

Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. M. B. Kiechle)

**Zur Physiologie des perimenopausalen Knochenstoffwechsels:
biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und Knochendichte-Entwicklung bei
prä-, peri- und früh postmenopausalen Frauen –
eine prospektive 2-Jahres-Untersuchung**

Julia Laakmann

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

Zur Physiologie des perimenopausalen Knochenstoffwechsels:
biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und Knochendichte-Entwicklung bei prä-,
peri- und früh postmenopausalen Frauen –
eine prospektive 2-Jahres-Untersuchung

Julia Laakmann

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. Dr. M. B. Kiechle
2. apl.- Prof. Dr. med. P. B. Lippa

Die Dissertation wurde am 27.05.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 14.09.2005 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	9
1.1 Osteoporose und hormonelle Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel	9
1.2 Biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels	11
1.3 Fragestellung und Ziel der Studie	13
2 Studienteilnehmerinnen und Methoden.....	15
2.1 Gruppeneinteilung.....	15
2.1.1 Gruppeneinteilung nach endogener endokriner Situation	15
2.1.2 Gruppeneinteilung nach exogener Hormonanwendung.....	16
2.2 Studienplan	16
2.3 Anamnese.....	18
2.4 Blut- und Urinproben.....	20
2.5 Laborchemische Untersuchungen	20
2.5.1 Klinische Chemie	20
2.5.2 Hormonanalysen.....	20
2.5.3 Knochenstoffwechselmarker in Blut und Urin	21
2.6 Knochendichtemessung	23
2.7 Datenverarbeitung und Statistische Methoden.....	23
3 Ergebnisse	24
3.1 Patientinnencharakteristika	24
3.1.1 Gesamtkollektiv.....	24
3.1.2 Gruppenunterschiede.....	25
3.1.2.1 Kollektivbeschreibung der Gruppen ohne exogene Hormonanwendung 1, 2 und 3 (prämenopausal, perimenopausal und postmenopausal)	25
3.1.2.2 Kollektivbeschreibung der Gruppe mit supprimiertem TSH-Wert (4)	27

3.1.2.3 Kollektivbeschreibung der Gruppen mit exogener Hormonanwendung (5 und 6)	27
3.2 Ausgangswerte und Verlauf der endokrinologischen Parameter innerhalb der Gruppen 1-6.....	30
3.3 Ausgangswerte und Verlauf der Stoffwechselmarker des Knochenaufbaus (BAP, OC, BSP) innerhalb der Gruppen 1-6).....	31
3.4 Ausgangswerte und Verlauf der Stoffwechselmarker des Knochenabbaus (PYD, DPD, NTX, CTX) innerhalb der Gruppen 1-6.....	35
3.5 Veränderung der Knochendichte	39
4 Diskussion	42
4.1 Diskussion der Methode.....	42
4.2 Einfluss bekannter Risikofaktoren	43
4.3 Endokrinologische Parameter	47
4.4 Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels.....	49
4.4.1 Parameter der Knochenformation und Knochenresorption innerhalb der Gruppen 1, 2 und 3	49
4.4.2 Parameter der Knochenformation und Knochenresorption innerhalb der Gruppe 4	55
4.4.3 Parameter der Knochenformation und Knochenresorption innerhalb der Gruppen 5 und 6	56
4.4.4 Bewertung der biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels.....	58
4.5 Knochendichtemessungen.....	60
4.5.1 Knochendichte und Knochendichteverluste innerhalb der Gruppen 1, 2 und 3	60
4.5.2 Einfluss des erniedrigten TSH auf die Knochendichte	64
4.5.3 Einfluss der Hormonsubstitution auf die Knochendichte	65
5 Zusammenfassung	67

6 Anhang	68
Literaturverzeichnis	68
Knochenstoffwechselmarker	73
Abbildungsverzeichnis	76
Abkürzungen	77
Danksagung	78
Lebenslauf	79

1. Einleitung

1.1 Osteoporose und hormonelle Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel

Osteoporose ist eine durch verminderte Knochendichte und Knochenfestigkeit gekennzeichnete Skeletterkrankung vornehmlich des höheren Alters, die zu Frakturen prädisponiert. Das Frakturrisiko ist gegenüber gesunden Gleichaltrigen um ein Vierfaches erhöht (Siris 2001 S.2819). 80% aller Patienten mit Osteoporose sind postmenopausale Frauen (Typ-I-Osteoporose). Jede dritte Frau in den Industrieländern erleidet nach ihrem 50.Lebensjahr eine osteoporosebedingte Fraktur, zumeist sind dies Frakturen der Wirbelkörper, des Radius oder des Oberschenkelhalses (Bartl 2001 S.1).

Die Ursache der Osteoporose ist ein Ungleichgewicht zwischen dem Knochenaufbau und der Knochenresorption mit einem Überwiegen der resorptiven Phase, so daß eine negative Knochenbilanz entsteht. Diese negative Knochenbilanz manifestiert sich in einer erniedrigten, radiologisch nachweisbaren Knochendichte. Als morphologisches Ergebnis der biochemischen Veränderungen sind die Knochendichte und ihre Messung ein weltweit verwendetes diagnostisches Instrument zur Erfassung des Fraktur-Risikos. Nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gilt als Osteoporose, wenn die Knochendichte –mit dualer X-Ray-Absorptiometrie (DXA) gemessen- um mehr als 2,5 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes eines jungen, gesunden Vergleichskollektives liegt (T-Score $<-2,5$). Daneben existieren für die quantitative Computertomographie (QCT) Bereichswerte, die Knochendichte über 120 mg/ml als normal, zwischen 120 und 80mg/ml als Osteopenie, und unter 80mg/ml als Osteoporose definieren.

Sowohl genetische (positive Familienanamnese) als auch beeinflussbare Faktoren wie Alkohol- und Zigarettenkonsum, erniedrigte Vitamin-D-Spiegel (geringe Sonnenexposition), Immobilisation und kalziumarme und eiweißreiche Ernährung können zu erniedrigter Knochendichte und primärer Osteoporose führen (DVO-Leitlinien 2003 S.8, Herold 2004 S.645). Ursachen sekundärer Osteoporose sind Stoffwechselstörungen wie Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Hypercortisolismus (auch iatrogen induziert) oder Hypogonadismus.

Bei Frauen nach der Menopause ist der Verlust der ovariellen Hormonproduktion ein zu Knochendichteverlust und Entstehung der Osteoporose relevant beitragender Faktor (Gallagher 2001 S.144). Etwa 25% der Frauen weisen um die Menopause einen besonders starken

Knochendichteverlust auf (fast looser-Phänomen), dessen Pathomechanismus noch unklar ist (Herold 2004 S.645, Seibel 1993 S.841).

Östrogene haben eine antiresorptive Wirkung auf den Knochenstoffwechsel, da Osteoklasten in ihrer Aktivität gebremst werden (Kassem 1997 S.18). In der Postmenopause entsteht durch den Östrogenmangel ein Überwiegen der Resorption gegenüber der Formation; die Aktivität der Osteoklasten überwiegt, da deren Differenzierung gefördert wird und deren Apoptose gebremst wird (Gallagher 2001 S.144). Die Osteoblasten sind in ihrer Aktivität eingeschränkt und ihre Lebenszeit verringert sich (Riggs 2002 S.281). Die Auswirkungen dieser Veränderungen auf den Knochenstoffwechsel sind in zahlreichen Studien dokumentiert, die einen Knochendichteverlust in der Postmenopause belegen: zeigten Frauen in der Prämenopause (bei ausreichender Östrogenversorgung) noch normale Ausgangswerte in der Knochendichtemessung, so war die Knochendichte in der Postmenopause deutlich abgefallen. Die Substitution mit weiblichen Geschlechtshormonen (Hormone replacement therapy (HRT)) ist eine effektive Maßnahme, diesem Knochendichteverlust vorzubeugen und galt jahrzehntlang als wichtigste Therapieoption zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose.

Im Gegensatz zu den zahlreichen Studien zum Knochenstoffwechsel in der Prä- und Postmenopause gibt es nur sehr wenige Arbeiten, die perimenopausale Frauen in ihre Untersuchungen eingeschlossen haben. Diese Studien zeigten jedoch einen Knochendichteverlust der Wirbelkörper bereits in der Perimenopause, der sogar deutlich stärker ausgeprägt war als bei Frauen in der Postmenopause (Guthrie 1998 S.286, Prior 1998 S.419).

1.2 Biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels

Wird Knochen umgebaut, so entstehen Produkte, die in Serum und Urin nachgewiesen werden können. Diese Produkte werden als Knochenstoffwechselfparameter bezeichnet und haben sich als sensitive Marker akuter Umbauvorgänge des Knochens erwiesen.

Die heute verwendeten Marker der Knochenneubildung sind vor allem die knochenspezifische alkalische Phosphatase (Bonespecific alkalic Phosphatase, BAP) und das Osteocalcin (OC). BAP und OC sind Produkte der Osteoblasten und entstehen bei Differenzierung der Osteoblasten und bei der Mineralisation des neugebildeten Knochens. Beide können als spezifische, von Osteoblasten gebildete nichtkollagene Substanzen im Serum nachgewiesen werden.

Die Marker des Knochenabbaus dagegen sind zumeist Abbauprodukte des Typ I Kollagens. Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) stabilisieren als Quervernetzungselemente (Crosslinks) die Verdrillung der Kollagenfasern im Knochen. Messungen ihrer Konzentration im Urin korrelieren gut mit Knochenabbauvorgängen. N-terminales Telopeptid crosslinked Kollagen Typ I (NTX) und C-terminales Telopeptid crosslinked Kollagen Typ I (CTX) sind ebenfalls Produkte der Quervernetzung des Kollagens im Knochen. Sie sind an Amino- oder C-terminale Peptidanteile des Kollagens gebunden und können als Kollagen-Telopeptide in Urin und Serum nachgewiesen werden. Ein weiterer Marker, das Bone-Sialo-Protein (BSP), kann nicht strikt dem Knochenaufbau oder -abbau zugeordnet werden und ist eher ein Marker, der das Gesamt-Remodelling, den stetigen Umbauprozess von Resorption und Formation innerhalb des Knochens widerspiegelt. BSP fungiert als Zelladhäsionsmolekül innerhalb der extrazellulären Matrix des Knochens und wird zum Großteil von Osteoblasten synthetisiert, wobei auch Osteoklasten in geringem Maße BSP produzieren (Seibel 1996 S.3289).

Die Entwicklung dieser neuen biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels hat die diagnostischen Möglichkeiten zur Betrachtung von Formation und Resorption bei Knochenerkrankungen deutlich verbessert. Die Marker können Veränderungen des Knochenstoffwechsels wie sie zum Beispiel im Rahmen der postmenopausalen Osteoporose auftreten, frühzeitig anzeigen. Beschleunigter Knochenstoffwechsel bei Patienten mit Osteoporose wird durch eine Erhöhung dieser Parameter reflektiert. Auch Patientinnen nach der Menopause mit

altersentsprechend normaler Knochendichte zeigen höhere Stoffwechselmarker als prämenopausale Frauen. Es liegt demnach nahe, dass die biochemischen Marker in der Lage sind, den beschleunigten Stoffwechsel um die Menopause widerzuspiegeln.

Ein wichtiges Einsatzgebiet der Knochenstoffwechselmarker ist die Überwachung anti-resorptiver Therapien, wie Hormonsubstitution oder Bisphosphonate. Ihr Vorteil gegenüber der Knochendichtmessung liegt in der schnellen Beurteilung des Therapieansprechens, indem eine Reduktion der Marker schon nach Wochen erkennbar wird.

1.3 Fragestellung und Ziel der Studie

Die postmenopausale Osteoporose und der postmenopausale Knochenstoffwechsel sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Zumeist wurde der Stoffwechsel in der Postmenopause dem Knochenstoffwechsel der Prämenopause gegenübergestellt; beides sind Phasen, in denen die Funktion der Ovarien relativ stabil ist. Nur wenige Studien bezogen perimenopausale Frauen in ihre Untersuchungen ein, gerade weil in dieser Phase auf Grund stark schwankender Östrogenkonzentrationen keine eindeutige Situation herrscht und auch anamnestische Rückschlüsse auf die endokrine Situation durch das zumeist sehr unregelmäßige Zyklusgeschehen erschwert sind. Nach der Definition der WHO von 1996 umfasst die Perimenopause den Zeitraum vom Auftreten der ersten Zyklusunregelmäßigkeiten bis ein Jahr nach der letzten Menstruation (Menopause). Erst ein Jahr nach der Menopause kann aufgrund dieser Definition von dem Beginn der Postmenopause gesprochen werden.

Mehrere Querschnittsuntersuchungen konnten bisher zwar Momentaufnahmen der perimenopausalen endokrinen Situation und des Knochenstoffwechsels geben, ungeklärt war aber bislang welchen longitudinalen Veränderungen der Knochenstoffwechsel und die Knochendichte in der Perimenopause unterliegen.

Der Knochendichteverlust um die Menopause wird dem entstehenden Östrogenmangel zugeschrieben. Vorarbeiten der endokrinologischen Arbeitsgruppe, in der die vorliegende Arbeit entstand, zeigten jedoch, daß bereits bei spät prämenopausalen Frauen die Marker des Knochenaufbaus signifikant abfallen (Seifert-Klauss 2002 S.31), so daß anstelle einer ausgeglichenen Bilanz zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau ein relatives Überwiegen der Resorption bereits vor der Menopause denkbar erscheint. Hierzu passen Berichte anderer Autoren über einen um ein Drittel gesteigerten Knochendichteverlust während der Perimenopause gegenüber der unmittelbaren Postmenopause (Prior 1998 S.419).

Da während der Perimenopause- im Gegensatz zur Postmenopause- überwiegend noch ausreichende, teilweise sogar überhöhte Östrogenspiegel gemessen werden, erscheint eine genauere Charakterisierung des Einflusses der perimenopausalen endokrinologischen Veränderungen auf den

Knochenstoffwechsel wünschenswert. Eine solche longitudinale Charakterisierung lag zum Zeitpunkt des Beginns dieser Arbeit nicht vor.

Die vorliegende Arbeit behandelte folgende Fragen:

- Wie ist der natürliche Verlauf der Marker des Knochenaufbaus und des Knochenabbaus in der Perimenopause verglichen mit der Prä- und Postmenopause?
- Gibt es Unterschiede im Knochendichteverlust perimenopausaler Frauen gegenüber dem Verlust von Frauen in der Prä- und Postmenopause? Hat Östrogenmangel auch in dieser Phase eine Schlüsselfunktion für den Knochendichteverlust?
- Wie sehr beeinflussen bekannte Risikofaktoren bei Frauen in dieser Lebensphase den Knochenstoffwechsel?

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Knochenstoffwechsel von Frauen vor, während und nach der Menopause zu betrachten und so die Einflüsse der unterschiedlichen endokrinen Situationen festzustellen. Durch die prospektive Begleitung der Patientinnen über einen Zeitraum von zwei Jahren konnten die physiologischen Veränderungen über die Zeit berücksichtigt werden. Durch die Kombination von Knochendichtemessungen und Knochenstoffwechselmarkern konnte eine Charakterisierung des perimenopausalen Knochenstoffwechsels und der daraus resultierenden morphologischen Veränderungen der Knochendichte erfolgen.

2. Studienteilnehmerinnen und Methoden

Alle Teilnehmerinnen dieser zweijährigen prospektiven, nicht randomisierten Beobachtungs-Studie wurden über die Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München (Direktorin Frau Professor Dr. med. M. B. Kiechle) rekrutiert. Die Untersuchungen wurden in den Jahren 1998 bis 2002 in der gynäkologischen Ambulanz der Frauenklinik durchgeführt. Die Patientinnen hatten im letzten Jahr vor Studieneintritt keinerlei Hormonsubstitution angewandt.

2.1 Gruppeneinteilung

2.1.1 Gruppeneinteilung nach endogener endokriner Situation

Nach den folgenden Kriterien wurden die Frauen zu Beginn der Studie als prämenopausal, perimenopausal oder postmenopausal eingestuft: die Patientinnen der prämenopausalen Gruppe (Gruppe 1) hatten sowohl vor als auch während der zweijährigen Studiendauer regelmäßige Menstruationszyklen von 26 bis 32 Tagen.

Als perimenopausal (Gruppe 2) wurden Frauen klassifiziert, wenn sie Zykluslängen von mehr als 35 Tagen oder mehr als einmalige Zyklusabweichungen von mindestens fünf Tagen in aufeinanderfolgenden Zyklen angaben.

Postmenopausale Frauen (Gruppe 3) hatten ihre letzte Menstruation in den letzten zwei Jahren, aber nicht innerhalb der letzten sechs Monate vor Studienbeginn und berichteten über keine weitere Blutung während des gesamten Studienzeitraums. Andere Ursachen einer Oligo- oder Amenorrhoe wurden durch klinische Befragung und Bestimmung von Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), Thyreoidea-stimulierendes-Hormon (TSH), Testosteron und Prolaktin ausgeschlossen.

Bei Patientinnen, die auf Grund einer Hysterektomie unter Erhaltung der Ovarien keine Zyklusanamnese angeben konnten, erfolgte die Gruppeneinteilung an Hand von Serumwerten im Blut für Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Luteinisierendes Hormon (LH) und 17 β -Östradiol (E2).

2.1.2 Gruppeneinteilung nach exogener Hormonanwendung

Gemäß den damaligen Empfehlungen der deutschen Menopausen-Gesellschaft (Schneider et al. 1995 S.179) wurden von Untersuchungszeitpunkt B (s.u.) an den peri- und postmenopausalen Patientinnen eine Hormonersatztherapie (HRT) angeboten. Die Substitution erfolgte mit Presomen 0,3 oder 0,6 comp®; bei Unverträglichkeit oder auf Grund von Empfehlungen durch den niedergelassenen Frauenarzt wurde auf ein anderes HRT-Präparat ausgewichen. Die Länge der Hormoneinnahme, sowie eventuelle Einnahmeunterbrechungen wurden dokumentiert. Patientinnen der Gruppen 2 und 3, die sich zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie zu einer Hormonsubstitution entschlossen, wurden in zwei gesonderten Gruppen 5 (=perimenopausal mit HRT) und 6 (=postmenopausal mit HRT) ausgewertet. Die Teilnehmerinnen, die keinerlei exogene Hormonersatztherapie in den zwei Jahren anwendeten, bildeten in den Gruppen 1, 2 und 3.

2.2 Studienplan

Alle Patientinnen wurden über zwei Jahre hinweg insgesamt fünfmal untersucht. Nach einer Basisuntersuchung (Zeitpunkt A) erfolgten weitere Untersuchungen nach drei (Zeitpunkt B), sechs (Zeitpunkt C), zwölf (Zeitpunkt D) und 24 Monaten (Zeitpunkt E). Die Untersuchungen fanden zwischen acht und elf Uhr morgens statt, die Patientinnen waren nüchtern. Bei jeder Untersuchung wurden Gewicht und Körpergröße bestimmt, und ein Interview in Form eines standardisierten Fragebogens bezüglich der medizinischen Anamnese, körperlicher Aktivität und Ernährungsgewohnheiten durchgeführt. Im Anschluss erfolgte die Probengewinnung von Blut und zweitem Morgenurin. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden die Knochenstoffwechselmarker Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BAP), Osteocalcin (OC), Bone- Sialo- Protein (BSP), Pyridinolin (PYD), Desoxypyridnolin (DPD), N- terminales Telozeptid crosslinked Kollagen Typ I (NTX), C- terminales Telozeptid crosslinked Kollagen Typ I (CTX) und eine allgemeine Serum- und Urinchemie mit Kalzium, Phosphat, Gesamteiweiß und Kreatinin bestimmt. Die Hormone follikelstimulierendes Hormon (FSH), luteinisierendes Hormon (LH) und 17β-Östradiol (E2) wurden zu den Zeitpunkten A, D und E, Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) bei A, C, D und E, 25-

Hydroxyvitamin D (25-OH-D) bei A, C, D und E und das Thyroidea-Stimulierendes-Hormon (TSH) bei A und E gemessen (Abbildung 1).

Knochendichtemessungen (BMD) der lumbalen Wirbelkörper eins bis drei wurden für alle Teilnehmerinnen mit Hilfe quantitativer Computertomographie (QCT) zu den Untersuchungszeitpunkten A (0 Monate) und E (24 Monate) vorgenommen.

	A	B	C	D	E
BAP					
OC					
BSP					
PYD					
DPD					
NTX					
CTX					
FSH					
LH					
E2					
DHEAS					
25-OH-D					
TSH					

grau unterlegt: Bestimmung durchgeführt

- A 0 Monate
- B 3 Monate
- C 6 Monate
- D 12 Monate
- E 24 Monate

Abbildung 1: Studienplan zur Bestimmung von Knochenstoffwechselmarkern und Hormonen

2.3 Anamnese

Zu Beginn der Studie sowie bei jedem der vier Folgebesuche erfolgte ein standardisiertes Interview an Hand eines Fragebogens, der folgende Themengebiete behandelte:

- Allgemeinanamnese, Krankheiten und Operationen sowie Gewichtsschwankungen, Body-Mass-Index in kg/m^2 (BMI)
- Familienanamnese, insbesondere Osteoporose in der Verwandtschaft
- Eigene Risikofaktoren für Osteoporose, wie Operationen des Gastrointestinaltraktes, Adnektomie, Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel (Diuretika, Thiazide, Laxantien, Heparin, Phenytoin, Lipidsenker), Frakturen in der Vorgeschichte
- Gynäkologische Anamnese (Zyklusanamnese, frühere Hormoneinnahmen, gynäkologische Probleme, gynäkologische Operationen, Wechseljahresbeschwerden anhand des Kuppermanindex (Kuppermann 1953))
- Zigarettenkonsum, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität und Ernährung

Das Ausgangsinterview zum Zeitpunkt A diente der ausführlichen Patientenanamnese, die folgenden Interviews zum Zeitpunkt B, C, D und E bezogen sich lediglich auf den Zeitraum seit der letzten Untersuchung.

