

Frauenklinik der Technischen Universität München im Klinikum rechts der Isar
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle)

Knochenstoffwechsel und Knochendichte
bei perimenopausalen Frauen – eine prospektive
Beobachtungsstudie über sechs Jahre

Michaela Haseitl

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. M. B. Kiechle
2. apl. Prof. P. B. Lippa

Die Dissertation wurde am 03.01.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.10.2008 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

1.1 Perimenopausaler Knochendichteverlust	S. 7
1.2 Biochemische Knochenstoffwechselmarker	S. 7
1.3 Ziel der Studie	S. 9

2. STUDIEN TEILNEHMERINNEN UND METHODEN

2.1 Studiendesign	S. 10
2.2 Interview	S. 11
2.3 Blut- und Urinuntersuchung	S. 12
2.4 Laborchemische Untersuchung	S. 13
2.4.1 Klinische Chemie	
2.4.2 Sexualhormone im Serum und im Urin	
2.4.3 Knochenstoffwechselmarker	
2.5 Knochendichtemessung	S. 15
2.6 Gruppeneinteilung	S. 16
2.6.1 Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus	
2.6.2 Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust	
2.7 Statistik	S. 17

3. ERGEBNISSE

3.1 Charakteristik des Studienkollektivs	S. 18
3.1.1 Gesamtkollektiv	
3.1.2 Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus	
3.1.3 Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust	
3.2 Ausgangswerte und Verlauf der Serumhormonwerte	S. 24
3.2.1 Gesamtkollektiv	

3.2.2	Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus	
3.2.3	Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust	
3.3	Ausgangswerte und Verlauf der Knochenstoffwechselmarker	S. 28
3.3.1	Marker der Knochenformation	
3.3.1.1	<i>Gesamtkollektiv</i>	
3.3.1.2	<i>Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus</i>	
3.3.1.3	<i>Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust</i>	
3.3.2	Marker der Knochenresorption	
3.3.2.1	<i>Gesamtkollektiv</i>	
3.3.2.2	<i>Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus</i>	
3.3.2.3	<i>Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust</i>	
3.4	Trabekuläre Knochendichtemessung im sechs-Jahres-Verlauf	S. 38
3.4.1	Gesamtkollektiv	
3.4.2	Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus	
3.4.3	Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust	
3.5	Einflussgrößen auf die Knochendichte	S. 42
3.5.1	Zusammenhänge von Knochendichte und Sexualhormonen	
3.5.1.1	<i>Gesamtkollektiv</i>	
3.5.1.2	<i>Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus</i>	
3.5.1.3	<i>Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust</i>	
3.5.2	Zusammenhänge von Knochendichte und Knochenstoffwechselmarkern	
3.5.2.1	<i>Gesamtkollektiv</i>	
3.5.2.2	<i>Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus</i>	
3.5.2.3	<i>Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust</i>	
3.5.3	Knochendichte und Risikofaktoren	
3.6	Messtechnische Osteoporoseerkrankung nach Studienende – 3 Kasuistiken	S. 54
4. DISKUSSION		
<hr/> <hr/>		
4.1	Diskussion der Methode	S. 56
4.2	Einfluss von Risikofaktoren auf den Knochendichteverlust	S. 57

4.3 Einfluss von Östradiol, Gonadotropinen und Menopausenstatus auf den perimenopausalen Knochendichteverlust **S. 58**

4.3.1 Einfluss von Östradiol und den Gonadotropinen FSH und LH auf den perimenopausalen Knochendichteverlust

4.3.2 Zusammenhang des Menopausenstatus und des Knochendichteverlustes

4.4 Prognostische Bedeutung von Knochenstoffwechselmarkern für den perimenopausalen Knochendichteverlust in Abhängigkeit des Menopausenstatus und des Knochendichteverlustes **S. 63**

4.4.1 Zusammenhang zwischen Knochenstoffwechselmarkern und Menopausenstatus

4.4.2 Zusammenhang zwischen Knochenstoffwechselmarkern und Knochendichteverlust

4.5 Diskussion der Kasuistiken **S. 66**

5. ZUSAMMENFASSUNG **S. 72**

6. LITERATURVERZEICHNIS **S. 73**

7. ANHANG

7.1 Abbildungen der Verläufe von Serumhormonwerten, Knochenstoffwechselmarkern und Knochendichte des Gesamtkollektivs sowie aller Untergruppen **S. 76**

7.2 Danksagung **S. 90**

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
AP	Alkalische Phosphatase
BAP	knochenspezifische Alkalische Phosphatase
BMI	Body Mass Index
Ca	Calcium
Ca-HA	Calcium-Hydroxylapatit
CTX	C-terminales Telozeptid crosslink
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DPD	Desoxypyridinolin
DVO	Dachverband für Osteologie
DXA	duale X-ray absorptiometry
E1	Östriol
E2	17 β -Östradiol
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
HA	Hydroxylapatit
HPR	Hydroxyprolin
HRT	Hormonersatztherapie
J	Jahr
KD	Knochendichte
KDV	Knochendichteverlust
KDV 1-3	Gruppen mit unterschiedlichem Knochendichteverlust
Krea	Kreatinin
LH	Luteinisierendes Hormon
LJ	Lebensjahr
LWK	Lendenwirbelkörper
MP	Menopause
NTX	N-terminales Telozeptid crosslink
OC	Osteocalcin
P	Phosphat
PICP	Prokollagen Propeptid
pos. FA	positive Familienanamnese für Osteoporose
PRL	Prolaktin
PTH	Parathormon
PYD	Pyridinolin
qCT	quantitative Computertomographie
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
sign.	signifikant
T	Testosteron
Tab.	Tabelle
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
WHO	World Health Organisation

WS	Wirbelsäule
ZP	Zeitpunkt der Untersuchung
A, B, C,	A=zu Beginn, B=nach 3 Monaten, C=nach 6 Monaten
D, E, F	D=nach 12 Monaten, E=nach 2 Jahren, F=am Studienende

1. Einleitung

1.1 Perimenopausaler Knochendichteverlust

Der Zusammenhang zwischen der Postmenopause und erniedrigten Knochendichtewerten ist gut untersucht. Einige Arbeiten deuteten jedoch darauf hin, dass vermehrter Knochendichteverlust bereits in der Perimenopause beginnt (u.a. Sowers 2003, Guthrie 1998, Sirola 2003, Charpulat 2000). Dieser Lebensabschnitt einer Frau, der die Jahre vor der Menopause mit z. T. unregelmässiger werdenden Zyklen bis einschliesslich dem Jahr nach der Menopause umfasst, wird definiert anhand endokriner Parameter (Inhibin, FSH, Estradiol) und geht mit einer Häufung von anovulatorischen Zyklen einher. Bei perimenopausalen Frauen können z. T. höhere Östrogenwerte gemessen werden als bei prämenopausalen Frauen (Prior 1998). Bisher wurde den erniedrigten Östrogenspiegeln in der Postmenopause eine entscheidende Rolle am postmenopausalen Knochendichteverlust und einer damit verbundenen folgenden Osteoporoseerkrankung zugeschrieben. Neue Arbeiten diskutieren andere hormonelle Faktoren, die den Knochendichteverlust direkt beschleunigen, beispielsweise FSH (Sun 2006) oder ein Fehlen des osteoanabolen Progesterons (Prior 1998). Eine genauere Charakterisierung des perimenopausalen Knochendichteverlustes könnte Hinweise auf kausale Zusammenhänge mit den endokrinologischen Veränderungen in dieser Lebensphase liefern.

1.2 Biochemische Knochenstoffwechselmarker

Biochemische Knochenstoffwechselmarker sind in Blut- und Urinproben nachzuweisen und geeignet für die Charakterisierung des Knochenstoffwechsels, u. a. bei Knochenerkrankungen wie der Osteoporose. Ob sie als Screeningmethode für prädisponierte Patienten verwendbar sind, wird kontrovers diskutiert.

Osteocalcin (OC) und knochenspezifische Alkalische Phosphatase (bone alkaline phosphatase, BAP) sind zwei moderne Marker der Knochenformation.

Bei Osteocalcin handelt es sich um ein kleines, nicht-kollagenöses Protein aus 49 Aminosäuren. Es wird von Osteoblasten, Odontoblasten und Chondrozyten synthetisiert und in die extrazelluläre Matrix des Knochens eingebaut. Die Synthese von Osteocalcin wird

durch 1,25-Dihydroxy-Vitamin D reguliert. Für die Beurteilung der gemessenen Werte ist eine normale Nierenfunktion Voraussetzung, da das Protein renal eliminiert wird. Die physiologische Funktion dieses Proteins ist nicht näher geklärt; es besitzt eine hohe Affinität zu Calciumhydroxylapatit und könnte somit an der Induktion der Hydroxylapatitbildung in der Knochenmatrix beteiligt sein (Calvo 1996). Ca. 15 % des neu gebildeten Osteocalcins zirkuliert im Blutkreislauf. Wird vermehrt Knochen abgebaut finden sich bis zu 70 % des Osteocalcins in der Blutbahn. Osteocalcin besitzt eine kurze Halbwertszeit (< 1 Stunde) und unterliegt tageszeitlichen Schwankungen.

Die Alkalische Phosphatase kommt in Form verschiedener Isoenzyme (Darm, Leber, Knochen, Placenta, Milz, Niere) vor. Der Unterschied zwischen den Isoformen liegt in ihrer Grösse, der Ladung sowie ihrer physiologischen und kinetischen Beschaffenheit. Beeinflusst wird die Aktivität von Alkalischer Phosphatase durch Alter, Geschlecht und hormonellen Status. Postmenopausale Frauen zeigen höhere Aktivität der knochenspezifischen Form als prämenopausale Frauen (Calvo 1996). Die knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BAP) ist auf der extrazellulären Oberfläche von Zellmembranen zu finden und scheint an der Differenzierung von Osteoblasten beteiligt zu sein. Die genaue Aufgabe von BAP an der Knochenmineralisation ist noch nicht bekannt (Calvo 1996, Manalogas 2000). BAP ist ein stabiler Marker, da die Halbwertszeit mit 1-2 Tagen lang ist.

Moderne Marker der Knochenresorption sind z. B. Pyridinolin (PYD), Desoxypyridinolin (DPD) und C-terminales Telopeptid crosslink (CTX).

Pyridinolin weist drei Hydroxylysinreste auf, Desoxypyridinolin hat zwei Hydroxylysinreste und einen Lysinrest und ist knochenspezifischer als Pyridinolin. Pyridinolin und Desoxypyridinolin finden sich in der extrazellulären Knochenmatrix. Sie werden während der Kollagenreifung gebildet und stabilisieren die Kollagenfibrillen durch Querverbindungen. Wenn Knochen abgebaut wird, werden diese beiden Marker in die Blutzirkulation freigesetzt und über die Nieren ausgeschieden. Die Werte für Pyridinolin und Desoxypyridinolin sind ernährungsunabhängig und folgen einem zirkadianen Rhythmus mit höheren Werten in den Morgenstunden (Calvo 1996, Seibel 1993).

CTX ist ein spezifisches Osteoklastenprodukt. Es handelt sich um ein C-terminal gebundenes Fragment von Kollagen. Es wird bei Kollagenabbau abgespalten und kann im Urin nachgewiesen werden (Calvo 1996). Auch die Ausscheidung von CTX folgt einem zirkadianen Rhythmus, ähnlich dem von Pyridinolin und Desoxypyridinolin (Garnero 1998, 1999).

Ein- und Zwei-Jahres-Verläufe der hier vorgestellten Knochenstoffwechselmarker wurden von der Arbeitsgruppe bereits publiziert (Seifert-Klauss 2002, Rosenbrock 2002).

1.3 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie war es, die Knochendichte und den Knochenstoffwechsel von prämenopausalen, perimenopausalen und früh postmenopausalen Frauen longitudinal über mehrere Jahre zu betrachten. Mit Hilfe von Knochendichtemessungen und Bestimmung von Knochenstoffwechselmarkern und Sexualhormonen konnte eine Beurteilung der Knochenstoffwechselsituation erfolgen.

Über folgende Fragestellungen sollte die vorliegende Arbeit Aufschluss geben:

- Wie verhält sich der Knochenstoffwechsel von Frauen in der Perimenopause im Vergleich zu prämenopausalen und früh postmenopausalen Frauen? Welche Unterschiede weisen die Verläufe von Knochenstoffwechselmarker auf?
- Welches Ausmass nimmt der Knochendichteverlust von prämenopausalen, perimenopausalen und postmenopausalen Frauen in dieser hormonellen Übergangsphase an?
- Weisen Frauen mit unterschiedlich starkem Knochendichteverlust verschiedene Verläufe von Knochenstoffwechselmarkern auf? Wie verlaufen dabei die Werte der Sexualhormone?
- Lassen sich aus den unterschiedlichen Verläufen endokrinologische Besonderheiten des perimenopausalen Knochenstoffwechsels charakterisieren? Haben diese Einfluß auf prognostische Aspekte hinsichtlich der Osteoporose-Entwicklung?

2. STUDIENTEILNEHMERINNEN UND METHODEN

Alle an dieser Studie teilnehmenden Frauen wurden über die Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München (Direktorin: Frau Prof. M. Kiechle) im Klinikum rechts der Isar rekrutiert. Die Interviews und die Untersuchungen fanden zwischen 1996 und 2003 in der Ambulanz der Frauenklinik statt.

Es handelt sich hierbei um eine prospektive Langzeitbeobachtungsstudie; die Ergebnisse der Ein- bzw. Zwei-Jahres-Untersuchung wurden bereits publiziert (Seifert-Klauss 2002, Rosenbrock 2002). Aufgrund des wachsenden Interesses am Zusammenhang von hormonellen Schwankungen in der Perimenopause und einem beschleunigten Knochenabbau in dieser Phase sowie Verfügbarkeit von rekrutierten Teilnehmerinnen wurde für die Studie eine Fünf-Jahres-Nachuntersuchung geplant. Aus organisatorischen Gründen betrug die mittlere Studiendauer 72 Monate, so dass im Folgenden von einer Sechs-Jahres-Auswertung gesprochen wird.

2.1 Studiendesign

Die Frauen wurden innerhalb des Studienzeitraumes zu sechs Zeitpunkten untersucht. Zu Studienbeginn (Zeitpunkt [ZP] A), nach drei Monaten (ZP B), nach sechs Monaten (ZP C), nach zwölf Monaten (ZP D), nach 24 Monaten (ZP E) und nach 72 Monaten (ZP F) fanden sowohl Interviews als auch Blut- und Urinabgaben statt. Die Messung der Knochendichte erfolgte per quantitativer Computertomographie (qCT) zu Beginn (ZP A), nach 2 Jahren (ZP E) und nach 6 Jahren (ZP F).

In Blut und Urin wurden folgende Parameter untersucht: die Knochenstoffwechselmarker Osteocalcin (OC), knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BAP), Pyridinolin (PYD), Desoxypyridinolin (DYP) und C-terminales Telopeptid crosslink Kollagen Typ I (CTX); die Sexualhormone 17 β -Östradiol (E2), Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) und Luteinisierendes Hormon (LH), Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) sowie 25-OH-Vitamin D, Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) und Prolaktin (PRL). Bestimmt wurden zusätzlich Calcium, Phosphat, Gesamteiweiss und Kreatinin in Serum und Urin.

Der Studienaufbau ist schematisch in Tab.1 dargestellt.

Tab.1 Studiendesign

	ZP A	ZP B	ZP C	ZP D	ZP E	ZP F
	0 Monate	3 Monate	6 Monate	12 Monate	24 Monate	72 Monate
Interview	+	+	+	+	+	+
qCT	+	-	-	-	+	+
Blut-, Urinuntersuchung	+	+	+	+	+	+
E2	+	-	-	+	+	+
FSH	+	-	-	+	+	+
LH	+	-	-	+	+	+
TSH	+	-	-	-	+	+
Vitamin D	+	-	+	+	+	+
DHEAS	+	-	+	+	+	+
OC	+	+	+	+	+	+
BAP	+	+	+	+	+	+
PYD	+	+	+	+	+	+
DPD	+	+	+	+	+	+
CTX	+	+	+	+	+	+
Calcium	+	+	+	+	+	+
Phosphat	+	+	+	+	+	+
Gesamteiweiss	+	+	+	+	+	+
Kreatinin	+	+	+	+	+	+

Ausschlusskriterien waren: Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, unbehandelte Schilddrüsenerkrankungen und Hormoneinnahme während der letzten sechs Monate vor Studienbeginn.

2.2 Interview

Das Interview wurde zu allen sechs Zeitpunkten mittels eines standardisierten Fragebogens geführt. Hierbei wurden die Teilnehmerinnen zu folgenden Themen befragt:

- allgemeine Angaben zu Körpergrösse und –gewicht sowie Schwankungen in Grösse und Gewicht, BMI in kg/m²
- Eigenanamnese bezüglich Vorerkrankungen und Operationen
- Risikofaktoren für eine Osteoporoseerkrankung wie Frakturen in der Eigenanamnese, Operationen am Magen-Darm-Trakt, Lactoseintoleranz, Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel (Diuretika, Laxantien, Heparin, Phenytoin, Cortison)
- Familienanamnese, speziell Osteoporoseerkrankungen bei Familienangehörigen 1. Grades

- Gynäkologische Anamnese inklusive Zyklusanamnese, gynäkologische Vorerkrankungen und Operationen, frühere und aktuelle Hormoneinnahme, aktuelle gynäkologische Beschwerden und Wechseljahresbeschwerden anhand des Kuppermann-Index
- Ernährungs- und Lebensgewohnheiten (körperliche Aktivität) sowie Alkohol- und Nikotinkonsum

Der Nikotinkonsum wurde in packyears (Anzahl der gerauchten Schachteln [=20 Stück] pro Tag in Raucherjahren [Bsp. 10 gerauchte Zigaretten pro Tag für 5 Jahre = 2,5 packyears]) erfasst. Der Genuss von Alkohol wurde quantitativ ermittelt; 0,5 Liter Bier enthalten 20 Gramm Alkohol, 0,2 Liter Wein enthalten 16 Gramm Alkohol. Erfasst wurde der durchschnittliche tägliche Alkoholkonsum. Regelmässige körperliche Aktivität wurde anhand eines Aktivitätsindex (Abb.1) erfragt und bewertet. Hierbei wurde die regelmässige Stundenzahl pro Woche mit einem Wichtungsfaktor gemäss der statischen Belastung der jeweiligen Betätigung multipliziert. Angaben zu Ernährungsgewohnheiten dienten der Abschätzung von oraler Kalziumaufnahme und damit verbundenen etwaigen Risikofaktoren für Osteoporose wie Kalziummangel, Laktoseintoleranz oder Milchprodukt-arme Diät.

Abb. 1 Aktivitätsindex

	unregelmässig 0,5 Pkte	2h/Woche 2 Pkte	2-4h/Woche 3 Pkte	>4h/Woche 4 Pkte	Wichtungsfaktor
Gymnastik					x 1,5
Tanzen					x 2,5
Joggen/Aerobic					x 3
Radfahren					x 1
Schwimmen					x 1
Volleyball/Tennis					x 3
Bergsteigen/Wandern					x 2,5
Spazieren gehen					x 2

Summe _____

2.3 Blut- und Urinuntersuchung

Den Frauen wurde morgens nüchtern zwischen acht und elf Uhr Blut abgenommen. Es wurde venöses Blut gewonnen und innerhalb von zwei Stunden bei 2000x g zentrifugiert. Die Gewinnung des zweiten Morgenurins erfolgte zum gleichen Zeitpunkt wie die Blutentnahme.

Die Urinproben wurden lichtgeschützt aufbewahrt und transportiert, um einer möglichen UV-Degradation der Kollagen-Crosslinks vorzubeugen.

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

Die Messung der Serum- und Urinwerte von Kalzium, Phosphat, Gesamteiweiß und Kreatinin wurde am Tag der Probengewinnung durchgeführt.

2.4 Laborchemische Untersuchung

2.4.1 Klinische Chemie

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

Die Werte von Kreatinin, Kalzium und Phosphat im Serum und im Urin sowie Gesamteiweiß im Serum wurden mit einem Hitachi 747 Analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim) ermittelt.

2.4.2 Sexualhormone im Serum und im Urin

Die Messungen von FSH, LH, 17 β -Östradiol, Prolaktin, DHEAS, 25-Hydroxyvitamin D und TSH wurden in Duplikaten vorgenommen, wofür folgende Assays verwendet wurden (in Klammern sind angegeben: Hersteller, Interassay-Variationskoeffizient (CV), Mittelwert (MV), Referenzbereich für erwachsene Frauen (ref)):

- FSH: Sandwich-Chemolumineszenz-Immunoassay (CLIA), auf einem Amerlite® System (Ortho-Clinical Diagnostics, Neckargemünd; CV 2,6%, MV 9,0 IU/l, n=12; ref 1-10 IU/l prä- und postovulatorisch)
- LH: Sandwich-CLIA, auf einem Amerlite® System (Ortho-Clinical Diagnostics; CV 4,0%, MV 18,8 IU/l, n=12; ref 1-15 IU/l prä- und postovulatorisch)
- 17 β -Östradiol: kompetitiver Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) auf einem Elecsys 2010 System (Roche Diagnostics, Mannheim; CV 4,1%, MV 760 pmol/l, n=15; ref 100-750 pmol/l prä- und postovulatorisch, <35-110 pmol/l postmenopausal)

- Prolaktin: Sandwich-CLIA, auf einem Amerlite® System (Ortho-Clinical Diagnostics; CV 2,9%, MV 490 mIU/l, n=14; ref <520 mIU/l (3rd IS 84/500))
- DHEAS: CLIA (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, USA; CV 5,7%, MV 2,1 µmol/l, n=14; ref 0,75-8,0 µmol/l)
- 25-Hydroxyvitamin D: Kompetitiver ¹²⁵I-RIA nach Serumextraktion mit Acetonitril auf einem 1277 Gamma Master Counter (Incstar Corp. Stillwater, MN, USA; CV 13,2%, MV 35,3 pmol/l, n=14; ref 30-250 pmol/l)
- TSH: Sandwich-ECLIA auf einem Elecsys 2010 System (Roche Diagnostics; CV 13,2%, MV 0,18 µIU/ml, n=13; ref 0,27-4,2µIU/ml)

2.4.3 Knochenstoffwechselmarker

A) Knochenaufbaumarker im Serum und im Urin

- Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BAP) im Serum: ¹²⁵I-IRMA auf einem 1277 Gamma Master Counter (Tandem®-R Ostase Coulter Beckman Krefeld; CV 6,1%, MV 21,2 ng/ml; ref 4,0-21 ng/ml)
- Intaktes und N-terminales Mittelfragment von Osteocalcin (OC) im Plasma: Sandwich-CLIA, auf einem Luminometer 160 (Nichols Institute Diagnostics; CV 3,0%, MV 1,53 ng/ml, n=15; ref 2,4-10,0 ng/ml) zu den Zeitpunkten A, B, C, D und E. Intaktes und N-MID-Fragment von Osteocalcin (OC) in Serum und Plasma. Sandwich-ECLIA auf einem Roche; CV 1,8 %, MV 17,4 ng/ml, prämenopausale ref 11,0 – 43,0 ng/ml zum Zeitpunkt F. Vergleichbarkeit der Werte durch den Umrechnungsfaktor 4,5.

B) Knochenabbaumarker im Serum und im Urin

- Pyridinium-Crosslinks (Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD)) im Urin: diese Bestimmungen erfolgten modifiziert nach der Methode von Robins und Black (1991); nach Hydrolyse eines 1000 µl-Urinaliquots mit konzentrierter HCL (1000 µl, 37%) bei 105 Grad Celsius über Nacht wurden die Crosslinks mittels Festphasenextraktion konzentriert, gereinigt und durch ionengepaarte Umkehrphasen-HPLC (Zorbax Stable Bond C₁₈, Partikelgröße 3mm x 150 mm, 3,5 µm, Hewlett Packard, Waldbronn) mit Hilfe einer Gradientenpumpe und eines Autosamplers (L-

7100, L- 7200, Merck, Darmstadt) getrennt. Die Quantifikation wurde mittels Fluoreszenzdetektion (F-1080, Merck, Emission 290 nm, Exzitation 400 nm) durchgeführt. Die Komponenten wurden isokratisch mit einer Mischung von Phosphatpuffer A (2,76 g NaH₂PO₄ per 1000 ml H₂O; mit 800 µl Heptafluorobutyricsäure (HFBA)) und Azetonitril B (A 99%; B 1%) getrennt. Der Gradient wurde nur für die Elution nichtidentifizierter Komponenten verwendet. Der Lauf wurde innerhalb von 20 Minuten durchgeführt, eine Kalibrierungskurve wurde mit verschiedenen Verdünnungsstufen von einem Kalibrator von Metra Biosystems (DPC Biermann, Bad Nauheim) erstellt. Die Crosslink-Konzentrationen wurden auf die Kreatininkonzentration berechnet und als nmol/mol cr angegeben (CV 12% und 17% bei MV 24 nmol/mmol cr (PYD) und MV 6 nmol/mmol cr (PYD), beide n=29; ref PYD 19-51 nmol/mmol cr, DPD 3,3-12 nmol/mmol cr)

- C-terminales Telozeptid crosslink Kollagen Typ I (CTX) im Serum: ECLIA (β-CrossLaps, Roche; CV 4,3%, MV 0,79 ng/ml, n= 47; ref 0,12- 0,40)

2.5 Knochendichtemessung

Die Messung der Knochendichte per quantitativer Computertomographie (qCT) wurde im Institut für Röntgendiagnostik (Direktor: Herr Prof. E. J. Rummeny) der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte an einem Somatom plus ComputerTomograph (Siemens AG, Erlangen). Die Eichung des Gerätes wurde am European Spine Phantom nach Kalender und Felsenberg (Kalender 1995) durchgeführt. Die Abschlussmessung der Knochendichte wurde an einem anderen Computertomographen durchgeführt als die ersten beiden Messungen. Beide Geräte stammten vom selben Hersteller (Siemens AG, Erlangen) und wurden kreuz-kalibriert. Die Messungen wurden anhand eines Standardprotokolls mit 80 kVp, 146 mAs und einer Schichtdicke von 10 mm durchgeführt.

Mittels eines Analyseprogramms konnte die trabekuläre Knochendichte getrennt von der Kortikalis gemessen werden. Das Ergebnis waren gemittelte Messwerte aus den Wirbelkörpern 1-3 der trabekulären Lendenwirbelsäule (LWK 1-3), angegeben in mg/cm³ Calciumhydroxylapatit (Ca-HA).

2.6 Gruppeneinteilung

2.6.1 Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus

Die Einteilung der Teilnehmerinnen nach Menopausenstatus erfolgte zu Studienbeginn, nach zwei und nach sechs Jahren (ZP A, E und F).

Prämenopausal war, wer regelmässige Menstruationszyklen zwischen 26 und 32 Tagen hatte.

