

Frauenklinik der Technischen Universität München im Klinikum rechts der Isar

**Knochendichte und Vitamin D bei prä-, peri- und postmenopausalen
Frauen – eine Querschnitts-Untersuchung**

Marlene Hanusch

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Vanadin Regina Seifert-Klauss
2. Prof. Dr. Rüdiger von Eisenhart-Rothe

Die Dissertation wurde am 18.08.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.05.2018 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Verzeichnis der Abkürzungen.....	7
1. EINLEITUNG.....	8
1.1 Spongioser und kortikaler Knochen	8
1.2 Knochendichte im Laufe des Lebens.....	8
1.3 Vitamin D-Status in Deutschland	10
1.4 Ziel der Untersuchung	11
2. MATERIAL UND METHODIK.....	12
2.1 Teilnehmerinnen und Ablauf der Untersuchung.....	12
2.1.1 Einschlusskriterien der vorliegenden Analyse:.....	12
2.2 Erhobene Parameter.....	12
2.2.1. Knochendichtemessung mittels Dualer X-ray Absorptiometrie (DXA)	12
2.2.2 Knochenstoffwechselmarker und Hormone	14
2.3 Statistik.....	14
3. ERGEBNISSE.....	15
3.1. Charakteristika des Studienkollektivs.....	15
3.1.1 Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus	15
3.1.2 Alter und Body mass index (BMI).....	16
3.2 Knochendichte.....	17
3.2.1 Knochendichte LWS.....	17
3.2.2 Knochendichte Femur	18
3.2.3 Prämenopausale und postmenopausale Knochendichte	21
3.3 Knochenstoffwechselmarker	23
3.3.1 Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP = Bone-specific alkaline phosphatase).....	23
3.3.2 Osteocalcin	24
3.3.3 Korrelation zwischen Knochenaufbaumarkern und Knochendichte.....	24
3.4. Endokrinologische Parameter (Hormone)	25
3.4.1. Estradiol.....	25
3.4.2 Progesteron	26

3.4.3 Korrelation zwischen Hormonen und Knochendichte	27
3.4.4 Vitamin D- Versorgung.....	28
3.5 Calcium, Phosphat und Kreatinin.....	30
3.5.1. Calcium.....	30
3.5.2 Phosphat und Kreatinin	30
3.5.3 Korrelation Knochendichte und Phosphat/ Kreatinin	31
3.6 Vergleich der DXA-Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den QCT-Werten einer longitudinalen Beobachtungsstudie über 9 Jahre.....	31
4. DISKUSSION.....	37
4.1. Diskussion der Methoden.....	37
4.1.1 Studiendesign.....	37
4.1.2 Messverfahren.....	38
4.1.3 Knochenstoffwechselmarker.....	40
4.2. Diskussion der Ergebnisse	42
4.2.2 Estradiol und Progesteron und die Knochendichte bei perimenopausalen Frauen.....	47
4.2.3 Knochenaufbaumarker und Knochendichte	48
4.2.4 Vitamin D/ Calcium und Knochendichte.....	50
4.2.5 Ausblick: der Trabecular Bone Score (TBS) als komplementäre Ergänzung der DXA-Messung.....	51
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	53
6. LITERATURVERZEICHNIS	55
7. ANHANG.....	64
Lebenslauf.....	78
Danksagung.....	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der 145 Teilnehmerinnen in drei Menopausengruppen _____	16
Tabelle 2: Mittelwerte (MW) \pm SD der Knochendichte in g/cm ² an L1-4 im Gesamtkollektiv n=145 und den Menopausengruppen (prä-, peri- und postmenopausal) _____	17
Tabelle 3: Mittelwerte (MW) \pm SD der Knochendichte in g/cm ² am rechten und linken Femur und Femurgesamtwert im Gesamtkollektiv n=145 und den Menopausengruppen (prä-, peri- und postmenopausal) _____	18
Tabelle 4: Einteilung des Gesamtkollektivs n=145 in normale KD, Osteopenie und Osteoporose anhand der Messorte (nach T-Score) _____	21
Tabelle 5: Verteilung der prä-, peri- und postmenopausalen Patientinnen (n= 145) nach T-Score (an LWS und Femur) in normale Knochendichte, Osteopenie und Osteoporose _____	22
Tabelle 6: Mittelwerte \pm SD und Mediane der Knochenmarker Osteocalcin (OC) in ng/ml und knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) in μ g/l im Gesamtkollektiv (n=145) und den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n=36) und postmenopausal (n= 68) _____	24
Tabelle 7: Mittelwerte \pm SD und Mediane von Estradiol und Progesteron im Gesamtkollektiv (n=145) und den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n=36) und postmenopausal (n= 68) _____	25
Tabelle 8: Estradiol- und Progesteronwerte der prämenopausalen Frauen (n= 41) in Follikelphase n=29 (Zyklustag \leq 14) und Lutealphase n=12 (Zyklustag \geq 15) _____	26
Tabelle 9: Vitamin D-Mittelwerte in ng/ml \pm SD/Mediane je Monat _____	28
Tabelle 10: Durchschnittsalter und Mittelwerte \pm SD und Einteilung in normale Knochendichte, Osteopenie und Osteoporose im DXA-Kollektiv (n=145) und QCT-Kollektiv (n=50) _____	32
Tabelle 11: DXA-Messungen 2010 (LWS), Einteilung in normale KD, Osteopenie und Osteoporose in den Untergruppen (MW Alter 53,7 (\pm 6,9) Jahre) _____	33
Tabelle 12: QCT-Messungen 2000 (LWS), Einteilung in normale KD, Osteopenie und Osteoporose in den Untergruppen (mittleres Alter 48,3 (\pm 5,4) Jahre, Basis-Untersuchung, publizierte Quelle: Fillenberg et al. Climacteric) _____	34
Tabelle 13: QCT-Messungen 2009 (LWS), Einteilung in normale KD, Osteopenie und Osteoporose in den Untergruppen prä-, peri- und postmenopausal (MW Alter 56,7 (\pm 5,6) Jahre), 9-Jahres Untersuchung, publizierte Quelle: Fillenberg et al. Climacteric) _____	34
Tabelle 14: BMI (\pm SD) in kg/m ² der prä- peri- und postmenopausalen Frauen der DXA- und QCT-Analyse im Vergleich (Unterschiede nicht signifikant) _____	36
Tabelle 15: Alter (n= 145) und BMI (n= 143) im Gesamtkollektiv _____	64
Tabelle 16: Alter und BMI in den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n=36) und postmenopausal (n= 68) _____	64
Tabelle 17: Korrelation BMI und Knochendichte LWS und Femur im Gesamtkollektiv (n= 145) _____	64
Tabelle 18: Korrelation BMI und Knochendichte LWS und Femur in den Menopausengruppen _____	65

Tabelle 19: BMD LWS im Gesamtkollektiv (n= 145)	65
Tabelle 20: BMD LWS in den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n=36) und postmenopausal (n= 68)	66
Tabelle 21: BMD Femur rechts und Femur links an den ROI's im Gesamtkollektiv (n= 145)	66
Tabelle 22: Korrelation BMD und T-Score LWS mit Alter im Gesamtkollektiv (n= 145)	67
Tabelle 23: Vitamin D Supplementation im Gesamtkollektiv (n=145) und den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n=36) und postmenopausal (n= 68)	67
Tabelle 24: Calcium Supplementation im Gesamtkollektiv (n=145) und den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n=36) und postmenopausal (n= 68)	67
Tabelle 25: Vitamin D/ Calcium/ Phosphat/ Kreatinin im Gesamtkollektiv (n= 145)	68
Tabelle 26: Vitamin D/ Calcium/ Phosphat/ Kreatinin in den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n=36) und postmenopausal (n=68)	68
Tabelle 27: QCT-Messungen zum Zeitpunkt A (2000) und G (2009) im Gesamtkollektiv (n= 50)	70
Tabelle 28: Häufig zitierte Literatur	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rate der Knochendichte-Veränderungen am Femur in der Prämenopause, Perimenopause und Postmenopause (Berger C et al. 2008, CaMos)	9
Abbildung 2: Flow Diagramm (Vitamin- D- Studie: siehe Riedel J. et al)	13
Abbildung 3: ROI's (Regions of Interest) an einem linken Femur (Wähnert et al. 2009)	19
Abbildung 4: Knochendichte-Mittelwerte (in g/cm ²) der beiden Femora im Seitenvergleich an den verschiedenen ROI's bei n=145	20
Abbildung 5: BAP (knochenspezifische alkalische Phosphatase) in µg/l in den Menopausengruppen prä- (n= 41), peri- (n= 36) und postmenopausal (n= 68)	23
Abbildung 6: Progesteron (in ng/ml) in den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n= 36) und postmenopausal (n= 68)	27
Abbildung 7: Serum-Vit.D-Spiegel des Gesamtkollektivs (n=145) im jeweiligen Blutabnahmemonat	29
Abbildung 8: Estradiol in den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n= 36) und postmenopausal (n= 68)	69
Abbildung 9: Osteocalcin in den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n= 36) und postmenopausal (n= 68)	69

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb	Abbildung
BAP	Bone-specific alkaline phosphatase = knochenspezifische alkalische Phosphatase
BMI	Body mass index
BMD	Bone mineral density = Knochenmineralgehalt
Ca-HA	Calcium-Hydroxylapatit
cm	Zentimeter
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DVO	Dachverband der Osteolog. Gesellschaften e.V.
DXA	Duale X-ray Absorptiometrie
E2	17 β -Östradiol
HE	Hysterektomie
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
g	Gramm
I.E.	Internationale Einheiten (Colecalciferol: 1 μ g = 40 I.E.; 1 I.E. = 0,025 μ g)
IOZ	Interdisziplinäres Osteoporose Zentrum des Klinikums rechts der Isar
KD	Knochendichte
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
Max	Maximum
Min	Minimum
ml	Milliliter
MRI	Klinikum rechts der Isar München
MW	Mittelwert
ng	Nanogramm
OC	Osteocalcin
pg	Picogramm
QCT	Quantitative Computertomographie
RKI	Robert-Koch-Instituts
ROI's	Regions of interest
SD	Standardabweichung
Tab	Tabelle
TBS	Trabecular Bone Score
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
Vit. D	Vitamin D
WHO	World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation
μ l	Mikroliter
μ Sv	Mikrosievert

1. Einleitung

Die Frage, wann und wodurch die postmenopausale Osteoporose entsteht, wird in den letzten Jahrzehnten differenzierter beantwortet. Bereits vor der Postmenopause kommt es während der Perimenopause, vor allem in der Wirbelsäule, zu einem deutlichen Knochendichteverlust, wobei ca. 25% der Frauen hier einen besonders beschleunigten Abbau zeigen. Die rechtzeitige Erkennung solcher sogenannter „fast-loser“, die ein um das Doppelte erhöhtes Fraktur-Risiko haben, ist aktueller Gegenstand der Forschung.

1.1 Spongiöser und kortikaler Knochen

In der Knochenarchitektur finden zeitlebens Umbauvorgänge statt, um den Knochen jeweils optimal an seine Funktion anzupassen. Je nach Bauart besitzen die verschiedenen Knochenanteile unterschiedliche Umbauraten:

Der kortikale Knochen ist sehr dicht in Lamellen strukturiert, bis zu 90% kalzifiziert und hat ein sehr niedriges Oberflächen-Volumen-Verhältnis. Daher unterliegt er einem langsamen Umbau. Die jährliche Umbaurate liegt bei nur 2,5%. Dagegen ist der spongiöse Knochenanteil einem erheblich schnelleren Umbau ausgesetzt. Durch die schwammartige Trabekel-Anordnung ergibt sich eine wesentlich größere Oberfläche, die jährliche Umbaurate ist 3x höher als im kortikalen Anteil. Das Verhältnis von kortikaler zu spongiöser Knochenmatrix differiert je nach Skelettareal erheblich, so dass an verschiedenen Messorten erhobene Knochenmineraldichtewerte nicht generell miteinander vergleichbar sind. Die Lendenwirbelsäule (LWS) besitzt z.B. 75% trabekulären Knochen und ist damit einem höheren Umbau unterworfen als beispielsweise der proximale Femur mit einem Anteil von 50-75% (Bartl R, 2014).

1.2 Knochendichte im Laufe des Lebens

Der Knochen befindet sich in einem ständigen Abbau und Wiederaufbau, wodurch eine regelmäßige Erneuerung des Knochengewebes stattfindet, die normalerweise gekoppelt ist. Täglich werden ca. 500 mg Kalzium aus dem Knochen herausgelöst und eingebaut. Durch Mineralverlust und Matrix-Alterung verliert der alternde Knochen an Festigkeit und Elastizität (Bartl R, 2014). Bei einer durchschnittlichen Umbaurate von 4-10% pro Jahr, wird das gesamte Skelett des Erwachsenen innerhalb von 10 Jahren erneuert (Hadjji P et al. 2002). Im Laufe des Lebens beobachtet man zuerst

ein Zunehmen der Knochendichte (BMD), das zwischen dem 25. -30. Lebensjahr in einem Höchstwert gipfelt („peak bone mass“) und danach mit höherem Alter wieder stetig abfällt (Bartl R, 2014). Eine Sonderposition nehmen Frauen in der Perimenopause ein. Mehrere Studien (Rosenbrock et al. 2002, Seifert-Klauss et al. 2005, Seifert-Klauss, Fillenberg et al. 2009) belegen, dass bereits bei Frauen in dieser Phase ein gesteigerter Knochenstoffwechsel nachzuweisen ist und der jährliche trabekuläre Knochendichteverlust in der Perimenopause sogar stärker ausgeprägt ist als bei Frauen in der Postmenopause. In einer kanadischen Multicenter Studie an 4433 Frauen, die zwischen 1995 – 1997 eine Basis-Knochendichtemessung und Follow-up-Untersuchungen nach drei und fünf Jahren erhielten, beschrieb Berger et. al 2008 die jährliche individuelle Rate der Knochendichte-Veränderungen und bestätigte den gesteigerten Knochendichteverlust in der menopausalen Transition (Berger C et al. 2008, CaMos, siehe Abbildung 1).

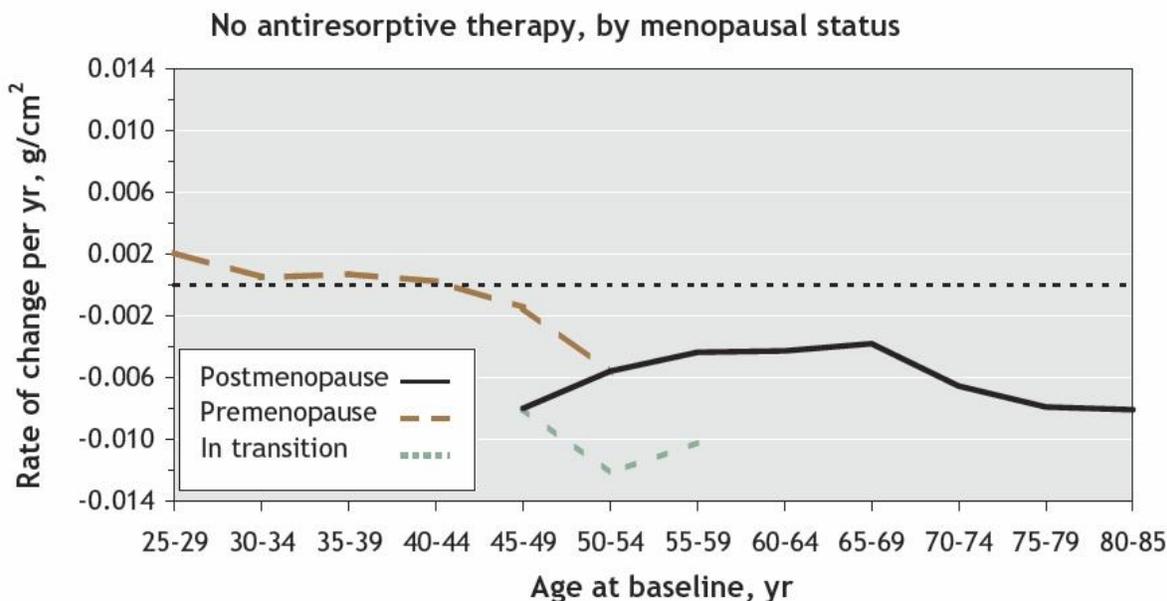


Abbildung 1: Rate der Knochendichte-Veränderungen am Femur in der Prämenopause, Perimenopause und Postmenopause (Berger C et al. 2008, CaMos)

Bei Frauen in der Postmenopause ist ein langsamerer Knochendichteverlust als bei perimenopausalen Frauen erkennbar, es wird – als Resultat der vorangehenden Verluste - jedoch die geringste Knochendichte gemessen. Simonelli et al. (2008) beschrieb, dass die Prävalenz der Osteoporose bei Frauen in der Postmenopause von 4,1% auf 12,7% ansteigt, ebenso erhöht sich die Prävalenz einer Osteopenie von 27% auf 42,8%.

1.3 Vitamin D-Status in Deutschland

Bei regelmäßigem Aufenthalt im Freien stammen 80 bis 90 % des Vitamin D (Vit. D) im Körper aus der endogenen Synthese in der Haut. Bei häufiger Sonnenbestrahlung kann die gewünschte Vitamin D Versorgung ohne die Einnahme eines Vitamin D Präparates erreicht werden (Linseisen J, Bechthold A et al. 2011). Die Vitamin D-Versorgung der deutschen Bevölkerung ist mangelhaft. Mehrere Studien belegen, dass zum einen die unzureichende kutane Produktion durch Sonnenlicht wie auch die ungenügende Zufuhr durch unsere Nahrung zu dieser Situation führen (von Domarus C, Amling M, 2009; Brombach C, Wagner U et al. 2006; Hintzpeter B, Mensink GBM et al. 2008; Hintzpeter B, Scheidt-Nave C et al. 2008). Hintzpeter et al. beschreibt im Jahr 2008, dass 80,9% der Männer und 88,5% der Frauen in einem Gesamtkollektiv von 4030 Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren unter der täglich empfohlenen Aufnahme von 5 µg am Tag liegen (Hintzpeter B, Mensink GBM et al. 2008). Diesen Wert empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) in den D-A-CH-Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr 2008 für Erwachsene und Kinder; das entspricht 200 Internationalen Einheiten (I.E.). Für Säuglinge (bis 12 Monate) und ältere Menschen (≥ 65 Jahre) werden 10 µg (400 I.E.) pro Tag empfohlen. Diese Referenzwerte galten demnach zum Zeitpunkt unserer Querschnitts-Untersuchung. Mittlerweile stellte eine Arbeitsgruppe der DGE 2011 fest, dass die Vitamin D-Zufuhr über die Ernährung mit den üblichen Lebensmitteln nicht ausreicht, um den Schätzwert der angemessenen Zufuhr zu erreichen. Deshalb erhöhte die DGE ihre Empfehlung, ausgehend von einer unzureichenden endogenen Synthese, von 5 auf 20 µg am Tag für Erwachsene und Kinder. Bei Erwachsenen über 65 Jahren erhöhte sich die empfohlene Zufuhr von 10 auf 20 µg am Tag, das entspricht 800 I.E. (Linseisen J, Bechthold A et al. 2011). In einer Untersuchung der Vitamin-D-Spiegel an über 1000 Frauen aus dem Großraum München anlässlich ihrer Mammographie zeigte sich bei knapp 70% der im Mittel 53,5 Jahre alten Teilnehmerinnen Vitamin D-Spiegel unter 20 ng/ml, was den Werten entspricht, die in der untersten Quartile von Vitamin D –Versorgung einer großen US-amerikanischen Kohortenstudie gefunden wurden. Verglichen mit USA war ein deutlich größerer Prozentsatz von süddeutschen Frauen Vitamin-D-defizient (Riedel J et al, 2016).

1.4 Ziel der Untersuchung

Bereits prä- und perimenopausal nimmt der trabekuläre Knochengehalt in der Wirbelsäule zum Teil erheblich ab, während kortikaler Knochen, vor allem in den Femora, weitaus später nach der Menopause abnimmt. Inwieweit dies auch von der Vitamin D –Versorgung beeinflusst wird, wurde noch nicht untersucht. Aus einem großen Kollektiv mit bekannten Vitamin – D- Serumspiegeln und Knochendichtewerten wurde daher die Altersgruppe zwischen 40 und 65 Jahren weiter untersucht.

Ziel dieser Untersuchung war es, den Knochenstoffwechsel von prämenopausalen, perimenopausalen und postmenopausalen Frauen zu betrachten, die nicht als Osteoporose-gefährdet galten. Unter Miteinbeziehung der Knochendichtemessungen mittels Dualer X-ray Absorptiometrie (DXA) an LWS und beiden Femora sollte die vorliegende Arbeit folgende Fragestellungen behandeln:

- Wie ist die Knochendichte an den verschiedenen Messorten verteilt? Gibt es Bereiche mit besonders hohem bzw. niedrigem Mineralgehalt?
- Welche DXA-basierten Knochendichte-Unterschiede weisen perimenopausale Frauen im Vergleich zu Frauen in der Prämenopause und Postmenopause auf? Wie verändern sich die Knochenstoffwechselmarker und Sexualhormone im Vergleich?
- Finden sich Unterschiede des Vitamin D-Spiegels bei 40-65-jährigen prämenopausalen, perimenopausalen und postmenopausalen Frauen? Korrelieren die Vitamin D-Werte mit der gemessenen Knochendichte?
- Wie hoch ist die Prävalenz einer pathologisch erniedrigten Knochendichte in diesem Kollektiv?
- Kann man die vorliegenden DXA-Ergebnisse und so ermittelten Prävalenzen von Osteoporose und Osteopenie mit einer historischen Kohorte prä-, peri- und postmenopausaler Frauen vergleichen, deren Knochendichten mittels QCT gemessen wurden?

2. Material und Methodik

2.1 Teilnehmerinnen und Ablauf der Untersuchung

Aus einer Kohorte von Teilnehmerinnen an einer Querschnitts-Studie zu Vitamin D und Mammographie erhielten Frauen im Alter von 40 bis 65 Jahren (Geburtsjahr 1945-1970) eine Einladung zur Knochendichte-Messung zwischen September und Dezember 2010. Externe Knochendichte-Messungen im Jahr 2009/2010 wurden nicht berücksichtigt.

Alle Teilnehmerinnen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Knochenstoffwechselmarker- und Hormon-Bestimmung aus Restproben, die während der Vitamin-D Studie in der klinischen Chemie zu Qualitätskontrollen eingefroren wurden. Alternativ wären die Proben entsorgt worden.

2.1.1 Einschlusskriterien der vorliegenden Analyse:

- 1) 40-65-jährige Teilnehmerinnen der Vitamin D-Studie
- 2) vorliegende, komplette DXA- Messung 2010
- 3) Einverständnis zur Bestimmung von Hormon- und Knochenmarkern

2.2 Erhobene Parameter

2.2.1. Knochendichtemessung mittels Dualer X-ray Absorptiometrie (DXA)

Die Knochendichte-Messung erfolgte in der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik im Klinikum rechts der Isar München (MRI) (Direktor Prof. Dr. M. Schwaiger). Mittels Dualer X-ray Absorptiometrie (DXA) wurden die Lendenwirbelsäule L1-L4 sowie linker und rechter Femur (jeweils an Hals, Wards = Ward'sches Dreieck, Trochanter und Schaft) gemessen. Aus der planimetrischen Messung mit der Einheit g/cm² wurden die jeweiligen T-Scores berechnet. Der T-Score beschreibt die Vergleichswerte, angegeben in Standardabweichung (SD), bezogen auf ein Referenzkollektiv von gesunden 30-Jährigen gleichen Geschlechts. Normal ist ein Wert von + 1,0 bis -1,0. Eine Osteopenie ist definiert durch einen T-Wert von -1,1 bis -2,5. T-Score-Werte von -2,5 und darunter entsprechen einer messtechnischen Osteoporose. Da der Vergleich mit 30-jährigen bei älteren Frauen häufig zu osteoporotischen Befunden führt, kann mittels Z-Score auch ein Vergleich mit einem altersentsprechendem Kollektiv vorgenommen werden.

