

**Aus der Klinik und Poliklinik für  
Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese**

**Einfluss von Ausdauertraining und niedrig dosierten  
oralen Kontrazeptiva auf Parameter von  
Knochenmasse, -dichte und –geometrie junger Frauen**

**Eine retrospektive Analyse an 153 Frauen  
und**

**Eine prospektive Pilotstudie über einen Zeitraum von  
12 Monaten an 22 Leistungssportlerinnen**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von  
Alexander Kirchbichler**

**aus  
Garmisch-Partenkirchen**

**2007**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. habil. E.R. Weissenbacher**

**Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Mees**

**Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. habil. H. Spitzbart  
Dr. med. Dr. rer. nat. M. Hartard**

**Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt**

**Tag der mündlichen Prüfung: 12.06.2007**

**Meinen Eltern, Geschwistern und  
meinem Onkel Theodor Nowak  
gewidmet.**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>10</b>
1.1. Orale Kontrazeption .....	10
1.1.1 Ein historischer Überblick .....	10
1.1.2 Unterschiedliche orale Kontrazeptiva .....	11
1.2 Knochen, Muskel und Sexualhormone: Begriffsklärung und Zusammenhänge.....	14
1.2.1 Zusammenhang zwischen Muskel und Knochen.....	14
1.2.2 Veränderungen in der Pubertät – Einflüsse der Sexualhormone.....	17
1.2.3 Einfluss von Sport auf die Knochenentwicklung .....	18
1.2.4 Effekte unterschiedlicher Sportarten auf den Knochen.....	19
1.2.5 Einfluss oraler Kontrazeption und exogener Faktoren auf den ovariellen Regelkreis – Folgen für den Knochen.....	20
1.3 Problemstellung .....	23
<b>2. Methoden</b> .....	<b>25</b>
2.1 Methoden der retrospektiven Analyse an 153 Frauen .....	25
2.1.1 Auswahl der Probandinnen in der retrospektiven Analyse.....	25
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	26
2.1.3 Studienablauf.....	28
2.1.3.1 Übersicht .....	28
2.1.3.2 Gruppeneinteilung der 153 Probandinnen.....	28
2.2. Methoden der prospektiven Studie über 12 Monate .....	29
2.2.1 Auswahl der Probandinnen.....	29
2.2.2 Ein – und Ausschlusskriterien.....	30
2.2.3 Studienablauf.....	31
2.2.3.1 Übersicht .....	31
2.2.3.2 Telefon-Screening – Baseline-Untersuchung .....	32
2.3 Beschreibung der Untersuchungsmethoden.....	32

2.3.1 Anamnesen .....	32
2.3.2 Ernährungsprotokoll.....	32
2.3.3 Fahrradergometrie .....	33
2.3.4 10 Jahres Trainingsanamnese .....	34
2.3.5 10 Wochen Trainingsanamnese .....	34
2.3.6 Anthropometrie .....	35
2.3.7 Laborchemischer Status .....	36
2.3.8 Sexualhormone .....	36
2.3.9 Knochenstoffwechselformparameter .....	36
2.3.10 Flächenbezogene Knochendichte – Messung (DXA) .....	37
2.3.11 Periphere Quantitative Computertomographie (pQCT).....	37
2.4 Statistische Auswertung.....	41
2.4.1 Statistische Auswertung in der retrospektiven Studie .....	41
2.4.2 Statistische Auswertung in der prospektiven Studie .....	42
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>44</b>
3.1 Ergebnisse der retrospektiven Analyse an einer Gruppe von 153 Frauen.	44
3.1.1 Anthropometrische Daten .....	44
3.1.2 Gynäkologische Anamnese .....	44
3.1.3 Calciumaufnahme.....	46
3.1.4 Blutparameter .....	46
3.1.5 Flächenbezogene Knochendichtemessung (DXA) .....	47
3.1.6 Knochenmessungen an der Tibia mittels pQCT .....	49
3.1.6.1 Im 4 % Messbereich .....	49
3.1.6.2 Im 38 % Messbereich .....	51
3.2. Ergebnisse der prospektiven kontrollierten Pilotstudie über 12 Monate.....	55
3.2.1 Ausschluss- und Abbruchursachen .....	55
3.2.2 Zusammensetzung der Stichprobe .....	55
3.2.3 Anthropometrie .....	56
3.2.4 Gynäkologische Anamnese .....	57
3.2.5 Trainingsanamnese .....	58
3.2.6 Ergometrie .....	58
3.2.7 Ernährungsanamnese .....	59
3.2.8 Blutparameter .....	59

