

Lehrstuhl und Poliklinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin  
des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München

(Ehem. Direktor: Univ.-Prof. Dr. D. Jeschke, i.R.)

## **Einfluss von Ausdauersport und oralen Kontrazeptiva auf Knochenmasse, -dichte und -festigkeit**

Christel Nguedia

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

Vorsitzender:  
Prüfer der Dissertation:

Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

1. Univ.-Prof. Dr. D. Jeschke (i.R.)
2. Univ.-Prof. Dr. M. Halle

Die Dissertation wurde am 27.10.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.01.2009 angenommen.



# INHALTSVERZEICHNIS

	<b>Seite</b>
<b>I. Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>II Orale Kontrazeption</b>	<b>6</b>
II. 1 Geschichtlicher Überblick	
II. 2 Arten	
II. 3 Kontraindikationen	
II. 4 Nebenwirkungen	
<b>III Effekt des Sports auf die Physiologie der Frau</b>	<b>9</b>
<b>IV Osteoporose</b>	<b>10</b>
IV. 1 Definition, Epidemiologie	
IV. 2 Risikofaktoren	
IV. 3 Diagnostik	
<b>V Biomechanik des Knochens</b>	<b>14</b>
V. 1 Allgemeines	
V. 2 Bestandteile des Knochens	
V. 3 Histologie	

- V. 4 Modeling
- V. 5 Remodeling
- V. 6 Schwellentheorie nach Frost

**VI Fragestellungen** **19**

**VII Probandinnen und Methoden** **20**

- VII. 1 Probandinnen
- VII. 2 Telefonscreening
- VII. 3 Ein- und Ausschlusskriterien
- VII. 4 Klinische Untersuchung
- VII. 5 Trainingsanamnese
- VII. 6 Humorale Untersuchungen
- VII. 7 Anthropometrie
- VII. 8 Gesamtkörperfettmessung
- VII. 9 DXA-Messung
- VII. 10 pQCT
- VII. 11 Auswertung und Statistik

**VIII Ergebnisse** **29**

- VIII. 1 Anthropometrie, gynäkologische und Trainingsanamnese
- VIII. 2 Klinisch chemische Befunde
- VIII. 3 Knochenmasse
- VIII. 4 pQCT-Messungen

**IX Diskussion 44**

IX.1. Probanden und Untersuchungsmethoden

IX.2. Ergebnisse

**X Zusammenfassung 61**

**XI Literaturverzeichnis 63**

**XII Zusammenstellung der verwendeten Abkürzungen und Bezeichnungen 78**

**Danksagung**

# **Einfluss von Ausdauersport und oralen Kontrazeptiva auf Knochenmasse, -dichte und -festigkeit**

## **I. Einleitung**

Über 50% der Frauen ab der Menarche bis etwa zum 3. Lebensjahrzehnt setzen hormonelle Kontrazeptiva zur Schwangerschaftsverhütung ein. Sie unterdrücken damit ihre eigene Hormonproduktion, was sich auf den Knochenstoffwechsel und die physiologische Entwicklung der maximalen Knochenmasse, die in diesem Alter ihren Höhepunkt erreicht, auswirken kann. Eine vorzeitige Osteoporose/ Osteopenie mit erhöhtem Frakturrisiko im späteren Leben kann daraus resultieren <sup>106</sup>. Eine effektive Strategie, um die Knochengesundheit zu fördern, ist bei jungen Frauen körperliches Training <sup>19</sup>. In früheren Untersuchungen wurde jedoch festgestellt, dass nur 3-5% der 18- bis 29-jährigen an einem moderaten Training teilnehmen <sup>19,27,39</sup>. Ein Trainingsprogramm sowohl bei Jugendlichen als auch nach dem 30. Lebensjahr hat einen generell positiven Effekt auf den Knochenstoffwechsel. Das Zeitfenster, in dem diese Einflüsse ihr Maximum erreichen, liegt wahrscheinlich im jungen Erwachsenenalter <sup>27</sup>. Eine Untersuchung von Cooper <sup>27</sup> zeigt eine Zunahme der Knochenmasse von maximal 5% an allen Extremitäten.

Bei Leistungssportlerinnen fällt die eigene Hormonproduktion durch systematisches und überdurchschnittlich umfangreiches Ausdauertraining ab <sup>52</sup>. Ein trainingsbedingter Östrogenmangel kann die Ursache für Oligo- oder Amenorrhöen wie auch für eine erhöhte Inzidenz von Knochendichteverlusten oder Ermüdungsfrakturen sein <sup>16,18,25,35,119</sup>. Zur Prävention sind Östrogen-Gestagen-Kombinationen in Form von oralen Kontrazeptiva (OC) Mittel der ersten Wahl <sup>18,26</sup>. Mit den früher angewendeten, hoch dosierten oralen Kontrazeptiva konnte man einen Stabilisierungseffekt auf den Knochenstoffwechsel erreichen <sup>70,100</sup>. Das Frakturrisiko wurde durch OC mit hoher Dosierung von Östrogen und Progesteron gesenkt <sup>28</sup>. Neue Publikationen über aktuell genutzte niedrig dosierte Präparate stellen dieses Ergebnis in Frage <sup>22,111,129,158,172</sup>.

In dieser Querschnittstudie sollte untersucht werden, welchen Einfluss ein langjähriges Ausdauertraining im Vergleich und in Kombination mit einer langjährigen Einnahme niedrig dosierter OC auf die Knochenmasse, -dichte und -festigkeit ausübt.

## **II. Orale Kontrazeption**

### **II.1 Geschichtlicher Überblick**

Die Entwicklung der Ovulationshemmer ist mit den Namen Pincus, Rock und Garcia verbunden, die das Konzept der hormonalen Kontrazeption entwickelten und 1958 die ersten klinischen Untersuchungen zum Wirksamkeitsnachweis durchführten. Seit 1961 waren orale Kontrazeptiva mit Östrogendosen bis zu 150µg und Progesterondosis um 250µg auf dem Arzneimittelmarkt. Im Laufe der Jahre wurden die hormonellen Kontrazeptiva durch Reduktion der Östrogendosis, Entwicklung neuerer wirksamerer Gestagene und die Modifikation der Zusammensetzung wesentlich verändert <sup>118</sup>.

Die hormonale Kontrazeption beruht auf der pharmakologischen Wirkung oral zugeführter synthetischer Östrogene und Gestagene. Das Wirkprinzip ist dabei die Hemmung der Ovulation, die im Wesentlichen auf die Gestagenkomponente zurückzuführen ist. Die Östrogenkomponente ist entscheidend für die Zykluskontrolle. Die oral wirksamen Sexualsteroiden führen über eine negative Rückkoppelung auf hypothalamischer und hypophysärer Ebene zu einer Suppression der Ausschüttung von FSH und LH aus dem Hypophysenvorderlappen <sup>157</sup>.

Durch die Unterdrückung der Gonadotropinausschüttung kommt es zu einer ovariellen Funktionsruhe; Follikelreifung, Ovulation, Corpus-luteum-Bildung bleiben aus. Am Endometrium bewirken die Ovulationshemmer eine Atrophie mit dezidualer Stromareaktion. Im Cervix uteri wird die Viskosität des Zervixschleims erhöht, damit den Spermien die Aszension ins Cavum uteri erschwert bis unmöglich gemacht. Letztlich wird die Tubenmobilität und die Sekretion der Tubenschleimhaut für eine Konzeption ungünstig beeinflusst <sup>118</sup>.

Als Östrogenkomponente enthalten alle modernen Ovulationshemmer Äthinylöstradiol, wobei die Menge zwischen 20 und 50 µg variieren kann. Bei den oral wirksamen Gestagenen handelt es sich entweder um Derivate des 19-Nortestosteron oder um Abkömmlinge vom 17 α-Hydroxyprogesterandrogenen <sup>157</sup>.

## II.2. Arten

Man unterscheidet Einphasenpräparate, abgestufte Einphasenpräparate, Zweiphasen- und Dreistufenpräparate.

- Monophasische Kombinationspräparate

Die gleichbleibende Kombination und konstante Dosis von Äthinylöstradiol und Gestagen wird über 21 Tage (vom 5.-25. Zyklustag) verabreicht. Vom 2.-4. Tag nach der letzten Tabletteneinnahme kommt es zu einer regelartigen Abbruchblutung, die dann als 1. Zyklustag definiert wird. Aufgrund der negativen Rückkoppelung wirken die Östrogen-Gestagen-Kombinationen antigonadotrop<sup>177</sup>.

- Stufenpräparate

Bei den Zweistufenpräparaten bleibt die Östrogendosis während 21 Tagen konstant. Zur Erhöhung der kontrazeptiven Sicherheit enthalten die Präparate während der ersten 10-11 Tage eine Dosis des Gestagens, die gerade der Ovulationshemmdosis entspricht. In der 2. Phase von 10 Tagen wird die Gestagendosis verdoppelt.

Niedrigdosierte Dreistufenpräparate wurden mit der Vorstellung entwickelt, den normalen Zyklusverlauf nachzuahmen. Gleichzeitig war es das Ziel, eine bessere Zykluskontrolle zu erreichen, d.h. die Inzidenz von Durchbruchblutungen zu vermindern<sup>177</sup>.

- Sequenzpräparate

Es handelt sich um Präparate, die in den ersten 7 Zyklustagen lediglich Äthinylöstradiol enthalten und danach vom 8.-22. Zyklustagen eine Östrogen-Progestagen-Kombination. Durch die Erhöhung der Äthinylöstradioldosis kann man einen besseren Aufbau des Endometriums erreichen<sup>151</sup>.

- Minipille

Es handelt sich um ein niedrigdosiertes Gestagen wie Lynestrenol, Norgestrel oder Norethisteron. Die Präparate werden kontinuierlich, ohne Unterbrechung eingenommen. Häufig kommt es zu nicht akzeptablen Zyklusstörungen mit unregelmäßig langanhaltenden Blutungen oder längeren amenorrhöischen Phasen. Aus diesen Gründen hat sich die Minipille nicht bewährt. Sie wird nur noch selten eingesetzt, z.B. in der postpartalen Phase

<sup>151</sup>.



### II.3. Kontraindikationen

Kontraindikationen sind:

thromboembolische Erkrankungen,	Migräne,
stark ausgeprägte Varikosis,	Porphyrie,
schwere Leberschäden,	Hyperpigmentierung,
Leberzellfunktionsstörung,	
hormonabhängige maligne Tumoren.	

Die OC müssen bei Beinvenenthrombose, pektanginöse Beschwerden, Gallenblasenkolik, migräneartigen Kopfschmerzen sofort abgesetzt werden <sup>118</sup>.

### II.4. Nebenwirkungen

- Subjektive Nebenwirkungen

Während der ersten drei Monate treten insbesondere Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Spannungsgefühl (Brüste), Libidoveränderungen, Übelkeit (leichte Form), Stimmungsschwankungen, Ödeme, Gewichtszunahme auf. Mit der Dauereinnahme können diese Nebenwirkungen an Bedeutung verlieren <sup>177</sup>.

- Objektive Nebenwirkungen

In den ersten drei Zyklen können Blutungsstörungen in Form von länger anhaltende Schmierblutungen auftreten, die als Durchbruchblutungen zu verstehen sind.

Als seltene Komplikation bleibt in der Einnahmepause die Abbruchblutung -„silent menstruation“- aus <sup>177</sup>.

- Karzinomrisiko

Durch die orale Kontrazeption ist das Risiko, einen benignen Tumor der Brustdrüse zu erleiden, gering.

Eindeutig sind die Ergebnisse bezüglich des Ovarial- und Endometriumkarzinoms: ein protektiver Effekt ist gesichert.

Das Mammakarzinomrisiko wird unterschiedlich beurteilt.

Es gibt Hinweise auf eine Zunahme von dysplastischen Veränderungen an der Portio. Auch das carcinoma in situ weist ein leicht erhöhtes relatives Risiko auf. Das invasive Zervixkarzinom tritt in etwa gleich auf bei Frauen auf mit oder ohne OC <sup>183</sup>.

- Thromboembolische Erkrankungen

Etwa 8-10 Jahren nach Einführung der hormonelle Kontrazeptiva traten gehäuft oberflächliche und tiefe Beinvenenthrombose, thromboembolische Apoplexien und subarachnoidale Blutungen auf. Dies hing mit der Dosierung der OC zusammen. Seit der Einführung der niedrigdosierte OC handelt es sich um seltene Komplikationen<sup>93</sup>.

- Koronarerkrankungen

Diese Erkrankung hat eine multifaktorielle Ätiologie. Eine davon ist die Kombination einer längerer OC-Einnahme mit Rauchen<sup>159</sup>.

- Relevante Nebenwirkungen für Athletinnen

Die objektive Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Brustspannung, Wassereinlagerung, Übelkeit, eventuell Gewichtszunahme) sind ein Störfaktor für das Training.

Die Gewichtszunahme ist sehr problematisch vor allem bei Sportarten wie Turnen und Langstreckenlaufen. Aber jedes Individuum reagiert auf OC unter diesem Aspekt verschieden<sup>148</sup>.

- Vorteile der OC für die Athletinnen

Ein niedrigeres Risiko einer Eisenmangelanämie durch geringeren Menstrualblutverlust bei OC-Einnahme ist vorteilhaft. Ein wesentlicher Punkt ist die gezielte Kontrolle des Menstruationszyklus und dadurch bessere Planung von Reisen, Training und Wettkämpfen<sup>122</sup>.

### **III. Effekt des Sports auf die Physiologie der Frau**

Frauen tendieren in den letzten Dekaden dazu, mehr Sport zu treiben. Dies wird durch die Medien unterstützt. Als Vorteile sind besonders die positive Aspekte für die physische wie auch psychosoziale Gesundheit zu sehen. Aber Sport, betrieben auf Höchstleistungsniveau, birgt auch Risiken für die Frauen<sup>173</sup>.

Frauen reagieren auf Dystress durch Sport mit Veränderungen des Menstruationszyklus: Das Alter bei der Menarche kann verschoben sein; primäre, sekundäre Amenorrhoe und Oligomenorrhoe können auftreten. Die Prävalenz diese Störungen variiert je nach Sportart und Leistungsniveau<sup>167,187</sup>.

Ein wesentlicher Faktor ist dabei der Energiemehrverbrauch durch Muskelarbeit. Wird er nicht ausgeglichen, kann eine verminderte Gonadotropin-releasing-Hormon-Freisetzung (GnRH) die Folge sein, was u. U. zur Sterilität aber auch zur Störungen des Knochenstoffwechsels führt. Abnahme der BMD bei Oligo- und Amenorrhoe, mehr an der LWS als am Femur, sind bei Ausdauerläuferinnen bekannt <sup>76</sup>. Eine Erhöhung der Kalorienzufuhr kann die Menstruationsstörung reversibel gestalten und den Knochenstoffwechsel positiv stimulieren.

Besonders problematisch für den Knochenstatus, zeitlebens auch für Sportlerinnen, sind Beeinträchtigungen der Peak bone mass- Entwicklung. Sie unterliegt genetischen Faktoren <sup>43,66,67,68,88</sup>, dem hormonellen Status <sup>12,40,188</sup> und modifizierenden Variablen wie Körpergewicht, physische Aktivität <sup>5,23,115,174</sup>, Ernährungsqualität <sup>5,150</sup> wie -quantität. 40-50% des Gewinns der Skelettmasse in der Adoleszenz erfolgt durch Mineralstoffe (ca. 1000g) <sup>72,117,123,153,188,193</sup>. Der Einbau der Knochenmineralien vollzieht sich mit einer Geschwindigkeit von 240g/Jahr zwischen den 12. und 14. Lebensjahr, d.h. 650mg Mineralien und 250mg Calcium täglich. Das Timing der peak bone Vollendung ist knochenspezifisch: Am Hüftknochen wird sie in der späte Adoleszenz, an der LWS wie auch die total body bone mineral density um das 20. Lebensjahr erreicht <sup>112</sup>. Durch eine fatale Spirale aus Essstörungen, Amenorrhoe und Knochenstoffwechselstörung kann es zu dem Ergebnis kommen, dass Leistungssportlerinnen die maximale peak bone mass nicht erreichen und in die Menopause mit einer niedrigeren Knochenmasse eintreten <sup>69,121</sup>.

Bisherige Studien, die dem Einfluss von OC auf die Knochendichte insbesondere im LWS-Bereich nachgingen, wurden an Frauen zwischen 20.-40 Lebensjahr durchgeführt. Bei Einnahme niedrigdosierte OC wurde kein Verlust der Knochenmasse festgestellt <sup>65,140</sup>. Bei Amenorrhoe haben OC den Verlust gestoppt, aber keinen Gewinn erbracht <sup>80,87,162</sup>. Die meisten Studie erfolgten an Frauen, bei denen eine abgeschlossene peak bone mass-Entwicklung anzunehmen war <sup>65,140,170</sup>.

## **IV. Osteoporose**

### **IV.1. Definition, Epidemiologie**

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung charakterisiert durch Verminderung der Knochenmasse und Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit hierdurch reduzierter Festigkeit und erhöhter Frakturgefahr <sup>1,172</sup>. Es bedeutet, dass zu wenig

normales Knochengewebe vorhanden ist bei gleichzeitiger Störung der Trabekelstruktur. Es wird mehr Knochen ab- als aufgebaut. Nach einem Substanzverlust von circa vierzig Prozent ist die klinische Manifestations- bzw. Frakturgrenze erreicht. Die Definition der Osteoporose der WHO basiert auf dem messbaren Knochenmineralgehalt (unter Verwendung der DXA-Messung) und dem Mittelwert dieser maximalen Knochenmasse einer Population kaukasischer Frauen. Liegt der Knochenmineralgehalt der Wirbelsäule (L2 bis L4) und des proximalen Femurs, altersunabhängig, niedriger als -2,5 Standardabweichung (SD) von diesem Mittelwert, so spricht man von einer Osteoporose. Diese Standardabweichungen bezeichnen den so genannten T-Wert.

Osteoporose ist eine häufige Erkrankung, die aufgrund der demographischen Entwicklung immer mehr in der Vordergrund tritt. Allein in Deutschland sind etwa 6 Millionen, in der USA etwa 20 Millionen Menschen betroffen <sup>164</sup>. Daraus resultieren um eine Million Frakturen pro Jahr in der USA.

Nach der Menopause verlieren Frauen im Alter von 60 bis 80 Jahren am Oberschenkelhals 0,6%-2,1% Knochenmasse pro Jahr <sup>142,144,149,159,163</sup>. Das Frakturrisiko am Oberschenkelhals erhöht sich dadurch um das 13fache gegenüber der jüngeren Bevölkerung. Ein kleiner Anteil der Frauen (10%) verliert Knochenmasse an o.g. Knochen mit der doppelten Geschwindigkeit. Je höher die Knochenmasse, mit der Frauen in der Menopause eintreten, um so später wird die Frakturschwelle erreicht <sup>36</sup>.

Das kumulative Risiko für ein auf die verbleibende Lebenszeit bezogene Frakturrisiko beträgt für eine 50-jährige jeweils 16% für vertebrale und Femurfrakturen, 15% für Radiusfrakturen <sup>90</sup>. Rein statistisch ergibt sich hieraus für eine Frau in der frühen Menopause ein Gesamtrisiko von über 50%. Da sich diese statistischen Werte nicht auf die Gesamtbevölkerung gleich verteilen, hat eine Identifizierung der Patienten mit höchstem Risikofaktor Priorität <sup>95</sup>. Strategien zur Prävention der Osteoporose oder Therapie der Osteoporose sollten im günstigsten Fall früh einsetzen und über Jahre durchgehalten werden.

Die Osteoporose als Krankheit betrifft nicht nur das Skelett (Verlust der Knochenmasse- und -struktur, Frakturen), sondern auch die Muskulatur (Atrophie), das Nervensystem (mangelnde Koordination) und die Gelenke (schmerzbedingte Immobilisation) <sup>164</sup>.

## IV.2. Risikofaktoren

### -Anthropometrische Risikofaktoren

Dazu zählen das Alter und der damit verbundene Knochenmasseverlust, das Geschlecht, der Menopausestatus, die Körpergröße und das Körpergewicht beziehungsweise der Body-mass-Index<sup>30,46,47</sup>.

Die Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen im Alter von 50 bis 79 Jahren beträgt bei Frauen 7,7%, bei Männern 5,3%, von nichtvertebralen Frakturen bei Frauen 12,7%, bei Männern um 1,4%. Der Grund für die statistischen Unterschiede sind die geschlechtsabhängige niedrigere Muskel- und Knochenmasse, das Klimakterium mit Hypogonadismus sowie die längere Lebenserwartung der Frau<sup>164</sup>.

Insbesondere untergewichtige (Mangel oder Fehlernährung) postmenopausale (Hypogonadismus) Frauen weisen ein deutlich höheres Osteoporoserisiko auf als normal- oder übergewichtige Frauen gleichen Alters.

Geringere Muskel- und Fettmasse (Unter- oder Fehlernährung), herabgesetzte motorische Fähigkeiten (neurologische Erkrankungen, Gehbehinderung), verminderte Vigilanz (Schlafmittelabusus), verminderte neurologische Koordination (Gleichgewichtsstörung, Gehhilfe), Visuseinschränkungen (schlecht angepasste Brille) und Stolperfallen sind Schwierigkeiten, die alte Menschen bewältigen müssen, um das Risiko einer Fraktur zu verhindern<sup>75,182</sup>.

### -Anamnestische Faktoren

Mit einer vollständigen und genauen Anamnese kann man das Risikoprofil abschätzen. Die Fragen beziehen sich auf familiäre und eigene Frakturereignisse, Lebensstil, hormonellen Status, iatrogene Einflüsse (Glukokortikoide) und bestehende bzw. durchgemachte Erkrankungen. Am Lebensstil interessiert besonders Sport, Ernährung (Diät, Calciumzufuhr), Rauchen und Alkoholkonsum<sup>101</sup>.

Eine postmenopausale Frau, deren Mutter eine proximale Femurfraktur erlitt, hat ein zweifach höheres Risiko für eine derartige Fraktur als eine familiär unbelastete Frau gleichen Alters und mit gleicher Knochendichte<sup>30,38</sup>. Angaben zu Frakturen nach dem 45. Lebensjahr ohne adäquates Trauma sind besonders wichtig.

Bewegungsmangel wirkt sich vor allem über die neuronale und muskuläre Minderutilisation negativ auf die Knochendichte und –qualität aus. Calciummangel in der Ernährung führt zu einer chronisch negativen Calciumbilanz, die durch Mobilisation von Calcium aus dem Knochen kompensiert wird. Fehlende Sonnenexposition führt zum Vitamine D-Mangel, dadurch zum negativen Knochenstoffwechselmetabolismus<sup>14</sup>.

Rauchen und Alkohol scheinen ebenfalls mit einem leicht erhöhten Frakturrisiko assoziiert zu sein <sup>138,139</sup>.

-Hormoneller Status, Medikation und Vorerkrankungen

Eine ausreichende Versorgung mit Sexualhormonen ist für den Erhalt einer ausreichenden Knochen- und Muskelmasse unentbehrlich <sup>6</sup>. Eine späte Menarche, eine Menopause vor dem 45. Lebensjahr, längerfristige Östrogenmangelzustände (Oligo-/Amenorrhoe) oder sonstige Zeichen eines nicht behandelten Hypogonadismus sprechen für ein Osteopenie- oder Osteoporoserisiko.

Ein lang bestehender primärer Hyperparathyroidismus führt durch chronische Calciummobilisation zur Osteopenie <sup>166</sup>. Eine manifeste oder unbehandelte Hyperthyreose (autonomes Adenom, M. Basedow) kann ebenfalls zur Osteoporose führen <sup>169</sup>.

Iatrogene oder endogene Cortisonexzesse können Ursache osteoporotische Frakturen sein. Der Verlauf bis zur Fraktur ist meistens kurz. Entzündliche Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn), Malabsorptionssyndrom (Sprue, Zustand nach Gastrektomie), multiple Myelome und osteotrop metastasierende Malignome sind mit einem erheblichen Osteoporoserisiko verbunden <sup>99,160,185</sup>.

