



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

**Zum Einfluss von Ernährung und körperlicher Aktivität auf den
2-Jahres-Verlauf der Knochendichte perimenopausaler Frauen**

Franziska Susanne Franck

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

Vorsitzende/-r: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Vanadin R. Seifert-Klauss

2. apl. Prof. Dr. Jan St. Kirschke

Die Dissertation wurde am 07.03.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.10.2022 angenommen.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1.1 Perimenopause	7
1.2 Osteoporose	9
1.3 Einflussfaktoren auf die Knochendichte bzw. Risikofaktoren für Knochendichteverlust.....	12
1.4 Fragestellung und Zielsetzung der Studie.....	12
2. Probandinnen und Methoden	14
2.1 Studiendesign	14
2.1.1 Probandinnen	14
2.1.2 Studienaufbau	15
2.2 Materialien und Methoden.....	16
2.2.1 Anamnesebogen	16
2.2.2 Zykluserfassung	19
2.2.3 Codierung der Zyklusparameter	20
2.2.4 Laborparameter	21
2.2.5 Knochendichtemessung mit Quantitativer Computertomographie.....	23
2.2.6 Statistische Methodik und Auswertung.....	24
3. Ergebnisse	25
3.1 Charakterisierung der Probandinnen	25
3.1.1 Basischarakteristika und Lebensgewohnheiten.....	28
3.1.2 Körperliche Aktivität und Ernährung	29
3.1.3 Anamnese, Zykluserfassung und Laborparameter	32
3.1.4 Knochendichte mittels QCT	36
3.2 Vergleich nach Knochendichteveränderungen über 2 Jahre.....	37
3.2.1 Knochendichtebefunde in den BMD-Gruppen	38
3.2.2 Unterschiede in Basischarakteristika und Lebensgewohnheiten nach BMD-Verlauf	39
3.2.3 Unterschiede in Ernährung und Aktivität nach BMD-Verlauf	42
3.2.4 Unterschiede in Gynäkologischer Anamnese, Zykluserfassung und Laborbefunden nach BMD-Verlauf	44

3.3 Vergleich nach Aktivitätsindex über 2 Jahre	47
3.3.1 Unterschiede in Basischarakteristika, Lebensgewohnheiten, Vorerkrankungen und Familienanamnese nach Aktivitätsindex	47
3.3.2 Unterschiede in Knochendichte nach Aktivitätsindex	49
3.3.3 Unterschiede in Ernährung und Aktivität nach Aktivitätsindex.....	50
3.3.4 Unterschiede in Gynäkologischer Anamnese, Zykluserfassung und Laborbefunden nach Aktivitätsindex.....	52
3.4 Vergleich nach nutritiver Kalziumaufnahme über 2 Jahre	53
3.4.1 Unterschiede in Basischarakteristika und Lebensgewohnheiten nach nutritiver Kalziumaufnahme	54
3.4.2 Unterschiede in Ernährung und Aktivität nach nutritiver Kalziumaufnahme.....	55
3.4.3 Unterschiede in Knochendichte nach nutritiver Kalziumaufnahme.....	59
3.4.4 Unterschiede in Gynäkologischer Anamnese und Zykluserfassung nach nutritiver Kalziumaufnahme	60
3.5 Verlauf der Ernährungs- und Aktivitäts-Gewohnheiten und ihr Zusammenhang mit den Knochendichtebefunden.....	61
3.5.1 Ernährungsgewohnheiten über 2 Jahre.....	61
3.5.2 Aktivitätsgewohnheiten über 2 Jahre.....	66
4. Diskussion	69
4.1 Diskussion der Methode.....	69
4.1.1 Studiendesign.....	69
4.1.2 Blutentnahme und Zyklusbestimmung.....	70
4.1.3 BMD-Messung mittels QCT	71
4.1.4 Erhebung der Ernährungs- und Aktivitätsgewohnheiten.....	72
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	73
4.2.1 Basischarakteristika, (gynäkologische) Anamnese und Knochendichte.....	73
4.2.2 Sonnenlicht-Exposition und Vitamin D.....	76
4.2.3 Reproduktive Parameter und gynäkologische Anamnese	77
4.2.4 Ernährungsgewohnheiten und Knochendichte	78
4.2.5 Körperliche Aktivität und Knochendichte	82
5. Zusammenfassung.....	84
6. Anhang.....	87
6.1 Tabellen	87
6.2 Literaturverzeichnis	92
6.3 Danksagung.....	100

Abkürzungsverzeichnis

AI	Aktivitätsindex
BE	Blutentnahme
BMD	Bone Mineral Density
Δ BMD	BMD-Differenz
BMI	Body Mass Index in kg/m ²
Ca	Calcium
CTx	C-Terminales Collagen Typ 1
DXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
Estr	Estradiol
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
MW	Mittelwert
Oc	Osteocalcin
PBM	Peak Bone Mass
Prog	Progesteron
QCT	Quantitative Computertomographie
SD	Standarddeviation
STRAW	Stages of Reproductive Aging Workshop
TN	Teilnehmerin(nen)
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: STRAW +10 - Kriterien der weiblichen Reproduktionsphasen (Harlow, Gass et al. 2012)	8
Abbildung 2: Studienaufbau.....	15
Abbildung 3: Kuppermanindex.....	17
Abbildung 4: Aktivitätsindex-Fragebogen	18
Abbildung 5: Ernährungsfragebogen	18
Abbildung 6: Clearplan®-Fertilitätsmonitor mit Teststäbchen und Displayanzeige bei geringer Hormonkonzentration (links) und Eisprungsymbol bei maximaler Hormonkonzentration (rechts)	19
Abbildung 7: Symbollegende für Zyklusgraphiken	20
Abbildung 8: Beispiel für Zyklusgraphik mit ovulatorischem (oberer) und anovulatorischem (unterer) Zyklus	20
Abbildung 9: Richtwerte Basislabor	23
Abbildung 10: Richtwerte Hormonwerte und Knochenstoffwechsellmarker.....	23
Abbildung 11: QCT-Schnittbild durch Wirbelkörper.....	24
Abbildung 12: Consort-Diagramm zum Studienverlauf.....	27
Abbildung 13: Knochendichteverlust in mg-HA/ml über 2 Jahre in den unterschiedlichen BMD-Gruppen „no bone loser“ (kein BMD-Verlust), „slow bone loser“ (BMD-Verlust $-3 < 0\%$ /Jahr) und „fast bone loser“ (BMD-Verlust $< -3\%$ /Jahr)	39
Abbildung 14: Zykluslänge und Anzahl der Ovulationen zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate (BE 1-5) im Gesamtkollektiv	46
Abbildung 15: Verlauf der durchschnittlichen Zykluslänge in den BMD-Gruppen „no bone loser“, „slow bone loser“ und „fast bone loser“	46

Abbildung 16: BMD-Verlauf (in mgCa-HA/ml) über 2 Jahre in den Aktivitätsindex(AI)- Gruppen unterste (<9,14) und oberste (>14,85) Quartile, je n=12.....	50
Abbildung 17: Prozentuale Verteilung der Alltagsaktivität nach Quartilen.....	51
Abbildung 18: Aktivitätsindex zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate (1-5) nach Quartilen.....	51
Abbildung 19: Anteile der einzelnen Nahrungsmittel an der wöchentlichen Kalziumaufnahme (mg/Wo).....	56
Abbildung 20: Durchschnittliche Verzehrmenge der Getränke (l/Woche) und Nahrungsmittel (g/Woche) bei hoher bzw. niedriger Kalziumaufnahme.....	58
Abbildung 21: Knochendichtedifferenz über 2 Jahre in Ca-HA/ml nach Kalzium- Gruppen.....	60
Abbildung 22: Verlauf der Kalziumaufnahme in den BMD-Gruppen zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate.....	63
Abbildung 23: Verlauf des Alkoholkonsums in den BMD-Gruppen zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate.....	63
Abbildung 24: Korrelation nach Spearman bzw. Pearson zwischen absoluter bzw. relativer Knochendichteveränderung und Ernährungsgewohnheiten.....	65
Abbildung 25: Korrelation nach Spearman zwischen jährlicher Knochendichteveränderung und Alkoholkonsum.....	66
Abbildung 26: Aktivitätsindex des Gesamtkollektivs zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate.....	67
Abbildung 27: Aktivitätsindex(AI)-Verlauf in der BMD-Gruppe 1 („no bone loser“), Gruppe 2 („slow bone loser“) und Gruppe 3 („fast bone loser“) zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate.....	67
Abbildung 28: Korrelation nach Pearson bzw. Spearman zwischen absoluter (Ca- HA/ml) bzw. relativer Knochendichteveränderung und Aktivitätsindex (AI).....	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erläuterungen der einzelnen Codierungen für die registrierten Zyklen.....	21
Tabelle 2: Gründe für "drop out" der Probandinnen	25
Tabelle 3: Basischarakteristika und Lebensgewohnheiten	29
Tabelle 4: Körperliche Aktivität im Studienverlauf	30
Tabelle 5: Ernährungsgewohnheiten im Studienverlauf.....	32
Tabelle 6: Gynäkologische Anamnese im Studienverlauf	34
Tabelle 7: Basis-Labor Gesamtkollektiv im Studienverlauf	35
Tabelle 8: Knochendichte im Studienverlauf.....	36
Tabelle 9: Verteilung des Gesamtkollektivs auf die BMD-Gruppen 1-3.....	37
Tabelle 10: : Basischarakteristika im Gesamtkollektiv und in den BMD-Gruppen „no bone loser“, „slow bone loser“ und „fast bone loser“	42
Tabelle 11: Aktivitätsindex und Ernährungsgewohnheiten in den BMD-Gruppen "no bone loser", "slow bone loser" und „fast bone loser"	44
Tabelle 12: Basischarakteristika der Aktivitätsindex(AI)-Quartilen	49
Tabelle 13: Gruppeneinteilung des Ernährungskollektivs bezüglich der Kalziumaufnahme.....	53
Tabelle 14: Basischarakteristika der Kalziumgruppen	55
Tabelle 15 Aktivitätsindex in den Kalzium-Gruppen	59
Tabelle 16: Detail-Aufstellung der Ernährungsangaben zu allen Studienzeitpunkten, n=47	87
Tabelle 17: Gynäkologische Anamnese im Studienverlauf	90

1. Einleitung

1.1 Perimenopause

Bereits 1857 beschäftigte sich der britische Arzt Edward John Tilt mit der Menopause ("the cessation of the menstrual flow") und - ohne damals einen Ausdruck dafür zu haben - mit der Perimenopause: „There is no medical term to designate the time included between the first indications of the failure of ovarian energy and cessation“. Er beschreibt die Perimenopause als Zeit, in der die Menstruationsblutung unsicher und unregelmäßig auftritt. In seinem Buch „The change of life in health and disease: A practical treatise on the nervous and other afflictions of women at the decline of life“ berichtet er von 500 Frauen mit typischen perimenopausalen Beschwerden. Die Menopause bezeichnet er als "Zeit turbulenter Aktivität der reproduktiven Organe ... diese neigen mehr zu Hämorrhagie ... und mukösem Ausfluss" (Tilt 1871, Übers. d. Verf.).

Fast ein Jahrhundert später, im Jahr 1996 legte die WHO (World Health Organization) eine Definition für die Menopause und Perimenopause fest. Danach ist die Menopause das „permanente Einstellen der Menstruation resultierend aus dem Verlust der ovariellen Follikel-Aktivität“. Die Phase der Perimenopause umfasst den Abschnitt direkt vor der Menopause, wenn „endokrinologische, biologische und klinische Merkmale des Eintritts in die Menopause beginnen“, sowie das erste Jahr nach der Menopause. Als menopausaler Übergang wird der Abschnitt bezeichnet, in dem Zyklusschwankungen ansteigen (WHO 1996).

Mit den STRAW-Kriterien (Stages of Reproductive Aging Workshop) wurde 2001 erstmals eine Einteilung der weiblichen Reproduktionsalterung geschaffen, welche 10 Jahre später im Rahmen des STRAW +10 Workshops nochmals überarbeitet wurde (Soules, Sherman et al. 2001; Harlow, Gass et al. 2012). Dabei werden die drei großen Phasen Reproduktion, Menopausale Transition und Postmenopause anhand der Zyklusveränderungen, endokriner Parameter (FSH, Estradiol, AMH) und Anzahl der antralen Follikel in 7 weitere Stadien unterteilt. Als Referenzpunkt 0 fungiert die letzte Menstruationsblutung (FMP). In der Aktualisierung erfolgte eine zusätzliche

1. Einleitung

Unterteilung der späten reproduktiven Phase sowie der frühen Postmenopause (Abbildung 1/Abbildung 1).

	Menarche				FMP (0)					
Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early			Late
					<i>Perimenopause</i>					
Duration	<i>variable</i>				<i>variable</i>	1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years	<i>Remaining lifespan</i>	
PRINCIPAL CRITERIA										
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/Length	Variable Length Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of ≥60 days				
SUPPORTIVE CRITERIA										
Endocrine FSH AMH Inhibin B			Low Low	Variable Low Low	↑ Variable Low Low	↑ >25 IU/L** Low Low	↑ Variable Low Low	Stabilizes Very Low Very Low		
Antral Follicle Count			Low	Low	Low	Low	Very Low	Very Low		
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS										
Symptoms						Vasomotor symptoms <i>Likely</i>	Vasomotor symptoms <i>Most Likely</i>			<i>Increasing symptoms of urogenital atrophy</i>

* Blood draw on cycle days 2-5 ↑ = elevated

**Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard⁶⁷⁻⁶⁹

Abbildung 1: STRAW +10 - Kriterien der weiblichen Reproduktionsphasen (Harlow, Gass et al. 2012)

Die Perimenopause ist also eine entscheidende Phase, in der bereits weitreichende Veränderungen auftreten. J. C. Prior beschreibt die Perimenopause als Phase, in der „FSH-Level ansteigen und kurze Lutealphasen sowie Anovulation auftreten“. Sie ist charakterisiert durch „unregelmäßige Östrogen-Produktion“. Prior betont die Wichtigkeit dieser Phase als „einzigartigen hormonellen Wechsel“, der komplizierter sei als gedacht. Die hormonellen Veränderungen manifestieren sich in verschiedensten Gesundheitsaspekten der Frau und betreffen fast jedes Körpersystem (Prior 1998).

Burger beschrieb die Perimenopause als in den Mitt-40er Jahren (Burger, Hale et al. 2007) beginnend, bei einer durchschnittlichen Dauer von 4-5 Jahren (Burger, Woods et al. 2007). Paramsothy et al. zeigten in ihrer Analyse von 1145 Frauen der SWAN-Studie (Study of Women's Health Across the Nation), dass die Dauer der

menopausalen Transition vom Eintrittsalter abhängt. So liegt der Median der Perimenopausen-Dauer bei den Frauen der untersten Eintrittsalter-Quartile bei 8,57 Jahren , bei den Frauen der obersten Quartile bei 4,37 Jahren (Paramsothy, Harlow et al. 2017).

Eine markante Begleiterscheinung der Perimenopause ist der Verlust der Knochendichte (bone mass density, BMD) und damit die Begünstigung von Osteoporose. So ist das Osteoporose-Risiko einer der Hauptgründe für die Empfehlung der Hormonersatztherapie bei Frauen in der Menopause (Prior 1998). Dass Knochendichteverlust bereits in den Jahren vor der Menopause stattfindet, konnte hinreichend gezeigt werden (Recker, Lappe et al. 2000; Finkelstein, Brockwell et al. 2008). Greendale et al. wiesen in ihren Auswertungen anhand 2335 Frauen der SWAN-Studie (Study of Women's Health Across the Nation) nach, dass der größte BMD-Verlust während der menopausalen Transition stattfindet. So betrug der jährliche Knochendichteverlust prä-transmenopausal -0,02 %, transmenopausal -2,46 % und postmenopausal -1,06 % (Greendale, Sowers et al. 2012).

1.2 Osteoporose

Die WHO erklärte schon in ihrem Summary Meeting Report 2004 (WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level), dass der Krankheit Osteoporose mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden muss. Sie räumen ein, Osteoporose sei „von steigender Wichtigkeit“. Prävention, Management und Überwachung seien notwendig. Laut WHO betrifft Osteoporose in den USA, Europa und Japan mehr als 75 Millionen Menschen, darin eingeschlossen eine von drei postmenopausalen Frauen. Aus der verminderten Knochendichte resultieren jährlich mehr als 4,5 Millionen Frakturen in den USA und Europa (WHO 2004). Amerikanische und europäische Frauen haben ein zwei- bis fünffach höheres Risiko für vertebrale Frakturen als Männer, was auf den höheren trabekulären Anteil bei Frauen zurückzuführen ist. Dieses Knochen-Kompartiment nimmt in der Pubertät bei Mädchen überproportional zu und bildet während der reproduktiven Phase dank der großen Oberfläche des spongiösen Knochens ein Reservoir zur schnellen Kalzium-Bereitstellung für Schwangerschaften. Im 3. Trimenon werden 80% des fetalen

Skeletts mineralisiert. Zum Ende der reproduktiven Lebensphase werden diese Reserven nicht mehr benötigt und in unterschiedlich starkem Maße abgebaut.

Laut statistischem Bundesamt leiden 13,1 % der 50- bis 79-jährigen Frauen an einer manifesten Osteoporose, bei den 70- bis 79-jährigen sind es bereits 25,2 %. Frauen sind demnach die Hauptbetroffenen, schätzungsweise 80 % aller an Osteoporose Erkrankten sind weiblich (Robert Koch-Institut 2015).

Osteoporose ist definiert als „Krankheit, die charakterisiert ist durch niedrige Knochendichte und mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes“. Dies führt zu erhöhter Knochenbrüchigkeit und als Konsequenz daraus zu einem erhöhten Frakturrisiko. Laut WHO liegt Osteoporose vor, wenn die Knochendichte (BMD) mindestens 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnitt junger gesunder Frauen liegt (T-Score \leq 2,5 SD) (WHO 1996).

Pathophysiologisch gesehen handelt es sich um ein Missverhältnis zwischen Knochenaufbau und -abbau. Bei einer Disbalance zu Gunsten der Knochenresorption kommt es als Folge der Schädigung der Trabekelkonnektivität zum Knochendichteverlust. Dies geschieht entweder durch gesteigerte Osteoklastenaktivität oder durch verminderte Osteoblastentätigkeit. Der Knochenumbau ist ein stetiges Zusammenspiel von Osteoklasten und -blasten an sogenannten Remodeling-Stellen. Dies geschieht einerseits zur Regulierung des Kalziumhaushalts, andererseits zur Reparatur von Mikrofrakturen. Durch freigelegtes Kollagen angelockte Osteoklasten bilden Resorptionslakunen, die wiederum die Osteoblastenproliferation anregen und somit die Knochensynthese einleiten. Die entscheidende Rolle in der Kommunikation zwischen Osteoklasten und -blasten spielt dabei das Zytokin RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand), ein Tumornekrosefaktor, der an der Oberfläche von Osteoblasten-Vorläufer-Zellen, T- und B-Zellen exprimiert wird. Er bindet an den Rezeptor RANK, der an der Oberfläche der Osteoklasten sitzt, und führt somit zu deren Aktivierung. Neutralisiert werden kann er durch den „Attrappen-Rezeptor“ (decoy receptor) Osteoprotegerin (OPG), welcher ebenfalls an der Oberfläche der Osteoblasten produziert wird. Der Osteoklastenaktivität geht also eine Osteoblastenaktivität voraus.

Diese Interaktionen sowie die Anzahl der Remodeling-Zonen werden durch verschiedene endokrine und parakrine Faktoren beeinflusst. So hat Östrogen einen Effekt auf die Osteoklastenentwicklung und -aktivität, u.a. indem es die Produktion von RANKL supprimiert und gleichzeitig die OPG-Expression fördert. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass mit sinkenden Östrogenwerten die Anzahl der knochen-resorbierenden Zytokine Interleukin 1, Interleukin 6 und $TNF\alpha$ steigt (Sundeep Khosla 2010). Östrogen hat also eine anti-resorptive Wirkung. Auch Progesteron nimmt einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel. In einer Münchner Studie wurde gezeigt, dass Progesteron eine osteoanabole Wirkung hat. An Osteoblastenkulturen perimenopausaler Frauen konnte eine Abhängigkeit der Osteoblastendifferenzierung von physiologischer Progesterondosis nachgewiesen werden (Schmidmayr 2008).

Osteoporose hat weitreichende Konsequenzen für den Betroffenen. Die durch die verminderte Knochendichte erhöhte Fragilität des Knochens führt zu einer erhöhten Frakturinzidenz. Die Frakturen - v.a. Hüfte und Wirbelsäule - haben wiederum eine erhöhte Mortalitätsrate, funktionelle Einschränkungen, verminderte Lebensqualität, vermehrte Bettlägerigkeit und akute sowie chronische Schmerzsyndrome zur Folge. Bleibler et al konnten anhand ihres demographischen Simulations-Modells zeigen, dass die Osteoporose bedingten Frakturen von 115.248 im Jahr 2010 auf 273.794 in 2050 steigen werden, was ca. 8,1 Millionen Frakturen (78% Frauen, 22% Männer) in diesem Zeitraum bedeutet (Bleibler 2013).

Die dadurch entstehenden Kosten für die Gesellschaft sind enorm und aufgrund der demographischen Entwicklung mit immer älter werdenden Menschen werden diese weiterhin steigen. 2002 lagen die Osteoporose bedingten Kosten in der Bundesrepublik Deutschland bei insgesamt 1355 Millionen Euro (1198 Mio. davon durch betroffene Frauen). 2008 waren die Kosten bereits auf 1861 Millionen Euro gestiegen - 1631 Mio. € durch Frauen (Destatis). Laut Bleibler et al werden sich die Kosten von 1,0 Mrd. € in 2010 auf 6,1 Mrd. € in 2050 steigern (Bleibler 2013).

1.3 Einflussfaktoren auf die Knochendichte bzw. Risikofaktoren für Knochendichteverlust

Das individuelle Osteoporose-Risiko wird durch die während des Skelettwachstums erworbene „peak bone mass“ (PBM) sowie durch die spätere Knochendichteverlust-Rate determiniert (Cooper 1992). PBM ist das im Laufe des Lebens erreichte Knochendichte-Maximum und wird zu 60-70% durch die Genetik bestimmt (Pocock 1987). Darüber hinaus haben Ernährung, körperliche Aktivität, Lebensgewohnheiten, bestimmte Krankheiten und Medikamenteneinnahme einen Einfluss. Der Zeitpunkt der PBM ist nicht ganz klar, wird jedoch wahrscheinlich im 30. Lebensjahrzehnt erreicht (Heany 2000). Beim im Anschluss eintretenden Knochendichteverlust spielen zum einen nicht beeinflussbare Faktoren wie Alter, Hormonveränderungen und positive Familienanamnese eine Rolle, zum anderen jedoch auch beeinflussbare Faktoren wie Ernährung, Nikotinkonsum und körperliche Aktivität (Baucom 2014).

Eine ganz entscheidende Phase bezüglich des Verlusts der Knochendichte und der damit verbundenen Osteoporose-Entstehung ist die Perimenopause. In der Perimenopause findet ein schnellerer Knochendichteabbau statt als in der Menopause. Dies spricht dafür, dass auch dem Progesteron eine entscheidende Rolle im Knochenstoffwechsel zukommt. Denn in der Perimenopause findet man noch normale oder gar hoch normale Östradiol-Werte. Die jedoch in dieser Phase auftretende reduzierte Ovulationsrate und verkürzte Lutealphasenlänge sind mit niedrigen Progesteronspiegeln verbunden (Prior 1998).

1.4 Fragestellung und Zielsetzung der Studie

Osteoporose hat eine hohe individuell-klinische sowie auch sozioökonomische Relevanz. Eine entscheidende Phase in der Entstehung verminderter Knochendichte und damit verbundenem Osteoporoserisiko ist die Perimenopause. Das Erkennen und Diagnostizieren von Risikofaktoren einer verminderten BMD und somit auch die Identifizierung modifizierbarer Faktoren spielen eine wichtige Rolle hinsichtlich der Prävention dieser Erkrankung.

Eine der Fragestellungen der Studie war, ob und in wieweit die Anzahl anovulatorischer Zyklen die Knochendichte beeinflussen und v.a. welche Rolle Progesteron dabei spielt.

Jedoch nehmen darüber hinaus auch Ernährung, körperliche Aktivität und Lebensgewohnheiten wie Nikotinabusus einen Einfluss. Diese Faktoren sind beeinflussbar. Im Rahmen der PeKnO-Studie wurden nicht nur Hormonwerte und Zyklusgeschehen erfasst, sondern auch Ernährungs- und Lebensgewohnheiten. Inwiefern sich diese auf die Knochendichte auswirken, sollte in dieser Arbeit untersucht werden.

Mithilfe des Anamnesebogens wurden auch klimakterische Beschwerden erfasst, so dass auch die Beeinflussbarkeit der klimakterischen Symptomatik durch Ernährungs- und Lebensgewohnheiten analysiert werden konnte.

Die konkreten Fragen dieser Arbeit lauten:

- Hat Ernährung einen Einfluss auf die Knochendichte bei perimenopausalen Frauen? Insbesondere
 - die Gesamt-Kalzium-Aufnahme durch Nahrungsmittel
 - Alkoholkonsum
 - Kaffeekonsum
 - Cola-Konsum
- Hat körperliche Aktivität einen Einfluss auf die Knochendichte?
- Haben Lebensgewohnheiten, insbesondere Nikotinabusus, einen Einfluss auf die Knochendichte?
- Ergeben sich damit beeinflussbare Faktoren hinsichtlich des Osteoporoserisikos im Rahmen präventiver Maßnahmen?
- Haben Ernährung und körperliche Aktivität einen Einfluss auf die im Rahmen der hormonellen Veränderungen während der Perimenopause entstehenden Beschwerden (Kupperman-Index)?

2. Probandinnen und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der Perimenopausalen-Knochendichte-und-Ovulations (PeKnO-)-Studie handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie über 2 Jahre. Es wurden Zyklusgeschehen, Lebensgewohnheiten, Hormonwerte, Knochenstoffwechsellmarker und Knochendichte während der Lutealphase perimenopausaler Frauen erfasst. Die Studie fand von 2005 bis 2013 in der gynäkologischen Ambulanz der Frauenklinik im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (Direktorin: Frau Prof. Dr. M. Kiechle) statt. Dies geschah in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie (Direktor: Herr Prof. Dr. J. Ruland) und dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie (Direktor: Herr Prof. Dr. E. Rummeny).

2.1.1 Probandinnen

Es nahmen 72 perimenopausale Frauen an der Studie teil. Die Probandinnen wurden in den Jahren von 2005 bis 2011 über die Frauenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der TU München rekrutiert. Über das Intranet des Klinikums und eine Anzeige bei einer Münchner Tageszeitung konnten Frauen für die Studie gewonnen werden.

Die Einschlusskriterien waren:

- Mindestalter von 45 Jahren
- maximale Zykluslänge von 42 Tagen
- keine exogene Hormonzufuhr innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn

Daraus ergaben sich folgende Ausschlusskriterien:

- Zykluslänge > 42 Tage
- primärer Hyperparathyreoidismus
- manifeste, unbehandelte Schilddrüsenerkrankung
- exogene Hormonzufuhr innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn

Zu Beginn wurden die Probandinnen ausführlich über den Ablauf der Studie aufgeklärt. Es wurde auf die Risiken einer Blutentnahme, die Strahlenbelastung der Quantitativen Computertomographie (QCT) sowie die Freiwilligkeit der Studienteilnahme und die Schweigepflicht hingewiesen.

2.1.2 Studienaufbau

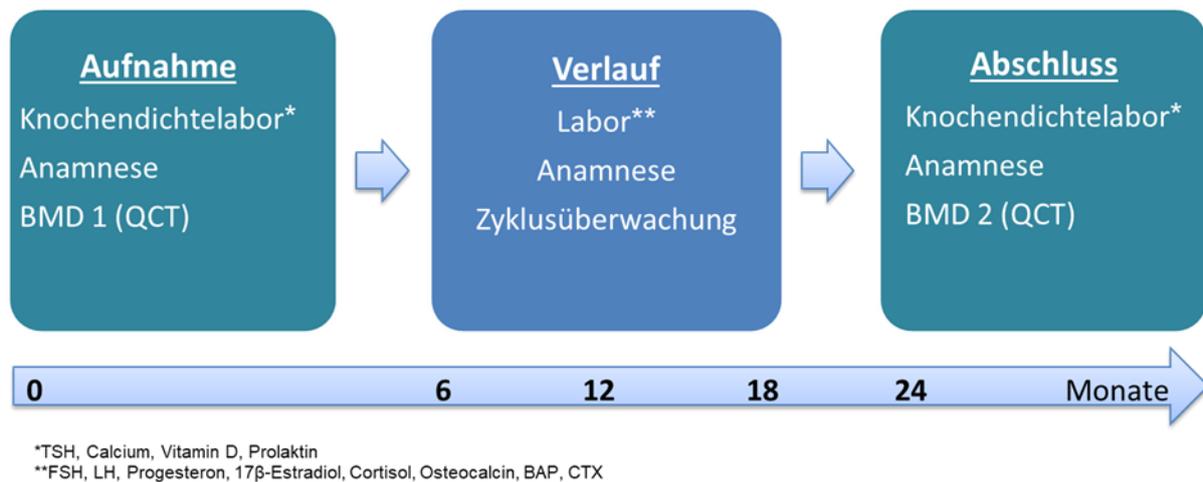


Abbildung 2: Studienaufbau

Jede Probandin erschien während der 2-jährigen Beobachtungszeit jeweils 5-mal zu einer Blutentnahme und einem Anamnesegespräch in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar. Beim Aufnahmetermin erfolgte zunächst eine Knochendichtelaboruntersuchung mit TSH, Calcium, Prolaktin und Vitamin-D um bereits im Voraus Einflussfaktoren wie Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel oder eine Prolaktinämie ausschließen zu können. Im ersten Anamnesegespräch wurden u.a. Vorerkrankungen, Lebens-/Ernährungsgewohnheiten und Risikofaktoren für Osteoporose wie eine familiäre Belastung oder eine längere Immobilisation erfragt. Danach wurden alle 6 Monate - im 1. und jeweils 6. weiteren Zyklus - Laborparameter zur Erfassung des Hormon- und Knochenstoffwechsels bestimmt und ein Verlaufsanamnesegespräch durchgeführt. Dies geschah während der zweiten Zyklushälfte, in der Lutealphase. Für die Zyklusüberwachung erhielt jede Frau für zuhause leihweise einen Zyklusmonitor. Mit diesem Monitor wurde von den Teilnehmerinnen selbstständig das Zyklusgeschehen durchgehend erfasst und somit die Lutealphase identifiziert. Die registrierten Daten des Zyklusmonitors wurden bei jedem Besuch mit einer Chipkarte auf einen PC

transferiert und so mithilfe einer Software eine individuelle Zyklusgraphik erstellt. Zu Beginn und am Ende wurde mittels Quantitativer Computertomographie (QCT) die trabekuläre Knochendichte der Lendenwirbelkörper gemessen. Beim Abschlussgespräch wurde zur Verlaufskontrolle nochmals das Knochendichtelabor untersucht. Der Studienverlauf ist in Abbildung 2 graphisch veranschaulicht.

2.2 Materialien und Methoden

2.2.1 Anamnesebogen

Die Interviews wurden anhand von standardisierten Fragebögen durchgeführt. Im Rahmen der Ausgangsuntersuchung wurden Alter, Größe, aktueller BMI und BMI mit 25 Jahren, internistische Vorerkrankungen mit Relevanz für die Knochendichte, Allergien, aktuelle Medikation sowie Operationen, Knochen-/Gelenkschmerzen und Frakturen mit folgender Immobilisation anamnestisch erhoben. Im Hinblick auf Osteoporose wurden eine Familienanamnese erhoben und weitere Risikofaktoren wie Darmoperationen und die Einnahme von Laxantien, Diuretika, Thiaziden, Cortison, Heparin, Phenytoin und Lipidsenkern erfragt. Mithilfe einer gynäkologischen Anamnese und des Kupperman-Index wurden die klimakterischen Beschwerden erfasst. Bei dem Kupperman-Index wird jedes klimakterische Symptom in einem Punkteschema entsprechend seiner subjektiven Ausprägung (nicht vorhanden, leicht, mittel, stark) mit einem Faktor multipliziert und so gewichtet (Abbildung 3).

2. Probandinnen und Methoden

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

Abbildung 3: Kuppermanindex

Zu den Lebensgewohnheiten wurde die Alltags-Tätigkeit (eingeteilt in überwiegend sitzend, überwiegend stehend/laufend, ausgewogen, körperlich stark belastend) sowie die sportliche Betätigung mittels eines Aktivitäts-Index (AI) erhoben. Bei dem Aktivitäts-Index handelt es sich um die wöchentliche körperliche Aktivität in Stunden (h) multipliziert mit einem Faktor, der die statische Beanspruchung der jeweiligen Sportart berücksichtigt (Abbildung 4).

