

Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

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

**Zum Einfluss des Ovulationsgeschehens auf die Veränderung der
Knochendichte: 2-Jahres-Daten der PEKNO (Perimenopausale
Knochendichte und Ovulation)- Studie**

Teresa Maria Wimmer

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. V. R. Seifert-Klauss

2. Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle

3. Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger

Die Dissertation wurde am 30.04.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.09.2013 angenommen.

Inhalt

Inhalt I	
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
1. Einleitung.....	1
1.1 Menopause.....	1
1.2 Stadien der menopausalen Transition.....	1
1.3 Knochenmetabolismus.....	3
1.4 Perimenopausaler Knochendichteverlust.....	5
1.5 Ziel der Studie.....	7
2. Studienteilnehmerinnen und Methoden.....	8
2.1 Studiendesign.....	8
2.2 Knochendichtemessung.....	9
2.3 Zykluserfassung.....	10
2.4 Blut- und Urinuntersuchungen.....	13
2.5 Anamnesebogen.....	15
2.6 Datenerfassung, Datenauswertung und Datenschutz.....	15
3. Ergebnisse.....	17
3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs.....	17
3.1.1 Gesamtkollektiv.....	17
3.1.2 2-Jahres-Verläufe.....	19
3.2 Knochendichtemessungen.....	20
3.2.1 Knochendichte gemäß klinischer Einteilung.....	21
3.2.2 Einteilung in Gruppen nach Ausmaß der Änderung der Knochendichte.....	22
3.3 Monitorzyklen.....	24
3.3.1 Ovulatorische Monitorzyklen.....	24
3.3.2 Anovulatorische Monitorzyklen.....	25
3.4 Blutentnahmen.....	26
3.4.1 Basislaborwerte.....	26
3.4.2 Blutentnahmen in ovulatorischen versus anovulatorischen Zyklen.....	27
3.4.2.1 Ovulatorische Blutentnahmezyklen.....	28

3.4.2.2	Anovulatorische Blutentnahmezyklen	28
3.4.3	Hormonwerte	30
3.4.3.1	Luteinisierendes Hormon	30
3.4.3.2	Follikel-stimulierendes Hormon.....	30
3.4.3.3	17 β -Estradiol.....	30
3.4.3.4	Progesteron	31
3.4.4	Knochenstoffwechselfmarker und Cortisol.....	34
3.5	Phasen der Perimenopause	37
3.6	Knochendichte und Ovulation	39
3.7	Knochendichte und Hormone	41
3.7.1	Serumwerte in Bezug auf den Knochendichteverlust	41
3.7.2	Einfluss wiederholt erhöhter Hormonwerte auf Δ BMD.....	43
3.7.2.1	Einfluss hoher lutealer Östrogenwerte auf Δ BMD	43
3.7.2.2	Einfluss hoher Progesteron-Werte auf Δ BMD	44
3.7.2.3	Einfluss hoher LH-Werte auf Δ BMD	45
3.7.2.4	Einfluss hoher FSH-Werte auf Δ BMD.....	46
3.8	Knochendichte und menopausale Transition	47
3.8.1	Serumwerte in Bezug auf den Menopausenstatus	47
3.8.2	Änderung der Knochendichte in den mt-Stadien	50
3.9	Gesonderte Betrachtung der Gruppe der Fast losers	51
3.10	Gemischt lineare Modelle – Ergebnisse und Folgerungen.....	55
3.10.1	Einfluss verschiedener Kovariablen auf die Änderung der Knochendichte.....	55
3.10.2	Einfluss von Kovariablen auf die Knochenstoffwechselfmarker	57
4.	Diskussion	59
4.1	Diskussion der Methoden	59
4.1.1	Studiendesign	59
4.1.2	BMD-Messung	59
4.1.3	Zykluserfassung.....	60
4.1.4	Follow up-Untersuchungen mit Blutentnahme	62
4.2	Diskussion der Ergebnisse	63
4.2.1	Studienkollektiv	63
4.2.2	Knochendichte	64
4.2.3	Ovulation.....	66
4.2.4	Hormone	68

4.2.5	Knochenstoffwechselfparameter.....	70
4.2.6	Stadien der menopausalen Transition	71
4.2.7	Knochendichte und Ovulation	72
4.2.8	Knochendichte und Hormone	73
4.2.8.1	Estradiol und Knochendichte:	74
4.2.8.2	FSH und Knochendichte:	75
4.2.8.3	Progesteron und Knochendichte:.....	76
4.2.8.4	LH und Knochendichte:.....	77
4.2.9	Knochendichte und menopausale Transition.....	78
4.2.10	Fast bone losers	79
4.3	Übersicht der wichtigsten zitierten Studien.....	81
5.	Zusammenfassung.....	93
	Literaturverzeichnis.....	96
	Lebenslauf.....	104
	Verzeichnis wissenschaftlicher Arbeiten	105
	Danksagung	106

Abkürzungsverzeichnis

95%CI	95% Confidence Interval
BAP	Knochenspezifische alkalische Phosphatase
BE	Blutentnahme
BMD	Bone Mineral Density, Knochendichte
BMI	Body Mass Index
CTX	c-terminales Telopeptid cross linked Kollagen Typ I
E2	17 β -Estradiol
E3G	Estron-3-Glucuronid
FMP	Final Menstrual Period
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
i.S /i.U.	Im Serum/im Urin
LH	Luteinisierendes Hormon
LLPL	Likely Luteal Phase Length
LP	Lutealphase
mgCa-HA/ml	Calcium-Hydroxylapatit in mg pro ml Knochen
MW	Mittelwert
Oc	Osteocalcin
OPG	Osteoprotegerin
PEKNO-Studie	Perimenopausale Knochendichte und Ovulation - Studie
PRL	Prolaktin
Prog	Progesteron
QCT	Quantitative Computertomographie
r	Korrelationskoeffizient
RANK	Receptor Activator of NF- κ B
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B-Ligand
SD	Standardabweichung
SWAN	Study of Women´s Health Across the Nation
TN	Teilnehmerin
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
ZL	Zykluslänge

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Neue Klassifikation der Perimenopause nach Prior et al.	3
Abb. 2: Hypothetische Beziehung zwischen Knochenmetabolismus und dem normalen weiblichen Zyklus.....	5
Abb. 3: Schema des Ablaufs der PEKNO- Studie.....	9
Abb. 4: Clearplan®-Fertilitätsmonitor	10
Abb. 5: Semiquantitative Darstellung des gemessenen LH/E3G-Quotienten.....	11
Abb. 6: Studiendesign	18
Abb. 7: Altersverteilung der Teilnehmerinnen bei Eintritt in die Studie	19
Abb. 8: Barplot des BMIs jeder Teilnehmerin.....	19
Abb. 9: Barplot der Knochendichte jeder Teilnehmerin	20
Abb.10: Änderung der Knochendichte über 2 Jahre	21
Abb.11: Verteilung von normaler Knochendichte und Osteopenie	21
Abb.12: Zu- bzw. Abnahme der BMD/2Jahre in den bmd_loss-Gruppen I-III	23
Abb.13: Längenunterschiede zwischen ovulatorischen und anovulatorischen Zyklen.....	25
Abb.14: Abnahme ovulatorischer und Zunahme anovulatorischer Zyklen im Verlauf von 2 Jahren	29
Abb.15: Unterschiede der Serumhormone in ovulatorischen und anovulatorischen Zyklen zu den BE-Zeitpunkten 1-5	34
Abb.16: Unterschiede der Knochenstoffwechselmarker und Cortisol in ovulatorischen und anovulatorischen Zyklen bei BE 1-5.....	36
Abb.17: Korrelation des Anteils an ovulatorischen Zyklen mit Δ BMD.....	39
Abb.18: Prozentualer Anteil an Ovulationen in den BMD-Gruppen.....	40
Abb.19: Prozentualer Anteil an Ovulationen in den bmd-loss-Gruppen	40
Abb.20: Scatterplots: Korrelation von Serumhormonen mit Δ BMD	41
Abb.21: Scatterplots: Korrelation von Knochenstoffwechselmarkern mit Δ BMD	42
Abb.22: Δ BMD in Abhängigkeit von hohen Estradiolwerten (>210pg/ml).....	43
Abb.23: Δ BMD in Abhängigkeit von hohen Progesteronwerten (>12ng/ml).....	44
Abb.24: Δ BMD in Abhängigkeit von hohen LH-Werten (>15IU/l)	45
Abb.25: Δ BMD in Abhängigkeit von hohen FHS-Werten (>20IU/l).....	46
Abb.26: Serumhormone der Stadien 1-4 der menopausalen Transition	48
Abb.27: Knochenstoffwechselmarker der Stadien 1-4 der menopausalen Transition	49
Abb.28: Δ BMD der Stadien 1-4 der menopausalen Transition	50
Abb.29: Serumhormonwerte in den bmd-loss-Gruppen	52

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung der Zyklen anhand der Monitoraufzeichnungen.....	12
Tab. 2: Serum-Richtwerte	14
Tab. 3: Knochendichte und Δ BMD des Gesamtkollektives und der einzelnen Gruppen über 2 Jahre.....	22
Tab. 4: BMD der 1. und 2. Messung sowie Δ BMD der bmd_loss-Gruppen	23
Tab. 5: Charakterisierung der Monitorzyklen	24
Tab. 6: Basislaborwerte von PRL, Vit D, Calcium und TSH bei Studienaufnahme	27
Tab. 7: Generalized Linear Models: Wahrscheinlichkeit eines ovulatorischen Zyklus.....	28
Tab. 8: Prozentuale Verteilung ovulatorischer und anovulatorischer Zyklen.....	29
Tab. 9: Überblick über die Serumhormonwerte	32
Tab.10: Überblick über die Werte der Knochenstoffwechselmarker und Cortisol	35
Tab.11: Stadien der menopausalen Transition (mt).....	38
Tab.12: Δ BMD in Abhängigkeit von hohen Estradiolwerten (>210pg/ml).....	43
Tab.13: Δ BMD in Abhängigkeit von hohen Progesteronwerten (>12ng/ml).....	44
Tab.14: Δ BMD in Abhängigkeit von hohen LH-Werten (>15IU/l).....	45
Tab.15: Δ BMD in Abhängigkeit von hohen FSH-Werten (>20IU/l).....	46
Tab.16: Serumwerte der Gruppen der menopausalen Transition.....	47
Tab.17: Δ BMD der Stadien 1-4 der menopausalen Transition	50
Tab.18: 2-Jahres-Mittelwerte der Serumhormone und Zusammenhang zwischen Hormonen und bmd-loss-Gruppen	51
Tab.19: Knochenstoffwechselmarker und Cortisol: Zusammenhang mit den bmd-loss-Gruppen.....	53
Tab.20: Ovulation und Anovulation in den bmd_loss Gruppen I-III	53
Tab.21: Stadien der menopausalen Transition in den bmd_loss Gruppen.....	54
Tab.22: Einfluss verschiedener Kovariablen auf Δ BMD	56
Tab.23: prozentuale Knochendichteänderungen pro Jahr der PEKNO-Studie im Vergleich zur aktuellen Literatur	66

1. Einleitung

1.1 Menopause

Nach der WHO-Definition von 1996 ist die Menopause das permanente Sistieren der Menstruation aufgrund des Verlustes der Follikelaktivität des Ovars [107]. In den westlichen Ländern setzt sie in einem Alter von durchschnittlich 51,4 Jahren ein [17].

Bei der Geburt besitzt ein Mädchen ca. 1-2 Millionen Follikel. Nach schätzungsweise 300-400 möglichen Ovulationen sind davon besonders durch die begleitende Follikelatresie noch etwa 1000 Follikel in der Menopause übrig [102].

Das reproduktive Altern ist ein physiologischer, kontinuierlicher Prozess im Leben jeder gesunden Frau. Während dessen Ende, die Menopause, mit der letzten Menstruation klar definiert ist, tritt der Anfang schleichend ein und ist durch die Abnahme der Ovarialfunktion gekennzeichnet. Höherer Follikelverlust kann schon ab dem 35. Lebensjahr zu Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse führen: zunächst kommt es zu einer Abnahme von Inhibin B, das aus den Granulosa- und Luteazellen des Ovars freigesetzt wird und selektiv die Freisetzung von FSH steuert. Konsekutiv steigt FSH durch die fehlende Hemmung bei noch normaler LH-Konzentration [102]. Dies gilt als das erste messbare Anzeichen der Perimenopause und bewirkt eine Beschleunigung der Follikelreifung, eine zunehmende Anzahl heranreifender dominanter Follikel und eine Verkürzung der Follikelphase, die zwischenzeitlich mit extrem hohen Estradiolserumkonzentrationen einhergehen kann [8, 9]. Im Rahmen sehr schwankender Hormonwerte kommt es insgesamt zu einem langfristigen Abfall der Östrogen- und einem Anstieg der Gonadotropinkonzentration im Serum. Das Maximum der LH- und FSH-Konzentration wird 2-3 Jahre postmenopausal erreicht, im Anschluss kommt es allmählich wieder zu einem Abfall. Frauen im Senium können sogar wieder prämenopausale Gonadotropinwerte erreichen.

1.2 Stadien der menopausalen Transition

Um Definitionen und Klassifikationen für Studien international zu vereinheitlichen, wurde 2001 ein Workshop zu den Stadien des reproduktiven Alterns abgehalten (Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW). Hierbei wurde die bis dahin geltende WHO-Definition von 1996 überarbeitet. STRAW beinhaltet 5 Stadien vor und 2 Stadien nach der letzten Menstruation (final menstrual period, FMP), die Einteilung umfasst das komplette geschlechtsreife Alter, beginnend mit der Pubertät (=Stadium -5), folgend frühes und spätes Reproduktionsalter (Stadien -4 und -3) sowie frühe und späte perimenopausale Übergangsphase (Stadien -2 und -1). Stadium +1 ist die frühe Postmenopause (0-5 Jahre nach der FMP), abschließend stellt die späte Postmenopause

(>5Jahre nach FMP) das letzte Stadium (+2) dar. Als Perimenopause wird die Phase ab dem Beginn variabler Zykluslängen (bei zuvor noch regelmäßigen Zykluslängen) bis 12 Monate nach der letzten spontanen Menstruation definiert. Dabei wird die Phase bis zur FMP auch als Menopausale Transition bezeichnet [107, 95]. Unterschieden werden frühe und späte Perimenopause (bzw. menopausale Transition) anhand des Grades der Zyklusvariabilität mit ≥ 2 Zykluslängen (ca. 60 Tagen) als Kriterium für die späte Perimenopause. Die STRAW-Klassifikation basiert ausschließlich auf Zyklusmuster und FSH-Level. Kriterien wie Änderung der Blutungsstärke, Hitzewallungen, Stimmungsschwankungen, Nachtschweiß etc. gingen aufgrund von Subjektivität und zu starker Variabilität nicht in diese Einteilung mit ein.

Schon 3-5 Jahre vor den ersten Zyklusunregelmäßigkeiten beginnen jedoch bei vielen Frauen subjektive Befindlichkeitsänderungen wie z.B. Schlafstörungen, Brustspannen, Nachtschweiß (v.a. prämenstruell), gehäuftes Auftreten oder steigende Intensität einer bekannten Migräne, verstärkte prämenstruelle Stimmungsschwankungen, Gewichtszunahme ohne Ernährungs- und Bewegungsänderung etc. [71, 28]. Daher postulieren manche Autoren, die Perimenopause und der Beginn der Postmenopause ließen sich nicht suffizient ausschließlich über Zyklusmuster und FSH-Level definieren. Prior et al. stellten eine aktualisierte Klassifikation der menopausalen Transition vor [71], welche mit „Changes in Experience“ bei regelmäßigen Zyklen beginnt; dieses Stadium 1 wird frühe Perimenopause genannt. Stadium 2 bezeichnet die frühe menopausale Transition, die Zykluslängen variieren ≥ 6 Tage. Stadium 3 entspricht der späten menopausalen Transition mit einer Zyklusdauer von ≥ 60 Tagen. Ein blutungsfreies Intervall von >60 Tagen ist der stärkste Marker für ein baldiges Einsetzen der Menopause [29]. Stadium 4 und 5 sind beide nach der letzten Menstruation: Stadium 4 innerhalb des ersten Jahres und Stadium 5 nach Ablauf des ersten Jahres nach FMP (siehe Abb. 1).

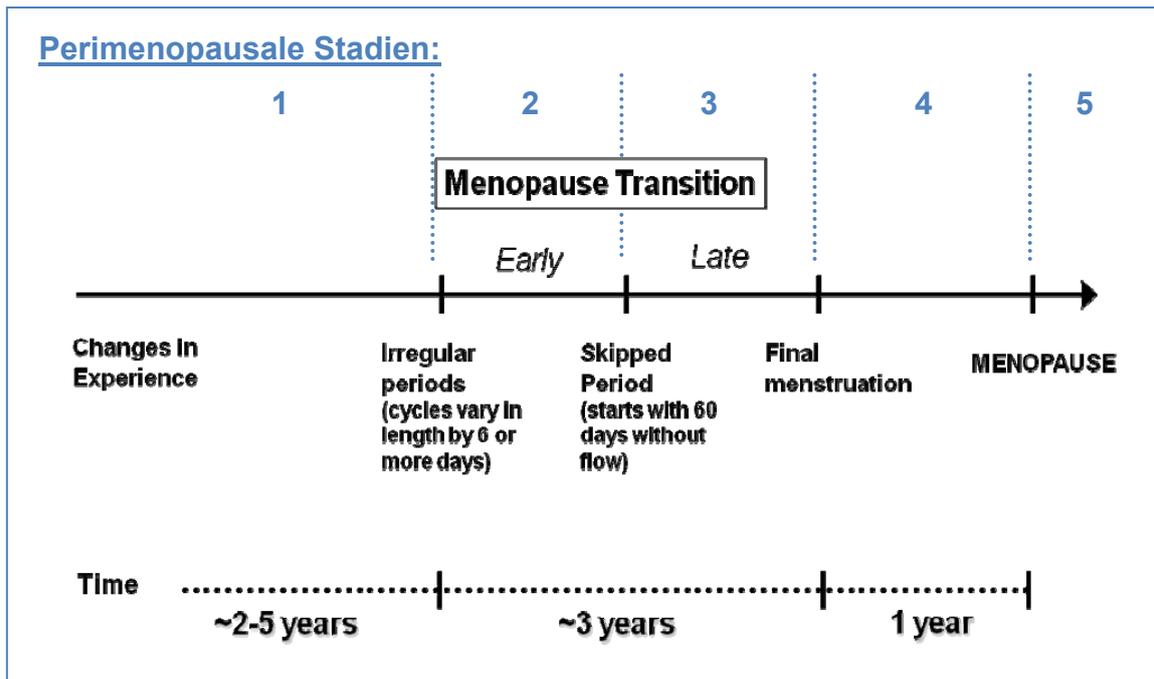


Abb.1: Neue Klassifikation der Perimenopause nach Prior et al..

Dieses Diagramm bezieht bei noch regelmäßig menstruierenden Frauen subjektive Befindlichkeitsänderungen in die Definition der Perimenopause mit ein. Die STRAW-Einteilung nennt dieses Stadium „late reproductive age“. Die frühe und späte menopausale Transition enden mit der letzten Menstruation (FMP). Die späte Perimenopause entspricht dem Jahr nach der FMP [30, 71].

1.3 Knochenmetabolismus

Knochen unterliegt einem permanenten Umbau, an dem maßgeblich knochenbildende Osteoblasten und knochenabbauende Osteoklasten beteiligt sind.

Osteoblasten sind mesenchymale Zellen des Knochenmarks. Sie synthetisieren Kollagenfasern, die zusammen mit extraossär gebildeten Proteinen die wichtigsten Bestandteile der nichtmineralisierten Knochenmatrix (Osteoid) darstellen. Aus ca. 10-20% der Osteoblasten entwickeln sich Osteozyten, die in die Grundsubstanz eingemauert werden, keine Matrix mehr synthetisieren und über gap junctions mit anderen Osteozyten in Verbindung stehen. Sie spielen möglicherweise eine große Rolle in der Umsetzung mechanischer Reize in knochenauf- und abbauende Reize. Osteoblasten und Osteozyten beeinflussen unter anderem die Mineralisation des Knochengewebes und spielen daher auch eine zentrale Rolle im Kalziumstoffwechsel [4].

Osteoklasten entwickeln sich aus Zellen des mononukleären Phagozytensystems. Osteoblastäre Vorläuferzellen (Knochenmarkstromazellen) treten durch membranständige Liganden (M-CSF und RANKL) über die Rezeptoren c-fms und RANK in Kontakt zu Monozyten, durch Signaltransduktionskaskaden kommt es zur Fusion der Monozyten und Differenzierung der dann mehrkernigen Zellen in aktive Osteoklasten [4].

Das RANK/RANKL-System ist ein biochemischer Regelkreislauf, welcher Knochenformation und –resorption im Gleichgewicht hält. RANKL (Receptor Activator of NF- κ B-Ligand) ist ein Protein aus der Tumornekrosefaktor(TNF)-Familie und wird von Osteoblasten und deren Vorläuferzellen sezerniert. Es bindet an den passenden Rezeptor RANK auf monozytären Osteoklastenvorläuferzellen und veranlasst deren Differenzierung [39]. Dieses System stellt die Verbindung zwischen Osteoblasten und Osteoklasten dar.

Osteoprotegerin (OPG) ist als weitere Komponente an der Regulation der Knochenresorption beteiligt. Das von den Osteoblasten gebildete OPG bindet an RANKL und neutralisiert dadurch dessen Effekte [39]. Die Signaltransduktionskaskade, die zur Bildung, Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten führt, kann so unterdrückt werden. Wie der Name Osteoprotegerin suggeriert, ist dies ein Schutz vor Knochenverlust.

Verschiedene Faktoren wie Parathormon, Glukokortikoide, 1,25(OH)-Vitamin D3 und weibliche Geschlechtshormone können das RANK/RANKL/OPG-System und so das Gleichgewicht beeinflussen.

Jährlich werden schätzungsweise 25% des trabekulären und nur 3% des kortikalen Knochens durch permanente Resorption und Formation ersetzt [63]. Dies zeigt, dass trabekulärer Knochen viel sensibler auf Änderungen von biologischen Faktoren und Stressoren reagiert als die Kortikalis und daher empfindlicher ist für dynamische Hormonschwankungen, welche während eines weiblichen Zyklus auftreten [35].

Östrogen agiert über verschiedenen Mechanismen am Knochen: einerseits hemmt es direkt die Osteoklastenformation [56], andererseits führt es indirekt über die Hemmung der RANKL-Sekretion und die Beschleunigung der OPG-Freisetzung zur einer verminderten Bildung und Differenzierung von Osteoklasten [99, 31]. Weiterhin vermindert Östrogen die Freisetzung von TNF α aus T-Lymphozyten, einem Cytokin, welches ebenfalls Osteoklastenbildung fördert [78, 33]. Die Hauptwirkung des Östrogens am Knochen ist also der Schutz vor Resorption. Schwankende und fallende Konzentrationen führen zu Knochenabbau [71].

Die meisten östrogensensitiven Gewebe werden komplementär durch Progesteron reguliert. Beide Isoformen des Progesteronrezeptors A und B können wiederum durch Östrogen beeinflusst werden [34]. Prior vermutete schon 1990, dass Progesteron direkt und indirekt am Knochen agiert: direkt über einen Rezeptor an Osteoblasten und indirekt durch die Konkurrenz des Glucocorticoidrezeptors an Osteoblasten [66]. Daher wirkt Progesteron durch die Förderung der Proliferation und Differenzierung der Osteoblasten osteoanabol [22, 83].

Insofern könnten die beiden Hormone dem weiblichen Zyklus entsprechend zusammenspielen: während der Menstruation sind beide Hormonkonzentrationen niedrig, in dieser Zeit findet der stärkste Knochenabbau statt. In der östrogendominanten Follikelphase kann der Abbau etwas invertiert werden, um dann in der Lutealphase bei hohem Progesteroneinfluss in Knochenaufbau überzugehen (Abb. 2) [66].

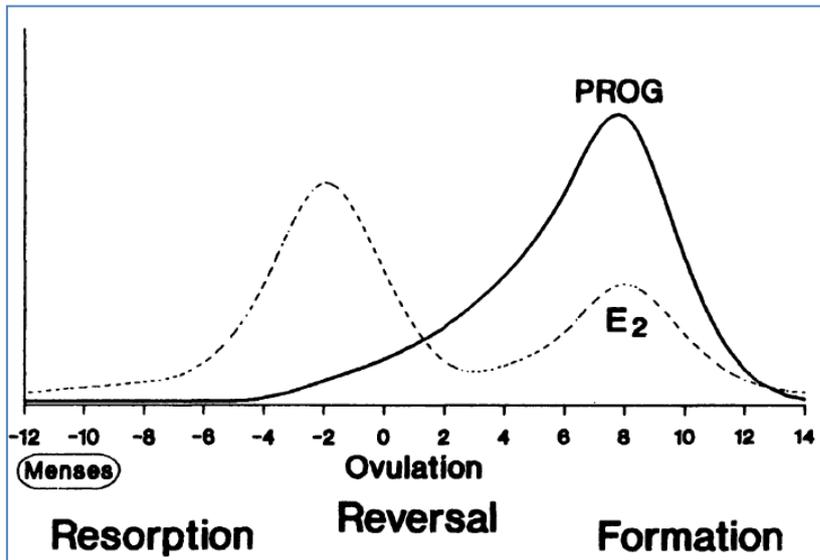


Abb.2: Hypothetische Beziehung zwischen Knochenmetabolismus und dem normalen weiblichen Zyklus

aus „Progesterone as a bone trophic hormone“
Prior, 1990 [66].

1.4 Perimenopausaler Knochendichteverlust

Über den genauen Beginn und die Frühphase des mit der Menopause assoziierten Knochenmasseverlustes war bis vor kurzem wenig bekannt, ebenso über die initiiierenden Mechanismen. Der Zusammenhang zwischen sinkenden Estradiolwerten und Knochenabbau ist seit Fuller Albright, 1949 bekannt [2] und in vielen longitudinalen Untersuchungen gezeigt worden [12, 22, 75, 93]. Lange Zeit wurde Knochendichteverlust ausschließlich durch das postmenopausale Östrogenfazit erklärt. Knochenabbau tritt jedoch nicht erst postmenopausal auf, sondern beginnt schon Jahre vor der letzten Menstruation bei noch adäquatem Östrogeneinfluss [89]. In longitudinalen Studien wurde ein besonders hoher Knochendichteverlust während der Perimenopause nachgewiesen, dieser dauert in den ersten Jahren der Postmenopause noch an, um dann nach vier bis sechs Jahren wieder abzufallen [12, 19, 22, 75, 92, 98]. Daher liegt die Vermutung nahe, dass neben Estradiol weitere Faktoren beteiligt sein könnten.

Sowers et al. untersuchten in der großen Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)-Studie 2311 prä- und perimenopausale Frauen über vier Jahre und zeigten, dass höhere Ausgangs- und Verlaufswerte von FSH zu niedrigeren Knochendichtewerten führten. Erst in der Postmenopause standen erniedrigte Estradiolwerte mit einem akzelerierten Knochendichteverlust in Zusammenhang. Sie postulierten, dass während der menopausalen Transition FSH-Werte sinnvoller zur Charakterisierung der ovariellen

Alterung und somit vermutlich bessere Prädiktoren des Knochendichteverlusts sind [22, 98]. Fast gleichzeitig postulierten Sun et al. aus der osteologischen Grundlagenwissenschaft um Zaidi in New York, dass hohe FSH- Spiegel direkt für einen akzelerierten Knochendichteverlust verantwortlich sein könnten. Seine Arbeitsgruppe zeigte in einem Mausmodell, dass FSH-Rezeptor-negative Mäuse keinen Knochendichteverlust aufwiesen [103]. Dies führt zu der Frage, ob die früh in der Perimenopause ansteigenden FSH-Spiegel bei noch guter Östrogenproduktion der primäre kausale Mechanismus für den perimenopausalen Knochendichteverlust sein könnten und das erst nach Jahren folgende Östrogen-Defizit in chronologischem Sinne dann das Sekundärphänomen wäre.

Andererseits wurde auch Progesteron schon lange als osteoanaboles Hormon für die Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten diskutiert [48, 66, 65, 83, 104]. Endogenes Progesteron ist nur in der zweiten Zyklushälfte messbar und überschreitet nur nach einer Ovulation Werte von 8-10ng/ml im Serum. Verschiedene Beobachtungen legen einen Zusammenhang zwischen Progesteron und dem Knochenmetabolismus nahe:

1. Daten aus der eigenen Arbeitsgruppe zeigten, dass Progesteron in physiologischen Konzentrationen eine Osteoblasten-differenzierende Wirkung am Knochen hat [84]. Dies könnte die Anzahl an Osteoblasten erhöhen [104].
2. Prior beschrieb eine perimenopausale Abnahme der Rate ovulatorischer Zyklen von 79% auf 5% [69], sodass ein Progesterondefizit dem Östrogenmangel vorausgeht.
3. Im dritten Trimenon der Schwangerschaft steigt die Progesteronproduktion der Mutter massiv an und erreicht bis zu 200ng/ml/Tag [16]. In diesem Trimenon erfolgt 80% der Mineralisierung des kindlichen Skelettes [87].
4. Essstörungen wie Bulimie und Anorexie sind bekannte Risikofaktoren für Osteoporose, die mit Anovulation einhergehen.

Die nachlassende ovulatorische Aktivität mit zunehmenden anovulatorischen Zyklen führt Jahre vor der Menopause zu einem relativen Progesteron-Defizit. Eine frühere Studie der eigenen Arbeitsgruppe untersuchte initial 92 prä-, peri- und postmenopausale Frauen durch Blut- und Urinanalysen, Knochendichtemessungen und Interviews zu Begleiterkrankungen, Ernährung und körperlicher Aktivität. Es zeigten sich Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß des Knochendichteverlustes und dem Progesteronspiegel im Serum: der Knochendichteverlust innerhalb von 2 Jahren korrelierte mit der Summe der Progesteronwerte von 5 Blutentnahmen in diesem Zeitraum [101]. Da es sich dabei aber um eine unsystematische Beobachtung handelte, bei der die Blutentnahmen zu einem beliebigen Zeitpunkt, nicht ausschließlich in der Lutealphase erfolgten, wurde die PEKNO-Studie zur gezielten Untersuchung konzipiert.

1.5 Ziel der Studie

Die PEKNO-Studie untersuchte über 2 Jahre prospektiv perimenopausale Zyklusveränderungen, Hormonwerte, Knochenstoffwechsellmarker und Knochendichteveränderungen (BMD). Die Studie wurde konzipiert um zu untersuchen, ob FSH-Anstieg einerseits oder Anovulation bzw. Progesteron-Defizit andererseits oder eine Kombination beider Mechanismen zu dem bereits perimenopausal verstärkten Knochenabbau beitragen.

Die der PEKNO-Studie zugrunde liegende Hypothese lautet:

Der perimenopausale Knochendichteverlust ist bei Frauen mit häufigen anovulatorischen Zyklen stärker als bei Frauen mit überwiegend ovulatorischen Zyklen.

Die vorliegende Arbeit soll folgende Fragestellungen beantworten:

1. Haben Frauen mit einem höheren prozentualen Anteil an ovulatorischen Zyklen in der Perimenopause einen geringeren Knochendichteverlust?
2. Trägt der perimenopausale FSH-Anstieg zu verstärktem Knochenabbau bei?
3. Führt Anovulation bzw. Progesteron-Defizit zu Knochenverlust?
4. Wann beginnt vermehrter Knochendichteverlust, in welchem Stadium der menopausalen Transition tritt der maximale Knochenabbau auf?
5. In der Phase der menopausalen Transition kommt es bei ca. 25% der Frauen zu einem besonders beschleunigten Knochendichteverlust. Diese als „fast bone losers“ bezeichneten Patientinnen stellen eine Gruppe mit erhöhtem Osteoporoserisiko dar. Unterscheiden sich fast-bone-losers von Frauen mit weniger Knochendichteverlust hinsichtlich Zyklusmuster, Hormonwerte und Knochenstoffwechsellmarker?

2. Studienteilnehmerinnen und Methoden

2.1 Studiendesign

Die PEKNO-Studie beobachtete prospektiv über 2 Jahre Zyklusgeschehen, Hormonwerte, Knochenstoffwechsellmarker und Knochendichte perimenopausaler Frauen. Dabei wurde der Einfluss hormoneller Faktoren auf den Knochenstoffwechsel untersucht. Das Studienprotokoll der PEKNO-Studie wurde von der Ethik-Kommission des Klinikum Rechts der Isar begutachtet und genehmigt.

In die Studie wurden gesunde Frauen ab dem 45. Lebensjahr aufgenommen, die noch regelmäßige Zyklen mit Zykluslängen von maximal 42 Tagen hatten. Als Ausschlusskriterien galten die Einnahme von exogenen Hormonen (ausgenommen Schilddrüsenhormone) innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn, eine Hyperkalzämie als Hinweis auf einen primären Hyperparathyreoidismus, manifeste, unbehandelte Schilddrüsenfunktionsstörung und Zykluslängen von mehr als 42 Tagen.

Die Studienteilnehmerinnen wurden mit Hilfe von Aushängen im Klinikum und in gynäkologischen Arztpraxen, Zeitungsannoncen und eines Informationsabends auf die PEKNO-Studie aufmerksam gemacht.

Im Rahmen des ersten Studienbesuches wurden die Frauen ausführlich über Inhalt und Ablauf der Studie informiert. Die Freiwilligkeit der Studienteilnahme und die Risiken der Blutentnahmen und Knochendichtemessungen wurden erläutert und von beiden Seiten eine Einverständniserklärung unterzeichnet. Jede Teilnehmerin erhielt leihweise einen Clearplan®-Zyklusmonitor, die Bedienung und Funktionsweise wurde genau erklärt. Bei der Aufnahmeuntersuchung erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung von Thyreoidea stimulierendem Hormon (TSH), Calcium, Prolaktin (PRL), Vitamin-D sowie Hormonwerten und Knochenstoffwechsellmarkern im Serum. Weiterhin wurde eine ausführliche Anamnese erhoben.

Mittels quantitativer Computertomographie (QCT) wurde die Knochendichte zu Beginn und nach 24 Monaten gemessen.

Mit Hilfe eines Zyklusmonitors wurden alle Zyklen, die Zykluslängen und das wahrscheinliche Auftreten von Ovulationszeiträumen von den Teilnehmerinnen selbst erfasst.

Die Frauen kamen während der zweijährigen Studienteilnahme im 1. Zyklus und dann alle 6 Zyklen morgens nüchtern in die Ambulanz der Frauenklinik des Klinikums Rechts der Isar. Insgesamt fanden mit Aufnahmeuntersuchung, 3 Folgebesuchen und der Abschlussuntersuchung fünf Studienbesuche statt.

Ein Follow up-Besuch beinhaltete eine Intervallanamnese über den vorangegangenen Zeitraum seit letztem Studienbesuch, eine Blut- und Urinentnahme sowie den Transfer

2.2 Knochendichtemessung

der Daten vom Zyklusmonitor auf den PC der Arbeitsgruppe. Um den korrekten Blutentnahmezeitpunkt in der Lutealphase zu koordinieren, wurde mit Hilfe eines Studienhandys die kurzfristige Terminvereinbarung erleichtert. Am Ende der Studienteilnahme wurden wie bei den Follow up-Untersuchungen erneut die Laborparameter der Basisuntersuchung bestimmt. Die Studienteilnahme endete nach 24 Monaten mit der zweiten Knochendichtemessung und der Rückgabe des Zyklusmonitors (siehe Abb.3).

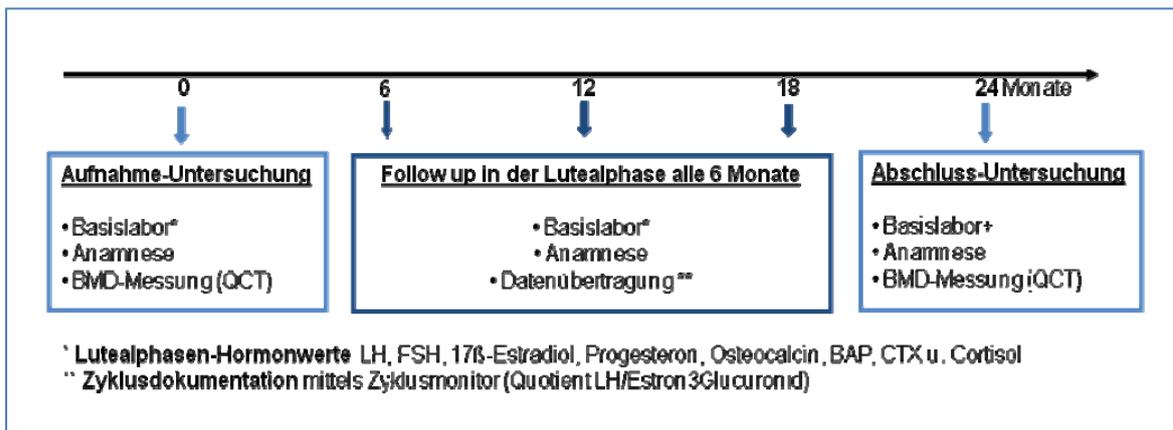


Abb.3: Schema des Ablaufs der PEKNO- Studie

2.2 Knochendichtemessung

Zu Beginn der Teilnahme und nach 24 Monaten fand eine Knochendichtemessung mittels quantitativer Computertomographie (QCT) im Institut für Röntgendiagnostik des Klinikums rechts der Isar (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. E. J. Rummeny) statt. Um mögliche Einflussfaktoren auf den Knochenstoffwechsel wie Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Prolaktinom mit konsekutiver Amenorrhoe, Vitamin-D-Mangel und Störungen der Calcium- u. Phosphathomöostase auszuschließen, wurde vorausgesetzt, dass vor der ersten Knochendichtemessung sämtliche Laborwerte im Normbereich lagen. Die Messungen wurden mit einem klinischen Computertomographie-Gerät (Somatom Plus 4; Siemens, Erlangen) und dem dazu gehörigen Kalibrierungs-Phantom (Osteo Kalibrierungsphantom; Siemens, Erlangen) durchgeführt. Unter Verwendung eines Standardprotokolls mit einer Stromstärke von 80kV, einer Spannung von 146mAs und einer Schichtdicke von 10mm wurden die QCT-Messungen angefertigt. Mit Hilfe von lateralen Übersichtsaufnahmen der Lendenwirbelsäule wurden Schichten in der Mitte der Lendenwirbel L1-L3 mit der implementierten Osteo-Software ausgewählt. Die trabekuläre Knochendichte (BMD) wurde in diesen Schichten in den so genannten

„Pacman“-ROIs (regions of interest) bestimmt und in Calcium-Hydroxylapatit (Ca-HA) mg pro ml Knochen angegeben.

Die BMD bei der QCT-Messung definiert sich folgendermaßen:

- normale Knochendichte: $>120\text{mg Ca-HA/ml}$
- Osteopenie: $80 \leq x \leq 120\text{mg Ca-HA/ml}$
- Osteoporose: $<80\text{mg Ca-HA/ml}$

2.3 Zykluserfassung

Jede Teilnehmerin erhielt bei Aufnahme einen Clearplan®-Fertilitätsmonitor mit Einmal-Urinteststäbchen, um alle Zyklen der zweijährigen Studienteilnahme zu dokumentieren. Jeweils am ersten Tag eines neuen Zyklus, d.h. am ersten Tag der Menstruation wurde der Monitor auf Tag 1 gestellt. Daraufhin wurde täglich der entsprechende Zyklustag angezeigt, ab dem 5. Tag forderte der Monitor an 10 aufeinander folgenden Tagen Teststäbchen an. Bei unregelmäßigen oder langen Zyklen wurden gegebenenfalls 10 weitere Tests benötigt, um den LH-Anstieg festzustellen. Falls in mehreren aufeinander folgenden Zyklen ein Hormonanstieg erst nach dem 15. Zyklustag erfolgte, forderte der Zyklusmonitor das erste Teststäbchen ab einem späteren Zyklustag, der dem Menstruationsrhythmus der Frau angepasst schien.

Für die Tests wurde der erste Morgenurin verwendet, die Probe wurde mit Hilfe von Einmal-Urinteststäbchen in den Messbereich des Monitors eingebracht (Abb.4a-c).