### **IV.3. Diagnostik**

Zur Diagnostik einer Osteopenie/ Osteoporose haben sich in der letzten Jahrzehnten verschiedene Knochendichtemeßverfahren etabliert.

DXA (Dual energy X-ray absorptiometry): Standard sind die Messungen der LWS (Lendenwirbelsäule) und des proximalen Femur. Ein Knochen wird als osteoporotisch eingeordnet, wenn der Meßwert mindestens 2,5 SD (Standardabweichung) unterhalb des Mittelwertes einer gesunden, jungen Normalpopulation liegt (T-Score). Ein osteopenischer Knochen wird über einen DXA-Meßwert von -1,0 bis -2,5 SD definiert. Alle Meßwerte über -1,0 SD werden demzufolge als normal eingeordnet. Das T-Score-System mit diesen Grenzwerten gilt nur für die DXA-Untersuchung der LWS und des proximalen Femurs bei der Frau <sup>1</sup>.

Die Untersuchung hat folgende Vorteile: niedrige Strahlenexposition und gute Präzision (1-3% Fehler). Es handelt sich um eine Flächenmessung mit Nachteilen durch Überlagerung (Aortenkalk) und durch degenerative Wirbelsäulenveränderungen (Spondylose). Die DXA-Untersuchung der LWS bei älteren Patienten (um die 70 Jahre) ist daher problematisch zu

bewerten. In höherem Alter sollte auf die Messung im proximalen Femur ausgewichen werden <sup>13,116</sup>.

QCT (quantitative Computertomographie): die BMD wird volumetrisch bestimmt. Die Messung erfolgt an der LWS (1-3) und erfaßt direkt den trabekulären Knochen mit einem Reproduzierbarkeitsfehler von ca. 1-2%. Der Nachteil bei QCT ist eine höhere Strahlenexposition <sup>73,107</sup>.

Die pQCT (periphere quantitative Computertomographie) wird zur Messung des Radius oder der Tibia eingesetzt. Mit der pQCT können neben der getrennten Messung der Knochendichte von Kortikalis und Spongiosa durch Verwendung geometrischer und materialeigenschaftenbezogener Meßwerte auch Festigkeitswerte (Bone Strength Index= BSI) des Röhrenknochens bestimmt werden <sup>21,81</sup>.

## **V. Biomechanik des Knochens<sup>94</sup>**

### **V.1. Allgemeines**

Jeder Knochen besteht aus:

- Substantia compacta, die als äußere kompakte Schicht den Knochen umgibt,
- Substantia spongiosa, die im Inneren ein schwammartiges Balkenwerk bildet.

Die Hohlräume zwischen der Spongiosa enthalten Knochenmark.

Zur den Bindegewebsschichten gehören:

- Periost; bedeckt den größten Teil des Knochens von außen. Es fehlt nur dort, wo Knorpel dem Knochen anliegt. Es ist reich an Nerven und Gefäßen und dient der Ernährung des Knochens.
- Endost; liegt der Substantia compacta von innen an.

Makroskopisch können unterschieden werden:

Lange Knochen

Kurze Knochen

Platte Knochen

- Die langen Knochen (Femur, Humerus) gliedern sich in die
  - Diaphyse (Corpus) mit sehr dicker Substantia compacta und einer dünnen Substantia spongiosa,

-Epiphyse (an den beiden Enden): Die Substantia compacta ist dünn. Die Knochenbälkchen füllen das Innere aus. An der Oberfläche sind die Epiphysen zum Teil überknorpelt und tragen Gelenke.

-Metaphysen: sie dienen während der Knochenentwicklung als Epiphysenplatten dem Knochenwachstum.

- Kurze Knochen, wie z.B. Wirbelkörper, zeichnen sich durch eine dünne Substantia compacta und eine dicke Spongiosa aus.
- Flache Knochen, haben eine dünne compacta und eine schmale Spongiosa. Beispiele: Schulterblatt, Brustbein, viele Schädelknochen.

## **V.2. Bestandteile des Knochens**<sup>71,146</sup>

Knochen gehört zum Bindegewebe. Dies macht verständlich, dass alle Knochen aus denselben Baumaterialien bestehen, nämlich aus:

-Knochenspezifischen Zellen,

-Interzellulärsubstanz (Matrix, Knochengrundsubstanz, Osteoid)

- Knochenzellen

-Vorläuferzellen (bone living cells)<sup>147</sup>

Sie sind während des ganzen Lebens im Knochen vorhanden und während des Knochenwachstums aktiv. Sie liegen in der Nähe der äußeren und inneren Knochenoberfläche sowie in den Havers-Kanälen.

-Osteoblasten

Sind für die Synthese der organischen Bestandteile der Knochengrundsubstanz verantwortlich (Kollagen, Proteoglykane und Glykoproteine). Sie sind an der Oberfläche von Knochenbälkchen anzutreffen.

Gesteuert wird die Aktivität der Osteoblasten vor allem durch Hormone, z.B. somatotropes Hormon.

Die Osteoblasten sezernieren alkalische Phosphatase. Die Aktivität der Osteoblasten kann mit diesem Enzym abgeschätzt werden. Eine Steigerung der Enzymkonzentration bedeutet einen gesteigerten Knochenanbau (Wachstumsphase, Frakturheilung).



#### -Osteozyten

Liegen in verkalkter Grundsubstanz und sind in Schichten angeordnet. Ihre langen Fortsätze (Dendriten) strahlen in Knochenkanälchen aus. Sie stehen damit untereinander, mit Osteoblasten und Vorläuferzellen durch Gap junctions im Verbindung.

Osteoblastische Osteozyten sind für die Erhaltung der vorhandenen Grundsubstanz unerlässlich. Sie haben die Fähigkeit, Kalzium und Phosphat in ihrem Zytoplasma für den späteren Aufbau der interzellulären Hartschubstanz zu speichern.

Osteolytische Osteozyten befinden sich in tiefen Schichten der Knochenschubstanz. Durch ihre Fähigkeit Hartschubstanz abzubauen, kann Kalzium aus Knochen freigesetzt werden.

#### -Osteoklasten

sind mehrkernige Riesenzellen, die in der Lage sind, Knochenschubstanz abzubauen. Sinkt beispielsweise der Calciumspiegel des Serums, so wird von der Nebenschilddrüse vermehrt Parathormon (PTH) ausgeschüttet. Dieses wirkt aber nicht direkt stimulierend auf die Osteoklasten, die selbst keinen geeigneten PTH-Rezeptor besitzen, sondern auf die Osteoblasten. Durch die verstärkte Entstehung und Aktivität der Osteoklasten kommt es zu vermehrter Resorption und damit zur Anhebung des Calciumspiegels<sup>179</sup>.

- Interzellularchubstanz

Die Interzellularchubstanz wird auch als Knochenschubstanz bezeichnet. Sie besteht zu etwa 50% aus Mineralien, 25% aus organischen Verbindungen, 25% aus Hydratationswasser.

#### -Mineralstoffe

Phosphat (50%) und Kalzium (35%) machen mehr als die Hälfte der Knochenmineralstoffe aus. Der Rest besteht aus Zitrat, Karbonat, Nitrat, Natrium, Magnesium, Fluor und Spurenelementen. Etwa 99% des Kalziums im Körper sind im Knochen deponiert. Mineralien liegen in Form von Apatitkristallen im Knochen vor. Apatit sind Kalziumphosphatverbindungen, die hexagonale Kristalle bilden.

#### -Organische Verbindungen

Kollagen beherrscht das organische Material und liegt in Form von Kollagenfasern vor. Der Rest besteht aus verschiedenen Proteinen, z.B. Osteonektin (Verbindung zwischen Mineralien des Knochens und Kollagen), Osteopontin (Verbindung zwischen Mineralien des

Knochens und Zellen), Osteocalcin sowie kleineren Proteoglykanen bzw. Glykosaminoglykanen.

Die Verbindung zwischen Hydroxylapatit und Kollagenfasern bestimmt die Härte und Festigkeit des Knochens.

-Wasser

An der Oberfläche der Hydroxylapatitkristalle befindet sich ringförmig ein Hydratmantel. Er schafft die Voraussetzung für einen Ionenaustausch zwischen Kristallen und der Umgebung wie z.B. Einlagerung und Mobilisierung von Kalzium.

### **V.3. Histologie<sup>94</sup>**

Aus gleichen Baumaterialien, d.h. Knochenzellen und Matrix, lassen sich histologisch zwei Arten von Knochen unterscheiden:

-Geflechtknochen: präsent vor allem während der Knochenentwicklung im Kindesalter. Knochenzellen und Kollagenfasern sind unregelmäßig angeordnet.

-Lamellenknochen: im Erwachsenenalter; sind gekennzeichnet durch Lamellen (Kollagenfasern, Osteozyten) und Knochenkanälchen. Die Kollagenfasern haben in allen Lamellen ein schraubenförmigen Verlauf. Wesentlich und funktionell bedeutungsvoll ist, dass Verlaufsrichtung und Steigungswinkel der Kollagenfasern von Lamelle zu Lamelle wechseln. In der Regel verlaufen Kollagenfaser spiralen in Nachbarlamellen gegensinnig und überkreuzen sich in einem annähernd rechten Winkel.

Die Lamellen sind unterschiedlich angeordnet, besonders in der Diaphyse der langen Knochen. Generallamellen (innen und außen), Speziallamellen und Schattlamellen prägen das Bild der Einteilung. Zwischen den Lamellen befinden sich die Osteozyten in Knochenhöhlen, von denen radiär Knochenkanälchen für Osteozytenfortsätze ausgehen. Diese kompakten Strukturen stehen mit dem Periost und Endost durch Knochenkanälchen in Verbindung (Havers-Kanäle, Volkmann-Kanäle).

Für die Spongiosa gilt das gleiche Prinzip, aber die Anordnung ist nicht so systematisch.

Knochen ohne oberflächliches Bindegewebe (oder ohne Osteoblasten) unterliegen sofort einer Resorption; dort treten Osteoklasten auf und bauen Knochen ab.

-Bindegewebige Schichten

Das Periost mit seinen beiden Bindegewebescheiden, außen Stratum fibrosum und innen Stratum osteogenicum, ist sehr reich an Fasern, Gefäßen, Zellen und Nerven. Außerdem

weist es Äste der Knochenkanälchen (Volkmann) auf.

Das Endost kleidet die innere Oberfläche des Knochens, die Spongiosabälkchen und die Knochenkanälchen aus. Gemeinsam mit dem Periost hat es die Fähigkeit, Knochen neu zu bilden.

#### **V.4. Modeling<sup>54</sup>**

Modeling ist die isolierte Bildung neuen Knochengewebes ohne vorausgegangene Resorption. Dieser Prozess findet beim Menschen am Knochen vor allem während der Wachstumsphase statt. Nach der Skelettreife vollzieht sich Modeling in den trabekulären Strukturen weiter und tritt z.B. auch nach Frakturen auf. Formation-Drifts sind aus Osteoblasten bestehenden Arbeitseinheiten, die an Periost, corticoendostal und trabekulär lokalisiert durch einen Stimulus aktiviert werden und meist Lamellenknochen, seltener Geflechtknochen bilden. Die von Osteoklasten gebildeten Resorption-Drifts befinden sich ebenso an den oben genannten Knochenoberflächen. Sie bauen an diesen Stellen nach einem Reiz Knochenmasse ab. Auf diese Weise wird die Knochenstruktur so verändert, daß sie sich optimal unterschiedlichen Belastungssituationen anpasst. An der Corticalis nennt sich die Veränderung Makromodeling, auf der trabekulären Ebene Minimodelling. Das Makro- und Minimodelling entscheiden, ob, wann und wo Modeling-Drifts entstehen und wie lange ihre Aktivitäten dauern.

Das Micromodeling bestimmt die räumliche Anordnung von Zellen, Kollagen, und anderem Material im Knochengewebe während seiner Entwicklung. Es entscheidet darüber, welche Knochenart aufgebaut wird. Es ist für die Differenzierung zwischen Faser-, Geflecht- und Lamellenknochen, also die histologischen Unterschiede, verantwortlich.

#### **V.5. Remodeling<sup>53,152</sup>**

Remodeling ist der physiologische Knochenumbau (Knochenab- und –aufbau) Erwachsener, der abhängig von der jeweiligen mechanischen Belastung positiv oder negativ bilanziert wird. In einem Wechselspiel zwischen Osteoblasten und Osteoklasten finden Resorption und Formation statt. Für diese Vorgänge sind sogenannte „Basic Multicellular Units“ (BMU) verantwortlich. Die BMU bestehen aus Osteoblasten und Osteoklasten; sie sind die kleinsten funktionellen Struktureinheiten des Knochengewebes und arbeiten in „ARF“-Sequenzen: A=Aktivation: durch einen Stimulus, z.B. Microschäden oder Krafteinwirkungen, werden mesenchymale Zellen an der Knochenoberfläche aktiviert und differenzieren sich zu Osteoklasten aus.

R=Resorption: Die Osteoklasten hinterlassen an der Kompakta Resorptionshöhlen und an der Spongiosa Ausbuchtungen.

F=Formation: Die Osteoblasten erscheinen und bauen neue Knochenmatrix, Osteoid, nicht mineralisiertes Knochengewebe, auf.

Der gesamte Vorgang dauert circa 4 Monaten.

Remodelling bewirkt die Anpassung der Knochenstruktur an eine veränderte Beanspruchung. Bei einer Minderbelastung wird mehr Knochen ab- als aufgebaut. Die Knochenbilanz wird negativ. Der Knochen wird poröser. Eine erhöhte Krafteinwirkung führt zu einer positiven Bilanz. Es wird vermehrt Knochen aufgebaut. Die Knochenfestigkeit wird verstärkt.

## **V.6. Schwellentheorie nach Frost <sup>55</sup>**

Sowohl das Modeling als auch das Remodeling funktionieren nach dem „On and Off“-Prinzip: Erst wenn eine bestimmte Verformungsschwelle über- oder unterschritten ist, beginnen oder hören die Drift zu arbeiten auf.

Diese Schwellen oder Set points regeln, wann und ob ein Modelling bzw. Remodelling stattfindet. Eine individuelle Verschiebung der Set points durch z.B. genetische Faktoren, Hormone, Medikamente kann zu veränderten Adaptationsmechanismen führen.

Bei einer Erhöhung der Schwelle wird der Knochen in stärkeren Masse verformt, ehe die Drifts aktiviert werden. Diese Situation hat die gleichen Auswirkungen wie eine verminderte Beanspruchung zur Folge. Die Corticalis und die Trabekeln sind schmaler entwickelt.

Bei einer Senkung der Schwelle wird der Knochen für eine Beanspruchung sensibilisiert. Es werden mehr Spongiosa, dickere Corticalis und engere Knochenhöhlen gebildet. Die Knochen werden dichter und verformungsfester.

## **VI. Fragestellungen**

„Osteoporotische Frakturen sind kein Altersschicksal, sondern das Resultat einer weit in die individuelle Patientenanamnese zurückreichenden defizitären Entwicklung“, stellte Seibel fest <sup>164</sup>. Es sind nicht nur die Knochen im Mitleidenschaft gezogen (Verlust von Knochenmasse und –struktur, Frakturrisiko) sondern auch die Muskulatur (Atrophie), das Nervensystem (mangelnde Koordination) und die Gelenke (schmerzbedingte Immobilisation).

Prädiktoren für das Osteoporoserisiko sind die vorhandene Knochenmasse und das Ausmaß des Knochenverlustes. Die peak bone mass (maximale erreichbare Knochenmasse) wird ca. um das 30. Lebensjahr erreicht. Die Muskelmasse erhöht sich ohne Training nur moderat nach der Pubertät<sup>156</sup>. Somit können ein oder mehrere wesentliche Parameter, von denen die Osteoporose abhängt, entscheidend bis zum 3. Lebensjahrzehnt beeinflusst werden. Folglich sind die Wurzeln der Osteoporose in der Jugend und dem jungen Erwachsenenalter zu suchen.

In der heutigen Zeit wird schon im Alter von 13 oder 14 Jahren mit der Empfängnisverhütung begonnen. In diesem Alter befinden sich die jungen Mädchen in der Pubertät und folglich mitten in der Skelettausreifung. Die Weiterentwicklung der oralen Kontrazeptiva führte zu immer geringeren Östrogenkonzentrationen. Da die weiblichen Geschlechtshormone einen wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung der Knochenmasse haben, stellt sich die Frage, ob sich derzeitige orale Kontrazeptiva auf diesen Prozess auswirken.

Eine weit weniger häufige, aus sportmedizinischer Sicht aber wichtige Fragestellung ist, ob bei Leistungssportlerinnen in Ausdauersportarten trainingsbedingte hormonelle Veränderungen, die u.U. mit Zyklusstörungen einhergehen, Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel haben. Da bei Athletinnen einerseits im Fall von Zyklusirregularitäten orale Kontrazeptiva die Mittel der Wahl sind, einerseits aber auch auf diesen Weg Empfängnisverhütung betrieben wird, interessiert, mit welchen Effekten man am Knochen bei der Kombination Ausdauertraining mit oralen Kontrazeptiva rechnen muß.

Ob sich niedrig dosierte orale Kontrazeptiva in Kombination mit Ausdauersport auf die Knochenmasse, -dichte und -festigkeit auswirken, war die zentrale Frage dieser Arbeit. In einer Querschnittsstudie sollte der Einfluss niedrig dosierter oraler Kontrazeptiva in Kombination mit oder ohne regelmäßige körperlicher Aktivität untersucht werden.

## **VII. Probandinnen und Methoden**

In der Querschnittsstudie, die am Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der Technischen Universität München durchgeführt wurde, wurden 174 Probandinnen untersucht.

Das Studienprotokoll war von der lokalen Ethikkommission der Medizinische Fakultät der Technischen Universität München genehmigt worden.

### **VII.1 : Probandinnen**

Es wurden Frauen im Alter vom 18–35 Jahren eingeladen, sich an der Untersuchung zu beteiligen. Sie wurden unter Mitwirkung der Medien (Zeitung), mit Unterstützung des Einwohnermeldeamtes durch Anschreiben, über Verteilung von Flyern oder Aushängen in den Hochschulen, Schulen, Sportvereinen und gynäkologischen Praxen rekrutiert.

Weiterhin wurden Leistungssportlerinnen, insbesondere Triathletinnen, die jährlich zu sportmedizinischen Untersuchungen den Lehrstuhl aufsuchten, zur Mitarbeit an der Studie aufgefordert.

### **VII.2 : Telefonscreening**

Während eines ersten Telefongesprächs wurden die Frauen über die Studie informiert und über Alter, Erkrankungen, Medikamente, Ernährung und körperliche Aktivitäten befragt. Nach dem Telefonscreening konnte mit 174 Frauen ein Termin für eine klinische Untersuchung vereinbart werden. Eine Mehrzahl von Frauen wurde am Telefon aufgrund gesundheitlicher Kriterien von der Studie ausgeschlossen. Für wenige Probandinnen waren terminliche Gründe ausschließend.

### **VII.3 : Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden Frauen mit einem altersentsprechenden internistischen und gynäkologischen Untersuchungsbefund ohne bestehende Schwangerschaft und einem ausgewogenen Ernährungsverhalten. Von der Studie ausgeschlossen wurden diejenigen mit einer früheren Einnahme eines hochdosierten oralen Kontrazeptivums (Ethinylestradiolgehalt  $>50\mu\text{g}$ ). Zum Ausschluss führten auch folgende früheren oder aktuellen Erkrankungen: Diabetes mellitus, chronische entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn), Malignome, Leber- und Nierenerkrankungen. Ebenso waren folgende früheren oder aktuellen Erkrankungen bzw. Therapien mit direktem Einfluss auf das kardiovaskuläre System Ausschlusskriterien: Koronare Herzerkrankung, arterielle Verschlusskrankheit, thromboembolische Prozesse, Hypertonie (auch eingestellt, Limit: 170/105 mmHg), belastungsinduzierte Hypertonie ( $\geq 200/120$  mmHg bei 50 Watt) und Gesamt-Cholesterin  $>8\text{mmol/l}$ . Mit Ausnahme von Schilddrüsentherapeutika wurden alle Frauen mit regelmäßiger Medikamenteneinnahme von der Studie ausgeschlossen.

Frauen mit erhöhtem Alkohol- und Nikotinkonsum (mehr als 2 Drinks bzw. mehr als 20 Zigaretten pro Tag) wurden nicht in die Studie aufgenommen. Auch Sport in Form eines regelmäßigen Krafttrainings galt als Ausschlußkriterium.

#### **VII.4 : Klinische Untersuchung**

Sämtliche Untersuchungen fanden am Vormittag zwischen 7.30 und 11.00 Uhr statt. Zu Beginn gaben die Frauen nach mündlicher und schriftlicher Information ihr Einverständnis zur Studienteilnahme. Während des klinischen Screenings wurden aktuelle oder chronische Erkrankungen zunächst durch eine eingehende Anamnese erfasst oder ausgeschlossen. Durch eine gynäkologische Anamnese wurden folgende Daten erhoben: Menarche, Zykluslänge und Blutungsdauer sowie die Jahre der Einnahme von oralen Kontrazeptiva seit der Menarche.

Folgende OC wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung oder früher von der Probandinnen eingenommen.

1. Einphasenpräparaten: Microgynon®, Marvelon®, Cilest®, Femovan®, Femranette®, Leios®, Monostep®, Lovelle®, Femigoa®, Minisiston®, Minulet®, Valette®, Conceplan®, Eve®
2. Zweiphasenpräparaten: Oviol®, Biviol®
3. Dreiphasenpräparaten: Trinovum®, Triquilar®, Trigoa®, Trisiston®, Triett®, Pramino®
4. Kombipräparaten: Diane®, Neo-Eunomin®, CycloProgynova®

Eine Beeinflussung durch orale Kontrazeptiva wurde nach einer mindestens 3-jährigen Einnahmezeit oder, wenn älter als 21 Jahre, über mindestens 50% der Jahre nach Menarche angenommen.

Die gynäkologische Untersuchung wurde von niedergelassenen Frauenärzten oder von Ärzten aus der Frauenklinik der Technischen Universität München durchgeführt.

Die körperliche Untersuchung wurde eingehend unter internistischen und orthopädischen Aspekten in der Poliklinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin durchgeführt. Sie wurde durch Blutdruckmessung und Ruhe-EKG ergänzt.

#### **VII.5 : Trainingsanamnese**

Mit der Trainingsanamnese wurde die mittlere Stundenzahl / Woche des sportspezifischen Ausdauertraining und die Anzahl der Trainingsjahre erfasst. Eine langfristige Beeinflussung

des Knochenstoffwechsels durch Ausdauertraining (ET) wurde nach wenigstens 3 Trainingsjahren (mit 4 Wochenstunden) angenommen.

### **VII.6 : Humorale Untersuchungen**

Sie dienten zur Erkennung bzw. Ausschluß eventuelle Krankheiten aus Venenblut.

Die Blutabnahmen erfolgten im Rahmen der klinischen Untersuchung jeweils in den Vormittagsstunden (7.30 – 11.00 Uhr). Die Probandinnen sollten am Tag vor der Blutabnahme auf eine normale Lebensführung (keine diätetischen Besonderheiten, normaler Tag-/ Nachtrhythmus, keine intensiven körperlichen Belastungen) achten.

Als „Sicherheitslabor“ wurden bestimmt:

- Die Serumwerte von Gamma-GT, Kreatinin mittels automatischer Analyse mit RA 2000 (Bayer Diagnostic/Technicon, München)
- Gesamt-Calcium im Serum mittels automatischer Analyse mit EFOX 5053 (Eppendorf, Hamburg)
- TSH- basal mit Luminescence Assay Lumi-Test-TSH (Brahms, Berlin)
- FSH mit Radioimmunoassay (Serono Diagnostica, Freiburg)
- Gesamtcholesterin

Eine Schwangerschaft wurde mittels HCG-Test aus der Mittelstrahlurinprobe ausgeschlossen.

### **VII.7 : Anthropometrie**

Erfasst wurden Körperlänge und -masse.