Als perimenopausal wurden Frauen eingeteilt, wenn sie Zyklen länger als 35 Tage oder mehr als einmal Zyklusverlängerungen um mehr als 5 Tage in aufeinander folgenden Zyklen oder Hitzewallungen an mehr als 5 Tagen im Zyklus hatten.

Als postmenopausal wurden Frauen klassifiziert, die seit 1 Jahr keine Menstruation mehr hatten. Die Menopause lag nicht länger als zwei Jahre vor Studienbeginn zurück.

Falls die Studienteilnehmerinnen aufgrund einer Hysterektomie ohne Adnektomie keine Angaben zur Zyklusanamnese machen konnten, erfolgte die Einteilung nach den Serumhormonwerten. Als postmenopausal galten Werte für FSH bzw. LH > 30 IU/l und 17β -Östradiol-Werte < 50 pg/ml. In der vorliegenden Arbeit wurde der Menopausenstatus zum ZP A sowie zum ZP F bestimmt und die Auswertungen für beide Einteilungen getrennt durchgeführt.

2.6.2 Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust

Aus den Ergebnissen der Knochendichtemessungen zum ZP A und ZP F wurde der absolute trabekuläre Knochendichteverlust (KDV) über den gesamten Studienzeitraum berechnet. Zur vergleichenden Betrachtung wurden die Teilnehmerinnen in drei etwa gleich grosse Terzile geteilt:

Gruppe 1: geringer KDV < 14 mg/cm³ Calciumhydroxylapatit (Ca-HA)

Gruppe 2: mittlerer KDV 14-29 mg/cm³ Ca-HA

Gruppe 3: hoher KDV > 29 mg/cm³ Ca-HA

2.7 Statistik

Alle Daten wurden auf Papier in Studienordnern gesammelt und in Microsoft Windows Excel übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 12.0 und 13.0 in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (Direktor: Herr Prof. K. A. Kuhn) der Technischen Universität München.

Für die kontinuierlichen Variablen wurden Mittelwerte mit Standardabweichung berechnet. Mit Hilfe von Nichtparametrischen Tests wurden die Unterschiede auf ihre Signifikanz untersucht: Für verbundene Stichproben wurde der Wilcoxon-Test und für unverbundene Stichproben der Mann-Whitney-Test verwendet. Signifikante Korrelationen wurden mit dem Spearman-Rho-Test überprüft.

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

3. ERGEBNISSE

3.1 Charakteristik des Studienkollektivs

3.1.1 Gesamtkollektiv

Initial wurden 68 gesunde, spät prämenopausale bis früh postmenopausale Frauen rekrutiert. Über 6 Jahre erschienen 37 Frauen zu allen sechs vorgesehenen Terminen. 3 Frauen mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden: Eine Frau erschien zum Interview, hatte aber die Termine für Blut- und Knochendichteuntersuchung nicht wahrgenommen. Eine Frau wurde zwischen ZP A und ZP B hysterektomiert und adnektomiert, so dass eine sinnvolle Einteilung bezüglich ihres Menopausenstatus unmöglich war. Die dritte Teilnehmerin wurde ausgeschlossen, weil eine fehlerhafte Ausgangsknochendichtemessung durchgeführt wurde, die die folgenden Ergebnisse verfälscht hätte.

Von 34 Frauen lagen die kompletten Datensätze über den Studienzeitraum vor. Zehn von ihnen hatten intermittierend im Studienzeitraum für mehr als ein Jahr Hormone eingenommen (Mittelwert: 30,6 Monate, Minimum: 15 Monate, Maximum: 67 Monate) und wurden aus der Auswertung für die vorliegende Arbeit ausgeschlossen. Sechs von den übrigen 24 Frauen hatten ebenfalls im Studienzeitraum Hormone eingenommen (Tab. 2). Im Mittel lag die Hormoneinnahme dieser sechs Frauen bei 3,2 Monaten (Minimum: 1 Monat, Maximum: 7 Monate). Zu den Zeitpunkten der Hormonbestimmung (ZP A, E und F) nahm keine der Frauen Hormone ein; die Einnahme war mindestens 2 Monate zuvor beendet worden. Der Zeitraum erschien im Verhältnis zur Gesamtdauer der Studie nicht relevant, so dass diese sechs Teilnehmerinnen mit den übrigen 18 gemeinsam ausgewertet wurden.

Tab. 2 Hormonpräparate und Dauer der Einnahme

Hormonpräparat	Anzahl der Frauen	Dauer der Einnahme (Monate)
Presomen 0,3	1	6
Presomen 0,6 comp.	2	7 + 2
Liviella	1	1
Ovestin lokal	1	1
Mericomp 1 mg	1	2
Mittlere Einnahmedauer (Monate)		3,2

Der Beobachtungszeitraum betrug im Mittel 74,2 ($\pm 4,8$) Monate (Tab. 6).

Das Alter der 24 Teilnehmerinnen in der Endauswertung lag zu Beginn der Studie zwischen 33 und 55 Jahren, durchschnittlich bei 46,9 ($\pm 5,4$) Jahren.

Bei fünf Frauen war eine Osteoporoseerkrankung in der Familie bekannt. Unter Lactoseintoleranz litten zwei Frauen. Aufgrund eines M. Menière erhielt eine Teilnehmerin intermittierend über 29 Monate vor und während des Studienzeitraumes (1992-1999) eine orale Cortisontherapie (Präparat: Prednisolon, Dosierung: initial 100 mg/d, dann ausschleichend 2,5 - 9 mg/d).

Der BMI lag zu Studienbeginn bei 23,5 ($\pm 3,8$) kg/m². Zwei Frauen hatten einen BMI von unter 20 kg/m². Acht Frauen hatten früher geraucht (durchschnittlich 13,9 packyears), zu Studienbeginn rauchte jedoch keine der Teilnehmerinnen mehr. Der durchschnittliche Alkoholkonsum pro Woche lag bei 79,3 Gramm Alkohol; zwei Frauen konsumierten mehr als 20 g Alkohol täglich.

Der durchschnittliche Aktivitätsindex zu Studienbeginn betrug 11,5 ($\pm 10,5$). Der Kuppermann-Index lag zu Beginn bei durchschnittlich 10,3 ($\pm 7,6$).

Der TSH-Wert lag zu Beginn bei durchschnittlich 0,77 ($\pm 0,5$) μ IU/ml, nach zwei Jahren bei 1,44 ($\pm 1,0$) μ IU/ml und am Studienende bei 2,39 ($\pm 2,57$) μ IU/ml; die einzelnen Werte der 24 Teilnehmerinnen lagen im Normbereich (0,25 – 4,2 μ IU/ml).

Der Ausgangswert für 25-Hydroxy-Vitamin D lag im Mittel bei 27,3 ($\pm 16,7$) ng/ml; zehn Frauen hatten zu Beginn Werte unter 20 ng/ml. Nach zwei Jahren ergab sich ein durchschnittlicher Wert von 22,9 ($\pm 10,8$) ng/ml und nach sechs Jahren lag der Wert für 25-Hydroxy-Vitamin D bei 19,6 ($\pm 5,8$) ng/ml; bei 14 Frauen lagen die absoluten Werte am Studienende unter 20 ng/ml.

Der Calcium-Spiegel im Serum lag zu den Zeitpunkten A, E und F im Mittel bei 2,34 ($\pm 0,7$) bzw. 2,35 ($\pm 0,7$) mmol/l und war bei allen Frauen im Normbereich zwischen 2,20 und 2,65 mmol/l.

3.1.2 Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus

Anhand von Zyklusanamnese und Sexualhormonwerten im Serum wurden die 24 Frauen zu den Untersuchungszeitpunkten A und F in drei Gruppen eingeteilt (Einteilungskriterien siehe 2.6.1.). Zu Studienbeginn waren elf Frauen prämenopausal, sieben Frauen waren perimenopausal und sechs postmenopausal. Am Studienende waren fünf Frauen prämenopausal, ebenfalls fünf perimenopausal und 14 Frauen postmenopausal (Tab. 3).

Tab. 3 Einteilung nach Menopausenstatus zum ZP A und ZP F

n=24	ZP A	ZP F
Prämenopausal	11	5
Perimenopausal	7	5
Postmenopausal	6	14

Die Verteilung der Risikofaktoren für Osteoporose in den jeweiligen Untergruppen ist Tab. 6 zu entnehmen.

Die elf Teilnehmerinnen, die zu Studienbeginn als prämenopausal eingestuft wurden, waren signifikant jünger (43,3 [$\pm 6,0$] Jahre) als die Frauen in der perimenopausalen (49,1 [$\pm 2,3$] Jahre, $p=0,016$) und postmenopausalen Gruppe (51,0 [$\pm 1,1$] Jahre, $p=0,002$). Die perimenopausalen Frauen war ebenfalls signifikant jünger als die postmenopausalen Frauen ($p=0,039$).

Der BMI in der prämenopausalen Gruppe lag mit 24,9 ($\pm 3,8$) kg/m² signifikant höher als bei den perimenopausalen Frauen (20,7 [$\pm 1,6$] kg/m², $p=0,009$); zu den postmenopausalen Frauen ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Der Kuppermann-Index zum Zeitpunkt A war in allen drei Gruppen unterschiedlich hoch; der Unterschied zwischen den prämenopausalen Frauen (8,3 [$\pm 7,9$]) und den postmenopausalen Frauen (13,5 [$\pm 5,2$]) war signifikant ($p=0,049$).

Der Aktivitätsindex der prämenopausalen und perimenopausalen Frauen lag höher als der Index der zu Beginn postmenopausalen Frauen; der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

3.1.3 Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust

Die Teilnehmerinnen wurden nach dem Ausmass ihres Knochendichteverlustes in Terzilen zusammengefasst und verglichen (Tab. 4): Sieben Frauen hatten weniger als 14 mg/m³ trabekuläre Knochendichte verloren und wurden in KDV 1 eingeteilt. Einen mittleren trabekulären Knochendichteverlust von 14-29 mg/m³ wiesen neun Frauen auf und wurden KDV 2 zugeteilt. Ein deutlicher Verlust an trabekulärer Knochendichte von mehr als 29 mg/m³ HA trat bei acht Studienteilnehmerinnen auf, welche in KDV 3 zusammengefasst wurden.

Tab. 4 Einteilung nach absolutem trabekulären Knochendichteverlust (KDV) über den Studienzeitraum

	KDV 1	KDV 2	KDV 3
KDV	<14 mg/m ³	14-29 mg/m ³	>29 mg/m ³
n=24	7	9	8

Die Verteilung der Risikofaktoren für Osteoporose ist in Tab. 6 festgehalten.

Das durchschnittliche Alter zu Studienbeginn unterschied sich in den drei Terzilen nur geringfügig voneinander (n.s.). Der BMI von KDV 1 zu Studienbeginn (26,4 [±4,3] kg/m²) lag signifikant höher als der durchschnittliche Wert von KDV 3 (22,0 [±2,5] kg/m²), p=0,049). Der Aktivitätsindex lag bei KDV 1 mit 14,8 am höchsten, war aber nicht signifikant unterschiedlich zu KDV 2 und KDV 3. Der Kuppermannindex lag zu Studienbeginn mit einem Mittelwert von 15,6 (±8,4) in KDV 3 am höchsten; der Unterschied zu KDV 2 mit einem Wert von 6,7 (±4,3) war signifikant (p=0,021).

Die Aufteilung nach Menopausenstatus zum ZP A und ZP F innerhalb der KDV-Gruppen 1-3 ist aus Tab. 5 ersichtlich. In KDV 1 waren sowohl zum ZP A als auch zum ZP F die meisten Frauen prämenopausal. In KDV 2 war die Verteilung zum ZP A ausgewogen, zum ZP F waren zwei Drittel der Frauen postmenopausal. In der Gruppe, die im Studienzeitraum am meisten an Knochendichte verloren hat (KDV 3), waren die Frauen zu Beginn überwiegend prämenopausal oder perimenopausal, am Studienende hatten sechs der acht Frauen die Postmenopause erreicht.

Tab. 5 Menopausenstatus und KDV 1-3

<i>n</i> =24	KDV 1	KDV 2	KDV 3
ZP A prämenopausal	5	3	3
ZP F prämenopausal	4	1	0
ZP A perimenopausal	0	3	4
ZP F perimenopausal	1	2	2
ZP A postmenopausal	2	3	1
ZP F postmenopausal	2	6	6

Tab. 6 Charakteristik der Teilnehmerinnen mit Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus und Knochendichteverlust über den Studienzeitraum
Angaben von Anzahl bzw. Mittelwerten (mit Standardabweichung)

	n	Alter ZP A (Jahre)	Beobachtungszeitraum (Monate)	Pos FA	Lactose intoleranz	Alkohol >20 g/Tag	Jemals Nikotin	BMI <20 kg/m ²	BMI kg/m ²	Aktivitäts index	Kuppermann index
Gesamtkollektiv	2 4	46,9 (±5,4)	74,2 (±4,8)	5	2	2	8	2	23,5 (±3,8)	11,5 (±10,5)	10,3 (±7,6)
ZP A prämenopausal	1 1	43,7 ^{a,b} (±6,0)	76,2 (±3,9)	2	1	1	2	0	24,9 ^d (±3,8)	12,9 (±14,5)	8,3 ^e (±7,9)
ZP A perimenopausal	7	49,1 ^{a,c} (2±,3)	71,9 (±5,6)	0	1	1	3	1	20,7 ^d (±1,6)	12,1 (±4,7)	10,9 (±8,6)
ZP A postmenopausal	6	51,0 ^{b,c} (±1,1)	73,2 (±4,4)	3	0	0	3	1	24,4 (±4,5)	8,5 (±7,9)	13,5 ^e (±5,4)
ZP F prämenopausal	5	37,8 (±4,0)	78,0 (±3,7)						24,2 (±4,1)	12,9 (±7,5)	4,6 (±5,1)
ZP F perimenopausal	5	46,8 (±2,3)	72,0 (±6,3)						23,7 (±4,2)	16,0 (±19,7)	8,9 (±4,6)
ZP F postmenopausal	1 4	50,2 (±1,4)	73,6 (±4,0)						23,3 (±3,9)	9,5 (±6,4)	12,6 (±8,3)
KDV 1	7	42,9 (±7,7)	76,0 (±4,7)	1	0	0	1	0	26,4 ^f (±4,3)	14,8 (±19,2)	9,0 (±7,3)
KDV 2	9	48,2 (±4,2)	72,8 (±5,1)	3	0	1	6	1	22,7 (±3,5)	10,6 (±5,0)	6,7 ^g (±4,3)
KDV 3	8	49,0 (±1,5)	74,1 (±4,5)	1	2	1	1	1	22,0 ^f (±2,5)	10,1 (±6,2)	15,6 ^g (±8,3)

Pos FA positive Familienanamnese für Osteoporose
jemals Nikotin frühere Raucherin
BMI, Aktivitätsindex und Kuppermannindex sind Mittelwerte (mit Standardabweichung) zu Studienbeginn

Signifikante Unterschiede: Die zueinander signifikanten Werte sind mit den gleichen Buchstaben gekennzeichnet.

- a) p=0,016 e) p=0,049
b) p=0,002 f) p=0,049
c) p=0,039 g) p=0,021
d) p=0,009

3.2 Ausgangswerte und Verlauf der Serumhormonwerte

3.2.1 Gesamtkollektiv

Die Werte für 17 β -Östradiol (E2) waren für die 24 untersuchten Frauen zum ZP A, E und F annähernd gleich hoch (ZP A: 61,1 [\pm 74,0] pg/ml; ZP E: 66,6 [\pm 83,3] pg/ml; ZP F: 65,5 [\pm 90,7] pg/ml; Tab. 7); es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Die durchschnittlichen Messwerte aller Teilnehmerinnen für das Follikel-stimulierende Hormon (FSH) und das Luteinisierende Hormon (LH) nahmen im Verlauf von ZP A zu ZP F signifikant zu (FSH zum ZP A: 27,6 [\pm 27,5] IU/l; ZP F: 62,3 [\pm 36,9] IU/l, $p < 0,001$ und LH zum ZP A: 13,1 [\pm 10,4] IU/l; ZP F: 28,5 [\pm 14,3] IU/l, $p < 0,001$).

3.2.2 Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus

A) Einteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn

Bei der Ausgangsbestimmung (ZP A) hatten die perimenopausalen Frauen die höchsten E2-Werte (106,6 [\pm 115,6] pg/ml; Tab. 7). Die Werte der prämenopausalen und postmenopausalen Frauen waren vergleichsweise niedriger (n.s.), aber auch im Normbereich. Die E2-Abschlusswerte (ZP F) der prämenopausalen (103,9 [\pm 119,6] pg/ml) und postmenopausalen Frauen (18,3 [\pm 3,5] pg/ml) waren signifikant unterschiedlich ($p = 0,009$).

Im Zeitverlauf ergab sich für keine Gruppe ein signifikanter Unterschied der E2-Werte trotz vorhandener Schwankungen.

Zu Studienbeginn hatten die prämenopausalen Frauen die niedrigsten Serumwerte für FSH (8,4 [\pm 6,8] IU/l) und LH (5,0 [\pm 4,8] IU/l), die Werte der postmenopausalen Frauen waren am höchsten und signifikant unterschiedlich (FSH: 53,9 [\pm 28,1] IU/l, LH: 20,8 [\pm 4,6] IU/l, $p = 0,002$). Die Werte der prämenopausalen Frauen waren auch zu denen der perimenopausalen Frauen (FSH: 35,4 [\pm 27,0] IU/l, $p = 0,01$; LH: 19,2 [\pm 11,8] IU/l) signifikant unterschiedlich ($p = 0,004$). Die am Studienende gemessenen FSH- und LH- Werte der zu Beginn prämenopausalen Frauen lagen bei 41,1 IU/l für FSH und 22,8 IU/l für LH. Diese bei Studienabschluss erhöhten Werte waren nicht signifikant unterschiedlich zu den Abschlusswerten der initial peri- und postmenopausalen Frauen.

Bei den Abschlussmesswerten von LH ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den perimenopausalen (36,1 [±7,8] IU/l) und den postmenopausalen Frauen (30,2 [±8,1] IU/l, p=0,045).

Im Verlauf der sechsjährigen Studiendauer stiegen die FSH- und LH-Werte in den drei Gruppen signifikant an (FSH: prämenopausal: von 8,4 [±6,8] IU/l auf 41,1 [±39,4] IU/l, p=0,041; perimenopausal: von 35,4 [±27,9] IU/l auf 77,4 [±26,2] IU/l, p=0,018; postmenopausal: von 53,9 [±28,1] IU/l auf 83,7 [±21,6] IU/l, p=0,028; LH: prämenopausal: von 5,0 [±4,8] IU/l auf 22,8 [±17,9] IU/l, p=0,007; perimenopausal: von 19,2 [±11,8] IU/l auf 36,1 [±7,8] IU/l, p=0,018; postmenopausal: von 20,8 [±4,6] IU/l auf 30,2 [±8,1] IU/l, p=0,028).

B) Einteilung nach Menopausenstatus am Studienende

Bei der Ausgangsmessung (ZP A) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der E2-Werte zwischen den Untergruppen. Auch die Veränderungen im Studienverlauf erreichten aufgrund hoher Standardabweichungen keinen signifikanten Unterschied.

Bei der Untersuchung nach sechs Jahren (ZP F) hatten die noch immer prämenopausalen Frauen die höchsten Werte für E2 (175,8 [±148,9] pg/ml; Tab. 7). Verglichen mit den Abschlusswerten der postmenopausalen Frauen (27,1 [±23,5] pg/ml) lagen die Werte der prämenopausalen Frauen signifikant höher (p=0,003).

Die am Studienende immer noch prämenopausalen Frauen hatten wiederum die niedrigsten Ausgangswerte für FSH (5,5 [±2,0] IU/l) und LH (2,4 [±1,4] IU/l). Der Unterschied zu den Ausgangswerten der postmenopausalen Frauen war signifikant (FSH: 40,1 [±28,8] IU/l, p=0,002; LH: 18,3 [±9,4] IU/l, p=0,001). Am Studienende waren die FSH- und LH-Werte signifikant unterschiedlich zwischen der prämenopausalen (FSH: 4,8 [±2,6] IU/l; LH: 5,0 [±3,7] IU/l) und der perimenopausalen Gruppe (FSH: 67,0 [±28,4] IU/l, p=0,009; LH: 37,4 [±5,1] IU/l, p=0,008) bzw. der postmenopausalen Gruppe (FSH: 81,2 [±22,2] IU/l, p=0,001; LH: 33,8 [±8,7] IU/l, p=0,001).

Im Studienverlauf stiegen die Mittelwerte für FSH und LH in den Untergruppen der perimenopausalen und postmenopausalen Frauen signifikant an (FSH: perimenopausal: von 15,0 [±17,3] IU/l auf 67,0 [±28,4] IU/l, p=0,043; postmenopausal: von 40,1 [±28,8] IU/l auf 81,2 [±22,2] IU/l, p=0,001; LH: perimenopausal: von 9,2 [±9,0] IU/l auf 37,4 [±5,1] IU/l, p=0,043; postmenopausal: von 18,3 [±9,4] IU/l auf 33,8 [±8,7] IU/l, p=0,001.)

Für die Teilnehmerinnen, die am Studienende immer noch prämenopausal waren, zeigten sich keine signifikanten Veränderungen für die beiden Gonadotropine.

3.2.3 Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust

Weder bei der Ausgangs- noch bei der Abschlussmessung waren die E2-Werte der Untergruppen signifikant unterschiedlich.

In den Gruppen mit geringem und mittlerem Knochendichteverlust (KDV 1 und 2) nahmen die E2-Werte über den Studienzeitraum zu (KDV 1: 32,2 [\pm 14,4] pg/ml auf 104,3 [\pm 145,6] pg/ml, KDV 2: 57,8 [\pm 58,9] pg/ml auf 74,2 [\pm 66,5] pg/ml; Tab. 7). In der Gruppe mit hohem Knochendichteverlust nahmen die E2-Werte ab (KDV 3: 89,8 [\pm 109,9] pg/ml auf 22,0 [\pm 7,0] pg/ml). Diese Veränderungen waren im Verlauf jedoch nicht signifikant unterschiedlich.

Die Ausgangswerte für FSH waren zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Der LH-Wert zu Studienbeginn war in KDV 1 (5,8 [\pm 6,5] IU/l) signifikant niedriger als in KDV 2 (16,5 [\pm 11,9] IU/l, $p=0,017$) bzw. KDV 3 (15,6 [\pm 9,1] IU/l, $p=0,002$).

Bei der Abschlussmessung lag FSH in KDV 1 (33,1 [\pm 36,3] IU/l) signifikant niedriger als in KDV 3 (90,0 [\pm 18,0] IU/l, $p=0,005$). Für LH ergaben sich am Studienende wiederum in KDV 1 (15,4 [\pm 14,2] IU/l) signifikant niedrigere Werte als in KDV 2 (31,7 [\pm 13,5] IU/l, $p=0,028$) bzw. KDV 3 (36,5 [\pm 5,7] IU/l, $p=0,008$).

Die FSH- und LH-Werte stiegen von ZP A bis ZP F in allen drei Gruppen an. Den stärksten Anstieg von FSH und LH fand man in KDV 3 (FSH: 33,2 [\pm 26,3] IU/l auf 90,0 [\pm 18,0] IU/l), LH: 15,6 [\pm 9,1] IU/l auf 36,5 [\pm 15,7] IU/l). In allen drei KDV-Gruppen war der Anstieg von LH signifikant (KDV 1: $p=0,046$, KDV 2: $p=0,008$, KDV 3: $p=0,012$). FSH stieg in KDV 2 ($p=0,011$) und KDV 3 ($p=0,012$) signifikant an.

Tab. 7 Mittelwerte (mit Standardabweichung) der Sexualhormone im Serum

	E2 (pg/ml)		FSH (IU/l)		LH (IU/l)	
	ZP A	ZP F	ZP A	ZP F	ZP A	ZP F
gesamt n=24	61,1 (±74,0)	65,6 (±90,7)	27,6 ¹ (±27,5)	62,3 ¹ (±36,9)	13,1 ² (±10,4)	28,5 ² (±14,3)
ZP A prä n=11	39,7 (±28,4)	103,9 ^a (±119,6)	8,4 ^{bc3} (±6,8)	41,1 ³ (±39,4)	5,0 ^{de6} (±4,8)	22,8 ⁶ (±17,9)
ZP A peri n=7	106,6 (±115,6)	45,9 (±48,3)	35,4 ^{b4} (±27,0)	77,4 ⁴ (±26,2)	19,2 ^{d7} (±11,8)	36,1 ⁷ (±7,8)
ZP A post n=6	47,3 (±58,3)	18,3 ^a (±3,5)	53,9 ^{e5} (±28,1)	83,7 ⁵ (±21,6)	20,8 ^{e8} (±4,6)	30,2 ⁸ (±8,1)
ZP F prä n=5	31,6 (±11,9)	175,8 ⁹ (±148,9)	5,5 ^h (±2,0)	4,8 ^k (±2,6)	2,4 ⁱ (±1,4)	5,0 ^{mn} (±3,7)
ZP F peri n=5	47,8 (±32,4)	63,0 (±54,5)	15,0 ⁹ (±17,3)	67,0 ⁹ (±28,4)	9,2 ¹¹ (±9,0)	37,4 ^{m11} (±5,1)
ZP F post n=14	76,4 (±93,0)	27,1 ⁹ (±23,5)	40,1 ^{h10} (±28,8)	81,2 ^{k10} (±22,2)	18,3 ¹² (±9,4)	33,8 ⁿ¹² (±8,7)
KDV 1 n=7	32,2 (±14,4)	104,3 (±145,6)	12,7 (±14,1)	33,1 ^o (±36,3)	5,8 ^{pq15} (±6,5)	15,4 ^{rs15} (±14,2)
KDV 2 n=9	57,8 (±58,9)	74,2 (±66,5)	34,4 ¹³ (±33,8)	60,4 ¹³ (±33,5)	16,5 ^{o16} (±11,9)	31,7 ^{r16} (±13,5)
KDV 3 n=8	89,8 (±109,9)	22,0 (±7,0)	33,2 ¹⁴ (±26,3)	90,0 ^{o14} (±18,0)	15,6 ^{q17} (±9,1)	36,5 ^{s17} (±5,7)

E2 17β-Östradiol in pg/ml (Referenzbereich postmenopausal 10-35)

FSH Follikel-stimulierendes Hormon in IU/l (Referenzbereich postmenopausal 30 – 100)

LH Luteinisierendes Hormon in IU/l (Referenzbereich postmenopausal 20 – 60)

Signifikante Unterschiede: Die zueinander signifikanten Werte sind mit den gleichen Buchstaben bzw. Ziffern gekennzeichnet.
p<0,001: 1, 2

p<0,005: c, d, e, g, h, k, l, n, r, 10, 12

p<0,05: a, b, f, i, m, o, p, q, s, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 17

3.3 Ausgangswerte und Verlauf der Knochenstoffwechselmarker

Die Knochenstoffwechselmarker wurden zu allen sechs Untersuchungszeitpunkten analysiert.