Der Zigarettenkonsum wurde in Packyears (Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag bezogen auf Raucherjahre) angegeben. Der Verzehr von alkoholischen Getränken wurde quantitativ erfasst; ein 0,5 Liter Glas Bier enthält demnach 16 Gramm Alkohol, ein 0,125 Liter Glas Wein 18 Gramm Alkohol. Die pro Woche getrunkene Alkoholmenge wurde festgehalten. Die körperliche Aktivität wurde mittels eines Aktivitätsindex quantifiziert (Abbildung 2). Dieser bestand aus der pro Woche ausgeübten Stundenzahl multipliziert mit einem Wichtungsfaktor gemäß der statischen Belastung der jeweiligen Tätigkeit. Fragen zur Ernährung dienten der Abschätzung von oraler Kalziumaufnahme und dem Aufdecken etwaiger Risikofaktoren für Osteoporose seitens der Ernährung, wie Kalziummangel durch Laktoseunverträglichkeit oder milchproduktarme Diät.

	unregelmäßig	2h/Woche	2-4h/Woche	>4h/Woche	Faktor
Radfahren					x 1
Schwimmen					x 1
Gymnastik					x 1,5
Spazieren					x 2
Eislaufen					x 2
Reiten					x 2
Wandern/Skifahren					x 2,5
Gartenarbeit					x 2,5
Tanzen					x 2,5
Fitnessgymnastik					x 3
Tennis					x 3
Volleyball					x 3
Joggen					x 3

Summe Aktivitätsindex gesamt: _____

Abbildung 2: Aktivitätsindex

2.4 Blut- und Urinproben

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

Die Messung der Serum- und Urinchemie (Kalzium, Phosphat, Kreatinin) wurde unverzüglich durchgeführt, wohingegen Aliquots von Serum und Urin zur Bestimmung der Knochenstoffwechselfparameter und Hormon-Assays bei -70 Grad Celsius bis zur Messung eingefroren wurden.

2.5 Laborchemische Untersuchungen

2.5.1 Klinische Chemie

Alle Messungen wurden im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie (Direktor Herr Professor Dr. med. D. Neumeier) der Technischen Universität München im Klinikum rechts der Isar durchgeführt.

- Kreatinin, Kalzium und Phosphat in Serum und Urin, sowie Gesamteiweiß im Serum wurden auf einem Hitachi 747 Analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim) gemessen.

2.5.2 Hormonanalysen

Die Messungen von Follikelstimulierendem Hormon (FSH), Luteinisierendem Hormon (LH), 17 β -Östradiol (E2), Prolaktin, Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), 25-Hydroxy-Vitamin-D (25-OH-D) und Thyreoidea-Stimulierendem Hormon (TSH) wurden in Duplikaten vorgenommen, wofür folgende Assays verwendet wurden (in Klammern sind angegeben: Hersteller, Interassay-Variationskoeffizient (CV), Mittelwert (MV), Referenzbereich für erwachsene Frauen (ref)):

- FSH: Sandwich-Chemolumineszenz-Immunoassay (CLIA), auf einem Amerlite® System (Ortho-Clinical Diagnostics, Neckargemünd; CV 2,6%, MV 9,0 IU/l, n=12;ref 1-10 IU/l prä- und postovulatorisch)

- LH: Sandwich-CLIA, auf einem Amerlite® System (Ortho-Clinical Diagnostics; CV 4,0%, MV 18,8 IU/l, n=12; ref 1-15 IU/l prä- und postovulatorisch)
- 17β-Östradiol: kompetitiver Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) auf einem Elecsys 2010 System (Roche Diagnostics, Mannheim; CV 4,1%, MV 760 pmol/l, n=15; ref 100-750 pmol/l prä- und postovulatorisch, <35-110 pmol/l postmenopausal)
- Prolaktin: Sandwich-CLIA, auf einem Amerlite® System (Ortho-Clinical Diagnostics; CV 2,9%, MV 490 mIU/l, n=14; ref <520 mIU/l (3rd IS 84/500))
- DHEAS: CLIA (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, USA; CV 5,7%, MV 2,1 µmol/l, n=14; ref 0,75-8,0 µmol/l)
- 25-OH-D: kompetitiver ¹²⁵I-RIA nach Serumextraktion mit Acetonitril auf einem 1277 Gamma Master Counter (Incstar Corp. Stillwater, MN, USA; CV 13,2%, MV 35,3 pmol/l, n=14; ref 30-250 pmol/l)
- TSH: Sandwich-ECLIA auf einem Elecsys 2010 System (Roche Diagnostics; CV 13,2%, MV 0,18 µIU/ml, n=13; ref 0,27-4,2µIU/ml)

2.5.3 Knochenstoffwechselmarker in Blut und Urin

Marker des Knochenaufbaus im Serum :

- Bone-specific alkaline phosphatase (BAP) im Serum: ¹²⁵I-IRMA auf einem 1277 Gamma Master Counter (Tandem®-R Ostase Coulter Beckman Krefeld; CV 6,1%, MV 21,2 ng/ml; ref 4,0-21 ng/ml)
- Bone-Sialo-Protein (BSP) im Serum: ¹²⁵I-RIA (Immundiagnostik GmbH, Bensheim; CV 9,1%, MV 10,5 ng/ml, n=10; ref 2,59-4,27)
- Osteocalcin (OC): Intaktes und N-terminales Mittelfragment von OC im Plasma: Sandwich-CLIA, auf einem Luminometer 160 (Nichols Institute Diagnostics; CV 3,0%, MV 1,53 ng/ml, n=15; ref 2,4-10,0 ng/ml)

Marker des Knochenabbaus in Urin und Serum:

- Pyridinium-Crosslinks (Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD)) im Urin: diese Bestimmungen erfolgten modifiziert nach der Methode von Robins und Black (1991); nach Hydrolyse eines 1000 µl-Urinaliquots mit konzentrierter HCL (1000 µl, 37%) bei 105 Grad Celsius über Nacht wurden die Crosslinks mittels Festphasenextraktion konzentriert, gereinigt und durch ionengepaarte Umkehrphasen-HPLC (Zorbax Stable Bond C₁₈, Partikelgröße 3mm x 150 mm, 3,5 µm, Hewlett Packard, Waldbronn) mit Hilfe einer Gradientenpumpe und eines Autosamplers (L-7100, L- 7200, Merck, Darmstadt) getrennt. Die Quantifizierung wurde mittels Fluoreszenzdetektion (F-1080, Merck, Emission 290 nm, Exzitation 400 nm) durchgeführt. Die Komponenten wurden isokratisch mit einer Mischung von Phosphatpuffer A (2,76 g NaH₂PO₄ per 1000 ml H₂O; mit 800 µl Heptafluorobutyricsäure (HFBA)) und Azetonitril B (A 99%; B 1%) getrennt. Der Gradient wurde nur für die Elution nichtidentifizierter Komponenten verwendet. Der Lauf wurde innerhalb von 20 Minuten durchgeführt, eine Kalibrierungskurve wurde mit verschiedenen Verdünnungsstufen von einem Kalibrierungsgerät von Metra Biosystems (DPC Biermann, Bad Nauheim) erstellt. Die Crosslink-Konzentrationen wurden auf die Kreatininkonzentration berechnet und als nmol/mol cr angegeben (CV 12% und 17% bei MV 24 nmol/mmol cr (PYD) und MV 6 nmol/mmol cr (PYD), beide n=29; ref PYD 19-51 nmol/mmol cr, DPD 3,3-12 nmol/mmol cr)
- N-terminale Telo peptide (NTX) im Urin: ELISA auf einem Titertek Plus MS 212 Titerplattenleser (ICN Biomedicals, Eschwege); die Ergebnisse wurden als µmol/mol Kreatinin bzw. nmol bone collagen equivalents (BCE)/mmol cr angegeben (Osteomark® by Ostex International Inc., Seattle, WA, USA; CV 11,8%, MV 331,2 nmol BCE/l, n=10; ref 5,0-65)
- C-terminale Telo peptide (CTX) im Serum: ECLIA (β-CrossLaps, Roche; CV 4,3%, MV 0,79 ng/ml, n= 47; ref 0,12- 0,40)

2.6 Knochendichtemessung

Die Knochendichte wurde mittels quantitativer Computertomographie (QCT) durch bandscheibenparallele Schichten der Lendenwirbelkörper getrennt für trabekulären und kortikalen Knochenanteil gemessen. Das Ergebnis wurde als Mittelwert der drei Wirbel L1 bis L3 (\pm Standardabweichung (SD)) in mg/ml Kalziumhydroxylapatit angegeben. Die Messungen wurden im Institut für klinische Radiologie und Röntgendiagnostik (Direktor Herr Professor Dr. med. E. Rummeny) der Technischen Universität München im Klinikum rechts der Isar durchgeführt. Die Untersuchungen wurden an einem Somatom plus ComputerTomograph (Siemens AG, Erlangen) durchgeführt. Die Eichung der Messungen erfolgte mit dem European Spine Phantom nach Kalender und Felsenberg (Kalender 1995 S.90).

2.7 Datenverarbeitung und Statistische Methoden

Alle Daten wurden schriftlich in Patientenakten gesammelt und später in Microsoft Windows Excel übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS® Version 11.0 in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (Direktor Herr Professor Dr. med. K. Kuhn) der Technischen Universität München.

Für alle kontinuierlichen Variablen wurden Mittelwerte mit Standardabweichung errechnet. Mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) wurden die Mittelwerte der einzelnen Gruppen für bestimmte Variablen zur Eingangsuntersuchung A getestet. Bei signifikanten Unterschieden zwischen diesen Gruppenmittelwerten erfolgte eine post hoc Testung mit LSD (least significant difference), um die Gruppenunterschiede darzustellen. Das Allgemeine Lineare Modell konnte Veränderungen der Parameter über die Zeit innerhalb der einzelnen Gruppen und ihre Unterschiede im Verlauf zueinander erfassen. Auch für die Veränderungen über die Zeit erfolgte bei signifikanten Unterschieden eine post hoc Testung mit LSD. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 angesetzt (Widerlegung der 0-Hypothese mit einer Wahrscheinlichkeit $>95\%$). Alle Teste erfolgten zweiseitig.

3. Ergebnisse

3.1 Patientinnencharakteristika

3.1.1 Gesamtkollektiv

Von initial 69 Patientinnen, die alle Untersuchungen von Zeitpunkt A bis E erhielten, mussten sechs von der Endauswertung ausgeschlossen werden: bei drei perimenopausalen Patientinnen wurde ein bis dato unentdeckter Hyperparathyreoidismus diagnostiziert. Je eine Patientin der prämenopausalen und der perimenopausalen Gruppe wurden zwischen Untersuchungszeitpunkt A und B hysterektomiert und adnektomiert, weshalb eine Gruppeneinteilung durch die chirurgisch entstandene Postmenopause nach den geforderten Kriterien nicht mehr möglich war. Eine Patientin der prämenopausalen Gruppe entfiel der Studie, da sich ihre Knochendichte nach zwei Jahren um 52% erhöht hatte, vermutlich ein Artefakt auf Grund einer fehlerhaften Ausgangsmessung. Da ihre Werte die Ergebnisse der Gruppe stark verfälscht hätten, wurde sie von der Auswertung ausgeschlossen.

Somit standen die vollständigen Datensätze von 63 Patientinnen für die Auswertung zur Verfügung. Die Dauer von Untersuchungszeitpunkt A bis E betrug im Mittel 25,9 ($\pm 2,6$) Monate. Der Altersdurchschnitt aller Patientinnen lag bei 48,4 ($\pm 5,0$) Jahren. Zehn Patientinnen (20,6%) hatten eine positive Familienanamnese (FA) und berichteten über Osteoporosefälle seitens der Mutter oder Großmutter. Sieben Patientinnen (11,1%) wiesen anamnestische Risikofaktoren für Osteoporose auf (Tabelle 1).

Tabelle 1: anamnestische Risikofaktoren

	Lactoseintoleranz	Laxantieneinnahme	Morbus Crohn	Cortisontherapie
n	3	2	1	1

Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) zu Untersuchungszeitpunkt A lag bei 23,35 ($\pm 3,27$) kg/m², neun Patientinnen hatten einen BMI von unter 20 kg/m².

Fünf Patientinnen waren Raucherinnen (7,9%), 28 waren ehemalige Raucherinnen (44,4%) und 30 waren schon immer Nichtraucherinnen (47,6%). Die Patientinnen konsumierten im Durchschnitt 98,4 ($\pm 102,4$) Gramm Alkohol pro Woche. Der durchschnittliche Aktivitätsindex betrug 11,7 ($\pm 8,7$). Der Kuppermann-Index für menopausale Beschwerden lag bei durchschnittlich 10,4 (± 7).

3.1.2 Gruppenunterschiede

Die insgesamt 63 Patientinnen wurden in sechs Gruppen unterteilt. Die Gruppierung der Patientinnen erfolgte in Abhängigkeit von menopausalem Status der Patientinnen, Schilddrüsenstoffwechsel und Anwendung von Hormonsubstitution im Studienzeitraum.

3.1.2.1 Kollektivbeschreibung der Gruppen ohne exogene Hormonanwendung 1, 2 und 3

(prämenopausal, perimenopausal und postmenopausal)

Die Patientinnen wurden mit Hilfe von Zyklusanamnese und Erfassung menopausaler Beschwerden als prämenopausal (Gruppe 1), perimenopausal (Gruppe 2) und postmenopausal (Gruppe 3) eingruppiert. Die Gruppe 1 bestand aus 15 Patientinnen, die Gruppe 2 aus 18, die Gruppe 3 aus sieben Patientinnen.

Die Gruppe der prämenopausalen Frauen (Gruppe 1) war signifikant jünger (42,1 ($\pm 5,7$) Jahre; $p < 0,001$) als die übrigen Gruppen, die sich im Alter nur geringfügig voneinander unterschieden (Tabelle 2). Die den Knochenstoffwechsel beeinflussenden Faktoren wie BMI, körperliche Aktivität und Alkoholkonsum waren zwischen den Gruppen nicht signifikant verschieden. In der postmenopausalen Gruppe 3 zeigte sich eine erhöhte Inzidenz für positive Familienanamnese und Risikofaktoren für Osteoporose; drei der sieben Patientinnen berichteten über Osteoporosefälle seitens der Mutter und zwei Patientinnen gaben regelmäßige Laxantieneinnahme an.

Tabelle 2: Patientinnencharakteristik nach Gruppen mit Angabe von Anzahl oder Mittelwerten (\pm SD)

Gruppe	Alter	FA	RF	BMI (kg/m ²)	Raucher (n)	Ehemalige Raucher (n)	packyears	Alkohol (g/Woche)	Aktivitäts-Index	Kuppermann-Index
1 (n=15)	42,1 (\pm 5,4)	3	2	23,7 (\pm 3,5)	1	6	2,9 (\pm 6,69)	73,9 (\pm 65,6)	11,5 (\pm 12,5)	6,2 (\pm 4,8)
2 (n=18)	49,7 (\pm 2,2)	3	2	23,1 (\pm 3,4)	1	9	7,5 (\pm 12,3)	71,2 (\pm 79,3)	13 (\pm 6,7)	10,3 (\pm 7,7)
3 (n=7)	52,4 (\pm 2,5)	3	2	22,1 (\pm 2,9)	-	2	5,5 (\pm 11,6)	120,6 (\pm 174,4)	11,1 (\pm 7,9)	11,4 (\pm 6,2)
4 (n=6)	50,2 (\pm 2,6)	2	-	25,5 (\pm 4,4)	1	1	5,5 (\pm 8,8)	110,7 (\pm 136)	4,6 (\pm 4,3)	16,5 (\pm 5,2)
5 (n=10)	49,6 (\pm 3,5)	2	1	23,1 (\pm 2,8)	1	5	5,5 (\pm 6,9)	136,3 (\pm 120,4)	9,7 (\pm 4,6)	9,1 (\pm 4,8)
6 (n=7)	51,4 (\pm 2,2)	-	-	23,1 (\pm 2,2)	1	5	10,5 (\pm 11,8)	130 (\pm 65,8)	18,2 (\pm 8,5)	15,3 (\pm 8,3)

- Gruppe 1** prämenopausale Frauen
Gruppe 2 perimenopausale Frauen
Gruppe 3 postmenopausale Frauen
Gruppe 4 Frauen mit erniedrigtem TSH (n=5 perimenopausal und n=1 postmenopausal)
Gruppe 5 perimenopausale Frauen mit Hormonsubstitution
Gruppe 6 postmenopausale Frauen mit Hormonsubstitution

- n** Anzahl der Patientinnen
BMI Body-Mass-Index
FA Familienanamnese positiv für Osteoporose
packyears gerauchte Zigaretten in packyears
RF Risikofaktor für Osteoporose

3.1.2.2 Kollektivbeschreibung der Gruppe mit supprimiertem TSH-Wert (4)

Während des Studienzeitraums fielen vier Patientinnen der perimenopausalen Gruppe 2 und eine Frau der postmenopausalen Gruppe 3 durch erniedrigte Werte des thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) als Ausdruck einer latent hyperthyreoten Stoffwechsellage auf. Eine weitere Patientin der Gruppe 2 war vor Studienbeginn wegen eines autonomen Schilddrüsenadenoms strumektomiert worden und war TSH-suppressiv mit Levothyroxin substituiert. Diese Teilnehmerinnen wurden gesondert gruppiert betrachtet, da hier eine Beschleunigung des Knochenstoffwechsels durch eine Hyperthyreose nicht auszuschließen war. Diese sechs Frauen bilden die Gruppe 4.

Zu Untersuchungszeitpunkt A lag das TSH bei diesen Frauen durchschnittlich bei $0,12 (\pm 0,1) \mu\text{IU/l}$. Innerhalb dieser Gruppe fand sich der höchste mittlere Body-Mass-Index ($25,5 (\pm 4,4) \text{ kg/m}^2$) gegenüber den anderen Gruppen ($p=n.s.$) (Tabelle 2). Die Gruppe 4 wies zudem den im Mittel niedrigsten Aktivitätsindex auf.

3.1.2.3 Kollektivbeschreibung der Gruppen mit exogener Hormonanwendung (5 und 6)

Zehn perimenopausale Patientinnen (Gruppe 5, PeriHRT) und sieben postmenopausale Patientinnen (Gruppe 6, PostHRT) hatten sich für eine Hormonsubstitution (HRT) entschieden. Die Substitution erfolgte bei nicht hysterektomierten Patientinnen überwiegend mit $0,625 \text{ mg}$ konjugierten equinen Östrogenen (CEE) für 10 Tage, gefolgt von elf Tagen CEE in Kombination mit 10 mg Medrogeston (Presomen 0,6 compositum ®) und anschließender siebentägiger Pause. Bei Unverträglichkeit, speziellen Indikationen oder auf Verschreibung durch den niedergelassenen Frauenarzt wurden andere Präparate verwendet (Tabelle 3).

Tabelle 3: Hormonpräparate und Dauer der Substitution

Hormonpräparat	Anwenderinnen der Gruppe 5 (Peri HRT) (n=10)	Anwenderinnen der Gruppe 6 (Post HRT) (n=7)
Presomen 0,6 compositum®	4	6
Presomen 0,3 compositum®	-	1
Presomen 0,3®	1	-
Cutanum 50®	1	-
Estracomb®	1	-
Östrofeminal®	1	-
Duphaston® (2.Zyklushälfte)	1	-
Estrafemol®	1	-
Mittlere Dauer der HRT (Monate)	11,2 ± 7,3	14,4 ± 8,2

Die mittlere Substitutionsdauer der Patientinnengruppen 5 und 6 betrug zusammen 12,5 ($\pm 7,6$) Monate und war in der Gruppe der perimenopausalen Frauen etwas kürzer. Die Dauer der Medikation wurde für jede Patientin dokumentiert (Tabelle 4).

Zum Zeitpunkt der Basis-Untersuchung verwendete keine Patientin Hormone. Beim Folge-Untersuchungszeitpunkt D (12 Monate) verwendeten 4 der 10 perimenopausalen und 4 der 7 postmenopausalen Hormonanwenderinnen Hormone, zum Zeitpunkt E (24 Monate) waren es 8 der 10 perimenopausalen und 3 der 7 postmenopausalen Patientinnen in diesen Gruppen. Nur zum Zeitpunkt C verwendeten alle der postmenopausalen Anwenderinnen tatsächlich Hormone.

3.2 Ausgangswerte und Verlauf der endokrinologischen Parameter innerhalb der Gruppen 1-6

Die Patientinnen der perimenopausalen Gruppen 2 fielen bei Untersuchung A durch die höchsten Serumwerte für 17- β -Östradiol (E2) auf (Tabelle 5); diese lagen sogar über denen der prämenopausalen Gruppe 1 obgleich dieser Unterschied keine Signifikanz erreichte ($p=0,07$). Nach zwei Jahren fanden sich die höchsten Werte für E2 in der Gruppe 1 (prämenopausal). Die Patientinnen der prämenopausalen Gruppe hatten die niedrigsten Ausgangswerte für Follikelstimulierendes Hormon (FSH) und Luteinisierendes Hormon (LH) gegenüber den anderen Gruppen (FSH 5,9 (\pm 5) IU/l; LH 3,5 (\pm 2,6) IU/l). Die Hormonspiegel der Patientinnen der Gruppen 3 und 6 entsprachen durchgehend einer postmenopausalen Situation. Der Unterschied zu den anderen Gruppen war signifikant für FSH (Gruppe 3 zu 1: $p<0,001$ und Gruppe 3 zu 2: $p=0,001$) und LH (Gruppe 3 zu 1: $p<0,001$ und Gruppe 3 zu 2: $p=0,05$).

