-G (mIU/ml)	50,3	9,1	73,4	15,3	0,11
LH an A (in mIU/ml)	24,0	11,1	23,4	4,7	0,86
LH an G (mIU/ml)	27,5	7,9	30,0	9,8	1,0
diff LH AG (mIU/ml)	3,4	7,4	6,6	5,2	0,4
MW LH A-G (mIU/ml)	25,5	7,8	29,1	8,2	0,86
E2 an A (pg/ml)	50,0	52,2	40,5	32,2	0,86
E2 an G (pg/ml)	13,2	3,0	10,5	1,2	0,4
diff E2 AG (pg/ml)	-36,8	52,4	-30,0	32,0	0,63
MW E2 A-G (pg/ml)	25,5	24,0	16,0	7,7	1,0

3.3.1. Korrelation von Gonadotropinen und Estradiol mit dem Knochendichteverlust

Es wurde der Zusammenhang von FSH-, LH- und Estradiolwerten mit dem Knochendichteverlust über den Studienverlauf untersucht. Diese Auswertung geschah ebenso unter Ausschluss von Teilnehmerinnen mit HRT oder Bisphosphonateinnahme (n=24).

Im Gesamtkollektiv zeigte sich bei höheren FSH-Werten (Mittelwerte über den Studienzeitraum) ein signifikant höherer trabekulärer Knochendichteverlust ($r=-0,5$; $p=0,01$). Bei den zum Zeitpunkt G noch prämenopausalen Patientinnen (Gruppe 1) war keine signifikante Korrelation zwischen erhöhten FSH-Werten und einer abnehmenden Knochendichte zu sehen ($r=0,167$; $p>0,05$). Der FSH-Spiegel war bei diesen Teilnehmerinnen über die neun Jahre konstant niedrig (4,6 [$\pm 2,0$] mIU/ml zu Beginn der Studie bis 8,7 [$\pm 4,0$] mIU/ml am Ende der Studie, im Mittel 5,7 [$\pm 2,1$] mIU/ml). Analog zeigten diese prämenopausalen Frauen einen sehr geringen Knochendichteverlust im Studienzeitraum (-4,4 [$\pm 5,9$] % über neun Jahre).

In Gruppe 2 wiesen Frauen mit höheren FSH-Werten über den Studienzeitraum auch einen erhöhten Knochendichteverlust auf ($r=-0,396$, $p=0,028$).

Bei den zum über den gesamten Studienzeitraum postmenopausalen Patientinnen (Gruppe 3) konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten FSH-Werten und einem gesteigerten Knochendichteverlust nachgewiesen werden ($r=-0,214$, $p>0,05$).

Im Gesamtkollektiv war ein signifikanter Einfluss von LH auf den Knochendichteverlust über den gesamten Studienzeitraum zu sehen. Frauen mit durchschnittlich höheren LH-Spiegeln verloren signifikant mehr Knochendichte ($r=-0,702$, $p=0,01$).

In den einzelnen Menopausegruppen zeigte sich die gleiche Tendenz als Trend, jedoch keine signifikante Korrelation von gesteigertem Knochendichteverlust und höheren LH-Werten.

Wenn man den Einfluss von Estradiol auf den Knochendichteverlust über die neun Jahre korrelierte, so fiel wiederum im Gesamtkollektiv ein signifikanter Zusammenhang zwischen Estradiol-Werten und Knochendichteverlust auf. Frauen mit höheren Estradiol-Werten verloren durchschnittlich weniger an Knochendichte ($r=0,590$, $p=0,01$).

Diese Tendenz ließ sich auch bei den prämenopausalen Teilnehmerinnen feststellen. Bei Frauen der Gruppe 1 verloren Teilnehmerinnen mit durchschnittlich höheren Estradiol-Werten ebenso weniger an Knochendichte ($r=0,655$, $p=0,07$).

In Gruppe 2 ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen niedrigen E2-Werten und einem erhöhten Knochendichteverlust erkennen ($r=-0,236$; $p>0,05$).

Bei Teilnehmerinnen, die über den gesamten Studienzeitraum postmenopausal waren (Gruppe 3), zeigte sich die gleiche Tendenz eine Korrelation von Estradiol-Werten und Knochendichteverlust wie im Gesamtkollektiv ($r=0,232$; $p=0,8$).

Tabelle 16: Korrelation der Hormonwerte mit dem KDV über den Studienverlauf in den Gruppen

	Gruppe 1 (n=8)	Gruppe 2 (n=11)	Gruppe 3 (n=7)	Gesamtkollektiv (n=26)
MW FSH (mIU/ml) ZP A-G	$r=0,167$	$r=-0,396^{**}$	$r=-0,214$	$r=-0,540^*$
MW LH (mIU/ml) ZP A-G	$r=-0,119$	$r=-0,527$	$r=-0,275$	$r=-0,702^*$
MW E2 (pg/ml) ZP A-G	$r=0,655^a)$	$r=-0,236$	$r=0,232$	$r=0,590^*$
				*) $p=0,01$ **) $p=0,03$ a) $p=0,07$

3.4. Verlauf der Knochenstoffwechsellmarker, Zusammenhang mit Knochendichte und Menopausenstatus

3.4.1. Knochenstoffwechsellmarker in den Menopausegruppen

Von der Auswertung des Verlaufs von Knochenstoffwechsellparametern wurden Teilnehmerinnen mit Hormonersatztherapie oder Bisphosphonat-Einnahme ausgeschlossen. Somit wurde der Verlauf der Knochenstoffwechsellmarker Osteocalcin (OC), knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) und c-terminale Telopeptide des Kollagen Typ I (CTX) bei 26 Teilnehmerinnen ausgewertet (prämenopausalen Gruppe 1: n=8, menopausale Transition (Gruppe 2): n=11, postmenopausale Gruppe 3: n=8). Alle Mittelwerte der Knochenstoffwechsellmarker lagen im jeweiligen Referenzbereich des entsprechenden Menopausenstatus (vergleiche hierzu Tabelle 17).

Osteocalcin zum Zeitpunkt A zeigte signifikant höhere Werte für postmenopausale Teilnehmerinnen (Gruppe 3: 7,4 [\pm 2,9] ng/ml) gegenüber perimenopausalen Teilnehmerinnen (Gruppe 2: 4,9 [\pm 1,5] ng/ml; p=0,04) und ebenso höhere Werte gegenüber den prämenopausalen Damen (Gruppe 1: 5,0 [\pm 1,4] ng/ml; p=0,07). Zum Zeitpunkt G der Studie lagen die Osteocalcin-Werte der Gruppen 2 und 3 in vergleichbaren Bereichen (Gruppe 2: 5,1 [\pm 1,4] ng/ml, Gruppe 3: 5,5 [\pm 0,9] ng/ml, n.s.). In Gruppe 1 lag Osteocalcin mit im Mittel 4,1 [\pm 1,7] ng/ml etwas niedriger, der Unterschied war gegenüber Gruppe 2 und 3 nicht signifikant. Während des Beobachtungszeitraums der Studie war in Gruppe 2 ein leichter Anstieg der Osteocalcin-Werte von im Mittel 0,2 (\pm 2,0) ng/ml zu sehen, in Gruppe 1 und 3 nahm der Knochenstoffwechsellmarker über die neun Jahre ab (Gruppe: 1 -0,9 [\pm 1,9] ng/ml, Gruppe 3: -1,9 \pm [2,9] ng/ml, n.s.).

Der Mittelwert für Osteocalcin über den Studienzeitraum lag in der postmenopausalen Gruppe 3 mit 7,4 (\pm 1,3) ng/ml am höchsten, die Mittelwerte der Gruppe 2 und 1 waren signifikant geringer über den Verlauf der Studie (Gruppe 2: 5,5 [\pm 1,4] ng/ml; p=0,01; Gruppe 1: 5,0 [\pm 0,8] ng/ml; p<0,001).

Die Werte der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BAP) lagen mit $12,6 (\pm 4,2) \mu\text{g/l}$ und $12,6 (\pm 3,9)$ in Gruppe 3 zum Zeitpunkt A und G der Studie am höchsten, der Unterschied zu den etwas niedrigeren Werten der Gruppen 2 und 1 war an beiden Zeitpunkten nicht signifikant (Gruppe 2 BAP zum ZP A: $9,8 [\pm 3,9] \mu\text{g/l}$; BAP zum ZP G $12,3 [\pm 4,2] \mu\text{g/l}$; Gruppe 1 BAP zum ZP A: $10,1 [\pm 3,4] \mu\text{g/l}$, BAP zum ZP G: $9,9 [\pm 3,6] \mu\text{g/l}$). Während in Gruppe 1 und 3 die BAP-Werte über den Studienverlauf konstant blieben (Gruppe 1: $-0,2 [\pm 3,8] \mu\text{g/l}$, Gruppe 3: $0,0 [\pm 4,1] \mu\text{g/l}$), war in Gruppe 2 ein Anstieg von $2,5 (\pm 3,4) \mu\text{g/l}$ zu sehen. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Der Mittelwert der BAP über den Studienzeitraum war bei den postmenopausalen Teilnehmerinnen (Gruppe 3) mit $12,8 (\pm 3,0) \mu\text{g/l}$ signifikant höher gegenüber prämenopausalen Teilnehmerinnen (Gruppe 1) mit im Mittel $9,2 (\pm 2,3) \mu\text{g/l}$ ($p=0,04$). Gegenüber der Gruppe 2 mit $10,2 (\pm 3,4) \mu\text{g/l}$ waren in Gruppe 3 ebenso höhere BAP-Werte gemessen worden ($p=0,09$).

C-terminale Telopeptide des Kollagen Typ I (CTX) wurden zu Beginn und am Ende der Studie bei den postmenopausalen Damen (Gruppe 3) mit $0,5 (\pm 0,1) \text{ ng/ml}$ bzw. $0,48 (\pm 0,11) \text{ ng/ml}$ signifikant höher gemessen im Vergleich zu den Gruppen 1 und 2 (Gruppe 1 CTX zum ZP A: $0,23 [\pm 0,14] \text{ ng/ml}$; $p<0,001$; CTX zum ZP G: $0,27 [\pm 0,12] \text{ ng/ml}$; $p=0,01$; Gruppe 2 CTX zum ZP A: $0,22 [\pm 0,12] \text{ ng/ml}$ $p<0,001$; CTX zum ZP G: $0,32 [\pm 0,14] \text{ ng/ml}$; $p=0,045$). Ebenso zeigte der Mittelwert des CTX in Gruppe 3 mit $0,54 (\pm 0,08) \text{ ng/ml}$ über den Studienverlauf signifikant höhere Werte gegenüber der Gruppe 1 mit $0,3 (\pm 0,11) \text{ ng/ml}$ ($p<0,001$) und Gruppe 2 mit $0,25 (\pm 0,1) \text{ ng/ml}$ ($p<0,001$). Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 war nicht signifikant.

Tabelle 17: Verlauf der Knochenmarker OC, BAP und CTX in den Menopausegruppen

	Gruppe 1 (n=8)		Gruppe 2 (n=11)		Gruppe 3 (n=7)		p-Wert zwischen den Gruppen		
	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
OC zum ZP A (ng/ml) ^{a)}	5,0	1,4	4,9	1,5	7,4	2,9	1,0	0,07	0,04
OC zum ZP G (ng/ml)	4,1	1,7	5,1	1,4	5,5	0,9	0,38	0,18	1,0
Diff OC ZP A-G (ng/ml)	-0,9	1,9	0,2	2,0	-1,9	2,9	1,0	1,0	1,0
MW OC ZP A-G (ng/ml)	5,0	0,8	5,5	1,4	7,4	1,3	1,0	<0,001	0,01
BAP zum ZP A (µg/l) ^{b)}	10,1	3,4	9,8	3,9	12,6	4,2	1,0	0,69	0,45
BAP zum ZP G (µg/l)	9,9	3,6	12,3	4,2	12,6	3,9	0,61	0,6	1,0
Diff BAP ZP A-G (µg/l)	-0,2	3,8	2,5	3,4	0,0	4,05	0,36	1,0	0,62
MW BAP ZP A-G (µg/l)	9,2	2,3	10,2	3,4	12,8	3,0	1,0	0,04	0,09
CTX zum ZP A (ng/ml) ^{c)}	0,23	0,14	0,22	0,12	0,50	0,11	0,79	<0,001	<0,001
CTX zum ZP G (ng/ml)	0,27	0,12	0,32	0,14	0,48	0,10	1,0	0,01	0,045
Diff CTX ZP A-G (ng/ml)	0,04	0,19	0,11	0,16	-0,06	0,22	1,0	0,98	0,26
MW CTX ZP A-G (ng/ml)	0,3	0,11	0,25	0,1	0,54	0,08	0,89	<0,001	<0,001

^{a)} Normwerte für Osteocalcin (OC) bei prämenopausalen Frauen: 2,4-9,6 ng/ml
bei postmenopausalen Frauen: 3,3-10,2 ng/ml

^{b)} Normwerte für BAP bei prä- und postmenopausalen Frauen: 4-1 µg/l

^{c)} Normwerte für CTX bei prämenopausalen Frauen <0,57 ng/ml
bei postmenopausalen Frauen <1,0 ng/ml

3.4.2. KD-Befund und Knochenstoffwechselfmarker in den Gruppen

Der Knochenstoffwechselfmarker Osteocalcin war bei der prämenopausalen Teilnehmerin mit Osteoporose (durch Wirbelkörperfraktur) zum Zeitpunkt A mit 6,1 ng/ml höher im Vergleich zu prämenopausalen Teilnehmerinnen mit Osteopenie (4,5 ng/ml), bzw. normaler Knochendichte (4,8 [±1,6] ng/ml). Der Mittelwert des Osteocalcin über den Studienzeitraum unterschied sich nicht in den Knochendichtegruppen der prämenopausalen Teilnehmerinnen (vergleiche hierzu Tabelle 18).

Die Knochenstoffwechselfmarker BAP und CTX zeigten bei der prämenopausalen Patientin mit Osteoporose auffallend niedrigere Werte gegenüber Teilnehmerinnen mit normaler Knochendichte (MW BAP: 6,2 µg/l versus 9,8 [±2,2] µg/l; MW CTX: 0,11 ng/ml versus 0,24 [±0,07] ng/ml). Auffallend hohe Werte zeigte CTX mit im Mittel 0,46 ng/ml bei der Patientin mit Osteopenie über den Studienzeitraum gegenüber den übrigen prämenopausalen Teilnehmerinnen.

Tabelle 18: Knochenmarker in Gruppe 1, Einteilung nach KD-Befund zum ZP G

	normale KD (n=6)		Osteopenie (n=1)		Osteoporose (n=1)	
	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD
OC zum ZP A (ng/ml)	4,8	1,6	4,5	.	6,1	.
OC zum ZP G (ng/ml)	4,3	1,9	3,6	.	3,1	.
Diff OC ZP A-G (ng/ml)	-0,5	2,0	-0,9	.	-3,0	.
MW OC ZP A-G (ng/ml)	5,1	0,9	4,8	.	4,9	.
BAP zum ZP A (µg/l)	10,6	3,7	10,5	.	7,0	.
BAP zum ZP G (µg/l)	10,8	3,8	7,0	.	7,0	.
Diff BAP ZP A-G (µg/l)	0,3	4,2	-3,5	.	0,0	.
MW BAP ZP A-G (µg/l)	9,8	2,2	8,4	.	6,2	.
CTX zum ZP A (ng/ml)	0,2	0,12	0,47	.	0,11	.
CTX zum ZP G (ng/ml)	0,30	0,11	0,32	.	0,08	.
Diff CTX ZP A-G (ng/ml)	0,1	0,21	-0,15	.	-0,03	.
MW CTX ZP A-G (ng/ml)	0,24	0,07	0,46	.	0,11	.

In Gruppe 2 lag Osteocalcin über den Studienzeitraum bei Teilnehmerinnen, bei denen an Zeitpunkt G eine Osteoporose diagnostiziert wurde, im Mittelwert höher als bei den Teilnehmerinnen mit normaler Knochendichte oder Osteopenie (OC Osteoporose: 6,4 [\pm 1,9] ng/ml versus normale KD 5,2 [\pm 0,8] ng/ml; $p=0,06$). Ebenso war bei den Damen mit Osteoporose der stärkste Anstieg des OC über den Studienverlauf zu sehen (OC +1,5 [\pm 1,7] ng/ml) (vergleiche Tabelle 19).

Die übrigen Marker zeigten keine signifikanten Unterschiede: BAP zeigte bei den Teilnehmerinnen mit Osteoporose sowohl am Studienzeitpunkt G als auch im Mittelwert über den Studienverlauf die höchsten Werte (MW BAP Osteoporose 10,9 [\pm 2,9] µ/l versus BAP Osteopenie 10,1 [\pm 3,9] µg/l versus BAP normale KD 9,8 [\pm 4,2] µg/l). Zu Zeitpunkt G lag BAP bei Patientinnen mit Osteoporose um 39% höher, verglichen zu Teilnehmerinnen mit normaler Knochendichte (14,3 [\pm 3,5] µg/l versus 10,3 [\pm 5,5] µg/l). Der Mittelwert über den Studienzeitraum lag um 10,9% höher (10,9 [\pm 2,9] µg/l versus 9,8 [\pm 4,2] µg/l).

Auch der Marker CTX lag mit 0,24 (\pm 0,1) ng/ml bei Teilnehmerinnen mit Osteoporose zum Studienzeitpunkt G um 23,3% bzw. 19,6% höher verglichen zu den Damen mit normaler Knochendichte bzw. Osteopenie. Der Mittelwert des CTX war bei den Damen mit Osteoporose um 16% bzw. 38% höher im Vergleich zu den Teilnehmerinnen mit normaler Knochendichte bzw. Osteopenie.

Tabelle 19: Knochenmarker in Gruppe 2, Einteilung nach KD-Befund zum ZP G

	normale KD (n=4)		Osteopenie (n=4)		Osteoporose (n=3)		p-Wert zw. den KD-Gruppen		
	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	A vs B	A vs C	B vs C
OC zum ZP A (ng/ml)	5,6	1,4	4,6	1,6	4,4	1,6	1,0	1,0	1,0
OC zum ZP G (ng/ml)	4,3	1,2	5,3	1,5	5,9	1,1	0,86	0,44	1
Diff OC ZP A-G (ng/ml)	-1,3	1,9	0,79	1,5	1,5	1,7	0,13	0,06	0,57
MW OC ZP A-G (ng/ml)	5,2	0,8	5,1	1,4	6,4	1,9	1,0	0,89	0,74
BAP zum ZP A (µg/l)	10,7	5,3	8,5	4,1	10,4	2,2	1,0	1,0	1,0
BAP zum ZP G (µg/l)	10,3	5,5	12,8	3,1	14,3	3,5	0,43	0,24	0,64
Diff BAP ZP A-G (µg/l)	-0,4	3,3	4,3	2,9	3,9	1,8	0,12	0,24	1,0
MW BAP ZP A-G (µg/l)	9,8	4,2	10,1	3,9	10,9	2,9	1,0	1,0	1,0
CTX zum ZP A (ng/ml)	0,30	0,22	0,31	0,06	0,37	0,12	1,0	1,0	1,0
CTX zum ZP G (ng/ml)	0,2	0,04	0,19	0,2	0,24	0,10	1,0	1,0	1,0
Diff CTX ZP A-G (ng/ml)	0,1	0,25	0,12	0,2	0,13	0,02	1,0	1,0	1,0
MW CTX ZP A-G (ng/ml)	0,25	0,11	0,21	0,13	0,29	0,06	1,0	1,0	1,0

*) p-Wert zwischen den Knochendichte-Gruppen: A= normale KD, B= Osteopenie, C= Osteoporose

Unter den postmenopausalen Damen (Gruppe 3) lag der Mittelwert des Osteocalcin bei den Teilnehmerinnen mit Osteoporose über den Studienzeitraum um 25% höher verglichen zu Damen mit Osteopenie ($p=0,11$). Ebenso waren die Messwerte zu Studienzeitpunkt A und G bei Patientinnen mit Osteopenie höher (ZP A 32%, ZP G 13,3%).

BAP zeigte in Gruppe 3 keinen Anstieg bei Teilnehmerinnen mit Osteoporose gegenüber den Teilnehmerinnen mit Osteopenie. Über den Studienverlauf kam es zu einem leichten Anstieg (+2,0 µg/l), im Mittel aber lag er über den Studienzeitraum etwas niedriger, verglichen zu den Teilnehmerinnen mit Osteopenie (23,3%) (siehe Tabelle 20).

Der Knochenabbaumarker CTX lag zum Zeitpunkt G bei den Damen mit Osteoporose um 2% niedriger, verglichen zu den Teilnehmerinnen mit Osteopenie. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Tabelle 20: Knochenmarker in Gruppe 3, Einteilung nach KD-Befund zum ZP G

	Osteopenie (n=3)		Osteoporose (n=4)		p-Wert
	MW	±SD	MW	±SD	
OC zum ZP A (ng/ml)	6,2	1,5	8,2	3,6	0,63
OC zum ZP G (ng/ml)	5,1	0,4	5,8	1,1	0,40
Diff OC ZP A-G (ng/ml)	-1,1	1,2	-2,5	3,9	1,0
MW OC ZP A-G (ng/ml)	6,5	0,5	8,1	1,4	0,11
BAP zum ZP A (µg/l)	15,3	3,2	10,5	3,9	0,23
BAP zum ZP G (µg/l)	13,7	5,7	11,8	2,5	0,86
Diff BAP ZP A-G (µg/l)	-1,7	5,2	1,3	3,2	0,4
MW BAP ZP A-G (µg/l)	14,7	0,3	11,3	3,4	0,4
CTX zum ZP A (ng/ml)	0,5	0,13	0,55	0,1	0,4
CTX zum ZP G (ng/ml)	0,54	0,13	0,44	0,06	0,4
Diff CTX ZP A-G (ng/ml)	0,1	0,25	-0,16	0,1	0,11
MW CTX ZP A-G (ng/ml)	0,55	0,09	0,54	0,09	0,86

3.4.3. Korrelation von Knochenstoffwechselfmarkern und KDV

Der Knochenaufbaumarker Osteocalcin zeigte im Gesamtkollektiv keine Korrelation mit dem Knochendichteverlust über den Studienzeitraum. In Gruppe 2 bestand ein signifikanter Zusammenhang von Knochendichteverlust und Osteocalcin ($r=0,855$, $p=0,01$), während in Gruppe 1 und 3 keine signifikante Korrelation von Osteocalcin mit dem Knochendichteverlust gesehen werden konnte.

Der Knochenaufbaumarker BAP korrelierte in Gruppe 2 mit dem Knochendichteverlust über den Studienzeitraum ($r=0,618$; $p=0,05$). Im Gesamtkollektiv, sowie in Gruppe 1 und 3 war keine Korrelation zu sehen.

Der Knochenabbaumarker CTX zeigte im Gesamtkollektiv keinen Zusammenhang mit dem Knochendichteverlust über den Studienverlauf. In Gruppe 1 bestand eine inverse Korrelation von CTX und dem Knochendichteverlust ($r=-0,738$, $p=0,05$). In Gruppe 2 und 3 war kein signifikanter Zusammenhang von CTX und dem Knochendichteverlust zu sehen (vergleiche Tabelle 21).