3.3.1 Marker der Knochenformation

3.3.1.1 Gesamtkollektiv

Die Mittelwerte von Osteocalcin (OC) und knochenspezifischer Alkalischer Phosphatase (BAP) befanden sich zu allen Untersuchungszeitpunkten im Normbereich (Tab. 8).

Der Marker OC stieg im ersten Studienjahr (ZP A bis ZP D) von durchschnittlich 5,4 ($\pm 1,5$) ng/ml auf 6,6 ($\pm 1,9$) ng/ml an und fiel in den folgenden fünf Jahren wieder auf 5,8 ($\pm 1,7$) ng/ml ab. Im Verlauf änderten sich die Werte nicht signifikant.

Die Werte für BAP lagen über die sechs Jahre zu allen Untersuchungszeitpunkten im Mittel zwischen 9,1 und 10,9 ng/ml. Ein linearer Anstieg oder Abfall konnte hier nicht beobachtet werden. Es ergab sich für diesen Marker im Verlauf keine signifikante Veränderung.

Tab. 8 Durchschnittliche Werte der Knochenaufbaumarker (mit Standardabweichung) im Studienverlauf für das Gesamtkollektiv

	ZP A	ZP B	ZP C	ZP D	ZP E	ZP F	Verlauf %	ZP A-F p
OC (ng/ml)	5,4 ($\pm 1,5$)	6,1 ($\pm 1,9$)	6,5 ($\pm 1,9$)	6,6 ($\pm 1,9$)	6,2 ($\pm 2,0$)	5,8 ($\pm 1,7$)	7,4	n.s.
BAP ($\mu\text{g/l}$)	10,1 ($\pm 3,3$)	10,9 ($\pm 4,1$)	9,5 ($\pm 3,0$)	9,1 ($\pm 3,2$)	10,5 ($\pm 4,7$)	9,8 ($\pm 3,5$)	-3,0	n.s.

OC Osteocalcin in ng/ml (Referenzbereich für Messungen ZP A bis ZP E: 2,4 – 10,0

Neuer Essay zum ZP F (siehe Gliederungspunkt 2.4.3): prämenopausal: 2,4 – 9,6, postmenopausal: 3,3 – 10,2)

BAP Knochenspezifische Alkalische Phosphatase in $\mu\text{g/l}$ (Referenzbereich 4,0 – 21,0)

3.3.1.2 Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus

A) Einteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn

Die Werte der Knochenaufbaumarker OC und BAP lagen zu allen Messzeitpunkten für alle drei Untergruppen im Referenzbereich (Tab. 9).

Den niedrigsten Ausgangswert für OC hatte die Gruppe der prämenopausalen Frauen (4,3 [$\pm 1,2$] ng/ml); der Wert lag signifikant niedriger als bei den perimenopausalen (5,7 [$\pm 1,2$]

ng/ml, $p=0,01$) bzw. den postmenopausalen Frauen ($6,9 [\pm 0,6]$ ng/ml, $p=0,006$). Die zu Studienbeginn bereits postmenopausalen Frauen hatten bei der Messung am Studienende niedrigere OC-Werte als zu Beginn (n.s.). Der Abschlusswert der prämenopausalen Frauen ($5,1 [\pm 1,8]$ ng/ml) war signifikant niedriger als bei den perimenopausalen Frauen ($6,6 [\pm 1,3]$ ng/ml, $p=0,037$).

In keiner Untergruppe veränderte sich der Durchschnittswert von Osteocalcin im Verlauf der Studie signifikant.

Bei der Ausgangsmessung war der Formationsmarker BAP bei den postmenopausalen Frauen ($5,7 [\pm 1,4]$ $\mu\text{g/l}$) signifikant höher als bei den prämenopausalen Frauen ($4,8 [\pm 1,6]$ $\mu\text{g/l}$, $p=0,012$). Die Abschlusswerte von BAP waren bei den prämenopausalen Frauen ($4,6 [\pm 0,6]$ $\mu\text{g/l}$) signifikant niedriger als in den perimenopausalen ($5,8 [\pm 1,4]$ $\mu\text{g/l}$, $p=0,019$) bzw. postmenopausalen Gruppen ($6,1 [\pm 1,8]$ $\mu\text{g/l}$, $p=0,014$).

Nur die BAP-Werte der perimenopausalen Frauen waren am Studienende signifikant höher als zu Beginn ($4,9 [\pm 1,7]$ $\mu\text{g/l}$ auf $5,8 [\pm 1,4]$ $\mu\text{g/l}$, $p=0,026$). Bei den prämenopausalen und postmenopausalen Frauen stellte sich im Studienverlauf keine signifikante Änderung ein.

B) Einteilung nach Menopausenstatus am Studienende

Für die Marker OC und BAP ergaben sich weder bei der Ausgangs- noch bei der Abschlussmessung signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen.

Im Verlauf veränderten sich die Werte für OC nicht signifikant.

Diejenigen Frauen, die auch nach sechs Jahren noch prämenopausal waren, zeigten eine signifikante Verminderung der BAP-Werte über den Studienzeitraum (von $9,6 [\pm 2,5]$ $\mu\text{g/l}$ auf $7,4 [\pm 1,1]$ $\mu\text{g/l}$, $p=0,043$; Tab. 9).

Tab. 9 Durchschnittliche Werte der Knochenaufbaumarker OC und BAP (mit Standardabweichung) im Studienverlauf für die Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus (ZP A und ZP F)

	OC (ng/ml)						Verlauf ZP A-F	
	ZP A	ZP B	ZP C	ZP D	ZP E	ZP F	%	p
ZP A prä	4,3	4,7	5,6	5,9	5,2	5,1	18,6	n.s.
	(±1,2)	(±1,2)	(±1,5)	(±1,5)	(±1,4)	(±1,8)		
ZP A peri	5,7	6,5	6,6	6,5	6,8	6,6	15,8	n.s.
	(±1,2)	(±1,2)	(±1,7)	(±2,0)	(±2,7)	(±1,3)		
ZP A post	6,9	8,2	8,2	8,1	7,4	6	-13,0	n.s.
	(±0,6)	(±1,3)	(±1,8)	(±1,7)	(±1,6)	(±1,5)		
ZP F prä	4,8	4,7	5,6	6,3	5,5	4,6	-4,2	n.s.
	(±1,6)	(±1,2)	(±1,9)	(±1,0)	(±1,1)	(±0,6)		
ZP F peri	4,9	5,6	6,3	5,7	4,6	5,8	18,4	n.s.
	(±1,7)	(±1,6)	(±1,1)	(±2,0)	(±2,0)	(±1,4)		
ZP F post	5,7	6,8	7	7	6,9	6,1	7,0	n.s.
	(±1,4)	(±1,9)	(±2,0)	(±2,0)	(±2,1)	(±1,8)		
	BAP (µg/l)						Verlauf ZP A-F	
	ZP A	ZP B	ZP C	ZP D	ZP E	ZP F	%	p
ZP A prä	8,6	9,1	7,8	7,8	8,2	7,6	-11,6	n.s.
	(±2,7)	(±2,8)	(±1,6)	(±2,3)	(±2,0)	(±2,1)		
ZP A peri	9,8	10	9	9,6	11,7	12	22,4	0,026
	(±2,7)	(±3,8)	(±1,8)	(±3,6)	(±6,7)	(±4,0)		
ZP A post	13,3	15	13,3	11,2	13,3	11	-17,3	n.s.
	(±3,2)	(±3,8)	(±3,0)	(±3,6)	(±3,9)	(±3,0)		
ZP F prä	9,6	10,9	8	8,6	9,4	7,4	-22,9	0,043
	(±2,5)	(±2,9)	(±1,4)	(±2,3)	(±2,1)	(±1,1)		
ZP F peri	9,6	8,6	9,2	8	7,6	10	4,2	n.s.
	(±1,6)	(±1,5)	(±1,6)	(±2,1)	(±2,1)	(±2,5)		
ZP F post	10,5	11,6	10,2	9,7	11,9	10,5	0	n.s.
	(±4,1)	(±4,8)	(±3,7)	(±3,8)	(±5,5)	(±4,1)		

OC Osteocalcin in ng/ml (Referenzbereich für Messungen ZP A bis ZP E: 2,4 – 10,0

Neuer Essay zum ZP F (siehe Gliederungspunkt 2.4.3): prämenopausal: 2,4 – 9,6, postmenopausal: 3,3 – 10,2)

BAP Knochenspezifische Alkalische Phosphatase in µg/l (Referenzbereich 4,0 – 21,0)

3.3.1.3 Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust

Alle Messwerte lagen für BAP und OC im Referenzbereich (Tab. 10).

Weder für OC noch für BAP waren die Ausgangs- bzw. Abschlussmesswerte zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich.

In KDV 1 nahm der Aufbaumarker OC im Studienverlauf ab. In KDV 2 und 3 stieg OC an (in KDV 2 am stärksten um 15 %).

Die BAP-Werte von KDV 1 und 2 nahmen im Studienverlauf ab, der durchschnittliche Wert von KDV 3 stieg leicht an.

Alle Veränderungen waren nicht statistisch signifikant.

Tab. 10 Durchschnittliche Werte der Knochenaufbaumarker (mit Standardabweichung) im Studienverlauf für die Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust

	OC (ng/ml)						Verlauf	ZP A-F
	ZP A	ZP B	ZP C	ZP D	ZP E	ZP F	%	p
KDV 1	5,3 (±1,6)	5,6 (±1,6)	6,4 (±1,6)	6,1 (±1,0)	5,4 (±1,9)	4,9 (±1,2)	-7,5	n.s.
KDV 2	5,8 (±1,4)	6,9 (±1,9)	7,3 (±2,2)	7,6 (±2,0)	7,1 (±2,0)	6,7 (±1,8)	15,5	n.s.
KDV 3	4,9 (±1,6)	5,5 (±2,0)	5,8 (±1,5)	5,9 (±1,9)	6 (±22,1)	5,4 (±1,5)	10,2	n.s.
	BAP (µg/l)						Verlauf	ZP A-F
	ZP A	ZP B	ZP C	ZP D	ZP E	ZP F	%	p
KDV 1	11,1 (±3,2)	12,4 (±4,1)	10,6 (±3,6)	6,1 (±1,0)	11 (±3,7)	9,4 (±3,7)	-15,3	n.s.
KDV 2	10 (±2,5)	10,4 (±3,6)	9,8 (±3,5)	8,3 (±3,8)	9,9 (±4,5)	9,1 (±2,8)	-9,0	n.s.
KDV 3	9,4 (±4,4)	10 (±4,6)	8,4 (±1,6)	9,3 (±3,5)	10,8 (±6,1)	10,8 (±4,3)	14,9	n.s.

OC Osteocalcin in ng/ml (Referenzbereich für Messungen ZP A bis ZP E: 2,4 – 10,0

Neuer Essay zum ZP F (siehe Gliederungspunkt 2.4.3): prämenopausal: 2,4 – 9,6, postmenopausal: 3,3 – 10,2)

BAP Knochenspezifische Alkalische Phosphatase in µg/l (Referenzbereich 4,0 – 21,0)

Keine signifikanten Unterschiede

3.3.2 Marker der Knochenresorption

3.3.2.1 Gesamtkollektiv

Die durchschnittlichen PYD-, DPD- und CTX-Werte lagen zu allen Zeitpunkten im Referenzbereich (Tab. 11).

Die Werte der Resorptionsmarker PYD und DPD lagen zu Studienbeginn signifikant niedriger als am Studienende (PYD: 33,5 [±8,8] nmol/mmol Krea auf 45,4 [±11,6] nmol/mmol Krea, $p < 0,001$; DPD: 7,8 [±2,5] nmol/mmol Krea auf 12,8 [±4,1] nmol/mmol Krea, $p < 0,001$).

Die CTX-Werte waren zu den späteren Messzeitpunkten E (0,32 [±0,2] ng/ml) und ZP F (0,45 [±0,2] ng/ml) vergleichsweise höher als zu den vorigen vier Messzeitpunkten A – D (0,23 – 0,28 ng/ml). Im Verlauf stiegen die CTX-Werte über den Studienzeitraum signifikant an (0,27 [±0,1] ng/ml auf 0,45 [±0,2] ng/ml, $p = 0,001$).

Tab. 11 Durchschnittliche Werte der Knochenabbaumarker (mit Standardabweichung) im Studienverlauf für das Gesamtkollektiv

	ZP A	ZP B	ZP C	ZP D	ZP E	ZP F	Verlauf %	ZP A-F p
PYD nmol/mmol Krea	33,5 (±8,8)	35,1 (±14,1)	36,6 (±14,2)	42,1 (±12,6)	42,9 (±14,5)	45,4 (±11,6)	35,5	<0,001
DPD nmol/mmol Krea	7,8 (±2,5)	8 (±3,8)	7,8 (±2,6)	9,4 (±3,8)	11,8 (±5,5)	12,8 (±4,1)	64,1	<0,001
CTX ng/ml	0,27 (±0,1)	0,28 (±0,2)	0,27 (±0,2)	0,23 (±0,1)	0,32 (±0,2)	0,45 (±0,2)	66,7	0,001

PYD Pyridinolin in nmol/mmol Krea (Referenzbereich prämenopausal: 19 – 51, postmenopausal: 16,8 - 68)

DPD Desoxypyridinolin in nmol/mmol Krea (Referenzbereich prämenopausal: 3,3 – 16,9, postmenopausal: 2,8 – 18,9)

CTX C-terminales Telopeptid crosslink in ng/ml (Referenzbereich prämenopausal: < 0,57, postmenopausal < 1,0)

3.3.2.2 Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus

A) Einteilung des Menopausenstatus zu Studienbeginn

Die durchschnittlichen Werte der Knochenabbaumarker PYD, DPD und CTX lagen für alle Untergruppen zu allen Messzeitpunkten im Referenzbereich (Tab. 12).

Weder für die Ausgangs- noch für die Abschlussmessung von PYD ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen.

Die prämenopausalen Frauen hatten den niedrigsten Ausgangswert für den Marker PYD (29,8 [±5,1] nmol/mmol Krea). Im Verlauf konnte ein signifikanter Anstieg auf 42,9 (±14,2) nmol/mmol Krea (+44 %) beobachtet werden (p=0,008; Tab. 12). Die perimenopausalen Frauen wiesen den höchsten Ausgangswert auf (36,9 [±10,3] nmol/mmol Krea). Auch hier war ein signifikanter Anstieg um +34 % auf 49,4 (±9,9) nmol/mmol Krea (p=0,028) zu erkennen. Die PYD-Werte der zu Studienbeginn bereits postmenopausalen Frauen stiegen bis Studienende um 24 % (36,5 [±10,8] nmol/mmol Krea auf 45,3 [±7,7] nmol/mmol Krea, n.s.).

Die Unterschiede zwischen den Untergruppen waren auch für DPD weder bei der Ausgangs- noch bei der Abschlussmessung signifikant.

Den niedrigsten Ausgangswert für DPD hatten wiederum die prämenopausalen Frauen mit 7,0 (±2,0) nmol/mmol Krea. Der Anstieg im Studienverlauf um 69 % auf 11,8 (±4,3) nmol/mmol Krea war in dieser Gruppe signifikant (p=0,016). Der höchste Ausgangswert fand sich bei der

postmenopausalen Gruppe (9,1 [\pm 2,9] nmol/mmol Krea). Der Wert am Studienende (13,2 [\pm 3,5] nmol/mmol Krea) war signifikant höher ($p=0,028$) als der Ausgangswert. Der DPD-Wert, der in der perimenopausalen Gruppe zu Studienbeginn gemessen wurde, stieg bis zum Studienende um 75 % signifikant an (8,0 [\pm 2,8] nmol/mmol Krea auf 14,0 [\pm 4,5] nmol/mmol Krea, $p=0,018$).

Die Werte des Knochenabbaumarkers CTX stiegen (wie PYD und CTX) über die sechs Jahre in allen Untergruppen an. Auch für CTX ergab sich weder zu Beginn noch am Ende ein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen.

Wiederum wies die prämenopausale Gruppe mit 0,21 (\pm 0,1) ng/ml den niedrigsten Ausgangswert für CTX auf. Der Anstieg um 76 % bis zur Abschlussmessung (0,37 [\pm 0,1] ng/ml) war signifikant ($p=0,022$). Der stärkste Anstieg von CTX um 100 % konnte in der perimenopausalen Gruppe beobachtet werden (0,28 [\pm 0,1] ng/ml auf 0,56 [\pm 0,2] ng/ml, $p=0,028$). Die Messwerte der postmenopausalen Frauen stiegen im Studienverlauf ebenfalls an (0,38 [\pm 0,2] ng/ml auf 0,46 [\pm 0,2] ng/ml); es zeigte sich in dieser Untergruppe kein signifikanter Anstieg bzw. Abfall.

B) Einteilung des Menopausenstatus am Studienende

Zwischen den Untergruppen waren die Werte für PYD zu Studienbeginn nicht signifikant unterschiedlich. Bei der Abschlussmessung lag der PYD-Wert bei den nach sechs Jahren immer noch prämenopausalen Frauen (35,0 [\pm 9,3] nmol/mmol Krea) signifikant niedriger als der Wert der perimenopausalen (49,8 [\pm 7,1] nmol/mmol Krea, $p=0,047$) und postmenopausalen Frauen (47,6 [\pm 11,9] nmol/mmol Krea, $p=0,041$; Tab. 12).

Die prämenopausalen Frauen wiesen mit 31,1 (\pm 3,7) nmol/mmol Krea den niedrigsten Ausgangswert auf; hier stieg bis Studienende der Durchschnittswert von PYD um 13 % auf 35,0 (\pm 9,3) nmol/mmol Krea (n.s.). Die nach sechs Jahren noch perimenopausalen Frauen hatten einen stärkeren Anstieg des PYD-Markers um 44 % (34,6 [\pm 14,1] nmol/mmol Krea auf 49,8 [\pm 7,1] nmol/mmol Krea). Dieser Verlauf war nicht signifikant unterschiedlich, obwohl der durchschnittliche Wert der perimenopausalen Gruppe am Studienende höher lag als bei den postmenopausalen Frauen. Die Frauen, die zu Studienende postmenopausal waren, zeigten für die PYD-Werte im Verlauf einen signifikanten Anstieg von 34,0 (\pm 8,3) nmol/mmol Krea auf 47,6 (\pm 11,9) nmol/mmol Krea (+40 %, $p=0,004$).

Für den Knochenresorptionsmarker DPD ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untergruppen bei den Messwerten zu Beginn und am Ende der Studie feststellen.

Im Verlauf ergaben sich in der perimenopausalen und postmenopausalen Gruppe signifikante Veränderungen: DPD stieg bei den perimenopausalen Frauen innerhalb des Studienzeitraumes von 7,6 ($\pm 3,5$) nmol/mmol Krea auf 14,2 ($\pm 3,5$) nmol/mmol Krea an (+87 %; $p=0,043$); bei den postmenopausalen Frauen stieg DPD von 7,8 ($\pm 2,6$) nmol/mmol Krea auf 13,1 ($\pm 4,0$) nmol/mmol Krea (+68 %; $p=0,001$).

Auch CTX war zwischen den drei Untergruppen weder zu Beginn noch am Studienende signifikant unterschiedlich.

Im Verlauf zeigte sich in der prämenopausalen und perimenopausalen Gruppe keine signifikante Veränderung. Dagegen stiegen die CTX-Werte der postmenopausalen Gruppe um 67 % signifikant an (0,30 [$\pm 0,2$] ng/ml auf 0,50 [$\pm 0,2$] ng/ml, $p=0,019$).

Tab. 12 Durchschnittliche Werte der Knochenabbaumarker (mit Standardabweichung) im Studienverlauf für die Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn und am Studienende

	PYD (nmol/mmol Krea)						Verlauf	ZP A-F
	ZP A	ZP B	ZP C	ZP D	ZP E	ZP F	%	p
ZP A prä	29,8 ($\pm 5,1$)	27,4 ($\pm 8,6$)	32,9 ($\pm 6,5$)	39,6 ($\pm 13,3$)	37,8 ($\pm 12,4$)	42,9 ($\pm 14,2$)	44,0	0,008

ZP A prä	36,9	39,8	38,7	45,4	46,6	49,4	33,9	0,028
	(±10,3)	(±12,7)	(±9,7)	(±9,3)	(±17,1)	(±9,9)		
ZP A post	36,5	43,6	41,3	42,9	47,9	45,3	24,1	n.s.
	(±10,8)	(±18,1)	(±25,5)	(±15,8)	(±14,3)	(±7,7)		
ZP F prä	31,1	26,1	33,0	43,5	31,8	35,0	12,5	n.s.
	(±3,7)	(±8,3)	(±5,4)	(±16,0)	(±9,1)	(±9,3)		
ZP F peri	34,6	34,4	36,1	38,9	39,3	49,8	43,9	n.s.
	(±14,1)	(±12,7)	(±9,7)	(±9,3)	(±10,5)	(±7,1)		
ZP F post	34,0	38,5	38,2	42,8	48,1	47,6	40,0	0,004
	(±8,3)	(±15,4)	(±17,9)	(±13,1)	(±15,2)	(±11,9)		
	DPD (nmol/mmol Krea)						Verlauf	ZP A-F
	ZP A	ZP B	ZP C	ZP D	ZP E	ZP F	%	p
ZP A prä	7,0	6,2	7,5	9,2	10,0	11,8	68,6	0,016
	(±2,0)	(±2,3)	(±1,9)	(±4,8)	(±2,8)	(±4,3)		
ZP A peri	8,0	8,5	8,5	10,1	12,6	14,0	75,0	0,018
	(±2,8)	(±3,4)	(±3,2)	(±3,5)	(±7,8)	(±4,5)		
ZP A post	9,1	10,9	7,6	8,9	14,1	13,2	45,1	0,028
	(±2,9)	(±4,9)	(±3,6)	(±2,0)	(±5,9)	(±3,5)		
ZP F prä	8,2	6,6	8,2	11,6	9,0	10,4	26,8	n.s.
	(±1,7)	(±2,8)	(±2,3)	(±6,4)	(±2,3)	(±4,8)		
ZP F peri	7,6	6,8	7,9	8,0	9,4	14,2	86,8	0,043
	(±3,5)	(±3,0)	(±2,6)	(±1,8)	(±3,2)	(±3,5)		
ZP F post	7,8	9,0	7,6	9,1	13,6	13,1	67,9	0,001
	(±2,6)	(±4,2)	(±3,0)	(±3,0)	(±6,3)	(±4,0)		
	CTX (ng/ml)						Verlauf	ZP A-F
	ZP A	ZP B	ZP C	ZP D	ZP E	ZP F	%	p
ZP A prä	0,21	0,17	0,18	0,16	0,23	0,37	76,2	0,022
	(±0,1)	(±0,1)	(±0,1)	(±0,1)	(±0,1)	(±0,1)		
ZP A peri	0,28	0,28	0,19	0,26	0,31	0,56	100,0	0,028
	(±0,1)	(±0,1)	(±0,1)	(±0,1)	(±0,2)	(±0,2)		
ZP A post	0,38	0,43	0,44	0,29	0,42	0,46	21,1	n.s.
	(±0,2)	(±0,1)	(±0,2)	(±0,1)	(±0,2)	(±0,2)		
ZP F prä	0,26	0,21	0,24	0,21	0,28	0,34	30,8	n.s.
	(±0,1)	(±0,1)	(±0,2)	(±0,1)	(±0,2)	(±0,2)		
ZP F peri	0,24	0,23	0,19	0,19	0,21	0,39	62,5	n.s.
	(±0,1)	(±0,1)	(±0,1)	(±0,1)	(±0,1)	(±0,1)		
ZP F post	0,3	0,32	0,3	0,26	0,37	0,5	66,7	0,019
	(±0,2)	(±0,2)	(±0,2)	(±0,1)	(±0,2)	(±0,2)		

PYD Pyridinolin in nmol/mmol Krea (Referenzbereich prämenopausal: 19 – 51, postmenopausal: 16,8 - 68)

DPD Desoxypyridinolin in nmol/mmol Krea (Referenzbereich prämenopausal: 3,3 – 16,9, postmenopausal: 2,8 – 18,9)

CTX C-terminales Telozeptid crosslink in ng/ml (Referenzbereich prämenopausal: < 0,57, postmenopausal < 1,0)

3.3.2.3 Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust

In den Terzilen mit geringem, mittlerem bzw. hohem Knochendichteverlust (KDV 1-3) lagen die durchschnittlichen PYD-, DPD- und CTX-Werte ebenfalls zu jedem Messzeitpunkt innerhalb des Referenzbereiches (Tab. 13).

Die Marker stiegen im Studienverlauf in allen drei Untergruppen an.

Zu keinem Untersuchungszeitpunkt unterschieden sich die PYD-Werte der drei Gruppen signifikant.

Die Gruppe mit dem stärksten Knochendichteverlust (KDV 3) hatte den niedrigsten Ausgangswert für PYD mit 29,8 ($\pm 6,2$) nmol/mmol Krea und über den Studienzeitraum den stärksten Anstieg dieses Markers um 61 % auf 48,1 ($\pm 14,2$) nmol/mmol Krea ($p=0,012$). Ebenfalls signifikant war der Anstieg des PYD-Wertes für die Gruppe mit niedrigem Knochendichteverlust (KDV 1). In dieser Gruppe lag der Anstieg des Markers von Studienbeginn (30,9 [$\pm 3,1$] nmol/mmol Krea) bis Studienende (42,7 [$\pm 8,5$] nmol/mmol Krea) bei 38 % ($p=0,018$). Die Gruppe mit mittlerem Knochendichteverlust (KDV 2) hatte den höchsten Ausgangswert (38,8 [$\pm 11,4$] nmol/mmol Krea) und bis zum Studienende einen um 16 % höheren Wert erreicht (45,1 [$\pm 11,9$] nmol/mmol Krea), was keiner signifikanten Änderung entsprach.

Die Ausgangswerte für DPD in den Gruppen mit mittlerem (KDV 2; 9,5 [$\pm 2,8$] nmol/mmol Krea) und hohem Knochendichteverlust (KDV 3; 6,2 [$\pm 1,3$] nmol/mmol Krea) waren signifikant unterschiedlich ($p=0,011$).

In KDV 3 hatte sich im Verlauf der sechs Jahre der Marker DPD mehr als verdoppelt (6,2 [$\pm 1,3$] nmol/mmol Krea auf 12,9 [$\pm 3,6$] nmol/mmol Krea, +108 %, $p=0,012$). KDV 1 wies einen Anstieg des DPD-Wertes um 71 % ($p=0,018$) auf. Wieder hatte KDV 2 den höchsten Ausgangswert (9,5 [$\pm 2,8$] nmol/mmol Krea) und bis Studienende den geringsten Anstieg auf 12,6 ($\pm 5,6$) nmol/mmol Krea (+32 %, n.s.).

Für den Abbaumarker CTX ergab sich ein ähnliches Bild: Zwischen den Gruppen ergaben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede.