Tabelle 5: Mittelwerte (Standardabweichung) der Serumhormonspiegel aller Gruppen bei 0 (A), 12 (D) und 24 (E) Monaten

Gruppe	FSH (IU/l)			LH (IU/l)			E2 (pg/ml)		
	A	D	E	A	D	E	A	D	E
1 (n=15)	5,86 (5,0)	6,1 (2,6)	5,8 (4,1)	3,5 (2,6)	5,8 (6,2)	5 (2,8)	64,3 (57,8)	91,4 (94,2)	129,2 (75,2)
2 (n=18)	23 (23,3)	34,2 (34,5)	53 (32,3)	14,3 (14,3)	14,1 (8,6)	28,3 (23,2)	84 (78,4)	118,6 (171,7)	42,2 (58,9)
3 (n=7)	56,5 (28,5)	57 (24,3)	61,8 (37,2)	23,6 (10,8)	36 (33)	29,4 (12,7)	33,6 (36,6)	13,3 (5,7)	21,5 (34)
4 (n=6)	35,0 (26,3)	46,7 (34,9)	47,6 (14,8)	14,6 (9,9)	25,2 (17,5)	23,8 (8)	49,5 (53,1)	101,7 (92,8)	19 (24,8)
5 (n=10)	30,3 (27,8)	41 (25,9)	36 (28,4)	19,1 (12,4)	13,6 (9,6)	22,1 (13,3)	87,5 (87,6)	28 (29)	67,6 (120,4)
6 (n=7)	58,0 (20,3)	-	53,2 (15,5)	23,3 (5,4)	-	25,1 (9,5)	17,9 (7,6)	-	16,1 (15,6)

Die Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D (25-OH-D) zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung A waren in allen Gruppen annähernd gleich verteilt und lagen im Mittel bei 26,9 ($\pm 14,2$) ng/ml.

Sechs Patientinnen hatten zu Zeitpunkt A eine Serumkonzentration unterhalb von 10 ng/ml 25-OH-D, 21 Patientinnen hatten Serumwerte von mehr als 10 ng/ml und 36 hatten Werte von über 20 ng/ml. Die sechs Patientinnen mit niedrigen Vitamin D-Spiegeln hatten mit 2,31 ($\pm 0,04$) mmol/l auch erniedrigte Serumkalziumspiegel gegenüber den Patientinnen mit 25-OH-D-Werten von mehr als 10 ng/ml ($2,32 \pm 0,06$ mmol/l) ($p=0,005$) und denen mit Werten vom mehr als 20 ng/ml ($2,38 \pm 0,09$ mmol/l) ($p=0,039$). Die Mittelwerte der einzelnen Gruppen für 25-OH-D veränderten sich innerhalb der zwei Jahre nicht signifikant.

3.3 Ausgangswerte und Verlauf der Stoffwechselmarker des Knochenaufbaus (BAP, OC, BSP)

innerhalb der Gruppen 1-6)

Die Ausgangswerte für die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) lagen in der Gruppe 3 (postmenopausale Patientinnen) höher als innerhalb der Gruppen 1 und 2 ($p=0,006$ und $p=<0,025$). Sie waren auch höher als die derjenigen postmenopausalen Frauen, die sich später für eine Hormonsubstitution entschieden (Gruppe 6), ($p=<0,05$). Innerhalb der verschiedenen Gruppen veränderten sich die Serumspiegel von BAP in den zwei Jahre nur signifikant für die Gruppe 1; hier sank der BAP-Wert nach sechs Monaten unter den Ausgangswert ($p=<0,05$); bei den späteren Untersuchungen war diese Erniedrigung nicht mehr signifikant. Bei Betrachtung der Gruppenverläufe von BAP zueinander unterschied sich der Verlauf der Gruppe 3 von den Verläufen der Gruppen 1 ($p=<0,001$) und 2 ($p=<0,005$) (Abbildung 3). Bei diesen postmenopausalen Frauen (Gruppe 3) bestand eine tendenzielle Abnahme der anfangs hohen BAP-Spiegel, was bei den Gruppen 1 und 2 so nicht festzustellen war. Der BAP-Verlauf der postmenopausalen Frauen mit und ohne Hormonsubstitution unterschied sich ebenfalls ($p=<0,01$). Die Gruppe 6 zeigte hier keine so deutlich abfallende Tendenz der Werte von A nach E; dennoch fiel für die Gruppe 6 ein wesentlich stärkerer Abfall von B nach D auf, zeitgleich mit der höchsten Anwenderrate von Hormonsubstitution in dieser Gruppe. Innerhalb der Gruppe 4 lagen die BAP-Mittelwerte tendenziell über denen der Gruppe 2.

Die Ausgangswerte für Osteocalcin (OC) nahmen von Gruppe 1 über Gruppe 2 zu Gruppe 3 hin zu (Abbildung 4). Gegenüber den Basiswerten der Gruppe der prämenopausalen Frauen (Gruppe 1) waren die der postmenopausalen Frauen (Gruppe 3) signifikant erhöht ($p < 0,026$). Über den Verlauf der zwei Jahre fand sich nur innerhalb der Gruppe 2 eine signifikante Zunahme der Mittelwerte für OC (A nach E: $p = 0,03$). Die Verläufe des Markers OC innerhalb der einzelnen Gruppen waren besonders bei Vergleich der Gruppe 1 zu Gruppe 3 unterschiedlich ($p = 0,01$): ein tendenzieller Anstieg der OC-Werte von A nach D fand sich sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 3, dennoch fielen die Werte von Untersuchungszeitpunkt D zu E innerhalb der Gruppe 1 deutlicher ab als innerhalb der Gruppe 3. Die Patientinnen der Gruppe 4 (TSH erniedrigt) hatten im Mittel höhere OC-Werte als die der perimenopausalen Gruppe 2.

Die Ausgangswerte für Bone-Sialo-Protein (BSP) waren nicht signifikant verschieden zwischen den Gruppen. Die Betrachtung der BSP-Veränderungen innerhalb der verschiedenen Gruppen über die Zeit ergab eine Abnahme von BSP in Gruppe 3 (postmenopausale Patientinnen) von A nach B ($p < 0,05$). Für die postmenopausalen Patientinnen mit HRT fand sich eine signifikante Abnahme von BSP zwischen den Untersuchungszeitpunkten A (0 Monate) und D (12 Monate) ($p < 0,005$). Die BSP-Verläufe der jeweiligen Gruppen zueinander unterschieden sich nicht signifikant (Abbildung 5). Innerhalb der Gruppe 4 (TSH erhöht) lagen die BSP-Mittelwerte der Untersuchungen tendenziell niedriger als in Gruppe 2 und 3.

Der Faktor Rauchen hatte keinen sichtbaren Einfluss auf die Stoffwechselmarker des Knochenaufbaus. Bei Betrachtung der Marker von Nichtraucherinnen, ehemaligen Raucherinnen und Raucherinnen zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Höhe und der Veränderungen der Serumspiegel von BAP, OC und BSP. Der Faktor Alkohol beeinflusste die Stoffwechselmarker des Knochenaufbaus ebenfalls nicht, wenn Patientinnen, die mehr als 210g Alkohol pro Woche tranken ($n=6$), den Patientinnen mit weniger als 210g pro Woche konsumierten Alkohol ($n=56$) gegenübergestellt wurden.

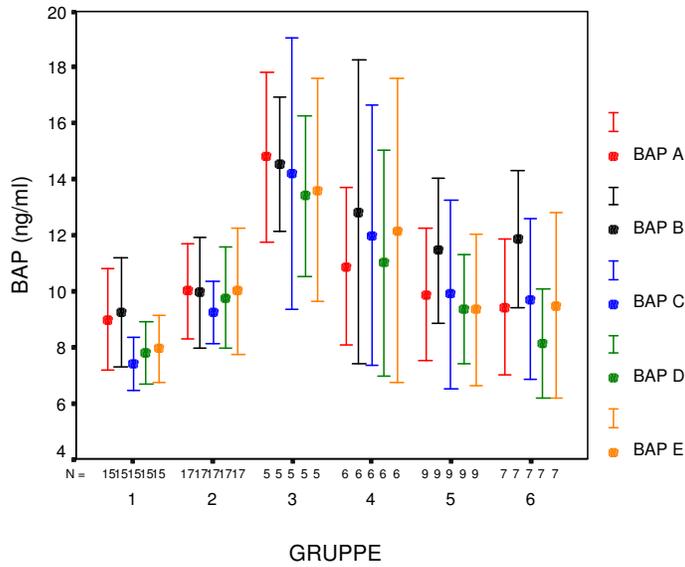


Abbildung 3: Mittelwerte für BAP (im Serum) innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Untersuchungszeitpunkte A bis E)

A: 0 Monate	Gruppe 1: prämenopausal
B: 3 Monate	Gruppe 2: perimenopausal
C: 6 Monate	Gruppe 3: postmenopausal
D: 12 Monate	Gruppe 4: erniedrigtes TSH
E: 24 Monate	Gruppe 5: perimenopausal mit HRT
	Gruppe 6: postmenopausal mit HRT

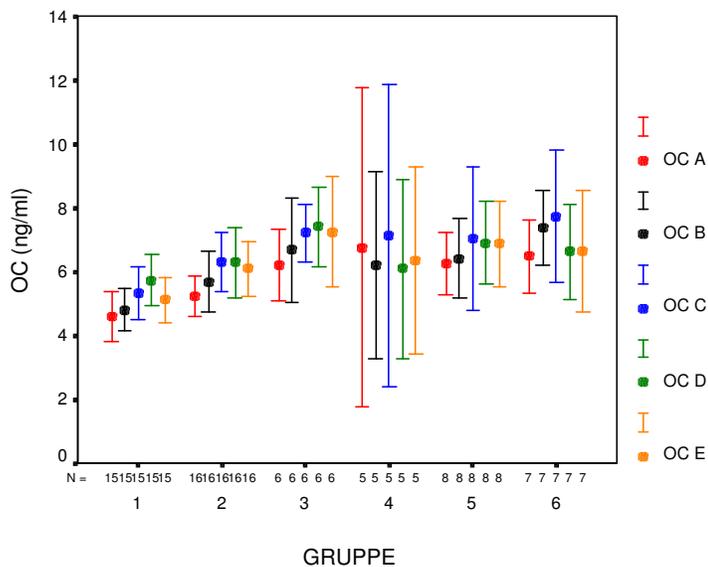


Abbildung 4: Mittelwerte für OC (im Serum) innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Untersuchungszeitpunkte A bis E)

A: 0 Monate	Gruppe 1: prämenopausal
B: 3 Monate	Gruppe 2: perimenopausal
C: 6 Monate	Gruppe 3: postmenopausal
D: 12 Monate	Gruppe 4: erniedrigtes TSH
E: 24 Monate	Gruppe 5: perimenopausal mit HRT
	Gruppe 6: postmenopausal mit HRT

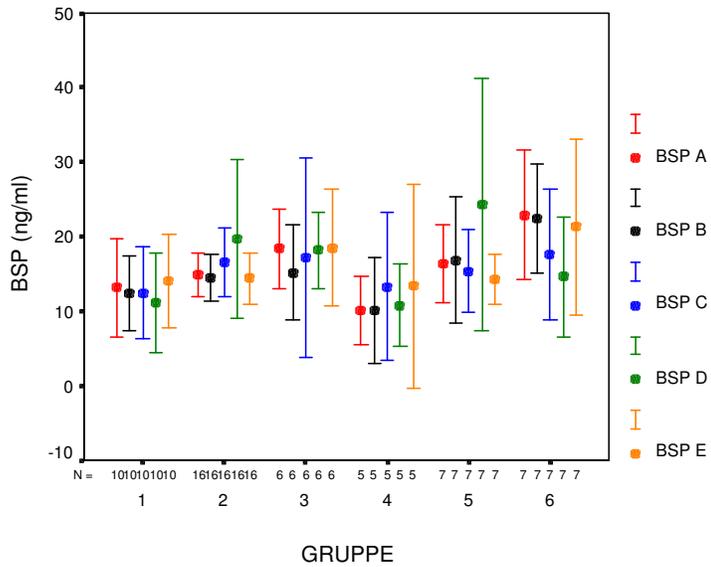


Abbildung 5: Mittelwerte für BSP (im Serum) innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Untersuchungszeitpunkte A bis E)

- | | |
|--------------|----------------------------------|
| A: 0 Monate | Gruppe 1: prämenopausal |
| B: 3 Monate | Gruppe 2: perimenopausal |
| C: 6 Monate | Gruppe 3: postmenopausal |
| D: 12 Monate | Gruppe 4: erniedrigtes TSH |
| E: 24 Monate | Gruppe 5: perimenopausal mit HRT |
| | Gruppe 6: postmenopausal mit HRT |

3.4 Ausgangswerte und Verlauf der Stoffwechselmarker des Knochenabbaus (PYD, DPD, NTX, CTX) innerhalb der Gruppen 1-6

Obwohl von der Prämenopause zur Postmenopause eine tendenzielle Zunahme der PYD-Werte beobachtet wurde, unterschieden sich die Ausgangswerte nicht signifikant. Zu B und D lagen die Werte der perimenopausalen Gruppe 2 über denen der postmenopausalen Gruppe 3. Innerhalb der Gruppen 1, 2 und 3 nahmen die PYD-Werte mit der Zeit von A nach E zu ($p < 0,05$). Bei Vergleich der PYD-Mittelwerte im Verlauf ergab sich ein signifikant anderer Verlauf der Gruppe 1 (prämenopausale Frauen) zu denen der Gruppen 2 und 4 ($p < 0,05$) (Abbildung 6). Innerhalb der Gruppe 1 fand kein stetiger Anstieg der PYD-Werte statt; hier fielen die Werte zur Dreimonatsuntersuchung (Zeitpunkt B) unter den Ausgangswert, was bei den Gruppen 2 und 4 so nicht festzustellen war. Innerhalb der Gruppe 4 lagen die PYD-Mittelwerte tendenziell über denen der Gruppe 2.

Die Ausgangswerte für Desoxypyridinolin (DPD) waren in der Gruppe 3 gegenüber der prämenopausalen Gruppe deutlich erhöht ($p = 0,005$), die Ausgangswerte der perimenopausalen Gruppe 2 lagen dazwischen.

Über den 2-Jahres-Zeitraum nahmen die Werte von A nach E innerhalb der Gruppen 1, 2, 3 und 4 zu ($p < 0,05$). Die Gruppenverläufe unterschieden sich nur bei Vergleich von Gruppe 1 zu Gruppe 3 ($p = 0,01$); hier sah man einen steten Anstieg der DPD-Werte für die postmenopausalen Frauen innerhalb der zwei Jahre (Abbildung 7). Für DPD fanden sich innerhalb der Gruppe 4 vereinzelt höhere Mittelwerte als innerhalb der Gruppe 2, nämlich zu den Zeitpunkten B, C und E.

Die Ausgangswerte für die N-terminalen Telopeptide (NTX) lagen in der Gruppe der postmenopausalen Frauen (Gruppe 3 und 6) über denen der Gruppen 1, 2 und 4 ($p < 0,05$). Innerhalb jeder einzelnen Gruppe veränderten sich die Werte für NTX im Studienverlauf nicht signifikant, obgleich innerhalb der Gruppe 6 ein tendenzieller Abfall von A nach D festzustellen war ($p = 0,059$) (Abbildung 8). Der Verlauf der NTX-Mittelwerte in Gruppe 3 unterschied sich von denen der Gruppen 1, 2 und 4 ($p < 0,02$). Die postmenopausalen Frauen zeigten zu den Zeitpunkten B, C und D deutlich

niedrigere Werte als zu A und E. Ein solcher Verlauf fand sich so nicht für die Gruppen 1, 2 und 4. Der Markerverlauf der Gruppe der perimenopausalen Frauen mit HRT (Gruppe 5) unterschied sich ebenfalls von dem der perimenopausalen Gruppe ohne HRT (Gruppe 2) durch einen tendenziellen Abfall zu Zeitpunkt D ($p=0,004$). Innerhalb der Gruppe 4 (TSH erhöht) lagen die NTX-Werte tendenziell unter denen der perimenopausalen Gruppe 2 und deutlich unter den postmenopausalen Werten (Gruppe 3).

Für die C-terminalen Telopeptide (CTX) lagen die Ausgangswerte der Gruppe 3 ebenfalls deutlich über denen der Gruppen 1, 2 und 4 ($p=<0,005$) (Abbildung 9). Innerhalb der einzelnen Gruppen fand sich ein signifikanter Anstieg der Werte von A nach E nur für die Gruppe 2 ($p=0,008$). Für die Patientinnen mit erniedrigtem TSH lagen die Mittelwerte tendenziell über denen der Gruppe 2. Innerhalb der Gruppen mit HRT fand sich ein Abfall der CTX- Serumwerte von A nach C für die Gruppe 5 ($p=0,025$) und die Gruppe 6 ($p=0,047$), und von Untersuchungszeitpunkt A zu D für die Gruppe 6 ($p=0,03$).

Auch die Stoffwechselmarker des Knochenabbaus (Crosslink PYD und DPD, NTX, CTX) wurden in dem untersuchten Kollektiv weder durch den Faktor Rauchen (Nichtraucherinnen gegenüber ehemaligen Raucherinnen und Raucherinnen) noch durch den Faktor Alkohol (Patientinnen mit >210 g Alkohol pro Woche gegenüber Patientinnen mit <210 g Alkohol pro Woche) beeinflusst.

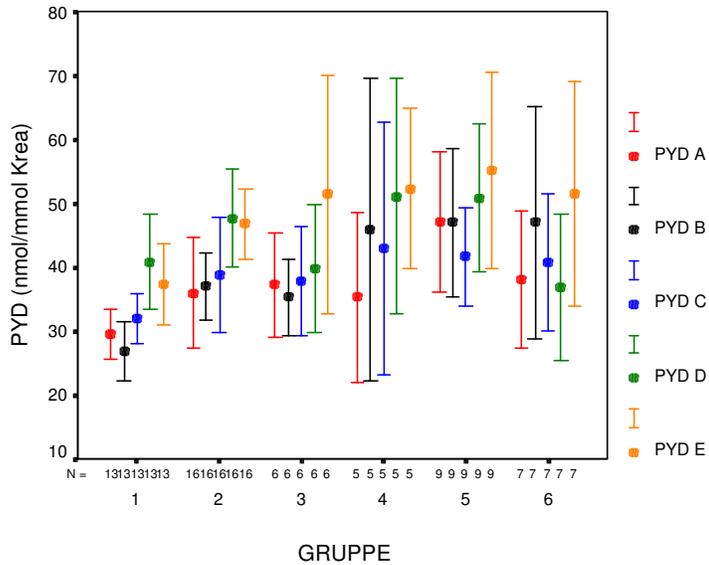


Abbildung 6: Mittelwerte für PYD (im Urin) innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Untersuchungszeitpunkte A bis E)

A: 0 Monate	Gruppe 1: prämenopausal
B: 3 Monate	Gruppe 2: perimenopausal
C: 6 Monate	Gruppe 3: postmenopausal
D: 12 Monate	Gruppe 4: erniedrigtes TSH
E: 24 Monate	Gruppe 5: perimenopausal mit HRT
	Gruppe 6: postmenopausal mit HRT

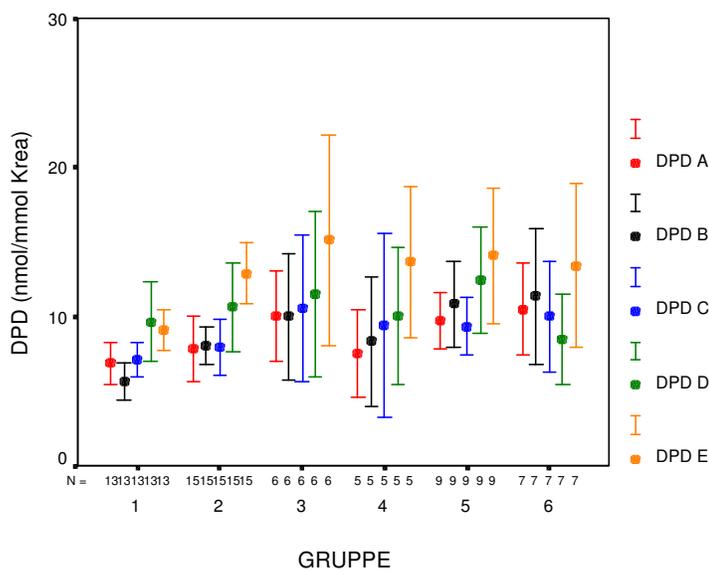


Abbildung 7: Mittelwerte für DPD (im Urin) innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Untersuchungszeitpunkte A bis E)

A: 0 Monate	Gruppe 1: prämenopausal
B: 3 Monate	Gruppe 2: perimenopausal
C: 6 Monate	Gruppe 3: postmenopausal
D: 12 Monate	Gruppe 4: erniedrigtes TSH
E: 24 Monate	Gruppe 5: perimenopausal mit HRT
	Gruppe 6: postmenopausal mit HRT