Tabelle 21: Korrelation der Knochenmarker mit dem trabekulären Knochendichteverlust (ZP A-G in mg/ccm) in den Menopause-Gruppen

	Gruppe 1 (n=8)	Gruppe 2 (n=11)	Gruppe 3 (n=7)	Gesamtkollektiv (n=26)
MW OC (ng/ml) ZP A-G	r=-0,24	r=0,855*	r=0,464	r=0,118
MW BAP (µg/l) ZP A-G	r=-0,671	r=0,618**	r=0,571	r=0,024
MW CTX (ng/ml) ZP A-G	r=-0,738**	r=0,572	r=0,107	r=-0,012
				*) p=0,01 **) p=0,05

3.5. Risikofaktoren für Osteoporose - Zusammenhang mit KD-Verlust und KD-Befunden

3.5.1. Risikofaktoren für Osteoporose im Gesamtkollektiv

Zu allen Zeitpunkten der Studie wurden mögliche Einflussfaktoren zur Entstehung einer Osteoporose untersucht. Hierzu zählten individuelle Risikofaktoren, die Knochendichte beeinflussende Erkrankungen, Lifestyle-Faktoren, sowie die Einnahme von Medikamenten, die sich negativ auf die Knochendichte auswirken können.

Eine zusammenfassende Auflistung der Risikofaktoren im Gesamtkollektiv über den Studienzeitraum ist in Tabelle 22 dargestellt.

Die häufigsten Risikofaktoren im Gesamtkollektiv waren Nikotinkonsum von mehr als 5 packyears (n=17), sowie eine positive Familienanamnese für Osteoporose (n=16).

Nur bei einzelnen Patientinnen lagen Risikofaktoren wie Laktoseintoleranz (n=3), länger andauernde Immobilisation (n=2), regelmäßige Einnahme von Laxantien (n=2), sowie eine Darm-Operation mit Teilresektion des Dünndarms (n=1) vor.

Um einen Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und erniedrigter Knochendichte erkennen zu können, wurde untersucht:

- wiesen Patientinnen mit spezifischen Risikofaktoren einen erhöhten Knochendichteverlust auf?
- wie verteilten sich die Risikofaktoren auf die Knochendichte- und Menopausegruppen?
- war bei gleichzeitigem Vorliegen mehrerer Risikofaktoren ein höherer Knochendichteverlust festzustellen?

Tabelle 22: Risikofaktoren im Gesamtkollektiv

Faktor	n	%	MW	Minimum	Maximum
<u>Individuelle Risikofaktoren</u>					
BMI unter 20	8	16			
Gewicht unter 57kg	13	26			
Positive Familienanamnese für Osteoporose	16	32			
Vitamin D3 <20 ng/dl ^{a)}	14	28			
<u>Erkrankungen</u>					
Immobilisation	2	4			
Laktoseintoleranz	3	6			
Darm-OP	1	2			
<u>Lifestyle Faktoren</u>					
mehr als 4 Tassen Kaffeeconsum/Tag	11	22			
Raucher jemals	21	42			
Nikotinkonsum über 5 Packyears	17	34			
Alkoholkonsum von über 20 g/d	9	18			
niedriger Aktivitätsindex ^{b)}	12	24			
<u>Medikamente</u>					
regelmäßige Einnahme von Laxantien	2	4			
regelmäßige Einnahme von Cortison	5	10			
<u>durchschnittliche Anzahl von Risikofaktoren</u>	50		2,2 (±1,2)	0	5

^{a)} Mittelwert über 9 Jahre der Studie
^{b)} Aktivitätsindex unterhalb der 25. Perzentile im Kollektiv

3.5.2. Zusammenhang von Risikofaktoren und Knochendichteverlust

Acht Teilnehmerinnen, die zu Beginn der Studie einen Body-Mass-Index (BMI) von weniger als 20 kg/m² aufwiesen, zeigten über den gesamten Studienzeitraum einen signifikant höheren absoluten und relativen trabekulären Knochendichteverlust (KDV absolut -49,3 [±12,9] mg/ccm versus -29,3 [±16,5] mg/ccm, KDV relativ -37,6 [±5,5] % versus -22,3 [±11,7] %, p<0,05).

Zu Studienende lag die Knochendichte der Teilnehmerinnen mit BMI <20 kg/m² mit einer mittleren Knochendichte von 79,9 (±3,4) mg/ccm knapp im Bereich einer Osteoporose, während sie zu Beginn der Studie mit 129,2 (±16,2) mg/ccm noch im Bereich einer normalen Knochendichte lag.

Auch bei Damen (n=13) mit einem Körpergewicht von weniger als 57 kg konnte ein signifikant höherer Knochendichteverlust über den Studienzeitraum festgestellt werden. Der absolute Knochendichteverlust war signifikant höher, verglichen zu Damen mit einem Körpergewicht über 57 kg (über neun Jahre: -40,8 [±13,1] mg/ccm, versus -28,3 [±17,0] mg/ccm, p<0,05).

Die Knochendichte von Teilnehmerinnen mit einem Körpergewicht unter 57 kg und Teilnehmerinnen mit Körpergewicht über 57 kg näherte sich am Studienende an und lag mit 101,6 (±39,4) mg/ccm bzw. 102,9 (±30,6) mg/ccm im osteopenischen Bereich.

Frauen mit geringerem Körpergewicht hatten eine höhere Ausgangsknochendichte und signifikant höheren Knochendichteverlust, es resultierte keine niedrigere Knochendichte zum Studienende.

Teilnehmerinnen mit positiver Familienanamnese für Osteoporose (n=16) wiesen im Vergleich zu familiär nicht belasteten Damen eine signifikant niedrigere Knochendichte zu Beginn der Studie auf (120,2 [±32,3] mg/ccm versus 139,3 [±30,1] mg/ccm; p<0,05). Der Knochendichteverlust war bei Teilnehmerinnen mit und ohne Familienanamnese für Osteoporose annähernd gleich, sodass zu Studienende die Teilnehmerinnen mit Familienanamnese für Osteoporose weiterhin eine niedrigere Knochendichte aufwiesen als Teilnehmerinnen ohne familiäre Belastung (95,1 [±32,8] mg/ccm versus 106,2 [±31,3] mg/ccm).

Zwei Teilnehmerinnen mit regelmäßiger Einnahme von Laxantien fielen mit einem erhöhten absoluten und relativem Knochendichteverlust gegenüber den anderen Teilnehmerinnen ohne Laxantien-Einnahme auf (KDV abs. $-41,2 [\pm 26,5]$ mg/ccm versus $-30,1 [\pm 16,7]$ mg/ccm, KDV rel. $-29,5 [\pm 17,7]$ % versus $-23,1 [\pm 11,9]$ %; n.s.). Der Knochendichtebefund lag zu Beginn der Studie bei den beiden Damen mit Risikofaktor noch im Bereich einer normalen Knochendichte mit etwas höheren Werten, als die Patientinnen ohne Laxantien-Einnahme ($137,1 [\pm 7,7]$ mg/ccm versus $133,0 [\pm 32,4]$ mg/ccm; n.s.). Nach neun Jahren lag die Knochendichte bei den beiden Teilnehmerinnen mit Laxantien-Einnahme mit $95,9 (\pm 18,8)$ mg/ccm im mittleren osteopenischen Bereich vor.

Fünf Patientinnen mit Cortisoneinnahme wiesen zu Beginn der Studie eine Knochendichte im osteopenischen Bereich auf ($119,1 [\pm 21,8]$ mg/ccm). Der Knochendichteverlust über den Studienverlauf unterschied sich nicht signifikant von den Teilnehmerinnen ohne Cortison-Einnahme (KDV abs. $-27,3 [\pm 17,7]$ mg/ccm versus $-30,9 [\pm 17,0]$ mg/ccm).

Bei den zwei Teilnehmerinnen, die anamnestisch eine mehrwöchige Immobilisation angaben, konnten keine signifikanten Unterschiede der Knochendichte und des Knochendichteverlusts gegenüber dem übrigen Kollektiv erkannt werden.

Laktoseintoleranz zeigte sich bei drei Teilnehmerinnen als Risikofaktor mit einem erhöhten absoluten und relativen Knochendichteverlust über den Studienzeitraum gegenüber den anderen Damen (KDV abs.: $-48,4$ mg/ccm $[\pm 5,7]$ versus $-29,4 [\pm 16,8]$ mg/ccm, KDV rel.: $-36,1 [\pm 4,2]$ % versus $-22,5 [\pm 11,9]$ %; n.s.).

Bei einer Patientin wurde in der Vorgeschichte eine Teilresektion des Dünndarms vorgenommen. Sie wies im Vergleich zu den übrigen Teilnehmerinnen keine signifikant niedrigere Knochendichte oder einen erhöhten Knochendichteverlust auf. Jedoch wurde bei ihr zum Zeitpunkt G eine Wirbelkörperfraktur diagnostiziert.

Bei 11 Teilnehmerinnen mit erhöhtem Kaffee-Konsum von mehr als vier Tassen pro Tag konnte über den Studienzeitraum kein signifikant höherer Knochendichteverlust oder eine erniedrigte Knochendichte festgestellt werden. Der Knochendichteverlust über die neun Jahre blieb sogar etwas geringer als bei den übrigen Teilnehmerinnen (KDV abs.: $-20,0 [\pm 17,0]$ mg/ccm versus $-33,5 [\pm 15,9]$ mg/ccm; $p < 0,05$).

Jemals Raucherinnen (n=21), ebenso wie Teilnehmerinnen mit Nikotinkonsum von mehr als 5 Packyears (n=17) verglichen mit Nichtraucherinnen im Kollektiv wiesen keinen signifikant höheren Knochendichteverlust oder eine erniedrigte Knochendichte auf (vergleiche Tabelle 22).

Ebenso zeigte erhöhter Alkoholkonsum von durchschnittlich mehr als 20 g/Tag, der bei neun Teilnehmerinnen vorlag, keinen Zusammenhang mit einem erhöhten Knochendichteverlust oder einer erniedrigten Knochendichte (siehe auch Tabelle 22).

Teilnehmerinnen, die über den Studienzeitraum einen mittleren Aktivitätsindex unterhalb der 25. Perzentile gegenüber den anderen Studienteilnehmerinnen aufwiesen, wurden hinsichtlich des Risikofaktors „niedriger Aktivitätsindex“ analysiert. Die Knochendichte war zu Studienbeginn mit 130,2 ($\pm 32,7$) mg/ccm im Vergleich zu Teilnehmerinnen mit höherem Aktivitätsindex (134,2 [$\pm 31,9$] mg/ccm) auf ähnlichem Niveau. Der Knochendichteverlust über neun Jahre der Studie betrug bei den Teilnehmerinnen mit niedrigem Aktivitätsindex -28,3 ($\pm 15,8$) mg/ccm, und unterschied sich somit nicht vom Knochendichteverlust der Teilnehmerinnen mit höherem Aktivitätsindex (KDV: -31,2 [$\pm 17,4$] mg/ccm).

Im Kollektiv wurde bei 14 Teilnehmerinnen über den Studienzeitraum ein niedriger Vitamin D3-Spiegel unter 20 ng/ml gemessen. Diese Damen hatten zum Zeitpunkt A eine etwas geringere Knochendichte gegenüber den Teilnehmerinnen mit adäquaten Vitamin D3-Spiegeln. (129,2 [$\pm 24,7$] mg/ccm versus 134,7 [$\pm 34,3$] g/ccm, n.s.). Auch der absolute und relative Knochendichteverlust über neun Jahre war bei Damen mit niedrigem Vitamin D3-Spiegel geringfügig höher (KDV abs. -32,3 [$\pm 18,7$] mg/ccm versus -29,8 [$\pm 16,4$] mg/ccm, KDV rel. - 24,5 [$\pm 11,8$] % versus -22,9 [$\pm 12,2$] %).

Tabelle 23: KD und KDV (in mg/ccm) über den Studienverlauf bei Vorliegen der einzelnen Risikofaktoren versus ohne Risikofaktor

	n	KD zum ZP A (mg/ccm)		KD zum ZP G (mg/ccm)		KDV abs ZP A-G (mg/ccm)		KDV rel ZP A-G (%)	
		MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD
BMI <20 kg/m ²	8	129,2	16,3	79,9	3,4	-49,3*	12,9	-37,6*	5,5
BMI >20 kg/m ²	42	133,4	32,6	104,1	32,4	-29,3*	16,5	-22,3*	11,7
Gewicht <57kg	13	142,3	41,1	101,6	39,4	-40,8*	13,1	-29,6	11,3
Gewicht >57 kg	37	131,1	29,6	102,9	30,6	-28,3*	17,0	-21,9	11,8
Familiäres Risiko	16	120,2*	32,3	95,1	32,8	-25,1	14,9	-21,3	10,5
kein Familiäres Risiko	34	139,3*	30,1	106,2	31,3	-33,1	17,4	-24,3	12,7
Laxantien-Einnahme	2	137,1	7,7	95,9	18,8	-41,2	26,5	-29,5	17,7
keine Laxantien-Einnahme	48	133,0	32,4	102,9	32,4	-30,1	16,7	-23,1	11,9
Cortison-Einnahme	5	119,1	21,8	91,8	35,5	-27,3	17,7	-24,8	17,1
keine Cortison-Einnahme	45	134,7	32,5	103,8	31,7	-30,9	17,0	-23,1	11,5
Immobilisation	2	162,8	14,8	136,8	49,9	-26,1	35,0	-17,1	23,1
keine Immobilisation	48	131,9	31,8	101,2	30,9	-30,7	16,5	-23,6	11,7
Laktose-Intoleranz	3	135,5	24,1	87,0	20,6	-48,4	5,7	-36,1	4,2
keine Laktose-Intoleranz	47	133,0	32,4	103,6	32,4	-29,4	16,8	-22,5	11,9
Darm-OP	1	143,9		119,9		-24,0		-16,7	
keine Darm-OP	49	132,9	32,1	102,3	32,1	-30,7	17,1	-23,5	12,1
>4 Tassen Kaffee/d	11	136,8	31,0	116,8	34,9	-20,0*	17,0	-15,2*	11,4
<4 Tassen Kaffee/d	39	132,1	32,3	98,6	30,3	-33,5*	15,9	-25,6*	11,2
Raucher jemals	21	128,2	28,4	101,5	31,6	-26,7	16,1	-21,5	11,8
nie Raucher	39	136,7	34,1	103,4	32,7	-33,3	17,2	-24,6	12,2
Nikotin >5 PY	17	129,6	28,9	102,8	34,5	-26,8	16,0	-21,9	13,0
Nikotin <5 PY	37	135,0	33,5	102,5	31,1	-32,4	17,3	-24,1	11,6
Alkohol >20g/d	9	125,4	27,4	95,9	22,2	-29,5	12,8	-23,3	8,7
Alkohol <20g/d	41	134,8	32,7	104,1	33,7	-30,7	17,8	-23,3	12,7
niedriger Aktivitätsindex	12	130,2	32,7	101,9	35,2	-28,3	15,8	-22,4	10,8
normaler Aktivitätsindex	38	134,1	31,9	102,9	31,3	-31,2	17,4	-23,6	12,5
Vit D3 <20 ng/dl	14	129,2	24,7	96,9	20,7	-32,3	18,7	-24,5	11,8
Vit D3 >20 ng/dl	36	134,7	34,3	104,9	35,2	-29,8	16,4	-22,9	12,2

*) p<0,05

In Tabelle 24 ist zu sehen wie sich die einzelnen Risikofaktoren auf die Patientinnen mit normaler Knochendichte, Osteopenie und Osteoporose in Menopausegruppen 1 bis 3 verteilen. Die erste Zahl gibt die Anzahl der Teilnehmerinnen an, bei denen dieser Risikofaktor vorliegt, die zweite Zahl benennt die Prozentzahl der Teilnehmerinnen die in dieser Gruppe den Risikofaktor aufweisen, um die ungleiche Teilnehmerinnenzahl der Gruppen auszugleichen.

Tabelle 24: Verteilung der einzelnen Risikofaktoren in den Menopausegruppen

	Gruppe 1 (n=8)			Gruppe 2 (n=31)			Gruppe 3 (n=11)	
	normale KD (n=6)	Osteo- penie (n=1)	Osteo- porose (n=1)	normale KD (n=5)	Osteo- penie (n=15)	Osteo- porose (n=11)	Osteo- penie (n=7)	Osteo- porose (n=4)
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %
<u>Individuelle Risikofaktoren</u>								
BMI <20				2 / 40	3 / 20	1 / 9	1 / 14	1 / 25
Positive FA für Osteoporose	1 / 17	1 / 100	1 / 100		4 / 27	3 / 27	3 / 43	3 / 75
VitD3 <20 ng/ml	2 / 33			1 / 20	5 / 33	3 / 27	2 / 29	1 / 25
<u>Erkrankungen</u>								
Immobilisation	1 / 17				1 / 7			
Laktoseintoleranz					2 / 13	1 / 9		
Darm-OP						1 / 9		
<u>Lifestyle Faktoren</u>								
>4 Tassen Kaffee/ Tag	3 / 50		1 / 100	1 / 20	2 / 13	1 / 9	2 / 29	1 / 25
Raucher jemals	3 / 50		1 / 100	2 / 40	4 / 27	5 / 46	4 / 57	3 / 75
Nikotin >5 Packyears	2 / 33		1 / 100	2 / 40	2 / 13	4 / 36	4 / 57	2 / 50
Alkohol >20 g/d				1 / 20	1 / 7	4 / 36	3 / 43	
niedriger Aktivitätsindex	1 / 17		1 / 100		4 / 27	4 / 36	1 / 14	1 / 25
<u>Medikamente</u>								
Laxantien					1	1 / 9		
Cortison	1 / 17					3 / 27		1 / 25

3.5.3. Zusammenhang: Anzahl der Risikofaktoren und KD-Befund

Im Gesamtkollektiv wiesen die Teilnehmerinnen durchschnittlich 2,2 Risikofaktoren für Osteoporose auf, dabei betrug die Anzahl der Risikofaktoren minimal 0 bis maximal 5 pro Patientin.

Tabelle 25 zeigt die Anzahl der Risikofaktoren, in Bezug auf den Knochendichtebefund zum Zeitpunkt G der Studie. Hier ist zu sehen, dass die Teilnehmerinnen mit diagnostizierter Osteoporose zum Zeitpunkt G in allen drei Menopausegruppen die durchschnittlich höchste Anzahl an Risikofaktoren für Osteoporose aufwiesen (Gruppe 1: 4,0 RF, Gruppe 2: 2,6 RF, Gruppe 3: 3,0 RF, alle Teilnehmerinnen mit Osteoporose (n=16): 2,7 Risikofaktoren). Die Anzahl der Risikofaktoren in den Menopausegruppen 1 bis 3 unterschieden sich nicht.

Es ließ sich die Tendenz erkennen, dass nicht nur ein einzelner Risikofaktor, sondern auch die Anzahl der Risikofaktoren einer Patientin im Zusammenhang mit einer erniedrigten Knochendichte standen. Dies ist graphisch in Abbildung 8 dargestellt.

Tabelle 25: Mittlere Anzahl an Risikofaktoren in den Menopausegruppen

				normale KD (n=11)			Osteopenie (n=23)			Osteoporose (n=16)		
	n	MW	±SD	n	MW	±SD	n	MW	±SD	n	MW	±SD
Gruppe 1	8	2,1	1,2	6	2,0	1,0	1	1,0	.	1	4,0	.
Gruppe 2	31	2,2	1,3	5	1,4	0,9	15	2,3	1,4	11	2,6	0,9
Gruppe 3	11	2,3	1,3	-	-	-	7	2,0	1,0	4	3,0	1,0
Gesamtkollektiv	50	2,2	1,2	11	1,7	1,0	23	2,2	1,4	16	2,7	0,9

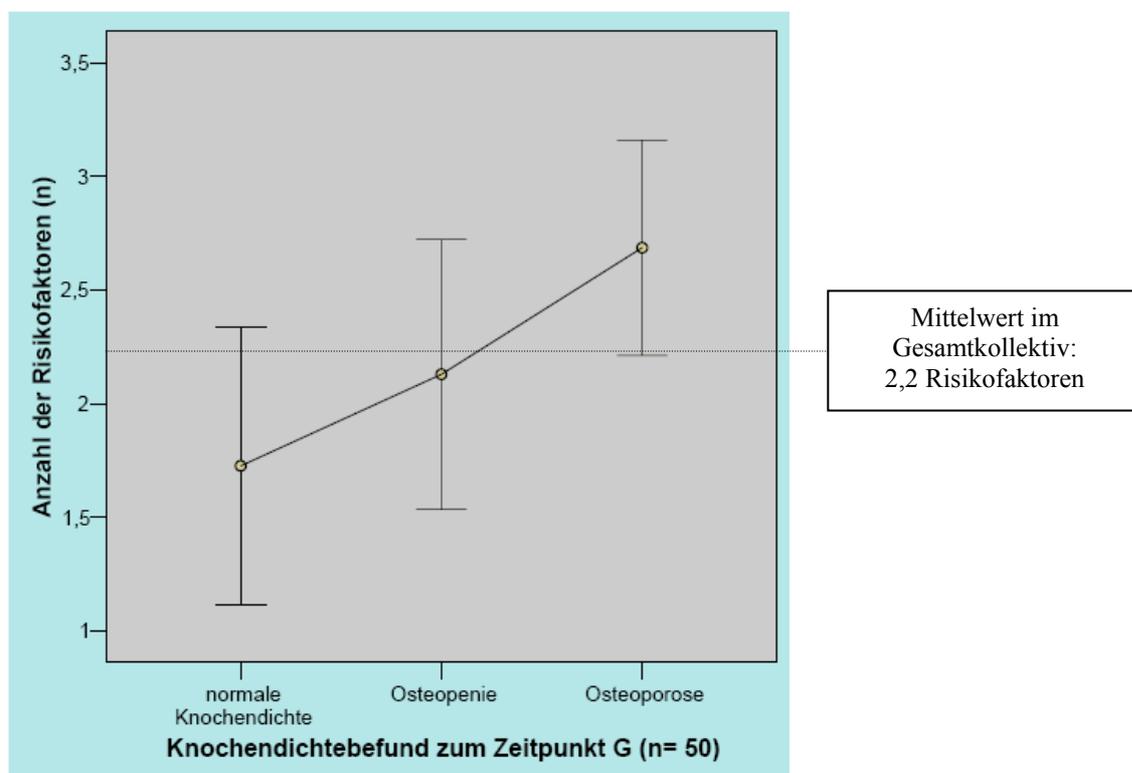


Abbildung 8: Anzahl der Risikofaktoren bei Patientinnen mit normaler KD, Osteopenie und Osteoporose

3.6. Klinische und radiologische Frakturen im Kollektiv über den Studienzeitraum

3.6.1. Inzidenz von klinischen und radiologischen Frakturen

Neben den im QCT diagnostizierten Wirbelkörper-Frakturen wurde zum Zeitpunkt G auch die Inzidenz von klinischen Frakturereignissen mit und ohne adäquates Trauma untersucht. Die radiologischen Untersuchungen zum ZP G ergaben Sinterungsfrakturen bei sieben der 50 Teilnehmerinnen (14%) (in Abbildung 9 gelb dargestellt). Eine der Damen mit radiologischer Wirbelkörper-Fraktur war zu diesem Zeitpunkt noch prämenopausal (Gruppe 1), ihre Knochendichte lag im messtechnisch normalen Bereich. Die anderen sechs Teilnehmerinnen mit osteoporotischer Sinterungsfraktur waren zum Zeitpunkt G postmenopausal. Davon waren zwei Teilnehmerinnen über den gesamten Studienzeitraum schon postmenopausal (Gruppe 3), ihre Messwerte lagen im Bereich einer Osteoporose (50,9 mg/ccm, bzw. 69,1 mg/ccm). Vier Patientinnen mit Wirbelkörperfraktur zum Zeitpunkt G entstammten der Gruppe 2, und waren zum Diagnosezeitpunkt der Fraktur somit erst früh postmenopausal. Hier zeigte nur eine Teilnehmerin auch eine messtechnische Osteoporose (76,8 mg/ccm), die Knochendichte der drei anderen Teilnehmerinnen lag im Bereich einer Osteopenie.

