

Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

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

**Zyklusabhängigkeit des Knochenmetabolismus –
zum Einfluss von Peptid- und Steroidhormonen in Follikelphase und Lutealphase
des weiblichen Zyklus auf den Knochenstoffwechsel prämenopausaler Frauen**

Beate A. Strötz

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. Priv.-Doz. Dr. V. R. Seifert-Klauss
2. Univ.-Prof. Dr. B. Schmalfeldt

Die Dissertation wurde am 22.06.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.02.2011 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
1.1	Osteoporose	4
1.2	Hormonelle Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel	5
1.3	Biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels	6
1.4	Fragestellung und Ziel der Studie	7
2.	Patientinnen und Methoden.....	9
2.1	Studienaufbau	9
2.2	Patientinnenkollektiv	9
2.3	Zyklusdiagnostik.....	10
2.4	Blut- und Urinproben.....	12
2.5	Laborchemische Untersuchungen.....	13
2.5.1	Klinische Chemie	13
2.5.2	Hormonanalysen.....	13
2.5.3	Knochenstoffwechselmarker in Serum und Urin	14
2.6	Knochendichte-Messungen.....	15
2.7	Statistische Auswertung.....	16
3.	Ergebnisse	18
3.1	Patientinnencharakteristika	18
3.2	Zyklen	18
3.3	Ovulation	19
3.4	Einfluss des Ovulationsgeschehens im selben Zyklus und Vorzyklus auf endokrinologische Parameter	21
3.4.1	Follikelstimulierendes Hormon (FSH).....	21
3.4.2	17 β -Estradiol	24
3.4.3	Progesteron	26
3.4.4	Übersicht Hormone	28
3.5	Einfluss des Ovulationsgeschehens im Vorzyklus und selben Zyklus auf die Werte der Knochenmarker	33
3.5.1	Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP).....	33
3.5.2	Pyridinolin (PYD)	35

3.5.3	Desoxypyridinolin (DPD).....	37
3.5.4	C-terminales Telopeptid (CTX)	39
3.5.5	Übersicht Knochenmarker	41
3.6	Einfluss des Ovulationsgeschehens im Vorzyklus und selben Zyklus auf die Veränderungen der Knochenmarker innerhalb eines Zyklus	46
3.7	Einfluss des Ovulationsgeschehens auf die Knochendichte	52
4	Diskussion	56
4.1	Diskussion der Methoden	56
4.1.1	Zyklusmonitor	56
4.1.2	Endokrinologische Parameter.....	57
4.1.3	Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels	57
4.1.4	Knochendichtemessung	58
4.2	Diskussion der Ergebnisse	59
4.2.1	Endokrinologische Parameter.....	59
4.2.2	Ovulation und Knochenmarker	60
4.2.3	Ovulation und Knochendichte	62
5	Zusammenfassung.....	67
6	Anhang	69
6.1	Literaturverzeichnis	69
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	78
6.3	Tabellenverzeichnis	81
6.4	Abkürzungen.....	82
6.5	Richtwerte der Hormone, Knochenmarker und Knochendichte.....	83
6.6	Danksagung	84

1. Einleitung

1.1 Osteoporose

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine verminderte Knochendichte und Knochenfestigkeit gekennzeichnet ist.

Laut UNO und WHO zählt Osteoporose zu den 10 ökonomisch bedeutsamsten Volkskrankheiten des 21. Jahrhunderts. Die Krankheitskosten beliefen sich im Jahr 2004 auf 1,38 Milliarden Euro in Deutschland. Davon kommen allein 230 Millionen Euro auf die Altersgruppe der 45-65-jährigen. Knapp 88% (1,21 Milliarden Euro) der Krankheitskosten zur Diagnose Osteoporose entfallen derzeit auf Frauen, nur 12% (0,17 Milliarden Euro) auf Männer (statistisches Bundesamt, 2006).

80% aller Patienten mit Osteoporose sind postmenopausale Frauen (Herold, 2005). Die Prävalenz dieser Erkrankung bei postmenopausalen Frauen steigt von 7% im Alter von 55 Jahren auf 19% im Alter von 80 Jahren an (Dachverband Osteologie e.V., 2009).

Die Folge dieser Erkrankung ist ein erhöhtes Frakturrisiko, vor allem des distalen Radius, der Wirbelkörper und des Schenkelhalses. Etwa jede 3. Frau erleidet im Laufe ihres Lebens eine osteoporotische Fraktur, damit sind Frauen doppelt so häufig betroffen wie Männer (Bartl, 2004). Diese Frakturen sind mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität behaftet. So können vertebrale Frakturen zu chronischen Rückenschmerzen und Funktionseinschränkungen im Alltag führen, was insbesondere für ältere Patienten Immobilisation und soziale Isolation zur Folge haben kann (Nevitt *et al.*, 1998; Ismail *et al.*, 1999; Silverman *et al.*, 2001). Auch proximale Femurfrakturen bedeuten einen erheblichen Verlust der Funktionsfähigkeit. Nicht immer erholen sich die Patienten anschließend vollständig (Boonen *et al.*, 2004). Die osteoporosebedingte Mortalitätsrate ist im ersten Jahr nach einer Fraktur am höchsten. Das Risiko innerhalb von 6 Monaten nach einer hüftgelenksnahen Fraktur zu versterben liegt bei 20 - 25% (Smektala *et al.*, 2005; Jiang *et al.*, 2005; Alegre-Lopez *et al.*, 2005).

Bei der Osteoporose ist das Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau zugunsten der Resorption verschoben mit daraus resultierender negativer

Knochenbilanz. Das morphologische Korrelat ist eine radiologisch nachweisbare erniedrigte Knochendichte. Etablierte Verfahren zur Densitometrie sind die DEXA (Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie) sowie die QCT (Quantitative Computertomographie). Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) gelten für die DEXA Werte von -1 bis -2,5 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes eines Vergleichskollektivs junger gesunder Erwachsener (T-Wert) als Osteopenie, Werte unterhalb -2,5 als Osteoporose. Für die QCT sind Werte größer 120 mg Ca-Hydroxyl-Apatit/cm³ als normal anzusehen, Werte zwischen 80 und 120 mg Ca-Hydroxyl-Apatit/cm³ als Osteopenie, Werte kleiner als 80 mg Ca-Hydroxyl-Apatit/cm³ als Osteoporose.

Als nicht beeinflussbare Risikofaktoren für die primäre Osteoporose gelten höheres Alter, weibliches Geschlecht, sowie genetische Faktoren. Therapeutisch beeinflussbare Risikofaktoren sind körperliche Inaktivität, Kachexie, Zigaretten- bzw. Alkoholkonsum und ein Mangel an Geschlechtshormonen. Eine sekundäre Osteoporose kann durch endokrine Erkrankungen, wie z.B. Hyperkortisolismus oder Hypogonadismus, durch Immobilisation, Malabsorptionssyndrom oder medikamentöse Therapie entstehen (Herold, 2005).

1.2 Hormonelle Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel

Die Tatsache, dass Osteoporose vermehrt bei Frauen nach der Menopause auftritt, wird mit dem Verlust der ovariellen Hormonproduktion erklärt. Hierbei hat sich das wissenschaftliche Interesse vor allem auf den Einfluss der Östrogene konzentriert. Östrogene besitzen am Knochengewebe antiresorptive Eigenschaften (Prior, 1990). Zahlreiche Studien konnten eine Hemmung der Osteoklastentätigkeit durch Östrogene belegen (Mano *et al.*, 2001a;Mano *et al.*, 2001b;Novack, 2007;Krum and Brown, 2008). Auch eine indirekte Wirkung auf den Knochenstoffwechsel durch die Aktivierung systemischer Hormone wird von einigen Studien postuliert.

Jedoch unterliegt der Knochenstoffwechsel bereits vor dem Auftreten der letzten Periodenblutung (Menopause) einem vermehrten Umbau. Wie Vorarbeiten unserer eigenen Arbeitsgruppe zeigen konnten, gilt die Perimenopause als Zeitraum beschleunigten Knochenstoffwechsels (Rosenbrock *et al.*, 2002;Seifert-Klauss *et al.*, 2002;Seifert-Klauss *et al.*, 2006;Fillenberg, 2009). Nach der Definition der WHO von

1996 umfasst die Perimenopause den Zeitraum vom Auftreten der ersten Zyklusschwankungen bis ein Jahr nach der letzten Blutung (WHO, 1996). Erst ein Jahr nach der Menopause kann retrospektiv vom Beginn der Postmenopause gesprochen werden. Neuere Untersuchungen konnten in der Perimenopause einen schnelleren Knochenabbau als in der Postmenopause finden (Mazzuoli *et al.*, 2000; Sirola *et al.*, 2003). In der Perimenopause ist die Östrogenversorgung in der Regel noch ausreichend, aufgrund der verminderten Inhibinproduktion der Ovarien oft sogar erhöht (Metcalf and Mackenzie, 1985; Santoro *et al.*, 1996; Prior, 1998a).

Die Ursachen für den perimenopausalen Knochendichteverlust sind unklar. In der Perimenopause nimmt die Rate ovulatorischer Zyklen von 70% auf 5% ab (Prior, 1998d), und damit auch der Einfluss von körpereigenem Progesteron, welches nur postovulatorisch in relevanten Mengen sezerniert wird. Progesteron besitzt am Knochen anabole Effekte (Prior *et al.*, 1994). Es fördert dosisabhängig die Differenzierung von Osteoblasten und fördert so den Knochenaufbau (Schmidmayr, 2008). Die Aktivierung der Osteoklasten wird nach neuesten Erkenntnissen von den Osteoblasten gesteuert (Manolagas, 2000). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass der Knochenstoffwechsel zyklusabhängig schwankt (Chiu *et al.*, 1999b; Zittermann *et al.*, 2000).

Die verminderte Rate an ovulatorischen Zyklen und der damit einhergehende erniedrigte Progesteron-Spiegel könnten also eine mögliche Ursache für den perimenopausalen Knochendichteverlust darstellen.

1.3 Biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels

Knochen ist ein sehr stoffwechselaktives Gewebe, das ständigen Umbauvorgängen unterliegt. Die dabei entstehenden Produkte, die Knochenstoffwechselmarker, können in Serum bzw. Urin gemessen werden. Während die Knochendichtemessung eine momentane Bestandsaufnahme darstellt, spiegeln die Knochenmarker das dynamische und rasch veränderbare Geschehen des Knochenstoffwechsels wieder. Es stehen somit zwei komplementäre diagnostische Verfahren zur Verfügung, die unterschiedliche Aspekte des Knochenmetabolismus betrachten und sich gegenseitig ergänzen.

Ein Marker, der beim Knochenaufbau entsteht, ist die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP). Sie ist ein membranständiges Enzym mit hoher Anreicherung in den Osteoblasten und kann im Serum als Parameter für die Osteoblasten-Differenzierung bestimmt werden (Garnero and Delmas, 1996;Watts, 1999b;Seibel, 2005).

Biochemische Marker des Knochenabbaus sind die Pyridinium-Crosslinks Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD). Sie sind Quervernetzungsbestandteile der Kollagenfibrillen in der Knochenmatrix und dienen deren Stabilisierung. Bei der Knochenresorption werden diese Komponenten freigesetzt, im Körper nicht weiter verstoffwechselt und nahezu unverändert im Urin ausgeschieden. Als Ergänzung hierzu steht die Bestimmung der carboxyterminalen Crosslink-Telopeptide (CTX) zur Verfügung. Sie sind c-terminale Kollagen-Endstücke und können in Serum und Urin gemessen werden (Garnero and Delmas, 1996;Watts, 1999c;Seibel, 2005).

Durch die Entwicklung dieser neuen biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels konnten in den letzten Jahren Fortschritte im Verständnis, in der Diagnostik und der Therapiekontrolle von Knochenerkrankungen erzielt werden. Die Knochenmarker sind in der Lage, einen erhöhten Knochenumsatz frühzeitig anzuzeigen, oft schon bevor Änderungen in der Knochendichte auftreten. Sie eignen sich deshalb gut für die Diagnostik in der Perimenopause (Watts, 1999a).

1.4 Fragestellung und Ziel der Studie

Zahlreiche Studien haben sich bisher mit dem Zusammenhang weiblicher Geschlechtshormone und dem Knochenstoffwechsel beschäftigt. Der Einfluss von Östrogen auf Knochenformation und -resorption ist in Studien umfangreich erforscht worden. Die Rolle des Progesterons ist dabei jedoch weniger gut untersucht als der Einfluss von Östrogen. Zumeist wurde der Stoffwechsel bei Patientinnen in der Prämenopause und Postmenopause betrachtet. Gerade in Bezug auf die Perimenopause, in der die Hormonkonzentrationen stark schwanken und keine einheitliche Situation vorliegt, ist die Literatur spärlich.

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss des Ovulationsgeschehens und des nur postovulatorisch in erhöhten Konzentrationen sezernierten körpereigenen Hormons Progesteron auf die biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels sowie die Knochendichte zu untersuchen.

Die vorliegende Arbeit behandelte folgende Fragen:

- Besteht ein Zusammenhang zwischen Ovulationsgeschehen und Knochenstoffwechsel im gleichen Zyklus?
- Wie wirkt sich das Ovulationsgeschehen langfristig auf den Knochenstoffwechsel aus?
- Beeinflusst das Ovulationsgeschehen die Knochendichte?

2. Patientinnen und Methoden

Es handelt sich um eine interdisziplinäre, offene, nicht randomisierte Beobachtungsstudie. Die Studie fand von 2005 bis 2008 in der gynäkologischen Ambulanz der Frauenklinik im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Chemie und dem Institut für Röntgendiagnostik statt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethik-Kommission des Klinikums begutachtet und genehmigt.

2.1 Studienaufbau

Den Teilnehmerinnen wurden zweimal pro Zyklus Blut- und Urinproben zur Messung von Hormonen und Knochenstoffwechselmarkern entnommen. Die Zyklusüberwachung zur Bestimmung von Ovulation, Follikel- und Lutealphase erfolgte mittels eines Zyklusmonitors. Zu Studienbeginn sowie zu Studienende wurde die Knochendichte mit quantitativer Computertomographie (QCT) bestimmt (siehe Abb. 1).

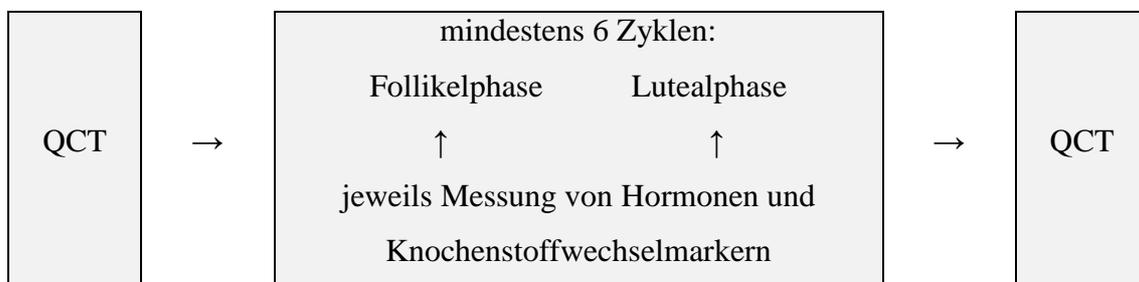


Abbildung 1: Studienaufbau

2.2 Patientinnenkollektiv

An der Studie nahmen 9 prämenopausale Frauen teil. Die Einschlusskriterien waren:

- Alter 40-55 Jahre
- Zyklusdauer 3-6 Wochen
- Keine exogene Hormoneinnahme

Alle Patientinnen wurden ausführlich über Ablauf und Ziele der Studie durch einen Arzt der gynäkologischen Ambulanz im Klinikum rechts der Isar aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur anonymen Auswertung der Daten.

2.3 Zyklusdiagnostik

Die Zyklusüberwachung erfolgte mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen, primär zur Konzeptionsplanung bei Kinderwunsch entwickelten Zyklusmonitors (Clearplan Fertilitätsmonitor der Firma Unipath Diagnostics GmbH) (siehe Abb. 2).



Abbildung 2: Fertilitätsmonitor und Teststäbchen

Jeder Patientin wurde zu Beginn der Studie ein Zyklusmonitor mit mehreren Teststäbchen ausgehändigt. Die Anwendung erfolgte durch die Patientinnen selbst von zuhause aus. An periovulatorischen Zyklustagen wurden von dem Monitor täglich Proben des ersten Morgenurins angefordert. Anhand der Konzentrationen von Estron-3-Glucuronid (E3G) und Luteinisierendem Hormon (LH) im Urin wurde die Ovulationswahrscheinlichkeit semiquantitativ in drei Stufen angegeben. Bei basalen Hormonkonzentrationen wurde eine geringe, bei Estron-3-Glucuronid Konzentrationen zwischen 20 und 30 ng/ml eine hohe Ovulationswahrscheinlichkeit angezeigt. Stieg die LH Konzentration über 30 IU/l, galt die Ovulationswahrscheinlichkeit als maximal (siehe Abb. 3) (Behre *et al.*, 2000b).



Abbildung 3: Monitoranzeige bei geringer, hoher und maximaler Ovulationswahrscheinlichkeit

Der Zyklusmonitor grenzte den Zeitpunkt der Ovulation auf ein bis zwei Tage ein. Zu Beginn der nächsten Menstruation wurde durch Drücken des M-Knopfes die Anzeige für einen neuen Zyklus durch die Patientinnen gestartet. Die Daten von bis zu 6 Zyklen wurden im Monitor gespeichert und in regelmäßigen Abständen in der gynäkologischen Ambulanz mittels einer Lesekarte in einen PC übertragen und graphisch ausgewertet (Clearplan Data Transfer System, Unipath Diagnostics). Die Zyklusgraphik ist in Abbildung 4 für einen ovulatorischen und in Abbildung 5 für einen anovulatorischen Zyklus dargestellt. Als Erläuterung dient die Legende in Abbildung 6.

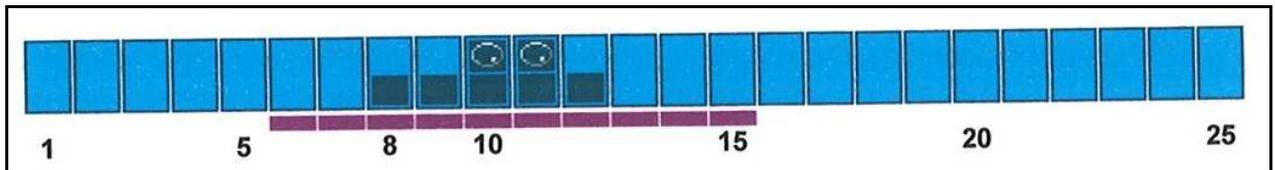


Abbildung 4: Zyklusgraphik für einen ovulatorischen Zyklus

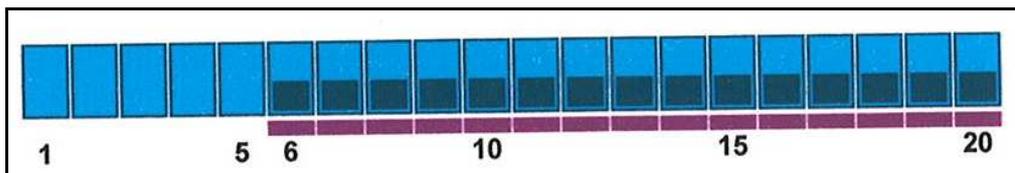


Abbildung 5: Zyklusgraphik für einen anovulatorischen Zyklus



Abbildung 6: Legende der Zyklusgraphiken

2.4 Blut- und Urinproben

Blut- und Urinentnahmen erfolgten in jedem Zyklus zweimal, jeweils in der Follikelphase und in der Lutealphase. Durch die Anwendung des Zyklusmonitors konnte ggf. der Zeitpunkt der Ovulation und damit der Beginn der Lutealphase genau ermittelt werden. Nach telefonischer oder persönlicher Rücksprache bezüglich des Ovulationsgeschehens und der Zyklusphase wurden Termine in der gynäkologischen Ambulanz zur Blut- und Urinentnahme vereinbart. Die Patientinnen erschienen vormittags nüchtern zur Untersuchung. Proben des zweiten Morgenurins wurden gewonnen und lichtgeschützt in das Institut für Klinische Chemie versandt, um einer möglichen UV-Degradation der Kollagen-Crosslinks vorzubeugen. Die Blutproben wurden durch venöse Blutentnahme gewonnen. Aliquots der Blut- und Urinproben wurden bei -70 Grad Celsius eingefroren. Folgende Parameter wurden gemessen:

Klinische Chemie: Kreatinin im Urin in mg/dl

Hormone: Follikelstimulierendes Hormon (FSH) im Serum in IU/l
17 β -Estradiol im Serum in pg/ml
Progesteron im Serum in ng/ml

Knochenmarker: knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) im Serum in μ g/l
Pyridinolin (PYD) im Urin in nmol/mmol Kreatinin
Desoxypyridinolin (DPD) im Urin in nmol/mmol Kreatinin
C-terminales Telopeptid (CTX) im Serum in ng/ml

2.5 Laborchemische Untersuchungen

Alle Messungen wurden im Institut für Klinische Chemie (Direktor Herr Professor Dr. med. D. Neumeier) im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. In Klammern sind Hersteller, Messbereich, Probenlagerung und Richtwerte für erwachsene Frauen angegeben.