2. Probandinnen und Methoden

	Gar nicht	Unregelmäßig	2h/Woche	2-4h/Wo	>4h/Wo	Faktor
Gymnastik						x1,5
Tanzen						x2,5
Joggen/Aerobic/Fitnessstudio						x3
Radfahren						x1
Schwimmen						x1
Tennis/Volleyball						x3
Wandern/Bergsteigen/Skifahren						x2,5
Spazieren gehen/Eislaufen						x2
Klettern/Reiten/Tischtennis						x2
Anderes						
Gesamtindex:						

Abbildung 4: Aktivitätsindex-Fragebogen

Des Weiteren wurden die Sonnenexposition (so wenig wie möglich, gelegentlich, häufig) und der aktuelle Nikotinkonsum (in packyears) erfragt. In Bezug auf die Ernährungsgewohnheiten wurden regelmäßige Einnahme von Vitamin- und Mineralstoffpräparaten, die wöchentlich verzehrten Mengen an Alkohol (Wein/Sekt, Bier, Schnaps/Likör), Kaffee, Tee, (Mineral-) Wasser, Colagetränken, Milch (in l/Woche), Fleisch- und Milchprodukten (Joghurt, Quark, Käse) in g/Woche erfasst (Abbildung 5). Bei den Folgeterminen wurde stets eine Zwischenanamnese erhoben, um eventuelle Veränderungen oder Neuerkrankungen zu erfassen.

	Verzehrte Menge/Woche In l/Wo
Wein/Sekt	
Bier	
Schnaps/Likör	
Kaffee	
Cola	
Mineralwasser	
Leitungswasser/Tee	

	Verzehrte Menge/Woche In g/Wo
Käse	
Quark	
Joghurt	
Fleisch	
Innereien	
Wurst	

Abbildung 5: Ernährungsfragebogen

2.2.2 Zykluserfassung

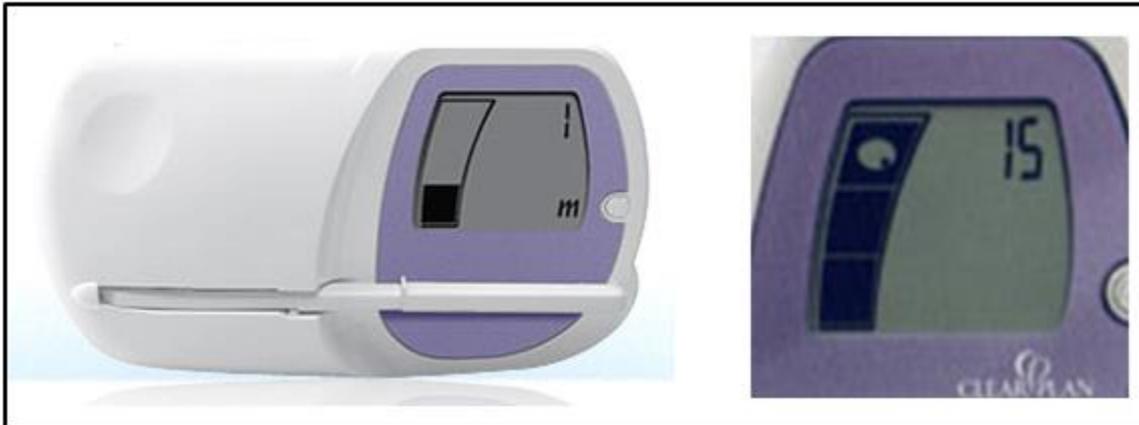


Abbildung 6: Clearplan®-Fertilitätsmonitor mit Teststäbchen und Displayanzeige bei geringer Hormonkonzentration (links) und Eisprungsymbol bei maximaler Hormonkonzentration (rechts)

Jede Probandin erhielt bei Aufnahme einen Clearplan®-Fertilitätsmonitor mit Einmal-Urinteststäbchen. Der Monitor erkennt Veränderungen der Östrogen- und LH-Spiegel. Mit dem ersten Tag der Periodenblutung muss ein Knopf betätigt werden, um so dem Monitor den Zyklusbeginn mitzuteilen und die Aufzeichnungen mit Tag 1 in Gang zu setzen. An den Tagen, an denen der Monitor Informationen über den Hormonspiegel benötigt, wird ein Test angefordert (durch ein Stäbchensymbol angezeigt). Dieser muss mit dem ersten Morgenurin durchgeführt werden, da dieser die höchste Hormonkonzentration enthält. Gemessen wird dabei ein Quotient aus LH und Estron-3-Glucuronid (ein Estradiol-Metabolit) und somit semiquantitativ eine niedrige, hohe oder maximale Hormonkonzentration (dargestellt durch ein Balken-Symbol entsprechender Höhe). Erfasst der Monitor einen maximalen Quotienten-Anstieg, so ist eine Ovulation innerhalb der nächsten 24-36 h wahrscheinlich und es wird die maximale Fruchtbarkeit - durch das „Ovulationssymbol“ auf dem Display sichtbar - angezeigt (Abbildung 6). In jedem Zyklus werden je nach Zyklusverlauf mindestens 10, maximal 20 solcher Tests angefordert. Der Monitor speichert das Zyklusgeschehen für 6 Monate, so dass bei jedem Besuch in der Klinik mittels einer Chipkarte und entsprechender Software die Zyklusgraphiken (Abbildung 7 und Abbildung 8, S. 20) auf einen PC transferiert und gespeichert werden konnten.

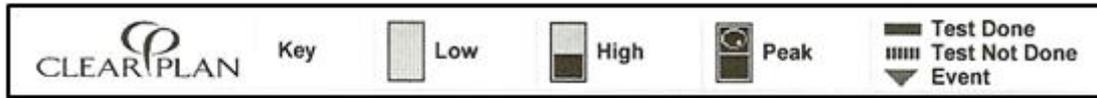


Abbildung 7: Symbollegende für Zyklusgraphiken

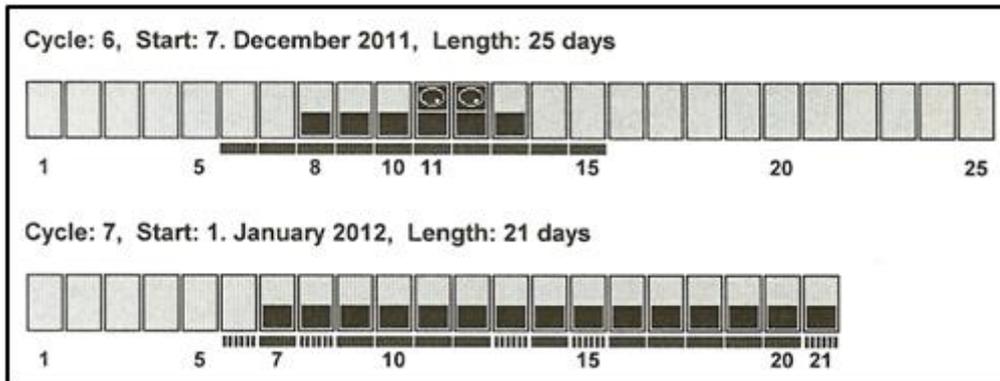


Abbildung 8: Beispiel für Zyklusgraphik mit ovulatorischem (oberer) und anovulatorischem (unterer) Zyklus

2.2.3 Codierung der Zyklusparameter

Die durch den Monitor aufgezeichneten Zyklen wurden nach bestimmten Kriterien codiert. Sie wurden anhand ihres Ovulationsgeschehens, der Zykluslänge, der Lutealphasenlänge (bestimmt durch: Zykluslänge abzüglich Tag des 1. Ovulationssymbols abzüglich 1 Tag), des Blutentnahme-Zeitpunktes sowie anhand des dazu gehörigen Laborparameters Progesteron eingeteilt. Dabei wurde jedem Zyklus genau ein Code zugeordnet. Die Codierungen sowie deren Erläuterungen sind in Tabelle 1 („Erläuterungen der einzelnen Codierungen für die registrierten Zyklen“, Seite 21) dargestellt. Die Zyklen wurden außerdem in ovulatorisch und anovulatorisch eingeteilt. Dies geschah sowohl mithilfe der Monitoraufzeichnung als auch mithilfe der Codierung. So wurden Zyklen mit einem Progesteronwert von ≥ 6 ng/ml als ovulatorisch bezeichnet, auch wenn in der Monitoranzeige nicht das Zeichen für „Ovulation wahrscheinlich“ erschienen war (Codierung 91) oder die Blutentnahme nicht 5-11 Tage nach dem 1. Ovulationssymbol stattfand (Codierung 5). Umgekehrt wurden Zyklen mit der Monitoranzeige „Ovulation wahrscheinlich“, die jedoch im Labor einen Progesteronwert von < 6 ng/ml hatten (Codierung 90), als anovulatorisch eingestuft. Ebenso galten Zyklen mit einer Lutealphasenlänge ≤ 10 Tage (Codierung

2. Probandinnen und Methoden

4) sowie Zyklen (Codierung 51) mit einer Blutentnahme innerhalb von weniger als 4 Tagen vor der nächsten Menstruation und gleichzeitig ovulatorischem Zykluslabor (Progesteron ≥ 6 ng/ml) als ovulatorisch. Zusammengefasst wurden als ovulatorische Zyklen solche mit den Codierungsnummern 1, 4, 51, 81, 91 und 93 bezeichnet. Die Zyklen mit den Codierungen 0, 6, 66, 666, 80 und 90 wurden als anovulatorisch eingestuft.

Tabelle 1: Erläuterungen der einzelnen Codierungen für die registrierten Zyklen

Zyklus Codierung	Beschreibung
a 0	anovulatorischer Zyklus (anov.) laut Monitor und Labor
o 1	ovulatorischer Zyklus (ov.) laut Monitor und Labor
u 2	nicht auswertbarer Zyklus (nicht gemessen, Monitorprobleme, nicht zuordenbar wegen falschen BE-Zeitpunktes)
u 3	Test nicht sicher durchgeführt bei anov. Zyklus
o 4	Lutealphase ≤ 10 d (Berechnung: Zykluslänge - Tag des 1. OvSymbols)
u 5	BE erfolgte nicht innerhalb 5-11 d nach 1. OvSymbol und Prog < 6 ng/ml
o u 51	BE erfolgte nicht innerhalb 5-11 d nach 1. OvSymbol und Prog ≥ 6 ng/ml
a 6	Zykluslänge $42 < x \leq 60$ d
a 66	Zykluslänge > 60 d
a 666	postmenopausal (letzte Mens vor ≥ 1 Jahr)
60	alle Zyklen > 42 d
70	Zykluslänge < 20 d, Monitor anov.
74	Zykluslänge < 20 d, Lutealphase ≤ 10 d
a u 80	BE < 4 d vor nächster Menstruation, Zykluslabor anov.
o u 81	Def. wie 80, Zykluslabor ov.
u 83	Def. wie 80, Zykluslabor anov.
a 90	Monitor Ov-Zeichen, Labor anov., Prog < 6 ng/ml
o 91	Monitor anov., Labor ov., Prog ≥ 6 ng/ml
o 93	zu wenig Stäbchen, Monitor anov., Labor ov., Prog ≥ 6 ng/ml
anovulatorisch: 0, 6, 66, 666, 80, 90 ovulatorisch: 1, 4, 51, 81, 84, 91, 93 ungültige BE: 2, 3, 5, 51, 80, 81, 83	

2.2.4 Laborparameter

Beim Aufnahme- und Abschlusstermin wurde ein Knochendichtelabor mit Calcium-, Prolaktin-, TSH- und Vitamin-D3-Wert im Serum bestimmt (Richtwerte siehe Abbildung 9, Seite 23). Die darauffolgenden Blutentnahmen erfolgten während der Lutealphase, in nüchternem Zustand und vor 11 Uhr vormittags zur Berücksichtigung circadianer Schwankungen. Als optimaler Zeitrahmen wurden die Tage 6-9 nach Erscheinen des ersten Ovulationssymbols (erscheint bei erhöhtem LH - Estron-3-Glucuronid -

Quotienten) bzw. für die Zyklen ohne Eisprung die Zyklustage 19-22 festgelegt. Des Weiteren sollten die Blutentnahmen mindestens 4 Tage vor der nächsten Menstruationsblutung stattfinden. Als nicht korrekte Blutentnahme wurden die Zyklen mit den Codierungen 2, 3, 5, 51, 80, 81 und 83 (Erläuterungen siehe Tabelle 1 auf Seite 21) gewertet. Es wurden im Serum die Hormone 17 β -Estradiol, Progesteron, Luteinisierendes Hormon (LH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH) und Cortisol bestimmt. Des Weiteren die Knochenstoffwechselmarker Osteocalcin, Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (bone specific alkaline phosphatase, BAP) und C-terminales Collagen Typ 1 Telopeptid (CTx). Osteocalcin und BAP sind Marker für den Knochenaufbau, CTx ein Marker für den Knochenabbau (Richtwerte siehe Abbildung 10, Seite 23). Die Laboruntersuchungen wurden im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar durchgeführt.

Kenngroßen	Richtwerte für Frauen
Calcium (mmol/l)	2,20-2,65
Prolaktin (ng/ml)	< 30
TSH (µIU/ml)	> 20 Jahre 0,27-4,20
Vitamin D3 (ng/ml)	30-100 (bis 2011: 20-100) Mangel <5 Intoxikation >150

Abbildung 9: Richtwerte Basislabor

Kenngroßen	Richtwerte für Frauen
Cortisol (µg/dl)	10-25
17β-Estradiol (pg/ml)	Follikelphase 30-120 Lutealphase 100-210 Postmenopause 10-30
FSH (IU/ml)	Prä-/Postovulatorisch 1,5-8,5 Ovulationspeak 8-20 Postmenopause 30-100
LH (IU/ml)	Prä-/Postovulatorisch 1-15 Ovulationspeak 30-110 Postmenopause 20-60
Progesteron (ng/ml)	Follikelphase 0,2-0,9 Lutealphase 3,0 - 30,0 Postmenopause 0,1-0,3
BAP (µg/l)	4-21
CTx (µg/ml)	Prämenopausal <0,57 Postmenopausal <1,00
Osteocalcin (ng/ml)	Prämenopausal 11-43 Postmenopausal 15-46

Abbildung 10: Richtwerte Hormonwerte und Knochenstoffwechselmarker

2.2.5 Knochendichtemessung mit Quantitativer Computertomographie

Zu Beginn und am Ende der Studie wurde die trabekuläre Knochendichte gemessen. Dies erfolgte mittels QCT im Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Klinikums rechts der Isar. Dabei wird die volumetrische Knochenmineraldichte (bone mineral density = BMD, in mg Calcium-Hydroxylapatit/ml [mg Ca-HA/ml]) des trabekulären Lendenwirbel-Knochens gemessen. Das Ergebnis wird halbautomatisch

durch eine Software mithilfe eines Referenzphantoms ermittelt. Die Strahlenbelastung beträgt hierbei 0,06 mSV. Bei dem Computertomographen handelt es sich um das Gerät Somatom Plus 4 von Siemens, Erlangen.

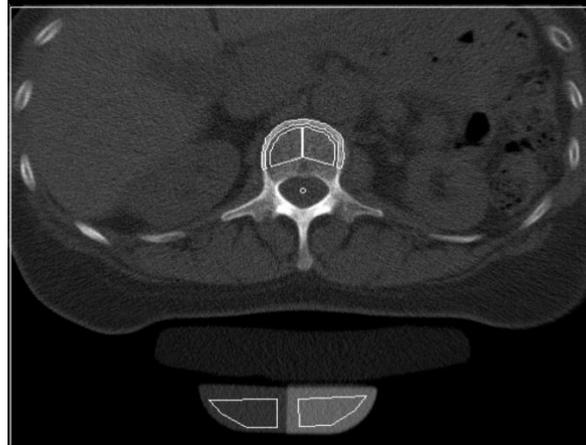


Abbildung 11: QCT-Schnittbild durch Wirbelkörper, Abdruck mit freundlicher Genehmigung durch Dr. D. Müller, Röntgeninstitut Kantonsspital Graubünden, Chur

2.2.6 Statistische Methodik und Auswertung

Die Datenauswertung erfolgte mithilfe der Computersoftware Excel und des Statistikprogramms SPSS Version 16.0 sowie Version 20.0. Beratend zur Seite standen die Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar (Direktor: Prof. Dr. K. A. Kuhn) sowie Bernhard Ulm. Die Korrelationsberechnungen erfolgten nach Pearson und Spearman. Das Auffüllen der „missing values“ erfolgte durch Mittelwertimputation, nachdem auch die Analysen mit multipler Imputation nach Frank Harrell "Regression Modeling Strategies" keine anderen Ergebnisse erbrachten (Roderick J. A. Little 2002).

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Probandinnen

Für die Studie wurden insgesamt 72 Frauen rekrutiert. 4 Frauen entschieden sich zu einer 2. Teilnahme (Probandinnen 24, 32, 36, 63), eine zu einer 2. und weiteren 3. Teilnahme (Probandin 12), wobei die 2. Teilnahme von Probandin 63 (71) und die 3. Teilnahme von Probandin 12 (70) abgebrochen wurden. Insgesamt wurden 20 Studienteilnahmen vorzeitig beendet und daher als „drop out“ bezeichnet (Gründe siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Gründe für "drop out" der Probandinnen

Probandinnen	Gründe für „drop out“
23, 33, 35, 40, 49, 50, 67, 69, 70, 71, 75, 76, 78	Persönliche Gründe
1, 7	Lange Amenorrhoe phase
22	Rezidivierende Amenorrhoephasen
28	Prolaktinanstieg bei Z.n. Doxepineinnahme
4	Hormonersatztherapie bei Menometrorrhagie
55	Hormonersatztherapie bei klimakterischen Beschwerden
57	Hormonersatztherapie bei Z.n. unilateraler Ovariectomie

3 Probandinnen pausierten temporär aus persönlichen Gründen, so dass Zwischenuntersuchungen fehlen (Nummer 6, 11, 17). Bei Probandin Nummer 19 wurde die 2. Knochendichtemessung nicht durchgeführt, bei Probandin Nummer 18 fehlt das Ergebnis der ersten QCT. Eine genaue Übersicht über den gesamten Studienverlauf gibt das Consort-Diagramm (Abbildung 12). Mit Abschluss der Studie

3. Ergebnisse

im Jahr 2013 lagen von 51 Probandinnen jeweils 2 Knochendichtemessungen (zu Beginn und nach 24 Monaten) und 5 Verlaufsvorstellungen vor. Von den 4 verbliebenen Teilnehmerinnen mit wiederholter Teilnahme wurden die Werte aller Messungen und Angaben gemittelt. Anschließend wurden die Patientinnen 6 und 11 aus der Studie ausgeschlossen, da diese beiden Teilnehmerinnen keinerlei Angaben zur Ernährung gemacht hatten. Die Teilnehmerin 48 wurde ebenfalls ausgeschlossen, weil keinerlei Angaben zu Kalzium vorlagen. Von den verbleibenden 48 Verläufen waren 29 vollständig und 19 mit zwischen 2 und 37 fehlenden Werten. Die Teilnehmerin mit den 37 fehlenden Werten (P 17) wurde aus der Studie ausgeschlossen. Für die übrigen 18 Verläufe wurden Imputationen der fehlenden Werte durchgeführt. Somit basieren die finalen Analysen auf den 2-Jahresverläufen von 47 Frauen.

3. Ergebnisse

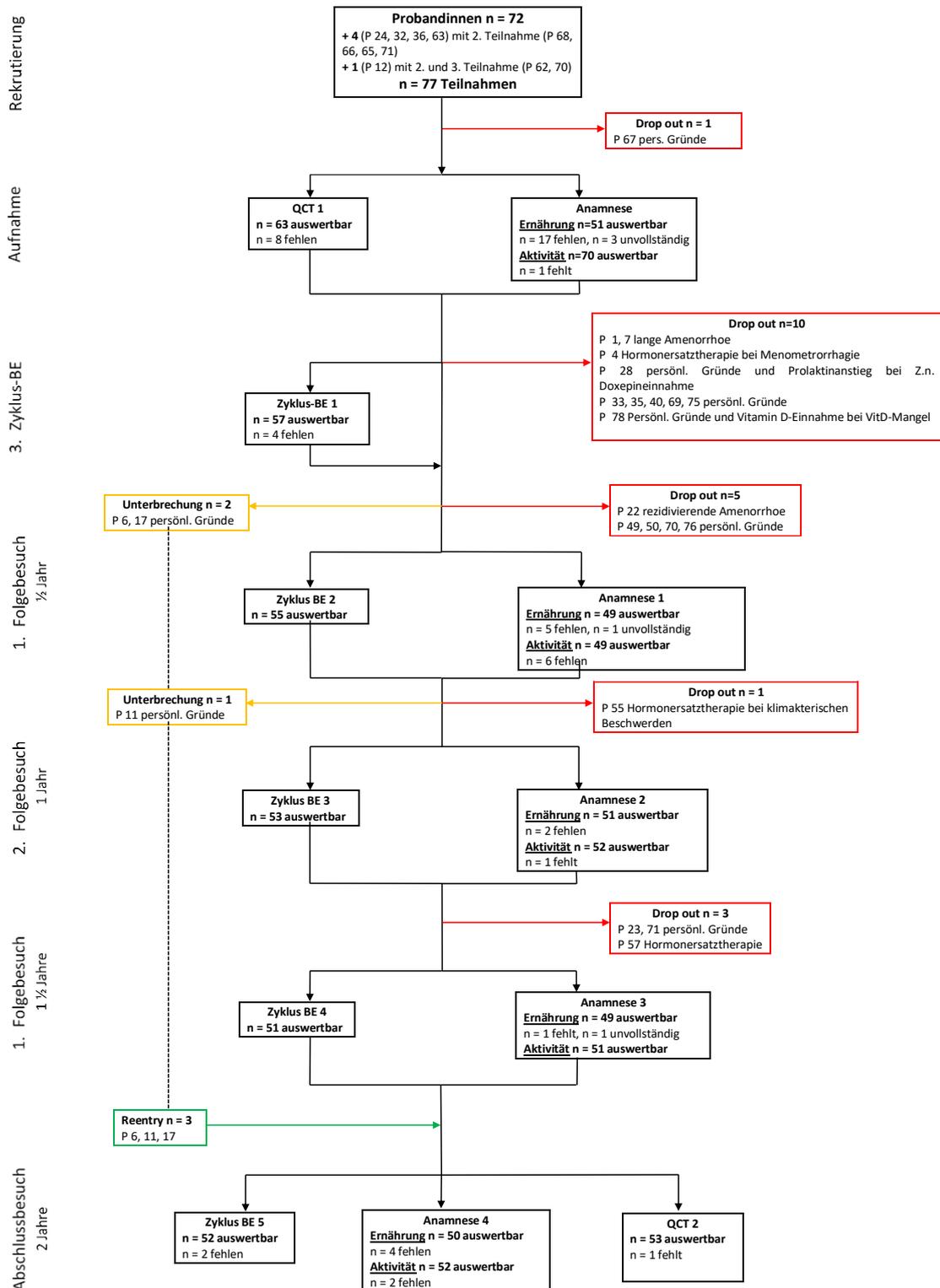


Abbildung 12: Consort-Diagramm zum Studienverlauf, Probandinnen 6, 11, 17 mit Reentry nach Pause gelangten nicht in die endgültigen Analysen bei komplett fehlenden Ernährungsanamnesen (6, 11) bzw. max. Anzahl von 37 „missing values“ (17)

3.1.1 Basischarakteristika und Lebensgewohnheiten

Die Probandinnen waren bei Einschluss zwischen 45 und 54,5 Jahre alt, das durchschnittliche Alter lag bei 48,2 ($\pm 2,4$) Jahren. Bei einer mittleren Größe von 1,65 ($\pm 7,0$) lag das Gewicht zu Beginn im Mittel bei 65,8 kg ($\pm 11,0$) und der BMI (Body Mass Index) somit bei 23,9 kg/m² ($\pm 3,5$) - bei einem Minimalwert von 18,6 kg/m² und einem Maximalwert von 33,5 kg/m². Bei 15 Teilnehmerinnen (31,9 %) lag der BMI zu Studienbeginn über dem Bereich der Normalgewichtigen (Normalgewicht BMI 18,5 - 24,9), wobei bei 3 von ihnen (6,4 % der 47 TN) bereits Adipositas Grad I (BMI 30,0 - 34,9) vorlag. Keine der Frauen war bei Einschluss untergewichtig (BMI <18,5). Somit lagen 32 Frauen im Bereich der Normalgewichtigen (68,1 %). Die Gewichtszunahme über 2 Jahre betrug durchschnittlich 0,9 kg (MW 66,7 kg $\pm 11,7$), die Veränderung des BMI 0,3 kg/m² (MW nach 2 Jahren: 24,3 kg/m² $\pm 3,8$, Range: 18,4 kg/m² - 35,1 kg/m²). Am Studienende waren 17 Frauen übergewichtig (36,2 %), 3 davon mit Adipositas Grad I, eine mit Adipositas Grad II, insgesamt eine Zunahme an Übergewicht von 4,26 %. Eine der Frauen war untergewichtig (2,1 %). 29 Frauen waren normalgewichtig (61,7 %), was einer Abnahme von 6,4 % in zwei Jahren entspricht. Das Durchschnittsgewicht mit 25 Jahren betrug 59,5 kg ($\pm 10,4$, Range 44 - 85 kg), der BMI 21,7 kg/m² $\pm 3,2$. Der BMI nahm vom 25. Lebensjahr bis zum Studieneinschluss um durchschnittlich 2,3 kg/m² zu ($\pm 3,0$, Range -4,4 - 8,), bei einer Gewichtszunahme von durchschnittlich 6,2 kg ($\pm 8,2$, Range -12 - 24 kg). Im Alter von 25 Jahren waren 7 Teilnehmerinnen übergewichtig gewesen - bei keiner lag dabei Adipositas Grad I oder II vor - und weitere 7 Teilnehmerinnen untergewichtig (entspricht je 14,9 %). So hatte sich die Zahl der übergewichtigen Frauen vom 25. Lebensjahr bis Studieneinschluss von 7 auf 15 mehr als verdoppelt.

Insgesamt gab es im Gesamtkollektiv 29 „Jemals-Raucherinnen“ (61,7 %) und 18 absolute Nichtraucherinnen (38,3 %). 8 Probandinnen rauchten zum Zeitpunkt der Studie (17,0 %), 21 waren Ex-Raucherinnen (44,7 %). Die mittlere Anzahl an packyears betrug für das Gesamtkollektiv 9,0 py ($\pm 13,2$ SD) und für das aktuelle Raucherkollektiv 18,9 py ($\pm 19,8$ SD). Zu Beginn der Studie exponierten sich 11 Probandinnen der Sonne „so wenig wie möglich“ (23,4 %), 26 „gelegentlich“ (55,3 %) und 10 Probandinnen „häufig“ (21,3 %). Am Ende waren es 5 Probandinnen (10,6 %),

3. Ergebnisse

die sich „so wenig wie möglich“ der Sonne aussetzten, 23 „gelegentlich“ (48,9 %) und 19 „häufig“ (40,4 %). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Basischarakteristika und Lebensgewohnheiten zu den Zeitpunkten 0 und 24 Monate, n=47

n = 47	MW	± SD	Median	Min	Max
Alter (Jahre)	48,2	2,4	48,0	45,0	54,0
Größe (cm)	165,6	7,0	165,0	155,0	187,0
Gewicht Anfang (kg)	65,8	11,0	64,0	47,5	88,0
Gewicht Ende (kg)	66,7	11,6	64,1	47,5	92,0
Gewicht mit 25J (kg)	59,5	10,4	59,0	44,0	85,0
BMI mit 25J (kg/m²)	21,7	3,2	20,6	16,9	29,7
BMI Anfang (kg/m²)	23,9	3,5	22,8	18,6	33,5
BMI Ende (kg/m²)	24,3	3,8	23,4	18,4	35,1
Δ BMI über 2 J (kg/m²)	0,3	0,9	0,4	-2,1	2,5
Nikotinkonsum (py)	9,0	13,2	3,0	0,0	49,5

3.1.2 Körperliche Aktivität und Ernährung

Die meisten (n=18; 38,3 %) der Probandinnen gaben „ausgewogene“ Alltagsaktivität an. Eine „überwiegend sitzende“ Alltagsaktivität war mit 31,9 % (n=15) vertreten, „überwiegend stehend/laufend“ mit 23,4 % (n=11), „körperlich stark belastend“ am wenigstens mit 6,4 % (n=3). Der Aktivitätsindex (siehe Aktivitätsindex-Fragebogen, Abb. 4) lag zu Beginn im Durchschnitt bei 12,9 (± 5,9; 0,0 - 26,0). Am Ende der Studie betrug der Aktivitätsindex-Mittelwert 12,3 (± 6,5; 0,0 - 34,5). Somit ergab sich eine durchschnittliche Differenz von - 0,6 (± 4,7). In Summe über die zwei Jahre lag der durchschnittliche Aktivitätsindex (MW der Zeitpunkte 0, 6, 12 18 und 24 Monate) bei 12,2 AI ± 5,25 SD (Range 0,4 - 25,0).

3. Ergebnisse

Tabelle 4: Aktivität zu den Zeitpunkten 0 und 24 Monate, n=47

n = 47	MW	± SD	Median	Min	Max
Aktivitätsindex Anfang	12,9	5,9	12,5	0,0	26,0
Aktivitätsindex Ende	12,3	6,5	11,0	0,0	34,5
Δ Aktivitätsindex	-0,6	4,7	-0,5	-10,5	14,5
Aktivitätsindex MW über 2J	12,2	5,3	12,5	0,4	25,0

Der Kalziumkonsum wurde aus der anamnestisch erhobenen Verzehrmenge pro Woche multipliziert mit dem durchschnittlichen Kalziumgehalt des jeweiligen Nahrungsmittels errechnet. Der Kalziumkonsum durch Milchprodukte (Käse, Quark, Joghurt, Milch) und Mineralwasser lag bei der Baseline-Untersuchung im Mittel bei 4063 mg/Woche (± 2588 ; Range 360 - 11671 mg/Woche). Nach 24 Monaten war die Kalziumaufnahme nicht signifikant gestiegen auf einen Mittelwert von 4493 mg/Woche (± 2490 ; Range 949 - 11475 mg/Woche). Betrachtet man die durchschnittlichen Verzehrmenen über 2 Jahre (5 anamnestische Erhebungen), so erhält man einen Mittelwert von 4430 mg/Woche (± 2124 ; Range 1393 – 11581 mg/Woche. Den größten Anteil an der Kalziumaufnahme hatte dabei der Käseverzehr mit MW 1761 (± 1136 SD), den zweitgrößten der Milchverzehr mit durchschnittlich 1107 (± 1242). 5 der 47 Teilnehmerinnen substituierten zusätzlich Vitamin D, jedoch unregelmäßig und über kurze Zeiträume, sodass dies in den Berechnungen nicht berücksichtigt wurde. Eine Teilnehmerin substituierte 506 mg Kalzium/Tag.

Betrachtet wurde zudem der Alkoholkonsum. Berechnet wurde dieser in g/Woche (Verzehrmenge von Wein/Sekt, Bier und Schnaps/Likör in l/Woche multipliziert mit Alkoholgehalt in g). 46 Probandinnen (97,9 %) gaben mindestens einmal im Laufe der 2 Jahre an Alkohol zu trinken. Der durchschnittliche Alkoholkonsum betrug zu Beginn 93,8 g/Woche ($\pm 108,2$), das Minimum 0 g/Woche (bei 3 Probandinnen), das Maximum 554,4 g/Woche. Am Ende lag der Mittelwert bei 75,5 g/Woche ($\pm 72,4$) mit einem Minimum von 0 g/Woche (bei 6 Probandinnen) und einem Maximum von 280,0 g/Woche. Im Durchschnitt nahmen die Probandinnen über die 2 Jahre 73,2 g Alkohol/Woche ($\pm 59,3$) zu sich. Dabei nahmen Wein- und Sektgetränke den größten

3. Ergebnisse

Anteil an Alkoholkonsum ein mit durchschnittlich 49,8 g/Woche ($\pm 48,5$), gefolgt von Bier mit 22,9 g/Woche ($\pm 49,0$). Die wöchentliche Alkoholaufnahme durch Schnaps betrug 0,5 g ($\pm 2,3$).

Der mittlere Kaffeekonsum lag über die 2 Jahre bei 2,6 l/Woche ($\pm 2,2$). Zu Beginn ergab sich ein Mittelwert von 2,9 l/Woche ($\pm 2,6$), am Ende von 2,9 l/Woche ($\pm 3,3$). Colagetränke wurden mit einem Durchschnittswert von 0,1 l/Woche ($\pm 0,6$) insgesamt kaum verzehrt, ihr Konsum nahm über die 2 Jahre von 0,1 l/Woche ($\pm 0,8$) auf 0,0 l/Woche ($\pm 0,2$) ab. So waren es nur 8 Teilnehmerinnen (17,0%), die Cola zu sich nahmen. Dies ist dargestellt in Tabelle 5. Detaillierte Ergebnisse der Ernährungsanamnese finden sich Tabelle 16 in auf Seite 87.