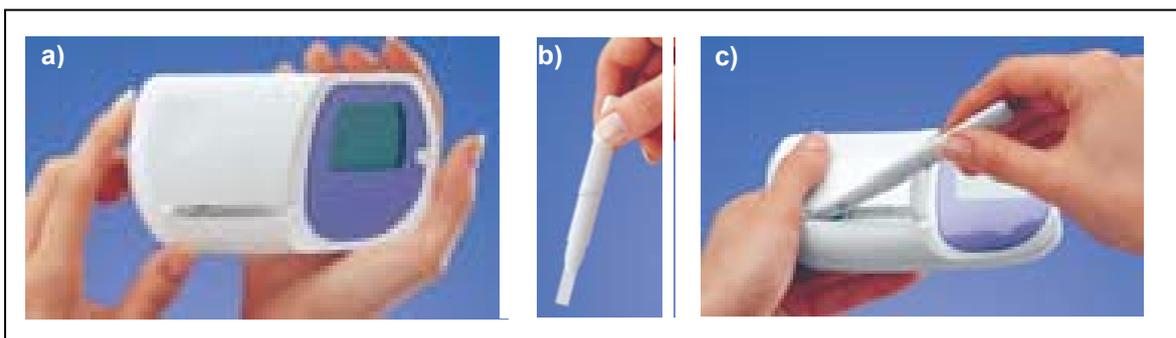


Abb.4: Clearplan®-Fertilitätsmonitor

4a) Monitor

4b) Einmal-Urinteststäbchen;

4c) Einbringen der Urinprobe in den Messbereich des Monitors

Der Monitor maß den Quotient aus Luteinisierendem Hormon (LH) und Estron-3-Glucoronid (E3G) und zeigte semiquantitativ eine geringe, hohe oder maximale Hormonkonzentration an (Abb.5 a-c).

Ein Anstieg des Quotienten wurde auf dem Display als "Ovulationssymbol" an zwei aufeinander folgenden Tagen sichtbar und machte eine Ovulation 24-36h später wahrscheinlich.

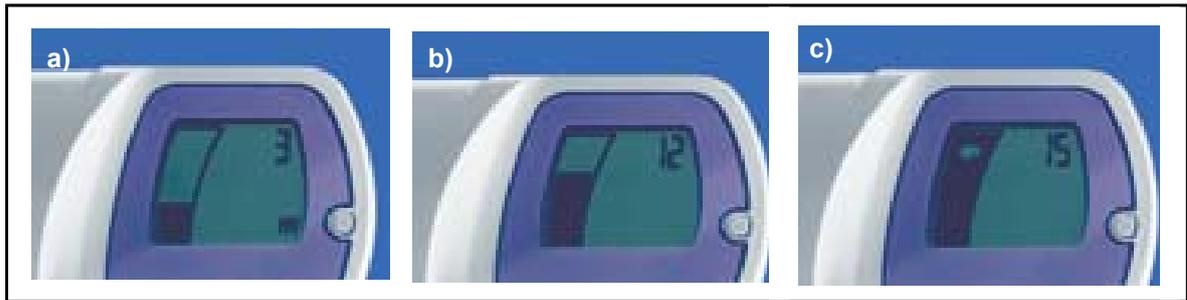


Abb.5: Semiquantitative Darstellung des gemessenen LH/E3G-Quotienten.

In diesem Beispiel zeigt der Monitor eine geringe Hormonkonzentration am 3.Zyklustag (a), eine hohe Konzentration am 12. (b) und die maximale Hormonkonzentration mit Ovulationssymbol am 15. Zyklustag an (c).

Die Speicherkapazität des Monitors betrug 6-8 Zyklen, somit konnten die Daten bei jedem Klinikbesuch mit Hilfe von Chipkarten auf den PC der Arbeitsgruppe mit entsprechender Software transferiert und abgespeichert werden. Mit Hilfe der Aufzeichnungen der Monitore wurden die Zykluslänge, der Zeitpunkt des Anstiegs des LH/E3G-Quotienten sowie dadurch der wahrscheinliche Ovulationszeitpunkt dokumentiert. Mit Hilfe dieser Informationen konnte die Lutealphasenlänge, -im Folgenden als LLPL (Likely Luteal Phase Length) bezeichnet- errechnet werden:

→ $LLPL = \text{Zykluslänge} - \text{Tag des zweiten „Ovulationssymbols“} - 1.$

Diese Formel entspricht der Berechnung von Lutealphasenlängen in der Literatur [65]

Tab.1: Einteilung der Zyklen anhand der Monitoraufzeichnungen

ovulatorische Zyklen	<ul style="list-style-type: none"> - Zykluslänge ≤ 42 Tage (d) - Anzeige eines Ovulationssymbols - LLPL $9 < x \leq 18$d
ovulatorische Zyklen mit verkürzter Lutealphase (LP)	<ul style="list-style-type: none"> - Zykluslänge ≤ 42d, - Anzeige eines Ovulationssymbols - LLPL $5 \leq x \leq 9$d
Ovulatorische Zyklen mit unbekannter LP-Länge	<ul style="list-style-type: none"> - Monitor anovulatorisch - Progesteron bei BE > 6ng/ml <p>(in diesen Fällen wurde ein Monitorversagen angenommen, Zyklen als ovulatorisch gewertet, LLPL durch fehlendes Ovulationssymbol unbekannt)</p>
anovulatorische Zyklen	<ul style="list-style-type: none"> - Zykluslänge ≤ 42d - kein Auftreten eines Ovulationssymbols - bei korrekter Durchführung der Messung <p>(Tests wurden max. an 2 aufeinander folgenden Tagen versäumt).</p>
verlängerte Zyklen	<ul style="list-style-type: none"> - Zykluslänge > 42d - als anovulatorisch gewertet
Verkürzte ovulatorische bzw. anovulatorische Zyklen	<ul style="list-style-type: none"> - Zykluslänge < 20d - mit/ohne Anzeige des Ovulationssymbols
Nicht auswertbare Zyklen	<ul style="list-style-type: none"> - unkorrekte Messung <p>(während eines Zyklus wurden an mehr als zwei aufeinander folgenden Tagen keine Tests durchgeführt, bei gleichzeitig fehlendem Hormonanstieg)</p>

2.4 Blut- und Urinuntersuchungen

Alle Hormonwerte und Knochenstoffwechselfparameter wurden aus Serumproben bestimmt. Die Blutentnahme fand immer nüchtern und vor 11Uhr morgens statt. Für weitere Auswertungen wurden bei jedem Studienbesuch Aliquots und Urinproben des zweiten Morgenurins tiefgefroren und aufbewahrt.

Die Durchführung der Laboruntersuchungen fand in der Klinischen Chemie des Klinikums rechts der Isar (Leitender Oberarzt Prof. Dr. P. B. Lippa) statt. Die Proben wurden bis -20°C tiefgefroren und batchweise gemessen. Bestimmt wurden Luteinisierendes Hormon (LH), Follikel-stimulierendes Hormon (FSH), 17 β -Estradiol und Progesteron, Cortisol, Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) und Osteocalcin (Oc) als Knochenaufbaumarker sowie CTX/Telopeptid als Knochenabbaumarker. Bei den Aufnahme- und Abschlussuntersuchungen wurden zusätzlich Calcium, Prolaktin (PRL), TSH basal und Vitamin D3 überprüft. Dabei wurde für die erste QCT-Messung vorausgesetzt, dass PRL, Calcium und TSH normwertig waren, Vitamin D sollte $\geq 10\text{ng/ml}$ (Norm: 20-100ng/ml, seit Februar 2011 30-100ng/ml) sein. Bei Werten $< 10\text{ng/ml}$ wurde vor einer Knochendichte-Messung eine Substitution von Vitamin D (Vigantol Öl bzw. Vigantoletten 1000) empfohlen und der Spiegel kurzfristig kontrolliert.

Die Blutentnahme (BE) erfolgte immer während der Lutealphase im 1. Zyklus bei Aufnahme in die Studie und dann halbjährlich. Mit Hilfe eines Studienhandys war eine kurzfristige Terminvereinbarung mit den Studienteilnehmerinnen möglich, um den Zeitpunkt der BE optimal an den individuellen Zyklus jeder Frau anzupassen.

Als optimaler Zeitpunkt für die BE galt:

- 6-9 Tage nach Auftreten des Ovulationssymbols auf dem Monitordisplay
- in Zyklen ohne Anzeige eines Ovulationssymbols während der Zyklustage 19- 22
- in allen Fällen ≥ 4 Tage vor der nächsten Menstruation

In folgenden Fällen wurden die registrierten Zyklen trotz eines nicht optimalen BE-Zeitpunktes oder trotz Monitorversagen in die Auswertung mit aufgenommen:

1. Ovulatorische BE-Zyklen wurden akzeptiert, wenn das Serum-Progesteron $\geq 6\text{ng/ml}$ war, auch wenn die BE nicht im optimalen Zeitrahmen von 6-9 Tagen nach Auftreten des Ovulationssymbols stattfand. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass ein Progesteronwert $\geq 6\text{ng/ml}$ unabhängig vom BE-Zeitpunkt für eine Ovulation spricht.
2. Bei einem Progesteronwert $\geq 6\text{ng/ml}$ wurden auch die BE-Zyklen als ovulatorisch gewertet, die der Monitor als anovulatorisch anzeigte.

3. Analog wurden BE-Zyklen mit einem Progesteronwert <6ng/ml bei optimalem BE-Zeitpunkt als anovulatorisch gewertet, auch wenn der Monitor einen Hormonanstieg angab.
4. Anovulatorische Zyklen wurden ebenso akzeptiert, wenn der Monitor den anovulatorischen Zyklus bestätigte, der Abstand zur nächsten Menstruation allerdings <4d war.
5. Verlängerte Zyklen (>42d) wurden als anovulatorisch gewertet und in die Auswertung eingeschlossen, auch wenn die BE nicht zum optimalen Zeitpunkt stattfand.

BE-Zyklen, die nicht zum korrekten Zeitpunkt stattfanden und auch den o.g. erweiterten Kriterien nicht standhielten, konnten nicht sicher als ovulatorisch oder anovulatorisch differenziert werden. Die Serumwerte dieser BE-Zyklen wurden deshalb von der Auswertung ausgeschlossen.

Tab.2: Serum-Richtwerte

LH (IU/l)	prä- und postovulatorisch: 1-15 Postmenopause: 20 – 60
FSH (IU/l)	prä- und postovulatorisch: 1,5 - 8,5 Ovulations-Peak: 8 - 20 Postmenopause: 30 – 100
17β-Estradiol (pg/ml)	Follikelphase: 30 – 120 Lutealphase: 100 - 210 Postmenopause: 10 – 30
Progesteron (ng/ml)	Follikelphase: 0,2 - 0,9 Lutealphase: 3,0 - 30 Postmenopause: 0,1 - 0,3
BAP (µg/l)	4 – 21
CTX (ng/ml)	Prämenopause: <0,57 Postmenopause: <1,0
Cortisol (µg/dl)	10-25
TSH (µIU/l)	0,40 - 3,80
Vitamin D3 (ng/ml)	20 – 100
Prolaktin (ng/ml)	bis 02/2006 <30 seit 02/2006 <23
Calcium (mmol/l)	2,20 - 2,65

2.5 Anamnesebogen

Bei Aufnahme in die Studie wurde eine ausführliche Krankengeschichte erhoben, bei den halbjährlich stattfindenden follow up Untersuchungen wurde die Anamnese auf den vergangenen Zeitraum seit dem letztem Studienbesuch bezogen.

Inhalt der Anamnese:

- Größe, aktuelles Gewicht, Gewicht mit 25 Jahren
- Internistische und orthopädisch-chirurgische Anamnese
- aktuelle Medikation
- Familienanamnese
- Risikofaktoren für Osteoporose
- gynäkologische Anamnese
- Aktivitäts-Index zur Quantifizierung der körperlichen Aktivität
- Sonnenexposition
- Nikotin- und Alkoholkonsum
- Einnahme von Vitamin- und Mineralstoffpräparaten
- Ernährungsverhalten

2.6 Datenerfassung, Datenauswertung und Datenschutz

Die erhobenen Daten wurden fortlaufend in eine Exceltabelle eingetragen.

Inhalt der Tabelle:

1. Nummer der Studienteilnehmerin und Geburtsdatum
2. BMI bei Studienaufnahme und –ende, Δ BMI
3. Datum der BE
4. Serumwerte des Basislabors (PRL, TSH, VitD, Ca)
5. Hormonwerte und Knochenstoffwechselfparameter (LH, FSH, E2, Progesteron, Cortisol, Oc, BAP, CTx)
6. Zykluslänge, Lutealphasenlänge der BE-Zyklen, Einteilung in ovulatorische und anovulatorische Zyklen
7. Zykluslänge, Lutealphasenlänge der durch den Monitor erfassten Zyklen, Einteilung in ovulatorische und anovulatorische Zyklen
8. Knochendichtemessungen 1 und 2, Änderung der Knochendichte (Δ BMD) über 2 Jahre

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistik Programmes SPSS Version 18.0 in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE). Für die kontinuierlichen Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Mit Hilfe von nicht-parametrischen Tests wurden die Unterschiede auf ihre Signifikanz untersucht.

Für verbundene Stichproben wurde der Wilcoxon-Test, für unverbundene Stichproben der Mann-Whitney-Test verwendet. Signifikante Korrelationen wurden mit dem Spearman-Rho-Test überprüft. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 angesetzt, die Tests erfolgten zweiseitig.

Seit August 2010 bestand eine enge Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für mathematische Statistik der TU München mit Sitz in Garching Hochbrück. Unter der Leitung von Frau Prof. Claudia Czado (Ph.D.) und Dr. Stephan Haug erfolgte durch Frau Elisabeth Hobmaier im Rahmen ihrer Diplomarbeit eine komplexe Auswertung des Datensatzes mit Hilfe eines sog. Linear Mixed Models. Diese Auswertung ermöglichte, Korrelationen zu berücksichtigen, die infolge von wiederholten Beobachtungen pro Individuum entstehen. Dadurch konnten patientenspezifische Effekte modelliert und durch verringerte Varianzen bessere Schätzgenauigkeiten erreicht werden [30].

Um die Anonymität der Studienteilnehmerinnen zu wahren, wurden diese fortlaufend nach Eintritt in die Studie nummeriert. In der Exceltabelle zur Datenerfassung erschienen keine Namen, lediglich Nummer und Geburtsdatum der Studienteilnehmerinnen.

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

3.1.1 Gesamtkollektiv

Von März 2005 bis März 2011 wurden insgesamt 72 Frauen rekrutiert, davon liegen derzeit 49 vollständige 2-Jahres-Verläufe vor. Die nachfolgende Abbildung (Abb.4) stellt den Studienverlauf der Teilnehmerinnen dar. 14 Frauen beendeten die Teilnahme vorzeitig und wurden als drop out bezeichnet. 7 Frauen schieden schon nach der Basisuntersuchung aus: TN 1 und 7 aufgrund längerer Amenorrhoe-phasen, TN 33, 35, 40 und 67 aus persönlichen Gründen und TN 28 wegen einer Erhöhung des Prolaktinspiegels von 83,9ng/ml (Norm <23ng/ml) als Nebenwirkung einer Doxepin-Medikation. Bei ihnen fand keine Knochendichtemessung statt.

TN 4 musste aufgrund einer Hormontherapie bei Menometrorrhagie nach der ersten BMD-Messung ausgeschlossen werden. Nach der ersten Zyklus-Blutentnahme beendeten TN 49, 50, 69 aus persönlichen Gründen und TN 22 aufgrund rezidivierender Amenorrhoephasen vorzeitig die Teilnahme. Nach der zweiten Zyklus-BE schied TN 55 wegen Hormoneinnahme bei klimakterischen Beschwerden aus, nach der dritten Zyklus-BE TN 23 aus persönlichen Gründen. Ebenfalls aus privaten Gründen pausierten TN 6, 17, 11 nach der zweiten bzw. dritten Zyklusblutentnahme, die letzte Zyklus-BE sowie die zweite BMD-Messung fand jedoch jeweils statt. Die erhobenen Daten von TN 57 mussten nachträglich von der Auswertung ausgeschlossen werden, da es während der Studienteilnahme durch eine Ovariectomie rechts zu einer operativen Menopause kam und die Patientin daraufhin 10 Monate eine Hormonersatztherapie durchführte.

Bei 64 Frauen fand eine erste QCT-Messung statt. Aus technischen Gründen konnte die Messung von TN 18 nicht ausgewertet werden, da das Ergebnis der zweiten BMD-Messung jedoch deutlich im Normbereich (164mg/ml, Norm >120mg/ml) lag, konnte retrospektiv auch die Knochendichte zu Beginn der Studienteilnahme als normwertig betrachtet werden. Bis März 2011 wurde bei 50 Frauen die zweite QCT-Messung durchgeführt.

5 Frauen entschieden sich nach Ablauf der 2 Jahre zu einer erneuten Studienteilnahme für weitere 24 Monate, sodass bis März 2011 von 4 Teilnehmerinnen Daten einer dritten Knochendichtemessung sowie jeweils 4-Jahresverläufe existieren.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Auswertung von derzeit 49 kompletten 2-Jahres-Verläufen.

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

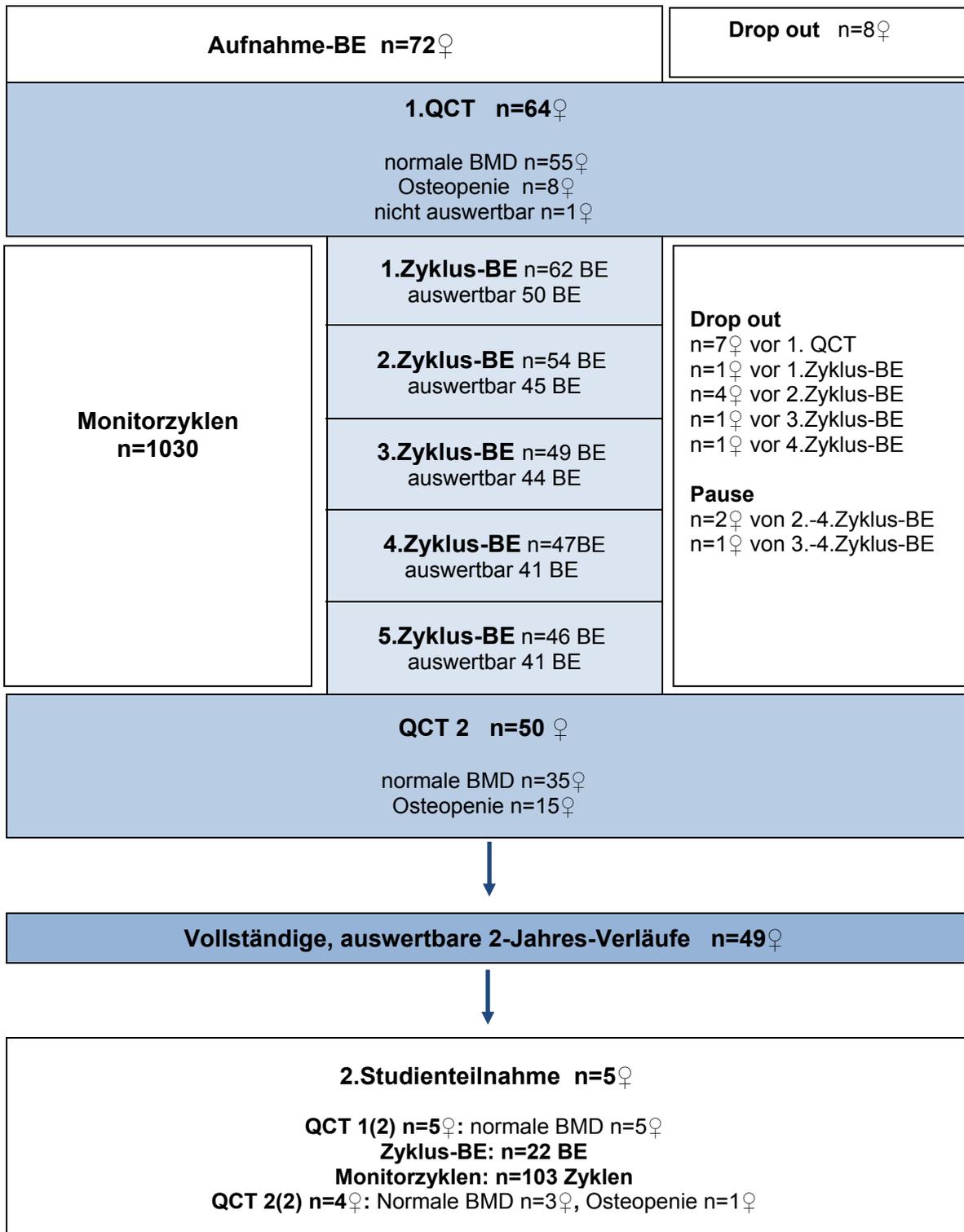


Abb.6: Studiendesign

3.1.2 2-Jahres-Verläufe

Im Folgenden bezieht sich die Datenbeschreibung und Auswertung ausschließlich auf die 49 vollständigen 2-Jahres-Verläufe. Von jeder Teilnehmerin liegen zwei Knochendichtemessungen, ein Basislabor, in der Regel 5 Studienbesuche mit Anamnese und Zyklusblutentnahmen sowie die mit Hilfe der Zyklusmonitore aufgezeichneten Zyklen vor. Die Teilnehmerinnen waren zwischen 45 und 53 Jahre alt, im Mittel 48,10 ($\pm 2,40$) Jahre (Abb. 7).

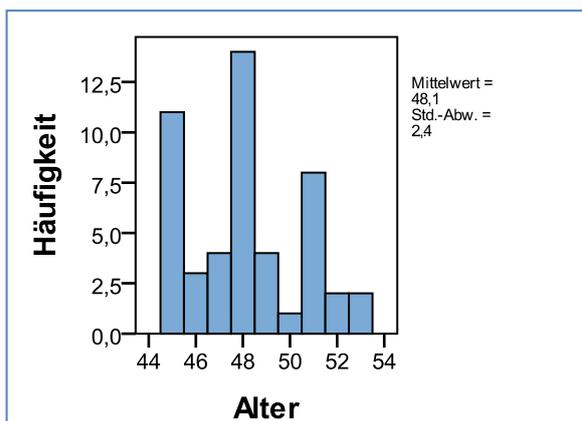


Abb.7: Altersverteilung der Teilnehmerinnen bei Eintritt in die Studie
n=49

Von jeder Teilnehmerin wurde anamnestisch das Gewicht im Alter von 25 Jahren (BMI.25), bei Aufnahme in die Studie (BMI.0) und bei Ende der Teilnahme (BMI.1) erfragt. Der Body-Mass-Index (BMI) berechnet sich aus Körpergewicht (kg) dividiert durch die Körpergröße im Quadrat (m^2). Personen mit einem BMI $< 18,5 kg/m^2$ gelten als untergewichtig, ein BMI $> 25 kg/m^2$ wird als übergewichtig klassifiziert.

Der durchschnittliche BMI.25 betrug $21,78 kg/m^2$ ($\pm 3,10$). Im Laufe der zweijährigen Studienteilnahme nahm der BMI von BMI.0= $23,99 kg/m^2$ ($\pm 3,47$) auf BMI.1= $24,38 kg/m^2$ ($\pm 3,68$) zu. Abb. 6 zeigt die Werte jeder einzelnen Teilnehmerin: Mit 25 Jahren waren 5 Frauen leicht untergewichtig (TN 14, 30, 34, 45, 51). Bei Aufnahme in die Studie hatten 40 Frauen (81,63%) einen BMI im Normalbereich, bei 9 Teilnehmerinnen (18,37%) war der BMI $> 25 kg/m^2$, keine Teilnehmerin war untergewichtig. Nach 2 Jahren waren 33 Frauen (67,38%) normalgewichtig und 16 (32,65%) übergewichtig.

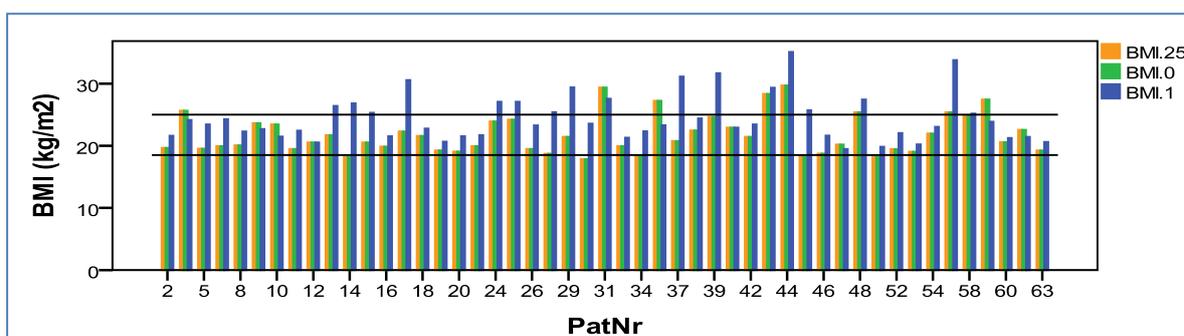


Abb.8: Barplot des BMIs jeder Teilnehmerin im 25.Lebensjahr (BMI.25), am Anfang (BMI.0) und am Ende (BMI.1) der Studienteilnahme. Werte innerhalb der beiden Linien kennzeichnen einen BMI im Normbereich ($18,5-25 kg/m^2$), n=49

3.2 Knochendichtemessungen

Von 49 Teilnehmerinnen liegen 48 erste (Messung von TN 18 war aus technischen Gründen nicht auswertbar, siehe oben) und 48 zweite QCT-Messungen (bei TN 19 wurde keine zweites QCT durchgeführt) vor. Teilnehmerinnen mit normaler Knochendichte ($>120\text{mg Ca-HA/ml}$) bilden Gruppe 1, mit Osteopenie ($80\text{-}120\text{mg Ca-HA/ml}$) Gruppe 2. Laut Studienprotokoll werden Frauen mit Osteoporose ($<80\text{mg Ca-HA/ml}$) der Gruppe 3 zugeteilt, jedoch wurde bei keiner der Studienteilnehmerinnen eine Osteoporose diagnostiziert.

Die erste Knochendichtemessung ergab einen durchschnittlichen Wert von $139,45\text{ mg Ca-HA/ml}$ ($\pm 24,59\text{ SD}$). 40 Frauen (81,63%) hatten eine normale Knochendichte, 9 Frauen (18,37%) waren osteopen. Der Mittelwert der zweiten Knochendichtemessungen nach 24 Monaten lag bei $134,04\text{ mg Ca-HA/ml}$ ($\pm 24,55$), 34 Teilnehmerinnen (68,75%) lagen nach wie vor im Normbereich, 15 Frauen (31,25%) hatten eine erniedrigte BMD im Bereich der Osteopenie.

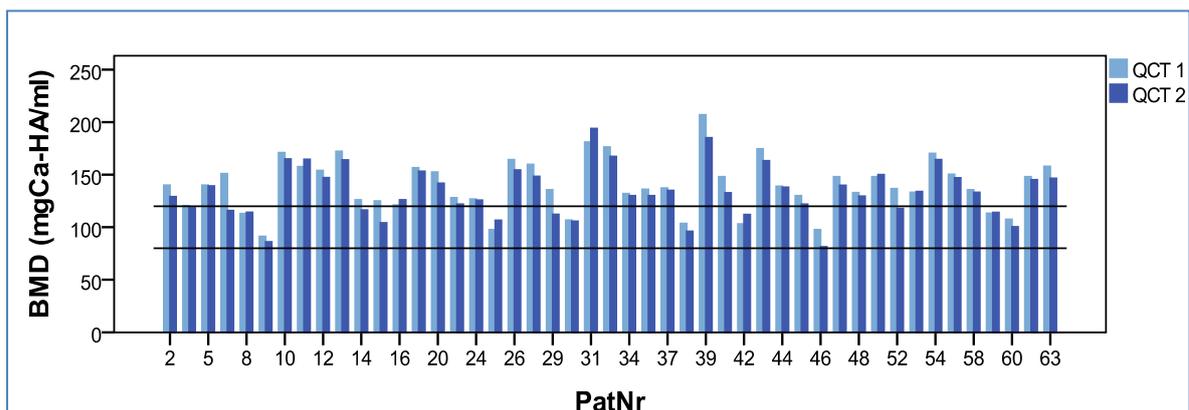


Abb.9: Barplot der Knochendichte jeder Teilnehmerin am Anfang (QCT 1) und am Ende (QCT 2) der Studienteilnahme. n=49

- BMD $>120\text{mgCa-HA/ml}$ (oberhalb oberer Linie): normale Knochendichte
- BMD $80\text{-}120\text{mgCa-HA/ml}$ (zwischen unterer und oberer Linie): Osteopenie
- BMD $<80\text{mgCa-HA/ml}$ (unterhalb unterer Linie). Osteoporose

3. Ergebnisse

3.2 Knochendichtemessungen

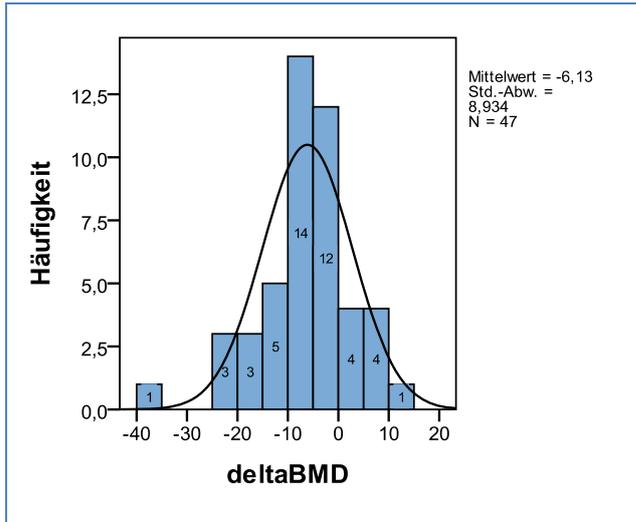


Abb.10: Änderung der Knochendichte über 2 Jahre (in mg Ca-HA/ml)

3.2.1 Knochendichte gemäß klinischer Einteilung

Entsprechend der Ergebnisse der ersten und zweiten Knochendichtemessung wurden die Studienteilnehmerinnen in folgende Gruppen eingeteilt:

- **Gruppe 1_1:** QCT 1 und QCT 2 mit normaler BMD; n=33 (68,75%)
- **Gruppe 1_2:** QCT 1 normale BMD, QCT 2 Osteopenie; n=6 (12,5%)
- **Gruppe 2_2:** QCT 1 und QCT 2 im osteopenen Bereich; n=9 (18,75%)

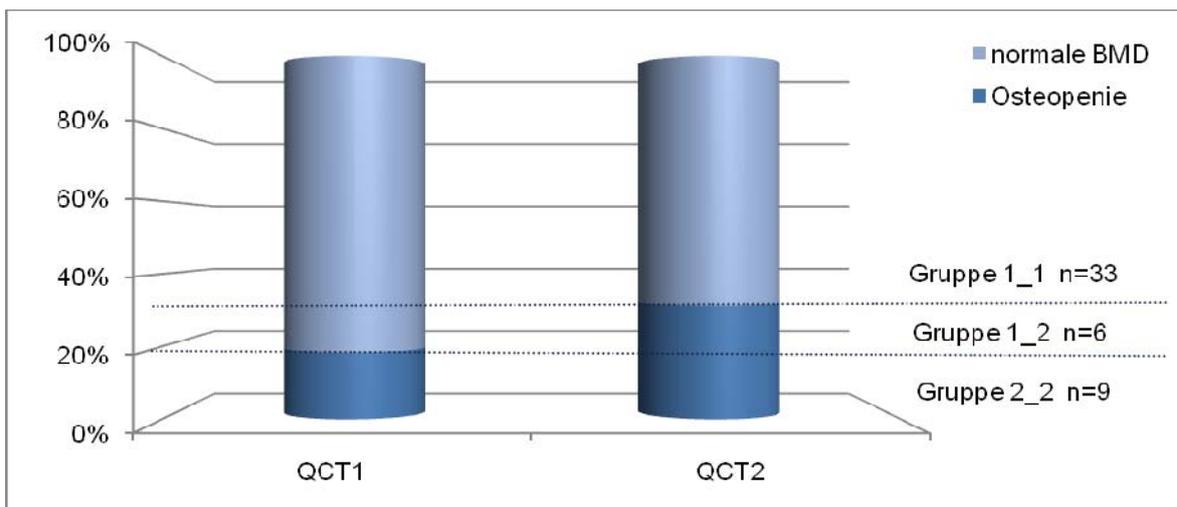


Abb.11: Verteilung von normaler Knochendichte und Osteopenie in 1. und 2. QCT

Daraus ergibt sich folgende Einteilung:

- Gruppe 1_1: normale BMD in QCT1+2
- Gruppe 1_2: QCT1 normale BMD, QCT2 Osteopenie
- Gruppe 2_2: Osteopenie in QCT1+2

3.2 Knochendichtemessungen

Der durchschnittliche Verlust an Knochendichte betrug 6,13 mgCa-HA/ml ($\pm 8,93$) über 2 Jahre (Abb.10), der prozentuale BMD-Verlust war -4,26% ($\pm 6,45$) in 2 Jahren. Teilnehmerinnen der Gruppe 1_2 verloren mit 18,28 mgCa-HA/ml ($\pm 11,50$) am meisten trabekulären Knochen, dabei gilt zu beachten, dass dieser Gruppe nur 6 Frauen angehören. Die geringste Abnahme wurde mit 1,9 mgCa-HA/ml ($\pm 8,13$) in der Gruppe 2_2 beobachtet. Die Gruppe 1_1 verlor durchschnittlich 5,05 mgCa-HA/ml ($\pm 6,71$) im Laufe von zwei Jahren (Tab. 3).

Tab.3: Mittelwert (\pm SD) der Knochendichte-Messungen und Änderung der Knochendichte (Δ BMD) des Gesamtkollektives und der einzelnen Gruppen über 2 Jahre

	Gesamtkollektiv n = 48 ♀	Gruppe 1_1 n = 33 ♀	Gruppe1_2 n = 6 ♀	Gruppe 2_2 n = 9 ♀
QCT1 (mgCa-HA/ml)	139.45 (± 24.59)	150,92 ($\pm 19,15$)	132,43 ($\pm 11,08$)	103.72 (± 7.34)
QCT2 (mgCa-HA/ml)	134.04 (± 24.55)	146,44 ($\pm 17,89$)	114,15 ($\pm 5,35$)	101.82 (± 11.96)
Δ BMD (mgCa-HA/ml)	-6,13($\pm 8,93$)	-5,05 ($\pm 6,71$)	-18,28 ($\pm 11,50$)	-1,90 ($\pm 8,13$)

3.2.2 Einteilung in Gruppen nach Ausmaß der Änderung der Knochendichte

Da die Einteilung in Gruppen nach der Publikation von Felsenberg et al. in erster Linie von klinischer Bedeutung ist und nur begrenzt die quantitative Abnahme von trabekulärem Knochen widerspiegelt, erfolgte eine weitere Einteilung nach der quantitativen Änderung der Knochendichte über 2 Jahre. In mehreren Publikationen [24, 55] wurden Patienten mit einem BMD-Verlust $>3,5\%$ pro Jahr ($=7\%$ in 2 Jahren) als sog. „fast bone losers“ beschrieben. Daraus wurde folgende Einteilung abgeleitet (zur Differenzierung dieser Einteilung von den BMD-Gruppen 1_1, 1_2 und 2_2 werden folgende Gruppen „bmd-loss“ genannt und mit römischen Zahlen bezeichnet):

- bmd-loss-Gruppe I: BMD-Zunahme / 2Jahre n=9
- bmd-loss-Gruppe II: BMD-Verlust $\leq 7\%$ / 2Jahre n=26
- bmd-loss-Gruppe III: BMD-Verlust $>7\%$ / 2Jahre n=12

Die Gruppe I hatte bei der ersten BMD-Messung mit 130mgCa-HA/ml die geringste Knochendichte, durch eine durchschnittliche Zunahme von 5,30mgCa-HA/ml betrug der Mittelwert des 2.QCT 135,06mgCa-HA/ml und lag damit nahe am Wert der Gruppe II. 5 Frauen dieser Gruppe hatten am Anfang und am Ende der Teilnahme eine normale Knochendichte, 4 Frauen lagen bei beiden Messungen im osteopenen Bereich (Gruppe 1_1 n=5; Gruppe 1_2 n=4).

3. Ergebnisse

3.2 Knochendichtemessungen

Teilnehmerinnen der Gruppe II hatten zu Beginn und auch noch nach 2 Jahren die höchste Knochendichte (1.QCT 142mgCa-HA/ml, 1.QCT 137mgCa-HA/ml). 24 Frauen hatten zu beiden Messzeitpunkten eine normale BMD, nur eine Teilnehmerin dieser Gruppe war anfänglich im Normbereich und nach 2 Jahren osteopen, eine weitere Teilnehmerin hatte bei beiden Messungen eine Osteopenie. (Gruppe 1_1 n=24, Gruppe 1_2 n=1, Gruppe 2_2 n=1).

Die Gruppe III (fast losers) war bei der 1.QCT mit einem Mittelwert von 141 mgCa-HA/ml der Gruppe II noch sehr ähnlich, lag jedoch am Ende der Studienteilnahme mit einem mittleren Verlust von -16,90mgCa-HA/ml nur noch knapp im Bereich der normalen Knochendichte. Einzeln betrachtet zeigten 5 Frauen dieser Gruppe in beiden QCTs einen Normwert, 2 Frauen hatten in beiden QCTs eine verminderte BMD. Die restlichen 5 Frauen waren anfangs normwertig und nach 2 Jahren osteopen (Gruppe 1_1 n=5, Gruppe 1_2 n=5, Gruppe 2_2 n=2). (Tab.4, Abb.12).

Tab.4: BMD der 1. und 2. Messung sowie Δ BMD der bmd_loss-Gruppen

	Anzahl		1.QCT		2.QCT		Δ BMD	
	N	%	MW	SD (\pm)	MW	SD (\pm)	MW	SD (\pm)
Gruppe I	9	19,15	129,76	27,67	135,06	29,30	5,30	4,45
Gruppe II	26	55,32	142,36	22,12	137,23	20,75	-5,12	3,24
Gruppe III	12	25,53	140,69	28,54	123,79	27,33	-16,90	7,73

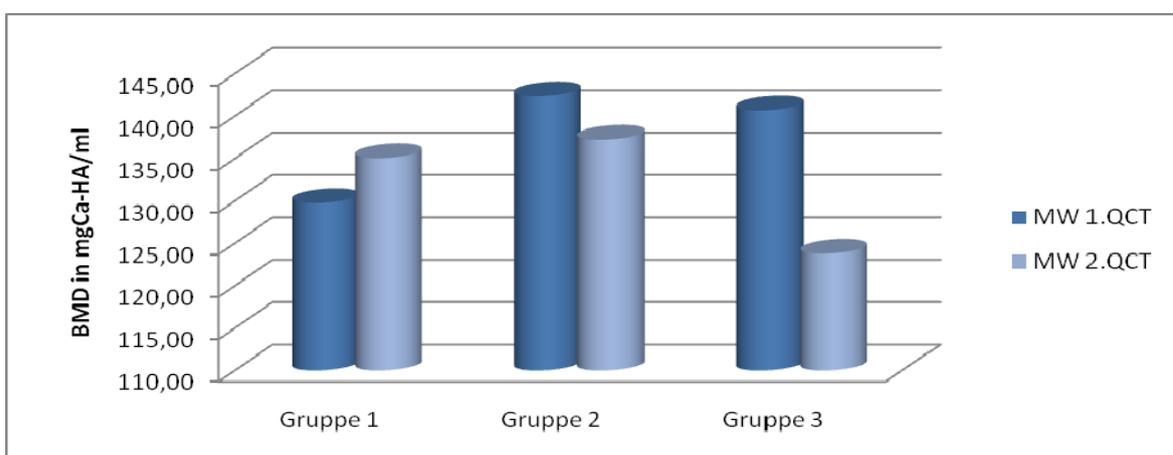


Abb.12: Zu- bzw. Abnahme der BMD/2Jahre in den bmd_loss-Gruppen I-III

3.3 Monitorzyklen

Mit Hilfe der Clearplan® Fertilitätsmonitore wurden von den 49 Studienteilnehmerinnen insgesamt 1030 auswertbare Zyklen registriert. Die mittlere Zykluslänge aller Zyklen betrug 32,3 Tage (SD $\pm 22,30$). Bei 596 aufgezeichneten Zyklen (57,86%) wurde eine Ovulation für wahrscheinlich gehalten. Die Monitore schätzen 434 Zyklen (42,14%) als anovulatorisch ein.

Innerhalb von 2 Jahren wurden pro Teilnehmerin im Mittel 21 ($\pm 7,48$ SD) Zyklen aufgezeichnet.