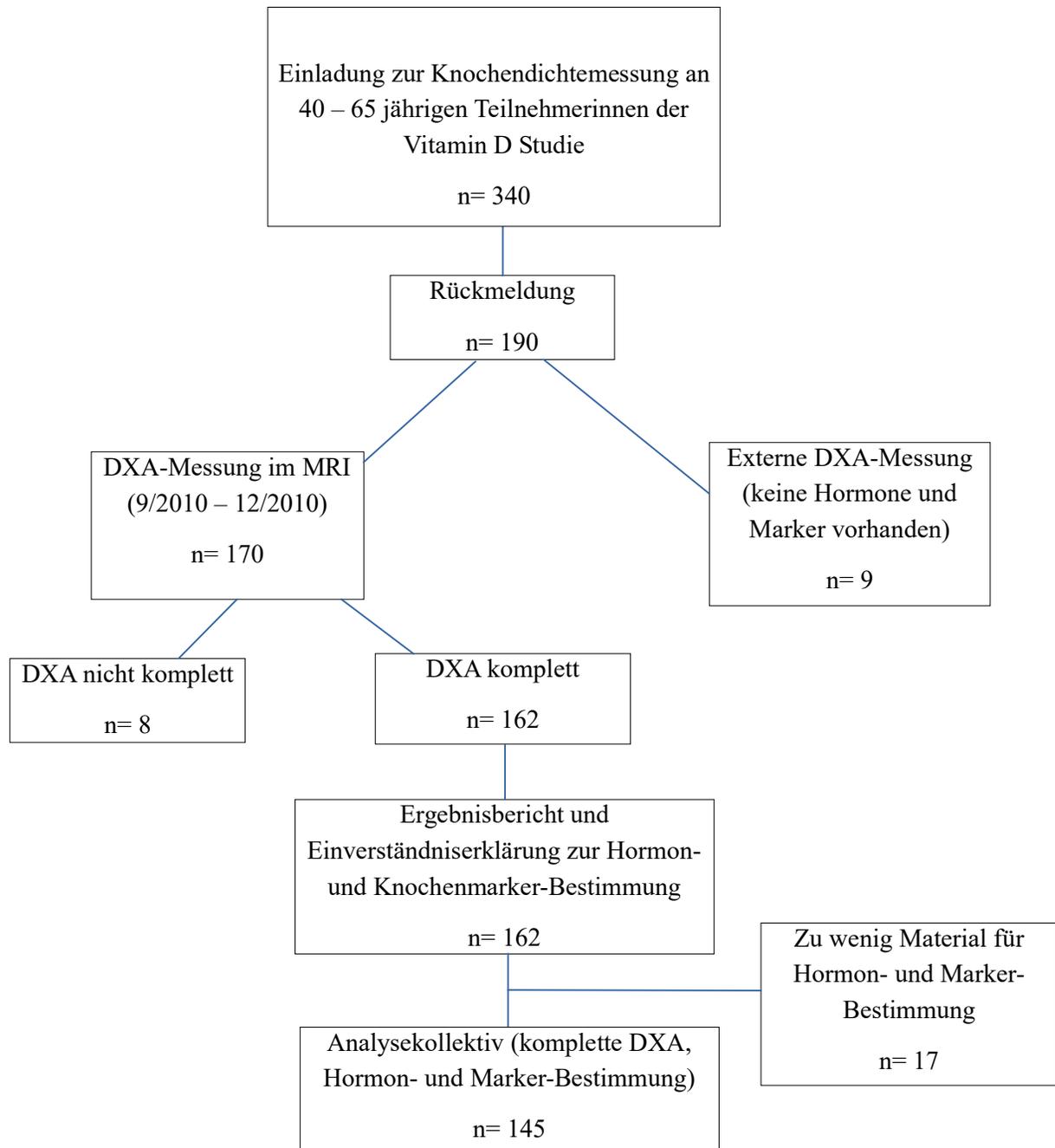


Abbildung 2: Flow Diagramm (Vitamin- D- Studie: siehe Riedel J. et al)

2.2.2 Knochenstoffwechselmarker und Hormone

Anhand von Rest-Serumproben der Vitamin D Studie, die aus Qualitätssicherungsgründen noch vorhanden waren, erfolgte im Institut für Klinische Chemie des Klinikums rechts der Isar der TU München, die Bestimmung für die Hormone Estradiol (pg/ml) und Progesteron (ng/ml), sowie die Knochenaufbau-Marker Osteocalcin (ng/ml) und die knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BAP) in µg/l, jedoch nur, wenn die Patientinnen ihr schriftliches Einverständnis gegeben hatten.

2.3 Statistik

Die mittels DXA gemessenen Knochendichtewerte, sowie die T- und Z-Werte wurden auf Papier in Studienordnern gesammelt. Sie wurden ebenso wie die Knochenstoffwechselmarker- und Hormon-Werte in eine MS Office Excel Tabelle eingegeben.

Die statistische Auswertung sowie die graphische Darstellung der gewonnenen Daten erfolgte mit dem Statistik Programm PASW (Version 18).

Für die kontinuierlichen Variablen wurden im Hinblick auf die deskriptive Statistik Mittelwerte (MW) bzw. Mediane und Standardabweichungen (SD) berechnet. Für den Vergleich verschiedener Gruppen bei Normalverteilung wurde der t-Test für verbundene Stichproben gewählt. Unverbundene Stichproben (nicht normal verteilte Variablen) wurden mit dem Mann-Whitney-U Test berechnet. Zur Prüfung der Korrelationen normalverteilter Werte wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson herangezogen. Für nicht standardnormalverteilte Variablen (Hormone und Knochenmarker) wurden jeweils Median sowie Minimum (Min) und Maximum (Max) berechnet, diese Korrelationen wurden nach Spearman berechnet. Als Signifikanzniveau galt der Wert $p < 0,05$ (Widerlegung der Nullhypothese mit einer Wahrscheinlichkeit $> 95\%$).

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika des Studienkollektivs

Von 340 angeschriebenen Teilnehmerinnen der Vitamin D Studie im Alter zwischen 40 – 65 Jahren hatten sich 190 Frauen (56%) gemeldet, 170 Patientinnen (50%) erhielten eine Knochendichtemessung mittels DXA. In acht Fällen war die Messung unvollständig (2x fehlte L4, 3x fehlte Femur rechts, 1x fehlte Femur links, 1x fehlte Femur rechts und links, 1x fehlende Detailwerte zu Femur BMD), so dass 162 vollständige DXA-Messungen vorlagen. Von 17 Teilnehmerinnen fehlten Labor-Werte. Es verblieben 145 Frauen, bei denen sowohl der komplette Datensatz der DXA Messung als auch alle Hormon- und Knochenmarker-Werte vorlagen. Insgesamt entfielen 34 Patientinnen (18%) wegen unvollständiger bzw. externer Daten. Die vorliegende Analyse bezog sich demnach auf 145 Frauen zwischen 41 und 65 Jahren, diese wurden nach Menopausenstatus in drei Gruppen aufgeteilt.

3.1.1 Gruppeneinteilung nach Menopausenstatus

Anhand von Datum der Blutentnahme und der letzten Periode wurde der Zyklustag am Tag der Blutentnahme bestimmt. Anhand dessen wurden die 145 Patientinnen nach dem Modell „Stages of Reproductive Aging Workshop“ (STRAW, Juli 2001) in 3 Gruppen eingeteilt:

41 Frauen (28,3 %) hatten regelmäßige Menstruationszyklen mit einer max. Länge von 34 Tagen und befanden sich bei Blutentnahme zwischen dem ersten und 35. Zyklustag. Sie wurden als prämenopausale Gruppe (Gruppe 1) zusammengefasst. 36 Patientinnen (24,8 %) mit einer max. Zykluslänge größer als 35 Tage und Blutabnahme zwischen dem 35. und 365. Zyklustag wurden als perimenopausale Gruppe zusammengefasst (Gruppe 2). 68 Frauen (46,9%) hatten schon länger als 365 Tage keine Blutung mehr und konnten daher retrospektiv als postmenopausal eingestuft werden (Gruppe 3).

Für 17 Patientinnen, die aufgrund einer Hysterektomie (HE) unter Erhaltung der Ovarien nicht anhand der Zyklustage klassifiziert werden konnten, erfolgte die Einteilung anhand der Estradiolwerte. Werte $\leq 30\text{pg/ml}$ (n= 7 postmenopausal) galten als postmenopausal, Werte darüber wurden der Perimenopause zugeordnet. Dadurch wurden vier Patientinnen als perimenopausal reklassifiziert, sechs weitere Frauen wurden als perimenopausal eingestuft.

Tabelle 1: Einteilung der 145 Teilnehmerinnen in drei Menopausengruppen

Gruppe	Anzahl	Prozent
1	41	28,3
2	36	24,8
3	68	46,9
gesamt	145	100,0

3.1.2 Alter und Body mass index (BMI)

Die Teilnehmerinnen (n=145) waren durchschnittlich 53,7 ($\pm 6,9$) Jahre alt, die prämenopausalen Frauen (n=41) 46 ($\pm 3,1$) Jahre und die postmenopausalen Frauen (n= 68) im Mittel 58 ($\pm 5,2$) Jahre alt. Das mittlere Alter der in der Perimenopause befindlichen Frauen (n=36) war 50 ($\pm 2,8$) Jahre.

Der Body mass index (BMI) konnte bei 143 (98,6%) Patientinnen ermittelt werden. Bei zwei prämenopausalen Frauen fehlten Angaben über Gewicht und Größe. Der mittlere BMI im Gesamtkollektiv betrug $24,95 \text{ kg/m}^2 \pm 4,5$, Range 19 kg/m^2 bis 45 kg/m^2 . Zwölf Frauen hatten einen BMI von unter 20 kg/m^2 . Die prämenopausalen Frauen wiesen einen BMI von $24,65 \text{ kg/m}^2 (\pm 4,1)$ auf, die perimenopausalen Patientinnen hatten einen BMI von $24,92 \text{ kg/m}^2 (\pm 4,6)$ und der BMI der postmenopausalen Gruppe lag bei $25,13 \text{ kg/m}^2 (\pm 4,9)$. Der BMI der Gesamtgruppe korrelierte invers mit der Knochenmineraldichte (BMD) der LWS und des Femurs ($p = -0,51$ bei der LWS und $p = -0,46$ beim Femur). Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Knochendichte von LWS und Femur und dem BMI in den jeweiligen Untergruppen.

3.2 Knochendichte

3.2.1 Knochendichte LWS

Der Mittelwert der Knochendichte der Lendenwirbelkörper (LWK) L1 bis L4 im Gesamtkollektiv betrug 1,189 g/cm² (SD 0,17). Der mittlere T-Wert lag bei 0,08 (± 1,38), Range -4 bis +3.

Analysiert man die Mittelwerte der Knochendichte der LWS in den Untergruppen, so ergibt sich ein nicht signifikantes Gefälle der Mineralknochendichte von 1,236 g/cm² (± 0,15) bei Gruppe 1 über 1,194 g/cm² (± 0,14) bei Gruppe 2 (p= 0,27; 95%-KI (-0,28; 0,98)) zu 1,159 g/cm² (± 0,18) in Gruppe 3 (p= 0,21; 95%-KI (-0,24; 0,11)).

Betrachtet man die LWS-Auswertungen der 145 Frauen zusammen, so fällt auf, dass L3 mit einem Mittelwert von 1,230 g/cm² und L4 (Mittelwert 1,237 g/cm²) jeweils die höchste Knochendichte aufwiesen. L1 und L2 hingegen hatten einen Mittelwert von 1,092 g/cm² und 1,169 g/cm².

Die Unterschiede berechnen sich wie folgt: L1 vs. L2 (p < 0,001; 95%-KI (-0,88; -0,66)) ebenso L2 vs. L3 (p < 0,001; 95%-KI (-0,08; -0,45)) mit signifikantem Unterschied. Zwischen L3 und L4 hingegen gab es keinen signifikanten Unterschied (p= 0,51; 95%-KI (-0,03; 0,01)).

Tabelle 2: Mittelwerte (MW) ± SD der Knochendichte in g/cm² an L1-4 im Gesamtkollektiv n=145 und den Menopausengruppen (prä-, peri- und postmenopausal)

Messort	BMD MW (±SD) Gesamtkollektiv n= 145	BMD MW (±SD) prämenopausal n= 41	BMD MW (±SD) perimenopausal n= 36	BMD MW (±SD) postmenopausal n= 68
BMD L1	1,092 (±0,15)	1,139 (±0,15)	1,098 (±0,12)	1,06 (±0,17)
BMD L2	1,169 (± 0,16)	1,21 (±0,14)	1,184 (±0,14)	1,138 (±0,18)
BMD L3	1,230 (±0,19)	1,27 (±0,19)	1,24 (±0,16)	1,2 (±0,19)
BMD L4	1,237 (±0,2)	1,28 (±0,2)	1,235 (±0,17)	1,212 (±0,22)
BMD L1-4	1,189 (±0,17)	1,236 (±0,15)	1,194 (±0,14)	1,159 (±0,18)

Sowohl die Knochenmineraldichte als auch der daraus resultierende T-Score korrelierten im Gesamtkollektiv signifikant mit dem Alter. Nach Pearson ergaben sich folgende Signifikanzen:

Alter vs. BMD L1-4: r= -0,202; p= 0,015;

Alter vs. T-Score L1-4, r= -0,204; p= 0,014.

In keiner der Untergruppen wurde ein signifikanter Zusammenhang gesehen, was an der kleinen Stichproben-Größe liegen könnte.

Insgesamt zeigten die Werte der prämenopausalen Knochendichte ($1,223 \text{ g/cm}^2 \pm 0,15$) im Vergleich zu den perimenopausalen Werten ($1,152 \text{ g/cm}^2 \pm 0,13$) eine höhere Differenz als zu den postmenopausalen Knochendichtewerten ($1,169 \text{ g/cm}^2 \pm 0,18$).

Im Mittelwertevergleich zeigte sich zwischen den prä- und postmenopausalen Mittelwerten ein signifikanter Unterschied ($p= 0,024$; 95%-KI (0,01; 0,14)), zwischen peri- und postmenopausalen Patientinnen jedoch nicht ($p= 0,310$; 95%-KI= (-0,03; 0,10)), ebenso wenig wie zwischen prä- und perimenopausalen Mittelwerten ($p= 0,211$; 95%-KI= (0,02; 0,11)).

In der gesamten Gruppe war ein Zusammenhang zwischen steigendem Alter und sinkender Knochendichte bzw. niedrigerem T-Score zu erkennen, während in den einzelnen Untergruppen keine Korrelation nachgewiesen wurde.

3.2.2 Knochendichte Femur

Der mittlere T-Wert beider Femora aller Teilnehmerinnen lag bei $-0,13 (\pm 1,08)$, Range von $-2,8$ bis $3,5$. Der BMD-Mittelwert beider Femora betrug in der Gesamtgruppe $0,982 \text{ g/cm}^2 (\pm 0,13)$, bei den prämenopausalen Frauen $1,033 \text{ g/cm}^2 (\pm 0,14)$, bei perimenopausalen Frauen $0,967 \text{ g/cm}^2 (\pm 0,08)$ und bei postmenopausalen Frauen $0,960 \text{ g/cm}^2 (\pm 0,15)$.

Tabelle 3: Mittelwerte (MW) \pm SD der Knochendichte in g/cm^2 am rechten und linken Femur und Femurgesamtwert im Gesamtkollektiv $n=145$ und den Menopausengruppen (prä-, peri- und postmenopausal)

Messort	Mittelwert (\pm SD) Gesamtkollektiv $n= 145$	Mittelwert (\pm SD) prämenopausal $n= 41$	Mittelwert (\pm SD) perimenopausal $n= 36$	Mittelwert (\pm SD) postmenopausal $n= 68$
Femur re	0,984 (\pm 0,13)	1,029 (\pm 0,13)	0,967 (\pm 0,08)	0,966 (\pm 0,14)
Femur li	0,981 (\pm 0,15)	1,037 (\pm 0,14)	0,968 (\pm 0,08)	0,954 (\pm 0,18)
Femur gesamt	0,982 (\pm 0,13)	1,033 (\pm 0,14)	0,967 (\pm 0,08)	0,960 (\pm 0,15)

Der Mittelwertvergleich war zwischen prä- und perimenopausalen Werten signifikant ($p= 0,013$; 95%-KI (0,01; 0,12), und auch zwischen den prä- und den postmenopausalen Femurmittelwerten ist eine Signifikanz erkennbar ($p= 0,012$; 95%-KI (0,02; 0,13). Es gab keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der peri- zu den postmenopausalen Werten ($p= 0,789$; 95%-KI (-0,46; 0,06).

Ähnlich wie an den verschiedenen Lendenwirbelkörpern war die BMD in den verschiedenen Regions of Interest (ROI's) auch am Femur unterschiedlich.

Abb. 3 zeigt die entsprechenden Regionen am Femur, dabei entspricht „neck“ dem Femurhals, zusammengesetzt aus der oberen („superior neck“) und unteren („inferior neck“) Region des Halses und „wards area“, dem Ward'schen Dreieck. „Trochanter“ entspricht der Trochanter-Region und „schaft“ dem Femurschaft.

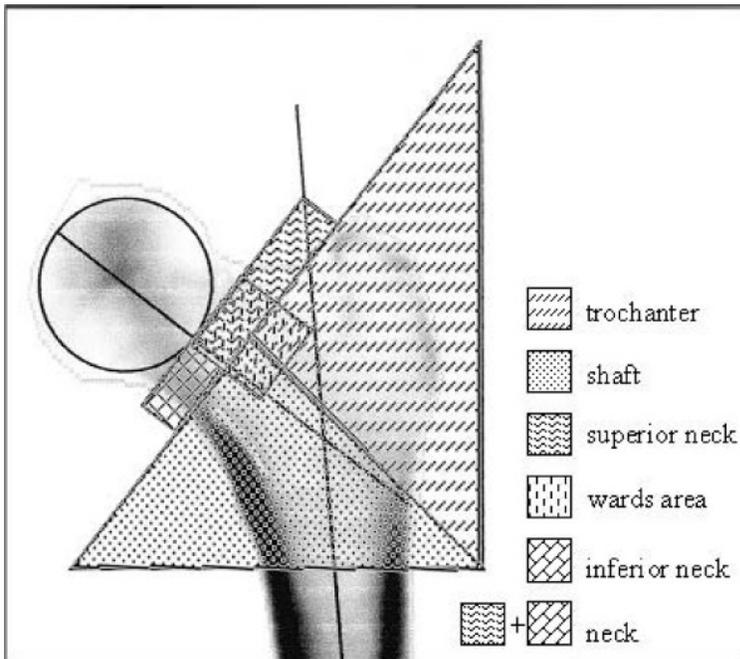


Abbildung 3: ROI's (Regions of Interest) an einem linken Femur (Wähnert et al. 2009)

trochanter=Trochanter, shaft=Femurschaft, superior neck=oberer Femurhals, wards area=Ward'sches Dreieck, inferior neck=unterer Femurhals, neck=Femurhals

Die Werte des Ward'schen Dreiecks waren am geringsten ($0,759 \text{ g/cm}^2$ rechts und $0,776 \text{ g/cm}^2$ links) und die des Schafts am höchsten ($1,155 \text{ g/cm}^2$ rechts und $1,156 \text{ g/cm}^2$ links).

Abbildung 4 zeigt die BMD der Femora im Seitenvergleich für Wards (= Ward'sches Dreieck) ($0,768 \text{ g/cm}^2$), Trochanter ($0,807 \text{ g/cm}^2$), Hals ($0,932 \text{ g/cm}^2$) und Schaft ($1,157 \text{ g/cm}^2$).

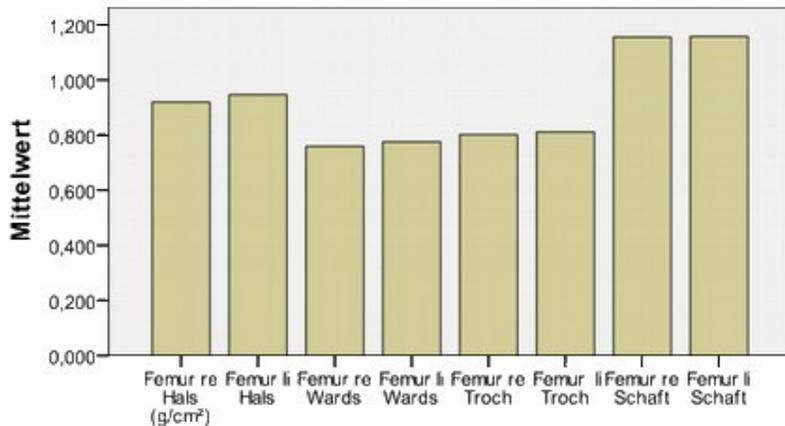


Abbildung 4: Knochendichte-Mittelwerte (in g/cm²) der beiden Femora im Seitenvergleich an den verschiedenen ROI's bei n=145

Zwischen Alter und BMD bestand für das Gesamtkollektiv am Femur ebenso wie an der LWS eine signifikante inverse Korrelation (rechter Femur: $r = -0,232$; $p = 0,005$; linker Femur: $r = -0,252$; $p = 0,002$). Ebenfalls korrelierte der T-Score beider Femora negativ mit dem Alter (rechter Femur $r = -0,231$; $p = 0,005$; linker Femur $r = -0,235$; $p = 0,004$). In den Gruppen 1 und 2 konnte weder ein Zusammenhang zwischen Knochenmineraldichte und Alter noch zwischen T-Score und Alter gesehen werden. In Gruppe 3 korrelierte die Knochendichte der einzelnen Femora signifikant mit dem Alter (rechter Femur: $r = -0,252$; $p = 0,038$; linker Femur: $r = -0,244$; $p = 0,045$). Die Ursache hierfür liegt an den Kollektiven: Die Gruppen 1 und 2 haben eine deutlich geringere Altersspanne als Gruppe 3. Ebenso zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Alter und dem Femurgesamtwert ($r = -0,256$; $p = 0,002$). Als Femurgesamtwert werden jeweils die Mittelwerte beider Femora bezeichnet.

Neben der Knochendichte korrelierte auch der T-Score der beiden Femora mit dem Alter in Gruppe 3 (rechter Femur: $r = -0,254$; $p = 0,037$; linker Femur: $r = -0,268$; $p = 0,027$).

Die Seitendifferenz der beiden Femora ergab im t-Test für gepaarte Stichproben in Hinblick auf die Knochendichte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,698$; 95%-KI= (-0,01; 0,02)).

Seitendifferenzen fanden sich jedoch am Femurhals ($p = 0,008$; 95%-KI= (-0,05; -0,01)) und am Schaft ($p = 0,872$; 95%-KI= (0,02; 0,03)), während die Knochendichte am Ward'schen Dreieck ($p = 0,053$; 95%-KI= (-0,03; 0,00)) und am Trochanter ($p = 0,241$; 95%-KI= (-0,03; 0,01)) keine Seitenunterschiedlichkeit aufwiesen.

Der Femurgesamtwert der prämenopausalen Frauen lag erwartungsgemäß höher als derjenige der postmenopausalen Frauen. Die perimenopausalen Patientinnen wiesen im Vergleich bereits einen höheren Verlust auf, ihre Knochendichtewerte waren mit einer Differenz von nur 0,007 g/cm² näher an den postmenopausalen Frauen als an den prämenopausalen Werten (hier eine Differenz von 0,036 g/cm²).

Hinsichtlich der verschiedenen Messorte am Femur lässt sich erkennen, dass sowohl im linken als auch im rechten Femur das Ward'sche Dreieck ein „Locus minoris resistentiae“ ist (Santeler P, 2002), d.h. in diesem anatomischen Dreieck lässt sich jeweils die geringste Knochendichte nachweisen. Am Schaft hingegen wird im gesamten Kollektiv die höchste Knochendichte gemessen. Der Gesamtwert ist wegen seiner hohen Reproduzierbarkeit der für die Beurteilung relevante Wert.