2.5.1 Klinische Chemie

Kreatinin im Urin:

Kreatinin wurde mittels CREA-plus-Reagenz auf einem Roche/Hitachi MODULAR-System (Roche Diagnostics, Mannheim) gemessen.

2.5.2 Hormonanalysen

Follikelstimulierendes Hormon (FSH) im Serum:

Die Messung von FSH erfolgte mittels kompetitivem Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) auf einem Elecsys 2010 System (Roche Diagnostics, Mannheim; Messbereich: 0,100-200,0 IU/l; Probenlagerung: Aufbewahrung aufrecht stehend bei 2-8°C; Richtwert (prä- und postovulatorisch): 1,5-8,5 IU/l, Richtwert (Ovulation): 8-20 IU/l, Richtwert (Postmenopause): 30-100 IU/l).

17 β -Estradiol im Serum:

Für die Bestimmung von 17 β -Estradiol im Serum wurde ein kompetitiver Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) auf einem Elecsys 2010 System eingesetzt (Roche Diagnostics, Mannheim; Messbereich: 5,00-4300 pg/ml; Probenlagerung: Aufbewahrung aufrecht stehend bei 2-8°C; Richtwert (Follikelphase): 30-120 pg/ml, Richtwert (Lutealphase): 100-210 pg/ml, Richtwert (Postmenopause): 10-30 pg/ml).

Progesteron im Serum:

Für die Messung von Progesteron wurde ein kompetitiver Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) auf einem Elecsys 2010 System verwendet (Roche Diagnostics, Mannheim; Messbereich: 0,030-60,00 ng/ml; Probenlagerung: Aufbewahrung aufrecht

stehend bei 2-8°C; Richtwert (Follikelphase): 0,2-0,9 ng/ml, Richtwert (Lutealphase): 3,0-30 ng/ml, Richtwert (Postmenopause): 0,1-0,3 ng/ml).

2.5.3 Knochenstoffwechselmarker in Serum und Urin

Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) im Serum:

Die BAP (Ostase) wurde mittels des Ostase[®]-Assays und dem Access[®] Immunoassay System bestimmt (Beckman Coulter, Krefeld; Messbereich: 0,1-120 µg/l; Richtwert: 4-21 µg/l). Der Ostase Assay ist ein Sandwich ELISA mit Chemilumineszenz-Detektion.

Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) im Urin:

Die Konzentrationen von PYD und DPD (Kollagen-Crosslinks) wurden mittels des Crosslinks Kits (Chromsystems GmbH, München) und einer HPLC-Anlage mit Fluoreszenzdetektor (Merck/Hitachi, Darmstadt) bestimmt (PYD: Messbereich: 15-3200 pmol/ml; DPD: Messbereich: 15-1200 pmol/ml). Die Crosslink-Konzentrationen wurden auf die Kreatininkonzentration bezogen und als nmol/mmol Kreatinin angegeben. (PYD: Richtwert (Prämenopause): 19-51 nmol/mmol Kreatinin, Richtwert (Postmenopause): 16,8-68 nmol/mmol Kreatinin; DPD: Richtwert (Prämenopause): 3,3-16,9 nmol/mmol Kreatinin, Richtwert (Postmenopause): 2,8-18,9 nmol/mmol Kreatinin).

C-terminales Telopeptid (CTX) im Serum:

Als Test zur Bestimmung von CTX wurde ein kompetitiver Elektrochemilumineszenz-Immunoassay ECLIA auf einem Elecsys 2010 System verwendet (Roche Diagnostics, Mannheim; Messbereich: 0,010-6,00 ng/ml; Probenlagerung: Aufbewahrung aufrecht stehend bei 2-8°C; Richtwert (Prämenopause): < 0,57 ng/ml, Richtwert (Postmenopause): < 1,0 ng/ml).

2.6 Knochendichte-Messungen

Jeweils zu Beginn und zu Ende der Studienphase wurden bei den Patientinnen Knochendichte-Messungen durchgeführt. Diese erfolgten an einem klinischen Computertomographen (Somatom plus 4, Siemens, Erlangen, Deutschland) (siehe Abb. 7) mit Kalibrierungs-Phantom (Osteo Kalibrierungsphantom, Siemens, Erlagen, Deutschland) im Institut für Röntgendiagnostik (Direktor Herr Professor Dr. med. E. Rummeny) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Sie wurden unter Verwendung eines Standardprotokolls mit einer Stromstärke von 80 kV, einer Spannung von 146 mAs und einer Schichtdicke von 10 mm durchgeführt.



Abbildung 7: Computertomograph Somatom plus 4, Siemens

Die Knochendichte der Lendenwirbelkörper 1 bis 3 wurde mittels quantitativer Computertomographie (QCT) bestimmt. Mit diesem Verfahren ist eine direkte Messung der volumetrischen Knochendichte möglich. Kortikaler und trabekulärer Knochen können hierbei getrennt beurteilt werden (siehe Abb. 8). Für die Auswertung wurde der

Mittelwert der trabekulären Knochendichte in mg Calcium Hydroxyl-Apatit/cm³ verwendet.

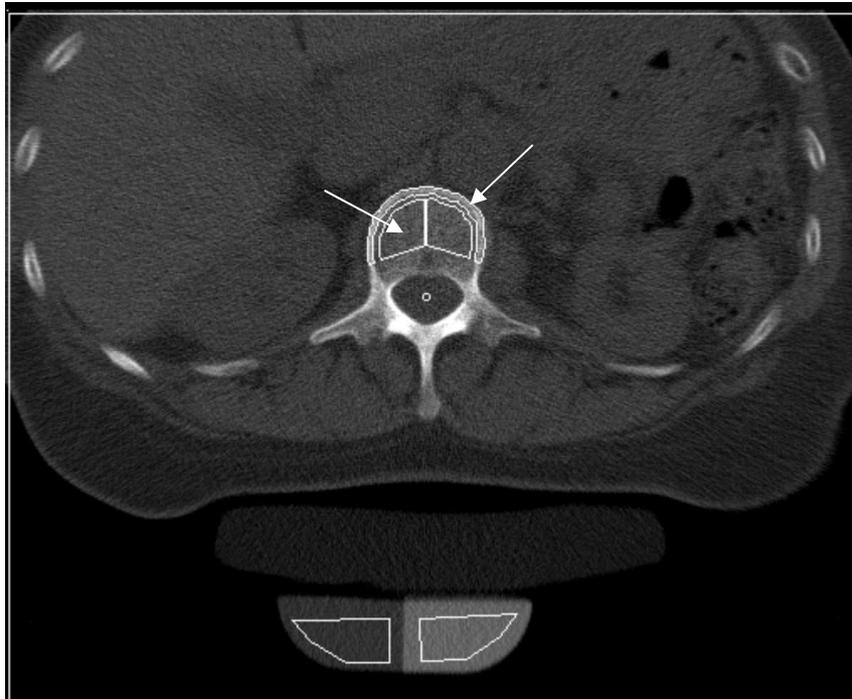


Abbildung 8: getrennte Messung kortikaler und trabekulärer Knochendichte mit quantitativer Computertomographie der Lendenwirbelsäule

2.7 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden in tabellarischer Form in Microsoft Excel (Version 2007) gesammelt. Die statistische Auswertung sowie die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgten mit SPSS (Version 17.0). Texte und Tabellen wurden mit Word (Version 2007) erstellt.

Für alle Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet. Da aufgrund der Fallzahl nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurden Tests angewendet, die diese nicht voraussetzen. Die Auswertungen zu Ovulationsgeschehen und Knochenstoffwechsel erfolgten mit dem Kruskal-Wallis-Test. Dieser ist ein nichtparametrisches Verfahren, mit dem verglichen wird, ob sich verschiedene unabhängige Stichproben (Gruppen) hinsichtlich einer (mindestens) ordinalskalierten Variable unterscheiden. Er ist ein konservativer Test und kann, im Gegensatz zum Mann-Whitney-U-Test, für den Vergleich mehrerer Gruppen angewendet werden.

Die statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie - IMSE - (Direktor: Univ.-Prof. Dr. K.A. Kuhn), das darüber hinaus den Kontakt zum Institut für Statistik der Ludwig-Maximilians-Universität München herstellte, wo die Daten in einem Statistik-Seminar weiter analysiert und modelliert wurden. Im Institut für Statistik der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden zudem direkt aufeinanderfolgende Zykluspaare mit gemischtem Modell analysiert.

Zur Prüfung der Korrelation zwischen Hormonwerten und Knochendichte wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman herangezogen. Die r-Werte in den Graphiken wurden in SPSS nach Pearson berechnet und können gering von den Berechnungen nach Spearman abweichen.

Als Signifikanzniveau galt der Wert $p < 0,05$ (Widerlegung der Nullhypothese mit einer Wahrscheinlichkeit $> 95\%$).

3. Ergebnisse

3.1 Patientinnencharakteristika

An der Studie nahmen 9 prämenopausale Frauen teil. Das durchschnittliche Alter zu Studienbeginn betrug 45 Jahre, die mittlere Teilnahmezeit betrug 22 Monate (SD 15,60) (siehe Tab. 1). Alle Frauen hatten regelmäßige Zyklen mit einer Dauer von 3 bis 6 Wochen und nahmen keine exogenen Hormone zu sich.

Tabelle 1: Alter und Teilnahmezeit der Patientinnen (n gesamt = 9)

	Minimum	Maximum	Mittelwerte	SD
Alter zu Studienbeginn (Jahre)	40	50	45,89	3,480
Alter zu Studienende (Jahre)	41	53	47,67	3,536
Teilnahmezeit (Monate)	4	44	22,22	15,603

3.2 Zyklen

Es konnten in insgesamt 176 Zyklen Urin- und Blutproben gesammelt werden. In die Auswertung mit einbezogen wurden diejenigen Zyklen, für die alle Messwerte vollständig waren und bei welchen die luteale Blutabnahme im korrekten Intervall, d.h. mindestens drei Tage vor der nächsten Menstruation, stattfand. Diese Kriterien trafen auf 118 Zyklen (67,05%) zu. Zyklen mit späteren Blutentnahmen wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, da niedrige Progesteron-Werte möglicherweise zu einer falschen Einteilung bezüglich des Ovulationsgeschehens geführt hätten.

Da Knochen ein langsam reagierendes Gewebe ist, wurde zudem der Einfluss des Ovulationsgeschehens im Vorzyklus sowie im Vorzyklus und selben Zyklus kombiniert auf Hormone und Knochenmarker betrachtet. Hierfür standen 68 direkt aufeinanderfolgende Zykluspaare zur Verfügung.

In Abbildung 9 ist die Zykluslänge in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen (siehe Kriterien unter 3.3) dargestellt. Die durchschnittliche Länge aller Zyklen betrug 27,9 Tage (Median 27; SD 4,78). Ovulatorische Zyklen wiesen eine Länge von 27,1 Tagen (Median 27; SD 2,78) auf, während anovulatorische Zyklen mit einer Dauer von 31,4

Tagen länger waren sowie eine größere Streuung zeigten (Median 29; SD 9,72). Zyklen, bei denen eine Ovulation möglich, aber nur durch eines von zwei Kriterien nachweisbar war, lagen mit einer Zykluslänge von 28,0 Tagen (Median 27; SD 5,00) dazwischen.

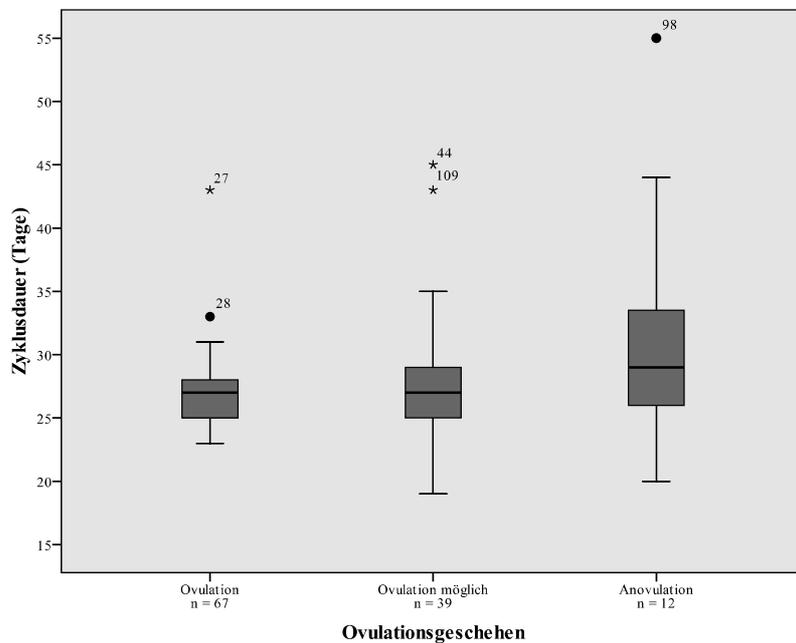


Abbildung 9: Medianwerte der Zyklusdauer nach Ovulationsgeschehen

3.3 Ovulation

Als Kriterium für Ovulation galten die semiquantitative Anzeige des Zyklusmonitors einerseits sowie der Progesteronwert der Lutealphase andererseits. Zyklen, die sowohl einen lutealen Progesteronwert ≥ 6 ng/ml, als auch eine Monitoranzeige mit maximaler Ovulationswahrscheinlichkeit zeigten, wurden als ovulatorisch gewertet („Ovulation“). Zyklen, auf die beide Kriterien nicht zutrafen, galten als anovulatorisch („Anovulation“). Zyklen, die entweder einen lutealen Progesteronwert ≥ 6 ng/ml oder eine maximale Ovulationswahrscheinlichkeit in der Monitoranzeige aufwiesen, wurden einer dritten Gruppe zugeordnet („Ovulation möglich“).

Demnach fand in 67 (56,78%) der 118 Zyklen eine Ovulation statt, 12 (10,17%) verliefen anovulatorisch. In 39 (33,05%) Zyklen konnte keine sichere Zuordnung erfolgen („Ovulation möglich“) (siehe Abb. 10).

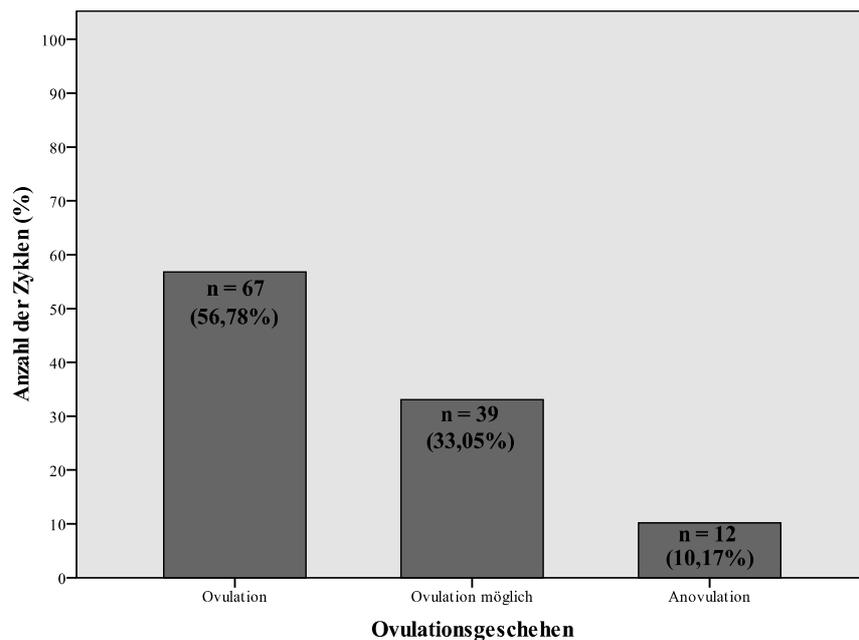


Abbildung 10: Häufigkeiten von „Ovulation“, „Ovulation möglich“ und „Anovulation“

Betrachtete man primär nur die Anzeige des Zyklusmonitors, so zeigte dieser in 86 (72,9%) der insgesamt 118 Zyklen eine maximale Ovulationswahrscheinlichkeit an. Der luteale Progesteron-Mittelwert in diesen 86 Zyklen lag bei 10,51 ng/ml (Median 9,95 ng/ml). 67 dieser Zyklen (77,9%) hatten einen Progesteronwert der Lutealphase ≥ 6 ng/ml und wurden somit der Gruppe „Ovulation“ zugeordnet. 19 Zyklen (22,1%) hatten luteale Progesteronwerte < 6 ng/ml und wurden der Gruppe „Ovulation möglich“ zugeordnet.

In 32 Zyklen (27,1%) zeigte der Monitor keine oder eine nur geringe Ovulationswahrscheinlichkeit an. Der luteale Progesteron-Mittelwert in diesen 32 Zyklen lag bei 8,78 ng/ml (Median 7,50 ng/ml). Hiervon hatten 12 Zyklen (37,5%) einen Progesteronwert der Lutealphase < 6 ng/ml und wurden als anovulatorisch gewertet. 20 Zyklen (62,5%) hatten luteale Progesteronwerte ≥ 6 ng/ml und wurden somit der Gruppe „Ovulation möglich“ zugerechnet.

Der Zusammenhang zwischen Monitoranzeige und Progesteron in der Lutealphase ist in Abbildung 11 graphisch dargestellt.

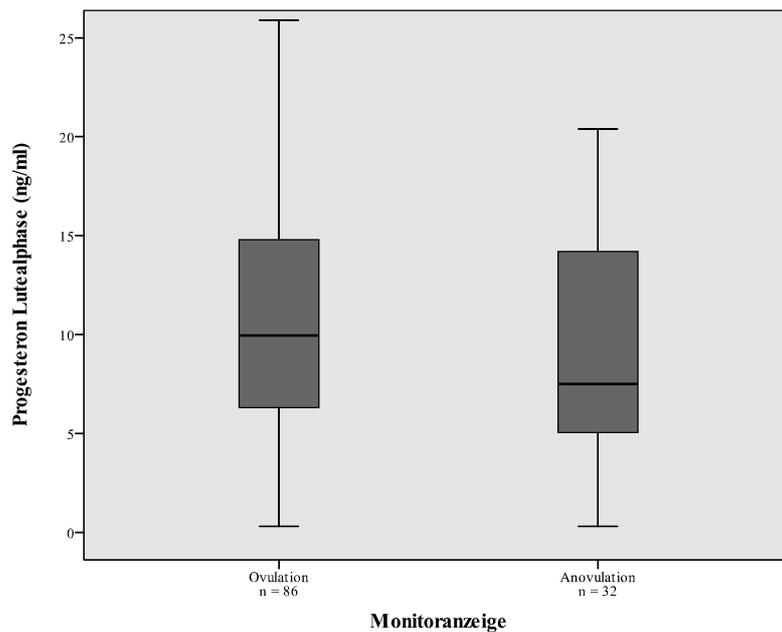


Abbildung 11: Medianwerte für Progesteron der Lutealphase in Abhängigkeit von der Anzeige des Zyklusmonitors

3.4 Einfluss des Ovulationsgeschehens im selben Zyklus und Vorzyklus auf endokrinologische Parameter

3.4.1 Follikelstimulierendes Hormon (FSH)

Die Mittelwerte für Follikelstimulierendes Hormon lagen in ovulatorischen Zyklen bei 8,38 IU/l (Median 6,20) in der Follikel- und bei 4,02 IU/l (Median 3,40) in der Lutealphase. In anovulatorischen Zyklen lagen die Werte mit 13,99 IU/l (Median 9,45) in der Follikel- und 12,44 IU/l (Median 6,30) in der Lutealphase deutlich höher. Die lutealen Werte unterschieden sich nach Ovulation bzw. Anovulation signifikant voneinander ($p < 0,05$). Zyklen mit möglicher Ovulation wiesen folliculäre Mittelwerte von 12,21 IU/l (Median 6,90) sowie luteale Werte von 9,43 IU/l (Median 3,70) auf (siehe Abb. 12 und Tab. 2). Bei Ovulation lagen die Werte innerhalb der Richtwerte für FSH für prämenopausale Frauen, bei möglicher Ovulation oder Anovulation über dem Richtwert (Richtwerte aller Hormone und Knochenmarker siehe Anhang).