Die Teilnehmerinnen mit hohem Knochendichteverlust (KDV 3) hatten den niedrigsten Ausgangswert und es ergab sich in dieser Gruppe eine signifikante Verdoppelung des durchschnittlichen CTX-Wertes (0,22 [$\pm 0,1$] ng/ml auf 0,46 [$\pm 0,2$] ng/ml; +109 %; $p=0,017$). Bei den Frauen mit geringem Knochendichteverlust (KDV 1) stieg CTX über den Studienzeitraum signifikant um 60 % (0,25 [$\pm 0,1$] ng/ml auf 0,40 [$\pm 0,2$] ng/ml, $p=0,043$). Dagegen hatte KDV 2 den höchsten Ausgangswert (0,37 [$\pm 0,1$] ng/ml) und den geringsten

Anstieg bis zum Studienende auf 0,47 ($\pm 0,2$) ng/ml (+27 %), welcher, wie bei PYD und DPD, nicht signifikant unterschiedlich war.

Tab. 13 Durchschnittliche Werte der Knochenabbaumarke (mit Standardabweichung) im Studienverlauf für die Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust

	PYD (nmol/mmol Krea)						Verlauf	ZP A-F
	ZP A	ZP B	ZP C	ZP D	ZP E	ZP F	%	p
KDV 1	30,9	27,1	32,6	45,6	36,7	42,7	38,2	0,018
	($\pm 3,1$)	($\pm 7,2$)	($\pm 4,5$)	($\pm 10,3$)	($\pm 11,0$)	($\pm 8,5$)		
KDV 2	38,8	39,6	44,1	39,1	44,8	45,1	16,2	n.s.
	($\pm 11,4$)	($\pm 17,6$)	($\pm 19,7$)	($\pm 16,2$)	($\pm 18,9$)	($\pm 11,9$)		
KDV 3	29,8	37,0	32,5	42,5	46,1	48,1	61,4	0,012
	($\pm 6,2$)	($\pm 12,7$)	($\pm 11,5$)	($\pm 10,6$)	($\pm 11,1$)	($\pm 14,2$)		
	DPD (nmol/mmol Krea)						Verlauf	ZP A-F
	ZP A	ZP B	ZP C	ZP D	ZP E	ZP F	%	p
KDV 1	7,6	6,4	8,2	11,3	10,3	13,0	71,1	0,018
	($\pm 2,1$)	($\pm 2,4$)	($\pm 2,0$)	($\pm 4,9$)	($\pm 3,9$)	($\pm 2,8$)		
KDV 2	9,5	9,5	8,9	8,2	12,2	12,6	32,6	n.s.
	($\pm 2,8$)	($\pm 5,1$)	($\pm 3,4$)	($\pm 3,4$)	($\pm 7,8$)	($\pm 5,6$)		
KDV 3	6,2	7,7	6,5	9,0	12,4	12,9	108,1	0,012
	($\pm 1,3$)	($\pm 2,5$)	($\pm 1,9$)	($\pm 2,9$)	($\pm 3,6$)	($\pm 3,6$)		
	CTX (ng/ml)						Verlauf	ZP A-F
	ZP A	ZP B	ZP C	ZP D	ZP E	ZP F	%	p
KDV 1	0,25	0,26	0,27	0,22	0,31	0,4	60,0	0,043
	($\pm 0,1$)	($\pm 0,1$)	($\pm 0,1$)	($\pm 0,1$)	($\pm 0,1$)	($\pm 0,2$)		
KDV 2	0,37	0,36	0,38	0,27	0,36	0,47	27,0	n.s.
	($\pm 0,1$)	($\pm 0,2$)	($\pm 0,2$)	($\pm 0,1$)	($\pm 0,3$)	($\pm 0,2$)		
KDV 3	0,22	0,24	0,18	0,22	0,29	0,46	109,1	0,017
	($\pm 0,1$)	($\pm 0,1$)	($\pm 0,1$)	($\pm 0,1$)	($\pm 0,2$)	($\pm 0,2$)		

PYD Pyridinolin in nmol/mmol Krea (Referenzbereich prämenopausal: 19 – 51, postmenopausal: 16,8 - 68)

DPD Desoxypyridinolin in nmol/mmol Krea (Referenzbereich prämenopausal: 3,3 – 16,9, postmenopausal: 2,8 – 18,9)

CTX C-terminales Telozeptid crosslink in ng/ml (Referenzbereich prämenopausal: < 0,57, postmenopausal < 1,0)

3.4 Trabekuläre Knochendichtemessung im sechs-Jahres-Verlauf

3.4.1 Gesamtkollektiv

Die Ausgangsmessung ergab für das vorliegende Kollektiv von 24 unbehandelten Frauen einen durchschnittlichen trabekulären Knochendichtewert von 138,4 ($\pm 35,0$) mg/cm³ Calciumhydroxylapatit (Ca-HA) (Tab. 14). Nach zwei Jahren (ZP E) wurden 132,4 ($\pm 35,4$)

mg/cm³ Ca-HA gemessen und nach sechs Jahren lag der Wert bei 114,7 (±34,2) mg/cm³ Ca-HA im Bereich der Osteopenie. Dies entspricht einem absoluten Knochendichteverlust von -23,7 (±14,8) mg/cm³ Ca-HA (-17,1 %) über den gesamten Studienzeitraum bzw. einem jährlichen Verlust von -3,0 (±4,0) mg/cm³ Ca-HA in den ersten beiden Jahren (ZP A bis ZP E) und jährlich -4,4 (±3,4) mg/cm³ Ca-HA Knochendichteverlust in den letzten vier Jahren (ZP E bis ZP F). Der Unterschied zwischen der Messung zu Studienbeginn und am Studienende war signifikant (p<0,001). Die jährlichen Verlustraten der ersten beiden Studienjahre unterschieden sich nicht signifikant von den jährlichen Verlustraten der letzten vier Studienjahre.

Tab. 14 Durchschnittliche, trabekuläre Knochendichtewerte (mit Standardabweichung) zum ZP A, E und F, jährliche Verlustraten absoluter und relativer Knochendichteverlust in mg/cm³ Ca-HA für das Gesamtkollektiv

	ZP A (mg/cm ³ Ca-HA)	ZP E (mg/cm ³ Ca-HA)	ZP F (mg/cm ³ Ca-HA)	Absoluter jährl. Verlust ZP A-E (mg/cm ³ Ca-HA)	Absoluter jährl. Verlust ZP E-F (mg/cm ³ Ca-HA)	Absoluter Verlust ZP A-F (mg/cm ³ Ca-HA)	Relativer Verlust ZP A-F %	p
Gesamt	138,4 (±35,0)	132,4 (±35,4)	114,7 (±34,2)	-3,0 (±4,0)	-4,4 (±3,4)	-23,7 (±14,8)	-17,1	<0,001

Jährl. Verlust ZP A-E

Jährliche Verlustrate in den ersten zwei Jahren ZP A-E

Jährl. Verlust ZP E-F

Jährliche Verlustrate in den letzten vier Jahren ZP E-F

Absoluter Verlust ZP A-F

absoluter trabekulärer Knochendichteverlust über den Studienzeitraum

Relativer Verlust ZP A-F

relativer trabekulärer Knochendichteverlust über den Studienzeitraum

3.4.2 Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus

A) Einteilung des Menopausenstatus zu Studienbeginn

Die Knochendichtewerte bei der Ausgangsmessung und der Abschlussmessung waren zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Der höchste Ausgangswert ($152,3 [\pm 48,3]$ mg/cm³ Ca-HA; Tab. 15) wurde bei den perimenopausalen Frauen gemessen. In dieser Gruppe lag am Studienende eine durchschnittliche Knochendichte von $118,0 (\pm 46,1)$ mg/cm³ Ca-HA vor; somit haben die perimenopausalen Frauen im Studienverlauf mit $-34,3 (\pm 14,0)$ mg/cm³ Ca-HA am meisten und signifikant an Knochendichte verloren ($p=0,018$). Der niedrigste Ausgangswert fand sich bei den bereits postmenopausalen Frauen ($120,3 [\pm 34,8]$ mg/cm³ Ca-HA). Diese Gruppe wies auch bei der Abschlussuntersuchung den niedrigsten Wert auf ($100,3 [\pm 31,9]$ mg/cm³ Ca-HA); der Verlust von Knochendichte war auch für die postmenopausale Gruppe signifikant ($p=0,02$). In der prämenopausalen Gruppe kam es ebenfalls zu einem signifikanten Abfall der Knochendichte über den gesamten Studienzeitraum ($139,4 [\pm 22,0]$ mg/cm³ Ca-HA auf $120,5 [27,0]$ mg/cm³ Ca-HA, $p=0,013$).

Die jährliche Verlustrate der letzten vier Studienjahre lag in der Gruppe der perimenopausalen Frauen ($-6,2 [\pm 2,6]$ mg/cm³ Ca-HA/J) signifikant höher als bei den postmenopausalen Frauen ($-3,0 [\pm 1,6]$ mg/cm³ Ca-HA/J, $p=0,018$).

In keiner Untergruppe unterschied sich die jährliche Verlustrate der ersten beiden Studienjahre signifikant von der jährlichen Verlustrate der letzten vier Studienjahre.

B) Einteilung des Menopausenstatus am Studienende

Auch in dieser Einteilung waren die Gruppenunterschiede bei der Ausgangs- und Abschlussmessung nicht signifikant.

Die Frauen, die am Studienende immer noch prämenopausal waren, hatten mit $143,1 (\pm 27,3)$ mg/cm³ Ca-HA den höchsten Ausgangswert und bis zum Studienende am wenigsten verloren ($-7,5 [\pm 13,1]$ mg/cm³ Ca-HA; n. s.; Tab. 15). Am stärksten an Knochendichte verlor die postmenopausale Gruppe ($137,5 [\pm 41,3]$ mg/cm³ Ca-HA auf $108,3 [\pm 36,6]$ mg/cm³ Ca-HA, $p=0,001$). Auch bei den perimenopausalen Frauen war eine signifikante Abnahme der Knochendichte zu verzeichnen ($136,3 [\pm 27,4]$ mg/cm³ Ca-HA auf $111,8 [\pm 27,2]$ mg/cm³ Ca-HA, $p=0,043$).

Die jährliche Verlustrate der letzten vier Studienjahre lag in der Gruppe der perimenopausalen Frauen ($-5,5 [\pm 2,6]$ mg/cm³ Ca-HA/J) signifikant höher als bei den prämenopausalen Frauen ($-0,8 [\pm 2,8]$ mg/cm³ Ca-HA/J, $p=0,047$). Ausserdem war die jährliche Verlustrate der ersten beiden Studienjahre (ZP A bis ZP E; $-1,3 [\pm 1,2]$ mg/cm³ Ca-HA/J) in der perimenopausalen Gruppe signifikant niedriger als in den folgenden vier Jahren (ZP E bis ZP F; $-5,5 [\pm 2,6]$ mg/cm³ Ca-HA/J, $p=0,043$).

In beiden Klassifikationsmodellen (Menopausenstatus zu Studienbeginn bzw. am Studienende) hatten die jeweils perimenopausalen und postmenopausalen Gruppen am Studienende durchschnittliche Knochendichtewerte unter $120 \text{ mg/cm}^3 \text{ Ca-HA}$, also im osteopenischen Bereich.

Tab. 15 Durchschnittliche trabekuläre Knochendichtewerte (mit Standardabweichung) zum ZP A, E und F, jährliche Verlustraten, absoluter und relativer Knochendichteverlust in $\text{mg/cm}^3 \text{ Ca-HA}$ für die Einteilung nach Menopausenstatus

	ZP A (mg/cm^3 Ca-HA)	ZP E (mg/cm^3 Ca-HA)	ZP F (mg/cm^3 Ca-HA)	Absoluter jährl. Verlust ZP A-E (mg/cm^3 Ca-HA)	Absoluter jährl. Verlust ZP E-F (mg/cm^3 Ca-HA)	Absoluter Verlust ZP A-F (mg/cm^3 Ca-HA)	Relativer Verlust ZP A-F %	p
ZP A prä	139,4 ($\pm 22,0$)	136,5 ($\pm 19,9$)	120,5 ($\pm 27,0$)	-1,5 ($\pm 3,3$)	-4,0 ($\pm 4,2$)	-18,9 ($\pm 15,7$)	-13,6	0,013
ZP A peri	152,3 ($\pm 48,3$)	143,2 ($\pm 51,5$)	118 ($\pm 46,1$)	-4,6 ($\pm 5,3$)	-6,2 ($\pm 2,6$)	-34,3 ($\pm 14,0$)	-22,5	0,018
ZP A post	120,3 ($\pm 34,8$)	112,2 ($\pm 33,4$)	100,3 ($\pm 31,9$)	-4,1 ($\pm 2,9$)	-3,0 ($\pm 1,6$)	-20,1 ($\pm 6,8$)	-16,6	0,02
ZP F prä	143,1 ($\pm 27,3$)	138,7 ($\pm 20,4$)	135,6 ($\pm 30,1$)	-2,2 ($\pm 4,6$)	-0,8 ($\pm 2,8$)	-7,5 ($\pm 13,1$)	-5,2	n.s.
ZP F peri	136,3 ($\pm 27,4$)	133,6 ($\pm 27,8$)	111,8 ($\pm 27,2$)	-1,3 ($\pm 1,2$)	-5,5 ($\pm 2,6$)	-24,4 ($\pm 9,7$)	-18	0,043
ZP F post	137,5 ($\pm 41,3$)	129,6 ($\pm 42,8$)	108,3 ($\pm 36,6$)	-3,9 ($\pm 4,3$)	-5,4 ($\pm 3,1$)	-29,2 ($\pm 13,0$)	-21,2	0,001

Jährl. Verlust ZP A-E

Jährliche Verlustrate in den ersten zwei Jahren ZP A-E

Jährl. Verlust ZP E-F

Jährliche Verlustrate in den letzten vier Jahren ZP E-F

Absoluter Verlust ZP A-F

absoluter trabekulärer Knochendichteverlust über den Studienzeitraum

Relativer Verlust ZP A-F

relativer trabekulärer Knochendichteverlust über den Studienzeitraum

3.4.3 Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust

Frauen mit mittlerem Knochendichteverlust (KDV 2) wiesen zu Studienbeginn den niedrigsten Knochendichtewert auf ($121,6 [\pm 44,9] \text{ mg/cm}^3 \text{ Ca-HA}$; Tab. 16). Dieser Ausgangswert war signifikant niedriger als in KDV 1 ($139,4 [\pm 25,8] \text{ mg/cm}^3 \text{ Ca-HA}$, $p=0,05$) und KDV 3 ($156,4 [\pm 20,6] \text{ mg/cm}^3 \text{ Ca-HA}$, $p=0,007$). Der Ausgangswert von KDV 3 lag um $17 \text{ mg/cm}^3 \text{ Ca-HA}$ höher als der Wert von KDV 1 (n.s.).

Den niedrigsten Wert bei der Messung am Studienende erreichte wieder KDV 2 mit 99,4 ($\pm 41,8$) mg/cm³ Ca-HA. Zwischen dieser Gruppe und der Gruppe mit geringem Knochendichteverlust (KDV 1; 131,5 [$\pm 27,4$] mg/cm³ Ca-HA) war der Messwert am Studienende erneut signifikant unterschiedlich ($p=0,03$). Zwischen den Abschlussmesswerten von KDV 2 und KDV 3 ergab sich, im Gegensatz zu den Werten zu Studienbeginn, kein signifikanter Unterschied mehr.

KDV 3 hatte den höchsten Ausgangswert mit durchschnittlich 156,4 ($\pm 20,6$) mg/cm³ Ca-HA aufzuweisen und im Verlauf der Studie, entsprechend der Gruppeneinteilung, am meisten, nämlich -39,3 ($\pm 8,5$) mg/cm³ Ca-HA, verloren ($p=0,012$). KDV 2 startete mit einem durchschnittlichen Wert von 121,6 ($\pm 44,9$) mg/cm³ Ca-HA und ist nach sechs Jahren (ZP F) auf 99,4 ($\pm 41,8$) mg/cm³ Ca-HA ebenfalls signifikant gefallen ($p=0,008$). In KDV 1 zeigte sich ein Abfall der Knochendichte von 139,4 ($\pm 25,8$) mg/cm³ Ca-HA auf 131,5 ($\pm 27,4$) mg/cm³ Ca-HA (n.s.).

Zwischen den jährlichen Verlustraten der ersten beiden und den letzten vier Studienjahren war in keiner der Gruppen KDV 1 - 3 ein signifikanter Unterschied.

Der jährliche Knochendichteverlust der letzten vier Studienjahre lag in KDV 1 (-0,8 [$\pm 2,2$] mg/cm³ Ca-HA) signifikant niedriger als in KDV 2 (-22,2 [$\pm 4,8$] mg/cm³ Ca-HA, $p=0,005$) bzw. KDV 3 (-39,3 [$\pm 8,5$] mg/cm³ Ca-HA, $p=0,001$); der Unterschied zwischen KDV 2 und KDV 3 war ebenfalls signifikant ($p=0,008$).

Teilnehmerinnen der Gruppen mit mittlerem und hohem Knochendichteverlust (KDV 2 und KDV 3) hatten am Studienende Knochendichtewerte im osteopenischen Bereich (80 – 120 mg/cm³ Ca-HA).

Tab. 16 Durchschnittliche trabekuläre Knochendichtewerte (mit Standardabweichung) zum ZP A, E und F, jährliche Verlustraten, absoluter und relativer Knochendichteverlust in mg/cm³ Ca-HA für die Einteilung nach Knochendichteverlust

	ZP A (mg/cm ³ Ca-HA)	ZP E (mg/cm ³ Ca-HA)	ZP F (mg/cm ³ Ca-HA)	Absoluter jährl. Verlust ZP A-E (mg/cm ³ Ca-HA)	Absoluter jährl. Verlust ZP E-F (mg/cm ³ Ca-HA)	Absoluter Verlust ZP A-F (mg/cm ³ Ca-HA)	Relativer Verlust %	p
KDV 1	139,4 ($\pm 25,8$)	134,8 ($\pm 20,9$)	131,5 ($\pm 27,4$)	-2,3 ($\pm 4,4$)	-0,8 ($\pm 2,2$)	-7,9 ($\pm 10,0$)	-5,7	n.s.
KDV 2	121,6	116,8	99,4	-2,4	-4,4	-22,2	-18,3	0,008

	(±44,9)	(±46,7)	(±41,8)	(±2,0)	(±1,4)	(±4,8)		
KDV 3	156,4	147,7	117,2	-4,4	-7,7	-39,3	-25,1	0,012
	(±20,6)	(±26,0)	(±24,5)	(±5,3)	(±2,7)	(±8,5)		

Jährl. Verlust ZP A-E

Jährliche Verlustrate in den ersten zwei Jahren ZP A-E

Jährl. Verlust ZP E-F

Jährliche Verlustrate in den letzten vier Jahren ZP E-F

Absoluter Verlust ZP A-F

absoluter trabekulärer Knochendichteverlust über den Studienzeitraum

Relativer Verlust ZP A-F

relativer trabekulärer Knochendichteverlust über den Studienzeitraum

3.5 Einflussgrößen auf die Knochendichte

3.5.1 Zusammenhänge von Knochendichte und Sexualhormonen

3.5.1.1 Gesamtkollektiv

Signifikante Korrelationen sind in Tab. 17 dargestellt.

Die E2-Werte des Gesamtkollektivs korrelierten weder zu Studienbeginn noch am Studienende signifikant mit dem Knochendichteverlust über die sechs Studienjahre.

Die LH-Werte korrelierten dagegen sowohl zum ZP A als auch zum ZP E und zum ZP F signifikant mit dem absoluten Knochendichteverlust. Beim FSH-Wert ergaben sich signifikante Korrelationen zum ZP E und am Studienende.

Mit dem jährlichen Knochendichteverlust der ersten beiden Studienjahre korrelierte der LH-Wert zum ZP A ebenso wie FSH zum ZP E.

Mit dem jährlichen Knochendichteverlust der letzten vier Jahre korrelierten die Abschlusswerte von FSH und LH.

Tab.17 Korrelationen von absolutem trabekulären Knochendichteverlust über den Studienzeitraum mit den Sexualhormonen Östradiol, FSH und LH zu Studienbeginn, nach 2 und 6 Jahren für das Gesamtkollektiv

	E2 ZP A	E2 ZP E	E2 ZP F	FSH ZP A	FSH ZP E	FSH ZP F	LH ZP A	LH ZP E	LH ZP F
Gesamt	r= -0,215	r= 0,005	r= 0,218	r= -0,263	r= -0,407*	r= -0,541*	r= -0,438*	r= -0,441*	r= -0,539*

* $p < 0,05$

3.5.1.2 Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus

In allen Untergruppen korrelierten die E2-Werte weder zum ZP A noch ZP E oder ZP F mit dem Knochendichteverlust.

A) Einteilung des Menopausenstatus zu Studienbeginn

Signifikante Korrelationen sind in Tab. 18 dargestellt.

In der Gruppe der initial prämenopausalen Frauen zeigte sich eine signifikante Korrelation des Messwertes von LH zu Studienbeginn und am Studienende mit dem absoluten Knochendichteverlust. Auch korrelierte in dieser Gruppe sowohl der LH-Abschlusswert als auch der FSH-Wert vom Studienende mit dem jährlichen Knochendichteverlust der letzten vier Jahre.

In der Gruppe der perimenopausalen Frauen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

Bei den postmenopausalen Frauen korrelierte der LH-Wert vom ZP A mit dem absoluten Knochendichteverlust.

Tab. 18 Korrelationen von absolutem trabekulären Knochendichteverlust über den Studienzeitraum mit den Sexualhormonen Östradiol, FSH und LH zu Studienbeginn, nach 2 und 6 Jahren für die Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn

zu Studienbeginn	Prämenopausal	Perimenopausal	Postmenopausal
E2 ZP A	r= -0,023	r= -0,342	r= -0,152
E2 ZP E	r= -0,227	r= -0,334	r= -0,169
E2 ZP F	r= 0,369	r= 0,234	r= -0,464
FSH ZP A	r= -0,445	r= 0,393	r= -0,543
FSH ZP E	r= -0,445	r= -0,107	r= -0,429
FSH ZP F	r= -0,555	r= -0,357	r= -0,543
LH ZP A	r= -0,818*	r= 0,214	r= -0,886*
LH ZP E	r= -0,573	r= 0,107	r= -0,257

LH ZP F	r= -0,731*	r< 0,001	r= -0,783
---------	------------	----------	-----------

* p<0,05

B) Einteilung des Menopausenstatus am Studienende

Signifikante Korrelationen sind in Tab. 19 dargestellt.

Bei den nach sechs Jahren noch immer prämenopausalen Frauen ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen dem FSH-Wert zu Studienbeginn und dem jährlichen Knochendichteverlust der ersten beiden Studienjahre sowie dem E2-Wert zum ZP E und dem jährlichen Knochendichteverlust der letzten vier Jahre.

In der Gruppe der perimenopausalen Frauen fielen keine signifikanten Korrelationen auf.

In der postmenopausalen Gruppe korrelierte der Messwert von E2 zum ZP E sowohl mit dem absoluten Knochendichteverlust als auch mit dem jährlichen Verlust der letzten vier Studienjahre. Der FSH-Wert zum ZP E korrelierte mit dem jährlichen Verlust der ersten beiden Studienjahre.

Tab. 19 Korrelationen von absolutem trabekulären Knochendichteverlust über den Studienzeitraum mit den Sexualhormonen Östradiol, FSH und LH zu Studienbeginn, nach 2 und 6 Jahren für die Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus am Studienende

am Studienende	Prämenopausal	Perimenopausal	Postmenopausal
E2 ZP A	r= -0,100	r= -0,410	r= -0,304
E2 ZP E	r= 0,400	r= -0,200	r= -0,576*
E2 ZP F	r= -0,200	r= 0,103	r= -0,307
FSH ZP A	r= 0,300	r= -0,400	r= 0,354
FSH ZP E	r= 0,600	r= -0,200	r= 0,051
FSH ZP F	r= 0,800	r= -0,400	r= -0,277
LH ZP A	r= -0,600	r= -0,300	r= 0,042
LH ZP E	r= 0,300	r= -0,600	r= -0,051
LH ZP F	r= -0,211	r= -0,154	r= -0,449

* p<0,05

3.5.1.3 Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust

Signifikante Korrelationen sind in Tab. 20 dargestellt.

In KDV 1 erreichte der LH-Wert zu Studienbeginn eine signifikante Korrelation mit dem absoluten Knochendichteverlust. Der LH-Wert zum ZP F korrelierte mit dem jährlichen Knochendichteverlust der letzten vier Jahre, ebenso der E2-Wert von ZP E.

In KDV 2 korrelierte FSH zum ZP F mit dem jährlichen Knochendichteverlust der letzten vier Jahre.

In KDV 3 korrelierte der E2-Wert zum ZP F signifikant mit dem absoluten Knochendichteverlust über den gesamten Studienzeitraum. Ausserdem korrelierten in dieser Gruppe die Werte von LH zum ZP A und ZP E mit dem jährlichen Knochendichteverlust der ersten beiden Jahre. Der Abschlusswert von LH korrelierte signifikant mit dem jährlichen Knochendichteverlust der letzten vier Jahre. Der E2-Wert zum ZP E korrelierte, wie in KDV 1, ebenfalls mit dem jährlichen Knochendichteverlust der letzten vier Jahre.

Tab. 20 Korrelationen von absolutem trabekulären Knochendichteverlust über den Studienzeitraum mit den Sexualhormonen Östradiol, FSH und LH zu Studienbeginn, nach 2 und 6 Jahren für die Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust

	KDV 1	KDV 2	KDV 3
E2 ZP A	r= 0,288	r= -0,525	r= -0,609
E2 ZP E	r= 0,607	r= -0,237	r= -0,095
E2 ZP F	r= 0,679	r= -0,433	r= 0,898*
FSH ZP A	r= -0,571	r= 0,500	r= 0,500
FSH ZP E	r= -0,571	r= 0,450	r= 0,048
FSH ZP F	r= -0,357	r= 0,483	r= -0,238
LH ZP A	r= -0,857*	r= 0,367	r= -0,024
LH ZP E	r= -0,429	r= 0,267	r= -0,571
LH ZP F	r= -0,432	r= 0,385	r= -0,452

* $p < 0,05$

3.5.2 Zusammenhänge von Knochendichte und Knochenstoffwechselmarkern

3.5.2.1 Gesamtkollektiv

Mit dem absoluten Knochendichteverlust über den Studienzeitraum korrelierte kein Knochenstoffwechselmarker signifikant.

Der jährliche Knochendichteverlust der ersten beiden Studienjahre (ZP A bis ZP E) korrelierte mit folgenden Knochenstoffwechselmarkern: OC zum ZP A und zum ZP E, BAP zum ZP E, PYD zum ZP E, DPD zum ZP E und CTX zum ZP E.