3.2.3 Prämenopausale und postmenopausale Knochendichte

Nach dem T-Score der verschiedenen Messorte (Lendenwirbelsäule, linker und rechter Femur) ergab sich folgende Zuordnung:

An der LWS waren 114 Frauen (78,6%) im Normalbereich (T-Score > -1), 27 Frauen (18,6%) im Bereich der Osteopenie (T-Score von -1 bis -2,5) und vier Frauen (2,8%) messtechnisch im Bereich der Osteoporose (T-Score ≤ -2,5).

Die Knochendichte der beiden Femora ergab eine ähnliche Verteilung (s. Tab.4).

Tabelle 4: Einteilung des Gesamtkollektivs n=145 in normale KD, Osteopenie und Osteoporose anhand der Messorte (nach T-Score)

Messort	Normale KD	Osteopenie	Osteoporose
LWS	78,6% (n=114)	18,6% (n=27)	2,8% (n=4)
Femur gesamt	79,3%	19,65%	1,05%
Femur rechts	78,6%	20%	1,4%
Femur links	80%	19,3%	0,7%
Mittelwert LWS/ Femur gesamt	79%	19,1%	1,9%

Unterteilt in die Menopausengruppen ergaben sich an den einzelnen Messorten Prävalenzen wie in Tabelle 5 ersichtlich. Bei 4,1% der postmenopausalen Teilnehmerinnen wurde eine Osteoporose diagnostiziert, im Gesamtkollektiv waren das 1,9%. Die Häufigkeit der Osteopenie hingegen stieg von 14% in der prämenopausalen Gruppe auf 25,4% der postmenopausalen Frauen. In der Gruppe der perimenopausalen Teilnehmerinnen lag die Häufigkeit einer Osteopenie am geringsten bei 13,2%. Im Gesamtkollektiv zeigten sich bei 19,1% der Teilnehmerinnen osteopene Messwerte.

Tabelle 5: Verteilung der prä-, peri- und postmenopausalen Patientinnen (n= 145) nach T-Score (an LWS und Femur) in normale Knochendichte, Osteopenie und Osteoporose

Messort	Normale Knochendichte			Osteopenie			Osteoporose		
	prä	peri	post	prä	peri	post	prä	peri	post
LWS	87,8%	86,1%	69,1%	12,2%	13,9%	25%	0%	0%	5,9%
	n= 36	n= 31	n= 47	n= 5	n= 5	n=17	n= 0	n= 0	n=4
Femur gesamt	84,2%	87,5%	72%	15,8%	12,5%	25,75%	0%	0%	2,25%
Femur rechts	83%	86,1%	72%	17%	13,9%	25%	0%	0%	3%
	n= 34	n= 31	n= 49	n= 7	n= 5	n= 17	n= 0	n=0	n= 2
Femur links	85,4%	88,9%	72%	14,6%	11,1%	26,5%	0%	0%	1,5%
	n= 35	n= 32	n= 49	n= 6	n= 4	n= 18	n= 0	n= 0	n= 1
Mittelwert LWS/ Femur gesamt	86%	86,8%	70,6%	14%	13,2%	25,4%	0%	0%	4,1%

Die Mittelwerte der Knochendichte von L1- L4 (siehe Tabelle 2) der prämenopausalen Frauen ($1,236 \text{ g/cm}^2 \pm 0,15$) waren im Vergleich zu den postmenopausalen Frauen ($1,159 \text{ g/cm}^2 \pm 0,18$) um $0,077 \text{ g/cm}^2$ signifikant höher ($p= 0,019$; 95%-KI (0,01; 0,14)).

Vergleicht man den Femurgesamtwert (siehe Tabelle 3) prä- ($1,033 \text{ g/cm}^2 \pm 0,14$) und postmenopausal ($0,960 \text{ g/cm}^2 \pm 0,15$), erhält man eine signifikante Differenz von $0,073 \text{ g/cm}^2$ ($p= 0,011$; 95%-KI (0,02; 0,13)). Die mittlere Differenz war für L1-L4 mit $0,077 \text{ g/cm}^2$ größer als an den Femora mit $0,073 \text{ g/cm}^2$.

3.3 Knochenstoffwechselmarker

3.3.1 Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP = Bone-specific alkaline phosphatase)

Der Median für BAP lag im gesamten Kollektiv bei 13,2 µg/l. Der Median stieg von 10,7 µg/l in der Prämenopause auf 11,8 µg/l in der Perimenopause und 15,3 µg/l in der Postmenopause.

Diese Werte lagen alle innerhalb des Normalbereichs von 4-21µg/l. Wie in Abbildung 5 erkennbar hatten drei postmenopausale Frauen erhöhte Werte mit 61,6 µg/l bzw. 34,2µg/l und 33,8µg/l. Die Teilnehmerin mit dem höchsten Wert zeigte eine osteopore Knochendichte, genauso wie die Patientin mit dem niedrigeren Ausreißer-Wert. Die Patientin mit einem BAP von 34,2 µg/l hatte an der LWS eine Osteoporose und an den Femora normale Knochendichtewerte. Ebenso zeigte diese Patientin leicht erhöhte Osteocalcin-Werte mit 19,8 ng/ml (Normbereich: 2-15 ng/ml), während die Laborwerte Estradiol, Progesteron, Vit. D, Calcium, Phosphat und Kreatinin bei dieser Patientin und auch bei den anderen beiden mit erhöhten BAP-Werten nicht unterschiedlich zum Gesamtkollektiv waren.

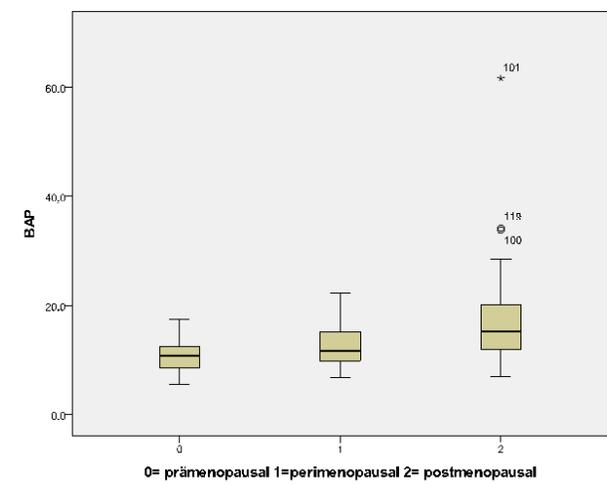


Abbildung 5: BAP (knochenspezifische alkalische Phosphatase) in µg/l in den Menopausengruppen prä- (n= 41), peri- (n= 36) und postmenopausal (n= 68)

3.3.2 Osteocalcin

Der Median für Osteocalcin (OC) stieg von 7,4 ng/ml bei den prämenopausalen Frauen auf 9,0 ng/ml bei den Frauen in der menopausalen Transition und bei den postmenopausalen Patientinnen lag er bei 11,0 ng/ml (s. Tabelle 6). Der Median der gesamten Gruppe betrug 9,1 ng/ml (Normbereich: 2-15 ng/ml).

Tabelle 6: Mittelwerte \pm SD und Mediane der Knochenmarker Osteocalcin (OC) in ng/ml und knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) in μ g/l im Gesamtkollektiv (n=145) und den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n=36) und postmenopausal (n= 68)

		OC (Osteocalcin)		BAP (bone-specific alkaline phosphatase)	
		Mittelwert \pm SD	Median	Mittelwert \pm SD	Median
Gesamt (n=145)		10,2 \pm 4,2	9,1	14,2 \pm 6,6	13,2
Gruppe	prä	8,4 \pm 3,0	7,4	10,8 \pm 2,9	10,7
	peri	9,9 \pm 3,3	9,0	12,9 \pm 4,0	11,8
	post	11,5 \pm 4,8	11,0	17,0 \pm 8,0	15,3

3.3.3 Korrelation zwischen Knochenaufbaumarkern und Knochendichte

Knochenspezifische alkalische Phosphatase:

Der Knochenaufbaumerker BAP zeigte im Gesamtkollektiv eine signifikante, jedoch schwache inverse Korrelation mit der Knochendichte (LWS: $r = -0,242$; $p = 0,003$; Femora: $r = -0,178$; $p = 0,032$). Bei den postmenopausalen Frauen ließ sich eine inverse Korrelation zwischen der Knochendichte der LWS und dem Knochenmarker BAP erkennen ($r = -0,284$; $p = 0,019$), während BAP mit der Knochendichte des Femurs keinen Zusammenhang zeigte. Die Knochendichtewerte der Gruppen 1 und 2 korrelierten nicht signifikant mit BAP.

Osteocalcin:

Im Gesamtkollektiv war ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Aufbaumerker Osteocalcin und der Knochendichte nachzuweisen (LWS: $r = -0,295$; $p < 0,001$; Femora: $r = -0,285$; $p = 0,001$).

Der Knochenaufbaumerker Osteocalcin stand ebenso wie BAP nur mit der Knochendichte der Gruppe 3 signifikant in Zusammenhang. Hier zeigten sich inverse Korrelationen sowohl bei der

LWS ($r = -0,321$; $p = 0,008$) als auch beim Femur ($r = -0,381$; $p = 0,001$).

In den Gruppen 1 und 2 waren die Zusammenhänge mit der Knochendichte nicht signifikant.

In Tabelle 6 ist erkennbar, dass die Knochenmarker von prämenopausal zu postmenopausal kontinuierlich anstiegen. Die Mediane und Mittelwerte in der menopausalen Transition (Gruppe 2) lagen zwischen den prä- und postmenopausalen Werten. Nur bei den postmenopausalen Frauen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Knochendichte und den Markern BAP und Osteocalcin im Sinne eines aktivierten Knochenstoffwechsels.

3.4. Endokrinologische Parameter (Hormone)

3.4.1. Estradiol

Der Median des Gesamtkollektivs lag bei 26,0 pg/ml, der der prämenopausalen Frauen bei 60,4 pg/ml. Für Patientinnen in der Perimenopause war der Median 37,7 pg/ml und in der Postmenopause 16,5 pg/ml. Da Östrogenwerte < 12 pg/ml unterhalb der Nachweisgrenze des Assays lagen, jedoch ohne konkrete Werte-Angabe, wurden diese für die statistische Auswertung als 4 pg/ml gewertet.

Tabelle 7: Mittelwerte \pm SD und Mediane von Estradiol und Progesteron im Gesamtkollektiv ($n=145$) und den Menopausengruppen prä- ($n=41$), peri- ($n=36$) und postmenopausal ($n= 68$)

*Normwerte des 17 β -Estradiols (pg/ml): Follikelphase 30-120, Lutealphase 100-210, Postmenopause 10-30;
Normwerte des Progesterons (ng/ml): Follikelphase 0,2-0,9, Lutealphase 3,0-30, Postmenopause 0,1-0,3*

		Estradiol (pg/ml)		Progesteron (ng/ml)	
		Mittelwert \pm SD	Median	Mittelwert \pm SD	Median
Gesamt ($n=145$)		46,8 \pm 51,2	26,0	1,4 \pm 2,5	0,6
Gruppe	prä	89,2 \pm 68,8	60,4	2,4 \pm 3,6	0,9
	peri	44,2 \pm 31,3	37,7	1,1 \pm 1,4	0,8
	post	22,7 \pm 24,6	16,5	0,9 \pm 2,1	0,1

Für prämenopausale Frauen wurden die Hormonwerte nach Follikel- und Lutealphase unterschieden (Tab. 8), wobei die Median- und Mittelwerte des 17 β -Estradiols (E2) für die prämenopausalen Teilnehmerinnen in der Follikelphase im Normbereich lagen. Die lutealen Werte allerdings waren niedrig im Vergleich mit den Normwerten der Luteal-Phase von 100-210 pg/ml (siehe unten). Die Werte der postmenopausalen Gruppe lagen wieder innerhalb des angegebenen Referenzbereichs von 10-30 pg/ml.

Tabelle 8: Estradiol- und Progesteronwerte der prämenopausalen Frauen (n= 41) in Follikelphase n=29 (Zyklustag \leq 14) und Lutealphase n=12 (Zyklustag \geq 15)

Normwerte des 17 β -Estradiols (pg/ml): Follikelphase 30-120, Lutealphase 100-210, Postmenopause 10-30; Normwerte des Progesterons (ng/ml): Follikelphase 0,2-0,9, Lutealphase 3,0-30, Postmenopause 0,1-0,3

		Mittelwert	SD	Median	Min.	Max.
E2 (pg/ml)	Follikelphase	93,4	59,4	88,7	12,5	242,0
E2 (pg/ml)	Lutealphase	79,0	89,7	55,7	4,0	328,0
Prog (ng/ml)	Follikelphase	0,96	0,89	0,80	0,1	4,1
Prog (ng/ml)	Lutealphase	5,72	5,18	5,15	0,1	13,6

3.4.2 Progesteron

Der Median des Gesamtkollektivs für Progesteron lag bei 0,6 ng/ml, der der prämenopausalen Frauen bei 0,9 ng/ml. Für Patientinnen in der Perimenopause war der Median 0,8 ng/ml und in der Postmenopause 0,1 ng/ml. Da Werte < 0,4 ng/ml unterhalb der Nachweisgrenze des Assays lagen, jedoch ohne konkrete Werte-Angabe, wurden diese für die statistische Auswertung als 0,1 ng/ml gewertet.

Die Progesteronwerte steigen nur nach der Ovulation in den messbaren Bereich. Da die Werte also innerhalb eines Zyklus sehr schwanken bzw. Progesteron nur in der zweiten Zyklushälfte messbar wird, wurden im Folgenden die Werte betrachtet, die sich bei den prämenopausalen Frauen ergeben, wenn anhand des Zyklustages in Follikel- und Lutealphase unterschieden wird. Bei den perimenopausalen Frauen konnte aufgrund des unregelmäßigen Zyklus nicht in die beiden Menstruationsphasen unterteilt werden.

Tabelle 8 zeigt, dass in der zweiten Zyklushälfte, der Lutealphase, der Median des Progesterons um 4,35 ng/ml anstieg, der Mittelwert stieg um 4,76 ng/ml.

Verglichen mit den Normwerten (s.o.) zeigte sich, dass die Werte sowohl der Frauen in der Follikelphase als auch der Frauen in der Lutealphase den Normwerten entsprechen.

Auffallend bei den postmenopausalen Progesteronwerten waren vier Patientinnen mit sehr hohen Werten (siehe Abbildung 6) zwischen 3,9 ng/ml und 12,7 ng/ml.

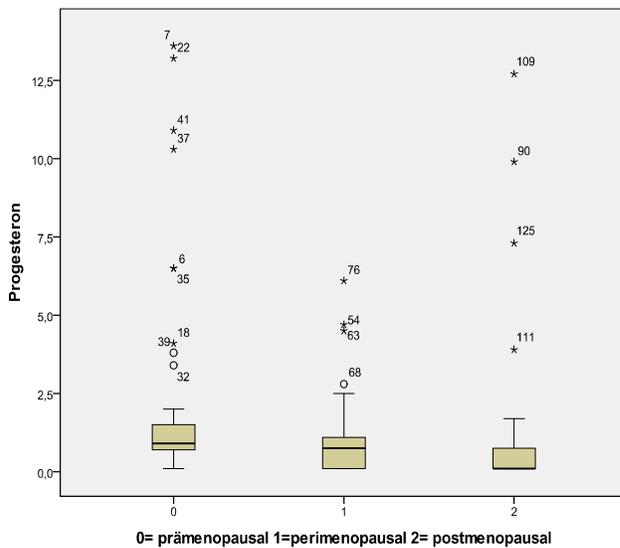


Abbildung 6: Progesteron (in ng/ml) in den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n= 36) und postmenopausal (n= 68)

3.4.3 Korrelation zwischen Hormonen und Knochendichte

Im Gesamtkollektiv war ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Knochendichte und den Estradiolwerten zu erkennen. Diese Korrelation mit der BMD der LWS war $r= 0,395$ ($p < 0,001$), für den Femur war die Korrelation im Gesamtkollektiv $r= 0,353$ ($p < 0,001$).

Auch in der Gruppe 1 korrelierten die Estradiolwerte mit der Knochendichte des Femurs ($r=0,317$; $p= 0,043$). In Gruppe 2 korrelierte Estradiol mit der Knochendichte der LWS ($r= 0,364$; $p=0,029$), in Gruppe 3 korrelierte E2 mit der BMD an beiden Messorten (LWS $r= 0,355$; $p= 0,003$; Femur $r= 0,243$; $p= 0,046$).

Auch zwischen Progesteron und den Knochendichtewerten fand sich im Gesamtkollektiv eine signifikante Korrelation: LWS $r= 0,356$ ($p< 0,001$) und Femora $r= 0,279$ ($p= 0,01$). Innerhalb einzelner Gruppen korrelierten die Werte der Gruppe 2 (LWS $r=0,364$; $p= 0,029$) und 3 (LWS: $r= 0,327$; $p= 0,006$; Femur: $r= 0,287$; $p= 0,018$), während sich in der Gruppe 1 keine signifikante Korrelation zwischen Knochendichte und Progesteron zeigte.

3.4.4 Vitamin D- Versorgung

Im gesamten Kollektiv der 145 Frauen ergab sich für Vitamin D im Serum ein Mittelwert von 18,01 ($\pm 7,3$) ng/ml. Bei den prämenopausalen Frauen lag der Mittelwert bei 18,46 ($\pm 8,64$) ng/ml, die perimenopausalen Werte zeigten sich ähnlich bei 18,58 ($\pm 8,19$) ng/ml und die postmenopausalen Werte ergaben den niedrigsten Mittelwert mit 17,44 ($\pm 5,94$) ng/ml.

Bei der Interpretation der Ergebnisse des Vitamin D spielt das Abnahmedatum eine wichtige Rolle. Die Blutabnahmen waren vom 12.10.2009 bis 14.06.2010 durchgeführt worden, also vorwiegend in den Monaten, in denen Vitamin D aufgrund der geringeren Sonneneinstrahlung vermindert ist. In Tabelle 9 ist ersichtlich, dass die höchsten Vitamin D Werte im Oktober gemessen wurden (22,88 ng/ml) und dann kontinuierlich niedriger wurden, bis sie im April/Mai wieder langsam anstiegen.

Tabelle 9: Vitamin D-Mittelwerte in ng/ml \pm SD/Mediane je Monat

Vit.D (ng/ml)	n	Mittelwert	SD	Median	Min	Max
10/2009	14	22,88	6,871	24,00	13	35
11/2009	22	21,09	8,546	19,00	11	44
12/2009	22	19,59	4,261	19,00	14	29
01/2010	10	13,80	5,007	14,50	7	22
02/2010	25	16,76	4,790	18,00	4	30
03/2010	24	13,54	5,771	12,50	5	28
04/2010	18	19,00	8,080	18,00	6	40
05/2010	6	17,38	7,009	16,50	8	30
06/2010	2	16,50	6,364	16,50	12	21

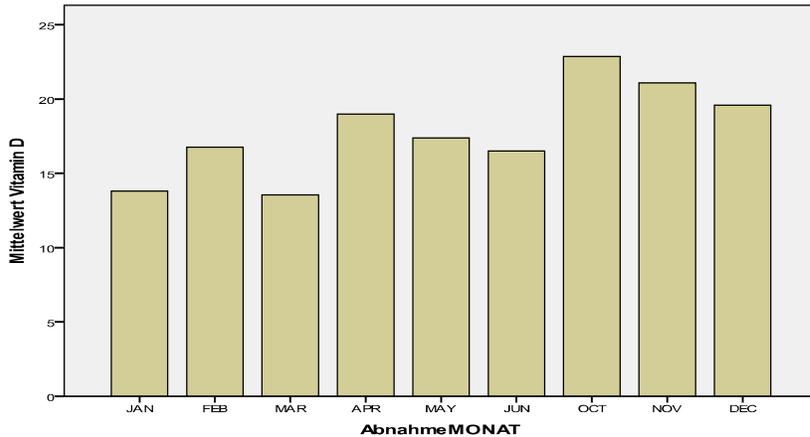


Abbildung 7: Serum-Vit.D-Spiegel des Gesamtkollektivs (n=145) im jeweiligen Blutabnahmemonat

Von den insgesamt 145 Frauen lagen von n=140 Informationen zur Vitamin-D Supplementation vor. Es war bekannt, dass 10 Frauen Vit.D supplementieren, 130 Frauen nicht. Für 5 weitere Frauen lag keine Angabe vor. Demnach supplementierte 6,9% des gesamten Kollektivs Vitamin D. Zwei (4,9%) der prämenopausalen Frauen, eine (2,8%) der perimenopausalen Damen und sieben Teilnehmerinnen (10,3%) der postmenopausalen Gruppe. Der prämenopausale Mittelwert ohne Supplementation lag bei 18,51 ng/ml. Mit Supplementation erreichte der Mittelwert 16,50 ng/ml. Der perimenopausale Mittelwert ohne zusätzliche Vitamin-D Präparate betrug 18,67 ng/ml, die eine Patientin mit Vitamin D-Einnahme lag bei 15,00 ng/ml. Bei den postmenopausalen Patientinnen fand sich ein Wert von 17,10 ng/ml ohne Supplementation und 19,86 ng/ml mit Supplementation. Weder im Gesamtkollektiv noch in den einzelnen Gruppen gab es eine signifikante Korrelation von Vitamin D Werten und der Knochendichte.

Untersucht man den Zusammenhang zwischen Vit.D Supplementation und Calcium, ließ sich im Gesamtkollektiv ein Serumcalcium von 2,34 mmol/l ($\pm 0,09$) bei den Frauen ohne Vit.D Einnahme (n= 130) berechnen, bei den Frauen mit Vit.D Supplementation (n= 10) zeigte sich ein mittleres Serumcalcium von 2,33 mmol/l ($\pm 0,13$).

3.5 Calcium, Phosphat und Kreatinin

3.5.1. Calcium

Serumcalcium (Normwert 2,20- 2,65 mmol/l) lag im gesamten Kollektiv im Mittel bei 2,34 mmol/l. Mit 2,3 mmol/l für die prämenopausale Gruppe lag dieser Mittelwert signifikant ($p= 0,003$; 95%-KI= (-0,1; -0,21)) unterhalb des Mittelwerts der perimenopausalen Frauen (2,360 mmol/l) und signifikant ($p< 0,001$; 95%-KI= (-0,92; -0,3)) unterhalb dem der postmenopausalen Gruppe mit 2,359 mmol/l.

83% (n=34) der prämenopausalen Frauen nahmen keine Calciumpräparate ein. Ihr Mittelwert lag bei 2,29 mmol/l. 81% (n= 29) der perimenopausalen Frauen nahmen ebenso keine Präparate ein und erreichten einen Mittelwert von 2,35 mmol/l. Bei den postmenopausalen Teilnehmerinnen nahmen 72% (n= 49) keine Ergänzungsmittel, sie hatten einen Calciumwert von 2,361 mmol/l. Alle Werte befanden sich im Normbereich.

Bei den Gruppen mit Supplementation ergab sich Folgendes:

Der größte Anteil der Teilnehmerinnen mit Calcium-Einnahme fand sich mit 17,7% (n= 12) bei den postmenopausalen Frauen (2,34 mmol/l). 5,6% (n= 2) der perimenopausalen Frauen (2,44 mmol/l) und 7,3% (n= 3) der Frauen aus der prämenopausalen Gruppe (2,33 mmol/l) nahmen Calcium-Präparate ein. Insgesamt lagen bei 16 Frauen keine Angaben zur Calcium-Einnahme vor (n= 4 bei den prämenopausalen Frauen, n= 5 bei den perimenopausalen Frauen und n= 7 bei den postmenopausalen Frauen).

Ebenso wie beim Vitamin D ließ sich kein Zusammenhang zwischen den Calciumwerten und der Knochendichte nachweisen.

3.5.2 Phosphat und Kreatinin

Im gesamten Kollektiv lagen die Mittelwerte für Phosphat bei 3,53 mg/dl und für Kreatinin bei 0,76 mg/dl. In den drei Gruppen ergaben sich beim Phosphat Normwerte von 3,36 mg/dl (prämenopausal), 3,59 mg/dl (perimenopausal) und 3,6 mg/dl (postmenopausal).