### **VII.8 : Gesamtkörperfettmessung**

Die Bestimmung des Gesamtkörperfettgehalts erfolgte mittels Harpenden-Kaliper der Firma Wilken (Schweiz) durch Messung der Hautfaltendicke an 7 Stellen und der Berechnung nach Jackson. Die Ablesegenauigkeit beträgt 0,1mm.

### **VII.9 :DXA-Messung**

Die flächenbezogene Knochenmasse wurde jeweils mit dem DXA-Gerät XR26 Mark II der Firma NORLAND (Fort Atkinson, USA) bestimmt. Sie wurden im Bereich der Lendenwirbelsäule (Lendenwirbelkörper 2 – 4 ap) und des rechten Oberschenkelhalses



(OSH) entsprechend den Vorgaben des Herstellers für die Positionierung gemessen. Die Auswertung der Messungen erfolgte mit der integrierten Software (Version 2.2) durch automatische Konturfindung. An jedem Arbeitstag wurde eine Kalibrationsmessung und eine Messung zur Qualitätssicherung mit den vom Hersteller mitgelieferten Phantomen durchgeführt. Berechnet wurde die sog. flächenbezogene Knochenmasse (BMD in  $\text{gHA}/\text{cm}^2$ ).

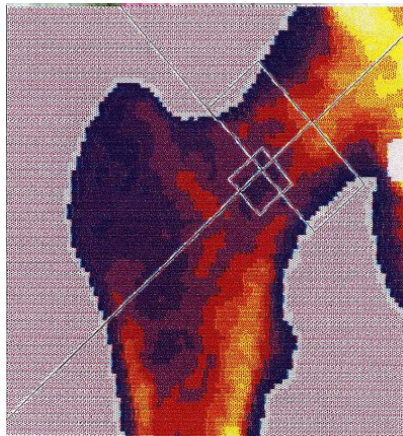


Abb. 1: DXA-Messung des OSH

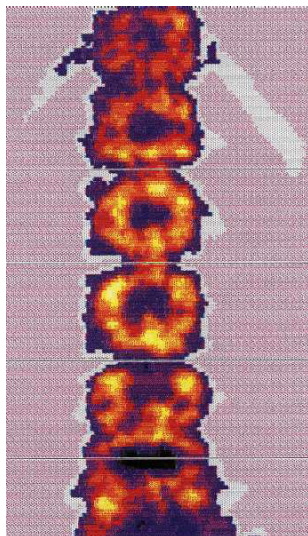


Abb. 2: DXA-Messung LWS ap

## VII.10 : Periphere quantitative Computertomographie der Tibia

pQCT-Messungen wurden an der Tibia mit dem XCT 2000 Scanner der Firma Stratec (Pforzheim) durchgeführt.

Da standardisierte Vorgaben des Herstellers zu Positionierung und Messung des Unterschenkels bis dato nicht vorlagen, wurde folgendes Vorgehen festgelegt: Zunächst wurde die Länge der Tibia als Abstand vom höchsten Punkt des Malleolus medialis bis zum tastbaren Abschluss des Condylus medialis abgemessen. Der rechte Unterschenkel – bei prävalenten Frakturen in diesem Bereich der linke – wurde dann so in der Messeinrichtung positioniert, dass der Winkel zwischen Fuß und Unterschenkel  $120^\circ$  betrug. Das Kniegelenk war dabei leicht gebeugt. Der Fuß wurde mit einem Klettband, der Unterschenkel kurz unterhalb des Kniegelenkes durch einen Focusverschluss fixiert. Bei dieser Messmethode erfolgt die Lagerung des Unterschenkels senkrecht zur Strahlenrichtung.

Um die Startposition festzulegen, wurde ein Übersichtsscan (Scout View) im Bereich des oberen Sprunggelenkes und der distalen Tibia angefertigt. Die Referenzlinie wurde in die distale tibiale Gelenkfläche gelegt.

Bei 4 %, 14 % und 38 % in Bezug auf die Tibialänge wurden Schnitte proximal der Referenzlinie ausgeführt. Die Scangeschwindigkeit betrug dabei 20 mm/s, die Voxelgröße 0,5mm in der Ebene und 2,4mm in Richtung der Z-Achse, was der Breite des Röntgenstrahles entspricht. Die Spannung betrug 45kV, die Stromstärke  $150\mu\text{A}$ .

Zur Qualitätskontrolle wurde an jedem Untersuchungstag eine Messung des Standardphantoms (eine Schicht), alle 30 Tage zusätzlich eine Messung des Cone-Phantoms (4 Schichten) durchgeführt.

Die individuellen Messungen wurden mit der integrierten Software Version 5.4 ausgewertet.

Für die Auswertung wurden folgende Kriterien entsprechend den Empfehlungen des Herstellers festgelegt: Die äußeren Konturen der Knochen wurden mit dem Kontur Modus 1 erfasst. Dabei wurde jeder einzelne Bildpunkt mit einer Dichte von mindestens  $280\text{ mg/cm}^3$  als Knochen, bei einer geringeren Dichte als umgebendes weiches Gewebe detektiert.

Mit dem sog. Peel Modus 1 wurden trabekulärer und kortikaler Knochen differenziert. Dabei wurden konzentrisch von außen nach innen 55 % der Querschnittsfläche separiert. Die verbleibenden 45 % wurden zur Berechnung der trabekulären Dichte herangezogen. Für die Berechnung des BSI wurde eine Schwelle von  $480\text{ mg/cm}^3$  festgelegt.

Die Auswahl der Schwellen erfolgte im Hinblick auf die Problematik des Partialvolumeneffektes, einer bekannten Problematik bei QCT-Messungen. Der Partialvolumeneffekt kommt dadurch zustande, dass einige Voxel nur teilweise mit mineralisiertem Knochen gefüllt sind. Die hier gewählte Dichte von  $710\text{ mg/cm}^3$  zur

Berechnung der Parameter der Kortikalis liegt in etwa in der Mitte zwischen den Dichtewerten von vollständig mineralisierten Knochen und Muskel- und Fettgewebe. Dadurch werden bei der Differenzierung der beiden Gewebe ungefähr genauso viele Bildpunkte, die nur teilweise mit mineralisiertem Knochen gefüllt sind, fälschlich bei der „Knochenauswertung“ ein- wie ausgeschlossen. Der Fehler, der durch den Partialvolumeneffekt verursacht wird, kann dadurch minimiert werden.

Bei der Berechnung des Bone Strength Index (BSI) spielt der Partialvolumeneffekt eine geringere Rolle, da die Dichte jedes einzelnen Voxel in die Kalkulation eingeht.

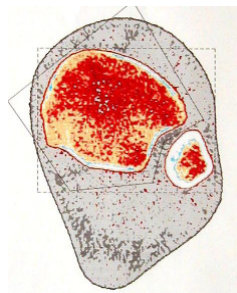


Abb. 3: pQCT der Tibia bei 4% der Länge

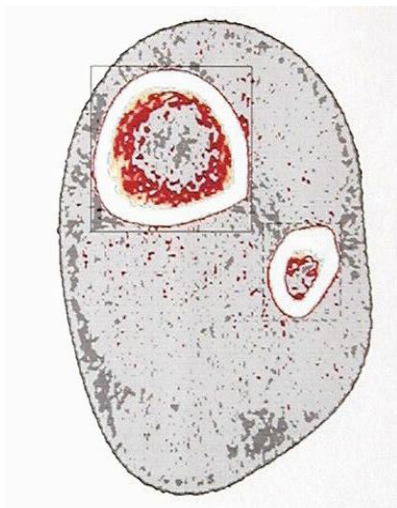


Abb. 4: pQCT der Tibia bei 14% der Länge

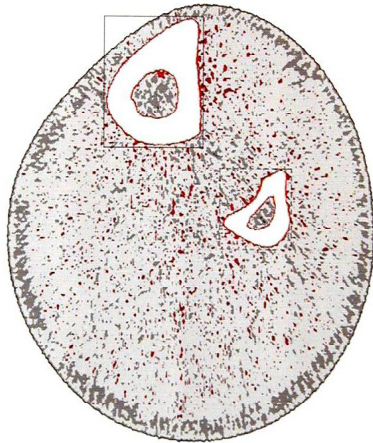


Abb. 5: pQCT der Tibia bei 38% der Länge

## VII.11 : Auswertung und Statistik

Die Auswirkungen von OC-Einnahme und Ausdauertraining isoliert oder in Kombination sollten des Vergleichs mit unbehandelten bzw. nicht trainierenden Gruppen herangearbeitet werden. Es wurde zum einen 4 Gruppen gebildet. Die Gruppen A (A=ET,ØOC, n=39) und B (B=ET + OC, n=35) zeichneten sich durch regelmäßiges und langjähriges Training, Gruppe B zusätzlich durch eine lange OC-Einnahmezeit aus (über 3-jährigen Einnahmezeit oder, wenn älter als 21 Jahre , über mindestens 50% der Jahre nach Menarche).

Die Frauen der Gruppen C (C= ØET + OC, n=51) und D (D= Ø ET,ØOC, n=49) hatten nie ein regelmäßiges Ausdauertraining absolviert. Gruppe C wies zusätzlich wie die Gruppe B eine lange OC-Einnahmezeit auf.

In einen Vier-Gruppenvergleich mit Deskription der Messparameter in Form von Mittelwerten mit Standardabweichung wurden ausgewertet:

- Anthropometrie und gynäkologische wie sportliche Anamnese
- Labor: Calcium, GGT, Kreatinin, Gesamtcholesterin, TSH und FSH
- Flächenbezogene Knochenmasse der LWS ap und des OSH,.(BMD in  $\text{g}/\text{cm}^2$ )
- pQCT-Messwerte: Am 4%-Messbereich wurden Gesamtmasse (entspr. Bone Mineral Content BMC in g), Gesamtfläche [ $\text{mm}^2$ ] und Gesamtdichte [ $\text{mg}/\text{cm}^3$ ] bestimmt. Am 14- und

38%-Messbereich wurden die Gesamtknochenmasse [g], der polare BSI [ $\text{mm}^3$ ] und die Gesamtfläche [ $\text{mm}^2$ ] sowie als weiterer Parameter die kortikale Dichte [ $\text{mg}/\text{cm}^3$ ] ausgewertet. Ausgangspunkt der Berechnung des BSI ist die Bestimmung des Flächenträgheitsmoments. Das Flächenträgheitsmoment wird durch den maximalen Abstand eines Bildpunktes vom Schwerpunkt des Knochens dividiert. Dadurch erhält man das Widerstandsmoment, das direkt proportional zur maximalen Spannung des Knochens ist. Um auch Materialeigenschaften des Knochens zu berücksichtigen, wird das Widerstandsmoment mit dem Quotienten aus gemessener Kortikalisdichte und der physiologisch normalen Kortikalisdichte von  $1200 \text{ mg}/\text{cm}^3$  multipliziert. Man unterscheidet den polaren und die axialen BSI (x-, y-). In dieser Studie wurde der polare BSI ausgewertet, da dieser am aussagekräftigsten für Biege- und Torsionskräfte ist <sup>2,125,154</sup>.

$$\text{BSI} = \sum_{i=1,n} (r^2_i \times a \times [\text{CD}/\text{CN}]) / r_{\text{max}}$$

r= Abstand des Bildpunktes vom Schwerpunkt

rmax: = maximaler Abstand des Bildpunktes vom Schwerpunkt

a= Voxelfläche (Bildpunktfläche)

CD= gemessene Knochendichte [ $\text{mg}/\text{cm}^3$ ]

CN= physiologische Knochendichte  $1200 \text{ mg}/\text{cm}^3$

Voxelgröße:  $0,5 \text{ mm} \times 0,5 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$

Weiterhin wurden die kortikale Knochenfläche berechnet und zusätzlich der prozentuale Markraum ausgewertet.

$$\text{Markraum} = [(\text{Gesamtfläche} - \text{berechnete Knochenfläche}) / \text{Gesamtfläche}] \times 100\%$$

Die Probandinnen wurden zum anderen, um die Effekte lediglich von Training bzw. OC zu vergleichen, zu einem Zwei-Gruppen-Vergleich zusammengefasst:

„Mit Training“ entsprach den Gruppen A und B zusammen

„Ohne Training“ entsprach den Gruppen C und D zusammen

„Mit OC“ entsprach den Gruppen B und C zusammen und

„Ohne OC“ entsprach den Gruppen A und D zusammen.

Beim Vier-Gruppen-Vergleich wurde der Fishers PLSD-Test angewendet. p-Werte unter  $<0,05$  wurden als signifikant betrachtet.

Beim Zwei-Gruppen-Vergleich wurde der ungepaarte t-Test angewendet. Das Signifikanzniveau wurde ebenfalls bei  $0,05$  festgelegt.

## VIII. Ergebnisse

### VIII.1.: Anthropometrie, gynäkologische und Trainingsanamnese (Tab. 1)

Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter, Körperlänge, -masse und BMI jedoch durch einen signifikant höheren Gesamtkörperfettgehalt in den Gruppen C und D im Vergleich zu der Gruppen A und B ( $p < 0,001$ ).

Die Menarche trat durchschnittlich in allen Gruppen im gleichen Alter auf. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Sportlerinnen hatten wie die Nichtsportlerinnen ein regelmäßigen Zyklus. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen im Bezug auf die Zyklusjahre.

Die Differenz „Alter bei Beginn der OC minus Einnahmejahre“ zeigte eine Signifikanz zwischen der Gruppe D und alle anderen Gruppe: A ( $p < 0,005$ ), B ( $p < 0,001$ ), C ( $p < 0,001$ ).

Bei der Dauer der OC-Einnahme fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den OC-Gruppen (B,C) und den Nicht-OC-Gruppen (A,D) ( $p < 0,001$ ).

Die Jahre mit systematischem Training in der Gruppen A und B unterschieden sich nicht. Ein signifikanter Unterschied ergab sich bei den Gruppen A und B im Vergleich zu den Gruppen C und D ( $p < 0,001$ ) bei der Anzahl der Sportstunden pro Woche.

**Tab.1 : Anthropometrie und Anamnese:** Alter [J], Körperlänge [cm], -masse [kg], Body Mass Index (BMI) [kg/m<sup>2</sup>], Körperfett [%], Alter bei Menarche [J] und bei Beginn der OC-Einnahme [J], Dauer der OC-Einnahme [J], Anzahl der Trainingsjahre (N) und Anzahl der Trainingsstunden pro Woche (N) als Mittelwert (**MW**) mit Standardabweichung (SA) der Gruppen (Anzahl n): A=ET,ØOC , B=ET + OC , C= ØET + OC, D= Ø ET, ØOC

Anthropometrie und Anamnese	A		B		C		D	
	n		n		n		n	
Alter [J]	39	<b>26,54</b> 6,17	35	<b>27,03</b> 3,83	51	<b>26,43</b> 3,02	49	<b>26,35</b> 3,91
Größe [cm]	39	<b>169,00</b> 6,77	35	<b>168,40</b> 6,34	51	<b>169,38</b> 6,27	49	<b>168,56</b> 6,15
Gewicht [kg]	39	<b>60,07</b> 6,40	35	<b>59,27</b> 7,28	51	<b>62,03</b> 8,38	49	<b>61,35</b> 7,17
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	39	<b>21,03</b> 1,44	35	<b>20,84</b> 1,71	51	<b>21,55</b> 2,15	49	<b>21,56</b> 1,85
Körperfettgehalt [%]	39	<b>16,69<sup>ab</sup></b> 3,57	35	<b>17,65<sup>cd</sup></b> 3,96	44	<b>21,05<sup>ac</sup></b> 4,38	43	<b>20,89<sup>bd</sup></b> 3,86
Alter bei Menarche [J]	39	<b>13,71</b> 1,44	35	<b>13,73</b> 1,35	51	<b>13,18</b> 1,32	49	<b>13,15</b> 1,48
Alter bei Beginn d. OC - Einn. [J]	21	<b>18,62<sup>e</sup></b> 3,40	35	<b>17,94<sup>f</sup></b> 2,90	51	<b>18,16<sup>g</sup></b> 2,58	49	<b>21,00<sup>efg</sup></b> 2,78
Dauer der OC - Einnahme [J]	39	<b>1,59<sup>hi</sup></b> 1,99	35	<b>7,78<sup>hj</sup></b> 3,10	51	<b>7,32<sup>ik</sup></b> 2,59	49	<b>1,56<sup>ik</sup></b> 1,88
Syst. Training [J]	39	<b>5,92</b> 3,97	35	<b>5,07</b> 2,83	51	<b>0,0</b> 0,0	49	<b>0,0</b> 0,0
Trainingsstd. / Woche	39	<b>6,49<sup>lm</sup></b> 2,18	35	<b>7,09<sup>no</sup></b> 2,45	51	<b>0,83<sup>ln</sup></b> 0,82	49	<b>1,00<sup>mo</sup></b> 0,76

e.: p < 0,005; a,b,c,d,f,g,h,i,j,k,l,m,n,o.: p < 0,001 (Fischer PLSD-Test)

## VIII.2: Klinisch chemische Befunde (Tab. 2)

Verschiedene Organ- und Stoffwechselfunktionen wurden durch eine Blutanalyse überprüft:

Calciumstoffwechsel, Leber, Nierenfunktion, Fettstoffwechsel, Schilddrüsen- und die Ovarialfunktion. Kein Unterschied war zwischen den verschiedenen Gruppen bei den Messergebnissen von Calcium, Gamma-GT und FSH festzustellen. Unterschiede fanden wir bei den Kreatinin-Werten innerhalb der Gruppe der Sportlerinnen A,B ( $p < 0,05$ ) und innerhalb der Gruppe mit OC Einnahme B,C ( $p < 0,05$ ). Beim Gesamtcholesterin war ein Trend Sport versus kein Sport, Gruppe B gegenüber den Gruppen C ( $p < 0,05$ ) und D ( $p < 0,05$ ) zu beobachten.

Die Schilddrüsenwerte ließen einen Unterschied zwischen den Gruppen A und C ( $p < 0,05$ ) erkennen.

**Tab. 2: Labor:** Calcium [mmol/l], GGT [U/l], Kreatinin [mg/dl], Gesamt-Cholesterin [mg/dl], TSH basal [mU/l] und FSH [U/l] im Serum als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SA) der Gruppen (Anzahl n): A=ET, ØOC, B=ET + OC, C= ØET.+ OC, D= Ø ET, ØOC

Labor	A		B		C		D	
	n		n		n		n	
Calcium [mmol/l]	37	<b>2,37</b> 0,08	32	<b>2,37</b> 0,07	51	<b>2,39</b> 0,08	49	<b>2,38</b> 0,10
GGT [U/l]	38	<b>8,96</b> 4,33	32	<b>9,16</b> 4,03	51	<b>8,90</b> 4,75	49	<b>8,99</b> 4,66
Kreatinin [mg/dl]	38	<b>0,90<sup>a</sup></b> 0,01	32	<b>0,95<sup>ab</sup></b> 0,01	51	<b>0,90<sup>b</sup></b> 0,01	49	<b>0,92</b> 0,01
Ges.-Chol. [mg/dl]	38	<b>198,16</b> 48,06	32	<b>211,72<sup>cd</sup></b> 41,65	51	<b>192,80<sup>c</sup></b> 30,22	49	<b>193,27<sup>d</sup></b> 40,26
TSH [mU/l]	37	<b>1,92<sup>e</sup></b> 1,01	31	<b>1,73</b> 0,61	51	<b>1,44<sup>e</sup></b> 0,98	49	<b>1,62</b> 1,10
FSH [U/l]	36	<b>4,33</b> 3,08	31	<b>4,72</b> 3,08	44	<b>4,26</b> 2,02	41	<b>4,21</b> 1,80

a,b,c,d,e:  $p < 0,05$  (Fishers PLSD-Test)



### VIII.3: Befunde der flächenbezogener Knochenmassen bzw. BMD im Bereich LWS und Collum femoris (Tab. 3)

Die durchschnittlich höchste BMD in allen Regionen wurde in der Gruppe A gemessen. In den Gruppen C und D bestanden keine signifikanten Unterschiede im Bereich der Lendenwirbelkörper, wohl aber signifikante Differenzen beim Vergleich der Oberschenkelhalse ( $p < 0,005$ ). Im Bereich des Oberschenkelhalses waren auch signifikante Differenzen zwischen der Gruppe A und den Gruppen B ( $p < 0,005$ ), C ( $p < 0,001$ ) und D ( $p < 0,05$ ) zu beobachten.

Im Bereich der Lendenwirbelsäule anterior-posterior zeigten sich signifikante Differenzen zwischen den Gruppen A und B ( $p < 0,01$ ), aber auch zwischen den Gruppen B und D ( $p < 0,05$ ).

**Tab. 3 : Knochenmasse** [ $\text{g}/\text{cm}^2$ ] der Wirbelkörper 2–4 der Lendenwirbelsäule (LWS) anterior-posterior (ap) und des Oberschenkelhalses (OSH) als Mittelwert (**MW**) mit Standardabweichung (SA) der Gruppen (Anzahl n): A=ET,ØOC , B=ET + OC , C= ØET + OC , D= Ø ET, ØOC

Knochenmassen	A		B		C		D	
	n		n		n		n	
LWS ap [ $\text{g}/\text{cm}^2$ ]	39	<b>1,094<sup>a</sup></b> 0,130	35	<b>1,014<sup>ab</sup></b> 0,115	51	<b>1,051</b> 0,128	49	<b>1,083<sup>b</sup></b> 0,133
OSH [ $\text{g}/\text{cm}^2$ ]	39	<b>0,959<sup>cde</sup></b> 0,117	34	<b>0,876<sup>c</sup></b> 0,107	50	<b>0,839<sup>df</sup></b> 0,103	47	<b>0,903<sup>ef</sup></b> 0,111

<sup>b,d,e</sup>:  $p < 0,05$ ; <sup>a</sup>:  $p < 0,01$ ; <sup>c,f</sup>:  $p < 0,005$ ; <sup>d</sup>:  $p < 0,001$  (Fischer PLSD-Test)

In Tabelle 4 sind die flächenbezogenen Messwerten unter den Aspekten „mit Training“, „ohne Training“ bzw. „mit OC“, „ohne OC“ dargestellt.

Die niedrigsten Werte im Lendenwirbelsäulenbereich anterior-posterior fanden sich in den Gruppen „mit Training“ und „mit OC“. Im Bereich des Oberschenkelhalses waren die niedrigsten Werte in den Gruppen „ohne Training“ und „mit OC“ festzustellen.

Im Bereich der LWS ap waren die Werte in den Gruppen „mit Training“ und „ohne Training“ annähernd gleich und ergaben keinen signifikanten Unterschied. Bei den Gruppen „mit OC“

und „ohne OC“ war ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten. Am OSH zeigten sich signifikant niedrigere Werte in der Gruppen „ohne Training“ bzw. „mit OC“.

**Tab. 4: Knochenmassen** [g/cm<sup>2</sup>] der Wirbelkörper 2–4 der Lendenwirbelsäule (LWS) anterior-posterior (ap) und des Oberschenkelhalses (OSH) als Mittelwert (**MW**) mit Standardabweichung (SA) der Gruppen (Anzahl n) differenziert nach den Variablen „Training“ und „Orale Kontrazeption (OC)“, mit Training= Gruppe A+B, ohne Training= Gruppe C+D, mit OC= Gruppe B+C, ohne OC= Gruppe A+D

Knochenmassen	Mit Training		Ohne Training		Mit OC		Ohne OC	
	n		n		n		n	
LWS ap [g/cm <sup>2</sup> ]	74	<b>1,056</b> 0,129	100	<b>1,067</b> 0,131	86	<b>1,036</b> 0,123	88	<b>1,088<sup>A</sup></b> 0,131
OSH [g/cm <sup>2</sup> ]	73	<b>0,920</b> 0,119	97	<b>0,870<sup>a</sup></b> 0,111	84	<b>0,854</b> 0,105	86	<b>0,928<sup>B</sup></b> 0,117

<sup>a,A</sup>: p < 0,01; <sup>B</sup>: p < 0,001 (Fischer PLSD-Test)

#### VIII. 4 pQCT-Befunde der Tibia (Tab. 5-10)

Die Tibia wurde mit der pQCT bei jeweils 4%, 14% und 38% der Länge untersucht.