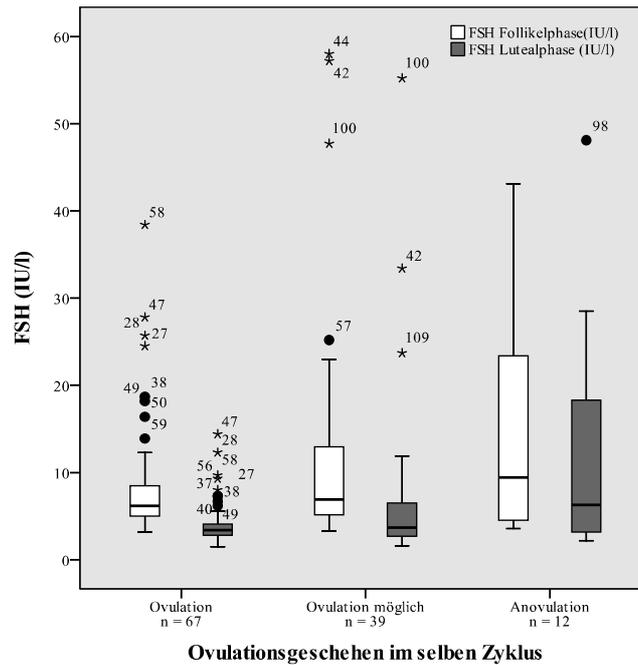


Abbildung 12: Medianwerte für FSH in Follikel- (weiß) bzw. Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118)

In Abbildung 13 und Tabelle 3 sind die Median- bzw. Mittelwerte für FSH in Abhängigkeit des Ovulationsgeschehens im Vorzyklus dargestellt. Abbildung 14 und Tabelle 4 zeigen diese nach dem Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren. Für Abbildung 14 erfolgte die Einteilung des Ovulationsgeschehens lediglich nach dem Progesteronwert der Lutealphase (Progesteron ≥ 6 ng/ml = Ovulation; Progesteron < 6 ng/ml = Anovulation). Die FSH-Werte unterschieden sich bezüglich des Ovulationsgeschehens im Vorzyklus bzw. in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren nicht signifikant voneinander.

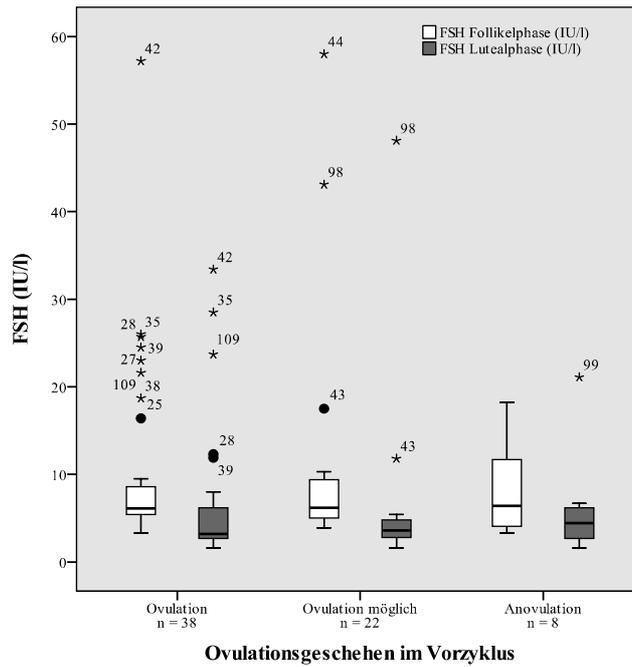


Abbildung 13: Medianwerte für FSH in Follikel- (weiß) bzw. Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)

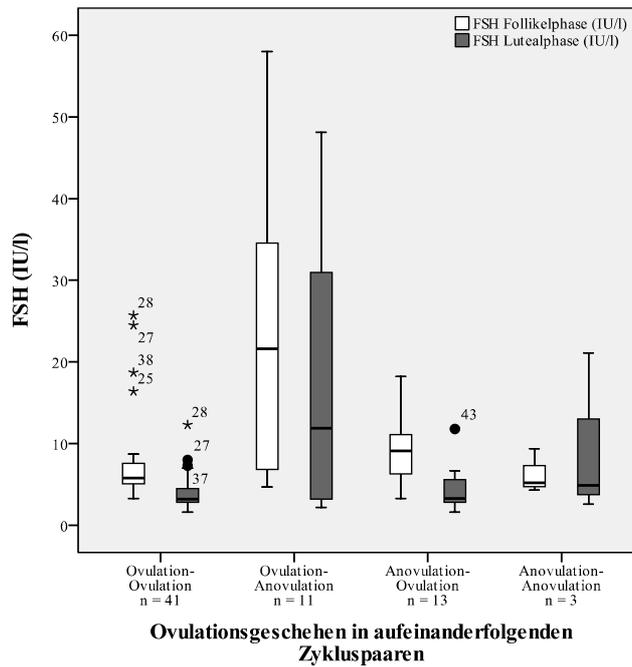


Abbildung 14: Medianwerte für FSH in Follikel- (weiß) bzw. Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68)

3.4.2 17 β -Estradiol

Die Mittelwerte für 17 β -Estradiol in der Follikelphase lagen mit 166,57 pg/ml (Median 129,00) in ovulatorischen Zyklen, 158,16 pg/ml (Median 110,30) in Zyklen mit möglicher Ovulation und 177,58 pg/ml (Median 160,35) in anovulatorischen Zyklen deutlich über den Richtwerten für prämenopausale Frauen. In der Lutealphase lagen die Mittelwerte mit 143,45 pg/ml (Median 134,20) nach Ovulation und 118,94 pg/ml (Median 113,80) nach möglicher Ovulation jeweils höher als mit 92,94 pg/ml (Median 82,00) bei Anovulation. Die lutealen Werte unterschieden sich signifikant voneinander (Ovulation vs. mögliche Ovulation $p < 0,05$; Ovulation vs. Anovulation $p < 0,01$) (siehe Abb. 15 und Tab. 2).

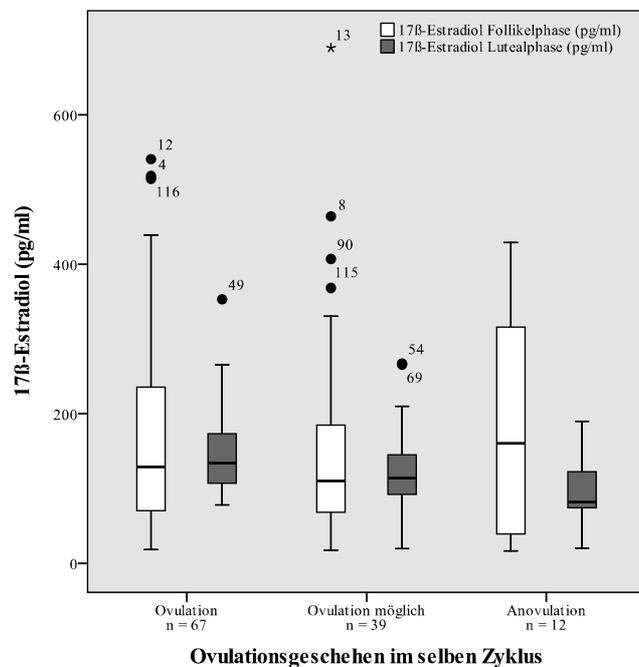


Abbildung 15: Medianwerte für 17 β -Estradiol in Follikel- (weiß) bzw. Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118)

In Abbildung 16 und Tabelle 3 sind die Median- und Mittelwerte für 17 β -Estradiol in Abhängigkeit des Ovulationsgeschehens des Vorzyklus dargestellt. Abbildung 17 und Tabelle 4 zeigen den Einfluss des Ovulationsgeschehens aufeinanderfolgender Zyklen. Für Abbildung 17 erfolgte die Einteilung bezüglich des Ovulationsgeschehens nur nach dem lutealen Progesteronwert (siehe auch Erläuterungen zu Abb.14).

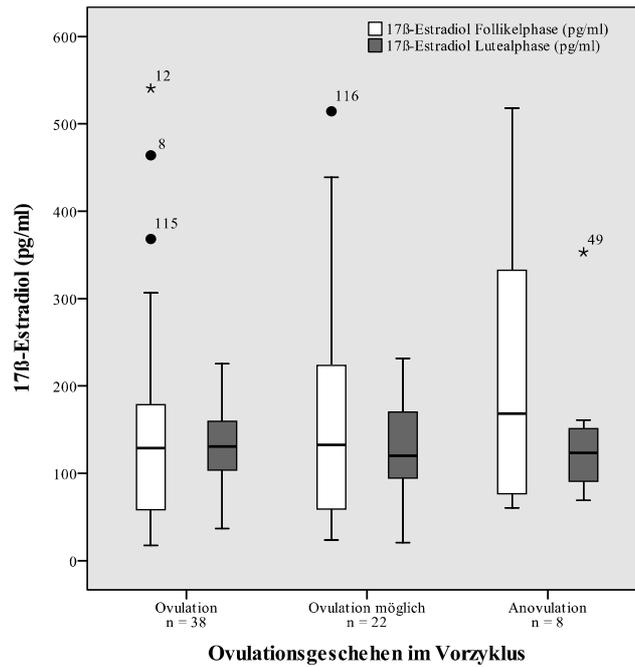


Abbildung 16: Medianwerte für 17β-Estradiol in Follikel- (weiß) bzw. Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)

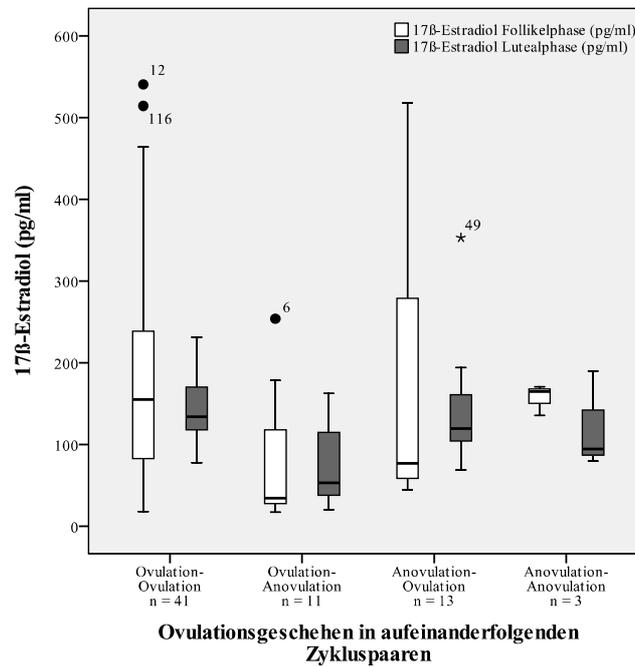


Abbildung 17: Medianwerte für 17β-Estradiol in Follikel- (weiß) bzw. Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68)

3.4.3 Progesteron

Die folliculären Werte lagen in ovulatorischen Zyklen bei 0,35 ng/ml (Median 0,40). In Zyklen mit möglicher Ovulation oder Anovulation waren sie mit 0,44 ng/ml (Median 0,40) bzw. 0,50 ng/ml (Median 0,40) höher. Die lutealen Werte waren bei Ovulation mit 12,60 ng/ml (Median 12,30) signifikant höher als bei möglicher Ovulation mit 7,82 ng/ml (Median 6,20) und Anovulation mit 3,04 ng/ml (Median 3,70) ($p < 0,01$) (siehe Abb. 18 und Tab. 2).

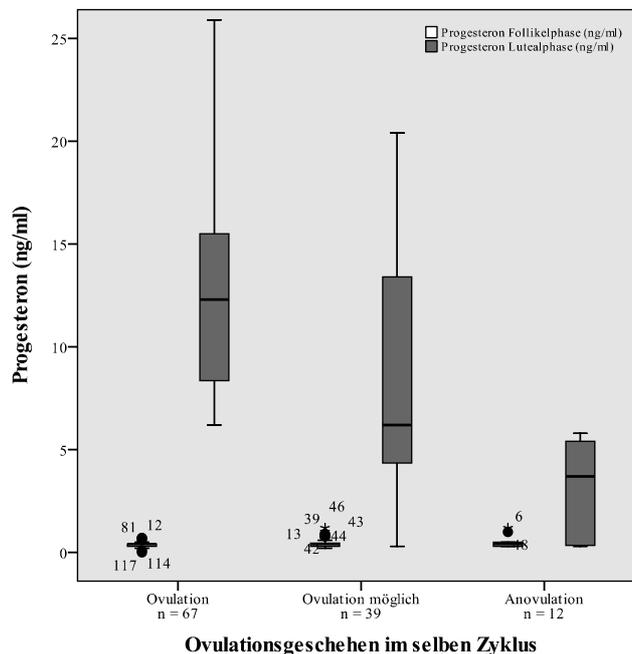


Abbildung 18: Medianwerte für Progesteron in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118)

In Abbildung 19 und Tabelle 3 sind die Median- und Mittelwerte für Progesteron in Abhängigkeit des Ovulationsgeschehens im Vorzyklus dargestellt. Die Unterschiede waren hier nicht signifikant. Abbildung 20 und Tabelle 4 zeigen die Werte nach dem Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren.

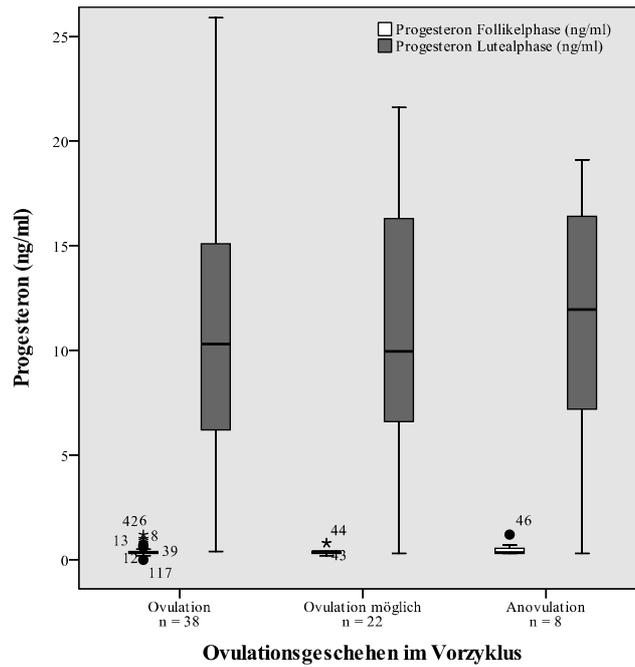


Abbildung 19: Medianwerte für Progesteron in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)

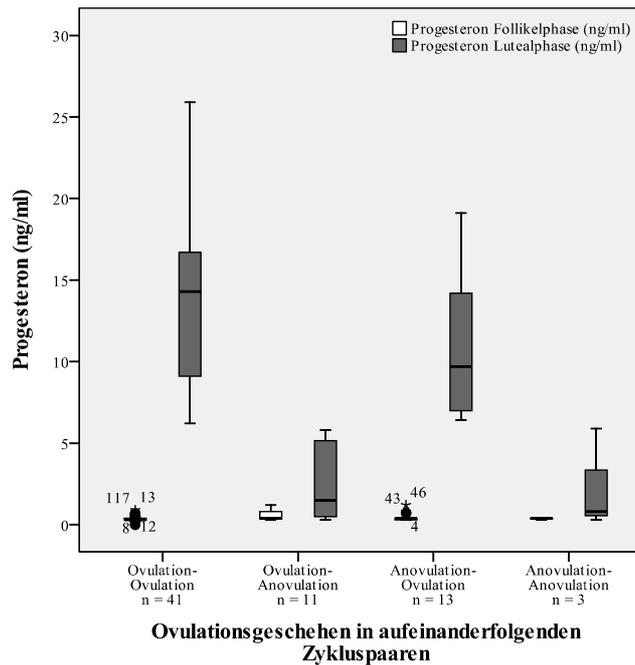


Abbildung 20: Medianwerte für Progesteron in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68)

3.4.4 Übersicht Hormone

Die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Hormone in beiden Zyklusphasen sind nach dem Ovulationsgeschehen im selben Zyklus in Tabelle 2 aufgelistet (n = 118). Tabelle 3 zeigt die Hormonwerte nach dem Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n = 68). Tabelle 4 zeigt die Hormone nach Ovulation, möglicher Ovulation und Anovulation in aufeinanderfolgenden Zyklen kombiniert betrachtet (n = 68).

Tabelle 2: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Hormone nach dem Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118)

	Hormone	1. Ovulation (n = 67)		2. Ovulation möglich (n = 39)		3. Anovulation (n = 12)		p-Werte		
		MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.
Follikelphase	FSH (IU/l)	8,38	6,29	12,21	13,54	13,99	12,43	0,385	0,322	0,739
	17β-Estradiol (pg/ml)	166,57	127,07	158,16	141,44	177,58	150,78	0,519	0,902	0,790
	Progesteron (ng/ml)	0,35	0,12	0,44	0,23	0,50	0,29	0,223	0,090	0,352
Lutealphase	FSH (IU/l)	4,02	2,37	9,43	18,42	12,44	13,96	0,243	<0,05	0,128
	17β-Estradiol (pg/ml)	143,45	49,01	118,94	54,51	92,94	46,30	< 0,05	<0,01	0,096
	Progesteron (ng/ml)	12,60	4,89	7,82	5,67	3,04	2,42	< 0,01	<0,01	< 0,01

Tabelle 3: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Hormone nach dem Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)

	Hormone	1. Ovulation (n = 38)		2. Ovulation möglich (n = 22)		3. Anovulation (n = 8)		p-Werte		
		MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.
Follikelphase	FSH (IU/l)	10,46	10,21	11,00	13,36	8,23	5,22	0,690	0,632	0,796
	17β-Estradiol (pg/ml)	159,62	149,21	168,95	136,17	216,63	165,53	0,679	0,235	0,373
	Progesteron (ng/ml)	0,41	0,24	0,39	0,15	0,49	0,32	0,879	0,610	0,801
Lutealphase	FSH (IU/l)	6,10	7,20	10,48	22,91	6,18	6,29	0,629	0,862	0,760
	17β-Estradiol (pg/ml)	130,19	48,01	127,54	53,87	144,11	89,79	0,618	0,839	0,888
	Progesteron (ng/ml)	10,77	6,30	10,39	6,01	11,31	6,32	0,982	0,717	0,725

Tabelle 4 Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Hormone nach dem Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68)

	Hormone	1* n=23 (33,8%)		2 n=12 (17,6%)		3 n=3 (4,4%)		4 n=12 (17,6%)		5 n=8 (11,8%)	
		MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD
Follikelphase	FSH (IU/l)	8,47	5,99	13,46	15,39	13,69	18,43	13,70	10,83	6,67	2,17
	17β-Estradiol (pg/ml)	143,92	116,24	199,78	206,28	128,58	73,08	119,33	119,40	208,32	164,92
	Progesteron (ng/ml)	0,34	0,14	0,50	0,27	0,45	0,22	0,60	0,52	0,34	0,08
Lutealphase	FSH (IU/l)	4,00	2,45	8,86	9,84	17,49	34,91	11,23	14,96	3,14	0,91
	17β-Estradiol (pg/ml)	147,20	43,13	109,21	43,23	118,09	52,12	83,77	51,93	137,57	47,38
	Progesteron (ng/ml)	12,92	5,36	8,46	6,67	9,38	5,13	3,47	2,77	12,71	5,29

* 1. = Ovulation-Ovulation; 2. = Ovulation-Ovulation möglich; 3. = Ovulation-Anovulation; 4. = Ovulation möglich-Ovulation; 5. = Ovulation möglich-Ovulation möglich; 6. = Ovulation möglich-Anovulation; 7. = Anovulation-Ovulation; 8. = Anovulation-Ovulation möglich; 9. = Anovulation-Anovulation.

	Hormone	6 n=2 (2,9%)		7 n=4 (5,9%)		8 n=3 (4,4%)		9 n=1 (1,5%)		p-Werte
		MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	
Follikelphase	FSH (IU/l)	26,25	23,83	8,00	6,96	9,83	3,29	4,30	/	0,332
	17β-Estradiol (pg/ml)	94,25	100,06	337,25	150,30	71,07	9,25	170,80	/	0,322
	Progesteron (ng/ml)	0,40	0,00	0,43	0,19	0,63	0,49	0,30	/	0,786
Lutealphase	FSH (IU/l)	26,50	30,55	4,53	1,96	3,40	2,10	21,10	/	0,120
	17β-Estradiol (pg/ml)	105,20	119,64	189,25	111,88	105,33	32,37	79,90	/	0,237
	Progesteron (ng/ml)	0,55	0,35	13,28	5,28	12,37	5,29	0,30	/	< 0,01

3.5 Einfluss des Ovulationsgeschehens im Vorzyklus und selben Zyklus auf die Werte der Knochenmarker

Da Knochen ein langsam reagierendes Gewebe ist, wurden die Auswirkungen des Ovulationsgeschehens im Vorzyklus sowie im selben Zyklus auf die Knochenmarker in beiden Zyklusphasen betrachtet. Sämtliche Mittelwerte der Knochenmarker in Follikel- und Lutealphase lagen innerhalb der Richtwerte für prämenopausale Frauen (Richtwerte der Knochenmarker siehe Anhang).