Entsprechend der im Methodenteil (siehe Tab.1) beschriebenen Einteilung der Monitorzyklen ergab sich folgende Verteilung:

Tab.5: Charakterisierung der Monitorzyklen

LLPL: likely luteal phase length; ZL: Zykluslänge

Zyklen insgesamt n = 1030					
ovulatorisch n = 596 (57,86%)			anovulatorisch n = 434 (42,14%)		
Normale LLPL n=471 (45,73%)	Kurze LLPL n=92 (8,93%)	Unbekannte LLPL n=33 (3,20%)	Normale ZL n=268 (26,02%)	Kurze ZL n=47 (4,56%)	Lange ZL n=119 (11,55%)

3.3.1 Ovulatorische Monitorzyklen

Zyklen, bei denen die Monitore eine erhöhte Ovulationswahrscheinlichkeit anzeigten, wurden entsprechend ihrer Lutealphasenlänge (LLPL) in „normale LLPL“ oder „kurze LLPL“ unterschieden. 471 (79%) der 596 ovulatorischen Zyklen hatten eine normal lange, 92 (21%) eine verkürzte zweite Zyklushälfte.

In n=189 Monitorzyklen fand zusätzlich eine Blutentnahme statt, daher konnte die Monitorangabe mit den Hormonwerten im Serum verglichen werden. In 33 Fällen war bei einem anovulatorischem Zyklus (nach Monitorangabe) der Progesteronwert $\geq 6\text{ng/ml}$. Hier wurde von einem Monitorversagen oder von einem Fehlbedienen ausgegangen und die Zyklen als ovulatorisch gewertet. Durch das fehlende Ovulationssymbol konnten jedoch keine Angaben zur LLPL gemacht werden. Diese 33 der 596 ovulatorischen Zyklen bilden daher die Gruppe „unbekannte LLPL“.

Die ovulatorischen Zyklen waren im Durchschnitt 26,83 ($\pm 3,63$) Tage lang, mit einem Minimum von 18 und einem Maximum von 51 Tagen (Abb. 13a).

3.3.2 Anovulatorische Monitorzyklen

Die 434 anovulatorischen Monitorzyklen wurden anhand ihrer Länge in normal, kurz oder lang eingeteilt. Dabei waren 268 Zyklen (61,75%) mit einem Zeitintervall von 20-42d normal lang, 47 (10,83%) waren mit eine Länge von <20d verkürzt und 119 (27,42%) verlängert. Die Zyklen ohne Eisprung waren häufiger länger und variierten stärker in ihrer Dauer als ovulatorische Zyklen. Der Mittelwert der Zykluslänge für anovulatorische Zyklen betrug 44,03 ($\pm 49,07$), der kürzeste Zyklus war 11 Tage, der längste Zyklus war 355 Tage lang (Abb. 13b).

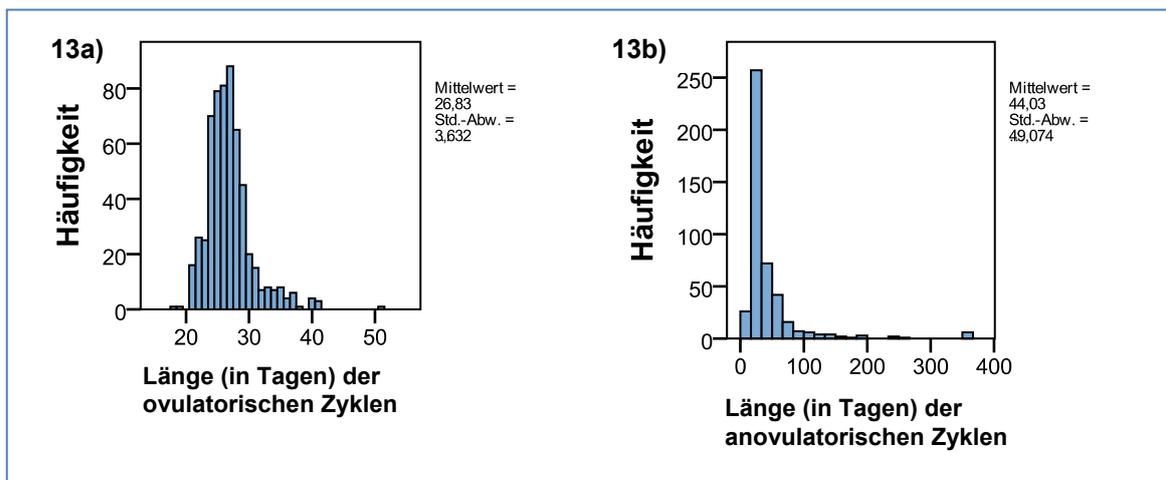


Abb.13: Längenunterschiede zwischen ovulatorischen und anovulatorischen Zyklen

13a: Histogramm der Längenverteilung der ovulatorischen Zyklen, n=596

13b: Histogramm der Längenverteilung der anovulatorischen Zyklen, n=434

3.4 Blutentnahmen

3.4.1 Basislaborwerte

Zu Studienbeginn und am Ende der Teilnahme wurden als Basislaborwerte im Serum Prolaktin (PRL), Vitamin D, Calcium und TSH basal bestimmt.

Bei Aufnahme zeigten alle 49 Teilnehmerinnen Calcium-Werte im Normbereich (Norm: 2,20-2,65mmol/l).

Das TSH basal war bei 46 Frauen normwertig (Norm: 0,40-3,80µIU/l). Bei folgenden 3 Frauen waren die Werte erniedrigt (<0,40µIU/ml): TN 19 (0,01µIU/ml) nahm bei Z.n. papillärem Schilddrüsen-Carcinom (2000) eine supprimierende SD-Hormonmedikation ein. TN 39 (0,01µIU/ml) wurde aufgrund einer Hashimoto-Thyreoiditis (2003) mit SD-Hormonen behandelt. Bei TN 51 (0,3µIU/ml) war der erniedrigte TSH-Spiegel ein Zufallsbefund, die Kontrolle nach 3 Monaten lag im Normbereich (0,49µIU/ml). Alle 3 Frauen hatten bei Studienbeginn eine normale BMD.

46 Frauen hatten bei Studienbeginn einen normalen Prolaktinspiegel (Norm: bis Februar 2006 <30ng/ml, mit einem neuen Assay seit Februar 2006 <23ng/ml). Erhöht waren die Werte bei TN 3 (57,2 ng/ml), TN 24 (28,9ng/ml) und bei TN 46 (29,7ng/ml). Die Kontrollen nach 1 bzw. 2 Monaten lagen bei TN 3 und TN 46 im Normbereich (16,2ng/ml bzw. 7,6ng/ml), bei TN 24 fand keine Kontrolle statt, da der PRL-Spiegel zum Messzeitpunkt im Februar 2006 als normal galt. TN 3 zeigte bei der ersten Knochendichtemessung eine normale BMD, nach 2 Jahren eine Osteopenie, TN 24 hatte bei beiden Untersuchungen eine normale BMD, TN 46 beide Male Werte im osteopenen Bereich. TN 28 wurde aufgrund hoher PRL-Werte (83,9ng/ml) als Nebenwirkung einer Doxepin-Medikation noch vor der ersten Knochendichtemessung von der Studie ausgeschlossen.

Vitamin D lag bei 25 von 49 Frauen (51%) im Normbereich (20-100ng/ml), 24 Teilnehmerinnen (41%) hatten erniedrigte Werte zwischen 10-20ng/ml. 2 davon substituierten Vitamin D:

- TN 9: langfristig 300mg Calcium + 200IE Vit D, QCT1 + 2 Osteopenie
- TN 30: 4 Wochen lang Vigantoletten 1000IE, QCT1 +2 Osteopenie

4 Teilnehmerinnen (8,2%) hatten Vitamin D-Spiegel <10ng/ml, 1 – 3 Monate nach Substitution mit Vigantoletten 1000IE ergaben die Kontrolluntersuchungen aller Betroffenen Werte >10ng/ml: TN 25 (QCT1 + 2 Osteopenie), TN 37, TN 51, TN 54 (QCT 1 + 2 normale BMD).

3 Frauen führten während der Studienteilnahme Vitamin- oder Mineralstoffpräparate mit relevanten Calcium- (>500mg/d) oder Vitamin D-Dosen (>400IE/d) zu, alle hatten Vitamin D-Werte >10ng/ml sowie eine normale BMD bei beiden Knochendichtemessungen.

Seit 2011 wurde der Normwert für Vitamin D von 20-100mg/dl auf 30-100mg/dl erhöht. Lediglich 6% der Teilnehmerinnen lagen nach dieser Änderung noch im Normbereich. 94% zeigten einen erniedrigten Vitamin D Spiegel.

Tab.6: Mittelwerte (\pm SD) der Basislaborwerte von PRL, Vit D, Calcium und TSH bei Studienaufnahme

	Gesamtkollektiv n=49 ♀	QCT1: normale BMD n=40 ♀	QCT1: Osteopenie n=9 ♀
Prolaktin (<23ng/ml)*	13.55 (\pm 6.01)	13.82 (\pm 6.42)	12.37 (\pm 3.66)
Vitamin D (20-100ng/ml)	20.76 (\pm 7.86)	20.10 (\pm 6.57)	23.65 (\pm 12.21)
Calcium (2,20-2,65mmol/l)	2.36 (\pm 0.08)	2.37 (\pm 0.08)	2.33 (\pm 0.09)
TSH basal (0,40-3,80 μ IU/ml)	1.27 (\pm 0.61)	1.25 (\pm 0.59)	1.32 (\pm 0.73)

*Normbereich bis Februar 2006: <30ng/ml

Für keinen der Basislabor-Parameter wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Frauen mit normaler BMD und Frauen mit Osteopenie bei Studienaufnahme festgestellt.

3.4.2 Blutentnahmen in ovulatorischen versus anovulatorischen Zyklen

Nach Aufnahme in die Studie mit Basislabor und Erhalt des Zyklusmonitors kam jede Teilnehmerin im ersten Zyklus und dann halbjährlich in der zweiten Zyklushälfte zu insgesamt 5 Studienbesuchen in die Klinik. Jeweils 5 Follow up-Untersuchungen von 49 Teilnehmerinnen würden 245 potenzielle Blutentnahmen ergeben, davon fanden 228 (93,06%) statt. 17 BE wurden entweder aus persönlichen Gründen der Teilnehmerinnen oder aufgrund von langen Amenorrhoephasen nicht durchgeführt. 189 BE (77,14%) fanden in der zweiten Zyklushälfte statt, 39 BE (15,92%) fanden nicht zum optimalen Zeitpunkt (siehe 2.4) statt, sodass diese nicht in die Auswertung mit eingehen. Von den 189 korrekten Blutentnahmen waren 111 BE (58,73%) ovulatorisch und 78 BE (41,27%) ohne Eisprung.

Bei den Zyklusblutentnahmen wurden die Hormonwerte LH, FSH, Progesteron und 17 β -Estradiol, die Knochenaufbaumarker Osteocalcin und knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP), der Knochenabbaumarker CTX/Telopeptid sowie Cortisol im Serum bestimmt.

3.4.2.1 Ovulatorische Blutentnahmezyklen

Der prozentuale Anteil ovulatorischer Zyklen nahm im Verlauf der zweijährigen Studienteilnahme von insgesamt 67,35% kontinuierlich auf 32,65% ab. Bei der ersten Zyklusblutentnahme hatten 55% der Frauen ovulatorische Zyklen mit normaler Lutealphasenlänge, nach einem Jahr lag dieser Anteil bei 32,65%, nach zwei Jahren bei 24,49%. 8% aller Zyklen waren ovulatorisch mit verkürzter Lutealphase ($5 \leq x \leq 9d$), dieser Anteil blieb bei den ersten 4 BE konstant, bei der letzten BE wurde kein Zyklus dieser Art registriert. Die Anzahl der Zyklen mit unbekannter Lutealphasenlänge (Monitor anovulatorisch, Progesteron $>6ng/ml$, siehe Tab.1) schwankte zwischen 4% und 22% der Blutentnahmezyklen (Tab. 8 und Abb.14).

Die Durchführung von generalized linear models zeigte, dass das Verhältnis von anovulatorischen zu ovulatorischen Zyklen nach einem Jahr bei BE_3 um den Faktor 1,4 höher war als bei BE_1 zu Studienbeginn (Odds Ratio: 1,365; 95%CI [0,70; 2,68]). Nach 2 Jahren bei BE_5 war dieser Faktor fast 4fach erhöht (Odds Ratio: 3,937, 95%CI [1,88; 8,26], Tab.7, Auswertung durch Dr. T. Schuster, Institut für Statistik und Epidemiologie der TU München).

Tab.7: Generalized Linear Models: Wahrscheinlichkeit eines ovulatorischen Zyklus
Odds Ratio, 95% Confidence Interval for Odds Ratio

Parameter	Odds Ratio	95% Wald Confidence Interval for Odds Ratio	
		Lower	Upper
BE_5 vs. BE_1	3,937	1,878	8,255
BE_4 vs. BE_1	1,788	0,951	3,362
BE_3 vs. BE_1	1,365	0,695	2,681
BE_2 vs. BE_1	1,098	0,535	2,252

3.4.2.2 Anovulatorische Blutentnahmezyklen

Gegenläufig zur Abnahme der Ovulationen stieg der Anteil anovulatorischer Zyklen von initial insgesamt 28,57% auf 51,02% an. Zu Beginn waren 16,33% der BE-Zyklen anovulatorisch und normal lang (20-42d), dieser Anteil nahm im Verlauf leicht ab, betrug jedoch bei der Abschlussuntersuchung wieder 22,45%. Dagegen nahm der Anteil anovulatorischer, verlängerter Zyklen stetig von initial 12,24% auf zuletzt 28,57% zu. Anovulatorische kurze Zyklen waren bei den BE-Zyklen (durchschnittlich 0,4%) im Gegensatz zu den Monitorzyklen (4,5%) sehr selten (Tab. 8 und Abb.14). Dies ist möglicherweise durch den optimalen BE-Zeitpunkt (in Zyklen ohne Anzeige eines Ovulationssymbols während der Zyklustage 19 - 22 und ≥ 4 Tage vor der nächsten Menstruation, siehe 2.4) erklärbar.

3. Ergebnisse
3.4 Blutentnahmen

Tab.8: prozentuale Verteilung ovulatorischer und anovulatorischer Zyklen

LPL: Lutealphasenlänge; ZL: Zykluslänge; BE: Blutentnahme

		BE_1	BE_2	BE_3	BE_4	BE_5
Ovulatorische Zyklen (%) n=111	normale LPL	55,10	34,69	32,65	30,61	24,49
	kurze LPL	8,16	8,16	8,16	8,16	0,00
	unbekannte LPL	4,08	22,45	18,37	14,29	8,16
	insgesamt	67,35	65,31	59,18	53,06	32,65
Anovulatorische Zyklen (%) n=78	normale ZL	16,33	10,20	14,29	10,20	22,45
	lange ZL	12,24	16,33	18,37	28,57	28,57
	kurze ZL	0,00	2,04	0,00	0,00	0,00
	insgesamt	28,57	28,57	32,65	38,78	51,02
BE fehlend oder nicht auswertbar (%)		4,08	6,12	8,16	8,16	16,33

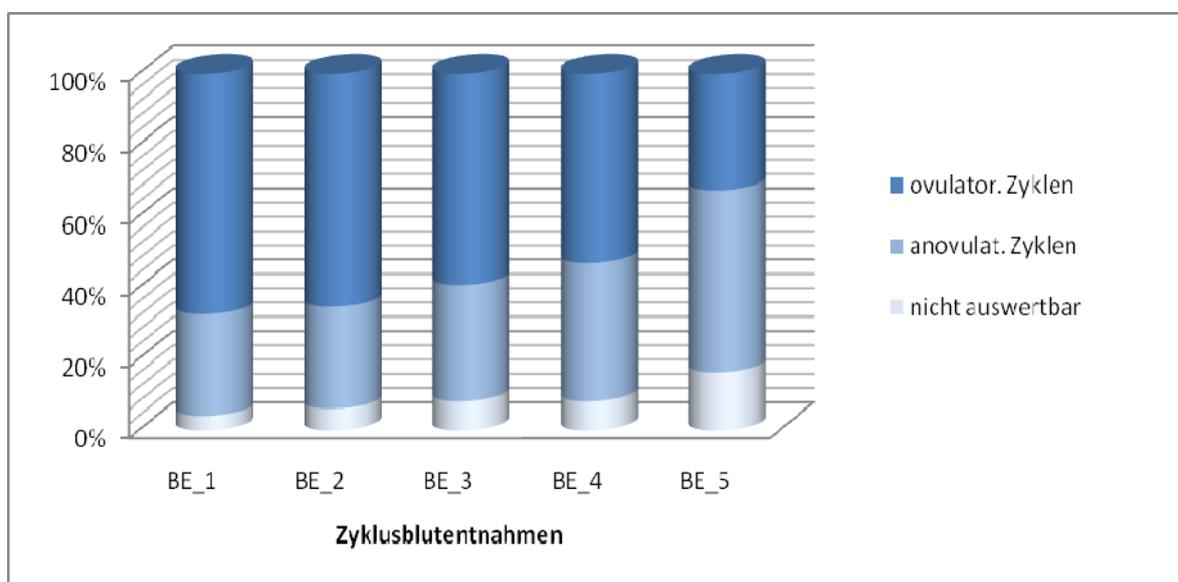


Abb.14: Abnahme ovulatorischer und Zunahme anovulatorischer Zyklen im Verlauf von 2 Jahren

3.4.3 Hormonwerte

3.4.3.1 Luteinisierendes Hormon

Aus den einzelnen Serumwerten wurde für jede Zyklusblutentnahme der Mittelwert sowie Minimum und Maximum errechnet. Die Referenzwerte für LH sind 1-15IU/l postovulatorisch und 20-60IU/l postmenopausal. Insgesamt waren die LH-Werte im Verlauf der 5 follow-up BE von 7,84 IU/l (BE_1) auf 18,38 IU/l (BE_2) ansteigend. Der niedrigste beobachtete Wert war 1,0IU/l in einem ovulatorischen Zyklus bei einer Studienteilnehmerin in der frühen menopausalen Transition (TN 12, mt-Stadium 2). Der höchste gemessene LH-Wert war 66,4IU/l mit gleichzeitig hohem FSH (111,4IU/l) und niedrigem 17 β -Estradiol (14,3pg/ml) bei einer TN kurz nach der Menopause (TN 9, mt-Stadium 4).

Weiterhin wurden die einzelnen Serumwerte der Zyklusblutentnahmen getrennt für ovulatorische und anovulatorische Zyklen analysiert. Die LH-Werte anovulatorischer Zyklen waren bei allen 5 Blutentnahmen signifikant höher als die Werte ovulatorischer Zyklen, sie zeigten auch eine erheblich höhere Schwankungsbreite (Min: 3,0IU/l, Max: 66,4IU/l) als die Werte nach einer Ovulation, welche sich in einem engeren Rahmen zwischen 1,0IU/l und 21,40IU/l bewegten (siehe Tab.9).

3.4.3.2 Follikel-stimulierendes Hormon

Eine ähnliche Verteilung gilt für FSH: auch hier waren insgesamt die Werte von BE_1 (9,77IU/l) zu BE_5 (28,52IU/l) steigend. Die Richtwerte für FSH liegen postovulatorisch bei 1,5-8,5 IU/l sowie postmenopausal bei 30-100IU/l. Das Minimum von 1,90IU/l wurde bei einer früh-perimenopausalen Teilnehmerin (mt-Stadium 2) in einem ovulatorischen Zyklus mit gleichzeitig niedrigem LH (1,3IU/l), hohem Progesteron (35,8ng/ml) und hohem Estradiol (235,6pg/ml) beobachtet. Der höchste gemessene Wert war 121,50IU/l, diese Frau befand sich im ersten Jahr nach der Menopause, mt-Stadium 4, entsprechend betrug LH 60,3IU/l und E2 35,2pg/l. Ähnlich den LH-Werten zeigten die ovulatorischen Zyklen bei allen Blutentnahmen signifikant niedrigere FSH-Werte ($p < 0,001$) und geringere Schwankungsbreiten (Mittelwert: 5,6IU/l; Min: 1,9IU/l; Max: 29,2IU/l) als Zyklen ohne Eisprung (Mittelwert: 39,64IU/l; Min: 3,0IU/l; Max: 121,5IU/l).

3.4.3.3 17 β -Estradiol

Die 17 β -Estradiol-Werte zeigten sehr große Schwankungsbreiten und unterschieden sich zwischen ovulatorischen und anovulatorischen Zyklen weniger stark als LH und FSH. Die Referenzwerte für 17 β -Estradiol sind in der Lutealphase 100-210 pg/ml und postmenopausal 10-30 pg/ml. Im Verlauf der 2 Beobachtungsjahre waren die Mittelwerte annähernd konstant: BE_1 177,02pg/ml, BE_5 160,57pg/ml. Der höchste Wert von

949,10pg/ml wurde in einem 23-tägigen anovulatorischen Zyklus gemessen (LH12,2IU/l, FSH 3,0IU/l, Prog 0,5ng/ml). Diese TN befand sich in der frühen menopausalen Transition (mt-Stadium 2), die E2-Werte ihrer anderen Blutentnahmen waren deutlich niedriger (43,5; 35,7; 57,2; 343,9pg/ml). Der kleinste gemessene E2-Wert war 5,0pg/ml in zwei Blutentnahmen einer TN in der späten menopausalen Transition (mt-Stadium 3) während sehr langer anovulatorischer Zyklen (108 und 82Tage). Verglichen mit den Werten anovulatorischer Zyklen waren die Werte von Zyklen mit Eisprung höher (183,0pg/ml vs. 124,31pg/ml), dabei befanden sich 62% innerhalb des Referenzbereiches (100-210pg/ml), 28% der Werte lagen darüber. Die Werte der anovulatorischen Zyklen waren sehr variabel: 65% der Werte waren <100pg/ml, 18% lagen im Referenzbereich der zweiten Zyklushälfte (100-210 pg/ml), in 17% fanden sich hohe bis sehr hohe E2-Werte.

3.4.3.4 Progesteron

Die Referenzwerte für Progesteron sind 3,0-30ng/ml in der Lutealphase und 0,1-0,3ng/ml postmenopausal. In dieser Studie wurden Zyklen mit einem Progesteron-Wert <6ng/ml als anovulatorisch gewertet. Daher unterschieden sich die Mittelwerte ovulatorischen und anovulatorischer Zyklen deutlich (14,96ng/ml vs. 1,07ng/ml). Während die Werte anovulatorischer Zyklen eine geringe Varianz aufwiesen (Standardabweichung $\pm 1,51$), fiel bei den Zyklen mit Eisprung eine deutliche Schwankungsbreite der Werte zwischen 6ng/ml und maximal 42,30ng/ml auf (Standardabweichung $\pm 7,13$). 60% der Werte waren ≥ 12 ng/ml.

3. Ergebnisse

3.4 Blutentnahmen

Tab.9: Überblick über die Serumhormonwerte

LH, FSH, 17 β -Estradiol und Progesteron:Anzahl (n), Mittelwert mit Standardabweichung (SD), Maximum und Minimum aller Werte sowie Median mit 25. und 75. Perzentile der ovulatorischen bzw. anovulatorischen Zyklen der 5 Zyklus-Blutentnahmen

LH in IU/l	LH_1	LH_2	LH_3	LH_4	LH_5
Alle Zyklusblutentnahmen					
n	36	36	38	39	40
Mittelwert	7.84	13.34	10.41	15.85	18.38
SD	± 4.64	± 12.32	± 2.82	± 11.94	± 10.47
Max	41,40	50,80	47,20	66,40	60,30
Min	1,50	1,00	1,20	1,20	1,20
Ovulatorische Zyklen					
n	25	23	25	22	16
Median	4,55	3,85	4,85	5,10	3,80
25/75 Perzentilen	3,03 6,30	3,03 7,53	3,40 7,40	2,75 7,10	2,03 6,58
Anovulatorische Zyklen					
n	11	13	13	17	24
Median	7,40	38,60	17,60	30,10	27,45
25/75 Perzentilen	5,80 24,20	6,35 40,65	6,20 35,50	21,90 48,80	11,93 37,4

FSH in IU/l	FSH_1	FSH_2	FSH_3	FSH_4	FSH_5
Alle Zyklusblutentnahmen					
n	36	36	38	39	40
Mittelwert	9.77	19.02	15.98	23.97	28.52
SD	± 9.47	± 19.41	± 1.91	± 27.77	± 27.17
Max	59,80	97,70	82,90	111,40	121,50
Min	2,40	1,90	2,10	2,10	2,00
Ovulatorische Zyklen					
n	25	23	25	22	16
Median	3,85	4,10	4,70	4,50	3,75
25/75 Perzentilen	3,10 5,23	3,23 6,55	2,98 6,55	3,60 7,15	2,43 7,88
Anovulatorische Zyklen					
n	11	13	13	17	24
Median	9,70	43,90	29,20	59,90	38,05
25/75 Perzentilen	7,10 42,60	8,25 65,65	6,95 72,20	25,90 80,60	23,93 61,33

3. Ergebnisse
3.4 Blutentnahmen

17βEstradiol in pg/ml	E2_1	E2_2	E2_3	E2_4	E2_5
Alle Zyklusblutentnahmen					
n	36	36	38	39	40
Mittelwert	177.02	134.84	191.38	131.93	160.57
SD	± 141.07	± 78.73	± 195.3	± 110.02	± 139.06
Max	527,00	323,00	949,10	456,20	703,00
Min	13,80	13,60	7,40	5,00	5,00
Ovulatorische Zyklen					
n	25	23	25	22	16
Median	186,05	161,35	177,40	149,20	194,55
25/75 Perzentilen	146,9 257,48	90,9 217,2	115,0 232,4	121,6 180,8	108,7 292,8
Anovulatorische Zyklen					
n	11	13	13	17	24
Median	104,20	35,80	44,30	26,30	61,80
25/75 Perzentilen	24,70 118,90	17,0 131,0	19,60 258,9	10,10 61,60	21,45 156,9

Progesteron in ng/ml	PROG_1	PROG_2	PROG_3	PROG_4	PROG_5
Alle Zyklusblutentnahmen					
n	36	36	38	39	40
Mittelwert	11.16	9.51	10.89	7.77	7.75
SD	± 11.15	± 9.14	± 11.25	± 6.84	± 17.24
Max	34,10	35,80	31,80	25,20	42,30
Min	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Ovulatorische Zyklen					
n	25	23	25	22	16
Median	14,35	13,25	13,50	11,40	15,15
25/75 Perzentilen	10,35 19,00	8,6 15,83	9,70 18,05	8,80 14,55	10,63 19,98
Anovulatorische Zyklen					
n	11	13	13	17	24
Median	0,70	0,40	0,40	0,20	0,50
25/75 Perzentilen	0,30 4,90	0,2 2,00	0,30 1,05	0,20 0,60	0,30 0,83

3. Ergebnisse

3.4 Blutentnahmen

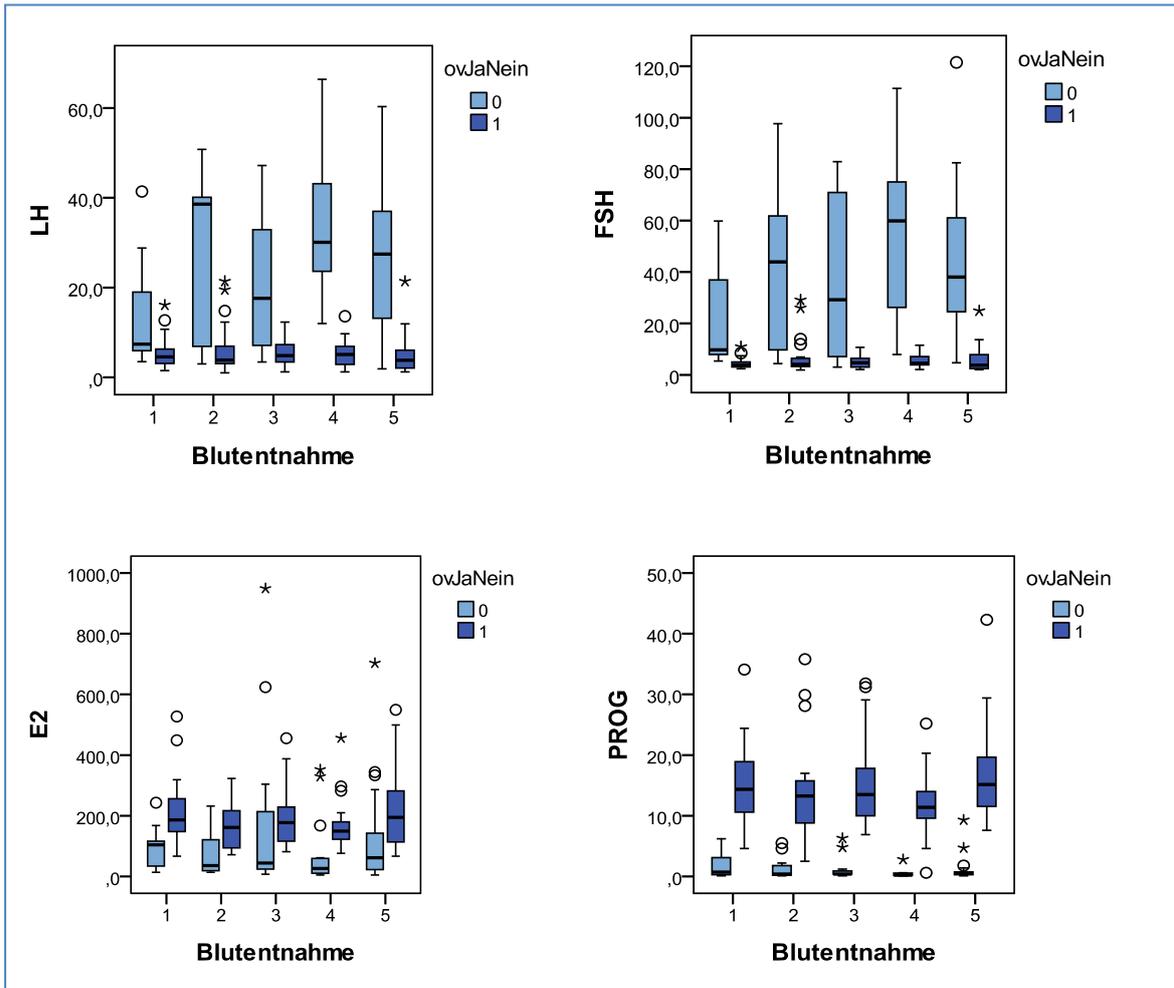


Abb.15: Unterschiede der Serumhormone in ovulatorischen und anovulatorischen Zyklen zu den BE-Zeitpunkten 1-5

LH (IU/l), FSH (IU/l), 17 β -Estradiol (pg/ml) und Progesteron (ng/ml)

0 = anovulatorische Zyklen; 1= ovulatorische Zyklen

Ovulatorische Zyklen: BE1: n=25, BE2: n=23, BE3: n=25, BE4: n=22, BE5: n=16

Anovulatorische Zyklen: BE1: n=11, BE2: n=13, BE3: n=13, BE4: n=17, BE5: n=24

3.4.4 Knochenstoffwechselmarker und Cortisol

Aus den einzelnen Serumwerten von jeweils einer Zyklus-BE wurden Mittelwerte gebildet und getrennt für ovulatorische und anovulatorische Zyklen analysiert. Weder die Werte der Knochenstoffwechselmarker noch von Cortisol unterschieden sich signifikant zwischen ovulatorischen und anovulatorischen Zyklen (Tab. 10, Abb.16).

Die Referenzwerte für Osteocalcin sind 11-43ng/ml prämenopausal und 15-46ng/ml postmenopausal. Keiner der erhobenen Werte lag über diesem Bereich, 12 Werte (6,3%) von insgesamt 8 Frauen waren <11ng/ml.

Für die knochenspezifische alkalische Phosphatase gilt 4-21 μ g/l als Richtwert, sämtliche gemessene Werte befanden sich in diesem Bereich.

3. Ergebnisse

3.4 Blutentnahmen

Telozeptid (CTx) gilt prämenopausal $\leq 0,57$ ng/ml und postmenopausal $\leq 1,00$ ng/ml als normal. Der Mittelwert aller auswertbaren Blutentnahmen lag bei 0,26ng/m ($\pm 0,12$), lediglich 4 Messwerte waren $> 0,57$ (TN 6, 26, 42, 54).

Der Referenzwert für Cortisol basal beträgt 10-25 μ g/dl, der Mittelwert aller Messwerte war 16,24 μ g/dl. Keine der Teilnehmerinnen hatte permanent erhöhte bzw. erniedrigte Werte. Einzelne Werte außerhalb des Referenzbereichs waren jeweils bei der nächsten follow-up-Untersuchung 6 Monate später normal (z.B. TN 46, 51, 63)

Tab.10: Überblick über die Werte der Knochenstoffwechselmarker und Cortisol

Osteocalcin (OC in ng/ml), knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP in μ g/l), CTX/ Telozeptid (in μ g/l) und Cortisol (in μ g/dl): Median mit 25. und 75. Perzentile der 5 Zyklusblutentnahmen

	OC_1	OC_2	OC_3	OC_4	OC_5
Median ovulat	16,55	16,60	16,70	16,40	16,600
25/75 Perzentile	13,33 18,50	15,03 20,10	13,38 19,63	13,65 20,90	12,83 18,53
Median anov	12,90	15,30	15,20	17,40	17,20
25/75 Perzentile	11,50 16,50	12,95 18,35	12,95 17,45	14,00 21,70	12,53 21,18

	BAP_1	BAP_2	BAP_3	BAP_4	BAP_5
Median ovulat	8,00	8,50	9,00	9,00	8,00
25/75 Perzentile	7,00 10,00	7,00 11,00	7,00 10,00	8,00 10,00	7,00 9,75
Median anov	8,00	8,00	7,00	9,00	10,00
25/75 Perzentile	6,00 11,00	6,50 11,50	6,00 12,00	7,00 14,00	9,00 12,75

	CTX_1	CTX_2	CTX_3	CTX_4	CTX_5
Median ovulat	0,20	0,23	0,22	0,21	0,25
25/75 Perzentile	0,15 0,31	0,16 0,32	0,19 0,31	0,18 0,31	0,17 0,34
Median anov	0,17	0,21	0,26	0,27	0,29
25/75 Perzentile	0,11 0,27	0,16 0,26	0,20 0,37	0,21 0,37	0,18 0,41

	Cort_1	Cort_2	Cort_3	Cort_4	Cort_5
Median ovulat	17,40	14,80	17,30	14,20	16,45
25/75 Perzentile	14,65 20,65	11,30 19,33	13,45 20,78	10,05 21,65	12,50 18,00
Median anov	12,30	16,20	14,70	16,20	16,30
25/75 Perzentile	9,80 18,80	13,40 18,95	9,95 18,80	13,20 22,80	12,35 22,03

Ovulatorische Zyklen: BE1: n=25, BE2: n=23, BE3: n=25, BE4: n=22, BE5: n=16
 Anovulatorische Zyklen: BE1: n=11, BE2: n=13, BE3: n=13, BE4: n=17, BE5: n=24

3. Ergebnisse
3.4 Blutentnahmen

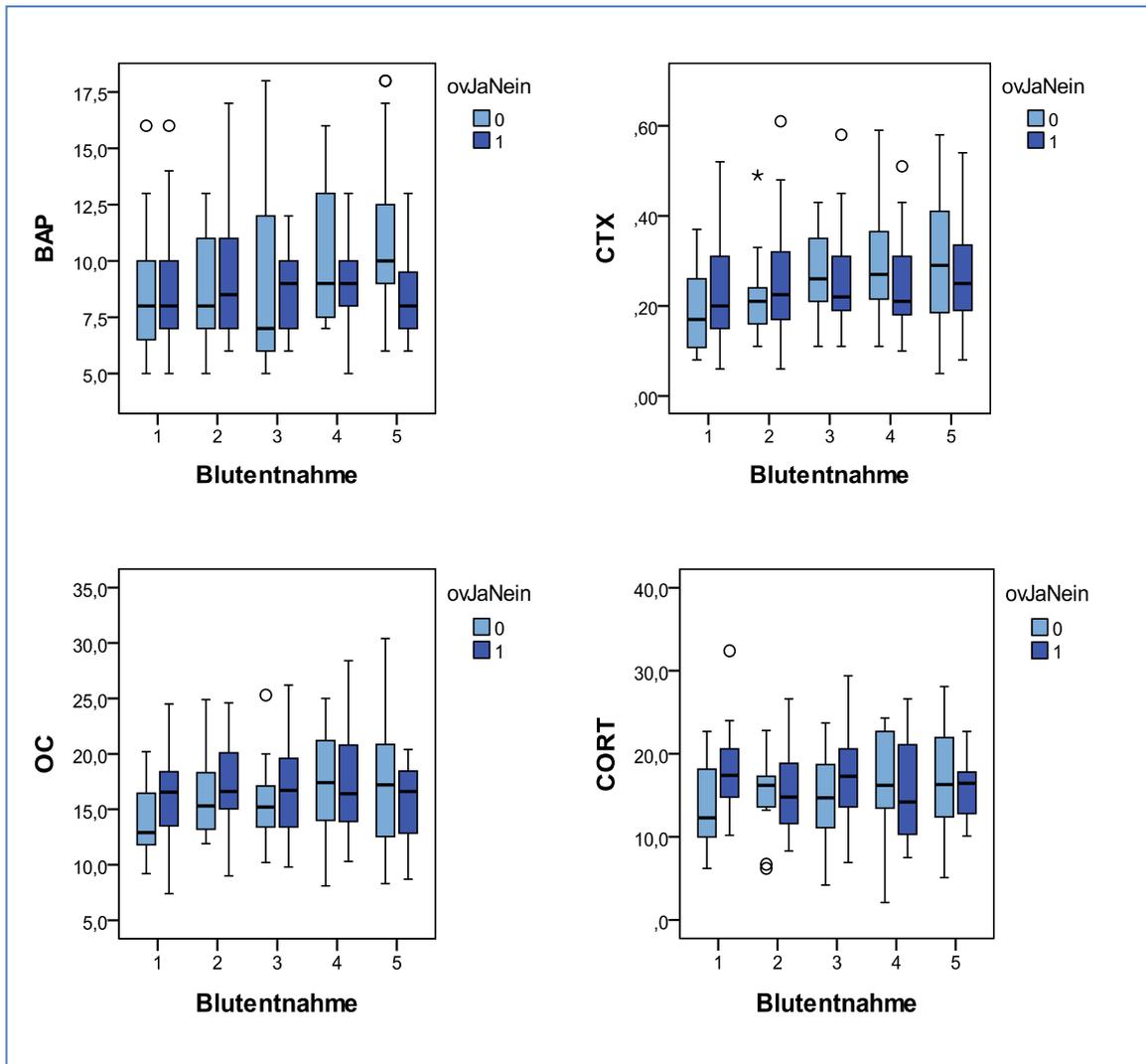


Abb.16: Unterschiede der Knochenstoffwechsellmarker und Cortisol in ovulatorischen und anovulatorischen Zyklen bei BE 1-5

BAP (µg/l), CTX (ng/ml), Osteocalcin (ng/ml) und Cortisol (µg/dl)
0= anovulatorische Zyklen
1= ovulatorische Zyklen

Ovulatorische Zyklen: BE1: n=25, BE2: n=23, BE3: n=25, BE4: n=22, BE5: n=16
Anovulatorische Zyklen: BE1: n=11, BE2: n=13, BE3: n=13, BE4: n=17, BE5: n=24

3.5 Phasen der Perimenopause

Anhand von Zykluslängen und subjektiven Beschwerden entsprechend der Definition der Perimenopause nach Prior et al. [71] (siehe Einleitung 1.2) wurden die Studienteilnehmerinnen in Stadien der menopausalen Transition eingeteilt.

Stadium 1 entspricht der frühen Perimenopause, die Zykluslängen aufeinanderfolgender Zyklen variierten maximal 5 Tage. Stadium 2 bezeichnet die frühe menopausale Transition, die Zykluslängen variierten ≥ 6 Tage. Stadium 3 entspricht der späten menopausalen Transition mit einer Zyklusdauer von ≥ 60 Tagen. Stadium 4 und 5 sind beide nach der letzten Menstruation (final menstrual period, FMP); Stadium 4 innerhalb des ersten Jahres und Stadium 5 nach Ablauf des ersten Jahres nach FMP.

Während der 24monatigen Studienteilnahme befanden sich 10 Teilnehmerinnen ausschließlich in einem dieser Stadien: eine Teilnehmerin im Stadium 1 und 9 Teilnehmerinnen im Stadium 2. Aufgrund des Einschlusskriteriums von regelmäßigen Zyklen < 42 Tage befand sich keine der Teilnehmerinnen von Anfang an in den Stadien 3, 4 oder 5. 39 Frauen durchliefen während ihrer Studienteilnahme 2 oder mehr Stadien, dabei waren die einzelnen Verläufe sehr variabel: 33 Frauen zeigten 2 und 6 Frauen 3 verschiedene Stadien innerhalb von 24 Monaten. Übergänge von höheren in niedrigere Stadien wurden beobachtet (z.B. TN 5: 232 = zuerst Stadium 2, dann Stadium 3, dann wieder Stadium 2; TN 26:1232 = nach Durchlaufen der Stadien 1, 2 und 3 am Ende wieder Stadium 2, etc.). Die 49 Studienteilnehmerinnen zeigten insgesamt 17 verschiedene Verläufe der menopausalen Transition (Tab.11).

