

**Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Halle)**

**Effekte zweier niedrig dosierter oraler Kontrazeptiva  
mit unterschiedlicher Gestagendosierung auf  
biochemische Parameter des  
Knochenstoffwechsels**

**Kathrin Egger**

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

**Doktors der Medizin**

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. D. Jeschke, i. R.  
2. Univ.-Prof. Dr. B. Schmalfeldt

Die Dissertation wurde am 03.05.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.07.2005 angenommen.

## Inhaltsangabe

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	4
<b>1 Einleitung</b> .....	6
<b>2 Material und Methoden</b> .....	11
2.1 Probandinnen .....	11
2.2 Aufnahmekriterien .....	11
2.2.1 Einschlusskriterien.....	12
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	12
2.3 Studienablauf.....	13
2.3.1 Übersicht .....	13
2.3.2 Screeninguntersuchung.....	13
2.3.3 Eingangsuntersuchung und Intervention .....	13
2.3.4 Studienverlaufs- und Abschlussuntersuchung.....	15
2.4 Untersuchungen .....	15
2.4.1 Anamnese .....	15
2.4.2 Klinische Untersuchung .....	15
2.4.3 Ernährungsprotokoll .....	16
2.4.4 Knochendichtemessung .....	16
2.4.5 Fahrradergometrie.....	16
2.4.6 Krafttest .....	17
2.4.7 Biochemische und humorale Parameter.....	17
2.5 Methoden der Auswertung.....	19
<b>3 Ergebnisse</b> .....	21
3.1 Ausschluss- und Abbruchursachen .....	21
3.2 Anthropometrie .....	21
3.3 Ernährungs- und Trainingsanamnese .....	22
3.4 Herz-Kreislaufparameter .....	22
3.5 Knochendichtemessung .....	23
3.6 Fahrradergometrie.....	23
3.7 Krafttest .....	24

3.8	Laborchemische Analysen .....	24
3.8.1	Hormone.....	24
3.8.1.1	Follikelstimulierendes Hormon.....	25
3.8.1.2	Luteinisierendes Hormon.....	26
3.8.1.3	Östradiol .....	26
3.8.1.4	Progesteron .....	28
3.8.1.5	Thyreoideastimulierendes Hormon.....	28
3.8.2	Elektrolyte und Stoffwechselfparameter .....	30
3.9	Spezifische Parameter des Knochenstoffwechsels .....	32
3.9.1	Knochenspezifische alkalische Phosphatase .....	33
3.9.2	Osteocalcin.....	34
3.9.3	Pyridinolin .....	35
3.9.4	Desoxypyridinolin .....	36
3.9.5	C-terminales crosslinking Telopeptid des Typ I Kollagen .....	37
3.10	Untersuchungszeitpunkte im Laufe des Jahres und des Zyklus .....	40
3.10.1	Häufigkeitsverteilung der Untersuchungen im Jahresverlauf.....	40
3.10.2	Untersuchungshäufigkeit an den Zyklustagen .....	41
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>42</b>
4.1	Diskussion der Methodik .....	42
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	47
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>53</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>.....</b>	<b>61</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>.....</b>	<b>67</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>.....</b>	<b>68</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALP	Alkalische Phosphatase
BAP	knochenspezifische alkalische Phosphatase
bds.	beidseits
BGP	bone-gla-protein (Osteocalcin)
BMD	bone mineral density (Knochendichte)
BMU	basic multicellular units (Knochenformationseinheiten)
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CLIA	chemiluminescent immunoassay
Collum re.	rechter Schenkelhals
CTx	C-terminales crosslinking Telopeptid des Typ I-Kollagen
CV	coefficient of variation (Variationskoeffizient)
+ D	Einnahme von Desogestrel
$\Delta$	delta (Differenz)
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
DPD	Desoxypyridinolin
DXA	Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry
E2	Östradiol
ECLIA	electroluminescent immunoassay
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii (und andere)
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm
Gest	Gestagen
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GiV	Gesellschaft für interdisziplinäre Verhaltenswissenschaften
h	Stunde
HCG-Test	Humanes Choriogonadotropin (Schwangerschaftstest)
HPLC	high-performed-liquid-chromatography
ICTP	Carboxyterminales Telopeptid des Typ-I-Kollagen
IRMA	immunoradiometrischer Assay
kg	Kilogramm
kJ	Kilojoule
+L	Einnahme von Levonorgestrel
l	Liter
LH	Luteinisierendes Hormon
LWS <sub>ap</sub>	Lendenwirbelsäule anterior-posterior
LWS <sub>lat</sub>	Lendenwirbelsäule lateral
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
m <sup>3</sup>	Kubikmeter
max	maximal
mg	Milligramm
min	minimal
ml	Milliliter
mm <sup>2</sup>	Quadratmillimeter

mmHg	Millimeter Quecksilbersäule (Einheit beim Blutdruckmessen)
mmol	Millimol
MV	mean value (Mittelwert)
MW	Mittelwert
n	Anzahl
ng	Nanogramm
Nm	Newtonmeter
OC	Orales Kontrazeptivum
p	Wahrscheinlichkeit
PBM	Peak Bone Mass (maximal erreichbare Knochenmasse)
PINP	Aminoterminales Propeptid des Typ-I-Prokollagen
PIIINP	Aminoende des Typ-III-Kollagen
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
PYD	Pyridinolin
rel.	relativ
RR <sub>dia</sub>	diastolischer Blutdruck
RR <sub>sys</sub>	systolischer Blutdruck
SA	Standardabweichung
Std.	Stunde
Tab.	Tabelle
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
U	Unit
USstrecker	Unterschenkelstrecker
usw.	und so weiter
vgl.	vergleiche
Vit.K	Vitamin K
VO <sub>2</sub> max	maximale Sauerstoffaufnahme in ml/kg*min

## 1 Einleitung

„Die Pille: Synonym für Freiheit – Das weltweit erfolgreichste „Medikament“ feiert in Europa seinen 40. Geburtstag“ [69]. So lautete 2001 ein Artikel in einem Forschungsmagazin der Firma Schering. Am 01. Juni 1961 brachten sie das Präparat „Anovlar“ als erste europäische „Pille“ auf den Markt. Sie wird weltweit von schätzungsweise 60-80 Millionen Frauen eingenommen [69]. Doch bis heute sind die Auswirkungen oraler Kontrazeptiva auf weibliche physiologische Systeme noch nicht ausreichend erforscht.

Die „Pille“ der frühen 60er Jahre enthielt mit 50-100µg einen hohen Anteil an Ethinylestradiol verglichen mit den heutigen modernen Präparaten. Sie hatte ernsthafte kardiovaskuläre und thromboembolische Nebenwirkungen [11]. Um diese Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Erhaltung der Wirksamkeit möglichst gering zu halten, wurde der Östrogenanteil im Laufe der Zeit ständig reduziert. Dies war nur möglich durch die Entwicklung hochselektiver Gestagene [29,83].

Die heute zum Großteil verordneten Mikro- bzw. Minipillen enthalten nur noch 20-30µg Ethinylestradiol. Ein Ende der sukzessiven Dosisreduktion ist dabei noch nicht abzusehen.

Orale Kontrazeptiva (OC) beeinflussen in verschiedenster Weise den weiblichen Organismus. Unter anderem kommt es zur Unterdrückung des hypothalamo-hypophysär-gonadalen Regelkreises. Dieser Regelkreis wirkt sich ab der Menarche entscheidend auf den Knochenstoffwechsel aus [26,71,92].

Die Peak Bone Mass (PBM), d.h. die maximal erreichbare Knochenmasse, wird im jungen Erwachsenenalter aufgebaut und erreicht mit 20-30 Jahren höchstmögliche Werte [2]. Sie ist vermutlich eine Hauptdeterminante für das Risiko in höherem Lebensalter an Osteoporose zu erkranken [58]. Eine niedrige Knochenmasse geht mit einem gesteigerten Frakturrisiko einher [68].

Die Tatsache, dass 74% der 16- bis 24-Jährigen [18] orale Kontrazeptiva anwenden, also in einem für die Knochenentwicklung entscheidenden Altersbereich, wirft die Frage auf, ob OC Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel haben.

Der Knochen ist ein stoffwechselaktives Gewebe, das bis ins hohe Alter hinein ständigen Umbauvorgängen unterliegt. Diese Anpassungsfähigkeit wird durch zwei

gegenläufige im gesunden Knochen stets ausbalancierte Prozesse ermöglicht: Knochenneubildung und –resorption. Dabei ist die Knochenneubildung Aufgabe der Osteoblasten, während die Knochenresorption von den größeren mehrkernigen Osteoklasten bewerkstelligt wird. Beide Zelltypen unterliegen einer komplexen und derzeit nur zum Teil bekannten Regulation durch systemische und lokale Faktoren. Knochenauf- und -abbau stehen miteinander in einem kontinuierlichen Gleichgewicht und beeinflussen sich gegenseitig [65,81].

Die Architektur und mechanische Belastbarkeit des Knochens wird im Wesentlichen durch Modeling und Remodeling bestimmt.

Modeling weist in der Regel eine positive oder ausgeglichene Knochenbilanz auf und führt entweder zu isolierter Knochenformation oder lokaler Knochengewebsresorption. Remodeling ist organisiert in sog. „basic multicellular units“ (BMU), in denen es zu einem aufeinander abgestimmten Zusammenspiel der für den Knochenumbau verantwortlichen Osteoblasten und Osteoklasten kommt. Remodeling führt zu einer ausgeglichenen oder negativen Knochenbilanz [24,25].

Der Knochenstoffwechsel unterliegt im Laufe des Lebens ständigen Veränderungen. Im Kindes- und Jugendalter sowie im jungen Erwachsenenalter befindet sich der Knochen im Aufbau. Im ständigen Zusammenspiel von Knochenanbau- und Knochenabbauprozessen überwiegt die Bildung neuen Knochengewebes und führt zu einem Zuwachs an Knochenmasse [68].

Im Alter verschiebt sich dieses Gleichgewicht immer mehr hin zu einer ausgeglichenen und später negativen Knochenbilanz. Der postmenopausale Östrogenmangel führt zu einer Phase erhöhten Knochenumbaus („high bone turnover“) mit Überwiegen der Knochenresorption und daraus resultierend einer verminderten Knochenmasse [46].

In der Literatur finden sich bezüglich der Auswirkungen oraler Kontrazeptiva auf den Knochen unterschiedliche Aussagen.

Die Ergebnisse älterer Studien, bei denen die Knochenmasse von Frauen unter OC-einnahme untersucht wurde, schienen dafür zu sprechen, die Pille stabilisiere den Knochenstoffwechsel [30]. Man ging von einer „knochenprotektiven“ Wirkung aus.

M. Kleerekoper belegte dies 1991, als er im Rahmen einer Studie zu dem Ergebnis kam, dass Frauen, die in ihrer Jugend über einen längeren Zeitraum die Pille eingenommen hatten, im Alter höhere Knochendichtewerte aufwiesen [39].

Kuohung et al. sichteten im Jahr 2000 bereits veröffentlichte Studien bezüglich niedrig dosierter OC und Knochendichte. Sie untermauerten mit ihrem Ergebnis, dass sich OC günstig auf die Knochendichte auswirkten [43].

Allerdings müssen bei der Bewertung dieser Ergebnisse zwei Punkte kritisch betrachtet werden. Zum einen unterschieden sich die Kontrazeptiva, mit denen diese Ergebnisse erzielt wurden deutlich durch eine höhere Dosierung von den heutigen Präparaten. Zum anderen dienten bei einer Mehrzahl dieser Studien peri- und postmenopausale bzw. Frauen in höherem Lebensalter als Probandenkollektive. Da sich deren Knochenstoffwechsel, wie bereits erwähnt, von dem junger Frauen unterscheidet, sind die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf junge Frauen übertragbar.

In neueren Studien wurde der positive Zusammenhang zwischen OC und Knochenstoffwechsel nicht mehr einheitlich bestätigt.

Polatti et al. untersuchten bei einer Gruppe von 80 Frauen zwischen 19 und 22 Jahren vor und nach einer fünfjährigen Intervention mit 20µg Ethinylestradiol und 150µg Desogestrel die Knochenmassen der Lendenwirbelsäule. In der Kontrollgruppe beobachteten sie einen signifikanten Knochenmassezuwachs, während sich unter OC die Massewerte nicht veränderten. Es konnte daher nicht ausgeschlossen werden, dass der Aufbau einer altersentsprechenden Knochenmasse behindert wurde [59]. Es muss sogar von einem deutlich höheren Frakturrisiko bei Frauen ausgegangen werden, die über einen längeren Zeitraum OC eingenommen hatten [89].

Neben der Messung der Knochendichte (bone mineral density - BMD) geben Knochenstoffwechselfparameter (bone marker) einen guten Einblick in den Entwicklungsprozeß im Knochen.

Unter OC-Einnahme zeigte sich, dass die Marker für Knochenformation und Knochenresorption, d.h. der Knochenumsatz reduziert wurde, was nach langjährigem Gebrauch als günstiger Einfluss der OC auf den Knochen, in Form des Erhalts der Knochenmasse interpretiert wurde [28]. Man ging von einer positiven Beziehung

zwischen OC-Gebrauch und Knochenmasse aus und war der Meinung, so einer späteren Osteoporose vorbeugen zu können [12].

In jüngeren Studien wurde auch eine Beeinträchtigung des Kollagenstoffwechsels unter Einnahme von OC festgestellt [57,94].

Paoletti et al. beschäftigten sich mit Veränderungen von Knochenstoffwechselfparametern unter Einnahme verschieden dosierter OC [57]. Die Frage der Untersuchung war, ob sich zwei niedrig dosierte orale Kontrazeptiva, die sich nur bezüglich ihrer Östrogendosis (Ethinylestradiol = E2) unterschieden (20µg versus 30µg E2, 75µg Gestoden), unterschiedlich auf die Knochenresorptionsparameter Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) auswirkten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass beide Östrogendosen in gleicher Weise zu einer Abnahme der Pyridinolin- und Desoxy-pyridinolin Spiegel, d.h. zu einer Reduktion der Knochenresorption führten. Es wurde aber eingeräumt, dass es durchaus denkbar wäre, dass auch der Gestagenanteil entscheidenden Einfluss auf den Knochen hat und dass für die Zukunft weiterführende Studien notwendig seien, um die Rolle des Gestagenanteils auf den Knochenstoffwechsel aufzuklären.

Entsprechend den Hinweisen von Paoletti et al. [57] war es Ziel dieser Studie, den Effekt von zwei niedrig-dosierten oralen Kontrazeptiva mit unterschiedlichem Gestagenanteil auf den Knochenstoffwechsel zu überprüfen. Dabei sollten Parameter erhoben werden, die zum Verständnis kurz- und langfristiger Anpassungsreaktionen beitragen.

Zur Erfassung der An- und Abbauprozesse am Knochen stehen spezifische biochemische Marker zur Verfügung. Sie können prinzipiell zwei Gruppen zugeteilt werden: 1. Parameter der zellulär-enzymatischen Aktivität (der Osteoblasten = Knochenaufbaumarker bzw. der Osteoklasten = Knochenabbaumarker) und 2. Matrixbestandteile, die beim Auf- bzw. Abbau der Knochenmatrix freigesetzt werden. Als enzymatische Marker der Osteoblastenaktivität und somit die Knochenneubildung repräsentierend wurden in dieser Studie die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) sowie Osteocalcin (bone-gla-protein (BGP)) herangezogen. Als Marker des Knochenabbaus dienten die Abbauprodukte der organischen Knochenmatrix, die Hydroxypyridiniumderivate Pyridinolin (PYD) und

Desoxypyridinolin (DPD) sowie das C-terminale crosslinking Telozeptid des Typ I Kollagen (CTX, Crosslaps).

Die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) ist ein Isoenzym der ubiquitär vorkommenden alkalischen Phosphatase. Sie spielt als membranständiges Enzym eine entscheidende Rolle bei der Knochenneubildung und -mineralisation [15,77].

Osteocalcin (BGP), ein Vitamin K- abhängiges Protein der Knochenmatrix, wird von Osteoblasten synthetisiert und gilt als hochspezifischer Marker für die Osteoblastenfunktion und Knochenformationsrate [76]. Der Hauptanteil des synthetisierten BGP wird über das Hydroxylapatit in die Knochenmatrix eingebaut [63].

Die beiden Hydroxypyridiniumderivate Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) werden als Quervernetzungsprodukte, sogenannte Crosslinks, während der Kollagen Typ I-Reifung gebildet und sind für die Stabilität verantwortlich. Beim proteolytischen Abbau des reifen Kollagens im Rahmen der Knochenresorption werden die Crosslinks freigesetzt und sind im Urin nachweisbar [77]. Beide Abbauprodukte zeigen eine hohe Spezifität für Knochengewebe [15].

Ein weiterer Marker der Knochenresorption ist das C-terminale crosslinking Telozeptid des Typ I Kollagens (CTX, Crosslaps), das im Serum und auch im Urin nachgewiesen werden kann [28,84].

Sowohl die beiden Crosslinks PYD und DPD als auch CTx gelten zur Zeit als die sensitivsten Marker für die Erfassung der Knochenresorption [41].

In dieser Arbeit wurden die über sechs Monate im Rahmen einer einjährigen Studie erhobenen Daten einer Zwischenanalyse unterzogen.

## **2 Material und Methoden**

Die prospektive, kontrollierte, offene und teilrandomisierte Studie fand von April 1999 bis Dezember 2001 an Lehrstuhl und Poliklinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der Technischen Universität München statt.

### **2.1 Probandinnen**

Als Versuchspersonen wurden Frauen im Alter zwischen 18 und 24 Jahren rekrutiert. Unter Mithilfe des Einwohnermeldeamtes wurde diese Altersgruppe gezielt auf die Studie aufmerksam gemacht. Zusätzlich wurde Informationsmaterial an den Universitäten und in gynäkologischen Praxen verteilt.

Zunächst wurden die Frauen während eines Telefonscreenings hinsichtlich der wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien befragt (insbesondere Alter, Erkrankungen, Medikation, sportliche Aktivität, Menstruationszyklus, Menarche, zweimonatige OC-Karenz vor Studienbeginn). Mit 115 von über 200 Bewerberinnen konnte ein Termin für eine Screening-Untersuchung vereinbart werden.

Die beiden Hauptgründe für einen Ausschluss vor der Screeninguntersuchung waren die Nicht-Akzeptanz einer zweimonatigen OC-Karenz und eine zu lange OC-Einnahme in der Vergangenheit (> 50% der Zeit seit der Menarche).

Die 115 Frauen gaben vor der Screeninguntersuchung schriftlich ihr Einverständnis zu der Studie, nachdem sie sowohl mündlich als auch schriftlich umfassend informiert wurden. Das Studienprotokoll war zuvor von der lokalen Ethikkommission (Medizinische Fakultät der Technischen Universität München, Deutschland) genehmigt worden.

### **2.2 Aufnahmekriterien**

Während der Screeninguntersuchung wurden die Probandinnen anamnestisch und durch klinische und laborchemische Untersuchungen auf folgende Ein- und Ausschlusskriterien hin überprüft.

### 2.2.1 Einschlusskriterien

- 18-24jährige Frauen mit regelmäßigem Zyklus ( $28 \pm 5$  Tage)
- Menarche  $\leq 15$  Jahre
- altersentsprechender Befund bei der klinischen Durchuntersuchung
- Nullipara
- Zigarettenkonsum  $< 15$  Zigaretten / Tag
- zweimonatige OC-Karenz vor Studienbeginn
- unterschriebene Einverständniserklärung

### 2.2.2 Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Erkrankungen oder Therapien mit Auswirkung auf Knochenstoffwechsel
- Thromboembolische Erkrankungen in der Eigen- oder Familienanamnese
- Regelmäßiger Alkoholkonsum
- Hypertonie (Ruhe RR  $> 140/90$  mmHg)
- Laborscreening: Werte außerhalb 15% des Normbereichs
- Lebererkrankungen, Fettstoffwechselstörungen
- Diabetes mellitus; Migräne, Epilepsie
- Maligne Tumoren
- Sämtliche Kontraindikationen für die Einnahme von OC
- Früherer oder aktueller Leistungssport
- Ausdauertraining  $> 4$  Std/Woche, systematisches Krafttraining
- Anorexia nervosa, Bulimia nervosa
- Knochen-, Wirbelfrakturen in der Anamnese
- Zu lange OC-Einnahme in der Vergangenheit ( $> 50\%$  der Zeit seit der Menarche)
- Körpergewicht außerhalb  $\pm 20\%$  des Broca-Index (Formel zur Berechnung des Sollgewichts in kg: Körpergröße in cm minus 100)
- Anwendung parenteraler Depot-Kontrazeptiva in den letzten sechs Monaten
- Drogen-, Medikamentenmissbrauch

## 2.3 Studienablauf

### 2.3.1 Übersicht

Tab.1: Information über Untersuchungen und Intervention

	Screen- ing	Visit A Rando- misierung	Visit B 1.Zyklus	Visit C 3.Zyklus	Visit D 6.Zyklus	Visit E 13.Zyklus
Medikation (OC)		x	x	x	x	x
(Zw.)Anamnese	x	x	x	x	x	x
Klin. Untersuchung	x	x	x	x	x	x
allg. Laborunter- suchung	x	x	x	x	x	x
<b>Knochenstoff- wechselformparameter</b>		<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
DXA		x				x
Fahrradergometrie		x				x
Krafttest		x			x	x
Ernährung	x					x
Trainingsanamnese	x				x	x
HCG-Test		x				x

### 2.3.2 Screeninguntersuchung

Während der klinischen Screeninguntersuchung wurden aktuelle und chronische Erkrankungen durch eine umfassende Anamnese, eine klinische Untersuchung sowie eine allgemeine Laboruntersuchung erfasst und ausgeschlossen. Ebenso wurden eine gynäkologische sowie eine Sportanamnese erhoben.

Die Frauen wurden gebeten, auf einem ausgehändigten Ernährungsbogen sieben Tage lang ihre Ernährung zu dokumentieren.

Nach Vorlage des Untersuchungsergebnisses konnte mit 64 Probandinnen ein Termin für die Eingangsuntersuchung (Visit A) vereinbart werden.

### 2.3.3 Eingangsuntersuchung und Intervention

Die Eingangsuntersuchung erfolgte während der Lutealphase zwischen dem 17. und 23. Zyklustag in der Zeit von 7.30 bis 11.00. Sie fand nach einer zweimonatigen OC-Karenz statt. Während dieser Zeit sollte ein Spontanzklus eintreten und mittels Zyklogramm (Temperaturmessmethode) dokumentiert werden.

Neben einer Zwischenanamnese und einer kurzen körperlichen Untersuchung wurden Venenblut und Urin für anschließende klinisch-chemische Untersuchungen abgenommen sowie Serum- und Urinproben zur späteren Analyse der Knochenstoffwechselfparameter eingefroren. Zum hormonell-biochemischen Nachweis einer Lutealphase diente die Bestimmung der Hormone FSH, LH, Östradiol und Progesteron. Nach einem Ruhe-EKG erfolgte eine ausbelastende Fahrradergometrie. Nach einer mindestens halbstündigen Pause fand eine Kraftmessung statt. Ebenfalls Bestandteil dieser Untersuchung war die DXA-Messung.

Die 64 Probandinnen konnten zu diesem Zeitpunkt wählen, ob sie während der Studie regelmäßig ein Kontrazeptivum einnehmen (OC-Gruppen) oder der Kontrollgruppe (Kontrolle) angehören wollten. Für alle Frauen war ein physiologischer Eigenzyklus Voraussetzung.

20 Frauen entschieden sich für die Kontrollgruppe. Den anderen Frauen wurde randomisiert eines der beiden niedrig dosierten monophasischen Kontrazeptiva zugeteilt, die sich lediglich im Gestagenanteil unterschieden.