Kreatinin zeigte ebenso Normwerte zwischen 0,73 mg/dl (perimenopausal) und 0,78 mg/dl (postmenopausal). Die prämenopausale Werte lagen bei 0,74 mg/dl. Eine postmenopausale Teilnehmerin zeigte normale Phosphatwerte (3,4 mg/dl) und ein erhöhtes Kreatinin von 1,6 mg/dl bei Niereninsuffizienz.

3.5.3 Korrelation Knochendichte und Phosphat/ Kreatinin

Im Gesamtkollektiv ließ sich eine inverse Korrelation von Phosphat mit der Knochendichte der LWS feststellen ($r = -0,179$; $p = 0,032$), welche sich bei näherem Betrachten vor allem als eine inverse Korrelation in der postmenopausalen Gruppe zeigte ($r = -0,268$; $p = 0,027$). Eine Korrelation zwischen der Knochendichte des Femurs und Phosphat war nicht nachweisbar.

Ein schwach inverser Zusammenhang war auch zwischen den Kreatininwerten und der Knochendichte des linken Femurs im Gesamtkollektiv erkennbar ($r = -0,241$; $p = 0,003$). Auch hier dominierte die Korrelation in der postmenopausalen Gruppe ($r = -0,362$; $p = 0,002$), während man bei den anderen Frauen keinen Zusammenhang zwischen den Kreatininwerten und der Knochendichte erkennen konnte.

3.6 Vergleich der DXA-Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den OCT-Werten einer longitudinalen Beobachtungsstudie über 9 Jahre

Es wurde ein Vergleich mit einem ähnlichen Kollektiv einer longitudinalen Beobachtungsstudie über 9 Jahre angestellt, die bereits publiziert wurde (Seifert-Klauss, Fillenberg 2012). Hierbei wurden die hier vorliegenden DXA-Daten und die mittels quantitativer Computertomographie (QCT) ermittelten Daten der Publikation einander gegenübergestellt.

In dem Vergleich wurden DXA-Messungen von 145 Frauen im mittleren Alter von 53,7 ($\pm 6,9$) Jahren und die beiden QCT-Untersuchungen von 50 Frauen über einen Zeitraum von 9 Jahren (mittleres Alter zu Beginn 48,3 ($\pm 5,4$) und am Ende 56,7 ($\pm 5,6$) Jahre) einbezogen. Die Einteilung des Menopausenstatus war nach ähnlichen Kriterien getroffen worden. Ebenso gingen in die Auswertungen mittels DXA die Knochendichte-Werte von L1-L4 ein, während die QCT-Messungen nur L1-L3 betreffen.

Die Einteilung des QCT-Kollektivs in normale Knochendichte (KD), Osteopenie und Osteoporose erfolgte anhand der von Felsenberg et al. beschriebenen, allgemein gebräuchlichen Grenzwerte (Felsenberg D, Gowin W 1999; American College of Radiology, ACR, 2008) unter Verwendung eines Phantoms zur Mess-Kalibrierung (European Spine Phantom). Werte $> 120 \text{ mg/cm}^3$ Ca-HA (Calcium-Hydroxylapatit) entsprechen danach einer normalen Knochendichte, Werte zwischen $80\text{--}120 \text{ mg/cm}^3$ Ca-HA einer Osteopenie und Werte $< 80 \text{ mg/cm}^3$ Ca-HA entsprechen einer

messtechnischen Osteoporose. Für die DXA-Messungen gibt es die entsprechende Einteilung mittels T-Score (Standardabweichung der Messwerte im Verhältnis zu gesunden 30-Jährigen gleichen Geschlechts).

Zunächst wurden die Gesamtkollektiv-Ergebnisse des QCT-Kollektivs zum Endzeitpunkt der 9-Jahres-Studie 2009 den DXA-Messungen im Jahr 2010 gegenübergestellt. Das QCT-Kollektiv bestand aus 50 Patientinnen (Alter durchschnittlich 56,7 Jahre), wobei zum Studienende 2009 13 Frauen (25,5%) eine normale Knochendichte von $>120 \text{ mg/cm}^3 \text{ Ca-HA}$ aufwiesen. Bei der DXA-Messung 2010 zeigten 79,1% der Teilnehmerinnen (Alter durchschnittlich 53,7 Jahre) eine normale Knochendichte. Osteopen mit einer Knochendichte zwischen 80 und $120 \text{ mg/cm}^3 \text{ Ca-HA}$ bei der QCT waren 26 Frauen (51%) klassifiziert. Im Vergleichskollektiv beschrieb die DXA bei 19,3% eine Osteopenie. Eine Knochendichte von $< 80 \text{ mg/cm}^3 \text{ Ca-HA}$ wiesen 12 Patientinnen (23,5%) bei der QCT-Messung auf, die DXA diagnostizierte bei 1,6% osteoporotische Werte (siehe Tabelle 10). Es lässt sich klar erkennen, dass die QCT-Messung am Endzeitpunkt der Studie 2009 häufiger krankhafte Knochendichtewerte misst als die DXA-Methode. Das lässt sich wie bereits erwähnt darauf zurückführen, dass es sich bei den QCT-Werten nur um die Knochendichte des trabekulären Knochens handelte, während die DXA-Messung auch die Kortikalis miteinberechnete. Ebenso befanden sich zu diesem Mess-Zeitpunkt in Fillenbergs QCT-Kollektiv bereits mehr Frauen in der Postmenopause und wiesen deshalb niedrigere Knochendichtewerte auf als am Beginn der Studie im Jahr 2000.

Tabelle 10: Durchschnittsalter und Mittelwerte \pm SD und Einteilung in normale Knochendichte, Osteopenie und Osteoporose im DXA-Kollektiv (n=145) und QCT-Kollektiv (n=50)

Gesamtkollektiv	Alter (\pm SD) in Jahren	BMD Mittelwert (\pm SD)	Normale KD	Osteopenie	Osteoporose
DXA-Daten (2010)	53,7 \pm 6,9	1,189 $\text{g/cm}^2 \pm$ 0,17	79,1%	19,3%	1,6%
QCT-Daten trabekulär (2000)	48,3 \pm 5,4	133,14 $\text{mg/cm}^3 \text{ Ca-HA} \pm$ 31,8	64%	34%	2%
QCT-Daten trabekulär (2009)	56,7 \pm 5,6	102,62 $\text{mg/cm}^3 \text{ Ca-HA} \pm$ 31,9	25,5%	51%	23,5%

Betrachtet man die Messungen (durchschnittliches Alter 53,7 Jahre im DXA-Kollektiv 2010 vs. Durchschnittsalter 48,3 Jahre im QCT-Kollektiv 2000) und ihre Ergebnisse an der LWS in Hinblick auf die drei Menopausengruppen (siehe Tabelle 11 und 12), so wurde gruppenübergreifend an der LWS mit der DXA um 15,1% öfter eine normale Knochendichte diagnostiziert als mit der QCT (DXA 79,1% vs. QCT 64%). Bei den prämenopausalen Patientinnen wurden mit der DXA um 10% mehr Frauen mit normaler KD diagnostiziert (DXA 87,8% vs. QCT 77,8%), die perimenopausalen Frauen hatten mit 86,1% bei der DXA um 13,9% häufiger eine normale Knochendichte (QCT 72,2%). Besonders bei den postmenopausalen Teilnehmerinnen fällt eine große Mess-Differenz von 33,4% auf (DXA 69,1% vs. QCT 35,7%). Umgekehrt wurde eine messtechnische Osteopenie öfter mit der QCT-Methode diagnostiziert (Gesamtkollektiv DXA 19,3% vs. QCT 34%). Die Prävalenz in der Prämenopause lag bei 22,2% mittels QCT vs. 12,2% mittels DXA. In der Perimenopause waren mit der QCT 27,8% der Frauen osteopen, mit der DXA nur 13,9%. Postmenopausal war die Prävalenz der Osteopenie mittels QCT um 32,1% höher (QCT 57,1% vs. DXA 25%). Ebenso lag der Prozentsatz der Osteoporose unter den postmenopausalen Patientinnen mit 7,1% vs. 5,9% bei der QCT-Messung höher. Bei den prä- und perimenopausalen Frauen wurde weder mittels DXA noch mittels QCT eine Osteoporose diagnostiziert. Im Gesamtkollektiv hatten 2% im QCT-Kollektiv eine Osteoporose versus 1,6% bei den DXA Teilnehmerinnen.

Tabelle 11: DXA-Messungen 2010 (LWS), Einteilung in normale KD, Osteopenie und Osteoporose in den Untergruppen (MW Alter 53,7 (\pm 6,9) Jahre)

LWK 1-4 (n= 145)	Normale KD	Osteopenie	Osteoporose
Gruppe 1 (n= 41) prä	n= 36 (87,8%)	n= 5 (12,2%)	n= 0 (0%)
Gruppe 2 (n= 36) peri	n= 31 (86,1%)	n= 5 (13,9%)	n= 0 (0%)
Gruppe 3 (n= 68) post	n= 47 (69,1%)	n= 17 (25%)	n= 4 (5,9%)

Tabelle 12: QCT-Messungen 2000 (LWS), Einteilung in normale KD, Osteopenie und Osteoporose in den Untergruppen (mittleres Alter 48,3 (\pm 5,4) Jahre, Basis-Untersuchung, publizierte Quelle: Fillenberg et al. Climacteric)

LWK 1-3 (=50)	Normale KD	Osteopenie	Osteoporose
Gruppe 1 (n=18) prä	n= 14 (77,8%)	n= 4 (22,2%)	n= 0 (0%)
Gruppe 2 (n=18) peri	n= 13 (72,2%)	n= 5 (27,8%)	n= 0 (0%)
Gruppe 3 (n=14) post	n= 5 (35,7%)	n= 8 (57,1%)	n= 1 (7,1%)

Vergleicht man das DXA Kollektiv mit dem älter gewordenen, jetzt fast 57jährigen-QCT-Kollektiv zum Endzeitpunkt der 9-Jahres-Studie (2009) (siehe Tabelle 11 und 13), so wurde mit den beiden Verfahren prämenopausal ähnlich oft eine normale Knochendichte festgestellt (DXA 87,8% vs. QCT 87,5%). In der Postmenopause jedoch fand sich im DXA-Kollektiv um 57,2% häufiger eine normale Knochendichte als in der QCT-Studie (DXA 69,1% vs. QCT 11,9%). Beide Kollektive hatten einen ähnlichen Prozentsatz von prämenopausalen Frauen mit Osteopenie (DXA 12,2% vs. QCT 12,5%). Rückte man allerdings die Postmenopause in den Fokus, so ergab sich für die Osteopenie eine Differenz von 36,9% zwischen QCT (Anteil 57,1% im Jahr 2000, siehe Tabelle 12; 61,9% im Jahr 2009, siehe Tabelle 13) und DXA-Kollektiv (25%, siehe Tabelle 11). Osteoporose wurde bei beiden Messverfahren nur bei den Gruppen der postmenopausalen Frauen diagnostiziert, hier mit einer Differenz von 20,3% (DXA 5,9% vs. QCT 26,2%). Da sich zum letzten Messzeitpunkt der QCT-Studie (2009) keine Frauen in der Perimenopause befanden, konnte zur DXA, die perimenopausal bei 86,1% eine normale Knochendichte und bei 13,9% eine Osteopenie diagnostizierte, kein Vergleich angestellt werden.

Tabelle 13: QCT-Messungen 2009 (LWS), Einteilung in normale KD, Osteopenie und Osteoporose in den Untergruppen prä-, peri- und postmenopausal (MW Alter 56,7 (\pm 5,6) Jahre), 9-Jahres Untersuchung, publizierte Quelle: Fillenberg et al. Climacteric)

LWK 1-3 (n=50)	Normale KD	Osteopenie	Osteoporose
Gruppe 1 (n=8) prä	n= 7 (87,5%)	n= 1 (12,5%)	n= 0 (0%)
Gruppe 2 (n=0) peri	n= 0 (0%)	n= 0 (0%)	n= 0 (0%)
Gruppe 3 (n=42) post	n= 5 (11,9%)	n= 26 (61,9%)	n= 11 (26,2%)

Da auch der Body-Mass-Index (BMI) ein wichtiger Einflussfaktor auf die Knochendichte ist, wurde zudem ein Vergleich der BMI-Werte der beiden Kollektive vorgenommen (Tabelle 14).

In die BMI-Berechnung des DXA-Kollektivs wurden 143 Frauen einbezogen. Bei zwei prämenopausalen Frauen fehlten Angaben zu Gewicht und Größe. Die prä- und perimenopausalen Frauen wiesen mit einem mittleren BMI von 24,65 (\pm 4,1) kg/m² und 24,92 (\pm 4,6) kg/m² Normalgewicht auf, die postmenopausale Gruppe lag mit einem mittleren BMI von 25,13 (\pm 4,9) kg/m² im präadipösen Bereich (nach WHO, 2000). Im Vergleich der Mittelwerte fanden sich in keiner der Menopausengruppen signifikante Unterschiede (Gruppe 1 vs. Gruppe 2: p= 0,829; 95%-KI= (-2,25; 1,78); Gruppe 1 vs. Gruppe 3: p= 0,709; 95%-KI= (-2,24; 1,34); Gruppe 2 vs. Gruppe 3: p= 0,900; 95%-KI = (-2,19; 1,76). Im QCT-Kollektiv zeigten sich durchgehend BMI-Werte im Normbereich, es ließ sich innerhalb der Gruppen kein signifikanter Unterschied nachweisen. Acht Frauen mit einem BMI < 20 kg/m² zu Beginn der Studie zeigten im Verlauf der 9-Jahres-Beobachtung einen signifikant höheren Knochendichteverlust als Frauen mit höherem BMI zu Beginn der Studie (BMD-Verlust absolut -49,3 (\pm 12,9) mg/cm³ vs. -29,3 (\pm 16,5) mg/cm³, BMD-Verlust relativ -37,6 (\pm 5,5) % vs. -22,3 (\pm 11,7) %, p < 0,05). Zu Studienende lag die Knochendichte der Teilnehmerinnen mit BMI < 20 kg/m² mit einer mittleren Knochendichte von 79,9 (\pm 3,4) mg/cm³ knapp im Bereich einer Osteoporose, während sie zu Beginn der Studie mit 129,2 (\pm 16,2) mg/cm³ noch im Bereich einer normalen Knochendichte lag. Ebenso ließ sich bei Frauen mit einem Körpergewicht < 57 kg zu Beginn der QCT-Studie ein signifikant höherer Knochendichteverlust über den Studienzeitraum erkennen. Der absolute Knochendichteverlust war signifikant höher, verglichen zu Frauen mit einem Körpergewicht über 57 kg (über neun Jahre: -40,8 (\pm 13,1) mg/cm³ vs. -28,3 (\pm 17,0) mg/cm³, p < 0,05).

In unserer Analyse der DXA-Kohorte trifft der Risikofaktor eines Körpergewichts < 57 kg auf 21 Frauen zu (prämenopausal n= 7, perimenopausal n= 6, postmenopausal n= 8), ein BMI < 20 kg/m² war bei 12 Teilnehmerinnen nachzuweisen (prämenopausal n= 3, perimenopausal n= 2, postmenopausal n= 7). Bei n= 2 lagen keine Angaben zu Gewicht und Größe vor.

Die Frauen mit einem Gewicht < 57 kg (n= 21) wiesen Mittelwerte der BMD an L1-4 von 1,077 (\pm 0,10) g/cm² und am Femur von 0,893 (\pm 0,85) g/cm² auf. Die Patientinnen mit einem Gewicht \geq 57 kg (n=122) hatten an der LWS eine mittlere BMD von 1,207 (\pm 0,17) g/cm² und am Femur von 0,995 (\pm 0,13) g/cm². Im Vergleich der Mittelwerte dieser beiden Gruppen zeigte sich an der LWS mit p= 0,008 (95%-KI= (0,06; 0,21)) und am Femur mit p= 0,025 (95%-KI= (0,04; 0,16)) ein signifikanter Unterschied.

Frauen mit einem BMI < 20 kg/m² (n= 12) hatten an der LWS eine mittlere BMD von 1,18 (± 0,21) g/cm², am Femur 0,922 (± 0,17) g/cm². Frauen mit einem BMI ≥ 20 kg/m² (n=131) zeigten an der LWS Mittelwerte der BMD von 1,192 (± 0,16) g/cm² und am Femur von 0,988 (± 0,13) g/cm². Hier zeigte sich sowohl an der LWS (p=0,165; 95%-KI= (-0,09; 0,11)) als auch am Femur (p=0,242; 95%-KI= (-0,01; 0,15) kein signifikanter Unterschied.

Da es sich bei den vorliegenden Daten um eine Querschnitts-Untersuchung handelt, kann ein Verlauf nicht angegeben werden.

Tabelle 14: BMI (± SD) in kg/m² der prä- peri- und postmenopausalen Frauen der DXA- und QCT-Analyse im Vergleich (Unterschiede nicht signifikant)

BMI kg/m ² (MW)	DXA 2010 (n= 143)	QCT 2009 (n= 50)
prä	24,65 ± 4,1 (n= 39)	23,3 ± 2,1 (n= 8)
peri	24,92 ± 4,6 (n= 36)	23,9 ± 3,6 (n= 31)
post	25,13 ± 4,9 (n= 68)	23,9 ± 3,3 (n=11)

4. Diskussion

In dieser Querschnittsuntersuchung wurden die Datensätze von 145 Frauen ausgewertet. 41 Frauen befanden sich in der Prämenopause, 36 in der menopausalen Transition und 68 Teilnehmerinnen wurden als postmenopausal klassifiziert. Analysiert wurden die Knochendichte an LWS und Femur, die Stoffwechselmarker Osteocalcin und die knochenspezifische alkalische Phosphatase, Vitamin D sowie die endokrinen Einflussparameter auf die Knochendichte im Gesamtkollektiv und in den einzelnen prä-, peri- und postmenopausalen Gruppen.

4.1. Diskussion der Methoden

4.1.1 Studiendesign

Die Einteilung des Patientenkollektivs erfolgte nach dem Modell „Stages/ Nomenclature of Normal Reproductive Aging in Women“, erarbeitet vom Recommendations of Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) in Park City, Utah, USA, im Juli 2001. Aufgrund erheblicher Unterschiede bei der Definition der Perimenopause in internationalen Studien hatte die World Health Organization (WHO) diesen Workshop organisiert, um durch Standardisierung der Definitionen zu einer zukünftig besseren Vergleichbarkeit von Studiendaten beizutragen.

In der prospektiven 9-Jahres-Studie von Seifert-Klauss und Fillenberg 2012 zur Untersuchung der Knochendichte mit QCT fand die Einteilung in den Menopausenstatus anhand ähnlicher Modelle statt. Hier hatten die Patientinnen der prämenopausalen Gruppe regelmäßige Menstruationszyklen von 26 bis 32 Tagen. Als perimenopausal wurden Frauen klassifiziert, wenn diese Zykluslängen von mehr als 35 Tagen angaben, mehr als einmalige Zyklusabweichungen von mindestens fünf Tagen in aufeinander folgenden Zyklen, oder über Hitzewallungen an mehr als fünf Tagen pro Zyklus berichteten. Als postmenopausale Gruppe wurden Frauen gemäß der klinischen WHO-Definition eingeteilt, wenn ihre letzte Menstruation ein Jahr oder länger zurücklag. Andere Ursachen einer Oligo- oder Amenorrhoe wurden durch klinische Befragung und Bestimmung von Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), Testosteron und Prolaktin ausgeschlossen (Seifert-Klauss V, Fillenberg S et al. 2012).

Damit wurde die Einteilung der Menopausengruppen in beiden Studien nach ähnlichen Kriterien getroffen, bei Seifert-Klauss und Fillenberg wurden allerdings auch Wechseljahresbeschwerden wie Hitzewallungen berücksichtigt. Ebenso wurden dort andere Ursachen einer Oligo- oder Amenorrhoe ausgeschlossen, die in unserer Untersuchung nicht erfragt wurden.

4.1.2 Messverfahren

In der vorliegenden Untersuchung wurden Knochendichtemessungen mit dualer X-ray Absorptiometrie ausgewertet. Vorteile dieser nicht invasiven DXA-Methode sind die internationale Standardisierung der Messung, die große Erfahrung in Therapiestudien, und die geringe Strahlenbelastung (90% geringere Strahlenbelastung als eine Thorax-Röntgenaufnahme) (Lane NE 2006). Als Nachteil der DXA-Messung gilt die Planarität des Messverfahrens, das einen Integralwert aus kortikalem und spongiösem Knochen ermittelt und keine physikalische Dichte misst. Eine Trennung der Messung von Kortikalis und Spongiosa ist nicht möglich (Thurn P et al 1998). Bei Messungen an der Wirbelsäule kann es durch aortale Verkalkungen, sowie Wirbelkörperbrüche, Spondylophyten und andere degenerative Veränderungen zu falsch hohen Messwerten kommen (Hadjji P 2003).

In dieser Arbeit wurde auch ein indirekter Vergleich der beiden Messverfahren DXA und QCT angestellt. Die quantitative Computertomographie ist ein etabliertes Verfahren zur Messung der Knochendichte an einem der Hauptfrakturorte, der Lendenwirbelsäule. Anders als das Verfahren der DXA misst die QCT die Dichte kortikalen und trabekulären Knochens separat und volumetrisch in mg/cm^3 Calcium-Hydroxylapatit (Ca-HA) (Prevrhal S, Genant HK 1999). Der trabekuläre Knochen reagiert schneller auf hormonelle Einflüsse während der menopausalen Transition als kortikaler Knochen, so kann trabekulärer Knochendichteverlust sensitiver erfasst werden (Khosla S, Riggs BL et al. 2005, Ettinger B, Genant HK et al. 1985; Prior JC, Vigna YM et al. 1997). Demnach findet sich bei QCT-Messungen in den ersten frühen Jahren nach der Menopause ein größerer Knochendichteverlust. Anschließend verringert sich diese Verlustrate bis zum 60. bis 65. Lebensjahr, während der Knochendichteverlust bei den Messungen mittels DXA an der LWS allmählich fortschreitet, dafür aber bis ins 7. Lebensjahrzehnt andauert. Hieraus zeigt sich, dass Patienten mittels QCT öfter und früher als osteoporotisch diagnostiziert werden als bei Messungen mit anderen Methoden.

Ein weiterer Grund für die Nichtvergleichbarkeit beider Messmethoden, ist die Abhängigkeit der Ergebnisse vom BMI. Viele Studien haben gezeigt, dass auch ein erhöhter BMI in der PA-DXA der

LWS erhöhte Knochendichtewerte verursacht. Das wurde von einigen Autoren den physiologischen Bedingungen zugeschrieben (höheres Gewicht verursacht eine vermehrte mechanische Belastung des Knochens oder erhöhtes Körperfett steigert den Östrogenspiegel), allerdings gaben abweichende klinische Ergebnisse Anlass zum Zweifel an diesen Theorien (Shiraki M, Shiraki Y, 1999). Einige Studien begründeten die mit DXA gemessenen erhöhten BMD-Werte bei Übergewicht mit Fehlern bei der Messung selbst (Formica C, Loro ML et al. 1995; Bolotin HH, Sievänen H, Grashuis JL, 2003). Ein direkter Vergleich zwischen QCT und DXA zeigte für postmenopausale Patienten, die nach der American Society of Clinical Nutrition mit einem BMI > 27 kg/m² als adipös definiert wurden, dass der durchschnittliche T-Score bei der DXA Messung unter den fettleibigen Patienten um 1.45 Units höher war als bei gleichaltrigen und gleichgroßen Kontrollen. Die QCT T-Scores in der Kontrollgruppe zeigten sich nicht verschieden (Tohill P, Avenell A, 1994). Auch andere Untersuchungen haben mit verschiedenen Systemen ähnliche Ergebnisse gezeigt (Tohill P et al. 2014).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass sich die QCT gut zur Vorhersage des Frakturrisikos eignet (Pacifci R, Rupich R et al. 1990). Auch bei der Unterscheidung von milder und manifester Osteoporose schneidet die QCT besser ab als andere Projektionsverfahren (Heuck AF, Block J et al. 1989). Ein Nachteil der QCT ist eine höhere Strahlenbelastung. Sie liegt im Bereich von 25-60 Microsievert (μ Sv) und ist damit erheblich höher als bei der DXA (1-2 μ Sv). Im Vergleich zur jährlichen Strahlenbelastung in Deutschland von 2-4 Millisievert (mSv) ist sie dennoch relativ gering. Weitere Nachteile der Messung mit QCT sind Knochenmarksfettfehler und mögliche Artefakte durch degenerative Veränderungen (Prevrhal S, Genant HK et al. 1999).