Anhand der Monitorzyklen wurde das jeweilige mt-Stadium zum Zeitpunkt der Zyklusblutentnahme ermittelt, daraus ergab sich folgende Verteilung:

- mt-Stadium 1: 44 Blutentnahmen
- mt-Stadium 2: 127 BEs
- mt-Stadium 3: 51 BEs
- mt-Stadium 4: 6 BEs
- mt-Stadium 5: 0 BEs

Somit lagen 222 von 228 Blutentnahmen (97,4%) im Zeitraum vor der letzten Menstruation.

Tab.11: Stadien der menopausalen Transition (mt)

mt Stadien	Anzahl TN
1	1
2	9
12	10
23	11
13 (123)*	2
21 (12)*	1
34	1
121 (12)*	1
123	1
212 (12)*	2
232 (23)*	2
234	3
345	1
323 (23)*	1
1212 (12)*	1
1232 (123)*	1
12121 (12)*	1

*) zusammengefasste mt-Stadien

- 1: early perimenopause
- 2: early menopause transition
- 3: late menopause transition
- 4: ≤1 year after FMP
- 5: >1 year after FMP

Die Zahlenfolge beschreibt die menopausalen Stadien, die während der Studienteilnahme durchlaufen wurden:

Zum Beispiel '12' bedeutet zunächst Stadium 1, dann Stadium 2; '123' von Stadium 1 über Stadium 2 zu Stadium 3; '212' zu Beginn Stadium 2, zwischenzeitlich Stadium 1, dann wieder Stadium 2, etc.

3.6 Knochendichte und Ovulation

Aus allen auswertbaren Zyklen, die mit Hilfe der Monitore registriert wurden, wurde der prozentuale Anteil an Ovulationen berechnet. Es zeigte sich eine geringe positive Korrelation zwischen dem Anteil an ovulatorischen Zyklen und der BMD-Differenz ($r=0,67$, $p<0,05$, Abb.17). Dabei wurden die ovulatorischen Zyklen nicht nach der Zyklusdauer unterschieden, sondern gemeinsam betrachtet. Beispielsweise verloren Teilnehmerinnen deren Zyklen zu 80% mit Eisprung waren, im Beobachtungszeitraum nicht an Knochendichte. Dagegen zeigten Frauen mit lediglich 20% ovulatorischen Zyklen einen Knochendichteverlust von beinahe 10% in zwei Jahren (Abb.17).

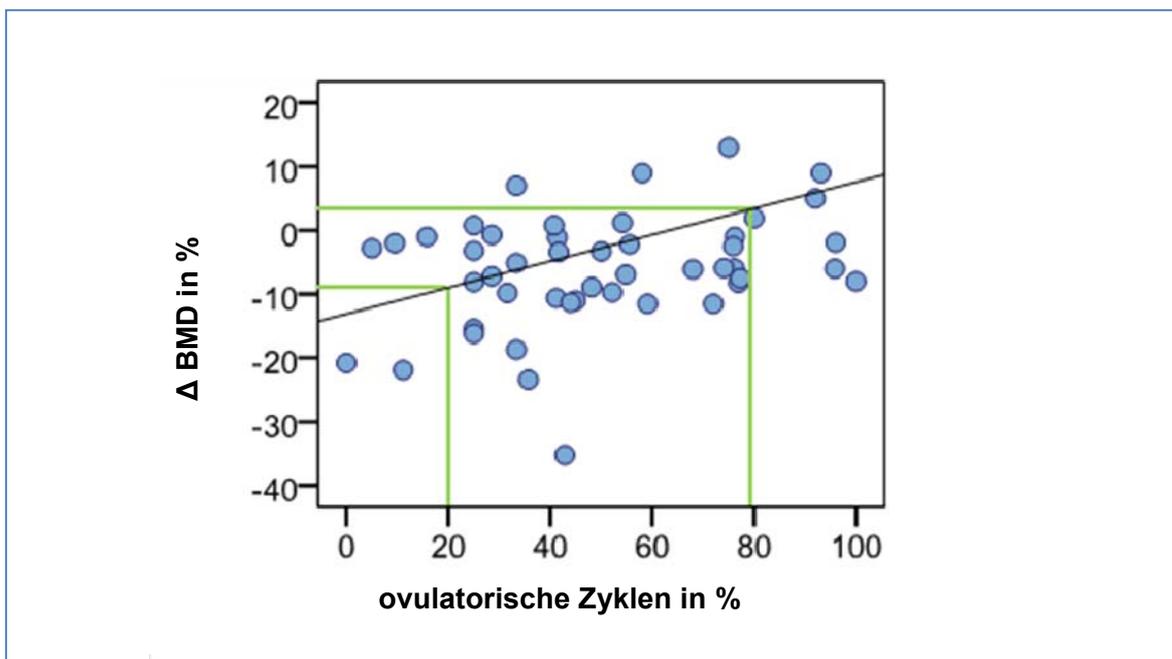


Abb.17: Korrelation des Anteils an ovulatorischen Zyklen mit der Differenz der Knochendichte in 1. und 2. QCT (Δ BMD)
 $n=47$, $p < 0,05$, $R^2: 0,491$, $r: 0,673$

3.6 Knochendichte und Ovulation

Studienteilnehmerinnen mit durchgehend normaler Knochendichte (BMD-Gruppe 1_1) hatten mit einem mittleren Anteil von 52,44% etwas mehr ovulatorische Zyklen als Frauen deren Knochendichte vom Normbereich in die Osteopenie absank (Gruppen 1_2: Mittelwert 43,35%, SD \pm 31,27) und durchgehend osteopene Frauen (Gruppe 2_2: Mittelwert 50,18%, SD \pm 22,93; Abb. 18).

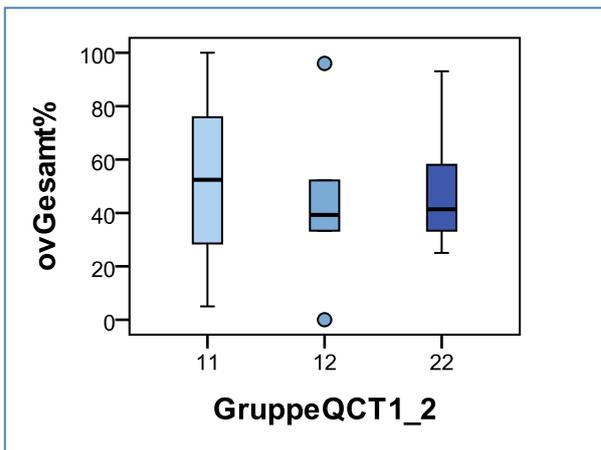


Abb.18: Prozentualer Anteil an Ovulationen in den BMD-Gruppen

Gruppe 1_1: MW 52,44, SD \pm 26,90
 Gruppe 1_2: MW 43,35, SD \pm 31,27
 Gruppe 2_2: MW 50,18, SD \pm 22,93

Weiterhin wurde ein Zusammenhang zwischen den bmd-loss-Gruppen und dem Anteil an Ovulationen untersucht: Frauen der Gruppe I mit einer BMD-Zunahme während der Studienteilnahme hatten den größten prozentualen Anteil an Ovulationen (61,27%), Frauen der Gruppe II hatten 50,70% ovulatorische Zyklen und Teilnehmerinnen der fast-losers-Gruppe (Gruppe III) hatten mit durchschnittlich 39,88% die geringste Ovulationsrate (Abb. 19).

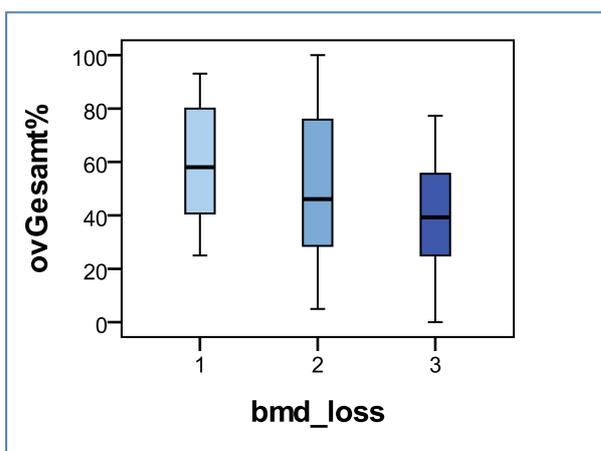


Abb.19: Prozentualer Anteil an Ovulationen in den bmd-loss-Gruppen

Gruppe I: MW 61,27, SD \pm 25,19
 Gruppe II: MW 50,70, SD \pm 27,06
 Gruppe III: MW 39,88, SD \pm 23,17

3.7 Knochendichte und Hormone

3.7.1 Serumwerte in Bezug auf den Knochendichteverlust

Die Hormonwerte LH, FSH, Progesteron und 17 β -Estradiol aller Zyklen (ovulatorische und anovulatorische Zyklen) wurden mit Hilfe der Integralrechnung AUC (area under the curve) für jede Studienteilnehmerin aggregiert und mit der Abnahme der Knochendichte (Δ BMD) korreliert. Es zeigte sich ein leichter negativer Zusammenhang zwischen FSH und Δ BMD (Korrelationskoeffizient $r = -0,336$, $p = 0,042$). Ebenso war die Korrelation von 17 β -Estradiol mit Δ BMD auf dem 0,05 Niveau (Abb.20: roter Stern) signifikant ($r = 0,361$, $p = 0,014$). Kein statistischer Zusammenhang bestand zwischen LH und dem BMD-Verlust ($r = -0,292$, $p = 0,080$) und zwischen Progesteron und Δ BMD ($r = 0,252$, $p = 0,132$; Abb.20).

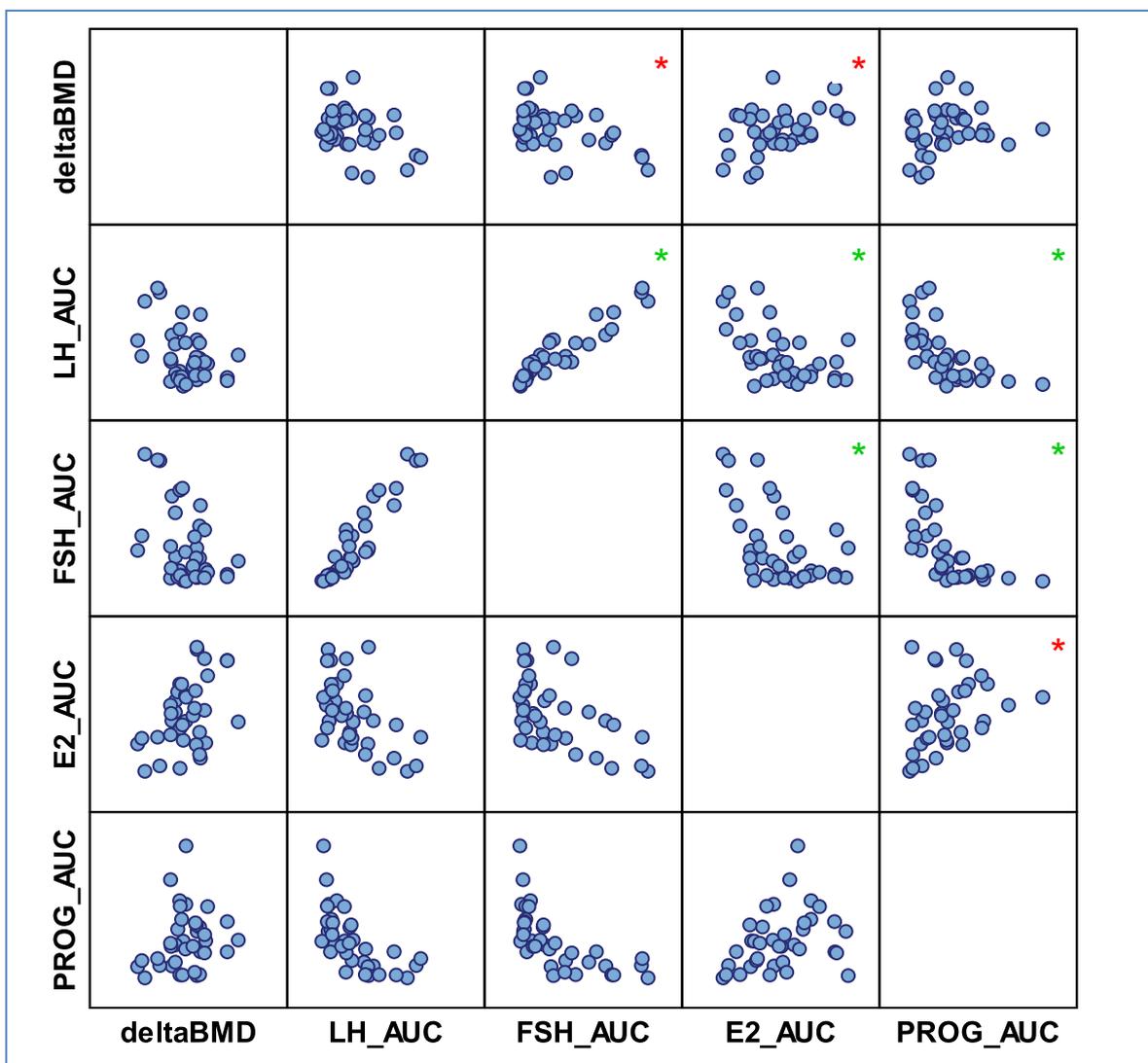


Abb.20: Scatterplots zur Korrelation zwischen den Hormonen FSH, LH, Progesteron und E2 mit Δ BMD

* auf dem 0,01 Niveau signifikant

* auf dem 0,05 Niveau signifikant

3. Ergebnisse

3.7 Knochendichte und Hormone

Die Hormone korrelierten deutlich untereinander: es bestand ein starker Zusammenhang zwischen LH und FSH ($r= 0,93$, $p<0,001$). Eine negative Korrelation zeigte LH sowohl mit E2 ($r= -0,52$, $p=0,001$), als auch mit Progesteron ($r= -0,78$, $p<0,001$).

FSH korrelierte neben LH auch mit E2 ($r= -0,49$, $p=0,001$) und mit Progesteron ($r= -0,82$, $p <0,001$). Alle genannten Korrelationen waren auf dem 0,01Niveau signifikant (Abb.20, grüner Stern). Auf dem 0,05Niveau signifikant war der Zusammenhang zwischen E2 und Progesteron ($r= 0,36$, $p<0,23$; Abb.20).

In gleicher Weise wurden die Knochenstoffwechselmarker in Bezug auf die Änderung der Knochendichte untersucht: Zwischen Osteocalcin und dem Knochendichteverlust zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation ($r= -0,174$, $p=0,302$), auch zwischen BAP und Δ BMD bestand kein erkennbarer Zusammenhang ($r= 0,187$, $p=0,269$). Ebenso korrelierten der Knochenabbaumarker CTX und Δ BMD nicht signifikant ($r= -0,176$, $p: 0,297$; Abb.21). Dagegen bestand ein deutlicher Zusammenhang zwischen den Knochenstoffwechselmarkern untereinander: Osteocalcin korrelierte positiv mit CTX ($r= 0,74$, $p <0,001$) und negativ mit BAP ($r= 0,56$, $p <0,001$). Zwischen BAP und CTX bestand ebenfalls ein negativer Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von $-0,46$ ($p= 0,0039$). Alle genannten Korrelationen waren auf dem 0,01-Niveau signifikant.

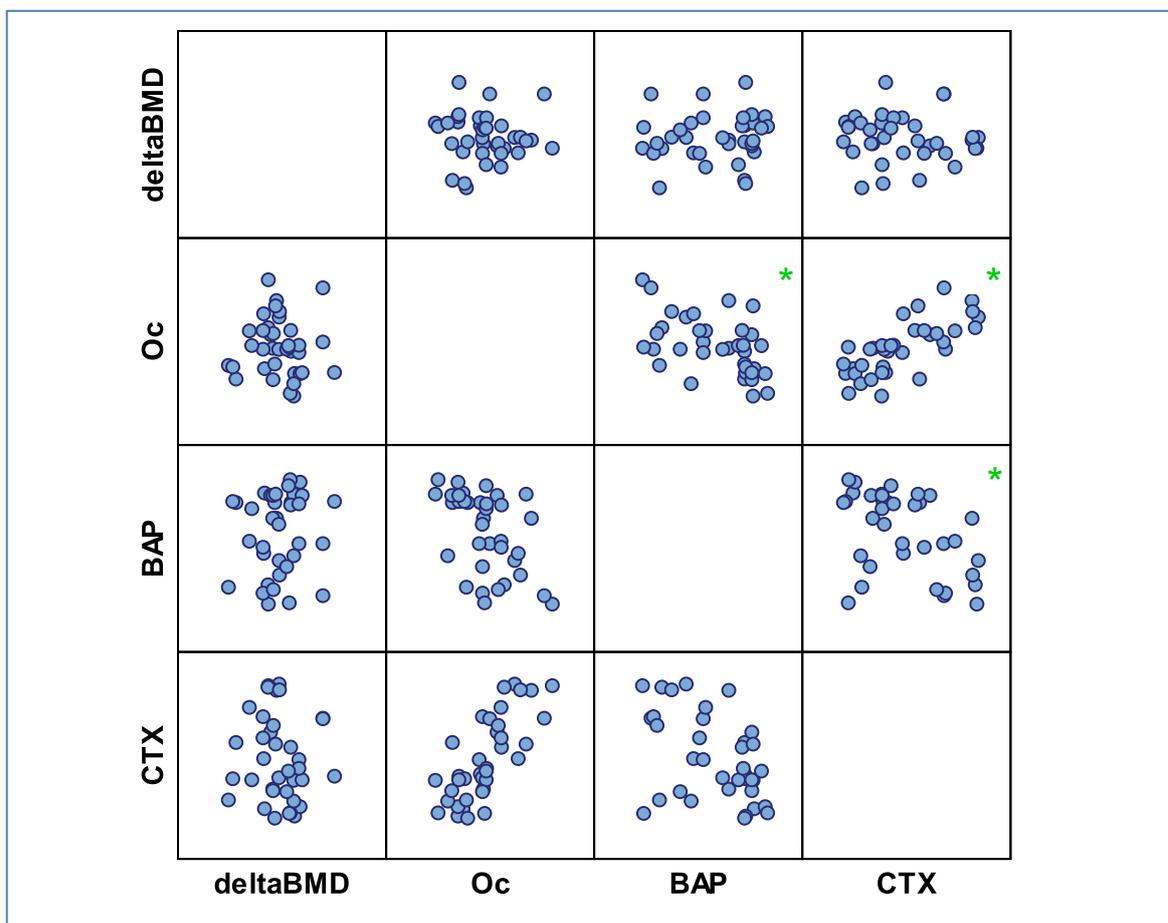


Abb.21: Scatterplots: Korrelation zwischen den Knochenstoffwechselmarkern Osteocalcin, BAP und CTX mit Δ BMD

* auf dem 0,01 Niveau signifikant

3.7.2 Einfluss wiederholt erhöhter Hormonwerte auf Δ BMD

3.7.2.1 Einfluss hoher lutealer Östrogenwerte auf Δ BMD

Bei den Zyklus-Blutentnahmen fielen sehr schwankende und einige sehr hohe E2-Werte in der zweiten Zyklushälfte auf. Bei einem Mittelwert aller Messungen von 159,08 pg/ml (\pm 132,49) war der kleinste Wert 5,0 pg/ml und der höchste gemessene Wert 949,10pg/ml. Daher wurde gesondert ein möglicher Einfluss sehr hoher Östrogenwerte in der Perimenopause auf die BMD-Änderung untersucht.

Abhängig von der Häufigkeit des Auftretens von lutealen E2-Werten über dem Normbereich 210pg/ml wurden folgende Gruppen gebildet:

- E2-Gruppe 0: keine der 5 Messungen >210pg/ml; n=21♀
- E2-Gruppe 1: 1 von 5 Messungen >210pg/ml; n=10♀
- E2-Gruppe 2: 2 von 5 Messungen >210pg/ml; n=8♀
- E2-Gruppe 3: 3 von 5 Messungen >210pg/ml; n=5♀
- E2-Gruppe 4: 4 von 5 Messungen >210pg/ml; n=3♀
- E2-Gruppe 5: 5 von 5 Messungen >210pg/ml; n=0♀

Die Gruppe E2_1 verlor mit -10,20 mgCa-HA/ml im Laufe von 2 Jahren am meisten Knochendichte. In den Gruppen E2_2 und E2_3 war der BMD-Verlust annähernd gleich (-6,55 mgCa-HA/ml und -6,0 mgCa-HA/ml). Gruppe E2_4 hatte eine BMD-Zunahme von 9 mgCa-HA/ml in 2 Jahren. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen der Häufigkeit des Auftretens erhöhter Estradiolwerte und Δ BMD ($r= 0,85$, $p=0,448$).

Tab.12: Median, Mittelwert und Standardabweichung von Δ BMD in Abhängigkeit von der Häufigkeit des Auftretens überhöhter Estradiolwerte (>210pg/ml)

	Δ BMD		
	Median	Mittelwert	SD (\pm)
E2_0	-3,30	-6,45	11,32
E2_1	-10,20	-9,60	5,57
E2_2	-6,55	-6,58	3,90
E2_3	-6,00	-4,84	4,17
E2_4	9,00	6,63	4,10

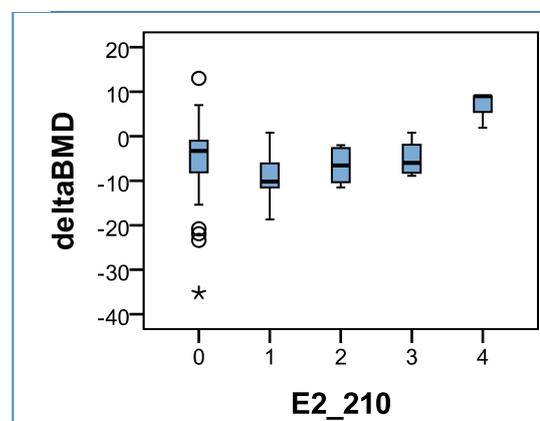


Abb.22: Δ BMD in Abhängigkeit von der Häufigkeit des Auftretens überhöhter Estradiolwerte (>210pg/ml)

3.7.2.2 Einfluss hoher Progesteron-Werte auf Δ BMD

Analog wurde der Einfluss von Progesteron-Werten $>12\text{ng/ml}$ auf die Änderung der Knochendichte untersucht. Dazu wurden wieder in Abhängigkeit von der Häufigkeit des Auftretens von Progesteron-Werten $>12\text{ng/ml}$ folgende Gruppen gebildet:

Prog-Gruppe 0: keine der 5 Messungen $>12\text{ng/ml}$; $n=18$ ♀

Prog-Gruppe 1: 1 von 5 Messungen $>12\text{ng/ml}$; $n=10$ ♀

Prog-Gruppe 2: 2 von 5 Messungen $>12\text{ng/ml}$; $n=9$ ♀

Prog-Gruppe 3: 3 von 5 Messungen $>12\text{ng/ml}$; $n=3$ ♀

Prog-Gruppe 4: 4 von 5 Messungen $>12\text{ng/ml}$; $n=4$ ♀

Prog-Gruppe 5: 5 von 5 Messungen $>12\text{ng/ml}$; $n=3$ ♀

Die Gruppe Prog_0 verlor im Mittel am meisten Knochendichte (MW -8,94), gefolgt von den Gruppen Prog_5 (MW -7,37) und Prog_1 (MW -5,38). Den geringsten BMD-Verlust hatten diejenigen Frauen, die in 3 von 5 BE (MW -0,80) bzw. in 2 von 5 BE (MW -3,48) erhöhte Progesteron-Werte hatten (Tab. 13, Abb. 23). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Auftretens hoher Progesteronwerte und Δ BMD ($r=0,133$, $p=0,299$).

Tab.13: Median, Mittelwert und Standardabweichung von Δ BMD in Abhängigkeit von der Häufigkeit des Auftretens überhöhter Progesteronwerte ($>12\text{ng/ml}$)

	Δ BMD		
	Median	Mittelwert	SD (\pm)
Prog_0	-6,15	-8,94	11,24
Prog_1	-6,50	-5,38	8,77
Prog_2	-1,90	-3,48	5,65
Prog_3	-2,50	-0,80	9,07
Prog_4	-4,10	-4,45	5,70
Prog_5	-8,00	-7,37	1,27

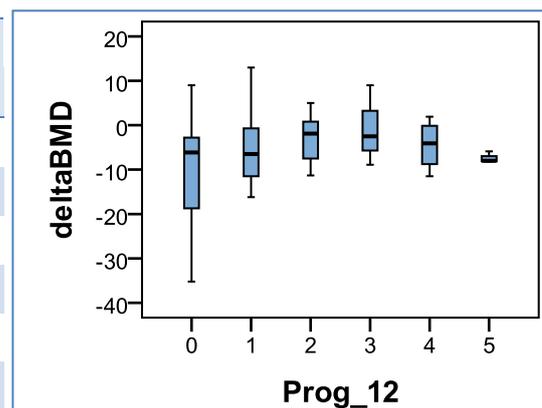


Abb.23: Δ BMD in Abhängigkeit von der Häufigkeit des Auftretens überhöhter Progesteronwerte ($>12\text{ng/ml}$)

3.7.2.3 Einfluss hoher LH-Werte auf Δ BMD

Ebenso wurde der Einfluss von gehäuftem Auftreten von hohen LH-Werten in der 2. Zyklushälfte auf den Knochenstoffwechsel analysiert. LH wurde als erhöht gewertet, wenn es oberhalb des postovulatorischen Normbereichs von 15IU/l lag.

Folgende Gruppen wurden gebildet:

- LH-Gruppe_0: keine der 5 Messungen >15IU/l; n=23 ♀
- LH-Gruppe_1: 1 von 5 Messungen >15IU/l; n=8 ♀
- LH-Gruppe_2: 2 von 5 Messungen >15IU/l; n=8 ♀
- LH-Gruppe_3: 3 von 5 Messungen >15IU/l; n=4 ♀
- LH-Gruppe_4: 4 von 5 Messungen >15IU/l; n=4 ♀
- LH-Gruppe_5: 5 von 5 Messungen >15IU/l; n=0 ♀

Studienteilnehmerinnen, die bei keiner der 5 lutealen Messungen LH-Werte >15IU/l hatten, verloren im Laufe von 2 Jahren am wenigsten Knochendichte (MW -2,20 mgCa-HA/ml). Der BMD-Verlust nahm schon ab einem einmaligen Auftreten von hohen LH-Werten deutlich zu. Die stärkste BMD-Abnahme zeigten die LH-Gruppen 2 und 4. Eine auf dem 0,05 Niveau signifikante, negative Korrelation zwischen der Häufigkeit von LH-Werten >15IU/l und Δ BMD ($r = -0,28$; $p = 0,12$) war nachweisbar.

Tab.14: Median, Mittelwert und Standardabweichung von Δ BMD in Abhängigkeit von der Häufigkeit des Auftretens überhöhter LH-Werte (>15IU/l)

	Δ BMD		
	Median	Mittelwert	SD (\pm)
LH_0	-3,30	-2,20	6,68
LH_1	-5,95	-8,38	12,33
LH_2	-10,40	-12,40	7,90
LH_3	-5,05	-6,83	6,99
LH_4	-11,30	-11,03	8,87

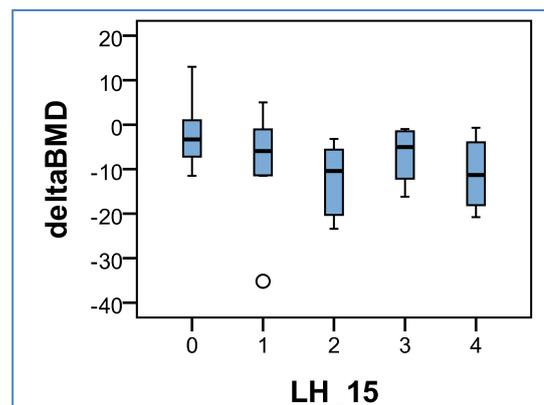


Abb.24: Δ BMD in Abhängigkeit von der Häufigkeit des Auftretens überhöhter LH-Werte (>15IU/l)

3.7.2.4 Einfluss hoher FSH-Werte auf Δ BMD

In gleicher Weise wurde untersucht, ob anhaltend hohe FSH-Werte (≥ 20 IU/l) den Knochenstoffwechsel beeinflussen:

FSH-Gruppe_0: keine der 5 Messungen ≥ 20 IU/l; n=21 ♀

FSH-Gruppe_1: 1 von 5 Messungen ≥ 20 IU/l; n=14 ♀

FSH-Gruppe_2: 2 von 5 Messungen ≥ 20 IU/l; n=5 ♀

FSH-Gruppe_3: 3 von 5 Messungen ≥ 20 IU/l; n=6 ♀

FSH-Gruppe_4: 4 von 5 Messungen ≥ 20 IU/l; n=3 ♀

FSH-Gruppe_5: 5 von 5 Messungen ≥ 20 IU/l; n=0 ♀

Den geringsten BMD-Verlust zeigten die Teilnehmerinnen, die keinen oder nur einen FSH-Wert ≥ 20 IU/l bei den 5 Blutentnahmen hatten. Wenn hohe FSH-Werte bei 2, 3 oder 4 von 5 Messungen auftraten, fand eine stärkere Abnahme der Knochendichte statt. Es bestand ein geringer Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von FSH-Werten ≥ 20 IU/l und Δ BMD ($r=0,177$; $p=0,004$).

Tab.15: Median, Mittelwert und Standardabweichung von Δ BMD in Abhängigkeit von der Häufigkeit des Auftretens überhöhter FSH-Werte (>20 IU/l)

	Δ BMD		
	Median	Mittelwert	SD (\pm)
FSH_0	-3,40	-2,69	6,08
FSH_1	-4,45	-6,53	11,45
FSH_2	-11,00	-12,92	9,35
FSH_3	-7,65	-7,38	5,55
FSH_4	-15,40	-12,30	10,40

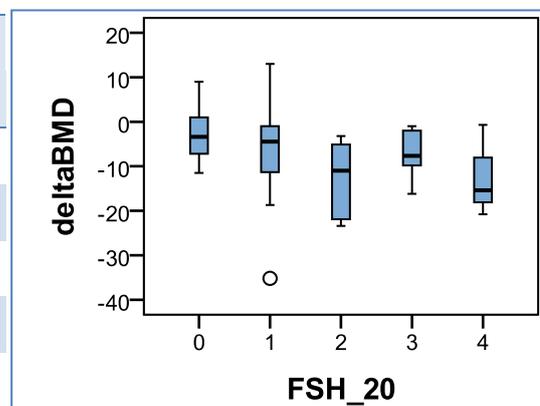


Abb.25: Δ BMD in Abhängigkeit von der Häufigkeit des Auftretens überhöhter FHS-Werte (>20 IU/l)

3.8 Knochendichte und menopausale Transition

3.8.1 Serumwerte in Bezug auf den Menopausenstatus

Die Hormonwerte im Serum und die Knochenstoffwechselfmarker wurden zwischen den einzelnen Gruppen der menopausalen Transition (mt-Gruppen) verglichen (Median mit 25. und 75. Perzentile, Tab.16).

Tab.16: Serumwerte der Gruppen der menopausalen Transition

mt-Gruppen: 1 = early perimenopause, n=44BE

2 = early menopause transition, n=127BE

3 = late menopause transition, n=51BE

4 = ≤1 year after FMP, n=6BE

5 = >1 year after FMP, n=0BE

Serumwerte	mt-Gruppe	Median	Perzentile	
			25	75
LH (IU/l)	1	4,95	3,35	6,08
	2	5,70	3,50	12,40
	3	27,70	11,43	38,60
	4	51,30	28,85	63,35
FSH (IU/l)	1	4,25	3,33	6,15
	2	6,70	3,50	13,80
	3	43,80	11,00	68,13
	4	80,60	49,15	116,45
E2 (pg/ml)	1	176,15	118,38	224,43
	2	144,20	87,15	213,70
	3	44,05	13,75	155,98
	4	35,20	12,80	70,05
Progesteron (ng/ml)	1	13,20	8,58	17,65
	2	7,60	0,90	14,05
	3	0,40	0,20	1,03
	4	0,50	0,25	0,55
Osteocalcin (ng/ml)	1	16,70	14,60	20,13
	2	16,25	13,05	19,53
	3	16,55	12,58	19,58
	4	22,40	13,80	23,70
BAP (µg/l)	1	9,00	7,00	10,00
	2	8,00	7,00	10,00
	3	9,00	7,00	12,00
	4	14,00	11,00	14,50
CTX (ng/ml)	1	0,26	0,15	0,33
	2	0,22	0,17	0,32
	3	0,25	0,18	0,36
	4	0,25	0,22	0,44

3.8 Knochendichte und menopausale Transition

Alle Serumwerte wurden innerhalb der Gruppen 1, 2 und 3 paarweise verglichen, aufgrund der geringen Fallzahl fanden keine Vergleiche mit Gruppe 4 (n=6 BE) statt.

Die mittlere Differenz der LH-Werte der mt-Gruppen 3 und 1 (mittlere Differenz 11,14; Standardfehler 3,02) sowie der mt-Gruppen 3 und 2 (mittlere Differenz 13,67; Standardfehler 2,76) war auf dem 0,05-Niveau signifikant. Der Vergleich der LH-Werte der mt-Gruppen 1 und 2 ergab dagegen keine Signifikanz (mittlere Differenz 2,53; Standardfehler 1,47). Die LH-Werte waren also im Stadium 3 „late menopausal transition“ wesentlich höher als in den beiden frühen Stadien des menopausalen Übergangs (Abb. 26a).

Gleiches gilt für FSH: Die FSH-Werte waren in mt-Gruppe 3 signifikant höher als in den Gruppen 1 und 2, wiederum kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Gruppen 1 und 2 (Abb.26b).

E2 war in der mt-Gruppe 3 signifikant niedriger als in den Gruppen 1 und 2 und auch hier zeigte sich keine wesentliche Differenz zwischen den Gruppen 1 und 2 (Abb.26c).

Der Vergleich der Progesteron-Werte zwischen den einzelnen Gruppen zeigte niedrigere Werte in den Gruppen 3 und 4, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (Abb.26d).

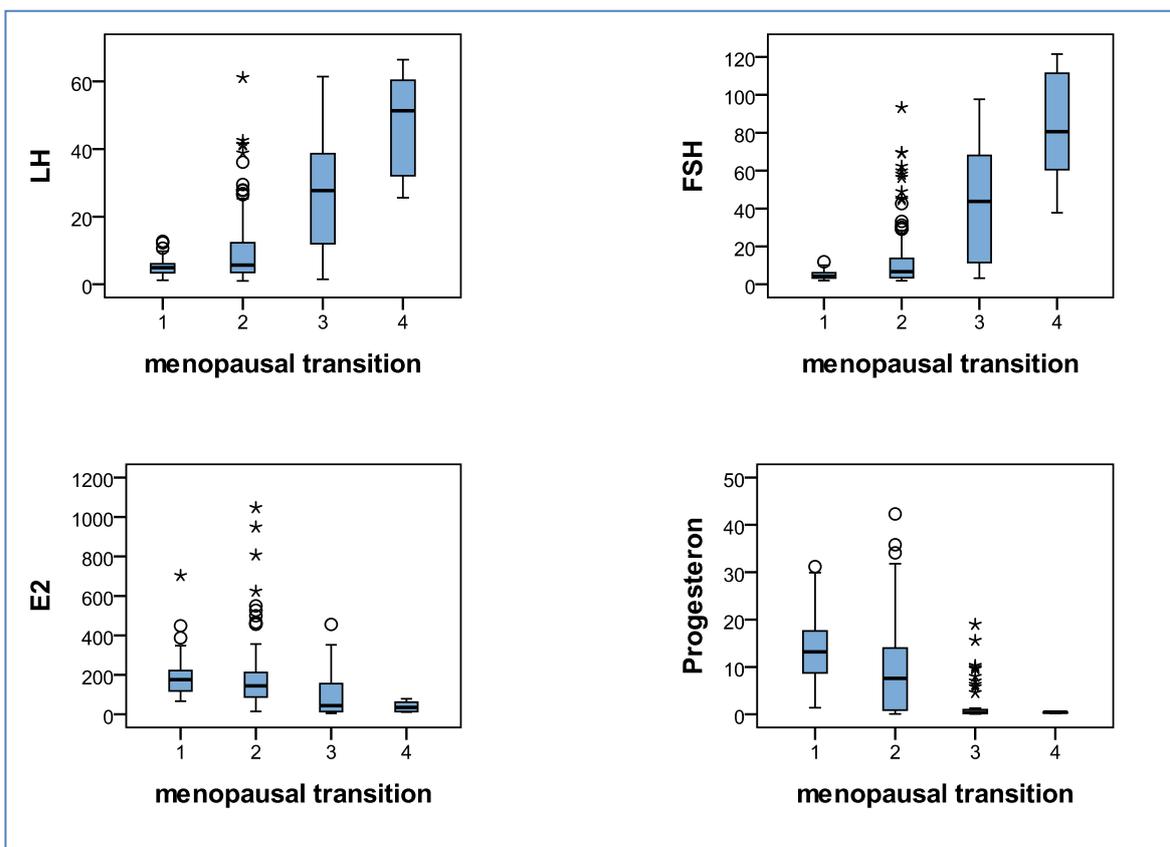


Abb.26: Serumhormone der Stadien 1-4 der menopausalen Transition

LH, FSH, 17- β Estradiol und Progesteron

mt-Gruppe1: n=44BE; Gruppe 2: n=127BE; Gruppe 3: n=51BE; Gruppe 4: n=6BE

3.8 Knochendichte und menopausale Transition

Ebenso wurden die Knochenstoffwechselmarker paarweise verglichen: Die Werte der Knochenaufbaumarker Osteocalcin und BAP unterschieden sich zwischen den Gruppen 1, 2 und 3 nicht signifikant. Die Werte des mt-Stadiums 4 waren im Vergleich mit allen anderen Gruppen signifikant höher, aufgrund der geringen Fallzahl (n=6 BE) ist dies jedoch nur eingeschränkt wertbar. Der Knochenabbaumarker CTX zeigte im Vergleich der Gruppen keine wesentlichen Unterschiede (Abb. 27a-c; Anhang zu 3.5.1).