Es handelt sich hierbei um zwei Präparate, die als Studienmedikation von der Firma Schering zur Verfügung gestellt wurden und folgende Zusammensetzung enthielten:

- 20µg Ethinylestradiol, 100µg Levonorgestrel: Entspricht den bereits auf dem Markt vorhandenen Präparaten MIRANOVA® der Firma Schering bzw. LEIOS® der Firma Wyeth.
- 20µg Ethinylestradiol, 150µg Desogestrel: Entspricht den bereits auf dem Markt vorhandenen Präparaten LOVELLE® der Firma Organon bzw. DESMIN 20® der Firma Grünenthal.

Somit ergab sich folgende Gruppeneinteilung:

23 Probandinnen mit Desogestrel

21 Probandinnen mit Levonorgestrel

20 Probandinnen ohne OC

In allen drei Gruppen wurden die Probandinnen angehalten, Ernährungsverhalten und körperliches Training während der Studie nicht zu verändern.

### **2.3.4 Studienverlaufs- und Abschlussuntersuchung**

Die weiteren Untersuchungen fanden jeweils in den Morgenstunden zwischen 7.30 und 11.00 in der Poliklinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin statt.

Die Studie beinhaltete 13 Behandlungszyklen. Während der Behandlungszeit unterzog sich jede Probandin vier Untersuchungen. Diese wurden am Ende des ersten, dritten, sechsten und 13. Zyklus durchgeführt. Sie fanden in den beiden OC-Gruppen jeweils zwischen dem 10. und 21. Einnahmetag und in der Kontrollgruppe zwischen dem 18. und 25. Zyklustag, also während der Lutealphase, statt.

Bei jedem Besuch erfolgte eine Zwischenanamnese, eine klinische Untersuchung sowie die Erfassung des allgemeinen Laborstatus und der Knochenstoffwechselfparameter.

Zur Abschlussuntersuchung wurde nochmals die Knochendichtemessung mittels DXA, die Fahrradergometrie und die Kraftmessung wiederholt sowie mittels sieben-Tage-Dokumentation der Ernährungsstatus der Probandinnen erhoben.

## **2.4 Untersuchungen**

### **2.4.1 Anamnese**

Während der Anamnese wurden die Frauen nach Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, Nikotin- und Alkoholgenuss, Ernährungsgewohnheiten, sportlicher Aktivität und gynäkologischen Daten wie Menarche, Schwangerschaften, gynäkologische Operationen und Zyklusbesonderheiten befragt.

Zu Beginn, nach sechs Monaten und am Ende des zwölfmonatigen Beobachtungszeitraumes wurde der Umfang der körperlichen Aktivität erfasst und als mittlere Stundenzahl/Woche bezogen auf das vorangegangene Halbjahr dokumentiert.

### **2.4.2 Klinische Untersuchung**

Die Probandinnen unterzogen sich einer klinischen Ganzkörperuntersuchung mit Bestimmung von Körpergröße, Gewicht und Körperfettgehalt mittels Hautfaltendickebestimmung an sieben Körperregionen mit der Kaliperzange (Firma Wilken, Schweiz).

Nach Messung des Blutdruckes nach Riva-Rocci im Liegen wurde ein Ruhe-EKG geschrieben.

### **2.4.3 Ernährungsprotokoll**

Zur Abschätzung der Calciumaufnahme protokollierten die Frauen zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes jeweils über sieben Tage ihre Ernährungsgewohnheiten auf einem validierten Formblatt zur Erfassung der Ernährungsgewohnheiten bei Normalgewichtigen und Adipösen [61].

Die Auswertung erfolgte mit der Software DGE-PC, entwickelt von der Gesellschaft für interdisziplinäre Verhaltenswissenschaften (GiV) und der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE).

### **2.4.4 Knochendichtemessung**

Vor der Knochendichtemessung wurde eine Schwangerschaft durch den HCG-Test ausgeschlossen.

Die Bestimmung der Knochendichte erfolgte mittels Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) mit dem Gerät XR 26 MarkII der Firma Norland/ Stratec (Pforzheim/ Fort Aktinson, USA). Dabei wurde die der Lendenwirbelsäule (Lendenwirbelkörper 2-4) und des rechten Oberschenkelhalses (Neck) entsprechend den Vorgaben des Herstellers für die Positionierung gemessen. Die Auswertung der Messung erfolgte mit der integrierten Software (Version 2.2) durch automatische Konturfindung. An jedem Arbeitstag wurde eine Kalibrationsmessung und eine Messung zur Qualitätssicherung mit den vom Hersteller mitgelieferten Phantomen durchgeführt. Zur Auswertung wurde die flächenbezogene Knochenmasse (BMD in  $\text{gHA}/\text{cm}^2$ ) herangezogen.

### **2.4.5 Fahrradergometrie**

Zur Beurteilung der individuellen dynamischen Leistungsfähigkeit wurde zu Beginn und am Ende der Studie eine ausbelastende Fahrradergometrie durchgeführt. Die Messungen erfolgten mit einem drehzahlunabhängigen Fahrradergometer (ergometrics 800 der Firma ergo-line, Würzburg). Die Ergometrie fand unter kontinuierlicher EKG-Kontrolle statt. Ausgehend von 50 Watt wurde die Belastung alle drei Minuten um 50 Watt bis zur Erschöpfung gesteigert. Dabei wurde die Herzfrequenz in Ruhe, während der letzten 15 Sekunden jeder Belastungsstufe, unmittelbar nach Belastungsabbruch und am Ende der ersten, dritten und fünften Erholungsminute aus dem EKG bestimmt. Der Blutdruck wurde nach Riva-Rocci in Ruhe während der

jeweils letzten halben Minute einer jeden Belastungsstufe und am Ende der ersten, dritten und fünften Minute nach Abbruch der Belastung gemessen.

In Ruhe, am Ende jeder Belastungsstufe, sofort nach Belastungsabbruch und ebenfalls am Ende der ersten, dritten und fünften Erholungsminute erfolgte eine Blutabnahme am hyperämisierten rechten Ohrläppchen zur Laktatbestimmung. Diese wurde nach enzymatisch-amperometrischem Prinzip mittels ESAT 6661 der Firma EPPENDORF, Hamburg durchgeführt.

#### **2.4.6 Krafttest**

Etwa 30 Minuten nach Abschluss der Ergometrie absolvierten alle Probandinnen einen isometrischen Maximalkrafttest der Unterschenkelstreckmuskulatur. Dies erfolgte durch Bestimmung der Drehmomente (gemessen in Nm) im Bereich der Kniegelenke mit dem Gerät m<sup>3</sup>-Diagnos-System der Firma SCHNELL (Peutenhausen). Die Messung wurde bei einer Winkelstellung von 120° durchgeführt. Die Einstellung des Kniewinkels erfolgte mit einem Goniometer.

#### **2.4.7 Biochemische und humorale Parameter**

An den Untersuchungstagen wurde den Probandinnen jeweils zwischen 7.30 und 11.00 venöses Blut entnommen sowie eine Urinprobe abgegeben. Am Tag zuvor sollten sie weder eine Diät noch sportliche Aktivitäten durchführen.

Die Analyse der Hormone und Knochenstoffwechselfparameter erfolgte unter der Aufsicht von Prof. Dr. Peter Luppä im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar, München (Direktor: Prof. Dr. D. Neumeier). Die Präzisionen der laborchemischen Analysen sind als Variationskoeffizient (coefficient of variation = CV) bei entsprechenden Mittelwerten (mean value = MV) im Folgenden in Klammern angegeben [66,78].

Die Hormone FSH und LH wurden mittels CLIA (sandwich chemiluminescent immunoassay), Amerlite® der Firma Ortho-Clinical Diagnostics, Neckargemünd bestimmt (FSH: CV=2,6%, MV=9.0IU/l; LH: CV=4.0%, MV=18.8IU/l). Östradiol, Progesteron sowie TSH<sub>basal</sub> wurde mittels ECLIA (sandwich electrochemiluminescent immunoassay) auf dem Gerät Elecsys 2010 der Firma Roche, Mannheim ermittelt (Östradiol: CV=4,1%, MV=760pmol/l; Progesteron: CV=1,8%, MV=22,2nmol/l; TSH<sub>basal</sub>: CV=7,3%, MV=0,18µIU/ml).

Zur Analyse des Knochenstoffwechsels wurden die Parameter Osteocalcin (BGP), knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP), das C-terminale crosslinking Telozeptid des Typ I Kollagen (CTx) sowie die beiden Crosslinks Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) herangezogen.

Die Bestimmung des intakten Osteocalcin (BGP) erfolgte mittels sandwich CLIA auf einem Luminometer 160 der Firma Nichols, Bad Nauheim (CV=3,0%, MV=1,53ng/ml). Das Blut wurde nach Abnahme sofort kühl gelagert, da bei Raumtemperatur bereits innerhalb weniger Stunden ein deutlicher Verlust an Immunoreaktivität des BGP zu verzeichnen ist [75], innerhalb 30 Minuten zentrifugiert, eingefroren und bei  $-40^{\circ}\text{C}$  bis zur Bestimmung aufbewahrt.

Die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) wurde im Serum mittels IRMA (Tandem Ostase®) der Firma Coulter Beckmann, Krefeld bestimmt (CV=6,1%, MV=21,2 ng/ml).

Aus dem zweiten Morgenurin ermittelte man mittels HPLC-Analyse (high-performed-liquid-chromatography) der Firma Hewlett Packard, Waldbronn die beiden Crosslinks Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD). Zur Kalibration der Crosslinks wurde Kalibrationsmaterial der Firma Metra Biosystems (DPC Biermann, Bad Nauheim) benutzt (PYD: CV=12%, MV=24 nmol/mmol Kr; DPD: CV=17%, MV=6nmol/mmol Kr). Die Proben wurden innerhalb 30 Minuten verarbeitet und bei  $-30^{\circ}\text{C}$ , vor Tageslicht geschützt, gelagert. Die Konzentrationen wurden in Bezug auf Kreatinin (Kr) angegeben als  $\mu\text{mol/mol Kr}$ .

CTx wurde aus dem Serum mittels ECLIA ermittelt ( $\beta$ -CrossLaps, Firma Roche, Mannheim, CV=4,3%, MV=0,79 ng/ml).

Weitere klinisch-chemischen Parameter wurden in der Poliklinik für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der Technischen Universität München ermittelt.

Routinemäßig erfolgte die Bestimmung folgender Werte:

- Blutbild mit dem Gerät Sysmex K 1000 der Firma Sysmex GmbH, Deutschland
- Serumwerte von Cholesterin, Triglyceriden, Gamma-GT, Kreatinin, Phosphat und Magnesium mit dem Gerät RA 2000 der Firma Bayer Diagnostic
- Gesamt-Calcium im Serum mit dem Gerät EFOX 5053 der Firma Eppendorf.

## 2.5 Methoden der Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS 11.0, die Darstellung der Ergebnisse in Abbildungen und Diagrammen mit dem Programm StatView 4.5 für Macintosh. Bei den erhobenen Daten handelt es sich um physiologische Werte, bei denen man von einer Normalverteilung ausgeht, die auch anhand der boxplots ablesbar ist (in Rücksprache mit Dr. Michael Wiseman, Leibniz Rechenzentrum München).

Von den auszuwertenden Daten wurden zwei Datensätze erstellt: Ein Datensatz (Variante<sub>max</sub>) bestand aus allen 64 Probandinnen. Da es aber vereinzelt zu nicht verwertbaren oder fehlenden Serum- bzw. Urinproben und Messfehlern im Labor kam, war dieser Datensatz nicht vollständig und wies vereinzelt Lücken auf. Dadurch ergab sich eine unterschiedliche Anzahl an Probandinnen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Um den Verlauf eines Parameters beurteilen und zwischen den Gruppen vergleichen zu können, ist jedoch ein vollständiger Datensatz ohne fehlende Werte und mit gleicher Anzahl an Probandinnen zu jedem Zeitpunkt nötig. Dies traf bei 53 Probandinnen zu (Variante<sub>min</sub>).

Die Auswertung der Knochenstoffwechselfparameter sowie der Hormone bezog sich auf den minimalen Datensatz (Variante<sub>min</sub>). Die Auswertung des maximalen Datensatzes (Variante<sub>max</sub>) wurde zum Vergleich in Tabellenform hinzugefügt. Alle anderen Parameter (Daten der Anthropometrie, der Ernährung, der Knochendichte, des Herz-Kreislaufsystems, der Fahrradergometrie, des Krafttests und weiterer laborchemischer Werte) wurden als maximaler Datensatz erhoben und ausgewertet. Zur Vervollständigung der Darstellung wurden neben den relativen Veränderungen (rel.  $\Delta$ ) auch die absoluten Mittelwerte (abs. MW) zu den entsprechenden Abnahmezeitpunkten angegeben. Die Tabellen finden sich im Anhang (siehe 2, Tab.11-13). Auf die Angabe statistischer Signifikanzen wurde hierbei verzichtet, da sich die studienrelevante Fragestellung auf die relativen Differenzen bezog (in Rücksprache mit Dr. M. Wiseman, Leibniz Rechenzentrum München).

Für alle Parameter erfolgte die Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen getrennt nach Gruppen.

Die Veränderung eines Parameters zum Ausgangswert innerhalb einer Gruppe wurde mit dem t-Test für gepaarte Stichproben mit 95% Konfidenzintervall (Signifikanzniveau  $p=0,05$ ) ermittelt.

Zwischen den Gruppen wurden die relevanten Parameter von Anthropometrie, Ernährung, Knochendichte, Herz-Kreislaufsystem, Fahrradergometrie und Krafttest mithilfe des einfaktoriellen ANOVA verglichen. Nach Test auf Homogenität der Varianzen (Levene-Test) wurden die Gruppenunterschiede mit den Post-Hoc-Mehrfachvergleichen Bonferroni (Levene $>0,1$ ) bzw. Tamhane (Levene $<0,1$ ) auf Signifikanz geprüft (Signifikanzniveau  $p=0,05$ ).

Für die Zielparameter „bone marker“, Hormone, Elektrolyte und Stoffwechselparameter wurden Korrelationen nach Pearson erstellt. Sobald eine signifikante Abhängigkeit der relativen Veränderungen vom Ausgangswert bestand, wurden die Basiswerte sowie die relativen Veränderungen zum Ausgangswert als Kovariaten in der univariaten Varianzanalyse eingesetzt und die drei Gruppen untereinander verglichen. Signifikante Unterschiede wurden angenommen bei  $p<0,05$ .

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ausschluss- und Abbruchursachen

Zu Beginn der Studie wurden 115 Screeninguntersuchungen durchgeführt. 31 Probandinnen konnten nach Vorliegen der Untersuchungsergebnisse nicht in die Studie aufgenommen werden. Die Gründe, die einer Aufnahme im Wege standen, sind im Anhang (siehe 1.1) beschrieben. Im Studienverlauf schieden weitere 20 Probandinnen aus unterschiedlichen Gründen aus. Eine genauere Beschreibung der Ausschlussursachen findet sich im Anhang (siehe 1.2). Die Drop Out-Rate lag somit bei 34%. Zur Auswertung kamen insgesamt 64 Probandinnen: 23 Probandinnen in der Pillengruppe mit Desogestrel, 21 in der Pillengruppe mit Levonorgestrel sowie 20 Probandinnen in der Kontrollgruppe.

#### 3.2 Anthropometrie

Die Auswertung der anthropometrischen Daten (Alter, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index [BMI]) ergab zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Frauen waren normalgewichtig. Die Probandinnen der OC-Gruppen waren durchschnittlich etwas jünger und schwerer als die Frauen der Kontrollgruppe. Allerdings ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab.2).

Auch hinsichtlich der Menarche gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tab.2).

**Tab.2, Anthropometrie:** Lebensalter und Alter bei der Menarche, Körperlänge, –masse und Body-Mass-Index (BMI) als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SA) bei Studienbeginn (Baseline) und relative Veränderungen [rel.  $\Delta$ ] nach sechs Monaten bei den Probandinnen (n) der Kontrollgruppe und der beiden Gruppen mit OC (Desogestrel / Levonorgestrel)

Anthropometrie		Kontrolle		Desogestrel		Levonorgestrel	
		n	MW $\pm$ SA	n	MW $\pm$ SA	n	MW $\pm$ SA
	<b>Visite</b>						
<b>Alter</b>	<b>Baseline</b> [Jahre]	20	<b>21,45</b> $\pm$ 1,64	23	<b>20,70</b> $\pm$ 1,80	21	<b>20,76</b> $\pm$ 1,95
<b>Menarche</b>	<b>Baseline</b> [Jahre]	20	<b>12,88</b> $\pm$ 0,94	23	<b>12,61</b> $\pm$ 0,99	21	<b>12,95</b> $\pm$ 1,20
<b>Größe</b>	<b>Baseline</b> [cm]	20	<b>168,6</b> $\pm$ 4,42	23	<b>168,0</b> $\pm$ 7,06	21	<b>167,4</b> $\pm$ 5,30
<b>Gewicht</b>	<b>Baseline</b> [kg]	20	<b>60,54</b> $\pm$ 9,36	23	<b>61,15</b> $\pm$ 6,68	21	<b>63,42</b> $\pm$ 8,74
	<b>6 Monate</b> [rel. $\Delta$ ]	20	<b>+0,97</b> $\pm$ 3,29	23	<b>+0,49</b> $\pm$ 3,60	20	<b>+1,32</b> $\pm$ 3,96
<b>BMI</b>	<b>Baseline</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	20	<b>21,29</b> $\pm$ 3,22	23	<b>21,64</b> $\pm$ 1,55	21	<b>22,64</b> $\pm$ 2,96

n.s.

### 3.3 Ernährungs- und Trainingsanamnese

Nach Auswertung der Ernährungsbögen lag bei Studienbeginn die mittlere Aufnahme für Calcium, Magnesium und Phosphor in allen drei Gruppen auf vergleichbarem Niveau. Auch die pro Tag zugeführte Energie in kJ war in den Gruppen nicht verschieden (Tab.3).

Die Probandinnen gaben sowohl zu Beginn als auch nach sechs Monaten durchschnittlich 1,1 Std. Bewegung pro Wochen an. Somit konnte man davon ausgehen, dass kein Ausdauertraining bzw. Leistungssport erfolgte.

**Tab.3, Ernährungs- und Trainingsanamnese:** Tägliche Aufnahme von Calcium, Magnesium und Phosphor sowie der Energie als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SA) bei Studienbeginn (Baseline) bei den Probandinnen (n) der Kontrollgruppe und der beiden Gruppen mit OC (Desogestrel/ Levonorgestrel)

Ernährung		Kontrolle		Desogestrel		Levonorgestrel	
	Visite	n	MW ± SA	n	MW ± SA	n	MW ± SA
<b>Calcium</b>	<b>Baseline</b> [g/tag]	17	<b>1,345 ± 0,788</b>	22	<b>1,209 ± 0,518</b>	18	<b>1,353 ± 1,107</b>
<b>Magnesium</b>	<b>Baseline</b> [mg/tag]	17	<b>450,18 ± 203,48</b>	22	<b>443,45 ± 186,24</b>	18	<b>456,72 ± 239,16</b>
<b>Phosphor</b>	<b>Baseline</b> [g/tag]	17	<b>1,22 ± 0,43</b>	22	<b>1,32 ± 0,42</b>	18	<b>1,33 ± 0,47</b>
<b>Energie</b>	<b>Baseline</b> [kJ/tag]	17	<b>8438 ± 2932</b>	22	<b>8391 ± 2090</b>	18	<b>8319 ± 2338</b>

n.s.

### 3.4 Herz-Kreislaufparameter

Die Herz-Kreislaufparameter Herzfrequenz [1/min] sowie der systolische und diastolische Blutdruck [mmHg] wurden ausgewertet (Tab.4).

Zu Studienbeginn waren systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Herzfrequenz in allen drei Gruppen weitgehend identisch und unterschieden sich statistisch nicht. Ebenso kam es zu keinen signifikanten Veränderungen nach sechs Monaten.

**Tab.4, Herz-Kreislaufparameter:** Systolischer (RRsys) und diastolischer Blutdruck (RRdia) sowie Herzfrequenz als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SA) bei Studienbeginn und relative Veränderungen nach sechs Monaten (rel.  $\Delta$ ) der Probandinnen (n) der Kontrollgruppe und der beiden Gruppen mit OC (Desogestrel/Levonorgestrel)

Herz-Kreislaufparameter		Kontrolle		Desogestrel		Levonorgestrel	
	Visite	n	MW $\pm$ SA	n	MW $\pm$ SA	n	MW $\pm$ SA
RRsys	Baseline [mmHg]	20	112,75 $\pm$ 8,66	23	113,26 $\pm$ 8,61	21	111,67 $\pm$ 7,47
	6 Monate [rel. $\Delta$ ]	20	-0,49 $\pm$ 8,79	23	+1,61 $\pm$ 7,50	20	+3,75 $\pm$ 5,30
RRdia	Baseline [mmHg]	20	70,25 $\pm$ 4,13	23	67,17 $\pm$ 5,61	21	70,00 $\pm$ 5,00
	6 Monate [rel. $\Delta$ ]	20	+0,25 $\pm$ 11,68	23	+2,84 $\pm$ 11,22	20	+0,03 $\pm$ 10,13
Herzfrequenz	Baseline [1/min]	20	70,60 $\pm$ 7,26	23	70,17 $\pm$ 7,58	21	65,52 $\pm$ 11,76
	6 Monate [rel. $\Delta$ ]	20	+0,91 $\pm$ 12,85	23	-2,62 $\pm$ 11,21	20	+7,61 $\pm$ 17,70

n.s.

### 3.5 Knochendichtemessung

Zu Studienbeginn bestanden keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen der Kontroll- und den beiden OC-Gruppen hinsichtlich der Knochendichtewerte von Lendenwirbelkörper 2-4 sowie rechtem Schenkelhals (Tab.5).

**Tab.5, Knochendichtemessung:** Flächenbezogene Knochenmassen der Lendenwirbelkörper 2 - 4 (LWS ap, LWS lat) und des rechten Oberschenkelhalses (Collum re) zu Studienbeginn (Baseline) als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SA) der Probandinnen (n) der Kontrollgruppe und der beiden Gruppen mit OC (Desogestrel/Levonorgestrel)

Knochenmassen		Kontrolle		Desogestrel		Levonorgestrel	
	Visite	n	MW $\pm$ SA	n	MW $\pm$ SA	n	MW $\pm$ SA
LWS ap	Baseline [g/mm <sup>2</sup> ]	20	1,046 $\pm$ 0,127	23	1,059 $\pm$ 0,118	21	1,060 $\pm$ 0,160
LWS lat	Baseline [g/mm <sup>2</sup> ]	20	0,617 $\pm$ 0,075	23	0,593 $\pm$ 0,077	21	0,632 $\pm$ 0,120
Collum re	Baseline [g/mm <sup>2</sup> ]	20	0,972 $\pm$ 0,113	23	0,946 $\pm$ 0,101	21	0,949 $\pm$ 0,094

n.s.

### 3.6 Fahrradergometrie

Bei der Fahrradergometrie wurde die maximale Leistung pro Kilogramm Körpergewicht [Watt/kg], die maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max) [ml/kg\*min] sowie die Maximalwerte für die Herzfrequenz [1/min] und den Laktatspiegel [mmol/l] zu Studienbeginn ausgewertet (Tab.6).

Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

**Tab.6, Fahrradergometrie:** Maximalwerte von Leistung, Herzfrequenz, Laktat und VO<sub>2</sub>max als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SA) bei Studienbeginn der Probandinnen (n) der Kontrollgruppe und der beiden mit OC (Desogestrel/Levonorgestrel)

Fahrradergometrie		Kontrolle		Desogestrel		Levonorgestrel	
	Visite	n	MW ± SA	n	MW ± SA	n	MW ± SA
<b>Leistung</b>	<b>Baseline</b> [Watt/kg]	20	<b>3,00 ± 0,48</b>	23	<b>2,70 ± 0,32</b>	21	<b>2,78 ± 0,54</b>
<b>Herzfrequenz</b>	<b>Baseline</b> [1/min]	20	<b>193 ± 6,01</b>	23	<b>194 ± 7,79</b>	21	<b>192 ± 8,92</b>
<b>Laktat</b>	<b>Baseline</b> [mmol/l]	20	<b>10,24 ± 1,58</b>	23	<b>10,70 ± 1,57</b>	21	<b>11,23 ± 1,55</b>
<b>VO<sub>2</sub>max</b>	<b>Baseline</b> [ml/kg*min]	20	<b>41,44 ± 5,40</b>	23	<b>38,07 ± 3,39</b>	21	<b>38,52 ± 5,93</b>

n.s.