Die vorliegenden Ergebnisse wurden mit einer früher durchgeführten Langzeit-Untersuchung an Frauen ähnlichen Alters verglichen (Punkt 3.6). Die Knochendichtemessungen der historischen Vergleichs-Kohorte erfolgten mittels QCT.

In dem Vergleichskollektiv wurde mit QCT öfter eine krankhafte Knochendichte festgestellt als mit der DXA. Diese Ergebnisse passen zu den publizierten Daten, wonach die QCT besonders spezifisch den trabekulären Knochendichteverlust berechnet. Da dieser bereits in der Perimenopause beginnt, stellt sich mittels QCT hier bereits eine größere Prävalenz der Osteopenie heraus als bei den DXA-Untersuchungen. Besonders im postmenopausalen Kollektiv kommt der mittels QCT gemessene vorwiegend trabekuläre Knochenabbau zum Tragen.

Bergot C et al. haben 2001 einen Vergleich von QCT- und DXA-Messungen der LWS an 508 europäischen Frauen durchgeführt. Hierbei wurde unterteilt in eine Gruppe mit normaler Knochendichte (n= 289), falls die Frauen noch keine Fraktur erlitten hatten und in eine osteoporotische Gruppe (n= 219), falls die Frauen entweder eine Wirbelfraktur oder einen peripheren Bruch erlitten hatten. QCT und DXA-Messungen waren signifikant unterschiedlich. Der Z-Wert der QCT-Messungen stellte sich als beste Methode zur Identifikation einer Osteoporose der LWS heraus, wobei die Schwelle zur Differenzierung von Osteoporose und Nicht-Osteoporose bei Z-Score = -1 für DXA-BMD und bei Z-Score = -1,5 für QCT-BMD lag. Die DXA zeigte sich äquivalent bei der Detektion einer diffusen Osteoporose und generellem Knochendichteverlust. Patientinnen mit vertebrealen Frakturen zeigten eine signifikant geringere Knochendichte, solche mit peripheren Frakturen zeigten niedrigerer Messergebnisse als Patienten ohne Frakturen, aber höherer BMD als mit vertebrealen Frakturen. Bergot et al. resümierte, dass die QCT-Messungen stärker vom Alter abhängen, sie sollten eher herangezogen werden, wenn die DXA aufgrund vertebraler Veränderungen keine effektiven Ergebnisse zeigt.

4.1.3 Knochenstoffwechselmarker

Für diese Arbeit wurden Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BAP) und Osteocalcin (OC) bei allen Teilnehmerinnen bestimmt.

Da der Knochen ein stoffwechselaktives Gewebe ist, können die ständigen Umbauvorgänge mittels Knochenstoffwechselmarkern im Serum bzw. im Urin gemessen werden und Aufschluss geben über den „bone turnover“, d.h. die Umbauaktivität im Skelett.

Im Vergleich zur Knochendichtemessung, welche eine morphologische Bestandsaufnahme und statische Größe ist, liefern sie Auskunft über das dynamische Geschehen im Knochen. Veränderungen werden rascher angezeigt und somit ist die Messung der Knochenmarker ein komplementäres Verfahren zur Knochendichtemessung. Beide zusammen ergänzen sich und geben eine umfassende Auskunft über kurz- und langfristige Prozesse im Knochenstoffwechsel (Seibel, 2005).

Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP, bone-specific alkaline phosphatase) ist ein zellmembranständiges Osteoblastenzym, das die Zellaktivität widerspiegelt (Seibel 2005). Sie kommt in Form verschiedener Isoenzyme (Darm, Leber, Knochen, Plazenta, Milz, Niere) vor. Der Unterschied zwischen den Isoformen liegt in ihrer Größe, der Ladung sowie ihrer physiologischen und kinetischen Beschaffenheit. Beeinflusst wird die Aktivität der Alkalischen Phosphatase durch

Alter, Geschlecht und hormonellen Status. Postmenopausale Frauen zeigen höhere Aktivität der knochenspezifischen Form als prämenopausale Frauen (Calvo 1996). BAP reflektiert die Differenzierung von Osteoblasten zu Osteozyten. Es ist ein stabiler Marker, da die Halbwertszeit mit 1-2 Tagen relativ lang ist.

Osteocalcin (auch Bone Gamma-Carboxyglutaminsäure-Protein genannt) ist ein aus 49 Aminosäuren bestehendes Protein, das im menschlichen Körper vorwiegend im Knochen durch die Osteoblasten gebildet wird. Geringe Mengen werden auch von den Odontoblasten und Chondrozyten synthetisiert. Osteocalcin hat ein Molekulargewicht von 5800 Dalton und macht etwa 10-20% aller nicht-kollagenen Proteine in der extrazellulären Knochenmatrix aus und ist somit nach Kollagen das häufigste Protein (3%) im Knochen (MicroVue Bone Health 2009). Die Synthese von Osteocalcin wird durch 1,25-Dihydroxy-Vitamin D reguliert. Es besitzt eine hohe Affinität zu Calciumhydroxylapatit. Bevor es jedoch im Knochen aktiv Kalzium binden kann, werden enthaltene Glutamyreste mithilfe des Kofaktors Vitamin K carboxyliert. Ca. 15% des neu gebildeten Osteocalcins zirkulieren im Blutkreislauf. Wird vermehrt Knochen abgebaut, finden sich bis zu 70% des dabei freigesetzten Osteocalcins in der Blutbahn. Osteocalcin besitzt eine kurze Halbwertszeit (< 1 Stunde) und unterliegt tageszeitlichen Schwankungen, zudem ist es stark abhängig von der Nahrungsaufnahme. Mittels eines standardisierten Chemielumineszenz-Immunoassays kann es im Urin und im Blut nachgewiesen werden.

Somit stellt das Osteocalcin ebenfalls einen Marker der Knochenneubildung bzw. Osteoblastenfunktion dar.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Knochendichte und Einflussfaktoren

Im Gesamtkollektiv von 145 Teilnehmerinnen mit durchschnittlich 53,7 Jahren zeigte sich anhand der DXA-Messung an LWS und Femora bei 19,1% eine messtechnische Osteopenie und bei 1,9% eine Osteoporose.

Bei Frauen in der Prämenopause ließ sich in 14% eine Osteopenie diagnostizieren, in der Postmenopause hingegen schon in 25,4% der Fälle. In der menopausalen Transition lag die Häufigkeit einer verminderten osteopenen Knochendichte am geringsten bei 13,2%.

Eine Osteoporose wurde unter den postmenopausalen Teilnehmerinnen in 4,1% diagnostiziert, berechnet auf das Gesamtkollektiv waren es 1,9%.

Da in Studien meist Knochendichteverluste postmenopausaler Frauen interpretiert werden (Recker R, Lappe J et al. 2000; Sirola J, Kröger H et al. 2003; Guthrie JR, Leher P et al. 2004), existieren relativ wenige Aussagen zur Prävalenz der Osteoporose in der menopausalen Transition. Smeets-Goevers et al. zeigten anhand von DXA-Messungen bei einem Kollektiv von 46- bis 54-jährigen Frauen eine Prävalenz von 27,3% für Osteopenie, respektive 4,1% für Osteoporose. In der Phase der menopausalen Transition stieg in dieser Studie die Prävalenz der Osteoporose von 0,4% auf 12,7%, die Prävalenz der Osteopenie stieg von 14,5% auf 42,8% (Smeets-Goevaers CG, Lesusink GL et al. 1998). Bei Siris et al. fand sich unter 200.160 postmenopausalen Frauen in 39,6% eine Osteopenie, bei 7,2% eine Osteoporose (Siris ES, Miller PD et al. 2001). In einem etwas älteren postmenopausalen Kollektiv mit durchschnittlich 62 Jahren von Sornay-Rendu et al. (OFELY-Studie) mit 672 Teilnehmerinnen zeigten 30,5% der Frauen eine normale Knochendichte, 48,2% der Frauen eine Osteopenie, und 21,3% eine Osteoporose (Sornay-Rendu E, Munoz F et al. 2005). In den DVO-Leitlinien von 2006 wird die Prävalenz postmenopausaler Osteoporose gemäß DXA T-Wert von $\leq 2,5$ mit 7% angegeben, bei 80-jährigen Frauen mit 19% (DVO-Leitlinie 2006). Nach Daten eines telefonischen Gesundheitssurveys des Robert-Koch-Instituts (RKI) 2003 betrug die Lebenszeitprävalenz für Osteoporose bei Frauen ab 45 Jahren insgesamt 14,2%. Von 3,4% in der Altersgruppe der 45- bis 55-jährigen Frauen stieg die Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter auf 23,7% in der Altersgruppe ab 75 Jahren an (Scheidt-Nave, Starker 2005). In der Augsburger MONICA-Studie wurde die Lebenszeitprävalenz der selbst berichteten Osteoporose in der Altersgruppe der 25- bis 74-Jährigen auf der Grundlage der Datenerhebung 1994/1995 noch mit 7%

bei Frauen und 1% bei Männern angegeben (Meisinger C, Wildner M et al. 2002). Auf Basis von Diagnosen und Arzneimittelverordnungen der Gmünder Ersatzkasse schätzten Häussler et al. die Osteoporoseprävalenz hingegen bereits auf 23,3% der Frauen in der Altersgruppe der 50- bis 64-Jährigen und auf 46,7% der Frauen in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen (Häussler B, Gothe H et al. 2006).

Osteopenie und Osteoporose waren in unserer Untersuchung etwas seltener. Zum einen hatte unser Kollektiv eine obere Altersgrenze von 65 Jahren und somit wurde eher die BMD früh postmenopausaler Frauen erfasst, zum anderen stammten die Teilnehmerinnen aus einer Kohorte von Mammographie-Teilnehmerinnen. Frauen mit erhöhtem Mammakarzinom-Risiko haben öfter erhöhte Lebenszeit-Exposition von Östrogenen als Frauen mit erhöhtem Osteoporose-Risiko. Unter anderem aufgrund der durchschnittlich höheren BMI-Werte resultieren höhere Knochendichtewerte bei Frauen mit postmenopausal erhöhtem Mamma-Karzinom-Risiko (Zhang Y, Kiel DP et al.1997).

In einer nordamerikanischen Studie (NORA - North American Osteoporosis Risk Assessment Study - Siris et al. 2001) wird die Relevanz von Osteopenie und Osteoporose für das Fraktur-Risiko beschrieben. In dieser longitudinalen Beobachtungsstudie wurde bei 200160 postmenopausalen Frauen >50 Jahren mittels DXA die Knochendichte ermittelt. Bei 163979 Patientinnen, bei denen Follow-Up Informationen vorlagen, konnte man erkennen, dass das Frakturrisiko bei Teilnehmerinnen mit Osteopenie (40% der Frauen) 1,8-fach höher lag als bei normaler KD, bei Osteoporose (7% der Frauen) lag es sogar 4-fach höher. Demnach wird eine niedrige BMD zu Recht als Vorhersage eines erhöhten Frakturrisikos bei asymptomatischen postmenopausalen Frauen gewertet (Siris ES, Miller PD et al. 2001).

In unseren Auswertungen der Knochendichte der Lendenwirbelkörper L1 bis L4 waren die Lendenwirbelkörper L3 und L4 (1,230 g/cm² bzw. 1,237 g/cm²) im Vergleich zu L1 und L2 (1,092 g/cm² bzw. 1,169 g/cm²) deutlich dichter. Man könnte die höhere Dichte an L3 und L4 durch die höhere Beanspruchung und Belastung des unteren Segments der LWS erklären.

Die Knochendichte an den verschiedenen Messorten am Femur war ebenfalls signifikant unterschiedlich. Die Werte am Ward'schen Dreieck wiesen die geringsten Werte (0,768 g/cm²) auf, am Schaft hingegen konnte die höchste Knochendichte gemessen werden (1,156 g/cm²). Die Werte

des Trochanter (0,807g/cm²) und des Femurhalses (0,932g/cm²) lagen dazwischen.

Truscott et al. führte eine Untersuchung an 329 Frauen durch, in der er alle 5 Jahre mit DXA die Knochendichte ermittelte und postulierte, dass die BMD bei Frauen zwischen dem 40. und 54. Lebensjahr prämenopausal signifikant höher blieb, postmenopausale Damen hingegen verlieren über 5 Jahre 27% der Knochendichte am Femurhals und 38% im Ward'schen Dreieck (Truscott JG, Oldroyd B et al. 1993). In einer weiteren Studie fanden Matkovic et al. bei 265 prämenopausalen Frauen heraus, dass das Knochendichtemaximum am Femur mit etwa 18 Jahren erreicht wurde, und danach ein jährlicher Abfall der BMD von - 0,3% am Trochanter, -0,4% am Femurhals und -0,6% im Ward'schen Dreieck stattfand. Er beschrieb zwischen dem 17. und 50. Lebensjahr einen Verlust der Knochendichte am proximalen Femur von 15,5% (Matkovic V, Jelic T et al. 1994).

Baum et al. beschrieb DXA-Messungen an 187 Femurexplantaten von Leichen und konnte feststellen, dass die Werte der Trochanter-Region (0,67 g/cm²) und Hals-Region (0,71g/cm²) signifikant niedriger waren als die Dichte im intertrochantären Bereich (0,96g/cm²) und des gesamten Femurs (0,80g/cm², p< 0,05). Das Ward'sche Dreieck wurde hier nicht speziell berücksichtigt (Baum T, Carballido-Gamio J et al. 2010).

Eine japanische Studie von Hayashida et al. untersuchte ebenfalls die Knochendichte an den verschiedenen Messorten des proximalen Femurs. 288 Frauen (50-89 Jahre) wurden in vier Altersgruppen unterteilt. In allen Altersgruppen war die Mineraleichte des Ward'schen Dreiecks am geringsten, gefolgt vom Trochanter, die höchsten Werte wiesen der Femurhals bzw. die intertrochantäre Region auf. Frauen zwischen 50 und 59 Jahren, und damit am ehesten mit unserem Kollektiv vergleichbar, hatten eine Dichte von 0,492 ± 0,116 g/cm² am Ward'schen Dreieck. Das sind 64% von der BMD am Ward'schen Dreieck im vorliegenden Kollektiv. Insgesamt zeigten die 50-59-jährigen japanischen Frauen im Vergleich zu den Werten unserer Untersuchung eine geringere Knochendichte an allen Messorten (gesamt 0,777 ± 0,112 g/cm², Trochanter 0,566 ± 0,095 g/cm², intertrochantäre Region 0,931 ± 0,138 g/cm², Femurhals 0,931 ± 0,138 g/cm²). Je älter die Teilnehmerinnen waren, umso niedriger wurden die BMD-Werte (Hayashida K, Takeda Y et al. 2012). In dieser Studie wurde kein BMI berichtet, aber ein Vergleich der körperlichen Merkmale europäischer und japanischer Frauen zeigte, dass europäische Frauen (74,3 kg ± 18,1; 164 cm ± 6,2) durchschnittlich 16-18 kg schwerer und 6-7 cm größer sind als japanische Frauen (56 kg ± 8,2; 157 cm ± 4,8) (Finkelstein JS et al. 2002). Ebenso weisen asiatische Frauen eine geringere Knochendichte im Vergleich zu europäischen Frauen auf (Ross PD et al. 1996; Russell-Aulet M et al. 1993; Davis JW et al. 1994; Siris ES et al. 2001).

In unserem Kollektiv wurde untersucht, inwiefern sich die Knochendichte des rechten von der Knochendichte des linken Femurs unterscheidet.

Ohne Informationen über die „Händigkeit“ der Patienten, die eventuell Einfluss haben könnte, wurden in Hinblick auf den Femurgesamtwert keine Unterschiede festgestellt ($p= 0,698$; 95%-KI= (-0,012; 0,018)).

Unterteilt in die einzelnen ROI's am Femur, zeigte sich eine signifikante Unterschiedlichkeit der Knochendichte zwischen dem linken und dem rechten Femurhals ($p= 0,008$; 95%-KI= (-0,05; -0,007)). An den anderen Regionen (Ward's Dreieck, Trochanter und Schaft) konnte keine signifikante Ungleichheit nachgewiesen werden.

Pierre et al. untersuchten zu dieser Thematik 20 Femurpaare von Leichen mittels DXA und fanden weder geometrische noch densitometrische Unterschiede oder Differenzen in der Strukturfestigkeit der Femora beider Seiten (Pierre MA, Zurakowski D et al. 2010).

In einer anderen Analyse von Petley et al. wurden 2373 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren mittels DXA untersucht. Hierbei zeigte sich ein signifikanter ($p= 0,02$) aber kleiner Unterschied zwischen dem rechten ($0.840 \pm 0,15 \text{ g/cm}^2$) und linken ($0.837 \pm 0.15 \text{ g/cm}^2$) Femurhals (Petley PW, Taylor PA et al. 2000).

In einer chinesischen Untersuchung von Xu et al. wurde die Knochendichte beider Femora an 1101 Patienten (284 Männer und 817 Frauen, davon 504 postmenopausal) gemessen. Sie beschrieben, dass sich bei der Gruppe der Männer und der postmenopausalen Frauen kein signifikanter Unterschied in der BMD beider Femora ergab. Durch die Messung der bilateralen Knochendichte sei jedoch die Prozentzahl der postmenopausalen Frauen, bei denen es Diskordanzen bei der Klassifizierung (normale Knochendichte, Osteopenie oder Osteoporose) gab, nach Feinabstimmung von 16,9% auf 8,1% gefallen (Xu H, Gong J et al. 2007). Es wird die bilaterale BMD-Messung an den Femora empfohlen, um Fehldiagnosen zu minimieren.

Cole et al. stellte eine Studie an 537 Frauen im Alter von 32 bis 90 Jahren vor, in der anhand der T-Scores die Unterschiedlichkeit beider Femora untersucht wurde. Wurden bei der Klassifikation in normale Knochendichte, Osteopenie oder Osteoporose beide Hüften miteinbezogen, so ermittelte man Unterschiede in der Diagnose von 5,2%, bei der Einteilung nach dem T-Score ($T \geq -1.5$; $T \leq 1.5$; $T \leq 2.0$) von 5,4%. Weiterhin postulierte Cole, dass die Diskordanz in der Diagnose zunimmt, wenn die Patienten älter als 65 Jahre alt sind (Cole R, Larson J et al. 2006).

Auch Mounach et al. beschrieb an einem Kollektiv von 3481 Männern und Frauen (608 Männer, 2873 Frauen), dass die Prävalenz von Links-Rechts-Differenzen bei Teilnehmern über 65 Jahren ansteigt. Weiterhin beschreibt er, dass signifikante Seitenunterschiede der Knochendichte nicht selten sind: 54% der Patienten wiesen am Femurgesamtwert Seitendifferenzen auf, 52,1% am Femurhals und 57,7% am Trochanter (Mounach A, Rezqi A et al. 2012).

Hwang et al. untersuchte 384 postmenopausale koreanische Frauen und zeigte, dass sich die Knochendichte am Femurhals und am Trochanter an beiden Hüften signifikant unterschied. Auch gab es in 30% Diskrepanzen zwischen den niedrigsten T-Scores beider Hüften (Hwang HJ, Park SY et al. 2012).

Eine retrospektive Querschnittsstudie von Alele et al. untersuchte die Prävalenz der Seitendifferenz bei farbigen und weißen Frauen. In beiden Völkergruppen konnte eine unterschiedliche Knochendichte der beiden Femora bewiesen werden. 47% der Patienten unterschieden sich am gesamten Femur, 37% am Femurhals und 53% am Trochanter (Alele JD, Kamen DL et al. 2009).

In unserem Kollektiv mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren, fand sich ein signifikanter Unterschied am Femurhals. Eventuell wäre die Diskordanz zwischen den bilateralen Femora auch in den anderen untersuchten Regionen größer, wenn das Kollektiv ein höheres Alter hätte. Wie Cole et al. und Mounach et al. zeigten, steigt die Seitendifferenz bei Personen über 65 Jahren an. Dies wäre in einer Follow-up Untersuchung unseres Kollektivs zu überprüfen.

4.2.2 Estradiol und Progesteron und die Knochendichte bei perimenopausalen Frauen

In unseren Daten korrelierten die Estradiol-Werte signifikant mit der Knochendichte, mit sinkenden Estradiol-Werten nahm auch die Knochendichte ab. Ebenso zeigten sich in jeder der drei Menopausengruppen jeweils signifikante Korrelationen mit Estradiol.

In Hinblick auf das Progesteron zeigte sich in unserem Kollektiv von 145 Teilnehmerinnen auch, dass die Werte signifikant mit der Knochendichte korrelierten. In den Gruppen 2 (perimenopausal) und 3 (postmenopausal) konnte ein Zusammenhang gesehen werden, während die Werte der Gruppe 1 (prämenopausal) nicht korrelierten. Auffallend bei den postmenopausalen Progesteronwerten waren vier Patientinnen, die als postmenopausal klassifiziert wurden, aber hierfür zu hohe Werte aufwiesen (siehe Abbildung 6). Die Einteilung erfolgte anhand der Zyklustage bzw. bei hysterektomierten Frauen anhand der Estradiolwerte. Zwei dieser vier betroffenen Frauen (109 und 125), u. a. die mit dem höchsten „postmenopausalen“ Progesteronwert, sind tatsächlich hysterektomiert. Es liegt also nahe, dass sie fälschlicherweise durch perimenopausale Schwankungen des Estradiols als postmenopausal klassifiziert wurden.

Khosla et al. stellte 2005 in einer Querschnittsstudie an 235 postmenopausalen Frauen eine signifikante Korrelation zwischen niedrigem Estradiol und BMD (sowohl trabekulär als auch kortikal) fest. Da die Messung der Knochendichte hier mittels QCT stattfand, wurde der Zusammenhang zwischen erniedrigten Estradiolwerten und vor allem der trabekulären (und nicht mit der kortikalen) Knochendichte bestätigt (Khosla S, Riggs BL et al. 2005).

Sowers et al. zeigten in einer Untersuchung an peri- und postmenopausalen Frauen über 4 Jahre, dass erniedrigte Estradiolspiegel (< 35 pg/ml), wie sie den Werten der Postmenopause entsprechen, mit einer erniedrigten Knochendichte assoziiert sind. Während der menopausalen Transition steigen auch die Werte des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und sind zu Zyklusbeginn sogar bessere Prädiktoren für einen Knochendichteverlust als Estradiol (Sowers MR, Jannausch M et al. 2006).

Sowers et al. stellten bereits 2003 in einer Studie an 2336 Frauen fest, dass sich in der 1. Zykluswoche bei den perimenopausalen Frauen kein Zusammenhang zwischen den Estradiolwerten und einer erniedrigten Knochendichte finden ließ. Hier waren höhere FSH-Werte stärker mit einem vermehrten Knochendichteverlust assoziiert (Sowers MR, Finkelstein JS et al. 2003). FSH wurde in der hier vorgestellten Querschnitts-Untersuchung nicht gemessen, wohingegen bei Sowers keine Progesteron-Messwerte vorlagen, da die zweite Zyklushälfte („Lutealphase“) in der Studie nicht erfasst wurde.