Im Verlauf der Studie erlitten acht Teilnehmerinnen eine klinische Fraktur nach ihrem 50. Lebensjahr unter Einfluss eines adäquaten Traumas (in Abbildung 9 türkis). Sechs davon stammten aus Gruppe 2, zwei der Damen aus Gruppe 3. Die Teilnehmerinnen aus Gruppe 3 mit klinischer Fraktur nach adäquatem Trauma hatten beide Messwerte im osteoporotischen Bereich (59,0 mg/ccm und 64,3 mg/ccm). Von den Teilnehmerinnen aus Gruppe 2 mit Fraktur nach adäquatem Trauma wiesen drei eine Osteopenie, zwei eine Osteoporose und eine Dame eine normale Knochendichte auf (im Mittel 109,7 mg/ccm).

Bei zwei Teilnehmerinnen wurden Frakturen ohne adäquates Trauma im Studienverlauf festgestellt (in Abbildung 9 rot markiert), beide Teilnehmerinnen stammen aus Gruppe 2. Eine der Patientinnen wies neben der Fraktur ohne adäquates Trauma zusätzlich eine Wirbelkörper-Fraktur auf und wurde in der Graphik gesondert markiert (hellblau), ihre Knochendichte lag im Bereich einer Osteopenie (109,2 mg/ccm). Die Knochendichte der anderen Dame war messtechnisch im normalen Bereich (137,3 mg/ccm). Beide Teilnehmerinnen waren zum Zeitpunkt der Fraktur erst perimenopausal.

Somit betrug die Frakturrate in Gruppe 1 12,5%, in Gruppe 2 35,5% und in Gruppe 3 36,4%, die Frakturinzidenz war somit im peri- und postmenopausalen Kollektiv dreifach höher im Vergleich zur prämenopausalen Gruppe.

Alle sieben Wirbelkörperfrakturen wurden durch den Scoutscan im Rahmen der QCT zum Zeitpunkt G der Studie diagnostiziert

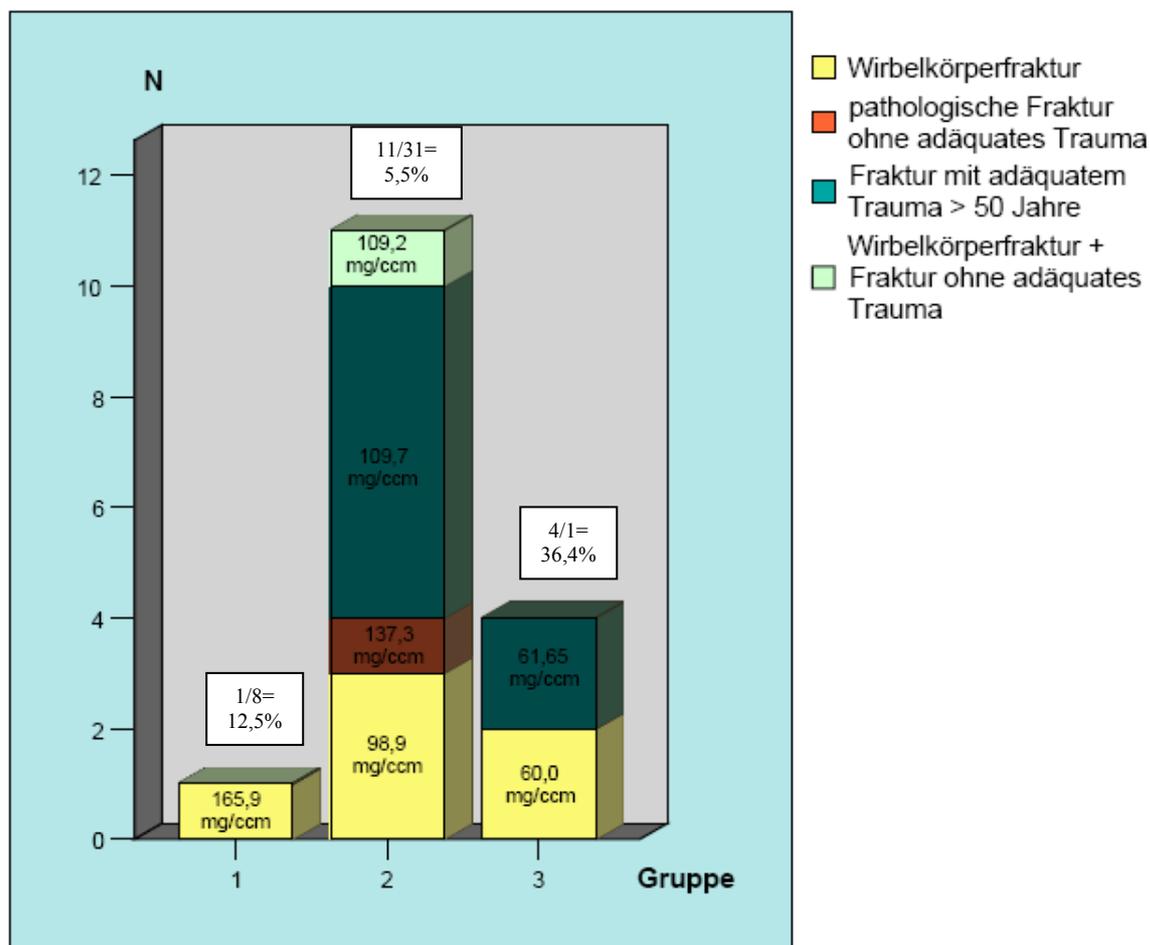


Abbildung 9: Anzahl der Frakturen in den Menopausegruppen

Auf dem Zeitpfeil der Studie über neun Jahre (Abbildung 10) ist abzulesen wann Teilnehmerinnen im Studienverlauf Wirbelkörper-Frakturen (gelb), klinische Knochenbrüche nach adäquatem Trauma (blau), bzw. ohne Einwirkung eines adäquaten Traumas (rot), erlitten. Die Patientinnen mit HRT oder Bisphosphonat-Einnahme wurden hervorgehoben ☉.

Eine Teilnehmerin erlitt eine Fraktur ohne Einfluss eines adäquaten Traumas nach zwei Jahren der Studie. Eine weitere Dame berichtete von einer Fraktur ohne Einfluss eines adäquaten Traumas nach vier Jahren in der Studie.

In den ersten beiden Jahren der Studie traten bei zwei Teilnehmerinnen Frakturen nach adäquatem Trauma auf, in den letzten drei Jahren der Studie berichteten sechs weitere Damen von Frakturen nach adäquatem Trauma.

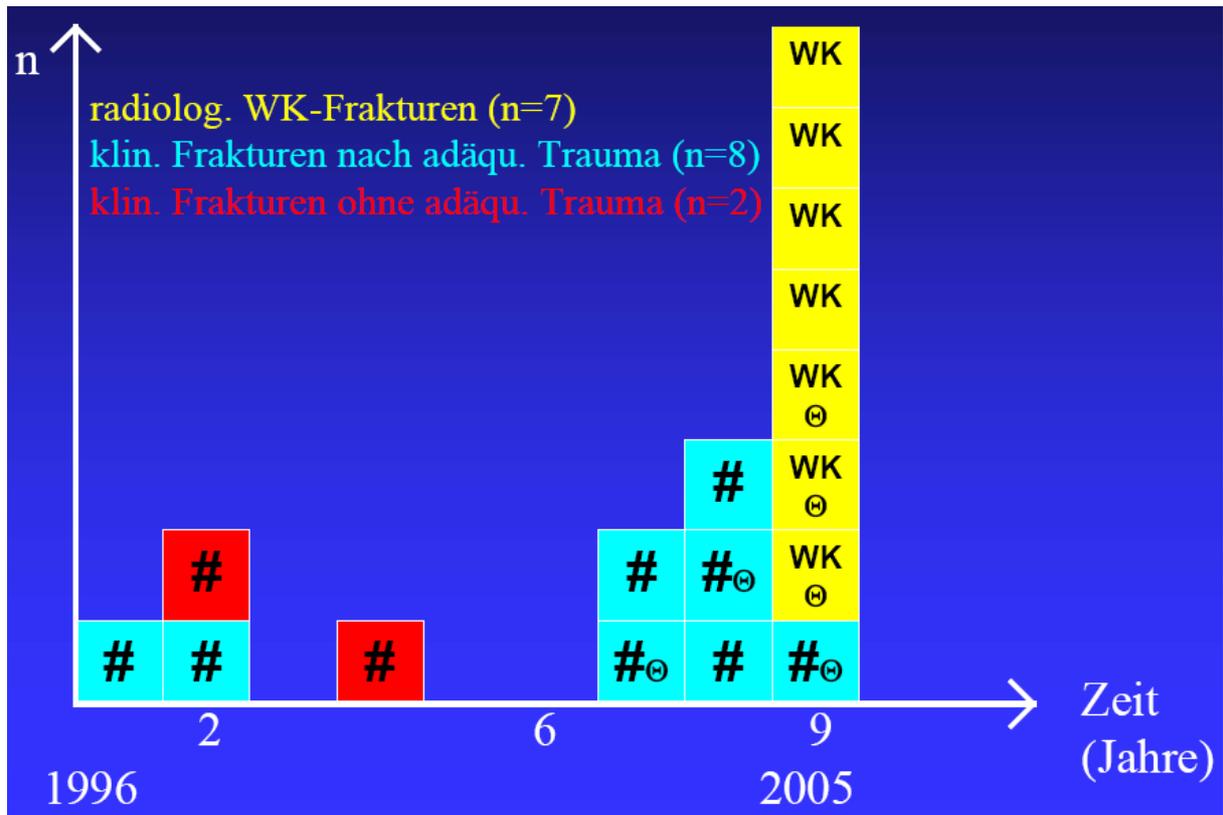


Abbildung 10: Inzidenz von pathologischen und traumatischen Frakturen im Studienzeitraum

3.6.2. Knochendichte und Knochendichteverlust bei klinischen oder radiologischen Frakturen im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen

Im Gesamtkollektiv waren Frauen mit pathologischer Fraktur mit im Mittel 58,0 ($\pm 4,3$) Jahren etwas älter, als diejenigen ohne pathologische Fraktur (56,4 [$\pm 5,9$] Jahre, n.s.). Die trabekuläre Knochendichte der Teilnehmerinnen mit Fraktur lag zu Beginn der Studie etwas niedriger (124,0 [$\pm 33,9$] mg/ccm versus 137,4 [$\pm 30,3$] mg/ccm, n.s.), ebenso zum Ende der Studie (93,9 [$\pm 31,7$] mg/ccm versus 106,7 [$\pm 31,6$] mg/ccm, n.s.). In beiden Gruppen war zu Studienende eine Knochendichte im Messbereich einer Osteopenie zu sehen. Der Knochendichteverlust über den Beobachtungszeitraum unterschied sich nicht in den beiden Gruppen, der relative Knochendichteverlust lag minimal höher bei den Frauen mit Fraktur (-24,7 [$\pm 10,2$] % versus -22,6 [$\pm 12,8$] %, n.s.) (Tabelle 26).

Der Einnahmezeitraum der Hormonersatztherapie unterschied sich nicht signifikant zwischen Teilnehmerinnen mit pathologischer Fraktur und ohne Fraktur (20,5 [$\pm 28,1$] Monate versus 18,8 [$\pm 26,2$] Monate).

Bei Betrachtung der Hormonwerte zeigten sich im Mittel über den gesamten Studienzeitraum signifikant niedrigere Estradiolwerte bei Patientinnen mit pathologischer Fraktur (39,1 [$\pm 42,6$] pg/ml versus 63,1 [$\pm 45,5$] pg/ml; $p=0,01$). Sowohl zu Studienbeginn (54,4 [$\pm 59,3$] pg/ml versus 80,9 [$\pm 80,8$] pg/ml; $p=0,13$), sowie zu Studienende (19,3 [$\pm 21,2$] pg/ml versus 52,8 [$\pm 96,6$] pg/ml; n.s.) waren diese Unterschiede (aufgrund der starken Schwankungen) jedoch nicht signifikant. Die mittleren LH- sowie FSH-Spiegel lagen bei pathologischen Frakturen höher im Vergleich zum Kollektiv ohne Frakturen (LH 25,0 [$\pm 8,9$] mIU/ml versus 21,2 [$\pm 10,3$] mIU/ml; n.s.; FSH 53,0 [$\pm 20,2$] mIU/ml versus 43,5 [$\pm 28,4$] mIU/ml; n.s.).

OC und BAP waren im Mittelwert, sowie zu Studienbeginn und Studienende zwischen den Gruppen nicht signifikant erhöht (MW OC: 6,3 [$\pm 1,8$] ng/ml versus 5,7 [$\pm 1,4$] ng/ml; n.s.; MW BAP: 10,9 [$\pm 3,6$] $\mu\text{g/l}$ versus 10,3 [$\pm 2,9$] $\mu\text{g/l}$; n.s.).

Nur der Abbaumarker CTX zeigte sich im Mittelwert über neun Jahre in der Gruppe mit Frakturen signifikant erhöht (MW CTX: 0,42 [$\pm 0,17$] ng/ml versus 0,32 [$\pm 0,15$] ng/ml, $p=0,02$). Die Anfangs- bzw. Endwerte waren ebenso erhöht bei Frauen mit Fraktur (Unterschied nicht signifikant).

Tabelle 26: Frauen mit Fraktur im Vergleich zu Frauen ohne Fraktur im Gesamtkollektiv

	keine Fraktur (n=34)		Fraktur (n=16)		p-Wert
	MW	±SD	MW	±SD	
Alter zum ZP G (Jahre)	56,4	5,9	58,0	4,3	0,4
trab KD zum ZP A (mg/ccm)	137,4	30,3	124,0	34,0	0,19
cort KD zum ZP A (mg/ccm)	285,0	53,9	268,4	36,0	0,41
trab KD zum ZP G (mg/ccm)	106,7	31,6	93,9	31,7	0,11
cort KD zum ZP G (mg(ccm)	283,2	52,4	270,7	46,2	0,53
absoluter KDV (mg/ccm)	-30,7	17,9	-30,2	15,2	0,88
relativer KDV (%)	-22,6	12,8	-24,7	10,2	0,72
jährlicher KDV (mg/ccm)	-3,4	2,0	-3,4	1,7	0,88
HRT (Monate)	18,8	26,2	20,5	28,1	0,48
E2 an A (pg/ml)	80,9	80,8	54,4	59,1	0,13
E2 an G (pg/ml)	52,8	96,6	19,3	21,2	0,81
MW E2 A-G (pg/ml)	63,1	45,5	39,1	42,6	0,01
FSH an A (mIU/ml)	22,4	25,7	35,0	27,8	0,15
FSH an G (mIU/ml)	61,6	34,7	65,3	19,9	0,89
MW FSH A-G (mIU/ml)	43,5	28,4	53,0	20,2	0,09
LH an A (mIU/ml)	12,1	11,1	15,9	11,3	0,24
LH an G (mIU/ml)	30,9	14,5	31,7	12,8	0,90
MW LH A-G (mIU/ml)	21,2	10,3	25,0	8,9	0,21
OC zum ZP A (ng/ml)	5,3	1,5	6,2	2,4	0,22
OC zum ZP G (ng/ml)	4,9	1,6	4,8	1,8	0,6
MW OC ZP A-G (ng/ml)	5,7	1,4	6,3	1,78	0,39
BAP zum ZP A (µg/l)	10,5	3,5	10,4	3,4	0,98
BAP zum ZP G (µg/l)	11,2	3,8	12,3	5,0	0,37
MW BAP ZP A-G (µg/l)	10,3	2,9	10,9	3,6	0,61
CTX zum ZP A (ng/ml)	0,30	0,15	0,33	0,2	0,66
CTX zum ZP G (ng/ml)	0,35	0,15	0,38	0,17	0,49
MW CTX ZP A-G (ng/ml)	0,32	0,15	0,42	0,17	0,02

Bei isolierter Betrachtung der Teilnehmerinnen in der menopausalen Transition (Gruppe 2) in Hinblick auf Frakturen, zeigte sich keinen Altersunterschied zwischen Patientinnen mit Fraktur und ohne Fraktur (58,1 [\pm 3,0] Jahre vs. 58,0 [\pm 2,6] Jahre; n.s.).

Die Knochendichtebefunde zu Studienbeginn (133,2 [\pm 29,2] mg/ccm versus 138,1 [\pm 33,9] mg/ccm; n.s.), zu Studienende (96,3 [\pm 25,7] mg/ccm versus 98,3 [\pm 30,9] mg/ccm; n.s.) sowie der Knochendichteverlust (-28,1 [\pm 8,0] % versus -29,3 [\pm 8,5] %; n.s.) unterschieden sich nicht signifikant in Gruppe 2.

Signifikant niedrigere Estradiolwerte lagen im Mittel über den Studienzeitraum bei Frauen mit Fraktur vor (39,0 [\pm 37,5] pg/ml versus 56,1 [\pm 23,6] pg/ml; p=0,04). Diese Tendenz lies sich auch zu Studienbeginn (47,6 [\pm 44,1] pg/ml versus 104,5 [\pm 94,1] pg/ml; p=0,1) sowie zu Studienende erkennen (15,3 [\pm 5,5] pg/ml versus 19,2 [\pm 30,7] pg/ml; p=0,28). Entsprechend lagen die mittleren FSH und LH-Werte bei Damen mit Fraktur im Mittel etwas höher (FSH: 53,7 [\pm 16,9] mIU/ml versus 49,2 [\pm 19,8] mIU/ml; n.s.; LH 26,6 [\pm 7,3] mIU/ml versus 23,8 [\pm 5,7] mIU/ml; n.s.).

Der Knochenabbaumarker CTX zeigte bei Teilnehmerinnen mit Fraktur in Gruppe 2 signifikant höhere Werte gegenüber Frauen ohne Fraktur (0,41 [\pm 0,16] ng/ml versus 0,3 [\pm 0,15] ng/ml; p=0,03).

Anhand der Knochenaufbaumarker OC und BAP waren Frauen mit Fraktur in Gruppe 2 nicht zu identifizieren (OC 5,9 [\pm 1,7] ng/ml versus 5,8 [\pm 1,5] ng/ml; n.s.; BAP 10,6 [\pm 3,6] μ g/l versus 10,0 [\pm 3,0] μ g/l; n.s.) (vergleiche hierzu Tabelle 27).

Tabelle 27: Frauen mit Fraktur im Vergleich zu Frauen ohne Fraktur in Gruppe 2

	keine Fraktur (n=20)		Fraktur (n=11)		p-Wert
	MW	±SD	MW	±SD	
Alter zum ZP G (Jahre)	58,0	2,6	58,1	3,0	0,82
KD trab zum ZP A (mg/ccm)	138,1	33,9	133,2	29,2	0,79
KD cort zum ZP A (mg/ccm)	286,0	62,9	278,6	34,6	0,97
KD trab zum ZP G (mg/ccm)	98,3	30,9	96,3	25,7	1,0
KD cort zum ZP G (mg(ccm)	270,6	54,0	267,7	42,7	0,73
absoluter KDV (mg/ccm)	-39,8	11,9	-36,9	11,8	0,53
relativer KDV (%)	-29,3	8,5	-28,1	8,0	0,79
jährlicher KDV (mg/ccm)	-4,4	1,3	-4,1	1,3	0,53
HRT(Monate)	21,9	26,9	28,6	30,8	0,48
E2 an A (pg/ ml)	104,5	94,1	47,6	44,1	0,1
E2 an G (pg/ ml)	19,2	30,7	15,3	5,5	0,28
MW E2 A-G (pg/ ml)	56,1	23,6	39,0	37,5	0,04
FSH an A (mIU/ ml)	17,1	17,6	29,4	26,7	0,36
FSH an G (mIU/ ml)	76,6	24,1	69,7	13,7	0,38
MW FSH A-G (mIU/ ml)	49,2	19,8	53,7	16,9	0,4
LH an A (mIU/ ml)	10,9	8,7	14,6	12,4	0,61
LH an G (mIU/ml)	38,3	9,0	34,8	11,3	0,53
MW LH A-G (mIU/ ml)	23,8	5,7	26,6	7,3	0,2
OC zum ZP A (ng/ml)	5,3	1,5	5,5	1,5	0,7
OC zum ZP G (ng/ml)	5,3	1,6	4,5	2,0	0,13
MW OC ZP A-G (ng/ml)	5,8	1,5	5,9	1,7	0,98
BAP zum ZP A (µg/l)	10,1	3,7	10,0	2,8	0,87
BAP zum ZP G (µg/l)	11,6	4,1	12,0	5,3	0,73
MW BAP ZP A-G (µg/l)	10,0	3,0	10,6	3,6	0,7
CTX zum ZP A (ng/ml)	0,26	0,14	0,31	0,18	0,46
CTX zum ZP G (ng/ml)	0,37	0,17	0,35	0,15	0,79
MW CTX ZP A-G (ng/ml)	0,30	0,15	0,41	0,16	0,03

Ein signifikanter Altersunterschied zwischen Teilnehmerinnen mit und ohne Fraktur war auch in der postmenopausalen Gruppe 3 nicht zu sehen (61,6 [\pm 2,2] Jahre versus 60,8 [\pm 1,7] Jahre; n.s.). Anders als im Gesamtkollektiv zeigte sich bei den über den gesamten Studienzeitraum postmenopausalen Frauen mit Fraktur sowohl zu Studienbeginn als auch zu Studienende eine signifikant geringere trabekuläre Knochendichte (KD zu Beginn: 88,4 [\pm 18,4] mg/ccm versus 124,0 [\pm 20,2] mg/ccm; $p=0,01$; KD zu Studienende: 69,1 [\pm 15,8] mg/ccm versus 96,1 [\pm 9,7] mg/ccm; $p=0,01$). Der Knochendichteverlust hingegen unterschied sich auch in Gruppe 3 nicht (-21,8 [\pm 6,8] % versus -21,3 [\pm 11,3] %; n.s.) (siehe Tabelle 28).

Auffallend war der längere Einnahmezeitraum einer HRT bei den Damen ohne Fraktur (3,5 [\pm 4,1] Monate versus 28,9 [\pm 30,3] Monate; $p=0,4$).