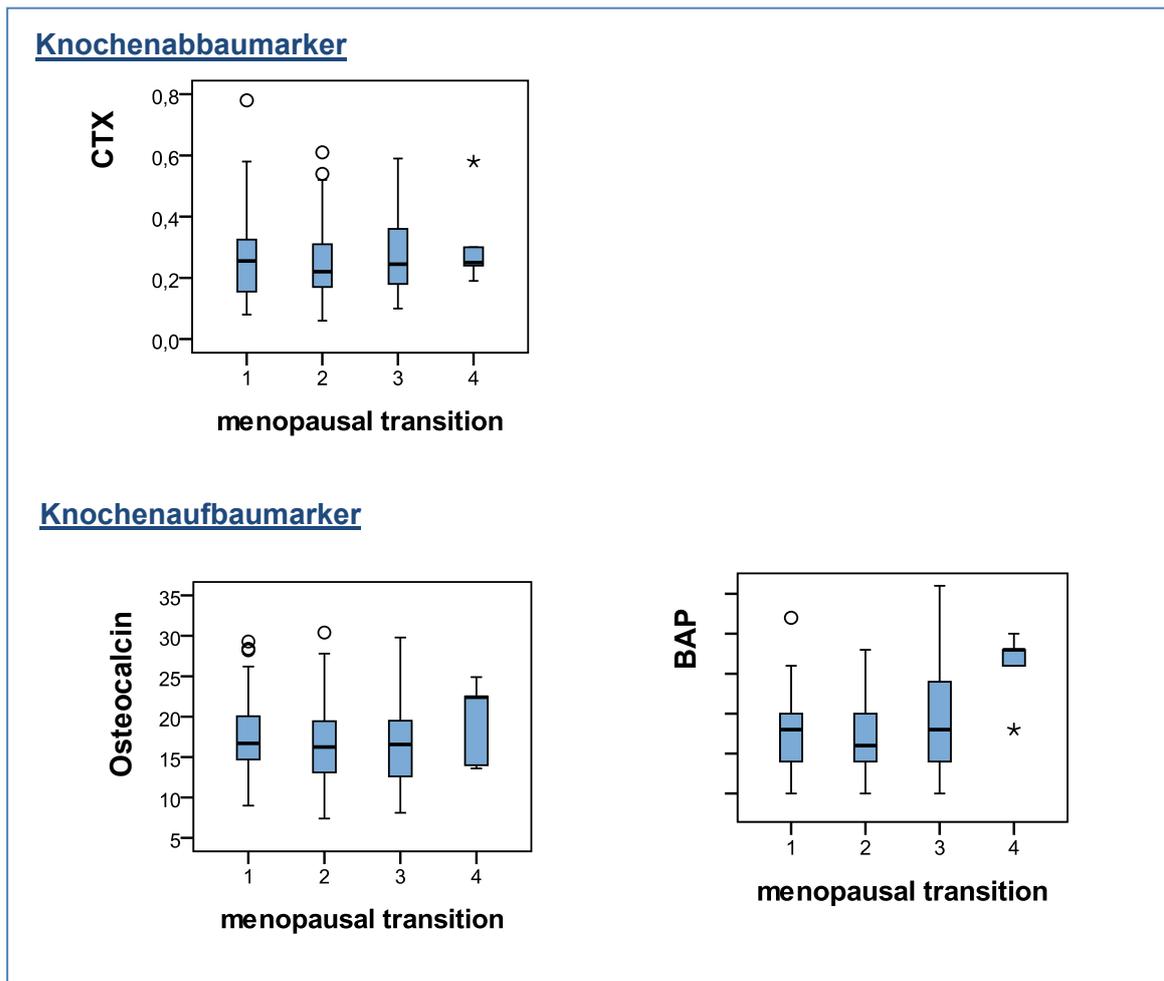


Abb.27: Knochenstoffwechselmarker der Stadien 1-4 der menopausalen Transition

Knochenabbaumarker: CTX

Knochenaufbaumarker: Osteocalcin und BAP

mt-Gruppe1: n=44BE; Gruppe 2: n=127BE; Gruppe 3: n=51BE; Gruppe 4: n=6BE

3.8.2 Änderung der Knochendichte in den mt-Stadien

Die Verläufe der menopausalen Transition waren sehr variabel (siehe Tab.11), die 49 Teilnehmerinnen zeigten insgesamt 17 verschiedene Perimenopausenmuster. Zum Vergleich mit Δ BMD wurden einige mt-Stadien zusammengefasst:

- die Verläufe 12, 21, 212, 1212, 12121 bilden die Gruppe_12, n=16
- die Verläufe 23, 232, 323 stellen die Gruppe_23 dar, n=14
- die Verläufe 123, 13, 1232 sind die Gruppe_123, n=4

Weiterhin gibt es die mt-Stadien 1 (n=1), 2 (n=8), 34 (n=1), 234 (n=3) und 345 (n=1).

Eine Analyse der Änderung der Knochendichte in den verschiedenen Stadien der menopausalen Transition zeigte einen stärkeren BMD-Verlust in höheren mt-Stadien. Die Stadien der frühen menopausalen Transition, Stadium_1 und _12 wiesen mit -2,40 mgCa-HA/ml bzw. -1,91 mgCa-HA/ml eine relativ geringe BMD-Abnahme auf. Mit zunehmendem Stadium, also mit weiter fortgeschrittener Perimenopause stieg der durchschnittliche Verlust: Stadium_23 hatte eine BMD-Differenz von -9,97 mgCa-HA/ml, Stadium_234 verlor im Mittel -17,93 mgCa-HA/ml.

Tab.17: Δ BMD der Stadien 1-4 der menopausalen Transition
Median und Mittelwert mit Standardabweichung

mt-stadium	Anzahl n	Δ BMD			Δ BMD
		Median	Mittelwert	SD (\pm)	
1	1	*	*	*	-7,5
12	16	-2,20	-1,91	6,19	
2	9	-4,60	-2,40	8,76	
123	4	-7,90	-7,25	3,09	
23	14	-9,10	-9,79	9,00	
34	1	*	*	*	-8,1
234	3	-15,40	-17,93	16,15	
345	1	*	*	*	-5,1

*) da n=1, kein Median, MW und SD möglich, anstatt dessen Δ BMD der einzelnen TN angegeben

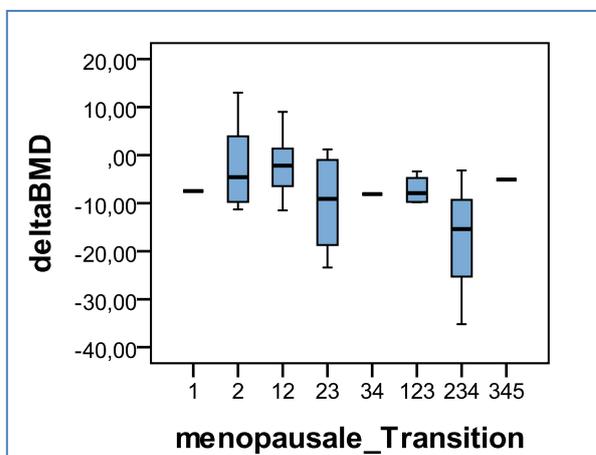


Abb.28: Δ BMD der Stadien 1-4 der menopausalen Transition

3.9 Gesonderte Betrachtung der Gruppe der Fast losers

12 der 49 Teilnehmerinnen verloren im Zeitraum von zwei Jahren mehr als 7% ihrer Knochendichte, diese Frauen werden als „bone fast losers“ bezeichnet. Der BMI dieser Frauen bei Anfang und Ende der Studie unterschied sich kaum von dem BMI der übrigen Teilnehmerinnen (BMI_0 der Gr.III: 24,22kg/m² vs. BMI_0 übrigen Frauen: 24,10kg/m²). Auch das Alter der Frauen in den verschiedenen Gruppen war vergleichbar.

Die Gruppen I-III wurden hinsichtlich unterschiedlicher Serumwerte untersucht:

LH war bei Frauen mit BMD-Zunahme (Gruppe I) mit 5,23 IU/l im Mittel über 2 Jahre deutlich niedriger als bei Frauen mit BMD-Verlust. Bei Teilnehmerinnen der Gruppe II, die ≤7% BMD in 2 Jahren verloren war LH mit 13,24 IU/l MW niedriger als in Gruppe III mit 20,24 IU/l (>7% BMD-Verlust; Unterschiede signifikant, $p < 0,001$).

Auch hinsichtlich FSH korrelierten die BMD-Gruppen. Gruppe I wies den niedrigsten (6,7 IU/l) und Gruppe III den höchsten (33,4 IU/l) Mittelwert über 2 Jahre auf ($p < 0,001$). Der Vergleich des Medians der letzten Blutentnahme (BE 5) verdeutlicht diesen Unterschied: Während Gruppe I noch ein sehr niedriges FSH (4,8 IU/l) hat, zeigt Gruppe III schon einen deutlichen FSH-Anstieg (46,7 IU/l).

Ein negativer Zusammenhang bestand zwischen den BMD-Gruppen und 17β-Estradiol sowie zwischen den BMD-Gruppen und Progesteron. Gruppe I hatte mit 222,7 pg/ml im Mittel den höchsten E2-Wert, in der Gruppe der fast losers betrug der Mittelwert von E2 125,2 pg/ml ($p < 0,001$). Der Unterschied zwischen den fast losers und den Teilnehmerinnen mit geringerem Knochendichteverlust (Gruppe II) war jedoch vergleichsweise gering (125,3 pg/ml versus 153,2 pg/ml).

Deutlichere Unterschiede zeigten sich für Progesteron: während Gruppe I mit einem Median von 10,8 ng/ml den höchsten Wert aufwies, war Progesteron in Gruppe III mit 1,1 ng/ml am niedrigsten und eindeutig im anovulatorischen Bereich ($p = 0,005$, Tab.18 und Abb.29).

Tab.18: 2-Jahres-Mittelwerte der Serumhormone und Zusammenhang zwischen Hormonen und bmd-loss-Gruppen

Mittelwert ±SD von LH, FSH, 17β-Estradiol und Progesteron der bmd-loss-Gruppen I-III
Korrelationskoeffizient (r) + Signifikanz des Zusammenhangs zwischen Hormonen und bmd-Gruppen

	Gruppe I n=9♀		Gruppe II n=26♀		Gruppe III n=12♀		r	P
LH	5,23	±3,31	13,24	±13,64	20,24	±18,26	0,23*	<0,001
FSH	6,68	±8,38	18,17	±23,50	33,37	±33,86	0,24*	<0,001
17β-Estradiol	222,73	±127,78	153,15	±133,75	125,27	±129,08	-0,23*	<0,001
Progesteron	10,50	±6,59	9,40	±9,01	6,74	±9,04	-0,16*	0,005

*) Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

3.9 Gesonderte Betrachtung der Gruppe der Fast losers

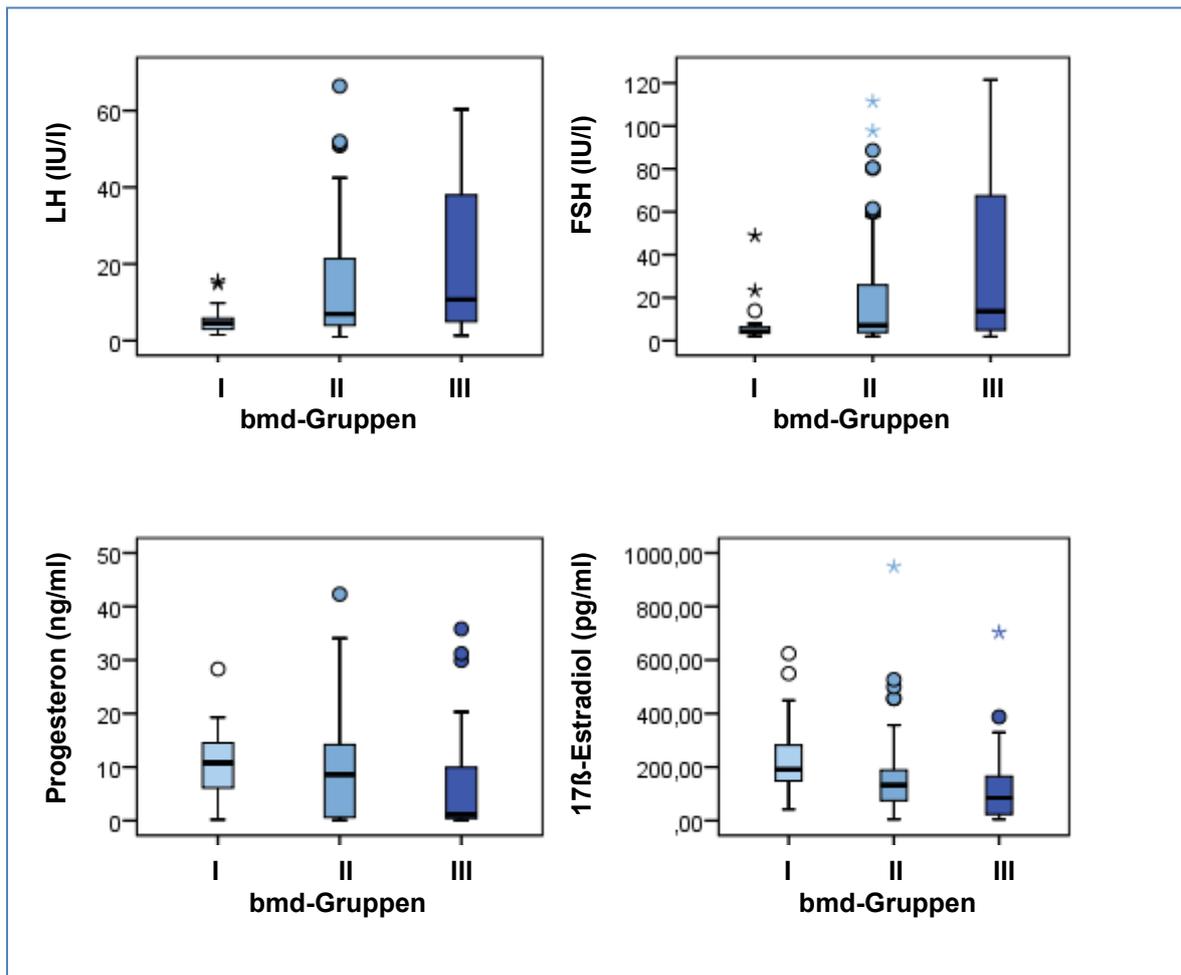


Abb.29: Serumhormonwerte in den bmd-loss-Gruppen

Die Lutealphasen-Hormone LH, FSH, 17β-Estradiol und Progesteron unterschieden sich in den bmd-Gruppen signifikant voneinander.

Gruppe I: BMD-Zunahme/2Jahre, n=9 ♀

Gruppe II: BMD-Abnahme ≤7%/2Jahren, n=26 ♀

Gruppe III: BMD-Abnahme >7%/2Jahren =fast loser, n=12 ♀

Die Knochenstoffwechselmarker und Cortisol zeigten zwischen den Gruppen keine Unterschiede: Der Knochenaufbaumarker Osteocalcin war in der Gruppe mit BMD-Zunahme geringfügig höher als in den beiden Gruppen mit BMD-Verlust (Gruppe I: 17,1 ng/ml vs. Gruppe II bzw. Gruppe III: 16,9 ng/ml bzw. 16,5 ng/ml), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Die knochenspezifische alkalische Phosphatase war im Mittel in Gruppe I niedriger (8,7 µg/ml) als in den Gruppen II und III (9,6 µg/ml und 9,2 µg/ml), auch hier bestand kein statistisch fassbarer Unterschied.

Der Knochenabbaumarker CTX (c-terminales Telopeptid) unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (Gruppe I 0,26 ng/ml; Gruppe II 0,25 ng/ml; Gruppe III 0,26 ng/ml; $r = 0,001$, $p = 0,99$).

3.9 Gesonderte Betrachtung der Gruppe der Fast losers

Auch die Mittelwerte von Cortisol waren in den drei BMD-Verlust-Gruppen sehr ähnlich (Gruppe I 16,9 µg/dl; Gruppe II 15,7 µg/dl; Gruppe III 16,5 µg/dl; $r=0,007$, $p:0,90$; siehe Tab.19).

Tab.19: Knochenstoffwechselmarker und Cortisol: Zusammenhang mit den bmd-loss-Gruppen

Mittelwert \pm Standardabweichung von Osteocalcin, BAP, CTX und Cortisol der bmd-loss-Gruppen Korrelationskoeffizient (r) und Signifikanz des Zusammenhangs zwischen Serumwerten und bmd-Gruppen

	Gruppe I n=9♀		Gruppe II n=26♀		Gruppe III n=12♀		r	p
Oc (ng/ml)	17,07	$\pm 5,64$	16,91	$\pm 4,12$	16,54	$\pm 3,94$	-0,016	0,787
BAP (µg/l)	8,68	$\pm 1,82$	9,57	$\pm 2,60$	9,19	$\pm 3,60$	-0,025	0,683
CTX (ng/ml)	0,26	$\pm 0,11$	0,25	$\pm 0,12$	0,26	$\pm 0,12$	0,001	0,987
Cortisol (µg/dl)	16,86	$\pm 4,66$	15,74	$\pm 5,48$	16,46	$\pm 5,58$	0,007	0,902

Weiterhin wurde untersucht, ob sich die fast loser-Gruppe hinsichtlich der Ovulationen von Frauen der Gruppe I (BMD-Zunahme in 2 Jahren) und Gruppe II (Knochendichteverlust $\leq 7\%/2$ Jahre) unterschieden: Teilnehmerinnen mit akzeleriertem Knochenabbau von $>7\%/2$ Jahren hatten mit durchschnittlich 41% die geringste Ovulationsrate. Dagegen zeigten Frauen der Gruppe I mit 63% den größten prozentualen Anteil an Ovulationen (63%), Frauen der Gruppe II hatten 53% ovulatorische Zyklen. Diese Unterschiede waren möglicherweise aufgrund der kleinen Untergruppen statistisch nicht signifikant ($p= 0,10$).

Die Verteilung der anovulatorischen Zyklen verhielt sich gegenläufig: Fast loser-Frauen hatten mit durchschnittlich 59% anovulatorischen Zyklen den größten Anteil, bei Teilnehmerinnen der Gruppe I wurde dagegen in nur 37% der aufgezeichneten Zyklen eine Anovulation festgestellt, Gruppe II hatte eine Anovulationsrate von 47% (Tab.20, Abb.19 auf S. 40)

Tab.20: prozentuale Verteilung von Ovulation und Anovulation in den bmd_loss Gruppen I-III

Zyklen n=1030	Anzahl gesamt (in %)	bmd_loss Gruppen		
		I	II	III
Ovulatorisch (%)	58	63	53	41
Anovulatorisch (%)	42	37	47	59

3. Ergebnisse

3.9 Gesonderte Betrachtung der Gruppe der Fast losers

Die bmd-loss-Gruppen wurden hinsichtlich der Verteilung der Stadien der menopausalen Transition untersucht: In der Gruppe der Fast losers befanden sich 9 der 12 Frauen während des Beobachtungszeitraums im Übergang zur späten menopausalen Transition, davon durchliefen 7 Frauen anhand ihrer Zyklusmuster die mt-Stadien 2 und 3, 2 Frauen die Stadien 2, 3 und 4. Die restlichen 3 Frauen befanden sich am Anfang der Perimenopause: eine Teilnehmerin befand sich für die komplette Studiendauer im mt-Stadium 1, eine Frau durchlief Stadium 1 und 2 und eine weitere die Stadien 1, 2 und 3 (Einteilung der mt-Stadien vgl. 3.5 und Tab. 11). Im Vergleich dazu waren Frauen der Gruppe I, also die Frauen, die keine BMD-Abnahme zeigten, tendenziell eher am Beginn der menopausalen Transition (Tab. 27).

Tab.21: Verteilung der Stadien der menopausalen Transition in den bmd_loss Gruppen

mt-Stadium**	Anzahl gesamt	bmd_loss Gruppen*		
		I	II	III
1	1			1
12	16	5	10	1
2	9	3	6	
123	4		3	1
23	14	1	6	7
34	1		1	
234	3		1	2
345	1		1	

*Bmd-loss-Gruppen: Gruppe I: BMD-Zunahme/2 Jahren, Gruppe II: Knochendichteverlust \leq 7%/2Jahre, Gruppe III: Knochendichteverlust $>$ 7%/2Jahre

** mt-Stadien: 1: early perimenopause, 2: early menopause transition, 3: late menopause transition, 4: \leq 1 year after FMP, 5: $>$ 1 year after FMP

3.10 Gemischt lineare Modelle – Ergebnisse und Folgerungen

In Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für mathematische Statistik der TU München wurde im Rahmen einer Diplomarbeit eine zusätzliche Auswertung des Datensatzes vorgenommen. Mit Hilfe der Anpassung eines gemischt linearen Modells (Linear Mixed Model, LMM) war es möglich, durch die Modellierung von patientenspezifischen, individuellen Effekten Korrelationen zu berücksichtigen, die infolge von wiederholten Beobachtungen pro Individuum auftreten. Dadurch können die auftretende Varianz in den Daten sehr gut erklärt und verbesserte Schätzgenauigkeiten erreicht werden.

3.10.1 Einfluss verschiedener Kovariablen auf die Änderung der Knochendichte

Zunächst wurde mit einem gewöhnlichen linearen Modell (standard linear model) untersucht, welche Faktoren die Änderung der Knochendichte beeinflussen, die Serumwerte wurden dafür durch Bildung des Mittelwertes aggregiert.

Aus den Daten ergaben sich mehrere Kovariablen, durch die die Variabilität der Daten erklärt werden kann. Hoch signifikant waren dabei die Hormone LH, FSH und E2: Hohe LH- und FSH-Werte hatten einen negativen Effekt auf die Knochendichteänderung. Durch LH konnten 13%, durch FSH 15% der Variabilität erklärt werden. 9% der Variabilität war durch den positiven Effekt von E2 auf Δ BMD erklärbar. Progesteron zeigte dagegen in diesem Modell keinen signifikanten Effekt.

Den stärksten Einfluss auf die Änderung der Knochendichte zeigten die Zykluslängen, durch die Transformation des Mittelwertes der Zyklen (1: Mittelwert der Zykluslängen²) wurden beinahe 25% der Variabilität erklärbar. Weiterhin war auch der prozentuale Anteil an ovulatorischen und anovulatorischen Zyklen hoch signifikant. Die Knochendichte bei der ersten Messung (QCT.1) sowie die Änderung des Gewichtes zwischen dem 25. Lebensjahr und dem Alter bei Studieneintritt (in der Tab.22 als X.BMI.0.25 bezeichnet) zeigten einen negativen Effekt, signifikant zum Niveau 10%, nicht aber zu 5% ($p=0,09$; Tab. 22).

Tab.22: Einfluss verschiedener Kovariablen auf Δ BMD
(aus der Diplomarbeit von E. Hobmaier, 03.06.2011 [30])

x	emp.cor	R^2	pvalue
AGE	-0.17	0.029	0.26
QCT.1	-0.22	0.050	0.14
BMI.25	0.21	0.045	0.16
BMI.0	-0.03	0.001	0.86
BMI.1	-0.05	0.003	0.73
X.BMI.0.25	-0.26	0.066	0.09
X.BMI.1.25	-0.26	0.069	0.08
X.BMI.1.0	-0.09	0.008	0.57
LH.m	-0.36	0.128	0.02
log(LH.m)	-0.35	0.124	0.02
FSH.m	-0.38	0.147	0.01
log(FSH.m)	-0.33	0.107	0.03
E2.m	0.30	0.091	0.04
PROG.m	0.12	0.014	0.44
sqrtPROG.m	0.14	0.020	0.35
CORT.m	-0.10	0.010	0.50
OST.m	-0.07	0.005	0.65
BAP.m	-0.07	0.004	0.67
CTX.m	-0.10	0.011	0.50
CYL.m	-0.27	0.073	0.07
CYL.m.tr	0.49	0.245	0.00
LPL.m	0.26	0.065	0.09
ov.tot.s.PR	0.35	0.122	0.02
anov.tot.s.PR	-0.35	0.122	0.02
anov.norm.s.PR	-0.14	0.018	0.38
anov.short.s.PR	-0.13	0.018	0.38
anov.long.s.PR	-0.35	0.126	0.02

R^2 gibt den Anteil der Variabilität an, der durch die einzelne Variable erklärt wird.

BMI.25= BMI im 25.Lebensjahr, BMI.0= BMI bei Studieneintritt, BMI.1= BMI bei Ende der Studienteilnahme,

X.BMI.0.25= BMI-Änderung zwischen 25.Lj und Studieneintritt

LH.m, FSH.m, E2.m, PROG.m, CORT.m, OST.m, BAP.m, CTX.m = Mittelwerte der Serumwerte

log(LH.m), log(FSH.m), sqrtPROG.m = verschiedene Transformationen der Serumwerte

CYL.m= Mittelwert der Zykluslängen, LPL.m= Mittelwert der Lutealphasenlängen

CYL.m.tr = Transformation der Zykluslängen ($1:\text{CYL.m}^2$)

Ov.tot.s.PR bzw. anov.tot.s.PR = prozentualer Anteil (%) an ovulatorischen bzw. anovulatorischen Zyklen

Anov.norm.s.PR / anov.short.s.PR / anov.long.s.PR = % an anovulat. normal langen / kurzen / langen Zyklen

3.10.2 Einfluss von Kovariablen auf die Knochenstoffwechselmarker

Um die Varianz der Knochenstoffwechselmarker zu erklären, wurde im nächsten Schritt ein gemischt lineares Model mit der Fragestellung angepasst, welche Faktoren die Serumkonzentrationen der Knochenstoffwechselmarker beeinflussen.

Für alle Knochenstoffwechselmarker galt, dass das Alter bei Studieneintritt ein beeinflussender Faktor war. Je älter die Teilnehmerinnen waren, umso niedriger waren CTX ($p=0,027$), Osteocalcin ($p=0,075$) und BAP ($p=0,070$) im Serum.

Für die einzelnen Marker galt zusätzlich Folgendes:

CTX wurde am stärksten durch FSH beeinflusst, hohes luteales FSH bewirkte in dieser Auswertung niedrigeres CTX im Serum ($p=0,039$). Außerdem spielte die Ausgangsknochendichte eine Rolle: Im Serum wurden bei Teilnehmerinnen mit einer anfänglichen Knochendichte von $>150\text{mgCa-HA/ml}$ höhere CTX-Werte gemessen als bei Frauen mit einer BMD $<150\text{mgCa-HA/ml}$ ($p=0,055$). Der Cut-off-Wert von 150mgCa-HA/ml wurde von den Statistikern beliebig gewählt. Weiterhin führte ein größerer Anteil an ovulatorischen Zyklen zu höheren CTX-Werten im Serum ($p=0,056$). Dazu kontrovers bedingten in dieser Auswertung hohe Progesteron-Spiegel im Serum niedrigere CTX-Konzentrationen ($p=0,024$ bei Transformation der Progesteronwerte durch Logarithmieren, $\log\text{Progesteron}$).

Osteocalcin wurde vor allem durch die beiden Faktoren Gewicht und Estradiol beeinflusst: Höherer Body Mass Index der Studienteilnehmerinnen bedingte niedrigere Osteocalcin-Werte ($p=0,036$). Ebenso ergab diese Analysen, dass hohes Serum-Estradiol mit niedrigeren Oc-Werten einhergeht ($p=0,097$).

Dasselbe Modell wurde für BAP angepasst. Die Werte des Knochenaufbaumarkers wurden neben dem Alter ebenfalls zusätzlich vom body mass index bestimmt. Entgegengesetzt zu Osteocalcin bedingte hier ein niedriger BMI niedrigere BAP-Werte ($p=0,019$). Und analog zu CTX führten hohe Progesteron-Konzentrationen zu geringerem BAP ($p=0,001$).

Dies ist lediglich eine Zusammenfassung der umfangreichen Auswertung durch das Institut für Statistik. Letztendlich ergaben sich in der Diplomarbeit von E. Hobmaier [30] folgende Hauptaussagen zur PEKNO-Studie:

1. Aufgrund der starken Korrelationen der Messparameter untereinander und der vergleichsweise kleinen Fallzahl war das Anpassen von Modellen, die die Änderung der Knochendichte erklären könnten kompliziert. Trotzdem konnte die Annahme, dass hohe Serumkonzentrationen von FSH zu vermehrtem Knochendichteverlust führen durch die PEKNO-Studie bestätigt werden.

2. Östrogen hatte einen positiven Effekt auf die Knochendichte, es konnte allerdings kein positiver Effekt von Progesteron nachgewiesen werden.
3. Ein hoher Anteil ovulatorischer Zyklen wirkte sich günstig auf den Knochen aus. Die Zykluslängen korrelierten negativ mit der Knochendichte.
4. Knochendichteverlust war mit erhöhten Werten der Knochenstoffwechselmarker assoziiert, der stärkste Anstieg wurde bei CTX beobachtet.
5. Die Knochenstoffwechselmarker wurden mit Hilfe des linear mixed models ausgewertet. Hierbei zeigte sich vor allem ein Einfluss des Alters bei Studienbeginn auf CTX, Osteocalcin und BAP. Außerdem führten höhere Progesteronkonzentrationen zu niedrigeren BAP- und CTX-Werten.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Studiendesign

Die PEKNO-Studie ist eine prospektive Beobachtungsstudie über 2 Jahre. Untersucht werden Frauen während der menopausalen Transition. Bei Aufnahme in die Studie sind die Teilnehmerinnen ≥ 45 Jahre alt und haben noch regelmäßige Zyklen, die nicht länger als 42 Tage sind. Somit befinden sich die Frauen in den frühen Phasen des menopausalen Übergangs. Am Anfang und am Ende der Studienteilnahme wird die Knochendichte mittels QCT bestimmt. Mit Hilfe eines Zyklusmonitors erfassen die Frauen selbstständig Zykluslängen, Ovulation, Lutealphasenlänge oder anovulatorische Zyklen. Halbjährlich kommen die Frauen während der Lutealphase der Zyklus zur follow-up-Untersuchung in die gynäkologische Ambulanz. Dabei findet neben der Erhebung einer Anamnese und dem Datentransfer von den Zyklusmonitoren auf den Studien-PC die Bestimmung von Hormonwerten und Knochenstoffwechsellmarkern im Serum statt. Für die PEKNO-Studie wurde ein Zeitraum von 2 Jahren gewählt in dem Veränderungen der Knochendichte feststellbar werden. Engelke empfiehlt als „monitoring time interval (MTI = das Zeitintervall das sinnvollerweise vor einer zweiten Messung verstreichen sollte) für QCT der LWS 3,6 Jahre [21]. Da die Teilnahme an der Studie durch die tägliche Anwendung des Zyklusmonitors jedoch relativ aufwändig ist, wurde in Hinblick auf eine möglichst geringe Anzahl an vorzeitigen Abbrüchen der Studienteilnahme eine Beobachtungszeit von 2 Jahren festgelegt.

Die vorliegende Arbeit beinhaltet die Auswertung von 49 kompletten 2-Jahres-Verläufen der noch laufenden Studie.

4.1.2 BMD-Messung

Die Knochendichte wird in der PEKNO-Studie mittels quantitativer Computertomographie (QCT) gemessen. Obwohl die Leitlinien des Dachverbands Osteologie 2009 die Dual-X-Ray-Absorptiometrie (DXA) an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur als Standardverfahren zur Knochendichtemessung empfehlen [60], war die QCT-Messung für unsere Studie das geeignetere Verfahren. Ein entscheidender Vorteil der QCT im Vergleich zur DXA ist die exakte dreidimensionale Lokalisation des Messvolumens: Während die DXA-Messung eine Flächenkonzentration in g/cm^2 angibt, misst die QCT eine Volumenkonzentration in g/cm^3 , dies liefert eine realistischere Einschätzung der Knochendichte, sodass durch die Computertomographie eine höhere Messgenauigkeit erreicht wird. In einer Studie mit 78 Frauen von Prior et al. war die QCT in der Reliabilität

der DXA-Messung deutlich überlegen: die QCT hatte bei wiederholten Messungen einen Variationskoeffizient von 0,8%, die DXA-Messung der BWS/LWS dagegen 1,6% [68].

Ebenso ermöglicht die QCT im Gegensatz zur DXA eine getrennte Analyse des Mineralgehalts von Kortikalis und Spongiosa. Nach Rosenthal et al ist die Stoffwechselaktivität von trabekulärem Knochen achtfach höher als die der Kortikalis [80]. Daher können mit Hilfe der QCT-Messung frühzeitig und sehr sensitiv Änderungen des trabekulären Knochens detektiert werden. Khosla fand in getrennten QCT-Messungen Korrelationen zwischen Schwankungen der Serumhormone und trabekulärem Knochen, zwischen den Hormonen und kortikalem Knochen konnte er jedoch keinen Zusammenhang nachweisen [41].

Als Messort wurden die Lendenwirbelkörper L1-L3 gewählt, hier beträgt der Anteil an trabekulärem Knochen über 65%, perimenopausale BMD-Änderungen lassen sich hier schneller nachweisen als in anderen Regionen [21].

DXA-Messungen können durch Kalkeinlagerung in die Aortenwand, degenerative Veränderungen, Skoliosen und Osteophyten der LWS verfälscht werden. Ebenso kann angrenzendes Weichgewebe die DXA-Werte beeinträchtigen. Die Knochendichtemessung mittels QCT ermöglicht dagegen eine isolierte Erfassung des Volumens ohne Überlagerung des umgebenden Gewebes [21].

Hinsichtlich der Strahlenexposition besteht eine Überlegenheit der DXA: Die effektive Dosis einer DXA-Aufnahme der LWS beträgt ca.1-7 μ Sv, die Belastung durch eine QCT-Aufnahme der LWS inklusive lateraler Übersichtsaufnahme liegt bei 60-100 μ Sv. Dies entspricht laut Engelke der Dosis eines Transatlantikfluges und wird, obwohl die Belastung deutlich höher ist als die der DXA-Messung, als sehr gering eingestuft [21].

4.1.3 Zykluserfassung

Die Studienteilnehmerinnen registrieren mit Hilfe von Zyklusmonitoren („Clearplan®“ der Firma Unipath) zu Hause ihre Zyklen selbst. Die Geräte zeichnen die Zykluslängen auf und bestimmen durch Messung des präovulatorischen Anstiegs des LH-E3G-Quotienten im ersten Morgenurin den Zeitpunkt einer möglichen Ovulation. Aus diesen Angaben sind die Länge eines Zyklus, der Zeitpunkt der Ovulation, die Lutealphasenlänge bzw. das Auftreten eines anovulatorischen Zyklus bekannt. Pro Teilnehmerin wurden durchschnittlich 21 Zyklen innerhalb der 2jährigen Studienteilnahme erfasst.

Primär wurde der Zyklusmonitor für die Konzeptionsplanung von Kinderwunschpaaren entwickelt. Eine Pilotstudie der PEKNO-Studie, die sog. Anovulationsstudie untersuchte die Genauigkeit des Zyklusmonitors: Es wurden 118 Zyklen mit einer Blutentnahme in der Lutealphase analysiert und der postovulatorische Progesteronanstieg erfasst. 78% der

vom Monitor als ovulatorisch gewerteten Zyklen wiesen einen Progesteron-Spiegel von $\geq 6\text{ng/ml}$ auf und wurden daher als sicher ovulatorisch klassifiziert [101].

In anderen Studien erfolgte die Zyklusdokumentation häufig anamnestisch. Dabei wurden meist Zykluslängen und Blutungsdauer erfragt [61, 72, 75]. Prior et al. benutzten zur Zyklusdokumentation die Messung der Körpertemperatur täglich morgens vor dem Aufstehen. 2-3 Tage nach dem LH-Peak erfolgt ein Anstieg der Körpertemperatur, dieser stellt den Beginn der Lutealphase dar. Bei einem anovulatorischen Zyklus bleibt der Temperaturanstieg aus. Mit dieser Methode konnten –ähnlich der Dokumentation mit Zyklusmonitoren- Informationen über Zykluslänge, Lutealphasenlänge, Ovulation bzw. Anovulation gewonnen werden.

In der Daily Hormone Study der SWAN wurde je ein Zyklus pro Jahr durch eine tägliche Urinprobe erfasst. Ein mindestens dreifacher Anstieg der Pregnanol-Glucuronid-Konzentration im Urin (uPdG) ausgehend vom niedrigsten Wert in der Follikelphase für mindestens 3 Tage wurde als Hinweis auf luteale Aktivität gewertet, sodass der Zyklus als ovulatorisch klassifiziert wurde [25]. Auch in der FREEDOM-Study und in einer Untersuchung von De Souza et al. wurden tägliche Urinproben zur Zyklusdokumentation verwandt [15, 53].

In Hinblick auf die genannten Methoden ist eine Schwäche der Verwendung von Zyklusmonitoren die Abhängigkeit von der Zuverlässigkeit der Studienteilnehmerinnen. Bei unsachgemäßer oder unregelmäßiger Handhabung sind die Daten nicht verwertbar. Desweiteren sind die Angaben der Monitore nicht in allen Fällen korrekt, in ca. 20% der registrierten Zyklen ist mit einer Diskrepanz zwischen Monitorangabe und Progesteronwert im Serum zu rechnen. In dieser Hinsicht würde die Zyklusdokumentation mittels täglicher Urinprobe zuverlässigere Daten liefern.

Mit 80% Übereinstimmungswahrscheinlichkeit liegt der Monitor jedoch in einem Zuverlässigkeitsbereich, der in klinischen Studien mit Surrogat-Parametern akzeptiert wird. Zudem bietet die Anwendung von Zyklusmonitoren den Vorteil der einfachen und unkomplizierten Handhabung. Nach einer Einweisung bei Beginn der Studie konnten die Zyklen zu Hause ohne häufige Klinikbesuche registriert werden. So war es möglich, über einen langen Zeitraum kontinuierlich das perimenopausale Zyklusgeschehen zu erfassen. Im Vergleich dazu ist die Dokumentation mit Hilfe täglicher Urinproben organisatorisch wesentlich aufwändiger. Die Zyklusaufzeichnung anhand Messung der Basaltemperatur erfordert einen sehr regelmäßigen Lebensrhythmus mit täglichen Messungen zur jeweils gleichen Uhrzeit. Infektionen, Fieber, Alkoholkonsum, Stress, Schlafmangel und diverse andere Faktoren können zu Schwankungen der Basaltemperatur führen, dadurch wird die Aussagekraft dieser Methode beeinträchtigt. Bei der anamnestischen Zykluserfassung können lediglich Zykluslänge, Blutungsdauer und –stärke sowie

Blutungsunregelmäßigkeiten erfasst werden. Es ist jedoch nicht möglich, zwischen ovulatorischen und anovulatorischen Zyklen zu unterscheiden.

Letztendlich war es durch die Verwendung von Zyklusmonitoren möglich eine große Anzahl von insgesamt 1030 Zyklen zu registrieren und die Blutentnahmen zum korrekten Zeitpunkt in der Lutealphase durchzuführen. Das perimenopausale Zyklusgeschehen konnte dadurch kontinuierlich über zwei Jahre dokumentiert werden. Dies ist in der bisherigen Literatur einzigartig.

4.1.4 Follow up-Untersuchungen mit Blutentnahme

Die Studienteilnehmerinnen kamen in der Lutealphase jedes sechsten Zyklus bzw. halbjährlich zur Follow-up-Untersuchung in die Frauenklinik. Dieser Termin beinhaltete eine Anamnese über den vergangenen Zeitraum, den Datentransfer der aufgezeichneten Zyklen von Monitor auf den Studien-PC sowie die Entnahme einer Serum- und Urinprobe. Im Serum wurden die Hormonwerte LH, FSH, Estradiol und Progesteron, die Knochenstoffwechselmarker Osteocalcin, CTX und BAP sowie Cortisol bestimmt. Die Urinprobe wurde für eventuelle spätere Untersuchungen eingefroren.

Eine Besonderheit der PEKNO-Studie ist die Blutentnahme in der Lutealphase des Zyklus, denn nur in dieser Phase ist ein postovulatorischer Progesteron-Anstieg messbar. Mit Hilfe der Zyklusmonitoren war der Zeitpunkt einer wahrscheinlichen Ovulation bekannt, die Blutentnahme erfolgte dann 6-9 Tage nach Auftreten des Ovulationssymbols oder in Zyklen ohne Eisprung zwischen dem 19. und 22. Zyklustag. Alle Blutentnahmen (mit Ausnahme der verlängerten anovulatorischen Zyklen), die diese Kriterien des „optimalen Zeitpunktes“ nicht erfüllten, gingen nicht in die Auswertung mit ein.

Nur wenige Autoren haben bislang die Lutealphase in Studien von mehr als 30 Teilnehmerinnen berücksichtigt.

In der großen SWAN-Studie mit 2176 Teilnehmerinnen erfolgte die Entnahme der Serum- und Urinprobe morgens nüchtern am 2.-5. Zyklustag, also in der Follikelphase. Bei postmenopausalen Frauen und perimenopausalen Frauen mit sehr langen Zyklen wurden zyklusunabhängig Blut und Urinproben entnommen. Einmal jährlich wurden NTX im Urin sowie FSH, Estradiol, Testosteron, SHBG (sex-hormone binding globulin) und DHEAS (Dehydroepiandrosterone-Sulfat) im Serum bestimmt [57]. Progesteron wurde nicht gemessen.

Prior et al. führten eine einjährige Studie an 66 unterschiedlich sportlich aktiven prämenopausalen Frauen durch. Im ersten und letzten Zyklus der Studienteilnahme wurden sowohl in der frühen Follikelphase als auch in der mittleren Lutealphase Serumproben entnommen. Die Proben der Follikel- und Lutealphase eines Zyklus wurden zu gleichen Teilen gemischt und daraus LH, FSH, Estradiol, Progesteron, Prolaktin,

Testosteron, Cortisol und T3 (Triiodothyronin) bestimmt. Das Progesteron der Lutealphase wurde durch eine Formel (Wert der Follikelphase + Wert der mittleren Lutealphase – 2nmol/l) berechnet [65].

Komukai et al. führten ebenfalls am Anfang und am Ende einer einjährigen Studie zu spinalem Knochendichteverlust bei prä- und perimenopausalen Frauen eine Blutentnahme durch. Dies geschah zwar in der Mitte der Lutealphase, jedoch wurde kein Progesteron bestimmt. Gemessen wurden die Werte von LH, FSH, E2, Calcium, Phosphat, PTH, Oc und BAP. Aus den Angaben zu den Methoden geht die zeitliche Eingrenzung der „mittleren Lutealphase“ nicht hervor [42].

In einer weiteren Studie von Slemenda (1996) zu prä-, peri- und postmenopausaler Knochendichte und Knochenverlust in Zusammenhang mit der Hormonsituation wurden E1, E2, Progesteron, FSH, Testosteron, DHEAS und SHBG bestimmt, die Blutentnahme fand jedoch in der frühen Follikelphase am 3.-7. Zyklustag statt, sodass zu den postovulatorischen Progesteronkonzentrationen keine Aussage getroffen werden kann [94].