In einer longitudinalen Untersuchung von Slemenda et al. zeigte sich bei den peri- und postmenopausalen Frauen eine positive Korrelation zwischen Estradiolwerten und der Knochendichte. Ebenso wurde bei perimenopausalen Frauen ein geringerer Knochendichteverlust beobachtet, wenn die Estradiolwerte höher lagen. Ein höherer Knochendichteverlust wurde bei hohem FSH und Osteocalcin beobachtet (Slemenda C, Longcope C et al. 1996). Auch hier wurden Progesteronwerte nicht erfasst.

In einer Beobachtungsstudie an japanischen prä- und perimenopausalen Frauen belegten Komukai et al. eine bereits signifikant erniedrigte Knochendichte bei Frauen in der menopausalen Transition. Gleichzeitig hatte diese Gruppe zu Zyklusbeginn signifikant erhöhte FSH-Werte, signifikant erniedrigte Estradiol-Werte und signifikant erhöhte Osteocalcin-Werte (Komukai S, Ohta H et al. 2003).

Dass Estradiol die Knochendichte erhöht, wird durch viele Studien belegt (Khosla S, Riggs BL et al. 2005, Sowers MR, Jannausch M et al. 2006, Slemenda C, Longcope C et al. 1996). Prä- und vor allem postmenopausal scheinen eher erniedrigte Estradiolwerte im Zusammenhang mit Knochendichteverlust zu stehen. Inwieweit andere Faktoren wie FSH, Inhibin, Progesteron, u. a. einen Einfluss auf die Knochendichte haben, ist Gegenstand der jüngeren Forschung (Sun et al. 2006; Prior et al. 2017; Metaanalyse JMNI). Die vorliegenden Ergebnisse sprechen für einen Einfluss von Progesteron, respektive ovulatorischer Zyklen auf die Knochendichte.

4.2.3 Knochenaufbaumarker und Knochendichte

Die Knochenaufbaumarker OC (Osteocalcin) und BAP (bone-specific alkaline phosphatase) korrelierten in unserem Kollektiv signifikant mit der Knochendichte, vor allem in der postmenopausalen Gruppe 3. In den Gruppen 1 (prämenopausal) und 2 (perimenopausal) war keine signifikante Korrelation erkennbar. In Abbildung 5 war ein einzelner sehr hoher Wert der BAP einer Patientin der postmenopausalen Gruppe auffällig, ebenso zwei milde Ausreißer. Diese lagen bei 61,6 µg/l bzw. 34,2µg/l und 33,8µg/l. Bei der Patientin mit einem BAP-Wert von 34,2 µg/l ließen sich bei sonst unauffälligen Laborwerten leicht erhöhte Osteocalcin-Werte nachweisen (19,8 ng/ml). Die Ausreißer sind nicht allein im Rahmen des normalen „Coupling“ zu erklären, bei dem Knochenabbau einen reaktiven Aufbau nach sich zieht. Bei keiner der drei Patientinnen waren maligne Neoplasien oder ein Multiples Myelom bekannt. Möglicherweise wurde eine kürzlich zurückliegende Verletzung mit Knochenbeteiligung von den Betroffenen nicht angegeben.

Ebeling et al. fanden in einer Kohortenstudie an 281 Frauen zwischen 45 und 57 Jahren, dass die mittels DXA gemessene Knochendichte der postmenopausalen Frauen geringer war und die Werte von BAP und OC bei diesen Frauen im Vergleich zur prämenopausalen Gruppe signifikant höher lagen. Bei Ebeling korrelierten allerdings auch die BAP- und OC-Werte der prä- und perimenopausalen Frauen mit der Knochendichte (Ebeling PR, Atley LM et al. 1996).

Kushida et al. zeigte 2005 in einer Studie über Knochenformation und –resorption an 190 Frauen, dass die Knochenformationsmarker, darunter auch OC bei postmenopausalen Frauen signifikant erhöht waren (Kushida K, Takahashi M et al. 2005). Löfman et al. fanden in einer longitudinalen Querschnittsstudie an 192 Frauen zwischen 21 und 79 Jahren, dass die Werte der Marker negativ mit der Knochendichte korrelierten. Ebenso stellte Löfman fest, dass OC mit Beginn der Menopause stieg und auch 15 Jahre nach der Menopause noch erhöht war (Löfman O, Magnusson P et al. 2005). Während Kushida et al. keine Knochendichtemessungen durchführten, wurden von Löfman et al. zwei DXA-Messungen je Teilnehmerin im Verlauf ausgewertet.

In einer weiteren Studie an 351 Frauen im Alter zwischen 20 und 80 Jahren zeigte Melton et al., dass OC in der Gruppe der prä- und postmenopausalen Frauen mit der Knochendichte korrelierte, BAP hingegen stand nur mit der Knochendichte der postmenopausalen Frauen im Zusammenhang. Ebenso korrelierten die Knochenmarker bei den postmenopausalen Teilnehmerinnen negativ mit dem Alter (Melton LJ 3rd, Khosla S et al. 1997), was auch in unserer Untersuchung gezeigt werden konnte.

Weiterhin stellte Ravn et al. eine Longitudinalstudie an 979 Frauen zwischen 30-75 Jahren vor, in der erkenntlich wurde, dass die Marker der prämenopausalen Frauen unter 50 Jahren stabil waren, jedoch die Frauen mit den höchsten Markern eine signifikant niedrige Knochendichte aufwiesen. Osteocalcin korrelierte mit der Knochendichte der prämenopausalen Frauen und war bei den postmenopausalen Frauen im Vergleich zu den Teilnehmerinnen in der Prämenopause signifikant erhöht. Fünf Jahre nach der Menopause waren die OC-Werte wieder stabil (Ravn P, Fledelius C et al.1996).

Rosenbrock et al. fanden in einem sehr viel kleineren Kollektiv von 42 Frauen keine Korrelationen zwischen den Knochenmarkern und der QCT-Knochendichte prä- und postmenopausaler Frauen. Signifikante inverse Korrelationen bestanden zwischen der Knochendichte und den OC- und BAP-Werten der perimenopausalen Frauen. Ebenso lagen die Werte in der Perimenopause signifikant erhöht (Rosenbrock H et al. 2002).

Am Ende dieser longitudinalen Studie nach 9 Jahren zeigte sich, dass OC und BAP bei den postmenopausalen Teilnehmerinnen signifikant erhöht waren, jedoch wie schon im zweiten Studienjahr die höchsten Werte in der Perimenopause zu finden waren. Eine Korrelation zwischen QCT-Knochendichte und den Markern ließ sich nur in der Gruppe der perimenopausalen Frauen feststellen (Seifert-Klauss V, Fillenberg S et al. 2012).

Insbesondere die Gruppen der peri- und postmenopausalen Frauen wiesen in der vorliegenden Arbeit erhöhte Knochenmarker-Werte auf, wobei die Studien, die mit einer Gruppeneinteilung unter Berücksichtigung von perimenopausalen Teilnehmerinnen arbeiteten, zeigten, dass es bei diesen Frauen oftmals zu höheren Werten als in der postmenopausalen Gruppe kommt. Allerdings wurden Knochenmarker bei perimenopausalen Frauen bisher in relativ wenigen Studien untersucht. Die prognostische Bedeutung der Knochenstoffwechselfparameter wird in der Literatur vor allem in der Perimenopause kritisch gesehen. Sowohl der Zeitpunkt des Markeranstiegs im Vergleich zu prämenopausalen Frauen, sowie die Assoziation mit Knochendichteverlust sind in dieser Phase sehr variabel.

Ein signifikanter postmenopausaler Anstieg der Marker, sowie eine Prädiktion postmenopausalen Knochendichteverlusts durch Knochenmarker wurde in mehreren Studien gesehen (Ebeling PR, Atley LM et al. 1996; Melton LJ 3rd, Khosla S et al. 1997; Chapurlat RD, Gamero P et al. 2000).

4.2.4 Vitamin D/ Calcium und Knochendichte

Alle gemessenen Vitamin D-Werte lagen unterhalb des empfohlenen Normbereichs von 30-100 ng/ml. Das bestätigt die Aussage von v. Dörmann und Amling, dass in Deutschland wie in vielen anderen europäischen Ländern die beiden Vitamin D-Quellen Nahrung und Sonnenlicht nicht ausreichen, um den menschlichen Körper mit genügend Vitamin D zu versorgen (v. Dörmann C, Amling M, 2009). Die zweite nationale Verzehrstudie zeigt, dass 82% der Männer und 91% der Frauen unter dem von der DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung) empfohlenen täglichen Referenzwert für die Aufnahme von 200 I.E. (Internationale Einheiten) Colecalciferol am Tag bleiben (Brombach C, Wagner U et al. 2006). Mittlerweile gibt die DGE als Schätzwert für eine angemessene Zufuhr für Kinder, Jugendliche und Erwachsene 800 I.E. (das entspricht 20 µg) täglich an. Dieser Wert gilt bei fehlender endogener Synthese (DGE, 2015). Holick postulierte, dass täglich eine Aufnahme von 1000 I.E. Colecalciferol erforderlich ist, um einen 25(OH) D-Serumspiegel von 30 ng/ml zu erreichen (Holick MF 2010).

Bei Vitamin-D-Spiegeln unter 30 µg/l (= ng/ml) sinkt die intestinale Calcium-Absorption deutlich ab, gleichzeitig kommt es bereits zu einem Anstieg des Parathormons (Chapuy MC, Preziosi P et al. 1997; Holick MF, Siris ES et al. 2005). Umgekehrt erhöht sich die intestinale Calciumabsorption um ca. 50%, wenn der Vitamin-D-Spiegel von 20 auf 32 µg/l (= ng/ml) angehoben wird (Heaney RP, Dowell MS et al 2003).

Deutschland ist ein Vitamin D- Mangelgebiet, in dem ca. 90% der norddeutschen Bevölkerung, bei einem als notwendig betrachteten Grenzwert von 30 ng/ml eine Vitamin D-Insuffizienz aufweisen (Priemel M, von Domarus C et al. 2010). Hintzpeter et al. 2008 kommen bei deutschlandweiten Studien des Robert-Koch-Instituts zu vergleichbaren Ergebnissen (Hintzpeter B, Mensink GBM et al. 2008; Hintzpeter B, Scheidt-Nave C et al. 2008).

In unserer Untersuchung ließ sich im weiteren Verlauf kein Zusammenhang zwischen der Knochendichte und Vitamin D erkennen, ebenso war eine Korrelation zwischen Calcium und der Knochendichte weder im Gesamtkollektiv noch in den Untergruppen nachzuweisen, vermutlich aufgrund der kleinen Fallzahl. Es ist allerdings bekannt und erwiesen, dass ein Vitamin-D-Mangel langfristig mit einer verringerten Knochendichte, v.a. am Schenkelhals und mit einer erhöhten Frakturinzidenz korreliert. Mehrere Querschnittstudien konnten sowohl für Frauen als auch Männer eine Beziehung zwischen dem Blutspiegel von 25-OH-Vitamin-D und der Knochendichte nachweisen (Burckhardt P, 2006; Bischoff-Ferrari HA, Heike A, et al. 2004). Bischoff-Ferrari et al. zeigte, dass ein direkter Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und der Knochendichte besteht. In einem Review postulierte sie, dass bei 25-49jährigen Kaukasiern bei 25-OH-Vitamin-D-Werten ab 40 µg/l (= 100 nmol/l) eine um 4,1% bzw. 4,8% (bei > 50-Jährigen) höherer Knochendichte erreicht wird (Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E et al. 2006).

4.2.5 Ausblick: der Trabecular Bone Score (TBS) als komplementäre Ergänzung der DXA-Messung

Die Diagnose der Osteoporose mittels DXA beruht wie bereits beschrieben auf dem Flächenmaß der Knochenmineraldichte, es wird also ein Integralwert aus spongiösem und kortikalem Knochen berechnet. Der spongiöse Knochen separat allerdings stellt eine Schlüsseldeterminante dar, die mit der DXA leider nicht gemessen werden kann. Damit eine indirekte Beurteilung der Mikroarchitektur näherungsweise möglich ist, wurde der TBS entwickelt. Er wird aus den verschiedenen Grau-Stufen bzw. Pixelniveauschwankungen der DXA-Bilder berechnet. Klinische Studien weisen darauf hin, dass der TBS in Verbindung mit der BMD Patienten mit Fragilitätsfrakturen besser erkennt als die BMD alleine (Bousson V, Bergot C et al. 2012).

Der TBS korreliert signifikant mit der Anzahl der Trabekel und ihren Verbindungen bzw. korreliert negativ mit dem Raum zwischen den Trabekeln (Hans D, Barthe N et al. 2011; Piveteau T, Winzenrieth R et al. 2011). Ein hoher TBS-Wert bedeutet also eine dichte Mikroarchitektur des Knochens mit reichlich verbundenen Trabekeln. Ein niedriger TBS-Wert hingegen beschreibt eine inkomplette Mikroarchitektur mit wenigen Verbindungen und großen Lücken zwischen den Trabekeln (Hans D, Goertzen AL 2011).

In mehreren Querschnitts- und prospektiven Studien wurde nachgewiesen, dass der TBS sowohl mit vertebrealen Frakturen als auch mit Frakturen im Bereich des Femurhalses und bei anderen osteoporotischen Frakturen positiv assoziiert ist (Silva BC, Bilezikian JP 2014). Ulivieri et al. postulierte 2014 ähnliches: Der TBS korrelierte signifikant mit direkten Messungen der Knochenmikroarchitektur, sagte das jetzige und zukünftige Frakturrisiko bei primärer Osteoporose voraus und sei ein nützlicher Score, um zusammen mit der BMD Frakturen zu detektieren und zu prognostizieren (Ulivieri FM, Silva BC et al. 2014). Silva BC et al. beschrieb 2014 Eigenschaften, die der TBS gemessen an der LWS erfüllt: unter anderem hatte der TBS niedrigere Werte bei postmenopausalen Frauen oder Männern mit zurückliegenden Frakturen als bei Teilnehmern ohne Frakturen. Auch zeigte der TBS niedrigere Ergebnisse bei Frauen, die ohne messtechnische Osteoporose oder Osteopenie eine Fraktur erlitten haben (Silva BC, Leslie WD et al. 2014). Insgesamt kann also gesagt werden, dass der TBS ein neuer komplementärer Parameter werden könnte, der die DXA Messung bei der Diagnose der Osteoporose und des Frakturrisikos sinnvoll ergänzt.

Im Ausblick auf weitere Forschungen mit den gewonnenen Knochendichtewerten unserer Untersuchung wäre es sehr wünschenswert, den TBS zu nutzen, um weitere Zusammenhänge zu erkennen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Querschnitts-Untersuchung wurden Knochendichtewerte von prämenopausalen, perimenopausalen und postmenopausalen Frauen zwischen 40 und 65 Jahren ausgewertet, die anlässlich einer Mammographie rekrutiert worden waren. Untersucht wurden auch endokrine Einflussparameter (Östrogen und Progesteron), Knochenstoffwechselmarker (Osteocalcin und knochenspezifische alkalische Phosphatase) und Vitamin D. Zudem wurden die Knochendichte-Ergebnisse der vorliegenden Auswertung mit einer mittels QCT durchgeführten Langzeit-Untersuchung an Frauen ähnlichen Alters verglichen.

Die Prävalenz der Osteoporose in dem DXA-Kollektiv mit einem mittleren Alter von 53,7 Jahren war mit 1,9% relativ niedrig, da das Kollektiv aus Nicht-Osteoporose-gefährdeten Teilnehmerinnen bestand. Betroffen waren nur postmenopausale Teilnehmerinnen. Die Häufigkeit der Osteopenie hingegen lag im Gesamtkollektiv bei 19,1%. Sie stieg von 14% in der prämenopausalen Gruppe auf 25,4% der postmenopausalen Frauen. In der menopausalen Transition lag die Häufigkeit einer verminderten (osteopenen) Knochendichte bei 13,2%.

Bei der Untersuchung der Knochendichte an den einzelnen Messorten fiel auf, dass die Lendenwirbelkörper L3 und L4 höhere Dichtewerte aufwiesen als L1 und L2.

Insgesamt ließ sich an der Lendenwirbelsäule eine abnehmende Tendenz der BMD von den prämenopausalen Frauen zu den postmenopausalen Patientinnen erkennen, wobei die perimenopausalen Knochendichtewerte näher an denen der postmenopausalen Frauen lagen.

Die Knochendichte an den beiden Femora war beidseits nicht signifikant verschieden, die Messwerte lagen im Ward'schen Dreieck am niedrigsten, in den Trochanteren und dem Schenkelhals waren sie höher, die höchsten Werte wurden im Femurschaft gemessen.

Bei den postmenopausalen Frauen ließen sich im Vergleich zu den prämenopausalen Teilnehmerinnen in der LWS stärker erniedrigte Werte als am Femur erkennen.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich sowohl an der Lendenwirbelsäule als auch an den Femora ein signifikanter Zusammenhang zwischen steigendem Alter und sinkender Knochendichte bzw. niedrigerem T-Score. In den Untergruppen war der Bezug zwischen Alter und Knochendichte bzw. T-Score lediglich bei den postmenopausalen Frauen signifikant.

Ebenso mit dem Alter korrelierten die Östrogen- und Progesteronwerte signifikant.

Bei den Knochenaufbaumarkern Osteocalcin und der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase konnte man im vorliegenden Kollektiv erkennen, dass die Werte von prä- über peri- zu postmenopausal anstiegen, während die Knochendichte stetig abnahm. Im Gesamtkollektiv korrelierten die Marker signifikant mit der Knochendichte. In den Gruppen der prämenopausalen und perimenopausalen Frauen konnte kein Zusammenhang festgestellt werden, während beide Marker im postmenopausalen Kollektiv negativ mit der Knochendichte in Zusammenhang standen. Bei der Auswertung der Vitamin-D-Spiegel fiel auf, dass alle gemessenen Vitamin D-Werte weit unterhalb des empfohlenen Normbereichs von 30-100 ng/ml lagen. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Knochendichte und Vitamin D oder den im Normbereich liegenden Calciumwerten, weder im Gesamtkollektiv noch in den Untergruppen.

Im Vergleich der Messverfahren DXA und QCT und der jeweiligen Datensätze war die QCT sensitiver für den Knochendichteverlust an der LWS. Beim Vergleich der perimenopausalen Untergruppen in beiden Kollektiven diagnostizierte sie um 13,9% mehr Osteopenie-Fälle als die DXA-Methode. Unter den postmenopausalen Teilnehmerinnen im QCT-Kollektiv waren um 32,1% mehr Frauen mit osteopener Knochendichte als im DXA-Kollektiv.

Die vorliegenden Ergebnisse ergänzen bisherige Erkenntnisse zu Veränderungen der Knochendichte bei prä-, peri- und postmenopausalen Frauen. In diesem Kollektiv, das anlässlich einer Mammographie rekrutiert wurde, lag die Prävalenz von Osteoporose deutlich niedriger als im Bevölkerungsdurchschnitt.

Zur Erkennung der „fast loser“ scheint eine einmalige Knochendichtemessung und Bestimmung der Marker nicht geeignet zu sein. Da Osteoporose in der Familienanamnese bereits prämenopausal zu vermehrtem Knochenverlust führt (Prior JC, Hitchcock CL et al. 2016), könnten diese und andere anamnestische Angaben besser geeignet sein, Frauen mittleren Alters mit einem hohen Fraktur-Risiko zu identifizieren.

6. Literaturverzeichnis

- Alele JD, Kamen DL, Hermayer KL, Fernandes J, Soule J, Ebeling M, Hulsey TC. (2009). „The prevalence of significant left-right hip bone mineral density differences among black and white women.” *Osteoporos Int.* 20(12):2079-85.
- Baum T, Carballido-Gamio J, Huber MB, Müller D, Monetti R, R  th C, Eckstein F, Lochm  ller EM, Majumdar S, Rummeny EJ, Link TM, Bauer JS. (2010). „Automated 3D trabecular bone structure analysis of the proximal femur- prediction of biomechanical strength by CT and DXA.” *Osteoporos Int.* 21(9):1553- 1564.
- Bartl R (2014) „Klinische Osteologie: Entstehung, Diagnostik, Pr  vention und Therapie aller Knochenkrankungen.“ Georg Thieme Verlag: S. 32/37
- Berger C, Langsetmo L, Joseph L, Hanley DA, Davison KS, Josse R, Kreiger N, Tenenhouse A, Goltzman D, Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group (2008). “Change in bone mineral density as a function of age in women and men and association with the use of antiresorptive agents” *CMAJ* 2008; 178(13): 1660-8
- Bergot C, Laval-Jeantet AM, Hutchinson K, Dautraix I, Caulin F, Genant HK (2001). „A comparison of spinal quantitative computed tomography with dual energy X-ray absorptiometry in European women with vertebral and nonvertebral fractures.“ *Calcified tissue international*, 68(2).
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B (2006). „Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes.“ *The American journal of clinical nutrition*, 84(1), 18-28.
- Bischoff-Ferrari, Heike A., et al. (2004) "Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults." *The American journal of medicine* 116.9: 634-639.
- Bolotin HH, Siev  nen H, Grashuis JL. (2003) “Patient-specific DXA bone mineral density inaccuracies: quantitative effects of nonuniform extraosseous fat distributions.” *Journal of Bone and Mineral Research* 18(6): 1020-7.

- Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B, The Scientific Committee of the GRIO (Group de Recherche et D'Information sur les Osteoporoses). (2012) "Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects." *Osteoporosis International* 23.5: 1489-1501.
- Burckhardt P (2006) "Vitamin D und Osteoporose". *Schweiz Med Forum* 2006(6): 788-793
- Brombach C, Wagner U, Eisinger-Watzl M, Heyer A (2006). "Die Nationale Verzehrsstudie II." *Ernährungs-Umschau*, 53(1), 4-9.
- Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. (1996) "Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover." *Endocrine Rev* 17:333-368
- 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): 493-498.
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ (1997). „Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population.“ *Osteoporosis International*, 7(5), 439-443.
- Cole R, Larson J. (2006). „The effect of measurement of the contralateral hip if the spine is not included in the bone mineral density analysis.“ *J Clin Densitom.* 9(2):210-6.
- Davis JW, Novotny R, Ross PD, Wasnich RD (1994). „The peak bone mass of Hawaiian, Filipino, Japanese, and white women living in Hawaii.“ *Calcified tissue international*, 55(4), 249-252.
- Domarus C (von), Amling M (2009). „Volkswirtschaftliche Bedeutung einer Vitamin-D-Anreicherung von Lebensmitteln.“ *Osteologie*, 18(2), 112-124.
- 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):3366-3371.
- Ettinger B, Genant HK, Cann CE. (1985) "Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures." *Ann Intern Med* 102:319-324.
- Felsenberg D, Gowin W (1999). "Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden." *Der Radiologe* 3-99:189-190.
- Finkelstein JS, Lee MLT, Sowers M, Ettinger B, Neer RM, Kelsey JL, Greendale GA (2002). „Ethnic variation in bone density in premenopausal and early perimenopausal women: effects of anthropometric and lifestyle factors“ *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(7), 3057-3067.

- Formica C, Loro ML, Gilsanz V, Seeman E. (1995) "Inhomogeneity in body fat distribution may result in inaccuracy in the measurement of vertebral bone mass." *J Bone Miner Res.* 10(10):1504-11.
- Guthrie JR, Leher P, Dennerstein L, Burger HG, Ebeling PR, Wark JD (2004). "The relative effect of endogenous estradiol and androgens on menopausal bone loss: a longitudinal study." *Osteoporos Int.* 15(11): 881-886.
- Hadji P, Rabe T, Ortmann O, Mück AO, von Holst T, Emons G, Schultz KD (2002) „Möglichkeiten und Grenzen der Osteoporoseprävention durch Östrogene und Gestagene.“ *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*; 436-445
- Hadji P (2003) "Möglichkeiten und Grenzen der quantitativen Ultrasonometrie in der klinischen Praxis." *Dtsch Med Wochenschr.* 128(17): 951-953.
- Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuaud L, Winzenrieth R, Krieg MA (2011). „Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae.“ *Journal of Clinical Densitometry*, 14(3), 302-312.
- Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD (2011). „Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study.“ *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(11), 2762-2769.
- Häussler B, Gothe H, Mangiapane S et al. (2006) „Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland: Ergebnisse der BoneEVA-Studie.“ *Deutsches Ärzteblatt* 39(103): 2542–2548
- Hayashida K, Takeda Y, Katsuda T, Yamamoto K, Suesada Y, Shibata M, Azuma MK. (2012). "Measurements and evaluation of proximal femoral bone mineral density with dual energy X-ray absorptiometry." *Acta Med Okayama.* 66(1):17-21.
- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A (2003). „Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D.“ *Journal of the American college of nutrition*, 22(2), 142-146.
- Heuck AF, Block J, Glueer CC, Steiger P, Genant HK (1989). "Mild versus definite osteoporosis: comparison of bone densitometry techniques using different statistical models." *J Bone Miner Res.* 4(6): 891-900.