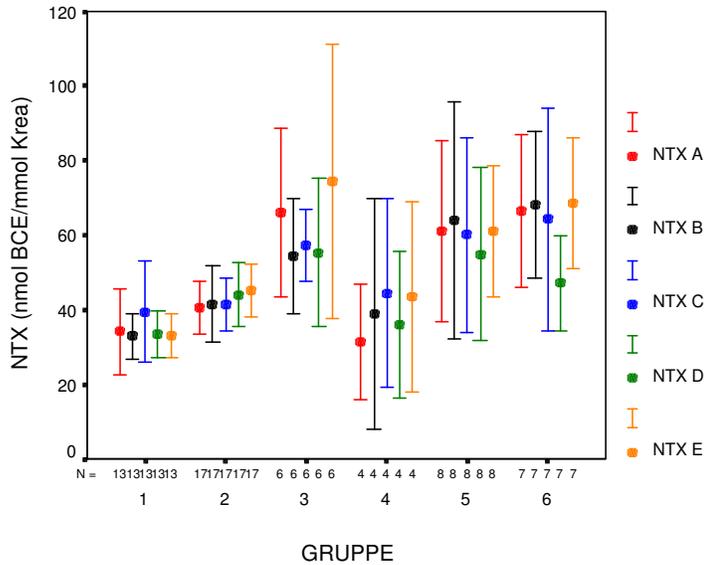


Abbildung 8: Mittelwerte für NTX (im Urin) innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Untersuchungszeitpunkte A bis E)

A: 0 Monate
 B: 3 Monate
 C: 6 Monate
 D: 12 Monate
 E: 24 Monate

Gruppe 1: prämenopausal
 Gruppe 2: perimenopausal
 Gruppe 3: postmenopausal
 Gruppe 4: erniedrigtes TSH
 Gruppe 5: perimenopausal mit HRT
 Gruppe 6: postmenopausal mit HRT

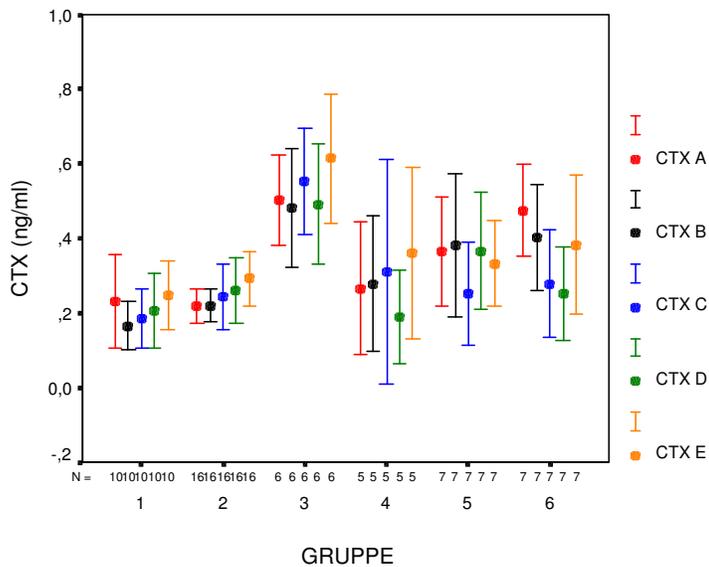


Abbildung 9: Mittelwerte für CTX (im Serum) innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Untersuchungszeitpunkte A bis E)

A: 0 Monate
 B: 3 Monate
 C: 6 Monate
 D: 12 Monate
 E: 24 Monate

Gruppe 1: prämenopausal
 Gruppe 2: perimenopausal
 Gruppe 3: postmenopausal
 Gruppe 4: erniedrigtes TSH
 Gruppe 5: perimenopausal mit HRT
 Gruppe 6: postmenopausal mit HRT

3.5 Veränderung der Knochendichte

Postmenopausale Patientinnen (Gruppe 3) hatten mit 112,6 mg/ml zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung die niedrigste trabekuläre Knochendichte (Tabelle 6); sie lag unterhalb derer der Gruppen 1 (141,4 mg/ml) und 2 (146,6 mg/ml). Im zweijährigen Verlauf fiel ein signifikanter Abfall der Knochendichte innerhalb der beiden perimenopausalen Gruppen auf: die Gruppe 2 (perimenopausal ohne Hormonanwendung) verlor im Mittel 10,6% an Knochendichte ($p=0,003$) und die Gruppe 5 (perimenopausal mit Hormonanwendung) verlor durchschnittlich 6,8% ($p=0,019$). Die anderen Gruppen verloren ebenfalls an trabekulärer Knochendichte, dieser Verlust erreichte dennoch keine Signifikanz (Gruppe 1: -1,6%, Gruppe 3: -4%, Gruppe 4: -3,8%, Gruppe 6: -4,7%) (Abbildung 10).

Im Bereich des kortikalen Knochens unterschieden sich die Ausgangswerte der Knochendichte nicht voneinander. Innerhalb der einzelnen Gruppen fiel ebenfalls für die Gruppe 2 ein signifikanter Abfall der kortikalen Knochendichte um 5,6% auf ($p=0,003$) auf (Abbildung 11). Die Verluste waren in den anderen Gruppen nicht signifikant (Gruppe 1: -0,02%, Gruppe 3: -4,3%, Gruppe 4: -5,2%, Gruppe 5: -4,1%, Gruppe 6: -5,2%).

Tabelle 6: Mittelwerte (SD) der trabekulären Knochendichten innerhalb der einzelnen Gruppen

Gruppe	BMD trab A (mg/ml)	BMD trab E (mg/ml)	Δ BMD in %	P=
1 (prämenopausal) n=15	141,4 ($\pm 23,3$)	139,3 ($\pm 21,9$)	-1,6	n.s.
2 (perimenopausal) n=18	146,6 ($\pm 34,3$)	127,8 ($\pm 34,9$)	-10,6	0,003
3 (postmenopausal) n=7	112,6 ($\pm 16,8$)	107,9 ($\pm 13,9$)	-4,0	n.s.
4 (suppr. TSH) n=6	133,7 ($\pm 42,5$)	123,5 ($\pm 42,4$)	-3,8	n.s.
5 (perimenopausal mit HRT) n=10	122,7 ($\pm 31,6$)	113,8 ($\pm 26,9$)	-6,8	0,019
6 (postmenopausal mit HRT) n=7	119,8 ($\pm 26,7$)	114,3 ($\pm 27,1$)	-4,7	n.s.

n.s.= nicht signifikant, d.h. $p>0,05$

Δ BMD trab in % = Veränderung der Knochendichte von A nach E in %

Die neun Patientinnen mit einem BMI von unter 20 kg/m² hatten im Vergleich zu den anderen 54 keine erniedrigte Knochendichte, sondern eine höhere trabekuläre Ausgangsknochendichte (137,5±41,7 mg/ml für BMI<20 kg/m². gegenüber 132,9±29,8 mg/ml für BMI>20 kg/m²). Sie verloren in den zwei Jahren zwar prozentual mehr an Knochendichte als die Patientinnen mit einem BMI von über 20 kg/m², dieser Unterschied erreichte aber keine Signifikanz (6,8% bei BMI >20 kg/m² gegenüber 8,0% bei BMI <20 kg/m² ; *p*=*n.s.*).

Die zehn Patientinnen mit einer positiven Familienanamnese für Osteoporose hatten zu Studienbeginn um 15,5% niedrigere Knochendichte-Ausgangswerte (trabekulär) (*p*=0,05) als die 53 Patientinnen ohne Osteoporosefälle seitens der Mutter. Zu Untersuchung E waren die Knochendichtewerte im Mittel noch 12,7% unterhalb derer ohne Familienanamnese. Die Patientinnen mit positiver Familienanamnese verloren in den zwei Jahren prozentual weniger Knochendichte als die 53 Frauen ohne Familienanamnese (-4,4% gegenüber -7,4%).

Die Patientinnen mit anamnestischen Risikofaktoren für Osteoporose hatten gegenüber Patientinnen ohne Risiko leicht erniedrigte Ausgangsknochendichte (*p*=*n.s.*) aber keinen erhöhten Knochendichteverlust. Die Ausgangsknochendichte der fünf Raucherinnen lag gegenüber den 30 Nichtraucherinnen um 10,3% und gegenüber den Exraucherinnen um 9,9% niedriger (*p*=*n.s.*). Der Knochendichteverlust innerhalb von zwei Jahren war bei den Raucherinnen und Exraucherinnen nicht signifikant stärker als bei den Nichtraucherinnen. Der Faktor Alkohol beeinflusste die Knochendichte nicht negativ. Die Patientinnen mit einem Alkoholkonsum von mehr als 210 g/Woche hatten keine verminderte Ausgangsknochendichte und verloren gegenüber den Patientinnen mit geringerem Alkoholkonsum nicht stärker an Knochendichte. Die sechs Patientinnen mit einem Ausgangswert von unter 10 ng/ml 25-OH-D hatten keine erniedrigte Knochendichte gegenüber den Patientinnen mit Werten von über 10 ng/ml und 20 ng/ml und verloren gegenüber diesen auch nicht signifikant mehr an Knochendichte.

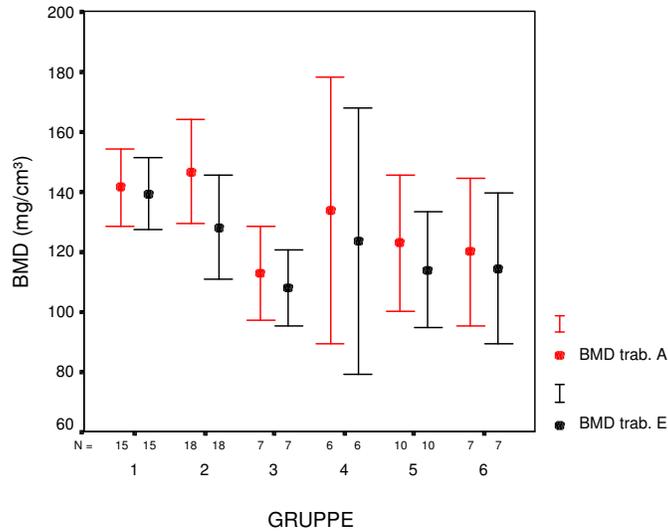


Abbildung 10: Knochendichteveränderung für den trabekulären Bereich innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Mittelwerte Untersuchungszeitpunkte A und E)

A: 0 Monate
 E: 24 Monate

Gruppe 1: prämenopausal
 Gruppe 2: perimenopausal
 Gruppe 3: postmenopausal
 Gruppe 4: erniedrigtes TSH
 Gruppe 5: perimenopausal mit HRT
 Gruppe 6: postmenopausal mit HRT

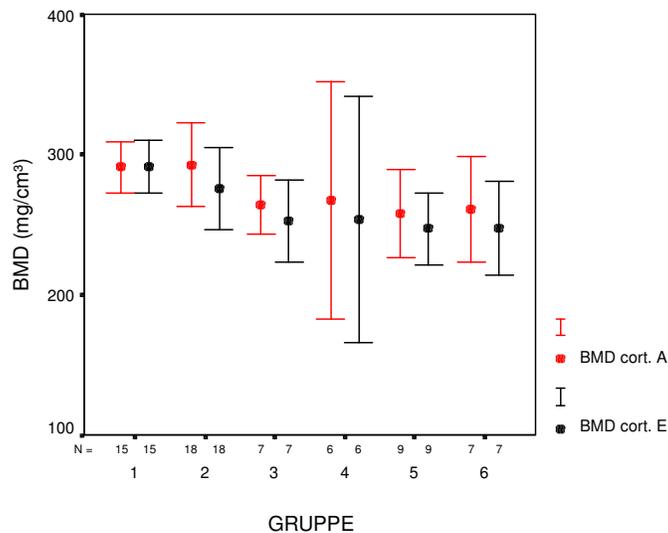


Abbildung 11: Knochendichteveränderung für den kortikalen Bereich innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Mittelwerte Untersuchungszeitpunkte A und E)

A: 0 Monate
 E: 24 Monate

Gruppe 1: prämenopausal
 Gruppe 2: perimenopausal
 Gruppe 3: postmenopausal
 Gruppe 4: erniedrigtes TSH
 Gruppe 5: perimenopausal mit HRT
 Gruppe 6: postmenopausal mit HRT

4. Diskussion

In dieser zweijährigen, prospektiven Beobachtungs-Studie wurden die Veränderungen des Knochenstoffwechsels bei Frauen vor, während und nach der Menopause untersucht. Ziel dieser longitudinalen Beobachtung war es, die Auswirkungen des Überganges von Prämenopause zu Postmenopause auf den Knochenstoffwechsel von Frauen anhand von Knochendichtemessungen und Knochenstoffwechselmarkern zu charakterisieren.

4.1 Diskussion der Methode

Die teilnehmenden Patientinnen wurden anhand ihrer endokrinen Situation als prämenopausal, perimenopausal und postmenopausal gruppiert. Patientinnen der prämenopausalen Gruppe hatten regelmäßige Zyklen von 26 bis 32 Tagen Länge. Die Klassifizierung der Perimenopause wurde mit Hilfe des Modells von Prior (Prior 1998 S.415) durchgeführt: Zyklusunregelmäßigkeiten um mehr als fünf Tage in aufeinanderfolgenden Zyklen, Zyklusverlängerung auf über 35 Tage und Hitzewallungen an mehr als fünf Tagen innerhalb eines Zyklus während des Studienzeitraums. Die früh postmenopausalen Patientinnen hatten ihre letzte Periode in den zwei Jahren vor Studienbeginn, nicht aber in den letzten sechs Monaten vor Studienbeginn und berichteten über keine weiteren Blutungen während der Studie. Das offene Design der Studie erlaubte die Empfehlung zu einer Hormonsubstitution. Die Therapiegruppen 5 und 6 folgten keinem zeitlich einheitlichem Regime oder einer bestimmten Medikation, wie dies in Studien zu Effekten der Hormonsubstitution geschieht. Dennoch wurden diese Gruppen gesondert betrachtet und den Nativ-Verläufen der Gruppe 2 und 3 gegenübergestellt. Die Patientinnen mit niedrigen TSH-Werten wurden ebenfalls gesondert gruppiert betrachtet, da eine beschleunigende Wirkung auf den Knochenstoffwechsel durch eine Schilddrüsenüberfunktion wahrscheinlich ist (Bauer 1997 S.2932, Ben-Shlomo 2001 S.22).

4.2 Einfluss bekannter Risikofaktoren

Die Anamnese wurde mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens bei den 63 Patientinnen erhoben. 10 Patientinnen berichteten über Osteoporosefälle seitens der Mutter. Diese Patientinnen hatten - verglichen mit den 53 Patientinnen ohne familiäres Risiko - eine um 15,5% niedrigere trabekuläre Ausgangsknochendichte ($p=0,05$). Sie zeigten aber im Zeitverlauf keinen deutlich verstärkten Knochenverlust und zu Untersuchungszeitpunkt E hatte der Unterschied auf 12,7% abgenommen. Dieser Effekt konnte auf Grund der geringen Fallzahl nur innerhalb des Gesamtkollektivs untersucht werden. Die genetischen Faktoren der Osteoporose sind nicht vollständig bekannt, dennoch weiß man von Studien an Mutter-Tochter-Paaren um das erhöhte Risiko für niedrige Knochendichte von familiär vorbelasteten Frauen (Barthe 1998 S.381). Töchter von postmenopausalen Müttern mit osteoporotischer Fraktur in der Vorgeschichte hatten eine um 7% erniedrigte lumbale Knochendichte gegenüber den nichtvorbelasteten Töchtern (Seeman 1989 S.556). Die Knochenstoffwechselmarker in der vorliegenden Studie unterschieden sich bei Patientinnen mit und ohne positive Familienanamnese weder in ihrer Konzentration noch in ihrem Verlauf signifikant. Da die vorliegende Arbeit als Pilotstudie kleine Patientinnenzahlen untersuchte, ist nicht auszuschließen, daß in einem größeren Kollektiv ein Einfluß genetischer Prädisposition beobachtbar wäre.

Die sieben Patientinnen mit anamnestischen Risikofaktoren wiesen gegenüber den anderen Patientinnen keine unterschiedliche Knochendichte oder auffällige Stoffwechselmarker auf, obgleich zum Beispiel Lactoseintoleranz durch Kalziummangel zu erniedrigter Knochendichte führen kann (Honkanen 1996 S.24). Ein übermäßiger Gebrauch von Laxantien kann im Rahmen von Elektrolytverschiebungen und Kalziummalabsorption zu Osteoporose führen (Karow 2003 S. 317, Frame 1971 S.795), ebenso wie der Morbus Crohn (Schulte 1998 S.272). Eine Patientin erhielt von Zeitpunkt B bis E (Dauer ca. 21 Monate) eine Cortisontherapie wegen eines Morbus Menière. Ausgehend von 100 mg Prednisolon pro Tag wurde bei dieser Patientin die Dosis über einen Zeitraum von zwei Monaten ausgeschlichen und sie nahm für die restlichen 19 Monate eine Erhaltungstherapie von 2,5 bis 10 mg Prednisolon pro Tag ein.

Cortisondauertherapie mit mehr als 5 mg Prednisolonäquivalenten pro Tag kann ebenfalls das Risiko erhöhen, an Osteoporose zu erkranken (Herold 2004 S.645). Für die genannten Risikofaktoren ergab sich innerhalb des zweijährigen Studienverlaufs kein sichtbarer Einfluss auf den Knochenstoffwechsel. Die Beurteilung solcher Risikofaktoren ist hier aber auf Grund der geringen Fallzahl stark eingeschränkt.

Die Patientinnen waren bei einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von 23,35 ($\pm 3,27$) kg/m² im Mittel normalgewichtig. Neun Patientinnen hatten einen BMI von unter 20 kg/m². Schlanke Frauen mit einem BMI von unter 20 kg/m² haben ein erhöhtes Risiko, an Osteoporose zu erkranken (DVO-Leitlinien 2003 S.8, van der Voort 2001 S.630). Die Frauen in der vorliegenden Arbeit mit einem BMI unter 20 kg/m² hatten keine erniedrigte Knochendichte und keinen stärkeren Knochendichteverlust als Patientinnen mit einem höheren BMI. Dies könnte daran liegen, daß der Effekt der perimenopausalen Veränderungen stärker ist als der Einfluß der Ernährungsgewohnheiten. Hinweise hierauf hat auch die Arbeitsgruppe um Macdonald 2004 publiziert (Macdonald 2004 S.163).

In der vorliegenden Studie lag der Anteil der Raucherinnen bei 7,9%. Die Raucherinnen hatten eine gegenüber Ex- und Nichtraucherinnen erniedrigte Ausgangsknochendichte ($p=n.s.$). Es ergab sich aber kein Zusammenhang zwischen Rauchen, beziehungsweise Rauchen in der Vorgeschichte und erhöhtem Knochendichteverlust im Studienverlauf. Zigarettenrauchen in der Peri- und Postmenopause gilt als Risikofaktor für erniedrigte Knochendichte und osteoporotische Frakturen (van der Voort 2001 S.630, Law 1997 S.841). Nikotin scheint die ovarielle Östrogensynthese negativ zu beeinflussen und die Östrogenspiegel zu verringern, womit auch der frühere Eintritt in die Menopause bei Raucherinnen erklärt wird (Harlow 2000 S.4). Weiterhin gibt es Hinweise, dass Nikotin Osteoblasten in ihrem Wachstum hemmt (Yuhura 1999 S.389, Fang 1991 S.284). Die Knochenstoffwechselmarker in der vorliegenden Studie wurden nicht durch den Faktor Rauchen beeinflusst, wobei wiederum die geringe Zahl der Raucherinnen in dem kleinen Kollektiv keine belastbare Aussage erlaubt.

Die getrunkene Menge Alkohol wurde in Gramm pro Woche angegeben und unterschied sich innerhalb der einzelnen Gruppe nicht. Patientinnen mit einem Alkoholkonsum von mehr als 210 g pro Woche hatten gegenüber Patientinnen mit geringerem Alkoholkonsum keine geringere Knochendichte

oder deutlich veränderte Stoffwechselmarker. Obgleich einerseits moderater Alkoholkonsum (<30mg/d) keine negativen Einflüsse auf den Knochen hat (DVO-Leitlinien 2003 S.12), ist andererseits Alkoholismus ein Risikofaktor für beschleunigten Knochenabbau und Osteoporose, wahrscheinlich wegen der mangelhaften Ernährung und des entstehenden Leberschadens. Weiterhin hemmt Ethanol die Osteoblastenaktivität und führt zu einem Abfall der Knochenaufbauparameter (Nyquist 1996 S.52). Der Alkoholkonsum der Studienteilnehmerinnen lag allerdings unter dem Konzentrationsbereich, für den diese Effekte berichtet wurden.

Die 25-Hydroxyvitamin D-Konzentration (25-OH-D) lag im Durchschnitt aller Patientinnen bei 26,9 ng/ml (Normbereich 20-100 ng/ml) und es bestand kein relevanter Unterschied innerhalb der einzelnen Gruppen. 1,25-Hydroxyvitamin D reguliert die Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten, weiterhin fördert es die Kalziumaufnahme aus dem Darm ins Blut. Eine Serumkonzentration von unter 10 ng/ml kann die Knochenstoffwechselfparameter erhöhen (Woitge 1998 S.70). In der vorliegenden Studie zeigten die Patientinnen mit Ausgangswerten für 25-OH-D unterhalb von 10 ng/ml keine veränderten Knochenstoffwechselmarker gegenüber den Frauen mit Werten von über 10 ng/ml und über 20 ng/ml. Die Knochendichte und der Verlust innerhalb von zwei Jahren wurde ebenfalls nicht relevant durch erniedrigtes 25-OH-D beeinflusst. Postmenopausale Frauen mit erniedrigten 25-OH-D-Werten haben häufiger niedrige Knochendichte und Osteoporose (Ooms 1995 S.1181). Nach einem Vorschlag von Lips zur Beurteilung von Vitamin-D-Mangelzuständen sollten 25-OH-D-Werte von unter 25 ng/ml bereits auf einen beschleunigten Knochenstoffwechsel hinweisen, da hier in bis zu 30% der Fälle ein überhöhter Parathormonspiegel vorliegen kann (Lips 2001 S.490). Möglicherweise manifestieren sich Veränderungen durch Vitamin-D-Mangel erst über einen längeren Zeitraum, beziehungsweise sind in stabileren Lebensphasen besser erkennbar.