3.2.9 Parameter des Knochenstoffwechsels.....	60
3.2.10 Sexualhormone.....	61
3.2.11.1 Im 4 % Messbereich .....	62
3.2.11.2 Im 38 % Messbereich .....	64
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>66</b>
4.1. Diskussion der retrospektiven Analyse an einer Gruppe von 153 Frauen	66
4.1.1 Relevanz der Fragestellung: Auswirkungen von sportlicher Aktivität auf die Knochenmasse, -dichte und -geometrie .....	66
4.1.2 Diskussion der Ein- und Ausschlusskriterien .....	68
4.1.3 Einteilung der Probandinnen nach den Variablen Ausdauertraining und orale Kontrazeption .....	70
4.2 Diskussion der Methoden der prospektiven Analyse über einen Zeitraum von 12 Monaten.....	71
4.2.1 Diskussion der Auswahl der Probandinnen .....	71
4.2.2 Studiendesign .....	72
4.2.3 Diskussion der Ein- und Ausschlusskriterien .....	73
4.3 Diskussion der Untersuchungszeitpunkte in der retrospektiven und der prospektiven Studie .....	75
4.4 Diskussion der Ergebnisse in der retrospektiven und prospektiven Studie.	76
4.4.1 Anthropometrische Daten der retrospektiven Untersuchung .....	76
4.4.2 Anthropometrische Daten der prospektiven Studie.....	77
4.4.3 Gynäkologische Anamnese in der retrospektiven Untersuchung .....	78
4.4.4 Gynäkologische Anamnese in der prospektiven Studie.....	79
4.4.5 Diskussion der Calciumaufnahme über die Nahrung in der retrospektiven und prospektiven Studie .....	79
4.4.6 Diskussion der flächenbezogenen Knochendichtemessung (DXA) in der retrospektiven Untersuchung .....	80
4.4.7 Diskussion der pQCT Daten in der retrospektiven und prospektiven Analyse .....	85
4.4.7.1 Die Messtechnik .....	85
4.4.7.2 Einfluss von Ausdauersport auf die Tibia .....	86
4.4.7.3 Effekte von oraler Kontrazeption auf die Tibia.....	89
4.4.7.4 Wechselwirkung von oraler Kontrazeption und Ausdauersport ..	97

<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>104</b>
<b>6. Literatur .....</b>	<b>106</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>114</b>
Anhang 1: Ernährungsanamnese .....	114
Anhang 2: 10 Jahres Trainingsanamnese .....	116
Anhang 3: 10 Wochen Trainingsanamnese .....	117
<b>Danksagung .....</b>	<b>119</b>
<b>Curriculum Vitae .....</b>	<b>120</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
anorg.	anorganisch
ARF	Aktivierungs-Resorptions-Formationsprozess des Knochens
BMC	Bone Mineral Content (Knochenmasse)
BGP	Bone-Gla-Protein (Osteocalcin)
BMD	Bone Mineral Density (Knochendichte)
BMI	Body Mass Index
BMU	Basic Multicellular Unit (Knochenformationseinheit)
BSI	Bone Strength Index (Knochenfestigkeitsparameter)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
d.h.	das heißt
Diff.	Differenz
DPD	Desoxypyridinolin (Knochenstoffwechselformparameter im Urin)
DXA	Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry
EE	Ethinylöstradiol
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii (und andere)
etc.	et cetera
EX	Ausdauersport
EX-C	Gruppe der Probandinnen in der retrospektiven Analyse, die Ausdauersport betrieben und in der Vergangenheit seit der Menarche überwiegend keine oralen Kontrazeptiva verwendeten (s. 2.1.3.2).
EX-OC	Gruppe der Probandinnen in der retrospektiven Analyse, die Ausdauersport betrieben und in der Vergangenheit seit der Menarche vermehrt orale Kontrazeptiva eingenommen hatten (s. 2.1.3.2).
EX*OC	Wechselwirkung zwischen den Faktoren Ausdauersport (EX) und oraler Kontrazeption (OC) im 2-way-Anova-Test
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HA	Hydroxylapatit
HCG-Test	Humanes Choriogonadotropin (Schwangerschaftstest)
HPLC	High-Performed-Liquid-Chromatography
LBM	Lean Body Mass (Fettfreie Körpermasse)
LH	Luteinisierendes Hormon
LWS	Lendenwirbelsäule
max.	maximal
n	Anzahl
NEX-C	Gruppe der Probandinnen in der retrospektiven Analyse, die in der Vergangenheit keinen Ausdauersport betrieben, aber in der überwiegenden Zeit nach der Menarche orale Kontrazeptiva benutzten (s. 2.1.3.2).
NEX-OC	Gruppe der Probandinnen, die in der Vergangenheit keinen Ausdauersport betrieben, aber in der überwiegenden Zeit nach der Menarche orale Kontrazeptiva benutzten (s. 2.1.3.2).