- Hintzpeter B, Mensink GBM, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C (2008). „Vitamin D status and health correlates among German adults.“ *European journal of clinical nutrition*, 62(9), 1079-1089.
- Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, Schenk L, Mensink GB (2008). „Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany.“ *The Journal of nutrition*, 138(8), 1482-1490.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, de Papp AE (2005). „Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy.“ *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(6), 3215-3224.
- Holick MF (2010) „Vitamin D: extraskeletal health.“ *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 39(2), 381-400.
- Hwang HJ, Park SY, Lee SH, Han SB, Ro KH. (2012). „Differences in bone mineral density between the right and left hips in postmenopausal women.“ *J Korean Med Sci*. 27(6):686-90
- 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): 5096-5103.
- 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." *Horm Res*. 2003 59(2): 79-84.
- Kushida K, Takahashi M, Kawana K, Inoue T (2005). "Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects and osteoporosis patients." *J Clin Endocrinol Metab*. 80(8):2447-2450.
- Lane NE (2006). "Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis." *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 194 (Suppl 2): 3-11.
- Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA, Hintzpeter B, Leschik-Bonnet E, Reichrath J, Zittermann A (2011). „Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten.“ Bonn: Deutsche Gesellschaft für Ernährung eV.

- 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(12): 67-75
- Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, Andon MB, Smith KT, Heaney RP. (1994). "Timing of Peak Bone Mass in Caucasian Females and its Implication for the Prevention of Osteoporosis" *J Clin Invest*. 93(2):799-808.
- Meisinger C, Wildner M, Stieber J et al. (2002). "Epidemiologie der Extremitätenfrakturen." *Orthopäde* 31(1): 92-99
- Melton LJ 3rd, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL (1997). "Relationship of bone turnover to bone density and fractures." *J Bone Miner Res*. 12(7): 1083-1091.
- Mounach A, Rezqi A, Ghozlani I, Achemlal L, Bezza A, El Maghraoui A. (2012) "Prevalence and Risk Factors of Discordance between Left- and Right-Hip Bone Mineral Density Using DXA." *ISRN Rheumatol*. 2012;2012:617535
- Pacifici R, Rupich R, Griffin M, Chines A, Susman N, Avioli LV (1990). "Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis." *J Clin Endocrinol Metab* 70(3): 705-710.
- Petley GW, Taylor PA, Murrills AJ, Dennison E, Pearson G, Cooper C. (2000). "An investigation of the diagnostic value of bilateral femoral neck bone mineral density measurements." *Osteoporos Int*. 2000;11(8):675-679.
- Pierre MA, Zurakowski D, Nazarian A, Hauser-Kara DA, Snyder BD. (2010). "Assessment of the bilateral asymmetry of human femurs based on physical, densitometric, and structural rigidity characteristics." *J Biomech*. 10;43(11):2228-2236.
- Piveteau T, Winzenrieth R, Hans D (2011). "Assessment of correlations between 3D μ CT microarchitecture parameters and TBS: effects of resolution and correlation with TBS DXA measurements." *Journal of Clinical Densitometry*, 14(2), 169.
- Prevrhal S, Genant HK (1999). "[Quantitative computer tomography]." *Radiologe*. 39(3): 194-202.
- Priemel M, von Demarus C, Klatt TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, Amling M (2010). "Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients." *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(2), 305-312.

- Prior JC, Vigna YM, Wark JD, Eyre DR, Lentle BC, Li DKB, 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
- Prior JC, Hitchcock CL, Vigna YM, Seifert-Klauss V (2016) „Premenopausal Trabecular Bone Loss is Associated with a Family History of Fragility Fracture.“ *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*,76(08), 895-901.
- Ravn P, Fledelius C, Rosenquist C, Overgaard K, Christiansen C. (1996). "High bone turnover is associated with low bone mass in both pre- and postmenopausal women." *Bone.* 19(3):291-298.
- Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R (2000). „Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study." *JBMR* 15(10): 1965-1973.
- Riedel L, Straub L, Wiising J, Artmann A, Schmidmayr M, Kiechle M, Seifert-Klauss VR (2016). „Vitamin D and Mammographic Findings“ *Geburtsh Frauenheilk* 2016; 76: 570-578.
- 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):143-151.
- Ross PD, He YF, Yates AJ, Coupland C, Ravn P, McClung M, Wasnich RD for the EPIC Study Group. (1996). „Body size accounts for most differences in bone density between Asian and Caucasian women.“ *Calcified tissue international*, 59(5), 339-343.
- Russell-Aulet M, Wang J, Thornton JC, Colt EW, Pierson RN (1993). „Bone mineral density and mass in a cross-sectional study of white and Asian women.“ *Journal of Bone and Mineral Research*, 8(5), 575-582
- Santeler P (2002). „Die Bedeutung des Wardschen Dreiecks in der Densitometrie.“ *Journal für Menopause.* 9(2): 57-58
- Scheidt-Nave C, Starker A (2005). „Osteoporoseprävalenz und assoziierte Versorgungsmuster bei Frauen im Alter ab 45 Jahren in Deutschland. Ergebnisse des ersten telefonischen Gesundheitssurveys 2003“. *Bundesgesundheitsbl–Gesundheitsforsch–Gesundheitsschutz* 48: 1338–1347 S
- Seibel, MJ (2005). Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin.Biochem.Rev.* 26, 97-122.

- Seifert-Klauss V (2012) „Progesteron und Knochen.“ *Gynäkologische Endokrinologie*, 10(1), 37-44.
- 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*. 2012;15:1-8.
- Seifert-Klauss V, Laakmann J, Rattenhuber J, Höss C, Luppä P, Kiechle M (2005). "Bone metabolism, bone density and estrogen levels in perimenopause: a prospective 2-year study." *Zentralbl Gynakol*. 127(3): 132-139.
- Seifert-Klauss V, Mueller JE, Luppä P, Probst R, Wilker J, Höß C, Ulm, K. (2002). „Bone metabolism during the perimenopausal transition: a prospective study.“ *Maturitas*, 41(1), 23-33.
- 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.
- Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C. (1999) „High prevalence of vertebral fracture, low serum osteocalcin and high mortality in osteoporotics with over weight.“ *J Bone Miner Res* 14:S520
- Simonelli C, Adler RA, Blake GM, Caudill JP, Khan A, Leib E, Kendler DL (2008). „Dual- energy x-ray absorptiometry technical issues: the 2007 isCd official positions.“ *Journal of Clinical Densitometry*, 11(1), 109-122.
- Silva, BC, Bilezikian, JP (2014). „Trabecular bone score: perspectives of an imaging technology coming of age“. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58(5), 493-503.
- Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, Bilezikian, JP (2014). „Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image.“ *Journal of Bone and Mineral Research*, 29(3), 518-530.
- Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM (2001). "Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment." *JAMA* 286(22): 2815-2822.
- Sirola J, Kröger H, Honkanen R, Jurvelin JS, Sandini L, Tuppurainen MT, Saarikoski S; OSTPRE Study Group (2003). "Factors affecting bone loss around menopause in women without HRT: a prospective study." *Maturitas* 45(3): 159-167.

- Slemenda 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.
- Smeets-Goevaers CG, Lesusink GL, Papapoulos SE, Maartens LW, Keyzer JJ, Weerdenburg JP, Beijers LM, Zwinderman AH, Knottnerus JA, Pols HA, Pop VJ (1998). "The prevalence of low bone mineral density in Dutch perimenopausal women: the Eindhoven perimenopausal osteoporosis study." *Osteoporos Int.* 8(5): 404-409.
- Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD (2005). "Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study." *J Bone Miner Res.* 20(10): 1813-1819.
- Sowers MR, Finkelstein JS, Ettinger B, Bondarenko I, Neer RM, Cauley JA, Sherman S, Greendale GA; Study of Women's Health Across the Nation (2003). "The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in pre- and perimenopausal women of four ethnic groups: SWAN." *Osteoporos Int.* 14(1): 44-52.
- 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): 1261-1267.
- Sun L, Peng Y, Sharrow AC, Iqbal J, Zhang Z, Papachristou DJ, Zaidi S, Zhu LL, Yaroslavskiy BB, Zhou H, Zallone A, Sairam MR, Kumar TR, Bo W, Braun J, Carsado-Landa L, Schaffler MB, Moonga BS, Blai HC, Zaidi M, Zallone A (2006). "FSH directly regulates bone mass." *Cell*, 125(2), 247-260.
- Thurn, P (1998). „Einführung in die radiologische Diagnostik“ 145 Tabellen. Thieme.
- Tothill P, Avenell A, Reid DM (1994). "Precision and accuracy of measurements of whole-body bone mineral: comparisons between Hologic, Lunar and Norland dual-energy X-ray absorptiometers." *The British journal of radiology*, 67(804), 1210-1217.
- Tothill, P, Weir N, Loveland J (2014). "Errors in dual-energy X-ray scanning of the hip because of nonuniform fat distribution." *Journal of Clinical Densitometry*, 17(1), 91-96.
- Truscott JG, Oldroyd B, Simpson M, Stewart SP, Westmacott CF, Milner R, Horsman A, Smith MA (1993). „Variation in lumbar spine and femoral neck bone mineral measured by dual energy X-ray absorption: a study of 329 normal women." *Br J Radiol.* 66(786):514-521.
- Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, Hans D, Bilezikian JP, Caudarella R (2014). „Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis". *Endocrine*, 47(2), 435-448.

- Wähnert D, Hoffmeier KL, Lehmann G, Fröber R, Hofmann GO, Mückley T (2009). „Temperature influence on DXA measurements: bone mineral density acquisition in frozen and thawed human femora.“ BMC musculoskeletal disorders, 10(1), 25.
- Xu H, Gong J, Chen JX, Zhang TM, Wu QL. (2007). „Bilateral femoral bone mineral density measurements in Chinese women and men.“ J Clin Densitom. 10(2):165-169.
- Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE, Cupples LA, Ellison RC, Dorgan JF, Schatzkin A, Levy, Felson DT (1997). „Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women.“ New England Journal of Medicine, 336(9), 611-617.

Andere Quellen:

- American College of Radiology. "ACR practice guideline for the performance of quantitative computed tomography (QCT) bone densitometry." (2008).
- Stages/Nomenclature of Normal Reproductive Aging in Women, Recommendations of stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW), Park city, UTAH, USA, July 2001
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr D-A-CH – Vitamin D (Colecalciferole), <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-d/> (abgerufen am 30.04.2015)
- DVO-Leitlinie (2006). Zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr, Dachverband Osteologie e.V.
- Ehlers, Anke, 13.03.2013, ÖGD 13-15. März 2013, Berlin, „Vitamin D – der aktuelle D-A-CH-Referenzwert aus Sicht der Risikobewertung“, <http://www.bfr.bund.de/cm/343/vitamin-d-der-aktuelle-d-a-ch-referenzwert-aus-sicht-der-risikobewertung.pdf> abgerufen 30.04.2015
- Micro Vue Bone Health (2009), “ Enzym-Immunoassay für die quantitative Bestimmung von intaktem Osteocalcin in Plasmaproben oder Serum” 0125DE03 (2009/09)
- Prior JC, Seifert-Klauss VR, Giustini D, Adachi JD, Kalyan S, Goshtasebi A (2017). „Estrogen-progestin therapy causes a greater increase in spinal bone mineral density than estrogen therapy - a systematic review and meta-analysis of controlled trials with direct randomization“. Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions JMNI „in press“
- WHO Report, „Obesity: preventing and managing the global epidemic“. Report of a WHO Consultation. In: WHO (Hrsg.): WHO Technical Report Series. Band 894, 2000

7. Anhang

Tabelle 15: Alter (n= 145) und BMI (n= 143) im Gesamtkollektiv

Deskriptive Statistik					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	145	41	65	52,74	6,943
BMI	143	19	45	24,95	4,543
Gültige Werte (Listenweise)	143				

Tabelle 16: Alter und BMI in den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n=36) und postmenopausal (n= 68)

Deskriptive Statistik						
0= prämenopausal 1=späte Perimenopause 2= postmenopausal		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
0	Alter	41	41	53	45,78	3,143
	BMI	41	19	35	24,68	4,119
	Gültige Werte (Listenweise)	41				
1	Alter	36	42	55	50,03	2,883
	BMI	34	19	37	24,92	4,614
	Gültige Werte (Listenweise)	34				
2	Alter	68	42	65	58,38	5,241
	BMI	68	19	45	25,13	4,800
	Gültige Werte (Listenweise)	68				

Tabelle 17: Korrelation BMI und Knochendichte LWS und Femur im Gesamtkollektiv (n= 145)

Korrelationen				
		BMDFegesamt2	BMD L1-4	BMI
BMDFegesamt2	Korrelation nach Pearson	1	,659**	-,046
	Signifikanz (2-seitig)		,000	,583
	N	145	145	143
BMD L1-4	Korrelation nach Pearson	,659**	1	-,051
	Signifikanz (2-seitig)	,000		,542
	N	145	145	143
BMI	Korrelation nach Pearson	-,046	-,051	1
	Signifikanz (2-seitig)	,583	,542	
	N	143	143	143

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 18: Korrelation BMI und Knochendichte LWS und Femur in den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n=36) und postmenopausal (n= 68)

Korrelationen			BMDFegesamt	BMD L1-4	BMI
0= prämenopausal	1=späte Perimenopausal	2= postmenopausal			
0	BMDFegesamt	Korrelation nach Pearson	1	,826**	-,292
		Signifikanz (2-seitig)		,000	,064
		N	41	41	41
	BMD L1-4	Korrelation nach Pearson	,826**	1	-,186
		Signifikanz (2-seitig)	,000		,245
		N	41	41	41
	BMI	Korrelation nach Pearson	-,292	-,186	1
		Signifikanz (2-seitig)	,064	,245	
		N	41	41	41
1	BMDFegesamt	Korrelation nach Pearson	1	,239	-,048
		Signifikanz (2-seitig)		,160	,789
		N	36	36	34
	BMD L1-4	Korrelation nach Pearson	,239	1	-,133
		Signifikanz (2-seitig)	,160		,453
		N	36	36	34
	BMI	Korrelation nach Pearson	-,048	-,133	1
		Signifikanz (2-seitig)	,789	,453	
		N	34	34	34
2	BMDFegesamt	Korrelation nach Pearson	1	,658**	,081
		Signifikanz (2-seitig)		,000	,511
		N	68	68	68
	BMD L1-4	Korrelation nach Pearson	,658**	1	,050
		Signifikanz (2-seitig)	,000		,687
		N	68	68	68
	BMI	Korrelation nach Pearson	,081	,050	1
		Signifikanz (2-seitig)	,511	,687	
		N	68	68	68

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 19: BMD LWS im Gesamtkollektiv (n= 145)

Deskriptive Statistik					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	145	41	65	52,74	6,943
BMD L1 (g/cm ²)	145	,690	1,470	1,09177	,154004
BMD L2	145	,74	1,58	1,1689	,16192
BMD L3	145	,526	1,772	1,23001	,185848
BMD L4	145	,784	1,892	1,23711	,201245
BMD L1-4	145	,757	1,574	1,18948	,165361
Gültige Werte (Listenweise)	145				

Tabelle 20: BMD LWS in den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n=36) und postmenopausal (n= 68)

Deskriptive Statistik						
0= prämenopausal 1=späte Perimenopause 2= postmenopausal		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
0	Alter	41	41	53	45,78	3,143
	BMD L1 (g/cm ²)	41	,852	1,470	1,13944	,147897
	BMD L2	41	,96	1,52	1,2064	,14448
	BMD L3	41	,526	1,618	1,27005	,191388
	BMD L4	41	,935	1,892	1,28098	,197710
	BMD L1-4	41	,974	1,572	1,23610	,153248
	Gültige Werte (Listenweise)	41				
1	Alter	36	42	55	50,03	2,883
	BMD L1 (g/cm ²)	36	,885	1,455	1,09800	,124805
	BMD L2	36	,92	1,58	1,1836	,13918
	BMD L3	36	,945	1,772	1,24044	,157223
	BMD L4	36	,864	1,604	1,23547	,170885
	BMD L1-4	36	,903	1,574	1,19408	,136600
	Gültige Werte (Listenweise)	36				
2	Alter	68	42	65	58,38	5,241
	BMD L1 (g/cm ²)	68	,690	1,463	1,05974	,165304
	BMD L2	68	,74	1,52	1,1384	,17845
	BMD L3	68	,790	1,644	1,20035	,193702
	BMD L4	68	,784	1,635	1,21153	,215891
	BMD L1-4	68	,757	1,557	1,15893	,180866
	Gültige Werte (Listenweise)	68				

Tabelle 21: BMD Femur rechts und Femur links an den ROI's im Gesamtkollektiv (n= 145)

BMD in g/cm ²	Mittelwert	SD
BMD Femur re Hals	0,919	0,159
BMD Femur re Wards	0,759	0,160
BMD Femur re Troch	0,802	0,114
BMD Femur re Schaft	1,155	0,219
BMD Femur re gesamt	0,984	0,131
BMD Femur li Hals	0,946	0,136
BMD Femur li Wards	0,776	0,153
BMD Femur li Troch	0,811	0,140
BMD Femur li Schaft	1,158	0,184
BMD Femur li gesamt	0,981	0,152
BMD Femur gesamt	0,982	0,134

Tabelle 22: Korrelation BMD und T-Score LWS mit Alter im Gesamtkollektiv (n= 145)

		BMD L1-4	Alter
BMD L1-4	Korrelation nach Pearson	1	-,202*
	Signifikanz (2-seitig)		,015
	N	145	145
Alter	Korrelation nach Pearson	-,202*	1
	Signifikanz (2-seitig)	,015	
	N	145	145

*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 23: Vitamin D Supplementation im Gesamtkollektiv (n=145) und den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n=36) und postmenopausal (n= 68)

Vit. D Supplementation	Anzahl und Mittelwert in ng/ml mit Supplementation	Anzahl und Mittelwert in ng/ml ohne Supplementation	Keine Angaben zur Supplementation
Gesamtkollektiv	n=10 18,70 (± 5,98)	n=130 17,90 (± 7,52)	n= 5
prämenopausal	n= 2 16,50 (± 9,19)	n= 37 18,51 (± 8,79)	n= 2
perimenopausal	n=1 15,0	n=33 18,67 (± 8,55)	n= 2
postmenopausal	n=7 19,86 (± 5,84)	n= 60 17,10 (± 5,96)	n= 1

Tabelle 24: Calcium Supplementation im Gesamtkollektiv (n=145) und den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n=36) und postmenopausal (n= 68)

Calcium-Supplementation	Anzahl und Mittelwert in mmol/l mit Supplementation	Anzahl und Mittelwert in mmol/l ohne Supplementation	Keine Angaben zur Supplementation
Gesamtkollektiv	n=17 2,34 (± 0,12)	n=112 2,34 (± 0,09)	n= 16
prämenopausal	n= 3 2,33 (± 0,13)	n= 34 2,29 (± 0,05)	n= 4
perimenopausal	n=2 2,44 (± 0,11)	n=29 2,35 (± 0,12)	n= 5
postmenopausal	n=12 2,34 (± 0,13)	n= 49 2,36 (± 0,76)	n= 7

Tabelle 25: Vitamin D/ Calcium/ Phosphat/ Kreatinin im Gesamtkollektiv (n= 145)

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Vitamin D	145	4	44	18,01	7,301
Calcium	145	2,1	2,8	2,342	,0910
Phosphat	145	2,2	5,1	3,529	,4804
Kreatinin	145	,5	1,6	,757	,1262
Gültige Werte (Listenweise)	145				

Tabelle 26: Vitamin D/ Calcium/ Phosphat/ Kreatinin in den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n=36) und postmenopausal (n=68)

Deskriptive Statistik

prä0	späte	Menopause1	post2	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
0	Vitamin D	41	4	44	18,46	8,541		
	Calcium	41	2,2	2,5	2,298	,0633		
	Phosphat	41	2,2	4,2	3,361	,5234		
	Kreatinin	41	,5	,9	,741	,0921		
	Gültige Werte (Listenweise)	41						
1	Vitamin D	36	6	40	18,56	8,199		
	Calcium	36	2,2	2,8	2,360	,1105		
	Phosphat	36	2,6	4,3	3,589	,4248		
	Kreatinin	36	,5	,9	,731	,1009		
	Gültige Werte (Listenweise)	36						
2	Vitamin D	68	5	30	17,44	5,938		
	Calcium	68	2,1	2,6	2,359	,0859		
	Phosphat	68	2,7	5,1	3,599	,4628		
	Kreatinin	68	,5	1,6	,781	,1509		
	Gültige Werte (Listenweise)	68						

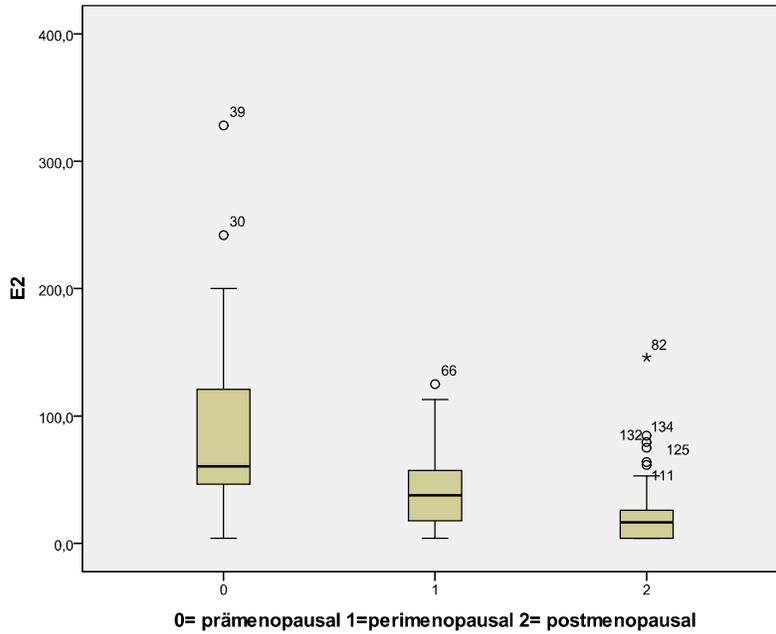


Abbildung 8: Estradiol in den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n= 36) und postmenopausal (n= 68)

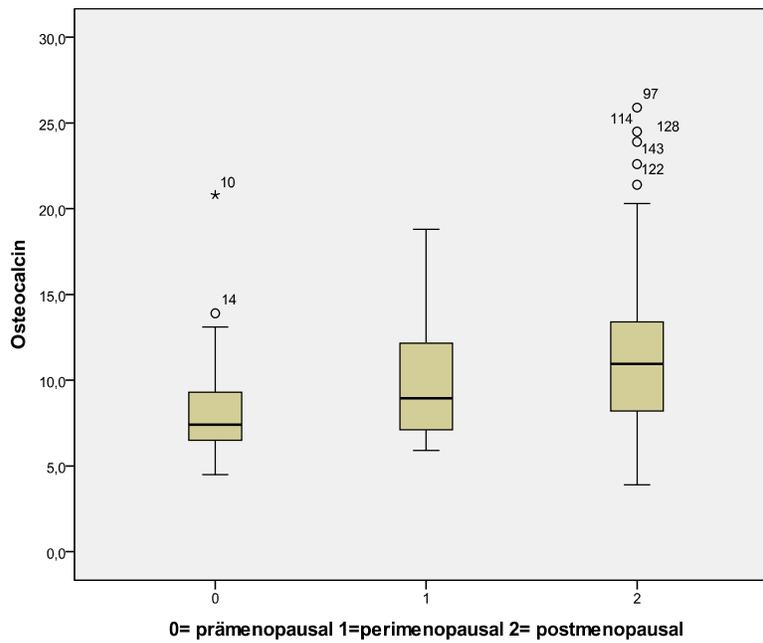


Abbildung 9: Osteocalcin in den Menopausengruppen prä- (n=41), peri- (n= 36) und postmenopausal (n= 68)