### 3.7 Krafttest

Die Auswertung der Basiswerte der Drehmomente ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Insgesamt konnte in allen drei Gruppen ein leichter Kraftzuwachs festgestellt werden (Tab.7).

**Tab.7, Krafttest:** Drehmomente der Unterschenkelstrecker (USstrecker) beidseits zu Studienbeginn (Baseline) und relative Veränderungen nach sechs Monaten (rel. Δ) als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SA) der Probandinnen (n) der Kontrollgruppe und der beiden Gruppen mit OC (Desogestrel / Levonorgestrel)

Drehmoment		Kontrolle		Desogestrel		Levonorgestrel	
	Visite	n	MW ± SA	n	MW ± SA	n	MW ± SA
<b>USstrecker bds.</b>	<b>Baseline</b> [Nm]	20	<b>293,50 ± 53,56</b>	23	<b>311,65 ± 66,54</b>	21	<b>289,05 ± 76,22</b>
	<b>6 Monate</b> [rel. Δ]	20	<b>+16,77 ± 27,38</b>	23	<b>+6,72 ± 15,91</b>	20	<b>+10,68 ± 14,29</b>

n.s.

### 3.8 Laborchemische Analysen

#### 3.8.1 Hormone

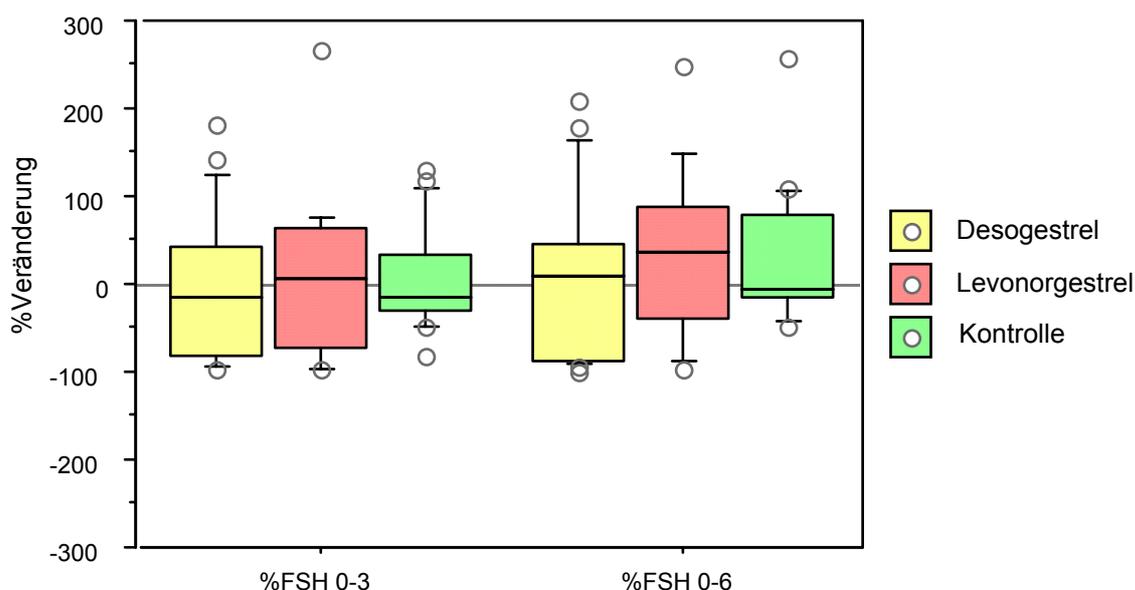
Um die Veränderungen der Hormonwerte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten und zwischen den drei Gruppen vollständig vergleichen zu können, wurde auf den minimalen Datensatz (Variante<sub>min</sub>, 53 Probandinnen) Bezug genommen. Zum Vergleich wurde der maximale Datensatz (Variante<sub>max</sub>, 64 Probandinnen) in Tabellenform aufgeführt. Eine Tabelle mit den jeweiligen absoluten Mittelwerten und Standardabweichungen ist im Anhang (siehe 2.1) zu finden.

Ausgewertet wurden die Serumspiegel der Hormone FSH (Follikelstimulierendes Hormon) [mIU/ml], LH (Luteinisierendes Hormon) [mIU/ml], Östradiol [pg/ml] und Progesteron [ng/ml] zu Studienbeginn sowie nach drei und sechs Monaten.

Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung ergaben sich keinerlei Gruppenunterschiede für die Hormone FSH, LH, Östradiol und Progesteron (Tab.8.1, 8.2).

### 3.8.1.1 Follikelstimulierendes Hormon

Im gepaarten Vergleich kam es unter Desogestrel vor allem nach drei Monaten zu einem signifikanten Abfall von FSH (Visit A/C  $p=0,031$ ). Ohne signifikante Bedeutung blieb der Anstieg von FSH unter Levonorgestrel sowie in der Kontrollgruppe. Zu keinem Zeitpunkt konnten signifikante Gruppenunterschiede nachgewiesen werden (Tab.8.1, 8.2; Abb.1).



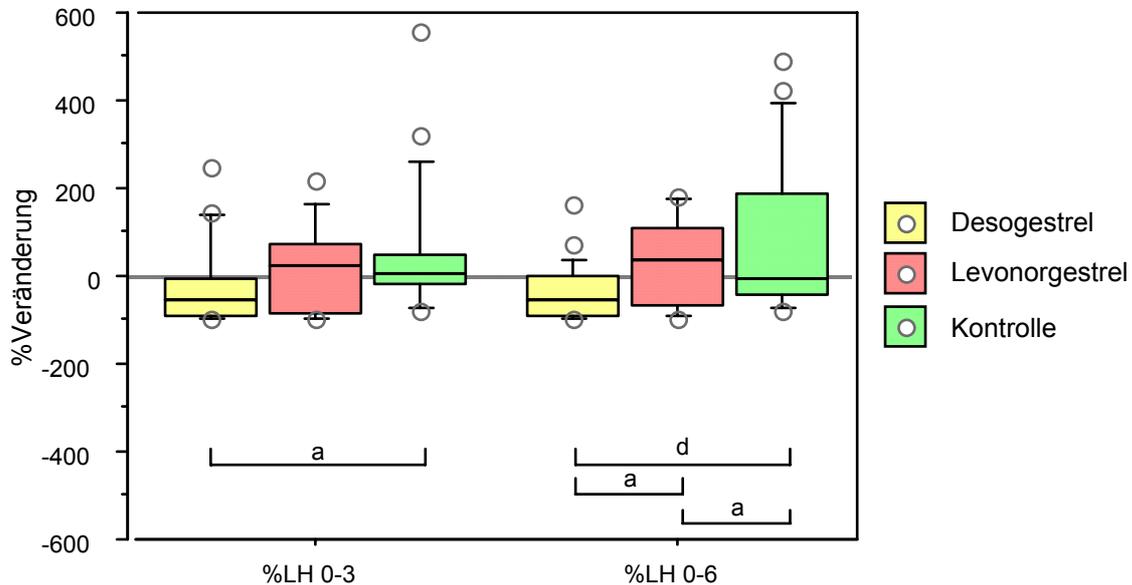
**Abb.1, Follikelstimulierendes Hormon:** Prozentuale Veränderung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) nach drei (%FSH 0-3) und sechs Monaten (%FSH 0-6) in der Kontrollgruppe und in den beiden Gruppen mit OC.

### 3.8.1.2 Luteinisierendes Hormon

In der Desogestrelgruppe fiel LH signifikant ab (Visit A/C  $p=0,017$ ; Visit A/D  $p=0,007$ ). Unter Levonorgestrel sowie in der Kontrollgruppe kam es zu einem Zuwachs des LH, der jedoch im gepaarten Vergleich nicht signifikant war.

Gruppenunterschiede ergaben sich besonders nach sechs Monaten. Es unterschieden sich sowohl beide Pillengruppen von der Kontrollgruppe

(Desogestrel/Kontrolle<sub>6Monate</sub> ( $p=0,001$ ), Levonorgestrel/Kontrolle<sub>6Monate</sub> ( $p=0,031$ )) als auch die beiden Pillengruppen untereinander (Desogestrel/Levonorgestrel<sub>6Monate</sub> ( $p=0,044$ )) (Tab.8.1, 8.2; Abb.2).

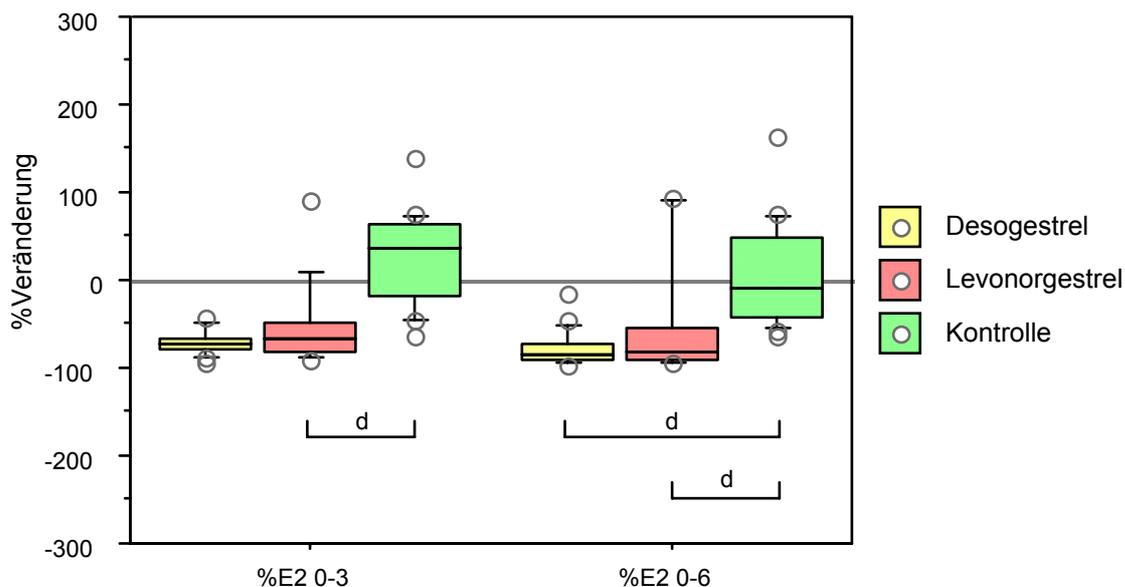


**Abb.2, Luteinisierendes Hormon:** Prozentuale Veränderung des luteinisierenden Hormons (LH) nach drei (%LH 0-3) und sechs Monaten (%LH 0-6) in der Kontrollgruppe und den beiden Gruppen mit OC. Signifikante Gruppenunterschiede wurden mittels univariater Varianzanalyse ermittelt: <sup>a</sup>:  $p<0,05$ , <sup>d</sup>:  $p<0,001$ .

### 3.8.1.3 Östradiol

In beiden Pillengruppen fielen die Östradiolwerte nach drei und sechs Monaten signifikant ab: Desogestrel: Visit A/C ( $p=0,000$ ), Visit A/D ( $p=0,000$ ); Levonorgestrel: Visit A/C ( $p=0,002$ ), Visit A/D ( $p=0,002$ ). Die Zunahme von Östradiol in der Kontrollgruppe wies im gepaarten t-Test keine Signifikanz auf.

Im Gruppenvergleich unterschied sich Levonorgestrel nach drei Monaten von der Kontrollgruppe: Levonorgestrel/Kontrolle<sub>3Monate</sub> ( $p=0,000$ ). Nach sechs Monaten unterschieden sich beide Pillengruppen von der Kontrollgruppe: Desogestrel/Kontrolle<sub>6Monate</sub> ( $p=0,000$ ), Levonorgestrel/Kontrolle<sub>6Monate</sub> ( $p=0,001$ ) (Tab.8.1, 8.2; Abb.3).

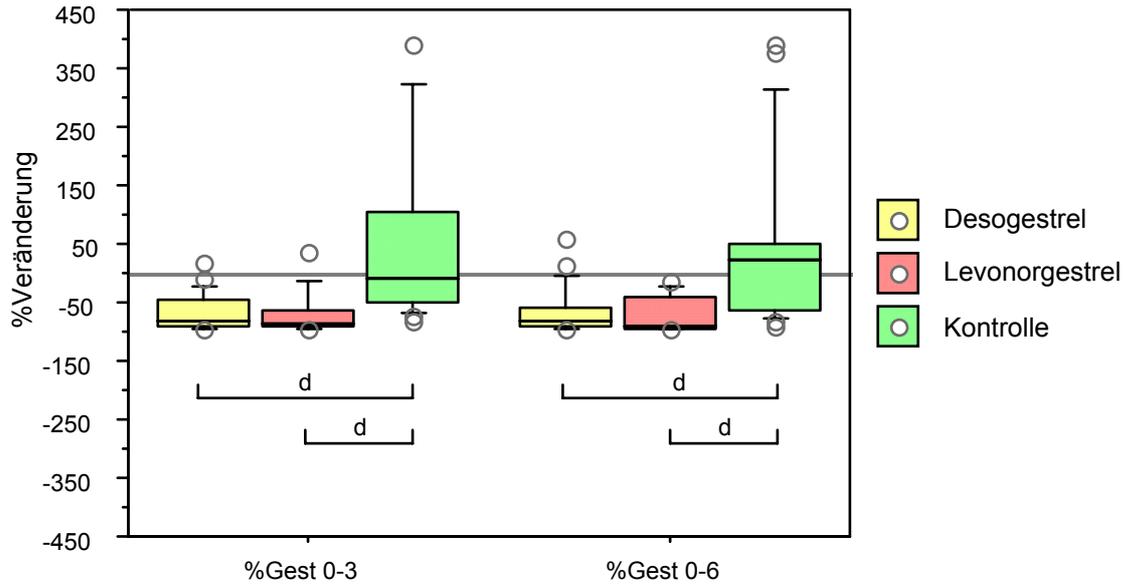


**Abb.3, Östradiol:** Prozentuale Veränderung des Östradiol (E2) nach drei (%E2 0-3) und sechs Monaten (%E2 0-6) in der Kontrollgruppe und den beiden Gruppen mit OC. Signifikante Gruppenunterschiede wurden mittels univariater Varianzanalyse ermittelt: <sup>d</sup>:  $p < 0,001$ .

### 3.8.1.4 Progesteron

Ebenso fiel Progesteron bei beiden oralen Kontrazeptiva nach drei und sechs Monaten signifikant ab: Desogestrel: Visit A/C ( $p=0,000$ ), Visit A/D ( $p=0,000$ ); Levonorgestrel: Visit A/C ( $p=0,000$ ), Visit A/D ( $p=0,000$ ). In der Kontrollgruppe stieg nach 6 Monaten Progesteron nicht signifikant an.

Beim Vergleich der Gruppen unterschieden sich jeweils die beiden Pillengruppen nach drei und sechs Monaten von der Kontrollgruppe: Desogestrel/Kontrolle<sub>3Monate</sub> ( $p=0,000$ ), Desogestrel/Kontrolle<sub>6Monate</sub> ( $p=0,000$ ), Levonorgestrel/Kontrolle<sub>3Monate</sub> ( $p=0,002$ ), Levonorgestrel/Kontrolle<sub>6Monate</sub> ( $p=0,000$ ) (Tab.8.1, 8.2; Abb.4).



**Abb.4, Progesteron:** Prozentuale Veränderung des Progesterons (Gest) nach drei (%Gest 0-3) und sechs Monaten (%Gest 0-6) in der Kontrollgruppe und den beiden Gruppen mit OC. Signifikante Gruppenunterschiede wurden mittels univariater Varianzanalyse ermittelt: <sup>d</sup>:  $p < 0,001$ .

### 3.8.1.5 Thyroideastimulierendes Hormon

Ausgewertet wurden die Basiswerte des thyroideastimulierenden Hormons (TSH) zu Beginn der Studie. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Die Werte lagen auf vergleichbarem Niveau (Tab.8.1, 8.2).

**Tab.8.1, Hormone (Variante<sub>min</sub>):** TSH, FSH, LH, Östradiol und Progesteron als Mittelwerte (MW) mit Standardabweichungen (SA) bei Studienbeginn (Baseline) und relative Veränderungen [rel. Δ] nach drei und sechs Monaten bei den Probandinnen (n) der Kontrollgruppe und der beiden Gruppen mit OC (Desogestrel / Levonorgestrel)

Hormone		Kontrolle		Desogestrel		Levonorgestrel	
	Visite	n	MW ± SA	n	MW ± SA	n	MW ± SA
TSH	Baseline [μU/l]	18	1,47 ± 0,48	20	1,43 ± 0,57	15	1,63 ± 0,53
FSH	Baseline [mIU/ml]	18	4,77 ± 3,01	20	3,18 ± 1,68	15	3,14 ± 1,91
	3 Monate [rel. Δ]	18	+7,71 ± 58,47	20	-7,28 ± 84,05	15	+10,46 ± 96,26
	6 Monate [rel. Δ]	18	+23,72 ± 76,19	20	+2,98 ± 98,28	15	+35,58 ± 95,20
LH	Baseline [mIU/ml]	18	7,85 ± 8,09	20	5,23 ± 6,36	15	3,47 ± 3,55
	3 Monate [rel. Δ]	18	+51,67 <sup>b</sup> ± 155,33	20	-22,03 <sup>b</sup> ± 94,77	15	+14,74 ± 102,72
	6 Monate [rel. Δ]	18	+81,28 <sup>c,g</sup> ± 180,55	20	-38,16 <sup>a,c</sup> ± 65,65	15	+27,49 <sup>a,g</sup> ± 98,72
Östra- diol	Baseline [pg/ml]	18	93,29 ± 51,35	20	64,04 ± 33,27	15	70,80 ± 46,93
	3 Monate [rel. Δ]	18	+24,30 <sup>h</sup> ± 53,61	20	-31,36 ± 187,43	15	-52,25 <sup>h</sup> ± 47,45
	6 Monate [rel. Δ]	18	+7,90 <sup>d,i</sup> ± 59,07	20	-78,43 <sup>d</sup> ± 19,57	15	-56,39 <sup>i</sup> ± 62,26
Proges- teron	Baseline [ng/ml]	18	7,52 ± 7,89	20	5,49 ± 5,14	15	5,63 ± 4,27
	3 Monate [rel. Δ]	18	+50,78 <sup>e,j</sup> ± 142,24	20	-67,01 <sup>e</sup> ± 32,43	15	-67,82 <sup>j</sup> ± 38,23
	6 Monate [rel. Δ]	18	+46,43 <sup>f,k</sup> ± 141,50	20	-64,04 <sup>f</sup> ± 40,35	15	-70,65 <sup>k</sup> ± 31,11

a,b,g: p<0,05; j: p<0,005; c,d,e,f,h,i,k: p<0,001 (Univariate Varianzanalyse)

**Tab.8.2, Hormone (Variante<sub>max</sub>):** TSH, FSH, LH, Östradiol und Progesteron als Mittelwerte (MW) mit Standardabweichungen (SA) bei Studienbeginn (Baseline) und relative Veränderungen [rel. Δ] nach drei, und sechs Monaten bei den Probandinnen (n) der Kontrollgruppe und der beiden Gruppen mit OC (Desogestrel / Levonorgestrel)

Hormone		Kontrolle		Desogestrel		Levonorgestrel	
	Visite	n	MW ± SA	n	MW ± SA	n	MW ± SA
TSH	Baseline [μU/l]	20	1,55 ± 0,63	23	1,46 ± 0,63	21	1,61 ± 0,52
FSH	Baseline [mIU/ml]	20	4,74 ± 2,88	23	3,60 ± 1,92	21	3,89 ± 2,92
	3 Monate [rel. Δ]	19	+9,40 ± 57,29	22	-11,48 ± 81,40	21	-2,54 ± 92,53
	6 Monate [rel. Δ]	20	+21,16 ± 73,24	23	-5,15 ± 93,84	20	+28,74 ± 100,42
LH	Baseline [mIU/ml]	20	7,52 ± 7,74	23	6,00 ± 7,21	21	6,15 ± 8,36
	3 Monate [rel. Δ]	19	+50,63 <sup>b</sup> ± 151,02	22	-27,72 <sup>b</sup> ± 92,01	21	-7,40 ± 96,44
	6 Monate [rel. Δ]	20	+67,57 <sup>c</sup> ± 175,92	23	-44,22 <sup>a,c</sup> ± 63,15	20	+9,56 <sup>a</sup> ± 96,39
Östra- diol	Baseline [pg/ml]	20	91,49 ± 48,98	23	70,90 ± 45,01	21	77,05 ± 58,39
	3 Monate [rel. Δ]	19	+25,63 <sup>g</sup> ± 52,42	22	-35,21 ± 178,83	21	-59,33 <sup>g</sup> ± 42,13
	6 Monate [rel. Δ]	20	+9,54 <sup>d,h</sup> ± 56,17	23	-79,69 <sup>d</sup> ± 18,85	20	-64,17 <sup>h</sup> ± 55,37
Proges- teron	Baseline [ng/ml]	20	7,75 ± 7,49	23	5,11 ± 4,89	21	5,49 ± 4,74
	3 Monate [rel. Δ]	19	+48,97 <sup>e,i</sup> ± 138,46	22	-67,31 <sup>e</sup> ± 30,97	21	-68,22 <sup>i</sup> ± 34,38
	6 Monate [rel. Δ]	20	+44,23 <sup>f,j</sup> ± 134,12	23	-64,92 <sup>f</sup> ± 38,09	20	-68,81 <sup>j</sup> ± 34,77

a,b: p<0,05; c: p<0,005; d,e,f,g,h,i,j: p<0,001 (Univariate Varianzanalyse)

### 3.8.2 Elektrolyte und Stoffwechselfparameter

Ausgewertet wurden folgende Laborparameter im Blut zu Studienbeginn, nach einem, drei und sechs Monaten: Erythrozyten [ $10^6/\mu\text{l}$ ], Hämoglobin [g/dl], Calcium [mmol/l], Magnesium [mg/dl], Phosphat [mg/dl],  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase (GGT) [U/l], Kreatinin [mg/dl], Cholesterin [mg/dl], Triglyceride [mg/dl]. Neben den relativen Differenzen (Tab.9) sind die absoluten Mittelwerte zu den jeweiligen Zeitpunkten im Anhang angegeben (siehe 2.2).

Zusammenfassung der Ergebnisse: Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung gab es für keinen Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen (Tab.9). Auffallend war der Abfall des Phosphatspiegels in beiden Pillengruppen im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Im gepaarten t-Test konnten signifikante Veränderungen in den Pillengruppen nachgewiesen werden: Desogestrel: Visit A/B ( $p=0,044$ ), Visit A/C ( $p=0,009$ ), Visit A/D ( $p=0,046$ ); Levonorgestrel: Visit A/C ( $p=0,002$ ), Visit A/D ( $p=0,002$ ). Unter beiden oralen Kontrazeptiva kam es zu einem leichten, nicht signifikanten Anstieg der GGT und Cholesterin. Einen Anstieg unter oraler Kontrazeption zeigten auch die Triglyceride, der nur unter Desogestrel im gepaarten t-Test signifikant war: Visit A/B ( $p=0,002$ ), Visit A/C ( $p=0,000$ ), Visit A/D ( $p=0,000$ ).

Signifikante Unterschiede der beiden Pillengruppen zu der Kontrollgruppe zeigten sich vor allem bei den Serumspiegeln für Phosphat und Triglyceride: Phosphat fiel im Gegensatz zur Kontrollgruppe ab: Desogestrel/Kontrolle<sub>3Monate</sub> ( $p=0,019$ ), Levonorgestrel/Kontrolle<sub>3Monate</sub> ( $p=0,007$ ), Levonorgestrel/Kontrolle<sub>6Monate</sub> ( $p=0,010$ ). Die Triglyceride stiegen im Vergleich zur Kontrollgruppe an: Desogestrel/Kontrolle<sub>1Monat</sub> ( $p=0,011$ ), Desogestrel/Kontrolle<sub>3Monate</sub> ( $p=0,001$ ), Desogestrel/Kontrolle<sub>6Monate</sub> ( $p=0,000$ ), Levonorgestrel/Kontrolle<sub>3Monate</sub> ( $p=0,035$ ), Levonorgestrel/Kontrolle<sub>6Monate</sub> ( $p=0,007$ ).