NonOC/OC	Probandinnen, die nach der Menarche nur eine kurze oder keine OC-Einnahmen aufwiesen, im Vergleich zu den Probandinnen, bei denen eine längere OC-Einnahme in der Anamnese dokumentiert wurde.
n.s.	nicht signifikant
OC	Orales Kontrazeptivum oder Orale Kontrazeption
OSH	Oberschenkelhals
p	Wahrscheinlichkeit
PBM	Peak Bone Mass (maximal erreichbare Knochenmasse)
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
PYD	Pyridinolin (Knochenstoffwechselfparameter im Urin)
rel.	relativ
SD	Standardabweichung
s.	siehe
sog.	so genannt
SPA	Single-Photon-Absorptiometry
Tab.	Tabelle
TBMC	Total Bone Mineral Content (= Gesamtknochenmasse)
Tria-Kontrolle	Gruppe der Ausdauersportlerinnen in der prospektiven Studie, die keine oralen Kontrazeptiva während des Untersuchungszeitraums einnahmen.
Tria-OC	Gruppe der Ausdauersportlerinnen in der prospektiven Studie, die orale Kontrazeptiva während des Untersuchungszeitraums einnahmen.
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization
y	Alter in Jahren
μStrain	micro Strain (Einheit für die Verformung des Knochens)
z.T.	zum Teil
z.Z.	zur Zeit

# 1. Einleitung

## 1.1. Orale Kontrazeption

### 1.1.1 Ein historischer Überblick

„Die Pille: Synonym für Freiheit – Das weltweit erfolgreichste „Medikament“ feiert in Europa seinen 40. Geburtstag“, mit diesen Worten beschrieb das Pharmaunternehmen Schering im Jahr 2001 in der firmeneigenen Forschungszeitschrift die Erfolgsgeschichte des Verhütungsmittels (Pharma, 2001).

Die Kenntnis schwangerschaftsverhütender Maßnahmen blickt natürlich auf eine noch längere historische Geschichte zurück und ist in vielen Kulturkreisen verbreitet. „The desire for (conception) control is neither time nor space bound. It is a universal characteristic of social life“ (Himes, 1963).

Die einzige über Jahrhunderte verbreitete und mehr oder weniger wirksame Methode, die keine besondere Handhabung erforderte, war der Coitus interruptus. Dieser fand bereits im Buch Genesis (Kap. 38, V 9) Erwähnung. Neben dem Coitus interruptus beschränkte sich die Kontrazeption bis ins 19. Jahrhundert auf mechanische oder chemische Barrieren.

Eine der frühesten Rezepturen einer mechanischen und chemischen Barriere stellte die Verwendung von honiggetränkten Tampons aus Akazienblättern dar, wie sie in Ägypten angewendet wurde. Neben der mechanischen Barriere durch die Blätter, bildete sich durch Fermentation Milchsäure als wirksames Spermizid. In der Neuzeit wurde bereits im Jahre 1797 der Vaginalschwamm als chemische Barriere durch den Engländer Jeremy Bentham propagiert.

Die Geschichte der Kontrazeption mit Sexualhormonen begann erst im 20. Jahrhundert. Im Jahre 1919 gelang es Ludwig Haberlandt durch Transplantation der Ovarien trächtiger Tiere auf fertile Tiere zeitweise Sterilität zu erzeugen (Simmer, 1970).