Die Estradiolwerte lagen bei postmenopausalen Frauen ohne Fraktur über den Studienzeitraum höher (13,9 [\pm 7,4] pg/ml versus 20,6 [\pm 14,6] pg/ml; $p=0,23$). Die Gonadotropine zeigten keine Unterschiede in den beiden Gruppen (MW FSH 63,4 [\pm 12,7] mIU/ml versus 64,9 [\pm 30,2] mIU/ml; n.s.; MW LH 30,1 [\pm 9,8] mIU/ml versus 29,8 [\pm 8,1] mIU/ml; n.s.).

Eine signifikante Erhöhung war beim Abbaumarker CTX zum Zeitpunkt G der Studie bei postmenopausalen Frauen mit Fraktur zu sehen (0,52 [\pm 0,09] ng/ml versus 0,34 [\pm 0,12] ng/ml; $p=0,04$).

Für OC waren über den gesamten Studienverlauf bei Teilnehmerinnen mit Fraktur höhere Werte zu beobachten (OC zu Studienbeginn: 8,2 [\pm 3,7] ng/ml versus 5,8 [\pm 1,5] ng/ml; $p=0,41$; OC zu Studienende: 5,7 [\pm 1,1] ng/ml versus 4,2 [\pm 1,0] ng/ml; $p=0,1$; MW OC 7,7 [\pm 1,7] ng/ml versus 6,2 [\pm 1,3] ng/ml; $p=0,16$).

BAP zeigte eine ähnliche Tendenz (BAP zu Studienbeginn: 12,3 [\pm 4,5] μ g/l versus 12,0 [\pm 3,4] μ g/l; n.s.; BAP zu Studienende: 14,5 [\pm 4,0] μ g/l versus 10,9 [\pm 3,5] μ g/l; $p=0,23$; MW BAP: 12,8 [\pm 3,0] μ g/l versus 12,1 [\pm 3,2] μ g/l; n.s.).

Tabelle 28: Frauen mit Fraktur im Vergleich zu Frauen ohne Fraktur in Gruppe 3

	keine Fraktur (n=7)		Fraktur (n=4)		p-Wert
	MW	±SD	MW	±SD	
Alter zum ZP G (Jahre)	61,6	2,2	60,8	1,7	0,65
KD trab zum ZP A (mg/ccm)	124,0	20,2	88,4	18,4	0,01
KD cort zum ZP A (mg/ccm)	262,4	36,5	235,1	21,9	0,23
KD trab zum ZP G (mg/ccm)	96,1	9,7	69,1	15,8	0,01
KD cort zum ZP G (mg(ccm)	271,9	38,0	257,7	43,5	0,65
absoluter KDV (mg/ccm)	-27,9	17,9	-19,3	7,8	0,65
relativer KDV (%)	-21,3	11,3	-21,8	6,8	0,93
jährlicher KDV (mg/ccm)	-3,1	2,0	-2,2	0,9	0,65
HRT(Monate)	28,9	30,3	3,5	4,1	0,41
E2 an A (pg/ ml)	37,9	34,4	31,8	33,5	0,53
E2 an G (pg/ ml)	11,2	2,7	10,9	0,6	0,65
MW E2 A-G (pg/ ml)	20,6	14,6	13,9	7,4	0,23
FSH an A (mIU/ ml)	55,4	30,4	58,2	17,7	0,65
FSH an G (mIU/ ml)	71,0	26,2	68,2	9,7	1,0
MW FSH A-G (mIU/ ml)	64,9	30,2	63,4	12,7	0,79
LH an A (mIU/ ml)	25,3	10,9	22,1	6,1	0,65
LH an G (mIU/ml)	32,2	10,1	30,1	9,8	0,79
MW LH A-G (mIU/ ml)	29,8	8,1	25,5	9,1	0,53
OC zum ZP A (ng/ml)	5,8	1,5	8,2	3,7	0,41
OC zum ZP G (ng/ml)	4,2	1,0	5,7	1,1	0,11
MW OC ZP A-G (ng/ml)	6,2	1,3	7,7	1,7	0,16
BAP zum ZP A (µg/l)	12,0	3,4	12,3	4,5	0,76
BAP zum ZP G (µg/l)	10,9	3,5	14,5	4,0	0,23
MW BAP ZP A-G (µg/l)	12,1	3,2	12,8	3,0	0,79
CTX zum ZP A (ng/ml)	0,48	0,09	0,47	0,14	0,9
CTX zum ZP G (ng/ml)	0,34	0,12	0,52	0,11	0,04
MW CTX ZP A-G (ng/ml)	0,44	0,14	0,52	0,09	0,41

3.6.3. Risikofaktoren bei radiologischen Frakturen

Die sieben Damen mit Diagnose einer Sinterungsfraktur eines Lendenwirbelkörpers zu Studienende wiesen durchschnittlich 3 Risikofaktoren für Osteoporose auf. Somit lagen sie über der durchschnittlichen Anzahl von Risikofaktoren im Gesamtkollektiv (2,2 RF) und ebenso über der Anzahl der Risikofaktoren von Damen mit messtechnischer Osteoporose (2,7 RF) (vergleiche hierzu Tabelle 25 und Tabelle 29).

Es wurde weiter untersucht, welche der Risikofaktoren sich in dem untersuchten Kollektiv im Zusammenhang mit pathologischen Wirbelkörperfrakturen fanden. In Tabelle 29 sind die Risikofaktoren der Patientinnen mit Frakturen versus ohne Frakturen abgebildet. Teilnehmerinnen mit Frakturen zeigten gegenüber Frauen ohne Frakturen keinen erniedrigten BMI unter 20 kg/m^2 oder ein erniedrigtes Körpergewicht unter 57 kg.

Bei vorliegender Wirbelkörperfraktur war bei 42,9% eine positive Familienanamnese für Osteoporose und damit verbundenen Frakturen erhoben worden und lag damit etwas höher im Vergleich zu Damen ohne Fraktur (32,4%).

Der Aktivitätsindex lag bei fünf der sieben Damen mit Wirbelkörperfraktur (71,4%) unter der 25. Perzentile, nur 17,6% der Teilnehmerinnen ohne Wirbelkörperfraktur zeigten einen erniedrigten Aktivitätsindex. Die Nikotin- sowie Alkoholanamnese unterschied sich nicht auffällig bei Damen mit oder ohne Fraktur. Etwas häufiger war ein Kaffeekonsum von mehr als 4 Tassen täglich bei Patientinnen mit Wirbelkörperfraktur registriert worden (42,9% versus 23,5%).

Die weitere medizinische Anamnese sowie Medikamentenanamnese zeigte keine auffallenden Unterschiede für Risikofaktoren in der Gruppe mit Wirbelkörperfrakturen.

Tabelle 29: Risikofaktoren bei Frauen mit Wirbelkörper (WK)-Fraktur und Frauen ohne WK-Fraktur

	Wirbelkörper-Fraktur (n=7)		keine Wirbelkörper- Fraktur (n=34)	
	n	%	n	%
<u>Individuelle Risikofaktoren (RF)</u>				
BMI <20 kg/m ²	0	0	7	20,6
Körpergewicht <57kg	1	14,3	10	29,4
Familiäres Risiko	3	42,9	11	32,4
Vitamin D <20ng/ml	2	28,6	10	29,4
<u>Lifestyle Faktoren</u>				
niedriger Aktivitätsindex	5	71,4	6	17,6
Raucher jemals	3	42,9	14	41,2
Raucher >5PY	2	28,6	9	26,5
Kaffee >4Tassen / Tag	3	42,9	8	23,5
Alkohol >20g/d	1	14,9	7	20,6
<u>Erkrankungen</u>				
Immobilisation	0	0	2	5,9
Lactoseintoleranz	0	0	2	5,9
Darm-OP	1	14,3	0	0
<u>Medikamente</u>				
Laxantien-Einnahme	1	14,3	1	2,9
Cortison-Einnahme	2	28,6	3	8,8

4. Diskussion

In dieser longitudinalen Studie über neun Jahre wurden die Datensätze von 50 Frauen ausgewertet. Acht Frauen blieben über den gesamten Studienzeitraum prämenopausal. 42 Frauen waren nach neun Jahren postmenopausal, hiervon durchlebten 31 Frauen im Studienzeitraum die menopausale Transition, 11 Teilnehmerinnen waren über den gesamten Studienzeitraum postmenopausal. Untersucht wurden endokrine Einflussfaktoren auf gesteigerten Knochendichteverlust in der menopausalen Transition und der frühen Postmenopause, sowie der Zusammenhang mit individuellen Risikofaktoren für Osteoporose, und die Inzidenz von pathologischen Frakturen.

4.1. Diskussion der Methode

Die Gruppeneinteilung erfolgte zu allen Studienzeitpunkten (A bis G) anhand des Menopausenstatus nach dem Modell von Prior in prä-, peri-, und postmenopausal (Prior JC 1998). Da zum Zeitpunkt G der Studie keine der Teilnehmerinnen als perimenopausal klassifiziert werden konnte, wurden die 42 postmenopausalen Damen unterteilt. Es ergaben sich zwei Untergruppen mit Frauen, die über den gesamten Studienzeitraum postmenopausal waren, und Frauen, die über die neun Jahre von prä- oder perimenopausal bis zum Studienende postmenopausal wurden. Löfman et al. definierten ihr perimenopausales Kollektiv ähnlich, in einer longitudinalen Studie über fünf Jahre wurden Frauen, die zu Beginn prämenopausal und zu Studienende postmenopausal waren, als perimenopausale Gruppe benannt (Löfman O, Magnusson P et al. 2005).

In der Auswertung hinsichtlich des Knochendichteverlusts wurde zum einen das Gesamtkollektiv (einschließlich Teilnehmerinnen mit Hormonersatztherapie oder Bisphosphonateinnahme), zum anderen nur unbehandelte Frauen betrachtet. Insgesamt wurde wenig Einfluss dieser Therapien in der Perimenopause gefunden. Bei der Auswertung der endokrinen Parameter, sowie der Knochenstoffwechselmarker, wurden nur die unbehandelten Frauen analysiert.

In den meisten longitudinalen Studien zum Knochendichteverlust in der Menopause wurden nur unbehandelte Frauen eingeschlossen (Sirola J, Kröger H et al. 2003). Jedoch gibt es auch einige Studien mit Teilnehmerinnen, die Hormonersatztherapie erhielten und jeweils vergleichend zu unbehandelten Patientinnen betrachtet wurden (Ebeling PR, Atley LM et al. 1996; Sornay-Rendu E, Munoz F et al. 2005). Recker et al. verglichen den Knochendichteverlust unbehandelter postmenopausaler Frauen mit dem „hormongefüllter“ (engl. replete) Frauen, und zählte hierzu auch postmenopausale Frauen mit HRT (Recker R, Lappe J et al. 2000) (siehe auch Tabelle 30). Im Vergleich zu vielen anderen Studien zum Knochendichteverlust in der menopausalen Transition, die als Querschnitts-Studien geführt werden (Melton LJ 3rd, Khosla S et al. 1997; Morgante G, La Marca A et al. 2001; Sowers MR, Finkelstein JS et al. 2003; Löfman O, Magnusson P et al. 2005) oder als longitudinale Studien über kürzere Zeiträume von zwei bis vier Jahren laufen (Chapurlat RD, Gamero P et al. 2000; Garnero P, Sornay-Rendu E et al. 2000; Sirola J, Kröger H et al. 2003; Guthrie JR, Leher P et al. 2004), konnte in dieser Studie prospektiv der Knochendichteverlust von insgesamt 50 Frauen über neun Jahre verfolgt werden. Die Knochendichte kann mit radiologischen Verfahren wie der Dualröntgenabsorptionsmetrie (DXA) oder der quantitativen Computertomographie (QCT) bestimmt werden. Die in Studien und klinischer Praxis am meisten verbreitete DXA-Methode ist nach den Leitlinien des Dachverbandes für Osteoporose (DVO) die als Standard anerkannte Technik. Sie stellt eine zweidimensionale Projektion der durchstrahlten Knochenregion dar, und misst einen Integralwert von kortikalem und trabekulärem Knochen, bevorzugt am Femur und an der Lendenwirbelsäule (in g/cm^2). Vorteile der DXA-Methode sind die internationale Standardisierung der Messung, die große Erfahrung in Therapiestudien, und die geringe Strahlenbelastung (90% geringere Strahlenbelastung als eine Thorax-Röntgenaufnahme) (Lane NE 2006). Als Nachteil der DXA-Messung gilt die Planarität des Messverfahrens, das einen Integralwert aus kortikalem und spongiösem Knochen ermittelt und keine physikalische Dichte misst. Bei Messungen an der Wirbelsäule kann es durch aortale Verkalkungen, sowie Wirbelkörperereinbrüche und andere degenerative Veränderungen zu falsch hohen Messwerten kommen (Hadjji P 2003)

Die Knochendichtemessungen in der vorgestellten Studie erfolgten durch die QCT. Die quantitative Computertomographie ist ein etabliertes Verfahren zur Messung der Knochendichte an einem der Hauptfrakturorte, der Lendenwirbelsäule. Anders als das Verfahren der DXA misst die QCT die Dichte kortikalen und trabekulären Knochens separat und volumetrisch in mg/ccm Calciumhydroxylapatit (CaHA) (Prevrhal S and Genant HK 1999). Der trabekuläre Knochen reagiert schneller auf hormonelle Einflüsse während der menopausalen Transition als kortikaler Knochen, so kann trabekulärer Knochendichteverlust sensitiver erfasst werden (Khosla S, Riggs BL et al. 2005). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass sich die QCT gut zur Vorhersage des Frakturrisikos eignet (Pacifci R, Rupich R et al. 1990). Auch bei der Unterscheidung von milder und manifester Osteoporose schneidet die QCT besser ab als andere Projektionsverfahren (Heuck AF, Block J et al. 1989). Nachteile der QCT sind eine höhere Strahlenbelastung (60 μ Sv, inklusive Übersichtsaufnahme), Knochenmarksfettfehler und mögliche Artefakte durch degenerative Veränderungen (Prevrhal S and Genant HK 1999).

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Knochendichteverlust in den Menopausegruppen

Der absolute Knochendichteverlust im Gesamtkollektiv der Studie betrug im Mittel -30,5 mg/ccm (-22,9%), was einem jährlichen Knochendichteverlust von -3,4 mg/ccm entspricht (-2,6%). In einer Studie von Gugliemi et al. zeigte sich im Vergleich hierzu, bei Patientinnen im Alter von 31-81 Jahren, ein in der QCT gemessener durchschnittlicher Knochendichteverlust von -2,1 mg/ccm pro Jahr (Guglielmi G, Giannatempo GM et al. 1995).

Der Knochendichteverlust unterschied sich in den Menopausegruppen 1 bis 3 signifikant. In der Gruppe der menopausalen Transition (Gruppe 2) lag der mittlere Knochendichteverlust mit $-4,3$ mg/ccm pro Jahr ($-3,2\%$) während des gesamten Studienzeitraums am höchsten, wobei sich zwischen den ersten zwei Jahren der Studie bereits ein höherer Knochendichteverlust von $-5,0$ mg/ccm jährlich zeigte. Der maximale jährliche Knochendichteverlust fand sich in Gruppe 2 zwischen den Studienzeitpunkten 2 und 6 Jahre (Zeitpunkt E bis F) mit $-5,5$ mg/ccm ($-4,1\%$), er fiel dann in den letzten drei Studienjahren auf $-2,6$ mg/ccm ($-1,9\%$) ab. Zwischen den Zeitpunkten A bis E waren noch 70% der Patientinnen in Gruppe 2 perimenopausal, erst zwischen den Zeitpunkten E bis F änderte sich der Menopausenstatus von 40% der Teilnehmerinnen von peri- zu postmenopausal (vgl. Abbildung 5), sodass der höchste Knochendichteverlust in unserem Kollektiv vor dem Eintritt der Menopause, respektive der frühen Postmenopause gesehen wurde.

Während der relative KDV der Gruppe 2 am höchsten bei Patientinnen mit bereits initial niedriger Knochendichte war, zeigte sich der absolute KDV bei Patientinnen mit initial normaler KD am höchsten. Letzteres kann mit dem "regression to the mean" - Phänomen erklärt werden, d.h. je höher der Ausgangswert, desto größer die Wahrscheinlichkeit, dass eine nachfolgende Messung niedriger sein wird.

Die prämenopausalen Frauen (Gruppe 1) zeigten mit $-0,7$ mg/ccm ($-0,5\%$) jährlich den geringsten Knochendichteverlust über den Studienzeitraum.

Auch bei den über den gesamten Studienzeitraum postmenopausalen Teilnehmerinnen (Gruppe 3) lag der Knochendichteverlust mit $-2,8$ mg/ccm ($-2,5\%$) jährlich signifikant unter dem Knochendichteverlust der Gruppe 2.

Im bereits erwähnten Kollektiv von Gugliemi et al. wurde bei perimenopausalen Frauen (46-55 Jahre) der höchste Knochendichteverlust mit $-4,9$ mg/ccm jährlich gesehen (Guglielmi G, Giannatempo GM et al. 1995). Gugliemi postulierte außerdem einen absoluten Knochendichteverlust von -59% über die gesamte Lebenszeit. Unter dieser Annahme fanden in unserem Kollektiv bei Teilnehmerinnen der Gruppe 2 mit einem Knochendichteverlust von $-38,8$ mg/ccm ($-28,9\%$) in der Phase der menopausalen Transition 50% des zu erwartenden Knochendichteverlusts statt.

Auch wenn in Untersuchungen diskrepante Aussagen über den Beginn des Knochendichteverlustes herrschen, gibt es in vielen Studien Hinweise auf Knochendichteverlust vor der letzten Regelblutung. In longitudinalen Studien wurde ein besonders hoher Knochendichteverlust während der Perimenopause nachgewiesen und gezeigt, dass dieser in den

ersten Jahren der Postmenopause noch andauert, um dann nach vier bis sechs Jahren wieder abzufallen (Sowers M, Crutchfield M et al. 1998; Mazzuoli G, Acca M et al. 2000; Recker R, Lappe J et al. 2000). Bei Ahlborg et al. zeigte sich in einem Kollektiv von 196 Frauen (48-64 Jahre) über 16 Jahre, dass perimenopausale Teilnehmerinnen einen jährlichen Knochendichteverlust von -2,5% hatten, der zwei bis fünf Jahre nach der Menopause noch andauerte. Bei prämenopausalen Teilnehmerinnen fand sich kein gesteigerter Knochendichteverlust (Ahlborg HG, Johnell O et al. 2001) (vergleiche auch Tabelle 30). Charpulat et al. fanden in einer longitudinalen Studie über drei Jahre bei 272 prä- und perimenopausalen Frauen (31-59 Jahre) einen signifikanten perimenopausalen Knochendichteverlust, nicht signifikant war der Knochendichteverlust bei prämenopausalen Frauen (Chapurlat RD, Gamero P et al. 2000) (Tabelle 30).

Der Knochendichteverlust in der Prämenopause wird ebenso kontrovers berichtet. Bainbridge et al. zeigten in einer longitudinalen Studie über sechs Jahre einen prämenopausalen Knochendichteverlust von maximal -0,5% jährlich (vgl. Tabelle 30), was vergleichbare Werte mit unserem prämenopausalen Kollektiv darstellt (-0,48% jährlicher Knochendichteverlust). Der perimenopausale Knochendichteverlust wurde mit mehr als 2% beschrieben, postmenopausal beobachtete er Knochendichteverlust von 1,3 bis 1,5% an der Lendenwirbelsäule. Insgesamt zeigten sich höhere Knochendichteverlustraten bei Frauen mit höherer Knochendichte zu Studienbeginn (Bainbridge KE, Sowers MF et al. 2002). Guthrie et al. beobachteten in einer longitudinalen Studie über zwei Jahre (224 Frauen, 46-59 Jahre) bei prämenopausalen Frauen keinen oder sehr geringen Knochendichteverlust (KDV). Frauen, die postmenopausal wurden, wiesen den höchsten KDV auf (-2,5% pro Jahr an der LWS). Über den gesamten Zeitraum postmenopausale Frauen hatten geringeren KDV als Frauen, die erst im Verlauf postmenopausal wurden (-0,7%). In der Phase der menopausalen Transition zeigte sich der Knochendichteverlust an der Lendenwirbelsäule und dem Femur erhöht gegenüber der Prä- und Postmenopause (Guthrie JR, Ebeling PR et al. 1998).

Ebenso sahen Sirola et al. in einer longitudinalen Studie über fünf Jahre in der Perimenopause den stärksten Knochendichteverlust (KDV) an der LWS (-1,2% pro Jahr) (vgl. Tabelle 30). Postmenopausale Frauen zeigten weniger KDV als perimenopausale Frauen, ebenso war bei früh postmenopausalen Frauen ein höherer KDV als bei spät postmenopausalen Frauen zu messen (Sirola J, Kröger H et al. 2003).

Vergleichend sind die insgesamt niedrigeren Knochendichteverlustraten der zitierten Studien gegenüber den Daten dieser Arbeit auf die dortige Verwendung von DXA-Messungen (least

significant change: 2,77) zurückzuführen, während in der vorliegenden Untersuchung QCT-Messungen (least significant change: 5,54) durchgeführt wurden. Insgesamt zeigte sich aber in der vorliegenden Arbeit sowie in vergleichenden Untersuchungen eine besondere Akzeleration des Knochendichteverlustes in der Perimenopause, der noch drei bis fünf Jahre nach Eintreten der Menopause andauerte, um dann wieder auf niedrigere Verlustraten zu sinken. Auch kann bereits bei prämenopausalen Frauen ein Knochendichteverlust vorliegen, dies konnte anhand der Daten dieser Studie jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden.

4.2.2. Knochendichtebefunde in den Menopausegruppen

In der Auswertung der Knochendichtemessungen wurde das Kollektiv nicht wie in vergleichbaren Studien nur nach Knochendichteverlusten eingeteilt, sondern auch nach den Knochendichtebefunden zu Studienende, sodass Frauen mit einer besonders niedrigen Knochendichte identifiziert und Zusammenhänge und Einflussfaktoren hierzu näher untersucht wurden (Guthrie JR, Ebeling PR et al. 1998; Chapurlat RD, Gamero P et al. 2000; Bainbridge KE, Sowers MF et al. 2002; Komukai 2003).

In einem Kollektiv von durchschnittlich 56,9 Jahren zeigte sich zum Studienende anhand von QCT-Messungen bei 32% der Frauen eine Osteoporose und/oder radiologische Wirbelkörperfrakturen, bei 46% eine messtechnische Osteopenie. Noch prämenopausale Frauen zeigten über den gesamten Studienzeitraum konstante Messwerte einer normalen Knochendichte (151,1 mg/ccm zu Studienbeginn, 144,6 mg/ccm nach neun Jahren). Die normale peak bone mass für junge italienische Frauen betrug bei Guglielmi et al. durchschnittlich 153,0 mg/ccm, sodass man im Vergleich sagen kann, dass prämenopausale Frauen über neun Jahre nur wenig vom Bereich ihrer peak bone mass abwichen (Guglielmi G, Giannatempo GM et al. 1995). Eine prämenopausale Teilnehmerin zeigte über den gesamten Studienzeitraum eine Knochendichte im Bereich einer Osteopenie, was sich eher als niedrige peak bone mass interpretieren ließe, als ein frühzeitiger akzelerierter Knochendichteverlust.