3. Ergebnisse

Tabelle 5: Ernährungsgewohnheiten zu den Zeitpunkten 0 und 24 Monate, Mittelwert über 2 Jahre, n=47

n = 47	MW	± SD	Median	Min	Max
Kalziumkonsum Anfang (mg/Wo)	4302	2672	3346	361	11671
Kalziumkonsum Ende (mg/Wo)	4497	2463	3842	949	11475
Kalziumkonsum MW (mg/Wo)	4444	2124	4108	1393	11581
Alkohol Anfang (g/Wo)	93,0	103,6	64,0	0,0	556
Alkohol Ende (g/Wo)	75,5	72,4	52,8	0,0	280,0
Alkohol MW (g/Wo)	79,1	65,8	63,4	0,0	268,0
Kaffee Anfang (l/Wo)	2,8	2,7	2,1	0,0	10,5
Kaffee Ende (l/Wo)	2,8	3,2	2,1	0,0	18,4
Kaffee MW (l/Wo)	2,6	2,2	2,4	0,0	7,9
Colagetränke Anfang (l/Wo)	0,1	0,8	0,0	0,0	5,3
Colagetränke Ende (l/Wo)	0,0	0,2	0,0	0,0	1,0
Colagetränke MW (l/Wo)	0,1	0,6	0,0	0,0	3,1

3.1.3 Anamnese, Zykluserfassung und Laborparameter

Vier Probandinnen (8,5 %) gaben eigene potentiell Knochen-relevante internistische Erkrankungen bzw. daraus resultierende Knochen-relevante Medikation an, die jedoch nicht den Ausschlusskriterien entsprechen (P 30: Z.n. Hyperthyreose, therapiert mit Radiojodtherapie; P 15, P 25, P 39: Asthma bronchiale mit rezidivierender Corticosteroid haltiger Lokaltherapie). Bezüglich der familiären Risikofaktoren beantworteten 14 von 47 Probandinnen die Frage nach familiärer Osteoporose bei Verwandten ersten Grades mit ja (29,8 %). Eine Probandin (2,1%) konnte zur Familienanamnese keine Angaben machen, da sie adoptiert wurde. 23

3. Ergebnisse

Teilnehmerinnen (entspricht 48,9 %) hatten bereits eine Fraktur erlitten, allesamt nach adäquatem Trauma, bei 5 Frauen (10,6 %) ereignete sich eine Fraktur in den letzten 12 Monaten vor Studieneinschluss. Nur 4 Probandinnen (8,5 %) hatten in ihrer Anamnese eine längere Immobilisation von durchschnittlich 6,5 Wochen ($\pm 4,4$ SD), die kürzeste Immobilisationszeit lag bei 2 Wochen, die längste bei 12 Wochen. 91,5 % (= 43) der Frauen gaben anamnestisch an, jemals orale Kontrazeptiva eingenommen zu haben. Davon hatten 6 Frauen orale Kontrazeptiva für >15 J (Maximaldauer), 12 Frauen für <2 Jahre (Minimaldauer) eingenommen. Die Menarche war durchschnittlich im Alter von 13,4 ($\pm 1,4$ SD) Jahren eingetreten. 38 der Frauen (80,9 %) waren jemals schwanger gewesen, der Durchschnitt lag im Gesamtkollektiv bei 1,9 Graviditäten ($\pm 1,6$ SD, Range 0-6). 30 Frauen (63,8 %) brachten ein Kind auf die Welt, der MW der Geburten betrug 1,1 ($\pm 1,0$ SD, Range 0-3).

Anamnestisch lag die Zyklusdauer (der Zyklen im vorausgegangenen Jahr) zu Beginn der Studie bei der Mehrzahl der Probandinnen (40,4 %) zwischen 25 und 32 Tagen, bei 14,9 % kam es zu Zyklusschwankungen mit einer Zykluslänge von sowohl < 25 als auch >32 Tagen. Eine der Frauen (2,1%) gab Zykluslängen von stets > 32 Tagen an (bei Ausschlusskriterium > 42 Tage). Nach 2 Jahren schwankten die Zykluslängen bei deutlich mehr Probandinnen (sowohl < 25 als auch > 32 Tage). Dieser Anteil hatte sich von 14,9 % (n=7) auf 38,3 % (n=18) mehr als verdoppelt. Auch der Anteil der langen Zyklen mit > 32 Tagen war gestiegen. Diese fanden sich nun bei 10,6 % der Frauen (zu Beginn bei 2,1 %). Keine der Probandinnen gab mehr eine Zykluslänge < 25 Tage an (bei Studienbeginn 3 Teilnehmerinnen), nur noch 8,5 % eine zwischen 25 und 32 Tagen (initial 40,4%).

Ebenso wurden Phasen der Amenorrhoe erfragt (Menstruationspausen ≥ 4 Monaten). Für das letzte Jahr vor Studienbeginn gaben 8,5 % (n = 4) der Probandinnen eine Amenorrhoe-Phase an (Range 5-9 Monate). Am Ende der Studie war der Anteil der Probandinnen mit einer Amenorrhoe doppelt so hoch 17,0 % (n=8), zudem traten längere Amenorrhoe-Phasen auf (Range 4-21 Monate).

Zur Erfassung klimakterischer Beschwerden wurde der Kupperman-Index erhoben (Beschreibung siehe Abbildung 3, Seite 17). Der Durchschnittsindex über 2 Jahre lag bei 9,1 ($\pm 5,8$). Zu Beginn betrug der Mittelwert 8,6 ($\pm 6,1$) mit einem Minimum bei 0 (bei nur 1 Teilnehmerin) und einem Maximum bei 23,0. Nach 2 Jahren war der

3. Ergebnisse

Mittelwert gestiegen auf 10,9 (\pm 8,0). Das Minimum lag wie zu Beginn bei 0 (eine Teilnehmerin), das Maximum jedoch erhöht bei 38,0.

Tabelle 6: Gynäkologische Anamnese zu den Zeitpunkten 1 und 5 (0 und 24 Monate), Mittelwert und Differenz über 2 Jahre, n=47, außer bei Amenorrhoe (definiert als \geq 4 Monate Dauer) zu den Zeitpunkten 1: n=4 und 5: n=8, Summe über 2 J n=12

n = 47 (wenn nicht anders bezeichnet)	MW	\pm SD	Median	Min	Max
Menarche (Jahre)	13,4	1,4	13,0	11,0	17,0
Gravidität	1,9	1,6	1,0	0,0	6,0
Parität	1,1	1,0	1,0	0,0	3,0
Amenorrhoe Anfang n=4 (in Monaten)	6,5	1,7	6,0	5,0	9,0
Amenorrhoe Ende n=8 (in Monaten)	7,2	5,7	5,5	4,0	21,0
Amenorrhoe Summe über 2 J n=12 (in Monaten)	12,7	9,2	9,8	4,0	35,6
Kuppermanindex Anfang	8,6	6,1	7,0	0,0	23,0
Kuppermanindex Ende	10,7	7,9	9,0	0,0	38,0
Kuppermanindex MW	9,0	5,8	7,7	1,0	25,4
Δ Kuppermanindex	2,0	6,7	2,0	-12,0	24,0

Die in der PeKnO-Studie gemessenen Knochenstoffwechsel-Marker und Hormonwerte wurden in einer zweiten Promotionsarbeit von Bernadette Schießl (geb. Platzer) ausgewertet und sind dort ausführlicher beschrieben (Schießl 2019).

Als knochenrelevante Basis-Parameter wurden bei der Baseline-Untersuchung und nach 2 Jahren Calcium, Vitamin D, Prolaktin und TSH im Serum gemessen.

Bei Aufnahme und Abschluss der Studie (Zeitpunkt 0 und 24 Monate) wurden die Parameter Calcium, Prolaktin, TSH und Vitamin D3 im Serum bestimmt. Der durchschnittliche Calcium-Wert war sowohl zu Beginn bei n = 47 Probandinnen als

3. Ergebnisse

auch am Ende bei n = 40 (MW Ca Anfang: 2,4 mmol/l \pm 0,1; MW Ca Ende: 2,3 mmol/l \pm 0,1) normwertig. Ebenso verhielt es sich mit den Prolaktinwerten (MW Anfang n = 47: 14,6 ng/ml \pm 8,4; MW Ende n = 40: 15,0 ng/ml \pm 11,7). Auch der durchschnittliche TSH-Wert lag an beiden Mess-Zeitpunkten im Normbereich mit einem Baseline-MW von 1,4 μ U/ml \pm 0,6 (bei n = 47) und einem End-MW von 1,8 μ U/ml \pm 0,9 (bei n = 43). Mit den Vitamin D3-Werten lag die Mehrzahl des Gesamtkollektivs sowohl zu Beginn als auch am Ende unter dem 2011 neu festgelegten Normbereich von 30-100 ng/ml. Der Mittelwert betrug anfangs 19,6 ng/ml (\pm 8,1; Range: 6,0 - 51,0 ng/ml), am Ende 19,5 ng/ml (\pm 6,4; Range 6,0 – 38,0 ng/ml). Zu Beginn lagen 45 Teilnehmerinnen von 47 (95,7 %), am Ende 38 von 40 Probandinnen (95,06 %) unterhalb des Normalbereichs für Vitamin D, nur jeweils zwei Probandinnen hatten normale Vitamin D-Werte.

Tabelle 7: Basis-Labor Gesamtkollektiv zu den Zeitpunkten 0 und 24 Monate, n=47 am Anfang, n= jeweilige vorhandene Anzahl am Ende

jeweils vorhandene n	MW	\pm SD	Median	Min	Max
Calcium Anfang (mmol/l) n=47	2,4	0,1	2,4	2,2	2,6
Calcium Ende (mmol/l) n=40	2,3	0,1	2,3	2,2	2,5
Prolaktin Anfang (ng/ml) n=47	14,6	8,4	12,9	4,3	57,2
Prolaktin Ende (ng/ml) n=40	15,0	11,7	11,1	5,7	79,0
TSH Anfang (μU/ml) n=47	1,4	0,6	1,4	0,0	2,8
TSH Ende (μU/ml) n=43	1,8	0,9	1,6	0,5	4,2
Vitamin D3 Anfang (ng/ml) n=47	19,6	8,1	18,0	6,0	51,0
Vitamin D3 Ende (ng/ml) n=40	19,5	6,4	19,5	6,0	38,0

3.1.4 Knochendichte mittels QCT

Von 47 Probandinnen lagen Knochendichtemessungen mittels QCT sowohl zu Baseline als auch nach zwei Jahren vor. Gemäß der nach Felsenberg et al empfohlenen Einteilung der QCT-Messung in normale Knochendichte (>120 mg Ca-HA/ml), Osteopenie (80 - 120 mg Ca-HA/ml) und Osteoporose (<80 mg Calcium-HA/ml) hatten 38 Teilnehmerinnen (80,9 %) zu Beginn der Studie eine normale Knochendichte (Felsenberg and Godwin 1999). Bei 9 Frauen lag eine Osteopenie vor (19,2 %), bei keiner der Frauen eine Osteoporose. Die durchschnittliche trabekuläre Ausgangs-Knochendichte betrug 140,4 mg Ca-HA/ml (\pm 25,5). Der Minimalwert lag bei 91,2 mg Ca-HA/ml, der Maximalwert bei 207,0 mg Ca-HA/ml. Zwei Jahre später lag der Mittelwert noch immer im Normbereich, war jedoch auf 134,2 mg Ca-HA/ml (\pm 24,6, Range 81,4 - 194,0 mg Ca-HA/ml) gesunken. Die Knochendichte des Gesamtkollektivs hatte sich somit im Mittel um - 6,3 mg Ca-HA/ml in 2 Jahren (\pm 7,9, Range -23,4 - 13,0 Ca-HA/ml) vermindert. Dies entspricht einem jährlichen Verlust von - 3,2 mg Ca-HA/ml (\pm 3,9) oder prozentual - 2,2 % (\pm 2,9) bzw. - 4,4 % (\pm 5,8 SD) innerhalb von 24 Monaten (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Knochendichte zu den Zeitpunkten 0 und 24 Monate, Differenz über 2 Jahre und 1 Jahr im Gesamtkollektiv, n=47

n = 47	MW	\pm SD	Median	Min	Max
BMD Anfang (mgCa-HA/ml)	140,4	25,5	139,0	91,2	207,0
BMD Ende (mgCa-HA/ml)	134,2	24,6	134,0	81,4	194,0
Δ BMD in 2 J (mgCa-HA/ml)	-6,4	7,9	-7,2	-23,4	13,0
Δ BMD in 2 J (%)	-4,4	5,8	-5,0	-17,3	9,2
Δ BMD in 1 J (%)	-2,2	2,9	-2,5	-8,6	4,6

Nach der Einteilung von Felsenberg et al war bei Studienende der Anteil an Frauen mit Osteopenie auf 14 (29,8 %) gestiegen, der Anteil mit normaler Knochendichte

demnach gesunken auf 33 Frauen (70,2 %). Osteoporose lag auch nach den zwei Jahren bei keiner der Teilnehmerinnen vor.

3.2 Vergleich nach Knochendichteveränderungen über 2 Jahre

Die durchschnittliche trabekuläre Knochendichte lag für das Gesamtkollektiv sowohl bei Baseline (A) als auch nach 2 Jahren (E) oberhalb der Schwelle von 80 mg CaHA/ml nach Felsenberg (A: $140,4 \pm 25,5$ mg Ca-HA/ml, Range 91,2 – 207,0 mg Ca-HA/ml; E: $134,2 \pm 24,6$ mg Ca-HA/ml, Range 81,4 - 194,0 mg Ca-HA/ml), war insgesamt jedoch gesunken. Es fand somit ein durchschnittlicher jährlicher Verlust um - 3,2 mg Ca-HA/ml ($\pm 3,9$) oder prozentual - 2,2 % ($\pm 2,9$) statt. Um Einflussfaktoren auf verstärkten Knochendichteverlust analysieren zu können, wurden je nach Ausmaß der Knochendichte-Veränderung drei Gruppen gebildet.

Probandinnen, deren trabekuläre Knochendichte gleichblieb oder zunahm (Δ BMD in Prozent: ≥ 0 %/Jahr), bildeten **BMD-Gruppe 1** (n = 9). Die Teilnehmerinnen mit Knochendichteverlust wurden auf die Gruppen 2 und 3 verteilt. In **BMD-Gruppe 2** (n = 19) wurden „slow bone loser“ mit einem Knochendichteverlust zwischen 0 und 3 %/Jahr eingeschlossen und in **BMD-Gruppe 3** (n = 19) „fast bone loser“ mit dem größten Verlust von > 3 %/Jahr. Die Verteilung wird in Tabelle 9 veranschaulicht.

Tabelle 9: Verteilung des Gesamtkollektivs auf die BMD-Gruppen 1-3

	Anzahl n	Prozent %
BMD-Gruppe 1 „no bone loser“	9	19,15
BMD-Gruppe 2 „slow bone loser“	19	40,43
BMD-Gruppe 3 „fast bone loser“	19	40,43
Gesamt	n = 47	100,00 %

3.2.1 Knochendichtebefunde in den BMD-Gruppen

BMD-Gruppe 1 ohne Knochendichteverlust hatte zu Beginn der Studie die niedrigste durchschnittliche trabekuläre Knochendichte (MW 131,3 mg Ca-HA/ml \pm 29,8 SD, Range 97,6 – 181,0). In der BMD-Gruppe 2 mit mäßigem Knochendichteverlust betrug der Mittelwert 141,5 mg Ca-HA/ml (\pm 21,6 SD, Range 91,2 - 172,2), die Gruppe 3 der "fast loser" hatte mit 143,7 mg Ca-HA/ml (\pm 27,3 SD, Range 97,6 – 207,0) den höchsten Ausgangswert. Nach 2 Jahren lag der MW der BMD-Gruppe 1 um 4,6 mg höher, bei 135,9 mg Ca-HA/ml (\pm 30,4 SD, Range 106,6 - 194,0). Die BMD-Gruppe 2 hatte um 4,4 mg verloren und lag bei 137,2 mg Ca-HA/ml (\pm 20,3 SD, Range 86,1 – 165,0) und die BMD-Gruppe 3 lag bei 130,3 mg Ca-HA/ml (\pm 26,3 SD, Range 81,4 - 185,1). Die Unterschiede der Knochendichteveränderung sind in Abbildung 13 dargestellt. Prozentual betrug die Veränderung in BMD-Gruppe 1 (+)1,9 %/Jahr (\pm 1,9 SD), in BMD-Gruppe 2 -1,5 %/Jahr (\pm 0,9 SD) und in BMD-Gruppe 3 -4,7%/Jahr (\pm 1,9 SD).

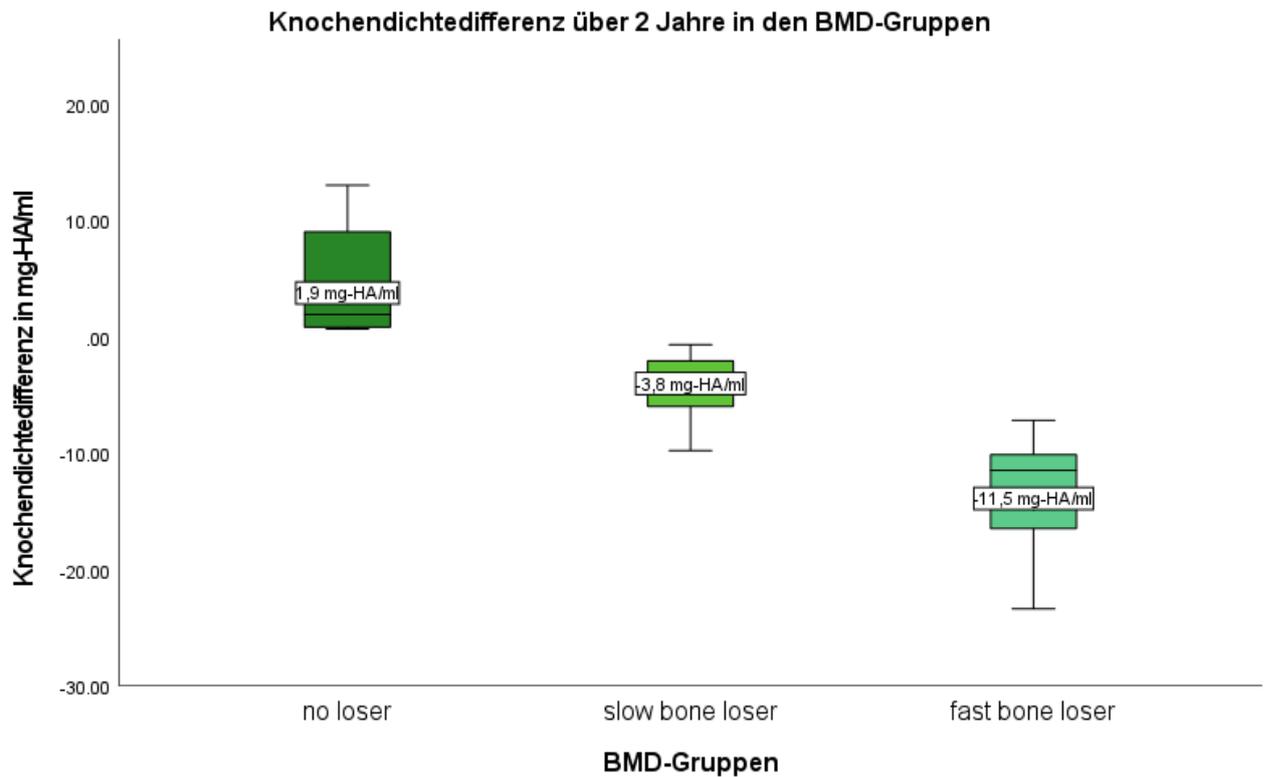


Abbildung 13: Knochendichteverlust in mg-HA/ml über 2 Jahre in den unterschiedlichen BMD-Gruppen: „no bone loser“ (kein BMD-Verlust, n=9), „slow bone loser“ (BMD-Verlust $-3 < 0\%/Jahr$, n=19) und „fast bone loser“ (BMD-Verlust $< -3\%/Jahr$, n=19)

3.2.2 Unterschiede in Basischarakteristika und Lebensgewohnheiten nach BMD-Verlauf

Die Teilnehmerinnen ohne Knochendichteverlust waren mit durchschnittlich 47,1 Jahren ($\pm 1,6$ SD) bei Studieneinschluss nicht signifikant jünger als BMD-Gruppe 2 (MW 48,5 Jahre $\pm 2,8$ SD) und um 1,3 Jahre jünger als BMD-Gruppe 3 (48,4 Jahre $\pm 2,2$ SD). In Gruppe 3 befanden sich die kleinsten Frauen mit einer durchschnittlichen Größe von $1,6\text{ m} \pm 0,1$, in BMD-Gruppe 1 die größten mit $1,7\text{ m} \pm 0,1$ (BMD-Gruppe 2: $1,7\text{ m} \pm 0,1$). BMD-Gruppe 3 hatte das geringste Gewicht mit 25 J (BMD-Gruppe 3: MW $56,2\text{ kg} \pm 9,8$ SD). Im Vergleich dazu lag bei BMD-Gruppe 1 das mittlere Gewicht mit 25 J bei $63,9\text{ kg} \pm 14,8$ SD und in BMD-Gruppe 2 bei $60,9\text{ kg} \pm 7,8$ SD. BMD-Gruppe 3 unterschied sich dabei nicht signifikant von BMD-Gruppe 1 und 2 ($p > 0,05$). Der BMI mit 25 Jahren war ebenfalls am niedrigsten in BMD-Gruppe 3 (MW $20,8\text{ kg/m}^2 \pm 3,1$ SD), in BMD-Gruppe 1 und 2 vergleichbar (BMD-Gruppe 1: MW $22,2\text{ kg/m}^2 \pm$

3. Ergebnisse

3,9 SD, BMD-Gruppe 2: MW 22,2 kg/m² ± 2,9 SD; p > 0,05). Auch zu Beginn und am Ende der Studie hatten die Frauen der BMD-Gruppe 3 das durchschnittlich niedrigste Gewicht mit 63,8 kg ± 10,1 bzw. 64,7 kg ± 9,9. Im Vergleich dazu war das Baseline-Gewicht in Gruppe 1 im Mittel 66,7 kg ± 13,8 und am Ende 66,2 kg ± 12,8, in Gruppe 2 waren es 67,3 kg ± 10,9 und 69,1 ± 13,1. Der niedrigste Durchschnitts-BMI lag jedoch zu Studienbeginn und -ende in BMD-Gruppe 1 mit vergleichbaren Werten in Gruppe 3, der höchste BMI fand sich in Gruppe 2 (BMD-Gruppe 1: 23,2 kg/m² ± 3,3 SD, 23,0 kg/m² ± 2,8 SD, BMD-Gruppe 2: 24,5 kg/m² ± 3,8 SD, 25,2 kg/m² ± 4,7 SD, BMD-Gruppe 3: 23,7 kg/m² ± 3,3 SD, 24,1 kg/m² ± 3,3; p > 0,05). Dies ist auf die unterschiedlichen Körpergrößen in Gruppe 1 und 3 zurückzuführen. Die größte Gewichts- und damit auch BMI-Zunahme im Zeitraum 25. Lebensjahr bis Studienbeginn hatte Gruppe 3 mit 7,6 kg ± 9,0 bzw. 2,8 kg/m² ± 3,4 bei jedoch niedrigstem Ausgangsgewicht. Die Teilnehmerinnen der Gruppe 1 nahmen in diesem Zeitraum am wenigsten zu (2,9 kg ± 6,9 SD, 1,0 kg/m² ± 2,3), Gruppe 2 befand sich dazwischen (6,5 kg ± 7,7 SD, 2,3 kg/m² ± 2,8 SD). Im zweijährigen Beobachtungszeitraum der Studie kam es bei den „no losers“ zu einer Gewichts- und BMI-Abnahme von -0,5 kg ± 2,6 bzw. -0,2 kg/m² ± 0,9. Sowohl die „slow loser“ als auch „fast loser“ verzeichneten eine Gewichts- und BMI-Zunahme (Gruppe 2: 1,6 kg ± 3,0 SD, 0,6 kg/m² ± 1,1 SD, Gruppe 3: 0,9 kg ± 1,7 SD, 0,4 kg/m² ± 0,6 SD). Sowohl zu Studienbeginn als auch -ende fand sich der größte Anteil an übergewichtigen Frauen in BMD-Gruppe 2 mit 36,8 % (n=7) und 3 mit 31,6 % (n=6) zu Beginn und 42,1 % (Gruppe 2; n=8) bzw. 36,8 % (Gruppe 3; n=7) am Ende. Bei den „no losers“ waren nur zwei Frauen übergewichtig (22,2 % in BMD-Gruppe 1).

Die meisten Raucherinnen fanden sich in Gruppe 3 mit 5 aktuellen Raucherinnen (26,3 %) und 9 Ex-Raucherinnen (47,4 %). In Gruppe 1 gab es eine Raucherin zu Studienbeginn (11,1 %) und 3 ehemalige Raucherinnen (33,3 %), in Gruppe 2 waren es zwei aktuelle (10,5 %) und 9 ehemalige Raucherinnen (47,4 %). Somit hatte BMD-Gruppe 3 mit im Mittel 10,5 py (± 13,1 SD) den höchsten Gesamt-Nikotinkonsum, BMD-Gruppe 2 den niedrigsten (BMD-Gruppe 1: MW 9,4 py ± 16,8 SD, BMD-Gruppe 2: MW 7,4 py ± 12,0 SD; p > 0,05).

In BMD-Gruppe 1 fand sich nur bei einer Teilnehmerin (11,1 %) eine positive Familienanamnese bzgl. Osteoporose, in BMD-Gruppe 2 waren es 6 (31,6 %) und in

3. Ergebnisse

Gruppe 3 hatten 7 Teilnehmerinnen (36,8 %) Verwandte mit Osteoporose. In BMD-Gruppe 1 fanden sich mit 66,7 % (n=6) die meisten Frauen mit einer Fraktur in der Anamnese, in BMD-Gruppe 2 waren es 57,9 % (n=11) - davon 5 Frauen in den 12 Monaten vor Studieneinschluss -, in Gruppe 3 die wenigsten mit 31,6 % (n=6). In BMD-Gruppe 1 befand sich eine Teilnehmerin (11,1 %) mit 12 Wochen Immobilität in der Vorgeschichte, was zu einer durchschnittlichen Immobilität von 1,3 Wochen \pm 4,0 SD führt. In BMD-Gruppe 2 waren es 2 Teilnehmerinnen (10,5 %) mit je 8 bzw. 4 Wochen Immobilität und damit einer Durchschnitts-Immobilität von 0,6 Wochen \pm 2,0 SD. In BMD-Gruppe 3 war es eine Frau (5,3 %) mit 2 Wochen Immobilität, der Mittelwert für die Gruppe lag damit bei 0,1 Wochen \pm 0,5 SD ($p > 0,05$).

In BMD-Gruppe 3 war der Anteil der Frauen mit Sonnenexposition (gelegentlich oder häufig) mit 89,5 % zu Beginn bzw. 100,00% nach 2 Jahren am größten. Im Vergleich dazu betrug der Anteil in Gruppe 2 anfänglich 73,7 % und in Gruppe 1 55,6 %, am Ende 79,0 % in Gruppe 2 bzw. 88,9 % in Gruppe 1. In BMD-Gruppe 1 nahm die Anzahl der Frauen, die sich gelegentlich oder häufig der Sonne aussetzten zu. So waren es zu Beginn 4 (44,4 %) Frauen ohne, 4 (44,4 %) mit gelegentlicher und eine (11,1 %) mit häufiger Sonnenexposition, am Ende waren es eine (11,1 %) ohne, 4 (44,4 %) mit gelegentlicher und weitere 4 (44,4 %) mit häufiger Exposition. Bei BMD-Gruppe 2 nahm v.a. die Zahl der häufig Exponierten zu, diese stieg von 3 (15,8 %) auf 7 (36,8 %), die der nicht Exponierten von 5 (26,3 %) auf 4 (21,1 %), der häufig Exponierten von 11 (57,9 %) auf 8 (42,1 %). Die Frauen der BMD-Gruppe 3 hatten zu Beginn und am Ende je 11 (57,9 %) mit gelegentlicher Sonnenexposition, zwei (10,5 %) bzw. später keine mehr ohne und 6 (31,6 %) bzw. 8 (42,1 %) mit häufiger Sonnenexposition.

3. Ergebnisse

Tabelle 10: Basischarakteristika im Gesamtkollektiv (n=47) und in den BMD-Gruppen „no bone loser“ (n=9), „slow bone loser“ (n=19) und „fast bone loser“ (n=19)

	Gesamt n=47	No bone loser n=9	Slow bone loser n=19	Fast bone loser n=19
Alter (Jahre)	48,2 ±2,4	47,1 ±1,6	48,5 ±2,8	48,4 ±2,2
Größe (m)	1,7 ±0,1	1,7 ±0,1	1,7 ±0,1	1,6 ±0,1
Gewicht Anfang (kg)	65,8 ±11,0	66,7 ±13,8	67,3 ±10,9	63,8 ±10,1
Gewicht Ende (kg)	66,7 ±11,6	66,2 ±12,8	68,8 ±12,7	64,7 ±9,9
Gewicht mit 25 J (kg)	59,5 ±10,4	63,9 ±9,8	60,9 ±7,8	56,2 ±9,8
BMI Anfang (kg/m²)	21,7 ±3,2	23,2 ±3,3	24,5 ±3,8	23,7 ±3,3
BMI Ende (kg/m²)	23,9 ±3,5	23,0 ±2,8	25,1 ±4,6	24,1 ±3,3
BMI mit 25 J (kg/m²)	24,3 ±3,8	22,2 ±3,9	22,2 ±2,9	20,8 ±3,1
Nikotinkonsum (py)	9,0 ±13,2	9,4 ±16,8	7,4 ±12,0	10,5 ±13,1
Immobilität (Wo)	0,6 ±2,2	1,3 ±4,0	0,6 ±2,0	0,1 ±0,5

3.2.3 Unterschiede in Ernährung und Aktivität nach BMD-Verlauf

Gruppe 1 und 2 (no und slow loser) wiesen eine ähnliche Ernährungsanamnese auf, Gruppe 3 (fast loser) hebt sich davon (nicht signifikant) ab. Der Kaffeekonsum war mit durchschnittlich 2,8 l/Woche ($\pm 2,3$ SD) über den Zeitraum von 2 Jahren in BMD-Gruppe 3 am größten, jedoch verzeichnete diese Gruppe eine Abnahme des Kaffeekonsums von $-0,2 \pm 1,5$ l/Woche über die zwei Jahre. In BMD-Gruppe 1 lag der MW bei 2,3 l/Woche ($\pm 2,0$ SD), in BMD-Gruppe 2 bei 2,6 l/Woche ($\pm 2,3$ SD), in Gruppe 1 nahm der Kaffeekonsum im Laufe der zwei Jahre zu ($+0,6 \pm 4,6$ l/Wo). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$). Der Durchschnittskonsum von Cola-Getränken war in BMD-Gruppe 1 am größten mit einem Anteil an

3. Ergebnisse

„Colatrinkerinnen“ von 22,2 % (Gruppe 1: 0,4 l/Wo \pm 1,1, Gruppe 2: 0,1 l/Wo \pm 0,2 bei 15,8 %, Gruppe 3: 0,1 l/Wo \pm 0,5 bei 15,8 %).

Die durchschnittliche Kalziumaufnahme mit Nahrungsmitteln war in Gruppe 3 am niedrigsten, sowohl im Schnitt über zwei Jahre als auch zu jedem halbjährlichen Erhebungszeitpunkt. BMD-Gruppe 1 nahm im 2-Jahres-Durchschnitt am meisten Kalzium zu sich. Innerhalb der 2 Jahre lag diese in BMD-Gruppe 1 bei 4941 mg/Woche (\pm 2111 SD), in BMD-Gruppe 3 bei nur 3855 mg/Woche (\pm 1901 SD). Gruppe 2 lag mit 4799 mg/Woche (\pm 2305 SD) dazwischen. Sie unterschieden sich nicht signifikant ($p > 0,05$). Die meiste Kalzium-Aufnahme erfolgte dabei über Käse, gefolgt von Milch.

Gruppe 3 nahm über die zwei Beobachtungsjahre am wenigsten Alkohol zu sich, Gruppe 1 am meisten (BMD-Gruppe 1: MW 107,2 g/Woche \pm 75,3 SD, BMD-Gruppe 2: MW 87,8 g/Woche \pm 70,7 SD, BMD-Gruppe 3: MW 57,1 g/Woche \pm 50,5 SD). Dieser Unterschied war mit $p=0,047$ grenzwertig signifikant. Dabei war der Alkoholkonsum in BMD-Gruppe 3 sowohl zu Beginn als auch am Ende der zwei Jahre am niedrigsten (MW-A 59,3 g/Woche \pm 51,6, MW-4 54,4 g/Woche \pm 52,7).

Bezüglich der Alltagsaktivität gaben in der Gruppe der „no loser“ 3 Frauen (33,3 %) eine überwiegend sitzende, 0 Frauen eine überwiegend stehend/laufende, 4 (44,4 %) eine ausgewogene und 2 (22,2 %) eine körperlich stark belastende Tätigkeit an. Unter den „slow bone loser“ waren es 4 (21,1 %) mit sitzender, 7 (36,8 %) mit stehend/laufender, 8 (42,1 %) mit ausgewogener und 0 mit körperlich stark belastender. Unter den „fast bone loser“ hatten die überwiegend sitzenden Frauen den größten Anteil mit 8 (42,1 %), bei 4 (21,1 %) gestaltete sich der Alltag überwiegend stehend/laufend, bei 6 (31,6 %) war er ausgewogen und bei 1 (5,3 %) körperlich stark belastend. Der mittlere Aktivitätsindex war über den gesamten Studienzeitraum (MW aus Zeitpunkten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate) in den drei Gruppen vergleichbar mit etwas geringerem Wert in Gruppe 1. In BMD-Gruppe 1 lag der MW bei 11,1 AI (\pm 3,6 SD), in BMD-Gruppe 2 bei 12,5 AI (\pm 4,6 SD) und in BMD-Gruppe 3 bei 12,5 (\pm 6,5 SD). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$). Dabei nahm der Durchschnitts-AI in BMD-Gruppe 1 von 10,8 auf 95 um -1,47 ab, in BMD-Gruppe 2 um -0,9 von 13,5 auf 12,6. In BMD-Gruppe 3 war er über die zwei Jahre zunehmend von 13,3 auf 13,5 um 0,2.