Mit dem jährlichen Verlust in den letzten vier Jahren korrelierte kein Knochenmarker signifikant.

3.5.2.2. Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus

A) Einteilung des Menopausenstatus zu Studienbeginn

Signifikante Korrelationen sind in Tab. 21 dargestellt.

Bei den prämenopausalen Frauen korrelierten DPD zum ZP D und BAP zum ZP E signifikant mit dem absoluten Knochendichteverlust über den Studienzeitraum. In der Gruppe der bereits postmenopausalen Frauen korrelierten die Abschlusswerte von PYD und CTX signifikant mit dem absoluten Knochendichteverlust.

Folgende Marker korrelierten signifikant mit dem jährlichen Knochendichteverlust der ersten beiden Studienjahre (ZP A bis ZP E):

bei den zu Beginn prämenopausalen Teilnehmerinnen: DPD und CTX zum ZP E;

bei den perimenopausalen Frauen: CTX zum ZP E.

Folgende Marker korrelierten signifikant mit dem jährlichen Knochendichteverlust der letzten vier Studienjahre (ZP E bis ZP F):

bei den prämenopausalen Frauen: BAP zum ZP E.

Tab. 21 Korrelationen von absolutem trabekulären Knochendichteverlust über den Studienzeitraum mit den Knochenaufbaumarkern OC und BAP sowie den Knochenabbaumarkern PYD, DPD und CTX zu allen sechs Messzeitpunkten für die Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn

zu Studienbeginn	Prämenopausal	Perimenopausal	Postmenopausal
OC ZP A	r= 0,247	r= 0,571	r= -0,143
OC ZP B	r= 0,206	r= -0,074	r= -0,086
OC ZP C	r= 0,100	r= 0,214	r= 0,145
OC ZP D	r= 0,355	r= -0,036	r= -0,429
OC ZP E	r= -0,018	r= -0,116	r= 0,029
OC ZP F	r= -0,255	r= 0,250	r= 0,657
BAP ZP A	r= 0,510	r= 0,164	r= -0,029
BAP ZP B	r= 0,543	r= 0,360	r= -0,029
BAP ZP C	r= 0,486	r= 0,418	r= 0,600
BAP ZP D	r= 0,572	r= -0,145	r= -0,308
BAP ZP E	r= 0,691*	r= -0,107	r= 0,348
BAP ZP F	r= 0,094	r= -0,179	r= 0,638

PYD ZP A	r= 0,260	r= 0,357	r= -0,029
PYD ZP B	r= -0,036	r= -0,179	r= -0,486
PYD ZP C	r= 0,191	r= 0,657	r= -0,029
PYD ZP D	r= 0,545	r= -0,107	r= -0,086
PYD ZP E	r= -0,400	r= -0,107	r= 0,029
PYD ZP F	r= -0,282	r= 0,536	r= 0,841*
DPD			
DPD ZP A	r= 0,469	r= 0,286	r= 0,257
DPD ZP B	r= -0,027	r= 0,357	r= 0,486
DPD ZP C	r= 0,333	r= 0,771	r= 0,500
DPD ZP D	r= 0,636*	r= 0,036	r= 0,086
DPD ZP E	r= -0,374	r= -0,179	r= 0,257
DPD ZP F	r= -0,114	r= 0,306	r= 0,754
CTX			
CTX ZP A	r= 0,200	r= -0,174	r= 0,600
CTX ZP B	r= 0,250	r= -0,314	r= 0,429
CTX ZP C	r= 0,071	r= -0,429	r= 0,029
CTX ZP D	r= 0,357	r= -0,600	r= 0,086
CTX ZP E	r= 0,214	r= -0,714	r= 0,486
CTX ZP F	r= -0,288	r= -0,214	r= 0,812*

* $p < 0,05$

B) Einteilung des Menopausenstatus am Studienende

Signifikante Korrelationen sind in Tab. 22 dargestellt.

In der am Studienende immer noch prämenopausalen Gruppe korrelierten die Marker CTX und OC zum ZP A und der Marker DPD zum ZP D mit dem absoluten Knochendichteverlust über den Studienzeitraum signifikant.

Bei den perimenopausalen Frauen ergab sich für den Marker BAP zum ZP A eine signifikante Korrelation mit dem absoluten Knochendichteverlust.

Bei den postmenopausalen Frauen korrelierten die Marker OC zum ZP A sowie BAP und CTX zum ZP C mit dem absoluten Knochendichteverlust.

Folgende Marker korrelierten signifikant mit dem jährlichen Knochendichteverlust der ersten beiden Studienjahre (ZP A bis ZP E):

bei den perimenopausalen Frauen: CTX zum ZP A;

bei den postmenopausalen Frauen: OC zum ZP E.

Folgende Marker korrelierten signifikant mit dem jährlichen Knochendichteverlust der letzten vier Studienjahre (ZP E bis ZP F):

bei den immer noch prämenopausalen Frauen: CTX zum ZP F;

in der Gruppe der postmenopausalen Frauen: OC und BAP zum ZP E.

Tab. 22 Korrelationen von absolutem trabekulären Knochendichteverlust über den Studienzeitraum mit den Knochenaufbaumarkern OC und BAP sowie den Knochenabbaumarkern PYD, DPD und CTX zu allen sechs Messzeitpunkten für die Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus am Studienende

am Studienende	Prämenopausal	Perimenopausal	Postmenopausal
OC ZP A	$r = -0,900^*$	$r = 0,200$	$r = 0,535^*$
OC ZP B	$r = -0,718$	$r < 0,001$	$r = 0,392$
OC ZP C	$r = -0,200$	$r = 0,600$	$r = 0,387$
OC ZP D	$r = -0,400$	$r = 0,700$	$r = 0,231$
OC ZP E	$r = -0,410$	$r = -0,400$	$r = 0,174$
OC ZP F	$r = -0,564$	$r = -0,100$	$r = 0,357$
BAP ZP A	$r = -0,300$	$r = 0,900^*$	$r = 0,423$
BAP ZP B	$r = -0,600$	$r = 0,791$	$r = 0,437$
BAP ZP C	$r = 0,112$	$r = 0,577$	$r = 0,562^*$
BAP ZP D	$r = 0,112$	$r = 0,7872$	$r = -0,033$
BAP ZP E	$r = 0,580$	$r = 0,369$	$r = 0,176$
BAP ZP F	$r = -0,205$	$r = -0,821$	$r = 0,105$
PYD ZP A	$r = 0,100$	$r = 0,600$	$r = 0,051$

PYD ZP B	r= -0,300	r= -0,200	r= -0,037
PYD ZP C	r= 0,100	r< 0,001	r= 0,231
PYD ZP D	r= 0,700	r= 0,700	r= -0,266
PYD ZP E	r= -0,600	r= -0,100	r= 0,090
PYD ZP F	r= 0,600	r= -0,700	r= 0,192
DPD			
DPD ZP A	r= 0,300	r= -0,200	r= 0,468
DPD ZP B	r= -0,300	r= -0,300	r= 0,073
DPD ZP C	r= 0,359	r= 0,100	r= 0,280
DPD ZP D	r= 0,900*	r= 0,700	r= -0,101
DPD ZP E	r= -0,700	r= -0,200	r= 0,165
DPD ZP F	r= 0,700	r= -0,738	r= 0,328
CTX			
CTX ZP A	r= -0,900*	r= -0,100	r= 0,550
CTX ZP B	r= -1,000	r= -0,100	r= 0,469
CTX ZP C	r= -1,000	r= -0,100	r= 0,608*
CTX ZP D	r= 1,000	r= 0,100	r= 0,028
CTX ZP E	r= -1,000	r= 0,300	r= 0,070
CTX ZP F	r= -0,821	r= -0,800	r= 0,184

* $p < 0,05$

3.5.2.3 Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust

Signifikante Korrelationen sind in Tab. 23 dargestellt.

In KDV 1 korrelierten folgende Marker signifikant mit dem absoluten Knochendichteverlust über den Studienzeitraum: OC zum ZP A, ZP B und ZP F, PYD zum ZP E, DPD zum ZP D und ZP E, CTX zum ZP A, ZP B, ZP E und ZP F.

In KDV 2 korrelierten die gleichen CTX-Werte mit dem absoluten Knochendichteverlust wie in KDV 1: CTX zum ZP A, ZP B, ZP E und ZP F.

In KDV 3 ergab sich bei keinem der Knochenstoffwechselmarker eine signifikante Korrelation mit dem absoluten Knochendichteverlust.

Folgende Knochenstoffwechselmarker korrelierten mit dem jährlichen Knochendichteverlust der ersten beiden Studienjahre (ZP A bis ZP E):

in KDV 3: PYD zum ZP E, DPD zum ZP A und ZP E, OC zum ZP E.

Folgende Knochenstoffwechselmarker korrelierten mit dem jährlichen Knochendichteverlust der letzten vier Studienjahre (ZP E bis ZP F):

in KDV 1: PYD zum ZP F und CTX zum ZP F;

in KDV 2: DPD zum ZP E, CTX zum ZP E, OC zum ZP E und BAP zum ZP E.

Tab. 23 Korrelationen von absolutem trabekulären Knochendichteverlust über den Studienzeitraum mit den Knochenaufbaumarkern OC und BAP sowie den Knochenabbaumarkern PYD, DPD und CTX zu allen sechs Messzeitpunkten für die Gruppeneinteilung nach Knochendichteverlust

	KDV 1	KDV 2	KDV 3
OC ZP A	$r = -0,821^*$	$r = 0,417$	$r = 0,238$
OC ZP B	$r = -0,811^*$	$r = 0,210$	$r = 0,071$
OC ZP C	$r = -0,559$	$r = 0,383$	$r = -0,024$
OC ZP D	$r = -0,357$	$r = 0,333$	$r = -0,357$
OC ZP E	$r = -0,429$	$r = 0,667$	$r = -0,524$
OC ZP F	$r = -0,857^*$	$r = 0,328$	$r = -0,381$
BAP ZP A	$r = -0,577$	$r = 0,586$	$r = 0,024$
BAP ZP B	$r = -0,714$	$r = 0,429$	$r = 0,342$
BAP ZP C	$r = -0,631$	$r = 0,445$	$r = 0,024$
BAP ZP D	$r = -0,165$	$r = 0,214$	$r = -0,289$
BAP ZP E	$r = -0,309$	$r = 0,563$	$r = -0,429$
BAP ZP F	$r = -0,739$	$r = 0,429$	$r = -0,542$
PYD ZP A	$r = -0,036$	$r = 0,200$	$r = -0,262$
PYD ZP B	$r = -0,571$	$r = 0,350$	$r = 0,119$

PYD ZP C	r= 0,143	r= 0,095	r= -0,095
PYD ZP D	r= 0,714	r= 0,133	r=-0,286
PYD ZP E	r= -0,857*	r= 0,550	r= -0,262
PYD ZP F	r= -0,643	r= 0,317	r< 0,001
DPD ZP A	r= 0,250	r= 0,417	r= -0,619
DPD ZP B	r= -0,393	r= 0,300	r= -0,071
DPD ZP C	r= 0,090	r= 0,500	r= 0,024
DPD ZP D	r= 0,786*	r= 0,533	r= -0,429
DPD ZP E	r= -0,786*	r= 0,611	r= -0,381
DPD ZP F	r= -0,327	r= 0,390	r= -0,301
CTX ZP A	r= -0,857*	r= 0,893*	r= .0,095
CTX ZP B	r= -0,900*	r= 0,829*	r= -0,238
CTX ZP C	r= -0,700	r= 0,371	r= -0,071
CTX ZP D	r= -0,300	r= 0,600	r= -0,500
CTX ZP E	r= -0,900*	r= 0,943*	r= -0,595
CTX ZP F	r= -0,847*	r= 0,710*	r= -0,690

* $p < 0,05$

3.5.3 Knochendichte und Risikofaktoren

Im Rahmen des Interviews wurden die Frauen nach möglichen Risikofaktoren für eine Osteoporoseerkrankung befragt. Fünf Frauen gaben eine positive Familienanamnese an. Der durchschnittliche trabekuläre Knochendichtewert dieser fünf Frauen lag zu Beginn bei 112,6 ($\pm 19,0$) mg/cm³ Ca-HA (Tab. 24). Die 19 Frauen der Vergleichsgruppe hatten einen durchschnittlichen Ausgangsknochendichtewert von 145,2 ($\pm 35,5$) mg/cm³ Ca-HA (n. s.).

Die beiden Frauen, die unter Lactoseintoleranz litten, hatten einen Ausgangsknochendichtewert von 147,2 ($\pm 18,6$) mg/cm³ Ca-HA. Bei den Frauen ohne diesen Risikofaktor lag der Vergleichswert bei 137,6 ($\pm 36,3$) mg/cm³ Ca-HA (n.s.).

Auch bei den zwei Frauen mit einem BMI unter 20 kg/m² ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Knochendichtemessung (122,5 [$\pm 16,3$] mg/cm³ Ca-HA) im Vergleich zum restlichen Kollektiv (139,8 [$\pm 36,1$] mg/cm³ Ca-HA).

Acht Frauen waren ehemalige Raucherinnen. Die Knochendichtemessung zu allen drei Zeitpunkten war signifikant unterschiedlich im Vergleich zu den 16 Frauen, die nie geraucht haben. Zu Studienbeginn lag das Niveau der Knochendichte der Ex-Raucherinnen (115,0 [$\pm 29,2$] mg/cm³ Ca-HA) um 23,4% unter dem der Nie-Raucherinnen (150,1 [$\pm 32,3$] mg/cm³ Ca-HA, $p=0,01$). Zum Zeitpunkt E waren es 22,0% (Ex: 111,4 [$\pm 29,0$] mg/cm³ Ca-HA, Nie: 142,8 [$\pm 34,4$] mg/cm³ Ca-HA, $p=0,017$) und zum Zeitpunkt F 24,6% (Ex: 94,2 [$\pm 24,4$] mg/cm³ Ca-HA, Nie: 125,0 [$\pm 34,2$] mg/cm³ Ca-HA, $p=0,017$) weniger Knochendichte als in der Vergleichsgruppe.

Die Knochendichte der Frauen mit mehr als 0,4 Liter Kaffeekonsum pro Tag lag zu Beginn bei 146,8 ($\pm 34,2$) mg/cm³ Ca-HA. In der Vergleichsgruppe ergab sich ein Wert von 134,9 ($\pm 35,8$) mg/cm³ Ca-HA (n.s.).

Tab. 24 Knochendichte in mg/cm³ Ca-HA zu Studienbeginn, nach 2 und 6 Jahren und Risikofaktoren

	<i>n</i>	Knochendichte ZP A (mg/cm ³ Ca-HA)	Knochendichte ZP E (mg/cm ³ Ca-HA)	Knochendichte ZP F (mg/cm ³ Ca-HA)	Absoluter KDV (mg/cm ³ Ca-HA)
pos Fam.Anamnese	5	112,6 ($\pm 19,0$)	108,5 ($\pm 18,9$)	91,7 ($\pm 13,1$)	-20,9 ($\pm 7,6$)
neg Fam.Anamnese	19	145,2 ($\pm 35,4$)	138,6 ($\pm 36,4$)	120,8 ($\pm 35,6$)	-24,4 ($\pm 16,2$)
Lactoseintoleranz	2	147,2 ($\pm 18,6$)	137,2 ($\pm 38,1$)	119,8 ($\pm 19,8$)	-41,4 ($\pm 1,2$)
keine Lact.intoleranz	22	137,6 ($\pm 36,3$)	131,9 ($\pm 36,1$)	115,5 ($\pm 35,4$)	-22,1 ($\pm 14,4$)
BMI < 20 kg/m²	2	122,5 ($\pm 16,3$)	107,2 ($\pm 4,2$)	91,9 ($\pm 0,1$)	-30,6 ($\pm 16,4$)
BMI > 20 kg/m²	22	139,8 ($\pm 36,1$)	134,6 ($\pm 36,2$)	116,8 ($\pm 35,0$)	-23,1 ($\pm 14,9$)
Alkohol > 20 g/d	2	137,1 ($\pm 7,7$)	123,3 ($\pm 7,8$)	98,2 ($\pm 9,6$)	-38,9 ($\pm 17,3$)
Alkohol < 20 g/d	22	138,5 ($\pm 36,6$)	133,2 ($\pm 36,9$)	116,2 ($\pm 35,3$)	-22,3 ($\pm 14,2$)

früher Raucherin	8	115,0 ^a (±29,2)	111,4 ^b (±29,0)	94,2 ^c (±24,4)	-20,8 (±5,6)
nie Raucherin	16	150,1 ^a (±32,3)	142,8 ^b (±34,4)	125,0 ^c (±34,2)	-25,2 (±17,7)
Kaffee > 0,4 l/d	7	146,8 (±34,2)	143,1 (±31,0)	129,2 (±34,6)	-17,6 (±18,7)
Kaffee < 0,4 l/d	17	134,9 (±35,8)	127,9 (±37,0)	108,7 (±33,1)	-26,2 (±12,6)

Signifikante Unterschiede: a) p=0,01

b + c) p=0,017

3.6 Messtechnische Osteoporoseerkrankung nach Studienende – 3 Kasuistiken

Die Knochendichtewerte lagen bei drei Teilnehmerinnen am Studienende unter 80 mg/cm³ HA, und damit im Bereich der messtechnisch definierten Osteoporose. Teilnehmerin 1, zu Studienbeginn 51 Jahre alt, hatte bei der Ausgangsuntersuchung einen osteopenischen Knochendichtewert von 84,0 mg/cm³ Ca-HA (Tab. 25) und über den Studienzeitraum -14,7 mg/cm³ Ca-HA verloren. Ihre Knochenstoffwechselmarker lagen über den durchschnittlichen Werten des Gesamtkollektivs (vgl. 3.3.1.1 und 3.3.2.1). Die Werte von PYD und DPD am Studienende lagen mit 60 nmol/mmol Krea für PYD (Ref.bereich: 19 – 51 nmol/mmol Krea) bzw 21 nmol/mmol Krea für DPD (Ref.bereich: 3,3 – 12 nmol/mmol Krea) ausserhalb des Referenzbereiches, ebenso CTX mit 0,8 ng/ml (Ref.bereich 0,12 – 0,4 ng/ml).

Bei Teilnehmerin 2, zu Beginn 52 Jahre alt, wurde eine Ausgangsknochendichte von 88,8 mg/cm³ HA (ebenfalls im Bereich der Osteopenie) gemessen; sie verlor über den Studienzeitraum -17,6 mg/cm³ Ca-HA. Ausser dem CTX-Wert am Studienende lagen auch bei dieser Teilnehmerin die Knochenstoffwechselmarker über den Durchschnittswerten des Gesamtkollektivs. CTX zu Studienbeginn sowie DPD zu Studienbeginn und am Studienende lagen ausserhalb des Referenzbereiches.

Mit einem Ausgangswert von 102,5 mg/cm³ Ca-HA hatte auch Teilnehmerin 3, zu Beginn 49 Jahre alt, initial eine Osteopenie; sie hat mit -27,3 mg/cm³ Ca-HA am meisten

Knochendichte verloren. Die Ausgangsmesswerte der Marker PYD, DPD, OC sowie BAP zu Studienbeginn und am Studienende lagen höher als die durchschnittlichen Werte des Gesamtkollektivs; die Abschlussmesswerte der Marker PYP, DPD und CTX zu Studienbeginn und am Studienende lagen niedriger. Dennoch befanden sich alle Werte im Normbereich.

Tab. 25 Drei Studienteilnehmerinnen mit messtechnisch diagnostizierter Osteoporose am Studienende

	Teilnehmerin 1	Teilnehmerin 2	Teilnehmerin 3
Alter zu Beginn (Jahre)	51	52	49
Beobachtungszeitraum (Monate)	69	75	70
Menopausenstatus zu Beginn	perimenopausal	postmenopausal	postmenopausal
Menopausenstatus am Ende	postmenopausal	postmenopausal	postmenopausal
KDV-Gruppe	2	2	2
FA pos	0	1	0
BMI ZP A (kg/m ²)	23,0	23,0	27,3
trab. KD ZP A (mg/cm ³ Ca-HA)	84,0	88,8	102,5
trab KD ZP F (mg/cm ³ Ca-HA)	69,3	71,2	75,0
E2 ZP A (pg/ml)	21,0	15,0	163,0
E2 ZP F (pg/ml)	11,0	16,0	21,0
FSH ZP A (IU/l)	77,9	62,9	26,0
FSH ZP F (IU/l)	98,0	83,0	74,0
LH ZP A (IU/l)	36,3	23,9	25,3
LH ZP F (IU/l)	51,0	28,0	28,0
OC ZP A (ng/ml)	6,7	7,4	6,0
OC ZP F (ng/ml)	8,4	5,8	5,6
BAP ZP A (µg/l)	13,0	12,0	12,0
BAP ZP F (µg/l)	14,0	16,0	11,0
PYD ZP A (nmol/mmol Krea)	39,1	50,0	50,4
PYD ZP F (nmol/mmol Krea)	60,0	51,0	43,0
DPD ZP A (nmol/mmol Krea)	9,9	13,8	10,5
DPD ZP F (nmol/mmol Krea)	21,0	17,0	12,0
CTX ZP A (ng/ml)	fehlt	0,5	0,2
CTX ZP F (ng/ml)	0,8	0,4	0,2

4. DISKUSSION

Diese prospektive, longitudinale Studie untersuchte über sechs Jahre die Veränderungen des Knochenstoffwechsels von spät prämenopausalen, perimenopausalen und früh postmenopausalen Frauen mit Hilfe der Bestimmung von gängigen Knochenstoffwechselmarkern und Knochendichtemessungen. Ziel dieser Studie war es, die endokrinen Einflussfaktoren auf den perimenopausal beschleunigten Knochenabbau zu charakterisieren, den Zeitpunkt des Beginns der Knochenstoffwechselbeschleunigung einzugrenzen sowie prognostische Faktoren für das Ausmass des Knochendichteverlustes zu untersuchen.

4.1 Diskussion der Methode

Die Studienteilnehmerinnen wurden nach zwei unterschiedlichen Kriterien in Untergruppen eingeteilt: zum einen nach ihrem Menopausenstatus – sowohl zu Beginn der Studie als auch am Studienende (siehe auch 2.6.1) - und zum anderen anhand des absoluten trabekulären Knochendichteverlustes über den gesamten Studienzeitraum (siehe auch 2.6.2).

Zur Bestimmung der Knochendichte wurde in der vorliegenden Studie die quantitative Computertomographie (qCT) durchgeführt. Für die vorliegende Auswertung wurde der gemittelte Wert von den drei Lendenwirbelkörpern (LWK 1 - 3) verwendet. Obwohl in vielen grossen Studien die DXA-Methode (duale X-ray absorptiometrie) zur Bestimmung der Knochendichte verwendet wurde (Guthrie 1998, Sowers 1998, 2003, Slemenda 1996), war für die vorliegende Studie die qCT die Methode der Wahl, da mit dieser Messmethode trabekuläre und kortikale Knochenanteile getrennt gemessen werden können. Trabekulärer Knochen reagiert schneller und sensitiver auf hormonelle Änderungen als kortikale Knochenanteile (Seifert-Klauss 2006, Khosla 2005). Die qCT-Ergebnisse können somit subtile Frühveränderungen erfassen, die in mit DXA-Messungen durchgeführten Studien nicht erfasst werden können.

Die meisten Ergebnisse zu den hier diskutierten Sachverhalten stammen aus Querschnittsstudien (Khosla 2005, Sowers 2003, Kushida 1995, Melton 1997, Ravn 1996) und Longitudinalstudien über einen Zeitraum von ein bis drei Jahren (Guthrie 1998, Komukai 2003, Marcus 1999, Charpulat 2000, Slemenda 1996). Das vorliegende Kollektiv konnte über sechs Jahre beobachtet werden. Die meisten Frauen erlebten in diesem Zeitraum die perimenopausale Übergangsphase („menopausal transition“).

Zur vergleichenden Übersicht ist im Anschluss an Kapitel 4 in Tabelle 26 eine schematische Aufstellung der wichtigsten Studien anderer Autoren zusammengefasst.

4.2 Einfluss von Risikofaktoren auf den Knochendichteverlust

Im vorliegenden Kollektiv fand sich bei Frauen mit einem Risikofaktor für Osteoporose eine niedrigere Ausgangsknochendichte und/oder ein höherer Knochendichteverlust über den Studienzeitraum als beim Vergleichskollektiv. Die Gruppe der ehemaligen Raucherinnen hatte zu allen drei Messzeitpunkten signifikant niedrigere Knochendichtewerte als die Frauen, die nie geraucht haben. Alle anderen Vergleiche zwischen Frauen mit Risikofaktoren und

Frauen ohne Risikofaktor zeigten keine signifikanten Unterschiede der Knochendichtemesswerte, wobei gemäss DVO (Dachverband für Osteologie, www.dv-osteologie.de) folgende Risikofaktoren untersucht wurden: positive Familienanamnese, Abnahme der Körpergrösse > 4 cm seit jungem Erwachsenenalter und ein BMI < 20 kg/m². Eine Zunahme der Inzidenz von sekundärer Osteoporose wird u. a. bei Alkoholismus, Glucocorticoid-Medikation > 7,5 mg/d Prednisonäquivalenz für mehr als ein Jahr und bei Malabsorptionssyndrom z. B. nach Darmoperationen beobachtet.

Macinnis untersuchte 2003 die Knochendichte von 146 weiblichen Zwillingspaaren zwischen 30 und 65 Jahren einmalig mittels DXA. Die Ergebnisse zeigten, dass Nikotinkonsum und Knochendichte in Zusammenhang stehen: Bei Frauen, die mehr als zehn packyears Nikotin konsumiert hatten, fand sich eine signifikante Verringerung der Knochendichte im Gegensatz zur Vergleichsgruppe. Positive Auswirkungen auf die Knochendichte hatten in diesem Kollektiv sportliche Aktivität und normal hohes Gewicht. Guthrie (Tab. 26) hat in einer Longitudinalstudie von 1998 224 unbehandelte Frauen zwischen 46 und 59 Jahren beobachtet und festgestellt, dass der Knochendichteverlust bei postmenopausalen Frauen mit höherem BMI geringer ausfällt. Der cut-off für BMI wurde allerdings nicht angegeben und das Ergebnis bezog sich auf die Messung am Oberschenkelhals. Charpulat (Tab. 26) hat 2000 eine Longitudinalstudie mit 272 Frauen zwischen 31 und 59 Jahren veröffentlicht: Die Arbeitsgruppe fand keinen Zusammenhang von Knochendichteverlust mit dem BMI bei perimenopausalen Frauen. Die Arbeitsgruppe um Bainbridge hat 2004 eine Longitudinalstudie mit 614 Frauen zwischen 24 und 44 Jahren vorgestellt, in der die Zusammenhänge von Knochendichte und Risikofaktoren beobachtet wurden. Er kam zu dem Ergebnis, dass Frauen mit einer positiven Familienanamnese für Osteoporose über den Studienzeitraum signifikant niedrigere Knochendichtewerte aufwiesen als das Vergleichskollektiv. Positive Auswirkungen auf die Knochendichte hatten Gewicht (ohne nähere Angabe), moderater Alkoholkonsum und sportliche Aktivität während der Schulzeit. Ein höheres Risiko für vermehrten Knochendichteverlust brachte Bainbridge mit dem postmenopausalen Status an sich in Zusammenhang. Für aktuelle sportliche Betätigung, Rauchen und Calciumzufuhr ergaben sich in dieser Studie keine signifikanten Ergebnisse.