Bei postmenopausalen Frauen lag die mittlere Knochendichte über den Studienzeitraum im Bereich einer messtechnischen Osteopenie (111,1 mg/ccm zu Studienbeginn und 86,3 mg/ccm nach neun Jahren). 36% der Frauen hatten zu Studienende eine Osteoporose, wozu auch Sinterungsfrakturen der Wirbelkörper gezählt wurden. Es ließ sich bei über den gesamten Studienzeitraum postmenopausalen Patientinnen vermuten, dass die Dynamik des Knochendichteverlustes bereits früher stattgefunden haben muss.

Bei Frauen in der menopausalen Transition (Gruppe 2) bestand während des Studienzeitraums eine signifikante Zunahme von Befunden einer Osteoporose und somit eine hohe Dynamik. Zu Beginn der Studie lag noch bei keiner Teilnehmerinnen der Gruppe eine Osteoporose vor. 71% der Frauen wiesen eine normale Knochendichte, 29% eine Osteopenie auf. Nach neun Jahren zeigten 38% der Frauen in der Gruppe der menopausalen Transition eine Osteoporose, 52% eine messtechnische Osteopenie.

Da in Studien meist Knochendichteverlustern postmenopausaler Frauen interpretiert werden (Recker R, Lappe J et al. 2000; Sirola J, Kröger H et al. 2003; Guthrie JR, Leher P et al. 2004), existieren relativ wenige Aussagen zur Prävalenz von Osteoporose in der menopausalen Transition.

Smeets-Goevers et al. zeigten anhand von DXA-Messungen bei einem Kollektiv von 46-54 jährigen Frauen eine Prävalenz von 27,3% für Osteopenie, respektive 4,1% für Osteoporose. In der Phase der menopausalen Transition stieg in dieser Studie die Prävalenz der Osteoporose von 0,4% auf 12,7%, die Prävalenz der Osteopenie stieg von 14,5% auf 42,8% (Smeets-Goevaers CG, Lesusink GL et al. 1998). In den DVO-Leitlinien von 2006 wird die Prävalenz postmenopausaler Osteoporose gemäß DXA T-Wert von $<-2,5$ mit 7% angegeben, bei 80 jährigen Frauen mit 19% (DVO-Leitlinie 2006).

Bei Siris et al. fanden sich unter 200.160 postmenopausalen Frauen in 39,6% eine Osteopenie, bei 7,2% eine Osteoporose (Siris ES, Miller PD et al. 2001). Im ebenso postmenopausalen Kollektiv von Sornay-Rendu et al. (OFELY-Studie, siehe auch Tabelle 30) mit 672 Teilnehmerinnen zeigten sich im vergleichsweise etwas älteren Kollektiv von durchschnittlich 62 Jahren bei 30,5% der Frauen eine normale Knochendichte, bei 48,2% der Frauen eine Osteopenie, und bei 21,3% eine Osteoporose (Sornay-Rendu E, Munoz F et al. 2005).

Die höhere Prävalenzrate von Osteoporose in unserer Studie im Vergleich zur zitierten Literatur lässt sich zum einen auf die QCT-Messung zurückführen, mit isolierter Messung des früher auf hormonellen Entzug reagierenden trabekulären Knochens, zum anderen wurden auch Frauen der Osteoporose-Gruppe zugeteilt, wenn sie eine Osteoporose aufgrund von Wirbelkörperfrakturen hatten.

4.2.3. Einfluss von Estradiol und Gonadotropinen auf den Knochendichteverlust

Die Hormonwerte FSH, LH und Estradiol unterschieden sich in den Menopausegruppen erwartungsgemäß signifikant. In Gruppe 2, die den höchsten Knochendichteverlust über den

Studienverlauf zeigte, war der stärkste Estradiolabfall in den drei Gruppen zu sehen. Die postmenopausale Gruppe (Gruppe 3) wies über den Beobachtungszeitraum hinweg die signifikant niedrigsten Estradiolwerte auf. Da die Hormonwerte nicht zu vergleichbaren Zykluszeitpunkten abgenommen wurden, unterlagen die Werte besonders im prämenopausalen Kollektiv großen Schwankungen.

Anhand der Unterteilung in Knochendichtegruppen sah man in Gruppe 1 und 2 keinen signifikanten Zusammenhang von Knochendichtebefund und Estradiolwerten. Im Gesamtkollektiv korrelierten höhere Östrogenwerte signifikant mit durchschnittlich geringerem Knochendichteverlust. Diese Tendenz zeigte sich auch bei den prämenopausalen Teilnehmerinnen. Bei den über den gesamten Studienzeitraum postmenopausalen Frauen sah man niedrigere Östrogenspiegel (MW 16,0 pg/ml) bei Vorliegen einer Osteoporose versus Osteopenie, ebenso ergab sich eine Korrelation von erhöhtem Knochendichteverlust und niedrigen Östrogenwerten.

In der Gruppe der menopausalen Transition war der Zusammenhang von Knochendichteverlust und Östrogenwerten nicht eindeutig zu sehen, es lag keine signifikante Korrelation von Estradiolwerten und Knochendichteverlust vor.

Der direkte Zusammenhang von sinkenden Estradiolwerten und Knochendichteverlust ist in vielen longitudinalen Untersuchungen gezeigt worden (Slemenda C, Longcope C et al. 1996; Chapurlat RD, Gamero P et al. 2000; Guthrie JR, Leher P et al. 2004). Ob dieser Zusammenhang bereits während der menopausalen Transition besteht, da hier ja oft noch adäquate Östrogenversorgung vorliegt, oder erst postmenopausal beginnt, wird kontrovers diskutiert.

Recker et al. zeigten in einer longitudinalen Untersuchung über neun Jahre, in der Frauen durch die menopausale Transition beobachtet wurden, dass der perimenopausale Knochendichteverlust an der Lendenwirbelsäule direkt mit einem Estradiol-Abfall in Zusammenhang steht (Recker R, Lappe J et al. 2000). Allerdings wurden hier unbehandelte Frauen, die postmenopausal wurden, mit prämenopausalen „hormongefüllten“ (engl. replete) Frauen und postmenopausalen Frauen mit HRT-Einnahme verglichen.

Khosla et al. fanden 2005 bei perimenopausalen Frauen eine signifikante Korrelation von erniedrigten E2-Serumspiegeln und trabekulärem Knochendichteverlust (siehe auch Tabelle 30). Bei postmenopausalen Frauen zeigte sich eine signifikante Korrelation von niedrigen E2-Serumspiegeln mit kortikalem und stärker noch trabekulärem Knochendichteverlust. Die Arbeitsgruppe folgerte hieraus, dass der trabekuläre Knochen schneller auf die sinkenden Estradiolwerte reagiert. Unterhalb eines Schwellenwertes haben hormonelle Schwankungen Auswirkung auf die Knochendichte (Khosla S, Riggs BL et al. 2005).

Guthrie et al. untersuchten ein Kollektiv von 159 zu Beginn perimenopausalen Frauen (durchschnittlich 50 Jahre) über 3,5 Jahre. 49% der Frauen waren zu Studienende postmenopausal. Der durchschnittliche jährliche Knochendichteverlust betrug 0,9% an der Lendenwirbelsäule. Es zeigte sich kein Zusammenhang der Estradiolwerte zu Beginn der Studie und dem Knochendichteverlust, jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Knochendichteverlust und Estradiol zu Studienende. FSH und LH wurden nicht gemessen, im Vergleich mit SHBG, Testosteron und DHEAS war endogenes Estradiol das einzige der untersuchten Hormone, das einen signifikanten Effekt auf die Knochendichte während der menopausalen Transition zeigte. Guthrie et al. postulierten, dass oberhalb von 89,0 pg/ml Estradiol ein minimaler Knochendichteverlust bestand (Guthrie JR, Leher P et al. 2004).

Vergleichend hierzu schienen bei Dören et al. 45,0-60,0 pg/ml Estradiol protektiv für menopausalen Knochendichteverlust zu sein (Dören M 1999).

In neueren Untersuchungen wurde vermehrt ein Zusammenhang von erhöhten Gonadotropinwerten und erhöhtem Knochendichteverlust gesehen, da Knochendichteverlust bereits häufig bei noch adäquaten Östrogenspiegeln zu beobachten ist (Sowers MR, Finkelstein JS et al. 2003; Sun L, Peng Y et al. 2006; Prior JC 2007).

In der hier dargestellten Studie wurde im Gesamtkollektiv eine signifikant inverse Korrelation der Gonadotropine LH und FSH mit dem Knochendichteverlust gesehen. Auch in der Gruppe der menopausalen Transition zeigte sich diese signifikante Korrelation mit FSH und erhöhtem Knochendichteverlust. In dieser Gruppe bestanden der höchste Knochendichteverlust und eine signifikante Zunahme der Gonadotropine LH und FSH über den Beobachtungszeitraum. In der prämenopausalen und postmenopausalen Gruppe war der Zusammenhang nicht signifikant.

Bereits 1996 sahen Ebeling et al., dass der perimenopausal erhöhte Knochendichteverlust mit möglichen weiteren Einflussfaktoren außer Estradiol assoziiert ist, da noch adäquate Estradiolwerte in dieser Phase vorhanden sind, FSH und LH aber schon ansteigen (Ebeling PR, Atley LM et al. 1996) (vgl. Tabelle 30).

Sowers et al. untersuchten prä- und perimenopausale Frauen über vier Jahre (siehe auch Tabelle 30) und zeigten, dass höhere Ausgangs- und Verlaufswerte von FSH zu niedrigeren Knochendichtewerten führten. Es bestand kein Zusammenhang von Knochendichteveränderungen und Testosteron, DHEAS- und SHBG Werten. Erst in der Postmenopause standen erniedrigte Estradiolwerte mit einem akzelerierten Knochendichteverlust in Zusammenhang. Sie postulierten, dass während des menopausalen Übergangs FSH-Werte sinnvoller zur Charakterisierung der ovariellen Alterung und somit vermutlich bessere Prädiktoren des Knochendichteverlusts sind (Sowers MR, Jannausch M et al. 2006). Auch 2003 zeigten Sowers et al. bereits, dass höhere FSH-Werte mit erhöhtem Knochendichteverlust assoziiert sind, hier fand sich gleichfalls keine Korrelation von Estradiol und Knochendichteverlust bei perimenopausalen Frauen (Sowers MR, Finkelstein JS et al. 2003).

Ebenso postulierten Sun et al., dass hohe zirkulierende FSH Spiegel verantwortlich sind für einen akzelerierten Knochendichteverlust. Sie zeigten anhand eines Mausmodells, dass FSH-Rezeptor negative Mäuse keinen Knochendichteverlust aufwiesen (Sun L, Peng Y et al. 2006).

Bei Komukai et al. zeigten sich in einem Kollektiv aus prä- und perimenopausalen Frauen in der perimenopausalen Gruppe signifikant höhere FSH-Werte, signifikant niedrigere E2-Werte sowie signifikant höhere Osteocalcin-Werte (vgl. Tabelle 30). Hierbei zeigte sich eine negative Korrelation des Knochendichteverlusts mit FSH (Komukai 2003).

Perrien et al. verfolgten 2006 einen weiteren Ansatz. Sie zeigten in einer Querschnitts-Studie, dass eine Abnahme des ovariellen FSH-Steuerungshormons Inhibin durch die menopausale Transition mit steigendem Knochen turnover assoziiert ist, unabhängig von Estradiol- und FSH-Werten. Dieser Ansatz war in der hier dargestellten longitudinalen Studie nicht untersucht worden (Perrien DS, Achenbach SJ et al. 2006).

In der Phase der menopausalen Transition konnte somit eher eine Korrelation von Knochendichteverlust mit den Gonadotropinen FSH und LH gesehen werden, als mit Estradiol. Grund dafür können die in der Perimenopause oft noch beobachteten überhöhten Östrogenspiegel sein, die aufgrund erhöhter FSH-Werte und damit verbundener vermehrter Granulosazellstimulation entstehen (Prior JC 1998; Seifert-Klauss V, Laakmann J et al. 2005). Prä- und vor allem postmenopausal schienen dagegen eher erniedrigte Estradiolwerte im Zusammenhang mit Knochendichteverlust zu stehen, wobei die Gonadotropine in diesem Kontext noch wenig Beachtung fanden.

4.2.4. Knochenstoffwechselfparameter

Die Knochenstoffwechselmarker Osteocalcin, BAP und CTX zeigten im Mittelwert über den Studienzeitraum bei postmenopausalen Frauen (Gruppe 3) signifikant höhere Werte gegenüber Frauen in Gruppe 1 und 2, sodass ein akzelerierter Knochenturnover in der Postmenopause nachweisbar war. Bei den Frauen in der menopausalen Transition war jedoch der höchste Markeranstieg über den Studienverlauf zu erkennen. Osteocalcin und CTX waren bereits zu Studienbeginn bei postmenopausalen Frauen signifikant erhöht. Zu Studienende zeigte CTX weiter signifikant höhere Werte in Gruppe 3 gegenüber der Gruppe 2, obwohl die Damen der Gruppe 2 zu diesem Zeitpunkt bereits auch alle postmenopausal waren.

Die Knochenmarker in Gruppe 1 und 2 unterschieden sich zu Beginn der Studie nicht. Zu Studienende waren alle Marker in Gruppe 2 höher, die Mittelwerte über den Studienzeitraum lagen in Gruppe 2 gering höher.

Bei prämenopausalen Frauen (Gruppe 1) konnten keine signifikant höheren Marker bei den Teilnehmerinnen mit Osteopenie oder Osteoporose gegenüber solchen mit normaler Knochendichte gesehen werden. Jedoch bestand eine signifikant inverse Korrelation des Marker CTX mit dem Knochendichteverlust im prämenopausalen Kollektiv.

Bei Frauen in der menopausalen Transition (Gruppe 2) konnten bei den Teilnehmerinnen mit Osteoporose gegenüber den Teilnehmerinnen mit Osteopenie oder normaler Knochendichte sowohl über den Studienzeitraum, als auch am Ende der Studie höhere Markerwerte gemessen werden. Zu Beginn der Studie war dieser Unterschied nicht zu sehen, sodass kein Markeranstieg prospektiv eine erniedrigte Knochendichte in der menopausalen Transition erkennen ließ.

Es bestand in der Perimenopause jedoch eine signifikante Korrelation der Knochenstoffwechselmarker Osteocalcin und BAP mit dem Knochendichteverlust.

Bei über den gesamten Studienzeitraum postmenopausalen Damen konnten bei Diagnose einer Osteoporose im Mittel um 25% höhere Osteocalcinwerte gemessen werden, gegenüber den Damen mit Osteopenie. Zu Beginn und zu Studienende lag ebenso ein höherer Wert bei den Teilnehmerinnen mit Osteoporose vor. Eine signifikante Korrelation der Markerwerte mit dem Knochendichteverlust war in diesem Kollektiv nicht zu sehen, allerdings waren nur sieben Damen postmenopausal und ohne knochenwirksame Therapie.

Knochenmarker bei perimenopausalen Frauen wurden bisher in relativ wenigen longitudinalen Studien untersucht. Die Aussagekraft der Knochenstoffwechselfparameter zur Charakterisierung des Knochendichteverlusts wird in der Literatur vor allem in der Perimenopause unterschiedlich bewertet; ebenso der Zeitpunkt des Markeranstiegs im Vergleich zu prämenopausalen Frauen, sowie eine eindeutige Assoziation mit dem Knochendichteverlust. Ein signifikanter postmenopausaler Anstieg der Marker, sowie eine Validierung postmenopausalen Knochendichteverlusts durch Knochenmarker hingegen wurde in vielen Studien gesehen (Ebeling PR, Atley LM et al. 1996; Melton LJ 3rd, Khosla S et al. 1997; Chapurlat RD, Gamero P et al. 2000).

In der longitudinalen Untersuchung von Löfman et al. (192 Frauen, 21-79 Jahre) stiegen alle gemessenen Stoffwechselmarker (BAP, OC, AP) nach Eintritt der Menopause an und sanken erst nach einigen Jahren wieder ab (siehe auch Tabelle 30). Zu Studienbeginn wurde eine inverse Korrelation der Marker mit der Knochendichte gesehen, ebenso korrelierten die Markerwerte mit dem Knochendichteverlust über die fünf Jahre (Löfman O, Magnusson P et al. 2005).

Pulliès et al. fanden bei peri- und postmenopausalen Frauen (52,2 [\pm 2,5] Jahre) mit messtechnischer Osteoporose (DXA-Messung) die Marker Osteocalcin, BAP und CTX signifikant erhöht. Wie in unserem perimenopausalen Kollektiv bestand bei Pulliès et al. eine signifikante Korrelation der Marker mit dem Knochendichteverlust (Pouillès JM, Trémollières FA et al. 2006).

De Leo et al. beschrieben in einer retrospektiven Querschnitts-Studie eines peri- und postmenopausalen Kollektivs von 415 Frauen (43-62 Jahre) um 65-125% signifikant höhere OC-Werte bei postmenopausalen gegenüber perimenopausalen Frauen, vergleichbar zu den hier dargestellten Daten (vgl. Tabelle 30). Ebenso zeigte die Arbeitsgruppe signifikant höhere OC-Werte bei postmenopausalen Frauen mit geringer Knochendichte. Bei perimenopausalen Frauen fanden sich keine signifikant erhöhten Osteocalcin-Werte in Zusammenhang mit erniedrigter Knochendichte. Der Knochenaufbaumarker OC konnte früh postmenopausale Frauen mit hohem Knochen turnover identifizieren. Bei perimenopausalen Frauen mit niedriger Knochendichte zeigte sich die Sensitivität des Knochenmarkers sehr gering. Erhöhter Knochendichteverlust in der Perimenopause unterschied sich demzufolge wahrscheinlich vom postmenopausalen Knochendichteverlust (De Leo V, Ditto A et al. 2000).

In der Untersuchung von Ross et al. wurde der Knochendichteverlust bei 354 postmenopausalen Frauen (im Mittel 62 Jahre) über 13 Jahre beobachtet und die Knochenmarker OC, BAP, DPD und PYD gemessen. Alle Marker zeigten eine starke Assoziation mit erhöhtem KDV. Die Marker der Knochenresorption schienen hierbei stärkere Prädiktoren für zukünftigen Knochendichteverlust zu sein als Formationsmarker, die Korrelation war eindeutiger bei älteren Frauen, als bei jüngeren. (Ross PD and W. 1998).

Chapurlat et al. untersuchten in ihrer longitudinalen Studie über drei Jahre 272 unbehandelte prä- und perimenopausale Frauen (31-59 Jahre) und sahen bei einem signifikanten Knochendichteverlust in der Perimenopause ebenso keine Korrelation der Ausgangs-Knochendichte mit den Knochenmarkern. Jedoch wurde bei perimenopausalen Frauen in Zusammenhang mit hohen FSH-Werten und hohem Knochendichteverlust eine Korrelation mit Osteocalcin und BAP gefunden. Die Marker OC, BAP und CTX zeigten sich in dieser Untersuchung als signifikante Prädiktoren von vermehrtem Knochendichteverlust bereits in der Perimenopause (Chapurlat RD, Gamero P et al. 2000). Auch Komukai et al. sahen in einer longitudinalen Untersuchung über ein Jahr an 197 Frauen (42-57 Jahre) bei den perimenopausalen Frauen neben erhöhten FSH-Werten (verglichen mit prämenopausalen Frauen) auch signifikant erhöhte Osteocalcin-Werte, sowie eine negative Korrelation von Knochendichteverlust mit Osteocalcin (Komukai 2003).

Bei Recker et al. zeigte sich ebenso ein Zusammenhang von perimenopausal akzeleriertem Knochen turnover und Knochenstoffwechselmarkern. In einer longitudinalen Beobachtungsstudie über neun Jahre, die den Verlauf der Prä- zur Postmenopause bei 75 Frauen (>46 Jahre) erfasste, zeigte sich eine Erhöhung des Knochendichteverlust zwei bis drei Jahre vor Erreichen der Menopause und eine Abnahme drei bis vier Jahre nach der Menopause. Analog hierzu stieg Osteocalcin zwei Jahre vor der Menopause an und korrelierte signifikant mit dem KDV (Recker R, Lappe J et al. 2000). Auch in der Querschnitts-Studie von Morgante et al. an 158 Frauen (43-62 Jahre) lag Osteocalcin in der Perimenopause, sowie nach natürlicher und chirurgischer Menopause, verglichen zu prämenopausalen Frauen signifikant höher (siehe auch Tabelle 30). In der postmenopausalen und perimenopausalen Gruppe korrelierten Knochendichte und Osteocalcin. Ein Ungleichgewicht im Knochenstoffwechsel fand sich bereits in der Perimenopause (Morgante G, La Marca A et al. 2001).

Zusammenfassend steht das vorliegende Ergebnis einer bereits perimenopausalen Aktivierung des Knochenstoffwechsels im Einklang mit den Arbeiten mehrerer internationaler Autoren.

Knochenstoffwechselmarker in der Perimenopause sind weniger hilfreich zur Charakterisierung des Knochendichteverlusts als in der Postmenopause.

4.2.5. Zusammenhang bekannter Risikofaktoren mit erniedrigter Knochendichte und erhöhtem Knochendichteverlust

Zu möglichen Risikofaktoren zur Entstehung einer Osteoporose können Lebensalter, kaukasische (weiße) Rasse, ein geringes Körpergewicht mit einem Body-Maß-Index (BMI) kleiner 20 kg/m^2 , vorangegangene osteoporotische Fraktur in der Anamnese, Osteoporose in der Familienanamnese und damit assoziierte Schenkelhals-Frakturen, sowie die Langzeit-Einnahme oraler Glukokortikoide, unfraktionierten Heparins, und übermäßiger Laxantienegebrauch zählen (DVO-Leitlinie 2006). Auch so genannte Lifestyle-Faktoren wie wenig körperliche Aktivität, erhöhter Koffeinkonsum, Tabak- und Alkoholkonsum, können im Zusammenhang mit erniedrigter Knochendichte stehen (Kanis JA, Johnell O et al. 2005). Inwiefern ein akzelerierter Knochendichteverlust, respektive eine erniedrigte Knochendichte, in einem jüngeren Kollektiv von unter 65 Jahren im Zusammenhang mit diskutierten Risikofaktoren stehen, war in der vorliegenden Beobachtungs-Studie von Interesse.

Es zeigte sich in der vorgestellten Studie bei Teilnehmerinnen mit einem Body-Maß-Index von weniger als 20 kg/m^2 ein signifikant höherer Knochendichteverlust über den Untersuchungszeitraum ($-49,3 [\pm 12,9] \text{ mg/ccm}$ versus $-29,3 [\pm 16,5] \text{ mg/ccm}$), zu Studienende lag die Knochendichte der Frauen mit sehr niedrigem BMI im Mittel im Bereich einer messtechnischen Osteoporose ($79,9 [\pm 3,4] \text{ mg/ccm}$). Zu beachten ist jedoch, dass alle Frauen mit erniedrigtem BMI aus Gruppe 2 und 3 stammten und so auch im Rahmen der menopausalen Transition und Postmenopause ein akzelerierter Knochendichteverlust vorlag. Ebenso zeigte sich ein signifikant höherer Knochendichteverlust bei Teilnehmerinnen mit einem niedrigen Körpergewicht von unter 57 kg ($-40,8 [\pm 13,1] \text{ mg/ccm}$), was nach Black et al. ein validierter Risikofaktor für Osteoporose ist (Black DM, Steinbuch M et al. 2001). Diese Frauen mit niedrigem Körpergewicht wiesen zu Studienbeginn noch eine höhere Ausgangsknochendichte auf, zu Studienende unterschied sich die Knochendichte nicht signifikant von den Teilnehmerinnen mit normalem Körpergewicht.