3. Ergebnisse

Tabelle 11: Aktivitätsindex und Ernährungsgewohnheiten in den BMD-Gruppen "no bone loser" (n=9), "slow bone loser" (n=19) und „fast bone loser" (n=19), Gesamtkollektiv n=47

	Gesamt n=47	No bone loser n=9	Slow bone loser n=19	Fast bone loser n=19
Aktivitätsindex Anfang	12,9 ±5,9	10,8 ±5,2	13,5 ±5,7	13,3 ±6,4
Aktivitätsindex Ende	12,3 ±6,5	9,4 ±2,0	12,6 ±5,0	13,5 ±8,6
Δ Aktivitätsindex	-0,6 ±4,7	-1,5 ±4,5	-0,9 ±3,7	0,2 ±5,7
Aktivitätsindex MW über 2J	12,2 ±5,3	11,1 ±3,6	12,5 ±4,6	12,5 ±6,5
Kalziumkonsum Anfang (mg/Wo)	4302 ±2672	4818 ±2732	4721 ±2644	3638 ±2676
Kalziumkonsum Ende (mg/Wo)	4497 ±2463	4995 ±2138	4739 ±2380	4018 ±2717
Kalziumkonsum MW (mg/Wo)	4444 ±2124	4941 ±2111	4799 ±2305	3855 ±1901
Alkohol Anfang (g/Wo)	93,0 ±103,6	112,3 ±68,2	117,5 ±143,8	59,3 ±51,6
Alkohol Ende (g/Wo)	75,5 ±72,4	101,5 ±62,6	84,3 ±89,4	54,4 ±52,7
Alkohol MW (g/Wo)	79,1 ±65,8	107,2 ±75,3	87,8 ±70,7	57,1 ±50,5
Kaffee Anfang (l/Wo)	2,8 ±2,7	2,8 ±2,6	2,7 ±2,5	3,0 ±3,0
Kaffee Ende (l/Wo)	2,8 ±3,2	3,4 ±5,7	2,5 ±2,2	2,8 ±2,7
Kaffee MW (l/Wo)	2,6 ±2,2	2,3 ±2,0	2,6 ±2,3	2,8 ±2,3
Colagetränke Anfang (l/Wo)	0,1 ±0,8	0,6 ±1,8	0,1 ±0,2	0,0 ±0,0
Colagetränke Ende (l/Wo)	0,0 ±0,2	0,0 ±0,0	0,1 ±0,3	0,0 ±0,0
Colagetränke MW (l/Wo)	0,1 ±0,6	0,4 ±1,1	0,1 ±0,2	0,1 ±0,5

3.2.4 Unterschiede in Gynäkologischer Anamnese, Zykluserfassung und Laborbefunden nach BMD-Verlauf

Bei BMD-Gruppe 3, den „fast loser“, trat die Menarche mit 13,5 Jahren (MW, ± 1,7) am spätesten ein, am frühesten in BMD-Gruppe 1 mit 12,9 J (± 1,5 SD). In BMD-Gruppe 2 lag diese bei 13,4 J (± 1,0 SD; p > 0,05). Sowohl die Graviditäts- als auch die Paritäts-Unterschiede zwischen „no“ und „fast bone loser“ waren signifikant. BMD-Gruppe 3

3. Ergebnisse

hatte signifikant mehr Schwangerschaften und Geburten als BMD-Gruppe 1, BMD-Gruppe 2 lag dazwischen (Gravidität: BMD-Gruppe 1 MW $0,9 \pm 0,6$ SD, BMD-Gruppe 2 MW $1,7 \pm 1,6$ SD, BMD-Gruppe 3 MW $2,4 \pm 1,7$ SD, $p = 0,002$ zw. BMD 1 u. 3; Parität: BMD-Gruppe 1 MW $0,4 \pm 0,5$ SD, BMD-Gruppe 2 MW $1,0 \pm 0,9$ SD, BMD-Gruppe 3 MW $1,4 \pm 1,1$ SD, $p = 0,004$ zw. BMD 1 u. 3). Auch in der Summe der Amenorrhoe-Phasen lag der Mittelwert bei BMD-Gruppe 3 ($6,5$ Monate $\pm 9,7$ SD) mit $p = 0,012$ signifikant höher als bei BMD-Gruppe 1, die keine Amenorrhoe-Phasen aufwies. Der Kuppermanindex zur Erfassung der klimakterischen Beschwerden war in der Gruppe der „no loser“ über die zwei Jahre mit $8,2$ ($\pm 4,8$ SD) am niedrigsten (BMD-Gruppe 2: MW $9,1 \pm 6,4$ SD, BMD-Gruppe 3: MW $9,3 \pm 5,8$ SD; $p > 0,05$). Jedoch war in Gruppe 1 auch die größte Zunahme an Beschwerden von Beginn bis Ende der Studie zu beobachten (1: um $3,7 \pm 8,6$, 2: um $1,5 \pm 3,7$, 3: um $1,6 \pm 8,1$ Kupperman-Index-Punkte). In BMD-Gruppe 1 wurden mittels Monitor insgesamt 245 auswertbare Zyklen registriert. Davon waren 160 Zyklen laut Monitoranzeige ovulatorisch (65,3 %). In BMD-Gruppe 2 war der Anteil ovulatorischer Zyklen mit 53,7 % etwas geringer (232 ovulatorische Zyklen von 406 auswertbaren Zyklen). In BMD-Gruppe 3 lag der Anteil der ovulatorischen Zyklen mit 162 von 320 auswertbaren Zyklen nochmal geringer (50,6 %). Die Zykluslängen-Mittelwerte der BE-Zyklen (durchschnittliche BE-Zykluslänge über 2 Jahre an den Messzeitpunkten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate) unterschieden sich signifikant zwischen BMD-Gruppe 1 und BMD-Gruppe 3. Der Mittelwert über 2 Jahre lag in BMD-Gruppe 1 bei $29,1$ d ($\pm 3,4$ SD) und in BMD-Gruppe 3 bei $72,0$ d ($\pm 86,7$ SD; $p = 0,045$). Bei Betrachtung des Zykluslängen-Verlaufs an den 5 Messzeitpunkten konnten Unterschiede in den Gruppen festgestellt werden. Im Verlauf lagen die MW der Zykluslänge in BMD-Gruppe 1 an den Messpunkten 1-4 weitgehend konstant zwischen 26 und 29 d und waren am Ende auf 32 d gestiegen (BE 1: 26,4 d, BE 2: 29,8 d, BE 3: 28,6 d, BE 4: 28,6 d, BE 5: 32,4 d). In BMD-Gruppe 2 war ein deutlicherer Anstieg im Verlauf von anfangs 34 d auf am Ende 82 d (BE 1: 33,8 d, BE 2: 29,2 d, BE 3: 51,0 d, BE 4: 46,7 d, BE 5: 82,1 d). In BMD-Gruppe 3 konnte ein nahezu linearer noch steilerer Anstieg der Zykluslänge beobachtet werden (BE 1: 26,1 d, BE 2: 43,2 d, BE 3: 99,6 d, BE 4: 107,3 d, BE 5: 100,8 d). Im Gesamtkollektiv betrug die durchschnittliche Zykluslänge zu Beginn 29,0 Tage ($\pm 9,55$, $n = 45$) und stieg zum Ende auf durchschnittlich 77,14 Tage ($\pm 95,20$, $n = 35$) mit einer steigenden Anzahl (gemäß Monitoranzeige und Progesteronwert) anovulatorischer Zyklen von 25,6 % auf 59,5 % (Einteilung in an- und ovulatorisch siehe Tabelle 1).

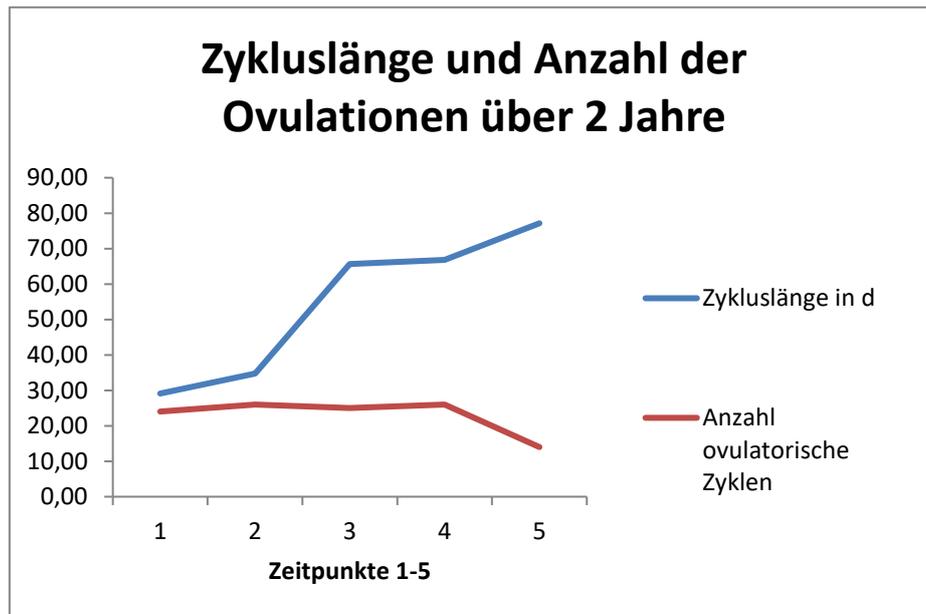


Abbildung 15: Zykluslänge und Anzahl der Ovulationen zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate (BE 1-5) im Gesamtkollektiv, n=47

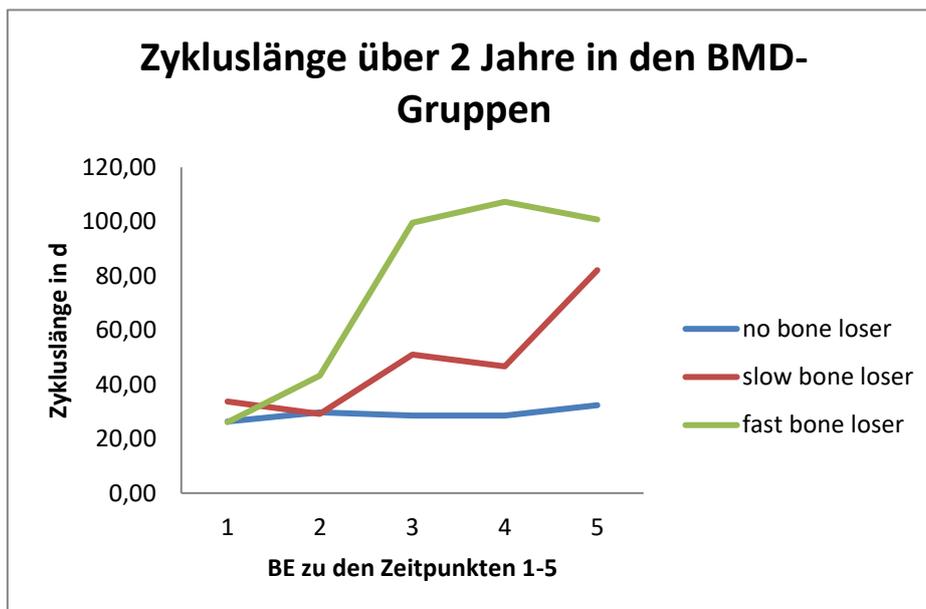


Abbildung 14: Verlauf der durchschnittlichen Zykluslänge (in Tagen d) eines BE-Zyklus in den BMD-Gruppen „no bone loser“ (n=9), „slow bone loser“ (n=19) und „fast bone loser“ (n=19)

Zu Studienbeginn lagen für alle Teilnehmerinnen Ergebnisse für Prolaktin, Vitamin D, Calcium und TSH vor. Die fehlenden Werte dieser Laborparameter zu Studienende verteilen sich wie folgt auf die BMD-Gruppen: Prolaktin 1: 1 (11,11%), 2: 3 (15,79%), 3: 3 (15,79%), Vitamin D 1: 1 (11,11%), 2: 4 (21,05%), 3: 2 (10,53%), Calcium 1: 1 (11,11%), 2: 3 (15,79%), 3: 3 (15,79%), TSH 1: 1 (11,11%), 2: 1 (5,26%), 3: 2 (10,53%). Prolaktin war in allen drei Gruppen zu Beginn und am Ende normwertig (Gruppe 1:

BE1 10,58 ng/ml \pm 3,17, BE5 16,38 ng/ml \pm 6,59, Gruppe 2: 16,76 ng/ml \pm 11,71, 10,74 ng/ml \pm 4,19, Gruppe 3: 14,24 ng/ml \pm 5,19, 18,59 ng/ml \pm 16,86). Die 2-Jahres-Mittelwerte für Vitamin D waren in allen Gruppen bei BE1 und BE5 unterhalb der Norm mit in Gruppe 1 22,56 ng/ml \pm 13,40 bzw. 20,38 ng/ml \pm 7,80, in Gruppe 2 17,37 ng/ml \pm 6,27, 19,13 ng/ml \pm 5,46 und in Gruppe 3 ng/ml 20,42 \pm 6,12 bzw. 19,46 ng/ml \pm 6,75. Die Frauen der „slow bone loser“ hatten insgesamt die niedrigsten Werte. Die Calcium- und TSH-Werte waren in allen Gruppen normwertig und vergleichbar.

3.3 Vergleich nach Aktivitätsindex über 2 Jahre

Um die Aktivitätsgewohnheiten und deren Auswirkungen auf die Knochendichte genauer betrachten zu können, erfolgte ein Vergleich der Teilnehmerinnen anhand des durchschnittlichen 2-Jahres-Aktivitätsindex (Median 12,45) in Quartilen. Die unterste Quartile beinhaltet die Frauen (n=12) mit einem Aktivitätsindex $<$ 9,14, die oberste (n=12) die mit einem Aktivitätsindex $>$ 14,85.

3.3.1 Unterschiede in Basischarakteristika, Lebensgewohnheiten, Vorerkrankungen und Familienanamnese nach Aktivitätsindex

Die Frauen der untersten AI-Quartile waren mit durchschnittlich 47,9 \pm 2,1 Jahren signifikant jünger als die der obersten mit 50, \pm 2,12 Jahren ($p=0,011$). Die Körpergröße war identisch mit 1,7 m \pm 0,1 sowohl in der 1. als auch in der 3. Quartile (Tabelle 12). Die Frauen der obersten Quartile hatten sowohl mit 25 Jahren als auch zu Beginn und am Ende der Studie ein niedrigeres Gewicht und einen niedrigeren BMI ($p>0,05$), dabei gab es in keiner der beiden Gruppen untergewichtige Frauen (BMI $<$ 18,5). In der 1. Quartile gab es zu Beginn der Studie 3 (25,0 %) Übergewichtige (BMI 25,0 - 29,9) und 1 (8,3 %) mit Adipositas Grad I (BMI 30,0 - 34,9), am Ende 3 Übergewichtige und 2 (16,7 %) mit Adipositas Grad I. In der 3. Quartile waren es anfangs und am Ende je 4 (33,3 %) übergewichtige Frauen, keine mit Adipositas. So betrug mittleres Gewicht bzw. BMI in der 1. Quartile im Alter von 25 Jahren 59,1 kg \pm 7,9 / 21,5 kg/m² \pm 2,9, zu Beginn der Studie 67,1 kg \pm 11,0 / 24,4 kg/m² \pm 3,3, am Ende der Studie 69,0 kg \pm 12,6 / 25,1 kg/m² \pm 4,0 und durchschnittlich über die 2 Jahre 68,1 kg \pm 11,9. In der 3. Quartile zeigten sich folgende Werte (in selber Reihenfolge): 58,0 kg \pm 10,1/21,3 kg/m² \pm 2,9; 64,0 kg \pm 10,7/23,5 kg/m² \pm 3,2; 65,1 kg \pm 10,1/24,0 kg/m² \pm 2,9; 64,4 kg \pm 10,4. Unter

3. Ergebnisse

den Frauen der untersten Quartile war der durchschnittliche Nikotinkonsum höher (14,3 py \pm 17,8) als unter denen der obersten Quartile (12,3 py \pm 15,4, p=0,768). Keine in der untersten Quartile und 2 (16,7 %) Frauen der obersten Quartile wiesen eine im Rahmen der Studie als knochenrelevant eingestufte Erkrankung auf (je Asthma bronchiale mit konsekutiv regelmäßigem Gebrauch eines steroidhaltigen Sprays). In beiden Gruppen hatten je 6 Frauen (je 50%) eine Fraktur in der Vorgeschichte, davon kam es in der 1. Quartile bei einer Frau (8,3 %) und in der 3. Quartile bei zwei Frauen (16,7 %) zu einer Fraktur in den letzten 12 Monaten vor Studieneinschluss, jeweils nach adäquatem Trauma. In der Gruppe der obersten Quartile kam es mit 0,7 \pm 2,3 Wochen zu etwas mehr Immobilität als in der der untersten mit 0 Wochen. Bei 4 Frauen (33,3 %) der untersten Quartile und 3 (25,0 %) der obersten war die Familienanamnese bzgl. Osteoporose positiv, im Gesamtkollektiv waren es 14 von 47 (29,8 %). Zu Studienbeginn exponierten sich 3 Frauen (25,0 %) der 1. Quartile der Sonne so wenig wie möglich, 5 (41,7 %) gelegentlich und 4 (33,3 %) häufig, in der 3. Quartile eine Frau (8,3 %) so wenig wie möglich, 9 (75,0 %) gelegentlich und zwei (16,7 %) häufig. Am Ende der Studie waren es in der 1. Quartile zwei (16,7 %) mit wenig, 6 (50,0 %) mit gelegentlicher und 4 (33,3 %) mit häufiger Sonnenexposition, in der 3. hingegen eine (8,3 %) mit wenig, 6 (50,0 %) mit gelegentlicher und 5 (41,7 %) mit häufiger. Damit waren es in der 3. Quartile insgesamt mehr Frauen, die sich der Sonnenstrahlung aussetzten. In beiden Gruppen befand sich je eine Teilnehmerin (8,3 %), die Vitamin D (>400IE tgl.) substituierte, keine mit Kalzium-Substitution.

3. Ergebnisse

Tabelle 12: Basischarakteristika der Aktivitätsindex(AI)-Quartilen: unterste (AI <9,14) und oberste (AI >14,85), je n=12, und Gesamtkollektiv n=47

	Gesamtkollektiv n=47	Unterste AI- Quartile n=12	Oberste AI- Quartile n=12
Alter (Jahre)	48,2 ±2,4	47,9 ±2,1	50,2 ±2,1
Größe (m)	1,7 ±7,0	1,7 ±0,1	1,7 ±0,1
Gewicht Anfang (kg)	65,8 ±11,0	67,1 ±11,0	64,0 ±10,7
Gewicht Ende (kg)	66,7 ±11,6	69,0 ±12,6	65,1 ±10,1
Gewicht mit 25 J (kg)	59,5 ±10,4	59,1 ±7,9	58,0 ±10,1
BMI Anfang (kg/m ²)	21,7 ±3,2	24,4 ±3,3	23,5 ±3,2
BMI Ende (kg/m ²)	23,9 ±3,5	25,1 ±4,0	23,9 ±2,9
BMI mit 25 J (kg/m ²)	24,3 ±3,8	21,5 ±2,9	21,3 ±2,9
Nikotinkonsum (py)	9,0 ±13,2	14,3 ±17,8	12,3 ±15,4
Immobilität (Wo)	0,6 ±2,2	0,0 ± 0,0	0,7 ±2,3

3.3.2 Unterschiede in Knochendichte nach Aktivitätsindex

Sowohl der mittlere Knochendichte-Ausgangswert als auch der Wert nach 2 Jahren waren bei den Frauen der 3. Quartile mit 132,7 mgCa-HA/ml ±23,7 bzw. 124,3 mgCa-HA/ml ±25,6 niedriger als bei denen der 1. Quartile mit 146,8 mgCa-HA/ml ±25,8 zu Beginn und 139,5 mgCa-HA/ml ±24,3 am Ende ($p>0,05$). Der Verlust über die 2 Jahre betrug in der 3. Quartile durchschnittlich -8,4 ±7,8 mgCa-HA/ml, in der ersten -7,2 ±5,5 mgCa-HA/ml.

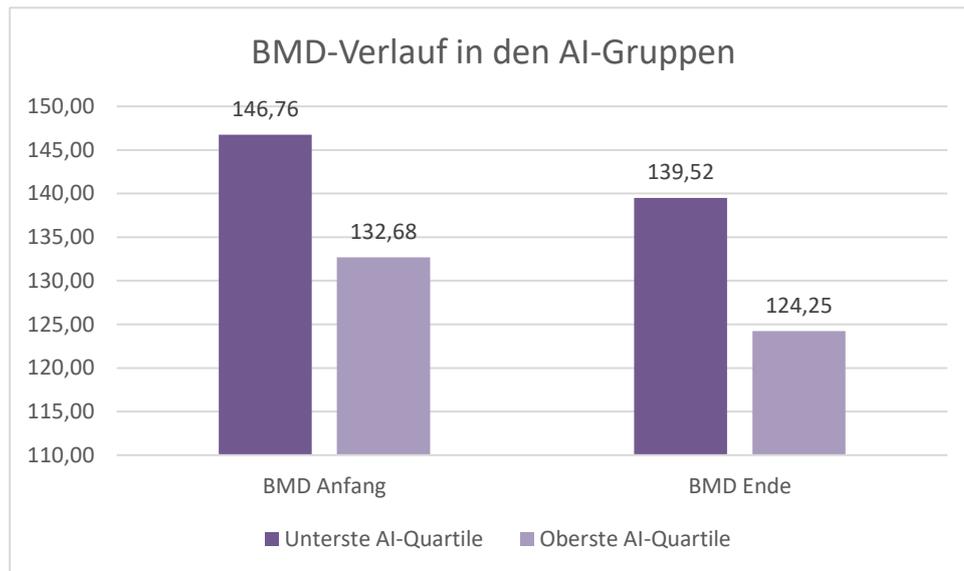


Abbildung 16: BMD-Verlauf (in mgCa-HA/ml) über 2 Jahre in den Aktivitätsindex(AI)-Gruppen unterste (<9,14) und oberste (>14,85) Quartile, je n=12

3.3.3 Unterschiede in Ernährung und Aktivität nach Aktivitätsindex

Der Durchschnitts-Aktivitätsindex der 1. Quartile lag bei $6,0 \pm 2,7$, der der 3. Quartile bei $18,9 \pm 3,4$. Im 2-Jahres-Verlauf war der AI in beiden Gruppen etwas rückläufig, in der 1. Quartile um $-0,9 \pm 3,5$ von $6,9 \pm 3,9$ auf $6,1 \pm 3,4$, in der 3. um $-0,8 \pm 6,7$ von $20,17 \pm 3,6$ auf $19,4 \pm 6,5$. Die Verteilung bzgl. der verschiedenen Alltagsaktivitäten war in etwa gleich. In der untersten Quartile gab es 4 Frauen (33,3 %) mit überwiegend sitzender, 3 (25,0 %) mit überwiegend stehend/laufender Aktivität, 4 (33,3 %) mit ausgewogener und eine (8,3 %) mit körperlich stark belastender. In der obersten waren es 4 (33,3 %) mit überwiegend sitzender, 4 (33,3 %) mit stehend/laufender, weitere 4 (33,3 %) mit ausgewogener und keine mit körperlich stark belastender Aktivität.

3. Ergebnisse

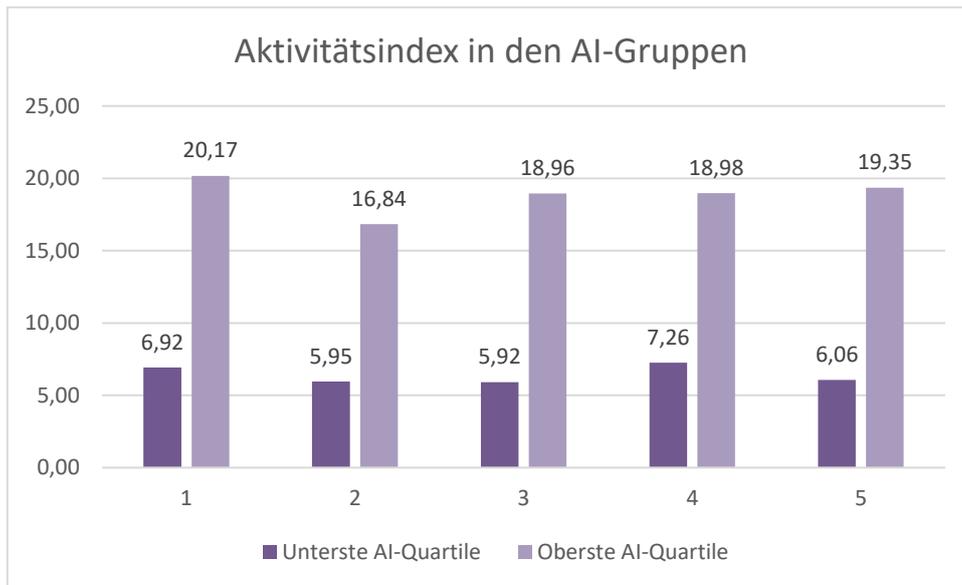


Abbildung 18: Aktivitätsindex zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate (1-5) in der untersten (AI < 9,14) und obersten (AI > 14,85) Aktivitätsindex(AI)-Quartile, je n=12

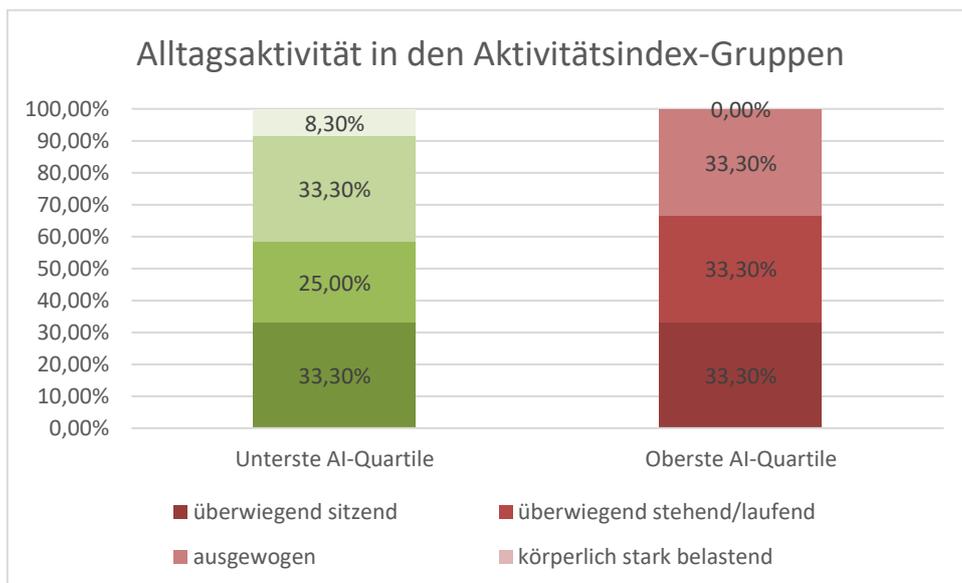


Abbildung 17: Prozentuale Verteilung der Alltagsaktivität: („überwiegend sitzend“, „überwiegend stehend/laufend“, „ausgewogen“, „körperlich stark belastend“) in der untersten (AI < 9,14) und obersten (AI > 14,85) Aktivitätsindex(AI)-Quartile, je n=12

Die Frauen der 3. Quartile nahmen im 2-Jahres-Schnitt mit 4555 mg/Woche \pm 1847 mehr Kalzium über die Nahrung zu sich als die der 1. Quartile mit 3960 mg/Woche \pm 2024. Es wurde in der obersten Quartile im Mittel 636 mg \pm 775 Kalzium durch

3. Ergebnisse

Mineralwasser, 1024 mg \pm 1182 durch Milch, 1961 mg \pm 1326 durch Käse, 157 mg \pm 228 durch Quark und 647 mg \pm 718 durch Joghurt aufgenommen. In der untersten Quartile waren es 746 mg \pm 741 Kalzium durch Mineralwasser, 1144 mg \pm 1468 durch Milch, 1342 mg \pm 964 durch Käse, 75 mg \pm 172 durch Quark und 546 mg \pm 478 durch Joghurt. Bei beiden Gruppen hatte dabei Käse den größten Anteil.

In der untersten Quartile wurde mit 3,2 l \pm 2,7 mehr Kaffee, mit 7,6 l \pm 7,4 weniger Tee und Leitungswasser getrunken als in der obersten mit 2,2 l \pm 1,5 bzw. 9,5 l \pm 4,1. Die Frauen der 1. Quartile nahmen mehr Alkohol zu sich als die der 3. Quartile (86,6 g \pm 82,3 und 76,4 g \pm 51,9), darunter am meisten durch Sekt/Wein (1.: 45,6 g \pm 53,5, 3.: 52,4 g \pm 47,5), durch Bier (40,5 g \pm 86,7; 22,4 g \pm 41,4) und am wenigsten durch Schnaps (0,5 g \pm 1,4; 1,6 g \pm 5,4). Der Konsum von Colagetränken ist zu vernachlässigen: Gruppe 1 und 2 nahmen 0 l/Woche zu sich. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.3.4 Unterschiede in Gynäkologischer Anamnese, Zykluserfassung und Laborbefunden nach Aktivitätsindex

Mit im Mittel 1,8 \pm 1,6 war die Anzahl der Frauen mit früheren Schwangerschaften in der untersten Quartile niedriger als in der obersten mit 2,1 \pm 1,9, die der Frauen mit Geburten jedoch höher mit durchschnittlich 1,2 \pm 1,0 bzw. 0,9 \pm 1,1. In der obersten Quartile hatten 4 (33,3n%) und damit doppelt so viele Frauen eine Myom-Anamnese wie in der untersten (n=2, 16,7 %). Bzgl. Endometriose war die Anamnese in beiden Gruppen leer. Die Menarche trat in der 1. Quartile mit 12,7 \pm 1,5 Jahren etwas früher ein als in der 3. mit 13,6 \pm 1,1 Jahren. In der untersten Quartile hatten zwei Teilnehmerinnen früher (16,7 %) keine oralen Kontrazeptiva eingenommen, zwei (16,7 %) für weniger als 2 Jahre, je zwei zwischen 2 und 5 Jahre, für 5 - 10 Jahre, 10 - 15 Jahre, und weitere zwei (16,7 %) für mehr als 15 Jahre.

Die durchschnittliche Zykluslänge betrug bei den Frauen der 3. Quartile 46,0 \pm 31,4 Tage und war damit deutlich niedriger als in der 1. Quartile mit 72,0 \pm 102,3 Tage. In beiden Gruppen stieg die Zykluslänge über die 2 Jahre an (1. Quartile: Zeitpunkt A 26,0 \pm 2,5 d, E 83,1 \pm 117,2 d, 3. Quartile: A 30,7 \pm 9,0 d, E 55,4 \pm 51,9 d). Von 95,2 % gewerteten Zyklen in der 1. Quartile waren 60,4 % ovulatorisch, in der 3. Quartile waren es 44,3 % mit Ovulation von 90,1 % gewerteten und damit deutlich weniger.

3. Ergebnisse

Bzgl. des Basislabors fehlten bei den Messungen zu Studienende für Prolaktin, Vitamin D und Ca in beiden AI-Gruppen je 2 Werte, für TSH war es in der 1. Quartile 1 missing value, in der 3. Quartile waren die TSH-Werte vollständig. Der Prolaktinwert lag in der untersten AI-Quartile zu Beginn und am Ende niedriger als in der obersten Quartile, in beiden Gruppen waren sie normwertig. Die Vitamin D-Werte lagen wie bereits beschrieben allesamt unter der Norm, waren in der Gruppe mit geringerem AI an beiden Erhebungszeitpunkten niedriger als in der Gruppe mit höherem AI (A: $16,5 \pm 6,3$ ng/ml vs. $21,3 \pm 6,9$ ng/ml, E: $19,2 \pm 6,1$ ng/ml vs. $20,9 \pm 5,89$ ng/ml). Die Calcium- und TSH-Werte waren in den beiden Gruppen vergleichbar.

3.4 Vergleich nach nutritiver Kalziumaufnahme über 2 Jahre

Eine weitere Einteilung des Kollektivs erfolgte nach dem über die zwei Jahre gemittelten, wöchentlichen Kalziumkonsum durch Nahrungsmittel. Kalziumaufnahme durch Supplementierung wurde dabei nicht berücksichtigt. Als Richtwert galt die von WHO und DVO (WHO 2004; Dachverband Osteologie e.V. 2017) empfohlene Tagesmenge von 1000 mg Kalzium am Tag, umgerechnet auf den wöchentlichen Verzehr (entspricht 7000 mg Ca/Woche). So wurden in **Kalzium-Gruppe I** die Probandinnen mit einer wöchentlichen Kalzium-Aufnahme von < 7000 mg eingeschlossen ($n = 40$, relativ 85,1 %). **Kalzium-Gruppe II** umfasste die Probandinnen mit einer Kalziumaufnahme von ≥ 7000 mg/Wo ($n = 7$, relativ 14,9 %).