3.5.1 Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP)

Der Knochenaufbaumarker knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) lag bei durchschnittlich 9,18 $\mu\text{g/l}$ (Median 9,00) in der Follikelphase bzw. 9,04 $\mu\text{g/l}$ (Median 9,00) in der Lutealphase innerhalb ovulatorischer Zyklen. In Zyklen mit möglicher Ovulation waren die Mittelwerte 9,21 $\mu\text{g/l}$ (Median 9,00) in der Follikelphase und 9,31 $\mu\text{g/l}$ (Median 9,00) in der Lutealphase. In anovulatorischen Zyklen lag der Mittelwert für BAP mit 8,92 $\mu\text{g/l}$ (Median 8,50) in der Follikel- und 8,92 $\mu\text{g/l}$ (Median 9,00) in der Lutealphase niedriger (siehe Abb. 21 und Tab. 5). Signifikante Unterschiede ergaben sich für BAP nicht.

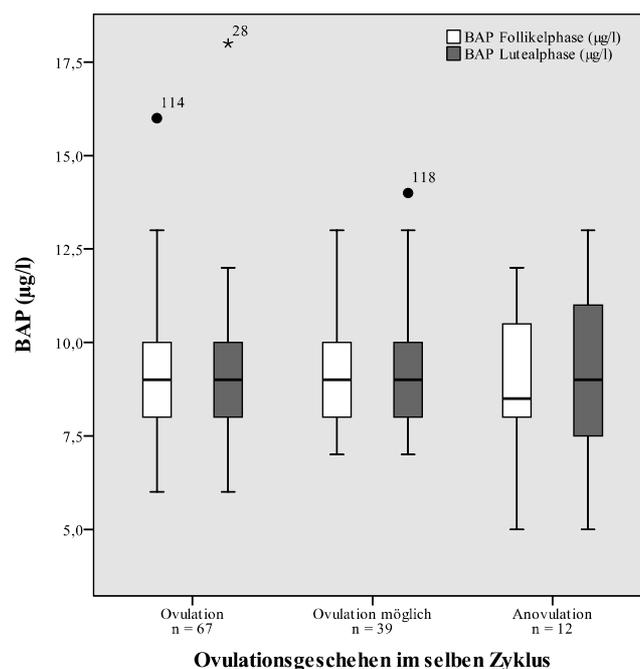


Abbildung 21: Medianwerte für BAP in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118)

In Abbildung 22 und Tabelle 6 sind die Median- und Mittelwerte für BAP nach dem Ovulationsgeschehen im Vorzyklus aufgezeigt. Abbildung 23 und Tabelle 7 zeigen die Werte für den Aufbaumarker BAP nach dem Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zyklen. Auch hier ergab sich kein signifikanter Zusammenhang. Die Einteilung bezüglich des Ovulationsgeschehens erfolgte in den Abbildungen zu aufeinanderfolgenden Zyklen aus optischen Gründen allein aufgrund des lutealen Progesteronwertes (Progesteron ≥ 6 ng/ml = Ovulation; Progesteron < 6 ng/ml = Anovulation).

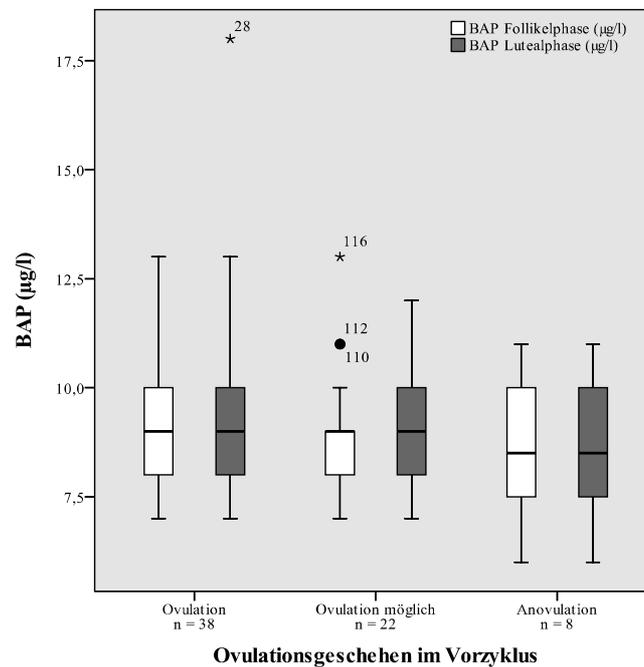


Abbildung 22: Medianwerte für BAP in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)

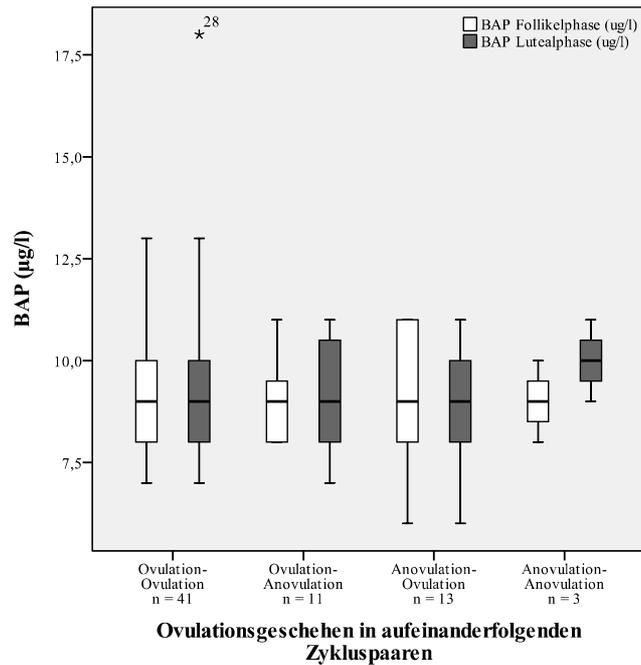


Abbildung 23: Medianwerte für BAP in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68)

3.5.2 Pyridinolin (PYD)

Die Werte des Knochenabbaumarkers Pyridinolin (PYD) waren in ovulatorischen Zyklen im Mittel 39,06 nmol/mmol Kreatinin (Median 37,70) in der Follikelphase und 38,41 nmol/mmol Kreatinin (Median 38,50) in der Lutealphase, in Zyklen mit möglicher Ovulation 38,42 nmol/mmol Kreatinin (Median 37,20) (Follikelphase) bzw. 37,33 nmol/mmol Kreatinin (Median 36,70) (Lutealphase). Nach einer Anovulation stiegen die Mittelwerte für PYD von 35,21 nmol/mmol Kreatinin (Median 35,45) auf 40,75 nmol/mmol Kreatinin (Median 39,00) (siehe Abb. 24 und Tabelle 5).

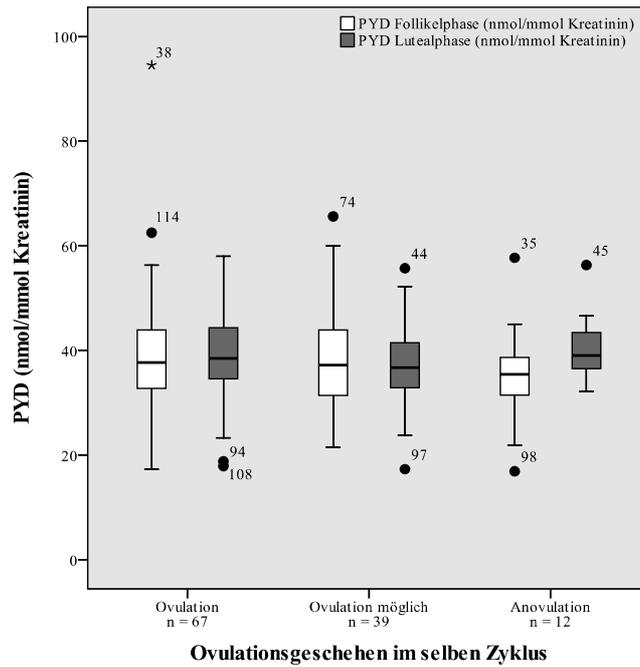


Abbildung 24: Medianwerte für PYD in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118)

Abbildung 25 und Tabelle 6 stellen die Median- und Mittelwerte für PYD nach dem Ovulationsgeschehen im Vorzyklus dar, Abbildung 26 und Tabelle 7 die Werte nach dem Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zyklen.

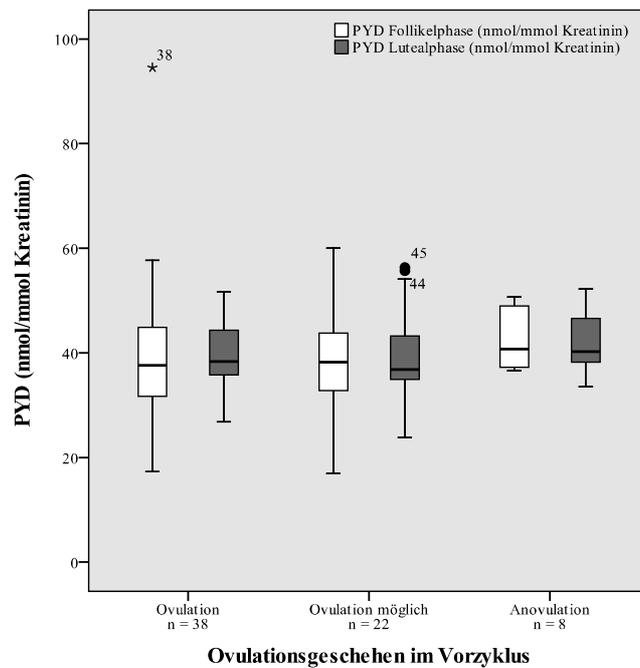


Abbildung 25: Medianwerte für PYD in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)

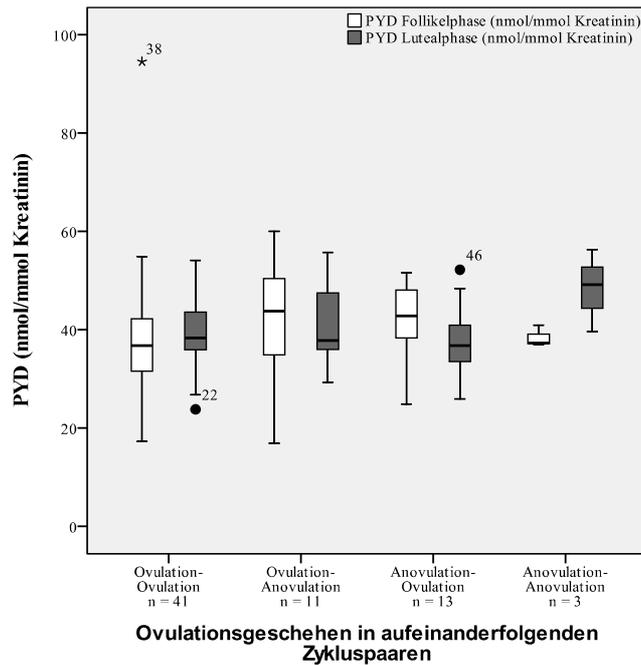


Abbildung 26: Medianwerte für PYD in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68)

3.5.3 Desoxypyridinolin (DPD)

Die Mittelwerte des Knochenabbaumarkers Desoxypyridinolin (DPD) zeigten innerhalb ovulatorischer Zyklen Werte von 8,28 nmol/mmol Kreatinin (Median 7,90) (Follikelphase) und 8,40 nmol/mmol Kreatinin (Median 8,40) (Lutealphase), bei möglicher Ovulation im Mittel 7,79 nmol/mmol Kreatinin (Median 7,50) (Follikelphase) und 7,17 nmol/mmol Kreatinin (Median 7,70) (Lutealphase) sowie einen Anstieg innerhalb anovulatorischer Zyklen von 8,08 nmol/mmol Kreatinin (Median 8,10) auf 9,57 nmol/mmol Kreatinin (Median 9,20). In der Lutealphase unterschieden sich die Werte bei Ovulation vs. möglicher Ovulation signifikant ($p < 0,05$). Bei möglicher Ovulation vs. Anovulation ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) (siehe Abb. 27 und Tabelle 5).

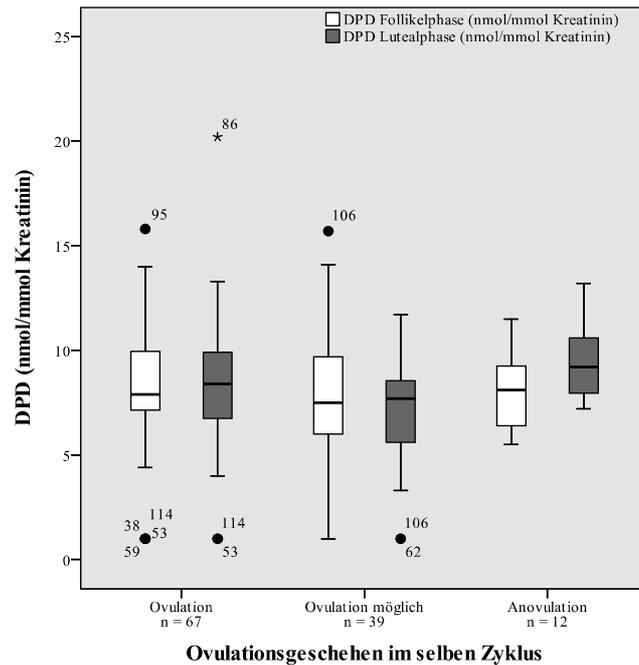


Abbildung 27: Medianwerte für DPD in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118)

In Abbildung 28 und 29 sind die Medianwerte für DPD nach dem Ovulationsgeschehen im Vorzyklus und in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren gezeigt. Tabelle 6 und 7 zeigen die entsprechenden Mittelwerte.

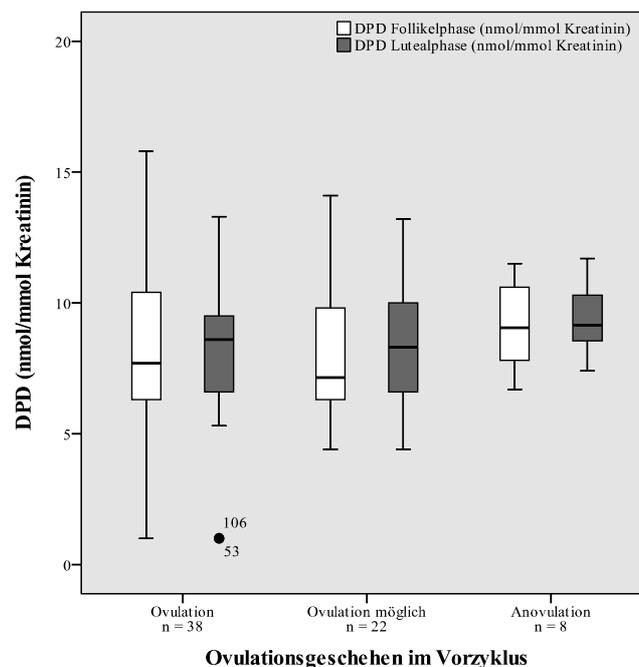


Abbildung 28: Medianwerte für DPD in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)

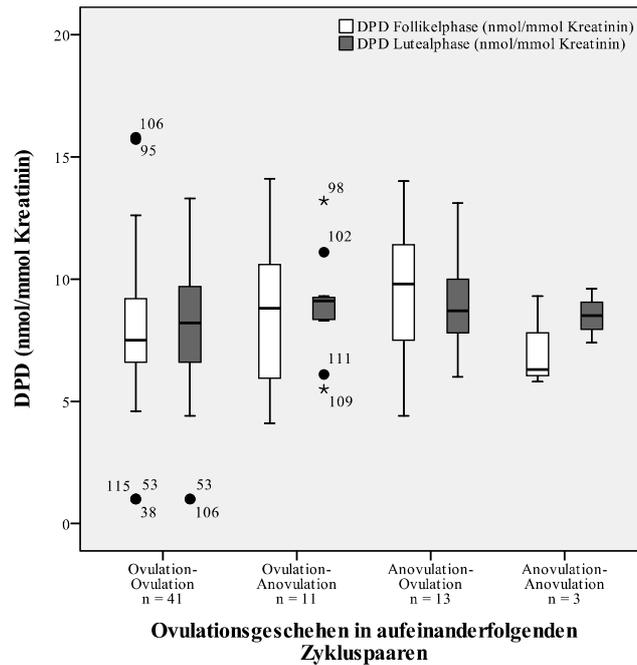


Abbildung 29: Medianwerte für DPD in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)

3.5.4 C-terminales Telopeptid (CTX)

Die Mittelwerte des Knochenabbaumarkers C-terminales Telopeptid (CTX) betragen in ovulatorischen Zyklen 0,25 ng/ml (Median 0,21) in der Follikelphase bzw. 0,22 ng/ml (Median 0,18) in der Lutealphase. In Zyklen mit möglicher Ovulation lagen sie bei 0,22 ng/ml (Median 0,18) (Follikelphase) bzw. 0,21 ng/ml (Median 0,16) (Lutealphase). In anovulatorischen Zyklen stiegen sie von 0,25 ng/ml (Median 0,21) auf 0,29 ng/ml (Median 0,24) in der zweiten Zyklusphase an. Signifikante Unterschiede ergaben sich hier nicht (siehe Abb. 30 und Tabelle 5).

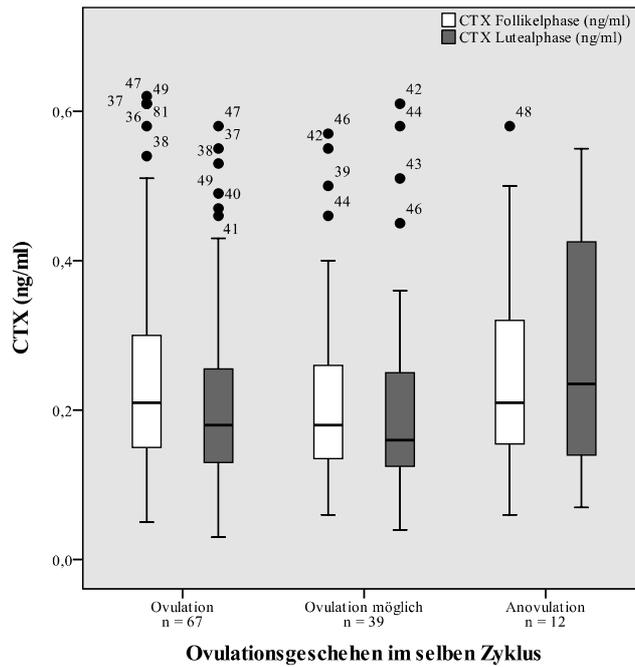


Abbildung 30: Medianwerte für CTX in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118)

In Abbildung 31 und Tabelle 6 sind die Median- und Mittelwerte bezüglich des Ovulationsgeschehens im Vorzyklus dargestellt. Die Unterschiede bei Ovulation vs. Anovulation bzw. möglicher Ovulation vs. Anovulation waren signifikant ($p < 0,05$).

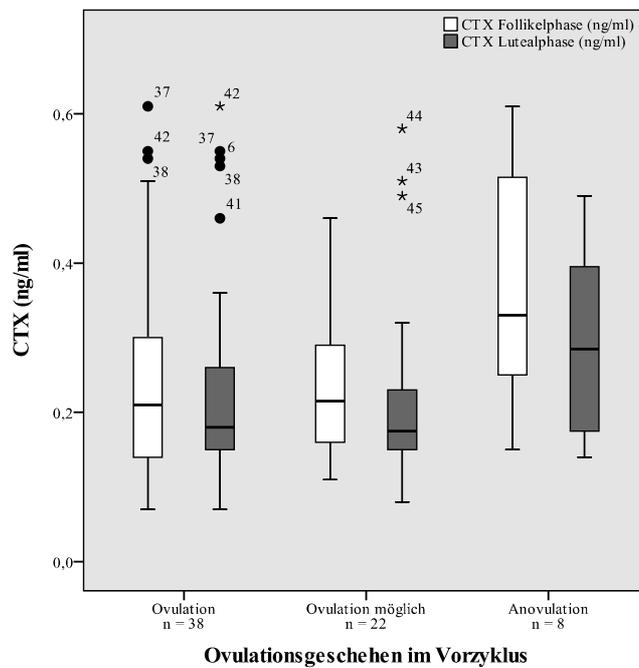


Abbildung 31: Medianwerte für CTX in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)

Abbildung 32 und Tabelle 7 zeigen die Werte für CTX entsprechend dem Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zyklen.