Risikofaktoren für Osteoporose werden in der Literatur teilweise sehr unterschiedlich beschrieben, einen systematischen Review über die wichtigsten Studien zu Risikofaktoren bei gesunden Frauen von 40-60 Jahren haben Waugh et al. 2008 veröffentlicht und insgesamt 13 klinisch relevante Risikofaktoren identifiziert und nach Evidenzgrad bewertet. Die Arbeitsgruppe sah in den untersuchten Studien Hinweise, dass niedriges Körpergewicht mit einer

niedrigeren Knochendichte assoziiert ist. Die Leitlinien der National Osteoporosis Foundation (NOF) empfehlen Knochendichtemessung unter einem Gewicht von 57,7 kg, basierend auf Daten für ältere Frauen. (Waugh EJ, Lam MA et al. 2008; Fulton JP 1999).

Guthrie et al. untersuchten 224 prä-, peri-, und postmenopausale Frauen. Die postmenopausalen Teilnehmerinnen wiesen bei höherem BMI signifikant weniger Knochendichteverlust am Femur auf ($\beta=0,13$, SE 0,06, $p<0,05$). In der Phase der menopausalen Transition zeigte sich in dieser Studie Knochendichteverlust unabhängig vom ursprünglichen Body-Maß-Index. Jedoch verloren perimenopausale Frauen, die über den Studienzeitraum an Gewicht zunahmen, weniger an Knochendichte ($\beta=0,26$, SE 0,10, $p<0,05$) (Guthrie JR, Ebeling PR et al. 1998). Siris et al. fassten im "National osteoporosis risk assessment" Ergebnisse aus Untersuchungen an 200.160 postmenopausalen Frauen (>50 Jahre) zusammen. Sie sahen einen erhöhten BMI von $>30 \text{ kg/m}^2$ mit einem niedrigeren Risiko für Osteoporose verbunden (OR=0,16), gegenüber Frauen mit einem BMI $<23 \text{ kg/m}^2$ (Siris ES, Miller PD et al. 2001). Bainbridge et al. konnten diesen protektiven Effekt auch für prä- und perimenopausale Frauen nachweisen. In ihrer longitudinalen Studie (614 Frauen, 24-50 Jahre) zeigte sich jedes zusätzliche Kilogramm Körpergewicht mit einer T-Score-Erhöhung um 0,1 assoziiert ($p<0,0001$), außerdem einem verminderten Knochendichteverlust von 0,8% pro Jahr an der Lendenwirbelsäule (Bainbridge KE, Sowers M et al. 2004) (siehe auch Tabelle 30).

Bei Teilnehmerinnen mit einer positiven Familienanamnese für Osteoporose fand sich im vorgestellten Kollektiv eine um 15,9% signifikant niedrigere Ausgangs-Knochendichte zu Beginn der Studie. Der Knochendichteverlust über den Beobachtungszeitraum unterschied sich nicht signifikant von den übrigen Frauen. Frauen der Gruppe 2 und 3 mit dem Risikofaktor einer positiven Familienanamnese zeigten alle eine Knochendichte im Bereich der Osteopenie oder Osteoporose (siehe auch Tabelle 23).

Waugh et al. berichteten von uneinheitlichen Aussagen in der Literatur zum Zusammenhang von Familienanamnese für Osteoporose und niedriger Knochendichte (Waugh EJ, Lam MA et al. 2008). Bei Keen et al. zeigte sich in einer Querschnitts-Studie im Kollektiv von 1003 Frauen (45-64 Jahre) bei positiver mütterlicher Familienanamnese (Fraktur nach inadäquatem Trauma über 35 Jahren) ein höheres Risiko für erniedrigte Knochendichte an der Lendenwirbelsäule, jedoch nicht am Femur (Keen RW, Hart DJ et al. 1999). Siris et al. sahen ein signifikant höheres Risiko für Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit positiver Familienanamnese, gemessen am T-Score $<-2,5 \text{ SD}$ (Osteoporose der Mutter oder Fraktur $>45 \text{ LJ.}$) (OR= 1,08; $p<0,05$) (Siris ES, Miller PD et al. 2001).

Bainbridge et al. zeigten in dem oben dargestellten prä- und perimenopausalen Kollektiv, dass Frauen mit einer positiven Familienanamnese am Femur einen um 0,23 SD verminderten T-Score aufwiesen ($p < 0,002$), die Assoziation mit erniedrigter KD an der LWS war knapp signifikant ($p = 0,06$). Ein erhöhter Knochendichteverlust konnte bei den Frauen mit positiver Familienanamnese, gleich den Ergebnissen in unserem Kollektiv, nicht gesehen werden (Bainbridge KE, Sowers M et al. 2004).

So schienen ein erniedrigtes Körpergewicht, respektive ein erniedrigter BMI eher ein Risikofaktor für erhöhten Knochendichteverlust zu sein, im Gegensatz hierzu schien eine positive Familienanamnese sich primär auf eine verminderte Ausgangsknochendichte auszuwirken. Dies ließ sich sowohl am hier vorgestellten Kollektiv, als auch in vergleichbaren Studien nachweisen.

Ein signifikanter Zusammenhang von Nikotinkonsum und erniedrigter Knochendichte konnte in unserer Studie nicht gesehen werden. Die Meta-Analyse von Waugh et al. fand uneinheitliche Ergebnisse über den Zusammenhang von Rauchen und Knochendichteverlust. Nur eine longitudinale Studie über zwei Jahre von Holm et al. berichtete bei 306 Frauen (46,7 [$\pm 7,2$] Jahre) über eine signifikant niedrigere Ausgangs-Knochendichte ($p = 0,018$) bei Patientinnen mit Nikotinkonsum in der Anamnese (Holm K, Dan A et al. 2002; Waugh EJ, Lam MA et al. 2008). Die weiteren von Waugh et al. untersuchten Studien zeigten keinen ausreichend signifikanten Zusammenhang zwischen Rauchen (ehemalig oder aktuell) und niedriger Knochendichte. In der longitudinalen Studie von Guthrie et al. zeigten Raucherinnen (Gruppe der menopausalen Transition) einen höheren KDV von -3,3 ($\pm 0,5$) % jährlich gegenüber Nichtraucherinnen mit -2,3 ($\pm 0,3$) % ($p = 0,1$) (Guthrie JR, Ebeling PR et al. 1998). Im Kollektiv von Bainbridge et al. zeigte sich bei Raucherinnen kein signifikant erhöhter Knochendichteverlust (Bainbridge KE, Sowers M et al. 2004).

Insgesamt scheint ein Einfluss von regelmäßigem starken Nikotinkonsum auf eine erniedrigte Knochendichte wahrscheinlich, auch wenn in der hier vorgestellten Studie kein signifikanter Zusammenhang zu erkennen war.

Bei Frauen, die in unserem Kollektiv über den Studienzeitraum einen erniedrigten Vitamin D3-Spiegel zeigten, war die Tendenz einer erniedrigten Knochendichte zu sehen.

Garnero et al. untersuchten in einer longitudinalen Studie über ein Jahre ein postmenopausales Kollektiv von 669 Frauen (siehe auch Tabelle 30). 35% aller Frauen zeigten Vitamin D3-Werte unter dem empfohlenen Wert für Frakturprävention (< 20 ng/ml). Es bestand keine Korrelation von Vitamin D3-Werten mit Knochenstoffwechselmarkern oder Knochendichte, außerdem

zeigte sich keine erhöhte Fraktur-Inzidenz und kein erhöhter KDV bei Frauen mit niedrigen Vitamin D3-Werten. Garnero folgerte, dass in der Population von gesunden postmenopausalen Frauen der Vitamin D3-Status kein wichtiger Faktor für die Knochengesundheit zu sein scheint (Garnero P, Munoz F et al. 2007). Dennoch ist auch in den DVO-Leitlinien eine ausreichende Vitamin D3-Versorgung postmenopausaler Frauen gefordert, gegebenenfalls sollte eine Supplementierung vor allem zur Frakturprophylaxe erfolgen (DVO-Leitlinie 2006).

Ein erniedrigter Aktivitätsindex stand im untersuchten Kollektiv der Studie nicht signifikant mit einem erhöhten Knochendichteverlust oder einer erniedrigten Knochendichte in Zusammenhang. Die Frauen mit wenig körperlicher Aktivität in Gruppe 2 oder 3 wiesen jedoch häufiger Befunde einer Osteopenie oder Osteoporose auf (siehe auch Tabelle 23).

Ho et al. sahen bei 685 postmenopausalen Frauen (48-63 Jahre) in einer longitudinalen Untersuchung über zwei Jahre ein signifikant niedrigeres Risiko für Osteoporose durch auslastendes (engl. vigorous) Training (OR: 0,93, 95% CI: 0,87-1,0; $p=0,044$) (Ho SC, Chen YM et al. 2005). Ähnliches wies eine Erlanger Arbeitsgruppe von Kemmler et. al. an 100 früh postmenopausalen Frauen (48-60 Jahre) mit Osteopenie nach. Die "Exercise"-Gruppe zeigte über zwei Jahre gegenüber der Kontrollgruppe ohne sportliche Intervention einen signifikant geringeren Knochendichteverlust (+1,3% versus -1,2%; $p<0,001$) (Kemmler W, Engelke K et al. 2006).

Kroeger et al. untersuchten in einer Querschnitts-Studie 1600 perimenopausale Frauen (48-59 Jahre) und sahen, dass die Gruppe mit hoher Gesamt-Aktivität (tägliches Gehen, allgemeine Bewegung, sonstiges Training) signifikant höhere Knochendichte gegenüber der Gruppe mit mittlerer Aktivität und geringer körperlicher Aktivität aufwies ($p=0,001$) (Kröger H, Tuppurainen M et al. 1994).

In einer longitudinalen Untersuchung von Vainionpää et al. zeigte sich bei prämenopausalen Frauen von 35-40 Jahren, dass "high-impact" Sport effektiv die Knochendichte bei prämenopausalen Frauen verbessert und eine effiziente, sichere und günstige Prävention der Osteoporose im späteren Leben darstellt. Frauen mit regelmäßiger Ausübung von "high-impact" Sport zeigten gegenüber der Kontrollgruppe ohne Sport innerhalb von 12 Monaten eine signifikante Zunahme der Knochendichte am Femur (1,1% versus -0,4%; $p=0,003$) und am LWK 1 (2,2% versus -0,4%; $p=0,002$) (Vainionpää A, Korpelainen R et al. 2005).

In einigen weiteren Untersuchungen kein signifikanter Zusammenhang von körperlicher Aktivität und vermindertem Knochendichteverlust gesehen (Holm K, Dan A et al. 2002; Bainbridge KE, Sowers M et al. 2004).

Es scheint ein protektiver Effekt durch regelmäßige körperliche Aktivität für Osteoporose, respektive erhöhten Knochendichteverlust gegeben zu sein, auch wenn sich in dem hier vorgestellten Kollektiv nur ein Trend abbilden ließ.

Ingesamt werden Risikofaktoren in Studien unterschiedlich bewertet und beschrieben. In der hier vorgestellten Studie konnte in Übereinstimmung mit großen Studien bei erniedrigtem Körpergewicht unter 57 kg oder einem BMI unter 20 kg/m², sowie einer positiven Familienanamnese ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Osteoporose gesehen werden. Bei langjähriger Einnahme von Laxantien oder Vitamin D₃-Mangelversorgung zeigte sich eine leicht erniedrigte Knochendichte. Besonders war in unserem Kollektiv eine individuell kumulierende Anzahl von mehreren Risikofaktoren mit erniedrigter Knochendichte assoziiert. Zusammenfassend sind Frauen mit mehr als 2,7 Risikofaktoren verstärkt von späterer Osteopenie, respektive Osteoporose betroffen. Für diese Frauen sollten gezielt präventive Maßnahmen geprüft werden.

4.2.6. Klinische und radiologische Frakturen

Fraktur-Inzidenz im Kollektiv, Zusammenhang mit Knochendichte

Neben Knochendichtebefunden und Knochendichteverluststraten wurde im Studienkollektiv auch die Inzidenz von im QCT diagnostizierten Wirbelkörperfrakturen, sowie klinischen Frakturen untersucht. Dabei wurden Frakturen mit adäquatem Trauma, die nach dem 50. Lebensjahr auftraten und Frakturen ohne adäquates Trauma unterschieden.

Insgesamt wurden bei sieben Teilnehmerinnen (14%) Wirbelkörper-Sinterungsfrakturen festgestellt. Dabei waren nur zwei der Damen schon über den gesamten Studienzeitraum postmenopausal, sodass in diesem Kollektiv auch in der frühen Postmenopause und sogar bei einer prämenopausalen Patientin pathologische Frakturen gesehen wurden. Acht Teilnehmerinnen erlitten eine klinische Fraktur nach dem 50. Lebensjahr unter Einfluss eines adäquaten Traumas, hiervon stammten sechs Damen aus Gruppe 2, zwei aus Gruppe 3. Zwei Frakturen ohne adäquates Trauma wurden im Studienverlauf festgestellt, beide bei Teilnehmerinnen aus Gruppe 2.

Die Frakturinzidenz im prämenopausalen Kollektiv lag bei 12,5%, im Kollektiv der menopausalen Transition bei 35,5% und im postmenopausalen Kollektiv bei 36,4%. Somit war betrug die Frakturinzidenz in Gruppe 2 und 3 das Dreifache gegenüber Gruppe 1. Es schienen also auch bereits perimenopausal relevante Frakturereignisse aufzutreten. Ein signifikant höherer Knochendichteverlust konnte jedoch nicht in der Frakturgruppe gegenüber den übrigen Teilnehmerinnen gesehen werden, weder in der Phase der menopausalen Transition (Gruppe 2) noch im postmenopausalen Kollektiv (Gruppe 3) (vergleiche Tabelle 27 und Tabelle 28). Auffallend war aber die bereits zu Studienbeginn signifikant niedrigere Knochendichte bei postmenopausalen Frauen mit Fraktur gegenüber postmenopausalen Frauen ohne Fraktur.

In der vorliegenden Literatur wurde Frakturen in der Perimenopause bisher wenig Aufmerksamkeit gewidmet, sodass zu unseren vorliegenden Daten schwer Vergleiche zu ziehen sind.

Ebenso wichtig schien die Beobachtung, dass Frakturereignisse in unserem Kollektiv nicht nur in Verbindung mit Knochendichte im messtechnischen Osteoporose-Bereich gesehen wurden.

In der Studie von Sornay-Rendu et al. wurde bei 671 postmenopausalen Frauen von im Mittel 62 Jahren insgesamt 118 Frakturen gesehen, bei davon 45% lag die Knochendichte im Bereich einer Osteopenie, nur 44% hatten auch eine messtechnische Osteoporose (Sornay-Rendu E, Munoz F et al. 2005).

In unserem Kollektiv wurde bei der prämenopausalen Teilnehmerin mit Sinterungsfraktur eine hochnormale Knochendichte (165,9 mg/ccm) gemessen (außerhalb der Frakturzone). Die Knochendichte lag bei perimenopausalen Frauen mit Fraktur zu Studienende mit durchschnittlich 96,3 mg/ccm im osteopenischen Bereich. Nur im postmenopausalen Kollektiv zeigte die Knochendichte bei Damen mit Fraktur auch eine messtechnische Osteoporose (69,1 mg/ccm), zu Studienbeginn lag die Knochendichte im Mittel noch im Bereich einer Osteopenie (88,4 mg/ccm).

Siris et al. fanden in einem Kollektiv von 163.979 Patientinnen (\bar{O} 64,5 [\pm 9,3] Jahre) das Frakturrisiko bei Osteoporose 4-fach erhöht, eine Osteopenie ging mit 1,8-fach höherem Frakturrisiko einher (Siris ES, Miller PD et al. 2001). Tuppurainen et al. fanden in ihrer longitudinalen Untersuchung eines perimenopausalen Kollektivs von 3140 Frauen (52 [\pm 2,8] Jahre) eine um 5,8% erniedrigte Knochendichte bei Frauen mit pathologischen Frakturen gegenüber Frauen ohne Fraktur ($p < 0,0001$) (Tuppurainen M, Kröger H et al. 1995) (vergleiche Tabelle 30).

In der Untersuchung von Midtby et al. zeigten sich bei 605 Frauen (25-74 Jahre) sowohl eine erniedrigte Knochendichte, als auch höherer Knochendichteverlust als unabhängige Faktoren für erhöhtes Frakturrisiko (Midtby M, Magnus JH et al. 2001).

Einen erhöhten Knochendichteverlust konnten wir in unserem sehr kleinen Kollektiv vor Frakturen nicht nachweisen.

Zusammenfassend zeigten perimenopausale Frauen mit Frakturen gegenüber perimenopausalen Frauen ohne Fraktur keinen signifikant höheren Knochendichteverlust. Trotzdem sollten Frauen mit besonders hohem perimenopausalem Knochendichteverlust, respektive erniedrigter Knochendichte, identifiziert werden, da postmenopausal das Frakturrisiko eindeutig mit erniedrigter Knochendichte stieg. So kann unter Umständen schon perimenopausal durch Prävention das Frakturrisiko vermindert werden.

Östrogenwerte und Knochenstoffwechselmarker

Die Östrogenwerte lagen im Kollektiv mit Frakturen signifikant niedriger, natürlich muss berücksichtigt werden, dass eine höhere Frakturinzidenz bei peri- und postmenopausalen Frauen vorlag. Aber auch in der Gruppe der menopausalen Transition (Gruppe 2) waren signifikant niedrigere Östrogenwerte bei Damen mit Frakturen zu sehen. Diese Tendenz zeigte sich ebenso im postmenopausalen Kollektiv, Estradiol lag bei Frauen mit Fraktur über den Studienzeitraum im Mittel bei 13,93 pg/ml. Ursächlich könnten sein, dass niedrige Estradiol-Versorgung eine Apoptose der Osteozyten induziert und somit die Fragilität erhöhen kann (Tomkinson A, Reeve J et al. 1997).

Garnero et al. zeigten in der OFELY-Studie bei 435 postmenopausalen Frauen, dass ein höheres Frakturrisiko bei mittleren Estradiolwerten unter 11 pg/ml bestand (RR=2,2) im Vergleich zu Frauen mit Östrogenwerten über 11 pg/ml, wobei ein sinkender Einfluss der Estradiolwerte auf die Knochendichte mit dem Alter beobachtet wurde (Garnero P, Sornay-Rendu E et al. 2000). Cummings et al. sahen in einem älteren Kollektiv von über 65-jährigen Frauen, dass bei einem Östrogenspiegel von unter 5 pg/ml ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für Schenkelhals- und Wirbelkörperfrakturen vorlag (Cummings SR, Browner WS et al. 1998).

Die mittleren FSH-Werte lagen in unserem Gesamt-Kollektiv bei Frauen mit Frakturen entsprechend erhöht (53,0 [\pm 20,2] mIU/ml) gegenüber Damen ohne Fraktur (43,5 [\pm 28,4] mIU/ml; $p=0,09$). Dieser Trend zeigte sich auch in der Gruppe der menopausalen Transition. Bei den postmenopausalen Frauen mit und ohne Frakturen unterschieden sich die FSH-Werte nicht signifikant. Hierzu sind in der Literatur bisher keine ähnlichen Ergebnisse zu erhöhten FSH-

Werten in der Perimenopause und Frakturraten veröffentlicht. Allerdings konnten Gambacciani et al. in einer longitudinalen Untersuchung an perimenopausalen Frauen über zwei Jahre bei perimenopausalen Frauen mit irregulären Zyklen und erhöhten FSH-Werten einen signifikant höheren Knochendichteverlust feststellen. Dagegen wurde bei perimenopausalen Frauen, die ein orales Kontrazeptivum einnahmen und durch das enthaltene Ethinylestradiol (20µg EE) mutmaßlich niedrigere FSH-Werte aufwiesen, eine signifikante Zunahme an Knochendichte gesehen (Gambacciani M, Cappagli B et al. 2006).

Frauen mit Frakturen zeigten im untersuchten Kollektiv erhöhte Knochenstoffwechselmarker, CTX lag im Gesamtkollektiv, sowie in den drei Menopausegruppen, signifikant höher bei Frakturen. Ein erhöhtes Risiko für Frakturen im Zusammenhang mit erhöhten Stoffwechselmarkern wurde in der Studie von Garnero et al. beschrieben, hier wurden besonders BAP und CTX hervorgehoben (Garnero P, Sornay-Rendu E et al. 2000). Jedoch ist bei Frakturen immer zu bedenken, dass in den ersten vier Wochen nach einem Frakturereignis (pathologisch oder traumatisch) die Formations- sowie Resorptionsmarker um 20-50% erhöht sein können, und dies mindestens sechs Monate bis ein Jahr so bestehen kann. So sollten bei der Interpretation von Knochenstoffwechselmarkern immer Frakturen in der aktuellen Anamnese bedacht werden, auch asymptomatische Wirbelkörperfrakturen (Delmas PD, Eastell R et al. 2000).

Zusammenfassend gab es sowohl in unserer Studie, als auch in der Literatur Hinweise darauf, dass postmenopausal vor allem niedriges Estradiol in Zusammenhang mit dem Auftreten von Frakturen stand. Perimenopausal schien eher ein rascher Gonadotropinanstieg für erhöhtes Frakturrisiko, respektive eine erniedrigte Knochendichte, verantwortlich.

Risikofaktoren bei Frakturen

Bei Teilnehmerinnen mit Fraktur wurde mit durchschnittlich 3 Risikofaktoren eine erhöhte Anzahl von Risikofaktoren, gegenüber Teilnehmerinnen ohne Fraktur gesehen (2,3 Risikofaktoren). Eine positive Familienanamnese für Osteoporose und Frakturen, ein erniedrigter Aktivitätsindex, sowie erhöhter Koffeinkonsum korrelierten mit einer erhöhten Fraktur-Inzidenz. In der Literatur variieren die angegebenen Risikofaktoren für Frakturen jeweils leicht. Eine positive Familienanamnese sowie ein erniedrigter Aktivitätsindex wurden in der Studie von Albrand et al. an 672 postmenopausalen Frauen (Ø 65 Jahre) beschrieben. Des Weiteren nannte er noch ein Alter von über 65 Jahren, eine erniedrigte Knochendichte, sowie eine eigene Frakturanamnese als erhöhtes Risiko für Frakturen (Albrand G, Munoz F et al. 2003). Kanis et al. untersuchten in einer Meta-Analyse ein Kollektiv von 59.232 Frauen und Männer (74% Frauen) und fanden bei aktiven Rauchern ein marginal erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen (RR: 1,2 95% CI: 1,06-1,35). Als Schlussfolgerung vermuteten sie ein höheres Frakturrisiko bei Rauchern, als durch Knochendichtemessungen abgebildet wird (Kanis JA, Johnell O et al. 2005)

Im Kollektiv von Huopio et al. zeigten 3068 perimenopausale Frauen (47-56 Jahre) mit erniedrigter Knochendichte, einer positiven Frakturanamnese, keiner Einnahme von HRT, sowie drei oder mehr internistischen Erkrankungen und Nikotinkonsum mit einem erhöhten Risiko für perimenopausale Frakturen assoziiert. Größe, Gewicht, Alter, Schenkelhalsfraktur der Mutter, Alkohol- oder Koffeinkonsum waren nicht mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert (Huopio J, Kröger H et al. 2000). In einer weiteren Studie zu potentiellen Risikofaktoren bei perimenopausalen Frakturen fanden Tuppurainen et al. in einem Kollektiv von 3140 Frauen (53 ±2,8 Jahre) eine erniedrigte Ausgangsknochendichte, eine positive Frakturanamnese, sowie erhöhter wöchentlicher Alkoholkonsum im Zusammenhang mit pathologischen Frakturen, HRT schien sich protektiv auszuwirken (Tuppurainen M, Kröger H et al. 1995).