##### Tibia-4%-Messbereich

Die Gruppe A fiel durch durchschnittlich höchste Werte für Gesamtknochenmasse, Gesamtdichte, trabekulären Dichte und Knochenfläche auf. Eindeutige Unterschiede in der Gesamtmasse bestanden zu Gruppe C (p<0,05). In der Gesamtdichte zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A,C (p<0,01) und C,D (p<0,01). Das Gleiche war an der trabekulären Dichte zu beobachten: Gruppen A,C (p<0,005) und Gruppen C,D (p<0,05). In der Gesamtfläche der Tibia ergaben sich keine Gruppenunterschiede. In der Knochenfläche war die der Gruppe A eindeutig grösser als die von C (p<0,05). Der prozentuale Markraum war in der Gruppe A am kleinsten. Unterschiede waren für die Gruppen A, C (p<0,01) und Gruppen C, D (p<0,01) zu belegen.

### **Tibia-14%-Messbereich**

Die durchschnittlich höchsten Werte für Gesamtmasse, kortikale Fläche und BSI fanden sich in der Gruppe A. Bei der Gesamtfläche, der kortikalen Dichte und den Markraum hatten die Gruppen D, B und C die höchsten Werte. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich für die folgenden Werte: BSI, Gesamtfläche und kortikale Dichte. Signifikante Unterschiede konnten für Gesamtmasse der Gruppen A,B und A,D( $p < 0,05$ ), Gruppe A,C ( $p < 0,01$ ) festgestellt werden. Das Gleiche wurde bei der kortikalen Fläche und dem Markraum beobachtet. Der Markraum war in der Gruppe A durchschnittlich am geringsten.

### **Tibia-38%-Messbereich**

Die durchschnittlich höchsten Werte für Gesamtfläche, den Markraum und BSI fanden sich in der Gruppe B. Die Gruppe A wies die höchsten in Gesamtfläche und Markraum auf. Der durchschnittlich höchste Wert bei der kortikalen Dichte wurde in der Gruppe C beobachtet. Folgende statistisch gesicherte Ergebnisse ergaben sich für Gesamtmasse und die kortikale Fläche: signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und den Gruppen C und D, die Gruppen B und C, die Gruppen C und D. Bei der Gesamtfläche ergab sich eine signifikante Differenz zwischen Gruppe C und alle anderen Gruppen. Bei der kortikalen Dichte ergaben sich signifikante Unterschiede  $p < 0,05$  zwischen den Gruppen A,D und  $p < 0,005$  zwischen den Gruppen C,D. Bei dem BSI (Bone Strength Index) bestanden auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  Unterschiede zwischen den Gruppen A,C und B,C. Im Bereich des Markraums hat die Gruppe A den niedrigsten Wert, was sich gesichert zu den anderen Gruppen unterschied.

**Tab.5: pQCT-Messungen** an der Tibia: 4%-Messbereich: Gesamtmasse [mg], Gesamtfläche [mm<sup>2</sup>], Gesamtdichte [mg/cm<sup>3</sup>], „Knochenfläche“ [mm<sup>2</sup>], trabekuläre Dichte [mg/cm<sup>3</sup>] und prozentualer Anteil des Markraums [%] an der Gesamtfläche als Mittelwert (**MW**) mit Standardabweichung (SA) der 4 Gruppen (Anzahl n): A=ET,ØOC, B=ET + OC, C= ØET + OC, D= Ø ET, ØOC

<b>Tibia 4 %</b>	<b>A</b> (n = 16)	<b>B</b> (n = 17)	<b>C</b> (n = 30)	<b>D</b> (n = 23)
Gesamtmasse [mg]	<b>331,59<sup>a</sup></b> 35,71	<b>312,73</b> 37,33	<b>303,26<sup>a</sup></b> 45,72	<b>325,44</b> 43,43
Gesamtfläche [mm <sup>2</sup> ]	<b>994,14</b> 109,48	<b>970,42</b> 82,45	<b>994,60</b> 104,69	<b>980,86</b> 134,07
Gesamtdichte [mg/cm <sup>3</sup> ]	<b>335,45<sup>b</sup></b> 36,09	<b>323,02</b> 36,06	<b>305,26<sup>bc</sup></b> 37,68	<b>333,07<sup>c</sup></b> 28,18
„Knochenfläche“ [mm <sup>2</sup> ]	<b>276,33<sup>d</sup></b> 29,76	<b>260,61</b> 31,11	<b>252,71<sup>d</sup></b> 38,10	<b>271,20</b> 36,19
Markraum [%]	<b>72,05<sup>e</sup></b> 3,01	<b>73,08</b> 3,01	<b>74,56<sup>e,f</sup></b> 3,14	<b>72,25<sup>f</sup></b> 2,35
Trab. Dichte [mg/cm <sup>3</sup> ]	<b>260,65<sup>g</sup></b> 29,91	<b>247,71</b> 30,33	<b>232,97<sup>g,h</sup></b> 34,36	<b>250,19<sup>h</sup></b> 19,70

a,d,h: p < 0,05; b,c,e,f: p < 0,01; g :p < 0,005; (Fischer PLSD-Test)

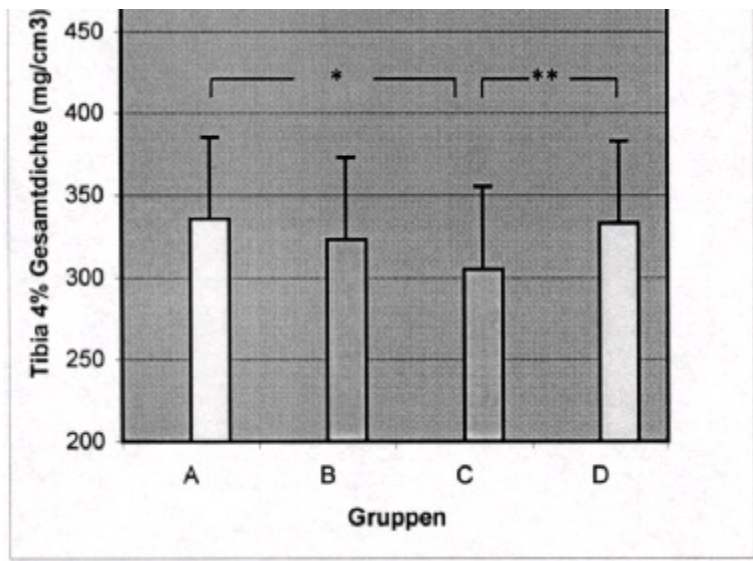


Abb.6:Gesamtdichte bei 4% der Tibialänge für die Gruppen A (ET, ØOC), B(ET + OC), C(ØET + OC), D(ØET, ØOC). \*\*\*p<0,01 (von A nach C und von D nach C)

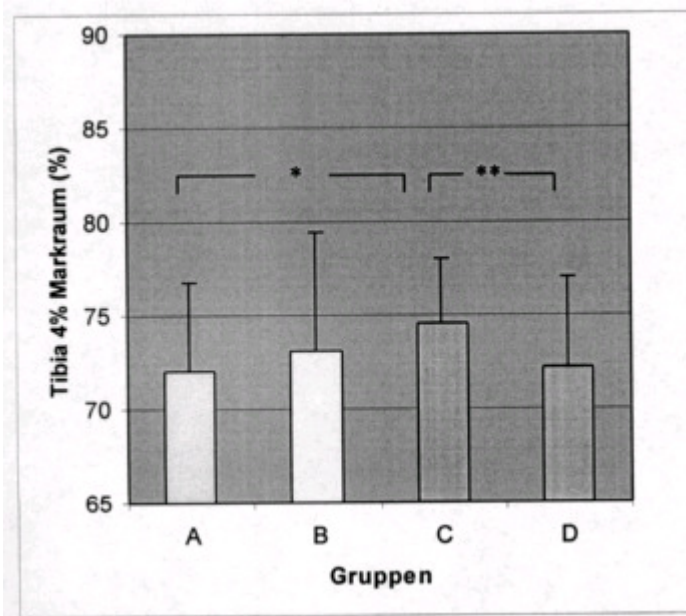


Abb. 7:Markraum bei 4% der Tibialänge für die Gruppen A (ET, ØOC), B(ET + OC), C(ØET + OC), D(ØET, ØOC). \*\*\*p<0,01 (von C nach A und von C nach D)

**Tab.6: pQCT-Messungen** an der Tibia: 14%-Messbereich: Gesamtmasse [mg], Gesamtfläche [mm<sup>2</sup>], kortikale Dichte [mg/cm<sup>3</sup>] und kortikale Fläche (berechnet) [mm<sup>2</sup>], prozentualer Anteil des Markraums [%] an der Gesamtfläche und Bone Strength Index (BSI) [mm<sup>3</sup>] als Mittelwert (**MW**) mit Standardabweichung (SA) der 4 Gruppen: A=ET,ØOC, B=ET + OC, C= ØET + OC, D= Ø ET, ØOC

<b>Tibia 14 %</b>	<b>A</b> (n = 16)	<b>B</b> (n = 17)	<b>C</b> (n = 30)	<b>D</b> (n = 23)
Gesamtmasse [mg]	<b>265,36<sup>i,j,k</sup></b> 20,50	<b>247,04<sup>l</sup></b> 24,57	<b>236,28<sup>l</sup></b> 29,11	<b>248,01<sup>k</sup></b> 27,51
Gesamtfläche [mm <sup>2</sup> ]	<b>424,53</b> 56,14	<b>426,83</b> 49,55	<b>426,15</b> 58,85	<b>431,29</b> 57,49
Kortikale Dichte [mg/cm <sup>3</sup> ]	<b>1139,68</b> 19,88	<b>1140,11</b> 21,39	<b>1136,57</b> 18,36	<b>1130,03</b> 25,27
Kortikale Fläche (ber.) [mm <sup>2</sup> ]	<b>221,14<sup>l,m,n</sup></b> 17,08	<b>205,86<sup>l</sup></b> 20,48	<b>196,90<sup>m</sup></b> 24,26	<b>206,67<sup>n</sup></b> 22,92
Markraum [%]	<b>47,22<sup>o,p,q</sup></b> 6,80	<b>51,39<sup>o</sup></b> 5,53	<b>53,36<sup>p</sup></b> 5,61	<b>51,78<sup>q</sup></b> 4,54
BSI [mm <sup>3</sup> ]	<b>1461,52</b> 195,12	<b>1422,87</b> 208,11	<b>1375,77</b> 239,71	<b>1430,60</b> 214,01

<sup>i,k,l,n,o,q</sup>: p < 0,05; <sup>j,m,p</sup>: p < 0,001 (Fischer PLSD-Test)

**Tab.7: pQCT-Messungen** an der Tibia: 38%-Messbereich: Gesamtmasse [mg], Gesamtfläche [mm<sup>2</sup>], kortikale Dichte [mg/cm<sup>3</sup>] und kortikale Fläche (berechnet) [mm<sup>2</sup>], prozentualer Anteil des Markraums [%] an der Gesamtfläche und Bone Strength Index (BSI) [mm<sup>3</sup>] als Mittelwert (**MW**) mit Standardabweichung (SA) der 4 Gruppen: A=ET,ØOC, B=ET + OC, C= ØET + OC, D= Ø ET, ØOC

<b>Tibia 38 %</b>	<b>A</b> (n = 16)	<b>B</b> (n = 17)	<b>C</b> (n = 30)	<b>D</b> (n = 23)
Gesamtmasse [mg]	<b>381,82<sup>rs</sup></b> 32,43	<b>363,19<sup>t</sup></b> 44,44	<b>332,51<sup>rtu</sup></b> 36,95	<b>354,99<sup>su</sup></b> 40,34
Gesamtfläche [mm <sup>2</sup> ]	<b>398,97<sup>v</sup></b> 39,75	<b>402,59<sup>w</sup></b> 41,15	<b>367,15<sup>vwx</sup></b> 39,29	<b>390,66<sup>x</sup></b> 41,44
Kortikale Dichte [mg/cm <sup>3</sup> ]	<b>1174,07<sup>y</sup></b> 18,29	<b>1166,88</b> 21,48	<b>1175,12<sup>z</sup></b> 22,14	<b>1157,58<sup>yz</sup></b> 20,96
Kortikale Fläche (ber.) [mm <sup>2</sup> ]	<b>318,19<sup>AB</sup></b> 27,03	<b>302,66<sup>C</sup></b> 37,04	<b>277,10<sup>ACD</sup></b> 30,79	<b>295,82<sup>BD</sup></b> 33,61
Markraum [%]	<b>20,00<sup>EFG</sup></b> 4,75	<b>24,59<sup>E</sup></b> 6,32	<b>24,46<sup>F</sup></b> 3,49	<b>24,19<sup>G</sup></b> 4,83
BSI [mm <sup>3</sup> ]	<b>1650,36<sup>H</sup></b> 208,03	<b>1660,92<sup>I</sup></b> 263,79	<b>1493,28<sup>HI</sup></b> 243,93	<b>1597,88</b> 249,59

s,t,u,v,x,y,B;C;D;H;I: p < 0,05; w,E;G: p < 0,01; z,F: p < 0,005; r,A: p < 0,001 (Fischer PLSD-Test)

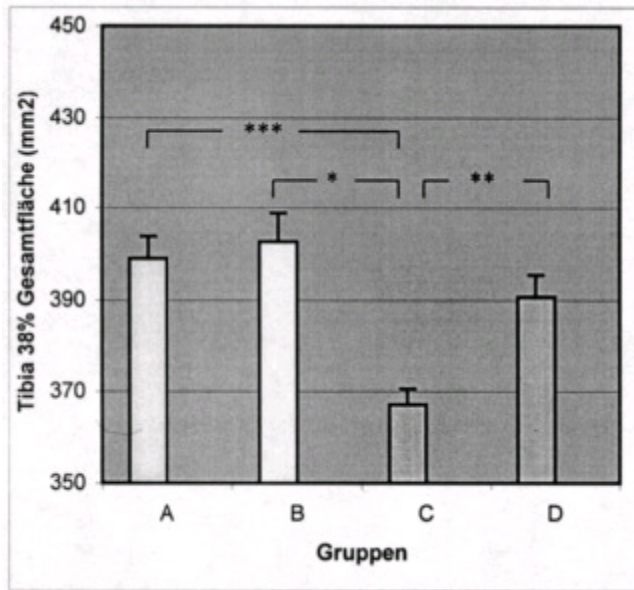


Abb. 8: Gesamtfläche bei 38% der Tibialänge für die Gruppen A (ET, ØOC), B(ET + OC), C(ØET + OC), D(ØET, ØOC). \*\*\* $p < 0,05$  (von C nach D und A). \* $p < 0,01$  (von C nach B)

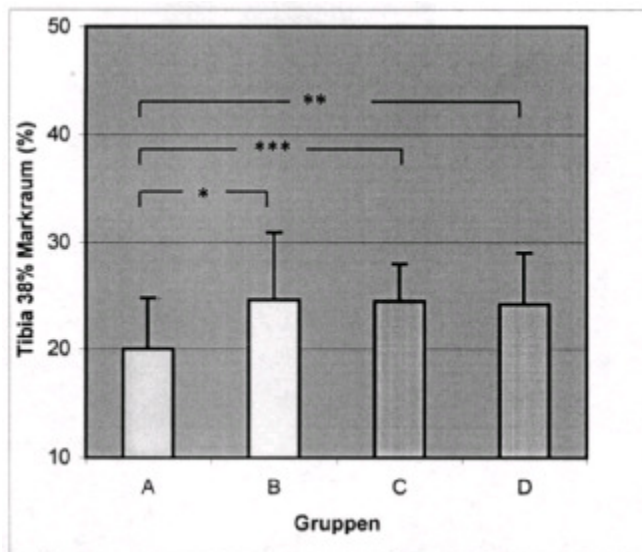


Abb. 9: Markraum bei 38% der Tibialänge für die Gruppen A (ET, ØOC), B(ET + OC), C(ØET + OC), D(ØET, ØOC). \*\* $p < 0,01$  (von A nach B und D). \*\*\* $p < 0,005$  (von A nach C)

Um auch an der Tibia die Effekte lediglich körperlichen Training bzw. OC gegenüber Kontrollen zu verdeutlichen, erfolgte wie zuvor beschrieben eine Analyse der Gruppen :  
 Training (A+B) versus kein Training (C+D),  
 mit OC (B+C) versus ohne OC (A+D).



#### **Tibia-4%-Messbereich: „mit Training“ und „ohne Training“**

Nur bei der trabekulären Dichte wies die Gruppe „mit Training“ einen signifikant höheren Wert als die Gruppe „ohne Training“ auf.

#### **Tibia-14%-Meßbereich: „mit Training“ und „ohne Training“**

Die Gruppe „mit Training“ wies eindeutig höhere Werte für Gesamtmasse und kortikale Fläche somit niedrigere für den Markraum auf.

#### **Tibia-38%-Meßbereich: „mit Training“ und „ohne Training“**

In der Gruppe „mit Training“ waren Gesamtmasse, Gesamtfläche, kortikale Fläche und BSI eindeutig höher als in der Gruppe „ohne Training“.

#### **Tibia-4%-Meßbereich: „Mit OC“ und „ohne OC“**

In den Parametern Gesamtmasse, Gesamtdichte, Knochenfläche und der trabekulärer Dichte hatte die Gruppe „ohne OC“ eindeutig höhere Werte. Der Markraum war in dieser Gruppe eindeutig kleiner.

#### **Tibia-14%-Meßbereich: „Mit OC“ und „ohne OC“**

Eindeutig höhere Messergebnisse wurden in der Gruppe „ohne OC“ für Gesamtmasse und kortikale Fläche gefunden. In der Gruppe „mit OC“ war der Markraum eindeutig größer.

#### **Tibia-38%-Meßbereich: „Mit OC“ und „ohne OC“**

Signifikante höhere Werte fanden sich für Gesamtmasse und kortikale Fläche in der Gruppe „ohne OC“.

Tab.8: **pQCT-Messungen** an der Tibia: 4 % - Messbereich: Gesamtmasse [mg], Gesamtfläche [mm<sup>2</sup>], Gesamtdichte [mg/cm<sup>3</sup>], „Knochenfläche“ [mm<sup>2</sup>] und trabekuläre Dichte [mg/cm<sup>3</sup>] als Mittelwert (**MW**) mit Standardabweichung (SA) differenziert nach den Variablen „Training“ und „Orale Kontrazeption (OC)“

<b>Tibia 4 %</b>	<b>Mit Training</b> (n = 33)	<b>Ohne Training</b> (n = 53)	<b>Mit OC</b> (n = 47)	<b>Ohne OC</b> (n = 39)
Gesamtmasse [mg]	<b>321,88</b> 37,23	<b>312,88</b> 45,68	<b>306,69</b> 42,71	<b>327,96<sup>b</sup></b> 40,06
Gesamtfläche [mm <sup>2</sup> ]	<b>981,92</b> 95,72	<b>988,64</b> 117,32	<b>985,85</b> 97,01	<b>986,31</b> 123,21
Gesamtdichte [mg/cm <sup>3</sup> ]	<b>329,05</b> 36,06	<b>317,33</b> 36,35	<b>311,68</b> 37,71	<b>334,04<sup>c</sup></b> 31,23
„Knochenfläche“ [mm <sup>2</sup> ]	<b>268,23</b> 31,03	<b>260,74</b> 38,07	<b>255,57</b> 35,59	<b>273,30<sup>d</sup></b> 33,38
„Markraum“ [%]	<b>72,58</b> 3,01	<b>73,56</b> 3,03	<b>74,03</b> 3,14	<b>72,16<sup>e</sup></b> 2,60
Trab. Dichte [mg/cm <sup>3</sup> ]	<b>253,98</b> 30,37	<b>240,45<sup>a</sup></b> 29,95	<b>238,30</b> 33,40	<b>254,48<sup>f</sup></b> 24,60

a,b,d,f : p < 0,05;

c,e: p < 0,005; (Fischer PLSD-Test)

Tab.9: **pQCT-Messungen** an der Tibia: 14 % - Messbereich: Gesamtmasse [mg], Gesamtfläche [mm<sup>2</sup>], kortikale Dichte [mg/cm<sup>3</sup>] und kortikale Fläche (berechnet) [mm<sup>2</sup>], prozentualer Anteil des Markraums an der Gesamtfläche [%] und Bone Strength Index (BSI) [mm<sup>3</sup>] als Mittelwert (**MW**) mit Standardabweichung (SA) differenziert nach den Variablen „Training“ und „Orale Kontrazeption (OC)“

<b>Tibia 14 %</b>	<b>Mit Training</b> (n = 33)	<b>Ohne Training</b> (n = 53)	<b>Mit OC</b> (n = 47)	<b>Ohne OC</b> (n = 39)
Gesamtmasse [mg]	<b>255,92</b> 24,19	<b>241,37<sup>g</sup></b> 28,76	<b>240,17</b> 27,78	<b>255,13<sup>j</sup></b> 26,05
Gesamtfläche [mm <sup>2</sup> ]	<b>425,71</b> 52,02	<b>428,38</b> 57,76	<b>426,40</b> 55,11	<b>428,52</b> 56,30
Kortikale Dichte [mg/cm <sup>3</sup> ]	<b>1139,90</b> 20,35	<b>1133,73</b> 21,65	<b>1137,85</b> 19,35	<b>1133,99</b> 23,43
Kortikale Fläche (ber.) [mm <sup>2</sup> ]	<b>213,27</b> 20,16	<b>201,14<sup>h</sup></b> 23,97	<b>200,14</b> 23,15	<b>212,61<sup>k</sup></b> 21,71
Markraum [%]	<b>49,37</b> 6,44	<b>52,68<sup>i</sup></b> 5,18	<b>52,65</b> 5,60	<b>49,91<sup>l</sup></b> 5,94
BSI [mm <sup>3</sup> ]	<b>1441,61</b> 199,71	<b>1399,56</b> 228,42	<b>1392,80</b> 227,63	<b>1443,28</b> 204,41

<sup>g,h,i,j,k,l</sup>: p < 0,05 (Fischer PLSD-Test)

Tab.10: **pQCT-Messungen** an der Tibia: 38 % - Messbereich: Gesamtmasse [mg], Gesamtfläche [mm<sup>2</sup>], Gesamtdichte [mg/cm<sup>3</sup>], „Knochenfläche“ [mm<sup>2</sup>] und trabekuläre Dichte [mg/cm<sup>3</sup>]; 14 % und 38 % - Messbereich: Gesamtmasse [mg], Gesamtfläche [mm<sup>2</sup>], kortikale Dichte [mg/cm<sup>3</sup>] und kortikale Fläche (berechnet) [mm<sup>2</sup>], prozentualer Anteil des Markraums an der Gesamtfläche [%] und Bone Strength Index (BSI) [mm<sup>3</sup>] als Mittelwert (**MW**) mit Standardabweichung (SA) differenziert nach den Variablen „Training“ und „Orale Kontrazeption (OC)“

<b>Tibia 38 %</b>	<b>Mit Training</b> (n = 33)	<b>Ohne Training</b> (n = 53)	<b>Mit OC</b> (n = 47)	<b>Ohne OC</b> (n = 39)
Gesamtmasse [mg]	<b>372,22</b> 39,63	<b>341,84<sup>m</sup></b> 39,62	<b>343,72</b> 42,38	<b>365,29<sup>d</sup></b> 39,10
Gesamtfläche [mm <sup>2</sup> ]	<b>400,84</b> 43,08	<b>376,91<sup>n</sup></b> 41,48	<b>379,43</b> 45,57	<b>394,11</b> 39,87
Kortikale Dichte [mg/cm <sup>3</sup> ]	<b>1170,37</b> 20,02	<b>1167,84</b> 23,16	<b>1172,48</b> 22,20	<b>1164,39</b> 21,02
Kortikale Fläche (ber.) [mm <sup>2</sup> ]	<b>310,19</b> 33,02	<b>284,87<sup>o</sup></b> 33,02	<b>286,43</b> 35,32	<b>304,41<sup>f</sup></b> 32,58
Markraum [%]	<b>22,36</b> 6,00	<b>24,35</b> 4,06	<b>24,38</b> 4,59	<b>22,63</b> 2,27
BSI [mm <sup>3</sup> ]	<b>1655,80</b> 234,75	<b>1536,69<sup>p</sup></b> 249,38	<b>1551,71</b> 263,95	<b>1619,38</b> 228,46

<sup>n,p,q,r</sup>: p < 0,05;

<sup>m,o</sup>: p < 0,001 (Fischer PLSD-Test)

## **IX. Diskussion**

Hauptanliegen der Arbeit war es, einen Beitrag zur primären Osteoporoseprävention zu leisten. Unter dem Aspekt der optimalen Entwicklung der peak bone mass im jungen Erwachsenenalter interessierten einerseits Effekte eines regelmäßigen körperlichen Trainings und andererseits derjenigen von oralen Kontrazeptiva isoliert wie auch in Kombination. Beide Faktoren gehören zum Lebensstil heutiger Frauen. Nach Erhebungen von 2004 <sup>137</sup> nehmen 38,5% der Frauen im reproduktionsfähigen Alter und davon 55% der 14- bis 19-jährigen orale Kontrazeptiva zur Schwangerschaftsverhütung ein.