Aufgrund der Schwierigkeit bei perimenopausalen Frauen mit sehr schwankenden Zykluslängen die Lutealphase zu bestimmen, gibt es bisher kaum Studien, welche die hormonelle Situation dieser Phase adäquat darstellen. Die bisherigen Untersuchungen beziehen sich meist auf die einfacher zu definierende Follikelphase, jedoch kann hier der postovulatorische Anstieg des Progesterons nicht detektiert werden. In dieser Hinsicht ist die PEKNO-Studie eine Ergänzung der bisherigen Datenlage.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Studienkollektiv

In die PEKNO-Studie wurden Frauen ab 45 Jahren aufgenommen, die noch regelmäßig menstruierten und eine Zykluslänge von 42 Tagen nicht überschritten. Die Einnahme exogener Hormone bis maximal 6 Monate vor Studieneintritt galt als Ausschlusskriterium, ebenso wurde anamnestisch und durch die Bestimmung von Calcium, TSH, Vitamin D3 und Prolaktin ausgeschlossen, dass sekundäre Ursachen für vermehrten Knochendichteverlust vorlagen.

Die Rekrutierung der Teilnehmerinnen erfolgte durch Aushänge im Klinikum, Flyer in gynäkologischen Praxen und durch Zeitungsannoncen, so war es möglich die gesunde Bevölkerung und damit ein repräsentatives Kollektiv zu erreichen. Möglicherweise wurden aber insbesondere Frauen mit Osteoporose in der Familienanamnese oder besonders gesundheitsbewusste Frauen auf diese Anzeigen aufmerksam, sodass sich daraus ein Bias ergeben könnte.

Ziel der PEKNO-Studie war es, perimenopausale Frauen zu beobachten, so wurden mit Hilfe des Mindestalters die Zahl von prämenopausalen Frauen klein gehalten und durch die Vorgabe einer regelmäßigen Menstruation postmenopausale Frauen ausgeschlossen. Die Einteilung in die Stadien der menopausalen Transition erfolgte nachträglich anhand der Zyklusmuster. In den meisten anderen Studien wurde ähnlich vorgegangen, die Einteilung in prä- und perimenopausal erfolgte entweder ausschließlich anhand des Alters [41, 61] oder durch die Zyklusanamnese [22, 42, 86, 98]. Slemenda et al, Chapurlat et al. und Sowers et al. verwendeten zusätzlich FSH im Serum als Marker für den Menopausenstatus [12, 94, 96].

Die abschließende Analyse der perimenopausalen Stadien zeigte lediglich eine Teilnehmerin in der Phase 1, der frühen Perimenopause. Diese Frau hatte über 2 Jahre hinweg durchgehend nahezu regelmäßige Zyklen, deren Längen um 5 Tage oder weniger variierten. Alle anderen Teilnehmerinnen befanden sich in den Stadien 2, 3 oder 4 der Perimenopause. Eine weitere Teilnehmerin erreichte im Verlauf Stadium 5, bei welchem die letzte Menstruation >1Jahr zurückliegt. So wurde durch die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien das Ziel, Frauen in der Perimenopause zu beobachten, zu 97,4% erreicht.

4.2.2 Knochendichte

Zu Beginn und nach 2 Jahren fand eine Knochendichtemessung mittels QCT statt. Von den 49 Teilnehmerinnen lagen von 47 Frauen je zwei Messungen vor.

Die erste Messung ergab einen durchschnittlichen Wert von 139,45mgCa-HA/ml, davon hatten 81% eine normale Knochendichte, 19% eine Osteopenie, bei keiner der Frauen bestand eine Osteoporose. Der Mittelwert der zweiten Messung betrug 134,04mgCa-HA/ml, 68% hatten weiterhin eine Knochendichte im Normbereich, 32% waren osteopen. Der durchschnittliche Verlust betrug -4,26% (-6,13mgCa-HA/ml) über zwei Jahre.

Anhand des Knochendichteverlusts wurden zwei unterschiedliche Einteilungen gemacht: Zunächst -wie in der Promotion von A. Ehle [20]- eine klinisch orientierte Einteilung, welche die Unterscheidung in normale Knochendichte, Osteopenie und Osteoporose nach Felsenberg et al. berücksichtigte: Frauen mit normaler BMD in der ersten und zweiten Messung bildeten Gruppe 1_1, Teilnehmerinnen mit normaler BMD im ersten QCT und Osteopenie in der zweiten Messung waren die Gruppe 1_2 und osteopene Werte in beiden QCTs ergaben die Gruppe 2_2.

Zur Darstellung der quantitativen BMD-Abnahme erfolgte eine weitere Einteilung in bmd-loss-Gruppen: Gruppe I bildeten die Frauen mit einer BMD-Zunahme im Beobachtungszeitraum, Frauen der Gruppe II verloren $\leq 7\%$ in zwei Jahren, Teilnehmerinnen der Gruppe III hatten einen Verlust von $>7\%$ und stellten damit die

definierten fast bone losers dar. 26% der Studienteilnehmerinnen gehörten dieser Gruppe III an. Der Cut-off-Wert von 7% erfolgte in Anlehnung an die Arbeiten von Gass und Müller et al. [24, 55]. Gass hatte QCT-Messungen am distalen Radius durchgeführt, er bezeichnete Frauen mit einem postmenopausalen trabekulären Knochendichteverlust von $>3,5\%/Jahr$ als fast bone losers und gab die Prävalenz bei den unter 60-Jährigen mit 35% an.

Müller hatte 1989 39 Frauen ebenfalls mittels pQCT am distalen Radius untersucht. 4 der 39 Frauen hatten noch regelmäßige und 7 Frauen unregelmäßige Zyklen, 28 Frauen waren postmenopausal. Er fand eine relativ stabile Knochendichte bei den regelmäßig menstruierenden Frauen ($-0,19\%/Jahr (\pm 0,24)$), einen etwas stärkeren BMD-Verlust bei den perimenopausalen Teilnehmerinnen ($-1,08\%/Jahr (\pm 0,43)$) und einen z.T. akzelerierten Verlust unmittelbar nach der letzten Periodenblutung ($-3,22\%/Jahr (\pm 0,31)$). Die 28 postmenopausalen Teilnehmerinnen wurden in fast losers und slow losers eingeteilt mit einer Grenze von ebenfalls $3,5\%/Jahr$. Hierbei waren 15 Frauen (54%) fast losers mit einem BMD-Verlust von $-4,52\%/Jahr$ und 13 Frauen (46%) slow losers mit einer Abnahme von $-2,12\%/Jahr$ am distalen Radius. Die fast-losers-Rate war mit 54% unerwartet hoch, dies könnte unter anderem auf die fehlende Randomisierung zurückzuführen sein.

Müller et al. waren der Ansicht, dass möglicherweise die initiale maximale Knochendichte eine geringere Bedeutung habe, als die peri- und postmenopausale Knochendichteänderung, da bei einer möglichen Verlustrate von bis zu $15\%/Jahr$ auch eine hohe initiale Knochendichte schnell aufgebraucht ist.

In unserer Untersuchung betrug der durchschnittliche Verlust $4,26\%/2Jahre$. Verschiedene Studien zeigen eine große Schwankungsbreite des prozentual gemessenen Verlustes (siehe Tab. 23, zur besseren Vergleichbarkeit wurden in der Tabelle nur die Messergebnisse der LWS aufgeführt): In der großen SWAN-Studie an 2311 prä-, peri- und postmenopausalen Frauen fanden Sowers et al. einen Verlust von $-5,6\%$ in 4 Jahren in der Postmenopause und eine Abnahme von $-3,2\%$ in 4 Jahren bei spät perimenopausalen Frauen [98]. Die geringere Abnahme im Vergleich zu den hier vorliegenden Daten lässt sich durch die unterschiedlichen Messmethoden erklären: In der SWAN-Studie wurde die Knochendichte mittels DXA der Hüfte und LWS ermittelt. Wie unter 4.1.2 beschrieben, wird mit Hilfe der QCT-Messung neben dem kortikalen auch der hormonsensitivere trabekuläre Knochen getrennt gemessen, hier sind Veränderungen früher detektierbar als bei der DXA-Messung, welche Kortikalis und Spongiosa gemeinsam misst.

Ähnliche perimenopausale Verlustraten wurden auch von Guthrie [27], Sirola [92] und Recker [75] beschrieben. Deutlich höhere Werte mit $2,2\%$ jährlichem perimenopausalen

Knochendichteverlust in der DXA-Messung fanden Komukai et al. [42] trotz vergleichbarem Messort, Alter, BMI und Menopausenstatus der Studienteilnehmerinnen. Die Ergebnisse der PEKNO-Studie befinden sich im „Mittelfeld“ der bisher publizierten Werte.

Tab.23: Prozentuale Knochendichteänderungen pro Jahr der PEKNO-Studie im Vergleich zur aktuellen Literatur

Studie	Messmethode	BMD-Änderung prämenopausal (%/Jahr)	BMD-Änderung perimenopausal (%/Jahr)	BMD-Änderung postmenopausal (%/Jahr)
PEKNO [28]	QCT*		-2,13	
Seifert-Klauss [86]	QCT*	-1,7	-0,8 bis -5,5	-3,4
Müller [55]	pQCT***			-3,0
Rosenbrock [79]	QCT*	-0,8	-4,06	-1,61
SWAN/ Sowers [98]	DXA**		-0,8	-1,4
Guthrie [27]	DXA**		-0,92	-2,48
Sirola [92]	DXA**		-1,2	Früh postm.: -0,5 Spät postm.: -0,13
Komukai [42]	DXA**	-0,9	-2,2	
Chapurlat [12]	DXA**	+0,3	-0,4	

*QCT: Messung an LWS (L1-L3)

**DXA-Messergebnisse der LWS

***pQCT: Messung am distalen Radius

4.2.3 Ovulation

Mit Hilfe der Fertilitätsmonitore wurden von den 49 Studienteilnehmerinnen insgesamt 1030 Zyklen aufgezeichnet, davon fand bei 189 Zyklen eine Blutentnahme während der Lutealphase statt.

Von den Monitorzyklen waren insgesamt 58% ovulatorisch und 42% anovulatorisch. Die Zyklen mit Ovulation waren durchschnittlich 27 Tage lang, 79% hatten eine normal lange, 21% eine verkürzte Lutealphase. Die anovulatorischen Zyklen zeigten eine durchschnittliche Dauer von 44 Tagen und variierten deutlich stärker in ihrer Länge: 62% dieser Zyklen waren normal lang, 11% mit <20 Tagen verkürzt und 27% verlängert (>42 Tage).

Eine ähnliche Verteilung ergab die Auswertung der Blutentnahme-Zyklen: Hier waren insgesamt 59% mit und 41% ohne Eisprung. Dabei nahm der prozentuale Anteil an ovulatorischen Zyklen kontinuierlich von 67% bei der ersten Blutentnahme auf 33% nach

zwei Jahren ab. Entgegengesetzt stieg der Anteil anovulatorischer Zyklen von initial 29% auf 51% nach 2 Jahren an, dabei traten insbesondere vermehrt anovulatorische verlängerte Zyklen auf (12% bei der BE1 vs. 29% bei BE5). Verkürzte Zyklen wurden kaum beobachtet, dies könnte jedoch auch an den Kriterien des optimalen Blutentnahmezeitpunktes liegen: 19-22.Zyklustag und minimal 4 Tage vor der folgenden Menstruation.

Eine derartig kontinuierliche Zykluserfassung über einen Zeitraum von zwei Jahren inklusive einer Aussage über Ovulation bzw. Anovulation und Angabe der Lutealphasenlänge gibt es in der Literatur bisher nicht.

2002 erschien ein Review von Prior über „Ovulatory changes with perimenopause“, darin werden unter anderem verschiedene Methoden der Zykluserfassung diskutiert [70].

Collett et al. befassten sich schon 1954 mit dieser Thematik: mit Hilfe einer nicht-quantitativen Basaltemperaturmessmethode wurden von 146 Frauen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr insgesamt 302 Zyklen erfasst, dabei wurden 15,1% als anovulatorisch gewertet [13]. 1985 veröffentlichten Brown et al. Daten von wöchentlichen Urinproben und kontinuierlicher Zyklusdokumentation einer 6 bzw. 7jährigen Beobachtung zweier perimenopausaler Frauen, sie beschrieben 49% der Zyklen bis zur FMP als ovulatorisch. Metcalf et al. führten bei 139 Frauen (>40.Lebensjahr) wöchentliche PdG (Pregnanediol-Glucuronid)-Bestimmungen im Urin über 3 Zyklen durch. 86 Frauen zeigten regelmäßige, normal lange Zyklen, davon waren 93% ovulatorisch. Dagegen hatten die übrigen Frauen mit unregelmäßigen Zyklen in nur 37% eine Ovulation [51].

Rannevik et al. führten eine 12jährige longitudinale Beobachtungsstudie an 150 Teilnehmerinnen in der Zeit der menopausalen Transition durch. Sie bestimmten bis ein Jahr nach der Menopause halbjährlich und hinterher jährlich die Serumhormone. Während Frauen, die sich noch 72-61 Monate vor der FMP befanden 62% ovulatorische Zyklen hatten, zeigten sie 6-0 Monate vor der FMP zu 95% Zyklen ohne Ovulation [74].

In der Daily Hormone Study der SWAN wurde von 643 prä- und perimenopausalen Frauen (durchschnittliches Alter: 47Jahre) einmal jährlich je ein Zyklus mit täglichen Urinproben dokumentiert. Bestimmt wurden Estron (uE1c), uPdG, uLH und uFSH. Dabei waren beinahe 80% der registrierten Zyklen mit lutealer Aktivität: 512 Frauen hatten ovulatorische und 116 anovulatorische Zyklen. Alter und BMI der ovulatorischen Gruppe waren signifikant niedriger als in der anovulatorischen Gruppe. Ebenso war die Zykluslänge mit durchschnittlich 29 Tagen deutlich kürzer als in der anovulatorischen Gruppe (Mittelwert 38,7 Tage). Ebenfalls nicht überraschend war, dass die Ovulationsgruppe höhere uE1c- und niedrigere uFSH-Werte aufwies als die Anovulationsgruppe [25], sodass mit großer Wahrscheinlichkeit die Frauen der

anovulatorischen Gruppe der Menopause zeitlich näher waren. Die ovulatorischen Zyklen nahmen im Beobachtungszeitraum von 80,9% auf 67,4% ab [82].

Ouyang stellte die Hypothese auf, dass prä- und perimenopausal verlängerte Zyklen mit vermehrtem Knochendichteverlust einhergehen. Bei 4771 Teilnehmerinnen zwischen dem 30. und 49. Lebensjahr wurde die Knochendichte mittels DXA ermittelt, die Zykluscharakteristika wurden anamnestisch erhoben. In der Gruppe der 30-34jährigen wurden 78,7% normal lange Zyklen (22-37 Tage) aufgezeichnet. Dieser Anteil lag in der Gruppe der 45-49jährigen nur noch bei 46,3%. Entgegengesetzt hatten 13,8% der jüngeren Frauen eine Oligomenorrhoe bzw. 90-tägige Amenorrhoe, dies trat bei der älteren Gruppe in 32,9% auf. Ouyang fand sowohl bei prä- als auch bei perimenopausalen Frauen, dass verlängerte Zyklen mit verminderter Knochendichte einhergehen [48].

Die Zahlen zu perimenopausaler Ovulation und Anovulation der genannten Studien variieren stark. Jedoch herrscht Einigkeit, dass mit zunehmendem Alter und fortschreitender menopausaler Transition der Anteil an regelmäßigen ovulatorischen Zyklen abnimmt. Die Variation der Daten ist durch unterschiedliche Erfassungsmethoden und durch nicht übereinstimmende Zeitpunkte der Erfassung zu erklären.

Die PEKNO-Studie liefert ergänzend eine genaue und kontinuierliche Betrachtung des perimenopausalen Zyklus- und Ovulationsgeschehens. Eindrücklich wurde gezeigt, dass in dieser Zeitspanne die Ovulationstätigkeit des Ovars sehr rapide abnimmt. Zunehmend treten anovulatorische Zyklen, verlängerte Zyklen und Zyklen mit verminderter lutealer Aktivität auf.

4.2.4 Hormone

Die Lutealphasenhormone wurden getrennt für ovulatorische und anovulatorische Zyklen betrachtet: Die LH- und FSH-Werte der ovulatorischen Zyklen lagen bei allen 5 Blutentnahmen im prämenopausalen, postovulatorischen Normbereich (LH 1-15IU/l, FSH 1,5-8,5IU/l). In anovulatorischen Zyklen waren besonders bei den Messungen 2 bis 5 LH und FSH deutlich erhöht. Die 17 β -Estradiol-Werte waren in Zyklen mit Ovulation im Normbereich der Lutealphase, die anovulatorischen Zyklen zeigten im Mittel niedrigere, jedoch noch nicht postmenopausale E2-Level. Insgesamt waren die Estradiol-Werte sehr schwankend (Minimum: 5,0pg/ml, Maximum 949,10pg/ml) und durch die Bildung des Mittelwerts nur ungenügend charakterisierbar. Progesteron war das Entscheidungskriterium zwischen Ovulation und Anovulation, sodass die Mittelwerte der beiden Zyklusgruppen deutlich unterschiedlich waren.

Steigende FSH- und später auch steigende LH-Spiegel kennzeichnen den perimenopausalen Übergang [49, 52, 90]. Estradiol-Werte werden in der Literatur -wie auch in der PEKNO-Studie beobachtet- als extrem variabel beschrieben.

Die Melbourne Women's Midlife Health Study war eine der ersten longitudinalen Studien zur menopausalen Transition [5-7]. An 150 Frauen die während der Studienteilnahme die FMP erreichten, konnte gezeigt werden, dass 18 Monate vor der FMP vor allem FSH die stärkste Veränderung durchläuft. Die FSH-Werte, welche zwischen dem 4. und 8. Zyklustag bestimmt wurden, stiegen in dieser Zeit um das 5-fache an, dabei waren die FSH-Spiegel stärker mit der FMP assoziiert als das Alter der Frauen. Die durchschnittlichen Estradiol-Werte waren vor allem prämenopausal und früh perimenopausal sehr variabel, ca. 2 Jahre vor der FMP begannen sie zu fallen. Letztendlich waren Änderungen des Estradiols aber weniger ausgeprägt, als die des FSHs [7].

Die Penn Ovarian Aging Study (POAS) untersuchte 436 Frauen zwischen 35 und 47 Jahren und versuchte so ein Staging System für die frühesten Stadien der menopausalen Transition und Vorhersagefaktoren für den Eintritt in diese frühen Stadien zu entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit des Beginns und des weiter Fortschreitens des perimenopausalen Übergangs erhöhte sich mit steigenden FSH- und fallenden Inhibin-B-Werten ($p < 0,001$) [81]. Auch hier änderten sich die Estradiol-Spiegel weniger signifikant, jedoch machte höheres Estradiol den Beginn der Perimenopause wahrscheinlicher ($p = 0,013$) [81].

Die Hormone der meisten bisherigen Studien wurden aufgrund der einfacheren Durchführbarkeit in der Follikelphase oder zyklusunabhängig bestimmt. Die Lutealphase der Perimenopause ist daher bisher wenig untersucht. Variable Zykluslängen, kurze Follikelphasen und anovulatorische Zyklen erschweren die zeitlich korrekte Hormonmessung in der zweiten Zyklushälfte.

Sherman war 1976 der Erste, der tägliche Hormonbestimmungen in der Perimenopause publizierte. Er gab als wesentliche Charakteristika der perimenopausalen Zyklen, 1. verkürzte Lutealphasen, 2. ungenügend anpassungsfähige FSH-Anstiege und 3. eine verminderte luteale Progesteronproduktion an [90].

Die unter 4.3.3 schon erwähnte Daily Hormone Study der SWAN zeigte ebenfalls abnehmendes luteales Progesteron in ovulatorischen Zyklen und vermehrtes Auftreten verlängerter anovulatorischer Zyklen ohne Progesteronproduktion. Beides wurde als Progress der menopausalen Transition gewertet. Ebenso wurden schwankende (niedrige und hohe) Estradiol-Level in der frühen Follikelphase als ein Indiz für Progress der mt angesehen [82].

Nach Butler und Santoro beginnt die menopausale Transition mit der abnehmenden Hemmung der FSH-Sekretion. Die noch regelmäßigen, perimenopausalen Zyklen sind vor allem durch sehr variable Muster an Gonadotropin- und Sexualhormonlevel im Serum gekennzeichnet [10]. Beim Voranschreiten der menopausalen Transition kommt es vermehrt zur Follikelinsuffizienz, die Hormonproduktion kann zwischenzeitlich dramatisch abnehmen. Die Anzahl der Follikel sinkt, eine regelrechte Follikulogenese kann nicht mehr aufrecht erhalten werden und die Ovarialfunktion wird irregulär und insuffizient bis sie letztendlich sistiert. Trotzdem besteht nach der letzten Menstruation noch für ca. 6 Monate bis 2 Jahre eine Östrogenproduktion [10].

Dieses in vielen Studien nachgewiesene Hormonmuster der Perimenopause zeichnet sich auch in den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit ab. Mit Hilfe der verwendeten Zyklusmonitore war es möglich, die Lutealphase exakt zu detektieren und so die derzeitige Literatur um perimenopausale luteale Hormonwerte zu ergänzen.

4.2.5 Knochenstoffwechselfparameter

Bei den 5 Blutentnahmen wurden auch die Knochenaufbaumarker Osteocalcin (Oc) und knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) sowie der Knochenabbaumarker CTX/Telopeptid bestimmt. Die Werte der Knochenstoffwechselfmarker zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen ovulatorischen und anovulatorischen Zyklen. Sämtliche BAP-Werte und 94% der Oc-Werte lagen im prämenopausalen Normbereich, 6% der Oc-Werte waren erniedrigt, jedoch konnte in diesen Fällen kein Zusammenhang mit den anderen Knochenstoffwechselfmarkern oder mit erhöhtem Knochendichteverlust hergestellt werden. Die CTX-Werte lagen zu >98% im prämenopausalen Normbereich. Lediglich 4 Messwerte waren erhöht. In weiteren Auswertungen korrelierten BAP, Oc, und CTX zwar auf dem 0,01-Niveau untereinander, es konnte jedoch kein aktueller Zusammenhang zwischen den Hormonen bzw. Ovulation und den gleichzeitig bestimmten Knochenstoffwechselfmarkern hergestellt werden.

Auch in der Literatur wird dieser Zusammenhang sehr kontrovers diskutiert. Nielsen et al. konnten in einer sehr kleinen Studie (n=8) erhöhte BAP- und Oc-Werte in der Lutealphase verglichen mit der Follikelphase feststellen ($p < 0,05$). Sie zeigten ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen Estradiol und Oc und schlossen aufgrund ihrer Ergebnisse auf erhöhte Osteoblastenaktivität in der Lutealphase [59]. Gass et al. fanden in einer Studie an 55 prämenopausalen Frauen höhere CTX-Werte in der Follikelphase im Vergleich zur Lutealphase, jedoch keine zyklusabhängigen Unterschiede für Oc und BAP [23]. Dagegen fand eine weitere Studie beim Vergleich von BAP, Osteoprotegerin, NTX (N-Telopeptid des Typ I Kollagens) und RANKL zwischen Follikel- und Lutealphase prämenopausaler Frauen keine zyklusabhängigen Unterschiede [91]. Kalyan und Prior

erklären in ihrem Review die unterschiedlichen Ergebnisse unter anderem durch kleine Fallzahlen einzelner Studien, durch unterschiedliche Messmethoden (z.B. Serum versus Urin) und verschiedene Knochenstoffwechsellmarker [35]. Insgesamt gehen sie jedoch davon aus, dass in der Mitte der Lutealphase Knochenabbaumarker am niedrigsten und Knochenaufbaumarker am höchsten sind, wenn Progesteron und Östrogen beide relativ hoch, jedoch nicht überhöht liegen [35].

In der Auswertung der PEKNO-Studie zeigte sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen den Knochenstoffwechsellmarkern und Knochendichteverlust.

Eine longitudinale Studie von Lofman et al. (2005) über 5 Jahre konnte dagegen eine inverse Korrelation zwischen Knochenmarkern (BAP i.S., Osteocalcin i.S., Calcium i.U. und OHpr = urinary hydroxyproline) und BMD feststellen. Alle Parameter stiegen perimenopausal an, postmenopausal erreichten BAP und Calcium wieder ihre Ausgangsspiegel, während Oc und OHpr weiterhin erhöht blieben. Die Validität der Knochenmarker, künftigen BMD-Verlust abzuschätzen wurde auf bis zu 75% geschätzt [45]. Auch Morgante et al. wiesen eine Korrelation von erhöhten perimenopausalen Knochenstoffwechsellparametern (Oc und DPD = Deoxypyridolin) und Knochendichte nach [54]. Ebenso fand eine Studie der eigenen Arbeitsgruppe eine signifikante inverse Korrelation zwischen BAP, Oc, CTX, DPD und der Knochendichteänderung über zwei Jahre bei perimenopausalen Frauen [79]. Insofern widersprechen die Ergebnisse der PEKNO-Studie in dieser Hinsicht der aktuellen Datenlage. Möglicherweise ist dies durch die geringe Fallzahl der einzelnen BMD-loss-Gruppen erklärbar sowie durch die ausschließliche Messung in der zweiten Zyklushälfte.

Die Untersuchung der Knochenstoffwechsellmarker in den einzelnen Gruppen der menopausalen Transition ergab in der mt-Gruppe 4 (späte Perimenopause) höhere BAP- und Oc-Werte, aufgrund der geringen Fallzahl war dies jedoch statistisch nicht wertbar. Daher sind die weiteren Auswertungen der noch laufenden Studie nötig um genauere Aussagen treffen zu können.

4.2.6 Stadien der menopausalen Transition

Die Studienteilnehmerinnen wurden nach einer neuen Klassifikation der Perimenopause von Prior et al. [71] in Stadien eingeteilt (Definition der Stadien siehe Einleitung).

Die 49 Frauen zeigten 17 verschiedene Verläufe der menopausalen Transition. Dabei unterschieden sich die Frauen zum einen in der Schnelligkeit, in der sie die Stadien durchliefen: während sich 10 Teilnehmerinnen über den kompletten Beobachtungszeitraum in einem Stadium befanden, zeigten 33 Frauen zwei verschiedene und 6 Frauen drei verschiedene Stadien. Zum anderen wurde die menopausale Transition nicht immer linear durchlaufen, es wurden auch „Rückschritte“ von höheren in

niedrigere Stadien und das Überspringen einzelner Stadien (z.B. St.1 → St.3) beobachtet. So zeigte sich diese Phase für jede Teilnehmerin sehr individuell, -trotz einem generellen Muster der Veränderungen am Ende der Fertilität.

Kaufert et al. machten eine ähnliche Feststellung: in einer 3-jährigen Studie an 324 Frauen über 45 Jahren fanden sie mindestens 100 verschiedene Zyklusmuster [37]. Prior beschreibt dies als „variability is the rule“ [71].

4.2.7 Knochendichte und Ovulation

Der prozentuale Anteil an Ovulationen korrelierte mit der Differenz der Knochendichte über 2 Jahre ($r=0,67$, $p<0,05$). So verloren Teilnehmerinnen, deren Zyklen zu 80% ovulatorisch waren, im Beobachtungszeitraum nicht an Knochendichte. Dagegen zeigten Frauen mit lediglich 20% ovulatorischen Zyklen einen Knochendichteverlust von beinahe 10% in zwei Jahren. Frauen der bmd-loss-Gruppe I (BMD-Zunahme während Studienteilnahme) hatten mit 61,27% den größten prozentualen Anteil an Ovulationen, Frauen der Gruppe II (BMD-Verlust $< 7\%/2$ Jahren) hatten 50,70% ovulatorische Zyklen und Teilnehmerinnen der fast-losers-Gruppe (Gruppe III) hatten mit durchschnittlich 39,88% die geringste Ovulationsrate.

In der Literatur gibt es sehr kontroverse Diskussionen zum Zusammenhang zwischen Ovulation und Knochendichteverlust. Mehrere Studien konnten eine Korrelation zwischen „ovulatory disturbances“ und abnehmender Knochendichte zeigen [61, 64, 65, 67, 85, 106].

Prior sah in einer Studie an 66 unterschiedlich sportlich aktiven prämenopausalen Frauen vor allem in inapparenten Zyklusstörungen im Sinne von verkürzten Lutealphasen oder anovulatorischen Zyklen eine Ursache für vermehrten Knochenverlust, schon lange vor der Perimenopause [65]. 29% der registrierten Zyklen prämenopausaler Frauen zeigten Ovulationsunregelmäßigkeiten. Die inadäquate Progesteronproduktion gestörter Zyklen führt trotz adäquatem Östrogeneinfluss und erhaltenen normalen Zyklusintervallen schon prä- und früh perimenopausal zu erhöhtem Knochenabbau.

Auch Ouyang et al. fanden in einer großen Querschnittstudie an 4771 prä- und perimenopausalen Frauen einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen Zykluslänge und Knochendichte [61]. In langen Zyklen kommt es zu einer verlängerten Follikelphase und dadurch zu einem verzögerten Östrogen-Peak und einem insgesamt verminderten Östrogeneinfluss [61]. Da steigende Östrogenlevel präovulatorisch und während der Lutealphase zu vermehrter Knochenformation und verminderter Resorption führen [15, 46, 96, 105], resultiert daraus ein erhöhter Knochenabbau. Zusätzlich liegt aufgrund vermehrt auftretender anovulatorischer Zyklen eine verminderte Progesteronkonzentration im Serum vor. Das Ungleichgewicht von Östrogen und

Progesteron führt zu einer „Entkopplung“ des Mechanismus zwischen Knochenformation und –resorption und endet in einer negativen Knochenbilanz [35]. Die Iowa Women's Health Study, welche 41.836 Frauen einschloss, zeigte ein 1,8-fach erhöhtes Lebensrisiko für Hüftfrakturen bei Frauen, die prämenopausal permanent unregelmäßige Zyklen hatten [58].

All diese Studien belegen, dass Störungen des hormonellen Gleichgewichts regelmäßiger Zyklen die Knochengesundheit beeinflussen.

Dazu im Gegensatz konnten andere Autoren keinen Zusammenhang zwischen Ovulationsgeschehen und Knochendichte herstellen: De Souza untersuchte 1997 33 unterschiedlich sportlich aktive prämenopausale Frauen und postulierte, dass Estradiol der wichtigste Einflussfaktor auf die Knochengesundheit sei. Normale E2-Spiegel vorausgesetzt, beeinflussen erniedrigte Progesteron-Level und gestörte Lutealphasen den Knochenstoffwechsel nicht, so die Autoren [15].

Die Daily Hormone Study (DHS) der SWAN-Studie registrierte jährlich einen Zyklus pro Teilnehmerin mit täglichen Urinproben (513 ovulatorische und 116 anovulatorische Zyklen) und fand keine Assoziation von perimenopausalen Zykluscharakteristika mit Knochendichte [25]. In beiden Studien wurde die Knochendichte mittels DXA gemessen, sodass dadurch frühe Veränderungen am Knochen möglicherweise verborgen blieben. De Souza führte zudem nur eine Knochendichtemessung durch und konnte so keine Aussage über die Änderung der BMD, lediglich über die Ausgangsknochendichte machen. Die DHS registrierte pro Teilnehmerin nur einen Zyklus, sodass mögliche Ovulationsstörungen, welche sehr unregelmäßig auftreten und im Laufe der Perimenopause zunehmen [13], ungenügend erfasst wurden. Auch hier könnte eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse liegen.

Die PEKNO-Studie fand durch kontinuierliches Aufzeichnen des perimenopausalen Zyklusgeschehens, durch Blutentnahmen in der Lutealphase und durch die BMD-Messung mittels QCT einen signifikanten Zusammenhang zwischen Knochendichteverlust und Ovulation. Um diese Aussage zu stärken sind weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen nötig.

4.2.8 Knochendichte und Hormone

Die Hormonwerte LH, FSH, Progesteron und 17β -Estradiol der 5 Messungen wurden mit der Änderung der Knochendichte (Δ BMD) korreliert. Es zeigte sich ein leichter negativer Zusammenhang zwischen FSH und Δ BMD ($r = -0,336$, $p = 0,042$). Ebenso war die Korrelation von 17β -Estradiol mit Δ BMD auf dem 0,05-Niveau signifikant ($r = 0,361$, $p = 0,014$). Der Zusammenhang zwischen LH und dem BMD-Verlust ($r = -0,292$, $p = 0,132$)

sowie zwischen Progesteron und Δ BMD ($r= 0,252$, $p= 0,132$) erreichte keine statistische Signifikanz.

4.2.8.1 Estradiol und Knochendichte:

Die PEKNO-Studie fand in Übereinstimmung mit der Literatur extrem schwankende perimenopausale E2-Werte. Es zeigte sich ein protektiver Effekt auf den Knochen bei Frauen, die wiederholt hohe Estradiolwerte aufwiesen, aufgrund der kleinen Fallzahl der Untergruppen ließ sich diesbezüglich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen. Insgesamt bestand eine schwache Korrelation zwischen den E2-Werten und Δ BMD.

Die durchschnittlichen E2-Werte der bmd-loss-Gruppen unterschieden sich zwischen Gruppe I (BMD-Zunahme) und Gruppe III (fast loser) um die Hälfte (222,73pg/ml vs. 125,27pg/ml), waren jedoch bis zum Schluss der Studie auch bei den fast losers im Bereich der therapeutischen Zielkonzentrationen einer Hormontherapie.

Seit Fuller Albright (1940) ist bekannt, dass postmenopausaler Östrogenmangel eine Ursache für Osteoporose im Senium ist [2]. Zahlreiche daraufhin folgende Studien belegten den Zusammenhang zwischen abnehmendem Östrogeneinfluss und vermehrtem Knochendichteverlust [12, 40, 50, 75, 76, 93, 100]. Östrogensatz verlangsamt den postmenopausalen Knochenabbau und reduziert das Frakturrisiko [3, 14, 44]. Für den protektiven Effekt auf den Knochen durch Östrogen existiert eine molekulargenetische, pharmakologische und klinische Evidenz [56].

In den 1990er Jahren wurde jedoch zunehmend erkannt, dass die hormonellen Veränderungen während der menopausalen Transition höchst komplex sind und in dieser Zeit sowohl sehr hohe als auch niedrige Östrogenspiegel auftreten [71]. Von einem linearen Abfall kann nicht ausgegangen werden. Viele Studien wiesen sehr hohe perimenopausale Werte in der Follikelphase nach [5, 62, 69], sogar signifikant höhere perimenopausale E2-Werte als in der Prämenopause [19, 27, 43]. Trotz dieses noch adäquaten Östrogeneinflusses kommt es schon Jahre vor der letzten Menstruation zu vermehrtem Knochenverlust. Ebeling et al. zeigten, dass der erhöhte Knochendichteverlust während der menopausalen Transition mit weiteren Einflussfaktoren außer Estradiol assoziiert ist [19]. Die SWAN-Studie konnte bei perimenopausalen Frauen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Serum-Estradiol und BMD nachweisen [57, 97], ebenso ließ sich durch jährliche E2-Bestimmungen der Knochendichteverlust nicht vorhersagen [98]. Erst in der Postmenopause standen erniedrigte E2-Werte mit akzeleriertem Knochenabbau in Zusammenhang [22].

Die Daten der PEKNO-Studie zeigen einen protektiven Estradioleinfluss auf den Knochenstoffwechsel, jedoch ist dies nur einer von zahlreichen metabolischen Faktoren.

In der Gruppe der fast losers konnten adäquate Estradiolwerte einen akzelerierten BMD-Verlust von >7% in 2 Jahren nicht verhindern.

4.2.8.2 FSH und Knochendichte:

Insgesamt korrelierten die FSH-Werte invers mit dem Knochendichteverlust. Anhaltend über den Normbereich erhöhte Serumwerte führten zu einer verstärkten Abnahme der BMD.

Sun et al. zeigten in einem Mausmodell, dass FSH-Rezeptor-negative Mäuse keinen Knochendichteverlust aufwiesen. FSH hat über die Aktivierung eines FSH-Rezeptors (FSHR) einen direkten, Östrogen-unabhängigen Effekt auf die Osteoklasten und den Knochenstoffwechsel und fördert die RANKL-stimulierte Osteoklastogenese. Hohe FSH-Level könnten direkt für akzelerierten Knochendichteverlust verantwortlich sein [103]. Möglicherweise sind auch TNF α und mehrere Interleukine (IL-6, IL-1 β) für den FSH-Effekt am Knochen mitverantwortlich. Erhöhte FSH-Werte stimulieren vermehrt die TNF α -Produktion in Granulozyten und Makrophagen des Knochenmarks, dies führt zu einer höheren Zahl an Osteoklasten-Vorläufer-Zellen [32]. Auch Cannon et al. fanden einen konzentrationsabhängigen Effekt von FSH auf die RANK-Expression auf CD14+-Zellen (v.a. Monozyten und Makrophagen) und kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass erhöhte perimenopausale FSH-Spiegel die Entstehung von Osteoklasten-Vorläuferzellen begünstigen [11].

Diese in vitro aufgestellten Thesen konnten auch in vivo nachvollzogen werden: Die SWAN-Studie zeigte an 2375 perimenopausalen Frauen, dass höhere FSH-Basiswerte sowie erhöhte FSH-Werte im Verlauf mit erniedrigten Knochendichtewerten assoziiert waren. Sie fand überdies FSH-Werte als Prädiktoren des BMD-Verlustes in der Perimenopause besser geeignet als Estradiol [22, 98]. Auch Kawai beschrieb FSH als suffizienten Marker für Knochenabbau bei Frauen unter Hormonersatztherapie [38]. Xu et al. fanden bei 689 Frauen eine signifikante Assoziation zwischen der Osteoporose-Inzidenz und hohen FSH-Spiegeln im Serum [108]. Devleta et al. untersuchten 22 Frauen unter 40 Jahren mit einer sekundären Amenorrhoe. Die Studienteilnehmerinnen wurden entsprechend einer hypergonadotropen (n=7, FSH >40IU/l) und einer hypogonadotropen (n=15, FSH \leq 40IU/l) Amenorrhoe in zwei Gruppen geteilt. Bei vergleichbaren Östrogenkonzentrationen zeigte die hypergonadotrope Gruppe eine niedrigere Knochendichte [18].

Die Daten der PEKNO-Studie stimmen mit diesen Ergebnissen der jüngsten Literatur überein, welche mehr und mehr verdeutlichen, dass FSH den Knochenstoffwechsel beeinflusst und in der komplexen Regulation des Knochenstoffwechsels eine Östrogen-unabhängige Rolle spielt.

4.2.8.3 Progesteron und Knochendichte:

Obwohl Anovulation mit vermehrtem Knochendichteverlust korrelierte (siehe Abb. 24 und 4.3.8) und Anovulation mit sehr niedrigen Progesteronkonzentrationen im Serum einher geht, konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen vermindertem Progesteron und erhöhtem Knochenabbau nachgewiesen werden. Auch wiederholt erhöhte Progesteron-Werte >12ng/ml hatten keinen erkennbaren Effekt auf die Änderung der Knochendichte.

Wie in der Einleitung beschrieben, unterliegt der Knochen einem permanenten Umbau. Dabei besteht bei prämenopausalen Frauen mit einem gesunden Knochenstoffwechsel eine Balance zwischen Knochenformation und –resorption. Die Phasen von Knochenauf- und –abbau verlaufen parallel zu zyklusabhängigen Hormonschwankungen. In der östrogen-dominanten Follikelphase findet vermehrt Knochenresorption statt, während in der Lutealphase mit vorwiegendem Progesteroneinfluss die Knochenformation überwiegt [66].

Progesteron, das nur nach Ovulation in der Lutealphase des weiblichen Zyklus in größeren Mengen zirkuliert [109], wurde schon lange als osteoanaboles Hormon diskutiert. Es fördert die Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten [48, 65, 66, 83]. Katzburg beschrieb 1999 Unterschiede zwischen weiblicher und männlicher Knochenphysiologie und nannte unter anderem eine postmenopausale Verminderung von Osteoblasten als kontributiven Faktor für die Entstehung der weiblichen Osteoporose [36]. Ebenso belegen Arbeiten aus der eigenen Arbeitsgruppe eine dosisabhängige, durch Progesteron verstärkte Differenzierungsleistung von Osteoblasten [84]. Prior zeigte 1990 in ihrem Review „Progesterone as a bone-trophic hormone“ anhand von experimentellen, epidemiologischen und klinischen Daten, dass Progesteron aktiv am Knochenmetabolismus beteiligt ist. Das Gestagen agiert möglicherweise entweder direkt über einen Rezeptor an den Osteoblasten oder indirekt über den Glucocorticoidrezeptor der Osteoblasten am Knochen und erhöht so den Knochenaufbau oder den Knochenumsatz [66]. Optimale Knochenformation und Prävention von Knochenresorption herrschen dann, wenn Östrogen und Progesteron zusammen wirken [35].