Tabelle 13: Gruppeneinteilung des Ernährungskollektivs bezüglich der Kalziumaufnahme

	Anzahl n	Prozent %
Kalzium-Gruppe I (< 7000 mg Ca/Wo)	40	85,11
Kalzium-Gruppe II (≥ 7000 mg Ca/Wo)	7	14,89
Gesamt	n = 47	100 %

3.4.1 Unterschiede in Basischarakteristika und Lebensgewohnheiten nach nutritiver Kalziumaufnahme

Der Altersmittelwert in Kalzium-Gruppe I betrug 48,3 Jahre ($\pm 2,4$ SD) und in Kalzium-Gruppe II 48,0 Jahre ($\pm 2,3$ SD) und war somit vergleichbar. Die Probandinnen der Gruppe I hatten sowohl mit 25 Jahren als auch zu Beginn und am Ende der Studie ein geringeres mittleres Körpergewicht (Gewicht mit 25 J: Kalzium-Gruppe I: MW 58,5 kg $\pm 10,01$ SD, Kalzium-Gruppe II: MW 65,6 kg $\pm 11,3$ SD; Gewicht Anfang: Kalzium-Gruppe I: MW 64,8 kg $\pm 10,5$ SD, Kalzium-Gruppe II: MW 71,0 kg $\pm 13,3$ SD; Gewicht Ende: Kalzium-Gruppe I: MW 65,8 kg $\pm 11,0$ SD, Kalzium-Gruppe II: MW 71,3 kg $\pm 14,4$ SD). Auch die BMI-Mittelwerte mit 25 Jahren, zu Beginn der Studie (Zeitpunkt 0) und am Ende (Zeitpunkt 24 Monate) waren in Kalzium-Gruppe I niedriger als in Gruppe II (BMI mit 25 J: Kalzium-Gruppe I: MW 21,5 kg/m² $\pm 3,2$ SD; Kalzium-Gruppe II: 22,7 kg/m² $\pm 3,4$ SD; BMI Anfang: Kalzium-Gruppe I: MW 23,8 kg/m² $\pm 3,5$ SD, Kalzium-Gruppe II: MW 24,6 kg/m² $\pm 3,8$ SD; BMI Ende: Kalzium-Gruppe I: MW 24,2 kg/m² $\pm 3,8$ SD, Kalzium-Gruppe II: MW 24,6 kg/m² $\pm 4,0$ SD; $p > 0,05$).

In Kalzium-Gruppe I gab es mit $n = 27$ (67,5 %) einen höheren Raucher-Anteil als in Gruppe II mit $n = 2$ (entspricht 28,6 %). Dabei lag der durchschnittliche Nikotinkonsum der gesamten Kalzium-Gruppe I mit 10,0 packyears ($\pm 13,9$ SD) nicht signifikant höher als in Gruppe II mit 3,5 packyears ($\pm 6,0$ SD). 13 Frauen der Gruppe I hatten eine positive Familienanamnese bzgl. Osteoporose, was einem relativen Anteil von 32,5 % entspricht. Damit war der Anteil in etwa doppelt so groß wie in Gruppe II mit 1 (14,3 %). Der Anteil an Frauen mit Frakturvorgeschichte war jedoch in Gruppe I geringer als in Gruppe II (I: 45,0 %, II: 71,4 %), die durchschnittliche Immobilität identisch (I: 0,6 Wo, II: 0,6 Wo). Die Kalzium II-Frauen setzten sich sowohl zu Beginn als auch am Ende der Studie weniger der Sonne aus (Anteil „so wenig Sonnenexposition wie möglich“: A-I: 17,5 %, A-II: 57,2 %, E-I: 5,0 %, E-II: 42,9 %).

3. Ergebnisse

Tabelle 14: Basischarakteristika der Kalziumgruppen: Kalzium-Gruppe I (<7000 mg Ca/Woche, n=40) und II (≥7000 mg Ca/Woche, n=7), Gesamtkollektiv n=47

	Gesamtkollektiv n=47	Kalzium- Gruppe I n=40	Kalzium- Gruppe II n=7
Alter (Jahre)	48,2 ±2,4	48,3 ±2,4	48,0 ±2,3
Größe (m)	1,7 ±0,1	1,7 ±0,1	1,7 ±0,1
Gewicht Anfang (kg)	65,8 ±11,0	64,8 ±10,5	71,0 ±13,3
Gewicht Ende (kg)	66,7 ±11,6	65,8 ±11,0	71,3 ±14,4
Gewicht mit 25 J (kg)	59,5 ±10,4	58,5 ±10,0	65,6 ±11,3
BMI Anfang (kg/m²)	21,7 ±3,2	23,8 ±3,5	24,6 ±3,8
BMI Ende (kg/m²)	23,9 ±3,5	24,2 ±3,8	24,6 ±4,0
BMI mit 25 J (kg/m²)	24,3 ±3,8	21,5 ±3,2	22,7 ±3,4
Nikotinkonsum (py)	9,0 ±13,2	10,0 ±13,9	3,5 ±6,0
Immobilität (Wo)	0,6 ±2,2	0,6 ±2,3	0,6 ±1,5

3.4.2 Unterschiede in Ernährung und Aktivität nach nutritiver Kalziumaufnahme

Der Mittelwert der Kalzium-Aufnahme stieg in Kalzium-Gruppe I von anfangs 3406 mg/Wo (± 1499 SD) auf 4088 mg/Wo (± 2254 SD) nach 2 Jahren an, dagegen fiel er in Kalzium-Gruppe II von 9420 mg/Wo (± 2057 SD) auf am Ende 6832 mg/Wo (± 2456 SD) ab. Im Durchschnitt belief sich der Kalziumkonsum über 2 Jahre (MW der Zeitpunkte 0, 6, 12, 18 und 24 Monate) in Kalzium-Gruppe I auf 3756 mg/Wo ± 1287 SD, in Kalzium-Gruppe II hingegen auf 8377 mg/Wo ± 1620 SD). Dabei bezogen beide Kalzium-Gruppen das meiste Kalzium durch Käseverzehr (Gruppe I: MW (0, 6, 12, 18, 24 Mo) 1541 mg Ca/Wo ± 766 SD, Gruppe II: MW 3019 mg Ca/Wo ± 1977 SD, (p = 0,005). Der zweitgrößte Anteil an der Kalziumaufnahme war in beiden Gruppen Milch. Die Teilnehmerinnen aus Kalzium-Gruppe I nahmen im zwei Jahres-Schnitt 795 mg Ca/Woche (± 841 SD) durch Milch zu sich, die aus Gruppe II 2891 mg/Woche (± 1693 SD). Die prozentuale Verteilung der einzelnen Nahrungsmittel bzgl. ihres Anteils am

3. Ergebnisse

gesamten Kalziumkonsum ist in Abbildung 19 mithilfe zweier Kreisdiagramme, jeweils für die Kalzium-Gruppen I und II dargestellt.

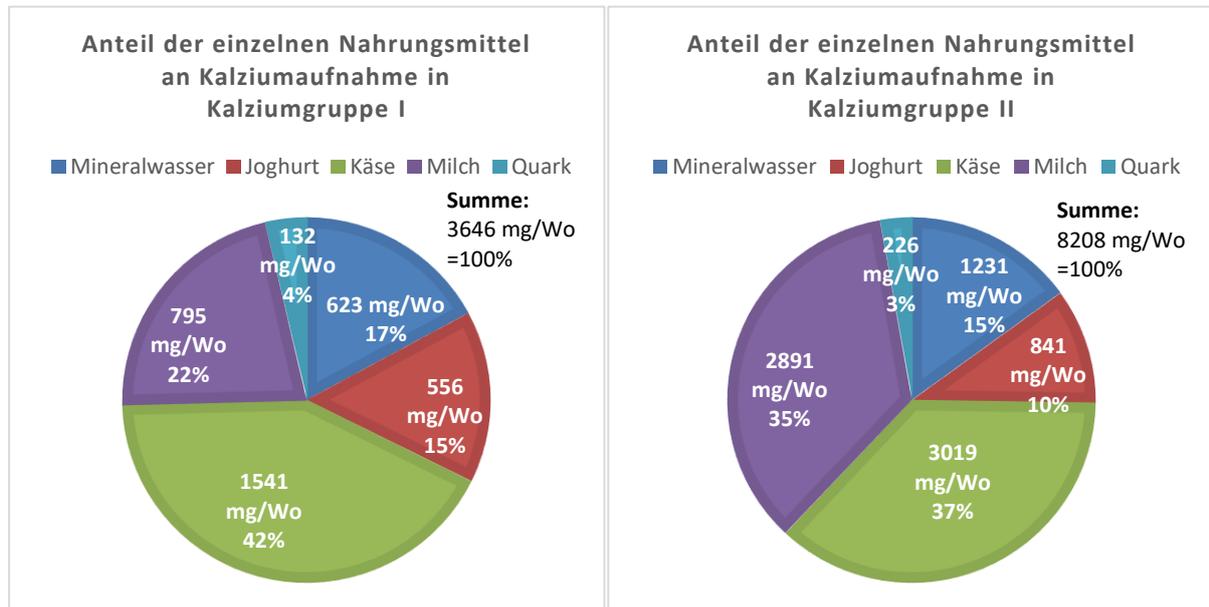


Abbildung 19: Anteile der einzelnen Nahrungsmittel an der wöchentlichen Kalziumaufnahme in mg/Woche bei Frauen mit niedriger (Kalzium-Gruppe I: <7000 mgCa/Wo, n=40) und hoher (Kalzium-Gruppe II: \geq 7000 mgCa/Wo, n=7) Kalzium-Aufnahme aus der Nahrung

Der durchschnittliche (MW zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 18, 24 Monate) Käse-Verzehr betrug in Kalzium-Gruppe I 214 g/Wo (\pm 106 SD) und war in Kalzium-Gruppe II mit 419 g/Wo (\pm 274 SD) in etwa doppelt so hoch, jedoch nicht signifikant. Auch bei Quark und Joghurt zeigten sich (nicht signifikante) Unterschiede (Quark: Gruppe I: MW 110 g/Wo \pm 177 SD, Gruppe II: MW 188 g/Wo \pm 216 SD; Joghurt: Gruppe I: MW 585 g/Wo \pm 521 SD, Gruppe II: MW 885 g/Wo \pm 648 SD). In Gruppe II wurde mit 2,5 l/Wo (\pm 1,5 SD) mehr als doppelt so viel Milch getrunken als in Gruppe I mit 0,7 l/Wo (\pm 0,7 SD; $p > 0,05$). Gruppe II trank nicht signifikant größere Mengen an Tee bzw. Leitungswasser oder auch Mineralwasser (Tee/Leitungsw.: Gruppe I: MW 9,2 l/Wo \pm 5,4 SD, Gruppe II: MW 8,4 l/Wo \pm 9,10SD; Mineralwasser: Gruppe I: MW 3,7 l/Wo \pm 3,8 SD, Gruppe II: MW 7,4 l/Wo \pm 7,3 SD; $p > 0,05$). Der Kaffeekonsum lag ebenfalls in Gruppe II mit durchschnittlich 3,2 l/Wo (\pm 2,6 SD) nicht signifikant höher als in Gruppe I mit 2,5 l/Wo (\pm 2,2 SD). Der Konsum von Alkohol lag durchschnittlich über die 2 Jahre (MW der Zeitpunkte 0, 6, 12, 18, 24 Monate) in Gruppe I mit 75,1 g/Wo (\pm 61,14SD) höher als in Gruppe II mit 62,9 g/Wo (\pm 49,7 SD; $p > 0,05$). Dies entsprach einer Wein-/Sektmenge von im Mittel 0,6 l/Wo (\pm 0,6 SD) in Gruppe I und 0,7 l/Wo (\pm 0,6 SD) in Gruppe II,

3. Ergebnisse

sowie 0,7 l/Wo ($\pm 1,5$ SD) Bier in Gruppe I und 0,2 l/Wo ($\pm 0,3$ SD) in Gruppe II. Die Frauen mit geringer Kalziumaufnahme tranken somit etwas mehr Bier. Der Schnapskonsum war mit 0,0 l/Wo ($\pm 0,0$ SD Gruppe I, $\pm 0,0$ SD Gruppe II) vernachlässigbar. Keine der Frauen aus Gruppe II trank Colagetränke, auch in Gruppe I war der Durchschnittskonsum minimal (0,2 l/Wo $\pm 0,6$). Eine graphische Darstellung der Verzehrmenen der anamnestisch erhobenen Nahrungsmittel findet sich in Abbildung 20. Zusammenfassend ernährten sich die Studienteilnehmerinnen mit hoher Kalzium-Aufnahme mit weniger Bier und Kaffee, dagegen mit mehr Käse, Milch, Joghurt und (Mineral)-Wasser als die Teilnehmerinnen mit geringer Kalzium-Aufnahme, die häufiger rauchten, eher eine positive Familienanamnese für Osteoporose hatten und um ca. 6 kg leichter waren. Trotzdem hatten weniger Frauen in Gruppe I (geringer Kalzium-Aufnahme) Frakturen in der Vorgeschichte.

3. Ergebnisse

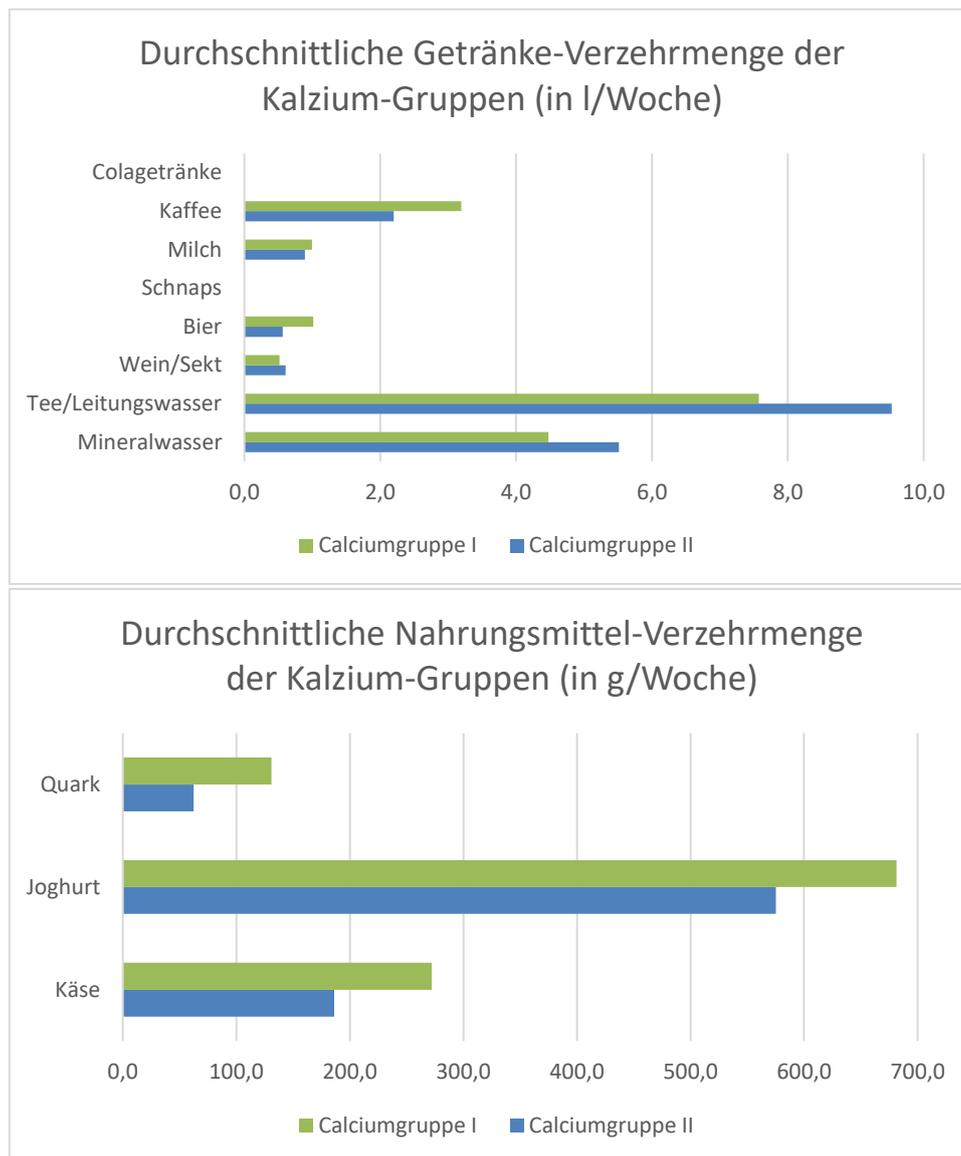


Abbildung 20: Durchschnittliche Verzehrmenge verschiedener Getränke (l/Woche) und Nahrungsmittel (g/Woche) in der Kalziumgruppe I (<7000 mgCa/Wo, n=40) und Kalziumgruppe II (\geq 7000 mgCa/Wo, n=7)

Für den Aktivitätsindex ergaben sich zu allen Erhebungszeitpunkten vergleichbare Werte ($p > 0,05$). Zu Beginn der Studie hatte Gruppe I einen Aktivitätsindex-Mittelwert von 12,7 ($\pm 6,1$ SD) und Gruppe II einen etwas höheren Aktivitätsindex-Mittelwert von 13,9 ($\pm 4,5$ SD). Am Ende der Studie betrug der Aktivitätsindex in Gruppe I durchschnittlich 12,3 ($\pm 7,8$ SD). Dies entspricht einer Abnahme um -0,4 ($\pm 4,9$ SD). In Gruppe II war er um -1,8 ($\pm 3,5$ SD) auf durchschnittlich 12,1 ($\pm 5,5$ SD) gesunken und war damit niedriger als in Gruppe I. Im Mittel über 2 Jahre (MW der Zeitpunkte 0, 6, 12, 18 und 24 Monate) betrug der Aktivitätsindex für Gruppe I 11,9 ($\pm 5,5$ SD) und für Gruppe II 11,7 ($\pm 2,9$ SD). Hinsichtlich der Immobilisation ergaben sich keine

3. Ergebnisse

signifikanten Unterschiede. Diese betrug in Gruppe I durchschnittlich 0,6 Wochen ($\pm 2,3$ SD) und in Gruppe II 0,6 Wochen ($\pm 1,51$ SD).

Tabelle 15 Aktivitätsindex in den Kalzium-Gruppen: I (<7000 mgCa/Woche, n=40) und II (≥ 7500 mgCa/Woche, n=7) sowie Gesamtkollektiv (n=47)

	Gesamtkollektiv n=47	Kalzium- Gruppe I n=40	Kalzium- Gruppe II n=7
Aktivitätsindex Anfang	12,9 \pm 5,9	12,71 \pm 6,1	13,9 \pm 4,5
Aktivitätsindex Ende	12,3 \pm 6,5	12,4 \pm 6,7	12,1 \pm 5,5
Δ Aktivitätsindex	-0,6 \pm 4,7	-0,4 \pm 4,9	-1,8 \pm 3,5
Aktivitätsindex MW über 2J	12,2 \pm 5,3	12,2 \pm 5,5	12,3 \pm 4,0

3.4.3 Unterschiede in Knochendichte nach nutritiver Kalziumaufnahme

Die trabekuläre Knochendichte war sowohl am Anfang (Zeitpunkt 0) als auch am Ende (Zeitpunkt 24 Monate) in Kalzium Gruppe II (≥ 7000 mgCa/Wo) niedriger als in Kalzium-Gruppe I (Gruppe I: BMD Anfang: 142,0 mg Ca-HA/ml $\pm 24,9$ SD, BMD Ende 135,6 mg Ca-HA/ml $\pm 24,3$ SD; Gruppe II: BMD Anfang 131,6 mg Ca-HA/ml $\pm 28,8$ SD, BMD Ende 126,0 mg Ca-HA/ml $\pm 26,4$ SD). Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Kalzium Gruppe I hatte einen etwas größeren Knochendichteverlust über die 2 Jahre (Gruppe I: MW -6,4 mg Ca-HA/ml $\pm 7,5$ SD; Gruppe II: MW -5,6 mg Ca-HA/ml $\pm 10,3$ SD; n.s.). In relativen Werten verringerte sich die Knochendichte in Gruppe I nicht signifikant stärker um durchschnittlich -4,5 % ($\pm 5,5$ SD) in 2 Jahren und in Gruppe II um -3,8 % ($\pm 8,0$ SD). Im Median waren es in Gruppe I -6,6 $\pm 7,53/2$ Jahre (entspr. -4,7 $\pm 5,5$ %) und in Gruppe II -5,1 $\pm 10,3/2$ Jahre (entspr. -5,5 % $\pm 7,9$). Die Median-Werte der Knochendichteveränderung der beiden Kalzium-Gruppen sind in einem Boxplot-Diagramm graphisch dargestellt (Abbildung 21).

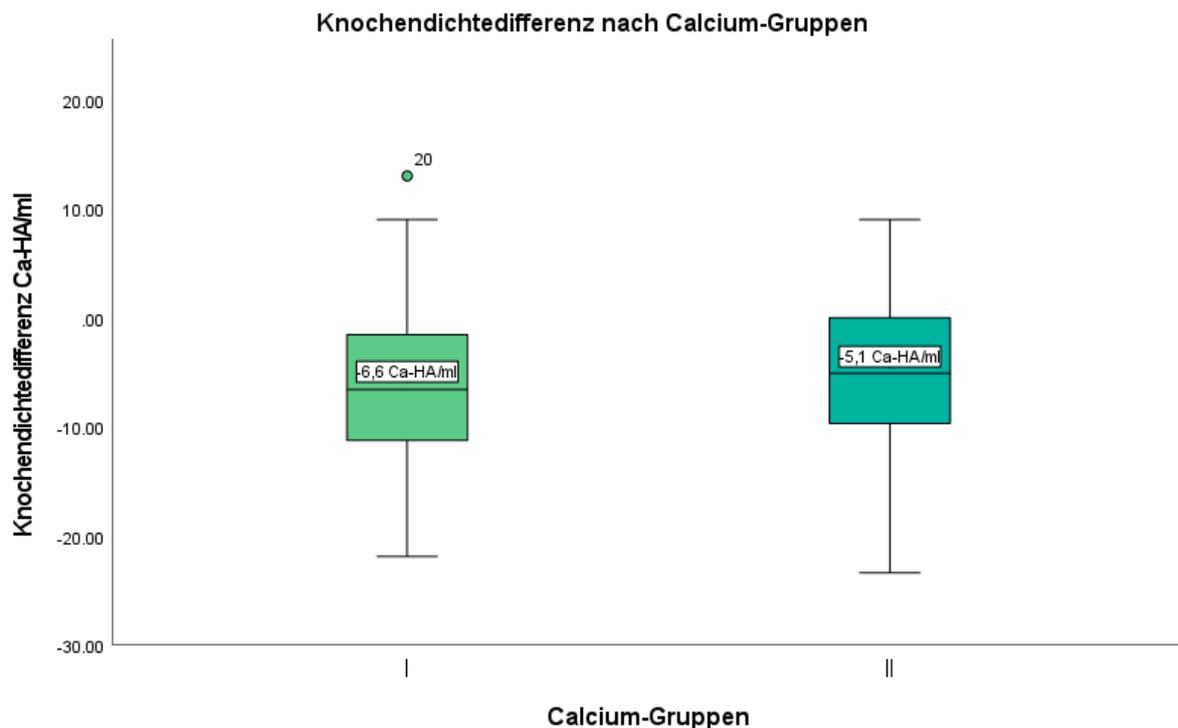


Abbildung 21 Knochendichtedifferenz über 2 Jahre in Ca-HA/ml nach Kalzium-Gruppen: Gruppe I <7000 mg Kalzium/Woche, n=40, Gruppe II \geq 7000 mg Kalzium/Woche, n=7

3.4.4 Unterschiede in Gynäkologischer Anamnese und Zykluserfassung nach nutritiver Kalziumaufnahme

Bezüglich des Alters der Menarche sowie auch der Anzahl an Schwangerschaften und Geburten zeigten sich in den Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Menarche: Gruppe I: MW 13,6 J \pm 1,5 SD, Gruppe II: MW 12,7 J \pm 0,8 SD; Gravidität: Gruppe I: MW 2 \pm 2 SD, Ca-Gruppe II: MW 1 \pm 1 SD; Parität: Gruppe I: MW 1 \pm 1 SD, Gruppe II: MW 1 \pm 1 SD). Die durchschnittliche Amenorrhoe-Dauer während des Studienzeitraums (MW zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate) lag in Gruppe I mit 3,6 Monaten (\pm 7,9 SD) höher als in Gruppe II mit 1,8 Monaten (\pm 4,3 SD; n.s.). Der MW des Kupperman-Index war in Gruppe I nicht signifikant größer als in Gruppe II (Gruppe 1: MW 9, \pm 6,32 SD; Gruppe 2: MW 5,2 \pm 4,3 SD; $p > 0,05$).

Für Kalzium-Gruppe I lagen laut Zyklusmonitor insgesamt 828 auswertbare Zyklen vor, von denen 456 ovulatorisch waren (55,1 %). Für Kalzium-Gruppe II konnten 143 Zyklen ausgewertet werden. Davon wurden 98 Zyklen (68,53 %) als ovulatorisch eingestuft ($p > 0,05$). Über den Studienzeitraum von 2 Jahren wurden in Kalzium-Gruppe I durchschnittlich 24,3 ($\pm 6,1$ SD) Zyklen und in Kalzium-Gruppe II durchschnittlich 21,9 ($\pm 9,2$ SD) Zyklen mittels Monitors registriert. Davon konnten in Gruppe I im Mittel 2,0 Zyklen ($\pm 2,0$ SD) nicht gewertet werden. In Gruppe II waren es 1,4 ($\pm 1,3$ SD).

Auch die BE-Zykluslängen waren in den beiden Kalzium-Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$), in Gruppe II jedoch länger. Die über 2 Jahre gemittelte BE-Zykluslänge (MW der Zeitpunkte 0, 6, 12, 18 und 24 Monate) betrug in Ca-Gruppe I 51,1 Tage ($\pm 62,8$ SD) und in Gruppe II 69,5 Tage ($\pm 68,4$ SD). Die anfängliche BE-Zykluslänge (Zeitpunkt 0) lag bei 28,8 Tagen ($\pm 8,8$ SD) in Gruppe I und bei 31,3 Tagen ($\pm 14,7$ SD) in Gruppe II. Am Ende war sie in Gruppe I auf 66,9 Tage ($\pm 77,5$ SD) und in Gruppe II auf 118,3 Tage ($\pm 148,0$ SD) gestiegen.

3.5 Verlauf der Ernährungs- und Aktivitäts-Gewohnheiten und ihr Zusammenhang mit den Knochendichtebefunden

3.5.1 Ernährungsgewohnheiten über 2 Jahre

Der durchschnittliche Kalziumkonsum des Gesamtkollektivs zeigte sich an den fünf Erhebungszeitpunkten innerhalb der 2 Jahre relativ konstant. Jedoch lagen die Werte stets unterhalb der empfohlenen Menge von 7000 mg/Woche (BE 1: 4302 mg/Wo ± 2672 SD, BE 2: 4478 mg/Wo ± 2324 SD, BE 3: 4372 mg/Wo ± 2517 SD, BE 4: 4573 mg/Wo ± 2660 SD, BE 5: 449 mg/Wo ± 2463 SD). Den größten Anteil an der nutritiven Kalziumaufnahme hatte dabei zu allen Zeitpunkten der Käseverzehr (Gesamtkollektiv BE 1: 1712 mg Ca/Wo ± 1704 SD; BE 2: 1729 mg Ca/Wo ± 1353 SD, BE 3: 1578 mg Ca/Wo ± 1209 SD; BE 4: 1880 mg Ca/Wo ± 149 SD; BE 5: 1907 mg CA/Wo ± 1552 SD). Zwischen den BMD-Gruppen ergaben sich bzgl. des Kalziumverzehrs keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$). BMD-Gruppe 3 nahm jedoch an allen Erhebungszeitpunkten am wenigsten Kalzium auf (1: 3935 mg/Wo ± 2852 SD; 2: 3925 mg/Wo ± 1904 SD; 3: 3902 mg/Wo ± 2288 SD; 4: 3898 mg/Wo ± 2285 SD; 5: 3864

3. Ergebnisse

mg/Wo \pm 252 SD) und BMD-Gruppe 1 am meisten (1: 5031 mg/Wo \pm 3072 SD; 2: 4965 mg/Wo \pm 3273 SD; 3: 5161 mg/Wo \pm 2246 SD; 4: 4727 mg/Wo \pm 2176 SD; 5: 4852 mg/Wo \pm 2309 SD). Am Ende jedoch lag der größte Kalziumverzehr in BMD-Gruppe 2, deren Kalziumaufnahme über 2 Jahre von anfangs 4337 mg/Woche (\pm 2832 SD) auf 5217 mg/Woche (\pm 3658 SD) angestiegen war. Der Verlauf der Kalziumaufnahme in den verschiedenen BMD-Gruppen verglichen mit dem Gesamtkollektiv ist in Abbildung 22 anhand eines Liniendiagramms dargestellt.

Der Alkoholkonsum bewegte sich im Gesamtkollektiv während der 2 Jahre zwischen 70 und 95 g/Woche (1: 93,0 g/Wo \pm 103,6 SD; 2: 73,0 g/Wo \pm 69,4 SD; 3: 70,5 g/Wo \pm 66,3 SD; 4: 83,5 g/Wo \pm 82,3 SD; 5: 75,5 g/Wo \pm 72,4 SD). Zu allen Erhebungszeitpunkten außer zu Studienbeginn (6, 12, 18, 24 Monate) lag er für BMD-Gruppe 1 am höchsten, höher als für die BMD-Gruppen 2 und 3 und auch höher als für das Gesamtkollektiv. Am niedrigsten war die Alkoholverzehrmenge in BMD-Gruppe 3. Der Alkoholkonsum betrug für BMD-Gruppe 1 zu Beginn 112,3 g/Wo (\pm 68,2 SD), zum Zeitpunkt 2 114,0 g/Wo (\pm 92,24 SD), zum Zeitpunkt 3 89,13 g/Wo (\pm 82,04 SD), zum Zeitpunkt 4 118,78 g/Wo (\pm 101,3 SD) und am Ende 101,5 g/Wo (\pm 62,6 SD). Dabei machten Wein- und Sektgetränke den Hauptanteil aus. Die Verläufe der Alkoholaufnahme in den BMD-Gruppen und im Gesamtkollektiv sind in Abbildung 23 dargestellt.

Die anamnestisch erhobenen Verzehrsmengen der einzelnen Nahrungsmittel zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate sind in Tabelle 16 im Anhang genauer aufgeführt.

3. Ergebnisse

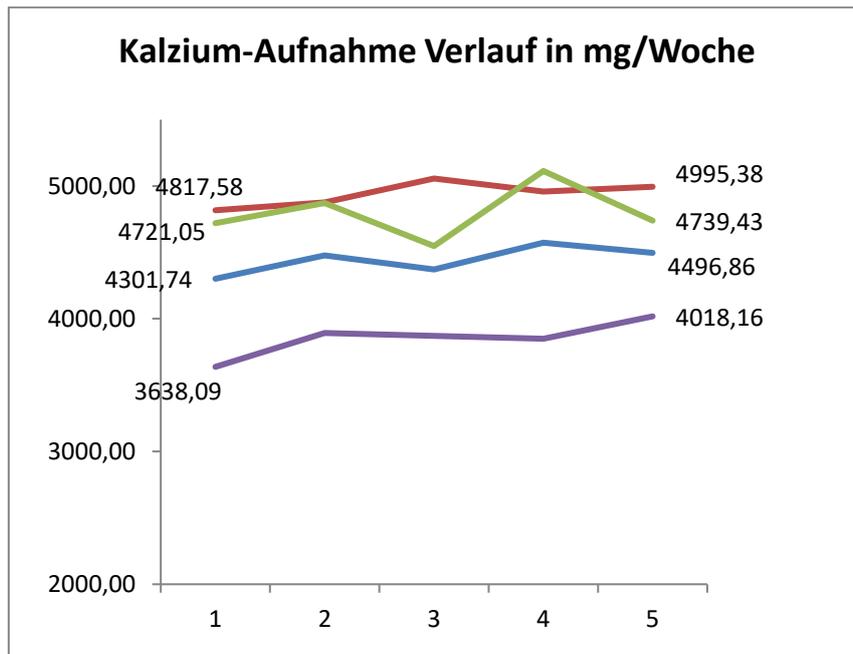


Abbildung 22: Verlauf der Kalziumaufnahme in den BMD-Gruppen zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate, Gesamtkollektiv n=47, BMD 1 n=9, BMD 2 n=19, BMD 3 n=19

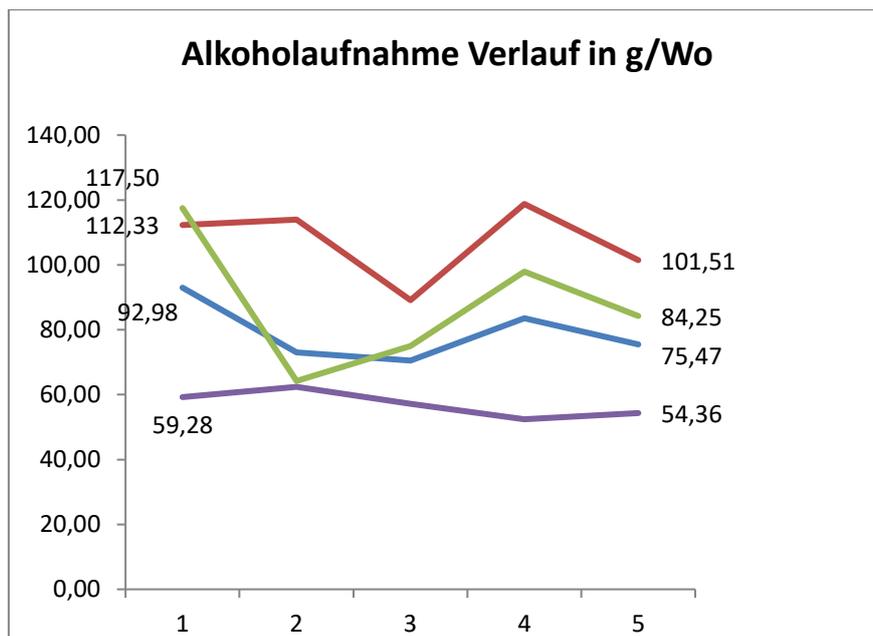


Abbildung 23: Verlauf des Alkoholkonsums in den BMD-Gruppen zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate, Gesamtkollektiv n=7, BMD 1 n=9, BMD 2 n=19, BMD 3 n=19

3. Ergebnisse

Mögliche Korrelationen wurden nach Pearson und Spearman gemessen. Bis auf Alkoholkonsum mit prozentualer jährlicher Knochendichteveränderung, konnte für keine der durchschnittlichen Nahrungsmittel-Verzehrmengen eine signifikante Korrelation gezeigt werden, weder mit der prozentualen noch mit der absoluten Knochendichteveränderung. Insbesondere die aufgenommenen Kalzium- und Kaffeemengen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Knochendichteveränderung. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug für den durchschnittlichen Alkoholkonsum und den prozentualen jährlichen Knochendichteverlust 0,312 ($p=0,033$). Je mehr Alkohol verzehrt wurde desto weniger nahm die Knochendichte ab. Dies ist in Abbildung 24 und Abbildung 25 dargestellt.