Körperliches Training zur Fitness-Verbesserung steht bei ca. 30% der jungen Frauen seit zwei Jahrzehnten ähnlich hoch im Kurs wie bei Männern <sup>19,27,39,174</sup>. Der Trend geht bei ihnen zu Ausdauersportarten, auch mit Beteiligung an Wettkämpfen. So nahm international und bei deutschen Marathons der Frauenanteil stetig zu. Beispielweise nahmen am Berliner Marathon 1983 nur 4,6% Frauen mit Erfolg teil, 2006 waren es 20,2% <sup>136</sup>.

Beide Faktoren sind in der Osteoporoseprävention nicht unumstritten. Ausdauertraining als Leistungssport soll durch Drosselung der Sexualhormoneproduktion die Entwicklung der PBM unter Umständen hemmen, obwohl generell Kräfteinflüsse auf das Skelettsystems, wie sie auch bei Dauerläufen, Radfahren, Langstreckenschwimmen u.a. auftreten, durchaus als positiv gewertet werden. Die Meinung, dass Kontrazeptiva v.a. förderlich für PBM ist, baut auf Studien aus den Jahren 1975 und 1991 <sup>70,100</sup> mit hoch dosierten Präparaten auf. Zu niedrig dosierten OC liegen widersprüchlichen Ergebnisse vor <sup>22,42,108,109,111,129,158,172</sup>.

Mit Hilfe einer Querschnittsstudie sollte zu dieser Problematik Stellung genommen werden, wobei zum methodischen Vorgehen Folgendes zu diskutieren ist.

### **IX. 1. Probanden und Untersuchungsmethoden**

#### **Probandenauswahl**

Der Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin des Klinikums Rechts der Isar rekrutierte im Rahmen dieser Studie Probandinnen unter Mitwirkung der Medien (Zeitung), mit Unterstützung des Einwohnermeldeamtes, Schulen, Sportvereinen und gynäkologischen Praxen. Die meisten Teilnehmerinnen der Sportgruppe wurden in der Poliklinik bei ihren jährlichen Gesundheitsscheck für diese Studie angeworben.

Es handelt sich demnach nicht um ein rein zufällig aus einem größeren Kollektiv junger Frauen gezogene Stichprobe, sondern um ein selektioniertes Kollektiv, das das Interesse an Daten über ihre Knochengesundheit vereinte.

## **Alter**

Der Aufbau der maximalen Knochenmasse (PBM) wurde als ein entscheidender Faktor für die Stabilität des Knochens im höheren Lebensalter beschrieben. Er findet hauptsächlich in den ersten beiden Lebensjahrzehnten statt. Risikofaktoren wie auch protektive Faktoren in diesem Zeitraum beeinflussen die Skelettentwicklung mehr als während des mittleren Erwachsenenalters<sup>3,4,82,91,105,153</sup>.

Ein entscheidender Faktor für die Knochenentwicklung bis in die dritte Lebensdekade ist das Alter beim Eintritt der Menarche. Im pubertären Alter steigen die Östrogenwerte und führen zu einer verstärkten Zunahme der Knochenmasse. Es wird im Verhältnis mehr Knochen- als Muskelmasse aufgebaut, als die Frau für die mechanische Stabilität benötigt<sup>150</sup>. Aktuell wird diskutiert, ob dieser zusätzliche Knochenaufbau für eine spätere Schwangerschaft und die nachfolgende Stillzeit benötigt wird.

Ott et al. beschrieben, dass eine erst spät einsetzende Menarche einen negativen Effekt auf die Knochenmasse hat<sup>129</sup>. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich in der gynäkologischen Anamnese zwischen allen Gruppen kein signifikanter Unterschied im Alter bei Eintritt der Menarche. Diese wichtige Ausgangsbedingung für eine adäquate Knochenentwicklung war somit bei den vier Gruppen gleich.

Teegarden<sup>178</sup> et al. gehen davon aus, dass 99 % der PBM im Körper bis zum 26. Lebensjahr erreicht werden. Recker<sup>140</sup> und Parson<sup>131</sup> bestätigten das in etwa. Die Unterschiede sind mit großer Wahrscheinlichkeit auf divergente Messorte zurückzuführen. Recker<sup>140</sup> untersuchte die Wirbelsäule und den Unterarm. Bei Teegarden<sup>178</sup> und Parson<sup>131</sup> waren es der OSH und die Lendenwirbelsäule. Nach dem 30. Lebensjahr bleibt die PBM bis zum ca. 50. Lebensjahr konstant<sup>140,131</sup>.

In unsere Querschnittsstudie untersuchten wir Frauen im Alter von 18-35 Jahren, also in einem Lebenszeitraum, in dem die präpubertäre und pubertäre Dominanz des Knochenmodellings durch Remodellingsprozesse abgelöst wird. Bei einem Durchschnittsalter von 26 bis 27 Jahren in allen vier Gruppen konnte davon ausgegangen werden, dass mit Wahrscheinlichkeit im Zenit des PBM-Alters Knochendaten erhoben wurden. Da bis zum Messzeitpunkt orale Kontrazeptiva durchschnittlich 7-8 Jahren lang eingenommen und Ausdauertraining durchschnittlich 5 bis 6 Jahre lang betrieben wurden, war davon auszugehen, dass diese Faktoren über einen genügend langen Zeitraum in einer noch sensitiven Knochenentwicklungsphase in den jeweiligen Gruppierungen Einflüsse ausüben konnten.

## **Weitere anthropometrische Daten**

Die Probandinnen unterschieden sich nicht in Alter, Körperlänge, -masse und BMI. Lediglich

im Körperfettgehalt wiesen die Sportlerinnen der Gruppe A und B eindeutig niedrigere Werte auf. Dies lässt sich einfach durch das regelmäßige Ausdauertraining mit erhöhten Energieumsatz erklären <sup>194</sup>.

### **Ein- und Ausschlusskriterien**

Um störende Einflußfaktoren abzugrenzen, wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

Ein altersentsprechender Befund bei der klinischen Untersuchung war eine Grundvoraussetzung der Probandinnen. Kardiovaskuläre und thromboembolische Erkrankungen in der Eigen- oder Familienanamnese, Lebererkrankungen, Fettstoffwechselstörungen und maligne Tumore musste ausgeschlossen werden, um einen vergleichbaren gesunden körperlichen Zustand der Teilnehmerinnen sicherzustellen.

Drogen und Medikamentenmissbrauch, medikamentöse Therapien, übermäßiger Alkohol- und vor allem Nikotinkonsum beeinflussen den Knochenstoffwechsel nachhaltig und zählten deshalb zu den Ausschlusskriterien <sup>92,96,99</sup>. Diabetes mellitus <sup>24</sup> und Schilddrüsenerkrankungen <sup>45</sup> zeigen einen signifikanten Einfluss auf Knochenstoffwechsel und –entwicklung und galten somit als Ausschlusskriterien.

Weitere Faktoren, die Veränderungen in der BMD bewirken können, sind eine aktuelle oder wenige Monate zurückliegende Schwangerschaft sowie Stillzeit <sup>171</sup>. An verschiedenen Körperregionen wurde dies während der Schwangerschaft untersucht. Abnahmen der BMD in der Hüftregion von 0,9 % <sup>171</sup> bis 3,9 % <sup>98</sup>, in der LWS von 2,4 % <sup>41</sup> bis 7,6 % <sup>98</sup> sowie 2,2 % <sup>41</sup> bis 3,9 % <sup>124</sup> am Radius wurden beschrieben. Die frühere BMD wurde 6–18 Monate nach Abstillen wieder erreicht <sup>97</sup>.

Die Art der mechanischen Beanspruchung in den verschiedenen Sportarten hat einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktionen des Knochens. Eindeutig wurde in Sportarten, bei denen große Kräfte auf den Knochen einwirken, ein positiver Zusammenhang mit der Knochenfestigkeit in den beanspruchten Körperregionen dargestellt <sup>78,84,102,103,175,176</sup>. Sportarten, bei denen geringere Kräfte wirken, wie z.B. bei Ausdauersportarten, scheinen geringeren Einfluss zu haben <sup>85</sup>. Da es uns nicht um die mechanischen Effekte sportlichen Trainings, sondern um die Auswirkung auf den Hormonhaushalt ging, zählte in der vorliegenden Untersuchung ein systematisches Krafttraining in der Gruppe der Ausdauersportlerinnen zu den Ausschlusskriterien. Um den Faktor Ausdauertraining herauszuarbeiten, durfte zu dem keine Probandin der Kontrollgruppe „kein Training“ mehr als eine Stunde Sport pro Woche betreiben.

## OC-Angabe

In früheren Querschnittsuntersuchungen aus den Jahren 1975 und 1991 zeigte sich ein positiver Effekt von oralen Kontrazeptiva auf die Knochenentwicklung<sup>70,100</sup>. Im Rahmen einer epidemiologischen Studie untersuchten Goldschmith et al.<sup>70</sup> 2.000 Frauen unter hochdosierter OC-Einnahme im Alter von 19–79 Jahren. Die Knochendichte am distalen Radius wurde gemessen. Frauen, die OCs mit 100 µg Mestranol eingenommen hatten, wiesen die höheren BMD-Werte auf. Die Einnahme geringerer Mengen Mestranol oder Pillen mit einer Dosierung von 50–100 µg Ethinylöstradiol zeigten keine höheren BMD-Werte gegenüber der Kontrollgruppe. Auch eine retrospektive Studie von Kleerkooper et al.<sup>100</sup> aus dem Jahr 1991 an über 2.200 Frauen ergab, dass eine lange Einnahme von OC in der Vergangenheit sich positiv auf die Knochendichte auswirkte. Auch in dieser Studie nahm ein Großteil der Frauen ähnlich wie in der Studie von Goldschmith et al. OC's mit einer höheren Dosierung ein, obwohl diese OC's bereits Mitte der siebziger Jahre von niedrigdosierten Präparaten ( $\leq 50\mu\text{g}$  Ethinylöstradiol) abgelöst wurden. Außerdem wurde keine Analyse der Lebensgewohnheiten (sportliche Aktivitäten, Alkoholabusus, Nikotinkonsum) der Probandinnen vorgenommen.

Da die Ergebnisse oben erwähnter Studien auf hochdosierten OC-Präparaten basierten, wurde bei der Rekrutierung zur aktuellen Studie auf eine genaue Angabe über OC-Zusammensetzung und -Dosierung geachtet. Die einzige Voraussetzung bei der Nutzung des oralen Kontrazeptivums war die Verwendung eines niedrigdosierten OC mit einem Anteil von weniger als 50µg Ethinylestradiol. Zum Anteil des Gestagens wurden keine Vorgaben gemacht. Am häufigsten wurden von den Probandinnen Einphasenpräparaten angewendet. Es folgten in der Häufigkeit Dreiphasen-, monophasische Kombi- und Zweistufenpräparaten. In der Literatur findet man vereinzelt Studien<sup>10,11,128,130</sup>, die dem Einfluß niedrigdosierten OC mit unterschiedlicher Ethinylöstradiol-Dosierung nachgingen. Paoletti et al.<sup>130</sup> untersuchten bei 30 gesunden Frauen (22-30 Jahre) über 12 Monate den Effekt von 20µg versus 30µg Ethinylestradiol bei gleichbleibender Gestagenmenge (75µg) auf Knochenmarker (Pyridinolin und Dexoxyridinolin) im Urin. Sie fanden eine gleich starke Reduktion der Knochenresorptionsmarker bei 20µg und 30µg. Berenson et al.<sup>11</sup> untersuchten 2001 in einer prospektiven und kontrollierten Studie über 12 Monaten an 155 Frauen den Einfluss von drei verschiedenen OC (Depot-Medroxyprogesteronacetat 150mg, 35 µg Ethinylöstradiol+1 mg Norethisteron und 30 µg Ethinylöstradiol+0,15 mg Desogestrel) auf die BMD: Die Gruppe mit 35 µg Ethinylöstradiol in Kombination mit 1 mg Norethisteron wies nach zwölf Monaten eine um 2,33 % höhere BMD an der LWS auf im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Gruppe der Depot-Medroxyprogesteronacetat -Anwenderinnen zeigte einen Verlust von 2,74 % der BMD an der LWS im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Gruppen zeigten keine Unterschiede im



Alter, in der Ernährung oder in der sportlichen Betätigung. Die Kontrollgruppe und die Depot-Medroxyprogesteronacetat-Gruppe konsumierten allerdings signifikant mehr Zigaretten als beide anderen OC-Gruppen.

Nappi et al.<sup>128</sup> untersuchten 2003 den Einfluss von zwei niedrigdosierten OCs (20 µg Ethinylöstradiol, 75 µg Gestoden vs. 15 µg Ethinylöstradiol, 60 µg Gestoden vs. Kontrollgruppe) auf Knochenstoffwechselfparameter und die BMD. Die Parameter Pyridinolin und Desoxypyridinolin, die als Knochenabbauparameter im Urin in dieser Studie ermittelt wurden, zeigten sich nach einjähriger OC-Einnahme signifikant erniedrigt. Das im Serum ermittelte Osteocalcin als Parameter für den Knochenaufbau wies eine geringe, aber nicht signifikante Reduktion gegenüber der Kontrollgruppe auf. Die mit DXA gemessene BMD zeigte keine Unterschiede zwischen den OC-Gruppen und der Kontrollgruppe. Die verwendeten niedrigdosierten OCs hatten somit keinen Einfluss auf die ermittelte BMD, obwohl der Knochenstoffwechsel gegenüber der Kontrollgruppe reduziert war.

Eine weitere Studie wurde von Berenson et al.<sup>10</sup> mit den gleichen Präparaten und einer größeren Probandinnenzahl (191 Frauen im Alter zwischen 18–33 Jahre) über einen Zeitraum von 24 Monaten 2004 durchgeführt. Der negative Effekt von Depot-Medroxyprogesteronacetat war auch in dieser Studie deutlich. Es zeigte sich nach 24 Monaten aber kein Unterschied in der BMD der LWS zwischen Ethinylöstradiol-Präparaten und der Kontrollgruppe. Die Zunahme, die in der vorherigen Studie<sup>11</sup> aufgezeigt worden war, konnte in der nachfolgenden Studie nicht bestätigt werden.

## **Messtechnik**

In den bisher publizierten Studien wurden fast ausschließlich DXA-Messungen zur Beurteilung der Knochenentwicklung herangezogen. DXA-Messungen gelten derzeit als klinischer Standard in der Diagnostik der Osteoporose bzw. Osteopenie. Die DXA-Messung ist auch das von der WHO empfohlene Verfahren zur Bestimmung der „Knochendichte“<sup>1</sup>. Der Begriff Dichte in der DXA-Messung ist physikalisch nicht korrekt, da es sich bei dem ermittelten Wert um eine „Flächenbelegung mit Hydroxylapatit (HA)“ handelt, d.h. „HA/Fläche“<sup>49,50</sup>.

Im klinischen Alltag werden DXA-Messungen routinemäßig an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur durchgeführt<sup>74</sup>. Die Messungen an der LWS erfolgen mit anterior-posterioren oder lateralem Strahlengang. Am proximalen Femur werden Messungen am Schenkelhals und Ward'schem Dreieck (ca. 1cm<sup>2</sup> messende Region im kaudalen lateralen Schenkelhals) unterschieden. In der anterior-posterioren Messung an der LWS können vor allem im höheren Lebensalter Aortenkalzifikationen, Osteophyten und degenerative Verkalkungen an Gelenken und Bändern das Ergebnis verfälschen. Dagegen wird im latera-

len Strahlengang fast ausschließlich spongiöser Knochen gemessen, weil die im lateralen Strahlengang durchstrahlte Kortikaliswand nur dünn ist. Jedoch sind hierbei in ca. 60% der Fälle Überlagerungen durch Rippen oder Beckenkamm wichtige Limitierungsfaktoren. Am Schenkelhals wird die beste Sensitivität zur Unterscheidung zwischen Gesunden und osteoporotischen Patienten für die Trochanterregion gefunden. Im Wardschen Dreieck hingegen werden gewöhnlich die größten durch den Alterungsprozess und den Einfluß der Menopause verursachten Verluste an Knochenmineraldichte gemessen (ca. doppelt so hoch wie in anderen Messregionen). In dieser Region wird fast ausschließlich Spongiosa gemessen, welche aufgrund der größeren Oberfläche schneller auf metabolische Veränderungen reagiert <sup>74</sup>.

Bei DEXA-Ergebnissen werden strukturelle Prozesse innerhalb des Knochens häufig nicht mit einbezogen. Eine „Zunahme der Knochendichte“ wird öfters interpretiert als Zunahme der „gesamten Knochenmineralisation“, unabhängig davon, ob dies auf einer vergrößerten kortikalen Fläche, einer Zunahme der trabekulären Fläche oder einer verstärkter Einlagerung von Mineralien beruht. Geometrische Parameter erlauben eine wesentlich differenziertere Beurteilung des Knochenstatus <sup>58,66,67,126</sup>. Die Wechselwirkung zwischen Material und Struktur ist entscheidend für die Beurteilung der mechanischen Stabilität des Knochens <sup>31</sup>. Mit Hilfe der Messmethode pQCT können differenziert Informationen über die Beschaffenheit eines reifen Knochens unter verschiedenen Aspekte gewonnen werden. Man kann mit der pQCT-Methode quantitativ Daten zur Gesamtmasse, der Gesamtfläche, der trabekulären Dichte, der kortikalen Dichte, den Markraum, die berechenbare kortikale Fläche und die Knochenfestigkeit erfahren.

Durch die dreidimensionale Messtechnik der pQCT lässt sich spongiöser von kortikalem Knochen unterscheiden. Neben mehreren geometrischen Parametern wird außerdem die Beurteilung der physikalischen Dichte ermöglicht <sup>15</sup>. Die Reproduzierbarkeit ist höher als bei der DXA-Messung. In der Literatur wird für die DXA-Verfahren ein Fehler in der Reproduzierbarkeit von 1-2 % angegeben, für die pQCT 0,3–1,0 % <sup>34,50,155</sup>. In der vorliegenden Arbeit wurden die pQCT-Messungen an der Tibia bei verschiedenen Länge (4, 14, 38% der Tibialänge) durchgeführt.

Die Messgenauigkeit wird als Variationskoeffizient in Prozent der Abweichung vom Ausgangswert angegeben und ist abhängig vom Gerät und vom Messobjekt. Aus statistischen Gründen muß man, um in Verlaufsmessungen mit 95% Sicherheit eine Differenz feststellen zu können, diesen Koeffizient in der Praxis mit 2,8 multiplizieren. Das bedeutet bei einer Reproduzierbarkeit von 1-2%, wie sie für die DXA postuliert wird, dass Unterschiede von ca. 3-6% erfaßt werden, wohingegen die pQCT mit einem Faktor von je nach Autor 0,3-1% mit ca. 0,9-3% deutlich sensitiver ist<sup>34,50,155</sup>. Diese Verfahren lassen sie

sich also anhand ihrer Reproduzierbarkeit vergleichen. Da es sich bei den hier vorliegenden Untersuchungen um eine einmalige Bestimmung der Knochenmineraldichten und -massen handelt, muß auf diesen Koeffizienten sowie auf die Reproduzierbarkeit keine Rücksicht genommen werden. Dies ist bei prospektiven Studien mit mehreren Messungen im Studienverlauf von größerer Wichtigkeit.

Die Energiedosis der Strahlenexposition ist bei den beiden Methoden gleich gering (0,1µGy). Jedoch wird bei der DXA ein um 500-1000x höheres Volumen erfaßt als bei der pQCT, womit die deponierte Gesamtenergiedosis um diesen Faktor höher ist. Ferner kommt dieses Volumen gonadennäher als bei der peripheren QCT zur Wirkung<sup>155</sup>.

In der aktuellen Literatur findet sich bis dato noch keine Publikation, die sich mit dem Einfluss oraler Kontrazeption und Sport auf die Knochenentwicklung beschäftigt und in der ein pQCT-Gerät zur Anwendung kam. Mit pQCT- oder QCT-Messungen wurde in einigen Studien bisher nur der Einfluss von Sport untersucht<sup>79,86,102,184</sup>. Vergleiche mit Untersuchungen, die sich mit Sport und oraler Kontrazeption beschäftigen, können also mit solchen Studien angestellt werden, die andere Verfahren, wie DXA-Messungen, zur Bestimmung des Knochenstatus nutzten.

Die pQCT-Analysen der vorliegenden Arbeit können demnach die DXA-Messungen ergänzen und auch neue, vertiefende Einblicke in die Knochenentwicklung unter Sport und oraler Kontrazeption geben.

### **Querschnittsstudie**

Das Studiendesign limitiert die Aussagekraft dieser Studie. Bei einer Querschnittsstudie werden alle interessierenden Daten zu einem einzigen, identischen Zeitpunkt in einer repräsentativen Stichprobe aus der zu untersuchenden Population erhoben. Sie können in gewissen Abständen wiederholt werden, um Trends in der Entwicklung zu untersuchen. Kausale Zusammenhänge können mit diesem Studiendesign jedoch nicht überprüft werden, da mit dem Mittel der Querschnittsstudie keine Angaben zur zeitlichen Abfolge von Exposition und Outcome zur Verfügung stehen. Im Einzelfall kann es somit unmöglich sein, Ursache und Wirkung voneinander abzugrenzen. Die Querschnittsstudie ist deshalb ein Mittel zur Generierung, nicht aber zur Überprüfung von Hypothesen<sup>77,181,190</sup>. Somit können die Ergebnisse dieser Studie nur Hinweise auf positive oder negative Effekte der untersuchten Faktoren für die Entwicklung des Knochenstatus liefern.

## IX. 2. Ergebnisse

### Einfluß von sportlichen Training

1960 stellte Frost im „Paradigm of bone physiology“ den Mechanostat<sup>62,63</sup> als Ergänzung zu der Theorie von Wolff dar<sup>191</sup>. Es war ein Modell, welches Knochenabbau und Knochenwachstum als Folge von mechanischen Verformungen durch physikalische Kräfte und vermittelt durch Mechanozeptoren (Osteozyten) beschrieb.

Diese Theorie wurde in den letzten Jahrzehnten von vielen Wissenschaftlern und Medizinern als zu „mechanisch“ abgelehnt. Die überarbeitete Theorie von Frost<sup>60</sup> besagt, dass das Netzwerk der Osteozyten ein „biologisches Korrelat“ des Mechanostaten darstellt. Der Regelkreis unterscheidet mechanische Faktoren, wie z.B. die Maximalkräfte der Muskulatur, streng von nichtmechanischen, wie etwa Hormonen, Nahrungsbestandteilen und Medikamenten.