In der vorliegenden Studie zeigte sich für sechs Patientinnen mit einem 25-OH-D von unter 10 ng/ml ein erniedrigtes Serumkalzium (2,31 (\pm 0,4) mmol/l) gegenüber den Patientinnen mit 25-OH-D-Werten über 20 ng/ml (2,39 (\pm 0,9) mmol/l). Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,039$), dennoch lagen die Serumwerte noch innerhalb des Normbereichs für Serumkalzium (2,2-2,6 mmol/l). Ein erhöhter

Knochenstoffwechsel oder ausgeprägte Knochendichteverluste wurden bei diesen sechs Patientinnen nicht beobachtet.

Zusammenfassend zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine erniedrigte Ausgangsknochendichte bei Raucherinnen und Frauen, deren eigene Mutter an Osteoporose erkrankt war. Alkoholkonsum und die aufgeführten übrigen anamnestischen Risikofaktoren hatten in dieser Studie keinen feststellbaren Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte. Eine Erklärung hierfür liegt zum einen in der kleinen Fallzahl der Studie und vorkommenden Risikofaktoren, zum anderen könnte speziell in dieser Untersuchung ein „overriding effect“ der perimenopausalen Veränderungen (MacDonald 2004 S.163) eine Rolle spielen, der mildere Risikofaktoren und Einflüsse in dieser Lebensphase überdeckt.

4.3 Endokrinologische Parameter

Die Serumwerte für FSH lagen erwartungsgemäß in der Gruppe der prämenopausalen Frauen am niedrigsten und in der Gruppe der postmenopausalen Frauen am höchsten. Für LH zeigte sich das gleiche Bild mit ansteigenden Werten von der Prämenopause bis zur Postmenopause. Für Östradiol fanden sich die höchsten Mittelwerte zu Untersuchungszeitpunkt A in der Gruppe der perimenopausalen Frauen (Gruppe 2 und 5). Sie lagen im Mittel über denen der prämenopausalen Frauen. Nach zwei Jahren waren die Östrogenwerte der perimenopausalen Frauen abgefallen, die höchsten Östrogenwerte fanden sich dann innerhalb der Gruppe 1. Der Unterschied der Serumöstradiolwerte zwischen der prä- und perimenopausalen Gruppe bestand zwar nur tendenziell (für Gruppe 2 zu Gruppe 1 $p=0,07$), dennoch sprechen diese Ergebnisse nicht für einen linearen Abfall der Östrogenspiegel von der Prä- zur Postmenopause. Vielmehr scheinen die Östrogenspiegel in der Übergangsphase überhöht zu sein.

Die Phase zwischen Prämenopause und Postmenopause, definitionsgemäß der Zeitraum, der beginnt nachdem zwölf Monate ohne Blutung vergangen sind, wird als Perimenopause verstanden. Nach Definition der WHO gehört das erste Jahr nach der letzten Periode ebenfalls zur Perimenopause (WHO 1996 S.2). Sie beginnt im Mittel nach dem 47. Lebensjahr und dauert bis zu vier Jahre an (McKinlay 1996 S.139). Nach der Einschätzung von Prior verläuft die Perimenopause in Phasen und umfasst sogar einen Zeitraum von bis zu sechs Jahren (Prior 1998 S. 414). In der Perimenopause treten

häufig Veränderungen der Zykluslänge und der Menstruationsstärke auf und gehen zumeist mit anderen typischen Beschwerden einher, wie Hitzewallungen, Schweißausbrüchen, Schlafstörungen (Feige 2000 S.236). Die Gonadotropinspiegel steigen in der Perimenopause an, wobei zeitlich zuerst FSH ansteigt und erst im späteren Verlauf LH folgt (Rannevik 1995 S.111). Ursache für die Erhöhung der FSH-Spiegel scheint eine sinkende Inhibinproduktion des Ovars zu sein (Burger 2002 S.266). Durch diese Erhöhung der FSH-Spiegel werden mehr Follikel stimuliert und diese produzieren anfangs insgesamt mehr Östrogen (Graf 2004 S.453, Prior 1998 S.412). Querschnittsstudien belegen, daß perimenopausale Frauen überhöhte Östrogenspiegel aufweisen und diese deutlich höher sind als in prämenopausalen Vergleichsgruppen (Guthrie 1998 S.286, Ebeling 1996 S.3367, Lee 1988, Lind 1986, Abe 1983, Reyes 1977, Adamopoulos 1971, Papanicolaou 1969).

Es war in der vorliegenden Studie nicht möglich, alle Blutentnahmen der Patientinnen auf eine bestimmte Zyklusphase abzustimmen. Dieser Aspekt ist insofern zu vernachlässigen, als daß in der Metaanalyse von Prior für einen Teil der oben genannten Studien die perimenopausalen Frauen sowohl in der folliculären als auch in der prämenstruellen Zyklusphase ein erhöhtes Östradiol zeigten (Prior 1998 S.406). Die „Study of Women´s Health Across the Nation (SWAN)“ ist die bislang größte longitudinale Studie zur Perimenopause (3302 teilnehmende Frauen) und eine erste Querschnittsanalyse der Basisdaten im Jahre 2003 ergab ebenfalls leicht höhere Serumöstradiolwerte in der Gruppe der früh perimenopausalen Frauen gegenüber den prämenopausalen Frauen (Randolph 2003 S.1519).

Somit bestätigt die vorliegende Studie die Ergebnisse anderer Untersuchungen, daß zu Beginn der Perimenopause die Östrogenspiegel häufig überhöht sind.

4.4 Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels

Die in dieser Studie verwendeten Knochenstoffwechselfparameter erlauben eine getrennte Betrachtung von Knochenaufbau und Knochenabbau. Dies ermöglicht es, Veränderungen des Knochenstoffwechsels genauer zu verstehen und speziell auch das Ansprechen von antiresorptiven Therapien zu beurteilen.

4.4.1 Parameter der Knochenformation und Knochenresorption innerhalb der Gruppen 1, 2 und 3

Die in der Studie gemessenen Parameter des Knochenaufbaus waren knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP), Osteocalcin (OC) und Bone-Sialo-Protein (BSP). Der Nachweis dieser Marker erfolgte im Serum.

Für BAP fanden sich die höchsten Ausgangswerte in der Gruppe der postmenopausalen Frauen der Gruppe 3 (Ausgangswerte erhöht gegenüber der Gruppe 1: $p=0,006$ und der Gruppe 2: $p=0,025$). Weiterhin fielen für BAP innerhalb der Gruppe 3 abfallende Serumwerte im Verlauf des Studienzeitraums auf, die Werte lagen aber durchweg über denen der anderen beiden Gruppen. Für die perimenopausalen Frauen der Gruppe 2 zeigten sich keine deutlichen Veränderungen zu den Ausgangswerten im zweijährigen Verlauf; die Werte lagen tendenziell über denen der prämenopausalen Gruppe 1 ($p=n.s.$). Es zeigt sich somit ein diskreter Anstieg der BAP-Werte in der Perimenopause gegenüber der Prämenopause, das Niveau der Postmenopause wird aber noch nicht erreicht.

Andere Studien zeigten ebenfalls ähnlich hohe Durchschnittswerte für BAP in der Postmenopause, wie sie in der vorliegenden Studie gefunden wurden (Delmas 1999 S.519, Marcus 1999 S.1586). Querschnittsstudien belegen auch den in dieser Studie tendenziell bestehenden Anstieg von BAP bereits in der Perimenopause, obgleich auch bei diesen nicht das Niveau der postmenopausalen Frauen erreicht wird (Ebeling 1996 S.3368, Garnero 1996 S.340). In einer weiteren Studie zeigten sich ähnlich wie in vorliegenden Gruppe 3 abfallende Werte mit zunehmendem Abstand von der Menopause (Delmas 1999 S.522). Andere longitudinale Studien sahen keinen Abfall der BAP-Werte mit Dauer der Postmenopause (Marcus 1999 S. 1586, Takahashi 1999 S.429). BAP ist eine Isoform der Gesamt-alkalischen Phosphatase. Es ist ein Produkt der Osteoblasten während ihrer

Differenzierung und scheint eine wichtige Rolle bei der Mineralisation von neugebildetem Knochen zu spielen (Watts 1999 S. 1361). Die Bestimmung der Serum-BAP erfolgte sowohl in dieser als auch in den oben genannten Studien mit speziellen Antikörpern gegen BAP im Radioimmunoassay. Durch diese Technik wurde die Sensitivität und Spezifität entscheidend verbessert und die Kreuzreaktivität mit der Gesamt-alkalischen Phosphatase verringert (Woitge 2001 S.50). Zusammenfassend ist die erhöhte BAP-Konzentration im Serum peri- und postmenopausal als Reaktion auf den bereits verstärkten Knochenabbau zu verstehen, da Auf- und Abbau eng miteinander gekoppelt sind. Der beobachtete signifikante Abfall von BAP in der prämenopausalen Gruppe passt nicht in dieses Erklärungsmodell. Hier könnte es sich um eine primäre Veränderung handeln, die ein Nachlassen der Knochenaufbau-Aktivität reflektiert. Nach neueren Erkenntnissen geht die Aktivitätsänderung der Osteoblasten der Aktivierung der Osteoklasten beim Knochenabbau voraus (Manalogas 2000 S.126).

Die postmenopausalen Frauen der Gruppe 3 hatten zu Zeitpunkt A signifikant höhere Serumkonzentrationen des Aufbauparameters Osteocalcin (OC) als die prämenopausalen Frauen der Gruppe 1 ($p=0,026$). Die Ausgangswerte der Gruppe 3 lagen zwar auch noch über denen der perimenopausalen Frauen, dieser Unterschied war aber nicht mehr signifikant. Es stellte sich also ein tendenzieller Anstieg der Ausgangswerte für OC von der Prä-, über die Perimenopause bis hin zur Postmenopause dar. Im zeitlichen Verlauf fand sich eine signifikante Zunahme der OC-Werte innerhalb der Gruppe 2.

Querschnittsstudien fanden ähnlich hohe Werte in der Prä-, Peri- und frühen Postmenopause und bestätigen eine Zunahme der Serumspiegel von der Prämenopause zur Postmenopause (Fink 2000 S.297, Kawana 1994 S.422). Eine andere longitudinale Studie zeigte über einen Zeitraum von vier Jahren in der Gruppe der perimenopausalen Frauen eine wie auch in der vorliegenden Studie gesehene Zunahme der OC-Werte im zeitlichen Verlauf (Hoshino 2000 S.131). Diese Zunahme mit der Zeit war in der Gruppe der prä- und postmenopausalen Frauen in der vorliegenden Arbeit so nicht zu bemerken. Die genannten Studien von Hoshino et al. und Kawana et al. haben im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, in der OC mittels intaktem und N-terminalen mittregionalem Fragment (N-MID-OC) gemessen wurde, nur das intakte OC gemessen. Die Ergebnisse sind eingeschränkt vergleichbar

insofern, als dass beide Verfahren miteinander korrelieren (Takahashi 2000 S.75). Dennoch weist das in der vorliegenden Studie verwandte Verfahren zur OC-Bestimmung eine höhere Sensitivität auf und das N-MID-OC scheint sich bei Lagerung des Serums robuster zu verhalten als das intakte Molekül (Takahashi 2000 S.74, Garnero 1998 S.305, Calvo 1996 S.349). OC, auch Bone GLA-Protein genannt, ist ein nicht kollagenes Protein der Knochenmatrix. Es wird hauptsächlich während der Mineralisation des Osteoids von Osteoblasten gebildet (Blumsohn 1997 S.450). In der vorliegenden Studie war ein Anstieg des OC von der Prä- bis zur Postmenopause festzustellen. In der Perimenopause fand im zweijährigen Verlauf eine Zunahme der OC-Konzentrationen statt, was den beschleunigten Knochenstoffwechsel mit erhöhter Osteoblastentätigkeit in dieser Phase reflektieren könnte. Im Gegensatz zu BAP, das eine sehr lange Halbwertszeit im Blut (1 bis 2 Tage) aufweist, handelt es sich bei Osteocalcin um eine Substanz mit sehr kurzer Halbwertszeit in vivo (0,5 Stunden) und einer starken nahrungsaufnahmeabhängigen Variabilität. Dies erklärt die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse. Obgleich die Studienteilnehmerinnen in der vorliegenden Arbeit unter standardisierten Bedingungen (morgens, nüchtern) untersucht wurden, scheint Osteocalcin trotz breiter Anwendung aufgrund seiner in-vivo-Eigenschaften ein schwankungsanfälliger Marker mit eingeschränkter Aussagekraft zu sein.

Für den Marker Bone-Sialo-Protein (BSP) war der Unterschied der Ausgangswerte innerhalb der einzelnen Gruppen nicht signifikant. Im Studienverlauf kam es zu keiner deutlichen Veränderung der BSP-Konzentrationen innerhalb einer einzelnen Gruppen. Tendenziell deutete sich eine Zunahme der Werte von der Prämenopause über die Perimenopause an und die höchsten BSP-Konzentrationen fanden sich in der Gruppe der postmenopausalen Frauen. Dennoch ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Prämenopause und denen der Postmenopause. Dies steht im Kontrast zu anderen Studien. Hier zeigten sich höhere BSP-Konzentrationen in der Postmenopause als in der Prämenopause (Withold 1997 S.87, Seibel 1996 S.3291). Die Studien sind methodisch insofern vergleichbar, als sowohl bei der vorliegenden als auch bei den Studien von Withold et al. und Seibel et al. die Messung des BSP auf ähnliche Weise (Radio-Immunoassay (RIA)) erfolgte. In der vorliegenden Studie waren die Patientinnen der postmenopausalen Gruppe jünger und die Zeit seit der Menopause kürzer als in den genannten Studien. Dies könnte für eine Zunahme der BSP-Konzentrationen mit den

Jahren nach der Menopause sprechen, was den deutlicheren Unterschied zwischen Werten der Prä- und Postmenopause, wie er in den anderen Studien gefunden wurde, erklären könnte. Dieser Zeiteffekt konnte dennoch in der Studie von Seibel et al. nicht gefunden werden: eine Korrelation der BSP-Konzentration mit der Dauer der Postmenopause bestand bei einem Vergleich von früh- und spät-postmenopausalen Frauen nicht. Seibel et al. fanden aber eine Zunahme der BSP-Spiegel mit dem Alter; demnach könnte der ausgeprägtere Altersunterschied zwischen prä- und postmenopausalen Frauen, der in den beiden Studien deutlicher war als in der vorliegenden, den signifikanten Unterschied der BSP-Spiegel zwischen den beiden Gruppen deutlicher werden lassen als dies in der vorliegenden Studie der Fall ist. Ein verstärkter Knochenumbau mit der Perimenopause konnte an Hand des BSP nicht festgestellt werden. Der Stoffwechselmarker BSP wird nicht einheitlich dem Knochenaufbau zugeschrieben, da dieses Protein zwar zum Großteil von Osteoblasten aber auch von Osteoklasten gebildet wird. Somit spiegelt es den Knochenumbau, das Remodelling, wieder, da es nicht einzig dem Knochen-Aufbau oder dem -Abbau zugeordnet werden kann (Seibel 1996 S.3293). Es scheint Funktionen eines Zelladhäsionsmoleküls und bei der Organisation der extrazellulären Matrix des Knochens zu haben (Woitge 2001 S.53).

Die Knochenabbauparameter Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) entstehen bei dem Abbau reifen Kollagens im Rahmen der Knochenresorption und können als sogenannte Cross-Link-Moleküle im Urin gemessen werden. Die Ausgangswerte für PYD unterschieden sich innerhalb der Gruppen nicht signifikant. Es fiel auf, dass die Mittelwerte der Gruppe 2 und 3 annähernd gleich hoch lagen, und die der prämenopausalen Frauen übertrafen. Die Ausgangswerte für DPD lagen für die Gruppe 1 deutlich unterhalb der Gruppe 3 ($p=0,005$), es zeigte sich aber ebenfalls eine tendenzielle Zunahme der Mittelwerte von der Prämenopause über die Perimenopause bis hin zur Postmenopause. Andere Studien belegen diese Zunahme in der Perimenopause, fanden ebenfalls aber die höchsten Werte von PYD und DPD in der Gruppe der postmenopausalen Frauen (Hoshino 2000 S.130, Kawana 1994 S.422).

Im Verlauf lagen die PYD-Werte der perimenopausalen Frauen in der vorliegenden Studie näher an denen der postmenopausalen als an denen der Gruppe 1 (prämenopausale Frauen). Zu

Untersuchungszeitpunkt B und D lagen die Werte der perimenopausalen Frauen für PYD sogar über denen der Gruppe 3. Dieser Unterschied erreichte dennoch keine Signifikanz. Es scheint, dass in der vorliegenden Studie PYD tendenziell deutlicher als DPD in der Perimenopause ansteigt, was an einer empfindlicheren Reaktion des PYD auf den beschleunigten Knochenumbau in der Perimenopause liegen könnte. Andere Studie konnten zwar in der Perimenopause einen Anstieg von PYD finden, es wurde aber nicht das Niveau Postmenopause erreicht (Hoshino 2000 S.130, Kawana 1994 S.422). Die Ergebnisse sind insofern miteinander vergleichbar, als dass die benutzte Methode der hoch auflösenden Flüssigchromatographie (HPLC) zur Messung der Crosslinks in den verglichenen Studien die gleiche war wie in der vorliegenden. Dennoch gibt es für die Messverfahren der Crosslinks mittels HPLC keine Standards und die Interassay-Variation verschiedener Labore kann bis zu 15% betragen (Calvo 1996 S.339). PYD und DPD stabilisieren beide das im Knochen gebildete Kollagen und werden während des Knochenabbaus im Verhältnis 3:1 als Abbauprodukte freigesetzt, ein Großteil davon in peptidgebundener Form (Watts 1999 S.1361). PYD findet sich in Knochen, Gelenkknorpel und anderen Geweben, wohingegen DPD hauptsächlich bei Abbau des Kollagens im Knochen entsteht (Woitge 2001 S.56). Dies spricht für eine höhere Knochenspezifität des DPD und die beobachteten Veränderungen des PYD in der Perimenopause sollten in ähnlichem Maße bei DPD gefunden werden, was in dieser Untersuchung tendenziell auch beobachtet werden konnte.

Der Anstieg der PYD-Werte innerhalb der Gruppe 2 auf das Niveau der Postmenopause bestand auf Grund der hohen Streuung nur tendenziell, andere Studien konnten diese Tendenz nicht bestätigen. Obwohl mit der HPLC-Methode PYD ein sensitiver Marker für Knochenstoffwechselveränderungen in der Perimenopause ist, ist DPD im Urin spezifischer für diese.

N-terminales Telopeptid crosslinked Kollagen Typ I (NTX) und C- terminales Telopeptid crosslinked Kollagen Typ I (CTX) entstehen als Kollagentelopeptide bei der Kollagenspaltung während der Knochenresorption. Mit Hilfe von Antikörpern gegen die N- und C-terminale Region innerhalb der α - Ketten des Kollagens Typ I können diese Peptide nachgewiesen werden (Calvo 1996 S.340). In dieser Studie wurden NTX im Urin und CTX als Serumassay gemessen.

Die Werte der Telo peptide NTX und CTX lagen zu Untersuchungszeitpunkt A in der Gruppe der postmenopausalen Frauen am höchsten und annähernd doppelt so hoch wie in der Prämenopause (NTX: $p=0,003$; CTX: $p<0,001$). Die NTX-Werte in der Perimenopause lagen im Verlauf tendenziell höher als in der Prämenopause. Die Durchschnittswerte für CTX im Verlauf stiegen auch in der Perimenopause, lagen aber nur diskret oberhalb derer der Prämenopause. Aufgrund seiner starken Streuung zeigte NTX innerhalb der einzelnen Gruppen im zweijährigen Verlauf keine signifikante Änderung, wohingegen CTX sich innerhalb der Gruppe 2 signifikant erhöhte (A zu E: $p=0,008$).

Andere Studien belegen höhere Werte der Telo peptide nach der Menopause mit einem deutlichen Anstieg (>60%) gegenüber der Werte der Prämenopause (Gorai 1997 S.318, Garnero 1996 S.340). In Querschnittsstudien fand sich auch ein Anstieg von NTX und CTX für perimenopausale Frauen gegenüber prämenopausalen Frauen (Garnero 2001 S.700, Lewis 2000 S.45, Ebeling 1996 S.3368). Auf Grund des Mangels von longitudinalen Studien zur Perimenopause konnte die in der vorliegenden Studie festgestellte Zunahme der CTX innerhalb der zwei Jahre für die perimenopausalen Frauen nicht mit anderen verglichen werden. NTX übertrifft CTX an Knochenspezifität und reagiert stärker auf Veränderungen im Knochenstoffwechsel (Calvo 1996 S.342), jedoch mit großer Streubreite der Werte. Demnach scheint NTX tendenziell schon früher als CTX auf Veränderungen in der Perimenopause zu reagieren, da für NTX von Anfang an perimenopausal etwas höhere Werte als prämenopausal gemessen wurden und CTX erst später im zweijährigen Verlauf anstieg.