Nach der Strukturauflösung und Isolierung der Östrogene und des Progesterons in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde gezeigt, dass die ovariellen Steroidhormone, wie deren synthetische Derivate, die Ovulation durch die Beeinflussung der Hypophysenfunktion hemmen können (Taubert, 1995).

Zuerst wurden reine Gestagenpräparate als Ovulationshemmer genutzt, die aufgrund der hohen Dosierung aber enorme Nebenwirkungen aufwiesen

(Taubert, 1995). Das erste Präparat mit dem Namen Enovid, welches aus einem synthetischen Gestagen und einem Östrogen bestand, wurden in den 50er Jahren durch Pincus und Chang entwickelt und zuerst in Puerto Rico im größeren Umfang eingesetzt. Pincus und seine Mitarbeiter brachten somit das erste Präparat auf den Markt, welches nach dem noch heute gültigen Prinzip eines Kombinations- bzw. Einphasenpräparates arbeitet. Wenngleich mit einer für heutige Verhältnisse extrem hohen Dosierung von 9,85 mg Norethynodrel und 0,15 mg Mestranol (Pincus, 1959).

Im Juni 1961 brachte Schering ihr erstes orales Kontrazeptivum, namens „Anovlar“, als erste europäische „Pille“ auf den Markt. Sie wurde weltweit von schätzungsweise 60-80 Millionen Frauen eingenommen (Schering Pharma, 2001).

Mittlerweile ist eine große Anzahl verschiedenster Präparate (s. Punkt 1.1.2) auf dem Markt, die besonders bei jungen Frauen in der Bevölkerung auf breite Akzeptanz stoßen (Rabe, 2004).

Trotz der Vielzahl an Anwenderinnen sind die Auswirkungen oraler Kontrazeptiva auf das weibliche physiologische System, insbesondere auf den Knochen, sowie weitere mögliche Wechselwirkungen mit dem jeweiligen Lebensstil der Anwenderinnen (z.B. Sport, Ernährung etc.), noch nicht ausreichend erforscht.

### **1.1.2 Unterschiedliche orale Kontrazeptiva**

Seit den 60er Jahren wurden Ovulationshemmer in unterschiedlichsten Dosierungen und Zusammensetzungen von Pharmakonzernen entwickelt.

Im Wesentlichen lassen sich zur Zeit drei unterschiedliche Formen der hormonalen oralen Kontrazeption beschreiben.

#### **Östrogen-Gestagen-Kombinationen**

Zu dieser Gruppe gehören die Einphasen- sowie Zwei- und Dreistufenpräparate. Kombinationspräparate enthalten eine bestimmte Menge an Ethinylöstradiol (EE) und ein Gestagen in jeder Tablette. Unterschiede finden sich in der Dosierung der einzelnen Tabletten im Laufe der Einnahmezeit.

Die Präparate, kurz auch als „Pille“ bezeichnet, werden aufgrund der EE-Dosierung in verschiedene Kategorien eingeteilt, wobei sich in der Literatur ge-

ringförmig unterschiedliche Einteilungsschemata finden (Taubert, 1995; Göretzlehner et al., 2003).

Göretzlehner et al. (Göretzlehner et al., 2003) nehmen folgende Einteilung nach der EE-Dosierung vor:

- Mikropillen (20-30 µg EE),
- niedrig- (< 50 µg EE),
- mittel- (= 50 µg EE) und
- hochdosierte (> 50 µg EE) Pillen.

Das Einphasenpräparat enthält 21 Tage eine konstante Menge Gestagene und Östrogene. Heute werden hier in der Regel niedrige EE- und Gestagendosierungen angewandt. Einphasenpräparate mit einer Dosierung von  $\leq 30$  µg EE sind die zur Zeit am weitesten verbreiteten Präparate.

Bei zweistufigen Präparaten wird über 21 Tage eine konstante Menge Östrogen eingenommen, während die Gestagendosis nach einer bestimmten Einnahmezeit, die abhängig vom Präparat zwischen 7 und 11 Tagen beträgt, erhöht wird. Diese Darreichungsform versucht den physiologischen Eigenzyklus nachzuahmen und wird oft bei Unverträglichkeit der Einphasenpille eingesetzt.