**Tab.9, Elektrolyte und Stoffwechselfparameter:** Werte von Erythrozyten, Hämoglobin und Serumwerte von Calcium, Magnesium, Phosphat, Kreatinin, GGT, Gesamt-Cholesterin und Triglyceride als Mittelwerte (MW) mit Standardabweichungen (SA) bei Studienbeginn (Baseline) und relative Veränderungen [rel. Δ] nach einem, drei und sechs Monaten bei den Probandinnen (n) der Kontrollgruppe und der beiden Gruppen mit OC (Desogestrel / Levonorgestrel)

Safety-Labor		Kontrolle		Desogestrel		Levonorgestrel	
	Visite	n	MW ± SA	n	MW ± SA	n	MW ± SA
Ery	Baseline [10 <sup>6</sup> /μl]	20	4,45 ± 0,31	23	4,40 ± 0,27	21	4,33 ± 0,31
	6 Monate [rel. Δ]	20	-1,46 ± 4,39	23	-2,14 ± 3,66	20	-0,93 ± 4,85
Hämo- globin	Baseline [g/dl]	20	13,26 ± 1,07	23	13,44 ± 0,74	21	13,06 ± 0,87
	6 Monate [rel. Δ]	20	+0,69 ± 8,71	23	-1,46 ± 3,60	21	+1,02 ± 5,54
Calcium	Baseline [mmol/l]	20	2,39 ± 0,06	23	2,42 ± 0,07	21	2,40 ± 0,09
	1 Monat [rel. Δ]	20	-0,10 ± 3,58	23	-0,44 ± 2,87	21	-0,32 ± 2,45
	3 Monate [rel. Δ]	20	-1,09 ± 3,84	23	-0,81 <sup>a</sup> ± 2,84	21	-1,89 <sup>a</sup> ± 2,92
	6 Monate [rel. Δ]	20	-0,55 ± 3,35	23	-1,17 ± 2,87	20	-0,59 ± 3,38
Magne- sium	Baseline [mg/dl]	20	2,01 ± 0,16	23	1,91 ± 0,13	21	1,91 ± 0,16
	1 Monat [rel. Δ]	20	-0,10 ± 3,58	23	-0,44 ± 2,87	21	-0,31 ± 2,44
	3 Monate [rel. Δ]	20	-1,09 ± 3,84	23	-0,81 ± 2,84	21	-1,89 ± 2,92
	6 Monate [rel. Δ]	20	-0,55 ± 3,35	23	-1,17 ± 2,87	20	-0,59 ± 3,38
Phosph at	Baseline [mg/dl]	20	3,58 ± 0,49	23	3,87 ± 0,601	21	3,85 ± 0,60
	1 Monat [rel. Δ]	20	+2,11 ± 15,47	23	-5,68 <sup>b</sup> ± 4,59	21	+3,67 <sup>b</sup> ± 20,41
	3 Monate [rel. Δ]	20	8,01 <sup>c,d</sup> ± 21,26	23	-9,41 <sup>c</sup> ± 16,02	21	-9,70 <sup>d</sup> ± 13,02
	6 Monate [rel. Δ]	20	+4,98 <sup>e</sup> ± 16,60	23	-6,56 ± 19,46	20	-12,30 <sup>e</sup> ± 16,58
GGT	Baseline [U/l]	20	10,59 ± 7,08	23	8,88 ± 4,04	21	8,72 ± 2,74
	1 Monat [rel. Δ]	20	-14,02 ± 31,21	23	-3,08 ± 34,50	21	+6,51 ± 63,28
	3 Monate [rel. Δ]	20	-11,61 ± 25,61	23	+3,60 <sup>v</sup> ± 56,01	21	+16,67 ± 81,69
	6 Monate [rel. Δ]	20	-12,07 ± 27,73	23	+7,02 ± 57,77	20	+19,08 ± 71,30
Krea- tinin	Baseline [mg/dl]	20	0,97 ± 0,11	23	0,97 ± 0,13	21	0,98 ± 0,07
	1 Monat [rel. Δ]	20	+6,02 ± 16,01	23	+2,93 ± 15,95	21	+6,81 ± 9,98
	3 Monate [rel. Δ]	20	+4,23 ± 13,46	23	+3,89 ± 17,76	21	+3,53 ± 13,57
	6 Monate [rel. Δ]	20	+3,70 ± 15,66	23	+6,69 ± 11,40	20	+8,11 ± 10,71
Choles- terin	Baseline [mg/dl]	20	175,0 ± 24,22	23	177,3 ± 36,30	21	180,9 ± 26,31
	1 Monat [rel. Δ]	20	+1,9 ± 9,25	23	+2,0 ± 14,33	21	+0,3 ± 12,83
	3 Monate [rel. Δ]	20	+1,7 ± 11,24	23	+6,3 ± 12,68	21	-0,7 ± 15,56
	6 Monate [rel. Δ]	20	-1,8 <sup>f</sup> ± 10,56	23	+9,8 <sup>f</sup> ± 17,17	20	+3,9 ± 14,78
Trigly- ceride	Baseline [mg/dl]	20	72 ± 25,68	23	79 ± 25,54	21	87 ± 35,83
	1 Monat [rel. Δ]	20	+4 <sup>g</sup> ± 34,80	23	+30 <sup>g</sup> ± 35,24	21	+25 ± 50,44
	3 Monate [rel. Δ]	20	+9 <sup>h,i</sup> ± 32,56	23	+66 <sup>h</sup> ± 80,58	21	+31 <sup>i</sup> ± 61,83
	6 Monate [rel. Δ]	20	+4 <sup>j,k</sup> ± 27,41	23	+64 <sup>j</sup> ± 52,18	20	+29 <sup>k</sup> ± 53,48

a,b,c,i: p<0,05; d,e,g,k: p<0,01; f: p<0,005; j: p<0,001 (Univariate Varianzanalyse)

### **3.9 Spezifische Parameter des Knochenstoffwechsels**

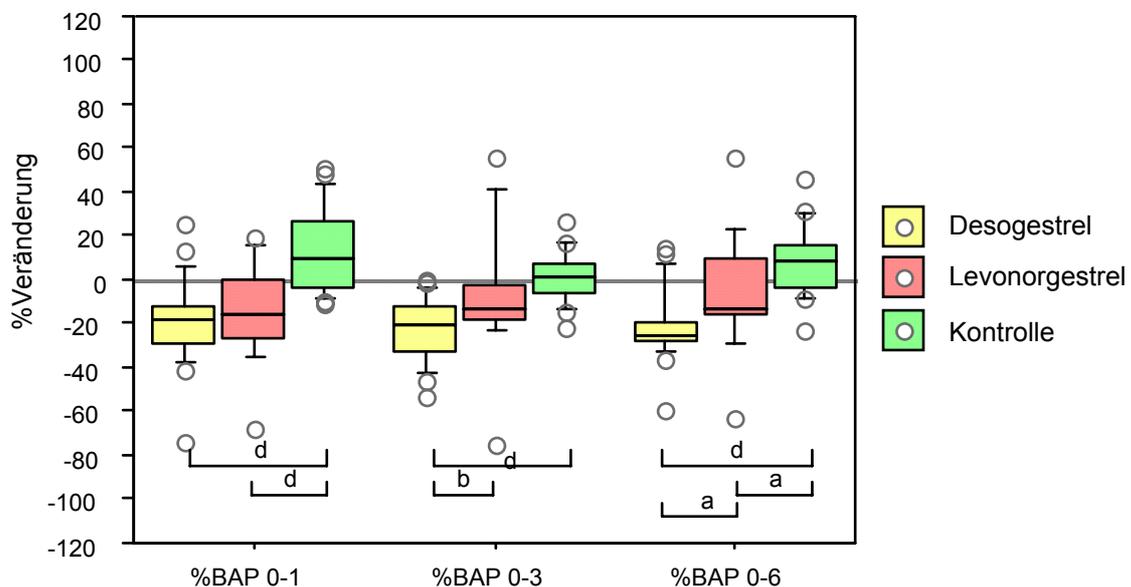
Die Auswertung und Beschreibung der bone marker erfolgte bezogen auf den minimalen Datensatz (Variante<sub>min</sub>) (Tab.10.1). Zum Vergleich wurden die Ergebnisse des maximalen Datensatzes (Variante<sub>max</sub>) in Tabellenform (Tab.10.2) aufgeführt. Eine Tabelle mit den entsprechenden absoluten Mittelwerten und Standardabweichungen ist im Anhang (siehe 2.3) zu finden.

Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung bestanden keine Gruppenunterschiede für die Knochenstoffwechselfparameter BAP, BGP, PYD, DPD und CTx (Tab.10.1).

### 3.9.1 Knochenspezifische alkalische Phosphatase

Ausgewertet wurden die Serumspiegel der BAP [ng/ml] zu Studienbeginn sowie die prozentualen Veränderungen [relatives  $\Delta$ ] nach einem, drei und sechs Monaten (Tab.10.1).

Tendenziell kam es in beiden Pillengruppen zu einem Abfall des BAP, wobei der Abfall in der Desogestrel-Gruppe im gepaarten t-Test signifikant war: Visit A/B ( $p=0,001$ ), Visit A/C ( $p=0,000$ ), Visit A/D ( $p=0,000$ ). In der Kontrollgruppe nahm BAP insgesamt leicht zu. Allerdings wies nur die Veränderung von Visit A zu B ein leicht signifikantes Niveau im gepaarten t-Test auf ( $p=0,023$ ) (Abb.5). Beim Vergleich der Gruppen untereinander gab es besonders nach sechs Monaten signifikante Unterschiede der beiden Pillengruppen zur Kontrollgruppe: Desogestrel/Kontrolle ( $p=0,000$ ), Levonorgestrel/Kontrolle ( $p=0,041$ ). Nach drei und sechs Monaten unterschieden sich auch die beiden Pillengruppen signifikant voneinander: Desogestrel/Levonorgestrel<sub>3Monate</sub> ( $p=0,014$ ), Desogestrel/Levonorgestrel<sub>6Monate</sub> ( $p=0,025$ ) (Tab.10.1).



**Abb.5, Knochenspezifische alkalische Phosphatase:** Prozentuale Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BAP), nach einem (%BAP 0-1), drei (%BAP 0-3) und sechs Monaten (%BAP 0-6) in der Kontrollgruppe und in den beiden Gruppen mit OC. Signifikante Gruppenunterschiede wurden mittels univariater Varianzanalyse ermittelt: <sup>a</sup>:  $p<0,05$ , <sup>b</sup>:  $p<0,01$ , <sup>d</sup>:  $p<0,001$ .

### 3.9.2 Osteocalcin

Zur Auswertung kamen die Serumspiegel des BGP [ng/ml] zu Studienbeginn sowie die prozentualen Veränderungen [relatives  $\Delta$ ] nach einem, drei und sechs Monaten (Tab.10.1).

In beiden Pillengruppen zeigte sich ein deutlich signifikanter Abfall des Osteocalcins beim gepaarten t-Test: Desogestrel: Visit A/B ( $p=0,000$ ), Visit A/C ( $p=0,000$ ), Visit A/D ( $p=0,000$ ); Levonorgestrel: Visit A/B ( $p=0,002$ ), Visit A/C ( $p=0,001$ ), Visit A/D ( $p=0,000$ ) (Abb.6).

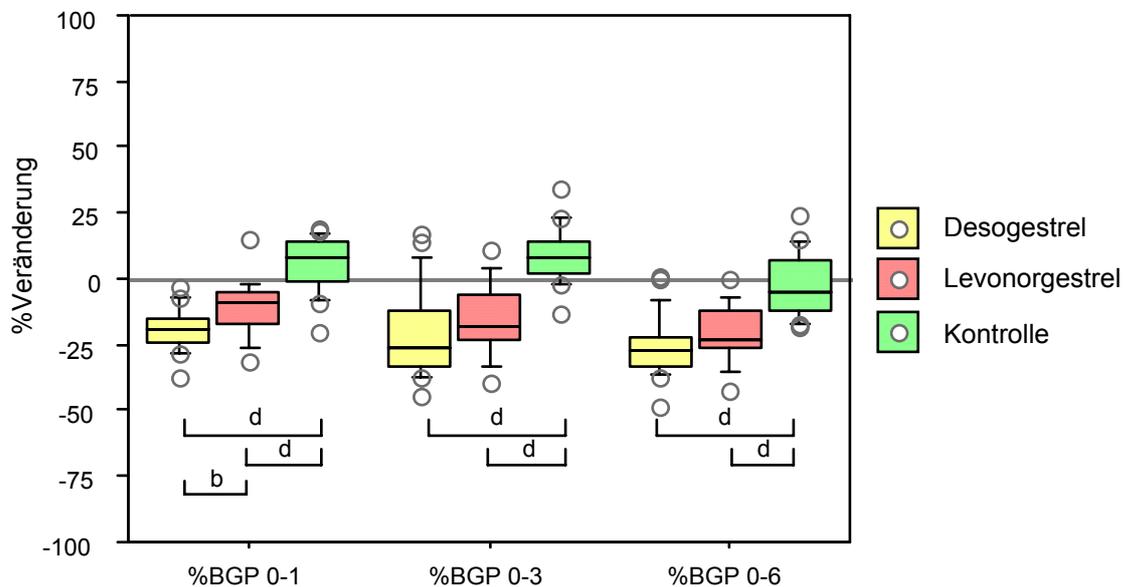
In der Kontrollgruppe fiel BGP nach sechs Monaten leicht ab, wobei nach einem und drei Monaten signifikante Anstiege festzustellen waren: Visit A/B ( $p=0,039$ ), Visit A/C ( $p=0,001$ ).

Beim Vergleich der Gruppen ergab sich zu allen drei Zeitpunkten ein jeweils signifikanter Unterschied der Pillengruppen zur Kontrolle:

Ein Monat: Desogestrel/Kontrolle ( $p=0,000$ ); Levonorgestrel/ Kontrolle ( $p=0,000$ );

Drei Monate: Desogestrel/Kontrolle ( $p=0,000$ ); Levonorgestrel/Kontrolle ( $p=0,000$ );

Sechs Monate: Desogestrel/Kontrolle ( $p=0,000$ ); Levonorgestrel/Kontrolle ( $p=0,000$ ).



**Abb.6, Osteocalcin:** Prozentuale Veränderung des Osteocalcins (BGP) nach einem (%BGP 0-1), drei (%BGP 0-3) und sechs Monaten (%BGP 0-6) in der Kontrollgruppe und den beiden Gruppen mit OC. Signifikante Gruppenunterschiede wurden mittels univariater Varianzanalyse ermittelt: <sup>b</sup>:  $p<0,01$ , <sup>d</sup>:  $p<0,001$ .

### 3.9.3 Pyridinolin

Zur Auswertung kam die Konzentration des Pyridinolins (PYD) im Urin bezogen auf Kreatinin [ $\mu\text{mol/mol}$ ] zu Studienbeginn sowie die prozentualen Veränderungen [relatives  $\Delta$ ] nach einem, drei und sechs Monaten (Tab.10.1).

Sowohl unter Desogestrel als auch unter Levonorgestrel kam es insgesamt zu einem Abfall des Pyridinolins mit den niedrigsten Werten nach einem Monat (Abb.7). Zu allen Zeitpunkten waren die Ergebnisse im gepaarten t-Test signifikant: Desogestrel: Visit A/B ( $p=0,000$ ), Visit A/C ( $p=0,020$ ), Visit A/D ( $p=0,000$ ); Levonorgestrel: Visit A/B ( $p=0,004$ ), Visit A/C ( $p=0,022$ ), Visit A/D ( $p=0,010$ ). Die Veränderungen in der Kontrollgruppe wiesen keine Signifikanz auf.

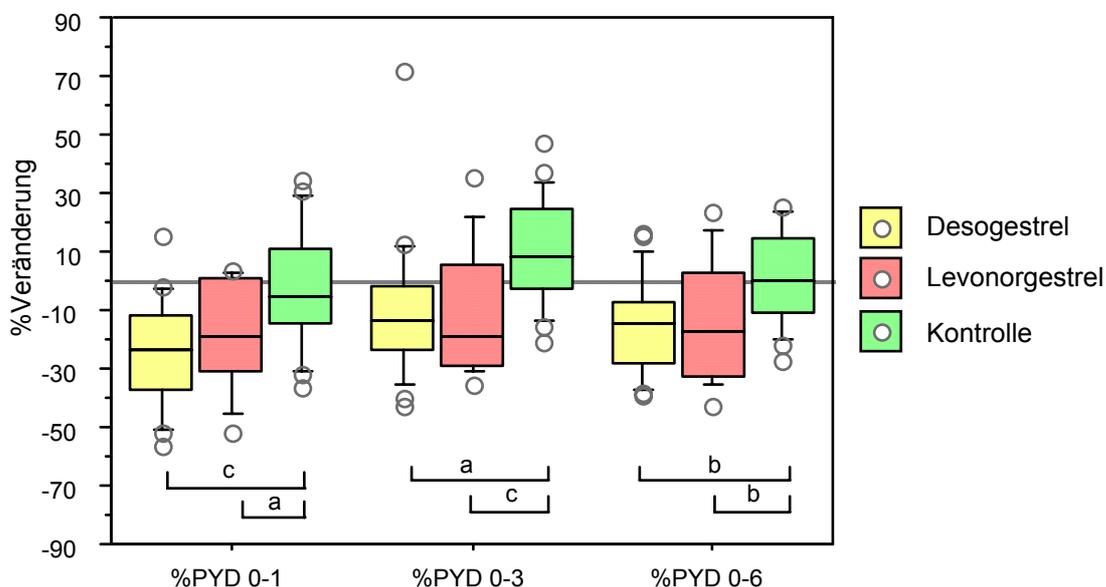
Beim Vergleich der drei Gruppen ergaben sich zu allen drei Abnahmezeitpunkten signifikante Unterschiede zur Kontrolle:

Ein Monat: Desogestrel/Kontrolle ( $p=0,003$ ); Levonorgestrel/Kontrolle ( $p=0,016$ );

Drei Monate: Desogestrel/Kontrolle ( $p=0,026$ ); Levonorgestrel/Kontrolle ( $p=0,002$ );

Sechs Monate: Desogestrel/Kontrolle ( $p=0,009$ ); Levonorgestrel/Kontrolle ( $p=0,006$ ).

Die beiden Pillengruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.



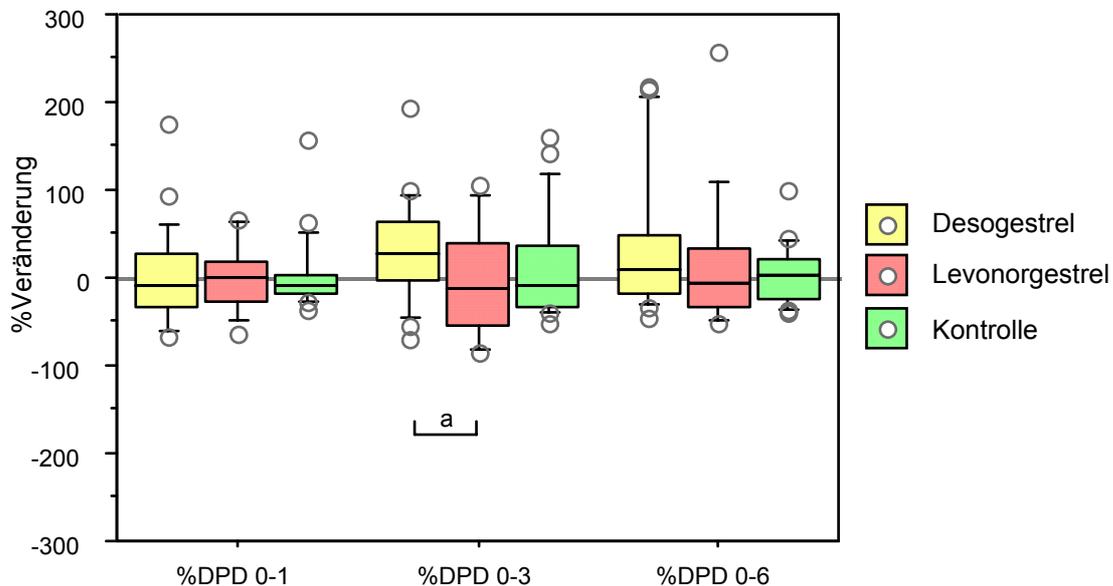
**Abb.7, Pyridinolin:** Prozentuale Veränderung des Pyridinolins (PYD) nach einem (%PYD 0-1), drei (%PYD 0-3) und sechs Monaten (%PYD 0-6) in der Kontrollgruppe und den beiden Gruppen mit OC. Signifikante Gruppenunterschiede wurden mittels univariater Varianzanalyse ermittelt: <sup>a</sup>:  $p<0,05$ , <sup>b</sup>:  $p<0,01$ , <sup>c</sup>:  $p<0,005$ .

### 3.9.4 Desoxy pyridinolin

Ausgewertet wurde die Konzentration des Desoxy pyridinolins (DPD) im Urin bezogen auf Kreatinin [ $\mu\text{mol}/\text{mol}$ ] zu Studienbeginn sowie die prozentualen Veränderungen [relatives  $\Delta$ ] nach einem, drei und sechs Monaten (Tab.10.1).

Insgesamt nahm die DPD-Ausscheidung im Urin bei beiden Pillengruppen nach sechs Monaten zu. Allerdings waren die Ergebnisse, ebenso wie in der Kontrollgruppe, nicht signifikant. Auch hier kam es zu einem Anstieg nach sechs Monaten mit einem Maximum nach drei Monaten (Abb.8).

Beim Gruppenvergleich unterschieden sich allein die beiden Pillengruppen nach drei Monaten signifikant voneinander: Desogestrel/Levonorgestrel ( $p=0,044$ ).



**Abb.8, Desoxy pyridinolin:** Prozentuale Veränderung des Desoxy pyridinolins (DPD) nach einem (%DPD 0-1), drei (%DPD 0-3) und sechs Monaten (%DPD 0-6) in der Kontrollgruppe und den beiden Gruppen mit OC.

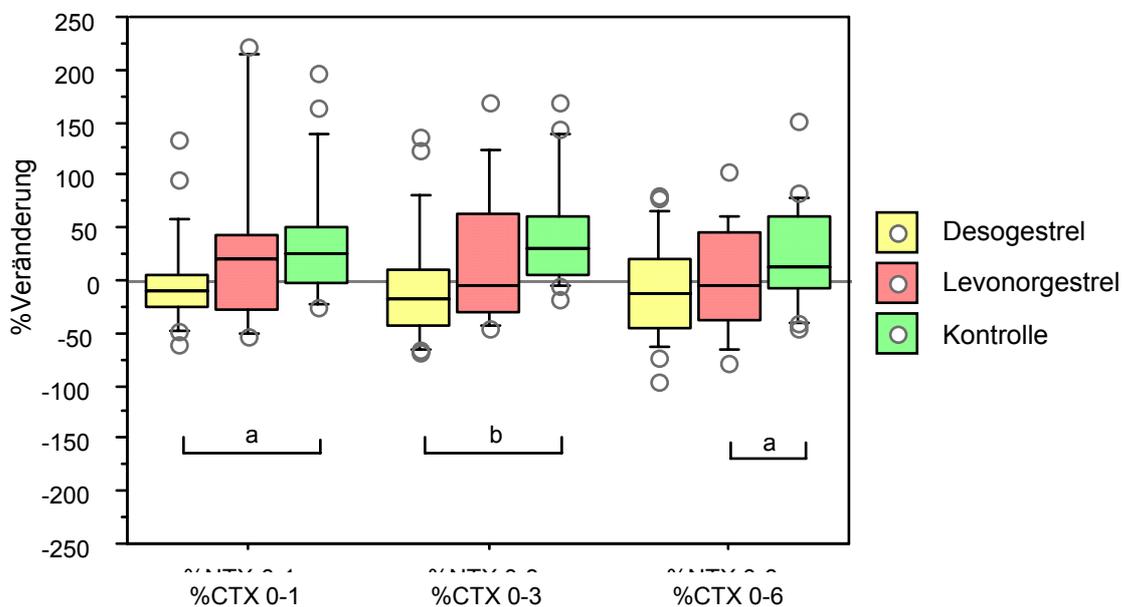
Signifikante Gruppenunterschiede wurden mittels univariater Varianzanalyse ermittelt: <sup>a</sup>:  $p < 0,05$ .