4.4.2 Parameter der Knochenformation und Knochenresorption innerhalb der Gruppe 4

Die sechs Patientinnen der Gruppe 4 zeigten von Anfang an erniedrigte TSH-Spiegel. Fünf Patientinnen waren perimenopausal, eine postmenopausal. Die Knochenstoffwechselmarker waren in dieser Gruppe besonders weit gestreut. Die Ausgangswerte der Stoffwechselmarker der Gruppe 4 unterschieden sich nur für die Telopeptide NTX und CTX von denen der anderen Gruppen. NTX und CTX lagen, wie schon bei Gruppe 2 gesehen, unterhalb der Ausgangswerte der Gruppe 3 ($p=0,05$ und $p=0,005$).

Die Werte der Gruppe 4 für BAP, OC, PYD, DPD und CTX lagen im Verlauf der zwei Jahre tendenziell leicht oberhalb des Niveaus der perimenopausalen Frauen der Gruppe 2, was für einen beschleunigten Knochenstoffwechsel innerhalb der Gruppe 4 sprechen könnte. Da innerhalb der Gruppe 4 eine Patientin postmenopausal war und die Postmenopause erhöhte Stoffwechselmarker gegenüber der Perimenopause aufweist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass der beobachtete Effekt auf Grund der Gruppenvermischung entstanden ist. Für BSP und NTX zeigte sich unerwarteter Weise ein Abfall der Werte gegenüber den Gruppen 2 und 3. Es existieren kaum Studien zum Knochenstoffwechsel von Patientinnen mit erniedrigten TSH-Werten in der Perimenopause, weshalb ein Vergleich mit den obengenannten Ergebnisse dieser Studie kaum möglich ist. Da Schilddrüsenerkrankungen im 5. Lebensjahrzehnt zunehmen, gibt es mehrere Studien an postmenopausalen Frauen mit Hyperthyreose und subklinischer TSH-Erniedrigung, die über erhöhte Knochenstoffwechselmarker (BAP, OC, PYD, DPD, CTX) berichten (Akalin 2002 S.126, Jodar Gimeno 1997 S.376, Garnero 1994 S.956). Der Einfluss von Schilddrüsenerkrankungen beziehungsweise erniedrigten TSH-Spiegeln in der Peri- oder Postmenopause auf BSP und NTX wurde in keiner anderen Studie betrachtet. Frauen in der Postmenopause mit klinischer Hyperthyreose zeigten vor und unter thyreostatischer Therapie erhöhte Werte für NTX, was für eine vorhandene Reaktion des NTX auf eine hyperthyreote Stoffwechsellage spricht (Pantazi 2000 S.1104). Für BSP-Veränderungen unter Hyperthyreose existieren keine Studien. BSP und NTX in der Gruppe 4 zeigten keine erhöhte Aktivität und da sich bei den anderen Markern ein umgekehrter Effekt einstellte, bleibt zu bezweifeln, ob BSP und NTX wirklich unbeeinflusst durch erniedrigte TSH-Spiegel bleiben. In dieser Studie mit sehr kleiner Fallzahl ergab sich für die Gruppe 4 kein deutlicher Effekt der

erniedrigten TSH-Spiegel auf die Knochenstoffwechselmarker und es zeigte sich nur eine tendenzielle Zunahme der Werte für einige Stoffwechselmarker.

4.4.3 Parameter der Knochenformation und Knochenresorption innerhalb der Gruppen 5 und 6

Die Patientinnen der Gruppen 5 und 6 entschieden sich zu einem Zeitpunkt ab Untersuchungszeitpunkt B für eine Hormonsubstitution (HRT). Innerhalb der Gruppe 5 (perimenopausale Frauen, n=10) war die Einnahmedauer sehr variierend und die meisten Patientinnen (n=8) hatten eine HRT im Zeitraum zwischen Untersuchung D und E. Für keinen der Marker fand sich in diesem Zeitraum eine signifikante Abnahme. Bei Betrachtung der einzelnen Patientinnen konnte sich teilweise bei Vergleich der letzten Stoffwechselmarkerbestimmung ohne HRT zur Untersuchung unter HRT ein tendenzieller Abfall der Serum- und Urinwerte finden. Diese Veränderung trat nicht bei allen Patientinnen auf und erreichte auch keine Signifikanz. Die ungleich lange Einnahmedauer, die verschiedenen Medikationen und die geringe Fallzahl lassen keine einheitlichen Rückschlüsse über den Einfluss der HRT auf die Knochenstoffwechselmarker bei diesen perimenopausalen Frauen zu. In der Gruppe 6 (postmenopausale Frauen, n=7) nahmen alle Patientinnen zu Untersuchungszeitpunkt C eine HRT ein. Zu Untersuchungszeitpunkt D und E waren es noch vier Patientinnen. Ein Abfall der Werte von Untersuchungszeitpunkt C zu D fand sich in dieser Gruppe tendenziell für alle Marker. Die Mittelwerte der Marker BSP und CTX zu Untersuchungszeitpunkt D lagen deutlich unterhalb der Werte zur Eingangsuntersuchung (BSP: $p < 0,005$, CTX: $p = 0,03$) und diese Abnahme bestand tendenziell auch für NTX ($p = 0,059$). Zu Untersuchungszeitpunkt E lagen die Mittelwerte wieder deutlich über denen zu Zeitpunkt D, wahrscheinlich weil die meisten Frauen zu Zeitpunkt E keine Hormonsubstitution mehr benutzten. In der Gruppe der postmenopausalen Frauen zeigte sich auf Grund der einheitlicheren Einnahmezeiträume ein stärkerer Abfall der Marker unter HRT als in Gruppe 5. In Gruppe 6 wurden BSP und die Marker der Resorption (NTX, CTX) durch die HRT deutlicher beeinflusst als dies bei den Aufbauparametern der Fall war.

Östrogene hemmen Osteoklasten in Ihrer Aktivität, verkürzen deren Lebenszeit über Apoptoseregulation und verlängern die Lebenszeit der Osteoblasten (Riggs 2002 S.281). Östrogenmangel führt demzufolge zu einer verlängerten Lebenszeit der Osteoklasten mit einer länger

andauernden Resorption und einer kürzeren Phase der Formation. Ein Ungleichgewicht entsteht und die Bilanz des trabekulären Knochenstoffwechsel wird negativ. Durch HRT lässt sich der Östrogenmangel nach der Menopause ausgleichen, die antiresorptive Wirkung des Östrogens schützt vor Knochenverlust. Viele Studien zeigen abfallende Werte für die in der vorliegenden Studie verwendeten Knochenstoffwechselmarker unter HRT in der Postmenopause (De Leo 2000 S.265, Marcus 1999 S.1587, Yasumizu 1998 S.47). Eine deutliche Reduktion der Resorptionsmarker tritt nach circa drei bis sechs Monaten Behandlung mit HRT ein (Miller 1999 S. 328). Manche Autoren schlagen vor, einen Abfall der Marker um mindestens 30% als Ansprechen auf die Therapie zu werten (Garnero 1998 S317).

Es gibt kaum Studien mit perimenopausalen Frauen und Knochenstoffwechselmarkern unter HRT. Große Studien zum Knochenstoffwechsel unter HRT wurden zumeist mit postmenopausalen Frauen durchgeführt. Nach den hier vorliegenden Daten scheinen die biochemischen Auf- und Abbauparameter bei perimenopausalen Frauen mit einer HRT weniger oder kaum abzufallen, anders als dies bei postmenopausalen Frauen der Fall ist.

Innerhalb der postmenopausalen Frauen zeigte sich nach HRT-Einnahme ein Abfall des Resorptionsmarker CTX und etwas schwächer auch für den Marker NTX. BSP sank ebenfalls deutlich (>80%) von C zu D. Die Ergebnisse entsprechen anderen Studien, die ebenfalls ein gutes Ansprechen dieser Marker auf HRT zeigten (Störk 2000 S.793, Fall 2000 S.483, Chesnut 1997 S.32). In der PEPI-Studie, durchgeführt mit 293 postmenopausalen Patientinnen, fand sich nach 12 Monaten ein Abfall für die Telopeptide NTX und CTX (NTX: -59%, CTX: -72%) unter HRT (Marcus 1999 S.1587). Der Abfall war bei den Telopeptiden ausgeprägter als bei den Crosslinks und eine Abnahme war früher deutlich sichtbar. In den oben genannten Studien erfolgte die HRT mit der gleichen Dosierung equiner Östrogene, wie sie in dieser Studie von den Patientinnen der Gruppe 6 eingenommen wurde und obgleich die Einnahmedauer variierte und die Zahl der Patientinnen in Gruppe 6 gering war, zeigte sich ein ähnliches Bild.

4.4.4 Bewertung der biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels

Die vorliegende Studie zeigt sowohl den nativen Verlauf der Knochenstoffwechselmarker als auch den Verlauf unter Hormonsubstitution. Die Knochenstoffwechselmarker zeigten alle einen Anstieg in der Postmenopause. Von allen gemessenen Markern stiegen in der Perimenopause OC, PYD, NTX und CTX an und reagierten am ehesten auf den beschleunigten Knochenstoffwechsel in dieser Phase. Die Marker NTX, CTX und BSP reagierten am deutlichsten auf die Hormonsubstitution innerhalb der postmenopausalen Gruppe.

Der Einsatz von Stoffwechselmarkern in klinischen Studien hat das Verständnis des Knochenstoffwechsels und seiner Erkrankungen verbessert; gerade ihre Einsatzfähigkeit zur Überwachung antiresorptiver Therapien ist vielversprechend (Greenspan 1998 S.1434, Garnero 1998 S. 316). Die in dieser Studie verwendeten Marker sind sensitiver als die noch früher verwendeten Marker wie zum Beispiel Hydroxyprolin oder Gesamtalkalische Phosphatase, da sie unabhängiger auf äußere Faktoren wie zum Beispiel Nahrungsaufnahme reagieren (Woitge 2001 S.55). Dennoch ist die ausgesprochen hohe biologische Variabilität der biochemischen Marker ein noch immer ungelöstes Problem und es gibt viele Faktoren, die ihre Einsatzmöglichkeiten im klinischen Alltag limitieren. Die intra-individuelle Variation der Marker ist auf Grund von biologischen Faktoren wie körperliche Aktivität, Menstruationszyklus oder Vitamin D-Stoffwechsel sehr stark ausgeprägt und liegt bei bis zu 60% (Miller 1999 S.330, Calvo 1996 S.357). Besonders die im Urin gemessenen Markern sind einer erheblichen zirkadianen Rhythmik ausgesetzt (Blumsohn 1997 S.454). Die unterschiedlichen Messtechniken und die mangelnde Standardisierung der Verfahren erschweren den Vergleich von Ergebnissen verschiedener Labore (Seibel 2001 S.1445). Zwar haben Studien gezeigt, dass Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose deutlich höhere Knochenstoffwechselmarker aufweisen als gesunde postmenopausale Frauen (Eastell 1993 S.257), Stoffwechselmarker sind aber im Gegensatz zu den radiologischen Verfahren nicht allein in der Lage, Erkrankungen wie Osteoporose zu diagnostizieren. Ob sie eigenständig Patientinnen mit erhöhtem Risiko für osteoporotische Frakturen erkennen lassen, wird kontrovers diskutiert (Woitge 2001 S.62, Seibel 1993 S.841). Die Korrelation mit radiologischen Veränderungen der Knochendichte um die Menopause wird unterschiedlich stark eingeschätzt und Studien geben kein einheitliches Bild ab. Es gibt

Hinweise, dass mit Hilfe von Stoffwechselmarkerbestimmungen im Verlauf eine Vorhersage über auftretenden Knochendichteverlust in der frühen Postmenopause gemacht werden können, eine Vorhersagbarkeit über das Ausmaß des Verlustes ist bisher nicht möglich (Woitge 2001 S. 58, Miller 1999 S.326, Chesnut 1997 S.33). Eine gute Anwendungsmöglichkeit der Marker besteht in der Überwachung von antiresorptiven Therapien (Bisphosphonate, HRT), da hier Marker frühes Ansprechen signalisieren können und bei Nichtansprechen gegebenenfalls eine Therapiemodifizierung erfolgen kann (Miller 1999 S.335). Eine deutliche Abnahme der Marker wird als Ansprechen gewertet, Absolutwerte sind auch hier nicht aussagekräftig genug, und eine Quantifizierung des Ansprechens ist nicht möglich (Blumsohn 1997 S.34).

Auf Grund all dieser Faktoren erscheint der Einsatz der Knochenstoffwechselmarker in der klinischen Routinediagnostik derzeit noch speziellen Situationen vorbehalten und sollte nicht allgemein empfohlen werden. Innerhalb von Studien haben biochemische Marker geholfen, Veränderungen des Knochenstoffwechsels im Rahmen von Erkrankungen und um die Menopause besser zu verstehen. Es fehlen weiterhin aussagekräftige Daten zum Knochenstoffwechsel in der Perimenopause und Veränderungen der Marker in speziell dieser Phase. In der Zukunft sollte besonders auf eine Standardisierung der Messtechnik und der Entnahmemodalitäten geachtet werden, um die Beurteilbarkeit unterschiedlicher Studien und Laborergebnisse zu verbessern. Auch die Entwicklung neuer sensitiverer und stabilerer Assays könnte deren Einsatzfähigkeit verbessern, so dass ihr diagnostischer Wert zu einer sinnvollen, riskoadaptierten Prävention und/oder Therapie bei der wachsenden Zahl Osteoporose-gefährdeter Personen genutzt werden könnte.

4.5 Knochendichtemessungen

Die Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelkörper eins bis drei wurde durch quantitative Computertomographie (QCT) zu Beginn (0 Monate) und nach zwei Jahren (durchschnittlich 25,9 Monate) bestimmt. Es wurden die Veränderungen des trabekulären und auch des kortikalen Knochens bestimmt.

4.5.1 Knochendichte und Knochendichteverluste innerhalb der Gruppen 1, 2 und 3

In der vorliegenden Studie zeigte die Gruppe der postmenopausalen Frauen (Gruppe 3) die niedrigste trabekuläre Knochendichte gegenüber den prä- und perimenopausalen Frauen ($p < 0,05$). Während die Knochendichtewerte der jüngeren Frauen im Normalbereich ($>120\text{mg/ml}$) lagen, waren die Durchschnittswerte der postmenopausalen Patientinnen bereits zu Beginn der Studie im Bereich der Osteopenie, der für QCT-Messungen zwischen 120 und 80 mg/ml liegt. Osteopenie bezeichnet eine etwas verminderte Knochendichte, der Begriff wurde zu epidemiologischen Zwecken eingeführt und hat für sich genommen noch keinen Krankheitswert. 40% aller Frauen über 50 Jahren in USA weisen osteopenische Werte auf, das Frakturrisiko ist bei osteopenischen Frauen über 50 Jahren 1,8fach erhöht (Siris 2000 S.2819), während osteoporotische Werte ($<80\text{mg/ml}$; 7% der weiblichen Bevölkerung über 50 Jahren) mit einer vierfachen Risikoerhöhung einhergehen. Die Frauen der Gruppe 2 hatten etwas höhere Ausgangswerte als die Gruppe 1. Im zweijährigen Verlauf verloren die perimenopausalen Teilnehmerinnen am stärksten an Knochendichte (A zu E: $p=0,003$). Sie verloren 10,6%, wohingegen die Gruppe 3 nur 4% und die Gruppe 1 nur 1,6% verloren. Die Gruppe 3 hatte die niedrigsten Werte für die kortikale Knochendichte, dennoch unterschieden die Gruppen sich hier nicht signifikant voneinander. Im Studienverlauf war der Verlust im kortikalen Knochen ebenfalls nur für die Gruppe 2 vermehrt (A zu E: $p=0,003$). Keine Patientin der Gruppen zeigte osteoporotische Knochendichtewerte.

Querschnittsuntersuchungen anderer Autoren zeigten unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die Knochendichte in der Perimenopause: die Knochendichte kann noch ähnlich hoch sein wie in der Prämenopause (Ebeling 1996 S.3367); andere Studien zeigten, daß die Knochendichte schon in der Perimenopause etwas erniedrigt ist in Bezug zur prämenopausalen Vergleichsgruppe (Sowers 2003

S.48, Smeets-Goevaers 1998 S.406). Dabei wurden in den drei genannten Studien jeweils ähnliche Definitionen für die Perimenopause angewendet (Veränderung der Zykluslänge oder der Blutungsstärke in den vorausgegangenen zwölf Monaten), so daß hier von seiten der Klassifizierung zwar kein Unterschied bestand, diese Definition der Perimenopause dennoch eine große inhomogene Gruppe von Frauen einschließt.

Eine ebenfalls zweijährige prospektive Studie an 224 Frauen betrachtete die Veränderungen der Knochendichte in Relation zu deren menopausalem Status zu Beginn und zum Ende der Studie (Guthrie 1998 S.286). Es zeigte sich ein jährlicher Verlust von 2,5% in der Knochendichtemessung der Lendenwirbelsäule für Frauen, die zur Eingangsuntersuchung prä- oder perimenopausal waren und zur Zweijahresuntersuchung seit mehr als einem Jahr keine Periode mehr hatten, also im Studienverlauf in die Postmenopause gelangten. Einerseits wird hier die unterschiedliche Zeitdauer bis zum Erreichen der Postmenopause deutlich, andererseits zeigt sich, daß der größte Knochendichteverlust auftritt, während Frauen in die Postmenopause gelangen und nicht so sehr danach. Die Verluste pro Jahr in der Studie von Guthrie et al. bei den Frauen, die perimenopausal blieben, lagen ebenfalls über den Verlusten der Patientinnen, die im Studienverlauf prämenopausal oder auch postmenopausal blieben, was mit den vorliegenden Ergebnissen übereinstimmt. Die Knochendichtemessungen erfolgte in der Studie von Guthrie et al. mit Dual-X-Ray-Absorptiometrie (DXA) der zweiten bis vierten Lendenwirbelkörper, in der vorliegenden Studie mittels quantitativer Computertomographie (QCT) der Lendenwirbelkörper eins bis drei. Die DXA-Methode erfasst die gesamte Knochendichte, wohingegen die QCT trabekuläre und kortikale Anteile des Knochens getrennt misst. Die Vorteile der QCT gegenüber der DXA liegen in der getrennten Darstellung von kortikalem und trabekulärem Knochen, weiterhin in der volumetrischen Dichteangabe und der geringeren Anfälligkeit gegenüber Artefakten wie Osteophytenbildung und Aortenkalzifikation (Miller 1999 S.1868). Die Nachteile sind die etwas höhere Strahlenbelastung, die geringere Verfügbarkeit der Geräte und die höheren Kosten der Untersuchung, weshalb die DXA auch die etabliertere Methode zur Knochendichtemessung ist.

Osteoporose manifestiert sich zuerst in Knochen, mit einem hohen Anteil an trabekulärem Knochen (Spongiosa), wie Wirbelsäulenknochen, Femur und Calcaneus. Die trabekelartig aufgebaute

Spongiosa ist auf Grund ihrer großen Oberfläche einem schnellem Umbau ausgesetzt und reagiert empfindlich auf hormonelle und Stoffwechselveränderungen (Bartl 2001 S.12). Das QCT ist in der Lage, den trabekulären Knochen, der metabolisch aktiver ist als der kortikale Anteil, gesondert zu messen und die trabekulären Veränderungen der Knochendichte innerhalb der lumbalen Wirbelsäule, wie sie beispielsweise in der Perimenopause und frühen Postmenopause auftreten, wiederzuspiegeln (Riggs 2002 S.286-287). Dieser Unterschied mag den in der vorliegenden Studie deutlicheren Verlust bei perimenopausalen Frauen (umgerechnet 5,3% pro Jahr) gegenüber der Studie von Guthrie et al. (2,5% pro Jahr), in der DXA angewendet worden ist, erklären. Der normale Knochendichteverlust nach dem 30.Lebensjahr beträgt ungefähr 1% pro Jahr, und nach dem 60. Lebensjahr liegt der Verlust noch unterhalb von 1% in der Wirbelsäule. Demnach ist der in der vorliegenden Studie gemessene Knochendichteverlust in der Perimenopause von circa 5% pro Jahr deutlich gesteigert.

Für die Postmenopause zeigte sich in einer großen longitudinalen Studien mit DXA-Messung der lumbalen Wirbelsäule ein jährlicher Knochendichteverlust von bis zu 1,8% (The writing group for the PEPI trial 1996 S.1390). Dieser Verlust entspricht ungefähr dem in der vorliegenden Studie gefundenen Verlust von 2% pro Jahr in der Postmenopause.