So scheinen zusammenfassend als Risikofaktoren für erhöhte Frakturraten ähnlich dem alleinigen Knochendichteverlust eine positive Familienanamnese, höheres Alter, sowie ein erniedrigter Aktivitätsindex im Zusammenhang zu stehen.

Tabelle 30: Zusammenfassung wichtiger zitierter Studien

Autor	Titel	Design	Methoden	Relevante Ergebnisse	Zusammenfassung
Knochenichteverlust					
Ahlborg H.G., 2001	<i>Bone loss in Relation to Menopause: a prospective study during 16 years</i>	Longitudinal über 16 Jahre 156 peri- und postmenopausale Frauen Ø 48-64 Jahre	SPA-Messung alle 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> kein KDV in der Prämenopause akzelerierter KDV in der Postmenopause unabhängig vom Alter Höherer KDV in den ersten 5 Jahren nach Eintreten der Menopause als in den nachfolgenden 6 Jahren mit 64 Jahren kein sign. Unterschied der KD bei Frauen mit früher Menopause im Vergleich zu später Menopause hohes Risiko für Frauen mit niedriger prämenopausaler Ausgangs-KD im Alter eine niedrige KD zu erlangen 	Unabhängig vom Alter akzelerierte der KDV in der Menopause. Frauen mit niedriger prämenopausaler peak bone mass hatten ein höheres Risiko für niedrige postmenopausale KD und damit für Osteoporose.
Bainbridge K.E., 2002	<i>Natural history of bone loss over 6 years among pre- and early postmenopausal women</i>	Longitudinal über 6 Jahre 614 Frauen 24-44 Jahre	5x DXA-Messung an der LWS und am proximalen Femur	<ul style="list-style-type: none"> Hinweise auf prämenopausalen KDV (jährlicher KDV: 0,3% der Ausgangs-KD) Frauen mit höherer Ausgangs-KD hatten höheren KDV über die Zeit Beginn des KDV am Femur: 24 Jahre, an der LWS keine eindeutigen Ergebnisse 	KDV bei jungen Frauen konnte nachgewiesen werden. Studien, die Risikofaktoren für frühen KDV bei prämenopausalen Frauen identifizieren müssen folgen.
Charpulat R.D., 2000	<i>Longitudinal study of bone loss in pre- and perimenopausal women: evidence for bone loss in</i>	Longitudinal über 3 Jahre 272 unbehandelte Frauen 31 - 59 Jahre 196 prämenopausal 76 perimenopausal	DXA-Messung jährlich Aufbaumarker: OC, BAP, PICIP Abbaumarker: CTX, NTX Hormone: FSH, E2, DHEA,	<p><u>prämenopausale Frauen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kein signifikanter KDV <p><u>perimenopausale Frauen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> signifikanter KDV keine Korr. zw. Ausgangs-KD und 	Schneller KDV bei perimenopausalen Frauen mit sinkenden E2-Werten. Marker können nützlich sein zur Voraussage von

	<i>perimenopausal women</i>		Testosteron, SHBG, PRG	<p>Marker</p> <ul style="list-style-type: none"> • E2 korrelierte mit KDV nach 3 Jahren (geringerer KDV bei hohem E2) • bei hohen FSH-Werten: hoher KDV korrelierte mit hohem OC und BAP • keine Korr. von KDV und BMI 	<p>vermehrtem KDV. BAP und E2 zeigten sich als unabhängige Prädiktoren des KDV. Außer E2 sind noch weitere Steroidhormone am Knochenstoffwechsel beteiligt.</p>
Guthrie J.R., 1998	<i>A prospective study of bone loss in menopausal Australian-born women</i>	<p>Longitudinal über 2 Jahre 224 Frauen 46-59 Jahre 74 prämenopausal 90 perimenopausal 68 früh perimenopausal 22 spät perimenopausal 60 postmenopausal</p>	2x DXA-Messung E2, FSH	<ul style="list-style-type: none"> • prämenopausale und früh-postmenopausale Frauen zeigten keinen oder sehr geringen KDV • Frauen die postmenopausal wurden, hatten den höchsten KDV (-2,5%/Jahr an der LWS) • über den gesamten Zeitraum postmenopausale Frauen hatten geringeren KDV als Frauen die postmenopausal wurden (-0,7%) • in den ersten 3 postmenopausalen Jahren war der KDV an der LWS höher als am Femur • bei den postmenopausalen Frauen hatten Damen mit höherem BMI weniger KDV • kein Zusammenhang von Calcium-Einnahme, körperlicher Aktivität und KDV • Raucherinnen hatten höheren KDV 	<p>In der Phase der menopausalen Transition war der KDV an der LWS und dem Femur erhöht gegenüber der Prä- und Postmenopause. Bei Frauen mit niedriger KD sollte eine Intervention in der späten perimenopausalen Phase beginnen.</p>
Guthrie J.R., 2004	<i>The relative effect of endogenous estradiol and androgens on menopausal bone loss: a longitudinal study</i>	<p>Longitudinal über 3,5 Jahre 159 unbehandelte Frauen Ø 50 Jahre Periodenblutung in den vergangenen 3 Monaten 49% der Patientinnen waren zu Studienende postmenopausal</p>	3x DXA-Messung	<ul style="list-style-type: none"> • -0,9% KDV jährlich an der LWS • -0,5% KDV jährlich am Femur • signifikanter Zusammenhang von KDV und Östrogenwerten zu Studienende • kein Zusammenhang von Estradiolwerten zu Beginn der Studie und KDV 	<p>Endogenes Estradiol war das einzige der untersuchten Hormone, das einen signifikanten Effekt auf die Knochendichte während der menopausalen Transition zeigte. Bei Werten von 89 pg/l Estradiol war der KDV</p>

				<ul style="list-style-type: none"> BMI, Alter, Testosteron, DHEAS und SHBG zeigten keinen sign. Zusammenhang mit dem KDV 	minimal.
Komukai S., 2003	<i>One year spinal bone change in pre- and perimenopausal Japanese women</i>	Longitudinal über 1 Jahr 197 Frauen 42 - 54 Jahre 90 prämenopausal 107 perimenopausal	2x DXA-Messung E2, FSH, LH Calcium, Phosphat, Kreatinin, PTH Aufbaumerker: AP, OC	<u>Perimenopausale Gruppe</u> <ul style="list-style-type: none"> sign. KDV (-2,2%) sign. höheres FSH sign. niedrigeres E2 sign höheres AP, OC, Calcium neg. Kor. von KDV und OC neg. Kor. von KDV und FSH kein Unterschied der Ausgangs-KD in den Gruppen 	KDV an der Wirbelsäule begann schon vor der Menopause.
Mazuoli G., 2000	<i>Annual skeletal balance and metabolic bone marker changes in early postmenopausal women</i>	Longitudinal über 1 Jahr 123 unbehandelte Frauen 45-60 Jahre 18 prämenopausale Frauen 105 postmenopausale Frauen (> 6 Monate keine Menstruation) <u>9 Gruppen:</u> Einteilung nach Years since menopause YSM (0 bis 8)	2x DXA-Messung an der LWS Aufbaumerker: ALP PTH	<ul style="list-style-type: none"> KD sank signifikant in den Gruppen YSM 1 bis 5 KDV in Gruppe 0 (prämenopausal) und YSM 6 bis 8 unterschied sich nicht signifikant von 0 ALP stieg signifikant in Gruppe YSM 2 und fiel danach wieder ab 	Hormonabhängiger akzelerierter KDV begann im ersten Jahr nach der Menopause und wurde nach 6 Jahren wieder weniger. In dieser Zeit betrug der geschätzte KDV insgesamt 15%.
Recker R., 2000	<i>Characterisation of perimenopausal bone loss: a prospective study</i>	Longitudinal über 9 Jahre 75 prämenopausale Frauen > 46 Jahre <u>Gruppen:</u> 54 wurden postmenopausal 21 blieben prämenopausal (bzw. bekamen HRT)	DXA-Messung alle 6 Monate Aufbaumerker: OC, BAP Umbau: Hpr (E2, FSH zur Gruppeneinteilung)	<ul style="list-style-type: none"> KDV erhöhte sich 2-3 Jahre vor der Menopause und sank 3-4 Jahre nach der Menopause wieder höchster KDV an der LWS! OC stieg 2 Jahre vor der Menopause an OC korrelierte signifikant mit dem KDV 	An der Wirbelsäule kann Östrogenmangel für gesteigerten KDV verantwortlich gemacht werden.
Sirola J., 2003	<i>Factors affecting bone loss around menopause in women without HRT: a prospective study.</i>	Longitudinal über 5 Jahre 396 unbehandelte Frauen (aus OSTPRE-Study-Cohort, Finnland) 48 - 59 Jahre 116 perimenopausal 172 früh postmenopausal	2x DXA-Messung (LWS und proximaler Femur)	<ul style="list-style-type: none"> in der Perimenopause stärkster KDV an der LWS (-1,2% pro Jahr) postmenopausale Frauen zeigten weniger KDV als perimenopausale Frauen Ausgangs-KD zwischen den Gruppen war signifikant 	Während der menopausalen Transition fand ein signifikanter KDV statt. In der späteren Postmenopause schritt der KDV langsamer voran.

		108 spät postmenopausal		unterschiedlich	
Sowers M., 1998	<i>Bone mineral density and its change in pre- and perimenopausal white women: the Michigan bone health study</i>	Longitudinal über 4 Jahre 513 Frauen 25-45 Jahre <u>Gruppen:</u> prämenopausal perimenopausal fluctuation= Veränderung des Menopausenstatus	Jährliche DXA-Messung FSH	<ul style="list-style-type: none"> • an der LWS lag die KD perimenopausaler Frauen um 3% niedriger als bei prämenopausalen Frauen • der KDV an der LWS war bei perimenopausalen Frauen signifikant höher als bei prämenopausalen Frauen 	Es bestand ein signifikanter Zusammenhang von Veränderung des Menopausenstatus und Veränderung der KD. Prämenopausale Frauen zeigten keine sign. KD-Veränderung. Perimenopausale und "fluctuation" Gruppe zeigten KD-Veränderungen.
Hormonwerte					
Khosla S., 2005	<i>Relationship of volumetric bone density and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in women</i>	Querschnitts-Studie 235 unbehandelte Frauen 21-97 Jahre <u>Gruppen:</u> G1: 20-39 Jahre prämenopausal G2: 40-59 Jahre gemischt G3: 60+ Jahre postmenopausal	QCT E2, Testosteron	<ul style="list-style-type: none"> • G3: signifikante Korrelation von niedrigen E2-Werten und KD (trab. + kort.) • G2: signifikante Korrelation von erniedrigtem E2 und trabekulärer KD 	Trabekulärer Knochen reagierte schneller auf sinkendes E2. Unterhalb eines Schwellenwertes hatten Schwankungen Auswirkung auf die KD.
Slemenda C., 1996	<i>Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women</i>	Longitudinal 2-8 Jahre 231 unbehandelte Frauen 32-77 Jahre 94 prämenopausal 62 perimenopausal 75 postmenopausal <u>Ausschlusskriterium:</u> Veränderung des Menopausenstatus	DXA-Messungen E1, E2, FSH, PRG, Testosteron, DHEAS, SHBG Aufbaumarker: OC	<ul style="list-style-type: none"> • prämenopausale Frauen hatten sign. an KD (Femur) verloren • perimenopausale Frauen hatten sign. an KD verloren (Femur, Radius, LWS) • postmenopausale Frauen hatten weniger an KD verloren • KD korrelierte mit Gewicht • KD korrelierte positiv mit E2 bei peri- und postmenopausalen Frauen • perimenopausale Frauen: KDV war geringer, wenn höhere E2-Werte. KDV war stärker, wenn OC oder FSH hoch 	KDV bei peri- und postmenopausalen Frauen konnte mit erniedrigten Estradiol- und Androgenwerten in Zusammenhang gebracht werden.

Sowers M., 2006	<i>Hormone predictors of bone Mineral density changes during the menopausal transition (SWAN)</i>	Longitudinal über 4 Jahre 2311 Frauen 42-52 Jahre prä- und perimenopausal	DXA-Messung jährlich, E2, FSH, Testosteron, DHEAS, SHBG	<ul style="list-style-type: none"> • höhere Ausgangs- und Verlaufswerte von FSH führten zu niedrigeren Knochendichtewerten • kein Zusammenhang von Knochendichteveränderungen und Testosteron, DHEAS- und SHBG Werten 	Erniedrigte E2-Werte standen mit einem erhöhten KDV in der Postmenopause im Zusammenhang. Während des menopausalen Übergangs waren FSH-Werte sinnvoller zur Charakterisierung des ovariellen Status und somit vermutlich bessere Prädiktoren des KDV.
Sowers M., 2003	<i>The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in pre- and perimenopausal women of four ethnic groups: SWAN</i>	Querschnitts-Studie 2336 Frauen 42-52 Jahre Prämenopausal und Perimenopausal	DXA-Messung E2, FSH, T, DHEAS, SHBG	<ul style="list-style-type: none"> • FSH-Werte von perimenopausalen Frauen höher • KD bei perimenopausalen Frauen geringer • negative Korrelation von FSH und KD • keine Korrelation von E2 und KD • OC und NTX unterschieden sich nicht signifikant in prä- und perimenopausalen Frauen • in prä- und perimenopausalen Frauen bestand eine positive Assoziation von FSH und erhöhtem Knochen turnover 	KDV begann schon vor der Menopause.
Knochenstoffwechselmarker					
De Leo V., 2000	<i>Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in peri- and postmenopausal women</i>	Retrospektive Studie 415 Frauen 43 - 62 Jahre 65 perimenopausal 350 postmenopausal Gruppen: normale KD und erniedrigte KD (< -1 SD)	DXA-Messung OC, PICP, Parathormon (PRH), Calcitonin (CT)	<ul style="list-style-type: none"> • signifikant höhere OC und PICP Werte bei postmenopausalen Frauen gegenüber perimenopausalen Frauen • OC und PICP Level waren signifikant höher bei postmenopausalen Frauen mit niedriger KD • unter HRT sanken OC und PICP signifikant ab 	Knochenaufbaumarker konnten früh postmenopausale Frauen mit hohem Knochen turnover identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für Osteoporose hatten. Zur Identifizierung perimenopausaler Frauen mit niedriger KD war die

					Sensitivität der Knochenmarker sehr gering.
Ebeling P.R., 1996	<i>Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition</i>	Querschnitts-Studie 281 Frauen 45-57 Jahre <u>Gruppen:</u> 60 prämenopausal 118 perimenopausal 103 postmenopausal (davon 36 mit HRT)	DXA-Messung E2, FSH, LH, Inhibin Aufbaumarker: OC, BAP, PICIP Abbaumarker: PYP, DPD, NTX	<ul style="list-style-type: none"> • postmenopausale Frauen hatten geringste KD, bei den Frauen mit HRT war KD etwas höher • KD nahm in perimenopausaler Gruppe mit dem Alter ab • perimenopausale Gruppe hatte doppelt so hohe Gonadotropinwerte wie prämenopausale Gruppe • keine Unterschiede von E2 und BAP zwischen prä- und perimenopausaler Gruppe • PYD, DPD, NTX, BAP und OC waren in postmenopausaler Gruppe sign. höher als in prämenopausaler Gruppe, postmenopausale Frauen mit HRT zeigten niedrigere Werte • gesamt: Korrelation von KD mit NTX, BAP, OC und FSH 	Die stärksten Prädiktoren der Knochendichte waren bei postmenopausalen Frauen das Alter, NTX, BAP und FSH In der Perimenopause zeigte sich ein erhöhter KDV und sinkende KD. Weitere Faktoren neben Östrogenmangel schienen zur Pathogenese der postmenopausalen Osteoporose beizutragen.
Löfman O., 2005	<i>Common biochemical markers of bone turnover</i>	Longitudinal über 5 Jahre 192 Frauen 21-79 Jahre prämenopausal perimenopausal (= zu Beginn prä- und am Ende postmenopausal) postmenopausal	2x DXA-Messung Aufbaumarker: BAP, OC, AP Umbau: Hpr Calcium	<ul style="list-style-type: none"> • AP, OC, Hpr, und Ca stiegen zu Beginn der Menopause an • Ausgangswerte der Marker korrelierten signifikant mit der KD nach 5 Jahren • zu Studienbeginn inverse Korrelation von Markern und KD • OC und Hpr blieben bis ca. 15 Jahre nach der Menopause erhöht 	Marker und aktuelle KD konnten Informationen über zukünftigen KDV geben.
Melton L.J., 1997	<i>Relationship of bone turnover to bone density and fractures</i>	Querschnitts-Studie 351 Frauen 20-80 Jahre 138 prämenopausal 213 postmenopausal	DXA-Messung Aufbaumarker: OC, BAP, PICIP Abbaumarker: PYD, DPD, NTX	<ul style="list-style-type: none"> • Werte der Marker nahmen mit dem Alter bei postmenopausalen Frauen zu • prämenopausale Frauen: negative 	Kombination aus Markern und KD-Messung war sinnvoll für Voraussage von individuellem Frakturrisiko.

		<ul style="list-style-type: none"> - davon 47 mit HRT - 166 ohne HRT - 89 Osteoporose 		<p>Korrelation von OC und NTX mit KD</p> <ul style="list-style-type: none"> • postmenopausale Frauen: negative Korrelation von OC, BAP, NTX und PICP mit KD • Osteoporose-Gruppe: signifikant erhöhte Marker 	NTX zeigte sich als bester Marker für KDV-Voraussage.
Morgante G., 2001	<i>Comparison of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in different groups of climacteric women</i>	<p>Querschnitts-Studie 158 Frauen 43-62 Jahre</p> <p><u>Gruppen:</u> Prämenopausal Perimenopausal Postmenopausal Chirurgische Menopause Postmenopause mit HRT</p>	DXA-Messung (Unterarm) Aufbaumarker: OC β-Estradiol	<ul style="list-style-type: none"> • signifikanter Markeranstieg in der Perimenopause, in der natürlichen und chirurgischen Menopause verglichen zu prämenopausalen Frauen • in peri- und postmenopausaler Gruppe: Korrelation von Knochenichte und OC • Marker sanken bei Frauen mit HRT signifikant 	Die Marker zeigten sich nicht nur sensitiv um schwere Pathologien des Knochenstoffwechsels zu verfolgen, sondern auch um ein Ungleichgewicht im Knochenstoffwechsel in der Perimenopause zu erkennen.
Risikofaktoren für Osteoporose					
Bainbridge K., 2004	<i>Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women</i>	<p>Longitudinal über 6 Jahre 614 Frauen 24-50 Jahre</p>	5x DXA-Messung (LWS, proximaler Femur)	<ul style="list-style-type: none"> • signifikanter Risikofaktor für niedrige KD an der LWS war eine vorangegangene Fraktur in der Anamnese • signifikanter RF für niedrige KD am Femur war eine positive Familienanamnese für Osteoporose • RF für erhöhten KDV an allen Messbereichen war ein postmenopausaler Status • signifikant protektive Faktoren für KDV war höheres Körpergewicht, außerdem moderater Alkohol-Konsum und Teilnahme an Schulsport • keinen signifikanten Einfluss auf die KD hatten das Ausgangsalter, 	Das Verständnis für die relative Bedeutung von RF für eine niedrige KD, bzw. erhöhten KDV konnte helfen, Frauen zu identifizieren, die ein höheres Risiko für niedrige KD in der Postmenopause hatten.