Um physiologischen mechanischen Kräften ohne dauerhafte Schäden widerstehen zu können, muß der Knochen diesen Belastungen eine gewisse Widerstandskraft („bone strength“) entgegensetzen. Diese Widerstandskraft setzt sich aus den physikalisch definierten Faktoren: Materialeigenschaften des Knochens, Knochenmasse und Knochenarchitektur zusammen. Diese Faktoren werden durch Modeling, welches Knochen hinzufügt, und Remodeling, welches Knochen entfernt und/oder ersetzt, reguliert. Das ganze System arbeitet als „Mechanostat“, indem es die Verformungen durch von außen einwirkenden Kräften in gewissen Grenzen hält.

Beim Modeling erhöht sich die Knochenmasse und damit auch die Widerstandskraft, indem neue Osteoblasten (Zellen, die das Osteoid des Knochens bilden) und Osteoklasten (Zellen, die die Knochensubstanz abbauen) gebildet werden. Damit kann sich die Knochenstruktur den von außen auftretenden Kräften in Richtung und Größe anpassen. Dieser Mechanismus tritt jedoch erst ab einem gewissen Maß an Verformung (strain) am Knochen in Kraft. Es existiert also eine Modelingschwelle. Diese Schwelle liegt bei etwa 1500-3000 microstrain<sup>53,59</sup>. Beim Remodeling arbeiten Osteoblasten und Osteoklasten als funktionelles System synergistisch zusammen. Es findet nur dort statt, wo bereits Knochen vorhanden ist. Dabei hat es zwei Aufgaben: 1. Konservierung von vorhandenem Knochen, d.h. Erneuerung, und 2. Entfernen von nicht benötigtem Knochen, z.B. bei Inaktivität, z.B. in der Raumfahrt. Auch Remodeling findet erst statt, wenn eine gewisse Schwelle unterschritten wird. Unterhalb dieser Verformungsschwelle kommt es zum Knochenabbau, der in der Markhöhle beginnend auf die Kortikalis übergreift<sup>54</sup>.

An den Extremitäten überträgt die Muskulatur durch Sehnen Kräfte auf den Knochen. An der

Tibia sind sie je nach Messort verschieden. Im gelenknahen Bereich der Tibia (entspricht in unsere Studie Tibia 4%) treten überwiegend axiale Kräfte in Form von Druck auf; dieser Bereich besteht vorwiegend aus trabekulärem Knochen. Die Anpassung der trabekulären Strukturen lassen sich hier am besten untersuchen. An der Diaphyse der Tibia (entspricht der Bereich Tibia 38% in unsere Studie) herrschen hohe Biege- und Torsionskräfte bei geringeren axialen Kräften. Hier sind keine trabekuläre sondern kortikale Strukturen zu finden<sup>33,89</sup>. Der Messbereich Tibia 14% gilt als Übergangsbereich der oben genannten.

Eine Vielzahl von Studien befaßte sich mit dem Einfluß körperlichen Alltagsaktivitäten auf die Knochenmasse, wobei vor allem Beanspruchungen wie Gehen, Treppensteigen, Garten- und Hausarbeit erfaßt wurden. Die Ergebnisse lassen zusammenfassend vermuten, daß sich bereits eine erhöhte körperliche Aktivität einer bestimmten Körperregion im täglichen Leben ohne gezieltes Training positiv auf die Gesamtskelettmasse auswirkt<sup>133,140,158</sup>. Wenn bereits alltägliche Aktivitäten zum Aufbau beziehungsweise zum Erhalt der Knochenmasse beitragen, sind durch intensive und langjährige Trainingsbelastungen stärkeren Effekte zu erwarten.

Im Rahmen dieser Querschnittstudie wurde speziell der Effekt von Triathlon, der drei Ausdauerdisziplinen beinhaltet (Schwimmen, Radfahren und Laufen), auf Knochendichte, -masse, kortikale Fläche mittels pQCT und DEXA untersucht. In Bereich LWS ließen sich an der flächenbezogene Knochendichte keine Differenzen zwischen den Gruppen „mit “ und „ohne Training“ nachweisen, aber am OSH zeigte die Gruppe „mit Training“ einen eindeutig positiven Einfluß. Weiterhin wurden in der Gruppe A, die ohne OC trainierte, signifikant höhere Werten am OSH im Vergleich zu der Kontrollgruppe D (Ø Training, ØOC) beobachtet. Die Gruppe B hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe C (Ø Training, +OC) im Durchschnitt höhere, aber nicht signifikant höhere Werte im Messbereich OSH und LWS. Mittels pQCT waren im Messbereich 38% der Tibia bei den trainierenden Gruppen A, B, bzw. „mit Training“ für Gesamtmasse und kortikale Fläche signifikant höhere Werte als bei der jeweiligen Kontrollgruppe D, C bzw. „ohne Training“ festzustellen. Weiterhin war im Messbereich 38% der Tibia feststellbar: Gruppe A hatte eine signifikant höhere kortikale Dichte, die Gruppen B und „mit Training “signifikant höhere Gesamtflächen im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollgruppen D,C bzw. „ohne Training“. Der BSI-Wert der Trainingsgruppen A, B, bzw. „mit Training“ war höher im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Im Messbereich 4% der Tibia hatten die Trainingsgruppen A, B, bzw. „mit Training“ im Durchschnitt höhere, aber nicht signifikant höhere Werte. Die Ausnahme bildete die Gruppe „mit Training“ mit signifikant höheren Werten der trabekulären Dichte im Vergleich zu der Gruppe „ohne Training“. Im Messbereich 14% der Tibia war eine signifikant höhere Gesamtmasse und kortikale Fläche sowie ein signifikant niedrigerer Markraum bei der Grup-

pe A im Vergleich zu der Gruppe D festzustellen. Bei der gleichen Gesamtlänge der Tibia wies die Gruppe „mit Training“ eine signifikant höhere Gesamtmasse und einen signifikant niedrigeren Markraum auf.

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit bislang publizierten Befunden, die über positive Auswirkungen regelmäßiger sportlicher Aktivität auf die Knochenentwicklung berichten<sup>7,8,42,44,113,168</sup>. Im Rahmen einer Querschnittstudie untersuchten Emslander et al.<sup>44</sup> 65 Studentinnen, darunter 22 Läuferinnen, 23 Schwimmerinnen und 20 nicht Trainierende. Die Gruppe der Läuferinnen hatte signifikant höhere Knochendichtewerte am OSH als die Kontrollgruppe. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Madsen et al.<sup>113</sup>. Sie untersuchten 60 Studentinnen. Diese wurden in drei Gruppen unterteilt: 1) leichtgewichtige Sportlerinnen, 2) leichtgewichtige Nichtsportlerinnen und 3) normalgewichtige Nichtsportlerinnen. Im Vergleich zu den normalgewichtigen Nichtsportlerinnen hatten die Sportlerinnen höhere Knochendichtewerte am OSH und gleiche Werte an der LWS.

Frost et al. berichteten über den Zusammenhang zwischen Knochen- und Muskelmasse. Der in der „Mechanostat-Hypothese“ postulierte Zusammenhang zwischen Muskel- und Knochenentwicklung wurde im Rahmen der DONALD-Studie<sup>61</sup> (Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study) bei 349 gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 19 Jahren (183 Mädchen) und ihren Eltern im Alter von 29 bis 59 Jahren (201 Mütter) im Querschnitt untersucht. Die Untersuchung erfolgte mit der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT) am nicht dominanten Unterarm. Wurde die Knochenmasse und -festigkeit auf die Muskulatur bezogen, liess sich unabhängig vom Alter (Kinder, Eltern) eine lineare Beziehung nachweisen. Diese Daten sprechen für den von Julius Wolff 1892<sup>191</sup> dargestellten Zusammenhang zwischen Knochen und einwirkenden Kräften und für das 1960 dargestellte Konzept des Mechanostaten durch Harold Frost<sup>62,63</sup>. Dagegen war beim gesunden, normal aktiven Probanden die Entwicklung der Spongiosadichte am distalen Radius weder vom Alter noch in relevanter Weise von der Muskulatur abhängig.

Die trainierenden Probandinnen unserer Studie hatten durchschnittlich höhere Knochenmassen-, -festigkeits- und -dichtewerte. Besonders im Bereich der Massenmessungen – sowohl durch pQCT als auch mittels DXA - und bei der Bestimmung der kortikalen Flächen der Tibia fanden sich hochsignifikante Differenzen zu den sportlich Inaktiven.

Beim Remodeling-Vorgang, der ca. vier Monaten dauert, wird durch sogenannte Basic Multicellular Units (BMU) neuer Knochen aufgebaut. Diese neue Knochensubstanz lagert sich als Lamellenknochen um die Haverschen Kanäle an, in denen die Gefäß-Nervenbündel verlaufen. Je mehr neue sogenannte Osteone gebildet werden, also je größer die Remode-

ling-Rate ist, desto größer ist die Anzahl der nicht durch Knochenmatrix ausgefüllten Havers-Kanälen. Also sinkt dadurch die Dichte, wohingegen die Fläche steigt. Da das Remodeling vor allem periostal stattfindet, ist die kortikale Dichte bei einem Knochen mit hoher Umbaurate geringer als bei einem mit wenig Remodeling<sup>56,57</sup>. Das erklärt unsere Befunde. Durch das Training hatten die Gruppen A, B und „mit Training“ keine höheren kortikalen Dichten, aber höhere Knochenflächen und Knochenmasse.

Eine von Rico<sup>143</sup> publizierte Untersuchung, bei der die Knochenmineraldichte an jungen, gesunden Probanden der dominanten oberen Extremität mit der Gegenseite verglichen wurde, beschreibt ebenfalls eine hochsignifikante Korrelation zwischen kortikaler und totaler BMD, während die trabekulären und totalen Knochenmineraldichten weniger signifikant korrelierten. Eine Untersuchung von Haapasalo<sup>79</sup> et al. an zwölf finnischen Tennisspielern ergab signifikant höhere Knochenmassen und -flächen des dominanten Armes gegenüber der Gegenseite. Die Knochendichte war jedoch nur geringfügig höher am nicht-spielenden Arm. Dalen et al.<sup>32</sup> untersuchte bei 7 professionellen Tennisspielern der Humeruschaft. Sie fanden eine Seitendifferenz von +21% bei der Gesamtfläche, von +43% bei der kortikalen Fläche und von -4% bei der Markraumfläche zwischen dem dominanten und nichtdominanten Oberarm.

Diese Ergebnisse zeigten Zunahme der Knochenflächen durch sportliches Training an der oberen Extremität. Rittweger et al.<sup>145</sup> verglichen Knochenflächen der Tibia von 15 Volleyball-Spielerinnen mit einer Kontrollgruppe aus 39 Frauen und 38 Männer. Die Gesamtfläche wurde mit Hilfe von pQCT-Messungen bei 4, 14, 33 und 66% der Länge ermittelt. Die Gesamtfläche der Knochen war bei Frauen der Kontrollgruppe signifikant niedriger als bei den Männern und den Sportlerinnen.

Heinonen et al.<sup>83</sup> führten analog zu unserer Untersuchung eine vergleichende mittels pQCT an der Tibia bei Dreispringern und einer nicht sporttreibenden Kontrollgruppe durch. Dreispringer wiesen wesentlich höhere Werte als die Kontrollgruppe im BSI, in trabekulärer Dichte, vor allem aber in kortikaler Fläche und Masse auf. In der kortikalen Dichte fanden sich jedoch keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auf die hohen Impakts beim den Dreisprung reagiert der Knochen also in ersten Linie mit Veränderungen seiner Geometrie, wie die Vergrößerung der kortikalen und Gesamtfläche dies belegen.

Derartige Effekte der „Impakt-Sportarten“ auf das zentrale Skelett wurde mehrfach publiziert<sup>44,84,85,175,176</sup>. In einer longitudinalen Studie untersuchte Taaffe<sup>176</sup> über 8 Monate 18-29 jährige Sportlerinnen. Eine signifikante Erhöhung der BMD am OSH war beim Turnen (1,6-5% Zunahme) im Vergleich zum Schwimmen (-0,6% Veränderung) und zum Laufen (-1,2% Veränderung) innerhalb dieser Beobachtungszeit festzustellen. Das Turnen war auch mit ei-

ner Zunahme der BMD an der LWS (2,8%) verbunden. In zwei anderen Querschnittsstudien wurde ebenfalls ein Benefit von Sportarten mit hohen Impakts herausgestellt<sup>44,85</sup>. Emslander et al.<sup>44</sup> verglichen im Rahmen einer Querschnittsstudie die BMD am OSH von Läuferinnen (n=22) und Schwimmerinnen (n=23) mit einer Kontrollgruppe (n=20). Sie berichteten über signifikante Unterschiede der BMD am OSH bei Läuferinnen und etwa gleiche BMD-Werte bei den Schwimmerinnen und der Kontrollgruppe. Heinonen et al.<sup>85</sup> führten eine Querschnittsstudie an 30-jährige Athletinnen involviert in Squash (n=18), Tanzen (n=27) und Eisschnelllauf (n=12) wie auch an inaktiven Kontrollen (n=25) bzw. weniger aktiven Sportlerinnen (n=25) durch. Sie fanden eine höhere BMD (5-7%) am OSH bei Tanz und Squash im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Squash-Gruppe zeigte eine um 18-20% höhere BMD am OSH im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In der vorliegenden Arbeit fanden sich besonders an der Tibia im 14 %- und im 38 %- Messbereich signifikante Effekte des sportlichen Trainings. Sie tragen alle zur höheren Knochenfestigkeit, die physikalisch eine Funktion der Materialeigenschaft (Dichte), der Materialmenge (Masse) und der Verteilung der Masse um den Massenschwerpunkt (Geometrie) darstellt, bei. Entscheidend dabei ist, dass selbst kleine Änderungen der Geometrie, etwa die Zunahme des Kortikalisdurchmessers, in hohem Maße die Knochenfestigkeit steigern<sup>61</sup>.

Ein festerer Knochen durch eine Veränderung seiner Geometrie war der besondere Effekt des Ausdauertrainings, der in dieser Querschnittsstudie deutlich wurde.

## **Einfluß von OC**

Neben den rein mechanischen Einflüssen unterliegt das Skelettsystem einer Vielzahl von Knochenaufbau oder -abbau fördernden hormonellen Faktoren. Viele der knochenwirksamen Hormone weisen akute und/ oder chronische Veränderungen durch körperliche Belastung auf. Die Serumkonzentrationen der knochenanabolen Hormone Testosteron und Östradiol, aber auch diejenigen des katabolen Hormons Kortisol, steigen nach Belastungen an. Ein zu umfangreiches oder zu intensives Training kann zu einer Reduktion der Blutkonzentration der Sexualsteroiden führen. Die Effekte weiterer Hormone (zum Beispiel Calcitonin, Vitamine D, Schilddrüsenhormonen) auf den Knochenstoffwechsel sind in vielerlei Hinsicht noch ungeklärt<sup>133</sup>.

Frost stellt in seiner 1995 erschienenen "Introduction to a New Skeletal Physiology" einen plausiblen Zusammenhang zwischen Knochenstoffwechsel und Östrogenen her. Modeling und Remodeling funktionieren erst bei einem überschwelligem Reiz, wobei die Reizschwellen unter anderem durch Östrogene verschoben werden können<sup>56</sup>. Die Einflüsse der Sexualste-



roide auf die Knochenstrukturen scheinen zu dem unterschiedlich zu sein. So reagiert spongiöser Knochen schneller als kortikaler<sup>33,75</sup>.

Über das Verhalten der Knochenmasse unter OC bei Frauen in unterschiedlichem Alter gibt es mehrfach Publikationen<sup>28,48,51,64,104,110,165</sup>. Llyod<sup>110</sup> untersuchte über 8 Jahre im Rahmen einer retrospektiven Studie 112 Probandinnen in der Perimenarche (um das 11. Lebensjahr). Sie waren in die Gruppen OC-Anwenderinnen und Kontrollgruppe (kein OC) eingeteilt worden. „Mit OC“ mußte die Kriterien: „Minimum der Anwendung sechs Monate mit bestehender Einnahme bis zum 20. Lebensjahr“ erfüllen. Trotz kleiner Fallzahl und mangelnden Angaben über die Zusammensetzung der OC kam Llyod zum Schluss, dass OC mit neutralem oder positivem Effekt auf die Knochenmasse assoziiert sind.

Über positiv zu wertende Effekte berichten folgende Studien bei älteren Probandinnen<sup>100,109,114</sup>: Kleerekoper et al<sup>100</sup> belegten 1991 in einer retrospektiven epidemiologischen Studie an einer Gruppe von ca. 2300 prä-, peri- und postmenopausalen Frauen eine protektive Wirkung von oraler Kontrazeption gemessen an BMD-Werten. Die Autoren wiesen jedoch darauf hin, daß eventuell das höhere Gesundheitsbewußtsein der Frauen, die die „Pille“ einnahmen, für das Ergebnis verantwortlich sei kann und diese eventuell höhere BMD-Ausgangswerte vor Beginn der oralen Kontrazeption gehabt haben könnten. Betrachtet man das Durchschnittsalter dieser Studienpopulation, so hat wahrscheinlich der Großteil der Frauen noch die älteren, höher dosierten „Pillen“ eingenommen. Außerdem wurden in dieser Studie die Lebensgewohnheiten (Rauchen, Alkohol, Sport) der Probandinnen nicht berücksichtigt.

Unter niedrig-dosierten OC konnten weiterhin Mais et al.<sup>114</sup> und Lindsay et al.<sup>109</sup> erhöhte BMD-Werte feststellen. Mais<sup>114</sup> mass an 19 20-30jährigen Frauen die BMD des distalen Radius mittels Dual-Photonen-Absorptiometrie (DPA) vor und nach einer zwölf Zyklen andauernden Behandlung mit 20 µg ethinylestradiolhaltigen oralen Kontrazeptiva. Es konnte eine leichte, jedoch nicht signifikante BMD-Vergrößerung festgestellt werden. Lindsay und al.<sup>109</sup> verglichen die Knochenmineraldichten von Frauen im Alter von 25-35 Jahren, die niemals die Pille eingenommen hatten, mit solchen, welche mit oralen Antikonzeptiva verhüteten. Die "OC-Users" hatten dabei im Gegensatz zu den "Non-Users" einen Knochenmassezuwachs von ca. 1% pro Einnahmejahr.

Einige Untersuchungen aber ließen auch keinen Zusammenhang zwischen verschiedenen oralen Kontrazeptiva und dem Knochenstatus ernennen<sup>20,90,110,120</sup>.

Bei peri- oder postmenopausalen Frauen beschreiben zahlreiche Studien eine Verbesserung der Knochenmineraldichte unter bzw. nach Einnahme oraler Kontrazeptiva<sup>28,48,51,64,104,165,186</sup>.

In unserer Studie konnte für die Gruppen B, C und „mit OC“ (Gruppe B und C) sowohl am OSH als auch an LWS kein positiver Einfluß der oralen Kontrazeptiva nachgewiesen werden.

Speziell am LWS hatte die Gruppe B signifikant niedrigere BMD-Werte im Vergleich zu den Gruppen ohne OC-Einnahme: A und D. Für die Gruppen C und D konnte beim Vergleich der Knochenmassen der LWS statistisch keine signifikanten Unterschiede belegt werden. Am OSH waren die Messergebnisse der Gruppe D signifikant höher im Vergleich zur Gruppe C. Bei den OC-frei Gruppen (A und D) und „ohne OC“ wurden an der Tibia 4% signifikant höhere trabekuläre Dichten, Gesamtmasse und –dichte im Vergleich zu den Gruppen B, C und „mit OC“ gemessen. Am Messort Tibia 38% bestanden eine signifikant höhere Gesamtmasse und kortikale Fläche in der Gruppe A, D und „ohne OC“. Insgesamt hatten die Gruppen B, C und „mit OC“ im Durchschnitt niedrigere, aber nicht signifikant niedrigere BSI-Werte im Vergleich zu den Gruppen A, D und „ohne OC“.

Der wahrscheinlich negative Einfluß von OC in dieser Querschnittstudie stimmt mit Ergebnissen weiteren Studien überein <sup>17,134,135,141</sup> und widerspricht den Befunden von Llyod<sup>110</sup>.

So zeigte Polatti et al.<sup>134</sup> in einer prospektiven Studie über 5 Jahre an 19-22 Jährigen (n=200), daß in einer OC-freien Gruppe eine signifikante Zunahme der BMD-Werte an der LWS (um 7,8%) im Vergleich zur OC-Gruppe (20µg Ethinylöstradiol und 150µg Desogestrel) auftrat. In der OC-Gruppe blieben die BMD-Werte über die fünf Jahre gleich. Prior et al.<sup>135</sup> fanden in einer Querschnittstudie an 524 Kanadierinnen im Durchschnittsalter von 36,3 Jahren eine erhöhte Knochenmasse der LWS und des OSH bei Frauen ohne OC-Einnahme (OC-Einnahme < drei Monate) im Vergleich zur Frauen mit OC-Einnahme (Einnahme über drei Monate). Eine tierexperimentelle Studie zeigte, dass OC den Knochenzuwachs in der Pubertät supprimiert<sup>141</sup>.

In einem Reviewartikel analysierte Kuohung et al. <sup>108</sup> die Knochenmasse-Entwicklung unter oralen Kontrazeptiva. 13 Studien mit unterschiedlichem Studiendesign, Kollektivgrößen und Probandinnen, die sich im prä-, peri- und postmenopausalen Stadium befanden, bildeten die Basis. Die Wirbelsäule wurde mit DXA am häufigsten untersucht. Für 9 Studien wurde ein positiver, für 4 kein Einfluss auf die Knochenmasse belegt. Dieses uneinheitliche Ergebnis konnte unter anderem mit den verschiedenen Zusammensetzungen der oralen Kontrazeptiva in Zusammenhang stehen. Der Ethinylestradiolgehalt wurde in den letzten Jahren wegen des hohen Thromboembolierisikos von hohen Östrogenkonzentrationen (bis zu 150µg) auf bis zu 20 µg gesenkt. Auf dieser Weise fällt die Suppression der Ausschüttung von FSH und LH über die negative Rückkoppelung auf hypothalamischer und hypophysärer Ebene weniger stark aus.

Die in einigen Studien gefunden niedrigen Knochendichten könnte durch Frost's Schwellentheorie erklärt werden. Durch niedrige Östrogenspiegel werden die Modeling-Schwellen angehoben und somit reagiert der Knochen erst auf stärkeren Reizen mit einem

Aufbau<sup>59</sup>. Dieser dosisabhängige Knocheneffekt von Östrogenen wurde in Studien<sup>28,37,89</sup> untersucht.

Postmenopausale Frauen erlitten unter Östrogensubstitution mit weniger als 15 µg Ethinylestradiol einen Knochenverlust, wohingegen ein Gewinn an Knochensubstanz bei einer Konzentration von mehr als 25 µg Ethinylöstradiol beobachtet wurde<sup>28,89</sup>. Folglich kann man bei einer Ethinylestradiol-Äquivalenzdosis von mindestens 20 µg pro Tag von einem knochenprotektiven Effekt ausgehen, welcher wohl durch Gestagene verstärkt werden kann<sup>37</sup>.

Der Mechanismus des Einflusses von Gestagenen auf den Knochenmetabolismus ist noch weitgehend unbekannt. Gewisse Gestagene wirken stabilisierend auf die Knochenmasse. Norethisteron werden östrogenähnliche Eigenschaften in Bezug auf den Knochenhaushalt zugeschrieben. An Ratten fand man Interaktionen mit Östrogenrezeptoren. Ferner wird in vivo ein Teil dieses Gestagens in Östradiol konvertiert<sup>37</sup>. Eine Studie von Naessen et al.<sup>127</sup> bescheinigte Levonorgestrel allein einen positiven Effekt auf den Knochenmetabolismus. Stattdessen führte eine Kontrazeption mit Metroxyprogesteronacetat (MPA) zur keiner Veränderung der BMD. Während orale Kontrazeptiva in einer Studie von Petitti und al.<sup>132</sup> einen positiven Effekt auf die Knochenmineraldichte hatten, beeinflussten Levonorgestrel- bzw. DMPA (Depot-Metroxy-Progesteronacetat)-Implantate den Knochenhaushalt negativ. Cromer kam zu ähnlichen Ergebnissen<sup>29</sup>. Eine kontrollierte prospektive Studie von Berenson et al.<sup>11</sup> verglich die Effekte von DMPA und zwei OC's (eine mit Norethindron, die andere mit Desogestrel) auf die lumbale Knochenmineraldichte. Das Kollektiv umfasste 155 Frauen im Alter zwischen 18 und 33 Jahren. Der Beobachtungszeitraum war zwölf Monaten. Die Analyse der DMPA-Gruppe ergab ein Verlust von 2,74% verglichen mit dem der Kontrollgruppe von nur 0,37% Verlust. Einen Zuwachs an Knochenmineraldichte um 2,33% war unter dem Norethindron-Präparat bzw. um 0,33% unter der Desogestrel-Medikation zu verzeichnen.