Der Östrogenmangel nach der Menopause führt zu Produktion von proinflammatorischen Zytokinen durch die Knochenzellen, wie Interleukin 1, Interleukin 6, Tumornekrosefaktoren, Makrophagen-Kolonie-Stimulierender Faktor, was wiederum die Differenzierung der Osteoklasten fördert, deren Aktivität erhöht und die Apoptose bremst (Gallagher 2001 S.144). Die Osteoblasten werden durch den Östrogenmangel in ihrer Aktivität gehemmt und ihre Lebenszeit verringert sich (Riggs 2002 S.281). Es kommt zu einem beschleunigten Knochenumbau mit einem Ungleichgewicht zwischen Formation und Resorption: die Knochenresorption ist verstärkt, es entstehen vermehrt Resorptionslakunen und der Knochenaufbau, der zeitlich länger dauert als die Resorptionsphase, hinkt hinterher. Folge innerhalb des trabekulären Knochens sind mikroskopische Brüche im Trabekelwerk mit Verlust der Vernetzung der einzelnen Trabekel untereinander (Riggs 2002 S. 282). Demnach sind Frauen mit bestimmter Disposition durch den Wegfall der knochenprotektiven Wirkung der Östrogene gefährdet, eine postmenopausale Osteoporose zu entwickeln. Die Substitution mit Östrogenen kann diesen Knochenverlust bremsen und schützt vor späteren osteoporotischen Frakturen (Writing Group for the

Women's Health Initiative Investigators 2002 S.327, The Writing Group for the PEPI Trial 1996 S.1394). Sowohl die vorliegende als auch andere Studien zeigten, dass in der Perimenopause zumindest über lange Zeit die Östrogenversorgung noch ausreichend zu sein scheint. Der Knochendichteverlust in dieser Phase ist also nicht einzig durch Östrogenmangel zu erklären. In der Perimenopause steigt die FSH-Ausschüttung und die Granulosazellen produzieren vermehrt Östrogen. Zyklusunregelmäßigkeiten treten auf, anovulatorische Zyklen nehmen in ihrer Häufigkeit zu, und durch Fehlen des Gelbkörpers in diesen Zyklen wird insgesamt weniger Progesteron produziert. Hypothetisch könnte demnach ein Mangel an Progesteron mit dem Knochendichteverlust in dieser Phase zusammenhängen (Seifert-Klauss 2005). Ergebnisse experimenteller Studien sprechen für eine anabole Wirkung des Progesterons auf den Knochen (Bowman 1996 S.18). Frauen in der Prämenopause mit anovulatorischen Zyklen profitieren von zyklischen Gestagengaben insofern, als dass sie ihre Knochendichte in der Wirbelsäule erhöhen gegenüber Frauen ohne Intervention (Prior 1994 S.527). Bei postmenopausalen Frauen ergab sich in klinischen Studien zur Wirksamkeit einer kombinierten HRT mit Östrogen- und Gestagenanteil auf die Knochendichte jedoch kein Vorteil gegenüber alleiniger Östrogengabe, auch nicht bei Erhöhung der Progesterondosis (de Valk-de Roo 1997 S.156, The Writing Group of the PEPI Trial 1996 S.1394). Einschränkend sollte man aber die in den Studien angewandten unterschiedlichen Gestagene berücksichtigen, die in ihrer Wirkung auf den Knochen nicht gleichwertig sind (Thijssen 2003 S.81).

Die Studie von Guthrie et al., die am ehesten mit der hier vorgelegten Arbeit vergleichbar ist, zeigte einen stärkeren Verlust von Knochendichte für die Gruppe von Frauen, die die Postmenopause erreichten (sowohl prä- als auch perimenopausale Frauen zur Eingangsuntersuchung) gegenüber solchen, die perimenopausal blieben; leider wurde bei jener Studie zur Zweijahresuntersuchung keine Bestimmung der Östrogenspiegel durchgeführt, weshalb unklar bleibt, wie sich diese veränderten und in welchem Zusammenhang die Östrogenspiegel zum Knochendichteverlust stehen. Innerhalb des zweijährigen Studienverlaufs der vorliegenden Studie erreichte keine Frau der prä- oder perimenopausalen Gruppe die Postmenopause, und es kann keine Aussage gemacht werden, ob auch diese Frauen noch stärker Knochendichte verlieren würden gegenüber den Frauen, die perimenopausal bleiben. Die vorliegende Studie sieht eine weitere Untersuchung von Knochendichte,

Stoffwechselmarkern und Hormonspiegeln fünf Jahre nach Beginn vor. Diese Folge-Untersuchung könnte vermutlich klären, inwieweit das Erreichen der Postmenopause, bzw. die Dauer der Perimenopause ein relevanter Faktor für den Knochendichteverlust ist.

4.5.2 Einfluss des erniedrigten TSH auf die Knochendichte

Die sechs Patientinnen der Gruppe 4 mit erniedrigten TSH-Spiegeln waren bis auf eine postmenopausale Patientin alle perimenopausal. Sie hatten eine nicht-signifikant niedrigere mittlere trabekuläre Ausgangsknochendichte als die Gruppe der perimenopausalen Frauen. Im Studienverlauf verloren die Patientinnen mit erniedrigten TSH-Spiegeln 3,8% an trabekulärer Knochendichte, was ein geringerer Verlust als der der Gruppe 2 ist (-10,6%).

Eine subklinische Hyperthyreose (basal supprimiertes TSH) ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung osteoporotischer Frakturen bei Frauen in der Postmenopause (DVO-Leitlinien 2003 S.17). Eine Querschnittsstudie zeigte in der frühen Postmenopause eine erniedrigte DXA-Knochendichte im Bereich des Femurs für Frauen mit Hyperthyreose ($TSH < 0,1 \text{ mU/l}$) gegenüber euthyreoten Frauen, nicht aber im Bereich der Lendenwirbelsäule (Ben-Shlomo 2001 S.22). Andererseits ergab sich in einer großen longitudinalen Studie mit postmenopausalen Frauen, deren TSH-Werte ebenfalls grenzwertig supprimiert waren (wie innerhalb der vorliegenden Gruppe 4), kein Anhalt für eine erniedrigte lumbale Knochendichte gegenüber euthyreoten Frauen oder einen vermehrten Verlust pro Jahr in anderen Regionen wie Femurhals oder Hüfte (Bauer 1997 S.2933). Eine Hyperthyreose kann somit zu geringerer Knochendichte und osteoporotischen Frakturen führen, eine geringe TSH-Suppression alleine bedeutet wohl noch kein eindeutiges Risiko für einen beschleunigten Knochenstoffwechsel. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen keinen beschleunigten Knochenstoffwechsel oder eine deutlich erniedrigte Knochendichte in Gegenwart erniedrigter TSH-Spiegel ($TSH < 0,2 \text{ mU/l}$) für die Patientinnen der Gruppe 4. Der Verlust im zweijährigen Verlauf lag unterhalb dem durchschnittlichen Verlust der Gruppe 2 (perimenopausale Frauen ohne HRT). Der geringere Verlust könnte an dem in dieser Gruppe deutlich höheren BMI ($25,5 \text{ kg/cm}^2$) liegen. Patientinnen mit einem hohem BMI haben gegenüber schlanken Frauen einen besseren Schutz vor Osteoporose, da der größere Fettgewebsanteil durch höhere Aromatase-Aktivität

mehr Östrogene bereitstellt und durch die Gewichtsbelastung auf den Knochen dessen Stabilität erhöht wird (Bartl 2001 S.34). Die Patientinnen der Gruppe 4 könnten demnach vor einem Knochendichteverlust bei subklinischer Hyperthyreose durch ihren höheren Körperfettanteil geschützt sein. Somit ergab sich in der vorliegenden Studie für die Patientinnen der Gruppe 4 mit erniedrigten TSH-Spiegeln kein Anhalt für einen beschleunigten Knochenstoffwechsel. Die Aussagefähigkeit dieser Ergebnisse ist auf Grund der geringen Fallzahl (n=6) eingeschränkt und eine definitive Risikoabschätzung ist nicht hinreichend möglich.

4.5.3 Einfluss der Hormonsubstitution auf die Knochendichte

Die Patientinnen der Gruppe 5 und 6 entschieden sich für eine Hormonsubstitution im Studienverlauf. Die Empfehlung zu einer Hormonsubstitution (HRT) erfolgte nach den damals gültigen Empfehlungen der deutschen Menopausen-Gesellschaft (Schneider 1995). In der vorliegenden Studie verloren die zehn Patientinnen der Gruppe 5, perimenopausale Frauen mit HRT, im zweijährigen Studienverlauf tendenziell weniger trabekuläre Knochendichte in der Lendenwirbelsäule als ohne Medikation (-6,8% gegenüber Gruppe 2: -10,6%, $p=n.s.$), wobei die Einnahmedauer variierte und durchschnittlich nur zehn Monate betrug. Ob die kombinierte Östrogen-Gestagen-Substitution in der Perimenopause einen deutlicheren Knochendichteverlust verhinderte, kann nicht sicher entschieden werden. Innerhalb der Gruppe 6 (sieben postmenopausale Frauen mit HRT) ergab sich kein positiver Einfluss auf den Erhalt der Knochendichte gegenüber postmenopausalen Frauen ohne HRT (Gruppe 3): beide Gruppen verloren gleichermaßen trabekuläre Knochendichte (4,7% gegenüber 4,0% Verlust im QCT).

Die positiven Einflüsse auf den Knochen und ihr Schutz vor Knochendichteverlust haben die Hormonsubstitution bis 2002 jahrzehntelang zum wichtigsten Medikament zur Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose gemacht. Die HRT erfolgt bei Patientinnen mit intaktem Uterus mit einer Östrogen-Gestagen-Kombination, bei Frauen nach Hysterektomie mit alleiniger Östrogentherapie. Hormonsubstitution bewirkt eine Zunahme der Knochendichte bei Frauen in der Postmenopause und dies auch noch bei schon länger bestehender Menopause (The Writing Group of

the PEPI Trial 1996 S.1393, Villareal 2001 S.818). HRT senkt das Risiko von Wirbelkörperbrüchen bei postmenopausalen Frauen und kann somit vor den gesundheitlichen und sozialen Folgen der Osteoporose, wie Rückenschmerzen, „Witwenbuckel“ und Aktivitätseinschränkungen schützen (WHI-Studie: Writing Group for the Women's Health Initiative Study Group 2002 S.327). Insbesondere die schlanken Frauen mit einem Body-Mass-Index von unter 25 kg/m² profitieren von einer kombinierten Östrogen-Gestagen-Therapie; in der WHI-Studie fand sich für diese Frauen eine Frakturdektion von 29 (Placebogruppe) auf 16 (Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie) pro Tausend Frauen pro Jahr (Jackson 2002).

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Verringerung des Knochendichteverlustes in der Perimenopause durch die HRT, in der Postmenopause war dies nicht der Fall. Hypothetisch könnte innerhalb der Gruppe 5 der vorliegenden Studie (perimenopausalen Frauen mit HRT), bei der zumindest anfangs noch ausreichender Östrogenversorgung bestand, durch die Gestagenkomponente der HRT ein Knochendichteverlust verhindert worden sein, da mit der Zunahme anovulatorischen Zyklen in der Perimenopause deren protektive Komponente auf den Knochen verloren geht.

Die Aussagefähigkeit der Daten innerhalb der vorliegenden HRT-Gruppen ist aber auf Grund der zu geringen Fallzahl eingeschränkt. Positive Einflüsse auf die Knochendichte der postmenopausalen Frauen innerhalb der Gruppe 6 können aus diesem Grunde unentdeckt geblieben sein.

5. Zusammenfassung

Der Knochenstoffwechsel prämenopausaler, perimenopausaler und postmenopausaler Frauen mit und ohne Hormonsubstitution und von Frauen mit erniedrigten Thyreotropinwerten wurde über zwei Jahre prospektiv beobachtet und verglichen.

Die perimenopausalen Frauen fielen durch die höchsten Serumöstradiolspiegel zu Beginn und nach einem Jahr auf, diese lagen sogar über denen der prämenopausalen Frauen. Die Ausgangsknochendichte lag bei den postmenopausalen Frauen am niedrigsten, der Knochendichteverlust im zweijährigen Verlauf war am stärksten ausgeprägt bei den perimenopausalen Frauen. Die gemessenen Knochenstoffwechselmarker lagen bei den postmenopausalen Frauen am höchsten. Es fand sich ein Anstieg der Marker OC, PYD, NTX und CTX in der Perimenopause, der als Reaktion auf den beschleunigten Knochenstoffwechsel in dieser Phase verstanden werden kann. Die Knochenstoffwechselmarker BSP, NTX und CTX sanken unter Hormonsubstitution bei den postmenopausalen Frauen ab, bei perimenopausalen Frauen war kein deutlicher Effekt auf die Knochenstoffwechselmarker zu beobachten. Für Patientinnen mit supprimiertem TSH ergab sich kein Hinweis auf einen beschleunigten Knochenstoffwechsel, sowohl Knochendichteverlust als auch Knochenstoffwechselmarker waren nicht höher gegenüber den anderen Patientinnen. Die Hormonsubstitution milderte die Knochendichteverluste in der Perimenopause, in der frühen Postmenopause war der Knochendichteverlust mit und ohne Substitution gleich.

Die vorliegende Studie belegt, daß die Perimenopause überhöhte Östrogenspiegel aufweist und es nicht zu einem linearen Abfall der ovariellen Östrogensynthese kommt; vielmehr werden schwankende und teilweise suprphysiologische Werte gefunden. Die perimenopausalen Frauen zeigten auch den deutlichsten Knochendichteverlust, der wesentlich stärker ausgeprägt war als bei den postmenopausalen Frauen. Im Gegensatz zum Knochendichteverlust in der Postmenopause kann hierfür kein Östrogenmangel verantwortlich gemacht werden. Der Knochenstoffwechsel könnte durch die stark schwankenden Östrogenspiegel beschleunigt sein. Auch ein Mangel an Progesteron durch die vermehrt auftretenden anovulatorischen Zyklen könnte für die beobachteten Veränderungen in der Perimenopause eine Rolle spielen. Diese Hypothese muss in weiteren Studien geprüft werden.

6. Anhang

Literaturverzeichnis

Abe T., Yama Y., Wada Y., Susuki M.: Pituitary-ovarian relationships in women approaching the menopause; *Maturitas* 5 (1983) 31-37

Adamopoulos D.A., Lorrain J.A., Dove G.A., Loudon N.B.: Endocrinological studies in women approaching the menopause; *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 76 (1971) 308-316

Akalin A., Colak Ö., Alatas Ö., Efe B.: Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism; *Clin Endocrinol* 57 (2002) 125-129

Barthe N., Basse-Cathalinat B., Meunier PJ, Ribot C., Marchandise X. Sabatier J.P., Braillon P., Thevenot J., Sutter B.: Measurement of bone mineral density in mother-daughter pairs for evaluating the influence on bone mass acquisition: a GRIO survey; *Osteoporos Int* 8(1998) 379-384

Bartl R.: Osteoporose- Prävention, Diagnostik, Therapie; Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 2001

Bauer D.C., Nevitt M.C., Ettinger B., Nevitt M.C., Stone K.L.: Low thyreotropin levels are not associated with bone loss in older women: a prospective study; *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997) 2931-2936

Ben-Shlomo A., Hagag P., Evans S., Weiss M.: Early postmenopausal bone loss in hyperthyroidism; *Maturitas* 39 (2001) 19-27

Blumsohn A., Eastell R.: The performance and utility of biochemical bone markers of bone turnover: do we know enough to use them in practice?; *Ann Clin Biochem* 34 (1997) 449-459

Bowman B.M., Miller S.C.: Elevated progesterone during pseudopregnancy may prevent bone loss associated with low estrogen; *J Bone Miner Res* 11(1996) 15-21

Burger H.G., Dudley E.C., Robertson D.M., Dennerstein L.: Hormonal changes in menopausal transition; *Recent Prog Horm Res* 57 (2002) 257-275

Calvo M., Eyre D., Grundberg C.: Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover; *Endocr Rev* 17 (1996) 333-359

Chesnut C.H., Bell N.H., Clark G.S., Drinkwater B.L., English S.C., Johnston C.C. jr., Notelovitz M., Rosen C., Cain D.F., Flessland K.A., Mallinak N.J.S.: Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density; *JAMA* 102 (1997) 29-37

De Leo V., Ditto A., la Marca A., Lanzetta D., Massacra C., Morgante G.: Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in peri- and postmenopausal women; *Calcif Tissue Int* 66 (2000) 263-267

De Valk- de Roo G.W., Netelenbos J.C., Peters-Muller I.R.A., Voetberg G.A., van der Weijer P.H.M., Bouman A.A., Popp-Snijders C., Kenemans P.: Continuously combined hormone replacement therapy and bone turnover: the influence of dydrogesterone dose, smoking and initial degree of bone turnover; *Maturitas* 28 (1997) 153-162

Delmas P.D., Pernel B., Felsenberg D., Garnero P., Hardy P., Pilate C., Dain M.P., International Study Group: A dose-ranging trial of a matrix transdermal 17 β -estradiol for the prevention of bone loss in early postmenopausal women; *Bone* 24 (1999) 517-523

DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (2003)
<http://www.lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo/index.php>

Eastell R., Robins S.P., Colwell T., Assiri A.M.A., Riggs B.L., Russell R.G.G.: Evaluation of bone turnover in type I osteoporosis using biochemical markers specific for both bone formation and bone resorption; *Osteoporos Int* 3 (1993) 255-260

Ebeling P.R., Atley L.M., Guthrie J.R., Burger H.G., Dennerstein L., Hopper J.L., Wark J.D.: Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition; *J Clin Endocrinol Metab* 81 (1996) 3366-3371

Fall P.M., Kennedy D., Smith J.A., Seibel M.J., Raisz L.G.: Comparison of serum and urine assays for biochemical markers of bone resorption in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy and in men; *Osteoporos Int* 11 (2000) 481-485

Fang M.A., Frost P.J., Iida-Klein A., Hahn T.J.: Effects of nicotine on cellular function in UMR 106-01 osteoblast-like cells; *Bone* 12 (1991) 283-286

Feige A.: Klimakterium; in: *Frauenheilkunde- Fortpflanzungsmedizin, Geburtsmedizin, Onkologie*; Feige A., Rempen A., Würfel W., Jawny J., Caffier H.; Urban & Fischer Verlag München, Jena; 2001, 2. Auflage, 235-274

Fink E., Cormier C., Steinmetz P., Kindermans C., Le Bouc Y., Souberbielle J.C.: Differences in the capacity of several biochemical bone marker to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy; *Osteoporos Int* 11(2000) 295-303

Frame B., Guiang H.L., Frost H.M., Reynolds W.A.: Osteomalacia induced by laxative (phenolphthalein) ingestion.; *Arch Intern Med* 128 (1971) 794-796

Gallagher J.C.: Role of estrogens in the management of postmenopausal bone loss; *Rheum Dis Clin North Am* 27 (2001) 143-162

Garnero P., Vassy V., Bertholin A., Riou J.P., Delmas P.D.: Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment; *J Clin Endocrinol Metab* 78 (1994) 955-959

Garnero P., Sornay-Rendu E., Chapuy M.C., Delmas P.D.: Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis; *J Bone Miner Res* 11 (1996) 337-349

Garnero P., Delmas P.D.: Biochemical markers of bone turnover- applications for osteoporosis; *Endocrinol Metab Clin North Am* 27 (1998) 303-323

Garnero P., Borel O., Delmas P.D.: Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking Telopeptide of type I collagen in osteoporosis; *Clin Chem* 47 (2001) 694-702

Gorai I., Taguchi Y., Chaki O., Nakayama M., Minaguchi H.: Specific changes of urinary excretion of cross-linked N-telopeptides of type I collagen in pre- and postmenopausal women: correlation with other markers of bone turnover; *Calcif Tissue Int* 60 (1997) 317-322

Graf M.: Klimakterium, Postmenopause und Senium; in: *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe*; Baltzer J., Friese K., Graf M., Wolff F.; Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1. Auflage 2004, S.452-468

- Greenspan S.L., Parker R.A., Ferguson L., Rosen H.N., Maitland-Ramsey L., Karpf D.B.: Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomised clinical trial; *J Bone Miner Res* 13 (1998) 1431-1438
- Guthrie J.R., Ebeling P.R., Hopper J.L., Barrett-Connor E., Dennerstein L., Dudley E.C., Burger H.G., Wark J.D.: A prospective study of bone loss in menopausal Australian-born women; *Osteoporos Int* 8 (1998) 282-290
- Harlow B.L., Signorello L.: Factors associated with early menopause; *Maturitas* 35 (2000) 3-9
- Herold G.: Endokrinologie; in: „Innere Medizin-eine vorlesungsorientierte Darstellung“ Herold G. und Mitarbeiter (Hrsg.); Eigenverlag, Köln 2004; S.595-670
- Honkanen R., Pulkkinen P., Järvinen R., Kröger H., Lindstedt K., Tuppurainen M., Uusitupa M.: Does lactose intolerance predispose to low bone density? A population-based study of perimenopausal Finnish women; *Bone* 19 (1996) 23-28
- Hoshino H., Kushida K., Takahashi M., Yamazaki K., Denda M., Atsumo K., Oikawa M., Toyoyama O., Kawana K., Inoue T.: Changes in levels of biochemical markers and ultrasound indices of os calcis across the menopausal transition; *Osteoporos Int* 11 (2000) 128-133
- Jackson R.D. (Vice-chair, WHI-Steering committee): NiH Workshop, Bethescha (2002)
- Jodar Gimeno E., Munoz-Torres M., Escobar-Jimenez F., Quesada Charneco M., Luna del Castillo J.D., Olea N.: Identification of metabolic bone disease in patients with endogenous hyperthyroidism: role of biological markers of bone turnover; *Calcif Tissue Int* 61 (1997) 370-376
- Kalender W., Felsenberg D., Genant H., Fischer M., Dequeker J., Reeve J.: The european spine phantom-a tool for standardization and quality control in spinal bone minerals measurements by dxa and qct; *Eur J Radiol* 20 (1994) 83-92
- Karow T.: Magen-Darm In: „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie-Vorlesungsorientierte Darstellung 2003“ Karow T., Lang-Roth R.(Hrsg.); Eigenverlag; Köln 2003; 11. Auflage; S. 309-332
- Kassem M.: Cellular and molecular effects of growth hormone and estrogen on human bone cells; *APMIS Suppl.* 71 (1997) 1-30
- Kawana K., Kushida K., Takahashi T., Ohishi T., Denda M., Yamazaki K., Inoue T.: The effect of menopause on biochemical markers and ultrasound densitometry in healthy females; *Calcif Tissue Int* 55 (1994) 420-425
- Kuppermann H.S., Blatt M.H.G., Wiesbader H., Filler W.: Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices; *J Clin Endocrinol Metab* 6 (1953) 688-703
- Law M.R., Hackshaw A.K.: A meta-analysis of smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: a recognition of a major effect; *BMJ* 315 (1997) 841-846
- Lee S.J., Lenton E.A., Sexton L., Cooke I.D.: The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH; FSH, estradiol and progesterone in women with regular cycles; *Hum Reprod* 3 (1988) 851-855
- Lewis L.L., Shaver J.F., Woods N.F., Lentz M.J., Cain K.C., Hertig V., Heidergott S.: Bone resorption levels by age and menopausal status in 5157 women; *Menopause* 7 (2000) 42-52