### 3.9.5 C-terminales crosslinking Telozeptid des Typ I Kollagen

Zur Auswertung kamen die Serumspiegel des CTx [ng/ml] zu Studienbeginn sowie die prozentualen Veränderungen [relatives  $\Delta$ ] nach einem, drei und sechs Monaten (Tab.10.1).

Unter Desogestrel kam es zu einem Abfall des Markers. In der Gruppe mit Levonorgestrel zeigte sich zunächst ein Anstieg und schließlich nach sechs Monaten ebenfalls ein leichter Abfall von CTx. Jedoch konnte im gepaarten t-Test keine Signifikanz für beide Gruppen nachgewiesen werden. In der Kontrollgruppe stieg der Parameter an. Dabei ergaben sich signifikante Veränderungen nach einem und drei Monaten: Visit A/B ( $p=0,016$ ), Visit A/C ( $p=0,002$ ) (Abb.9).

Beim Vergleich der Gruppen untereinander unterschied sich von der Kontrollgruppe nur die Desogestrelgruppe nach einem und drei Monaten sowie die Levonorgestrelgruppe nach sechs Monaten: Desogestrel/Kontrolle<sub>1Monat</sub> ( $p=0,039$ ), Desogestrel/Kontrolle<sub>3Monate</sub> ( $p=0,011$ ), Levonorgestrel/Kontrolle<sub>6Monate</sub> ( $p=0,017$ ). Die beiden Pillengruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.



**Abb.9, N-terminales Telozeptid:** Prozentuale Veränderung des C-terminalen crosslinking Telozeptids (CTx) nach einem (%CTx 0-1), drei (%CTx 0-3) und sechs Monaten (%CTx 0-6) in der Kontrollgruppe und den beiden Gruppen mit OC.

Signifikante Gruppenunterschiede wurden mittels univariater Varianzanalyse ermittelt: <sup>a</sup>:  $p<0,05$ , <sup>b</sup>:  $p<0,01$ .

**Tab.10.1, Knochenstoffwechselformparameter (Variante<sub>MIN</sub>):** Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP), Osteocalcin (BGP), Desoxypyridinolin (DPD), Pyridinolin (PYD) und C-terminales crosslinking Telozeptid (CTx) als Mittelwerte (MW) mit Standardabweichungen (SA) bei Studienbeginn (Baseline) und relative Veränderungen [rel. Δ] nach einem, drei und sechs Monaten bei den Probandinnen (n) der Kontrollgruppe und der beiden Gruppen mit OC (Desogestrel/Levonorgestrel)

Knochenstoffwechsel_min		Kontrolle		Desogestrel		Levonorgestrel	
	Visite	n	MW ± SA	n	MW ± SA	n	MW ± SA
BAP	Baseline [ng/ml]	18	12,61 ± 5,93	20	12,32 ± 2,82	15	11,97 ± 6,89
	1 Monat [rel. Δ]	18	+12,58 <sup>e,p</sup> ± 18,58	20	-19,25 <sup>e</sup> ± 20,23	15	-14,80 <sup>p</sup> ± 22,00
	3 Monate [rel. Δ]	18	+1,19 <sup>f</sup> ± 11,69	20	-22,13 <sup>a,f</sup> ± 14,06	15	-7,92 <sup>a</sup> ± 29,32
	6 Monate [rel. Δ]	18	+8,76 <sup>g,q</sup> ± 16,54	20	-21,77 <sup>b,g</sup> ± 16,28	15	-5,30 <sup>b,q</sup> ± 27,25
BGP	Baseline [ng/ml]	18	38,30 ± 11,07	20	41,44 ± 13,20	15	36,88 ± 8,52
	1 Monat [rel. Δ]	18	+5,62 <sup>h,r</sup> ± 10,45	20	-19,16 <sup>c,h</sup> ± 8,03	15	-10,68 <sup>c,r</sup> ± 10,97
	3 Monate [rel. Δ]	18	+9,70 <sup>i,s</sup> ± 10,90	20	-20,21 <sup>i</sup> ± 17,41	15	-15,65 <sup>s</sup> ± 14,08
	6 Monate [rel. Δ]	18	-2,09 <sup>t</sup> ± 12,43	20	-25,89 <sup>j</sup> ± 11,43	15	-20,93 <sup>t</sup> ± 11,25
PYD	Baseline [μmol/mol]	18	62,20 ± 13,86	20	70,23 ± 18,49	15	62,92 ± 13,23
	1 Monat [rel. Δ]	18	-1,71 <sup>k,u</sup> ± 20,86	20	-24,42 <sup>k</sup> ± 18,18	15	-18,00 <sup>u</sup> ± 18,21
	3 Monate [rel. Δ]	18	+10,52 <sup>l,v</sup> ± 18,86	20	-9,48 <sup>l</sup> ± 24,43	15	-11,47 <sup>v</sup> ± 21,82
	6 Monate [rel. Δ]	18	+1,36 <sup>m,w</sup> ± 15,74	20	-15,05 <sup>m</sup> ± 16,05	15	-14,33 <sup>w</sup> ± 20,18
DPD	Baseline [μmol/mol]	18	13,90 ± 4,21	20	13,76 ± 7,55	15	13,31 ± 5,61
	1 Monat [rel. Δ]	18	+1,47 ± 44,76	20	+0,42 ± 56,66	15	+0,63 ± 40,13
	3 Monate [rel. Δ]	18	+12,28 ± 60,10	20	+29,92 <sup>d</sup> ± 60,42	15	+0,36 <sup>d</sup> ± 62,43
	6 Monate [rel. Δ]	18	+5,63 ± 34,28	20	+34,84 ± 81,40	15	+16,58 ± 79,60
CTx	Baseline [ng/ml]	18	0,38 ± 0,16	20	0,43 ± 0,20	15	0,33 ± 0,12
	1 Monat [rel. Δ]	18	+38,22 <sup>n</sup> ± 65,83	20	-2,50 <sup>n</sup> ± 46,28	15	+34,50 ± 85,79
	3 Monate [rel. Δ]	18	+45,21 <sup>o</sup> ± 60,92	20	-4,49 <sup>o</sup> ± 55,85	15	+19,73 ± 66,09
	6 Monate [rel. Δ]	18	+25,11 <sup>x</sup> ± 51,92	20	-10,43 ± 47,94	15	-0,21 <sup>x</sup> ± 52,72

b,d,l,n,q,u,x: p<0,05; a,c,m,o,w: p<0,01; k,v: p<0,005; e,f,g,h,i,j,p,r,s,t: p<0,001 (Univariate Varianzanalyse)

**Tab.10.2, Knochenstoffwechselformparameter (Variante<sub>MAX</sub>):** Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP), Osteocalcin (BGP), Desoxypyridinolin (DPD), Pyridinolin (PYD) und C-terminales crosslinking Telozeptid (CTx) als Mittelwerte (MW) mit Standardabweichungen (SA) bei Studienbeginn (Baseline) und relative Veränderungen [rel. Δ] nach einem, drei und sechs Monaten bei den Probandinnen (n) der Kontrollgruppe und der beiden Gruppen mit OC (Desogestrel/Levonorgestrel)

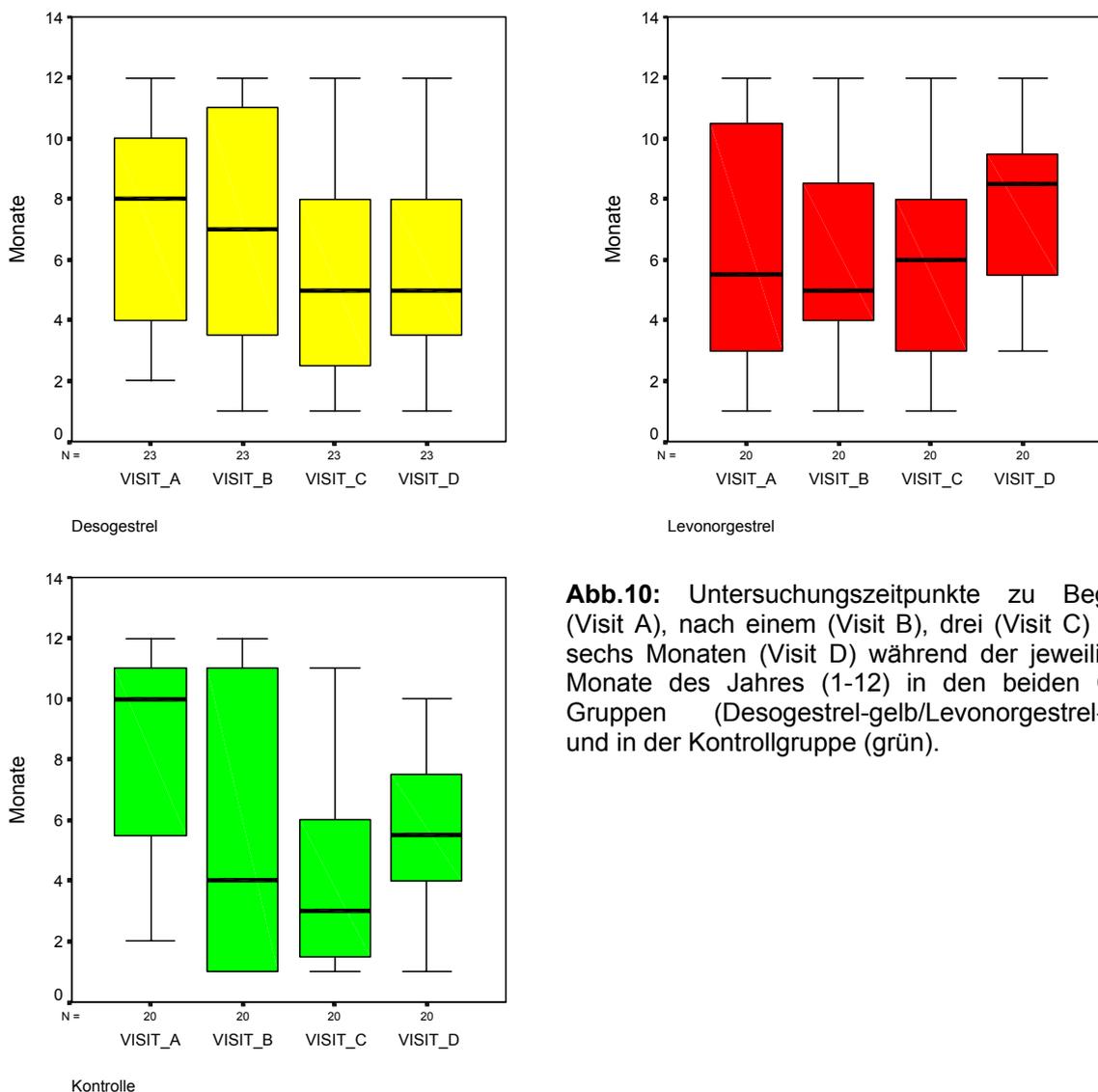
Knochenstoffwechsel_max		Kontrolle		Desogestrel		Levonorgestrel	
	Visite	n	MW ± SA	n	MW ± SA	n	MW ± SA
BAP	Baseline [ng/ml]	19	12,36 ± 5,86	21	12,21 ± 2,79	21	11,58 ± 5,97
	1 Monat [rel. Δ]	19	+12,17 <sup>c,o</sup> ± 18,14	20	-19,21 <sup>c</sup> ± 20,23	19	-13,89 <sup>o</sup> ± 20,13
	3 Monate [rel. Δ]	19	+0,93 <sup>d,p</sup> ± 11,41	21	-21,35 <sup>d</sup> ± 14,17	21	-9,62 <sup>p</sup> ± 28,17
	6 Monate [rel. Δ]	19	+8,30 <sup>e,q</sup> ± 16,20	21	-20,88 <sup>a,e</sup> ± 16,39	18	-6,04 <sup>a,q</sup> ± 24,93
BGP	Baseline [ng/ml]	19	38,22 ± 10,76	21	40,79 ± 13,20	21	38,22 ± 10,24
	1 Monat [rel. Δ]	19	+5,63 <sup>f,r</sup> ± 10,16	20	-19,16 <sup>b,f</sup> ± 8,03	20	-9,97 <sup>b,r</sup> ± 11,70
	3 Monate [rel. Δ]	19	+9,29 <sup>g,s</sup> ± 10,74	21	-18,62 <sup>g</sup> ± 18,46	21	-16,08 <sup>s</sup> ± 14,46
	6 Monate [rel. Δ]	19	-2,96 <sup>h,t</sup> ± 12,66	21	-25,11 <sup>h</sup> ± 11,70	18	-22,75 <sup>t</sup> ± 11,86
PYD	Baseline [μmol/mol]	18	62,60 ± 13,86	21	69,81 ± 18,12	21	64,19 ± 14,18
	1 Monat [rel. Δ]	18	-1,71 <sup>i,u</sup> ± 20,86	21	-24,92 <sup>i</sup> ± 17,87	21	-16,33 <sup>u</sup> ± 18,46
	3 Monate [rel. Δ]	18	+10,52 <sup>j,v</sup> ± 18,86	21	-9,06 <sup>j</sup> ± 23,89	21	-6,53 <sup>v</sup> ± 22,54
	6 Monate [rel. Δ]	18	+1,36 <sup>k,w</sup> ± 15,74	21	-15,83 <sup>k</sup> ± 16,05	19	-15,02 <sup>w</sup> ± 19,81
DPD	Baseline [μmol/mol]	18	13,90 ± 4,21	21	13,67 ± 7,37	21	13,32 ± 4,88
	1 Monat [rel. Δ]	18	+1,47 ± 44,76	21	-1,65 ± 56,04	21	+8,85 ± 48,13
	3 Monate [rel. Δ]	18	+12,28 ± 60,10	21	+31,28 ± 59,22	21	+10,32 ± 56,78
	6 Monate [rel. Δ]	18	+5,63 ± 34,28	21	+31,56 ± 80,74	19	+10,08 ± 71,73
CTx	Baseline [ng/ml]	19	0,38 ± 0,14	21	0,42 ± 0,19	21	0,36 ± 0,12
	1 Monat [rel. Δ]	19	+36,00 <sup>l</sup> ± 59,73	20	-2,50 <sup>l</sup> ± 46,28	19	+22,17 ± 81,57
	3 Monate [rel. Δ]	19	+44,35 <sup>m,x</sup> ± 52,40	21	-4,20 <sup>m</sup> ± 54,45	19	+9,07 <sup>x</sup> ± 60,48
	6 Monate [rel. Δ]	19	+23,77 <sup>n,y</sup> ± 50,44	21	-12,18 <sup>m</sup> ± 47,41	19	-6,32 <sup>y</sup> ± 52,56

a,l,n,p,q,u,x: p<0,05; b,m,v,y: p<0,01; i,j,k,w: p<0,005; c,d,e,f,g,h,o,r,s,t: p<0,001 (Univariate Varianzanalyse)

### 3.10. Untersuchungszeitpunkte im Laufe des Jahres und des Zyklus

#### 3.10.1 Häufigkeitsverteilung der Untersuchungen im Jahresverlauf

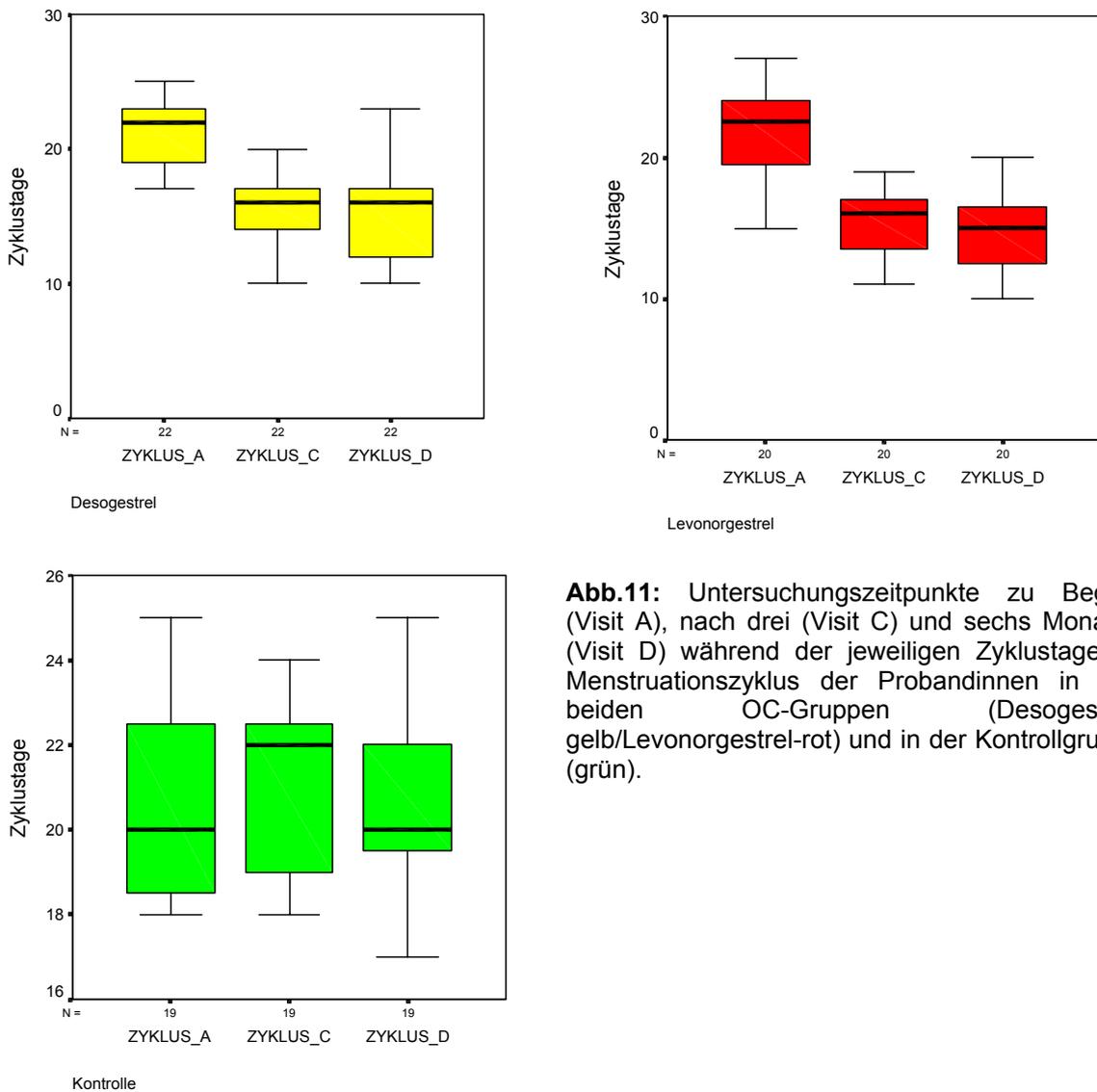
Unter der Überlegung, dass die Ergebnisse durch biologische Rhythmen im Laufe des Jahres beeinflusst werden können, erfolgte eine Auswertung, in welchem Monat die Untersuchungen zu Beginn, nach einem, drei und sechs Monaten durchgeführt wurden (siehe Anhang 3). Die saisonalen Zeitpunkte der Untersuchungen wurden in graphischer Form mittels boxplots dargestellt (Abb.10). Dabei zeigte sich, dass in der Kontrollgruppe die Untersuchungen nach einem Monat (Visit B) ausschließlich während der Monate September bis April stattfanden, und auch die Untersuchung nach drei Monaten (Visit C) hauptsächlich während der Monate Januar bis April erfolgten (siehe Anhang 3). In den beiden OC-Gruppen fand sich keine auffällige Gewichtung der Jahreszeit. Die Untersuchungszeitpunkte waren über das ganze Jahr verteilt.



**Abb.10:** Untersuchungszeitpunkte zu Beginn (Visit A), nach einem (Visit B), drei (Visit C) und sechs Monaten (Visit D) während der jeweiligen Monate des Jahres (1-12) in den beiden OC-Gruppen (Desogestrel-gelb/Levonorgestrel-rot) und in der Kontrollgruppe (grün).

### 3.10.2 Untersuchungshäufigkeit an den Zyklustagen

Da Abhängigkeiten der erhobenen Ergebnisse vom Untersuchungszeitpunkt innerhalb des Zyklus zu erwarten waren, wurde ausgewertet, an welchen Zyklustagen die Probandinnen zu Beginn, nach drei und sechs Monaten untersucht wurden. Auffällig war, dass in der Kontrollgruppe die Untersuchung nach drei Monaten (Visit C) im Mittel um den 22. Zyklustag, demnach um zwei Tage später als zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (Visit A) stattfand (Abb.11). In den beiden OC-Gruppen zeigten sich keine Auffälligkeiten bezüglich der Zyklustage. Unter OC-Einnahme fanden alle Untersuchungen im Mittel um den 15. Zyklustag statt.



**Abb.11:** Untersuchungszeitpunkte zu Beginn (Visit A), nach drei (Visit C) und sechs Monaten (Visit D) während der jeweiligen Zyklustage im Menstruationszyklus der Probandinnen in den beiden OC-Gruppen (Desogestrel-gelb/Levonorgestrel-rot) und in der Kontrollgruppe (grün).

## 4. Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methodik

Im Hinblick auf die Fragestellung der Studie wurden als Probandinnen Frauen im Alter zwischen 18 und 24 Jahren aufgenommen. Es wurde damit genau die Altersgruppe einbezogen, in der die Peak Bone Mass (PBM), d.h. die maximal erreichbare Knochenmasse aufgebaut wird. Sie erreicht ohne hormonelle Intervention im Alter zwischen 20 und 30 Jahren höchstmögliche Werte [2]. Zahlreiche Untersuchungen weisen darauf hin, dass sich die Knochendichte hauptsächlich in den ersten beiden Lebensjahrzehnten aufbaut und die Stabilität des Knochens im weiteren Erwachsenenalter davon bestimmt wird [42,74]. Außerdem stellt diese Altersgruppe den Anteil der Frauen dar, der am häufigsten orale Kontrazeptiva anwendet: 74% der 16- bis 24-Jährigen greifen auf die Pille zurück [18]. Um Zusammenhänge zwischen oraler Kontrazeption und Knochenstoffwechsel zu untersuchen, ist demnach diese Altersgruppe junger Frauen von besonderem Interesse.

Wenn Veränderungen im Knochenstoffwechsel ausschließlich auf die oralen Kontrazeptiva zurückgeführt werden sollen, müssen mögliche Störgrößen, die Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und den hypothalamo-hypophysär-gonadalen Regelkreis haben, mithilfe der Ein- und Ausschlusskriterien weitgehend kontrolliert sein.

Ein regelmäßiger Zyklus sowie eine Menstruationsdauer und Menarche im durchschnittlichen Altersbereich sollten in unserer Studie gewährleisten, dass die hormonelle Regulation der Probandinnen der Norm entspricht [85].

Für OC-Einnahmen, die mehr als 50% des Zeitraumes seit der Menarche einnehmen, ist in der Literatur beschrieben, dass sie großen Einfluss auf den Hormonhaushalt nehmen. Daher musste dies als Ausschlusskriterium gelten ebenso wie die Anwendung parenteraler Depot-Kontrazeptiva [85].

Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass sich das Körpergewicht erheblich auf die Knochendichte auswirkt. In einer Studie an 155 Probandinnen wurde eine signifikant höhere Knochendichte und ein signifikant geringerer Knochenmineralverlust bei Frauen mit einem Body Mass Index >25 im Vergleich zu Normalgewichtigen nachgewiesen [86]. Deswegen wurden in diese Studie nur Frauen mit einem Körpergewicht innerhalb  $\pm 20\%$  des Broca-Index aufgenommen.