### **Einfluß OC in Kombination mit bzw. ohne sportliche Aktivität**

Nachdem sich aus unserer Studie einerseits Vorteile von systematischer physischer Aktivität und andererseits Nachteile oraler Kontrazeption für den Knochenaufbau ergaben, ist zu diskutieren, in wieweit Wechselwirkungen dieser Faktoren bestehen. Diese Frage ist insofern von großem praktischen Interesse, da zum einen die „Pille“ auch unter Sportlerinnen ein weit verbreitetes Verhütungsmittel darstellt. Andererseits treten vor allem bei Ausdauersportlerinnen und solchen im Hochleistungstraining öfters hormonelle Unregelmäßigkeiten mit Menstruationsstörungen bis hin zur Amenorrhö auf. Zur Therapie

bzw. Behebung dieser Umstände sind OC in der Regel Mittel der ersten Wahl<sup>9,22,162,192</sup>.

Die Gruppe A (Training, Ø OC) unserer Studie hatte verglichen mit anderen Gruppen (B, C und D) am OSH, LWS und Tibia 4% die höchsten Werte in Gesamtmasse, -dichte, Fläche und trabekulärer Dichte des Knochens. Die Gruppe C (Ø Training, OC) schnitt schlechter ab, zum größten Teil signifikant zu den Gruppen A und D. Am Messort Tibia 38% hatte die Gruppe C hinsichtlich Gesamtmasse, -fläche und kortikale Fläche auch signifikant niedrigere Werte im Vergleich zu den Gruppen A, B und D. Mit Werten immer im Durchschnittsbereich schnitt die Trainingsgruppe B (Training, OC) am Messort Tibia 38% besser ab. Es ist anzunehmen, daß unter dem Einfluss oraler Kontrazeptiva der positive Effekt des Triathlontrainings gemindert wird. Dieser negative Effekt von oralen Kontrazeptiva fällt im Meßbereich Tibia 38% allerdings weniger auf.

Nur wenige bisher publizierte Studien über die Auswirkungen oraler Kontrazeption auf den Knochen von Ausdauersportlerinnen ergaben einen positiven Effekt von OC<sup>162,192</sup>. Die Probandinnen in diesen Studien litten aber bedingt durch den Ausdauersport an Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe und profitierten deshalb von der Einnahme oraler Kontrazeptiva. Ausdauersportlerinnen hingegen, die überwiegend regelmäßige Menses aufweisen, scheinen keinen positiven Effekte zu haben. So verglichen Gremion et al.<sup>76</sup> BMD- und BMC-Werte der LWS von Langdistanzläuferinnen mit unterschiedlichem Menstruationsstatus in einem Einjahresintervall. Die Frauen wurden in eine Gruppe mit regelmäßiger Menstruation (mindestens zehn Zyklen pro Jahr in den letzten drei Jahren), in eine Gruppe mit amenorrhoeischem Zyklus (weniger als fünf Zyklen pro Jahr in den letzten zwei Jahren) und in eine Gruppe, die orale Kontrazeptiva einnahm, aufgeteilt. Der Vergleich der BMD-Werten ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der amenorrhoeischen Gruppe und den beiden anderen Gruppen. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich zwischen der Gruppe mit regelmäßiger Menstruation und den OC-Anwenderinnen. Die Autoren gehen davon aus, dass sich bei einer größeren Fallzahl signifikante Ergebnisse auch in anderen Messbereichen ergeben könnten. Hinzufügen ist, dass die OC-Anwenderinnen zu Beginn der Studie keinen physiologischen Eigenzyklus aufweisen mußten. Über die Dosierung der verwendeten Präparate wurde keine Aussage gemacht.

Zu ähnlichen Ergebnisse wie wir kamen Weaver<sup>189</sup> und Burr<sup>17</sup>. Weaver et al.<sup>189</sup> untersuchten den Einfluss von Alter und oralen Kontrazeptiva bezüglich des Effekts von Sport auf den Knochenhaushalt in einer prospektiven Studie an 179 18- bis 31-jährigen Probandinnen. Die Frauen waren eingeteilt in vier Gruppen bestehend aus Sportlerinnen mit oder ohne OC und zwei Kontrollgruppen. Die Studie erstreckte sich über einen Zeitraum von 24 Monaten. Die Sportlerinnen durften an einem Krafttraining teilnehmen. Bei den Frauen mit OC-Einnahme und Krafttraining verminderten sich an der Lendenwirbelsäule nach 6 Monate

die Knochenmineraldichtewerte und blieb signifikant unter denen der Kontrollgruppen. Orale Kontrazeptiva unterdrückten offenbar den durch Krafttraining induzierten Knochenaufbau an der LWS. Als mögliche Ursache wird von der Autorin eine ungenügende Mineralisierung des neuen geformten Knochen oder ein Mißverhältnis zwischen Knochenresorption und -formation diskutiert <sup>189</sup>. Die Schwellentheorie von Frost könnte zusätzlich eine Erklärung geben <sup>56</sup>. Durch Zufuhr von Östrogenen in niedriger Konzentration durch orale Kontrazeptiva wird die Reizschwelle erhöht. Damit werden unter OC-Einnahme höhere Stimuli für denselben Effekt am Knochen benötigt als ohne orale Kontrazeptiva

Burr et al. <sup>17</sup> beobachteten in einer prospektiven Studie die Knochenmineraldichte-Werte des Oberschenkelhalses von 123 Frauen im Alter zwischen 18 und 31 Jahren, unterteilt in OC- und Nicht-OC-Einnehmende bzw. Sportler und Nicht-Sportler. Nach jeweils sechs Monaten wurde mittels DXA am Femurhals die BMC und BMD (Knochenmineralgehalt und -dichte) bestimmt. Bei den Sportlerinnen ohne orale Kontrazeptiva nahm die Knochenmasse am Femur ab. Die Frauen unter Pilleneinnahme und sportlicher Aktivität hatten DXA-Werte zwischen den Ergebnissen der beiden anderen Gruppen („kein Sport“ mit OC und „kein Sport“ ohne OC“). Aus diesen Untersuchungsergebnis wurde sowohl der sportlichen Aktivität als auch der oralen Antikonzeption eine Suppression des normalen Zuwachses an Knochenmasse im Alter von 18-31 Jahren zugeschrieben. Die Kombination dieser Einflußfaktoren hatte offenbar einen weniger unterdrückenden Effekt.

Zu bedenken ist, dass sich die Knochenentwicklungsphase des Oberschenkelhalses von der der Wirbelsäule unterscheidet. Am Schenkelhals wird die Peak bone mass schon um dem 16. Lebensjahr erreicht <sup>180</sup>. An der Wirbelsäule ist noch bis in die dritte Lebensdekade ein Knochenzuwachs festzustellen <sup>140</sup>. Also hatten in oben erwähnter Untersuchung <sup>17</sup> die Studienteilnehmerinnen ihre Peak bone mass am Schenkelhals schon erreicht, was bedeutet, daß das Modeling in dieser Skelettregion schon weitgehend abgeschlossen war. Demnach spielten für die BMD-Werte vor allem Aktivitäten in der Vergangenheit eine Rolle. Denn nach Erreichen der maximalen Knochenmasse reagiert der Knochen langsamer auf Reize als in der aktiveren Phase des Knochenmodelings <sup>189</sup>.

In der Diskussion des Einflusses oraler Kontrazeptiva bei systematisch betriebenen Sport wird aus der Literatur deutlich, dass die Ergebnisse erheblich mit dem Studiendesign, dem untersuchten Knochen und dem Status der Knochenentwicklung zusammenhängen.

## X. Zusammenfassung

**Einleitung und Fragenstellung:** Orale Kontrazeptiva werden zwar überwiegend zur Schwangerschaftsverhütung genutzt, aber auch zur Therapie von Zyklusstörungen eingesetzt. Letztere treten abhängig vom Trainingsumfang häufig bei Leistungssportlerinnen und dies besonders in Ausdauersportarten auf. Ursächlich sind trainingsbedingte Störungen des Hormonhaushalts, die auch als Ursachen von Ermüdungsfrakturen bei Athletinnen diskutiert werden. Wir gingen deshalb die Frage nach, ob sich niedrig-dosierte orale Kontrazeptiva (OC) in Kombination mit Ausdauertraining (ET) auf die Knochenmasse, -dichte und -festigkeit auswirken.

**Untersuchungsdesign:** 174 Frauen im Alter vom 18.-35. Lebensjahr wurden nach telefonscreening und eingehender klinischer Untersuchung mit Bestimmung von humoralen Eckdaten unter Beachtung von klar definierten Ausschlusskriterien in die Querschnittstudie aufgenommen. Gruppenbildungen erfolgte nach den Einflußfaktoren "regelmäßiges und langjähriges Training" in der Sportart Triathlon versus „kein Training“ und "OC-Einnahme" versus „kein OC-Einnahme“. Eine langfristige Beeinflussung des Knochenstoffwechsels durch Triathlon wurde nach wenigstens 2 Trainingsjahren (mit mehr als 5 Wochenstunden) angenommen. Für den Einfluß von OC wurde eine mindestens 3-jährigen Einnahmezeit oder, wenn älter als 21 Jahre, über mindestens 50% der Jahre nach der Menarche vorausgesetzt. Folgende Gruppen wurden gebildet: A (Training ohne OC), B (Training mit OC), C (kein Training mit OC), D (kein Training kein OC); weiter hin die Gruppe „mit Training“, die den Gruppen A und B zusammen entsprach, die Gruppe „ohne Training“ gebildet aus C und D, sowie „mit OC“, die sich aus B und C, sowie „ohne OC“ aus A und D zusammensetzten. Gemessen wurden die „flächenbezogenen“ Knochendichte von L2-4 ap und des Schenkelhalses rechts mittels DXA-Gerät XR26 Mark II der Firma Norland. Mittels pQCT XCT 2000 Scanner der Firma Stratec wurden Gesamtmasse, Gesamtfläche, Gesamtdichte, trabekuläre Dichte, kortikale Dichte und BSI an verschiedener Tibialänge (4, 14 und 38%) bestimmt.

**Ergebnisse:** Die OC-freien Gruppen A, D, und „ohne OC“ hatten im Bereich von LWS, OSH und Tibia 4% signifikant höhere Werte an „flächenbezogene Knochendichte“, Gesamtdichte, -masse und trabekuläre Dichte sowie im Bereich von Tibia 38% signifikant höhere Werte für Gesamtmasse und kortikale Fläche verglichen mit den Gruppen B, C und „mit OC“.

Die Trainingsgruppen A, B und „mit Training“ hatten insgesamt im Durchschnitt höhere Werte verglichen mit den Kontrollgruppen C, D und „ohne Training“. Die Werte waren signifikant höher für Gesamtmasse, -fläche und kortikale Fläche der Tibia 38%.

Die Gruppe C schnitt im Vergleich zu den Gruppen A und D schlechter ab. Dies war signifikant am Messort Tibia 4% für Gesamtdichte und trabekuläre Dichte sowie an Tibia 38% hinsichtlich Gesamtmasse, -fläche und kortikale Fläche.

**Schlussfolgerung:** Die kontrollierte Querschnittsstudie läßt mit hoher Wahrscheinlichkeit einen positiven Effekt auf Masse und Festigkeit des Knochens durch Ausdauertraining in Form des Triathlons erkennen, der unter der Einfluß von niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva supprimiert wird. Zu Validierung und Bestätigung der Ergebnisse sind kontrollierte prospektive Studie mit größerer Probandenzahl nötig.

Schlüsselwörter: OC, ET, DXA, pQCT

## XI. Literaturverzeichnis

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. (1994) Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser.;843:1-129
2. Augat, P., Reeb, H., Claes, C. (1995). "Second moment of inertia of the distal radius predicts the stability of radius and the femoral neck." *Calcif tissue int*; 56:453
3. Bailey, D. A., Faulkner, R.A., McKay, H.A. (1996). "Growth, physical activity, and bone mineral acquisition." *Exerc Sport Sci Rev* 24:233-266
4. Bailey, D.A., McKay, H.A., Mirwald, R.L., Crocker, P.R., Faulkner, R.A. (1999). "A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: the university of Saskatchewan bone mineral accrual study." *J Bone Miner Res* 14:1672-1679
5. Barr, S.I. and H.A. McKay (1998). "Nutrition, exercise, and bone status in youth." *Int J Sport Nutr* 8(2): 124-142
6. Barrett-Connor, E., Mueller, J.E., von Mühlen, D.G (2000). "Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: the Rancho Bernardo Study. " *J Clin Endocrinol Metab.* 85(1):219-223
7. Basse, E.J., Ramsdale, S. J.(1995) " Increase in femoral bone density in young women following high-impact exercise." *Osteopor Int* 4: 72-75
8. Bennell, K.L., Malcolm, S.A., Khan, K.M., Thomas, S.A (1997). "Bone mass and bone turnover in power athletes, endurance athletes, and controls: a 12-month longitudinal study." *Bone* 20(5): 477-484
9. Bennell, K., White, S., Crossley, K. (1999). "The oral contraceptive pill: a revolution for sportswomen?" *Br J Sports Med* 33(4): 231-238
10. Berenson, A.B., Breitkopf, C.R., Grady, J.J., Vaughn, I.R., Thomas, A. (2004). "Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use." *Obstet Gynecol* 103:899-906
11. Berenson, A.B., Radecki, C.M., Grady, J.J., Rickert, V.I., Thomas, A. (2001). "A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density." *Obstet Gynecol* 98:576-582
12. Biller, B.M., Coughlin, J.F., Saxe, V., Schoenfeld, D. (1991). "Osteopenia in women with hypothalamic amenorrhea: a prospective study." *Obstet Gynecol* 78(6): 996-1001



13. Blake, G.M., Fogelman, I. (2002). "Dual energy x-ray absorptiometry and its clinical applications." *Semin Musculoskelet Radiol.* 6(3):207-218
14. Bouillon, R.A., Auwerx, J.H., Lissens, W.D., Pelemans, W.K. (1987). "Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency." *Am J Clin Nutr.* 45(4):755-763
15. Brinckmann, P., Wolfgang, F., Leivseth, G. (2000). *Othopädische Biomechanik.* Stuttgart, New York: Thieme
16. Brukner P, Bennell K. (1997). „Stress fractures in female athletes. Diagnosis, management and rehabilitation." *Sports Med.* 24(6):419-429
17. Burr, D.B., Yoshikawa, T., Teegarden, D., Lyle, R., McCabe, G. (2000). "Exercise and oral contraceptive use suppress the normal age-related increase in bone mass and strength of the femoral neck in women 18-31 years of age." *Bone* 27(6): 855-863
18. Carbon, R.J. (1992) "Exercise, amenorrhoea and the skeleton". *Br Med Bull.*48(3):546-560
19. Caspersen, C. J., Merritt, R.K. (1995). "Physical activity trends among 26 states, 1986-1990." *Med Sci Sports Exerc* 27(5): 713-720
20. Castelo-Branco, C., Martinez de Osaba, M.J., Pons, F, Vanrell, J.A. (1998). "Effects on bone mass of two contraceptives containing ethinylestradiol and cyproterone acetat or desogestrel: results of a 2-year follow-up. " *Eur J Contracept Reprod Health Care* 3 (2):79-84
21. Cheng S, Toivanen J.A., Suominen H, Toivanen J.T., Timonen J.(1995) "Estimation of structural and geometrical properties of cortical bone by computerized tomography in 78-year-old women." *J Bone Miner Res* 10(1):139-48
22. Chesnut C. (1989). "Is osteoporosis a pediatric disease? Peak bone mass attainment in the adolescent female." *Public Health Rep* 1989; 104 Suppl: 50-54
23. Chilibeck, P.D., Sale, D.G., Webber, C.E. (1995). "Exercise and bone mineral density." *Sports Med* 19(2): 103-122
24. Christensen, J.O., Svendsen, O.L. (1999). "Bone mineral in pre- and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus." *Osteoporos Int* 10:307-311
25. Cline, A.D., Jansen, G.R., Melby, C.L. (1998). "Stress fractures in female army recruits: implications of bone density, calcium intake, and exercise." *J Am Coll Nutr.* 17(2):128-135

26. Constantini, N.W. (1994). "Clinical consequences of athletic amenorrhoea." *Sports Med.*17(4):213-223
27. Cooper, C., Cawley, M., Bhalla, A., Egger, P. (1995). "Childhood growth, physical activity, and peak bone mass in women." *J Bone Miner Res* 10(6): 940-947
28. Corson, S.L. (1993). "Oral contraceptives for the prevention of osteoporosis." *J Reprod Med* 38(12 Suppl): 1015-1020
29. Cromer, B.A. (1999). "Effects of hormonal contraceptives on bone mineral density Drug." *Saf* 20 213-222
30. Cummings, S.R., Nevitt, M.C., Browner, W.S., Stone, K. (1995). "Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." *N Engl J Med.* 23;332(12):767-773
31. Currey, J.D. (2001). "Bone strength: what are we trying to measure?" *Calcif Tissue Int* 68:205-210. Epub 2001 Apr 11
32. Dalen, N., Läftman, P. (1985). "The effect of athletic activity on bone mass in human diaphyseal bone." *Orthopedics.* 8: 1139-1141
33. Dalsky, G.P. (1990). "Effect of exercise on bone: permissive influence of estrogen and calcium." *Med Sci Sports Exerc* 22:281-285
34. Dambacher, M.A., Felder, M., Keller, A., Neff, M. (1994) „Probleme der Osteodensitometrie.“ *Schweiz Rundschau Med (Praxis)* 83:79-83
35. De Cree, C. (1998). "Sex steroid metabolism and menstrual irregularities in the exercising female. A review." *Sports Med.* 25(6):369-406
36. De Laet, C.E., van Hout, B.A. (1997). "Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis." *Bmj* 315(7102): 221-225
37. DeCherney, A. (1996). "Bone-sparing properties of oral contraceptives." *Am J Obstet Gynecol* 174:15-20
38. Diaz, M.N., O'Neill, T.W., Silman, A.J. (1997). "The influence of family history of hip fracture on the risk of vertebral deformity in men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study." *Bone* 20(2):145-149
39. Douglas, K.A., Collins, J.L. (1997). "Results from 1995 National College Health Risk Behavior Survey." *J Am Coll Health* 46:55-66
40. Drinkwater, B.L., Bruemner, B. (1990). "Menstrual history as a determinant of current bone density in young athletes." *Jama* 263(4): 545-548
41. Drinkwater, B.L., Chesnut, C.H.(1991). "Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study." *Bone Miner* 14:153-160

42. Duncan, C.S., Blimkie, C.J. (2002). "Bone mineral density in adolescent female athletes: relationship to exercise type and muscle strength." *Med Sci Sports Exerc.* 34(2): 286-294
43. Eisman, J. A. (1998). "Genetics, calcium intake and osteoporosis." *Proc Nutr Soc* 57(2): 187-193
44. Emslander, H. C., Sinaki, M. (1998). "Bone mass and muscle strength in female college athletes (runners and swimmers)." *Mayo Clin Proc* 73(12): 1151-1160
45. Engler, H., Oettli, R.E., Riesen, W.F. (1999). "Biochemical markers of bone turnover in patients with thyroid dysfunctions and in euthyroid controls: a cross-sectional study." *Clin Chim Acta* 289:159-172
46. Ensrud, K.E., Cauley, J., Lipschutz, R., Cummings, S.R. (1997). "Weight change and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." *Arch Intern Med.* 157(8):857-863
47. Ensrud, K.E., Lipschutz, R.C. (1997). "Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." *Am J Med.* 103(4):274-280
48. Enzelsberger, H, Metka, M, Heytmanek, (1988). "Influence of oral contraceptive use on bone density in climacteric women." *Maturitas* 9 375-8
49. Felsenberg D, Gowin W (1998). „Bone densitometry: applications in sports-medicine." *Eur J Radiol* 28(2):150-154
50. Felsenberg, D., Gowin, W., Wolf, K.J. (1996). "Systematics of osteodensitometric methods and acronyms." *Rofo* 165:398-402
51. Fortney, J.A., Feldblum, P.J., Talmage, R.V., Zhang, J, Godwin, S.E. (1994). "Bone mineral density and history of orale contraceptive use." *J Reprod Med* 39 105-109
52. Forwood, M. R., Burr, D.B. (1993). "Physical activity and bone mass: exercises in futility?" *Bone Miner* 21(2): 89-112
53. Frost, H.M. (1990) "Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's law: the remodeling problem." *Anat Rec.* 226(4):414-422
54. Frost, H.M. (1990) "Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's law: the bone modeling problem." *Anat Rec.* 226(4):403-413
55. Frost, H.M. (1994) „Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians." *Angle Orthod.* 64(3):175-188

56. Frost, H.M. (1995) "Introduction to a new skeletal physiology." Vols I and II. Pueblo, Co: The Pajaro Group, Inc.
57. Frost, H.M. (2001). "From Wolff's law to the Utah paradigm: insight about bone physiology and its clinical applications." *Anat Rec*:398-419
58. Frost, H.M. (2001b). "Does bone mass equate with bone health? An argument for the negative." *J Clin Densitom* 4:179-184
59. Frost, H.M. (1992). "The role of changes in mechanical usage set points in the pathogenesis of osteoporosis." *J Bone Miner Res* 7 253-261
60. Frost, H.M.(1998). „Changing concepts in skeletal physiologie: Wolff's Law, the Mechanostat and the "Utah Paradigm".“ *J Hum Biol* 10: 599–605
61. Frost, H.M., Schönau E. (2000) „The „muscle and bone-unit“ in children and adolescents: a 2000 overview.“ *J pediatr endocrinol metab* 13 (6): 571-590
62. Frost, H.M. (1960). „The Utah Paradigm of Skeletal Physiology Vol. 1.“ ISMNI.
63. Frost, H.M. (1960).“The Utah Paradigm of Skeletal Physiology Vol. 2.“ ISMNI
64. Gambacciani, M, Cioponi, M, Cappagli, B, Benussi, C, Genazzani, AR (2000). "Longitudinal evaluation of perimenopausal femoral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism *Osteoporos.*" *Int* 11 544-548
65. Gambacciani, M., Spinetti, A., Taponeco, F. (1994). "Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism." *Obstet Gynecol* 83(3): 392-396
66. Gilsanz, V., Boechat, M.I., Gilsanz, R. (1994) "Gender differences in vertebral sizes in adults: Biochemical implications." *Radiology* 190: 678-682
67. Gilsanz, V., Boechat, M.I., Roe, T.F. (1994) "Gender differences in vertebral body sizes in children and adolescents." *Radiology* 190: 673-677
68. Gilsanz, V., Roe, T.F., Mora, S. (1991). "Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty." *N Engl J Med* 325(23): 1597-600
69. Golden, N.H. (2002). "A review of the female athlete triad (amenorrhea, osteoporosis and disordered eating)." *Int J Adolesc Med Health.* 14(1):9-17
70. Goldsmith, N.F., Johnston, J.O. (1975). "Bone mineral: effects of oral contraceptives, pregnancy, and lactation." *J Bone Joint Surg Am* 57(5): 657-668
71. Gong, J.K. (1964) "Composition of trabecular and cortical bone". *Anat Rec.* 149:325-331