3. Ergebnisse

Korrelation nach Spearman

		diffBMD	diff/Jahr	diff%/Jahr	Alter	MW Kaffee	MW Tee/Leitungswasser	MW Cola	MW Calcium	MW Alkohol
diffBMD	Correlation Coefficient	1.000	1.000**	.973**	-.170	-.001	-.030	-.016	.122	.261
	Sig. (2-tailed)	.	.	.000	.253	.997	.841	.913	.415	.076
diff/Jahr	Correlation Coefficient	1.000**	1.000	.973**	-.170	-.001	-.030	-.016	.122	.261
	Sig. (2-tailed)	.	.	.000	.253	.997	.841	.913	.415	.076
diff%/Jahr	Correlation Coefficient	.973**	.973**	1.000	-.141	-.052	-.080	-.069	.124	.312*
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.	.344	.730	.591	.645	.405	.033
Alter	Correlation Coefficient	-.170	-.170	-.141	1.000	.295*	.273	.259	-.126	-.068
	Sig. (2-tailed)	.253	.253	.344	.	.044	.063	.078	.398	.649
MW Kaffee	Correlation Coefficient	-.001	-.001	-.052	.295*	1.000	.983**	.978**	.141	-.002
	Sig. (2-tailed)	.997	.997	.730	.044	.	.000	.000	.344	.991
MW Tee/Leitungswasser	Correlation Coefficient	-.030	-.030	-.080	.273	.983**	1.000	.995**	.136	-.007
	Sig. (2-tailed)	.841	.841	.591	.063	.000	.	.000	.362	.961
MW Cola	Correlation Coefficient	-.016	-.016	-.069	.259	.978**	.995**	1.000	.146	.000
	Sig. (2-tailed)	.913	.913	.645	.078	.000	.000	.	.329	.999
MW Calcium	Correlation Coefficient	.122	.122	.124	-.126	.141	.136	.146	1.000	.037
	Sig. (2-tailed)	.415	.415	.405	.398	.344	.362	.329	.	.806
MW Alkohol	Correlation Coefficient	.261	.261	.312*	-.068	-.002	-.007	.000	.037	1.000
	Sig. (2-tailed)	.076	.076	.033	.649	.991	.961	.999	.806	.

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Korrelation nach Pearson

		diff BMD	diff/Jahr	diff%/Jahr	Alter	MW Kaffee	MW Tee/Leitungswasser	MW Cola	MW Calcium	MW Alkohol
diffBMD	Pearson Correlation	1	1.000**	.968**	-.192	-.168	-.157	-.158	.081	.200
	Sig. (2-tailed)	.	.000	.000	.197	.258	.291	.288	.587	.177
diff/Jahr	Pearson Correlation	1.000**	1	.968**	-.192	-.168	-.157	-.158	.081	.200
	Sig. (2-tailed)	.000	.	.000	.197	.258	.291	.288	.587	.177
diff%/Jahr	Pearson Correlation	.968**	.968**	1	-.201	-.161	-.150	-.156	.056	.222
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.	.175	.280	.314	.294	.710	.134
Alter	Pearson Correlation	-.192	-.192	-.201	1	.358*	.312*	.307*	-.146	-.016
	Sig. (2-tailed)	.197	.197	.175	.	.013	.033	.036	.327	.914
MW Kaffee	Pearson Correlation	-.168	-.168	-.161	.358*	1	.988**	.980**	.025	-.019
	Sig. (2-tailed)	.258	.258	.280	.013	.	.000	.000	.868	.901
MW Tee/Leitungswasser	Pearson Correlation	-.157	-.157	-.150	.312*	.988**	1	.998**	.035	-.020
	Sig. (2-tailed)	.291	.291	.314	.033	.000	.	.000	.818	.892
MW Cola	Pearson Correlation	-.158	-.158	-.156	.307*	.980**	.998**	1	.042	-.026
	Sig. (2-tailed)	.288	.288	.294	.036	.000	.000	.	.781	.860
MW Calcium	Pearson Correlation	.081	.081	.056	-.146	.025	.035	.042	1	-.065
	Sig. (2-tailed)	.587	.587	.710	.327	.868	.818	.781	.	.664
MW Alkohol	Pearson Correlation	.200	.200	.222	-.016	-.019	-.020	-.026	-.065	1
	Sig. (2-tailed)	.177	.177	.134	.914	.901	.892	.860	.664	.

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Abbildung 24: Korrelation von Ernährungsgewohnheiten und absoluter (Ca-HA/ml) bzw. relativer (%) Knochendichteveränderung: nach Spearman (oben) bzw. Pearson (unten), n=47

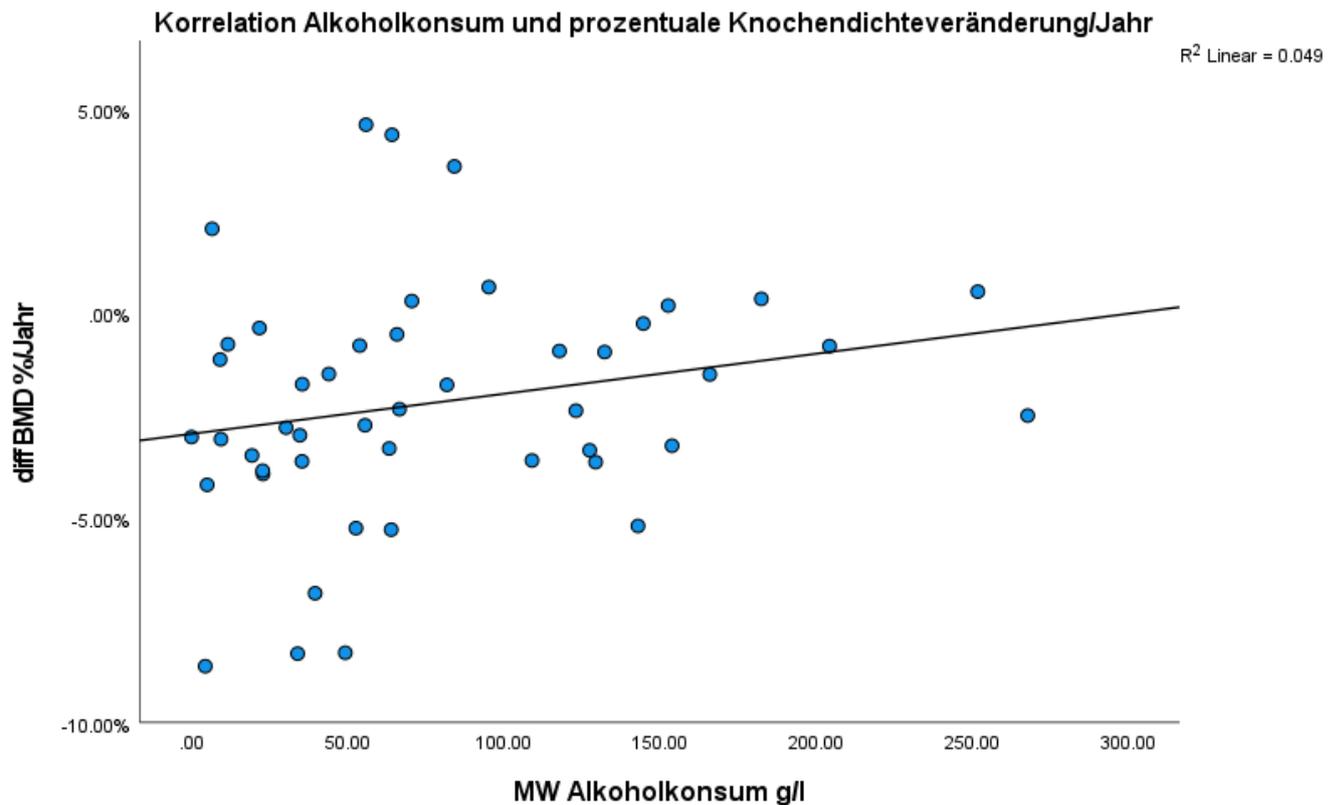


Abbildung 25: Korrelation nach Spearman zwischen jährlicher Knochendichteveränderung (%) und Alkoholkonsum: in g/l, n=47, r=0,312

3.5.2 Aktivitätsgewohnheiten über 2 Jahre

Der Aktivitätsindex blieb für das Gesamtkollektiv im Verlauf der Studie weitgehend vergleichbar. Er sank von anfangs 12,9 ($\pm 5,9$ SD) über 11,4 ($\pm 5,8$ SD) zum Zeitpunkt 2, 12,4 ($\pm 6,41$ SD) zum Zeitpunkt 3 und 12,7 ($\pm 6,0$ SD) zum Zeitpunkt 4 auf 12,3 ($\pm 6,45$ SD) am Ende der 2 Jahre (siehe Abbildung 26). Zwischen den BMD-Gruppen zeigten sich bzgl. des Aktivitätsindex-Verlaufs keine signifikanten Unterschiede. Zu Beginn sowie am Ende wies BMD-Gruppe 1 den niedrigsten Aktivitätsindex auf. Dieser war zunächst von initial 10,8 ($\pm 5,2$ SD) bis zum Zeitpunkt 4 (18 Monate) angestiegen um dann am Ende auf 9,4 ($\pm 2,0$ SD) abzufallen. In BMD-Gruppe 3 stieg der Aktivitätsindex insgesamt etwas von anfangs 13,3 ($\pm 6,4$ SD) auf 13,5 AI ($\pm 8,6$ SD) am Ende der Studie mit zwischenzeitlichen Schwankungen. Die Verläufe in den verschiedenen BMD-Gruppen sind in Abbildung 27 anhand eines Balkendiagramms dargestellt.

3. Ergebnisse

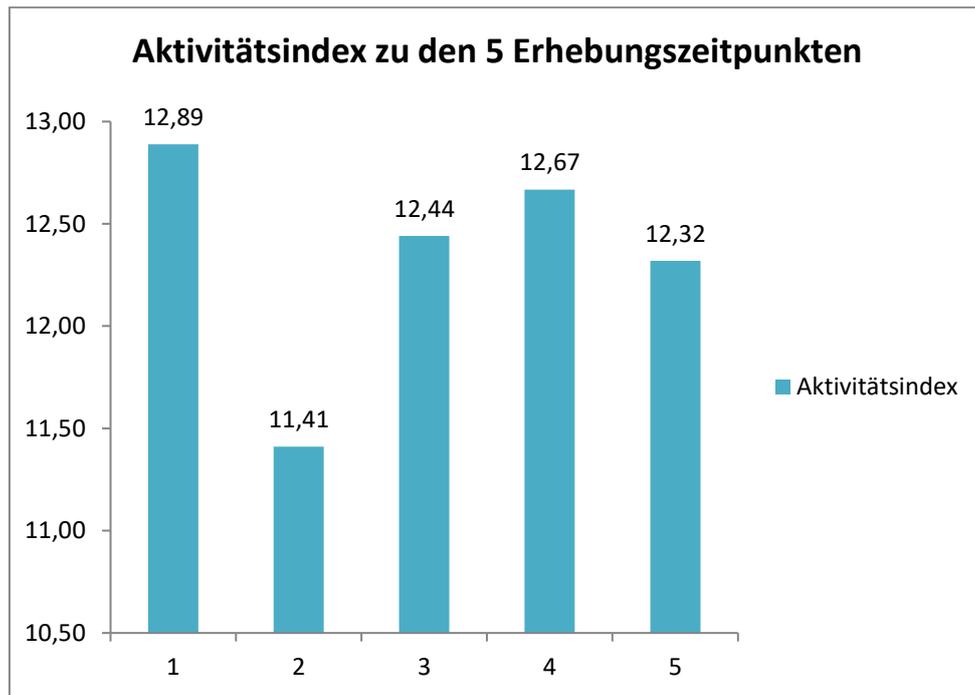


Abbildung 26: Aktivitätsindex des Gesamtkollektivs zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate: n=47, Erläuterung zum Aktivitätsindex siehe Kapitel 2.2.1

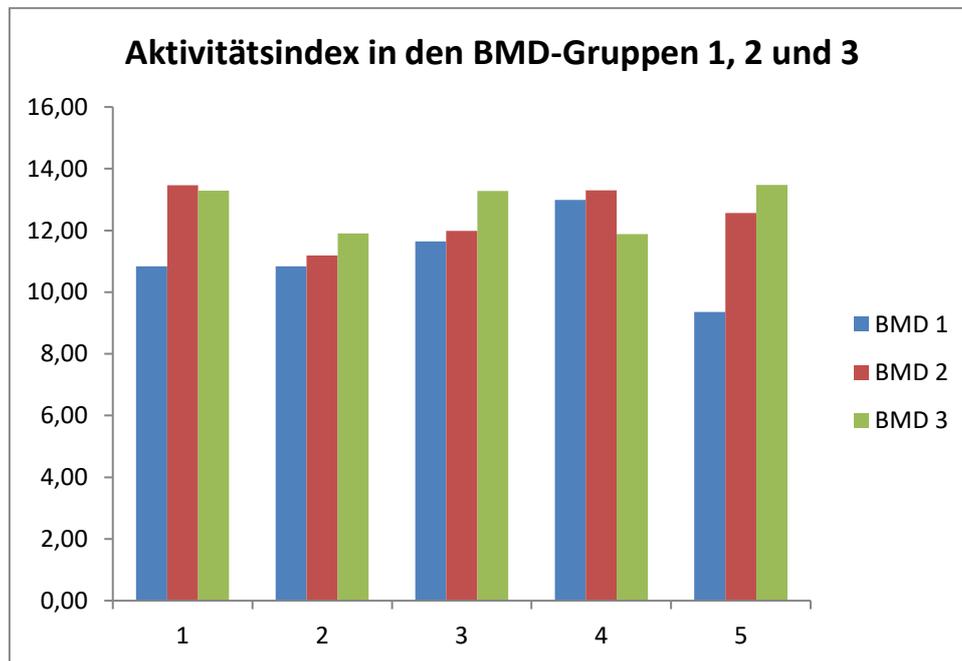


Abbildung 27: Aktivitätsindex(AI)-Verlauf in den BMD-Gruppen zu den Zeitpunkten 0, 6, 12, 18 und 24 Monate: BMD-Gruppe 1 („no bone loser“, n=9), Gruppe 2 („slow bone loser“, n=19) und Gruppe 3 („fast bone loser“, n=19)

3. Ergebnisse

Weder die Korrelation nach Pearson noch nach Spearman zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Aktivitätsindex und Knochendichteveränderung über 2 Jahre.

Korrelation nach Pearson

		diff BMD	diff/Jahr	diff%/Jahr	Alter	MW AI
diff BMD	Pearson Correlation	1	1.000**	.968**	-.192	-.163
	Sig. (2-tailed)		.000	.000	.197	.275
diff/Jahr	Pearson Correlation	1.000**	1	.968**	-.192	-.163
	Sig. (2-tailed)	.000		.000	.197	.275
diff%/Jahr	Pearson Correlation	.968**	.968**	1	-.201	-.243
	Sig. (2-tailed)	.000	.000		.175	.100
Alter	Pearson Correlation	-.192	-.192	-.201	1	.336*
	Sig. (2-tailed)	.197	.197	.175		.021
MW AI	Pearson Correlation	-.163	-.163	-.243	.336*	1
	Sig. (2-tailed)	.275	.275	.100	.021	

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Korrelation nach Spearman

		diff BMD	diff/Jahr	diff%/Jahr	Alter	MW AI
diff BMD	Correlation Coefficient	1.000	1.000**	.973**	-.170	-.009
	Sig. (2-tailed)	.	.	.000	.253	.952
diff/Jahr	Correlation Coefficient	1.000**	1.000	.973**	-.170	-.009
	Sig. (2-tailed)	.	.	.000	.253	.952
diff%/Jahr	Correlation Coefficient	.973**	.973**	1.000	-.141	-.028
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.	.344	.851
Alter	Correlation Coefficient	-.170	-.170	-.141	1.000	.252
	Sig. (2-tailed)	.253	.253	.344	.	.087
MW AI	Correlation Coefficient	-.009	-.009	-.028	.252	1.000
	Sig. (2-tailed)	.952	.952	.851	.087	.

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Abbildung 28: Korrelation zwischen Aktivitätsindex (AI) und absoluter (Ca-HA/ml) bzw. relativer (%) Knochendichteveränderung über 2 Jahre: n=47, Korrelation nach Pearson (oben) bzw. Spearman (unten).

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Studiendesign

Wie mehrere jüngere Publikationen zeigen, nimmt die Perimenopause bezüglich der Knochendichteveränderung eine besondere Rolle ein. Berger et al. betrachteten die Knochendichteveränderungen von 4433 Frauen aus der Canadian Multicentre Osteoporosis Study, einer prospektiven Kohortenstudie, nach 3 und 5 Jahren. Sie zeigten, dass die rapideste Abnahme der Knochendichte während der menopausalen Transition stattfindet (Berger, Langsetmo et al. 2008). Es gilt also - besonders in Hinblick auf Knochendichte - die Phase der Perimenopause genauer zu betrachten. Dies geschah in der PeKnO-Studie, in der auch körperliche Aktivität und Ernährung erfasst wurden. Deren Verlauf über zwei Jahre und ihr Zusammenhang mit der Veränderung der perimenopausalen Knochendichte wurden in der vorliegenden Arbeit analysiert.

In der PeKnO-Studie wurden 72 perimenopausale Frauen über 2 Jahre prospektiv beobachtet, von denen 47 Verläufe in die Analysen dieser Arbeit eingingen. Als Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 45 Jahren, eine maximale Zykluslänge von 42 Tagen bei regelmäßigem Zyklusgeschehen und keine Hormonersatztherapie innerhalb der letzten 6 Monate definiert.

Gemäß der Massachusetts Women's Health Study liegt das Median-Alter für die Menopause bei 51,3 Jahren, das Median-Alter zu Beginn der Perimenopause bei 47,5 Jahren und deren Dauer bei durchschnittlich vier Jahren (McKinlay, Brambilla et al. 2008). In mehreren anderen Studien bezüglich der menopausalen Transition wurden ebenfalls ein Alter von ≥ 45 Jahren und noch regelmäßiges Zyklusgeschehen als Einschlusskriterien gewählt (Brambilla, McKinlay et al. 1994; Dennerstein, Lehert et al. 2007; Ho, Chan et al. 2008; McKinlay, Brambilla et al. 2008).

4.1.2 Blutentnahme und Zyklusbestimmung

Im Verlauf der PeKnO-Studie erfolgten 5 Blutentnahmen im Abstand von 6 Monaten jeweils während der Lutealphase. Es wurden zu allen Zeitpunkten LH, FSH, Estradiol, Progesteron, Cortisol, Osteocalcin, BAP und CTx bestimmt und zusätzlich zu Beginn und am Ende ein Knochendichtelabor - inklusive TSH, Calcium, Vitamin D und Prolaktin. Die Parameter-Bestimmung während der Lutealphase ist wichtig, da der Progesteron-Wert nur postovulatorisch ansteigt und während der mittleren Sekretionsphase maximale Werte erreicht (Neill, Johansson et al. 1967). In der Literatur ist die Lutealphase als zweite Zyklushälfte - zwischen Ovulation und nächster Menstruationsblutung - mit einer Dauer von 10-16 Tagen definiert. Anovulation wurde bislang in der Literatur wenig beachtet, jedoch steigt die Zahl an. Landgren et al. beschreiben vor allem in den letzten 30 Zyklen vor der Menopause das Auftreten anovulatorischer Zyklen mit einem Maximum von 62% anovulatorischer Zyklen in den letzten 10 Monaten (Landgren, Collins et al. 2004). Auch O'Connor et al. verzeichnen in ihrer Studie mit 108 Frauen einen Anstieg auf >60% anovulatorische Zyklen in der späten Perimenopause (O'Connor et al. 2009). In vielen Arbeiten, in denen Hormonspiegel gemessen wurden, fanden Messungen nicht in der zweiten Zyklushälfte statt. Sowers et al. beispielsweise untersuchten 2003 die Zusammenhänge zwischen Hormonkonzentrationen und Knochendichte von 2336 prä- und perimenopausalen Frauen. Dabei verwendeten sie die Daten der SWAN-Studie, in der u.a. Estradiol und FSH während der frühen Follikelphase gemessen wurden. In dieser Arbeit konnte keine Korrelation zwischen Estradiol und BMD, jedoch eine inverse Korrelation zwischen FSH und BMD gefunden werden (Sowers, Finkelstein et al. 2003). In einer Arbeit von Recker et al. wurden 75 Frauen während der menopausalen Transition hinsichtlich Knochendichte, Knochenstoffwechsellmarkern und Sexualhormonen beobachtet. Die Blutentnahmen für die Bestimmung der Hormonwerte erfolgten halbjährlich und dabei zunächst zwischen Tag 17 und 25 und mit zunehmenden Zyklusunregelmäßigkeit im Verlauf sogar zyklusunabhängig (Recker, Lappe et al. 2000).

Die Festlegung der Lutealphase stellt eine besondere Herausforderung dar. In der PeKnO-Studie wurde die Lutealphase mithilfe des Clearplan®-Fertilitätsmonitors bestimmt. Eine korrekte Blutentnahme fand demnach 6-9 Tage nach dem

Eisprungsymbol (höchster LH - Estron-3-Glucuronid - Quotient) bzw. bei Zyklen ohne Eisprung an Zyklustag 19-22 und mindestens 4 Tage vor der nächsten Menstruation statt. Alle Blutentnahmen, die nicht diesen Kriterien entsprachen, wurden als „nicht-korrekt“ bezeichnet und nicht in die Auswertungen einbezogen. Mithilfe des Monitors konnte außerdem die Zykluslänge und das Ovulationsgeschehen definiert werden. Mit jedem Beginn der Menstruationsblutung wurde dem kleinen Monitor-Gerät der Beginn des Zyklus per Knopfdruck mitgeteilt und dieser begann mit der Zählung der Zyklustage. Bei maximalem LH-Anstieg erschien das Eisprungsymbol als Zeichen für die höchste „Ovulationswahrscheinlichkeit“ innerhalb der nächsten 24-36 Stunden. Dies wurde anhand einer Graphik veranschaulicht. Dank der einfachen und handlichen Bedienung des Monitors war die Compliance mit dem Studienablauf sehr gut. So konnten bei 93,6 % (n=44) der Teilnehmerinnen die Zyklen korrekt erfasst und somit insgesamt 971 Zyklen über 2 Jahre ausgewertet werden.

Da nicht jeder maximale LH-Anstieg auch zu einer Ovulation führt, und insbesondere in der späteren Perimenopause tonische LH-Erhöhungen ebenfalls vom Fertilitätsmonitor erfasst werden könnten, wurden für die Zyklusphasenbestimmung noch weitere Parameter hinzugezogen, wie auch von anderen Autoren empfohlen (Mumford, Steiner et al. 2012). In der PeKnO-Studie wurde dies berücksichtigt. So wurden Zyklen mit einem Progesteronwert von ≥ 6 ng/ml als ovulatorisch gewertet, auch wenn in der Monitoranzeige nicht das Zeichen für „Ovulation wahrscheinlich“ erschienen war und umgekehrt wurden Zyklen mit der Monitoranzeige „Ovulation wahrscheinlich“, die jedoch im Labor einen Progesteronwert von < 6 ng/ml hatten, als anovulatorisch eingestuft. Die Monitor-Anzeige diente vor allem zur Bestimmung des korrekten Zeitintervalls für die Blutabnahmen, die alle in der „Lutealphase“, bzw. 2. Zyklushälfte des Zyklus stattfinden sollten.

4.1.3 BMD-Messung mittels QCT

Die Knochendichtemessung erfolgte in dieser Studie mittels quantitativer Computertomographie. Dies ist ein dreidimensionales Verfahren, womit eine volumetrische Dichte (g/cm^3) gemessen wird und nicht nur eine Flächendichte wie beispielsweise bei der DXA-Messung. Die Dichtebestimmung wird nicht durch

degenerative Knochendichteveränderungen oder kalzifizierte Gefäße beeinflusst und vor allem kann mit dieser Methode zwischen trabekulärem und kortikalem Knochen unterschieden werden (Miller, Zapalowski et al. 1999; Bauer, Virmani et al. 2014). Spongiosa-Knochen hat eine 8x höhere metabolische Aktivität als die Kortikalis (Engelke, Adams et al. 2008) und reagiert daher sensibler und rascher auf Stoffwechsel- und hormonelle Signale. Dies macht die QCT zu einer besonders geeigneten BMD-Messmethode in Untersuchungen bezüglich zyklusabhängiger und somit hormoneller Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel und früher osteoporotischer Veränderungen. Auch Qin et al. verwendet in ihrer Studie über Knochendichteverlust bei 205 peri- bzw. postmenopausalen Frauen diese Messmethode (Qin, Au et al. 2002). Zgliczynski et al. wiesen ebenfalls mittels QCT einen Effekt von Hormonersatztherapie auf die Knochendichte von 16 postmenopausalen Frauen nach (Zgliczynski, Szulc et al. 1992). Die International Society for clinical Densitometry (ISCD) erklärt in ihrer „official position“ die QCT als geeignetes Mittel zur Osteoporosediagnostik - falls DXA nicht zugänglich ist -, Knochendichteverlaufsbeurteilung und Frakturrisikoeinschätzung (Engelke, Adams et al. 2008). Es muss jedoch erwähnt werden, dass die QCT mit durchschnittlich 10-60 μSv eine höhere Strahlenbelastung für den zu Untersuchenden bedeutet als andere Messmethoden wie DXA (1-2 μSv). Im Vergleich zur jährlichen natürlichen Strahlenbelastung in Deutschland von ca. 2,5 mSv ist die der QCT dennoch relativ gering. Ein weiterer Nachteil ist in Bezug auf die Verwendung für Diagnose und Krankheitsverlaufbeurteilung die fehlende standardisierte Klassifikation wie das T-Score-System. Dieses wurde von der WHO festgelegt und ist jedoch nur auf die DXA-Messung anwendbar, nicht auf andere Methoden, was auch eine Vergleichbarkeit unter den verschiedenen Methoden erschwert. Für spezielle Fragestellung wie in dieser Studie ist die QCT jedoch besonders gut geeignet.

4.1.4 Erhebung der Ernährungs- und Aktivitätsgewohnheiten

Die Ernährungsgewohnheiten wurden mithilfe eines standardisierten Fragebogens in Interviews alle 6 Monate ermittelt. Dabei gaben die Probandinnen retrospektiv geschätzte Menge der wöchentlich verzehrten Nahrungsmittel in verschiedenen Kategorien an (siehe Abbildung 5, Seite 18).

Die körperliche Aktivität wurde ebenfalls anhand der subjektiv eingeschätzten körperlichen Betätigung ermittelt. So wurde zum einen die Alltagsaktivität in „überwiegend sitzend“, „überwiegend stehend/laufend“, „ausgewogen“ und „körperlich stark belastend“ eingeteilt und zum anderen die sportliche Aktivität beurteilt. Hierbei wurden die wöchentlichen Stunden der jeweiligen ausgeübten Sportart mit einem Faktor (1, 2 oder 3) multipliziert, der die statische Belastung entsprechend semiquantitativ gewichtete. Langsetmo et al. verwendeten in ihrer Arbeit über Zusammenhänge zwischen physischer Aktivität und BMD im Rahmen der „Canadian Multicentre Osteoporosis Study“ ebenfalls einen Fragebogen (Langsetmo, Hitchcock et al. 2012). Jedoch wurden die Sportarten nach Metabolic equivalent of task (MET) eingeteilt. Dies ist ein metabolisches Äquivalent zum Vergleich des Energieverbrauchs verschiedener Aktivitäten. Einen Einfluss auf die vertebrale Knochendichte nimmt jedoch hauptsächlich statische Beanspruchung durch eine sportliche Betätigung. Da in der PeKnO-Studie der Einfluss körperlicher Aktivität auf die Knochendichte untersucht werden sollte, war der Stoffwechselumsatz für diese Untersuchung nicht der geeignete Parameter.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Basischarakteristika, (gynäkologische) Anamnese und Knochendichte

Die Probandinnen wurden bzgl. ihrer Knochendichteveränderung (Δ BMD) über die 2 Jahre in die Gruppen „no bone loser“ (Gruppe 1) ohne Knochendichteverlust, „slow bone loser“ (Gruppe 2) mit jährlichem Verlust von weniger als 3% sowie „fast bone loser“ (Gruppe 3) mit einem Verlust über 3%/Jahr eingeteilt. Die Teilnehmerinnen der Gruppe 1 waren mit $47,1 \pm 1,6$ Jahren um 1,4 J bzw. 1,3 J jünger als die der Gruppe 2 ($48,5 \text{ J} \pm 2,8$) und Gruppe 3 ($48,4 \text{ J} \pm 2,2$). Mehrere Studien zeigen, dass das Alter - auch unabhängig von der damit verbundenen Dauer der Reproduktionsphase (Brot, Jensen et al. 1997) - einen negativen Einfluss auf die Knochendichte hat. In Gruppe 1 befinden sich die Frauen mit der größten Körpergröße, in Gruppe 3 die mit der geringsten (1: $1,7 \text{ m} \pm 0,1$, 2: $1,7 \text{ m} \pm 0,1$, 3: $1,6 \text{ m} \pm 0,1$). Die „fast bone loser“ wiesen zu allen erhobenen Zeitpunkten das geringste durchschnittliche Gewicht auf, im 25. Lebensjahr zusätzlich den niedrigsten BMI mit dem größten Anteil an Untergewichtigen (21,1 % mit BMI $<18,5$), bei Studienbeginn und -ende lag der niedrigste Durchschnitts-

BMI jedoch bei den Frauen der BMD-Gruppe 1. Zudem kam es bei den „no bone losers“ zu einer BMI- und Gewichtsabnahme über den Studienzeitraum, bei den „slow“ und „fast bone loser“ zur Zunahme von Gewicht und BMI.

Viele Studien belegen, dass Körpergewicht und BMI einen Einfluss auf die Knochendichte und -Verlustrate haben (Brot, Jensen et al. 1997; Ravn, Cizza et al. 1999; Macdonald, New et al. 2005; Finkelstein, Brockwell et al. 2008). Verschiedene Mechanismen werden als Ursache für diesen Zusammenhang diskutiert. Osteozyten reagieren auf mechanische Last mit Reduktion der Osteoklasten- und Steigerung der Osteoblastenaktivität (Ravn, Cizza et al. 1999; Finkelstein, Brockwell et al. 2008). Die Östrogenproduktion des Fettgewebes spielt eine zusätzliche Rolle. C. Brot und Kollegen wiesen in einer Studie mit 433 perimenopausalen Frauen (45-58 J) - davon 87 mit 2-Jahres-follow up - nach, dass sowohl das Ausgangsgewicht als auch die Gewichtsveränderung einen Einfluss auf den BMD-Verlust haben. Die Frauen, die über den zweijährigen Beobachtungszeitraum Gewicht zunahmten, hatten nur einen BMD-Verlust von durchschnittlich -0,4 %/J, die mit Gewichtsabnahme hatten einen BMD-Verlust von -1,5 %/J (Brot, Jensen et al. 1997). In einer Studie von Finkelstein et al. mit 1902 Frauen aus der SWAN-Studie (Study of Women's Health Across the Nation) war der Knochendichteverlust in der späten Peri- und frühen Postmenopause in der obersten Gewichtstertile um 35-55 % geringer als der in der untersten (Finkelstein, Brockwell et al. 2008). In der PeKnO-Studie hatten die Frauen der „fast bone loser“ mit einem BMD-Verlust von >3 %/Jahr zu allen Erhebungszeitpunkten ein geringeres Gewicht als die Frauen mit gar keinem oder geringerem BMD-Verlust. Allerdings waren es die Frauen der „no bone loser“, die über die 2 Jahre einen Gewichtsverlust verzeichneten. Diese kontroversen Ergebnisse könnten der kleinen Fallzahl (v.a. BMD-Gruppe 1 mit n=9) geschuldet sein.