Sportliche Betätigung im Ausdauer-, Kraft- oder Fitnessbereich wirkt sich nach zahlreichen Studien mit allerdings unterschiedlichen Ergebnissen auf bone marker aus. Gesichert ist ein Einfluss auf den Knochenstoffwechsel bei systematischem Training [15,34,93]. Deswegen durfte von den Probandinnen kein systematisches Kraft- und Ausdauertraining durchgeführt werden.

Frauen mit Anorexia nervosa bzw. Bulimia nervosa sowie anderen Krankheiten, die zu einer verzögerten Menarche führen können [51], aber auch Leistungssportlerinnen, bei denen es zu einer trainingsinduzierten Amenorrhoe kommen kann [5,9,13], wurden ausgeschlossen, da von Beeinflussungen des Knochenstoffwechsels ausgegangen werden musste.

Drogen- und Medikamentenmissbrauch in der Anamnese sowie Pharmakotherapien, die Einfluss auf den Knochenstoffwechsel nehmen, waren weitere Ausschlusskriterien. So unterdrücken z.B. Glukokortikoide hauptsächlich die Knochenneubildung [56]. Auch regelmäßiger Alkohol- und Nikotinkonsum bewirken Veränderungen im Knochenstoffwechsel und mussten daher als Ausschlusskriterium gelten. Rapuri et al. beschreiben in ihren Untersuchungen sowohl unter Alkohol eine Unterdrückung der Remodelingvorgänge im Knochen als auch eine Abnahme der Knochendichte unter Nikotineinfluss [63,64].

Weitere Faktoren, die Veränderungen der bone marker hervorrufen können und deswegen ausgeschlossen werden mussten, waren eine zurückliegende oder aktuelle Schwangerschaft bzw. Stillzeit. Die Knochenstoffwechselfparameter steigen im zweiten Trimester einer Schwangerschaft an und können bis zu einem Jahr post partum erhöht bleiben [34]. Auch nach einer Fraktur kommt es zu einer Erhöhung der bone marker, die sich auf die Kallusbildung und nachfolgende Aktivierung von Modeling und Remodeling zurückführen lässt und bis zu einem Jahr nach Fraktur noch nachweisbar ist [36,55]. Deswegen sollte keine Fraktur in der Anamnese vorhanden sein.

Diabetes mellitus greift störend in den Knochenstoffwechsel ein [8] genauso wie eine Erkrankung der Schilddrüse [21]. Lebererkrankungen führen zu erhöhten Spiegeln der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase sowie erniedrigten Spiegeln von Osteocalcin [80].

Ein altersentsprechender Befund bei der klinischen Untersuchung, eine negative (Familien)Anamnese bezüglich kardiovaskulärer und thromboembolischer Erkrankungen, ein Ruheblutdruck unter 140/90 mmHg, Laborbefunde, die nicht außerhalb

15% der Norm lagen und der Ausschluss maligner Erkrankungen sollten einen gesunden körperlichen Zustand, soweit mit den angewandten Methoden erkennbar, sicherstellen. Zudem sollten ergometrische Leistungs- und Kraftdiagnostik eine durchschnittliche körperliche Leistungsfähigkeit belegen.

Im Hinblick auf zirkadiane Rhythmen wurden Blut- und Urinproben jeweils zwischen 7.30 und 11.00 Uhr gewonnen. Die zirkadiane Rhythmik hat einen entscheidenden Einfluss auf die Variabilität der bone marker. Vor allem die Marker der Knochenresorption unterliegen dieser Rhythmik. So erreicht die Ausscheidung von Pyridinolin und Desoxypyridinolin im Urin ihren Spitzenwert zwischen 2.00 und 8.00 Uhr morgens und einen Tiefpunkt zwischen 14.00 und 23.00 Uhr [19,32]. Auch Osteocalcin erreicht höchste Serumspiegel zwischen 2.30 und 4.00 Uhr morgens, tiefste zwischen 12.00 und 16.00 Uhr [19]. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase folgt einem etwas anderen Muster als die anderen Marker der Knochenformation: Nach Nielsen et al. zeigen sich zwei Peaks um 14.30 und 23.30 Uhr sowie ein Tiefpunkt um 6.30 Uhr um bis zu 30% [54]. Um diese tageszeitlichen Schwankungen zu vermeiden, sollten die Laboruntersuchungen stets zur selben Tageszeit durchgeführt werden, idealerweise vor 11.00 Uhr [34], was in unserer Studie gewährleistet war.

Es ist bekannt, dass bei Frauen die Knochenstoffwechselfparameter im Winter auf einem höheren Niveau liegen als im Sommer. Woitge et al. beschrieben eine signifikante Erhöhung von BAP, BGP, PYD und DPD in den Monaten Oktober bis April. Die Beschleunigung des Knochenstoffwechsels im Winter sei möglicherweise auf die niedrigeren Vitamin D-Spiegel und daraus resultierend einen sekundären Hyperparathyreoidismus zurückzuführen [17,93]. Um sicherzustellen, dass jahreszeitliche Schwankungen der bone marker ausgeschlossen werden können, wurden die Abnahmezeitpunkte überprüft. Die saisonalen Veränderungen können bis zu 12% der Variabilität der bone marker verursachen und Differenzen von 20% zwischen Sommer und Winter bewirken [93]. Douglas et al. beschrieben, dass DPD und PYD sich im Jahresverlauf unterschiedlich verhalten [17]: DPD ist im Herbst erhöht, während PYD im Frühling höhere Werte aufweist. In unseren Pillengruppen waren die Abnahmezeitpunkte annähernd gleichmäßig über das Jahr verteilt (Abb.10, siehe auch Anhang 3). Bei der Kontrollgruppe jedoch zeigt die statistische Auswertung, dass hier die Untersuchungen größtenteils während der Wintermonate stattfanden (Abb.10,

Anhang 3). Daraus lässt sich der bei allen fünf Parametern vorhandene leichte Anstieg in der Kontrollgruppe besonders nach einem und drei Monaten erklären. Es muss allerdings festgehalten werden, dass die Veränderungen in der Kontrollgruppe nur vereinzelt signifikant waren (Tab.10) und ihnen deswegen nur eine untergeordnete Bedeutung zugeteilt werden muss.

Dagegen scheint der Effekt des Menstruationszyklus der Frau auf den Knochenstoffwechsel vernachlässigbar gering zu sein und keine signifikanten Veränderungen zu bewirken [7,34,72].

Um bei Studienbeginn bei allen Probandinnen eine vergleichbare Hormonregulation zu erreichen, konnten wir nur Frauen nach einer zweimonatigen OC-Karenz an der Studie teilnehmen lassen. Somit konnte bei unseren Probandinnen ein normaler Zyklus nachgewiesen werden.

Die Sexualhormone unterliegen während des weiblichen Menstruationszyklus einem zyklischen Profil [48], das berücksichtigt werden muss. Um die Vergleichbarkeit der Messergebnisse zu gewährleisten und ovulatorische Zyklen nachzuweisen, mussten die Laboranalysen in der gleichen Zyklusphase stattfinden. Zur Screening- sowie zur Eingangsuntersuchung wurden die Frauen deshalb in der gleichen Phase und zwar in der Lutealphase, d.h. zwischen dem 17. und 23. Zyklustag einbestellt. Die Studienverlaufsuntersuchungen erfolgten bei der Kontrollgruppe zwischen 18. und 25. Zyklustag, bei den beiden OC-Gruppen zwischen dem 10. und 21. Einnahmetag.

Veränderungen des Knochengewebes durch physiologische und pharmakologische Interventionen lassen sich grundsätzlich durch zwei Untersuchungsmethoden feststellen: 1. Die Kontrolle der Knochenmasse bzw. Messung der Knochendichte (bone mineral density - BMD) mittels röntgenologischer und bildgebender Verfahren wie die DXA-Messung eignet sich zur Erfassung langfristiger Anpassungserscheinungen und erlaubt eine sichere Aussage erst nach 12 bis 24 Monaten [43]. 2. Über kurzfristige Veränderungen, die den Knochenstrukturadaptionen zu Grunde liegen, informieren spezifische Marker der Knochenauf- und -abbauprozesse [28]. In den letzten zehn Jahren entdeckte man spezifische und sensitive Marker des Knochenstoffwechsels. Die Marker der Knochenformation sind direkte oder indirekte Produkte der aktiven Osteoblasten. Sie werden im Serum gemessen.

Die alkalische Phosphatase (ALP) ist ein ubiquitär vorkommendes Enzym mit unterschiedlichen Isoformen in Geweben wie Leber, Knochen, Niere, Darm und Plazenta. Bei einem gesunden Erwachsenen mit normaler Leberfunktion stammen 50% der totalen ALP aus der Leber und 50% aus dem Knochen [31]. Das knochenspezifische Isoenzym, die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP), ist ein membranständiges Enzym der Osteoblasten, das in die Blutzirkulation abgegeben wird und als hochspezifischer Marker für den Knochenanbau gilt [14].

Osteocalcin, auch Bone-Gla-Protein (BGP) genannt, ist ein Vitamin-K-abhängiges und durch Vitamin D stimulierbares Protein der organischen Knochenmatrix. Es wird von Osteoblasten während der Phase der Matrixmineralisation synthetisiert und gilt als spezifischer Marker für die Osteoblastenfunktion und Knochenformationsrate [73]. Der Hauptanteil des synthetisierten BGP wird über das Hydroxylapatit in den Knochen eingebaut. Nur ein kleiner Anteil gelangt ins Blut, sobald während des Remodeling Knochen ab- bzw. angebaut wird.

Die meisten Marker der Knochenresorption sind Abbauprodukte des Knochenkollagens vom Typ I. Sie werden im Urin oder Serum bestimmt. Die beiden Hydroxypyridinium Crosslinks Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) werden während der Kollagenreifung gebildet und dienen als Quervernetzungsbestandteile, sog. Crosslinks, der mechanischen Stabilität des Knochenkollagens. Während der osteoklastischen Resorptionsphase und im Rahmen des Remodeling werden die beiden Crosslinks proteolytisch abgebaut und unverändert im Urin ausgeschieden [33]. Desoxypyridinolin kommt ausschließlich im Knochen und Dentin vor, während Pyridinolin im Knochen, Knorpel und in geringeren Mengen auch in Bändern und Sehnen nachgewiesen werden kann. Die Tatsache, dass die Crosslinks nicht weiter metabolisiert und nicht von der Nahrung beeinflusst werden, macht sie zu hochspezifischen Markern des Knochenabbaus [41]. Zur korrekten Beurteilung der Urinkonzentrationen des PYD und DPD ist dabei eine Normierung der Messwerte auf die Kreatininkonzentration erforderlich [15].

Eine weitere Möglichkeit zur Erfassung von Typ-I-Kollagenabbauprodukten bietet der Nachweis des C-terminalen crosslinking Telopeptids (CTX, Crosslaps) im Serum oder Urin. CTX ist ein Abbauprodukt des C-terminalen Ende des Kollagenmoleküls und Angriffspunkt für die quervernetzenden Crosslinks und wird während der Knochenresorption freigesetzt [84].

Die Bestimmung der beiden Pyridiniumderivate und der Telo peptide wird derzeit als beste Methode für die Erfassung der Knochenresorptionsrate angesehen [15].

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

Zahlreiche Studien befassten sich bisher mit dem Verhalten des Knochengewebes unter Einnahme der „Pille“. Allerdings finden sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse.

Die erstmalig eingeführte „Pille“, die sog. „Pincus Pille“, kam 1959 in den USA auf den Markt. Sie enthielt 0,15mg Mestranol und 9,7mg Norethynodrel [16]. Bei der Pille der frühen 60er Jahre ging man noch von einer knochenstabilisierenden Wirkung aus [30]. M. Kleerekoper belegte 1991 in einer Studie, dass Frauen, die in ihrer Jugend über einen längeren Zeitraum die „Pille“ eingenommen hatten, im Alter höhere Knochendichtewerte aufwiesen [39]. Diese „Pille“ unterschied sich mit Dosen von 50 – 100µg Ethinylestradiol in ihrer Zusammensetzung deutlich von den heutzutage gebräuchlichen Präparaten. Den hohen Östrogengehalt machte man für die zum Teil beträchtlichen kardiovaskulären und thromboembolischen Nebenwirkungen verantwortlich [67]. Aus diesem Grund wurde der Östrogenanteil weitgehend reduziert, um diese unerwünschten Wirkungen möglichst gering zu halten [16]. Heutzutage werden hauptsächlich Pillen mit 20 – 30µg Ethinylestradiol verschrieben.

Neuere Studien belegen, dass bei den heutigen „Pillen“ nicht mehr grundsätzlich von einem positiven Zusammenhang zwischen oralen Kontrazeptiva und der Knochenmasse ausgegangen werden kann [10,59,89]. In einem Review aus dem Jahre 1996 wurde der osteoprotektive Effekt oraler Kontrazeptiva in acht Studien bestätigt, jedoch in weiteren vier Studien widerlegt [12].

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss das physiologische Verhalten der bone marker berücksichtigt werden. Die biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels sind im Vergleich zum Erwachsenenalter im Kindes- und Jugendalter stark erhöht und erreichen Maximalwerte während des ersten Lebensjahres und in der Pubertät [3,52,53]. Danach fallen sie stark ab, um postmenopausal wieder signifikant anzusteigen. Dabei scheint der Anstieg der Knochenresorptionsparameter postmenopausal stärker zu sein als der Knochenformationsparameter [27,34]. Wie am Verlauf der bone marker bezüglich des Alters deutlich zu sehen ist, muss man davon ausgehen,

dass während der verschiedenen Altersstufen unterschiedliche Vorgänge am Knochen stattfinden.

Untersuchungen zum Knochenstoffwechsel unter hormonaler Intervention wurden bisher meist mit prä-, peri und postmenopausalen Frauen durchgeführt [28,50,91]. In dieser Altersgruppe dominiert jedoch ein zunehmend negativ bilanzierender Knochenumbau mit Überwiegen der Knochenresorption [46]. Bei postmenopausalen Frauen wurde mehrfach ein Absinken der bone marker unter Östrogensubstitution beschrieben [1,40,62], wobei die Knochenresorption stärker betroffen war als die Knochenformation [60]. Bei dieser Altersgruppe kann die Abnahme der Knochenstoffwechselfparameter unter Hormonsubstitution als Unterdrückung des Knochenumsatzes interpretiert werden, bei dem hauptsächlich die in dieser Phase dominierenden knochenabbauenden Resorptionsvorgänge gehemmt werden. Dies wirkt sich positiv auf die Gesamtknochenbilanz aus. Im Gegensatz dazu befindet sich bei jungen Frauen der Knochen noch im Aufbau mit Überwiegen der Modelingvorgänge und der Knochenformation [68].

Wir haben in unserer Studie bewusst eine junge Altersgruppe gewählt, bei der die maximale Knochenmasse (Peak Bone Mass (PBM)) noch nicht erreicht ist und sich der Knochen noch im Aufbau befindet. Bei diesen Frauen wäre eine Abnahme der bone marker unter OC nicht als positiv zu bewerten, da hauptsächlich die Knochenformation in Form eines Abfalls von BAP und BGP gehemmt wird und somit ein negativer Effekt auf die Knochenbilanz und Knochendichte nicht ausgeschlossen werden kann.

Zu Beginn unserer Studie waren alle Frauen bezüglich anthropometrischer Daten, wie Alter, Menarche, Größe, Gewicht, Ernährungs- und Trainingsverhalten sowie bezüglich des allgemeinen körperlichen Gesundheitszustandes und der Leistungsfähigkeit vergleichbar. Es ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Serumspiegel von FSH, LH, Östradiol und Progesteron befanden sich in den drei Gruppen anfangs auf vergleichbarem Ausgangsniveau. Mit den DXA-Messungen zu Beginn der Studie konnte aufgezeigt werden, dass die Knochendichte bei den Probandinnen der drei Gruppen keine Unterschiede aufwies und somit von gleichen Ausgangswerten ausgegangen werden konnte.

Erwartungsgemäß wurde der Sexualhormonhaushalt durch die hormonelle Intervention beeinflusst [48]. Unter oraler Kontrazeption wird eine Unterdrückung der hypo-

thalamo-hypophysär-gonadalen Achse beschrieben mit Abfall der Spiegel für FSH, LH, Östradiol und Progesteron [85]. Bei unserer Studie lässt sich diese Unterdrückung der körpereigenen Hormonproduktion deutlich am Östradiol und Gestagen erkennen. In der Kontrollgruppe kam es zu keiner eindeutigen Veränderung der Hormone.

Entsprechend Literaturbefunden [23,45,70] zeigte sich unter oraler Kontrazeption ein Anstieg der Triglyceride. Beschriebene Zunahmen des Gesamtcholesterin [23,70] und der Gamma-Glutamyltransferase [82], die auf hepatische Effekte des Ethinylestradiol zurückgeführt werden [20,44,77], waren bei uns nur tendenziell zu beobachten und hatten keinerlei signifikante Bedeutung.

Im Hinblick auf den Knochenstoffwechsel ergab sich, dass beide Studienpräparate mit jeweils 20µg Ethinylestradiol und 100µg Levonorgestrel bzw. 150µg Desogestrel zu einer eindeutigen Unterdrückung im Vergleich zur Kontrolle führten (Tab.10). Besonders deutlich wurden die Parameter des Knochenaufbaus BAP und BGP beeinflusst. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase sank in beiden Pillengruppen ab. Allerdings ließ sich eine eindeutige Reduktion ( $p < 0,001$ ) nur unter Desogestrel nachweisen. Die Osteocalcinspiegel wurden unter beiden OC gesichert ( $p < 0,001$ ) unterdrückt.

Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Einklang mit Karlsson et al., die einen deutlichen Abfall von Osteocalcin unter oraler Kontrazeption beschrieben. Die Osteocalcinspiegel wurden an neun jungen Frauen im Alter von 22-31 Jahren über 24 Stunden vor und nach dreimonatiger Behandlung mit einem oralen Kontrazeptivum der Zusammensetzung 30µg Ethinylestradiol und 150µg Desogestrel bzw. Levonorgestrel erhoben [38]. Auch Garnerio et al. konnten belegen, dass es unter oraler Kontrazeption zu einer Abnahme der Knochenformationsparameter Osteocalcin und knochenspezifische alkalische Phosphatase kommt [28]. Wreje et al. untersuchten Frauen im Alter von 18 bis 25 Jahren. Nach drei und sechs Monaten kam es zu einer signifikanten Abnahme des Kollagenstoffwechsels (PINP, ICTP, PIIINP) unter OC (30µg Ethinylestradiol, 150µg Desogestrel) [94]. Die Ergebnisse ließen auf eine Hemmung des Knochenaufbaus schließen.

In der vorliegenden Studie ließ sich ebenso eine Reduktion der Resorptionsparameter feststellen. Anhand der Werte des Pyridinolinolins war diese Suppression deutlich zu erkennen ( $p < 0,01$ ). In beiden Pillengruppen kam es zu Abnahmen von 15 bzw. 14%

des Ausgangswertes. Diese Abnahme zeigte sich auch bei Paoletti et al., die zwei orale Kontrazeptiva mit 20 bzw. 30µg Ethinylestradiol und konstantem Gestagenanteil von 75µg Gestoden bezüglich der Effekte auf den Knochenstoffwechsel untersuchten. Die Probandinnen waren zwischen 22 und 30 Jahre alt und wiesen nach sechs Monaten oraler Kontrazeption deutlich erniedrigte Spiegel an Pyridinolin und Desoxypyridinolin auf [57]. Desoxypyridinolin zeigte in unserer Studie jedoch keine vergleichbaren Veränderungen.

In der bereits zitierten Studie von Garnero wird ein herabgesetzter Knochenstoffwechsel unter OC auch anhand einer deutlichen Abnahme des CTx beschrieben [28]. Bei unseren Untersuchungen konnte diese Abnahme jedoch nicht eindeutig festgestellt werden (Tab.10). Allerdings bestimmten Garnero et al. das CTx aus dem Urin im Gegensatz zur Serumbestimmung in unserer Studie.

Grundsätzlich muss man Markern, die aus dem Urin bestimmt werden, eine größere Schwankungsbreite einräumen als Markern aus dem Serum [15,84]. In diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, dass die intraindividuelle Variabilität eines bone markers für die Knochenresorption höher liegt als für die Knochenformation [84]. Ob diese jedoch bei unseren Ergebnissen für CTx und Desoxypyridinolin eine Rolle spielen, bleibt offen. Der auffällige Anstieg des CTx in der Kontrollgruppe kann anhand aktueller Literatur nicht geklärt werden.

Bezüglich der Serum-Calciumspiegel kam es in keiner Gruppe zu signifikanten Veränderung im Verlauf. Die aus unseren Ergebnissen hervorgehende Abnahme der Serum-Phosphat Spiegel unter oraler Kontrazeption stellten bereits Schiele et al. [70] als auch Castelo-Branco [6] fest. Letztere untersuchten zwei orale Kontrazeptiva mit 0,030mg bzw. 0,020mg Ethinylestradiol und je 0,15mg Desogestrel in Bezug auf den Knochenverlust bei jungen Frauen mit hypothalamischer Amenorrhoe und beobachteten unter beiden Interventionen eine signifikante Abnahme der Serum-Phosphat-, Serum-Calcium- und Osteocalcinspiegel. Die signifikante Abnahme der Serum-Phosphatkonzentration, in direktem Zusammenhang mit der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase stehend, spiegelt wiederum die Suppression des Knochenstoffwechsels, insbesondere des Knochenaufbaus wider.

In der vorliegenden Studie wurde der Effekt oraler Kontrazeptiva auf den Knochenstoffwechsel anhand laborchemisch nachweisbarer bone marker aufgezeigt. In zahlreichen Studien wurden diese Auswirkungen in Form von Knochendichtemessungen

untersucht: Polatti et al. beobachteten Frauen zwischen 18 und 22 Jahren unter oraler Kontrazeption (20µg Ethinylestradiol, 150µg Desogestrel) über fünf Jahre. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die längerfristige Einnahme oraler Kontrazeptiva das Erreichen der physiologischen PBM möglicherweise behindert [59].

Lloyd et al. dagegen waren der Meinung, dass das Erreichen der PBM nicht durch orale Kontrazeptiva gehemmt wird [47]. Sie beobachteten über einen Zeitraum von acht Jahren junge Mädchen zwischen 12 und 20 Jahren mit und ohne OC. Es ergaben sich hinsichtlich der Knochendichtewerte keinerlei Unterschiede. Allerdings wurde in dieser Studie kein einheitliches Kontrazeptivum verabreicht.

Bisher wurden Veränderungen des Knochenstoffwechsels unter oraler Kontrazeption bzw. postmenopausaler Hormonersatztherapie stets den Östrogenen zugeschrieben. Doch bereits Paoletti et al. konnten einen Einfluss der Gestagenkomponente auf den Knochenstoffwechsel nicht ausschließen [57]. Die wichtigste Entwicklung gestagener Steroide war die Synthese von Norgestrel, ein Molekül der 2. Generation. Norgestrel ist ein Racemat, dessen linksdrehendes Enantiomer das Levonorgestrel ist. Es wirkt bereits, ohne metabolisiert werden zu müssen, ist somit zu 100% bioverfügbar und besitzt Eigenschaften, die denen anderer Gestagene deutlich überlegen sind. Dadurch konnte der gesamte Steroidgehalt der Kombinationspille deutlich gesenkt werden [79]. In dem Bestreben, Substanzen zu selektieren, die weniger androgene Partialwirkungen besitzen, entstanden die Gestagene der 3. Generation: Das Gestoden, das Norgestimat sowie das Desogestrel. Desogestrel wirkt als Prodrug und kann erst nach zweimaliger Umwandlung in der Leber als 3-Keto-Desogestrel gestagen wirken [90].