72. Gordon, C. L., Webber, C.E. (1993). "Body composition and bone mineral distribution during growth in females." *Can Assoc Radiol J* 44(2): 112-116
73. Grampp, S., Jergas, M., Lang, P. (1996). "Quantitative CT assessment of the lumbar spine and radius in patients with osteoporosis." *AJR Am J Roentgenol.* 167(1):133-140
74. Grampp, S., Henk, C.B., Imhof, H. (1999). "Bone densitometry: comparative value and limitations of different techniques." *Wien Med Wochenschr* 149:472-478
75. Gregg, E.W., Cauley, J.A., Seeley, D.G. (1998). "Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." *Ann Intern Med.* 15;129(2):81-88
76. Gremion, G., Rizzoli, R., Slosman, D. (2001). "Oligo-amenorrheic long-distance runners may lose more bone in spine than in femur." *Med Sci Sports Exerc* 33(1): 15-21
77. Gullberg, B. (1996) "Design and statistical problems in prevention." *Scand J Rheumatol Suppl.*;103:108-110
78. Haapasalo, H., Kannus, P., Sievanen, H. (1998). "Effect of long-term unilateral activity on bone mineral density of female junior tennis players." *J Bone Miner Res* 13(2): 310-319
79. Haapasalo, H., Kontulainen, S., Siavanen, H. (2000). "Exercise-induced bone gain is due to enlargement in bone size without a change in volumetric bone density: a peripheral quantitative computed tomography study of the upper arms of male tennis players." *Bone* 27(3): 351-357
80. Haenggi, W., Casez, J.P., Birkhaeuser, M.H. (1994). "Bone mineral density in young women with long-standing amenorrhea: limited effect of hormone replacement therapy with ethinylestradiol and desogestrel." *Osteoporos Int* 4(2): 99-103
81. Hasegawa, Y., Schneider, P., Reiners, C., Kushida, K., Yamazaki, K., Hasegawa, K., Nagano (2000) "A Estimation of the architectural properties of cortical bone using peripheral quantitative computed tomography." *Osteoporos Int.*;11(1):36-42
82. Heaney, R.P., Abrams, S., Dawson-Hughes, B., Looker, A., Marcus, R., Matkovic, V., Weaver, C. (2000) "Peak bone mass." *Osteoporos Int.* 11(12):985-1009

83. Heinonen, A., Siavanenn, H, Kryolainen, H. (2001). "Mineral mass, size, and estimated mechanical strength of triple jumpers' lower limb." *Bone* 29(3): 279-285
84. Heinonen, A., Oja, P., Kannus, P., Sievanen, H., Manttari, A., Vuori, I. (1993). „Bone mineral density of female athletes in different sports." *Bone Miner* 23(1):1-14
85. Heinonen, A., Oja, P., Kannus, P., Sievanen, H. (1995). "Bone mineral density in female athletes representing sports with different loading characteristics of the skeleton." *Bone* 17(3): 197-203
86. Heinonen, A., Sievanen, H., Kannus, P., Oja, P., Vuori, I. (2002) "Site-specific skeletal response to long-term weight training seems to be attributable to principal loading modality: a pQCT study of female weightlifters." *Calcif Tissue Int* 70:469-474. Epub 2002 May 17
87. Hergenroeder, A. C., Smith, E.O., Shypalio, R. (1997). "Bone mineral changes in young women with hypothalamic amenorrhea treated with oral contraceptives, medroxyprogesterone, or placebo over 12 months." *Am J Obstet Gynecol* 176(5): 1017-1025
88. Hopper, J.L., Green, R.M., Nowson, C.A. (1998). "Genetic, common environment, and individual specific components of variance for bone mineral density in 10- to 26-year-old females: a twin study." *Am J Epidemiol* 147(1): 17-29
89. Horsman A., Gallagher, J.C., Simpson, M. (1977). "Prospective trial of oestrogen and calcium in postmenopausal women." *Br Med J* 2(6090):789-792
90. Hreshchyshyn, M.M., Hopkins, A., Zylstra, S. (1988). "Association of parity, breast-feeding and birth control pills with lumbar spine and femoral neck bone density." *Am J Obstet Gynecol* 159(2):318-322
91. Hui, S.L., Slemenda, C.W., Johnston, C.C., Jr. (1990). "The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis." *Osteoporos Int* 1(1):30-34
92. Iki, M. (2005). "Osteoporosis and smoking." *Clin Calcium* 15(7):156-158
93. Johnston, S.C., Colford, J.M. (1998). „Oral contraceptives and the risk of subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis." *Neurology* 51(2) 411-418
94. Junqueira, L. C., Carneiro, J.: *Histologie*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg 1984, 1986, 1991

95. Kanis J.A., Johnell, O., Oden, A., Jonsson, B., Dawson, A., Dere, W. (2000). "Risk of hip fracture derived from relative risks: an analysis applied to the population of Sweden." *Osteoporos Int* 11(2):120-127
96. Kanis, J.A., Johansson, H., Johnell, O., Oden, A., De Laet, C., Eisman, J.A., Pols, H., Tenenhouse, A. (2005). "Alcohol intake as a risk factor for fracture." *Osteoporos Int* 16(7):737-742
97. Karlsson, C., Obrant, K.J., Karlsson, M. (2001). "Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans." *Osteoporos Int* 12(10):828-834
98. Karlsson, M.K., Ahlborg, H.G., Karlsson, C. (2005). "Maternity and bone mineral density." *Acta Orthop* 76(1):2-13
99. Kirchgatterer, A., Aschl, G., Knoflach, P. (2000). "Steroid-induced osteoporosis: pathogenesis and therapeutic consequences." *Acta Med Austriaca* 27(1):23-26
100. Kleerekoper, M., Brienza, R.S., Schultz, L.R. (1991). "Oral contraceptive use may protect against low bone mass. Henry Ford Hospital Osteoporosis Cooperative Research Group." *Arch Intern Med* 151(10): 1971-1976
101. Kogawa, M., Wada, S. (2005). "Osteoporosis and alcohol intake." *Clin Calcium* 15(1):102-105
102. Kontulainen, S., Kannus, P., Haapasalo, H., Sievanen, H., Pasanen, M., Heinonen, A., Oja, P., Vuori, I. (2001). "Good maintenance of exerciseinduced bone gain with decreased training of female tennis and squash players: a prospective 5-year follow-up study of young and old starters and controls." *J Bone Miner Res* 16(2):195-201
103. Kontulainen, S., Sievanen, H., Kannus, P., Pasanen, M., Vuori, I. (2003). "Effect of long-term impact-loading on mass, size, and estimated strength of humerus and radius of female racquet-sports players: a peripheral quantitative computed tomography study between young and old starters and controls." *Bone Miner Res* 18(2):352-359
104. Kritz-Silverstein, D, Barrett-Connor, E. (1993). "Bone mineral density in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use." *Am J Public Health* 83(1):100-102
105. Kroger, H., Kotaniemi, A., Kroger, L. (1993) "Development of bone mass and bone density of the spine and femoral neck-a prospective study of 65 children and adolescents." *Bone Miner* 23(3):171-182
106. Kubba, A. (2000). "contraception." *The Lancet*; 356(9245):1913-1919

107. Kuiper, J.W., Van Kuijk, C., Grashuis, J.L. (1997). "Distribution of trabecular and cortical bone related to geometry. A quantitative computed tomography study of the femoral neck." *Invest Radiol.* 32(2):83-89
108. Kuohung, W., Borgatta, L. (2000). "Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis." *Contraception* 61(2): 77-82
109. Lindsay, R., Tohme, J., Kanders, B. (1986) "The effect of oral contraceptive use on vertebral bone mass in pre- and post-menopausal women." *Contraception* 34(4):333-340
110. Lloyd, T., Taylor, D.S. (2000). "Oral contraceptive use by teenage women does not affect peak bone mass: a longitudinal study." *Fertil Steril* 74(4): 734-738
111. Louis, O., Devroey, P., Kalender, W., Osteaux, M. (1989). "Bone loss in young hypoestrogenic women due to primary ovarian failure: spinal quantitative computed tomography." *Fertil Steril* 52(2): 227-231
112. Lu, P.W., Briody, J.N. (1994). "Bone mineral density of total body, spine, and femoral neck in children and young adults: a cross-sectional and longitudinal study." *J Bone Miner Res* 9(9): 1451-1458
113. Madsen, K.L., Adams, W.C., Van Loan, M.D. (1998) "Effects of physical activity, body weight and composition, and muscular strength on bone density in young women." *Med Sci Sports Exerc.*30(1):114-1120
114. Mais, V., Fruzzetti, F., Ajossa, S., Paoletti, A.M., Guerriero, S, Melis, G.B. (1993). "Bone metabolism in young women taking a monophasic pill containing 20g ethinylestradiol: a prospective study." *Contraception* 48(5):445-452
115. Marcus, R., Drinkwater, B. (1992). "Osteoporosis and exercise in women." *Med Sci Sports Exerc* 24(6 Suppl): S301-307
116. Maricic, M., Chen, Z. (2000). "Bone densitometry." *Clin Lab Med.* 20(3):469-88
117. Martin, A.D., Bailey, D.A., McKay, H.A. (1997). "Bone mineral and calcium accretion during puberty." *Am J Clin Nutr* 66(3): 611-615
118. Martius, G., Breckwoldt, M.: *Lehrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe.* Thieme, Stuttgart 1996
119. Maugars, Y., Lalande, S., Berthelot, J.M., Potiron-Josse, M., Charlier, C., Prost, A. (1995). "Sports, bones and hormones. Multiple interactions." *Presse Med.* 24(28):1284-1286



120. Mazess, R.B., Barden, H.S. (1991). "Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary, intake, physical activity, smoking and birth-control pills." *Am J Clin Nutr* 53(1):132-142
121. McGee, C. (1997). "Secondary amenorrhea leading to osteoporosis: incidence and prevention." *Nurse Pract.* 22(5):38, 41-45, 48 passim
122. Mishell, D.R. (1993). „Noncontraceptive benefits of oral contraceptives.“ *J Reprod Med*; 38(12 Suppl): 1021-1029
123. Molgaard, C., Thomsen, B.L., Prentice, A. (1997). "Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents." *Arch Dis Child* 76(1): 9-15
124. More, C., Bettembuk, H.P. (2007). "The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density." *Osteoporos Int* 12: 732-737
125. Morillo, S., Capozza, R.F., Plotkin, H., Zanchetta, J.R. (1994) "Estimation of bone strength in human radius from pQCT data." *J Bone Miner Res* 9:332
126. Mosekilde, L. (1993). "Normal age-related changes in bone mass, structure, and strength-consequences of the remodelling process." *Dan Med Bull* 40:65-83
127. Naessen, T., Olsson, S.E. (1995). "Differential effects on bone density of progesteron-only methods for contraception in premenopausal women." *Contraception* 52(1):35-39
128. Nappi, C., Di Spiezio Sardo, A., Acunzo, G., Bifulco, G., Tommaselli, G.A., Guida, M., Di Carlo, C. (2003). "Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study." *Contraception* 67(5):355-359
129. Ott S. (1991) "Bone density in adolescents." *N Engl J Med.* 325(23): 1646-1647
130. Paoletti, A.M., Orru, M., Floris, S. (2000). "Evidence that treatment with monophasic oral contraceptive formulations containing ethinylestradiol plus gestodene reduces bone resorption in young women." *Contraception* 61(4): 259-263
131. Parson, T.J., Prentice, A., Smith, E.A., Cole, T.J., Compston, J.E. (1996) "Bone mineral mass consolidation in young British adults." *J Bone Miner Res* 1:264-274

132. Petitti, D.B., Piaggio, G, Mehta, S, Cravioto, M.C., Meirik, O. (2000). "Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population. The WHO Study of Hormonal Contraception and Bone Health." *Obstet Gynecol* 95(5):736-744
133. Platen, P. (1997). "Prävention und Therapie der Osteoporose: Die Bedeutung des Sports und der körperlichen Aktivität." *Dt Ärztebl*; 94: A-2569-2574
134. Polatti, F., Perotti, F., Filipa, N., Gallina, D. (1995). "Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women." *Contraception* 51(4): 221-224
135. Prior, J.C., Kirkland, S.A., Joseph, L. (2001). "Oral contraceptive use and bone mineral density in premenopausal women: cross-sectional, population-based data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study." *CMAJ*. 16;165(8):1023-1029
136. *Quelle:* [www.herbertsteffny.de](http://www.herbertsteffny.de)  
*http://www.herbertsteffny.de/artikel/marathon2006.htm*
137. Rabe, T. (2004) Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V.(DGGEF e.V.) in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte e.V. Leitlinie Empfängnisverhütung vom 14.07.2004. Verfügbar unter: URL: <http://www.dggg.de/leitlinien/pdf/3-1-1-1.pdf>
138. Rapuri, P.B., Gallagher, J.C., Balhorn, K.E., Ryschon, K.L. (2000). "Alcohol intake and bone metabolism in elderly women." *Am J Clin Nutr.* 72(5):1206-1213
139. Rapuri, P.B., Gallagher, J.C., Balhorn, K.E., Ryschon, K.L. (2000). "Smoking and bone metabolism in elderly women." *Bone* 27(3):429-436
140. Recker, R. R., Davies, K. M. (1992). "Bone gain in young adult women." *Jama* 268(17):2403-2408
141. Register, T.C., Jayo, M.J., Jerome, C.P. (1997) "Oral contraceptive treatment inhibits the normal acquisition of bone mineral in skeletally immature young adult female monkeys." *Osteoporos Int.* 7(4):348-353
142. Ribot, C., Tremollieres, F. (1995). "Late consequences of a low peak bone mass." *Acta Paediatr Suppl* 411: 31-35; discussion 36
143. Rico, H., Gonzalez-Riola, J. (1994). "Cortical versus trabecular bone mass: influence of activity on both bone components." *Calcif Tissue Int* 54(6):470-472

144. Riis, B.J., Hansen, M.A, Jensen, A.M. (1996). "Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study." *Bone* 19(1):9-12
145. Rittweger, J., Beller, G., Ehrig, J.(2000). "Bone-Muscle Strength Indices for the Human lower Leg." *Bone* 27(2):319-326
146. Robinson, R.A. (1979) "Bone tissue: composition and function." *Johns Hopkins Med J.*145(1):10-24
147. Roodman, G.D. (1996) "Advances in bone biology: the osteoclast." *Endocr Rev*; 17(4):308–332
148. Rosenberg, M. (1998). „Weight change with oral contraceptive use and during menstrual cycle: results of daily measurements.“ *Contraception*; 58(6):345-349
149. Rosso, R., Minisola, S., Scarda, A. (1995). "Temporal relationship between bone loss and increased bone turnover: a longitudinal study following natural menopause." *J Endocrinol Invest* 18(9):723-728
150. Rubin, L. A., Hawker,G.A., Peltekova, V.D. (1999). "Determinants of peak bone mass: clinical and genetic analyses in a young female Canadian cohort." *J Bone Miner Res* 14(4): 633-643
151. Runebaum, B., Rabe, T. (1991) *Female contraception and male fertility regulation.* Parthenon, Lancaster
152. Russell, G., Mueller, G., Shipman, C., Croucher, P. (2001) "Clinical disorders of bone resorption." *Novartis Found Symp*; 232:251–267
153. Sabatier, J.P., Guaydier-Souquieres, G. (1996). "Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: a study in 574 healthy females 10-24 years of age." *Osteoporos Int* 6(2):141-148
154. Schiessl, H., Frost, H.M. (1998). "Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships." *Bone* 22(1):1-6
155. Schneider, P., Börner, W., Rendl, J., Eilles, C., Schließke, K., Scheibeck, M. (1992). "Stellenwert zweier unterschiedlicher Knochendichtemeßmethoden zur Bestimmung des Mineralgehalts am peripheren und axialen Skelett." *Z Orthop* 130:16-21
156. Schoenau, E. (1996). "Influence of muscle strength on bone strength during childhood and adolescence." *Horm res*; 45 (suppl 1):63-66
157. Scholz, H., Schwabe U.: *Taschenbuch der Arzneibehandlung. Angewandte Pharmakologie.* Urban und Fischer, München-Jena 2000

158. Schoutens, A., Laurent, E., Poortmans, J.R. (1989). "Effects of inactivity and exercise on bone." *Sports Medicine* 7(2):71-81
159. Schwingl, P.J., Ory, H.W. (1999). „Estimates of the risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptive in the United States.“ *Am J Obstet Gynecol*; 180(1 pt 1):241-249
160. Scott, E.M., Gaywood, I., Scott, B.B. (2000). "Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease." *British Society of Gastroenterology. Gut.* 46(Suppl 1):i1-i8
161. Seeman, E., Tsalamandris, C. (1994). "Reduced femoral neck bone density in the daughters of women with hip fractures: the role of low peak bone density in the pathogenesis of osteoporosis." *J Bone Miner Res* 9(5):739-743
162. Seeman, E., Szukler, G.I. (1992). "Osteoporosis in anorexia nervosa: the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use, and exercise." *J Bone Miner Res* 7(12):1467-1474
163. Seeman, E., Hopper, J.L. (1989). "Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis." *N Engl J Med* 320(9): 554-558
164. Seibel, Markus J. (2001) "Evaluation des osteoporotischen Fakturrisikos." *Dt Ärztebl*; 98: A 1681-1689 [Heft 25]
165. Shargil, A (1985). "Hormone replacement therapy in perimenopausal women with triphasic contraceptive compound: a three-year prospective study." *Int J Fertil* 30(1):15-28
166. Silverberg, S.J., Shane, E., Jacobs, T.P., Siris, E., Bilezikian, J.P. (1999). "A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery." *N Engl J Med.* 341(17):1249-1255
167. Slemenda, C.W., Johnston, C.C (1993). "High intensity activities in young women: site specific bone mass effects among female figure skaters." *Bone Miner* 20(2):125-132
168. Snow-Harter, C., Bouxsein, M.L (1992). "Effects of resistance and endurance exercise on bone mineral status of young women: a randomized exercise intervention trial." *J Bone Miner Res* 7(7):761-769
169. Solomon, B.L., Wartofsky, L., Burman, K.D. (1993). "Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease." *Thyroid.* 3(1):17-23
170. Sowers, M. R., Clark, M.K.(1992). "Radial bone mineral density in pre- and perimenopausal women: a prospective study of rates and risk factors for loss." *J Bone Miner Res* 7(6):647-657

171. Sowers, M., Crutchfield, M., Jannausch, M., Updike, S., Corton, G. (1991). "A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy." *Obstet Gynecol* 77:841-845
172. Stevenson, J.C. (1990). "Pathogenesis, prevention and treatment of osteoporosis." *Obstet Gynecol.* 75: 36S-41S
173. Subotnick, S. I. (1985). "The biomechanics of running. Implications for the prevention of foot injuries." *Sports Med* 2(2): 144-153
174. Suominen, H. (1993). "Bone mineral density and long term exercise. An overview of cross-sectional athlete studies." *Sports Med* 16(5): 316-330
175. Taaffe, D.R., Robinson, T.L. (1997). "High-impact exercise promotes bone gain in well-trained female athletes." *J Bone Miner Res* 12(2): 255-260
176. Taaffe, D., Snow-Harter, C., Connolly, D.A., Robinson, T.L., Brown, M.D., Marcus, R. (1995) "Differential effects of swimming versus weight-bearing activity on bone mineral status of eumenorrheic athletes." *J Bone Miner Res* 10(4):586-593
177. Taubert, H.D., Kuhl, H.: *Kontrazeption mit Hormonen*. Thieme, Stuttgart 1994.
178. Teegarden, D., Proulx, W.R. (1996). "Previous activity relates to bone mineral measures in young women." *Med. Sci. Sports Exerc.* 28(1):105-113
179. Teitelbaum, S.L. (2000). "Bone resorption by osteoclasts." *Science.* 289(5484):1504–1508
180. Theintz, G., Buchs, B. (1992). "Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects." *J Clin Endocrinol Metab* 75(4): 1060-1065
181. Touzet S, Colin C. (1999) "Interpretation of epidemiologic studies. Type of study, elements of bias, causality" *Rev Prat.* 49(16):1797-1804
182. Tromp, A.M., Ooms, M.E., Popp-Snijders, C., Roos, J.C., Lips, P. (2000). "Predictors of fractures in elderly women." *Osteoporos Int.* 11(2):134-140
183. Tzingounis, V., Cardamakis, E. (1996). „Incidence of benign and malignant breast disorders in women taking hormone (contraceptive pill or hormonal replacement therapy).“ *Anticancer Res;* 16(6C):3997-4000
184. Uusi-Rasi, K., Sievanen, H., Pasanen, M., Oja, P., Vuori, I. (2002) Associations of calcium intake and physical activity with bone density and size in premenopausal and postmenopausal women: a peripheral quantitative computed tomography study. *J Bone Miner Res* 17(3):544-552

185. Vasquez, H., Mazure, R., Gonzalez, D. (2000). "Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study." *Am J Gastroenterol.* 95(1):183-189
186. Volpe, A., Amram, A., Cagnacci, A., Battaglia, C. (1997). "Biochemical aspects of hormonal contraception: effects on bone metabolism." *Eur J Reprod Health Care* 2(2):123-126
187. Warren, M.P., Perlroth, N.E. (2001). "The effects of intense exercise on the female reproductive system." *J Endocrinol* 170(1):3-11
188. Warren, M.P., Brooks-Gunn, J. (1991). "Lack of bone accretion and amenorrhea: evidence for a relative osteopenia in weight-bearing bones." *J Clin Endocrinol Metab* 72(4):847-53.
189. Weaver, C.M., Teegarden, D. (2001). "Impact of exercise on bone health and contraindication of oral contraceptive use in young women." *Med. Sci. Sports Exerc.* 33(6): 873-880
190. Williams and Wilkins (1996). „US preventive services task force. Guide to clinical preventive services." 2nd ed. Baltimore, Maryland.
191. Wolff, J. (1892) „Das Gesetz der Transformation der Knochen.“ Berlin: Hirschwald
192. Wurster, K.G. (1998). "Menstrual disorders in athletes." *Ther Umsch* 55:256-261
193. Zanchetta, J.R., Plotkin, H. (1995). "Bone mass in children: normative values for the 2-20-year-old population." *Bone* 16(4 Suppl): 393S-399S
194. Zintl, F., Eisenhut, A. (2001) *Ausdauertraining. Grundlagen, Methoden, Trainingssteuerung*, 5. Auflage. München, Wien, Zürich: BLV.

## **XI. Zusammenstellung der verwendeten Abkürzungen und Bezeichnungen**

AP : antero-posterior

BMC: bone mineral content

BMD: bone mineral density

BMU: bone multicellular unit

BSI: bone strength index

Bzw.: beziehungsweise

D.H.: dass heißt

DXA: Dual-X-Ray-Absorptiometrie

EKG: Elektrokardiogramm

ET: Ausdauertraining

FSH: follikelstimulierendes Hormon

GnRH: Gonadotropin-releasing-Hormon

HCG: humane Choriongonadotropin

LWS: Lendenwirbelsäule

MW: Mittelwert

OC: Orale contraceptiva

o.g.: oben genannt

OSH: Oberschenkelhals

PQCT: periphere quantitative Computertomographie

QCT: quantitative Computertomographie

RR : Riva-Rocci

SD : Standardabweichung

Sog.: sogenannt

Tab.: Tabelle

Trab.: trabekulär

TSH : thyreoideastimulirendes Hormon

u.a. : unter anderen

u.U.: unter Umstände

WHO: world health organisation

Z.B. : zum Beispiel

z.T. zum Teil

µg : microgramm

ρ : Rho

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Univ.-Prof. Dr. D. Jeschke, der mir die Durchführung dieser wissenschaftlichen Arbeit ermöglichte. Ich bedanke mich bei Ihnen für die hervorragende Betreuung, Hilfsbereitschaft und Geduld.

Die MitarbeiterInnen am Lehrstuhl und Poliklinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

Meine Eltern, die immer an mir geglaubt haben. Ein herzlichen Dank für das Vertrauen und die Unterstützung in jeglicher Form.

Meine Geschwister und Freunde, die mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen und mir somit die notwendige Ruhe und Sicherheit für die Erstellung dieser Arbeit gaben.