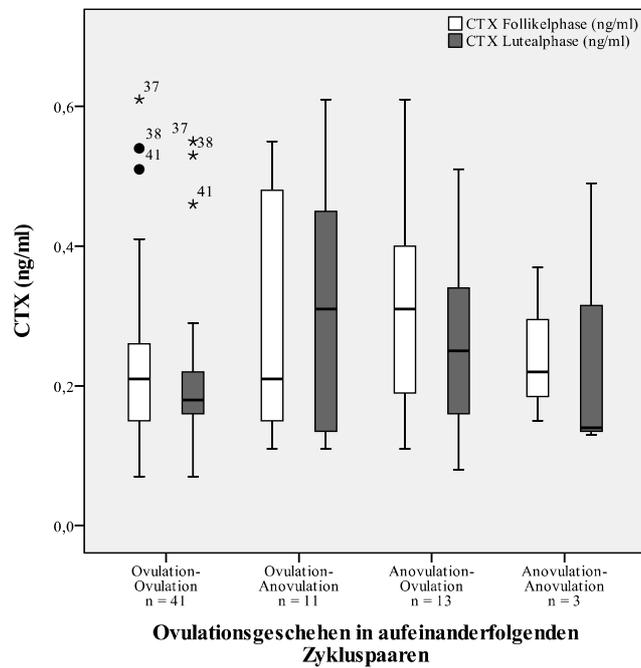


Abbildung 32: Medianwerte für CTX in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68)

3.5.5 Übersicht Knochenmarker

Die Mittelwerte und Standardabweichungen aller Knochenmarker in beiden Zyklusphasen sind nach dem Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (Tabelle 5) im Vorzyklus (Tabelle 6) sowie in aufeinanderfolgenden Zyklen (Tabelle 7) aufgelistet.

Tabelle 5: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Knochenmarker nach dem Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118)

	Knochenmarker	1. Ovulation (n = 67)		2. Ovulation möglich (n = 39)		3. Anovulation (n = 12)		p-Werte		
		MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.
Follikelphase	BAP (µg/l)	9,18	1,65	9,21	1,34	8,92	1,98	0,702	0,774	0,657
	PYD (nmol/mmol Kreatinin)	39,06	10,80	38,42	10,39	35,21	10,38	0,842	0,235	0,386
	DPD (nmol/mmol Kreatinin)	8,28	2,98	7,79	3,07	8,08	1,95	0,224	0,657	0,681
	CTX (ng/ml)	0,25	0,15	0,22	0,13	0,25	0,16	0,246	0,989	0,498
Lutealphase	BAP (µg/l)	9,04	1,65	9,31	1,45	8,92	2,47	0,319	0,872	0,785
	PYD (nmol/mmol Kreatinin)	38,41	8,32	37,33	8,28	40,75	6,36	0,337	0,448	0,120
	DPD (nmol/mmol Kreatinin)	8,40	2,94	7,17	2,36	9,57	2,06	< 0,05	0,104	< 0,01
	CTX (ng/ml)	0,22	0,13	0,21	0,14	0,29	0,17	0,546	0,224	0,133

Tabelle 6: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Knochenmarker nach dem Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)

	Knochenmarker	1. Ovulation (n = 38)		2. Ovulation möglich (n = 22)		3. Anovulation (n = 8)		p-Werte		
		MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs. 3.
Follikelphase	BAP (µg/l)	9,08	1,32	8,86	1,46	8,63	1,77	0,432	0,457	0,696
	PYD (nmol/mmol Kreatinin)	39,57	12,49	38,44	9,74	42,64	6,09	0,818	0,207	0,223
	DPD (nmol/mmol Kreatinin)	8,00	3,27	8,29	2,97	9,14	1,73	0,800	0,202	0,260
	CTX (ng/ml)	0,25	0,15	0,23	0,09	0,37	0,17	0,975	< 0,05	< 0,05
Lutealphase	BAP (µg/l)	9,26	1,93	9,00	1,20	8,63	1,69	0,861	0,521	0,628
	PYD (nmol/mmol Kreatinin)	39,47	6,84	38,93	8,61	41,98	6,13	0,425	0,317	0,159
	DPD (nmol/mmol Kreatinin)	8,12	2,54	8,42	2,55	9,39	1,38	0,878	0,173	0,189
	CTX (ng/ml)	0,23	0,14	0,22	0,13	0,29	0,13	0,884	0,151	0,145

Tabelle 7: Mittelwerte der Knochenmarker nach dem Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68)

	Knochenmarker	1* n=23 (33,8%)		2 n=12 (17,6%)		3 n=3 (4,4%)		4 n=12 (17,6%)		5 n=8 (11,8%)	
		MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD
Follikelphase	BAP (µg/l)	9,00	1,35	9,25	1,29	9,00	1,73	9,25	1,71	8,25	0,89
	PYD (nmol/mmol Kreatinin)	39,31	14,42	38,58	8,48	45,53	11,91	38,53	7,72	41,15	10,77
	DPD (nmol/mmol Kreatinin)	7,78	3,10	7,85	3,83	10,33	1,39	9,17	2,83	7,64	3,18
	CTX (ng/ml)	0,25	0,15	0,23	0,15	0,31	0,17	0,21	0,06	0,26	0,12
Lutealphase	BAP (µg/l)	9,26	2,14	9,25	1,71	9,33	1,53	9,17	1,19	8,75	0,89
	PYD (nmol/mmol Kreatinin)	39,50	6,85	39,26	7,82	40,17	3,59	37,36	6,86	39,38	10,02
	DPD (nmol/mmol Kreatinin)	8,44	2,58	7,06	2,42	9,83	1,10	8,60	2,62	7,68	2,14
	CTX (ng/ml)	0,21	0,13	0,22	0,14	0,42	0,11	0,18	0,06	0,27	0,18

* 1. = Ovulation-Ovulation; 2. = Ovulation-Ovulation möglich; 3. = Ovulation-Anovulation; 4. = Ovulation möglich-Ovulation; 5. = Ovulation möglich-Ovulation möglich; 6. = Ovulation möglich-Anovulation; 7. = Anovulation-Ovulation; 8. = Anovulation-Ovulation möglich; 9. = Anovulation-Anovulation.

	Knochenmarker	6 n=2 (2,9%)		7 n=4 (5,9%)		8 n=3 (4,4%)		9 n=1 (1,5%)		p-Werte
		MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	
Follikelphase	BAP (µg/l)	9,00	1,41	7,50	1,29	10,00	1,73	9,00	/	0,388
	PYD (nmol/mmol Kreatinin)	27,10	14,42	41,75	4,90	45,70	7,89	37,00	/	0,673
	DPD (nmol/mmol Kreatinin)	5,65	0,21	9,53	1,43	8,57	2,57	9,30	/	0,277
	CTX (ng/ml)	0,24	0,18	0,43	0,13	0,36	0,19	0,15	/	0,221
Lutealphase	BAP (µg/l)	9,00	2,83	7,25	0,96	10,00	1,00	10,00	/	0,225
	PYD (nmol/mmol Kreatinin)	46,60	13,72	40,50	6,14	44,73	7,50	39,60	/	0,744
	DPD (nmol/mmol Kreatinin)	10,30	4,10	9,18	1,46	9,97	1,58	8,50	/	0,368
	CTX (ng/ml)	0,32	0,25	0,32	0,13	0,31	0,15	0,14	/	0,144

3.6 Einfluss des Ovulationsgeschehens im Vorzyklus und selben Zyklus auf die Veränderungen der Knochenmarker innerhalb eines Zyklus

Neben den absoluten Werten sollten die dynamischen Veränderungen im Knochengewebe betrachtet werden. Da Knochen ein langsam reagierendes Gewebe ist, wurden die Auswirkungen des Ovulationsgeschehens im Vorzyklus sowie im selben Zyklus auf Veränderungen der Knochenmarker innerhalb eines Zyklus (Lutealphase - Follikelphase = Δ) betrachtet.

Der Knochenaufbaumarker BAP fiel in ovulatorischen Zyklen im Mittel um 0,134 $\mu\text{g/l}$ ab, in Zyklen mit möglicher Ovulation stieg er um 0,103 $\mu\text{g/l}$ an, bei Anovulation war keine Veränderung zu verzeichnen (n.s.). Beim Knochenabbaumarker PYD war postovulatorisch ein Abfall um 0,651 nmol/mmol Kreatinin, bei möglicher Ovulation um 1,090 nmol/mmol Kreatinin auszumachen. In anovulatorischen Zyklen stieg PYD um 5,542 nmol/mmol Kreatinin an. Aufgrund der großen Streuung erreichte dieser Unterschied keine Signifikanz (n.s.). DPD als Knochenabbaumarker stieg in ovulatorischen Zyklen um 0,116 nmol/mmol Kreatinin, nach Anovulation um 1,483 nmol/mmol Kreatinin an. In Zyklen mit möglicher Ovulation sanken die Werte um 0,621 nmol/mmol Kreatinin (n.s.). Der Knochenabbaumarker CTX fiel in ovulatorischen Zyklen um 0,036 ng/ml ab, in anovulatorischen Zyklen stieg er um 0,032 ng/ml. Diese Veränderung erreichte Signifikanz ($p < 0,01$). In Zyklen mit möglicher Ovulation sank CTX im Mittel um 0,013 ng/ml (siehe Tab. 8).

Tabelle 9 und 10 zeigen die entsprechenden Markerveränderungen innerhalb eines Zyklus nach dem Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (Tabelle 9) und in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (Tabelle 10). Für die intrazyklische Veränderung des Knochenabbaumarkers CTX (Δ CTX) ergab sich ein signifikanter Unterschied bei möglicher Ovulation vs. Anovulation ($p < 0,05$). Δ CTX nach dem Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zyklen unterschied sich ebenfalls signifikant ($p < 0,01$).

Tabelle 8: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Markerveränderungen nach dem Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118)

Veränderung der Marker innerhalb eines Zyklus	1. Ovulation (n = 67)		2. Ovulation mögl. (n = 39)		3. Anovulation (n = 12)		p-Werte		
	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs.3.
Δ BAP (μg/l)	-0,134	1,486	0,103	1,046	0,000	1,128	0,169	0,384	0,945
Δ PYD (nmol/mmol Kreatinin)	-0,651	10,512	-1,090	9,800	5,542	10,753	0,783	0,104	0,087
Δ DPD (nmol/mmol Kreatinin)	0,116	2,729	-0,621	4,060	1,483	3,007	0,746	0,204	0,248
Δ CTX (ng/ml)	-0,036	0,077	-0,013	0,078	0,032	0,070	0,161	< 0,01	0,075

Tabelle 9: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Markerveränderungen nach dem Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)

Veränderung der Marker innerhalb eines Zyklus	1. Ovulation (n = 38)		2. Ovulation mögl. (n = 22)		3. Anovulation (n = 8)		p-Werte		
	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	1. vs. 2.	1. vs. 3.	2. vs.3.
Δ BAP (μg/l)	0,184	1,591	0,136	0,990	0,000	0,926	0,682	0,963	0,745
Δ PYD (nmol/mmol Kreatinin)	-0,097	10,428	0,491	10,186	-0,663	7,304	0,957	0,873	0,888
Δ DPD (nmol/mmol Kreatinin)	0,113	3,588	0,127	3,137	0,250	1,746	0,854	0,954	0,851
Δ CTX (ng/ml)	-0,022	0,074	-0,006	0,072	-0,076	0,057	0,494	0,052	< 0,05

Tabelle 10: Mittelwerte der Markerveränderungen nach dem Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68)

Veränderung der Marker innerhalb eines Zyklus	1* n=23 (33,8%)		2 n=12 (17,6%)		3 n=3 (4,4%)		4 n=12 (17,6%)		5 n=8 (11,8%)	
	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD
Δ BAP (μg/l)	0,261	1,864	0,000	1,206	0,333	0,577	-0,083	1,084	0,500	0,756
Δ PYD (nmol/mmol Kreatinin)	0,183	12,516	0,683	5,504	-5,367	8,716	-1,167	5,972	-1,775	11,888
Δ DPD (nmol/mmol Kreatinin)	0,665	2,923	-0,792	4,918	-0,500	1,473	-0,567	2,171	0,038	3,574
Δ CTX (ng/ml)	-0,043	0,057	-0,013	0,074	0,107	0,076	-0,029	0,064	0,008	0,076

Veränderung der Marker innerhalb eines Zyklus	6 n=2 (2,9%)		7 n=4 (5,9%)		8 n=3 (4,4%)		9 n=1 (1,5%)		p-Werte
	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	
Δ BAP (μg/l)	0,000	1,414	-0,250	0,957	0,000	1,000	1,000	/	0,788
Δ PYD (nmol/mmol Kreatinin)	19,500	0,707	-1,250	6,724	-0,967	10,617	2,600	/	0,492
Δ DPD (nmol/mmol Kreatinin)	4,650	4,313	-0,350	2,053	1,400	1,044	-0,800	/	0,614
Δ CTX (ng/ml)	0,075	0,064	-0,115	0,017	-0,047	0,067	-0,010	/	< 0,01

* 1. = Ovulation-Ovulation; 2. = Ovulation-Ovulation möglich; 3. = Ovulation-Anovulation; 4. = Ovulation möglich-Ovulation; 5. = Ovulation möglich-Ovulation möglich; 6. = Ovulation möglich-Anovulation; 7. = Anovulation-Ovulation; 8. = Anovulation-Ovulation möglich; 9. = Anovulation-Anovulation.

Vorarbeiten und Grafiken zu dieser Studie, die in Zusammenarbeit mit dem Institut für Statistik der Ludwig-Maximilians-Universität München erstellt wurden, konnten einen Zusammenhang zwischen Ovulationsgeschehen und Knochenmarkern zeigen. Als Kriterium für die Ovulation wurde hier lediglich der Progesteronwert der Lutealphase verwendet. Abhängig von der Progesteronschranke, ab der ein Zyklus als ovulatorisch gewertet wurde, wurde die Veränderung (Δ = Differenz) des jeweiligen Knochenmarkers aufgetragen.

Es fanden sich ein Anstieg des Knochenaufbaumarkers knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) innerhalb eines Zyklus bei Ovulation sowie ein Abfall bei Anovulation (siehe Abb. 33).

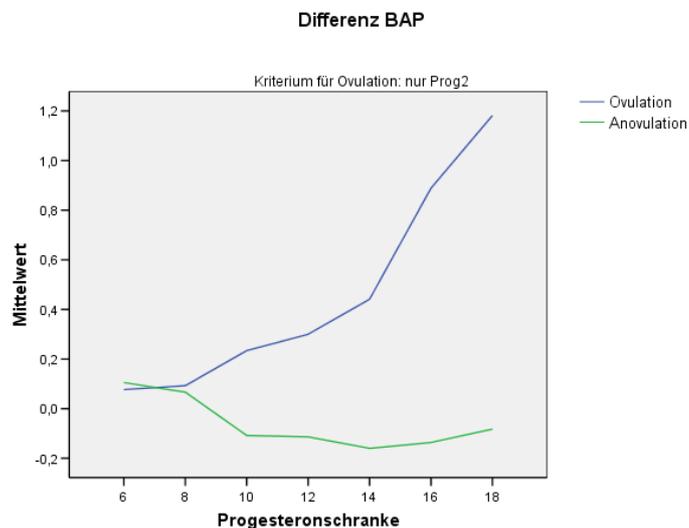


Abbildung 33: Differenz BAP bei verschiedenen Progesteronschranken

Für die Knochenabbaumarker Pyridinolin (PYD), Desoxypyridinolin (DPD) und C-terminales Telopeptid (CTX) konnten ein Abfall innerhalb ovulatorischer sowie ein Anstieg bzw. geringerer Abfall innerhalb anovulatorischer Zyklen gezeigt werden (siehe Abb. 34).

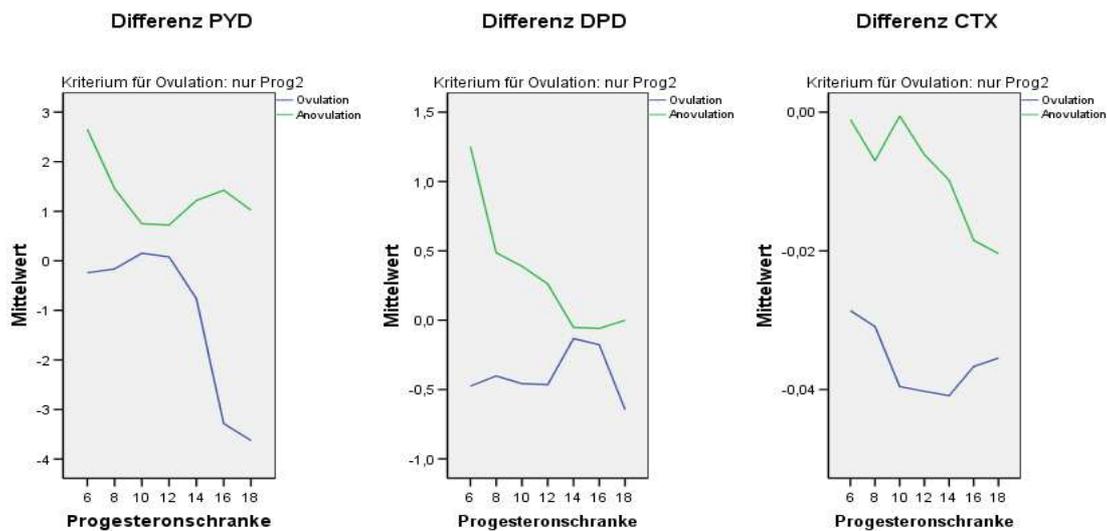


Abbildung 34: Differenz PYD, DPD und CTX bei verschiedenen Progesteronschranken

Da Knochen ein langsam reagierendes Gewebe ist, wurden neben den Auswirkungen des Ovulationsgeschehens im selben Zyklus auf Veränderungen der Knochenmarker auch die Auswirkungen des Vorzyklus betrachtet. Nach Studienende standen von insgesamt 118 Zyklen 68 direkt aufeinanderfolgende Zykluspaare zur Auswertung zur Verfügung. Diese wurden mit gemischtem Modell (Geert Verbeke & Geert Molenberghs: „Linear Mixed Models for longitudinal Data“; Springer, NY. 2000) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Statistik der Ludwig-Maximilians-Universität München analysiert. Hierbei wurden neben den statistisch festen Effekten (Monitoranzeige, Progesteronwert der Lutealphase) auch zufällige Effekte (verschiedene Patientinnen) berücksichtigt.

Nach Adjustierung für Monitoranzeige im Vorzyklus, Progesteron im Vorzyklus und Progesteron im selben Zyklus hatte Monitoranzeige im selben Zyklus einen signifikanten Einfluss auf die Differenz von CTX ($p < 0,001$). Der Einfluss von Monitoranzeige und Progesteron im Vorzyklus und selben Zyklus auf die Differenz von BAP, PYD und DPD war nicht signifikant (siehe Tab. 11).

Tabelle 11: Einfluss von Monitoranzeige und lutealem Progesteron auf intrazyklischen Knochenstoffwechsel (gesamt = 68)

	Δ BAP	Δ PYD	Δ DPD	Δ CTX
Monitoranzeige im Vorzyklus	p = 0,747	p = 0,276	p = 0,610	p = 0,082
Monitoranzeige im selben Zyklus	p = 0,853	p = 0,871	p = 0,805	p < 0,001
Progesteron Lutealphase im Vorzyklus	p = 0,799	p = 0,382	p = 0,843	p = 0,482
Progesteron Lutealphase im selben Zyklus	p = 0,392	p = 0,171	p = 0,316	p = 0,171

Im Folgenden ist Δ CTX (Lutealphase – Follikelphase) der verschiedenen Patientinnen nach der Monitoranzeige im Vorzyklus (Abbildung 35) bzw. im selben Zyklus (Abbildung 36) dargestellt.

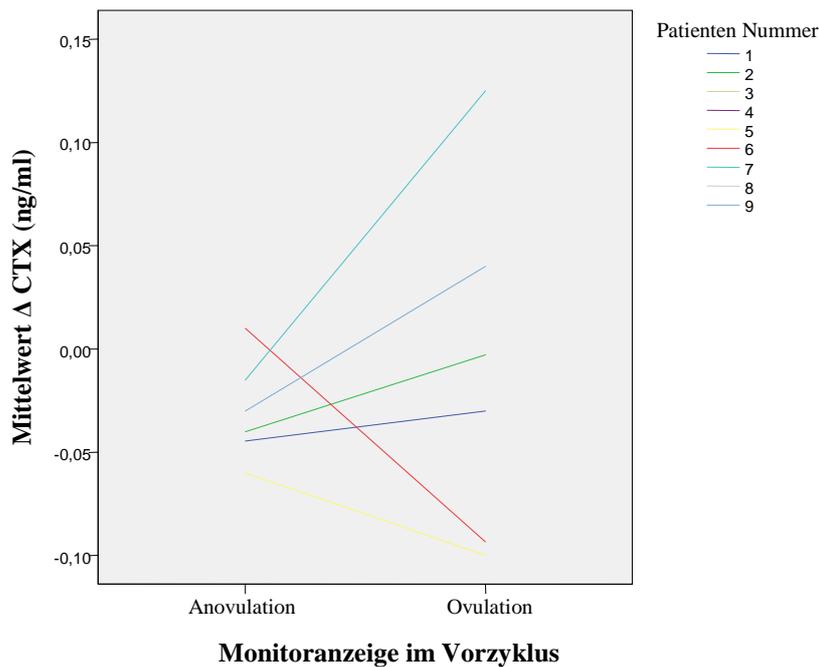


Abbildung 35: Δ CTX in Abhängigkeit der Monitoranzeige im Vorzyklus



Abbildung 36: Δ CTX in Abhängigkeit der Monitoranzeige im selben Zyklus

3.7 Einfluss des Ovulationsgeschehens auf die Knochendichte

Um den langfristigen Einfluss des Ovulationsgeschehens auf die Knochendichte zu überprüfen, wurde der trabekuläre Knochendichteverlust über den Studienzeitraum gemessen.