Entgegen dieser Erkenntnisse fanden Lu et al. in einer multiethnischen Querschnittstudie an 242 Frauen keinen Zusammenhang zwischen zirkulierenden Progesteronwerten der Lutealphase und der Knochendichte [47]. Der bedeutendste Einflussfaktor auf die Knochendichte war in ihrer Studie die fettfreie Körpermasse (lean body mass, LBM). Auch De Souza et al. postulierten, dass erniedrigtes Progesteron – normale E2-Werte vorausgesetzt - den Knochenstoffwechsel nicht beeinflussen [15]. Beide Studien untersuchten ausschließlich prämenopausale Frauen, bei denen mit ausgewogenen Progesteron- und Estradiolwerten die oben beschriebene Balance zwischen Knochenauf-

und -abbau herrscht. Ein Einfluss der einzelnen Hormonserumspiegel auf den Knochen konnte in dem dort verwendeten Studiendesign wohl nicht festgestellt werden.

Insgesamt ist der Zusammenhang zwischen Ovulation und Progesteron einerseits und Knochenmetabolismus andererseits nicht endgültig gesichert. Obwohl eine Interaktion nahe liegt, konnten die Daten der PEKNO-Studie dies nur für die Ovulation zeigen. Auch in der zusätzlichen Auswertung der Daten durch ein gemischt lineares Modell konnte kein signifikanter Effekt von Progesteron auf die Änderung der Knochendichte nachgewiesen werden. Neben einem direkten Effekt durch Progesteron wäre auch denkbar, dass Progesteron als Marker für eine stattgefundene Ovulation eine Rolle spielt [89]. Es ist eine der Aufgaben der Endauswertung der Studie anhand einer größeren Fallzahl dies erneut zu prüfen.

4.2.8.4 LH und Knochendichte:

Die LH-Werte der Zyklusblutentnahmen korrelierten nicht signifikant mit der Änderung der Knochendichte. Wiederholt erhöhte LH-Spiegel zeigten einen Knochen-protectiven Trend, der jedoch aufgrund kleiner Fallzahlen keine statistische Signifikanz erreichte. Bei der gesonderten Auswertung der Daten durch die Anpassung eines gemischt linearen Modells konnten 13% der Variabilität der Daten durch LH-Einfluss erklärt werden.

Die Datenlage zum Einfluss von LH auf die perimenopausale Knochendichteänderung ist sehr spärlich. Eine gesonderte Beurteilung von erhöhten LH-Werten bei perimenopausal ebenfalls erhöhten FSH-Werten ist klinisch nicht möglich, so werden meist die Gonadotropine, also LH und FSH gemeinsam betrachtet. In der SWAN-Studie und der Daily Hormone Study wurde LH nicht bestimmt. Grewal et al. fanden keine statistische Korrelation zwischen LH im Urin und Knochendichte [25]. De Souza et al. führten zwar neben E1C und PdG eine LH-Bestimmung im Urin durch, in der Diskussion der Arbeit jedoch wird das Hormon nicht weiter erwähnt [15]. Auch Komukai et al. bestimmten in einer prospektiven Studie neben anderen Serumhormonen das luteinisierende Hormon, dieses wird jedoch weder in der Auswertung noch in der Diskussion der Arbeit berücksichtigt [42]. Kawai beschreibt in einer Studie an 125 Frauen unter Hormonersatztherapie eine negative Korrelation von LH und FSH mit BMD, wobei der Korrelationskoeffizient von FSH größer war als der von LH. Seiner Meinung nach sind die Gonadotropine (besonders aber FSH) hilfreiche Prädiktoren für den Knochenverlust [38]. Letztendlich gibt es keine validen Daten zum Einfluss von LH auf den Knochenstoffwechsel. Das Design der PEKNO-Studie eignet sich nicht, um diesen gesondert zu untersuchen. Um einen Effekt von LH ohne FSH-Einfluss messen zu können sind weitere, am ehesten in vitro-Studien nötig.

4.2.9 Knochendichte und menopausale Transition

Der Knochendichteverlust nahm mit fortschreitenden Stadien der menopausalen Transition zu. Während in den frühen Stadien noch eine relativ geringe BMD-Abnahme gemessen wurde (-2,40 mgCa-HA/ml bzw. -1,91 mgCa-HA/ml), stieg mit zunehmendem Stadium der durchschnittliche Verlust bis auf maximal -17,93 mgCa-HA/ml bei den perimenopausalen Teilnehmerinnen an, die während der Teilnahme die letzte Periodenblutung hatten.

Gugliemi errechnete einen absoluten trabekulären Knochendichteverlust von -59% über die gesamte Lebenszeit [26], etwa 50% dieses nach Gugliemi zu erwartenden gesamten Knochendichteverlusts finden schätzungsweise im Jahrzehnt der Perimenopause statt [33]. Dieser Abbau an Knochenmasse ist vor allem mit einer Degeneration der Mikrostruktur assoziiert, welche letztendlich Frakturen prädisponiert [1].

Der Zeitpunkt des maximalen Knochendichteverlustes wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Lange Zeit wurde erst postmenopausal eine verstärkte Abnahme postuliert [2, 3, 44]. Jedoch zeigten mehrere aktuelle Studien, dass der zu postmenopausaler Osteoporose führende Knochenabbau bereits Jahre vor der Menopause beginnt. Als gesichert gilt, dass im gesunden Kollektiv perimenopausal mehr Knochenabbau stattfindet als prämenopausal [87].

Auch wenn in verschiedenen Untersuchungen diskrepante Aussagen über den Zeitpunkt des Beginns dieses Knochendichteverlustes existieren, gibt es in vielen Studien Hinweise auf BMD-Verlust vor der letzten Menstruation. Sowers und Randolph sahen die maximalen Verlustraten in der späten Perimenopause [73, 98]. Die SWAN-Studie konnte darstellen, dass die Knochendichte unmittelbar vor und einige Jahre nach der Menopause am stärksten abnimmt. Die DXA-Messwerte waren perimenopausal etwas niedriger als früh postmenopausal (-0,8% vs. -1,4%) [98]. Mit QCT fanden Rosenbrock et al. perimenopausal eine BMD-Änderung von -4,06%, in der postmenopausalen Gruppe dagegen nur noch -1,61% [79]. Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe über 9 Jahre zeigten einen signifikant erhöhten trabekulären Knochendichteverlust bei Frauen in der Perimenopause, auch verglichen mit Frauen in der frühen Postmenopause. Somit wurde der höchste Knochendichteverlust auch in diesem Kollektiv noch vor dem Eintritt der Menopause beobachtet [79, 85, 86, 88].

In longitudinalen Studien wurde ein besonders hoher Verlust während der Perimenopause nachgewiesen und gezeigt, dass dieser in den ersten Jahren der Postmenopause noch andauert [12, 22, 75, 86, 93, 94]. Es scheint, dass vermehrter Knochendichteverlust in der frühen Perimenopause mit den ersten Zyklusunregelmäßigkeiten beginnt, bis zur Menopause zunimmt und in den ersten 5 postmenopausalen Jahren wieder abfällt [71].

Die Daten der PEKNO-Studie stimmen mit diesen Beobachtungen überein. Die kontinuierliche Zyklusdokumentation machte eine präzise Einordnung in die einzelnen Stadien der menopausalen Transition möglich. Dadurch konnte gezeigt werden, dass in der Perimenopause akzelerierter Knochendichteverlust besonders unmittelbar um den Zeitraum der letzten Menstruation stattfindet.

4.2.10 Fast bone losers

12 der 49 Teilnehmerinnen (24,5%) verloren im Zeitraum von zwei Jahren mehr als 7% ihrer Knochendichte, diese Frauen werden als „Fast losers“ bezeichnet [24, 55, 77].

Aus früheren Studien ist bekannt, dass es in der Phase des perimenopausalen Übergangs bei ca. 25% der Frauen zu einem besonders beschleunigten Knochenmasseverlust kommt. Riis et al. beobachteten 182 postmenopausale Frauen über 15 Jahre. 26,9% der Teilnehmerinnen waren fast losers, innerhalb des Beobachtungszeitraumes verloren sie 50% mehr Knochenmasse als die Vergleichsgruppe [77]. Auch Müller beschrieb in seiner Publikation zu peripherem QCT einige Frauen, die nach der Menopause einen massiven Knochenabbau aufweisen (>3,5%/Jahr) [55]. Ebenso bestätigten Gass et al. diese Beobachtungen [24]. Allen gemeinsam ist jedoch, dass keiner diesen beschleunigten Knochenabbau begründen kann. Östrogendefizit und BMI werden genannt, es gibt jedoch keine plausiblen Erklärungen, weshalb bei ca. 25% der Frauen ein derartig massiver Knochenverlust auftritt.

In der PEKNO-Studie sind BMI und Alter der Frauen in den verschiedenen bmd_loss-Gruppen vergleichbar. Die Serumhormone der bmd-Verlust-Gruppen unterschieden sich erheblich. Die Gonadotropine waren in Gruppe I deutlich niedriger als in Gruppe III. Entgegengesetzt verhielten sich 17 β -Estradiol und Progesteron. Während die gemessenen endogenen Estradiolwerte sich zwar zwischen den BMD-Verlust – Gruppen I und III um die Hälfte unterschieden, jedoch bis zum Schluß der Studie auch bei fast losers mit durchschnittlich 129 pg/ml (Median 79 pg/ml) im Bereich der therapeutischen Zielkonzentrationen einer Hormontherapie oder darüber lagen, lagen die initial um Dimensionen höheren Mediane der Progesteronkonzentration im Vergleich zwischen fast losers und Frauen mit Knochendichte-Zuwächsen um den Faktor 10 auseinander. Diese Hormonkonstellationen können – wie unter 4.3.8 diskutiert – den vermehrten Knochendichteverlust bedingen.

Weiterhin wurden die bmd-Verlust-Gruppen bezüglich der Ovulationstätigkeit verglichen: Frauen der Gruppe I mit einer BMD-Zunahme während der Studienteilnahme hatten den größten prozentualen Anteil an Ovulationen (61,27%), während die Teilnehmerinnen der fast-loser-Gruppe mit durchschnittlich 39,9% die geringste Ovulationsrate hatten. Wie

ebenfalls oben diskutiert, kann dies eine weitere Begründung für gesteigerten Knochenverlust sein.

Die Gruppen unterschieden sich unter anderem auch hinsichtlich ihrer Stadien der menopausalen Transition. Dabei befanden sich die Teilnehmerinnen, die keinen Knochendichteverlust aufwiesen tendenziell eher in der frühen Perimenopause, dagegen war die Mehrzahl der fast-loser-Frauen in einem fortgeschrittenen mt-Stadium. Wie unter 4.3.9 beschrieben nimmt Knochendichteverlust mit Fortschreiten der Perimenopause zu, die unterschiedlichen Stadien könnten daher die verschiedenen Verlustraten zum Teil erklären.

Letztendlich zeigen die vorliegenden Daten bezüglich Serum-Hormone, Ovulationstätigkeit und Menopausenstatus deutliche Unterschiede zwischen den bmd-Verlust-Gruppen. Weitere Studien sind nötig, welche unter anderem Frauen in gleichen Stadien der menopausalen Transition vergleichen. Familienanamnese und genetische Faktoren sollten berücksichtigt werden, ebenso weitere Einflussfaktoren wie beispielsweise erhöhter Stress, Ess-Störungen und gestörter Schlaf-Wachrhythmus.

4.3 Übersicht der wichtigsten zitierten Studien

Autor / Studie	Studiendesign	Menopausen-status	BMD-Messung	Serum-, Urin-Proben	Relevante Ergebnisse	Diskussion/ Kernaussagen
Burger et al. 1995 The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. [5]	Melbourne Women's Midlife Health Study 380♀ Alter: 45,6 – 56,9		-----	FSH, E2, INH, SBHG im Serum		FSH-Anstieg und E2-Abfall und Inhibin-Abfall sind die wesentlichen Veränderungen vor der FMP
Cannon et al. 2011 Follicle-stimulating hormone promotes RANK expression on human monocytes [11]	in vitro-Studie: mononucleäre Zellen von Blutproben von 9 gesunden Erwachsenen. Inkubation mit 3 verschiedenen FSH-Konzentrationen, Messung der RANK-Expression	----	----	----	<ul style="list-style-type: none"> geringe FSH-Konzentration (in reproductive age) hat keinen Einfluss auf RANK-Expression erhöhte RANK-Expression bei 50mIU/ml FSH (Perimenopause) 100 mIU/ml FSH (Postmenopause): weniger starke RANK-Expression 	<ul style="list-style-type: none"> FSH induziert konzentrationsabhängig die Expression von RANK auf CD14+-Zellen Erhöhte perimenopausale FSH-Level verstärken die Entstehung von Osteoclasten-Vorläuferzellen
Chapurlat et al. 2000 Longitudinal Study of Bone Loss in Pre- and Perimenopausal Women: Evidence for Bone Loss in Perimenopausal Women [12]	n=272♀ Alter: 31-59 Dauer: 3Jahre <u>Gruppen</u> (anamnestisch und mit FSH-Spiegel): - Prämenop, n=196 - Perimenop, n=76	Prä- und perimenopausal	0-1-2-3a: DXA Ganzkörper, Femurhals, Trochanter, Wirbelsäule, Unterarm	5.-10. Zyklustag 1x/a: <u>Knostoffwechselmarker</u> Oc, BAP, PICP i.S. NTX, CTX i.U. <u>Hormone:</u> FSH, E2, DHEA, SHBG, Testosteron <u>24-h-Urin:</u> PDG	<ul style="list-style-type: none"> Perimenopausal sign. BMD↓ (Femurhals, Trochanter, LWS) negative Korrelation: BMD↓ mit OC u BAP positive Korrelation: BMD↓ mit E₂ u. PDG Korrelation E₂↓ mit BMD↓ Unter hohen FSH-Werten: OC, BAP und uCTX sign. Prädiktoren für BMD↓ 	<ul style="list-style-type: none"> Prämenopausal kein sign. BMD↓ Rascher BMD↓ perimenopausal, abhängig von E₂ und erhöhtem PRG i.U. E₂ und BAP als unabh. Vorhersagewerte d BMD↓ Knostoffwechselmarker könnten zur Identifikation von Frauen mit erhöhtem Knochen-turnover hilfreich sein

4. Diskussion

4.3 Übersicht der wichtigsten zitierten Studien

<p>De Souza et al. 1997 Bone health is not affected by luteal phase abnormalities and decreased ovarian progesterone production in female runners [15]</p>	<p>n=33♀ Alter: 18-35 Dauer: 3 Monate <u>Gruppen:</u> 1) Sitzend+ovulat. 2) Sportlich+ovulat. 3) Sportlich+ Luteal- phasenstörungen</p>	<p>Prämeno- pausal</p>	<p>1x DXA Ganzkörper, Femur, LWK 2-4</p>	<p>3 Zyklen: Tägl.Urin: LH, E1C, PdG 1x/Woche: Blut + Urin: LH, FSH, E2, P4, Knomarker</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Störungen der LP (verkürzte LP, inadäquate Progesteron-Produktion) unabhängig von sportlicher Aktivität • Sport senkt E₂ in früher FP u P4 in LP • inadäquate P4-Produktion beeinflusst Knostoffwechsel nicht • lange FP assoziiert mit niedrigem E₂ in der frühen FP, beide Faktoren sind assoziiert mit niedriger BMD 	<ul style="list-style-type: none"> • E2 ist der wichtigste Einflussfaktor auf BMD • P4 hat keinen unabhängigen Einfluss auf BMD • Erniedrigte P4-Level und LP-Störungen beeinflussen BMD nicht, normale E2-Level vorausgesetzt • normale E₂-Produktion ist bei subtilen Zyklusstörungen wichtigster hormoneller Einflussfaktor auf BMD
<p>Ebeling et al. 1996 Bone Turnover Markers and Bone Density Across the Menopausal Transition. [19]</p>	<p>n=281 ♀ Alter: 45-57 <u>Gruppen:</u> - Prämenop, n=60 - Perimenop, n=118 - Postmenop, n=103 (davon 36 mit HRT)</p>	<p>Prä-, peri- u. postmenop.</p>	<p>DXA Hüfte und LWS</p>	<p>4.-8. Zyklustag: FSH, LH, E₂ Kno-formation: PICP, BAP, Osteocalcin Kno-resorption: NTX, PYD, DPD</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Postmenop. Gruppe: geringste BMD • Perimenop. Gruppe: BMD nahm altersabhängig ab • E2 und BAP unterschieden sich nicht zw. Prä- u perimenop. Guppe • PYD, DPD, NTX, BAP, Oc in der postmenop Gruppe höher als prämenopausal • Perimenop. Gruppe: BMD korrelierte positiv mit DPD • Alle ♀: Korrelation von BMD mit NTX, BAP, OC, FSH 	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Knochenresorption und verminderte BMD in der Perimenopause • Stärkste Prädiktoren der BMD in der Postmenopause: Alter, NTX, BAP, FSH • Andere Faktoren neben E2 sind an der Entwicklung von postmenopausaler Osteoporose beteiligt

4. Diskussion

4.3 Übersicht der wichtigsten zitierten Studien

<p>Engelke, 2002 Quantitative Computer-tomographie [21]</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Wichtigste Messorte QCT: LWS (BWK12 – LWK4), distaler Unterarm (pQCT) • Vorteile QCT: exaktere dreidimensionale Lokalisation des Messvolumens, isolierte Erfassung ohne Überlagerung durch umgebendes Gewebe, Separation von Kortikalis und Spongiosa • QCT misst eine Volumenkonzentration (g/cm^3), DXA eine Flächenkonzentration (g/cm^2) • Trotzdem ist DXA Standard, da DXA-Messgeräte weiter verbreitet, zu wenig Referenzkollektive für QCT vorhanden, WHO-Schema nur für DXA definiert • Strahlenexposition: QCT LWS incl. lateraler Übersichtsaufnahme: $60\text{-}100\mu\text{Sv}$; DXA der LWS: $1\text{-}7\mu\text{Sv}$, pQCT ähnlich DXA, Strahlenbelastung des QCT wird als gering eingeschätzt. 				
<p>Finkelstein et al. 2008: Bone Mineral Density Changes during the Menopause Transition in a Multiethnic Cohort of Women [22]</p>	<p>Dauer: 5a n=1902♀ Alter: 42-52 Gruppen nach Zyklusmuster in prä-, früh oder spät perimenop., postmenopausal</p>	<p>Prä- und früh perimenopausal at baseline</p>	<p>Jährlich: DXA Hüfte und LWS</p>	<p>E2, FSH, Testosteron, DHEAS, SHBG</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ΔBMD gering prä- und früh perimenopausal • Stärkerer $\text{BMD}\downarrow$ spät perimenop.: (LWS: $1,8\text{-}2,3\%/a$) • Frauen mit höherem BMI (obere Tertile) hatten 35-55% weniger $\text{BMD}\downarrow$ als Frauen der unteren Tertile 	<ul style="list-style-type: none"> • Verstärkter $\text{BMD}\downarrow$ spät perimenop. und früh postmenopausal • BMI hat starken Einfluss auf $\text{BMD}\downarrow$ • Ethnische Zugehörigkeit hatte keinen sign. Einfluss
<p>Grewal et al. 2006 Low bone mineral density in early menopausal transition: Role for ovulatory function [25]</p>	<p>n=643 ♀ Alter: 43-53 (DHS (Daily Hormone Study) der SWAN)</p>	<p>Prä- u. peri-menopausal</p>	<p>DXA Hüfte und LWS</p>	<p>1 Zyklus/a wurde mit tägl. Urinproben erfasst. Labor: LH, FSH, E1G; PDG i.U.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 513 ovulat. und 116 anovulat. Zyklen registriert • niedrige E1G i.U. und hohes FSH i.U. sign. assoziiert mit geringer BMD • keine Korrelation von LH i.U. und BMD • Zyklusstörungen nicht sign. assoziiert mit BMD • Positive Korrelation von BMI und BMD 	<ul style="list-style-type: none"> • Zykluscharakteristika der frühen Perimenopause waren nicht mit BMD assoziiert • Niedr. E1c- und hohes uFSH-Konzentrationen korrelierten dagegen sign. mit $\text{BMD}\downarrow$

4. Diskussion

4.3 Übersicht der wichtigsten zitierten Studien

<p>Guthrie et al. 1998 A prospective study of bone loss in menopausal Australian-born women [27]</p>	<p>n=224♀ Alter: 46-59 Dauer: 2Jahre <u>Gruppen:</u> 1) Prämenop, n=74 2) Früh peri, n=68 3) Spät peri, n=22 4) Menopausal, n=60</p>		<p>0-2a: DXA LWS und Hüfte</p>	<p>4.-8. Zyklustag E2, FSH</p>	<ul style="list-style-type: none"> • BMD↓ gering bei prä- und früh perimenopausalen ♀ • Menopause während Studienteilnahme: stärkster BMD↓ - 2,5%/a (LWS) • Ähnlich starker BMD↓ in der spät perimenop. Gruppe • Postmenopausale ♀: BMD↓ -0,7%/a (LWS) • 1-3a nach FMP BMD↓ an WS höher als an Femur • Postmenopausale Gruppe: BMI korrelierte positiv mit BMD 	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhter BMD↓ während der mt in LWS und Femurhals • Max BMD↓ 1-3 Jahre nach FMP
<p>Kalyan and Prior, 2010 Bone Changes and Fracture Related to Menstrual Cycles and Ovulation [35]</p>	<p>Review Article</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pubertät</u>: Anstieg von LH, FSH. Beschleunigtes Skelettwachstum gleichzeitig mit Anstieg der Sexualhormone. Maximale Knochenwachstumsgeschwindigkeit im Jahr der Menarche • <u>Knochenstoffwechsel</u>: Zyklisch und kontinuierlich. Resorption (Osteoklasten, hämatopoetische Zellreihe, schneller Prozess) und Formation (Osteoblasten, mesenchymale Zellreihe, langsam). Knochenabbaumarker am niedrigsten und Knochenaufbaumarker am höchsten i d Mitte der Lutealphase, wenn E2↑ und P4↑. Resorption trabekulärer Knochen: 25%/a, Resorption kortikaler Knochen 3%/a. Trabekulärer Knochen sensitiver gegenüber Schwankungen biologischer Faktoren und Stress • <u>Perimenopause</u>: Def: Übergang von regelmäßigen ovulat Zyklen bis 1a nach FMP. 1.Änderung: InhibinB↓, dann FSH↑, später Progesteron↓/kurze Lutealphasen/ Anovulation. E2 sehr schwankend, sehr hohe Level, später mehr u mehr abnehmende Level • <u>Zykluscharakteristika und Frakturen</u>: unregelmäßige Zyklen assoziiert mit erhöhtem Risiko für Hüftfrakturen (Hersdorfer, 1999) BMD neg assoz. mit verlängerten Zyklen (Ouyang, 2007). Störungen des horm.GGW haben wichtigen Einfluss auf Knochengesundheit • <u>E2-Haupteffekt</u>: Hemmung d Resorption; <u>P4-Haupteffekt</u>: Stimulation d Formation, Entkopplung Resorption u Formation evtl durch mehr anovlat. Zyklen perimenopausal → P4↓ → Imbalance von E2 und P4 (O'Connor 2009; Sowers 1998) 				

4. Diskussion

4.3 Übersicht der wichtigsten zitierten Studien

<p>Kawai et al. 2004 Serum FSH level is a predictor of bone mineral density in patients with HRT [38]</p>	<p>n=125♀ mit HRT retrospektive Studie</p>		<p>DXA</p>	<p>Vor HRT-12 Mo – 24Mo: E2, LH, FSH</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nach 12 und 24 Mo unter HRT E2 sign höher und FSH sign niedriger • Sign BMD↑ im ersten Jahr der HRT 	<ul style="list-style-type: none"> • LH und FSH sind Marker für BMD↓ • Negative Korrelation von LH u FSH mit BMD • pos. Korrelation E2 - BMD
<p>Khosla et al. 2005 Relationship of volumetric bone density and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in women [40]</p>	<p>n=235♀ <u>Gruppen:</u> 1) 20-39a: perimenop. 2) 40-59a: gemischt 3) >60a: postmenop.</p>	<p>Prä-, peri- u. postmenop.</p>	<p>QCT</p>	<p>E2, Testosteron</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 3: sign Korrelation zw niedrigem E2 und BMD (trabek. u kortikal) • Gruppe 2: sign Korrelation zw. E2↓ und trabek. BMD↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • Trabekulärer Knochen reagiert schneller auf sinkendes E2 • Der E2-Schwellenwert scheint bei trabekulärem Knochen niedriger zu sein als bei kortikalem Knochen
<p>Komukai S et al. 2003 One-year spinal bone change in pre- and perimenopausal Japanese women [42]</p>	<p>n=197♀ Alter: 42-54 <u>Gruppen:</u> Prämenop. n=90 Perimenop. n=107</p>	<p>Prä- und perimenop. (Einteilung nach Zyklus-anamnese)</p>	<p>0, 1a DXA</p>	<p>0, 1a: LH, FSH, E2, Calcium, Phosphat, Kreatinin, PTH, Alk Phosphatase, Osteocalcin in mittlerer Lutealphase</p>	<p>Perimenop. im Vgl. zur prämenop. Gruppe: α sign. höheres FSH, AP, Oc, Calcium α höheren BMD↓: -2,2% α sign niedrigeres E2 α neg. Korrelation von BMD↓ und Oc und von BMD↓ und FSH Ausgangs-BMD in beiden Gruppen gleich</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Negative Korrelation zwischen BMD und FSH • Ausgangs-BMD in beiden Gruppen gleich • BMD↓ der perimenop. Gruppe: -2,2% (LWS)
<p>Löfman et al. 2005 Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study [45]</p>	<p>n=192♀ Alter: 21-79 (MW: 50) Dauer: 5Jahre <u>Gruppen:</u> 1) Prämenop 2) Perimenop 3) postmenop</p>	<p>Prä-, peri-, postmenopausal</p>	<p>0 – 5a DXA (Unterarm, LWS, Hüfte)</p>	<p>Morgens BE: Kno-formation: Oc, ALP Kno-umbau: Ca i.U., OHpr i.U. (urinary hydroxyproline)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ausgangswerte Kno-marker korrelierten negativ mit BMD • ALP, Oc, OHpr, Ca steigen zu Beginn der Postmenopause an • 15a nach Menopause Oc und OHpr noch erhöht, ALP u. Ca wieder auf prämenop. Level 	<ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarker korrelieren invers mit aktueller BMD • Knochenmarker und aktuelle BMD können Auskunft geben über künftigen BMD↓ (Validität 75%)

4. Diskussion

4.3 Übersicht der wichtigsten zitierten Studien

<p>Müller et al. 1989 Peripheral QCT: a low-risk procedure to identify women predisposed to osteoporosis [55]</p>	<p>n=39♀ Alter: (MW) 51 Dauer: 3-5a <u>Gruppen:</u> Regelm. Mens, n=4 Unregelmäßige Mens, n=7 Postmenop, n=28</p>	<p>Perimeno- pausal</p>	<p>QCT Radius</p>	<p>----</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Postmenop trabek. BMD↓ ca 3%/a • Ab trabek. BMD↓ >3,5%/a: fast losers • <3,5%/a slow losers • DXA: Reproduzierbarkeit 1,5%, Strahlendosis 0,05mSv • Low-dose-QCT: Reproduzierbarkeit 0,3%, Strahlendosis 0,1mSv 	<ul style="list-style-type: none"> • Regelmäßig menstruierende ♀ zeigen relativ stabile BMD • ♀ unmittelbar nach der FMP zeigen z.T erheblichen BMD↓ • Die Häufigkeitsverteilung des BMD↓ zeigt slow-losers und fast-losers
<p>Neer (SWAN), 2010: Bone loss across the menopausal transition [57]</p>	<p>Dauer: n=2176 ♀ Alter: 42-52 multiethnisch</p>	<p>Prä- und perimeno- pausal (eingeteilt nach Zyklusmuster)</p>	<p>1x/a : DXA, LWS u. Hüfte</p>	<p>Morgens nüchtern, 1x/a, 2.-7.Zyklustag NTx i.U. FSH, E2, Testosteron, SHBG, DHEA-S, Oc i.S.</p>	<p>SWAN_baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI beeinflusst BMD • BMD↓ korr sign. mit FSH↑ • E2 <u>nicht</u> sign. korr mit BMD↓ • Leichter positiver Zusammenhang zw NTx iU, Oc iS u. FSH • Schwächere Korr zw NTx, Oc und E2 <p>SWAN_follow up:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rascher BMD↓ in später Perimenopause 	<ul style="list-style-type: none"> • FSH korreliert mit BMD-Verlust (evtl. direkter Einfluss auf Knochen), nicht aber E2 (E2-Tiefpunkt an d 2-5, hier SWAN-BE, E2-Werte der SWAN spiegeln nicht korrekt die E2-Mittelwerte eines Zyklus wieder); • Dickere Frauen hatten weniger BMD-Verlust, warum? Evtl DXA-Artefakt
<p>Ouyang et al. 2007 Menstrual cycle lengths and bone mineral density: a cross-sectional, population-based study in rural Chinese women ages 30-49 years. [61]</p>	<p>n=4771♀ Alter: 30-49 <u>Gruppen nach Alter:</u> 1) 30-39 Jahre 2) 40-49 Jahre</p>	<p>Prä- und perimeno- pausal</p>	<p>DXA Ganzkörper, Hüfte, Schenkelhals (SH), LWS</p>	<p>---- Zyklus-anamnese</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Beide Altersgruppen: Verlängerte Zyklen assoziiert mit BMD↓ in Ganzkörper, Hüfte, SH • Nur Gruppe 40-49: verlängerte Zyklen assoziiert mit BMD↓ LWS 	<p>Verlängerte Zykluslänge ist mit verminderter BMD bei prä- und perimenopausalen Frauen assoziiert</p>

4. Diskussion

4.3 Übersicht der wichtigsten zitierten Studien

					<ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 30-39: ♀ mit Amenorrhö >90d hatten sign. niedrigere BMD (Hüfte, SH) als Frauen mit normalen Zyklen • BMD von Frauen mit Polymenorrhö unterschied sich nicht von BMD von Frauen mit normalen Zyklen 	
<p>Prior JC et al., 1990: Spinal bone loss and ovulatory disturbances [65]</p>	<p>Dauer: 1a n=66 ♀ Alter: 21-42 (MW 34) <u>Gruppen:</u> - normal aktiv, n=23 - regelmäßig Joggen, n=22 - Marathonläuferinnen, n=21</p> <p>Zyklusdokumentation mit Basaltemp.</p>	Prämenopausal	0 – 1a: QCT (BWK12-LWK3)	Erster u letzter Zyklus in früher FP und mittlerer LP: FSH, LH, E ₂ ; T ₃ , PRL, Cortisol; Progesteron berechnet	<ul style="list-style-type: none"> • BMD↓ 2%/a (3,0mg/ml/a) • BMD↓ assoziiert mit Zyklusstörungen (Anovulation, verkürzte LP) • 29% der Zyklen Ovulationsstörungen • 13♀ durchgehend normale Zyklen → BMD↑ (1,5 mg/ml) • 28♀ ≥ 1 Zyklus mit kurzer LP → BMD↓ (-4,3mg/ml) • 13♀ ≥ 1 anovulat. Zyklus → BMD↓ (-6,4) • P4 bei Zyklusstörungen niedriger, alle anderen Serumwerte ohne Unterschied • BMD↓ korreliert positiv mit LP-Index • ♀ mit BMD↑ sign. höheres P4 als ♀ mit BMD↓ 	BMD↓ korreliert sign. mit asymptomatischen ovulat. Disturbances, nicht mit sportlicher Aktivität

4. Diskussion

4.3 Übersicht der wichtigsten zitierten Studien

<p>Prior JC; 1990 Progesteron as a Bone-trophic Hormone [66]</p>	<p>Review Article</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Progesteron (P4) beeinflusst Knochenmetabolismus • P4 agiert entweder direkt (Rezeptor an Osteoblasten) oder indirekt (Glucocorticoidrezeptor) am Knochen • P4 stärkt möglicherweise Knochenaufbau oder erhöht Knochen-turnover • P4 könnte bei der Kopplung von Knochenauf und -abbau eine Rolle spielen • Phasen von Knochenauf- u -abbau parallel zu zyklusabhängigen Hormonschwankungen: Follikelphase/ E2-dominant → Knochenresorption, Lutealphase/P4-einfluss → Knochenformation 				
<p>Recker et al. 2000 Characterization of Perimenopausal Bone Loss: A Prospective Study. [75]</p>	<p>n=75 ♀ Alter >46 Dauer: 8 - 9,5 Jahre <u>Gruppen:</u> 1) FMP während Studie, n=54 2) Prämenop, n=21</p>		<p>Halbjährlich: DXA Ganzkörper, Hüfte, LWS</p>	<p>Halbjährlich: FSH, LH, E₂; totale AP, Osteocalcin; Hydroxyprolin, Krea i.U.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prämenopausal linearer BMD↓ • Perimenopausal Sinuskurve, Beginn 2-3a vor bis 3-4a nach Menopause • Sign. Korrelation zw. Oc und ΔBMD • Perimenopausal: Knomarker↑: Oc um 77%, AP um 34%, Hydroxyprolin/Krea um 44% • BMD↓ an WS korreliert mit E₂-Defizit • BMD ↓an Hüfte und Ganzkörper korreliert mit E₂-Defizit u Alter 	<ul style="list-style-type: none"> • Beschleunigter BMD↓ beginnt 2-3a vor FMP und wird wieder weniger 3-4a nach FMP
<p>Santoro et al. 2008 Factors Related to Declining Luteal Function in Women during the Menopausal Transition (daily hormone study) [82]</p>	<p>Dauer: 3 Jahre n=848 ♀ Alter: 43-53 <u>Gruppen</u> (anamnestisch) - prä- u. früh perimenop. bei Baseline - prä-, früh u. spät perimenop. - postmenop. bei Studienende</p>		<p>---</p>	<p>1 Zyklus/a wurde mit tägl Urinproben erfasst Labor-Parameter: LH, FSH, E1G, PDG</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ovulation↓ 80,9% → 64,7% während Studie • verlängerte Zyklen >50d 8,4% → 24%, Übergang von früher in späte Perimenop. • anov. Zyklen <50d: stabil 10% • PDG ↓ 6,6%/a • E2 in ovulat. u anovulatorischen 	<ul style="list-style-type: none"> • Verlängerte anovulatorischen Zyklen deuten auf Progression der mt (menopausal transition) hin • Abnahme der Ovulation in der mt • Mit Progression in der mt nimmt die luteale Progesteron-Bildung ab.

4. Diskussion

4.3 Übersicht der wichtigsten zitierten Studien

					<p>Zyklen <50d gleich hoch</p> <ul style="list-style-type: none"> • E2 in Zyklen >50d niedriger • FSH in ovulat. Zyklen ↓, in anov. Zyklen ↑ 	
<p>Seifert-Klauss et al. 2006 Influence of pattern of menopausal transition on the amount of trabecular bone loss. Results from a 6-year prospective longitudinal study. [86]</p>	<p>n= 34♀ n=24 ♀ ohne HRT Dauer: 6 Jahre <u>Gruppen:</u> - Prämenop, n=11 - Perimenop, n=7 - Postmenop, n=6</p>	<p>prä-, peri- und postmenop.</p>	<p>0, 2, 6a: QCT (LWK 1-3)</p>	<p>0, 3, 6, 12, 24 Monate und nach 6a: LH, FSH, E₂; DHEAS, Testosteron, PRL, TSH (zyklusunabhängig)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stärkster BMD↓ perimenopausal bei noch hohen E2-Level: 6,3%/a • Weniger starker BMD↓ i. d. frühen Postmenopause • Einteilung in 6 verschiedene Muster der mt • Frauen, die während der 6jährigen Studie nicht postmenop wurden, verloren >50% des max. BMD↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • Trabekulärer Kno reagiert früh u sensitiv auf Hormonänderungen der mt • In dieser Studie: BMD↓ perimenopausal stärker als prä- u postmenopausal • Perimenopausal oft noch hohe E2-Level, andere Mechanismen für BMD↓ mitverantwortlich: P4, Inhibin, Activin, LH, FSH
<p>Seifert-Klauss V. et al. 2002 Bone metabolism during the menopausal transition: a prospective study [85]</p>	<p>n=64♀ Alter: 42-52 Dauer: 2 Jahre <u>Gruppen:</u> - Prämenop, n=20 - Perimenop, n=24 - Postmenop, n=20</p>	<p>prä-, peri- und postmenop.</p>	<p>QCT</p>	<p>0,4,8,12 Mo.: Knochenabbaumarke r:PYD, DPD, NTX Knochenaufbau-marker: Oc, BAP</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prämenop.Gruppe: BAP↓ • Perimenop.Gruppe: sign. Änderungen von PYD, DPD, Oc; NTX höher als prämenopausal • Postmenop.Gruppe: erhöhte NTX-Level; PYD und DPD ähnlich Perimenopause 	<ul style="list-style-type: none"> • Knochenaufbau verlangsamte sich signifikant schon bei prämenopausalen Frauen innerhalb eines Jahres: verminderter Kno.aufbau, erhöhter Kno.abbau

4. Diskussion

4.3 Übersicht der wichtigsten zitierten Studien

<p>Seifert-Klauss, Prior, 2010 Progesterone and Bone: Actions Promoting Bone Health in Women [87]</p>	<p>Review Article</p>	<ul style="list-style-type: none"> • E2 und P4 wirken zusammen auf den Knochenmetabolismus durch Resorption (E2, Follikelphase) und Formation (P4, Lutealphase) • P4 stimuliert Osteoblastendifferenzierung in vitro, Effekt dosisabhängig, Effekt E2-unabhängig. P4 wirkt osteoanabol (Schmidmayr, 2008) • BMD↑ ab Menarche, v.a. aber ab Beginn der Ovulationen, Progesteron an BMD↑ beteiligt (z.B Kalyan, 2007) • Prämenopausale Frauen mit regelmäßigen Zyklen verlieren in Zusammenhang mit klinisch asymptomatischen Ovulationsstörungen BMD. • Lange Zyklen, Oligomenorrhö u Amenorrhö sind Risikofaktoren für BMD↓ • Zyklische Gabe von Progestin verhindert BMD↓ bei prämenopausalen Frauen mit Amenorrhö oder Ovulationsstörungen • Perimenopausal findet stärkerer BMD↓ statt als postmenopausal. Grund: verminderte Knochenformation durch geringe P4-Werte • Progesteron als Therapie postmenopausaler Osteoporose? 4 placebokontrollierte randomisierte kontrollierte Studien: Progesteron/MPA ist keine Therapie für postmenopausale Osteoporose, da Knochenabbau nicht vermindert werden konnte • E2-MPA-Cootherapie hat mehr Effekt auf Knochen, als E2 alleine • Bisher keine Daten zu P4 bei Frakturen • Prämenopausal und evtl auch perimenopausal hat P4 einen positiven Effekt auf den Knochen; P4-Cootherapie mit Antiresorptiva könnte Knochenformation und BMD erhöhen 				
<p>Sirola et al. 2003 Factors affecting bone loss around menopause in women without HRT: a prospective study [93]</p>	<p>n=396♀ Alter: 48-59 Dauer: 5 Jahre <u>Gruppen:</u> 1) Perimenop, n=116 2) Früh postmenop (<5a nach FMP), n=172 3) Spät postmenop (>5a nach FMP), n=108</p>	<p>Peri- und postmenopausal</p>	<p>0-5a: DXA Prox. Femur, LWS</p>	<p>----</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>BMD↓ der perimenop Gruppe:</u> LWS - 1,2%/a, SH -0,87%/a • <u>BMD↓ d früh-postm Gruppe:</u> LWS - 0,5%/a, SH-0,55%/a • <u>BMD↓ d spät-postm Gruppe:</u> LWS - 0,13%/a,SH -0,58%/a • Baseline-BMD sign unterschiedlich zwischen den Gruppen 	<ul style="list-style-type: none"> • Sign. BMD↓ perimenopausal • Postmenopausal langsamerer BMD↓ • Stärkster perimenop BMD↓ in LWS (-1,2%/a) • Menopause ist die wichtigste Ursache für BMD↓ bei ♀ • Life-style-Faktoren und Habitus spielen untergeordnetere Rollen

4. Diskussion

4.3 Übersicht der wichtigsten zitierten Studien

<p>Slemenda et al. 1996 Sex steroids, bone mass and bone loss. A prospective study of pre-, peri- and postmenopausal women [94]</p>	<p>N=231 ♀ Alter: 32-77 Longitudinal, 2-8 Jahre <u>Gruppen:</u> - Prämenop n=94 - Perimenop n=62 - Postmenop n=62 <u>Ausschlusskriterium:</u> Veränderung des Menopausenstatus</p>	<p>prä-, peri- und postmenop. (Einteilung anhand Alter, Zyklus-anamnese und FSH)</p>	<p>DXA</p>	<p>E1, E2, FSH, P4, Testosterone, DHEAS, SHBG 3.-7.Zyklustag</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prämenop ♀: sign BMD↓ an Femur • Perimenop ♀: sign BMD↓ Femur, Radius, LWS • Postmenop ♀: weniger BMD↓ • BMD korreliert mit Gewicht • BMD korreliert in peri- u postmenop positiv mit E2 • Perimenop: weniger BMD↓ wenn E2↑, mehr BMD↓ wenn Oc↑ und FSH↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Prämenop: BMD↓ Femur • Perimenop: BMD↓ Femur, Trochanter, Radius, LWS • Postmenop: weniger BMD↓ • Perimenop: weniger BMD↓ wenn E2↑
<p>Sowers et al. 2006 Hormone Predictors of BMD Changes during the Menopausal Transition (SWAN) [98]</p>	<p>Dauer: 4a n=2311 ♀ Alter: 42-52</p>	<p>Prä- (53%) und früh perimenopausal (47%) at baseline</p>	<p>Jährlich: DXA Hüfte und LWS</p>	<p>E2, FSH, Testosteron, DHEAS, SHBG</p>	<ul style="list-style-type: none"> • BMD↓postmenop: 5,6%/4a • BMD↓ chirurg. Postmenop: 3,9%/4a • BMD↓ spät perimenop: 3,2%/4a • E2 <35pg/ml war mit niedr.BMD assoziiert, jährl E2 Messungen konnten BMD-Verlust nicht vorhersagen • Testosteron, DHEAS, SHBG nicht mit BMD↓ assoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • Höheres baseline FSH und höhere FSH-Werte im Verlauf führten zu niedr. BMD • BMD↓ stark assoziiert mit FSH-ausgangswert und FSH-Werte im Verlauf, FSH als Prädiktor geeignet? • BMD↓ nicht assoziiert mit E2-Verlauf oder Androgenen

4. Diskussion

4.3 Übersicht der wichtigsten zitierten Studien

<p>Sowers et al.2003 The association of endogenous hormone concentrations and BMD measures in pre- and perimenopausal women of four ethnic groups: SWAN [97]</p>	<p>n=2336♀ Alter: 42-52 <u>Gruppen:</u> - Prämenopausal - Perimenopausal</p>	<p>Prä- und früh perimenopausal at baseline</p>	<p>DXA Hüfte und LWS</p>	<p>E2, FSH, Testosteron, DHEAS, SHBG (d2-7 des Zyklus)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • In der perimenopausalen Gruppe war FHS höher und BMD niedriger als in der prämenop. Gruppe • Für alle galt: FSH korreliert negativ mit BMD • Keine Korrelation von E2 und BMD 	<ul style="list-style-type: none"> • BMD↓ beginnt schon vor der Menopause
<p>Sun et al. 2006 FSH directly regulates bone mass [103]</p>	<p>Studie mit FSHR□ - und FSHβ□ -Mäusen sowie jeweils Kontrollgruppen</p>	<p>----</p>	<p>μCT und Histomorphometrie</p>	<p>----</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mäuse ohne FSH-Rez haben bei Hypogonadismus weniger BMD↓ als die Kontrollgruppe • Hypogonadismus hat bei FSHR□-Mäusen keinen Einfluss auf Knochenformation u – resorption • Bei fehlender FSH-Aktion findet keine Osteoclastogenesis statt • FSHR an der Oberfläche von Osteoklasten, nicht aber an der Oberfläche der Osteoblasten 	<ul style="list-style-type: none"> • Hohe FSH-Level notwendig für hypogonadalen BMD↓ • FSH stimuliert Formation und Funktion der Osteoklasten über FSHR • FSHR□- und FSHβ□- Mäuse haben keinen BMD↓ trotz schwerem Hypogonadismus • FSH hat eine direkte, E2-unabhängige Wirkung an den Osteoklasten • FSH hat keinen Einfluss auf Osteoblasten und Knoformation • →hohes zirkulierendes FSH verursacht evtl.postmenop u hypogonad. Osteoporose
<p>SWAN: bisher publizierte - Ergebnisse (nach Neer, 2010) [57]</p>		<ol style="list-style-type: none"> 1. Ethnische Unterschiede des prä- und perimenop BMD↓ sind stark durch BMI beeinflusst 2. BMD von prä –u perimenop. Frauen korreliert invers mit FSH, nicht mit E2, bei jährlichen Messungen (Zyklustag 2-5) 3. Stärke des BMD↓ korreliert bei Frauen mittleren Alters mit Serum-FSH, nicht mit E2 4. Frauen mittleren Alters verlieren erst signifikant an Knochenmasse, wenn die Zyklen weniger häufig werden 5. Perimenopausal ist der BMD↓ so stark, wie in den Jahren unmittelbar nach der Menopause 				

5. Zusammenfassung

In der Phase der menopausalen Transition kommt es bei ca. 25% der Frauen zu einem besonders beschleunigten Knochendichteverlust. Diese als „fast bone losers“ bezeichneten Patientinnen stellen eine Gruppe mit erhöhtem Osteoporose- und Frakturrisiko dar. Die genauen Mechanismen dieses überdurchschnittlichen Knochenabbaus sind bislang nicht endgültig geklärt. Die PEKNO-Studie untersuchte über 2 Jahre prospektiv perimenopausale Zyklusveränderungen, Hormonwerte, Knochenstoffwechsellmarker und Knochendichteveränderungen (BMD) mit den Fragestellungen, wann das Maximum des Knochenabbaus auftritt, ob die abnehmende Anzahl an ovulatorischen Zyklen mit vermehrtem Knochendichteverlust korreliert und welche Hormone an diesem Geschehen beteiligt sind.