MacDonald veröffentlichte 2004 Ergebnisse einer Longitudinalstudie mit 819 Frauen zwischen 45 und 55 Jahren. Die Follow-up-Untersuchung der Knochendichte an Oberschenkelhals und Lendenwirbelsäule nach 5-7 Jahren ergab, dass der menopausale Status, gefolgt von einer Hormonersatztherapie, viel ausschlaggebender am Ausmass von Knochendichteverlust beteiligt ist, als z. B. das Alter, Gewicht oder Ernährungsgewohnheiten.

4.3 Einfluss von Östradiol, Gonadotropinen und Menopausenstatus auf den perimenopausalen Knochendichteverlust

Die Gonadotropine FSH und LH und die drei untersuchten Knochenabbaumarker PYD, DPD und CTX stiegen im Verlauf signifikant an.

In der vorliegenden Arbeit korrelierte LH und FSH signifikant mit dem absoluten trabekulären Knochendichteverlust über den gesamten Studienzeitraum. Bei den Knochenstoffwechselmarkern liess sich dagegen keine signifikante Korrelation mit dem absoluten Knochendichteverlust feststellen.

Da in den meisten Studien die Veränderungen innerhalb der nach Menopausenstatus eingeteilten Gruppen untersucht wurden, sind diese Ergebnisse des Gesamtkollektivs schwer mit anderen Veröffentlichungen zu vergleichen. Nur Ebeling erwähnte in seiner Querschnittsstudie von 1996 (Tab. 26) eine Korrelation der Knochendichte mit BAP, OC und FSH für das von ihm untersuchte Gesamtkollektiv von 281 Frauen, die zwischen 45 und 57 Jahre alt waren.

4.3.1 Einfluss von Östradiol und den Gonadotropinen FSH und LH auf den perimenopausalen Knochendichteverlust

Bei der Ausgangsbestimmung von E2 hatten die zu Studienbeginn perimenopausalen Frauen den höchsten Durchschnittswert. Dieser Wert lag mit 106,6 pg/ml weit über dem durchschnittlichen Wert der prämenopausalen Frauen (39,7 pg/ml, n.s.). Beim vorliegenden offenen Studiendesign konnten die Blutentnahmen nicht in den gleichen Zyklusphasen geplant werden. Die höheren E2-Werte der perimenopausalen Frauen könnten somit durch die Zyklusvariabilität und die Bestimmung zu verschiedenen Zyklusphasen bedingt sein. Jedoch zeigte sich auch im Review zur menopausalen Übergangsphase (Perimenopause) von Prior aus dem Jahr 1998, dass die E2-Werte perimenopausaler Frauen höher sein können als die Werte von prämenopausalen Frauen. Physiologisch kann man sich dieses Phänomen damit erklären, dass durch die bereits erhöhten FSH-Spiegel in der Perimenopause die verbliebenen Ovarialfollikel vermehrt stimuliert werden und somit mehr Östradiol produziert wird (Kiechle, 2007).

Obwohl in der vorliegenden Studie keine signifikante Korrelation von E2 mit dem Knochendichteverlust nachgewiesen werden konnte, ist ein Zusammenhang zwischen Knochendichteverlust und sinkenden Östrogenspiegeln aus anderen Studien bekannt. Zu diesem Ergebnis kamen u. a. Charpulat (2000) und Slemenda (1996) in den jeweiligen Longitudinalstudien (siehe Literaturvergleich in Tab. 26): Charpulat hat in seiner Veröffentlichung aus dem Jahr 2000 272 Frauen zwischen 31 und 59 Jahren über drei Jahre beobachtet und hervorgehoben, dass bei perimenopausalen Frauen (n=76) mit sinkenden E2-Werten die Knochendichte schneller abnimmt als bei den Frauen mit höheren E2-Spiegeln. Slemenda beschrieb 1996 in einer Untersuchung mit 231 unbehandelten Frauen zwischen 32 und 77 Jahren ebenfalls, dass der Knochendichteverlust bei perimenopausalen Frauen (n=62) geringer ausfiel, wenn die E2-Werte noch adäquat hoch lagen. In der Arbeit von Khosla aus dem Jahr 2005 (Tab. 26) wurde die Knochendichte von 235 unbehandelten Frauen zwischen 21 und 97 Jahren per qCT gemessen. Die Frauen wurden in drei Gruppen aufgeteilt: prämenopausal (20-39 Jahre), gemischt (40-59 Jahre) und postmenopausal (60 + Jahre). Bei den postmenopausalen Frauen fand sich eine signifikante positive Korrelation von niedrigen E2-Werten mit der trabekulären und kortikalen Knochendichte. In der Gruppe zwischen 40 und 59 Jahren korrelierten bereits mittelhohe E2-Werte positiv mit der trabekulären Knochendichte.

Die Arbeitsgruppe um Sowers veröffentlichte 2003 (Tab. 26) die Basisdaten der Study of Women's health across the Nation (SWAN) von 2336 Frauen, die zwischen 42 und 52 Jahre alt waren und in eine prämenopausale und eine perimenopausale Gruppe eingeteilt wurden: Es fand sich kein Zusammenhang zwischen dem Sexualhormon E2 und den entsprechenden Knochendichtewerten. Aus einer Folgestudie von Sowers, die 2006 erschien (Tab. 26), liess sich die Schlussfolgerung ziehen, dass erniedrigte E2-Werte mit dem Knochendichteverlust in der Postmenopause in Verbindung gebracht werden können. Für den menopausalen Übergang scheinen, lt. Sowers, andere Determinanten, wie FSH, besser geeignet.

Erwartungsgemäss lagen im vorliegenden Kollektiv die durchschnittlichen Ausgangsmesswerte für FSH und LH bei den postmenopausalen Frauen signifikant höher als bei den prämenopausalen Frauen. Auch die perimenopausale Gruppe erreichte bereits um drei- bis vierfach höhere Ausgangswerte als die prämenopausale Gruppe. Diese Beobachtung passt zum Ergebnis von Overlie, der 1999 in einer longitudinalen Studie (Tab. 26) festgestellt hat, dass der Anstieg von FSH und LH nicht erst nach der Menopause beginnt, sondern bereits in den Jahren zuvor - in der Perimenopause. Auch in der Arbeit von Ebeling (1996)

waren die FSH- und LH-Werte der perimenopausalen Frauen doppelt so hoch wie die der prämenopausalen Frauen.

Die LH-Werte der im vorliegenden Kollektiv zu Studienbeginn prämenopausalen Frauen korrelierten negativ mit dem Knochendichteverlust über den Studienzeitraum (siehe Tab. 18, S. 45). Für die perimenopausalen Teilnehmerinnen ergab sich keine signifikante Korrelation. Guthrie (Tab. 26) hat 1998 eine Longitudinalstudie über 2 Jahre vorgestellt, in der 224 Frauen (46 bis 59 Jahre) in 4 Gruppen (prämenopausal, früh perimenopausal, spät perimenopausal und postmenopausal) eingeteilt wurden. Die Bestimmung der Knochendichte erfolgte mittels DXA und die Serumhormonwerte E2 und FSH wurden bestimmt. Die Blutentnahme fand bei Guthrie zwischen dem 4. und 8. Zyklustag statt. Die Autoren fanden heraus, dass höhere FSH-Ausgangswerte bei perimenopausalen Frauen mit einem höheren jährlichen Knochendichteverlust korrelieren. Auch die Ergebnisse der Longitudinalstudie von Slemenda (1996, Tab.26) wiesen auf einen stärkeren Knochendichteverlust am Radius hin, wenn die FSH-Werte erhöht waren. Komukai (Tab. 26) zeigte in seiner 2003 veröffentlichten 1-Jahres-Studie ebenso wie Sowers (SWAN, 2003) eine negative Korrelation von FSH mit dem Knochendichteverlust in der perimenopausalen Gruppe. Die Ergebnisse einer Studie von Sun et al. aus dem Jahr 2006 deuten auf eine entscheidende Beteiligung von FSH an perimenopausalem Knochendichteverlust hin. Für die Untersuchung wurde der Knochendichteverlust von FSH-Rezeptor-negativen Mäusen mit dem von Mäusen mit vorhandenem FSH-Rezeptor verglichen. Obwohl die Gruppen keine adäquate Östrogenversorgung mehr aufwiesen (Hypogonadismus bei hypoplastischem Uterus und atrophischen Ovarien), haben die FSH-Rezeptor-negativen Mäuse keine Knochendichte verloren.

In unserem Kollektiv ergaben sich in keiner Untergruppe signifikante Korrelationen von FSH mit dem Knochendichteverlust. Vermutlich kann dies auch auf die nicht-Zyklus-abhängigen Blutentnahmen sowie das kleine Kollektiv zurückgeführt werden.

Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete signifikante Korrelation von LH mit dem Knochendichteverlust wurde bisher nicht berichtet. Bekannt ist jedoch ein Nachlassen der Ovulation in der Perimenopause mit relativem endogenen Progesteron-Defizit. Ob ein Zusammenhang besteht, muss in grösseren Kollektiven untersucht werden.

Für Frauen mit deutlichem Knochendichteverlust (Terzile mit hohem Knochendichteverlust, KDV 3) korrelierte der Abschlussmesswert von E2 positiv mit dem absoluten

Knochendichteverlust über den gesamten Studienzeitraum. Auch in der Arbeit von Charpulat (Tab. 26) von 2000 mit 272 prämenopausalen und perimenopausalen Frauen korrelierten die E2-Werte am Studienende positiv mit dem Knochendichteverlust an der Wirbelsäule. Die beiden Gruppen mit mittlerem und deutlichem Knochendichteverlust (KDV 2 und KDV 3) wiesen einen signifikanten Gonadotropin-Anstieg über den Studienzeitraum auf. Dies passt zu der Beobachtung, dass die Frauen in diesen beiden Gruppen im Laufe der Studie ihren Menopausenstatus veränderten, also perimenopausal bzw. postmenopausal wurden. Guthrie hat, wie oben bereits ausführlich beschrieben, 224 australische Frauen zwischen 45 und 55 Jahren untersucht und festgestellt, dass erhöhte FSH-Spiegel mit vermehrtem Knochendichteverlust korrelieren. Sie stellte auch fest, dass der stärkste Knochendichteverlust bei Frauen zu finden war, die innerhalb der 2-Jahres-Studie den Status der Postmenopause erreichten.

4.3.2 Zusammenhang des Menopausenstatus und des Knochendichteverlustes

Die zu Studienbeginn als perimenopausal eingeteilten Frauen wiesen den höchsten Ausgangswert von Knochendichte auf und hatten bis Studienende am meisten und signifikant Knochendichte verloren. Charpulat veröffentlichte 2000 eine Longitudinalstudie, in der ebenfalls die als perimenopausal eingeteilten Frauen über drei Jahre am meisten Knochendichte verloren hatten. Sirola (Tab. 26) teilte in seiner longitudinalen Arbeit von 2003 396 Frauen zwischen 48 und 59 Jahren in drei Gruppen ein: perimenopausal, früh postmenopausal und spät postmenopausal. Die Knochendichte wurde zweimal mit der DXA-Methode gemessen. Der stärkste Knochendichteverlust fand sich bei unbehandelten, perimenopausalen Frauen (n=116) an der Wirbelsäule (- 1,2 %/J). Auch in der 1-Jahres-Studie von Komukai (2003) war der Knochendichteverlust an der Wirbelsäule (-2,2 %) in der perimenopausalen Gruppe signifikant erhöht.

Bei den perimenopausalen Frauen der vorliegenden Studie lag der jährliche Knochendichteverlust der ersten beiden Studienjahre bei -4,6 % und steigerte sich in den folgenden vier Jahren sogar auf -6,2 %. Hier sei darauf hingewiesen, dass es sich bei den vorliegenden Zahlen ausschliesslich um trabekuläre Knochendichtewerte handelt, die mit qCT getrennt gemessen wurden. Bei den Vergleichsstudien von Sirola (2003), Komukai (2003) und Charpulat (2000) wurde dagegen die gesamte Knochenstruktur mit der DXA-Methode gemessen. Daher sind die absoluten Verlustraten miteinander nicht vergleichbar, wohl aber die Tendenz.

Bei den Frauen, die innerhalb der sechs Studienjahre nur gering an Knochendichte verloren hatten (Terzile mit geringem Knochendichteverlust, KDV 1), hatte sich der Menopausenstatus während des Studienverlaufs nicht verändert (Tab. 5). Sie sind also prämenopausal bzw. postmenopausal geblieben. Im Gegensatz dazu änderte sich der Menopausenstatus der Frauen aus KDV 2 und KDV 3, sie sind im Studienverlauf perimenopausal bzw. postmenopausal geworden. Die Arbeitsgruppe um Sowers von 1996 (Tab. 26) hat, ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit, ihre 513 Studienteilnehmerinnen zwischen 25 und 45 Jahren in drei Gruppen unterteilt: Frauen, die über den Studienzeitraum von 4 Jahren prämenopausal bzw. perimenopausal geblieben sind und Frauen, die ihren Menopausenstatus während der Studie geändert haben (fluctuation). Während sich die Knochendichtewerte der prämenopausalen Frauen nicht veränderten, wurde eine Verminderung der Knochendichte in der perimenopausalen und der fluctuation-Gruppe festgestellt. Die Knochendichte wurde in dieser Studie von Sowers mit der DXA-Methode am Schenkelhals und an der Wirbelsäule bestimmt: Die Knochendichte dieser beiden Gruppen hat sich sowohl am Schenkelhals als auch an der Wirbelsäule deutlich vermindert.

In der hier vorgestellten Arbeit haben die perimenopausalen Frauen am stärksten an Knochendichte verloren, obwohl die E2-Werte noch im Normbereich lagen. In einer Publikation von Seifert-Klauss et al. aus dem Jahr 2006 wurden die hier vorliegenden Daten überarbeitet dargestellt: Die Frauen wurden zu jedem Untersuchungszeitpunkt (zu Beginn, nach 2 und nach 6 Jahren) gemäss ihres Menopausenstatus in prämenopausal, perimenopausal oder postmenopausal eingeteilt. So ergaben sich bis Studienende sechs verschiedene Muster des menopausalen Übergangs. In den Gruppen, die bis Studienende noch nicht die Postmenopause erreicht hatten, lag der Knochendichteverlust bei über 50 % des maximalen Verlustes, der über den gesamten Studienzeitraum beobachtet wurde.

Auch in den Ergebnissen von Charpulat aus dem Jahr 2000 fand sich eine signifikante Korrelation von Knochendichteverlust und erniedrigten E2-Werten bei perimenopausalen Frauen.

Vermutlich spielen noch weitere nicht-Östrogene Faktoren bei dem zur Perimenopause bereits verstärkten Knochendichteverlust eine Rolle. Ob die Gonadotropine und andere Determinanten hierfür in Frage kommen, muss in Folgestudien mit einem grösseren Kollektiv untersucht werden.

4.4 Prognostische Bedeutung von Knochenstoffwechselmarkern für den perimenopausalen Knochendichteverlust in Abhängigkeit des Menopausenstatus und des Knochendichteverlustes

4.4.1 Zusammenhang von Knochenstoffwechselmarkern und Menopausenstatus

Zu Studienbeginn hatten die prämenopausalen Frauen signifikant niedrigere OC- und BAP-Werte als die postmenopausale Gruppe. Die PYD- und DPD-Werte waren ebenfalls in der prämenopausalen Gruppe niedriger, erreichten hier aber keinen signifikanten Unterschied. Der höchste Ausgangswert für PYD fiel bei den perimenopausalen Frauen auf. Folgende Autoren haben in ihren Untersuchungen ebenfalls gesteigerte Marker bei perimenopausalen und postmenopausalen Frauen gefunden: In einer Querschnittsstudie von Kushida (2005, Tab. 26) wurden u. a. OC, PYD und DPD untersucht. Das Kollektiv bestand aus 95 prämenopausalen Frauen zwischen 30 und 53 Jahren sowie 66 postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 69 Jahren. In der postmenopausalen Gruppe lagen die OC-, PYD- und DPD-Werte signifikant höher als in der prämenopausalen Vergleichsgruppe.

Auch Ebeling fand 1996 in einer Querschnittsstudie bei postmenopausalen Frauen signifikant höhere Knochenstoffwechselmarker (u. a. OC, BAP, PYD und DPD) als bei prämenopausalen Frauen. Das Kollektiv bestand aus 281 Frauen zwischen 45 und 57 Jahren. Bei Komukai (2003) wurden 197 prämenopausale und perimenopausale Frauen zwischen 42 und 54 Jahren über ein Jahr beobachtet. Es stellte sich in dieser Untersuchung sogar ein signifikanter Unterschied des Aufbaumarkers OC zwischen den prämenopausalen und perimenopausalen Frauen ein.

Recker (2000, Tab. 26) und Löfmann (2005, Tab. 26) haben in Longitudinalstudien festgestellt, dass einige Knochenstoffwechselmarker (u. a. OC) vor bzw. zu Beginn der Menopause anstiegen und einige Jahre auf höherem Niveau blieben, bevor sie wieder altersentsprechende Normwerte erlangten. Im Gegensatz dazu fand Melton (1997, Tab. 26) in seiner Querschnittsstudie, dass die von ihm untersuchten Marker (u. a. OC, BAP, PYD, DPD) erst bei postmenopausalen Frauen mit dem Alter zunehmen.

Bei den meisten hier vorgestellten Studien handelt es sich um Querschnittstudien. Da erstens die Messwerte von Knochenstoffwechselmarkern interindividuellen Schwankungen unterliegen und zweitens der menopausale Übergang fließend ist und drittens die Definition der Perimenopause in verschiedenen Studien uneinheitlich angewandt wird, kann ein

vermehrter Anstieg von Knochenstoffwechselmarkern nur in Longitudinalstudien adäquat beurteilt werden.

4.4.2 Zusammenhang von Knochenstoffwechselmarkern und Knochendichteverlust

OC korrelierte in der Gruppe mit geringem Knochendichteverlust (KDV 1) zu den Untersuchungszeitpunkten A, B und F signifikant mit dem Knochendichteverlust über den Studienzeitraum. Charpulat (2000) hat über drei Jahre ein Kollektiv von 272 Frauen zwischen 31 und 59 Jahren untersucht. Bei perimenopausalen Frauen mit erhöhten FSH-Werten wurde eine signifikante Korrelation der Knochenaufbaumarker BAP und OC mit vermehrtem Knochendichteverlust festgestellt. In der Arbeit von Recker (2000) wird eine signifikante Korrelation von OC mit dem Knochendichteverlust beschrieben. Hierfür wurden 75 Frauen, die älter als 46 Jahre waren, über acht Jahre beobachtet. Das Kollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt: postmenopausal und prämenopausal (auch mit HRT). Unserem Kollektiv ähnlicher sind die Teilnehmerinnen einer Studie von Komukai (2003): 197 Frauen zwischen 42 und 54 Jahren wurden in eine prämenopausale und eine perimenopausale Gruppe unterteilt. Auch hier wurde eine negative Korrelation von OC mit dem Knochendichteverlust beschrieben.

In den Gruppen mit niedrigem und mittlerem Knochendichteverlust (KDV 1 und 2) korrelierte CTX zu vier Untersuchungszeitpunkten (A, B, E, F) mit dem absoluten Knochendichteverlust. Ravn hat 1996 (Tab. 26) in einer Querschnittsarbeit Daten von 979 Frauen zwischen 30 und 75 Jahren veröffentlicht und eine Korrelation von OC und CTX mit dem Knochendichteverlust gefunden.

Keen (1996) konnte in seiner Longitudinalstudie mit früh postmenopausalen Frauen keinen Zusammenhang von Knochendichte und Stoffwechselmarkern (OC, BAP, PYD und DPD) finden. Die Longitudinalstudie von Bauer (1999) mit 295 postmenopausalen Frauen dagegen hat gezeigt, dass der Knochendichteverlust signifikant anstieg, wenn bestimmte Marker (u. a. OC, PYD, DPD und CTX) über dem Median bzw. im oberen Viertel der gemessenen Werte lagen. Bei der Longitudinalstudie von Garnero aus dem Jahr 1999 (OFELY-study) fiel bei 305 postmenopausalen Frauen eine Assoziation von hohen Markern (u. a. OC, BAP, CTX) mit einem gesteigerten Knochendichteverlust auf. Garnero schätzte in seiner Arbeit die Aussagekraft für die Vorhersage des Knochendichteverlustes aber als gering ein.

Die Studien von Ravn (1996), Keen (1996), Bauer (1999) und Garnero (1999) führten ihre Knochendichtemessungen mit der DXA-Methode durch. Keen (1996), Bauer (1999) und Garnero (1999) haben sich auf die Untersuchung des postmenopausalen Knochendichteverlustes fokussiert, also auf eine vergleichsweise stabilen Lebensphase bei Frauen, die älter waren, als die Teilnehmerinnen im vorliegenden Kollektiv. Auch das Kollektiv von Ravn (1996) passt im Altersrahmen nicht zu den hier vorgestellten Teilnehmerinnen. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse wird dadurch eingeschränkt.

Die vorliegende Studie untersuchte erstmals gezielt Knochenstoffwechselmarker in der Perimenopause.

Die Bestimmung von Knochenstoffwechselmarkern hat sich im klinischen Alltag bei der Verlaufskontrolle der Osteoporosetherapie (z. B. Hormontherapie, Bisphosphonate) bereits bewährt. Auch die Nützlichkeit dieser Marker, um Knochendichteverlust bei postmenopausalen Frauen voraus zu sagen, wurde schon untersucht. In der PEPI-Studie hat Marcus (1999, Tab. 26) bei früh postmenopausalen Frauen festgestellt, dass die gängigen Knochenstoffwechselmarker kein geeignetes Instrument für die Voraussage von individuellem Knochendichteverlust sind. Unsere Ergebnisse deuten für die Perimenopause in die gleiche Richtung.

Fest steht, dass die menopausale Übergangsphase einen über viele Risikofaktoren hinausgehenden Einfluss auf die Entwicklung der Knochendichte in der Lebensphase zwischen 45 und 55 Jahren hat (MacDonald 2004).

4.5 Diskussion der Kasuistiken

Bei drei Studienteilnehmerinnen lagen die Knochendichtewerte am Studienende im Bereich der messtechnisch definierten Osteoporose ($< 80 \text{ mg/cm}^3 \text{ Ca-HA}$). Diese Frauen hatten zu Studienbeginn bereits Knochendichtewerte im Bereich der Osteopenie ($80 - 120 \text{ mg/cm}^3 \text{ Ca-HA}$). Alle erfassten Werte der Knochenstoffwechselmarker (mit Ausnahme Frau 1: DPD zum ZP F) lagen im Normbereich. Kushida hat 1995 eine Querschnittsstudie veröffentlicht, in der u. a. eine Gruppe mit 29 unbehandelten Frauen zwischen 55 und 91 Jahren mit Osteoporose untersucht wurde. Es wurde festgestellt, dass die Werte für PYD und DPD in der Osteoporose-Gruppe im Vergleich zu gesunden, postmenopausalen Frauen erhöht sind. Auch in einer Veröffentlichung von Melton (1997) wurden 89 Frauen beschrieben, die an

Osteoporose erkrankt sind und deren Stoffwechselmarker erhöht waren. Bei beiden Arbeiten handelt es sich um Querschnittsstudien; es sind also keine Verlaufswerte dieser Frauen bekannt.

Auch wenn unsere Anzahl an diagnostizierten Osteoporoseerkrankungen mit nur drei Fällen sehr gering ist, konnte dennoch das individuelle Risiko dieser Frauen nicht anhand von erhöhten Ausgangswerten der Stoffwechselmarker in Kombination mit niedriger Ausgangsknochendichte retrospektiv vorhergesehen werden.