Unter den Frauen der BMD-Gruppe 3 fanden sich mehr ehemalige und aktuelle Raucherinnen (ehem. 47,4 %, aktuell 26,3 %) als in den anderen beiden Gruppen. Damit war auch der durchschnittliche Nikotinkonsum mit $10,5 \pm 13,1$ py in Gruppe 3 höher als in Gruppe 1 mit $9,4 \pm 16,8$ py und Gruppe 2 mit $7,4 \pm 12,0$ pack-years. Law und Kollegen kamen in einer Metaanalyse von 29 Querschnitts- und 19 Fall-Kontrollstudien zu dem Ergebnis, dass sich eine Auswirkung von Nikotin auf die Knochendichte erst bei postmenopausalen Frauen zeigt. Bei diesen war der jährliche BMD-Verlust unter den Raucherinnen um 0,2% größer im Vergleich zu den Nicht-Raucherinnen, zudem wiesen diese ein höheres Risiko für Hüftfrakturen auf (um 17%

höheres Frakturrisiko bei 60-Jährigen, mit dem Alter steigend, bei einer Inzidenz von 0,53 Hüftfrakturen/Jahr/1000 unter den 55- bis 64-jährigen und 3,02 unter den 65- bis 74-jährigen Frauen). Es konnte jedoch kein Effekt auf die prämenopausale Knochendichte gezeigt werden (Law and Hackshaw 1997). Mutmaßlich ist bei diesen Frauen die Zeitspanne seit Erreichen der peak bone mass noch zu kurz und der kumulierte Effekt des Rauchens auf die BMD zeigt sich erst im höheren Alter. Zudem wurden bei einigen der erfassten Studien DXA-Messungen durchgeführt, die trabekuläre Knochendichte-Veränderungen weniger sensitiv und später erfassen als die QCT-Methode, die in der PeKnO-Studie Verwendung fand.

Hermann et al. konnten bei 2015 perimenopausalen Frauen - darunter 832 aktuelle und 285 ehemalige Raucherinnen (45-58 Jahre alt, PeKnO-Studie: 45-54 J) - aus der Danish Osteoporosis Prevention Study zeigen, dass prä- und perimenopausales Rauchen einen negativen Effekt auf die Ganzkörper- und Femur-BMD hat (Hermann, Brot et al. 2000). Quantitativ war dies ein kleiner Effekt (1,2% bzw. 1,9%), jedoch war er signifikant. Sie fanden zudem bei den Raucherinnen verminderte Vitamin-D- und Osteocalcin-Werte und konnten einen Zusammenhang zwischen Rauchen und Körperfettmasse nachweisen. Weitere mögliche Effekte auf die Knochendichte durch Rauchen sind: verminderte intestinale Kalzium-Absorption, vermindertes Körpergewicht, Beeinflussung des Östrogenmetabolismus sowie früherer Eintritt in die Menopause (Coronado-Zarco, Olascoaga-Gomez de Leon et al. 2019).

Die meisten Frauen mit an Osteoporose erkrankten Verwandten ersten Grades fanden sich in BMD-Gruppe 3 mit 36,8 %. Der geringste Anteil war in Gruppe 1 mit 11,1 %, in Gruppe 2 waren es 31,6 %. Die meisten Frauen mit Fraktur in der Vorgeschichte befanden sich hingegen in Gruppe 1, die wenigsten in Gruppe 3 (1: 66,7%, 2: 57,9 %, 3: 31,6 %). Ebenso fand sich in Gruppe 1 der größte relative Anteil an Frauen mit anamnestisch relevanter Immobilität von 11,1 % (2: 10,5 %, 3: 5,3 %) mit durchschnittlich $1,3 \pm 4,0$ Wochen (2: $0,6 \pm 2,0$ Wo, 3: $0,1 \pm 0,45$ Wo). Bainbridge und Kollegen zeigten in einer prospektiven 6-jährigen Studie mit 614 prä- und perimenopausalen Frauen einen signifikanten negativen Einfluss von familiärer Osteoporose auf die anhand DXA ermittelte Absolut-BMD des Femurhalses (grenzwertig signifikant für LWS) sowie von Frakturen in der Vorgeschichte auf die LWS-BMD. Sie konnten jedoch keinen signifikanten Einfluss auf den Knochendichteverlust nachweisen (Bainbridge, Sowers et al. 2004). Zu demselben Ergebnis kamen Brot et al. in der bereits erwähnten Studie über „Knochendichte und

Risikofaktoren für Knochendichteverlust in perimenopausalen dänischen Frauen“. Andererseits zeigte sich in einer deutsch-kanadischen gepoolten Kohorte in QCT-Untersuchungen ein stärkerer prämenopausaler Knochendichteverlust bei Frauen mit erstgradigen Verwandten mit Fragilitäts-Frakturen (J. C. Prior 2016). Die Diskrepanz der publizierten Ergebnisse ist wiederum mit der sensitiveren Erfassung trabekulärer Veränderungen in der quantitativen Computer-Tomographie erklärbar.

4.2.2 Sonnenlicht-Exposition und Vitamin D

Vitamin D ist essenziell für den Knochenstoffwechsel und ein Defizit mitverantwortlich für Knochendichteverlust. Für die Eigensynthese wird jedoch UV-B-Strahlung der Wellenlänge 290-315 nm benötigt, die in Deutschland nur von ca. März bis Oktober vorhanden ist (Pearce and Cheetham 2010; Institut 2019). Die „fast bone loser“ berichteten am häufigsten von Sonnenexposition, zu Beginn 89,5 % und am Ende 100% mit gelegentlicher oder häufiger Sonnenexposition. In Gruppe 2 waren es jeweils 73,7 % und 79,0 %, in Gruppe 1 55,6 % und 88,9 %. Der durchschnittliche Vitamin-D-Wert zu Studienbeginn und am Ende lag in allen drei Gruppen unterhalb der Norm von 30 -100 ng/ml. Am niedrigsten waren die Vitamin D-Spiegel in BMD-Gruppe 3, am höchsten in BMD-Gruppe 1 (A-1: 22,6 ng/ml \pm 13,4, A-3: 20,4 ng/ml \pm 6,1, E-1: 20,4 ng/ml \pm 7,8, E-3: 19,5 ng/ml \pm 6,8). Keiner der „fast bone loser“ und 2 Frauen der „no bone loser“ (\cong 22,2 %) supplementierten Vitamin D (min 400 IE/d). In einer Studie von Lee und Kollegen mit 60 Erwachsenen (20-49 J) wurde zwar in der Gruppe der Sonnenexponierten (20-30% der Körperoberfläche für 30–60 Min/Tag, 3x/Wo während des Sommers) ein minimaler Vitamin D-Anstieg beobachtet, jedoch konnte ein Vitamin D-Defizit (<20 ng/ml) damit nicht ausgeglichen werden (Lee, Kim et al. 2020). Laut einer Studie von Hintzpeter et al. hatten 58% der in der German National Health Interview and Examination Survey 1998 (GNHIES) untersuchten 2267 Frauen aus Deutschland einen Vitamin-D-Wert <50nmol/l (\cong 20 ng/ml), was laut IOM (Institute of Medicine) einer suboptimalen Versorgung mit möglichen Folgen für die Knochengesundheit entspricht (Hintzpeter, Mensink et al. 2007). Diese Werte decken sich mit den Angaben des Robert Koch Instituts (Robert Koch Institut 2019) zur Prävalenz des Vitamin-D-Mangels in Deutschland (56% <20ng/ml). Das Kollektiv der PeKnO-Studie liegt damit im Bereich der Mehrheit der deutschen Bevölkerung.

4.2.3 Reproduktive Parameter und gynäkologische Anamnese

Der Eintritt der Menarche lag im Gesamtkollektiv durchschnittlich bei $13,4 \pm 1,4$ Jahren, in BMD-Gruppe 1 bei $12,9 \pm 1,5$ Jahren und Gruppe 3 bei $13,5 \pm 1,7$ Jahren. Damit war diese bei den „no bone loser“ um 0,6 Jahre früher. Späte Menarche und frühe Menopause und damit eine kurze reproduktive Phase gelten als negative Einflussfaktoren auf die Knochendichte (Bauer, Browner et al. 1993; Brot, Jensen et al. 1997). In BMD-Gruppe 1 gab es durchschnittlich $0,9 \pm 0,6$ Schwangerschaften und $0,4 \pm 0,5$ Geburten, in BMD-Gruppe 3 waren es mit $2,4 \pm 1,7$ Schwangerschaften und $1,4 \pm 1,1$ Geburten dreimal so viele. Hillier et al zeigten, dass sich Parität protektiv auf das (v.a. Hüft-) Frakturrisiko prä- und postmenopausaler Frauen auswirkt, jedoch keinen Einfluss auf die Knochendichte hat, der positive Effekt also davon unabhängig ist (Hillier, Rizzo et al. 2003). Auch in weiteren Studien mit perimenopausalen Frauen hatte weder die Geburten- noch Schwangerschaftszahl einen Effekt auf die Knochendichte (Brot, Jensen et al. 1997; Bainbridge, Sowers et al. 2004).

Anamnestisch wurden Amenorrhoe-Phasen über min. 4 Monate Länge erfragt. Keine der Frauen ohne Knochendichteverlust berichtete davon. Bei den „fast bone loser“ waren es 9 Frauen (47,4 %) mit durchschnittlich über die zwei Jahre 13,0 Monaten Amenorrhoe (Range 4 – 35,6). Betrachtet man die 12 Frauen, die über die 2 Jahre Amenorrhoephasen ≥ 4 Monate angeben, so ist deren Knochendichte bereits zu Studienbeginn wie auch zum Ende niedriger sowie der BMD-Verlust größer als bei den Frauen ohne Amenorrhoe (mit: A $130,6 \pm 26,6$ Ca-HA/ml, E $119,8 \pm 25,2$ Ca-HA/ml, Δ BMD $-4,2 \pm 2,3$ %/J; ohne: A $143,8 \pm 24,6$ Ca-HA/ml, E $139,1 \pm 22,6$ Ca-HA/ml, Δ BMD $-1,1 \pm 3,7$ %/J). Das Alter war dabei mit durchschnittlich 0,4 Jahren Differenz vergleichbar. Nach STRAW+10-Kriterien (Harlow, Gass et al. 2012) waren die 12 Frauen mit längeren Amenorrhoephasen in der späten menopausalen Transition bzw. bereits in der frühen Postmenopause, was den vermehrten Knochendichteverlust erklärt. In einer Studie von Finkelstein et al. wurde gezeigt, dass der größte Knochendichteverlust in der späten Perimenopause stattfindet. In diese Gruppe fallen die Frauen, die in den letzten 3 Monaten keine, jedoch in den letzten 11 Monaten noch eine Menstruationsblutung hatten. Während der frühen Perimenopause wurde kaum BMD-Verlust der LWS verzeichnet, während der späten Perimenopause $1,6$ %/Jahr, in der frühen Postmenopause waren es bereits $2,0$ %/Jahr (Finkelstein, Brockwell et al. 2008).

In unserer Studie wurden klimakterische Beschwerden mithilfe des Kuppermanindex bestimmt. Dieser war in BMD-Gruppe 3 mit durchschnittlich $9,3 \pm 5,8$ höher als in BMD-Gruppe 1 mit $8,2 \pm 4,8$. Die Frauen der untersten Aktivitätsquartile hatten einen höheren Kuppermanindex als die der obersten ($9,7 \pm 4,8$ vs. $8,9 \pm 5,7$). Und auch die Frauen mit niedriger Kalzium-Aufnahme hatten einen höheren Kuppermanindex als die mit höherem Kalzium-Intake der Gruppe II ($9,5 \pm 5,9$ vs. $6,3 \pm 4,5$). Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass sowohl Kalziumreiche Ernährung als auch sportliche Aktivität zur Linderung klimakterischer Beschwerden beitragen können. Dass körperliche Aktivität sich positiv auf menopausale Symptomatik auswirkt, zeigen zahlreiche andere Studien (Skrzypulec, Dabrowska et al. 2010; Makara-Studzińska and Kryś-Noszczyk 2015; Naworska, Brzek et al. 2018). Skrzypulec et al. zeigten in einer Studie mit 336 Frauen zwischen 45 und 55 Jahren, dass Frauen mit hohem sportlichem Aktivitäts-Niveau weniger klimakterische Beschwerden haben. B. Schießl betrachtete in ihrer Promotions-Arbeit zur PeKnO-Studie die Beschwerden in der Perimenopause genauer (Schießl 2019).

4.2.4 Ernährungsgewohnheiten und Knochendichte

In BMD-Gruppe 1 („no bone loser“) zeigte sich eine im Durchschnitt höhere Kalziumaufnahme über die 2 untersuchten Jahre als in Gruppe 3 der „fast bone loser“ ($4941 \text{ mg/Woche} \pm 2111 \text{ SD}$ vs. $3855 \text{ mg/Woche} \pm 1901 \text{ SD}$; n.s.), insgesamt jedoch lagen beide Gruppen unterhalb der empfohlenen Verzehrmenge von 7000 mg/Woche . In den beiden Kalzium-Gruppen (I: $< 7000 \text{ mgCa/Wo}$, $n=40$; II: $\geq 7000 \text{ mgCa/Wo}$, $n=7$) ließ sich ebenfalls ein (nicht-signifikanter) Unterschied zugunsten von Gruppe II in der medianen Knochendichtedifferenz in 2 Jahren (ΔBMD) feststellen. Hong et al. konnten in ihrer Querschnitts-Auswertung aus der Korea National Health and Nutrition Examination Study bzgl. des Kalzium-Effektes auf das Osteoporoserisiko einen positiven Zusammenhang zeigen (Hong, Kim et al. 2013). Hierbei wurden die Teilnehmer (3819 Männer und 5625 Frauen > 20 J) nach ihrer täglichen Kalzium-Aufnahme in Quartile eingeteilt (Q1 $< 257,3 \text{ mg/d}$; Q2 $257,3\text{-}397,5 \text{ mg/d}$; Q3 $397,6\text{-}592,3 \text{ mg/d}$; Q4 $> 592,4 \text{ mg/d}$). Es fand sich eine signifikante Assoziation von Osteoporose-Risiko (definiert als T-Score $< - 2,5$) mit steigender Kalzium-Aufnahme (Quartile 4 vs. Quartile 1: OR $0,66$; 95% confidence interval: $0,50\text{-}0,87$). Auch bei Wlodarek et al. zeigte sich in einer randomisierten Kohortenstudie mit 625 Frauen über 55 Jahren ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Kalzium-Aufnahme durch

Milchprodukte und der Knochendichte sowie stattgehabten Frakturen (Wlodarek, Glabska et al. 2014). Die Teilnehmerinnen mit einem T-Score $\leq -2,5$ nahmen signifikant weniger Kalzium zu sich als die Frauen mit einem T-Score von $> -2,5$ (275 mg Kalzium/d vs. 383 mg/d). Die Haupt-Kalzium-Quellen waren in dieser Studie wie auch bei der PeKnO-Studie Milch und Käse. In der PeKnO-Studie zeigten die Frauen mit höherer Kalziumaufnahme zwar insgesamt niedrigere BMD-Absolutwerte, jedoch verzeichneten sie einen etwas geringeren Knochendichteverlust über den Studienzeitraum. Auch fanden Bristow et al. 2019 keinen Einfluss der Kalzium-Aufnahme auf den longitudinalen Verlauf der Knochendichte über 6 Jahre bei postmenopausalen Frauen mit Osteopenie (Bristow 2019). Macdonald und Kollegen fanden in ihrer longitudinalen Studie über Nahrung und deren Zusammenhang mit Knochendichte in der menopausalen Transition (891 Frauen, 45-55 J) heraus, dass sich Kalziumkonsum positiv auf die kortikale Knochendichteveränderung des Femurhalses auswirkt, v.a. bei früh postmenopausalen Frauen (Macdonald, New et al. 2004). Allerdings war trotz der statistischen Signifikanz die Größe des Effekts sehr klein, denn Ernährung erklärte 1% der Knochendichte-Veränderung über 7 Jahre, dagegen erklärten hormonelle Faktoren 15% der Veränderung bei diesem perimenopausalen Kollektiv.

Auch in der Studie von Bainbridge et al. über Risikofaktoren für Knochendichte und Knochendichteverlust bei perimenopausalen Frauen konnte keinerlei Zusammenhang zwischen Kalziumaufnahme und Knochendichte oder Knochendichteverlust nachgewiesen werden (Bainbridge, Sowers et al. 2004). Eine mögliche Ursache ist, dass in der Perimenopause der Kalziumbedarf steigt, u.a. weil sich die intestinale Kalziumabsorption verschlechtert. Wishart et al. zeigten in einer Studie mit 72 perimenopausalen Frauen, dass die Radiokalziumabsorption bei den Frauen mit irregulären Zyklen signifikant abfiel, nicht aber bei den Frauen mit noch regelhaften Zyklen (Wishart, Scopacasa et al. 2000). Möglicherweise waren also die empfohlenen 7000 g Kalzium/Woche in der Perimenopause nicht ausreichend, um einen Effekt erzielen zu können, oder der eher niedrige Vitamin D Spiegel führte zu einer unzureichenden intestinalen Absorption des angebotenen Kalziums. Auch Estradiol-Mangel vermindert die intestinale Kalzium-Absorption (Gabriela Diaz de Barboza 2015). Dass sich in der PeKnO-Studie zudem die Unterschiede als nicht signifikant zeigten, liegt unter anderem an der geringen Teilnehmerzahl. Auch nicht erkannte

Lactoseintoleranz als mögliche Ursache für geringe Kalzium-Aufnahme könnte bei einigen Teilnehmerinnen vorgelegen haben. Obermayer-Pietsch et al konnten zeigen, dass lactoseintolerante Personen nicht nur insgesamt weniger Kalzium zu sich nehmen, sondern bei diesen außerdem eine Kalzium-Malabsorption in Gegenwart von Lactose vorliegt (Obermayer-Pietsch, Gugatschka et al. 2007). So nehmen diese bis zu 50% weniger Kalzium auf als lactosetolerante Personen. Als Ursachen diskutiert werden dabei eine mögliche intestinale Fehlgärung mit konsekutiv verschlechtertem Resorptionsmilieu oder eine beschleunigte Darmpassage und daraus resultierender Absorptionsstörung. Di Stefano und seine Kollegen wiesen in einer Studie mit 103 jungen Erwachsenen nach, dass die verminderte Kalziumzufuhr i.R. der Lactoseintoleranz zu einer verminderten peak bone mass führt (gemessen mittels DXA an LWS und Femur). Diese Faktoren hätten in der kleinen Kalzium-Gruppe II (n=7) eine größere Auswirkung als in der Gruppe I mit 40 Frauen. Hinzu kommt, dass weitere Faktoren, die sich auf den Knochenstoffwechsel auswirken, die Beziehung zwischen Kalzium-Aufnahme und Knochendichte beeinflussen. In der Kalzium-Gruppe I (< 1000mg/Tag) war mit 67,5 % der Raucherinnen-Anteil (ehemalige und aktuelle) größer als in Kalzium-Gruppe II (> 1000mg/Tag) mit einer ehemaligen und einer Raucherin zu Studienbeginn. So war die durchschnittliche Nikotinaufnahme mit $10,0 \pm 13,9$ py in Gruppe I deutlich höher als in Gruppe II mit $3,5 \pm 6,0$ py. Dass Rauchen einen Einfluss auf die Knochendichte hat, wurde bereits im vorherigen Abschnitt (s. Seite 74) erläutert. Krall und Kollegen wiesen in ihrer Studie mit 44 postmenopausalen Frauen (8 Raucherinnen und 36 Nicht-Raucherinnen) nach, dass Rauchen mit einer reduzierten Kalzium-Absorption assoziiert ist (Krall and Dawson-Hughes 1991).

Die Auswirkungen von Koffein auf die Knochendichte bzw. Frakturrate werden kontrovers diskutiert. In einer schwedischen Studie von Helena Hallström mit 61433 Frauen zeigte sich, dass hoher Kaffeekonsum (≥ 4 Tassen/d mit je ca. 177ml) im Vergleich zu niedrigem Konsum (<1 Tasse/d) mit einer um 2-4% geringeren BMD (gemessen mittels DXA an LWS und Femur) assoziiert war, jedoch nicht mit einem höheren Frakturrisiko (Hallström, Byberg et al. 2013). Als mögliche Mechanismen für den Effekt von Kaffee auf den Knochenstoffwechsel kommen sowohl eine erhöhte Kalzium-Diurese als auch verminderte intestinale Kalzium-Absorption und direkte negative Auswirkung auf die Osteoblasten in Betracht (Coronado-Zarco, Olascoaga-Gomez de Leon et al. 2019). In der PeKnO-Studie konsumierten die Frauen der BMD-

Gruppe 3 („fast bone loser“) mit durchschnittlich $2,8 \pm 2,3$ l/Wo über die 2 Jahre mehr Kaffee als die der Gruppe 1 mit $2,3 \pm 2,0$ l/Wo und 2 mit $2,6 \pm 2,3$ l/Wo. Die Teilnehmerinnen aus Kalzium-Gruppe I, die trotz geringerem Kalziumkonsum eine höhere Knochendichte aufwiesen als die mit mehr Kalziumkonsum, hatten über die zwei Jahre eine geringere Kaffee-Aufnahme (I: $2,5 \pm 2,2$ l/Wo, II: $3,2 \pm 2,6$ l/Wo). Diese Daten legen nahe, dass im Kollektiv der PeKnO-Studie der Kaffeekonsum eine Auswirkung auf die Absolut-Knochendichte und auch die Knochendichteveränderung über 2 Jahre gehabt haben könnte.

Die Studie von Macdonald über die Assoziation von Nahrungsmitteln mit Knochendichteverlust in der Perimenopause zeigte unter anderem, dass ein gemäßigter Alkoholkonsum eine Verringerung des Knochendichteverlustes zur Folge hat (Macdonald, New et al. 2004). Sie fanden heraus, dass Teilnehmerinnen in der untersten Quartile bzgl. des Alkoholkonsums (Q1: $\leq 3,24$ g Alkohol/d) einen höheren Knochendichteverlust aufweisen als Frauen in der obersten Quartile ($\geq 13,6$ g/d). In der PeKnO-Studie ist ebenso der durchschnittliche Alkoholkonsum mit $107,2$ g/Wo $\pm 75,3$ SD ($\cong 15,3$ g/d) in der Gruppe der „no bone loser“ am größten, in der der „fast bone loser“ am niedrigsten (BMD-Gruppe 2: MW $87,8$ g/Woche $\pm 70,7$ SD $\cong 12,5$ g/d; BMD-Gruppe 3: MW $57,1$ g/Woche $\pm 50,5$ SD $\cong 8,2$ g/d). Die konsumierten Alkoholmengen in Gruppe 1 und 2 lagen damit über der von der DGE empfohlenen Maximaldosis für Frauen von 10g pro Tag (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. 2020). Die Unterschiede waren nicht signifikant. Auch Kroger et al. kommen in ihrer Studie mit 1600 perimenopausalen Frauen zu dem Ergebnis, dass moderater Alkoholgenuss signifikant vor Knochendichteverlust schützt (Kroger, Tuppurainen et al. 1994). Es gibt verschiedenste Erklärungsansätze für diese Wirkung. So wird davon ausgegangen, dass Alkohol die Calcitonin-Produktion stimuliert, zur Reduktion der Parathormon-Konzentration im Serum führt sowie die Knochen-Resorption hemmt, da CTx supprimiert wird (Jugdaohsingh, O'Connell et al. 2006). Weitere Studien werden nötig sein, um differenzieren zu können welche Komponenten der alkoholischen Getränke genau (nicht nur Ethanol, sondern z.B. auch enthaltene Antioxidantien oder Silicone) den Knochenstoffwechsel beeinflussen und wenn ja, über welchen Mechanismus. Softdrinks, insbesondere Cola-Getränke, werden mit niedrigerer BMD assoziiert (Tucker 2006; Aguilera-Barreiro Mde, Rivera-Marquez et al. 2013). Zum einen enthalten die meisten Colagetränke Koffein als bereits bekannten Risikofaktor, zum

anderen enthalten sie Phosphorsäure. Diese stört die Kalziumabsorption und führt zu Hyperkalziurie und damit vermehrtem Kalziumverlust (Amato, Maravilla et al. 1998). In einer Studie von Tucker et al. mit 1413 Frauen und 1125 Männern aus der Framingham Osteoporosis Study hatte Cola einen Einfluss auf die Knochendichte. Die durchschnittliche BMD des Femurhalses war bei den Frauen mit täglichem Colakonsum um 3,7% niedriger als die der Frauen mit Colakonsum weniger als 1x/Monat. Denselben, wenn auch etwas schwächeren, Effekt hatte decaffeinertes Cola, was für einen nicht nur durch das Koffein bedingten Zusammenhang spricht (Tucker 2006). In der PeKnO-Studie war der Konsum von Colagetränken insgesamt zu niedrig ($0,1 \text{ l/Wo} \pm 0,6$), als dass davon ein Effekt auf den Knochenstoffwechsel abgeleitet werden könnte. Insgesamt waren es nur 8 Frauen (17,0%), die überhaupt Cola zu sich nahmen. Deren Knochendichte lag zu Studienbeginn bei $155,3 \pm 29,5 \text{ Ca-HA/ml}$ und am Ende bei $150,4 \pm 28,5 \text{ Ca-HA/ml}$ und damit stets über dem Durchschnittswert. Der jährliche BMD-Verlust betrug $-1,5 \pm 3,1 \%$ und ist damit den „slow bone losers“ zuzuordnen.

4.2.5 Körperliche Aktivität und Knochendichte

Damit sportliche Aktivität zu bone remodeling führt, muss sie bestimmte Kriterien erfüllen. Vor allem repetitiv durchgeführte Aktivität mit mechanischer Belastung von mäßiger bis hoher Intensität und Frequenz führt über Zelldeformation und Adaption zu Knochenaufbau (Kohrt, Bloomfield et al. 2004; Robling, Castillo et al. 2006). Mittels stärkerer Gewichtung dynamischer Sportarten wie Tanzen, Joggen oder Tennis wurde dieser Aspekt durch den in unserer Arbeit benutzten Aktivitätsindex zur Erfassung der sportlichen Aktivität berücksichtigt. In der PeKnO-Studie fanden sich bzgl. der sportlichen Aktivität in den unterschiedlichen BMD-Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Den höchsten Durchschnitts-Aktivitätsindex hatten die Frauen der BMD-Gruppe 3 mit dem rasantesten Knochendichteverlust, den niedrigsten die der Gruppe 1 mit gar keinem Knochendichteverlust ($12,5 \pm 6,5$ vs. $11,1 \pm 3,6$). In BMD-Gruppe 1 gaben 33,3 % eine überwiegend sitzende Alltagsaktivität an, in BMD-Gruppe 3 waren es 42,1 %. Wir teilten die Teilnehmerinnen zudem in Quartile bzgl. des Aktivitätsindex ein. Die Frauen der obersten Quartile ($>14,85 \text{ AI}$) wiesen eine geringere Knochendichte zu Studienbeginn und am Ende auf als die der untersten Quartile ($<9,14 \text{ AI}$). Auch der Knochendichteverlust war größer. So kam es in der 3. Quartile zu einem Abfall um $-3,5 \%/J \pm 3,2$ von $132,7 \pm 23,7 \text{ Ca-HA/ml}$ auf $124,3 \pm 25,6 \text{ Ca-HA/ml}$,

in der 1. Quartile waren es $-2,4 \text{ \%}/\text{J} \pm 1,8$ von $146,8 \pm 25,8 \text{ Ca-HA/ml}$ auf $139,5 \pm 24,3 \text{ Ca-HA/ml}$. Langsetmo et al. untersuchten ebenfalls den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und BMD anhand der in der Canadian Multicentre Osteoporosis Study gesammelten Daten über einen Zeitraum von 5 Jahren (6642 Frauen u. 2855 Männer). Sie konnten einen geringen Anstieg der Hüft-BMD bei höherer körperlicher Aktivität nachweisen (Langsetmo, Hitchcock et al. 2012). In einer Studie über 6 Jahre mit 614 Teilnehmerinnen zwischen 24 und 44 Jahren zeigten Bainbridge et al., dass zwar während der Schulzeit absolvierter Sport ein protektiver Faktor für BMD ist ($p=0,002$), jedoch die aktuelle sportliche Betätigung keinen Einfluss auf BMD oder Knochendichteverlust hat (Bainbridge, Sowers et al. 2004). Die Frauen der obersten AI-Quartile in der vorliegenden Arbeit hatten zu allen Erhebungszeitpunkten (25. LJ, A, E) ein niedrigeres Gewicht sowie einen niedrigeren BMI als die der untersten, was wahrscheinlich auf die vermehrte sportliche Aktivität zurückzuführen ist. Es ist anzunehmen, dass der negative Einfluss des niedrigeren Körpergewichts auf die Knochendichte größer ist als der vermeintlich positive der sportlichen Aktivität. Diese Schlussfolgerung wird gestützt von Bainbridge, die in der Michigan Bone Health Study bei Frauen pro einem kg höherem Körpergewicht je einen um 0,01 höheren T-Score fanden (Bainbridge, Sowers et al. 2004). Zudem waren die Frauen der untersten Quartile um durchschnittlich 2,3 Jahre jünger. Bezüglich Frakturvorgeschichte und positiver Familienanamnese unterschieden sich die beiden Gruppen nicht. Die Gruppe der 1. Quartile nahm mit $86,6 \pm 82,23 \text{g/Wo}$ etwas mehr Alkohol zu sich als die der 3. Quartile mit $76,4 \pm 51,9 \text{ g/Wo}$, sodass Alkohol als weiterer möglicher Confounder fungiert. Möglicherweise spielt auch die regelmäßige Alltagsaktivität eine größere Rolle beim Knochendichteverlust als der Freizeitsport.

Die Perimenopause ist gekennzeichnet von ausgeprägten Hormonschwankungen bei Störungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse. Durch die reduzierte Follikelzahl kommt es zu einer verminderten Inhibin B-Sekretion, was wiederum erhöhte FSH-Werte zur Folge hat (Burger, Hale et al. 2008). Wie mittlerweile in etlichen Studien hinreichend belegt, kommt es entgegen der früher verbreiteten Annahme zunächst noch nicht zu einem Estradiol-Abfall. Estradiol-Werte bleiben stabil bzw. steigen sogar während der Perimenopause (Santoro, Brown et al. 1996; Prior 1998). Hingegen beginnt Progesteron bereits in der frühen menopausalen Transition zu sinken (Santoro, Crawford et al. 2008; Prior 2011). Estradiol fördert die intestinale

Kalzium-Absorption und reduziert die Knochenresorption. Progesteron fördert die Knochenformation durch gesteigerte Osteoblastenzahl und -differenzierung (Seifert-Klauss and Prior 2010). In unserer Studie kam es zu einem Knochendichteverlust von $-2,2 \pm 2,9$ %/Jahr im Gesamtkollektiv ($-1,2 \pm 2,2$ %/J für Frauen mit vollständigen und korrekten Blutentnahmeverläufen). Dieser kann bei stabilen Estradiolwerten also nicht - wie oft propagiert - auf einen Estradiolmangel zurückgeführt werden. Auch die AI-Quartilen unterschieden sich hinsichtlich der Hormonwerte. Die Frauen der obersten AI-Quartile zeigten durchschnittlich höhere Cortisolwerte ($17,2 \pm 3,9$ vs. $15,4 \pm 3,0$) und niedrigere Progesteron- ($7,1 \pm 6,8$ ng/ml vs. $10,5 \pm 7,1$ ng/ml) und Estradiolwerte ($141,7 \pm 84,5$ pg/ml vs. $156,5 \pm 54,2$). Die Knochendichteabsolutwerte waren in der obersten Quartile trotz höherem Aktivitätsindex niedriger, der Knochendichteverlust höher. Sportliche Aktivität hat nicht nur einen positiven Effekt auf Knochendichte. Bei nicht ausreichender Energie- und Kalziumzufuhr kann sie diese auch negativ beeinflussen. Bestehende Thesen sind, dass der durch das erhöhte Stresslevel gesteigerte Cortisolspiegel und/oder auch das Energiedefizit über Hemmung des GnRH zur Reduktion von FSH/LH und damit auch Östrogen und Progesteron führen (Duff and Chilibeck 2020). Ob die Teilnehmerinnen unserer Studie mit Freizeitsport jedoch tatsächlich Stresslevel und/oder Energiedefizit in so hohem Ausmaß erreichten, ist nicht sicher.

5. Zusammenfassung

Die PeKnO-Studie untersuchte als longitudinale prospektive Beobachtungsstudie über 2 Jahre die Ernährung und körperliche Aktivität, das Zyklusgeschehen, Hormonwerte und Knochenstoffwechsellmarker sowie die Knochendichte bei 72 perimenopausalen Frauen, von denen 47 in die weiteren Analysen gingen. Mit der Perimenopause wurde eine entscheidende Phase in der Entstehung verminderter Knochendichte (Osteopenie) und evtl. daraus später resultierender Osteoporose betrachtet. In der vorliegenden Arbeit wurde der Fokus auf Ernährung, körperliche Aktivität und Lebensgewohnheiten wie Nikotinabusus und deren Auswirkung auf Knochendichte gelegt. Diese Faktoren sind beeinflussbar und stellen damit Angriffspunkte für Präventionsansätze bzgl. Osteoporose dar. Die Daten zur körperlichen Aktivität und Ernährung wurden mithilfe von Fragebögen alle 6 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren erhoben. Um die für aktivitätsbedingtes „bone remodeling“ nötigen Kriterien zu

erfassen (Aktivität mit mechanischer Belastung, repetitiv, mäßige bis hohe Intensität und Frequenz) wurde die körperliche Aktivität durch einen speziellen Aktivitätsindex entsprechend unterschiedlich gewichtet.