Gesunde Frauen ab 45 Jahren mit Zyklen bis 42 Tage ohne exogene Hormonzufuhr erfassten mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen Zyklusmonitors kontinuierlich ihre Zykluslängen und das Auftreten von LH-Peaks. Zu Beginn, sowie nach 6,12,18 und 24 Monaten wurden während der Lutealphase Hormone (LH, FSH, 17 β -Estradiol, Progesteron, Cortisol) und Knochenstoffwechsellmarker (knochenspezifische alkalische Phosphatase, Osteocalcin, CTX/Telopeptid) gemessen. Mittels quantitativer Computertomographie wurde die trabekuläre Knochendichte in LWK1-3 zu Beginn und am Ende der zweijährigen Studienteilnahme bestimmt. Nach der Veränderung der Knochendichte (BMD) innerhalb von 2 Jahren erfolgte eine Einteilung in Gruppe I mit BMD-Zunahme, Gruppe II mit einer BMD-Abnahme von $\leq 7\%$ und Gruppe III mit einer BMD-Abnahme von $>7\%$ (definierte fast loser).

Die der PEKNO-Studie zugrunde liegende Hypothese lautete: **Der perimenopausale Knochendichteverlust ist bei Frauen mit häufigen anovulatorischen Zyklen stärker als bei Frauen mit überwiegend ovulatorischen Zyklen.**

Durch die vorliegende Arbeit können folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Haben Frauen mit einem höheren prozentualen Anteil an ovulatorischen Zyklen in der Perimenopause einen geringeren Knochendichteverlust?

Der prozentuale Anteil an Ovulationen korrelierte mit der Differenz der Knochendichte über 2 Jahre ($r=0,67$, $p<0,05$). Teilnehmerinnen deren Zyklen zu 80% ovulatorisch waren verloren im Beobachtungszeitraum nicht an Knochendichte. Dagegen zeigten Frauen mit lediglich 20% ovulatorischen Zyklen einen Knochendichteverlust von beinahe 10% in zwei Jahren. Frauen der bmd-loss-Gruppe I (BMD-Zunahme während Studienteilnahme) hatten mit 61,27% den größten prozentualen Anteil an Ovulationen,

während Teilnehmerinnen der fast-losers-Gruppe (Gruppe III) mit durchschnittlich 39,88% die geringste Ovulationsrate zeigten.

Die PEKNO-Studie fand durch kontinuierliches Aufzeichnen des perimenopausalen Zyklusgeschehens, durch Blutentnahmen in der Lutealphase und durch die BMD-Messung mittels QCT einen signifikanten Zusammenhang zwischen Knochendichteverlust und Ovulation.

2. Trägt der perimenopausale FSH-Anstieg zu verstärktem Knochenabbau bei?

Die FSH-Werte korrelierten invers mit dem Knochendichteverlust. Anhaltend über den Normbereich erhöhte Serumwerte führten zu einer verstärkten Abnahme der BMD. Im linearen Modell war FSH eine der bedeutendsten Kovariablen und zeigte einen starken Einfluss auf Δ BMD: 15% der Variabilität der Daten konnte durch FSH erklärt werden.

Die Daten der PEKNO-Studie stimmen mit den Ergebnissen der jüngsten Literatur überein, welche mehr und mehr verdeutlichen, dass FSH den Knochenstoffwechsel beeinflusst und in der komplexen Regulation des Knochenstoffwechsels eine Östrogen-unabhängige Rolle spielt.

3. Führt Anovulation bzw. Progesteron-Defizit zu Knochenverlust?

Obwohl Anovulation mit vermehrtem Knochendichteverlust korrelierte und Anovulation mit sehr niedrigen Progesteronkonzentrationen im Serum einher geht, konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen vermindertem Progesteron und erhöhtem Knochenabbau nachgewiesen werden. Wiederholt erhöhte Progesteron-Werte $>12\text{ng/ml}$ hatten in dieser Auswertung keinen erkennbaren Effekt auf die Änderung der Knochendichte. Betrachtet wurde dabei vorerst nur ein Progesteron-Cut-Off-Wert von 12ng/ml .

4. Wann beginnt vermehrter Knochendichteverlust, in welchem Stadium der menopausalen Transition tritt der maximale Knochenabbau auf?

Der Knochendichteverlust nahm mit fortschreitenden Stadien der menopausalen Transition zu. Während in den frühen Stadien noch eine relativ geringe BMD-Abnahme gemessen wurde, stieg mit zunehmendem Stadium der durchschnittliche Verlust bis auf maximal $-17,93\text{ mgCa-HA/ml}$ an. Dieser maximal gesteigerte Knochenabbau wurde bei den Teilnehmerinnen beobachtet, die während des Beobachtungszeitraumes die letzte Periodenblutung hatten.

Es scheint, dass vermehrter Knochendichteverlust in der frühen Perimenopause mit den ersten Zyklusunregelmäßigkeiten beginnt, bis zur Menopause zunimmt und in den ersten 5 postmenopausalen Jahren wieder abfällt [71]. Die kontinuierliche Zyklusdokumentation machte eine präzise Einordnung in die einzelnen Stadien der menopausalen Transition möglich. Dadurch konnte gezeigt werden, dass in der

Perimenopause akzelerierter Knochendichteverlust besonders unmittelbar um den Zeitraum der letzten Menstruation stattfindet.

5. Unterscheiden sich Fast-loser-Frauen von Studienteilnehmerinnen mit weniger starkem Knochendichteverlust hinsichtlich Zyklusmuster, Hormonwerte und Knochenstoffwechsellmarker?

BMI und Alter der Frauen waren in den verschiedenen bmd_loss-Gruppen vergleichbar. Die Serumhormone der Gruppen unterschieden sich erheblich. Die Gonadotropine waren in Gruppe I deutlich niedriger als in Gruppe III. Entgegengesetzt verhielten sich 17β -Estradiol und Progesteron. Diese Hormonkonstellationen können den vermehrten Knochendichteverlust bedingen. Hinsichtlich der Knochenstoffwechsellmarker und Cortisol konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Frauen mit BMD-Zunahme hatten prozentual mehr ovulatorische Zyklen als Fast losers (61,27% versus 39,9%). Auch hinsichtlich der Stadien der menopausalen Transition unterschieden sich die Gruppen: Teilnehmerinnen, die keinen Knochendichteverlust aufwiesen befanden sich tendenziell eher in der frühen Perimenopause, dagegen war die Mehrzahl der fast-loser-Frauen in einem fortgeschrittenen mt-Stadium.

Letztendlich zeigen die vorliegenden Daten bezüglich Serum-Hormone, Ovulationstätigkeit und Menopausenstatus deutliche Unterschiede zwischen den bmd-Verlust-Gruppen.

Die Auswertung von 49 vollständigen 2-Jahresverläufen der PEKNO-Studie zeigte Zusammenhänge zwischen der Ovulationstätigkeit des alternden Ovars und gesteigertem Knochenstoffwechsel sowie einen östrogen-unabhängigen Einfluss von FSH. Der trabekuläre Knochendichteverlust erreicht sein Maximum möglicherweise um den Zeitraum der letzten Menstruation.

Ein Viertel aller Frauen zeigte besonders starken Knochenabbau, bei ihnen waren die Estradiolkonzentrationen noch im therapeutischen Zielbereich einer Hormontherapie, wohingegen Progesteron im Median 10-fach niedriger war als bei Teilnehmerinnen mit Knochendichtezuwachs.

Literaturverzeichnis

1. Akhter MP, Lappe JM, Davies KM, Recker RR (2007). "Transmenopausal changes in the trabecular bone structure." *Bone* 41(1): 111-6.
2. Albright F, Bloomberg E, Smith PH (1949). "Postmenopausal Osteoporosis." *Transactions of the Association of American Physicians* 55: 298-305.
3. Belchetz PE (1994). "Hormonal treatment of postmenopausal women." *N Engl J Med* 330(15): 1062-71.
4. Böcker W, Denk H, Heitz PU (2004).eds. *Pathologie. Knochen.* München, Elsevier.
5. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Shelley JM, Green A, Smith A, Dennerstein L, Morse C (1995). "The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample." *J Clin Endocrinol Metab* 80(12): 3537-45.
6. Burger HG, Cahir N, Robertson DM, Groome NP, Dudley E, Green A, Dennerstein L (1998). "Serum inhibins A and B fall differentially as FSH rises in perimenopausal women." *Clin Endocrinol (Oxf)* 48(6): 809-13.
7. Burger HG (1999). "The endocrinology of the menopause." *J Steroid Biochem Mol Biol* 69(1-6): 31-5.
8. Burger HG, Dudley E, Mamers P, Robertson D, Groome N, Dennerstein L (2002). "The ageing female reproductive axis I." *Novartis Found Symp* 242: 161-7; discussion 167-71.
9. Burger H (2008). "The menopausal transition--endocrinology." *J Sex Med* 5(10): 2266-73.
10. Butler L, Santoro N (2011) "The reproductive endocrinology of the menopausal transition." *Steroids* 2011/ 76(7): 627-35.
11. Cannon JG, Kraj B, Sloan G (2011). "Follicle-stimulating hormone promotes RANK expression on human monocytes." *Cytokine* 53(2): 141-4.
12. Chapurlat RD, Gamero P, Sornay-Rendu E, Arlot ME, Claustrat B, Delmas PD (2000). "Longitudinal study of bone loss in pre- and perimenopausal women: evidence for bone loss in perimenopausal women." *Osteoporos Int* 11(6): 493-8.
13. Collett ME, Wertenberger GE, Fiske VM (1954). "The Effect of age upon the pattern of the menstrual cycle." *Fertil Steril* 5: 437-448.
14. Collins JA (2002). "Tipping the balance: the WHI study and the benefits and risks of hormone replacement therapy. Women's Health Initiative." *J Obstet Gynaecol Can* 24(9): 683-8.
15. De Souza MJ, Miller BE, Sequenzia LC, Luciano AA, Ulreich S, Stier S, Prestwood K, Lasley BL (1997). "Bone Health Is Not Affected by Luteal Phase Abnormalities and Decreased Ovarian Progesterone Production in Female Runners." *J Clin Endocrinol Metab* 82(9): 2867-76.

16. Deetjen P, Speckmann E, Hescheler J (2005).eds. Reproduktion. Physiologie. München.
17. Deutsche Menopausengesellschaft (2012)
<http://www.menopause-gesellschaft.de/start2.htm>
18. Devleta B, Adem B, Senada S (2004). "Hypergonadotropic amenorrhea and bone density: new approach to an old problem." *J Bone Miner Metab* 22(4): 360-4.
19. Ebeling PR, Atley LM, Guthrie JR, Burger HG, Dennerstein L, Hopper JL, Wark JD (1996). "Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition." *J Clin Endocrinol Metab* 81(9): 3366-71.
20. Ehle A (2011). "Zum Einfluss des Ovulationsgeschehens auf Knochenstoffwechsel und Knochendichte in der Perimenopause. Basis-Daten und erste Verläufe der PEKNO (Perimenopausale Knochendichte und Ovulation)-Studie." Promotion.
21. Engelke K (2002). "Quantitative Computertomographie." *J. Miner. Stoffwechs.* 4/2002: 22-31.
22. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, Lo JC, Johnston JM, Cauley JA, Danielson ME, Neer RM (2008). "Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women." *J Clin Endocrinol Metab* 93(3): 861-8.
23. Gass ML, Kagan R, Kohles JD, Martens MG (2008). "Bone turnover marker profile in relation to the menstrual cycle of premenopausal healthy women." *Menopause* 15(4 Pt 1): 667-75.
24. Gass R (2001). "The early preclinical diagnosis of osteoporosis measuring the pure trabecular bone density." *Eur J Med Res* 6(5): 228-30.
25. Grewal J, Sowers MR, Randolph JF, Harlow SD, Lin X (2006). "Low bone mineral density in the early menopausal transition: role for ovulatory function." *J Clin Endocrinol Metab* 91(10): 3780-5.
26. Guglielmi G, Giannatempo GM, Blunt BA, Grampp S, Glüer CC (1995). "Spinal bone mineral density by quantitative CT in a normal Italian population." *European Radiology* 88(5): 269-275.
27. Guthrie JR, Ebeling PR, Hopper JL, Barrett-Connor E, Dennerstein L, Dudley EC, Burger HG, Wark JD (1998). "A prospective study of bone loss in menopausal Australian-born women." *Osteoporos Int* 8(3): 282-90.
28. Hale GE, Hitchcock CL, Williams LA, Vigna YM, Prior JC (2003). "Cyclicality of breast tenderness and night-time vasomotor symptoms in mid-life women: information collected using the Daily Perimenopause Diary." *Climacteric* 6(2): 128-39.
29. Harlow SD, Cain K, Crawford S, Dennerstein L, Little R, Mitchell ES, Nan B, Randolph JF Jr, Taffe J, Yosef M (2006). "Evaluation of four proposed bleeding criteria for the onset of late menopausal transition." *J Clin Endocrinol Metab* 91(9): 3432-8.

30. Hobmaier E (2011) Influences on the loss of bone density in perimenopausal women - applying linear mixed models. Diploma thesis, Technische Universität München; available at <http://media-tum.ub.tum.de/?id=1079734>
31. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL (1999). "Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells." *Endocrinology* 140(9): 4367-70.
32. Iqbal J, Sun L, Zaidi M (2006). "Follicle-stimulating hormone stimulates TNF production from immune cells to enhance osteoblast and osteoclast formation." *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(40): 14925-30.
33. Iqbal J, Sun L, Kumar TR, Blair HC, Zaidi M (2010). "Commentary-FSH and bone 2010: evolving evidence." *Eur J Endocrinol* 163(1): 173-6.
34. Jänne O, Kontula K, Luukkainen T, Vihko R (1975). "Oestrogen-induced progesterone receptor in human uterus." *J Steroid Biochem* 6(3-4): 501-9.
35. Kalyan S, Prior JC (2010) "Bone changes and fracture related to menstrual cycles and ovulation." *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 20(3): 213-33.
36. Katzburg S, Lieberherr M, Ornoy A, Klein BY, Hendel D, Somjen D (1999). "Isolation and hormonal responsiveness of primary cultures of human bone-derived cells: gender and age differences." *Bone* 25(6): 667-73.
37. Kaufert PA, Gilbert P, Tate R (1987). "Defining menopausal status: the impact of longitudinal data." *Maturitas* 9(3): 217-26.
38. Kawai H, Furuhashi M, Suganuma N (2004). "Serum follicle-stimulating hormone level is a predictor of bone mineral density in patients with hormone replacement therapy." *Arch Gynecol Obstet* 269(3): 192-5.
39. Keck AV, Pecherstorfer M (2003). "Knochenstoffwechsel bei malignen Erkrankungen." *J Miner Stoffwechs* 10(2): 6-11.
40. Khosla S, Riggs BL, Robb RA, Camp JJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Rouleau PA, Melton LJ 3rd (2005). "Relationship of volumetric BMD and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in men." *J Bone Miner Res* 20(5): 730-40.
41. Khosla S, Riggs BL, Robb RA, Camp JJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Rouleau PA, Melton LJ 3rd (2005). "Relationship of volumetric bone density and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in women." *J Clin Endocrinol Metab* 90(9): 5096-103.
42. Komukai S, Ohta H, Makita K, Yanamoto S, Takamatsu K, Okano H, Yajima M, Nozawa S (2003). "One-year spinal bone change in pre- and perimenopausal Japanese women. A prospective observational study." *Horm Res* 59(2): 79-84.
43. Lee SJ, Lenton EA, Sexton L, Cooke ID (1988). "The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles." *Hum Reprod* 3(7): 851-5.
44. Lindsay R (2004). "Hormones and bone health in postmenopausal women." *Endocrine* 24(3): 223-30.

45. Löfman O, Magnusson P, Toss G, Larsson L (2005). "Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study." *Clin Chim Acta* 356(1-2): 67-75.
46. Lohstroh PN, Chen J, Ba J, Ryan L, Xu X, Overstreet J, Lasley B (2003). "Bone resorption is affected by follicular phase length in female rotating shift workers." *Environ Health Perspect* 111(4): 618-22.
47. Lu LJ, Nayeem F, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M (2009). "Lean body mass, not estrogen or progesterone, predicts peak bone mineral density in premenopausal women." *J Nutr* 139(2): 250-6.
48. Luo XH, Liao EY, Su X (2002). "Progesterone upregulates TGF- β isoforms (β 1, β 2, and β 3) expression in normal human osteoblast-like cells." *Calcif Tissue Int* 71(4): 329-34.
49. MacNaughton J, Bangah M, McCloud PM (1992). "Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age." *Clin Endocrinol (Oxf)* 36(4): 339-45.
50. Mc LF (1947). "Further studies on the mechanism of the effect of estrogen on bone." *Trans Conf Metab Asp Conval* 60: 114-7.
51. Metcalf MG (1979). "Incidence of ovulatory cycles in women approaching the menopause." *J Biosoc Sci* 11(1): 39-48.
52. Metcalf MG, Livesey JH (1985). "Gonadotrophin excretion in fertile women: effect of age and the onset of the menopausal transition." *J Endocrinol* 105(3): 357-62.
53. Miro F, Parker SW, Aspinall LJ, Coley J, Perry PW, Ellis JE (2005). "Sequential classification of endocrine stages during reproductive aging in women: the FREEDOM study." *Menopause* 12(3): 281-90.
54. Morgante G, La Marca A, Ditto A, Musacchio MC, Cavicchioli C, Lanzetta D, Petraglia F, De Leo V (2001). "Comparison of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in different groups of climacteric women." *Gynecol Endocrinol* 15(6): 466-71.
55. Muller A, Ruegsegger E, Ruegsegger P (1989). "Peripheral QCT: a low-risk procedure to identify women predisposed to osteoporosis." *Phys Med Biol* 34(6): 741-9.
56. Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, Sato S, Takeuchi K, Igarashi K, Harada Y, Azuma Y, Krust A, Yamamoto Y, Nishina H, Takeda S, Takayanagi H, Metzger D, Kanno J, Takaoka K, Martin TJ, Chambon P, Kato S (2007). "Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts." *Cell* 130(5): 811-23.
57. Neer RM (2010). "Bone loss across the menopausal transition." *Ann N Y Acad Sci* 1192: 66-71.
58. Nicodemus KK, Folsom AR, Anderson KE (2001). "Menstrual history and risk of hip fractures in postmenopausal women. The Iowa Women's Health Study." *Am J Epidemiol* 153(3): 251-5.

59. Nielsen HK, Brixen K, Bouillon R, Mosekilde L (1990). "Changes in biochemical markers of osteoblastic activity during the menstrual cycle." *J Clin Endocrinol Metab* 70(5): 1431-7.
60. Osteologie D.d.G.f. (2009). DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. *Osteologie/ Interdisziplinäre Zeitschrift für Knochen und Gelenke*. 4: 18: 304-328.
61. Ouyang F, Wang X, Arguelles L, Rosul LL, Venners SA, Chen C, Hsu YH, Terwedow H, Wu D, Tang G, Yang J, Xing H, Zang T, Wang B, Xu X (2007). "Menstrual cycle lengths and bone mineral density: a cross-sectional, population-based study in rural Chinese women ages 30-49 years." *Osteoporos Int* 18(2): 221-33.
62. Papanicolaou AD, Loraine JA, Dove GA, Loudon NB (1969). "Hormone excretion patterns in perimenopausal women." *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 76(4): 308-16.
63. Parfitt AM (1994). "Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone." *J Cell Biochem* 55(3): 273-86.
64. Petit MA, Prior JC, Barr SI (1999). "Running and ovulation positively change cancellous bone in premenopausal women." *Med Sci Sports Exerc* 31(6): 780-7.
65. Prior JC, Vigna YM, Schechter MT, Burgess AE (1990). "Spinal bone loss and ovulatory disturbances." *N Engl J Med* 323(18): 1221-7.
66. Prior JC (1990). "Progesterone as a bone-trophic hormone." *Endocr Rev* 11(2): 386-98.
67. Prior JC, Vigna YM, Barr SI, Kennedy S, Schulzer M, Li DKB (1996). "Ovulatory premenopausal women lose cancellous spinal bone: a five year prospective study." *Bone* 18(3): 261-7.
68. Prior JC, Vigna YM, Wark JD, Eyre DR, Lentle BC, Li DK, Ebeling PR, Atley L (1997). "Premenopausal ovariectomy-related bone loss: a randomized, double-blind, one-year trial of conjugated estrogen or medroxyprogesterone acetate." *J Bone Miner Res* 12(11): 1851-63.
69. Prior JC (1998). "Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition." *Endocr Rev* 19(4): 397-428.
70. Prior JC (2002). "The ageing female reproductive axis II: ovulatory changes with perimenopause." *Novartis Found Symp* 242: 172-86; discussion 186-92.
71. Prior JC, Seifert-Klauss V, Hale G. (2011). *The Endocrinology of Perimenopause - New definitions and understandings of hormonal and bone changes*. Current Topics in Menopause, Bentham Publishers.
72. Randolph JF, Sowers M, Gold EB, Mohr BA, Luborsky J, Santoro N, McConnell DS, Finkelstein JS, Korenman SG, Matthews KA, Sternfeld B, Lasley BL (2003). "Reproductive hormones in the early menopausal transition: relationship to ethnicity, body size, and menopausal status." *J Clin Endocrinol Metab* 88(4): 1516-22.

73. Randolph JF, Sowers M, Bondarenko IV, Harlow SD, Luborsky JL, Little RJ (2004). "Change in estradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age." *J Clin Endocrinol Metab* 89(4): 1555-61.
74. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Borulf Y, Svanberg L (1995). "A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density." *Maturitas* 21(2): 103-13.
75. Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R (2000). "Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study." *J Bone Miner Res* 15(10): 1965-73.
76. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ (2002). "Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton." *Endocr Rev* 23(3): 279-302.
77. Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C (1996). "Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study." *Bone* 19(1): 9-12.
78. Roggia C, Gao Y, Cenci S, Weitzmann MN, Toraldo G, Isaia G, Pacifici R (2001). "Up-regulation of TNF-producing T cells in the bone marrow: a key mechanism by which estrogen deficiency induces bone loss in vivo." *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(24): 13960-5.
79. Rosenbrock H, Seifert-Klauss V, Kaspar S, Busch R, Luppä PB (2002). "Changes of biochemical bone markers during the menopausal transition." *Clin Chem Lab Med* 40(2): 143-51.
80. Rosenthal DI, Mayo-Smith W, Hayes CW, Khurana JS, Biller BM, Neer RM, Klibanski A (1989). "Age and bone mass in premenopausal women." *J Bone Miner Res* 4(4): 533-8.
81. Sammel MD, Freeman EW, Liu Z, Lin H, Guo W (2009). "Factors that influence entry into stages of the menopausal transition." *Menopause* 16(6): 1218-27.
82. Santoro N, Crawford SL, Lasley WL, Luborsky JL, Matthews KA, McConnell D, Randolph JF, Gold EB, Greendale GA, Korenman SG, Powell L, Sowers MF, Weiss G (2008). "Factors related to declining luteal function in women during the menopausal transition." *J Clin Endocrinol Metab* 93(5): 1711-21.
83. Scheven BA, Damen CA, Hamilton NJ, Verhaar HJ, Duursma SA (1992). "Stimulatory effects of estrogen and progesterone on proliferation and differentiation of normal human osteoblast-like cells in vitro." *Biochem Biophys Res Commun* 186(1): 54-60.
84. Schmidmayr M, Magdolen U, Tübel J, Kiechle M, Burgkart R, Seifert-Klauss V (2008). "Progesterone enhances differentiation of primary human osteoblasts in long-term cultures. [Progesteron verstärkt die Differenzierung primärer humaner Osteoblasten in Langzeit-Kulturen]." *Geburtsh Frauenheilk* 68: 722-728.
85. Seifert-Klauss V, Mueller JE, Luppä P, Probst R, Wilker J, Höß C, Treumann T, Kastner C, Ulm K (2002). "Bone metabolism during the perimenopausal transition: a prospective study." *Maturitas* 41(1): 23-33.

86. Seifert-Klauss V, Link T, Heumann C, Luppä P, Haseitl M, Laakmann J, Rattenhuber J, Kiechle M (2006). "Influence of pattern of menopausal transition on the amount of trabecular bone loss. Results from a 6-year prospective longitudinal study." *Maturitas* 55(4): 317-24.
87. Seifert-Klauss V, Prior JC (2010). "Progesterone and bone: actions promoting bone health in women." *J Osteoporos* 2010: 845180.
88. Seifert-Klauss V, Fillenberg S, Schneider H, Luppä P, Mueller D, Kiechle M (2012). "Bone loss in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women: results of a prospective observational study over 9 years." *Climacteric*.
89. Seifert-Klauss V, Schmidmayr M, Hobmaier E, Wimmer T (2012). "Progesterone and bone: a closer link than previously realized." *Climacteric* 15 Suppl 1: 26-31.
90. Sherman BM, West JH, Korenman SG (1976). "The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women." *J Clin Endocrinol Metab* 42(4): 629-36.
91. Shimizu M, Onoe Y, Mikumo M, Miyabara Y, Kuroda T, Yoshikata R, Ishitani K, Okano H, Ohta H (2009). "Variations in circulating osteoprotegerin and soluble RANKL during diurnal and menstrual cycles in young women." *Horm Res* 71(5): 285-9.
92. Sirola J, Kröger H, Honkanen R, Sandini L, Tuppurainen M, Jurvelin JS, Saarikoski S (2003). "Factors affecting bone loss around menopause in women without HRT: a prospective study." *Maturitas* 45(3): 159-67.
93. Sirola J, Kröger H, Honkanen R, Jurvelin JS, Sandini L, Tuppurainen MT, Saarikoski S, OSTPRE Study Group (2003). "Risk factors associated with peri- and postmenopausal bone loss: does HRT prevent weight loss-related bone loss?" *Osteoporos Int* 14(1): 27-33.
94. Siemenda C, Longcope C, Peacock M, Hui S, Johnston CC (1996). "Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women." *J Clin Invest* 97(1): 14-21.
95. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N (2001). "Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)." *Fertil Steril* 76(5): 874-8.
96. Sowers M, Crutchfield M, Bandekar R, Randolph JF, Shapiro B, Schork MA, Jannausch M (1998). "Urinary ovarian and gonadotropin hormone levels in premenopausal women with low bone mass." *J Bone Miner Res* 13(7): 1191-202.
97. Sowers MR, Finkelstein JS, Ettinger B, Bondarenko I, Neer RM, Cauley JA, Sherman S, Greendale GA (2003a) "The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in pre- and perimenopausal women of four ethnic groups: SWAN." *Osteoporos Int* 14(1): 44-52.
98. Sowers MR, Jannausch M, McConnell D, Little R, Greendale GA, Finkelstein JS, Neer RM, Johnston J, Ettinger B (2006). "Hormone predictors of bone mineral density changes during the menopausal transition." *J Clin Endocrinol Metab* 91(4): 1261-7.

99. Srivastava S, Toraldo G, Weitzmann MN, Cenci S, Ross FP, Pacifici R (2001). "Estrogen decreases osteoclast formation by down-regulating receptor activator of NF-kappa B ligand (RANKL)-induced JNK activation." *J Biol Chem* 276(12): 8836-40.
100. Stahl SS, Weinmann JP, Schour I, Budy AM (1950). "The effect of estrogen on the alveolar bone and teeth of mice and rats." *Anat Rec* 107(1): 21-41.
101. Strötz B (2010). "Zyklusabhängigkeit des Knochenmetabolismus - Zum Einfluss von Peptid- und Steroidhormonen in Follikelphase und Lutealphase des weiblichen Zyklus auf den Knochenstoffwechsel perimenopausaler Frauen." Promotion.
102. Stute P (2011). "Veränderungen in der Menopause." *Gynäkologische Endokrinologie* 9(3): 144-150.
103. Sun L, Peng Y, Sharrow AC, Iqbal J, Zhang Z, Papachristou DJ, Zaidi S, Zhu L, Yaroslavskiy BB, Zhou H, Zallone A, Sairam M, Kumar TR, Bo W, Braun J, Cardoso-Landa L, Schaffler MB, Moonga BS, Blair HS and Zaidi M (2006). "FSH directly regulates bone mass." *Cell* 125(2): 247-60.
104. Tremollieres FA, Strong DD, Baylink DJ, Mohan S (1992). "Progesterone and promegestone stimulate human bone cell proliferation and insulin-like growth factor-2 production." *Acta Endocrinol (Copenh)* 126(4): 329-37.
105. Watts NB (1999). "Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling." *Clin Chem* 45(8 Pt 2): 1359-68.
106. Waugh EJ, Polivy J, Ridout R, Hawker GA (2007). "A prospective investigation of the relations among cognitive dietary restraint, subclinical ovulatory disturbances, physical activity, and bone mass in healthy young women." *Am J Clin Nutr* 86(6): 1791-801.
107. WHO - World Health Organization (1996). "Research on the Menopause in the 1990's. Proceedings of a meeting. Geneva, Switzerland, 14-17 June 1994." *Maturitas* 23(2): 109-259.
108. Xu ZR, Wang AH, Wu XP, Zhang H, Sheng ZF, Wu XY, Xie H, Luo XH, Liao EY (2009). "Relationship of age-related concentrations of serum FSH and LH with bone mineral density, prevalence of osteoporosis in native Chinese women." *Clin Chim Acta* 400(1-2): 8-13.
109. Zander J (1954). "Progesterone in human blood and tissues." *Nature* 174(4426): 406-7.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Teresa Wimmer
 Geburtsdatum: 09.04.1983
 Geburtsort: Landshut
 Nationalität: Deutsch

Beruflicher Werdegang

Seit 07/11 Assistenzärztin der Gynäkologie und Geburtshilfe,
 Klinikum der Universität München, Großhadern
 (Direktor: Univ-Prof. Dr. K. Friese)

03/11 – 05/11 Promotionsstipendium, Gender Zentrum der TU München

11/10 Ärztliche Approbation

10/04 – 11/10 Studium der Humanmedizin

10 + 11/10 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

10/06 – 11/10 Klinische Semester: TU München

08 + 09/06 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

10/04 – 10/06 Vorklinische Semester: LMU München

06/02 Allgemeine Hochschulreife

1993 – 2002 Hans-Carossa-Gymnasium in Landshut

1989 – 1993 Grundschule Altheim bei Landshut

Praktisches Jahr

04/10 - 07/10 Chirurgie, Krankenhaus Landshut/Achdorf

02/10 – 04/10 Innere Medizin, Klinikum Rechts der Isar, München

12/09 – 02/10 Innere Medizin, Health Sciences Centre, Neufundland,
 Kanada

08/09 – 12/09 Gynäkologie, Rotkreuz-Klinikum München

Verzeichnis wissenschaftlicher Arbeiten

Wimmer T, Müller D, Schuster T, Goppel K, Kiechle M, Seifert-Klauss V:
Die Perimenopausale Knochendichte und Ovulation (PEKNO)-Studie:
Ovulationsgeschehen und Knochendichteverlust in der Perimenopause
Tagung der Deutschen Menopause Gesellschaft, 2009, Hamburg
Freier Vortrag

**Wimmer T, Müller D, Schuster T, Goppel K, Schneider H,
Kiechle M, Seifert-Klauss V:**
Die Perimenopausale Knochendichte und Ovulation (PEKNO)-Studie:
Ovulationsgeschehen und Knochendichteverlust in der Perimenopause
Tagung der Bayerischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde /
8. Bayerischer Gynäkologentag 2010, Erlangen
Kurzvortrag und Poster

Wimmer T, Müller D, Schuster T, Goppel K, Kiechle M, Seifert-Klauss V
Ovulation and loss of bone density during the perimenopausal transition:
The PEKNO study
20th World Congress on Fertility and Sterility 2010, München
J Reproduktionsmed Endokrinol 2010;7(4):262
Zitierfähiges Abstract

Wimmer T, Seifert-Klauss V, Ehle A, Müller D, Schuster T, Goppel K:
Do elevated FSH-levels during perimenopause increase loss of bone density?
ECCEO11-IOF European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis
2011, Valencia/Spain
Poster

Wimmer T, Seifert-Klauss V, Müller D, Schuster T, Goppel K, Kiechle M:
Ovulation and loss of bone density during the perimenopausal transition: the PEKNO
study,
13th world congress on Menopause, 2011, Rom
Oral Presentation + full text article

Seifert-Klauss, V., Schmidmayr, M., Hobmaier, E. and Wimmer, T.:
Progesterone and bone: a closer link than previously realized.
Climacteric, 2012. 15 Suppl 1: p. 26-31
Publikation

Danksagung

Zunächst danke ich Frau Prof. Dr. Marion Kiechle, die mir die Möglichkeit gab an der Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München diese Doktorarbeit zu erstellen.

In besonderer Weise bin ich meiner Doktormutter, Frau Priv.-Doz. Dr. Seifert-Klauss, Oberärztin und Leiterin der gynäkologischen Endokrinologie des Klinikums Rechts der Isar zu Dank verpflichtet. Herzlichen Dank für die Bereitstellung des Themas der Arbeit, für die freundliche und konstruktive Unterstützung in allen Phasen der Promotion und für das stete Heranführen an wissenschaftliches Arbeiten. Die Teilnahme an nationalen und internationalen Kongressen wurde von ihr sehr gefördert und war nach intensiver Vorbereitung immer ein besonderes Ereignis. Dankeschön auch für alle hilfreichen Ratschläge bei der beruflichen Entscheidungsfindung.

Ebenfalls ein besonderes Dankeschön an meine Vorgänger-Doktorandin Frau Dr. Anita Ehle, die mich geduldig in die Studienbetreuung und Datenerhebung einführte, mir eine wohlstrukturierte Datenbank zur Fortführung überlies und für mich während der gesamten Zeit eine liebe und sehr hilfsbereite Ansprechpartnerin war.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Elisabeth Hobmaier für die freundschaftliche Zusammenarbeit bedanken. Elisabeth führte im Rahmen ihrer Diplomarbeit eine gesonderte Auswertung der PEKNO-Daten durch und war die freundliche Hilfe bei statistischen Fragestellungen.

Schließlich gilt mein Dank den Teilnehmerinnen der PEKNO-Studie, die freundlicherweise ihre Bereitschaft zur Mitarbeit erklärten. Durch ihr Interesse und Engagement wurde die korrekte Datengewinnung gewährleistet.

Meinen Eltern Johann und Agnes Wimmer, die mich seit jeher unterstützen und jede meiner Entscheidungen mittragen, möchte ich in ganz besonderer Weise danken. Ihr Interesse, ihre Ermutigungen und ihr Stolz sind mir eine große Stütze.

Dankeschön an meine Freunde Julia Widl und Thomas Brei für viele Doktorarbeits-relevante Informationen, Unterstützung und Motivation.

Für die Hilfe beim Formatieren bedanke ich mich herzlich bei meinem zukünftigen Schwager, Stefan Steinberger.

Zuletzt lieben Dank an meinen Bernhard, der die Endphase unterstützte. Er kennt meine Ungeduld und hat immer die richtigen Worte, wenn es wiedermal nicht schnell genug geht.