Tab. 26 Zusammenfassung oft zitierter Studien

Autor	Titel	Design	Methoden	Relevante Ergebnisse	Zusammenfassung
<u>Sirola J</u> 2003	<i>Factors affecting bone loss around menopause in women without HRT: a prospective study</i>	Longitudinal 5 Jahre 396 unbehandelte Frauen, 48-59 Jahre Gruppen: 116 perimenopausal 172 früh postmenopausal 108 spät postmenopausal	2x DXA	-in der Perimenopause stärkster KDV an der WS (-1,2%/J.) -früh und spät menopausale Frauen haben weniger KDV als perimenopausale -Ausgangs-KD zw. Gruppen sign. unterschiedlich	Zu Beginn der MP wird sign. an KD verloren. In der späteren MP schreitet der KDV langsamer voran.
<u>Guthrie JR</u> 1998	<i>A prospective study of bone loss in menopausal Australian-born women</i>	Longitudinal 2 Jahre 224 unbehandelte Frauen, 46-59 Jahre Gruppen: 74 prämenopausal 78 früh perimenopausal 12 spät perimenopausal 60 postmenopausal	2x DXA E2, FSH (4.-8. Zyklustag)	Verglichen mit prämenopausaler Gruppe: -postmenopausale Gruppe hat niedrigere KD an der WS (-11,5%) -FSH höher in allen anderen Gruppen -E2 bei spät perimenopausalen und postmenopausalen Frauen niedriger -stärkster KDV in den ersten drei Jahren nach der MP -Frauen, die postmenopausal wurden haben am meisten KD verloren -postmenopausale Frauen mit höherem BMI haben weniger KD verloren -hohes E2 assoziiert mit weniger KDV -hohes FSH assoziiert mit mehr KDV -kein Zusammenhang von Calcium-Einnahme bzw. Sport und KDV -postmenopausale Frauen, die geraucht haben, hatten stärkeren KDV als postmenopausale Nicht-Raucherinnen	In der Übergangsphase von perimenopausal zu postmenopausal ist KDV an der WS verstärkt
<u>Guthrie JR</u> 1998					
<u>Khosla S</u> 2005	<i>Relationship of volumetric bone density and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in women</i>	Querschnitt, 235 unbehandelte Frauen, 21-97 Jahre G1: 20-39 J. prämenopausal G2: 40-59 J. gemischt G3: 60+ J. postmenopausal	qCT E2, T	-G3: sign. Korrelation zw. niedrigem E2 und KD (trab+cort) -G2: sign. Korrel. zw. mittelhohem E2 und trabekulärer KD	Trabekulärer Knochen reagiert schneller auf sinkendes E2. Unterhalb Schwellenwert haben Schwankungen Auswirkungen auf KD

<u>Sowers M 1998</u>	<i>Bone mineral density and its change in pre- and perimenopausal white women: the Michigan bone health study</i>	Longitudinal 4 Jahre, 513 Frauen, 25-45 Jahre Gruppen: prämenopausal perimenopausal fluctuation =Veränderung des Menopausenstatus	Jährlich DXA FSH	-An der WS KD bei perimenopausalen Frauen 3 % niedriger als bei prämenopausalen -KDV an der WS bei perimenopausalen Frauen sign. höher als bei prämenopausalen	Sign. Zusammenspiel v. MP-Status und dessen Veränderung mit KD-Veränderung. Prämenopausale Frauen haben keine KD-Veränderung. Perimenopausale und fluctuation-Gruppe haben KD-Veränderung (Effekt für Oberschenkelhals). An der WS war Effekt auch sign., aber geringer
<u>Overlie I 1999</u>	<i>The endocrine transition around menopause – a five years prospective study with profiles of gonadotropines, estrogens, androgens and SHBG among healthy women</i>	Longitudinal 5 Jahre 95 Frauen, 45-55 Jahre	Jährlich: E1, E2, T, Androstendion, DHEAS, LH, FSH, PRL, SHBG, TSH	Bis zur Menopause und zwei Jahre darüber hinaus fallen E1, E2 ab, LH steigt bis MP und FSH bis ein Jahr danach an	E2 und andere Hormonspiegel ändern sich in den Jahren um die Menopause
<u>Sowers M 2003</u> <u>Sowers M</u>	<i>The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in pre- and perimenopausal women of four ethnic groups: SWAN</i>	Querschnitt 2336 Frauen, 42-52 Jahre Gruppen: Prämenopausal perimenopausal (Afrikanisch-amerikanische, kaukasische, chinesisch-amerik., spanisch, japanisch-amerik. Frauen)	DXA E2, FSH, T, DHEAS, SHBG (2.-7. Zyklustag)	-FSH-Werte von perimenopausaler Gruppe höher -KD bei perimenopausalen Frauen geringer -neg. Korrelation von FSH und KD -keine Korrelation von E2 und KD	KDV beginnt vor Menopause
<u>Sowers M 2006</u>	<i>Hormone predictors of bone mineral density changes during the menopausal transition (SWAN)</i>	Longitudinal, 4 Jahre 2311 Frauen, 42-52 Jahre Gruppen: Prämenopausal perimenopausal (Afrikanisch-amerikanische, kaukasische, chinesisch-amerik., spanisch, japanisch-amerik. Frauen)	Jährlich DXA E2, FSH, T, DHEAS, SHBG	-höhere FSH-Ausgangs- und Verlaufswerte führten zu niedrigeren Knochendichtewerten -diese Beobachtung ist am stärksten ausgeprägt, wenn der Ausgangs- und Verlaufswert von FSH bei > 70 bzw. 75 mIU/ml liegt -kein Zusammenhang von Knochendichteveränderungen und Testosteron-, DHEAS- und SHBG-Werten	Erniedrigte E2-Werte können mit dem Knochendichteverlust in der Postmenopause in Verbindung gebracht werden. Während des menopausalen Übergangs sind FSH-Werte sinnvoller zur Charakterisierung des ovariellen Status und somit vmtl. besser geeignet als Prädiktoren des KDV
<u>Slemenda C 1996</u>	<i>Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women</i>	Longitudinal 2-8 Jahre 231 unbehandelte Frauen, 32-77 Jahre Gruppen: 94 prämenopausal	Mehrmals DXA E1, E2, FSH, PRG, T, DHEAS, SHBG Aufbau: OC	-prämenopausale Frauen haben sign. an P<rKD verloren (Oberschenkelhals) -perimenopausale Frauen haben überall (Oberschenkelhals, Radius,	KDV bei peri- und postmenopausalen Frauen hängt mit erniedrigten Östrogen- und Androgen-Werten zusammen

<u>Siemenda C</u> 1996		62 perimenopausal 75 postmenopausal <u>Ausschlusskriterium:</u> Veränderung des Menopausenstatus		Trochanter, LWK 2-4) sign. KD verloren -postmenopausale Frauen haben auch KD verloren, aber weniger -KD korrel. positiv mit Gewicht -KD korrel. positiv mit E2 bei perimenopausalen und postmenopausalen Frauen -perimenopausale Gruppe: KDV war geringer, wenn E2 hoch. KDV am Radius war stärker, wenn OC oder FSH hoch	
<u>Kushida K</u> 1995	<i>Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects, and osteoporosis patients</i>	Querschnitt 95 F. prämenopausal 30-53 J. 66 F. postmenopausal 50-69 J. 29 unbehandelte Frauen mit Osteop. 55-91 J.	Aufbau: AP, OC, PICP, Abbau: PYD, DPD	-AP, OC, PICP, PYD, DPD sign. höher bei postmenop. Frauen als bei prämenop. -PICP, PYD, DPD sign. höher in Osteop. als in postmenop. -Ab 50. LJ PYD, DPD sign. höher als zw. 30-49 J.	Abbaumarker stärker als Aufbaumarker gestiegen bei Osteoporoseerkr.
<u>Charpulat RD</u> 2000	<i>Longitudinal study of bone loss in pre- and perimenopausal women: evidence for bone loss in perimenopausal women</i>	Longitudinal 3 Jahre 272 Frauen, 31-59 Jahre Gruppen: 196 prämenopausal 76 perimenopausal	Jährlich DXA Aufbau: OC, BAP, PICP Abbau: CTX, NTX FSH, E2, DHEA, T, SHBG, PRG	-Prämenopausale Gruppe: kein sign. KDV, eher leichter Anstieg -Perimenopausale Gruppe: sign. KDV, E2 korrel. mit KDV nach 3 J. -keine Korrel. zw. Ausgangs-KD und Markern -wenn perimenopausal + FSH hoch: vermehrter KDV korrel. mit hohem BAP,OC -wenn perimenopausal + E2 hoch: geringerer KDV -keine Korrelation von KDV und BMI bei perimenopausalen Frauen	Schneller KDV bei perimenopausalen Frauen mit sinkenden E2-Werten. Marker können nützlich sein zur Voraussage von vermehrtem KDV. Ausser E2 noch andere Steroidhormone am Knochenstoffwechsel beteiligt
<u>Komukai S</u> 2003	<i>One-year spinal bone change in pre- and perimenopausal Japanese women</i>	Longitudinal 1 Jahr 197 Frauen, 42-54 Jahre Gruppen: 90 prämenopausal 107 perimenopausal	2x DXA E2, FSH, LH Ca, P, Krea, PTH Aufbau: AP, OC	Perimenopausale Gruppe: -sign. KDV (-2,2%) -sign. höheres FSH -sign. niedrigeres E2 -sign. höheres AP, OC, Ca -kein Unterschied der Ausgangs-KD zw. Gruppen -neg. Korrelation von KDV und OC -neg. Korrelation von KDV und FSH	KD an der Wirbelsäule nimmt vor MP ab.
<u>Ebeling PR</u> 1996	<i>Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition</i>	Querschnitt 281 Frauen, 45-57 Jahre Gruppen:	DXA E2, FSH, LH, Inhibin (4.-8. Zyklustag)	-postmenopausale Frauen haben geringste KD -KD nimmt in perimenopausaler	Perimenopause: erhöhte Knochenresorptionsrate und sinkende KD.

<u>Ebeling PR</u> 1996		60 prämenopausal 118 perimenopausal 103 postmenopausal, davon 36 mit HRT	Aufbau: OC, BAP, PICP Abbau: PYD, DPD, NTX	Gruppe mit Alter ab -perimenopausale Gruppe hat doppelt so hohe Gonadotropin- Werte wie prämenopausale Gruppe -kein Unterschied von E2 und BAP zw. prämenopausaler und perimenopausaler Gruppe -PYD, DPD, NTX, BAP und OC in postmenopausaler Gruppe sign. höher als in prämenopausaler Gruppe -perimenopausale Gruppe: pos. Korrel. von KD und DPD -gesamt: Korrel. von KD mit NTX, BAP, OC, FSH	Andere Faktoren zusätzlich zu E2 an postmenopausaler Osteoporose beteiligt
<u>Marcus R</u> 1999	<i>Relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial</i>	Longitudinal, doppelblind, 3 Jahre 293 früh postmenopausal, 45-64 Jahre Gruppen: HRT Placebo	3x DXA Aufbau: OC, BAP, Abbau: PYD, DPD, CTX, NTX	-Placebo-Gruppe: keine sign. Veränderung der Marker -HRT-Gruppe: Werte der Marker sind rückläufig	Keine Voraussage für individuellen KDV
<u>Melton LJ</u> 1997	<i>Relationship of bone turnover to bone density and fractures</i>	Querschnitt 351 Frauen, 20-80 Jahre Gruppen 138 prämenopausal 213 postmenopausal -47 mit HRT -166 ohne HRT -89 Osteoporose	DXA Aufbau: OC, BAP, PICP Abbau: PYD, DPD, NTX	-Werte der Marker nehmen mit dem Alter zu bei postmenopausalen Frauen -prämenopausale Gruppe: neg. Korrel von OC und NTX mit KD -postmenopausale Gruppe: neg. Korrel. von OC, BAP, NTX und PICP mit KD -Osteoporose-Gruppe: erhöhte Marker, erniedrigte KD	Kombination aus Markern und KD-Messung sinnvoll für Voraussage von individuellem Frakturrisiko NTX als bester Marker für KDV-Voraussage
<u>Ravn P</u> 1996	<i>High bone turnover is associates with low bone mass in both pre- and postmenopausal women</i>	Querschnitt 979 Frauen, 30-75 Jahre Gruppen: 334 prämenopausal 645 postmenopausal	DXA Aufbau: OC, AP Umbau: HPR Abbau: CTX	-prämenopausale Frauen unter 50 Jahren: Marker stabil -hohe Marker, niedrigere KD -OC und CTX korrelieren mit KD -postmenopausale Gruppe: CTX und OC steigen an -5 Jahre nach Menopause sind CTX und OC wieder stabil -hohe Marker, niedrigere KD	Knochenstoffwechsel gesteigert in der Perimenopause und frühen Postmenopause

<u>Recker R</u> <u>2000</u>	<i>Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study</i>	Longitudinal 8-9,5 Jahre 75 Frauen, älter als 46 Jahre Gruppen: 54 postmenopausal geworden 21 prämenopausal geblieben (bzw. mit HRT)	Alle 6 Mo: DXA Aufbau: OC, BAP Umbau: Hpr (E2, FSH zur Gruppeneinteilung)	-OC steigt 2 Jahre vor MP an -OC korreliert sign. mit KDV -KDV beginnt 2-3 Jahre vor Menopause und endet 3-4 Jahre nach Menopause	An der WS ist Östrogenmangel für gesteigerten KDV verantwortlich
<u>Löfmann O</u> <u>2005</u>	<i>Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study</i>	Querschnitt und Longitudinal 5 Jahre 192 Frauen, 21-79 Jahre Gruppen: prämenopausal perimenopausal (=zu Beginn prämenopausal und am Ende postmenopausal) postmenopausal	2x DXA Aufbau: BAP, OC, AP Umbau: Hpr Ca	-Ausgangswerte der Marker korrelieren sign. mit KD nach 5 Jahren -AP, OC, Hpr, Ca steigen zu Beginn der Menopause an -OC und Hpr bleiben bis ca. 15 Jahre nach Menopause hoch -zu Beginn neg. Korrel. von Markern und KD	Marker und aktuelle Knochendichte können Informationen über zukünftigen KDV geben

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurden spät prämenopausale, perimenopausale und früh postmenopausale Frauen prospektiv über sechs Jahre beobachtet. In diesem Zeitraum wurden Knochendichtemessungen (qCT an der lumbalen Wirbelsäule) zu drei Zeitpunkten und Blut- und Urinuntersuchungen (Östradiol, Gonadotropine und Knochenstoffwechselmarker) zu sechs Zeitpunkten durchgeführt.

Die Frauen, die während der Studiendauer prämenopausal bzw. perimenopausal geblieben sind, die Menopause also noch nicht erreicht hatten, verloren signifikant an Knochendichte, nämlich mehr als 50 % des maximal beobachteten Knochendichteverlustes. Die Östrogenwerte dieser perimenopausalen Frauen lagen innerhalb des prämenopausalen Normbereiches und korrelierten nicht mit dem Knochendichteverlust.

In den Gruppen mit mittlerem und deutlichem Knochendichteverlust kam es zu einem signifikanten Anstieg von LH und FSH über den Studienzeitraum.

LH korrelierte zu den Messzeitpunkten A, E und F signifikant mit dem Knochendichteverlust des Gesamtkollektivs.

Die Knochenabbaumarke PYD, DPD und CTX der perimenopausalen Gruppe sind im Studienverlauf signifikant angestiegen.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen vermuten, dass andere, nicht-östrogene Faktoren am vermehrten Knochendichteverlust während des menopausalen Übergangs beteiligt sind.

Für die individuelle Voraussage des Knochendichteverlustes scheinen eine einmalige Knochendichtemessung und Bestimmung von Knochenstoffwechselmarkern nicht geeignet zu sein. Eher scheint hier eine Kombination aus der mehrmaligen Messung von Knochenstoffwechselmarkern, der Knochendichtemessung und einer Eigenanamnese mit Lebensgewohnheiten und Risikofaktoren für Osteoporose sinnvoll.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Bainbridge KE, Sowers M, Lin X, Harlow SD Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int* 2004 15:439-446

Bauer DC, Sklarin PM, Stone KL, Black DM, Nevitt MC, Ensrud KE, Arnaud CD, Genant HK, Garnero P, Delmas PD, Lawaetz H, Cummings SR

Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Mineral Res* 1999 14:1404-1410

Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocrine Rev* 1996 17:333-368

Charpulat RD, Garnero P, Sornay-Rendu E, Arlot ME, Claustrat B, Delmas PD Longitudinal study of bone loss in pre- and perimenopausal women: evidence for bone loss in perimenopausal women. *Osteoporos Int* 2000 11:493-498

Ebeling PR, Atley LM, Guthrie JR, Burger HG, Dennerstein L, Hopper JL, Wark JD Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 81:3366-3371

Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Mineral Res* 1999 14:1614-1621

Garnero P, Delmas PD Biochemical markers of bone turnover – applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin.* 1998 27:303-323

Guthrie JR, Ebeling PR, Hopper JL, Barret-Connor E, Dennerstein L, Dudley EC, Burger HG, Wark JD A prospective study of bone loss in menopausal Australian-born women. *Osteoporos Int* 1998 8:282-290

Keen RW, Nguyen T, Sobnack R, Perry LA, Thompson PW, Spector TD Can biochemical markers predict bone loss at the hip and spine?: a 4-year prospective study of 141 early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 6:399-406

Khosla S, Riggs BL, Robb RA, Camp JJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Rouleau PA, Melton LJ Relationship of volumetric bone density and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 90:5096-5103

Kiechle M Gynäkologie und Geburtshilfe *Urban & Fischer* 2006, Kapitel 13 S. 155-166

Komukai S, Ohta H, Makita K, Yanamoto S, Takamatsu K, Okano H, Yajima M, Nozawa S One-year spinal bone change in pre- and perimenopausal Japanese women. *Horm Res* 2003 59:79-84

Kushida K, Takahashi M, Kawana K, Inoue T Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects, and osteoporosis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 80:2447-2450

Löfman O, Magnusson P, Toss G, Larsson L Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study. *Clinica Chimica Acta* 2005 356:67-75

MacDonald HM, New SA, Golden MHN, Campbell MK, Reid DM Nutritional association with bone loss during the menopausal transition. *Am J Clin Nutr* 2004 79:155-165

Macinnis RJ, Cassar C, Nowson CA, Paton LM, Flicker L, Hopper JL, Larkins RG, Wark JD Determinants of bone density in 30- to 65-year-old women: a co-twin study. *J Bone Mineral Res* 2003 18:1650-1656

Manolagas SC Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2000 21:115-137

Marcus R, Holloway L, Wells B, Greendale G, James MK, Wasilauskas C, Kelaghan J Relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) Trial. *J Bone Mineral Res* 1999 14:1583-1595

Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL Perspective: how many women have osteoporosis? *J Bone Mineral Res* 1992 7:1005-1010

Melton LJ, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Mineral Res* 1997 12:1083-1091

Overlie I, Moen MH, Morkrid L, Skjaeraasen JS, Holte A The endocrine transition around menopause – a five years prospective study with profiles of gonadotropines, estrogens, androgens and SHBG among healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 78:642-647

Prior JC Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev* 1998 19:397-428

Ravn P, Fledelius C, Rosenquist C, Overgaard K, Christiansen C High bone turnover is associated with low bone mass in both pre- and postmenopausal women. *Bone* 1996 19:291-298

Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Mineral Res* 2000 15:1965-1973

Rosenbrock H, Seifert-Klauss V, Kaspar S, Busch R, Luppä PB Changes of biochemical bone markers during the menopausal transition. *Clin Chem Lab Med* 2002 40:143-151

Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause *J Clin Endocrinol Metab* 1996 81:1495-1501

Seibel MJ, Woitge HW, Ziegler R Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels. *Klin Lab* 1993 39:717-727

Seifert-Klauss V, Mueller JE, Luppä PB Probst R, Wilker J, Höß C, Treumann T, Kastner C, Ulm K Bone metabolism during the perimenopausal transition: a prospective study. *Maturitas* 2002 41:23-33

Seifert-Klauss V, Link TM, Heumann C, Luppä P, Haseitl M, Rattenhuber J, Kiechle M Pattern of menopausal transition may influence amount of trabecular bone loss. Results from a 6-year prospective longitudinal study. *Maturitas* 2006 55:317-324

Sirola J, Kröger H, Honkanen R, Jurvelin JS, Sandini L, Tuppurainen MT, Saarikoski S Factors affecting bone loss around menopause in women without HRT: a prospective study. *Maturitas* 2003 45:159-167

Slemenda C, Longcope C, Peacock M, Hui S, Johnston CC Sex steroids, bone mass and bone loss. A prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women. *J Clin Invest* 1996 97:14-21

Sowers M, Crutchfield M, Bandekar R, Randolph JF, Shapiro B, Schork MA, Jannausch M Bone mineral density and its change in pre- and perimenopausal white women: the Michigan bone health study. *J Bone Mineral Res* 1998 13:1134-1140

Sowers MR, Finkelstein JS, Ettinger B, Bondarenko I, Neer RM, Cauley JA, Sherman S, Greendale GA The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in pre- and perimenopausal women of four ethnic groups: SWAN. *Osteoporos Int* 2003 14:44-52

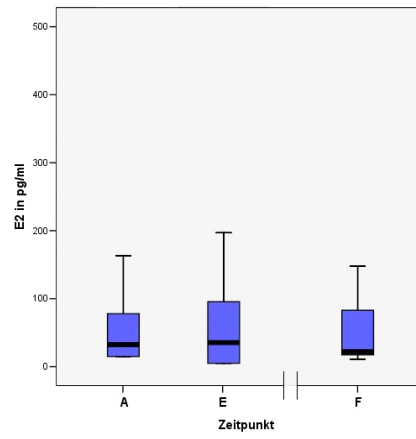
Sowers MF, Jannausch M, McConnell D, Little R, Greendale GA, Finkelstein JS, Neer RM, Johnston J, Ettinger B Hormone predictors of bone mineral density changes during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 91:1261-1267

Sun L, Peng Y, Sharrow AC, Iqbal J, Zhang Z, Papachristou DJ, Zaidi S, Zhu LL, Yaroslavskiy BB, Zhou H, Zallone A, Sairam R, Kumar TR, Bo W, Braun J, Cardoso-Landa L, Schaffler MB, Moonga BS, Blair HC, Zaidi M FSH directly regulates bone mass. *Cell* 2006 125:247-260

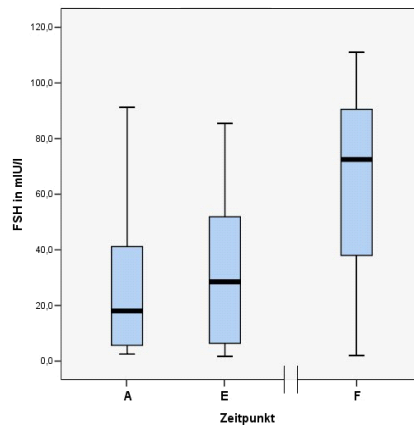
7. ANHANG

7.1 Abbildungen der Verläufe von Serumhormonwerten, Knochenstoffwechselmarkern und Knochendichte für das Gesamtkollektiv, die Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn und am Studienende sowie für die Gruppen mit unterschiedlichem Knochendichteverlust (KDV 1-3)

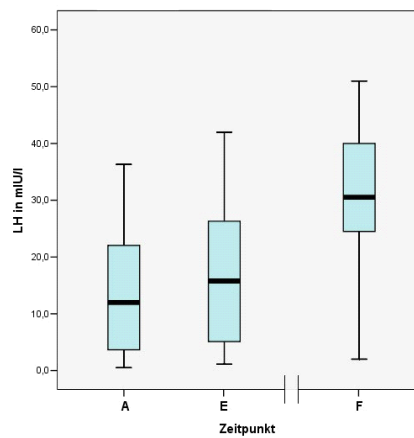
Abb. 2-4 Serumhormonwerte im Studienverlauf für das Gesamtkollektiv



E2 im Studienverlauf für das Gesamtkollektiv

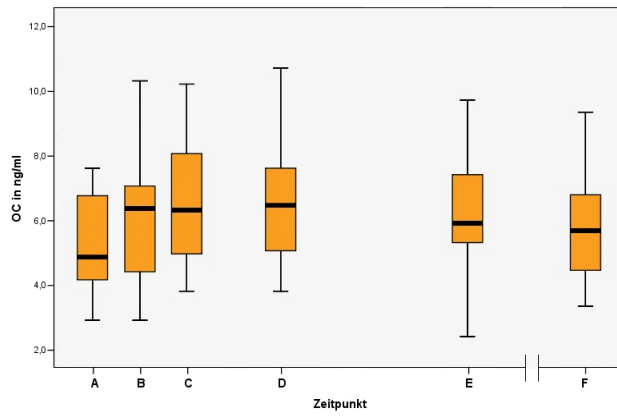


FSH im Studienverlauf für das Gesamtkollektiv

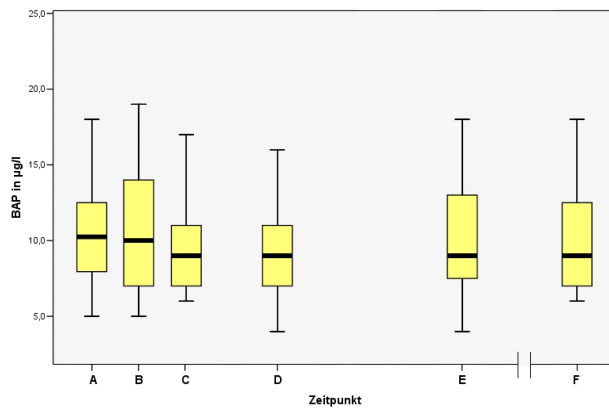


LH im Studienverlauf für das Gesamtkollektiv

Abb. 5-6 Knochenaufbaumarker OC und BAP im Studienverlauf für das Gesamtkollektiv

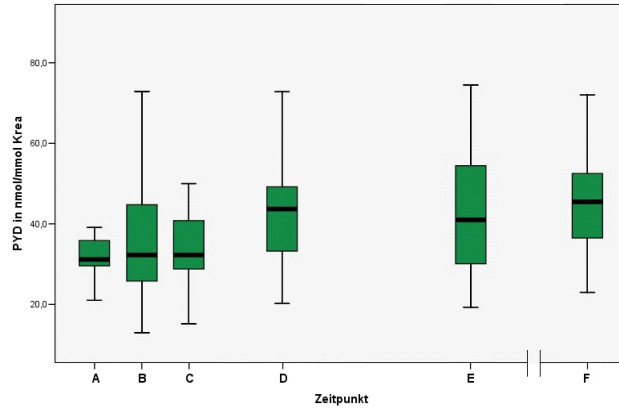


OC im Studienverlauf für das Gesamtkollektiv

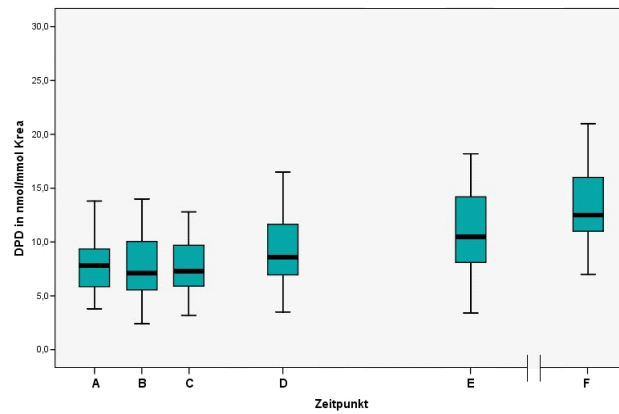


BAP im Studienverlauf für das Gesamtkollektiv

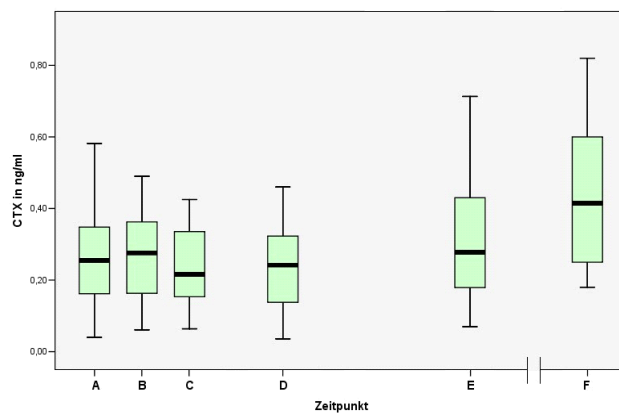
Abb. 7-9 Knochenabbaumarker PYD, DPD und CTX im Studienverlauf für das Gesamtkollektiv



PYD im Studienverlauf für das Gesamtkollektiv

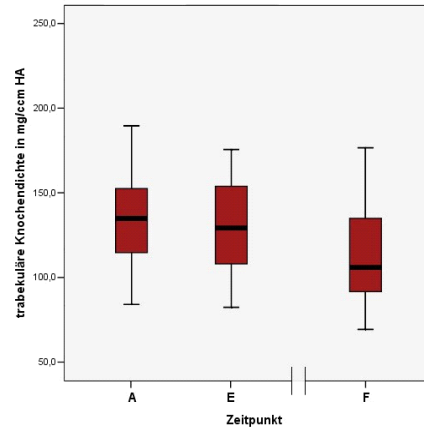


DPD im Studienverlauf für das Gesamtkollektiv



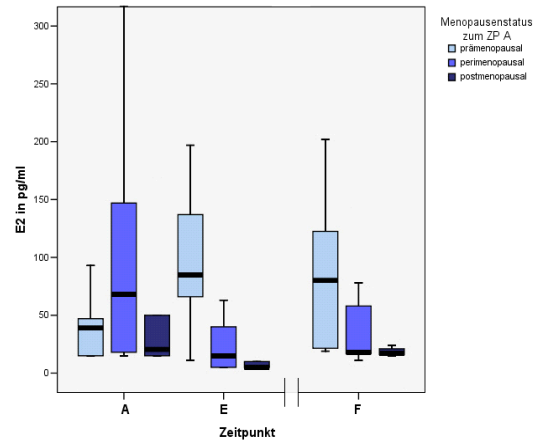
CTX im Studienverlauf für das Gesamtkollektiv