Hervorzuheben ist, dass in dieser Studie mithilfe des Zyklusmonitors der Ovulationszeitpunkt anhand des LH-Peaks bestimmt und so speziell die Lutealphase und damit verbundenen Progesteronspiegel untersucht werden konnten. Die Knochendichte wurde mittels quantitativer Computertomographie gemessen, womit insbesondere der metabolisch aktive und damit hormonell sensiblere trabekuläre Knochen analysiert werden konnte.

Die in der Einleitung gestellten Fragen wurden in dieser Arbeit wie folgt beantwortet:

1. Hat körperliche Aktivität einen Einfluss auf die Knochendichte perimenopausaler Frauen?

Die Teilnehmerinnen mit dem geringsten Knochendichteverlust wiesen den niedrigsten Aktivitätsindex auf, die mit dem höchsten Verlust den höchsten AI. Möglicherweise fällt das Ausmaß der Alltagsaktivität (sitzende Tätigkeit vs. überwiegend stehend oder körperlich belastende) stärker ins Gewicht als das von Freizeitsport. Zudem war endogenes Cortisol in der Quartile mit höchster körperlicher Aktivität höher, Progesteron niedriger, was beides wiederum einen negativen Einfluss auf die Knochendichte hat. Es konnte weder eine Korrelation zwischen sportlicher Aktivität und Knochendichte noch ein signifikanter Unterschied in der Knochendichte nach Aktivitätsausmaß gezeigt werden.

2. Hat Ernährung einen Einfluss auf die Knochendichte perimenopausaler Frauen?

Die Teilnehmerinnen ohne Knochendichteverlust nahmen insgesamt mehr Kalzium zu sich als die mit Knochendichteverlust, ebenso hatte die Gruppe der Frauen mit hohem Kalziumkonsum einen geringeren Knochendichteverlust. Auch wenn sich die Unterschiede nicht als signifikant erwiesen, ist von einem positiven Einfluss der nutritiven Kalziumaufnahme auf die Knochendichte auch in der Perimenopause auszugehen. In der Literatur wurde eine Abnahme der

Kalziumisotopen-Aufnahme mit unregelmäßiger werdenden Zyklen beschrieben.

Kaffeeconsum hatte in der PeKnO-Studie eine negative Auswirkung auf die Knochendichte bzw. den Knochendichteverlust.

Zudem zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen gemäßigtem Alkoholkonsum (durchschnittliche Alkoholmenge des PeKnO-Kollektivs: 79,1 g/Woche) und jährlichem Knochendichteverlust.

Zum Einfluss durch Colakonsum konnte in dieser Studie keine suffiziente Aussage getroffen werden, da Cola nur von 8 Teilnehmerinnen konsumiert wurde.

3. Hat Nikotinabusus einen Einfluss auf die Knochendichte perimenopausaler Frauen?

Die meisten Raucherinnen und damit auch der größte Nikotinkonsum fanden sich bei den Teilnehmerinnen mit dem größten Knochendichteverlust. In der Literatur ist Rauchen auch mit reduzierter Kalziumresorption assoziiert.

Zusammengefasst sollten gemäß unserer Daten eine nutritive Kalziumaufnahme von > 1000 mg täglich, gemäßigter Alkoholkonsum sowie Verzicht auf Kaffee- und Nikotinaufnahme als präventive Maßnahmen hinsichtlich Osteoporose diskutiert werden. Dass sich die Unterschiede/Korrelationen als überwiegend nicht signifikant erwiesen, ist sicherlich auf die geringe Fallzahl zurückzuführen.

6. Anhang

6.1 Tabellen

Tabelle 16: Detail-Aufstellung der Ernährungsangaben zu allen Studienzeitpunkten, n=47

n = 47	MW	± SD	Median	Min	Max
Kalziumkonsum Anfang 1 (mg/Wo)	4302	2672	3346	361	11671
Kalziumkonsum 2 (mg/Wo)	4478	2324	3846	1038	11873
Kalziumkonsum 3 (mg/Wo)	4372	2517	4034	775	12891
Kalziumkonsum 4 (mg/Wo)	4573	2660	4046	1367	15788
Kalziumkonsum Ende 5 (mg/Wo)	4497	2463	3842	949	11475
Kalziumkonsum MW (mg/Wo)	4444	2124	4108	1393	11581
Käse Anfang 1 (g/Wo)	237,4	236,4	157,5	0,0	1400,0
Käse 2 (g/Wo)	239,8	187,7	200,0	0,0	1050,0
Käse 3 (g/Wo)	218,8	167,7	175,0	0,0	875,0
Käse 4 (g/Wo)	260,7	207,3	200,0	0,0	1050,0
Käse Ende 5 (g/Wo)	264,5	215,2	200,0	0,0	1050,0
Käse MW (g/Wo)	244,3	157,6	210,0	0,0	820,0
Milch Anfang 1 (l/Wo)	0,8	1,1	0,4	0,0	4,3
Milch 2 (l/Wo)	1,0	1,4	0,3	0,0	7,0
Milch 3 (l/Wo)	1,1	1,4	0,5	0,0	5,3
Milch 4 (l/Wo)	1,0	1,2	0,5	0,0	5,3
Milch Ende 5 (l/Wo)	0,9	1,2	0,5	0,0	5,3
Milch MW (l/Wo)	1,0	1,1	0,6	0,0	4,3

6. Anhang

Joghurt Anfang 1 (g/Wo)	741,9	708,4	500,0	0,0	3500,0
Joghurt 2 (g/Wo)	642,6	710,7	420,0	0,0	3500,0
Joghurt 3 (g/Wo)	566,2	553,8	437,5	0,0	2100,0
Joghurt 4 (g/Wo)	582,7	550,1	400,0	0,0	1750,0
Joghurt Ende 5 (g/Wo)	615,3	682,6	400,0	0,0	3500,0
Joghurt MW (g/Wo)	629,7	544,4	510,0	0,0	2510,0
Quark Anfang 1 (g/Wo)	99,4	190,8	0,0	0,0	1000,0
Quark 2 (g/Wo)	146,2	302,9	0,0	0,0	1750,0
Quark 3 (g/Wo)	148,6	326,7	0,0	0,0	1750,0
Quark 4 (g/Wo)	102,4	169,1	0,0	0,0	560,0
Quark Ende 5 (g/Wo)	110,5	277,6	0,0	0,0	1750,0
Quark MW (g/Wo)	121,4	182,6	48,0	0,0	700,0
Mineralwasser Anfang 1 (l/Wo)	4,1	4,8	1,4	0,0	19,3
Mineralwasser 2 (l/Wo)	4,4	5,3	0,0	0,0	14,0
Mineralwasser 3 (l/Wo)	4,5	5,8	0,0	0,0	21,0
Mineralwasser 4 (l/Wo)	4,3	5,3	1,4	0,0	21,0
Mineralwasser Ende 5 (l/Wo)	4,2	5,1	3,5	0,0	21,0
Mineralwasser MW (l/Wo)	4,3	4,5	2,9	0,0	19,3
Tee/Leitungswasser Anfang 1 (l/Wo)	9,2	7,1	7,0	0,0	31,5
Tee/Leitungswasser 2 (l/Wo)	9,3	7,3	7,0	0,0	31,5
Tee/Leitungswasser 3 (l/Wo)	9,3	7,0	10,5	0,0	24,5
Tee/Leitungswasser 4 (l/Wo)	8,8	6,6	8,8	0,0	24,5
Tee/Leitungswasser Ende 5 (l/Wo)	8,8	5,9	7,0	0,0	21,0

Tee/Leitungswasser MW (l/Wo)	9,1	6,0	8,8	0,0	23,8
Alkohol Anfang 1 (g/Wo)	93,0	103,6	64,0	0,0	556
Alkohol 2 (g/Wo)	73,0	69,4	52,8	0,0	280,0
Alkohol 3 (g/Wo)	70,5	66,7	45,8	0,0	280,0
Alkohol 4 (g/Wo)	83,5	82,3	52,7	0,0	280,0
Alkohol Ende 5 (g/Wo)	75,5	72,4	52,8	0,0	280,0
Alkohol MW (g/Wo)	79,1	65,8	63,4	0,0	268,0
Bier Anfang 1 (l/Wo)	0,7	1,6	0,1	0,0	7,0
Bier 2 (l/Wo)	0,6	1,4	0,0	0,0	7,0
Bier 3 (l/Wo)	0,6	1,4	0,0	0,0	7,0
Bier 4 (l/Wo)	0,7	1,6	0,1	0,0	7,0
Bier Ende 5 (l/Wo)	0,6	1,4	0,0	0,0	7,0
Bier MW (l/Wo)	0,6	1,4	0,1	0,0	6,3
Wein/Sekt Anfang 1 (l/Wo)	0,7	1,0	0,5	0,0	6,3
Wein/Sekt 2 (l/Wo)	0,6	0,6	0,4	0,0	2,6
Wein/Sekt 3 (l/Wo)	0,5	0,6	0,4	0,0	2,1
Wein/Sekt 4 (l/Wo)	0,6	0,7	0,4	0,0	2,6
Wein/Sekt Ende 5 (l/Wo)	0,6	0,6	0,4	0,0	2,2
Wein/Sekt MW (l/Wo)	0,6	0,6	0,5	0,0	2,0
Schnaps Anfang 1 (l/Wo)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Schnaps 2 (l/Wo)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Schnaps 3 (l/Wo)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Schnaps 4 (l/Wo)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Schnaps Ende 5 (l/Wo)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Schnaps MW (l/Wo)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1

Kaffee Anfang 1 (I/Wo)	2,8	2,7	2,1	0,0	10,5
Kaffee 2 (I/Wo)	2,4	2,2	2,1	0,0	10,5
Kaffee 3 (I/Wo)	2,4	2,5	2,1	0,0	13,7
Kaffee 4 (I/Wo)	2,4	2,1	2,1	0,0	8,4
Kaffee Ende 5 (I/Wo)	2,8	3,2	2,1	0,0	18,4
Kaffee MW (I/Wo)	2,6	2,2	2,4	0,0	7,9
Colagetränke Anfang 1 (I/Wo)	0,1	0,8	0,0	0,0	5,3
Colagetränke 2 (I/Wo)	0,5	2,2	0,0	0,0	10,5
Colagetränke 3 (I/Wo)	0,0	0,2	0,0	0,0	1,0
Colagetränke 4 (I/Wo)	0,0	0,1	0,0	0,0	0,5
Colagetränke Ende 5 (I/Wo)	0,0	0,2	0,0	0,0	1,0
Colagetränke MW (I/Wo)	0,1	0,6	0,0	0,0	3,1

Tabelle 17: Gynäkologische Anamnese zu den Zeitpunkten 1-5 (0, 6, 12, 18 und 24 Monate) und Mittelwert über 2 Jahre, n=47, außer bei Amenorrhoe (definiert als ≥ 4 Monate Dauer) zum Zeitpunkt 1 n=4, 2 n=2, 3 n=4, 4 n=6, 5 n=8, Summe über 2 J n=12

n = 47 (wenn nicht anders bezeichnet)	MW	± SD	Median	Min	Max
Menarche (Jahre)	13,4	1,4	13,0	11,0	17,0
Gravidität	1,9	1,6	1,0	0,0	6,0
Parität	1,1	1,0	1,0	0,0	3,0
Amenorrhoe Anfang 1 n=4 (in Monaten)	6,5	1,7	6,0	5,0	9,0
Amenorrhoe 2 n=2 (in Monaten)	4,5	0,6	4,5	4,1	5,0
Amenorrhoe 3 n=4 (in Monaten)	4,9	0,8	4,8	4,0	6,0

Amenorrhoe 4 n=6 (in Monaten)	6,7	2,7	6,8	4,0	10,0
Amenorrhoe Ende 5 n=8 (in Monaten)	7,2	5,7	5,5	4,0	21,0
Amenorrhoe Summe über 2 J n=12 (in Monaten)	12,7	9,2	9,8	4,0	35,6
Kuppermanindex Anfang 1	8,6	6,1	7,0	0,0	23,0
Kuppermanindex 2	8,2	7,3	6,0	0,0	24,0
Kuppermanindex 3	8,7	6,8	7,0	0,0	28,0
Kuppermanindex 4	8,7	6,3	8,0	0,0	26,5
Kuppermanindex Ende 5	10,7	7,9	9,0	0,0	38,0
Kuppermanindex MW	9,0	5,8	7,7	1,0	25,4

6.2 Literaturverzeichnis

- Aguilera-Barreiro Mde, L., Rivera-Marquez, J. A., Trujillo-Arriaga, H. M., Ruiz-Acosta, J. M., Rodriguez-Garcia, M. E. (2013). [Impact of risk factors for osteoporosis on bone mineral density in perimenopausal women of the City of Queretaro, Mexico]. *Arch Latinoam Nutr*, 63(1), 21-28.
- Amato, D., Maravilla, A., Montoya, C., Gaja, O., Revilla, C., Guerra, R., Paniagua, R. (1998). Acute effects of soft drink intake on calcium and phosphate metabolism in immature and adult rats. *Rev Invest Clin*, 50(3), 185-189.
- Bainbridge, K. E., Sowers, M., Lin, X., Harlow, S. D. (2004). Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int*, 15(6), 439-446. doi: 10.1007/s00198-003-1562-5
- Baucom, K., Pizzorno, L., Pizzorno, J. (2014). Osteoporosis: The Need for Prevention and Treatment. *Journal of Restorative Medicine*. 3. 2-29. 10.14200/jrm.2014.3.0102.
- Bauer, D. C., Browner, W. S., Cauley, J. A., Orwoll, E. S., Scott, J. C., Black, D.M., Tao, J. L., Cummings, S. R. (1993). Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*, 118(9), 657-665. doi: 10.7326/0003-4819-118-9-199305010-00001
- Bauer, J. S., Virmani, S., Mueller, D. K. (2014). Quantitative CT to assess bone mineral density as a diagnostic tool for osteoporosis and related fractures. *White Paper Philips CT Clinical Science • Philips Healthcare • USA*.
- Berger, C., Langsetmo, L., Joseph, L., Hanley, D. A., Davison, K. S., Josse, R., Kreiger, N., Tenenhouse, A., Goltzman, D.; Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. (2008). Change in bone mineral density as a function of age in women and men and association with the use of antiresorptive agents. *CMAJ*, 178(13), 1660-1668. doi: 10.1503/cmaj.071416
- Bleibler, F., Konnopka, A., Benzinger, P., Rapp, K., König, H. H. (2013). The health burden and costs of incident fractures attributable to osteoporosis from 2010 to 2050 in Germany--a demographic simulation model. *Osteoporos Int*.
- Brambilla, D. J., McKinlay, S. M., Johannes, C. B. (1994). Defining the perimenopause for application in epidemiologic investigations. *Am J Epidemiol*, 140(12), 1091-1095.
- Brot, C., Jensen, L. B., Sorensen, O. H. (1997). Bone mass and risk factors for bone loss in perimenopausal Danish women. *J Intern Med*, 242(6), 505-511. doi: 10.1111/j.1365-2796.1997.tb00024.x

- Burger, H. G., Hale, G. E., Dennerstein, L., Robertson, D. M. (2008). Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause*, 15(4 Pt 1), 603-612. doi: 10.1097/gme.0b013e318174ea4d
- Burger, H. G., Hale, G. E., Robertson, D. M., Dennerstein, L. (2007). A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Reprod Update*, 13(6), 559-565. doi: 10.1093/humupd/dmm020
- Burger, H., Woods, N. F., Dennerstein, L., Alexander, J. L., Kotz, K., Richardson, G. (2007). Nomenclature and endocrinology of menopause and perimenopause. *Expert Rev Neurother*, 7(11 Suppl), S35-43. doi: 10.1586/14737175.7.11s.S35
- Cooper, C., Melton, L. J. (1992). Epidemiology of osteoporosis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 3(6):224-9. doi: 10.1016/1043-2760(92)90032-v. PMID: 18407104
- Coronado-Zarco, R., Olascoaga-Gomez de Leon, A., Garcia-Lara, A., Quinzanos-Fresnedo, J., Nava-Bringas, T. I., Macias-Hernandez, S. I. (2019). Nonpharmacological interventions for osteoporosis treatment: Systematic review of clinical practice guidelines. *Osteoporos Sarcopenia*, 5(3), 69-77. doi: 10.1016/j.afos.2019.09.005
- Dachverband Osteologie e.V., DVO. (2017). Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern - Leitlinie des Dachverbands der deutschsprachigen wissenschaftlichen osteologischen Gesellschaften e.V.
- Dennerstein, L., Lehert, P., Guthrie, J. R., Burger, H. G. (2007). Modeling women's health during the menopausal transition: a longitudinal analysis. *Menopause*, 14(1), 53-62. doi: 10.1097/01.gme.0000229574.67376.ba
- Destatis, (Statistisches Bundesamt). from <https://www.destatis.de/DE/Home/inhalt.html>
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., DGE. (2020). Richtwert für Alkohol. from <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/alkohol/>
- Duff, Whitney R. D., Chilibeck, Philip D. (2020). Hormonal Regulation of the Positive and Negative Effects of Exercise on Bone. In A. C. Hackney & N. W. Constantini (Eds.), *Endocrinology of Physical Activity and Sport* (pp. 229-247). Cham: Springer International Publishing.
- Engelke, K., Adams, J. E., Ambrecht, G., Augat, P., Bogado, C. E., Bouxsein, M. L., Felsenberg, D., Ito, M., Prevrhal, S., Hans, D. B., Lewiecki, E. M. (2008). Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*, 11(1), 123-162. doi: 10.1016/j.jocd.2007.12.010

- Felsenberg, D, Godwin, W. (1999). Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden. *Radiologie*, 3, 186-193.
- Finkelstein, J. S., Brockwell, S. E., Mehta, V., Greendale, G. A., Sowers, M. R., Ettinger, B., Lo, J. C., Johnston, J. M., Cauley, J. A., Danielson, M. E., Neer, R. M. (2008). Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(3), 861-868. doi: 10.1210/jc.2007-1876
- Diaz de Barboza, G., Guizzardi, S., Tolosa de Talamoni, N. (2015). Molecular aspects of intestinal calcium absorption. *World J Gastroenterol*. 2015, 21(23):7142-54. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7142. PMID: 26109800; PMCID: PMC4476875.
- Greendale, G. A., Sowers, M., Han, W., Huang, M. H., Finkelstein, J. S., Crandall, C. J., Lee, J. S., Karlamangla, A. S. (2012). Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 27(1), 111-118. doi: 10.1002/jbmr.534
- Hallström, H., Byberg, L., Glynn, A., Lemming, E. W., Wolk, A., Michaëlsson, K. (2013). Long-term Coffee Consumption in Relation to Fracture Risk and Bone Mineral Density in Women. *American Journal of Epidemiology*, 178(6), 898-909. doi: 10.1093/aje/kwt062
- Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., Sherman, S., Sluss, P. M., de Villiers, T. J. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(4), 1159-1168. doi: 10.1210/jc.2011-3362
- Heaney, R. P., Abrams, S., Dawson-Hughes, B., Looker, A., Marcus, R., Matkovic, V., Weaver, C. (2000). Peak bone mass. *Osteoporos Int.*, 11(12):985-1009. doi: 10.1007/s001980070020. PMID: 11256898.
- Hermann, A. P., Brot, C., Gram, J., Kolthoff, N., Mosekilde, L. (2000). Premenopausal smoking and bone density in 2015 perimenopausal women. *J Bone Miner Res*, 15(4), 780-787. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.4.780
- Hillier, T., Rizzo, J., Pedula, K., Stone, K., Cauley, J., Bauer, D., Cummings, S. (2003). Nulliparity and Fracture Risk in Older Women: The Study of Osteoporotic Fractures. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 18, 893-899. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.5.893
- Hintzpeter, B., Mensink, G., Thierfelder, W., Müller, M., Scheidt-Nave, C. (2007). Vitamin D status and health correlates among German adults. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602825

- Ho, S. C., Chan, S. G., Yip, Y. B., Chan, C. S., Woo, J. L., Sham, A. (2008). Change in bone mineral density and its determinants in pre- and perimenopausal Chinese women: the Hong Kong Perimenopausal Women Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*, 19(12), 1785-1796. doi: 10.1007/s00198-008-0614-2
- Hong, H., Kim, E. K., Lee, J. S. (2013). Effects of calcium intake, milk and dairy product intake, and blood vitamin D level on osteoporosis risk in Korean adults: analysis of the 2008 and 2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Res Pract*, 7(5), 409-417. doi: 10.4162/nrp.2013.7.5.409
- Institut, Robert Koch. (2019). Antworten des Robert Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen zu Vitamin D. from https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html
- Prior, J. C., Hitchcock, C. L., Vigna, Y. M., Seifert-Klauss, V. (2016). Premenopausal Trabecular Bone Loss is Associated with a Family History of Fragility Fracture. *Geburtsh Frauenheilk.*, 76(8):895-901. doi: 10.1055/s-0042-103751. PMID: 27582584; PMCID: PMC5000784.
- Jugdaohsingh, R., O'Connell, M. A., Sripanyakorn, S., Powell, J. J. (2006). Moderate alcohol consumption and increased bone mineral density: potential ethanol and non-ethanol mechanisms. *Proc Nutr Soc*, 65(3), 291-310.
- Kohrt, W. M., Bloomfield, S. A., Little, K. D., Nelson, M. E., Yingling, V. R. (2004). Physical Activity and Bone Health. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 36(11), 1985-1996. doi: 10.1249/01.mss.0000142662.21767.58
- Krall, E. A., Dawson-Hughes, B. (1991). Smoking and bone loss among postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 6(4), 331-338. doi: 10.1002/jbmr.5650060404
- Kroger, H., Tuppurainen, M., Honkanen, R., Alhava, E., Saarikoski, S. (1994). Bone mineral density and risk factors for osteoporosis--a population-based study of 1600 perimenopausal women. *Calcif Tissue Int*, 55(1), 1-7.
- Landgren, B. M., Collins, A., Csemiczky, G., Burger, H. G., Baksheev, L., Robertson, D. M. (2004). Menopause transition: Annual changes in serum hormonal patterns over the menstrual cycle in women during a nine-year period prior to menopause. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6), 2763-2769. doi: 10.1210/jc.2003-030824
- Langsetmo L., Hitchcock C. L., Kingwell E. J., Davison K. S., Berger C., Forsmo S., Zhou W., Kreiger N., Prior J. C., Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. (2012). Physical activity, body mass index and bone mineral density-associations in a prospective population-based cohort of women and men: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Bone*, 50(1), 401-408. doi: 10.1016/j.bone.2011.11.009

- Law, M. R., Hackshaw, A. K. (1997). A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ*, 315(7112), 841-846. doi: 10.1136/bmj.315.7112.841
- Lee, Y. M., Kim, S. A., Lee, D. H. (2020). Can Current Recommendations on Sun Exposure Sufficiently Increase Serum Vitamin D Level?: One-Month Randomized Clinical Trial. *J Korean Med Sci*, 35(8), e50. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e50
- Macdonald, H. M., New, S. A., Campbell, M. K., Reid, D. M. (2005). Influence of weight and weight change on bone loss in perimenopausal and early postmenopausal Scottish women. *Osteoporos Int*, 16(2), 163-171. doi: 10.1007/s00198-004-1657-7
- Macdonald, H. M., New, S. A., Golden, M. H., Campbell, M. K., Reid, D. M. (2004). Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *Am J Clin Nutr*, 79(1), 155-165.
- Makara-Studzińska, M., Kryś-Noszczyk, K. (2015). Physical activity in perimenopausal women. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*, 9(1), 48-53. doi: 10.5604/18982395.1157576
- McKinlay, S. M., Brambilla, D. J., Posner, J. G. (2008). The normal menopause transition. *Maturitas*, 61(1-2), 4-16.
- Miller, P. D., Zapalowski, C., Kulak, C. A., Bilezikian, J. P. (1999). Bone densitometry: the best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(6), 1867-1871. doi: 10.1210/jcem.84.6.5710
- Mumford S. L., Steiner A. Z., Pollack A. Z., Perkins N. J., Filiberto A. C., Albert P. S., Mattison D. R., Wactawski-Wende J., Schisterman E. F. (2012). The utility of menstrual cycle length as an indicator of cumulative hormonal exposure. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(10), E1871-1879. doi: 10.1210/jc.2012-1350
- Naworska, B., Brzek, A., Dabrowska-Galas, M., Droszol-Cop, A., Plinta, V., Marcisz, C., Sadowski, K. (2018). Physical activity level and quality of life in menopausal women. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, 72, 27-32. doi: 10.18794/aams/75133
- Neill, J. D., Johansson, E. D., Datta, J. K., Knobil, E. (1967). Relationship between the plasma levels of luteinizing hormone and progesterone during the normal menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 27(8), 1167-1173. doi: 10.1210/jcem-27-8-1167
- O'Connor, K. A., Ferrell, R., Brindle, E., Trumble, B., Shofer, J., Holman, D. J., Weinstein, M. (2009). Progesterone and ovulation across stages of the transition to menopause. *Menopause*, 16(6), 1178-1187. doi: 10.1097/gme.0b013e3181aa192d

- Obermayer-Pietsch B. M., Gugatschka M., Reitter S., Plank W., Strele A., Walter D., Bonelli C., Goessler W., Dobnig H., Högenauer C., Renner W., Fahrleitner-Pammer A. (2007). Adult-type hypolactasia and calcium availability: decreased calcium intake or impaired calcium absorption? *Osteoporosis International*, 18(4), 445-451. doi: 10.1007/s00198-006-0251-6
- Paramsothy P., Harlow S. D., Nan B., Greendale G. A., Santoro N., Crawford S. L., Gold E. B., Tepper P. G., Randolph J. F. Jr. (2017). Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: the multiethnic Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause (New York, N.Y.)*, 24(2), 142-149. doi: 10.1097/GME.0000000000000736
- Pearce, S. H., Cheetham, T. D. (2010). Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ*, 340, b5664. doi: 10.1136/bmj.b5664
- Pocock, N.A., Eisman, J.A. (1987). Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest*.
- Prior, J. C. (1998). Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev*, 19(4), 397-428. doi: 10.1210/edrv.19.4.0341
- Prior, J. C. (2011). Progesterone for Symptomatic Perimenopause Treatment - Progesterone politics, physiology and potential for perimenopause. *Facts Views Vis Obgyn*, 3(2), 109-120.
- Qin L., Au S. K., Leung P. C., Lau M. C., Woo J., Choy W. Y., Hung W. Y., Dambacher M. A., Leung K. S. (2002). Baseline BMD and bone loss at distal radius measured by peripheral quantitative computed tomography in peri- and postmenopausal Hong Kong Chinese women. *Osteoporos Int*, 13(12), 962-970. doi: 10.1007/s001980200134
- Ravn P., Cizza G., Bjarnason N. H., Thompson D., Daley M., Wasnich R. D., McClung M., Hosking D., Yates A. J., Christiansen C. (1999). Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res*, 14(9), 1622-1627. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.9.1622
- Recker, R., Lappe, J., Davies, K., Heaney, R. (2000). Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res*, 15(10), 1965-1973. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.10.1965
- Robert Koch-Institut, RKI. (2015). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis*.
- Robert Koch Institut, RKI. (2019). Antworten des Robert Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen zu Vitamin D. from https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html

- Robling, A. G., Castillo, A. B., Turner, C. H. (2006). Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annu Rev Biomed Eng*, 8, 455-498. doi: 10.1146/annurev.bioeng.8.061505.095721
- Santoro, N., Brown, J. R., Adel, T., Skurnick, J. H. (1996). Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab*, 81(4), 1495-1501. doi: 10.1210/jcem.81.4.8636357
- Santoro N., Crawford S. L., Lasley W. L., Luborsky J. L., Matthews K. A., McConnell D., Randolph J. F. Jr, Gold E. B., Greendale G. A., Korenman S. G., Powell L., Sowers M. F., Weiss G. (2008). Factors related to declining luteal function in women during the menopausal transition. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(5), 1711-1721. doi: 10.1210/jc.2007-2165
- Sarah M. Bristow, Anne M. Horne, Greg D. Gamble, Borislav Mihov, Angela Stewart, and Ian R. Reid. (2019). Dietary Calcium Intake and Bone Loss Over 6 Years in Osteopenic Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*.
- Schießl, Bernadette. (2019a). *Beschwerden in der Perimenopause und ihr Zusammenhang mit weiblichen Hormonen der zweiten Zyklushälfte/Lutealphase, Zyklusverlauf und Knochendichte anhand der PeKnO (Perimenopausale Knochendichte und Ovulations) - Studie*. Technische Universität München. Retrieved from <http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn:nbn:de:bvb:91-diss-20190401-1435954-1-3>
- Schmidmayr, M., Magdolen, U., Tübel, J., Kiechle, M., Burgkart, R. Seifert-Klauss, V. (2008). Progesterone enhances differentiation of primary human osteoblasts in long-term cultures. The influence of concentration and cyclicity of progesterone on proliferation and differentiation of human osteoblasts in vitro. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*.
- Seifert-Klauss, V., Prior, J. C. (2010). Progesterone and bone: actions promoting bone health in women. *J Osteoporos*, 2010, 845180. doi: 10.4061/2010/845180
- Skrzypulec, V., Dabrowska, J., Drosdzol, A. (2010). The influence of physical activity level on climacteric symptoms in menopausal women. *Climacteric*, 13(4), 355-361. doi: 10.3109/13697131003597019
- Soules, M. R., Sherman, S., Parrott, E., Rebar, R., Santoro, N., Utian, W., Woods, N. (2001). Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Park City, Utah, July, 2001. *Menopause*, 8(6), 402-407.
- Sowers M. R., Finkelstein J. S., Ettinger B., Bondarenko I., Neer R. M., Cauley J. A., Sherman S., Greendale G. A., Study of Women's Health Across the Nation. (2003). The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in pre- and perimenopausal women of four ethnic groups: SWAN. *Osteoporos Int*, 14(1), 44-52. doi: 10.1007/s00198-002-1307-x

- Sundeeep Khosla, M.D. (2010). Pathogenesis of Osteoporosis. *Transl Endocrinol Metab.* 1(1):55-86. doi: 10.1210/TEAM.9781879225718.ch2. PMID: 25243055; PMCID: PMC4167368.
- Tilt, Edward John. (1871). The Change of Life in Health and Disease. A Practical Treatise on the Nervous and Other Affections Incidental to Women at the Decline of Life. *Glasgow Medical Journal*, 3(2), 253-256.
- Tucker K. L., Morita K., Qiao N., Hannan M. T., Cupples L. A., Kiel D. P. (2006). Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: The Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr.* 84(4):936-42. doi: 10.1093/ajcn/84.4.936. PMID: 17023723.
- WHO. (1996). Research on the menopause in the 1990's. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 866, 1-107.
- WHO. (2004). WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level 2004.
- Wishart, J., Scopacasa, F., Horowitz, M., Morris, H., Need, A., Clifton, P., Nordin, B. (2000). Effect of perimenopause on calcium absorption: A longitudinal study. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 3, 102-108. doi: 10.3109/13697130009167611
- Włodarek, D., Głąbska, D., Kołota, A., Adamczyk, P., Czekajło, A., Grzeszczak W., Drozdowska B., Pluskiewicz W. (2014). Calcium intake and osteoporosis: the influence of calcium intake from dairy products on hip bone mineral density and fracture incidence - a population-based study in women over 55 years of age. *Public Health Nutr*, 17(2), 383-389. doi: 10.1017/S1368980012005307
- Zgliczyński S., Szulc P., Słowińska-Srzednicka J., Stopińska-Głuszak U., Misiowski W., Jeske W., Snochowska H., Wagiel K., Walecki J. (1992). Measurement of bone mineral density (BMD) with quantitative computed tomography (QCT) in postmenopausal osteoporosis: effect of estrogen. *Endokrynol Pol*, 43(3), 350-357.

6.3 Danksagung

Besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Vanadin Seifert-Klauss. Danke für die Bereitstellung des Themas der Arbeit, für die stets freundliche und konstruktive Unterstützung in allen Phasen der Promotion, für das Einführen in die Welt der gynäkologischen Endokrinologie und das wissenschaftliche Arbeiten.

Zudem danke ich Frau Prof. Dr. Marion Kiechle für die Möglichkeit an der von ihr geleiteten Klinik diese Promotion durchführen zu können, dem Team der endokrinologischen Gynäkologie für die herzliche Aufnahme und Unterstützung sowie meinen Vordoktorandinnen, Frau Dr. Teresa Starrach (geb. Wimmer) und Frau Dr. Anita Ehle für die freundliche Einarbeitung.

Schließlich gilt mein Dank den Teilnehmerinnen der PeKnO-Studie, die freundlicherweise ihre Bereitschaft zur Mitarbeit erklärten, wodurch diese Arbeit erst möglich wurde.

Danke meinen Eltern Angelika und Günter, meiner Schwester Theresa und meiner Freundin Julia, die mir mit ihrer Unterstützung und ihren Ratschlägen immer zur Seite stehen.