Von 5 Patientinnen lagen je zwei Knochendichtemessungen vor, von 2 Patientinnen wurden aufgrund der längeren Teilnahmedauer drei Messungen durchgeführt. Insgesamt standen also 9 Intervalle von 7 Patientinnen zur Auswertung zur Verfügung. Bei 2 Patientinnen wurde lediglich eine Messung während des Studienzeitraumes angefertigt, daher bleiben diese im Folgenden von der Auswertung ausgeschlossen.

Bei einer Patientin wurde die Knochendichte im Osteopenie-Bereich (80 bis 120 mg Calcium Hydroxyl-Apatit/cm³) gemessen, alle anderen Patientinnen lagen im Normbereich (> 120 mg Calcium Hydroxyl-Apatit/cm³). Bei keiner der Patientinnen wurde eine Osteoporose (< 80 mg Calcium Hydroxyl-Apatit/cm³) festgestellt.

Die mittlere Knochendichte der Patientinnen zu Studienbeginn betrug 156,99 mg Calcium Hydroxyl-Apatit/cm³ (Median 159,00; SD 33,49), zu Studienende 146,01 mg

Calcium Hydroxyl-Apatit/cm³ (Median 153,40; SD 32,95) (siehe Abb. 37). Dies bedeutete einen durchschnittlichen jährlichen Knochendichteverlust von 4,17 mg Calcium Hydroxyl-Apatit/cm³ bzw. 2,57 % im Gesamtkollektiv.

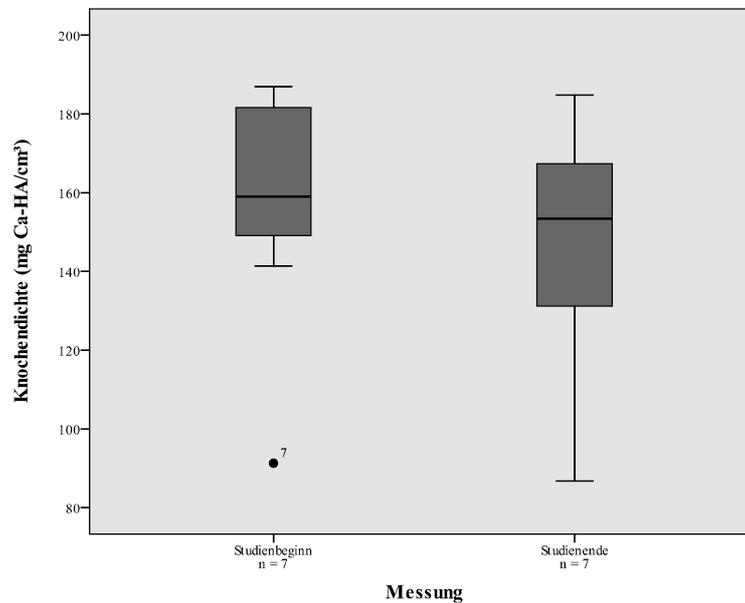


Abbildung 37: Mediane Knochendichte zu Studienbeginn und zu Studienende

Patientinnen mit hohen lutealen Progesteron-Mittelwerten verloren weniger an Knochendichte als Patientinnen mit niedrigem lutealen Progesteron (siehe Abb. 38), dieser Einfluss war aufgrund der kleinen Stichprobe nicht signifikant ($p = 0,932$).

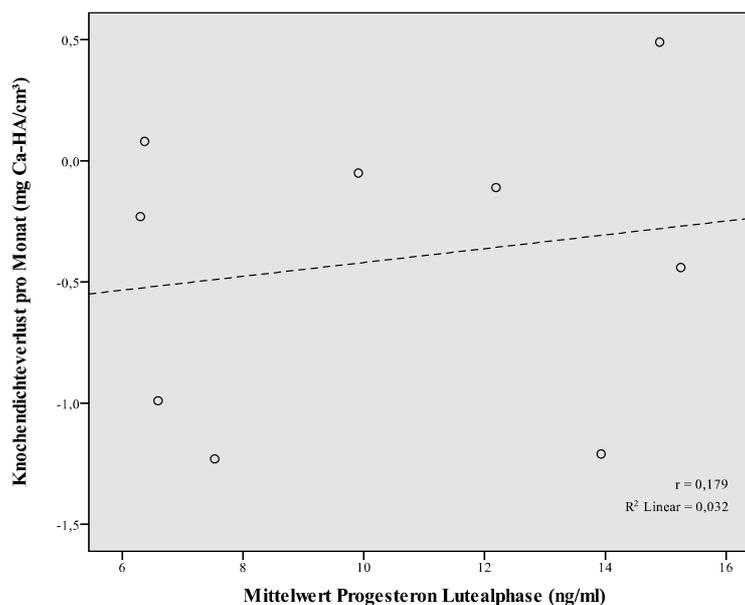


Abbildung 38: Korrelation zwischen lutealen Progesteron-Mittelwerten und Knochendichteverlust

Der Einfluss von 17β -Estradiol der Lutealphase auf den Knochendichteverlust war ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,286$), aber höhere 17β -Estradiol-Mittelwerte gingen mit einem geringeren Knochendichteverlust einher (siehe Abb. 39).

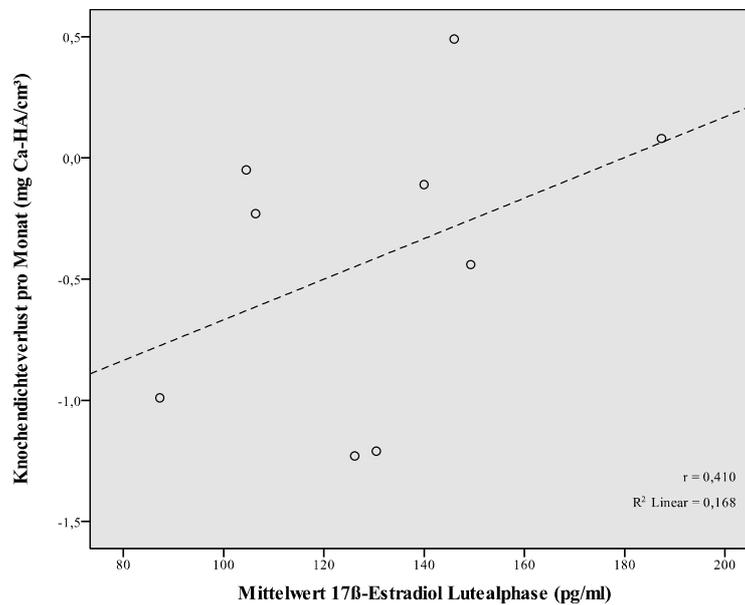


Abbildung 39: Korrelation zwischen lutealen 17β -Estradiol-Mittelwerten und Knochendichteverlust

Der prozentuale Anteil an ovulatorisch verlaufenden Zyklen hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Knochendichteverlust ($p = 0,628$), jedoch ging ein hoher Anteil an ovulatorischen Zyklen mit einem niedrigeren Knochendichteverlust einher, während viele anovulatorische Zyklen einen höheren Verlust bedeuteten (s. Abb. 40).

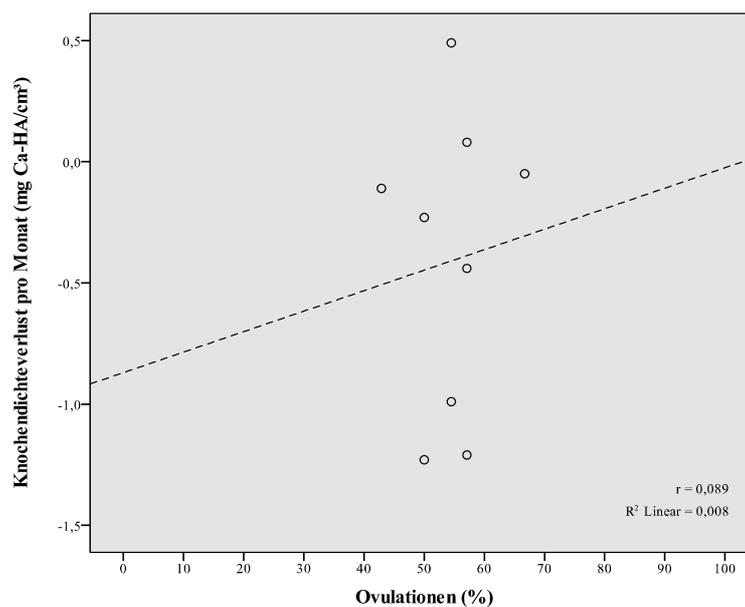


Abbildung 40: Korrelation zwischen prozentualem Anteil an Ovulationen und Knochendichteverlust

Nach dem mittleren Progesteronwert in der Lutealphase wurden die Patientinnen in zwei Gruppen eingeteilt. Der relative Knochendichteverlust über den Studienzeitraum unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,724$). Patientinnen mit einem durchschnittlichen lutealen Progesteronwert > 9 ng/ml (grau) (Patientinnen $n = 3$; Zyklen $n = 50$) hatten höhere Knochendichtewerte zu Studienbeginn und zu Studienende als Patientinnen mit einem lutealen Progesteron-Mittelwert < 9 ng/ml (weiß) (Patientinnen $n = 4$; Zyklen $n = 14$) (siehe Abb. 41).

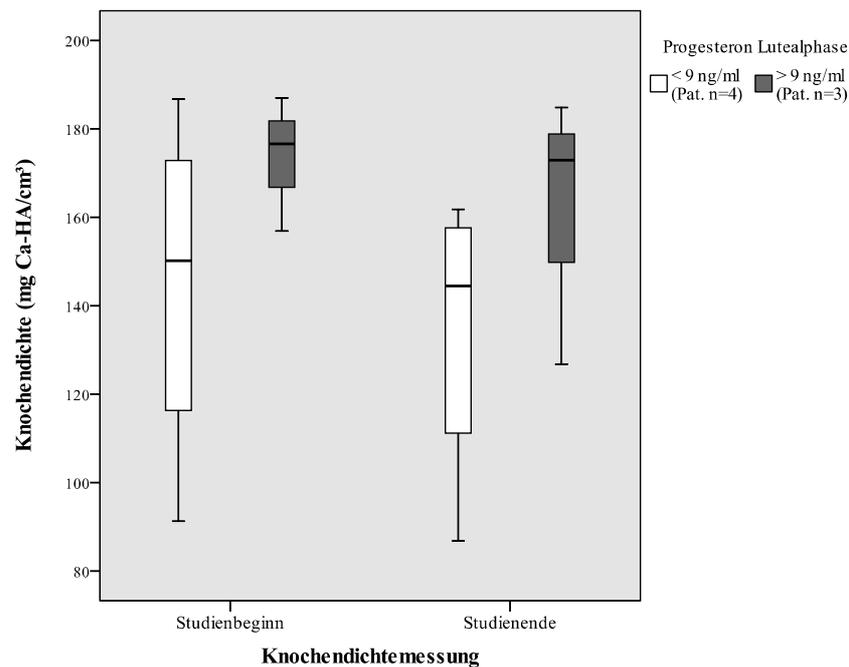


Abbildung 41: Medianer Knochendichteverlust bei einem lutealen Progesteron-Mittelwert $<$ (weiß) bzw. $>$ 9ng/ml (grau) (Pat. n gesamt = 7)

4 Diskussion

In dieser prospektiven, klinischen Pilot-Beobachtungs-Studie wurde der Einfluss des Ovulationsgeschehens auf den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte bei prämenopausalen Frauen untersucht. Ziel dieser Untersuchung war es, den Knochendichteverlust bei in der späten Prämenopause oft erhöhten Östrogen-Werten zu erklären.

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Zyklusmonitor

Der zur Zyklusüberwachung verwendete Monitor ermittelte die Ovulationswahrscheinlichkeit anhand der Konzentrationen von Estrogen-3-Glucuronid und Luteinisierendem Hormon im Urin und zeigte diese semiquantitativ in drei Stufen an.

Durch einfache Handhabung und benutzerfreundliche Optik war der Zyklusmonitor sehr leicht zu bedienen. Anwendungsfehler konnten so nahezu vollständig ausgeschlossen werden, zumal das Studien-Team in engem Kontakt zu den Patientinnen stand und bei Rückfragen und Unklarheiten half. Zuverlässige Anwendung und gute Compliance wurden so gewährleistet.

Eine Aussage über die Ovulationswahrscheinlichkeit eines Zyklus war bisher nur durch tägliche Ultraschallkontrollen bzw. Hormonmessungen im Serum möglich. Aufgrund dieser aufwändigen Methoden wurden in Studien nur geringe Fallzahlen erreicht. Mit dem Einsatz des Zyklusmonitors ist eine für die Patientinnen einfache und unkomplizierte Möglichkeit zur Ovulationsüberwachung geschaffen worden, sodass Studien mit größerer Fallzahl möglich sind.

Der Monitor dient primär der Fertilitätsanzeige für Frauen mit bestehendem Kinderwunsch, um den Konzeptionszeitpunkt zu optimieren. Studien, die die Voraussage einer Ovulation durch den Monitor untersuchten, wurden bisher nur bei prämenopausalen Frauen im Alter von 18 bis 39 Jahren durchgeführt. Eine Ovulation bei maximaler Fertilitätsanzeige des Monitors konnte in diesem Kollektiv in 97% sonographisch nachgewiesen werden (Behre *et al.*, 2000a). Entsprechende Untersuchungen zu perimenopausalen Frauen existieren bisher nicht. Als zusätzliches Ovulationskriterium verwendeten wir deshalb den Progesteronwert der Lutealphase.

Insgesamt bietet der Zyklusmonitor eine gute Alternative zur Ovulationsüberwachung. Durch die Möglichkeit der Anwendung zuhause ist er für viele Patientinnen geeignet und kann besonders in Studien mit größerer Fallzahl eingesetzt werden.

4.1.2 Endokrinologische Parameter

Blutproben zur Bestimmung von FSH, 17 β -Estradiol und Progesteron wurden in jedem Zyklus in Follikelphase und Lutealphase entnommen.

Durch die Anwendung des Zyklusmonitors war es möglich, den Entnahmezeitpunkt für Blut- oder Urinproben optimal auf bestimmte Tage einer Zyklusphase festzulegen. Die Werte für FSH, 17 β -Estradiol und Progesteron konnten so sicher der Follikel- oder Lutealphase zugeordnet werden. Um tageszeitliche Schwankungen zu vermeiden, erschienen die Patientinnen vormittags zur Blutentnahme.

4.1.3 Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels

Um die Veränderungen am Knochenstoffwechsel differenziert darzustellen, wurden in dieser Studie Knochenaufbaumarker knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) und Knochenabbaumarker Pyridinolin (PYD), Desoxypyridinolin (DPD) sowie carboxyterminales Telopeptid (CTX) zweimal pro Zyklus im Blut bzw. Urin gemessen. Die Knochenmarker spiegeln das dynamische Geschehen am Knochenstoffwechsel wider. Sie zeigen Änderungen rasch an und stellen somit ein komplementäres Verfahren zur Knochendichtemessung dar, die eine momentane Bestandsaufnahme und statische Größe ist. Beide Verfahren ergänzen sich und geben eine umfassende Auskunft über kurz- und langfristige Prozesse im Knochenstoffwechsel (Seibel, 2005).

Die in unserer Studie verwendete knochenspezifische alkalische Phosphatase zeichnet sich durch hohe Gewebsspezifität sowie präanalytische Stabilität aus. Sie eignet sich daher besser als Knochenaufbaumarker als Osteocalcin, das einer raschen Biodegradation unterliegt und dessen Werte bei primärer Osteoporose über einen weiten Bereich streuen.

Die als Knochenabbaumarker verwendeten Crosslinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin gelten derzeit als spezifischste Parameter der Knochenresorption (Seibel, 2005). Sie besitzen eine hohe Gewebsspezifität, sind unabhängig von diätetischen Faktoren und werden nicht durch die Neusynthese von Kollagenen

beeinflusst (Seibel, 2005). Dennoch unterliegen sie, wie zahlreiche andere Biomarker, einer zirkadianen Rhythmik (Blumsohn and Eastell, 1997) und weisen Tagesschwankungen von ca. 10-15 % auf (Seibel, 2005). Um diese Schwankungen der Crosslinks zu minimieren, verwendeten wir jeweils den zweiten Morgenurin und entnahmen die Proben zwischen 9 und 12 Uhr vormittags.

Ergänzend wurde das carboxyterminale Crosslink-Telopeptid im Serum als Knochenabbaumarker bestimmt.

Andere Knochenabbaumarker wie Hydroxyprolin kommen auch außerhalb des Knochens in mesenchymalen Geweben vor und können mit der Nahrung aufgenommen werden, was eine hydroxyprolinfreie Diät erfordert (Seibel, 2005). Sie wurden deshalb nicht in unserer Studie eingesetzt.

Die Entwicklung der Knochenmarker hat das Verständnis des Knochenstoffwechsels in den letzten Jahren enorm verbessert. Gerade bei speziellen Fragestellungen in Studien und zur Verlaufskontrolle von Therapien eignen sie sich gut, um die Vorgänge im Knochenstoffwechsel zu verstehen und genauer zu differenzieren. Da aufgrund verschiedener Messtechniken der Labors die Vergleichbarkeit der Werte immer noch ein Problem darstellt, sollten in Zukunft standardisierte Verfahren entwickelt werden, die eine einheitliche Beurteilung ermöglichen.

4.1.4 Knochendichtemessung

Die Knochendichte aller Patientinnen wurde zu Studienbeginn, sowie nach zwei Jahren an den Lendenwirbelkörpern 1-3 mittels quantitativer Computertomographie (QCT) gemessen.

Dieses Verfahren bietet im Vergleich zu anderen Messungen, wie der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) oder Sonographie, den Vorteil, dass kortikaler und trabekulärer Knochen getrennt beurteilt werden können. Da sich die hormonell beeinflussten Stoffwechselprozesse, wie wir sie für unsere Studie untersucht haben, vor allem am trabekulären Knochen abspielen (Bartl, 2004), ist diese Methode zur Diagnostik früher osteoporotischer Veränderungen gut geeignet. Die QCT bestimmt im Gegensatz zur DEXA die volumetrische Knochendichte. Desweiteren ist die QCT weniger anfällig gegenüber Artefakten wie Osteophytenbildung oder Aortenkalzifikation als andere Verfahren (Miller *et al.*, 1999).

Die Strahlenbelastung der QCT liegt im Bereich von 25-60 μSv . Sie ist damit erheblich höher als bei der DEXA (1-2 μSv). Dennoch ist sie im Vergleich zur jährlichen Strahlenbelastung in Deutschland mit 2-4 mSv relativ gering.

Die QCT eignet sich besonders für spezielle Fragestellungen von Studien, wie im vorliegenden Fall, sollte aber aufgrund von Strahlenbelastung, Kosten und Auslastung der CT Geräte nicht im klinischen Alltag als Routinediagnostik verwendet werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Endokrinologische Parameter

Die Werte für Follikelstimulierendes Hormon (FSH) lagen in ovulatorischen Zyklen im Normbereich für prämenopausale Frauen, während sie in Zyklen mit möglicher Ovulation oder Anovulation über den Normwerten lagen. Für Östrogen fanden sich in der Follikelphase unabhängig vom Ovulationsgeschehen Mittelwerte, die über dem Richtwert für prämenopausale Frauen lagen. In der Lutealphase hingegen waren sie bei Ovulation und möglicher Ovulation im Normbereich, während sie bei Anovulation unterhalb der Richtwerte lagen. Die Mittelwerte für Progesteron zeigten sich in beiden Zyklusphasen im Normbereich, der Ovulation und Anovulation umfasst.

Insgesamt entsprechen diese Ergebnisse dem Hormon-Verlauf in der beginnenden Perimenopause. Der Altersdurchschnitt der Patientinnen zu Studienbeginn betrug 45 Jahre, zu Studienende 47 Jahre. Die Perimenopause beginnt mit ersten Zyklusunregelmäßigkeiten im Mittel nach dem 47. Lebensjahr, während die letzte Blutung (Menopause) mit etwa 51,4 Jahren stattfindet (McKinlay, 1996). Die Perimenopause dauert im Mittel 4,8-5,5 Jahre an (Burger *et al.*, 2007). Den Zeitpunkt der Menopause abzuschätzen ist schwierig und bedarf einer genauen Zyklusbetrachtung. Perimenopausale Frauen, die über mindestens drei Zyklen oder Monate amenorrhoeisch sind, werden mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 95% innerhalb der nächsten vier Jahre postmenopausal (Dudley *et al.*, 1998). Taffe *et al.* gab eine Zykluslänge von > 45 Tagen als guten Anzeiger für eine bevorstehende Menopause an (Taffe and Dennerstein, 2002). Skurnick *et al.* konnten dagegen zeigen, dass anovulatorische Zyklen kein Hinweis auf die Menopause innerhalb der nächsten zwei Jahre sind (Skurnick *et al.*, 2008).