Die vorliegende Studie war unseres Wissens die erste, die kontrolliert die Effekte der Gestagene bezüglich des Knochenstoffwechsels untersuchte, indem der Gestagenanteil bei konstantem Östrogenanteil variierte. Es ist bekannt, dass am Knochen Gestagenrezeptoren vorhanden sind und die Gestagenkomponente einen stimulierenden Effekt auf menschliche in vitro-Osteoblasten ausübt [22,49,88]. Jordan et al. berichteten sogar davon, dass Gestagene an Östrogenrezeptoren binden können [37]. So lässt sich auch die klinisch belegte Beobachtung erklären, dass die Zugabe eines Gestagens zur rein östrogenen Hormonersatztherapie den protektiven Effekt des Östrogens auf den Knochen erhöht [87].

Bisher weiß man noch wenig über die Beeinflussung der beiden Pillenkomponenten untereinander. Worin der Unterschied zwischen beiden Gestagenen genau zu suchen ist, lässt sich nur vermuten. Möglicherweise können die Gestagene den Östrogenspiegel unterschiedlich beeinflussen, indem sie den Abbau des Östrogens beschleunigen bzw. verlangsamen und Enzyminduktionen unterschiedlicher Art hervorrufen [57].

Nach unseren Befunden muss prinzipiell von einer Reduktion des Knochenstoffwechsels unter beiden Kontrazeptiva ausgegangen werden. Es stellte sich nur die Frage, ob es Unterschiede zwischen beiden OC gab und ob bei einem oralen Kontrazeptivum der negative Effekt eventuell weniger stark ausgeprägt war.

Die Frage kann mit unseren Ergebnissen nur tendenziell beantwortet werden. Es gab zwar Unterschiede zwischen beiden Pillen, jedoch ließen sich diese nicht durchgehend im Verlauf auf gesichertem Niveau ( $p < 0,01$ ) verfolgen (Tab.10). Auffallend war, dass unter Desogestrel die Knochenstoffwechselfparameter BAP, BGP und CTx stärker supprimiert wurden als unter Levonorgestrel. Insgesamt scheint demnach Desogestrel einen ungünstigeren Effekt auf den Knochenstoffwechsel zu besitzen als Levonorgestrel.

Festzuhalten ist, dass die Reduktion des Knochenstoffwechsels unter beiden oralen Kontrazeptiva in dieser Altersgruppe vor allem die Knochenformation und Modelingaktivität betrifft. Die Reparaturmechanismen scheinen weniger beeinflusst zu sein. In der Kontrollgruppe ohne orale Kontrazeption weisen im Kontrast dazu die positiven Veränderungen insbesondere des BAP und partiell des BGP im Verlauf darauf hin, dass man nur bei ihr mit einem regelrechten Aufbau der Peak Bone Mass (PBM) rechnen kann.

Insgesamt muss nach unseren Ergebnissen anhand der den Knochenstoffwechsel relativ kurzfristig charakterisierenden bone marker von einem negativen Effekt oraler Kontrazeptiva auf den Knochen ausgegangen werden. Dabei darf die Bedeutung der Gestagene auf den Knochen wahrscheinlich nicht unterschätzt werden. Eindeutige Aussagen können aber Langzeitstudien erbringen, in denen die Knochenmasse und Knochenfestigkeit untersucht werden.

Vor dem Hintergrund, dass etwa 35% aller Frauen und 60% der Frauen bestimmter Jahrgänge bis zum 25. Lebensjahr hormonale Kontrazeptiva zur Empfängnisverhütung nutzen, werfen unsere Ergebnisse gesundheitspolitische Probleme auf und erfordern dringend weiterführende Untersuchungen in differenzierter Form.

## 5 Zusammenfassung

Im Rahmen einer prospektiven, kontrollierten, partiell randomisierten Studie wurde der Einfluss zweier niedrig dosierter oraler Kontrazeptiva (OC) mit gleichem Östrogen-, aber unterschiedlichem Gestagenanteil auf den Knochenstoffwechsel innerhalb einer halbjährigen Intervention untersucht.

Das Probandenkollektiv bestand aus 64 Frauen im Alter zwischen 18 und 24 Jahren. Nach zweimonatiger OC-Karenz entschieden sich 20 Frauen für die Kontrollgruppe ohne Medikation. Die restlichen Frauen wurden randomisiert einer der beiden OC-Gruppen zugeteilt: 23 Frauen 20µg Ethinylestradiol mit 150µg Desogestrel, 21 Frauen 20µg Ethinylestradiol mit 100µg Levonorgestrel. Die Gruppen unterschieden sich initial nicht in anthropometrischen Daten, körperlicher Leistungsfähigkeit, allgemeinen Laborwerten, Knochendichte oder Hormonstatus. Es wurden die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP), Osteocalcin (BGP), Pyridinolin (PYD), Desoxypyridinolin (DPD) und das C-terminale crosslinking Telopeptid (CTX, Crosslaps) als auch die Serum-Calcium- und Serum-Phosphatkonzentration zu Beginn der Studie, nach einem, drei und sechs Monaten bestimmt.

Unter beiden oralen Kontrazeptiva trat im Verlauf eine Befundkonstellation der bone marker entsprechend einer Unterdrückung des Knochenstoffwechsels auf. Am deutlichsten zeigte sich diese Suppression an den Parametern der Knochenneubildung: Knochenspezifische alkalische Phosphatase und Osteocalcin. Die Frage, ob sich eines der beiden Gestagene günstiger auf die Knochenentwicklung auswirkt, konnte nicht eindeutig geklärt werden. Tendenziell scheint Desogestrel den Knochenstoffwechsel in stärkerem Maße zu unterdrücken als Levonorgestrel.

Die Kontrollgruppe zeigte keine signifikante Suppression des Knochenstoffwechsels. Da in dieser Altersgruppe die maximale Knochenmasse (PBM) aufgebaut wird, kann anhand unserer Ergebnisse vermutet werden, dass unter oraler Kontrazeption ein regelrechter Aufbau der Knochenmasse behindert wird.

Die Tatsache, dass gerade die Altersgruppe der 16- bis 24-jährigen Frauen größtenteils auf hormonelle Kontrazeption als Empfängnisverhütung zurückgreift und gleichzeitig in diesem Altersabschnitt massive Umbauvorgänge am Knochen stattfinden, sollte Anlass dazu geben, junge Frauen auf diese Problematik hinzuweisen und sehr gewissenhaft mit der Verabreichung oraler Kontrazeptiva umzugehen.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Alexandersen, P., Hassager, G., Riis, B.J.: (1995), The effect of menopause and hormone replacement therapy on bone alkaline phosphatase. *Scand J Clin Lab Invest*; 55: 571-576
- [2] Bachrach, L.K.: (2001), Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab*; 12: 22-28
- [3] Blumsohn, A., Hannon, R.A., Wrate, R., Barton, J., al Dehaimi, A.W., Colwell, A. et al.: (1994), Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 40: 663-670
- [4] Burkman, R.T.: (1997), The estrogen component of Ocs cardiovascular benefits and risks. *Int J Fertil Womens Med*; 1: 145-147
- [5] Carbon, R.J.: (1992), Exercise and amenorrhoea and skeleton. *Br Med Bull*; 48: 546-560
- [6] Castelo-Branco, C., Vicente, J.J., Pons, F., Martinez de Osaba, M.J., Casals, E., Vanrell, J.A.: (2001), Bone mineral density in young hypothalamic oligoamenorrhoeic women treated with oral contraceptives. *J Reprod Med*; 46: 875-879
- [7] Chiu, K.M., Ju, J., Mayes, D., Bacchetti, P., Weitz, S., Arnaud, C.D.: (1999), Changes in bone resorption during the menstrual cycle. *J Bone Miner Res*; 14: 609-615
- [8] Christensen, J.O., Svendsen, O.L.: (1999), Bone mineral in pre- and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int*; 10: 307-311
- [9] Constantini, N.W., Warren, M.P.: (1994), Special problems of the female athlete. *Baillieres Clin Rheumatol*; 8: 199-219
- [10] Cooper, C., Hannaford, P., Croft, P., Kay, C.R.: (1993), Oral contraceptive pill use and fractures in women: a prospective study. *Bone*; 14: 41-45
- [11] Crane, M.G., Harris, J.J., Winsor, W.: (1971), Hypertension, oral contraceptive agents and conjugated estrogens. *Ann Intern Med*; 74: 13-17
- [12] De Cherney, A.: (1996), Bone-sparing properties of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*; 174: 15-20
- [13] De Cree, C.: (1998), Sex steroid metabolism and menstrual irregularities in the exercising female. A review. *Sports Med*; 25: 369-406
- [14] Delmas, P.D.: (1995), Biochemical markers for the assessment of bone turnover. In: Riggs, B.L., Melton, L.J., editors: *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven: 319-333

- [15] Delmas, P.D., Eastell, R., Garnero, P., Seibel, M.J., Stepan, J.: (2000), The Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. *Osteoporos Int*; 6: 2-17
- [16] Diczfalusy, E.: (1989), The worldwide use of steroidal contraception. *Int J Fertil*; 34: 56-63
- [17] Douglas, A.S., Miller, M.H., Reid, D.M., Hutchison, J.D., Porter, R.W., Robinson, S.P.: (1996), Seasonal differences in biochemical parameters of bone remodelling. *J Clin Pathol*; 49: 284-289
- [18] Durex Report 2002; [www.durex.de](http://www.durex.de)
- [19] Eastell, R., Calvo, M.S., Burritt, M.F., Offord, K.P., Russell, R.G., Riggs, B.L.: (1992), Abnormalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium observation in type I osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*; 74: 487-494
- [20] Eisenfeld, A.J., Aten, R.F.: (1987), Estrogen receptors and androgen receptors in the mammalian liver. *J Steroid Biochem*; 27: 1109-1118
- [21] Engler, H., Oettli, R.E., Riesen, W.F.: (1999), Biochemical markers in bone turnover in patients with thyroid dysfunction and in euthyroid controls: a cross-sectional study. *Clin Chim Acta*; 289: 159-172
- [22] Etienne, M.C., Fischel, J.L., Milano, G. et al.: (1990), Steroid receptors in human osteoblast-like cells. *Eur J Cancer*; 26: 807-810
- [23] Foulon, T., Payen, N., Laporte, F., Bijaoui, S., Dupont, G., Roland, F., Gros lampert, P.: (2001), Effects of two low-dose oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or levonorgestrel on serum lipids and lipoproteins with particular regard to LDL size. *Contraception*; 64: 11-16
- [24] Frost, H.M.: (1998) Bone development during childhood: A tutorial (Some insights of a new paradigm)
- [25] Frost, H.M.: (1997), Why do long-distance runners not have more bone? A vital biochemical explanation and an estrogen effect. *J Bone Miner Metab*; 15: 9-15
- [26] Frost, H.M.: (1999), On the estrogen-bone relationship and postmenopausal bone loss: A new model. *J Bone Miner Res*; 14: 1473-1477
- [27] Garnero, P., Sornay-Rendu, E., Chapuy, M.C., Delmas, P.D.: (1996), Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res*; 11: 337-349
- [28] Garnero, P., Sornay-Rendu, E., Delmas, P.D.: (1995), Decreased bone turnover in oral contraceptive users. *Bone*; 16: 499-503

- [29] Godsland, I.F., Crook, D., Devenport, M., Wynn, V.: (1995), Relationship between bloodpressure, oral contraceptive use and metabolic risk markers for cardiovascular disease. *Contraception*; 52: 143-149
- [30] Goldsmith, N.F., Johnston, J.O.: (1975), Bone mineral: Effects of oral contraceptives, pregnancy and lactation. *J Bone Joint Surgery*; 75: 657-668
- [31] Green, S., Antiss, C.L., Fishman, W.H.: (1971), Automated differential isoenzyme analysis. II. The fractionation of serum alkaline phosphatase into liver, intestinal and other components. *Enzymologia*; 41: 9-26
- [32] Greenspan, S.L., Dresner-Pollak, R., Parker, S.A., London, D., Fergusson, L.: (1997), Diurnal variation of bone mineral bone turnover in elderly men and women. *Calcif Tissue Int*; 60: 419-423
- [33] Gunja-Smith, Z., Boucek, R.J.: (1981), Collagen crosslink components in human urine. *Biochem J*; 197: 759-762
- [34] Hannon, R., Eastell, R.: (2000), Preanalytical Variability of Biochemical Markers of Bone Turnover. *Osteoporos Int*; 6: 30-44
- [35] Hauschka, P.V.: (1986), Osteocalcin: the vitamin K-dependent Ca<sup>2+</sup>-binding protein of bone matrix. *Haemostasis*; 16: 258-272
- [36] Ingle, B.M., Hay, S.M., Bottjer, H.M., Eastell, R.: (1999), Changes in bone mass and bone turnover following distal forearm fracture. *Osteoporos Int*; 10: 399-407
- [37] Jordan, V.C., Jeng, M.H., Parker, C.J.: (1993), The estrogenic activity of synthetic progestins used in oral contraceptives. *Cancer*; 71: 1501-1505
- [38] Karlsson, R., Eden, S., Schoultz, B.: (1992), Oral Contraception Affects Osteocalcin Serum Profiles in Young Women. *Osteoporosis Int*; 2: 118-121
- [39] Kleerekoper, M., Brienza, R.S., Schultz, L.R., Jonson, C.C.: (1991), Oral contraceptive use may protect against low bone mass. *Arch Intern Med*, Vol.151: 1971-1976, Henry Ford Hospital, Detroit
- [40] Kohrt, W.M., Snead, D.B., Slatopolsky, E., Birge, S.J.Jr.: (1995), Additive effects of weight-bearing exercise and estrogen on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res*; 10: 1303-1311
- [41] Kraenzlin, E.M., Seibel, M.J.: (1999), Measurement of biochemical markers of bone resorption. In: Seibel, M.J., Robins, S.P., Bilezikian, J.P., editors. *Dynamics of bone and cartilage metabolism*, San Diego: Academic Press; 411-426
- [42] Kroger, H., Kotaniemi, A., Kroger, L., Alhava, E.: (1993), Development of bone mass and bone density of the spine and femoral neck – a prospective study 65 children and adolescents. *Bone Miner*; 3: 171-182

- [43] Kuohung, W., Borgatta, L., Stubblefield, P.: (2000), Low-Dose Oral Contraceptives and Bone Mineral Density: An Evidence-Based Analysis. *Contraception*; 61: 77-82
- [44] Lax, E.R.: (1987), Mechanism of physiological and pharmacological sex hormone action on the mammalian liver. *J Steroid Biochem*; 27: 1119-1128
- [45] Leuven, J.A., Dersjant-Roorda, M.C., Helmerhorst, F.M., de Boer, R., Neymeyer-Leloux, A., Havekes, L.M.: (1990), Effects of oral contraceptives on lipid metabolism. *Am J Obstet Gynecol*; 163: 1410-1413
- [46] Lindsay, R.: (1991), Estrogens in Prevention and Treatment of Osteoporosis. In: Consensus Development Conference, 19-20 October 1990, Copenhagen, Denmark. *Osteoporos Int*; 1: 118-126
- [47] Lloyd, T.Ph.D., Taylor, D.M.S., Hung Mo Lin, Sc.D., Matthews, A.E.: (2000), Oral contraceptive use by teenage women does not affect peak bone mass: a longitudinal study. *Fertility and Sterility*; 74: 734-738
- [48] Löffler, G., Petrides, P.E.: (1997), *Biochemie und Pathobiochemie*; Springer Verlag, Berlin-Heidelberg; 5. Auflage: 844
- [49] Mac Namara, P., Loughrey, H.C.: (1998), Progesterone receptor A and B isoform expression in human osteoblasts. *Calcif Tissue Int*; 63: 39-46
- [50] Masaryk, P., Lunt, M., Benevolenskaya, L. et al.: (1998), Effects of menstrual history and use of medications on bone mineral density: the EVOS Study. *Calcif Tissue Int*; 63: 271-276
- [51] McKay, H.A., Bailey, D.A., Mirwald, R.L., Davidson, K.S., Faulkner, R.A.: (1998), Peak bone mineral accrual and age at menarche in adolescent girls: a 6-year longitudinal study. *J Pediatr*; 133: 682-687
- [52] Mora, S., Pitukcheewanont, P., Kaufman, F.R., Nelson, J.C., Gilsanz, V.: (1999), Biochemical markers of bone turnover and the volume and the density of bone in children at different stages of sexual development. *J Bone Miner Res*; 14: 1664-1671
- [53] Mora, S., Prinster, C., Proverbio, M.C., Bellini, A., de Poli, S.C., Weber, G. et al.: (1998), Urinary markers of bone turnover in healthy children and adolescents: age-related changes and effect of puberty. *Calcif Tissue Int*; 63: 369-374
- [54] Nielsen, H.K., Brixen, K., Mosekilde, L.: (1990), Diurnal rhythm in serum activity of wheat-germ lectin-precipitable alkaline phosphatase: temporal relationship with the diurnal rhythm of serum osteocalcin. *Scand J Clin Lab Invest*; 50: 851-856
- [55] Obrant, K.J., Merle, B., Bejui, J., Delmas, P.D.: (1990), Serum bone-gla protein after fracture. *Clin Orthop*; 258: 300-303

- [56] Oikarinen, A., Autio, P., Vuori, J., Vaananen, K., Risteli, L., Kiistala, U., et al.: (1992), Systemic glucocorticoid treatment decreases serum concentrations of carboxyterminal propeptide of type I procollagen. *Br J Dermatol*; 126: 172-178
- [57] Paoletti, A.M., Orrù, M., Floris, S., Mannias, M., Vacca, A.M.B., Ajossa, S., Guerriero, S., Melis, G.B.: (2000), Evidence that treatment with monophasic oral contraceptive formulations containing ethinylestradiol plus gestodene reduces bone resorption in young women. *Contraception*; 61: 259-263
- [58] Pfeilschifter, J.: (1993), Stufenschema zur Therapie der Osteoporose. *Kliniker Nr.1*, 10-13, Universitätstlinik Heidelberg
- [59] Polatti, F., Perotti, F., Fillippa, N., Gallina, D., Nappi, R.E.: (1995), Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception*; 51: 221-224
- [60] Prestwood, K.M., Pilbeam, C.C., Burleson, J.A., Woodiel, F.N., Delmas, P.D., Deftos, L.J., Raisz, L.G.: (1994), The short term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women. *J Clin Endocrinol Metab*
- [61] Pudiel, V.: (1974), Check list protocol as a simple method for obtaining the customary food consumption of the obese. *Int J Vitam Nutr Res*; 44: 246-257
- [62] Raisz, L.G., Wiita, B., Artis, A., Bowen, A., Schwartz, S., Trahiotis, M., Shoukri, K., Smith, J.: (1996), Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metabol*; 96: 37-43
- [63] Rapuri, P.B., Gallagher, C.J., Balhorn, K.E., Ryschon, K.L.: (2000), Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr*; 72: 1206-1213
- [64] Rapuri, P.B., Gallagher, C.J., Balhorn, K.E., Ryschon, K.L.: (2000), Smoking and Bone Metabolism in Elderly Women. *Bone*; 3: 429-436
- [65] Rizzoli, R., Bonjour, J.P.: (1999), Physiology of calcium and phosphate homeostasis. In: Seibel, M.J., Robins, S.P., Bilezikian, J.P., editors. *Dynamics of bone and cartilage metabolism*. New York: Academic Press: 247-260
- [66] Rosenbrock, H., Seifert-Klauss, V., Kaspar, S., Busch, R., Lupp, B. P.: (2002), Changes of Biochemical Bone Markers during the Menopausal Transition. *Clin Chem Lab Med*; 40:142-151
- [67] Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study: (1983), Incidence of arterial disease among oral contraceptive users. *J. roy. Coll. Gen. Practc.*; 33: 75-82
- [68] Sabatier, J.P., Guaydier-Souquieres, G., Laroche, D., Benmalek, A., Fournier, L., Guillon-Metz, F., Delavenne, J., Denis, A.Y.: (1996), Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: a study in 574 healthy females 10-24 years of age. *Osteoporos Int*; 6: 141-148

- [69] Schering, Fa.: (2001), Die Pille: Synonym für Freiheit. livingbridges, Das Schering Forschungsmagazin, 1: 36-39
- [70] Schiele, F., Vincent-Viry, M., Fournier, B., Starck, M., Siest, G.: (1998), Biological effects of eleven combined oral contraceptives on serum triglycerides, gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase, bilirubin and other biochemical variables. Clin Chem Lab Med; 36: 871-878
- [71] Schiessl, H., Frost, H.M., Jee W.S.: (1998), Estrogen and bone-muscle strength and mass relationship. Bone; 22: 1-6
- [72] Schlemmer, A., Hassager, C., Risteli, J., Risteli, L., Jensen, S.B., Christiansen, B.: (1993), Possible variation in bone resorption during the normal menstrual cycle. Acta Endocrinol (Copenh); 129: 388-392
- [73] Schmolke, B.: (2001), Labordiagnostik der Osteoporose. Der Orthopäde; 30: 425-436
- [74] Seeman, E., Young, N., Szmukler, G., Tsalamandris, C, Hopper, J.L.: (1993), Risk factors of osteoporosis. Osteoporosis Int; 3: 40-43
- [75] Seibel, M.J.: (1993), Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels I: Grundlagen. Klin Labor; 39: 717-727
- [76] Seibel, M.J., Raue, F.: (1993) Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung bei der Osteoporose-Diagnostik Stellungnahme der Sektion „Calcium-regulierende Hormone und Knochenstoffwechsel“, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie. Klein Lab; 5: 341-345
- [77] Seibel, M.J., Woitge, W.W., Ziegler, R.: (1993), Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels I: Grundlagen. Klein Lab; 10: 717-727
- [78] Seifert-Klauss, V., Mueller, J. E., Lippa, P., Probst, R., Wilker, J., Höß, C., Treumann, T., Kastner, C., Ulm, K.: (2002), Bone metabolism during the perimenopausal transition: a prospective study. Maturitas; 41: 23-33
- [79] Sisenwine, S.S., Kimmel, H.B., Liu, A.L., Ruelius, H.W.: (1975), Excretion and stereoselective biotransformations of dl-, d, and l-norgestrel in women. Drug Metabolism and Disposition; 3: 180-188
- [80] Steinberg, K.K., Bonkovsky, H.L., Caudill, S.P., Bernhardt, R.K., Hawkins, M.: (1991), Osteocalcin and bone alkaline phosphatase in the serum of women with liver disease. Ann Clin Lab Sci; 21: 305-314
- [81] Stein, G.S., Lian, J.B., Stein, J.L., et al.: (1996), Mechanism regulating osteoblast proliferation and differentiation. In: Bilezikian J.P., Raisz, L.G., Rodan, G., editors. Principles of bone biology. New York: Academic Press; 69-86

- [82] Straus, B., Calic-runje, R., Cepelak, I.: (1982), Influence of contraceptives on gamma glutamyltransferase activity. *Acta Pharm Jugosl*; 32: 191-195
- [83] Sullivan, H., Furniss, H., Spona, J., Elstein, M.: (1999), Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 microg) and ethinyl estradiol (15 microg) on ovarian activity. *Fertil Steril*; 72: 115-120
- [84] Swaminathan, R.: (2001), Biochemical markers of bone turnover. *Clinica Chimica Acta*; 313: 95-105
- [85] Taubert, H.D., Kuhl, H.: (1981), *Kontrazeption mit Hormonen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 86-89; 134-140
- [86] Tremoillieres et al.: (1993), Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: Longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Endocrinol and Metabolism*; 77: 683-686
- [87] Vanin, C.M., MacLusky, N.J., Chachra, D., Kasra, M., Grynepas, M.D., Casper, R.F.: (1995), Lumbar vertebral density and mechanical properties in aged ovariectomized rats treated with estrogen and norethindrone or norgestimate. *Am J Obstet Gynecol*; 173: 1491-1498
- [88] Verhaar, H.J., Damen, C.A., Duursma, S.A., Scheven, B.A.: (1994), A comparison of the action of progestins and estrogen on the growth and differentiation of normal adult human osteoblast-like cells in vitro. *Bone*; 15: 307-311
- [89] Vessey, M., Mant, J., Painter, R.: (1998), Oral contraception and other factors in relation to hospital referral for fracture. Findings in a large cohort study. *Contraception*; 57: 231-235
- [90] Viinikka, L.: (1979), Metabolism of a new synthetic progestagen, ORG 2969, by human liver in vitro. *Journal of Steroid Biochemistry*; 10: 353-357
- [91] Volpe, A., Amram, A., Cagnacci, A., Battaglia, A.: (1997), Biochemical aspects of hormonal contraception: Effects on bone metabolism. *Eur J Contraception Repro Health Care*; 2: 123-126
- [92] Warren, M.P., Brooks-Gunn, J., Hamilton, L.H., Warren, L.F., Hamilton, W.G.: (1986), Scoliosis and fractures in young ballet dancers. Relation to delayed menarche and secondary amenorrhea. *N Engl J Med*; 314: 1348-1353
- [93] Woitge, H.W., Scheidt-Nave, C., Kissling, C., Leidig-Bruckner, G., Meyer, K., Grauer, A. et al.: (1998), Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: result of a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*; 83: 68-75
- [94] Wreje, U., Brynhildsen, J., Åberg, H., Byström, B., Hammar, M., Schoultz von, B.: (2000), Collagen metabolism markers as a reflection of bone and soft tissue turnover during the menstrual cycle and oral contraceptive use. *Contraception*; 61: 265-270