Tabelle 27: QCT-Messungen zum Zeitpunkt A (2000) und G (2009) im Gesamtkollektiv (n= 50)

Trab. Knochendichte in mg/cm ³ Ca-HA	zum Zeitpunkt A (2000)		zum Zeitpunkt G (2009)	
>120 (normale KD)	n= 32	150,81 (± 24,49)	n= 12	149,18 (± 21,34)
80-120 (Osteopenie)	n= 17	104,04 (± 9,70)	n= 26	97,58 (± 9,38)
<80 (Osteoporose)	n= 1	62,40	n= 12	66,98 (± 8,18)

Tabelle 28: Häufig zitierte Literatur

Autor, Jahr	Titel	Design	Gemessene Parameter/ Methoden	Relevante Ergebnisse	Zusammenfassung
<u>Knochendichte/ Knochenichteverlust</u>					
Berger C. et al., 2008	<i>Change in bone mineral density as a function of age in women and men and association with the use of antiresorptive agents</i>	1995-1997 Basis DXA 0,3,5 Jahre 4433 Frauen, 25-85 Jahre	BMD total hip	<u>Jährliche Verlustrate:</u> <input type="checkbox"/> bis ca. 40 LJ. Jährlicher Anstieg der BMD <input type="checkbox"/> in transition: v.a. 45-49 LJ. Verlust am stärksten (-0,004 g/cm ² /Jahr) <input type="checkbox"/> Postmenopause: Verlust ab 65 LJ. verstärkt	
Khosla et al., 2005	<i>Relationship of volumetric bone density and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in women</i>	Querschnittsstudie 235 unbehandelte Frauen 21- 97 Jahre prä(20-39J) mixed (40-59J) post (> 60 J.)	QCT, E2, Testosteron	Post: signifikante Korrelation zw. niedrigem E2 und BMD /trabekulär und kortikal)	Trabekulärer Knochen reagiert schneller auf sinkendes E2.
<u>Knochenmarker</u>					
Charpulat, R D, 2000	<i>Longitudinal study of pre- and menopausal women: evidence for bone loss in perimenopausal women</i>	Longitudinal über 3 Jahre 614 Frauen 24-44 Jahre	DXA-Messung jährlich, Aufbaumarker: OC, BAP, PICP Hormone: FSH, E2, DHEA, Testosteron, SHBG, PRG	Prä: kein signifikanter KDV perimenopausal: signifikanter KDV, keine Korrelation zwischen Ausgangs-BMD und Markern	Schneller KDV perimeno-pausal mit sinkenden E2-Werten. Marker nützlich zur Voraussage eines KDV. BAP und E2 unabhängige Prädiktoren des KDV, neben E2 noch weitere Steroidhormone an Knochenstoffwechsel beteiligt.
Ebeling et al. 1996	<i>Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition</i>	Querschnittsstudie 281 Frauen, 45-57 J., Gruppeneinteilung in prä (60), peri (118) und post (103)	DXA: BMD LWS und Femurhals, E2, FSH, LH, Bone formation: OC, BAP, PICP Bone resorption: PYD, DPD, NTX	<u>BMD:</u> Postmenopausal am geringsten Kein Unterschied zwischen <u>E2 und BAP</u> in prä und perimenopausaler Gruppe <u>OC, BAP</u> erhöht bei post im Vergleich zu prä Bei allen Gruppen korreliert BMD mit BAP und OC, NTX, FSH postmenopausal: greater levels of bone turnover markers (P < 0.0001), except free deoxyypyridinoline and type I procollagen propeptide.	Peri: erhöhte Knochenresorptionsrate, erniedrigte BMD Zur Entwicklung einer postmenop. Osteoporose tragen nicht nur E2, sondern auch andere Faktoren bei

Kushida et al. 2005	<i>Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects and osteoporosis patients</i>	Querschnittsstudie 190 Frauen 95 prä (30-53 J.) 66 post (50-69J.) 29 Frauen mit Osteoporose	Keine BMD Messung, Bone formation: AP, OC, PICP Bone resorption: PYD, DPD	Post: OC signifikant höher als in prä Osteoporose: resorption markers höher als formation markers	Post: Marker sind höher als in prämenopausaler Gruppe. In Osteoporosegruppe sind die Resorptionsmarker höher als die Formationsmarker.
Löfman et al. 2005	<i>Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study</i>	Longitudinale und Querschnittsstudie über 5 Jahre 192 Frauen, 21-79 J. 3 Gruppen: prämenopausal, perimenopausal (prä bei Start und post nach 5 Jahren), postmenopausal	2x DXA Bone formation: BAP, OC, AP Bone resorption: HPR, Ca	Baseline Werte der Marker korrelieren negativ mit baseline BMD. AP, OC, HPR, Ca steigen mit Beginn der Menopause, 15 J. nach Menopause sind OC und Hpr immer noch erhöht	Knochenmarker und momentane BMD können Aufschluss über zukünftigen KD-Verlust geben.
Melton et al. 1997	<i>Relationship of bone turnover to bone density and fractures</i>	Querschnittsstudie 351 Frauen, 20-80 J. 2 Gruppen: 138 prä 213 post (47 mit HT, 166 ohne HT) 89 Frauen mit Osteoporose	DXA Bone formation: OC, BAP, PICP Bone resorption: PYD, DPD, NTX	Prä: OC, NTX korreliert negativ mit BMD Post: Marker korrelieren negativ mit Alter, OC, BAP, NTX, PICP korrelieren negativ mit BMD Osteoporose: Marker hoch, BMD niedrig	Die Messung der Marker ist in Kombination mit KD-Messung sensibel, um das individuelle Frakturrisiko zu beurteilen. NTX beeinflusst KD-Verlust am besten.
Ravn et al. 1996	<i>High bone turnover is associated with low bone mass in both pre- and postmenopausal women</i>	Logitudinalstudie über 5 Jahre 979 woman, 30-75 J. 2 Gruppen: 334 prä 645 post	DXA Bone formation: OC, AP Bone remodelling: Hydroxyproline Bone resorption: CTX	Prä < 50 J.: Marker sind stabil Frauen mit den höchsten Markern hatten signifikant niedrige BMD OC und CTX korrelieren mit BMD Post: CTX und OC sign. höher als in prä. Gruppe 5 J. nach Menopause sind OC und CTX wieder stabil	Der Knochenstoffwechsel ist v.a. in der Perimenopause und der frühen Postmenopause gesteigert
Rosenbrock, 2002 (2-Jahres Daten der 9-Jahres Studie)	<i>Changes of biochemical bone markers during the menopausal transition</i>	2 Jahre, 5 Messzeitpunkte bzw. bei QCT 2 Zeitpunkte (0+2 J.) 42 Frauen Gruppen-einteilung in prä (14 Frauen, 42 J.), peri (19 Frauen, 50J.), post (9 Frauen, 52 J.)	BMD QCT L1-3 OC, BAP, BSP PYD, DPD, CTX, NTX, TRAP LH, FSH, E2, DHEAS, TSH basal	Knochenmarker und BMD: Keine Korrelation in prä und post, aber inverse Korrelation bei Peri CTX, NTX, TRAP, <u>BAP und OC</u> sign. erhöht in Perimenopause BMD: Prä: -1,9% / 2 Jahre Peri: -8,12 % Post: -3,22%	

Seifert-Klauss et al. 2001	<i>Bone metabolism during the perimenopausal transition: a prospective study</i>	Prospektive Studie über ein Jahr, 4x/Jahr Parameter QCT 64 Frauen, 48,7 Jahre, 20 prä, 24 peri, 20 post	PYD, DPD, NTX, OC, BAP, LH, FSH, Prolactin, TSH, E2, DHEAS, 25-OH-D, Crea, Calcium, Phosphat BMD L1-4	<u>BMD</u> : Prä 135, peri 145, post 116 mg/cm ² <u>OC</u> : Prä 5,1 □ 6,0 Peri 5,0 □ 6,1 Post 6,4 □ 7,8 ng/ml/Jahr □ metabolische Veränderungen beginnen bereits in der späten Perimenopause (estrogen deficiency)	S. 30 OC late osteoblast. BAP onset of mineralization
Seifert-Klauss, Fillenberget al. 2009	<i>Bone loss in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women: results of a prospective observational study over 9 years</i>	Prospektive Beobachtungsstudie, 9 Jahre 50 Frauen < 60J. (48J.), Gruppeneinteilung in prä/ peri/ post	OC, BAP, CTX, FSH, LH, E2, DHEAS, 25-OH-D, TSH QCT L1-3	<u>BMD/ jährl. Verlustrate</u> : Prä: relativ konstant/ -0,73mg/cm ² In transition: Verlust am höchsten (50%)/ -4,3mg/cm ² Post: Verlust weniger stark/ -2,8mg/cm ² <u>FSH,LH</u> hoch: BMD Verlust stärker <u>E2</u> hoch: BMD Verlust geringer OC, BAP, CTX signifikant erhöht in post, jedoch am höchsten in Peri (nur bei Peri Korrelation zw. BMD/ OC bzw. BMD/ BAP)	
Seifert-Klauss et al. 2005	<i>Knochenstoffwechsel,Knöchendichte und Östrogen-spiegel in der Perimenopause: eine prospektive 2-Jahres-Untersuchung</i>	Prospektive 2-Jahres-Untersuchung 40 Frauen ohne HT,Gruppeneinteilung in prä (15), peri (18), post (7), 47,3 Jahre	BAP, OC, PYD, DPD, NTX, CTX im Serum und Urin zu 5 Zeitpunkten E2, FSH, LH BMD mit QCT L1-3 (0+24 Monate)	<u>BMD</u> □ Verlust bei perimenopausalen Frauen am höchsten (-10,6%), prä – 1,6%, post -4%/2 Jahre <u>Knochenmarker</u> in Post-Gruppe am höchsten, nur bei Peri sign. Zunahme von OC über die 2 Jahre <u>E2</u> : am höchsten in Peri <u>FSH/LH</u> : am niedrigsten in Prä	
Sowers et al. 2003	<i>The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in pre- and perimenopausal women of four ethnic groups: SWAN</i>	2336 woman, multiethnic, 42-52 J. 2 Gruppen: pramenopausal und postmenopausal	DXA E2, FSH, T, DHEAS	Perimenopausale Gruppe: FSH höher und BMD niedriger als in prämenopausaler Gruppe. Alle Frauen: neg. Korrelation zw. FSH und BMD. Keine Korrelation zw. E2 und BMD.	KD-Verlust beginnt bereits vor der Menopause.
Prior, 2005	<i>Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition</i>			Tabelle 4: Data summary - % spinal bone change by midlife classification (8 studies): Perimenopause: n= 267 -1,83± 4,49%/Jahr Menopause: n= 695; -1,22 ± 3,14%/Jahr	

Seifert-Klauss et al. 2006	<i>Influence of pattern of menopausal transition on the amount of trabecular bone loss. Results from a 6-year prospective longitudinal study</i>	6-Jahres prospektive Longitudinalstudie (0,2,6 Jahre) 24 Frauen ohne HT, Gruppeneinteilung in prä/peri/post 47,9 Jahre	BMD QCT L1-3 E2, FSH, LH	<u>BMD:</u> -Höchster Verlust in Perimenopause (-6,3%/Jahr), aber adäquate E2-Level	Trabekulärer Knochen reagiert schneller und sensitiver auf Hormonveränderungen □ schnellerer Verlust als am kortikalen Knochen Größter KD-Verlust in der Perimenopause
Sowers M. et al. 2006	<i>Hormone predictors of bone mineral density changes during the menopausal transition (SWAN)</i>	longitudinal über 4 Jahre 2311 Frauen 42-52 Jahre, prä- und perimenopausal	DXA LWS + total hip jährlich, E2, FSH, Testosteron, DHEAS, SHBG	Über 4 Jahre: lumbar spine BMD loss was 5.6% in natural postmenopause, 3.9% in surgical postmenopause, or 3.2% in late perimenopause, E2 concentrations less than 35 pg/ml were associated with lower BMD, but annual E2 measures and changes did not predict BMD loss.	Spine and hip BMD losses during the menopause transition were most strongly related to the interaction between initial FSH levels and longitudinal FSH changes and not to E2 or androgen levels or changes.
Sowers, M. 1998	<i>Bone mineral density and its change in pre- and perimenopausal white woman: the Michigane bone health study</i>	Longitudinal über 4 Jahre 513 Frauen 25-45 Jahre Gruppen: Prä und perimenopausal, in fluctuation= Veränderung des Menopausenstatus	Jährliche DXA Messung, FSH	LWS: Knochendichte perimenopausaler Frauen 3% niedriger als bei prämenopausalen Damen. Der Knochendichteverlust an der LWS war bei den perimenopausalen Frauen signifikant höher als bei den prämenopausalen Frauen	Signifikanter Zusammenhang zwischen Veränderung des Menopausenstatus und Veränderung der Knochendichte. Prämenopausale Frauen: keine signifikanten Veränderungen der BMD, perimenopausale und fluctuation-Gruppe: signifikante Veränderungen
<u>Knochendichte an den verschiedenen ROI's am Femur bzw. Seitendifferenz der Femura</u>					
Matkovic V, 1994	<i>Timing of Peak Bone Mass in Caucasian Females and its Implication for the Prevention of Osteoporosis</i>	265 prämenopausale Frauen (8-50J)	DXA LWS und Femur, Radiuschaft, distaler Unterarm (SPA), Ganzkörper	<ul style="list-style-type: none"> Hip region: BMD Maximum mit etwa 18 J. - -0,3%/Jahr Trochanter - -0,4%/Jahr Hals - -0,6%/Jahr Ward's Triangle, da Verlust der Trabekel früher beginnt Verlust von 15,5% im prox. Femur zw. 17. und 50. LJ BMD Zuwachs v.a. in später Adoleszenz bzw. mit ca. 18 J. (Femur)	
Pierre M.A., 2010	<i>Assessment of the bilateral asymmetry of human femurs based on physical, densitometric, and structural rigidity characteristics</i>	20 pairs of cadaveric femurs	BMD DXA Femora	No differences were observed between the geometric measurements, DXA based bone mineral density and axial and bending rigidities of left and right femurs (P>0.05 for all cases).	Left and right proximal femurs are not significantly different based on geometric, densitometric, and structural rigidity measurements.

Xu H, 2007	<i>Bilateral femoral bone mineral density measurements in Chinese women and men.</i>	1101 Menschen (284 Männer, 817 Frauen, davon 504 postmenopausal)	DXA prox. Femur beidseits (total hip, femoral neck, upper femoral neck, and trochanter)	<ul style="list-style-type: none"> • Männer und postmenopausale Gruppe: kein signifikanter Unterschied in der BMD der kontralateralen Femora • Postmenopausale Frauen: the percentage of subjects with discordance in classification (i.e., normal, osteopenia, and osteoporosis) for the left and right femora declined from 16.9% to 8.1% with precision adjustment 	From a population perspective, since there may still be a considerable number of misdiagnosed cases, we therefore suggest that bilateral femur measurements may be justified for postmenopausal Chinese women.
Cole R, Larson J, 2006	<i>The effect of measurement of the contralateral hip if the spine is not included in the bone mineral density analysis</i>	537 women (mean age: 61.2 yr; age range: 32-90 yr)	T-score discordance from the dual femur BMD scans, 3 Messorte: the neck, the trochanter, and the total femur.	<ul style="list-style-type: none"> • The results of the diagnosis classification (i.e., normal, osteopenia, and osteoporosis) differed in the right versus the left femora in 28% of subjects • Treatment classification ($T \geq -1.5$; $T < -1.5$; $T < -2.0$) differed in the right versus the left femora in 33% of subjects • Diagnosis and treatment discordance increased in subjects who were aged 65 yr and older. 	inclusion of the bilateral hip in the BMD study made a clinical difference in diagnosis classification in 5.2% of subjects and in treatment classification in 5.4% of subjects. T-score differences between the contralateral hips increased with age. In the subgroup of subjects age 65 yr and older, a clinical difference in classification to a more severe diagnosis or treatment category occurred in 5.35% and 7.25% of subjects
Mounach A, 2012	<i>Prevalence and Risk Factors of Discordance between Left- and Right-Hip Bone Mineral Density Using DXA</i>	3481 subjects (608 males, 2873 females) (Marokko)	DXA prox. Femur	<p>The difference between left and right hip was considered significant if it exceeded the smallest detectable difference (SDD) for any of the three hip subregions. Contralateral femoral BMD was highly correlated at all measuring sites ($r = 0.92-0.95$).</p> <p>significant left-right differences in BMD were common: the difference exceeded the SDD for 54% of patients at total hip, 52.1% at femoral neck, and 57.7% at trochanter.</p> <p>The prevalence of left-right differences was greater in participants >65 years.</p> <p>For 1169 participants with normal spines, 22 (1.9%) had discordant left-right hips in which one hip was osteoporotic; for 1349 patients with</p>	

				osteopenic spines, 94 (7%) had osteoporosis in one hip. Participants with BMI < 20 kg/m ² were more likely to show major T-score discordance (osteoporosis in one hip and normal BMD in the other).	
Hwang HJ, 2012	<i>Differences in bone mineral density between the right and left hips in postmenopausal women</i>	384 postmenopausal women, retrospectively, Korea	DXA	The BMDs of the femoral neck and trochanter were significantly different between both hips (P < 0.05). There were also discrepancies between the lowest T-scores of both hips (P < 0.05). The discordance rates were about 30%.	Due to significant differences in BMD between both hips at the femoral neck and trochanter and high discordance rate, bilateral hip measurements using DEXA are recommended to avoid underestimating osteoporosis.
Petley G.W., 2000	<i>An investigation of the diagnostic value of bilateral femoral neck bone mineral density measurements</i>	2373 Frauen, 56,6 ± 13,9 Jahre	BMD LWS und Femur beidseits mit DXA	Signifikanter (p= 0,02) aber kleiner Unterschied zw. <u>rechtem</u> (0.840 ± 0.152 g/cm ²) und <u>linkem</u> (0.837 ± 0.150 g/cm ²) Femur (Hals)	
Truscott J.G., 1993	<i>Variation in lumbar spine and femoral neck bone mineral measured by dual energy X-ray absorption: a study of 329 normal women</i>	Alle 5 Jahre gemessen 329 Frauen	DXA lumbar spine, femoral neck and Ward's triangle	Ab 40 LJ. zeigen prämenopausale Frauen minimalen Verlust, hingegen verlieren postmenop. Frauen - 27% LWS - 27% Femurhals - 38% Ward's triangle/ 5 Jahren	
Hayashida K, 2012	<i>Measurements and evaluation of proximal femoral bone mineral density with dual energy X-ray absorptiometry.</i>	288 Frauen unterteilt in die Altersgruppen 50-59 (42 Frauen), 60-69 (100 Frauen), 70-79 (113), 80-89 (33)	DXA prox. Femur	In allen Altersgruppen war die BMD am Wards am niedrigsten, dann Trochanter, dann Hals bzw. intertrochantäre Region mit der höchsten BMD 50-59 (vergleichbar mit unserem Kollektiv): 0,492 ± 0,116 g/cm ²	
Alele J.D., 2009	<i>The prevalence of significant left-right hip bone mineral density differences among black and white women</i>	retrospektive Querschnittsstudie bei 1477 Frauen (24% schwarz und 76% weiß) >= 50 J.	DXA	Significant differences in BMD were common in both races; the LSC (least significant change, kleinster sign. Verlust) was exceeded in 47% of the patients at the total hip, 37% at the femoral neck, and 53% at the trochanter. Significant left-right hip BMD difference is a common finding among black and white women.	

Knochendichte an L1-L4					
Prävalenz für Osteoporose und Osteopenie					
Smeets-Goevers CG, Lesusink GL 1998		46-54 Jahre	DXA Messung	Prävalenz von 27,3% für Osteopenie, 4,1% für Osteoporose. Während der menopausalen Transition stieg die Prävalenz auf 0,4 auf 12,7% für Osteoporose, und von 14,5 auf 42,8% für Osteoporose	
Siris E. 2001	<i>Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women</i>	Longitudinal über 2 Jahre, 200 160 postmenopausale Frauen > 50 Jahre	DXA Messung, Fragebogen zu Risikofaktoren, Frakturnraten im 12 Monats follow-up	39,6% der Frauen: Osteopenie 7,2% Osteoporose signifikant höheres Risiko für Osteoporose durch Alter, positive Familienanamnese, Rauchen, Cortisoneinnahme signifikant niedrigeres Risiko durch höheren BMI, körperl. Aktivität, HRT, Alkohol	Fast die Hälfte der Population hatte eine unbekannt niedrige Knochendichte, davon 7% Osteoporose. Die BMD-Messung hatte einen hohen prädiktiven Wert für Frakturen.
Sornay Rendu, E. 2005	<i>Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study</i>	Longitudinal über 9 Jahre 671 postmenopausale Frauen, Ø 62 Jahre	DXA-Messung der LWS und am proximalen Femur OC, BALP, CTX Anamnese (Risikofaktoren für Osteoporose, HRT, VitD u Ca-Einnahme, Rauchen, Menopause, Reproduktionsgeschichte)	118 Frakturen (108 ohne adäquates Trauma, 50 WK-Frakturen): 8% der Frauen mit Frakturen wiesen eine normale Knochendichte auf, 45% eine Osteopenie und 44% eine Osteoporose	Osteopenie, erhöhte Knochenmarker und eine Fraktur in der Anamnese (> 40 LJ.) stellten ein erhöhtes Risiko für eine Fraktur in den folgenden 10 Jahren dar

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Marlene Hanusch, geb. Müller
Geburtsdatum 18. Februar 1982
Geburtsort München
Nationalität deutsch
Familienstand verheiratet, zwei Kinder (06/2011 und 01/2014)

Beruflicher Werdegang

Seit 5/2015 Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe
Krankenhaus Agatharied, Hausham

12/2013 Ärztliche Approbation

2/2009 – 11/2013 Technische Universität München
Studium Humanmedizin – Klinischer Abschnitt
Abschluss: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/2006 – 02/2009 Ludwig-Maximilian-Universität München /
Technische Universität München
Studium Humanmedizin – Vorklinischer Abschnitt
Abschluss: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/2003 – 10/2006 Ausbildung zur Sport- und Gymnastiklehrerin
Kleine-Nestler-Schule – München

10/2002 – 10/2003 Studium Hauptschullehramt
Ludwig-Maximilian-Universität München

07/2001 Allgemeine Hochschulreife

1992 – 2001 Gymnasium Miesbach
1986 – 1992 Grundschule Neuhaus/ Schliersee

Praktisches Jahr

08/2012 – 08/2013 Chirurgie, Klinikum Bogenhausen, München

Gynäkologie, Klinikum Schwabing, München

Innere Medizin, Klinikum Bogenhausen, München

Danksagung

Besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit sowie die stets motivierende Betreuung und die vielen inspirierenden Ideen, um die Arbeit das werden zu lassen, was sie jetzt ist.

Für die freundliche Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft möchte ich ebenso Frau Dr. med. Sabine Fillenberg für die Überlassung der Rohdaten ihrer Publikation danken, die sie mir in einer persönlichen Mitteilung übermittelt hat.

Nicht zuletzt gebührt mein Dank meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben und mir auch jetzt im Arbeitsleben immer beiseite stehen. Danke für die immerwährende Unterstützung in allen Lebenslagen.

Mein ganz spezieller Dank geht an meinen Ehemann und meine zwei Söhne, die mir stets Rückhalt geben und mich dadurch bei der Erreichung dieses Ziels unterstützt haben.