- Lind T., Cameron E.C., Hunter W.M., Leon C., Moran F.P., Oxley A., Gerrard A., Lind U.C.G.: A prospective, continuous trial of six forms of hormone replacement therapy given to postmenopausal women; *Br J Obstet Gynaecol* 86/ Suppl. 3 (1979) 1-29
- Lips P.: Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications; *Endocr Rev* 22 (2001) 477-501
- Macdonald H.M., New S.A., Golden M.H., Campbell M.K., Reid D.M.: 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 (2004) 155-165
- Manolagas S.C.: Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis; *Endocr Rev* 21 (2000) 115-137
- Marcus R., Holloway L., Wells B., Greendale G., James M., Wasilaukas C., Kelaghan J.: The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: Results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial; *J Bone Miner Res* 14 (1999) 1583-1595
- McKinlay S.: The normal menopausal transition: an overview; *Maturitas* 23 (1996) 137-145
- Miller P.D., Zapalowski C., Kulak C.A.M., Bilezikian J.P.: Bone densitometry: the best way to detect osteoporosis and to monitor therapy; *J Clin Endocrinol Metab* 84 (1999) 1867-1871
- Miller P.D., Baran D.T., Bilezikian J.P., Greenspan S.L., Lindsay R., Riggs B.L., Watts N.B.: Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover- consensus of an expert panel; *J Clin Dens* 2 (1999) 323-342
- Nilas L., Christiansen C.: The pathophysiology of peri- and postmenopausal bone loss; *Br J Obstet Gynaecol* 96 (1989) 580-587
- Nyquist F., Ljunghall S., Berglund M., Obrant K.: Biochemical markers of bone metabolism after short and long time ethanol withdrawal in alcoholics; *Bone* 19 (1996) 51-54
- Ooms M.E., Lips P., Roos J.C., van der Vijgh W.J., Popp-Snijders C., Bezemer PD, Bouter L.M.: Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women; *J Bone Miner Res* 10 (1995) 1177-1184
- Pantazi H., Papapetrou P.D.: Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism; *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2000) 1099-1106
- Papanicolaou A.D., Lorrain J.A., Dove G.A., Loudon N.B.: Hormone excretion patterns in perimenopausal women; *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 76 (1969) 308-316
- Prior J.C.: Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition; *Endocr Rev* 19 (1998) 397-428
- Prior J.C., Vigna Y.M., Barr S.I., Rexworthy C., Lentle B.C.: Cyclic medroxyprogesterone treatment increases bone density: a controlled trial in active women with menstrual cycle disturbances; *Am J Med* 96 (1994) 521-530
- Randolph J.F.jr., Sowers M., Gold E.B., Mohr B.A., Luborsky J., Santoro N., McConnell D.S., Finkelstein J.S., Korenman S.G., Mathews K.A., Sternfeld B., Lasley B.L.: Reproductive hormones in the early menopausal transition: relationship to ethnicity, body size, and menopausal status; *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003) 1516-1522

- Ranenevik G., Jeppson S., Johnell O., Bjerre B., Laurell-Borulf Y., Svanberg L.: A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density; *Maturitas* 21 (1995) 103-113
- Reyes F.I., Winter J.S., Faiman C.: Pituitary-ovarian relationships preceding the menopause I. A cross-sectional study of serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, estradiol and progesterone levels; *Am J Obstet Gynecol* 129 (1977) 557-564
- Riggs B.L., Khosla S., Melton L.J.: Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton; *Endocrine Rev* 23 (2002) 279-302
- Schulte C., Dignass A.U., Mann K., Goebell H.: Reduced bone mineral density and unbalanced bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease; *Inflamm Bowel Dis* 4 (1998) 268-75
- Schneider H., Kuhl H., Dören M., Hesch R.: Stellungnahme der deutschen Menopausen-Gesellschaft: Hormonsubstitution im Klimakterium; *Endokrinologie-Informationen* 19 (1995) 177-180
- Seeman E., Hopper J.L., Bach L.A., Cooper M.E., Parkinson E., McKay J., Jerums G.: Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis; *N Engl J Med* 320 (1989) 554-558
- Seibel M.J., Woitge H., Ziegler R.: Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels II: Klinische Anwendung; *Klin Lab* 39 (1993) 839-850
- Seibel M.J., Woitge H.W., Pecherstorfer M., Karmatschek M., Horn E., Ludwig H., Armbruster F.P., Ziegler R.: Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease; *J Clin Endocrinol Metab* 81 (1996) 3289-3294
- Seibel M.J., Lang M., Geilenkeuser W.J.: Interlaboratory variation of biochemical markers of bone turnover; *Clin Chem* 47 (2001) 1443-1450
- Seifert-Klauss V., Müller J., Luppä P., Probst R., Wilker J., Hoss C., Treumann T., Ulm K.: Bone metabolism during the perimenopausal transition: a prospective study; *Maturitas* 40 (2002) 23-33
- Seifert-Klauss V., Laakmann J., Rattenhuber J., Höb C., Luppä P., Kiechle M.: Knochenstoffwechsel, Knochendichte und Östrogenspiegel in der Perimenopause- eine prospektive 2-Jahres-Untersuchung; *angenommen April 2005 in: Zentralbl Gynakol*
- Siris E.S., Miller P.D., Barrett-Connor E., Faulkner K.G., Wehren L.E., Abbott T.A., Berger M.L., Santora A.C., Sherwood L.M.: Identification and fracture outcome of undiagnosed low mineral bone density in postmenopausal women: results from the national osteoporosis risk assessment; *JAMA* 286 (2001) 2815-2822
- Smeets-Goevaers C.G., Lesusink G.L., Papapoulos S.E., Maartens L.W., Keyzer J.J., Weerdenburg J.J., Beijers W.W., Zwinderman A.H., Knottnerus J.A., Pols H.A., Pop V.J.: The prevalence of low bone mineral density in dutch perimenopausal women: the Eindhoven osteoporosis study; *Osteoporos Int* 8 (1998) 404-409
- Sowers M.R., Finkelstein J.S., Ettinger B., Bondarenko I., Neer R.M., Cauley J.A., Sherman S., Greendale G.A.: The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in pre- and perimenopausal women of four ethnic groups: SWAN; *Osteoporos Int* 14 (2003) 44-52
- Störk S., Störk C., Angerer P., Kothny W., Schmitt P., Wehr U., Schacky von C., Ramler W.: Bone sialoprotein is a specific marker of bone metabolism in postmenopausal women: a randomised 1-year study; *Osteoporos Int* 11 (2000) 790-796

Takahashi M., Kushida K., Hoshino H., Ohishi T., Inoue T.: Biochemical markers of bone turnover do not decline after menopause in healthy women; *Br J Obstet Gynaecol* 106 (1999) 427-431

Takahashi M., Kushida K., Nagano A., Inoue T.: Comparison of the analytical and clinical performance characteristics of an N-MID versus an intact osteocalcin immunoradiometric assay; *Clin Chem Acta* 294 (2000) 67-76

The Writing Group for the PEPI trial: Effects of hormone therapy on bone mineral density- results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial; *JAMA* 276 (1996) 1389-1396

Thijssen J.H.H.: Overview on the effects of progestine on bone; *Maturitas* 46 (2003) 77-87

van der Voort D.M., Geusens P.P., Dinant G.J.: Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures; *Osteoporos Int* 12 (2001) 630-638

Villareal D.T., Binder E.F., Williams D.B., Schechtman K.B., Yarasheski K.E., Kohrt W.M.: Bone mineral density response to estrogen replacement in frail elderly women- a randomised controlled trial; *JAMA* 286 (2001) 815-820

Watts N.B.: Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling; *Clin Chem* 45 (1999) 1359-1368

Whithold W., Armbruster F., Karmatschek M., Reinauer H.: Bone sialoprotein in serum of patients with malignant bone diseases; *Clin Chem* 43 (1997) 85-91

WHO Scientific Group: Research on the menopause in the 1990's. A report of the WHO Scientific Group; World Health Organization, Geneva, Switzerland, 88 (1996) 1-79

Woitge H.W., Scheidt-Nave C., Kissling C., Leidig-Bruckner G., Meyer K., Grauer A., Scharla S.H., Ziegler R., Seibel M.J.: Seasonal variation of biochemical indices of bone turnover: results of a population-based study; *J Clin Endocrinol Metab* 83 (1998) 69-75

Woitge H.W., Seibel M.J.: Biochemical markers to survey bone turnover; *Rheum Dis Clin North Am* 27 (2001) 49-80

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women- principal results from the Women's Health Initiative randomised trial; *JAMA* 288 (2002) 321-333

Yasumizu T., Hoshi K., Iijima S., Asaka A.: Serum concentration of the pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) is a useful indicator of decline and recovery of bone mineral density in lumbar spine: analysis in Japanese postmenopausal women with and without hormone replacement; *Endocr J* 45 (1998) 45-51

Yuhura S., Kasagi S., Inoue A., Otsuka E., Hirose S., Hagiwara H.: Effects of nicotine on cultured cells suggest that it can influence the formation and resorption of bone; *Eur J Pharmacol* 383 (1999) 387-393

Knochenstoffwechselmarker

1. Knochenstoffwechselmarker BAP in ng/ml innerhalb der einzelnen Gruppen im Studienverlauf, Mittelwerte (\pm Standardabweichung)

Untersuchungspunkt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
A	9,0 (3,3)	10,0 (3,3)	14,8 (2,6)	10,9 (2,7)	9,9 (3,1)	9,4 (2,6)
B	9,2 (3,6)	9,9 (3,8)	14,5 (1,9)	12,8 (5,2)	11,4 (3,4)	11,9 (2,79)
C	7,4 (1,7)	9,2 (2,2)	14,2 (3,9)	12,0 (4,4)	9,9 (4,4)	9,7 (3,1)
D	7,8 (2,0)	9,8 (3,5)	13,4 (2,3)	11,0 (3,8)	9,3 (2,6)	8,1 (2,4)
E	7,9 (2,2)	10,0 (4,4)	13,6 (3,2)	12,2 (5,2)	9,3 (3,5)	9,5 (3,6)

2. Knochenstoffwechselmarker OC in ng/ml innerhalb der einzelnen Gruppen im Studienverlauf, Mittelwerte (\pm Standardabweichung)

Untersuchungspunkt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
A	4,6 (1,4)	5,2 (1,2)	6,2 (1,1)	6,7 (4,0)	6,3 (1,2)	6,5 (1,2)
B	4,8 (1,2)	5,7 (1,8)	6,7 (1,6)	6,2 (2,4)	6,4 (1,5)	7,4 (1,3)
C	5,3 (1,5)	6,3 (1,8)	6,3 (1,8)	7,1 (3,8)	7,0 (2,7)	7,7 (2,2)
D	5,7 (1,4)	6,3 (2,1)	7,4 (1,2)	6,1 (2,3)	6,9 (1,6)	6,6 (1,6)
E	5,1 (1,3)	6,1 (1,6)	7,2 (1,7)	6,3 (2,3)	6,9 (1,6)	6,6 (2,1)

3. Knochenstoffwechselmarker BSP in ng/ml innerhalb der einzelnen Gruppen im Studienverlauf, Mittelwerte (\pm Standardabweichung)

Untersuchungspunkt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
A	13,1 (9,3)	14,9 (5,3)	18,4 (5,1)	10,1 (3,7)	16,3 (5,6)	22,9 (9,4)
B	12,3 (6,9)	14,4 (5,9)	15,1 (6,1)	10,0 (5,7)	16,8 (9,1)	22,4 (7,9)
C	12,4 (8,6)	16,6 (8,5)	17,2 (12,7)	13,3 (8,0)	15,4 (6,0)	17,6 (9,5)
D	11,1 (9,3)	19,9 (19,9)	18,2 (4,9)	10,8 (4,4)	24,3 (18,2)	14,6 (8,7)
E	14,0 (8,8)	14,4 (6,5)	18,5 (7,4)	13,4 (11,0)	14,6 (8,7)	21,3 (12,8)

4. Knochenstoffwechselmarker PYD in nmol/mmol Krea innerhalb der einzelnen Gruppen im Studienverlauf, Mittelwerte (\pm Standardabweichung)

Untersuchungspunkt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
A	29,5 (6,4)	36,0 (16,4)	37,2 (7,9)	35,3 (10,6)	47,1 (14,2)	38,1 (11,6)
B	26,8 (7,7)	37,0 (9,7)	35,3 (5,7)	45,9 (19,0)	47,0 (15,0)	47,0 (19,6)
C	32,0 (6,4)	38,8 (16,8)	37,7 (8,2)	43,0 (15,9)	41,6 (10,0)	40,7 (11,6)
D	40,8 (12,2)	47,6 (14,5)	39,8 (9,5)	51,1 (14,8)	50,8 (15,2)	36,9 (12,4)
E	37,4 (10,5)	46,7 (10,5)	51,4 (17,8)	52,3 (10,2)	55,1 (20,1)	51,5 (19,0)

5. Knochenstoffwechselmarker DPD in nmol/mmol Krea innerhalb der einzelnen Gruppen im Studienverlauf, Mittelwerte (\pm Standardabweichung)

Untersuchungspunkt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
A	6,9 (2,3)	7,9 (4,0)	10,0 (2,9)	7,5 (2,4)	9,7 (2,4)	10,5 (3,3)
B	5,7 (2,1)	8,1 (2,4)	10,0 (4,1)	8,3 (3,5)	10,9 (3,7)	11,4 (4,9)
C	7,1 (1,9)	7,9 (3,4)	10,5 (4,7)	9,4 (5,0)	9,3 (2,5)	10,0 (4,0)
D	9,6 (4,4)	10,6 (5,4)	11,5 (5,3)	10,0 (3,7)	12,5 (4,6)	8,5 (3,2)
E	9,1 (2,3)	12,9 (3,7)	15,1 (6,7)	13,7 (4,1)	14,1 (5,9)	13,4 (5,9)

6. Knochenstoffwechselmarker NTX in nmol BCE/mmol Krea innerhalb der einzelnen Gruppen im Studienverlauf, Mittelwerte (\pm Standardabweichung)

Untersuchungspunkt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
A	34,1 (19,0)	40,6 (14,1)	65,9 (21,6)	31,3 (9,6)	61,2 (29,0)	66,5 (22,0)
B	32,8 (10,3)	41,6 (20,0)	54,5 (14,8)	39,0 (19,5)	64,0 (38,1)	68,1 (21,2)
C	39,4 (22,4)	41,3 (13,7)	57,1 (9,2)	44,5 (15,9)	60,0 (31,3)	64,2 (32,2)
D	33,3 (10,4)	44,1 (16,5)	55,4 (18,9)	35,9 (12,4)	55,0 (28,0)	47,0 (13,8)
E	33,1 (9,6)	45,1 (13,8)	74,6 (35,0)	43,5 (16,0)	60,9 (21,0)	68,5 (19,1)

7. Knochenstoffwechselmarker CTX in ng/ml innerhalb der einzelnen Gruppen im Studienverlauf, Mittelwerte (\pm Standardabweichung)

Untersuchungs-punkt	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
A	0,23 (0,2)	0,22 (0,1)	0,5 (0,1)	0,27 (0,1)	0,36 (0,2)	0,47 (0,1)
B	0,17 (0,1)	0,22 (0,1)	0,48 (0,2)	0,28 (0,1)	0,38 (0,2)	0,4 (0,1)
C	0,19 (0,1)	0,24 (0,2)	0,55 (0,1)	0,31 (0,2)	0,25 (0,2)	0,28 (0,2)
D	0,21 (0,1)	0,26 (0,2)	0,49 (0,1)	0,19 (0,1)	0,37 (0,2)	0,25 (0,1)
E	0,25 (0,1)	0,29 (0,1)	0,61 (0,2)	0,36 (0,2)	0,33 (0,1)	0,38 (0,2)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Studienplan zur Bestimmung von Knochenstoffwechselmarkern und Hormonen	S.17
Abbildung 2	Aktivitätsindex	S.19
Abbildung 3	Mittelwerte für BAP (im Serum) innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Untersuchungszeitpunkte A bis E)	S.33
Abbildung 4	Mittelwerte für OC (im Serum) innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Untersuchungszeitpunkte A bis E)	S.33
Abbildung 5	Mittelwerte für BSP (im Serum) innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Untersuchungszeitpunkte A bis E)	S.34
Abbildung 6	Mittelwerte für PYD (im Urin) innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Untersuchungszeitpunkte A bis E)	S.37
Abbildung 7	Mittelwerte für DPD (im Urin) innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Untersuchungszeitpunkte A bis E)	S.37
Abbildung 8	Mittelwerte für NTX (im Urin) innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Untersuchungszeitpunkte A bis E)	S.38
Abbildung 9	Mittelwerte für CTX (im Serum) innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Untersuchungszeitpunkte A bis E)	S.38
Abbildung 10	Knochendichteveränderung für den trabekulären Bereich innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Mittelwerte Untersuchungszeitpunkte A und E)	S.41
Abbildung 11	Knochendichteveränderung für den kortikalen Bereich innerhalb der Gruppen 1 bis 6 im zweijährigen Verlauf (Mittelwerte Untersuchungszeitpunkte A und E)	S.41

Abkürzungen

WHO	Weltgesundheitsorganisation
HRT	Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy)
BAP	knochenspezifische alkalische Phosphatase (bone specific alkaline phosphatase)
OC	Osteocalcin
BSP	Bone-Sialo-Protein
PYD	Pyridinolin
DPD	Desoxypyridinolin
NTX	N-terminales Telopeptid crosslinked Kollagen Typ I
CTX	C-terminales Telopeptid crosslinked Kollagen Typ I
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
TSH	Thyreostimulierendes-Hormon
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
E2	17 β -Östradiol
25-OH-D	25-Hydroxyvitamin D
BMD	Knochendichte (bone mineral density)
QCT	quantitative Computertomographie
DXA	Dual-X-Ray-Absorptiometrie
BMI	Körpermassenindex (body-mass-index)
CV	Interassay-Variationskoeffizient
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung
ref	Referenzbereich für erwachsene Frauen
CLIA	Sandwich-Chemolumineszenz-Immunoassay
ECLIA	kompetitiver Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
RIA	Radio-Immunoassay
HFBA	Heptafluorobutyricsäure
ELISA	Enzyme linked immunoassay
ANOVA	einfaktoriellen Varianzanalyse
LSD	least significant difference
FA	positive Familienanamnese
RF	Risikofaktor für Osteoporose
CEE	konjugierte equine Östrogene
N-MID-OC	N-terminalen mittregionales Fragment von OC

Danksagung

Für die freundliche Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft gilt mein besonderer Dank:

Meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. M. Kiechle für die Vergabe des Themas und die Möglichkeit, an der von ihr geleiteten Frauenklinik diese Promotion durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. V. Seifert-Klauss und Frau Dr. J. Rattenhuber für die stete Unterstützung, Betreuung und Zusammenarbeit bei dieser Doktorarbeit und die vielen sowohl lehrreichen als auch freundlichen Stunden innerhalb der Arbeitsgruppe.

Herrn Prof. Dr. P. Luppä für die klinisch-chemische Betreuung des Studienprojektes,
Frau S. Kaspar und den anderen technischen Assistentinnen des Hormonlabors.

Herrn Prof. Link und Herrn Dr. Müller für die Knochendichtemesungen.

Den teilnehmenden Patientinnen der Studie für ihre Geduld und Engagement.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, die mir immer mit Unterstützung und Rat zur Seite stand.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Julia Laakmann
Geburtsdatum 31.10.1977 in Mechernich
Nationalität deutsch
Eltern Dr.med. K.H. Laakmann, Kinderarzt
Inge Laakmann, Fremdsprachenkorrespondentin

Schulbildung

08/84 - 07/88 Grundschule in Krefeld
08/88 - 06/97 Arndt-Gymnasium Krefeld; Abschluß: Abitur
08/94 - 12/94 Gresham's School College, Norfolk, England

Studium & Berufsausbildung

10/97 - 04/00 vorklinische Semester Ludwig-Maximilian-Universität München
04/00 Physikum
05/00 Beginn klinische Semester Technische Universität München
03/01 1. Abschnitt Ärztliche Prüfung
03/03 2. Abschnitt Ärztliche Prüfung
08/03 Beginn Praktisches Jahr
08/03 - 09/03 Gastroenterologie Klinikum rechts der Isar München
10/03 - 11/03 Hämatologie und internistische Onkologie Klinikum rechts der Isar München
12/03 - 03/04 Dermatologie am Biederstein der Technischen Universität München
03/04 - 07/04 Chirurgie Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes, Frankreich
11/04 3. Abschnitt Ärztliche Prüfung
12/04 Ärztliche Approbation
seit 01/05 Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe des St.Josefshospital Krefeld-
Uerdingen