## Anhang

### 1 Ausschluss- und Abbruchursachen

#### 1.1 Gründe, die die Aufnahme in die Studie verhinderten (Drop Outs nach der Screeninguntersuchung)

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl</b>
Withdraw of consent	9
Zeitmangel	8
Persönliche Gründe	6
Zyklusunregelmäßigkeiten	3
OC-Wechsel	3
Ausschlusskriterium	2
<b>Summe</b>	<b>31</b>

#### 1.2 Drop Out – Charakteristik (Drop Outs während des Studienverlaufs)

<b>Abbruchgrund</b>	<b>Anzahl</b>
Persönliche Gründe	11
Pillenunverträglichkeit	4
Gynäkologische Erkrankung	3
Schwangerschaft	1
Ausschlusskriterium	1
<b>Summe</b>	<b>20</b>

## 2 Darstellung der Ergebnisse als absolute Mittelwerte

### 2.1 Hormone

**Tab.11.1, Hormone (Variante<sub>min</sub>):** TSH, FSH, LH, Östradiol und Progesteron als absolute Mittelwerte (MW) mit Standardabweichungen (SA) bei Studienbeginn (Baseline) und zu den entsprechenden Abnahmezeitpunkten nach drei und sechs Monaten bei den Probandinnen (n) der Kontrollgruppe und der beiden Gruppen mit OC (Desogestrel / Levonorgestrel)

Hormone		Kontrolle		Desogestrel		Levonorgestrel	
	Visite	n	MW ± SA	n	MW ± SA	n	MW ± SA
TSH	Baseline [μU/l]	18	1,47 ± 0,48	20	1,43 ± 0,57	15	1,63 ± 0,53
FSH	Baseline [mIU/ml]	18	4,77 ± 3,01	20	3,18 ± 1,68	15	3,14 ± 1,91
	3 Monate [mIU/ml]	18	4,20 ± 1,91	20	2,19 ± 1,64	15	2,66 ± 2,04
	6 Monate [mIU/ml]	18	4,90 ± 2,14	20	2,35 ± 2,07	15	3,30 ± 1,92
LH	Baseline [mIU/ml]	18	7,85 ± 8,09	20	5,23 ± 6,36	15	3,47 ± 3,55
	3 Monate [mIU/ml]	18	7,36 ± 5,55	20	1,77 ± 1,84	15	2,41 ± 2,06
	6 Monate [mIU/ml]	18	7,15 ± 4,78	20	1,44 ± 2,07	15	2,36 ± 1,55
Östra- diol	Baseline [pg/ml]	18	93,29 ± 51,35	20	64,04 ± 33,27	15	70,80 ± 46,93
	3 Monate [pg/ml]	18	110,91 ± 81,05	20	18,61 ± 16,99	15	29,88 ± 47,39
	6 Monate [pg/ml]	18	87,00 ± 53,65	20	9,70 ± 5,03	15	26,05 ± 49,45
Proges- teron	Baseline [ng/ml]	18	7,52 ± 7,89	20	5,49 ± 5,14	15	5,63 ± 4,27
	3 Monate [ng/ml]	18	8,38 ± 7,48	20	0,69 ± 0,31	15	0,72 ± 0,27
	6 Monate [ng/ml]	18	6,13 ± 5,22	20	0,73 ± 0,24	15	0,64 ± 0,25

**Tab.11.2, Hormone (Variante<sub>max</sub>):** TSH, FSH, LH, Östradiol und Progesteron als absolute Mittelwerte (MW) mit Standardabweichungen (SA) bei Studienbeginn (Baseline) und zu den entsprechenden Abnahmezeitpunkten nach drei und sechs Monaten bei den Probandinnen (n) der Kontrollgruppe und der beiden Gruppen mit OC (Desogestrel / Levonorgestrel)

Hormone		Kontrolle		Desogestrel		Levonorgestrel	
	Visite	n	MW ± SA	n	MW ± SA	n	MW ± SA
TSH	Baseline [μU/l]	20	1,55 ± 0,63	23	1,46 ± 0,63	21	1,61 ± 0,52
FSH	Baseline [mIU/ml]	20	4,74 ± 2,88	23	3,60 ± 1,92	21	3,98 ± 2,92
	3 Monate [mIU/ml]	19	4,22 ± 1,86	22	2,26 ± 1,67	21	2,50 ± 2,03
	6 Monate [mIU/ml]	20	4,81 ± 2,04	23	2,38 ± 1,93	20	3,32 ± 2,12
LH	Baseline [mIU/ml]	20	7,52 ± 7,74	23	6,00 ± 7,21	21	6,15 ± 8,36
	3 Monate [mIU/ml]	19	7,18 ± 5,45	22	1,78 ± 1,78	21	2,19 ± 2,06
	6 Monate [mIU/ml]	20	6,64 ± 4,79	23	1,40 ± 1,93	20	2,31 ± 1,83
Östra- diol	Baseline [pg/ml]	20	91,49 ± 48,98	23	70,90 ± 45,01	21	77,05 ± 58,39
	3 Monate [pg/ml]	19	111,74 ± 78,85	22	18,17 ± 16,24	21	25,03 ± 40,55
	6 Monate [pg/ml]	20	87,59 ± 50,81	23	9,43 ± 4,75	20	21,53 ± 43,25
Proges- teron	Baseline [ng/ml]	20	7,75 ± 7,49	23	5,11 ± 4,98	21	5,49 ± 4,74
	3 Monate [ng/ml]	19	8,55 ± 7,31	22	0,69 ± 0,30	21	0,65 ± 0,26
	6 Monate [ng/ml]	20	6,74 ± 5,29	23	0,72 ± 0,24	20	0,61 ± 0,23

## 2.2 Elektrolyte und Stoffwechselfparameter

**Tab.12, Elektrolyte und Stoffwechselfparameter:** Werte von Erythrozyten, Hämoglobin und Serumwerte von Calcium, Magnesium, Phosphat, Kreatinin, GGT, Gesamt-Cholesterin und Triglyceride als absolute Mittelwerte (MW) mit Standardabweichungen (SA) bei Studienbeginn (Baseline) und zu den entsprechenden Abnahmezeitpunkten nach einem, drei und sechs Monaten bei den Probandinnen (n) der Kontrollgruppe und der beiden Gruppen mit OC (Desogestrel / Levonorgestrel)

Safety-Labor		Kontrolle		Desogestrel		Levonorgestrel	
	Visite	n	MW ± SA	n	MW ± SA	n	MW ± SA
Ery	Baseline [10 <sup>6</sup> /μl]	20	4,45 ± 0,31	23	4,40 ± 0,27	21	4,33 ± 0,31
	6 Monate [10 <sup>6</sup> /μl]	20	4,38 ± 0,28	23	4,30 ± 0,21	20	4,31 ± 0,28
Hämo- globin	Baseline [g/dl]	20	13,26 ± 1,07	23	13,44 ± 0,74	21	13,06 ± 0,87
	6 Monate [g/dl]	20	13,28 ± 0,76	23	13,23 ± 0,57	21	13,31 ± 0,60
Calcium	Baseline [mmol/l]	20	2,39 ± 0,06	23	2,42 ± 0,07	21	2,40 ± 0,09
	1 Monat [mmol/l]	20	2,39 ± 0,70	23	2,41 ± 0,08	21	2,39 ± 0,06
	3 Monate [mmol/l]	20	2,37 ± 0,81	23	2,40 ± 0,07	21	2,36 ± 0,06
	6 Monate [mmol/l]	20	2,38 ± 0,52	23	2,39 ± 0,08	20	2,39 ± 0,10
Magne- sium	Baseline [mg/dl]	20	2,01 ± 0,16	23	1,91 ± 0,13	21	1,91 ± 0,16
	1 Monat [mg/dl]	20	1,95 ± 0,13	23	1,99 ± 0,15	21	1,99 ± 0,15
	3 Monate [mg/dl]	20	1,96 ± 0,10	23	1,95 ± 0,12	21	1,97 ± 0,16
	6 Monate [mg/dl]	20	1,98 ± 0,18	23	2,01 ± 0,20	20	1,95 ± 0,16
Phosph at	Baseline [mg/dl]	20	3,58 ± 0,49	23	3,87 ± 0,60	21	3,85 ± 0,60
	1 Monat [mg/dl]	20	3,61 ± 0,48	23	3,61 ± 0,52	21	3,92 ± 0,62
	3 Monate [mg/dl]	20	3,79 ± 0,40	23	3,45 ± 0,53	21	3,43 ± 0,49
	6 Monate [mg/dl]	20	3,72 ± 0,55	23	3,54 ± 0,50	20	3,35 ± 0,57
GGT	Baseline [U/l]	20	10,59 ± 7,08	23	8,88 ± 4,04	21	8,72 ± 2,74
	1 Monat [U/l]	20	7,57 ± 2,87	23	7,73 ± 2,23	21	8,31 ± 2,89
	3 Monate [U/l]	20	8,04 ± 2,86	23	8,13 ± 4,15	21	8,82 ± 2,80
	6 Monate [U/l]	20	8,70 ± 7,32	23	8,24 ± 3,51	20	9,44 ± 3,98
Krea- tinin	Baseline [mg/dl]	20	0,97 ± 0,11	23	0,97 ± 0,13	21	0,98 ± 0,07
	1 Monat [mg/dl]	20	1,02 ± 0,09	23	0,99 ± 0,14	21	1,04 ± 0,08
	3 Monate [mg/dl]	20	1,00 ± 0,09	23	1,00 ± 0,15	21	1,01 ± 0,12
	6 Monate [mg/dl]	20	1,00 ± 0,10	23	1,02 ± 0,07	20	1,06 ± 0,10
Choles- terin	Baseline [mg/dl]	20	175,0 ± 24,22	23	177,3 ± 36,30	21	180,9 ± 26,31
	1 Monat [mg/dl]	20	177,8 ± 26,06	23	177,4 ± 25,40	21	180,1 ± 26,69
	3 Monate [mg/dl]	20	177,8 ± 28,21	23	186,2 ± 31,40	21	178,5 ± 30,79
	6 Monate [mg/dl]	20	171,4 ± 27,46	23	191,4 ± 33,06	20	188,0 ± 34,13
Trigly- ceride	Baseline [mg/dl]	20	72 ± 25,68	23	79 ± 25,54	21	87 ± 35,83
	1 Monat [mg/dl]	20	77 ± 43,03	23	97 ± 28,56	21	102 ± 38,96
	3 Monate [mg/dl]	20	76 ± 27,37	23	122 ± 51,18	21	104 ± 38,89
	6 Monate [mg/dl]	20	72 ± 24,28	23	125 ± 48,88	20	103 ± 35,40

## 2.3 Knochenstoffwechselfparameter

**Tab.13.1, Knochenstoffwechselfparameter (Variante<sub>MIN</sub>):** Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP), Osteocalcin (BGP), Desoxypyridinolin (DPD), Pyridinolin (PYD) und C-terminales crosslinking Telozeptid (CTx) als absolute Mittelwerte (MW) mit Standardabweichungen (SA) bei Studienbeginn (Baseline) und zu den entsprechenden Abnahmezeitpunkten nach einem, drei und sechs Monaten bei den Probandinnen (n) der Kontrollgruppe und der beiden Gruppen mit OC (Desogestrel/Levonorgestrel)

Knochenstoffwechsel_min		Kontrolle		Desogestrel		Levonorgestrel	
	Visite	n	MW ± SA	n	MW ± SA	n	MW ± SA
<b>BAP</b>	<b>Baseline</b> [ng/ml]	18	<b>12,61</b> ± 5,93	20	<b>12,32</b> ± 2,82	15	<b>11,97</b> ± 6,89
	<b>1 Monat</b> [ng/ml]	18	<b>13,81</b> ± 5,34	20	<b>9,65</b> ± 2,32	15	<b>9,56</b> ± 5,09
	<b>3 Monate</b> [ng/ml]	18	<b>12,38</b> ± 4,27	20	<b>9,31</b> ± 1,72	15	<b>9,60</b> ± 3,22
	<b>6 Monate</b> [ng/ml]	18	<b>13,43</b> ± 5,37	20	<b>9,56</b> ± 2,65	15	<b>10,40</b> ± 4,72
<b>BGP</b>	<b>Baseline</b> [ng/ml]	18	<b>38,30</b> ± 11,07	20	<b>41,44</b> ± 13,20	15	<b>36,88</b> ± 8,52
	<b>1 Monat</b> [ng/ml]	18	<b>40,30</b> ± 12,00	20	<b>33,65</b> ± 11,73	15	<b>32,95</b> ± 8,78
	<b>3 Monate</b> [ng/ml]	18	<b>42,05</b> ± 12,48	20	<b>31,65</b> ± 7,26	15	<b>31,11</b> ± 8,38
	<b>6 Monate</b> [ng/ml]	18	<b>36,95</b> ± 10,27	20	<b>30,03</b> ± 8,35	15	<b>29,37</b> ± 9,68
<b>PYD</b>	<b>Baseline</b> [µmol/mol]	18	<b>62,20</b> ± 13,86	20	<b>70,23</b> ± 18,49	15	<b>62,92</b> ± 13,23
	<b>1 Monat</b> [µmol/mol]	18	<b>60,39</b> ± 13,18	20	<b>51,30</b> ± 12,68	15	<b>50,58</b> ± 12,26
	<b>3 Monate</b> [µmol/mol]	18	<b>68,32</b> ± 15,22	20	<b>60,53</b> ± 10,64	15	<b>53,95</b> ± 9,51
	<b>6 Monate</b> [µmol/mol]	18	<b>62,56</b> ± 13,46	20	<b>58,93</b> ± 17,40	15	<b>52,08</b> ± 8,33
<b>DPD</b>	<b>Baseline</b> [µmol/mol]	18	<b>13,90</b> ± 4,21	20	<b>13,76</b> ± 7,55	15	<b>13,31</b> ± 5,61
	<b>1 Monat</b> [µmol/mol]	18	<b>13,32</b> ± 3,91	20	<b>11,62</b> ± 4,80	15	<b>12,29</b> ± 5,32
	<b>3 Monate</b> [µmol/mol]	18	<b>14,86</b> ± 7,62	20	<b>14,83</b> ± 4,85	15	<b>11,11</b> ± 5,77
	<b>6 Monate</b> [µmol/mol]	18	<b>13,92</b> ± 4,21	20	<b>15,75</b> ± 7,25	15	<b>12,96</b> ± 5,14
<b>CTx</b>	<b>Baseline</b> [ng/ml]	18	<b>0,38</b> ± 0,16	20	<b>0,43</b> ± 0,20	15	<b>0,33</b> ± 0,12
	<b>1 Monat</b> [ng/ml]	18	<b>0,51</b> ± 0,25	20	<b>0,37</b> ± 0,15	15	<b>0,37</b> ± 0,13
	<b>3 Monate</b> [ng/ml]	18	<b>0,53</b> ± 0,21	20	<b>0,34</b> ± 0,14	15	<b>0,34</b> ± 0,10
	<b>6 Monate</b> [ng/ml]	18	<b>0,43</b> ± 0,14	20	<b>0,35</b> ± 0,18	15	<b>0,29</b> ± 0,13

**Tab.13.2, Knochenstoffwechselfparameter (Variante<sub>Max</sub>):** Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP), Osteocalcin (BGP), Desoxypyridinolin (DPD), Pyridinolin (PYD) und C-terminales crosslinking Telozeptid (CTx) als absolute Mittelwerte (MW) mit Standardabweichungen (SA) bei Studienbeginn (Baseline) und zu den entsprechenden Abnahmezeitpunkten nach einem, drei und sechs Monaten bei den Probandinnen (n) der Kontrollgruppe und der beiden Gruppen mit OC (Desogestrel/Levonorgestrel)

Knochenstoffwechsel_min		Kontrolle		Desogestrel		Levonorgestrel	
	Visite	n	MW ± SA	n	MW ± SA	n	MW ± SA
BAP	Baseline [ng/ml]	19	12,36 ± 5,86	21	12,21 ± 2,79	21	11,58 ± 5,97
	1 Monat [ng/ml]	19	13,53 ± 5,33	20	9,95 ± 2,65	19	9,70 ± 4,64
	3 Monate [ng/ml]	19	12,14 ± 4,28	21	9,29 ± 1,64	21	9,32 ± 2,91
	6 Monate [ng/ml]	19	13,15 ± 5,36	21	9,48 ± 2,55	18	10,29 ± 4,53
BGP	Baseline [ng/ml]	19	38,22 ± 10,76	21	40,79 ± 13,20	21	38,22 ± 10,24
	1 Monat [ng/ml]	19	40,22 ± 11,67	20	33,47 ± 11,46	20	34,14 ± 9,21
	3 Monate [ng/ml]	19	41,81 ± 12,17	21	31,75 ± 6,92	21	31,67 ± 8,32
	6 Monate [ng/ml]	19	36,58 ± 10,11	21	30,10 ± 8,13	18	29,44 ± 8,89
PYD	Baseline [µmol/mol]	18	62,60 ± 13,86	21	69,81 ± 18,12	21	64,19 ± 14,18
	1 Monat [µmol/mol]	18	59,77 ± 13,08	21	49,97 ± 12,85	21	52,58 ± 12,13
	3 Monate [µmol/mol]	18	68,02 ± 14,85	21	60,33 ± 10,18	21	58,39 ± 12,42
	6 Monate [µmol/mol]	18	63,16 ± 13,33	21	58,28 ± 16,94	19	53,24 ± 9,01
DPD	Baseline [µmol/mol]	18	13,90 ± 4,21	21	13,67 ± 7,37	21	13,32 ± 4,88
	1 Monat [µmol/mol]	18	12,99 ± 4,05	21	11,08 ± 4,89	21	13,75 ± 6,63
	3 Monate [µmol/mol]	18	14,69 ± 7,44	21	14,93 ± 4,70	21	12,99 ± 5,95
	6 Monate [µmol/mol]	18	12,71 ± 4,19	21	15,35 ± 7,11	19	12,62 ± 4,65
CTx	Baseline [ng/ml]	19	0,38 ± 0,14	21	0,42 ± 0,19	21	0,36 ± 0,12
	1 Monat [ng/ml]	19	0,50 ± 0,25	20	0,37 ± 0,15	19	0,36 ± 0,13
	3 Monate [ng/ml]	19	0,52 ± 0,21	21	0,35 ± 0,14	19	0,34 ± 0,10
	6 Monate [ng/ml]	19	0,43 ± 0,14	21	0,35 ± 0,18	19	0,28 ± 0,13

### 3 Saisonale Auswertung der Untersuchungszeitpunkte

Anzahl der Probandinnen, die in den jeweiligen Monaten (Januar bis Dezember) in der entsprechenden Gruppe untersucht wurden.

<b>Visit A</b>	Anzahl der Probandinnen		
GRUPPE	<b>Sept - Dez</b>	<b>Jan - April</b>	<b>Mai - Aug</b>
Desogestrel	11	9	3
Levonorgestrel	7	9	5
Kontrolle	13	5	2

<b>Visit B</b>	Anzahl der Probandinnen		
GRUPPE	<b>Sept - Dez</b>	<b>Jan - April</b>	<b>Mai - Aug</b>
Desogestrel	10	9	4
Levonorgestrel	5	8	8
Kontrolle	9	11	-

<b>Visit C</b>	Anzahl der Probandinnen		
GRUPPE	<b>Sept - Dez</b>	<b>Jan - April</b>	<b>Mai - Aug</b>
Desogestrel	6	9	8
Levonorgestrel	4	7	10
Kontrolle	2	13	5

<b>Visit D</b>	Anzahl der Probandinnen		
GRUPPE	<b>Sept - Dez</b>	<b>Jan - April</b>	<b>Mai - Aug</b>
Desogestrel	5	9	9
Levonorgestrel	10	2	8
Kontrolle	5	7	8

## **Danksagung**

Ich möchte mich zuallererst bei meinem Doktorvater Professor Doktor Dieter Jeschke vom Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der Technischen Universität München für die gute Zusammenarbeit während der letzten Jahre und die Möglichkeit, dieses interessante Thema zu bearbeiten, bedanken. Von ihm erhielt ich viele richtungsweisende Ratschläge und fachliche Anregungen. Ebenso bedanke ich mich sowohl bei Professor Doktor Peter Luppä vom Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar für die bereitwillige Unterstützung bei der Analyse der Hormone und Knochenstoffwechselfparameter und die freundliche und unkomplizierte Beratung bei fachlichen Fragen als auch bei Doktor Michael Wiseman vom Leibniz Rechenzentrum in München, der mir bei der statistischen Auswertung meiner Daten mit seiner Kompetenz hilfreich zur Seite stand. Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Knochenstoffwechsel des Lehrstuhls für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin unter der Leitung von Doktor Manfred Hartard, die mich bei der Datenerhebung, Auswertung und Fertigstellung meiner Dissertation in jeder Art unterstützt haben. Ganz besonders möchte ich hierbei die Unterstützung von Frau Doktor Christine Kleinmond hervorheben, die mich seit Beginn meiner Dissertation liebevoll betreut und mir immer mit ihren fachlichen und persönlichen Ratschlägen weitergeholfen hat und somit entscheidend an der erfolgreichen Fertigstellung meiner Dissertation mitgewirkt hat. Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern ein herzliches Dankeschön aussprechen, da sie mich während der ganzen Zeit meines Studiums begleitet, in jeglicher Art unterstützt haben und mir immer hilfreich zur Seite standen. Auf Grund ihrer Unterstützung wurde mir der Weg durchs Studium, mein Berufsweg und nicht zuletzt meine Dissertation erheblich erleichtert.

## - Lebenslauf -

Kathrin Egger  
 Giselastr.13  
 93049 Regensburg

### **Persönliche Angaben**

Name	Kathrin Egger
Adresse	Giselastr.13 93049 Regensburg Deutschland 0941-467 00 80
Geburtsdatum	25. Juli 1976
Geburtsort	Augsburg, Deutschland
Familienstand	ledig

### **Schulbildung**

1984-1988	St.-Anna-Grundschule, Augsburg
1988-1996	Maria-Ward Gymnasium, Augsburg
1996	Abitur

### **Studium**

11/1996	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilian-Universität München
8/1998	Physikum
11/1998	Medizinstudium an der Technischen Universität München
8/1998	1.Staatsexamen
3/2002	2.Staatsexamen
8/2002 – 7/2003	Praktisches Jahr Tertial Innere Medizin: Krankenhaus München-Harlaching Tertial Chirurgie: Rockhampton, Australien Tertial Orthopädie: Schulthess-Klinik Zürich, Schweiz
11/2003	3. Staatsexamen
2/2004	Ärztin im Praktikum am Krankenhaus Barmherzige Brüder, Regensburg (Unfallchirurgie), seit 10/2004 Assistenzärztin

### **Sonstiges**

Sport:  
 Ehemaliges Mitglied der Ski-Nationalmannschaft Alpin  
 Leistungssport Triathlon seit 1996