Abb. 10 Absolute trabekuläre Knochendichte im Studienverlauf für das Gesamtkollektiv

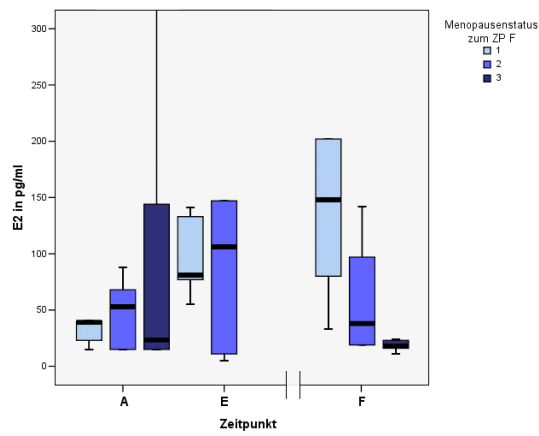


Trabekuläre Knochendichte im Studienverlauf für das Gesamtkollektiv

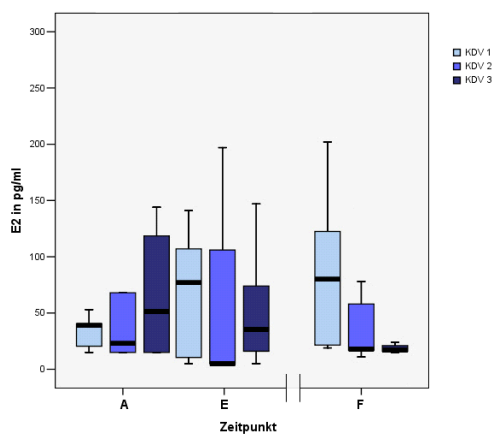
Abb. 11-13 Östradiol im Studienverlauf für die Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn und am Studienende sowie den Gruppen mit unterschiedlichem Knochendichteverlust



Östradiol im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn

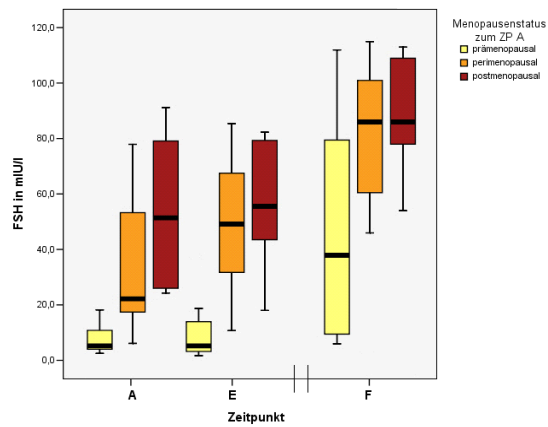


Östradiol im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus am Studienende

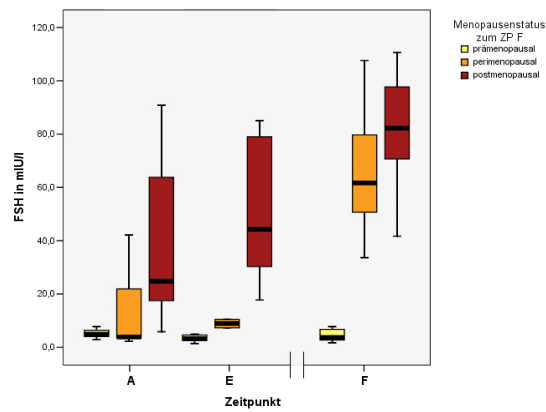


Östradiol im Studienverlauf für die Einteilung nach Knochendichteverlust

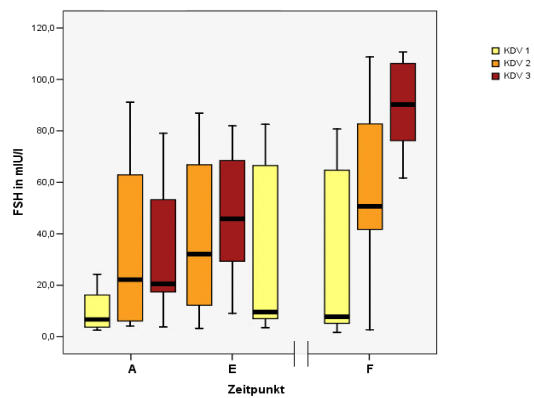
Abb. 14-16 FSH im Studienverlauf für die Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn und am Studienende sowie den Gruppen mit unterschiedlichem Knochendichteverlust



FSH im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn

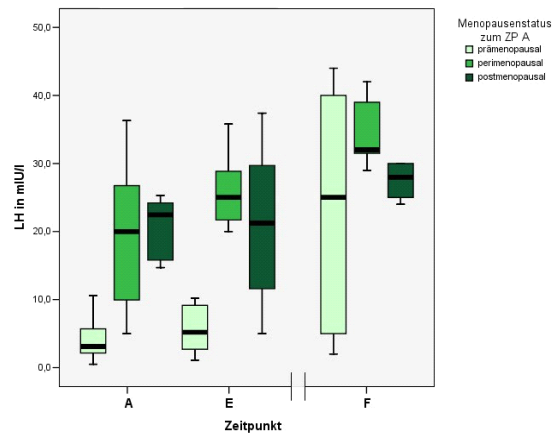


FSH im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus am Studienende

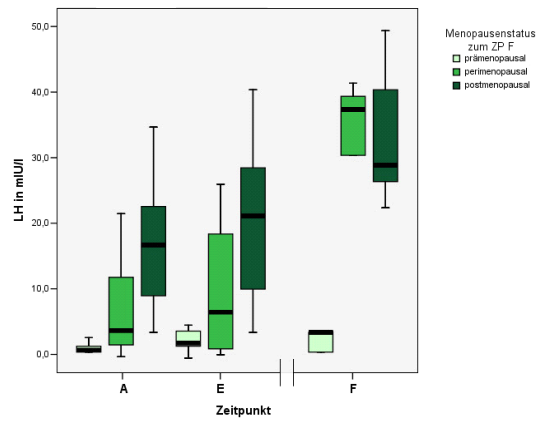


FSH im Studienverlauf für die Einteilung nach Knochendichteverlust

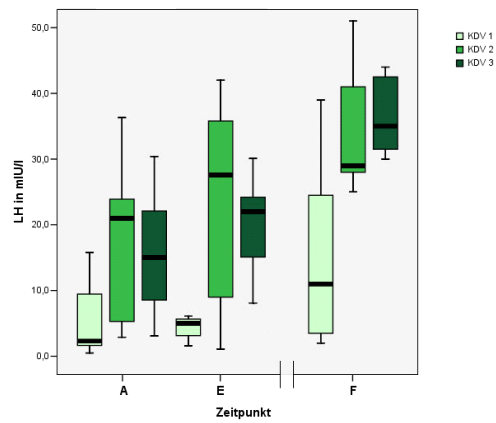
Abb. 17-19 LH im Studienverlauf für die Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn und am Studienende sowie den Gruppen mit unterschiedlichem Knochendichteverlust



LH im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn

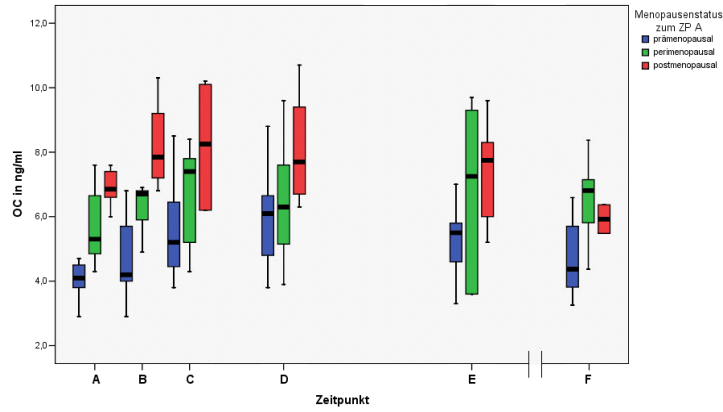


LH im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus am Studienende

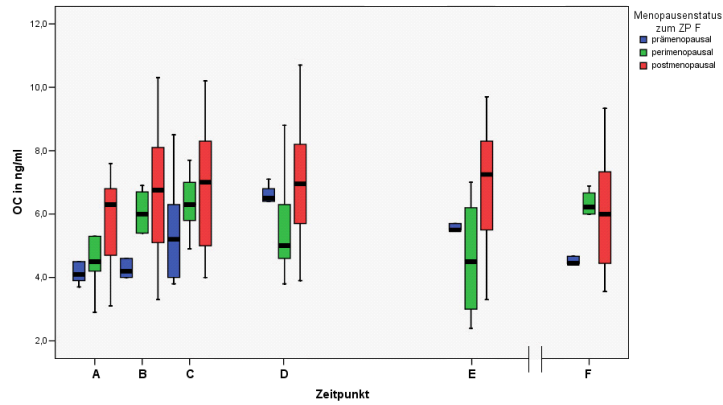


LH im Studienverlauf für die Einteilung nach Knochendichteverlust

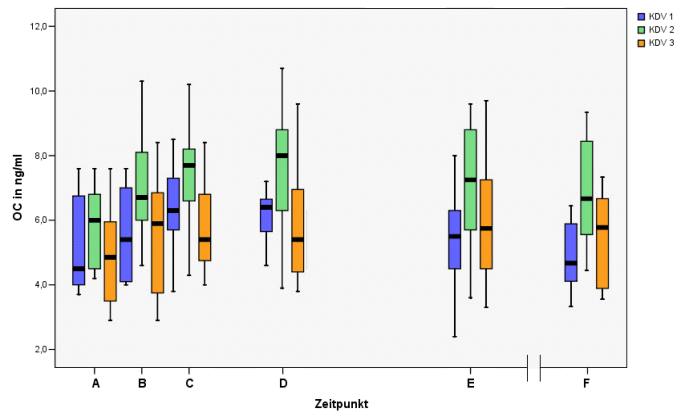
Abb. 20-22 Knochenaufbaumarke OC im Studienverlauf für die Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn und am Studienende sowie den Gruppen mit unterschiedlichem Knochendichteverlust



Knochenaufbaumarke Osteocalcin im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn

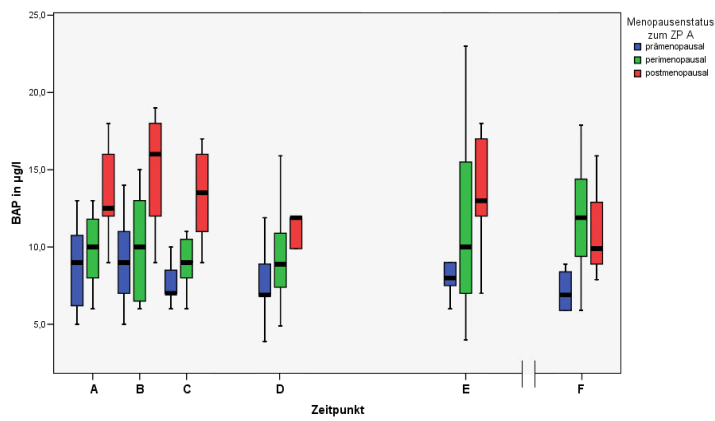


Knochenaufbaumarke Osteocalcin im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus am Studienende

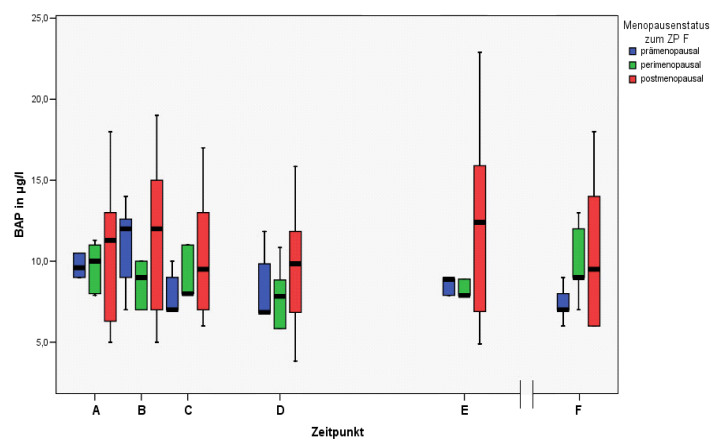


Knochenaufbaumarke Osteocalcin im Studienverlauf für die Einteilung nach Knochendichteverlust

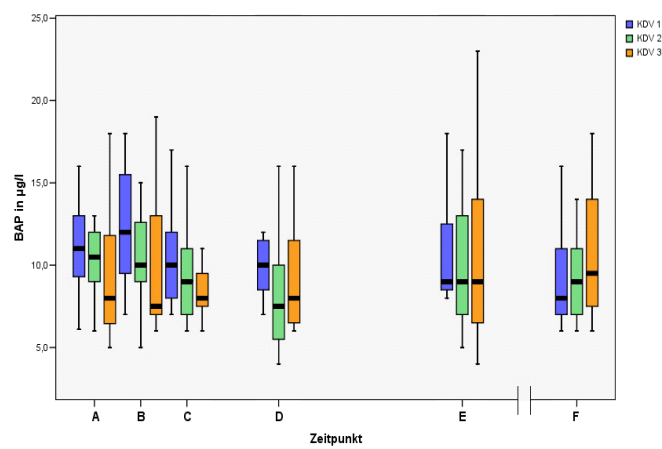
Abb. 23-25 Knochenaufbaumarker BAP im Studienverlauf für die Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn und am Studienende sowie den Gruppen mit unterschiedlichem Knochendichteverlust



Knochenaufbaumarker BAP im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn

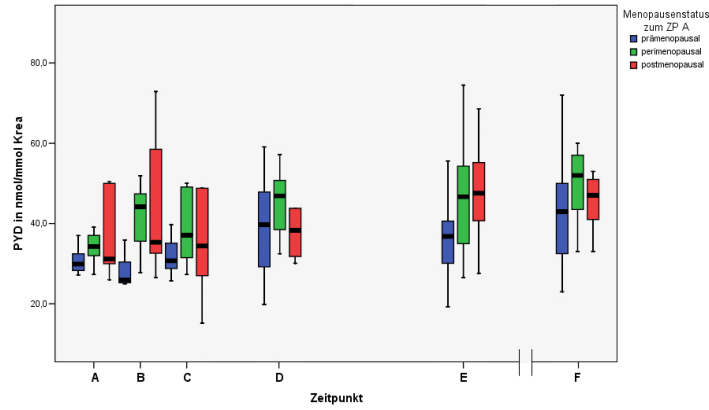


Knochenaufbaumarker BAP im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus am Studienende

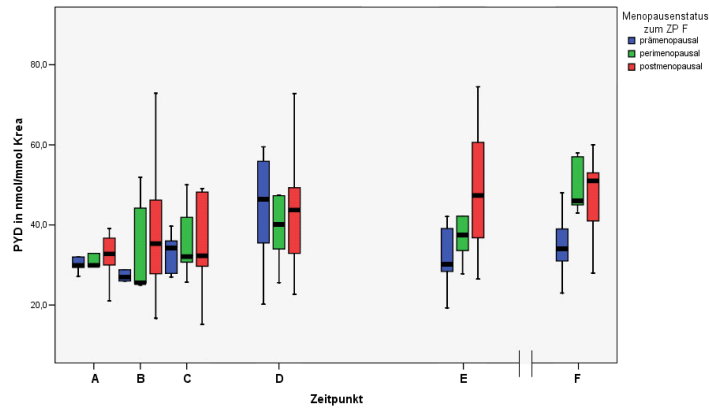


Knochenaufbaumarker BAP im Studienverlauf für die Einteilung nach Knochendichteverlust

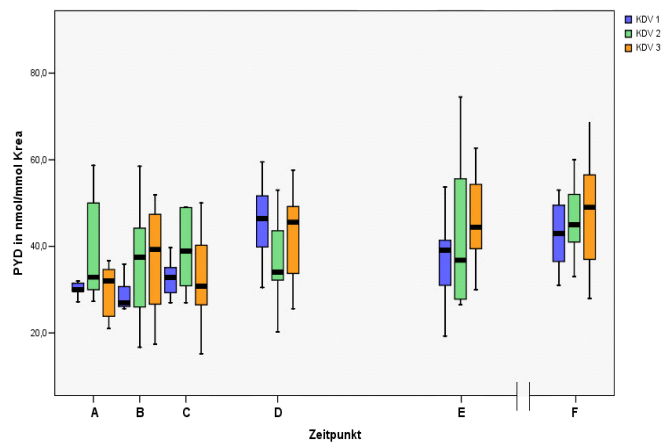
Abb. 26-28 Knochenabbaumarke PYD im Studienverlauf für die Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn und am Studienende sowie den Gruppen mit unterschiedlichem Knochendichteverlust



Knochenabbaumarke PYD im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn

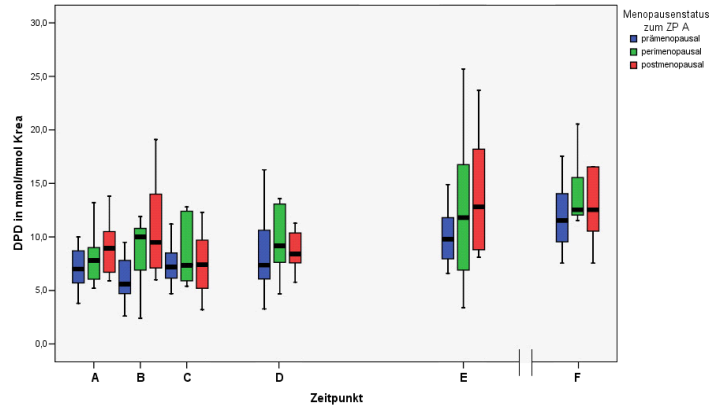


Knochenabbaumarke PYD im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus am Studienende

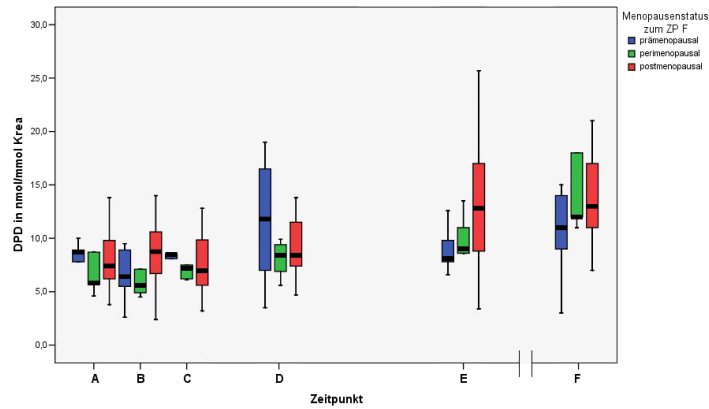


Knochenabbaumarke PYD im Studienverlauf für die Einteilung nach Knochendichteverlust

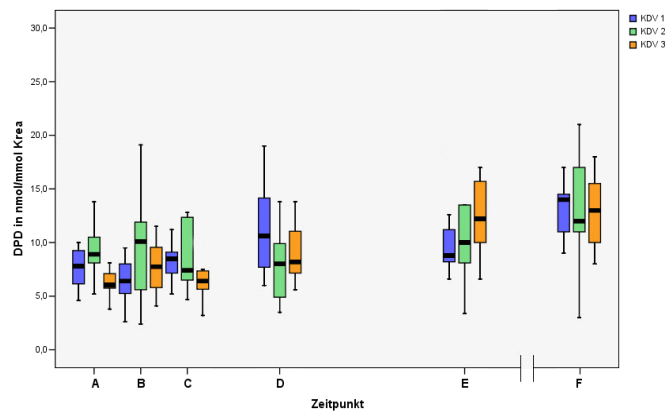
Abb. 29-31 Knochenabbaumarke r DPD im Studienverlauf für die Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn und am Studienende sowie den Gruppen mit unterschiedlichem Knochendichteverlust



Knochenabbaumarke r DPD im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn

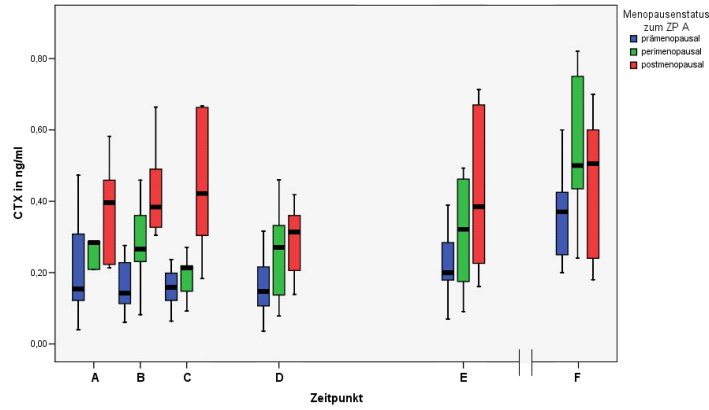


Knochenabbaumarke r DPD im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus am Studienende

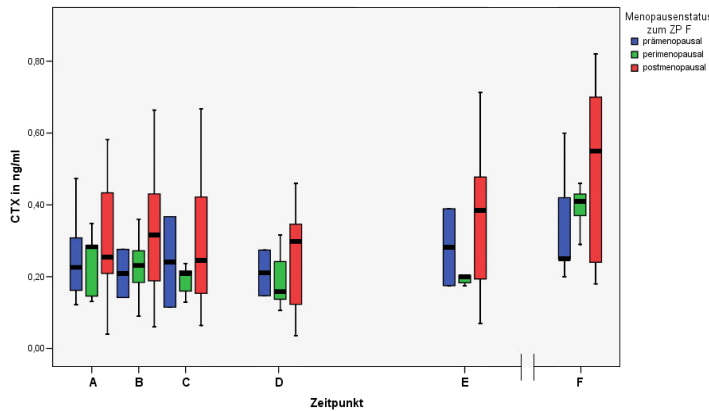


Knochenabbaumarke r DPD im Studienverlauf für die Einteilung nach Knochendichteverlust

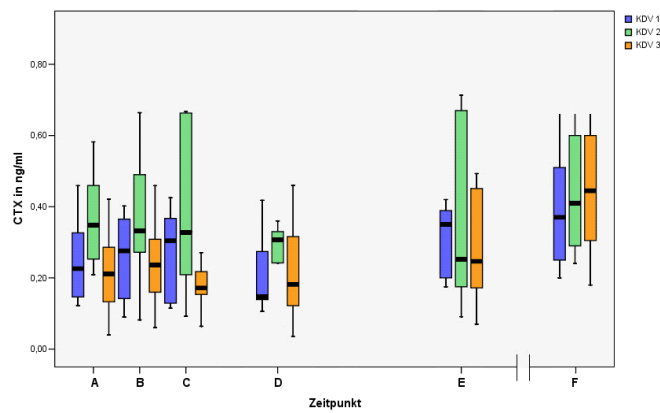
Abb. 32-34 Knochenabbaumarker CTX im Studienverlauf für die Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn und am Studienende sowie den Gruppen mit unterschiedlichem Knochendichteverlust



Knochenabbaumarker CTX im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn

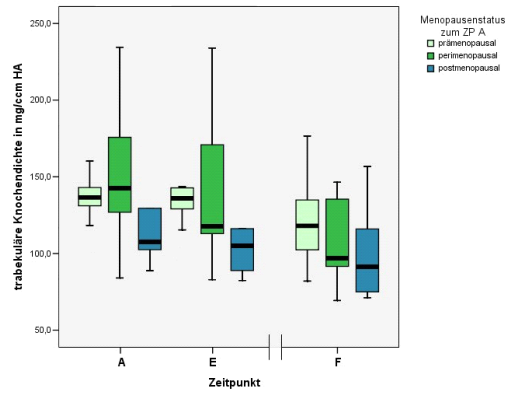


Knochenabbaumarker CTX im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus am Studienende

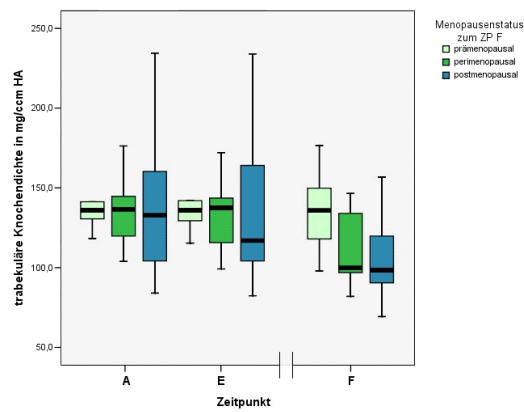


Knochenabbaumarker CTX im Studienverlauf für die Einteilung nach Knochendichteverlust

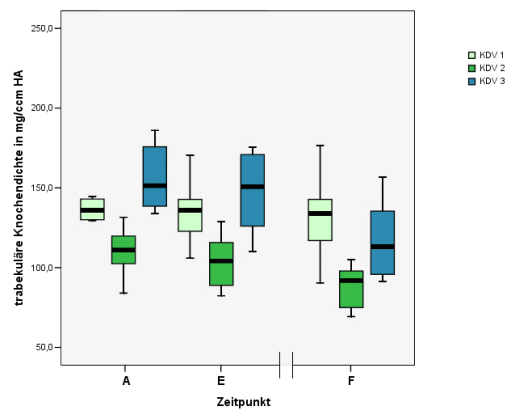
Abb. 35-37 Absolute trabekuläre Knochendichte im Studienverlauf für die Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn und am Studienende sowie den Gruppen mit unterschiedlichem Knochendichteverlust



Trabekuläre Knochendichtewerte im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus zu Studienbeginn



Trabekuläre Knochendichtewerte im Studienverlauf für die Einteilung nach Menopausenstatus am Studienende



Trabekuläre Knochendichtewerte im Studienverlauf für die Einteilung nach Knochendichteverlust

7.2 Danksagung

Für die freundliche Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft gilt mein besonderer Dank

in der Frauenklinik

Fr. Dr. med. V. Seifert-Klauss (Leiterin des Studienprojekts, Betreuung der Doktorarbeit)

Fr. Dr. med. J. Rattenhuber (Betreuung der Doktorarbeit)

Fr. Dr. med. J. Laakmann (ehemalige Doktorandin, Miterhebung der Daten)

den Schwestern und Sprechstundenhilfen der Poliklinik

den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in der klinischen Chemie und in der Radiologie

den Teilnehmerinnen der Studie für ihr Engagement und ihre Geduld