Die Perimenopause ist gekennzeichnet durch große Schwankungen der Sexualhormone. Während der Perimenopause sind die Gonadotropine oft erhöht, was auf eine

verminderte Inhibinproduktion der Ovarien zurückzuführen ist. Schon einige Jahre vor den ersten klinischen Symptomen der Perimenopause steigt FSH an (Burger *et al.*, 2002). Hierdurch kommt es zu einer vermehrten Follikelstimulation, die wiederum zu einer erhöhten Östrogenproduktion, vor allem während der Follikelphase, führt (Burger, 1994; Klein *et al.*, 1996; Burger *et al.*, 2008). Zahlreiche Studien konnten diesen charakteristischen Verlauf der Hormone für die Perimenopause belegen (Prior, 1998b). FSH gilt als indirekter Marker für die perimenopausale Ovarialaktivität. Für FSH konnte ein signifikanter Zusammenhang mit der Knochendichte bei prä- und perimenopausalen Frauen gezeigt werden (Sowers *et al.*, 2006).

In unserer Pilot-Studie an früh perimenopausalen Frauen verliefen 10,17% der Zyklen über den gesamten Studienverlauf ohne Ovulationsnachweis. In unserer Arbeitsgruppe wurde das Mindest-Alter einer weiterführenden Studie (PEKNO-Studie) auf 45 Jahre heraufgesetzt, um eine höhere Rate an anovulatorischen Zyklen zu erhalten. Prior gibt in einer Übersichtsarbeit eine Rate von bis zu 50% anovulatorischer Zyklen während der Perimenopause an (Prior, 1998c). Ovulationsunregelmäßigkeiten gehen verlängerten Zyklusintervallen vor der Menopause voraus (Vollman, 1977). Rannevik *et al.* fanden in einer longitudinalen Studie in 62,2% ovulatorische Progesteronwerte der Lutealphase (>10 nmol/l) bei Frauen 72 bis 61 Monate vor der Menopause. Diese Rate fiel 6 bis 0 Monate vor der Menopause auf 4,8% ab. Postmenopausal lagen die Progesteronwerte niedrig (< 2 nmol/l) (Rannevik *et al.*, 2008).

4.2.2 Ovulation und Knochenmarker

Die Mittelwerte der Knochenmarker für den Knochenaufbau (BAP) und den Knochenabbau (PYD, DPD, CTX) lagen in Follikel- und Lutealphase in Zyklen mit Ovulation, möglicher Ovulation und Anovulation innerhalb der Richtwerte für prämenopausale Frauen. In der Lutealphase lagen die Knochenabbaumarker PYD, DPD und CTX nach einer Ovulation im Mittel niedriger als nach Anovulation, die Mittelwerte des Knochenaufbaumarkers BAP waren höher ($p = n.s.$). Die Mittelwerte von DPD der Lutealphase unterschieden sich bezüglich des Ovulationsgeschehens signifikant (Ovulation vs. Ovulation möglich $p < 0,05$; Ovulation möglich vs. Anovulation $p < 0,01$). Für den Knochenabbaumarker CTX konnte ein signifikanter Unterschied bei Ovulation bzw. mögliche Ovulation vs. Anovulation im Vorzyklus gezeigt werden ($p < 0,05$). Da Knochenmarker das dynamische Geschehen des

Knochenstoffwechsels widerspiegeln, wurden zudem die Veränderungen der Marker innerhalb eines Zyklus abhängig vom Ovulationsgeschehen betrachtet. Die intrazyklischen Veränderungen des Knochenabbaumarkers CTX unterschieden sich bei Ovulation bzw. Anovulation signifikant voneinander ($p < 0,01$). Wurden die Zyklusmonitoranzeige und der luteale Progesteronwert als Ovulationsparameter getrennt betrachtet, so ergab sich ein signifikanter Einfluss der Monitoranzeige im gleichen Zyklus auf die intrazyklische Veränderung von CTX ($p < 0,001$).

Zum Einfluss des Ovulationsgeschehens auf Knochenstoffwechsellmarker gibt es in der Literatur wenige Studien. Der Zusammenhang wird kontrovers diskutiert. Adami et al. konnten in einer Untersuchung an 136 prämenopausalen Patientinnen signifikant erhöhte Knochenmarker bei Frauen mit hypothalamischer Amenorrhoe nachweisen (Adami *et al.*, 1998). Nielsen et al. konnten in einer Studie an 8 gesunden Frauen zwischen 20 und 47 Jahren eine höhere Konzentration der Knochenaufbaumarker Osteocalcin und BAP in der Lutealphase und eine damit höhere Osteoblastenaktivität im Vergleich zur Follikelphase zeigen (Nielsen *et al.*, 1990). Shimizu et al. fanden keine Veränderung der Knochenmarker BAP und N-terminales Telopeptid (NTX) während des menstruellen Zyklus in einer Untersuchung an 15 jungen Frauen (Shimizu *et al.*, 2009). Chiu et al. konnten in einer Studie mit 20 prämenopausalen Frauen keine Veränderungen von BAP im Serum und DPD im Urin innerhalb eines Zyklus feststellen. DPD im Serum korrelierte negativ mit Progesteron, während DPD im Urin keine signifikante Korrelation mit Progesteron aufwies. Niedrige Progesteronwerte in der Follikelphase schienen mit erhöhter Knochenresorption assoziiert zu sein (Chiu *et al.*, 1999a). Desai et al. fanden in einer Untersuchung an 236 indischen Frauen (21-70 Jahre) signifikant erhöhte CTX-Werte ($p < 0,001$) bei perimenopausalen im Vergleich zu prämenopausalen Frauen (Desai *et al.*, 2007). Gass et al. konnten in einer Untersuchung an 55 prämenopausalen Frauen zeigen, dass die Mittelwerte von CTX während der Follikelphase signifikant höher lagen als in der Lutealphase. Für Osteocalcin und BAP konnten hingegen keine signifikanten Änderungen innerhalb eines Zyklus gezeigt werden (Gass *et al.*, 2008).

Die Ergebnisse dieser internationalen Studien decken sich teilweise mit den Ergebnissen unserer Untersuchung. Insbesondere auf den Knochenabbaumarker CTX scheinen Zyklusphase, Ovulation und Progesteron einen Einfluss zu haben. Insgesamt ist die Datenlage zum Einfluss des Ovulationsgeschehens auf Knochenstoffwechsellmarker bei perimenopausalen Frauen allerdings nicht ausreichend, um diesen zu

belegen oder auszuschließen. Es ist die Aufgabe künftiger Studien mit großen Fallzahlen, zu dieser Thematik weitere Forschungen anzustellen.

4.2.3 Ovulation und Knochendichte

Der mittlere Knochendichteverlust über die Studiendauer betrug 2,57% pro Jahr und liegt damit über dem in der Literatur angegebenen Wert von 1-2% pro Jahr. Die Ursache ist in der angewandten Methode der Knochendichtemessung mit quantitativer Computertomographie zu sehen, die den trabekulären Anteil getrennt vom kortikalen misst. Da sich die hormonellen Veränderungen der Perimenopause vor allem am trabekulären Knochen abspielen, ist der trabekuläre Knochendichteverlust allein wesentlich höher als der kortikale, der bei der DEXA mit gemessen wird.

Die Anzahl ovulatorischer Zyklen über den Studienzeitraum zeigte eine negative Korrelation zum Knochendichteverlust. Patientinnen mit überwiegend ovulatorischen Zyklen verloren durchschnittlich weniger an Knochendichte, während Patientinnen mit überwiegend anovulatorischen Zyklen mehr einbüßen mussten. Diese Unterschiede erreichten keine Signifikanz ($p = 0,628$). Ebenso korrelierte der luteale Progesteron-Mittelwert negativ mit dem Knochendichteverlust ($p = 0,932$). Patientinnen mit hohen lutealen Progesteron-Mittelwerten (> 9 ng/ml) zeigten höhere absolute Knochendichtewerte zu Studienbeginn und zu Studienende als Patientinnen mit lutealen Progesteron-Mittelwerten < 9 ng/ml ($p = n.s.$).

In der Literatur wird der Zusammenhang zwischen Ovulation und Knochendichte kontrovers diskutiert. Prior et al. berichten über verminderte Knochendichte bei Frauen mit anovulatorischen Zyklen in einer Untersuchung an 66 prämenopausalen Frauen zwischen 21 und 42 Jahren (Prior *et al.*, 1990). Ouyang et al. konnten in einer Querschnittstudie an 4771 Frauen zwischen 30 und 49 Jahren eine niedrigere Knochendichte bei prämenopausalen Frauen mit Oligomenorrhoe nachweisen (Ouyang *et al.*, 2007). Ebenso konnten Park et al. in einer Querschnittstudie an 190 Frauen einen Einfluss von Amenorrhoe auf die Knochendichte bei prämenopausalen Frauen bestätigen (Park and Song, 1995). Auch Csermely et al. konnten eine positive Korrelation zwischen Oligomenorrhoe bzw. sekundärer Amenorrhoe und verminderter Knochendichte an heranwachsenden Frauen zeigen (Csermely *et al.*, 2002). Waugh et al. sahen in einer prospektiven Kohortenstudie über 2 Jahre an 225 prämenopausalen Frauen einen signifikanten negativen Effekt von Ovulationsstörungen (anovulatorische

Zyklen oder Lutealphasenlänge < 10 Tage) auf den jährlichen Knochendichteverlust (Waugh *et al.*, 2007).

In einer Longitudinalstudie von Grewal *et al.* aus der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) hingegen konnte kein signifikanter Unterschied der Knochendichte bezüglich Ovulationsgeschehen, Lutealphasenlänge und Ovulationsstörungen gefunden werden (Grewal *et al.*, 2006). Auch Waller *et al.* konnten in einer Longitudinalstudie an 53 prämenopausalen Frauen keine Relation zwischen der Lutealphasenlänge oder Progesteronmetaboliten einerseits und der basalen Knochendichte oder dem prozentualen Knochendichteverlust über den Studienzeitraum andererseits sehen (Waller *et al.*, 1996). Bembien *et al.* konnten in einer Studie an jungen Sportlerinnen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Knochendichte bei Frauen mit bzw. ohne Zyklusstörungen nachweisen (Bembien *et al.*, 2004). De Souza *et al.* untersuchten den Zusammenhang zwischen verminderter ovarieller Progesteron-Produktion und erniedrigter Knochendichte. Es zeigte sich diesbezüglich keine positive Korrelation. Lange Follikelphasen und dadurch verminderte Östrogen-Produktion waren hingegen mit reduzierter Knochendichte assoziiert (De Souza *et al.*, 1997).

Zur Rolle des Progesterons im Knochenmetabolismus ist die Literaturlage spärlich. Es werden sowohl direkte Wirkungen über Progesteron-Rezeptoren als auch indirekte Wirkungen über Kortikosteroid-Rezeptoren diskutiert. Lu *et al.* fanden keinen Zusammenhang zwischen lutealen Progesteronwerten und der Knochendichte bei prämenopausalen Frauen (Lu *et al.*, 2009).

Progesteron-Rezeptoren sind in der Membran von Osteoblasten und Osteoklasten vorhanden (Slootweg *et al.*, 1992; Wei *et al.*, 1993). In Vorarbeiten der eigenen Arbeitsgruppe wurde eine signifikante Erhöhung der Osteoblastendifferenzierung nach Inkubation mit physiologischen Progesteronkonzentrationen nachgewiesen (Schmidmayr, 2008). Liang *et al.* konnten in einer experimentellen Untersuchung zeigen, dass Progesteron die Osteoblastenproliferation und -differenzierung stimuliert (Liang *et al.*, 2003).

Insgesamt ist ein Zusammenhang zwischen Ovulation und Progesteron einerseits und Knochendichte andererseits nicht gesichert. Aufgrund der geringen Fallzahl (n = 9) unserer Pilot-Studie konnten wir diesen nicht abschließend beweisen. Es ist die Aufgabe

weiterführender Studien, diese Ergebnisse in longitudinalen Untersuchungen mit größerer Patienten Anzahl zu überprüfen.

Tabelle 12: Übersicht wichtiger zitierter Studien

Autor	Titel	Design	Relevante Ergebnisse
Prior, J.C., 1990	Spinal bone loss and ovulatory disturbances	<ul style="list-style-type: none"> • Longitudinalstudie an 66 prämenopausalen Frauen • Alter 21 – 42 Jahre • 2 Knochendichtemessungen mit QCT 	<ul style="list-style-type: none"> • Ovulationsstörungen korrelieren mit Knochendichteverlust • höherer Knochendichteverlust (4,2%/a) bei Frauen mit anovulatorischen Zyklen im Vergleich zum Gesamtkollektiv (2%/a) • Knochendichteverlust korreliert nicht mit sportlicher Betätigung
Waller, K., 1996	Bone mass and subtle abnormalities in ovulatory function in healthy women	<ul style="list-style-type: none"> • Longitudinalstudie an 53 prämenopausalen Frauen • Ø 4,1 Zyklen pro Frau • 2 – 3 DEXA-Messungen über Ø 17,5 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> • Kein signifikanter Zusammenhang zwischen Ovulationsgeschehen und Knochendichteverlust
Waugh, E. J., 2007	A prospective investigation of the relations among cognitive dietary restraint, subclinical ovulatory disturbances, physical activity, and bone mass in healthy young women	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive Kohortenstudie über 2 Jahre an 189 prämenopausalen Frauen • Alter 21 – 40 Jahre • Insgesamt 2213 Zyklen • 3 DEXA-Messungen zum Zeitpunkt 0, 12 und 24 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> • höherer jährlicher Knochendichteverlust bei Frauen mit ≥ 3 Zyklen mit Ovulationsstörungen ($p = 0,02$)
Chiu, K. M., 1999	Changes in bone resorption during the menstrual cycle	<ul style="list-style-type: none"> • 20 prämenopausale Frauen • Alter 23 – 40 Jahre • 1 Zyklus pro Frau 	<ul style="list-style-type: none"> • Serum-DPD korreliert negativ mit Progesteron • Niedrige Estradiol- und Progesteronwerte scheinen mit erhöhter Knochenresorption einherzugehen

Gass, M. L., 2008	Bone turnover marker profile in relation to the menstrual cycle of premenopausal healthy women. Menopause	<ul style="list-style-type: none"> • 55 Frauen • 1 Zyklus pro Frau 	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Veränderung von CTX (9,46%) zwischen Follikel- und Lutealphase • Keine Veränderung von Osteocalcin und BAP während des Zyklus
Strötz, B., 2010	Zyklusabhängigkeit des Knochenmetabolismus – zum Einfluss von Peptid- und Steroidhormonen in Follikelphase und Lutealphase des weiblichen Zyklus auf den Knochenstoffwechsel perimenopausaler Frauen	<ul style="list-style-type: none"> • prospektive Studie an 9 prämenopausalen Frauen • Alter 40 – 55 Jahre • 118 Zyklen • QCT zu Studienbeginn und -ende 	<ul style="list-style-type: none"> • Kein signifikanter Einfluss des Ovulationsgeschehens auf die absoluten Werte der Knochenmarker • Signifikanter Unterschied ΔCTX bei Ovulation bzw. Anovulation ($p < 0,01$) • Hohe Anzahl an ovulatorischen Zyklen und hohes luteales Progesteron bedeutet einen geringeren Knochendichteverlust ($p = n.s.$)

5 Zusammenfassung

Osteoporose ist eine schwerwiegende, systemische Skeletterkrankung, unter der nahezu 30 % der postmenopausalen Frauen leiden. Knochenschmerzen, Frakturen und enorme Kosten für das Gesundheitssystem sind die Folgen. Oft beginnt der beschleunigte Knochenabbau jedoch bereits in der Perimenopause, was durch den Östrogenmangel allein nicht erklärt werden kann. Ziel der durchgeführten Untersuchung war daher, die Auswirkung des Ovulationsgeschehens auf den Knochenstoffwechsel perimenopausaler Frauen zu untersuchen.

An der klinisch prospektiven Pilotstudie nahmen 9 prämenopausale Frauen teil. Die Zyklusüberwachung erfolgte durch einen Zyklusmonitor, der die Ovulationswahrscheinlichkeit semiquantitativ anzeigte. Die Hormone FSH, 17 β -Estradiol und Progesteron, sowie die Knochenmarker BAP, PYD, DPD und CTX wurden in jedem Zyklus in der Follikel- und Lutealphase bestimmt. Zusätzlich wurde die Knochendichte der Lendenwirbelsäule zu Studienbeginn sowie zu Studienende mittels quantitativer Computertomographie gemessen.

Von 176 gesammelten Zyklen wurden 118 Zyklen mit vollständigen Blutentnahmen zum korrekten Zeitpunkt ausgewertet (56,78% ovulatorisch, 33,05% mit möglicher Ovulation, 10,17% anovulatorisch). Das Ovulationsgeschehen im Vorzyklus und im gleichen Zyklus hatte keinen signifikanten Einfluss auf die absoluten Werte der Knochenmarker. Betrachtete man die relative Veränderung der Knochenmarker innerhalb eines Zyklus, so unterschieden sich die Differenzen des Abbaumarkers CTX bei Ovulation bzw. Anovulation signifikant voneinander ($p < 0,01$). In 68 direkt aufeinanderfolgenden Zykluspaaren wurde für das Kriterium Ovulation nach Monitoranzeige und lutealem Progesteronwert im Vorzyklus sowie gleichen Zyklus unterschieden. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Monitoranzeige im gleichen Zyklus auf die Differenz von CTX innerhalb eines Zyklus ($p < 0,001$), nicht jedoch auf die Differenz von anderen Knochenmarkern. Die Knochendichte aller Patientinnen nahm im Verlauf der Studie durchschnittlich um 2,57% pro Jahr ab. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Ovulationsgeschehens auf den Knochendichteverlust. Hohe luteale Progesteron- und 17 β -Estradiol-Werte sowie ein hoher Prozentsatz an ovulatorischen Zyklen gingen jedoch mit einem geringeren Knochendichteverlust

einher. Patientinnen mit hohen lutealen Progesteron-Mittelwerten (> 9 ng/ml) wiesen höhere Knochendichtewerte zu Studienbeginn und zu Studienende auf ($p = n.s.$).

Die Studienlage zu Ovulationsgeschehen und Knochenmetabolismus bei perimenopausalen Frauen ist spärlich. Unsere Ergebnisse decken sich teilweise mit denen internationaler Studien. Insbesondere ist von einem Einfluss von Ovulation und Zyklusphase auf den Knochenmarker CTX auszugehen. Diese Ergebnisse bedürfen einer Bestätigung durch klinische Untersuchungen mit größerer Fallzahl, um die komplexen Vorgänge noch genauer zu differenzieren.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

1. Adami,S., Zamberlan,N., Castello,R., Tosi,F., Gatti,D., Moghetti,P. (1998). Effect of hyperandrogenism and menstrual cycle abnormalities on bone mass and bone turnover in young women. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 48, 169-173.
2. Alegre-Lopez,J., Cordero-Guevara,J., Alonso-Valdivielso,J.L., Fernandez-Melon,J. (2005). Factors associated with mortality and functional disability after hip fracture: an inception cohort study. *Osteoporos.Int.* 16, 729-736.
3. Bartl,R. (2004). *Osteoporose Prävention-Diagnostik-Therapie*. Thieme.
4. Behre,H.M., Kuhlage,J., Gassner,C., Sonntag,B., Schem,C., Schneider,H.P., Nieschlag,E. (2000a). Prediction of ovulation by urinary hormone measurements with the home use ClearPlan Fertility Monitor: comparison with transvaginal ultrasound scans and serum hormone measurements. *Hum.Reprod.* 15, 2478-2482.
5. Behre,H.M., Kuhlage,J., Gassner,C., Sonntag,B., Schem,C., Schneider,H.P., Nieschlag,E. (2000b). Prediction of ovulation by urinary hormone measurements with the home use ClearPlan Fertility Monitor: comparison with transvaginal ultrasound scans and serum hormone measurements. *Hum.Reprod.* 15, 2478-2482.
6. Bemben,D.A., Buchanan,T.D., Bemben,M.G., Knehans,A.W. (2004). Influence of type of mechanical loading, menstrual status, and training season on bone density in young women athletes. *J.Strength.Cond.Res.* 18, 220-226.
7. Blumsohn,A., Eastell,R. (1997). The performance and utility of biochemical markers of bone turnover: do we know enough to use them in clinical practice? *Ann.Clin.Biochem.* 34 (Pt 5), 449-459.