				Calciumeinnahme, Rauchen, derzeitige körperliche Aktivität	
Garnero P., 2007	<i>Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study</i>	Prospektiv über 11 Jahre 669 Frauen postmenopausal Ø 62,2 Jahre	DXA-Messung jährlich 25-OH D Level PTH Aufbaumarker: OC, bone-ALP Abbaumarker: CTX	<ul style="list-style-type: none"> • es traten bei 134 Frauen pathologische Frakturen auf • 35% aller Frauen hatten 25-OH D Level unter dem empfohlenen Wert für Frakturprävention • keine Korrelation von 25-OH D und Knochenstoffwechselmarkern oder Knochendichte • keine erhöhte Fraktur-Inzidenz und kein erhöhter KDV bei Frauen mit niedrigen 25-OH D Werten 	In der Population von gesunden postmenopausalen Frauen scheint der Vitamin D Status kein wichtiger Faktor für die Knochengesundheit zu sein
Siris E., 2001	<i>Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women</i>	Longitudinal über 2 Jahre 200.160 postmenopausale Frauen Alter: > 50 Jahre	DXA-Messung, Fragebogen zu Risikofaktoren, Frakturnraten im 12 Monats follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • 39,6% der Frauen hatten Osteopenie • 7,2% hatten Osteoporose • signifikant höheres Risiko für Osteoporose durch: Alter, positive Familienanamnese, Rauchen, Cortisoneinnahme, • signifikant niedrigeres Risiko durch: höheren BMI, körperl. Aktivität, HRT, Alkohol • Osteoporose ging mit 4-fach höherem #-Risiko einher • Osteopenie ging mit 1,8fach höherem #-Risiko einher 	Fast die Hälfte der Population hatte eine unbekannt niedrige KD (davon 7% Osteoporose). Die KD-Messung hatte einen hohen prädiktiven Wert für Frakturen.
Vainionpää A., 2004	<i>Effects of high impact exercise on bone mineral density: a randomized controlled trial in premenopausal women</i>	80 prämenopausale Frauen 35 - 40 Frauen Sportgruppe (39) Kontrollgruppe (41)	2x DXA-Messung (LWS, proximaler Femur, Unterarm)	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen der Sportgruppe zeigten eine signifikante Zunahme der Knochendichte gegenüber der Kontrollgruppe 	High impact Sport verbesserte effektiv die Knochendichte bei prämenopausalen Frauen und war eine effiziente, sichere, und günstige Prävention der Osteoporose im späteren Leben

Frakturen					
Garnero P., 2000	<i>Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY Study</i>	Longitudinal über 5 Jahre 435 postmenopausale Frauen 50-89 Jahre Vergleich von Frauen mit Fraktur im 5-Jahres-Verlauf (n= 55) versus keine Fraktur	Fragebogen, laterales RÖ der LWS Aufbaumarke: OC, BAP, PICP, PINP Abbaumarke: D-PYR, NTX, CTX Östrogen, T, DHEA, PTH, 25-OH D	<ul style="list-style-type: none"> Frauen mit hohen Knochenstoffwechselmarkern hatten höheres Risiko für eine Fraktur RR war signifikant erhöht für BAP und CTX Frauen mit Estradiolwerten unter 11 pg/ml hatten RR= 2,2 für Fraktur verglichen mit Frauen über 11 pg/ml 	Es bestand ein erhöhtes Fraktur-Risiko bei postmenopausalen Frauen mit erhöhten Knochenstoffwechselmarkern, niedrigen Estradiolwerten und hohem SHBG, unabhängig von der Knochendichte.
Sornay-Rendu E., 2005	<i>Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study.</i>	Longitudinal über 9 Jahre 671 postmenopausale Frauen Ø 62 Jahre	DXA-Messung der LWS und am proximalen Femur, OC, BALP, CTX Anamnese (Risikofaktoren für Osteoporose, HRT, VitD u Ca-Einnahme, Rauchen, Menopause, Reproduktionsgeschichte)	<ul style="list-style-type: none"> 118 Frakturen (108 ohne adäquates Trauma, 50 WK-Frakturen): 8% der Frauen mit Frakturen wiesen eine normale Knochendichte auf, 45% der Frauen eine Osteopenie und 44% eine Osteoporose 	Es stellten Osteopenie, erhöhte Knochenmarker und eine Fraktur in der Anamnese (>40. LJ) ein erhöhtes Risiko für eine Fraktur in den folgenden 10 Jahren dar.
Tuppurainen M., 1995	<i>Risks of perimenopausal fractures--a prospective population-based study.</i>	Longitudinal über 2,4 Jahre 3140 Frauen 53,4 (±2,8) Jahre	DXA-Messung baseline	<ul style="list-style-type: none"> 5,6% der Frauen erlitten eine Fraktur im Studienzeitraum 169 Frakturen traten ohne adäquatem Trauma auf 157 Frakturen traten nach Hochrasanztrauma auf KD an der LWS lag bei Frauen mit Fraktur sign. niedriger (5,6%) vorangegangene Fraktur in der Anamnese erhöhte das Frakturrisiko 2,8-fach höherer Alkoholkonsum erhöhte das Risiko für Frakturen HRT-Einnahme zeigte sich protektiv für Frakturen 	Eine Fraktur in der Eigenanamnese, eine niedrige Ausgangsknochendichte und höherer Alkoholkonsum erhöhten das Risiko für perimenopausale Frakturen. HRT war protektiv für Frakturen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Beobachtungs-Studie wurden 50 gesunde prä-, peri- und postmenopausale Frauen (initial 33-57 Jahre) prospektiv über neun Jahre untersucht.

Die Teilnehmerinnen wurden zu sieben Studienzeitpunkten untersucht, hierbei wurde eine Risikofaktor-orientierte Anamnese erhoben, und Hormonwerte sowie Knochenstoffwechselmarker in Blut und Urin bestimmt. Zu vier Studienzeitpunkten (0, 2, 6 und 9 Jahre) wurde die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule mittels quantitativer Computertomographie (QCT) gemessen.

Es konnte ein signifikant höherer Knochendichteverlust bei Frauen in der Phase der menopausalen Transition gesehen werden, diese Teilnehmerinnen verloren im Mittel 28,9% an trabekulärer Knochendichte. Im Vergleich hierzu verloren die bereits initial postmenopausalen Frauen im Studienzeitraum durchschnittlich 21,5%. Den geringsten Knochendichteverlust zeigten prämenopausale Teilnehmerinnen (-4,4%).

In der Perimenopause konnte eine Korrelation von akzeleriertem Knochendichteverlust mit erhöhten Gonadotropinwerten FSH und LH gesehen werden. Nur bei postmenopausalen Frauen war erhöhter Knochendichteverlust mit erniedrigten Estradiol-Werten assoziiert.

In der Postmenopause wurden signifikant höhere Knochenstoffwechselmarker (OC, BAP, CTX) gegenüber prä- und perimenopausalen Frauen gemessen. Der Anstieg der Marker über den Studienzeitraum zeigte sich in der Phase der menopausalen Transition am höchsten, jedoch war kein Markeranstieg prospektiv prädiktiv für perimenopausalen Knochendichteverlust.

Risikofaktoren für eine erniedrigte Knochendichte im vorgestellten Kollektiv waren ein erniedrigtes Körpergewicht unter 57 kg, ein BMI kleiner 20 kg/m², sowie eine positive Familienanamnese für Osteoporose. Hinweis gebend für eine erniedrigte Knochendichte waren auch die langjährige Einnahme von Laxantien und Vitamin D3 Mangelversorgung. Besonders eine individuell erhöhte Anzahl von Risikofaktoren (> 2,7 RF) zeigte sich mit einem erhöhten Risiko für erniedrigte Knochendichte assoziiert, sodass Risiko-Assessments zur Abschätzung eines Osteoporose-Risikos sinnvoll erscheinen.

Im untersuchten Kollektiv wurden sieben pathologische Wirbelkörper-Sinterungsfrakturen diagnostiziert, dazu acht Frakturen nach adäquatem Trauma über dem 50. Lebensjahr und zwei pathologische Frakturen ohne adäquates Trauma. Die Frakturinzidenz im peri- und postmenopausalen Kollektiv betrug jeweils das Dreifache (35,5% und 36,4%) der prämenopausalen Gruppe (12,5%). Der Knochendichteverlust bei Teilnehmerinnen mit Fraktur war nicht signifikant erhöht. Bei perimenopausalen Teilnehmerinnen mit Fraktur lag eine mittlere Knochendichte im Osteopenie-Bereich (96,3 mg/ccm) vor. Bei postmenopausalen Frauen lag die Knochendichte bei Damen mit Fraktur messtechnisch im Bereich einer Osteoporose (69,1 mg/ccm) und war signifikant erniedrigt gegenüber postmenopausalen Frauen ohne Fraktur (96,1 mg/ccm; $p=0,01$). Die hohe Zahl von Frakturen ($n= 17$) in diesem Kollektiv von 50 Frauen unter 65 Jahren zeigt die Bedeutung von perimenopausalem raschen trabekulären Knochendichteverlust.

Zur Risikostratifizierung für Osteoporose oder erhöhten Knochendichteverlust ist die Kombination von Knochendichtemessungen, standardisierten Risiko-Fragebögen mit genauer Anamneseerhebung, sowie individuelle Hormon- und Knochenstoffwechselmarker-Bestimmung sinnvoll. Die Ergebnisse dieses relativ kleinen Studienkollektivs von 50 Frauen werden derzeit in einer größeren Studie weiter überprüft.

6. Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
abs	absolut
BAP	knochenspezifische alkalische Phosphatase
BMI	Body mass index
BSP	Bone-sialo-Protein
ccm	Kubikzentimeter
CTX	c-terminales Telozeptid cross linked Kollagen Typ I
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
Diff	Differenz
DPD	Desoxydyridinolin
E2	17 β -Östradiol
EE	Ethinylestradiol
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
g	Gramm
GnRH	Gonadotropin releasing Hormon
HE	Hysterektomie
HPT	Hyperparathyreoidismus
HRT	Hormonersatztherapie
KD	Knochendichte
KDV	Knochendichteverlust
kg	Kilogramm
klin	klinisch
kort	kortikal
l	Liter
LH	Luteinisierendes Hormon
m	Meter
Max	Maximum
mg	Milligramm
Min	Minimum
MW	Mittelwert

6. Abkürzungsverzeichnis

n.s.	nicht signifikant
peri	perimenopausal
Pkt	Punkt
post	postmenopausal
prä	prämenopausal
PYD	Pyridinolin
QCT	Quantitative Computertomographie
rad	radiologisch
rel	relativ
RF	Risikofaktor
SD	Standartabweichung
Tab	Tabelle
TNF	Tumornekrosefaktor
trab	trabekulär
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
Vit	Vitamin
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WK	Wirbelkörper
ZP	Zeitpunkt

7. Literaturverzeichnis

- Ahlborg HG, Johnell O, Nilsson BE, Jeppsson S, Rannevik G, Karlsson MK (2001). "Bone loss in relation to menopause: a prospective study during 16 years." Bone 28(3): 327-31.
- Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD (2003). "Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study." Bone 32(1): 78-85.
- Bainbridge KE, Sowers M, Lin X, Harlow SD (2004). "Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women." Osteoporos Int. 15(6): 439-446.
- Bainbridge KE, Sowers MF, Crutchfield M, Lin X, Jannausch M, Harlow SD (2002). "Natural history of bone loss over 6 years among premenopausal and early postmenopausal women." Am J Epidemiology 156(5): 410-417.
- Bätge, B., Renz-Polster H (2004). Osteoporose. Basislehrbuch Innere Medizin. K. S. Renz-Polster H, Braun J. München, Urban & Fischer: 765-768.
- Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, Johnell O (2001). "An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women." Osteoporos Int. 12(7): 519-528.
- Bono CM and Einhorn TA (2003). "Overview of osteoporosis: pathophysiology and determinants of bone strength." Eur Spine J. 12(Suppl 2): 90-96.
- Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. (1996). "Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover." Endocr Rev. 17(4): 333-368.
- Chapurlat RD, Gamero P, Sornay-Rendu E, Arlot ME, Claustrat B, Delmas PD. (2000). "Longitudinal study of bone loss in pre- and perimenopausal women: evidence for bone loss in perimenopausal women." Osteoporos Int. 11(6): 493-498.
- Christiansen C, Riis BJ, Rødbro P (1987). "Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women." Lancet. 1(8542): 1105-1108.
- Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B (1998). "Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." N Engl J Med. 339(11): 733-738.
- De Leo V, Ditto A, la Marca A, Lanzetta D, Massafra C, Morgante G (2000). "Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in peri- and postmenopausal women." Calcif Tissue Int. 66(4): 263-267.
- Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J; Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (2000). "The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis." Osteoporos Int. 11(Suppl 6): 2-17.
- Dören M (1999). "An assessment of hormone replacement therapy to prevent postmenopausal osteoporosis." Osteoporos Int. 9 (Suppl 2): 53-61.
- DVO-Leitlinie (2006). Zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr, Dachverband Osteologie e.V.
- Ebeling PR, Atley LM, Guthrie JR, Burger HG, Dennerstein L, Hopper JL, Wark JD (1996). "Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition." J Clin Endocrinol Metab. 81(9): 3366-3371.
- Felsenberg D, Boonen S (2005). "The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management." Chlin. Ther. 27(1): 1-11.

- Fulton JP (1999). "New guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation." Med Health R I. 82(3): 110-111.
- Gambacciani M, Cappagli B, Lazzarini V, Ciaponi M, Fruzzetti F, Genazzani AR (2006). "Longitudinal evaluation of perimenopausal bone loss: effects of different low dose oral contraceptive preparations on bone mineral density." Maturitas 54(2): 176-180.
- Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD (2007). "Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study." Bone 40(3): 716-722.
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD (2000). "Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study." J Bone Miner Res. 15(8): 1526-1536.
- Götte S, Dittmar K (2001). "Epidemiologie und Kosten der Osteoporose." Orthopäde 30(7): 402-404.
- Guglielmi G, Giannatempo GM, Blunt BA, Grampp S, Glüer CC (1995). "Spinal bone mineral density by quantitative CT in a normal Italian population." European Radiology 8(5): 269-275.
- Guthrie JR, Ebeling PR, Hopper JL, Barrett-Connor E, Dennerstein L, Dudley EC, Burger HG, Wark JD (1998). "A prospective study of bone loss in menopausal Australian-born women." Osteoporos Int. 8(3): 282-290.
- Guthrie JR, Leher P, Dennerstein L, Burger HG, Ebeling PR, Wark JD (2004). "The relative effect of endogenous estradiol and androgens on menopausal bone loss: a longitudinal study." Osteoporos Int. 15(11): 881-886.
- Hadji P (2003). "Möglichkeiten und Grenzen der quantitativen Ultrasonometrie in der klinischen Praxis." Dtsch Med Wochenschr. 128(17): 951-953.
- Heuck AF, Block J, Glueer CC, Steiger P, Genant HK (1989). "Mild versus definite osteoporosis: comparison of bone densitometry techniques using different statistical models." J Bone Miner Res. 4(6): 891-900.
- Ho SC, Chen YM, Woo JL (2005). "Educational level and osteoporosis risk in postmenopausal Chinese women." Am J Epidemiol. 161(7): 680-690.
- Holm K, Dan A, Wilbur J, Li S, Walker J (2002). "A longitudinal study of bone density in midlife women." Health Care Women Int 23(6-7): 678-691.
- Huopio J, Kröger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E (2000). "Risk factors for perimenopausal fractures: a prospective study." Osteoporos Int. 11(3): 219-27.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2005). "Smoking and fracture risk: a meta-analysis." Osteoporos Int. 16(2): 155-162.
- Keen RW, Hart DJ, Arden NK, Doyle DV, Spector TD (1999). "Family history of appendicular fracture and risk of osteoporosis: a population-based study." Osteoporos Int. 10(2): 161-166.
- Kemmler W, Engelke K, Weineck J, Hensen J, Kalender WA (2006). "The Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study: a controlled exercise trial in early postmenopausal women with low bone density-first-year results." Arch Phys Med Rehabil. 84(5): 673-682.
- Khosla S, Riggs BL, Robb RA, Camp JJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Rouleau PA, Melton LJ 3rd (2005). "Relationship of volumetric bone density and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in women." J Clin Endocrinol Metab. 90(9): 5096-5103.
- Komukai S, Ohta H, Makita K, Yanamoto S, Takamatsu K, Okano H, Yajima M, Nozawa S (2003). "One year spinal bone change in pre- and perimenopausal Japanese women." Horm Res. 2003 59(2): 79-84.

- Kröger H, Tuppurainen M, Honkanen R, Alhava E, Saarikoski S (1994). "Bone mineral density and risk factors for osteoporosis--a population-based study of 1600 perimenopausal women." Calcif Tissue Int. 55(1): 1-7.
- Lane NE (2006). "Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis." American Journal of Obstetrics & Gynecology 194(Suppl 2): 3-11.
- Löfman O, Magnusson P, Toss G, Larsson L (2005). "Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study." Clin Chim Acta. 356(1-2): 67-75.
- Manolagas SC, Jilka RL (1995). "Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis." N Engl J Med. 323(5): 305-311.
- Mazzuoli G, Acca M, Pisani D, Diacinti D, Scarda A, Scarnecchia L, Pacitti MT, D'Erasmus E, Minisola S, Bianchi G, Manfredi G (2000). "Annual skeletal balance and metabolic bone marker changes in healthy early postmenopausal women: results of a prospective study." Bone. 26(4): 381-386.
- Melton LJ 3rd, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL (1997). "Relationship of bone turnover to bone density and fractures." J Bone Miner Res. 12(7): 1083-1091.
- Midtby M, Magnus JH, Joakimsen RM (2001). "The Tromsø Study: a population-based study on the variation in bone formation markers with age, gender, anthropometry and season in both men and women." Osteoporos Int. 12(10): 835-843.
- Morgante G, La Marca A, Ditto A, Musacchio MC, Cavicchioli C, Lanzetta D, Petraglia F, De Leo V (2001). "Comparison of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in different groups of climacteric women." Gynecol Endocrinol. 15(6): 466-471.
- NIH Consensus Conference (2001). "NIH Consensus Conference Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy." JAMA. 285(6): 785-795.
- Pacifici R, Rupich R, Griffin M, Chines A, Susman N, Avioli LV (1990). "Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis." J Clin Endocrinol Metab 70(3): 705-710.
- Perrien DS, Achenbach SJ, Bledsoe SE, Walser B, Suva LJ, Khosla S, Gaddy D (2006). "Bone turnover across the menopause transition: correlations with inhibins and follicle-stimulating hormone." J Clin Endocrinol Metab. 91(5): 1848-1854.
- Pouillès JM, Trémollières FA, Ribot C (2006). "Osteoporosis in otherwise healthy perimenopausal and early postmenopausal women: physical and biochemical characteristics." Osteoporos Int. 17(2): 193-200.
- Prevrhal S, Genant HK (1999). "[Quantitative computer tomography]." Radiologe. 39(3): 194-202.
- Prior JC (1998). "Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition." Endocr Rev. 19(4): 397-428.
- Prior JC (2007). "FSH and bone-important physiology or not?" Trends in Molecular Medicine 13(1): 1-3.
- Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R (2000). "Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study." JBMR 15(10): 1965-1973.
- Rizzoli R, Bonjour JP (1997). "Hormones and bones." Lancet. 349 (Suppl 1): 120-123.
- Ross PD, Knowlton W (1998). "Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers." J Bone Miner Res. 13(2): 297-302.
- Seibel MJ (2005). "Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability." Clin Biochem Rev. 26(4): 97-122.
- Seifert-Klauss V, Laakmann J, Rattenhuber J, Höss C, Luppä P, Kiechle M (2005). "Bone metabolism, bone density and estrogen levels in perimenopause: a prospective 2-year-study." Zentralbl Gynakol. 127(3): 132-139.

- Seifert-Klauss V, Link T, Heumann C, Luppä P, Haseitl M, Laakmann J, Rattenhuber J, Kiechle M (2006). "Influence of pattern of menopausal transition on the amount of trabecular bone loss. Results from a 6-year prospective longitudinal study." Maturitas 55(4): 317-324.
- Seifert-Klauss V, Mueller JE, Luppä P, Probst R, Wilker J, Höss C, Treumann T, Kastner C, Ulm K (2002). "Bone metabolism during the perimenopausal transition: a prospective study." Maturitas 41(1): 23-33.
- Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM (2001). "Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment." JAMA 286(22): 2815-2822.
- Sirola J, Kröger H, Honkanen R, Jurvelin JS, Sandini L, Tuppurainen MT, Saarikoski S; OSTPRE Study Group (2003). "Factors affecting bone loss around menopause in women without HRT: a prospective study." Maturitas 45(3): 159-167.
- Slemenda C, Longcope C, Peacock M, Hui S, Johnston CC (1996). "Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women." J Clin Invest. 97(1): 14-21.
- Smeets-Goevaers CG, Lesusink GL, Papapoulos SE, Maartens LW, Keyzer JJ, Weerdenburg JP, Beijers LM, Zwinderman AH, Knottnerus JA, Pols HA, Pop VJ (1998). "The prevalence of low bone mineral density in Dutch perimenopausal women: the Eindhoven perimenopausal osteoporosis study." Osteoporos Int. 8(5): 404-409.
- Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD (2005). "Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study." J Bone Miner Res. 20(10): 1813-1819.
- Sowers M, Crutchfield M, Bandekar R, Randolph JF, Shapiro B, Schork MA, Jannausch M (1998). "Bone mineral density and its change in pre- and perimenopausal white women: the Michigan bone health study." J Bone Miner Res. 13(7): 1134-1140.
- Sowers MR, Finkelstein JS, Ettinger B, Bondarenko I, Neer RM, Cauley JA, Sherman S, Greendale GA; Study of Women's Health Across the Nation (2003). "The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in pre- and perimenopausal women of four ethnic groups: SWAN." Osteoporos Int. 14(1): 44-52.
- Sowers MR, Jannausch M, McConnell D, Little R, Greendale GA, Finkelstein JS, Neer RM, Johnston J, Ettinger B (2006). "Hormone predictors of bone mineral density changes during the menopausal transition." J Clin Endocrinol Metab. 91(4): 1261-1267.
- Sun L, Peng Y, Sharrow AC, Iqbal J, Zhang Z, Papachristou DJ, Zaidi S, Zhu LL, Yaroslavskiy BB, Zhou H, Zallone A, Sairam MR, Kumar TR, Bo W, Braun J, Cardoso-Landa L, Schaffler MB, Moonga BS, Blair HC, Zaidi M (2006). "FSH directly regulates bone mass." Cell 125(2): 247-260.
- Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW, Noble BS (1997). "The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone." J Clin Endocrinol Metab. 82(9): 3128-3135.
- Tuppurainen M, Kröger H, Honkanen R, Puntila E, Huopio J, Saarikoski S, Alhava E (1995). "Risks of perimenopausal fractures--a prospective population-based study." Acta Obstet Gynecol Scand. 74(8): 624-8.
- Vainionpää A, Korpelainen R, Leppäluoto J, Jämsä T (2005). "Effects of high-impact exercise on bone mineral density: a randomized controlled trial in premenopausal women." Osteoporos Int. 16(2): 191-197.
- Waugh EJ, Lam MA, Hawker GA, McGowan J, Papaioannou A, Cheung AM, Hodsmann AB, Leslie WD, Siminoski K, Jamal SA (2008). "Risk factors for low bone mass in healthy

40-60 year old women: A systematic review of the literature." Osteoporos Int. Epub ahead of print.

8. Anhang

8.1. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Sabine Fillenberg
Anschrift: Fromundstr. 20
81547 München
Geburtsdatum: 28.12.1981
Geburtsort: Amberg
Familienstand: ledig

Beruflicher Werdegang

seit 07/08 Assistenzärztin in der Frauenklinik und Poliklinik, Klinikum Rechts der Isar, München (Direktorin: Frau Prof. Dr. med. M. Kiechle)
04/08 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note 1,5
10/03 - 04/08 Studium der Humanmedizin, Technische Universität München
08/03 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note: 2,6
10/01 - 08/03 Studium der Humanmedizin, Ludwig-Maximilian-Universität München
06/01 Allgemeine Hochschulreife (Abitur), Note: 1,3
09/92 - 06/01 Max-Reger-Gymnasium, Amberg
09/88 - 07/92 Luitpold-Grundschule, Amberg

Praktisches Jahr

04/07 - 07/07 Gynäkologie, Klinikum Rechts der Isar, München
12/06 - 04/07 Innere Medizin, Cornell University, New York, USA
08/06 - 12/06 Chirurgie, Städtisches Krankenhaus Bogenhausen

Vorträge, Poster

04/09 8th European Congress on Menopause (EMAS 2009), London
Posterpräsentation
09/08 57. Kongress der DGGG, Hamburg
Posterpräsentation
09/06 56. Kongress der DGGG, Berlin
Posterpräsentation
05/06 6. Bayerischer Gynäkologentag der BGGF, Miesbach
Vortrag

8.2. Danksagung

Besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit, sowie die konstruktive, motivierende Betreuung über alle Schritte der Promotion. Ihre kompetenten Ratschläge und herzliche Unterstützung schätze ich ganz besonders.

Ein herzlicher Dank geht auch an meine Betreuerin Frau Dr. med. Judith Rattenhuber und meine Mitdotorandin Frau Michaela Haseitl, die mich besonders bei der Datenerhebung sowie den statistischen Auswertungen unterstützt und begleitet haben.

Vielen Dank auch an die Schwestern und Sprechstundenhilfen der Poliklinik, die uns bei der Organisation und Durchführung der Untersuchungen immer hilfsbereit zur Seite standen.

Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Klinischen Chemie und Radiologie für die zuverlässige Zusammenarbeit bedanken.

Natürlich gilt es auch den Teilnehmerinnen der Studie recht herzlich für ihr Engagement über 9 Jahre zu danken.

Nicht zuletzt ein besonderes Dankeschön an meine Familie und Sebastian.