8. Boonen,S., Autier,P., Barette,M., Vanderschueren,D., Lips,P., Haentjens,P. (2004). Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. *Osteoporos.Int.* 15, 87-94.
9. Burger,H., Woods,N.F., Dennerstein,L., Alexander,J.L., Kotz,K., Richardson,G. (2007). Nomenclature and endocrinology of menopause and perimenopause. *Expert.Rev.Neurother.* 7, S35-S43.
10. Burger,H.G. (1994). Diagnostic role of follicle-stimulating hormone (FSH) measurements during the menopausal transition--an analysis of FSH, oestradiol and inhibin. *Eur.J.Endocrinol.* 130, 38-42.
11. Burger,H.G., Dudley,E.C., Robertson,D.M., Dennerstein,L. (2002). Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog.Horm.Res.* 57, 257-275.
12. Burger,H.G., Hale,G.E., Dennerstein,L., Robertson,D.M. (2008). Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause.* 15, 603-612.
13. Chiu,K.M., Ju,J., Mayes,D., Bacchetti,P., Weitz,S., Arnaud,C.D. (1999b). Changes in bone resorption during the menstrual cycle. *J.Bone Miner.Res.* 14, 609-615.
14. Chiu,K.M., Ju,J., Mayes,D., Bacchetti,P., Weitz,S., Arnaud,C.D. (1999a). Changes in bone resorption during the menstrual cycle. *J.Bone Miner.Res.* 14, 609-615.
15. Csermely,T., Halvax,L., Schmidt,E., Zambo,K., Vadon,G., Szabo,I., Szilagyi,A. (2002). Occurrence of osteopenia among adolescent girls with oligo/amenorrhea. *Gynecol.Endocrinol.* 16, 99-105.
16. Dachverband Osteologie e.V. (2009). DVO Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen, Langfassung. www.dv-osteologie.org.

17. De Souza,M.J., Miller,B.E., Sequenzia,L.C., Luciano,A.A., Ulreich,S., Stier,S., Prestwood,K., Lasley,B.L. (1997). Bone health is not affected by luteal phase abnormalities and decreased ovarian progesterone production in female runners. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 82, 2867-2876.
18. Desai,M.P., Bhanuprakash,K.V., Khatkhatay,M.I., Donde,U.M. (2007). Age-related changes in bone turnover markers and ovarian hormones in premenopausal and postmenopausal Indian women. *J.Clin.Lab Anal.* 21, 55-60.
19. Dudley,E.C., Hopper,J.L., Taffe,J., Guthrie,J.R., Burger,H.G., Dennerstein,L. (1998). Using longitudinal data to define the perimenopause by menstrual cycle characteristics. *Climacteric.* 1, 18-25.
20. Fillenberg,S. (2009). Knochendichteverlust und Frakturraten bei prä-, peri- und postmenopausalen Frauen - Ergebnisse einer prospektiven Beobachtungsstudie über 9 Jahre. Dissertation.
21. Garnero,P., Delmas,P.D. (1996). New Developments in Biochemical Markers for Osteoporosis. *Calcif.Tissue Int.* 59, 2-9.
22. Gass,M.L., Kagan,R., Kohles,J.D., Martens,M.G. (2008). Bone turnover marker profile in relation to the menstrual cycle of premenopausal healthy women. *Menopause.* 15, 667-675.
23. Grewal,J., Sowers,M.R., Randolph,J.F., Jr., Harlow,S.D., Lin,X. (2006). Low bone mineral density in the early menopausal transition: role for ovulatory function. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 91, 3780-3785.
24. Herold,G. (2005). Innere Medizin. Innere Medizin.
25. Ismail,A.A., Cooper,C., Felsenberg,D., Varlow,J., Kanis,J.A., Silman,A.J., O'Neill,T.W. (1999). Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Osteoporos.Int.* 9, 206-213.

26. Jiang,H.X., Majumdar,S.R., Dick,D.A., Moreau,M., Raso,J., Otto,D.D., Johnston,D.W. (2005). Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures. *J.Bone Miner.Res.* 20, 494-500.
27. Klein,N.A., Illingworth,P.J., Groome,N.P., McNeilly,A.S., Battaglia,D.E., Soules,M.R. (1996). Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 81, 2742-2745.
28. Krum,S.A., Brown,M. (2008). Unraveling estrogen action in osteoporosis. *Cell Cycle* 7, 1348-1352.
29. Liang,M., Liao,E.Y., Xu,X., Luo,X.H., Xiao,X.H. (2003). Effects of progesterone and 18-methyl levonorgestrel on osteoblastic cells. *Endocr.Res.* 29, 483-501.
30. Lu,L.J., Nayeem,F., Anderson,K.E., Grady,J.J., Nagamani,M. (2009). Lean body mass, not estrogen or progesterone, predicts peak bone mineral density in premenopausal women. *J.Nutr.* 139, 250-256.
31. Mano,H., Hakeda,Y., Kumegawa,M. (2001a). Estrogen directly down-regulates the bone-resorbing activity of mature osteoclasts through nuclear estrogen receptor alpha. *Cytotechnology* 35, 17-23.
32. Mano,H., Hakeda,Y., Kumegawa,M. (2001b). Estrogen directly down-regulates the bone-resorbing activity of mature osteoclasts through nuclear estrogen receptor alpha. *Cytotechnology* 35, 17-23.
33. Manolagas,S.C. (2000). Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr.Rev.* 21, 115-137.

34. Mazzuoli,G., Acca,M., Pisani,D., Diacinti,D., Scarda,A., Scarnecchia,L., Pacitti,M.T., D'Erasmus,E., Minisola,S., Bianchi,G., Manfredi,G. (2000). Annual skeletal balance and metabolic bone marker changes in healthy early postmenopausal women: results of a prospective study. *Bone* 26, 381-386.
35. McKinlay,S.M. (1996). The normal menopause transition: an overview. *Maturitas* 23, 137-145.
36. Metcalf,M.G., Mackenzie,J.A. (1985). Menstrual cycle and exposure to oestrogens unopposed by progesterone: relevance to studies on breast cancer incidence. *J.Endocrinol.* 104, 137-141.
37. Miller,P.D., Zapalowski,C., Kulak,C.A., Bilezikian,J.P. (1999). Bone densitometry: the best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 84, 1867-1871.
38. Nevitt,M.C., Ettinger,B., Black,D.M., Stone,K., Jamal,S.A., Ensrud,K., Segal,M., Genant,H.K., Cummings,S.R. (1998). The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann.Intern.Med.* 128, 793-800.
39. Nielsen,H.K., Brixen,K., Bouillon,R., Mosekilde,L. (1990). Changes in biochemical markers of osteoblastic activity during the menstrual cycle. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 70, 1431-1437.
40. Novack,D.V. (2007). Estrogen and bone: osteoclasts take center stage. *Cell Metab* 6, 254-256.
41. Ouyang,F., Wang,X., Arguelles,L., Rosul,L.L., Venners,S.A., Chen,C., Hsu,Y.H., Terwedow,H., Wu,D., Tang,G., Yang,J., Xing,H., Zang,T., Wang,B., Xu,X. (2007). Menstrual cycle lengths and bone mineral density: a cross-sectional, population-based study in rural Chinese women ages 30-49 years. *Osteoporos.Int.* 18, 221-233.

42. Park,K.H., Song,C.H. (1995). Bone mineral density in premenopausal anovulatory women. *J.Obstet.Gynaecol.(Tokyo 1995.)* 21, 89-97.
43. Prior,J.C. (1990). Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocr.Rev.* 11, 386-398.
44. Prior,J.C. (1998b). Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr.Rev.* 19, 397-428.
45. Prior,J.C. (1998c). Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr.Rev.* 19, 397-428.
46. Prior,J.C. (1998a). Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr.Rev.* 19, 397-428.
47. Prior,J.C. (1998d). Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr.Rev.* 19, 397-428.
48. Prior,J.C., Vigna,Y.M., Barr,S.I., Rexworthy,C., Lentle,B.C. (1994). Cyclic medroxyprogesterone treatment increases bone density: a controlled trial in active women with menstrual cycle disturbances. *Am.J.Med.* 96, 521-530.
49. Prior,J.C., Vigna,Y.M., Schechter,M.T., Burgess,A.E. (1990). Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N.Engl.J.Med.* 323, 1221-1227.
50. Rannevik,G., Jeppsson,S., Johnell,O., Bjerre,B., Laurell-Borulf,Y., Svanberg,L. (2008). A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 61, 67-77.
51. Rosenbrock,H., Seifert-Klauss,V., Kaspar,S., Busch,R., Lippa,P.B. (2002). Changes of biochemical bone markers during the menopausal transition. *Clin.Chem.Lab Med.* 40, 143-151.

52. Santoro,N., Brown,J.R., Adel,T., Skurnick,J.H. (1996). Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 81, 1495-1501.
53. Schmidmayr,M. (2008). Progesteron verstärkt die Differenzierung primärer humaner Osteoblasten in Langzeit-Kulturen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*.
54. Seibel,M.J. (2005). Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin.Biochem.Rev.* 26, 97-122.
55. Seifert-Klauss, V., Link,T., Heumann,C., Luppä,P., Haseitl,M., Laakmann,J., Rattenhuber,J., Kiechle,M. (2006). Influence of pattern of menopausal transition on the amount of trabecular bone loss. Results from a 6-year prospective longitudinal study. *Maturitas* 55, 317-324.
56. Seifert-Klauss, V., Mueller,J.E., Luppä,P., Probst,R., Wilker,J., Hoss,C., Treumann,T., Kastner,C., Ulm,K. (2002). Bone metabolism during the perimenopausal transition: a prospective study. *Maturitas* 41, 23-33.
57. Shimizu,M., Onoe,Y., Mikumo,M., Miyabara,Y., Kuroda,T., Yoshikata,R., Ishitani,K., Okano,H., Ohta,H. (2009). Variations in circulating osteoprotegerin and soluble RANKL during diurnal and menstrual cycles in young women. *Horm.Res.* 71, 285-289.
58. Silverman,S.L., Minshall,M.E., Shen,W., Harper,K.D., Xie,S. (2001). The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. *Arthritis Rheum.* 44, 2611-2619.
59. Sirola,J., Kroger,H., Honkanen,R., Jurvelin,J.S., Sandini,L., Tuppurainen,M.T., Saarikoski,S. (2003). Factors affecting bone loss around menopause in women without HRT: a prospective study. *Maturitas* 45, 159-167.
60. Skurnick,J.H., Weiss,G., Goldsmith,L.T., Santoro,N., Crawford,S. (2008). Longitudinal changes in hypothalamic and ovarian function in perimenopausal

women with anovulatory cycles: Relationship with vasomotor symptoms.
Fertil.Steril.

61. Slootweg,M.C., Ederveen,A.G., Schot,L.P., Schoonen,W.G., Kloosterboer,H.J. (1992). Oestrogen and progesterone synergistically stimulate human and rat osteoblast proliferation. *J.Endocrinol.* 133, R5-R8.
62. Smektala,R., Ohmann,C., Paech,S., Neuhaus,E., Rieger,M., Schwabe,W., Debold,P., Deimling,A., Jonas,M., Hupe,K., Bucker-Nott,H.J., Giani,G., Szucs,T.D., Pientka,L. (2005). [On the prognosis of hip fractures. Assessment of mortality after hip fractures by analyzing overlapping segments of longitudinal data]. *Unfallchirurg* 108, 927-937.
63. Sowers,M.R., Jannausch,M., McConnell,D., Little,R., Greendale,G.A., Finkelstein,J.S., Neer,R.M., Johnston,J., Ettinger,B. (2006). Hormone predictors of bone mineral density changes during the menopausal transition. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 91, 1261-1267.
64. statistisches Bundesamt (2006). Gesundheit - Ausgaben, Krankheitskosten und Personal 2004. www.destatis.de.
65. Taffe,J., Dennerstein,L. (2002). Time to the final menstrual period. *Fertil.Steril.* 78, 397-403.
66. Vollman,R.F. (1977). The menstrual cycle. *Major.Probl.Obstet.Gynecol.* 7, 1-193.
67. Waller,K., Reim,J., Fenster,L., Swan,S.H., Brumback,B., Windham,G.C., Lasley,B., Ettinger,B., Marcus,R. (1996). Bone mass and subtle abnormalities in ovulatory function in healthy women. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 81, 663-668.
68. Watts,N.B. (1999b). Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin.Chem.* 45, 1359-1368.
69. Watts,N.B. (1999c). Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin.Chem.* 45, 1359-1368.

70. Watts,N.B. (1999a). Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin.Chem.* 45, 1359-1368.
71. Waugh,E.J., Polivy,J., Ridout,R., Hawker,G.A. (2007). A prospective investigation of the relations among cognitive dietary restraint, subclinical ovulatory disturbances, physical activity, and bone mass in healthy young women. *Am.J.Clin.Nutr.* 86, 1791-1801.
72. Wei,L.L., Leach,M.W., Miner,R.S., Demers,L.M. (1993). Evidence for progesterone receptors in human osteoblast-like cells. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 195, 525-532.
73. WHO (1996). Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech.Rep.Ser.* 866, 1-107.
74. Zittermann,A., Schwarz,I., Scheld,K., Sudhop,T., Berthold,H.K., von Bergmann,K., van,d., V, Stehle,P. (2000). Physiologic fluctuations of serum estradiol levels influence biochemical markers of bone resorption in young women. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 85, 95-101.

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienaufbau.....	9
Abbildung 2: Fertilitätsmonitor und Teststäbchen	10
Abbildung 3: Monitoranzeige bei geringem, hohem und maximalem Fruchtbarkeitsstatus	11
Abbildung 4: Zyklusgraphik für einen ovulatorischen Zyklus.....	11
Abbildung 5: Zyklusgraphik für einen anovulatorischen Zyklus.....	11
Abbildung 6: Legende der Zyklusgraphiken	11
Abbildung 7: Computertomograph Somatom plus 4, Siemens	15
Abbildung 8: getrennte Messung kortikaler und trabekulärer Knochendichte mit quantitativer Computertomographie der Lendenwirbelsäule.....	16
Abbildung 9: Medianwerte der Zyklusdauer nach Ovulationsgeschehen.....	19
Abbildung 10: Häufigkeiten von „Ovulation“, „Ovulation möglich“ und „Anovulation“	20
Abbildung 11: Medianwerte für Progesteron der Lutealphase in Abhängigkeit von der Anzeige des Zyklusmonitors.....	21
Abbildung 12: Medianwerte für FSH in Follikel- (weiß) bzw. Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118)	22
Abbildung 13: Medianwerte für FSH in Follikel- (weiß) bzw. Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)	23
Abbildung 14: Medianwerte für FSH in Follikel- (weiß) bzw. Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68)	23
Abbildung 15: Medianwerte für 17 β -Estradiol in Follikel- (weiß) bzw. Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118).....	24
Abbildung 16: Medianwerte für 17 β -Estradiol in Follikel- (weiß) bzw. Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68).....	25

Abbildung 17: Medianwerte für 17 β -Estradiol in Follikel- (weiß) bzw. Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68).....	25
Abbildung 18: Medianwerte für Progesteron in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118)	26
Abbildung 19: Medianwerte für Progesteron in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)	27
Abbildung 20: Medianwerte für Progesteron in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68)	27
Abbildung 21: Medianwerte für BAP in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118)	33
Abbildung 22: Medianwerte für BAP in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)	34
Abbildung 23: Medianwerte für BAP in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68)	35
Abbildung 24: Medianwerte für PYD in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118)	36
Abbildung 25: Medianwerte für PYD in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)	36
Abbildung 26: Medianwerte für PYD in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68)	37
Abbildung 27: Medianwerte für DPD in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118)	38

Abbildung 28: Medianwerte für DPD in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)	38
Abbildung 29: Medianwerte für DPD in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)	39
Abbildung 30: Medianwerte für CTX in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118)	40
Abbildung 31: Medianwerte für CTX in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68)	40
Abbildung 32: Medianwerte für CTX in Follikel- (weiß) und Lutealphase (grau) in Abhängigkeit vom Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68)	41
Abbildung 33: Differenz BAP bei verschiedenen Progesteronschranken.....	49
Abbildung 34: Differenz PYD, DPD und CTX bei verschiedenen Progesteronschranken	50
Abbildung 35: Δ CTX in Abhängigkeit der Monitoranzeige im Vorzyklus	51
Abbildung 36: Δ CTX in Abhängigkeit der Monitoranzeige im selben Zyklus	52
Abbildung 37: Mediane Knochendichte zu Studienbeginn und zu Studienende	53
Abbildung 38: Korrelation zwischen lutealen Progesteron-Mittelwerten und Knochendichteverlust	53
Abbildung 39: Korrelation zwischen lutealen 17 β -Estradiol-Mittelwerten und Knochendichteverlust	54
Abbildung 40: Korrelation zwischen prozentualen Anteil an Ovulationen und Knochendichteverlust	54
Abbildung 41: Medianer Knochendichteverlust bei einem lutealen Progesteron- Mittelwert < (weiß) bzw. > 9ng/ml (grau) (Pat. n gesamt = 7).....	55

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alter und Teilnahmezeit der Patientinnen (n gesamt = 9).....	18
Tabelle 2: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Hormone nach dem Ovulationsgeschehen im selben Zyklus (n gesamt = 118)	29
Tabelle 3: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Hormone nach dem Ovulationsgeschehen im Vorzyklus (n gesamt = 68).....	30
Tabelle 4: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Hormone nach dem Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68).....	31
Tabelle 5: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Knochenmarker nach dem Ovulationsgeschehen im selben Zyklus	42
Tabelle 6: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Knochenmarker nach dem Ovulationsgeschehen im Vorzyklus.....	43
Tabelle 7: Mittelwerte der Knochenmarker nach dem Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68)	44
Tabelle 8: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Markerveränderungen nach dem Ovulationsgeschehen im selben Zyklus..	47
Tabelle 9: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Markerveränderungen nach dem Ovulationsgeschehen im Vorzyklus	47
Tabelle 10: Mittelwerte der Markerveränderungen nach dem Ovulationsgeschehen in aufeinanderfolgenden Zykluspaaren (n gesamt = 68)	48
Tabelle 11: Einfluss von Monitoranzeige und lutealem Progesteron auf intrazyklischen Knochenstoffwechsel (gesamt = 68)	51
Tabelle 12: Übersicht wichtiger zitierter Studien.....	65
Tabelle 13: Richtwerte der Hormone und Knochenmarker bei Frauen.....	83
Tabelle 14: Einteilung der Knochendichte durch quantitative Computertomographie..	83

6.4 Abkürzungen

BAP	knochenspezifische alkalische Phosphatase
Ca-HA/cm ³	Calcium Hydroxyl-Apatit/cm ³
CTX	carboxyterminales Crosslink-Telopeptid
DEXA	Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie
DPD	Desoxypyridinolin
DVO	Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie e.V.
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FP	Follikelphase
LP	Lutealphase
MW	Mittelwert
n.s.	nicht signifikant
PYD	Pyridinolin
QCT	quantitative Computertomographie
SD	Standardabweichung
SWAN	Study of women's Health Across the Nation
UNO	United Nations Organization
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation

6.5 Richtwerte der Hormone, Knochenmarker und Knochendichte

Tabelle 13: Richtwerte der Hormone und Knochenmarker bei Frauen

Hormone und Knochenmarker	Richtwerte
FSH (IU/l)	Prä-/Postovulatorisch 1,5-8,5 Ovulations-Peak 8-20 Postmenopause 30-100
17β-Estradiol (pg/ml)	Follikelphase 30-120 Lutealphase 100-210 Postmenopause 10-30
Progesteron (ng/ml)	Follikelphase 0,2-0,9 Lutealphase 3,0-30 Postmenopause 0,1-0,3
BAP (μg/l)	4-21
PYD im Urin (nmol/mmol Kreatinin)	Prämenopause 19-51 Postmenopause 16,8-68
DPD im Urin (nmol/mmol Kreatinin)	Prämenopause 3,3-16,9 Postmenopause 2,8-18,9
CTX (ng/ml)	Prämenopause -0,57 Postmenopause -1,00

Tabelle 14: Einteilung der Knochendichte durch quantitative Computertomographie

Knochendichte	mg Calcium Hydroxyl-Apatit/cm³
Normale Knochendichte	>120
Osteopenie	80-120
Osteoporose	<80

6.6 Danksagung

Für die freundliche Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft gilt mein besonderer Dank:

Meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. V. Seifert-Klauss für die Vergabe des Themas sowie die jederzeit sehr gute Betreuung, Unterstützung und freundliche Zusammenarbeit bei dieser Studie.

Frau Prof. Dr. med. M. Kiechle für die Möglichkeit, an der von ihr geleiteten Klinik diese Promotion durchführen zu können.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Röntgendiagnostik für die Durchführung der Knochendichtemessungen.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Klinische Chemie für die Bestimmung der Knochenmarker und Hormone.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Statistik der Ludwig-Maximilians-Universität München für die hilfreiche Unterstützung bei Berechnungen und Graphiken.

Weiterhin danke ich allen Teilnehmerinnen der Studie für ihr Engagement und ihre Geduld, wobei mein ganz besonderer Dank meiner Mutter gilt.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern und meinem Freund Thomas danken, die mir mit ihrer Unterstützung und ihren Ratschlägen immer zur Seite standen.