Dreistufige orale Kontrazeptiva stellen die dritte Form der Kombinationspräparate dar. Bei diesen Präparaten ändert sich die Östrogen- und Gestagenkonzentration während der 21-tägigen Einnahmezeit. Die meisten Dreistufenpräparate erhöhen in der mittleren Einnahmephase in Anlehnung an den physiologischen Zyklus die Östrogendosis vorübergehend. Die Gestagendosis wird zweimal verändert.

Präparate, deren Gestagenkomponente erst nach einer bestimmten Einnahmedauer einsetzt, werden als Sequenzpräparate bezeichnet. Bei diesen Präparaten versucht man die hormonalen Dosierungen der „Pille“ weitgehend an den Ablauf des physiologischen Eigenzyklus anzupassen. Die Östrogenphase erstreckt sich bei diesen Präparaten über 6-7 Tage, die Kombinationsphase aus Östrogen und Gestagen über 15 Tage. Die kontrazeptive Sicherheit wird hier deutlich verbessert, da die Gestagenwirkung auf den Zervixschleim in der Zyklusmitte hinzukommt. Sequenztherapie ist aber in der Regel nur bei erhöhtem Östrogenbedarf (z. B. Uterushypoplasie) oder bei Nebenwirkungen durch Gestagene (z. B. Libidomangel, Müdigkeit, depressive Verstimmung) induziert.

Mit der sog. Minipille werden kontinuierlich kleine Gestagendosen eingenommen. Die Ovulation wird mit diesen Gestagendosen meist verhindert. Bei etwa 30 % der Frauen bleibt die Ovulation in Abhängigkeit vom Gestagen meist erhalten. Zusätzlich erfolgt aber eine Beeinflussung des Zervixschleims, des Endometriums und der Tuben. Um die Sicherheit nicht erheblich zu vermindern ist eine regelmäßige Einnahme ( $\pm 2$  Stunden) der Minipille unerlässlich.

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich bei den erwähnten oralen Kontrazeptiva bzw. niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva in beiden Studien um Präparate, die eine Dosierung von  $\leq 50 \mu\text{g}$  EE enthalten. Auf die unterschiedlichen Dosierungen und Zusammensetzungen der Gestagene und Östrogene kann aufgrund der großen Vielzahl der Präparate nicht eingegangen werden. Minipillen oder Vaginalringe wurden von den Probandinnen nicht zur Kontrazeption eingesetzt. Insgesamt gibt es weit über 50 verschiedene Pillenpräparate, die nicht nur zur Kontrazeption, sondern u.a. auch zur Therapie gynäkologischer Erkrankungen eingesetzt werden.

## **1.2 Knochen, Muskel und Sexualhormone: Begriffsklärung und Zusammenhänge**

In den folgenden Kapiteln werden zur weiteren Begriffsklärung und zur Hinführung auf das Thema der Dissertation Zusammenhänge zwischen Muskel und Knochen, sowie Auswirkungen von Sexualhormonen und sportlicher Aktivität auf den Knochen erörtert.

### **1.2.1 Zusammenhang zwischen Muskel und Knochen**

Bereits Ende des 19. Jahrhunderts formulierte Julius Wolff in seinem Buch „Das Gesetz der Transformation der Knochen“ den Zusammenhang zwischen der mechanischen Beanspruchung und der strukturellen Adaptation des Knochens (Wolff, 1892).

Wolff beschrieb in seinem Werk, dass es einen Zusammenhang zwischen der mechanischen Beanspruchung und der Knochenarchitektur gibt. Der Mechanismus, der hinter diesem Zusammenhang steht, blieb aber ungeklärt. Auch die Effekte unterschiedlicher mechanischer Beanspruchungen blieben noch offen. Erst 100 Jahre später wurde die Erkenntnis der „mechanischen Kompetenz“ des Knochens im „Utah paradigm of skeletal physiology“ durch Frost umfassend beschrieben und erklärt (Frost, 1995). Frost adaptierte das von Wolff formulierte Gesetz auch auf Muskel, Sehnen und Gelenke und zeigte die Veränderungen auf zellulärer Ebene. Eines wird in dem von Frost formulierten „Utah Paradigm“ evident: Der Knochen ist bestrebt, sich den wechselnden maximalen Kräften durch Umbauprozesse anzupassen. Zur Beschreibung dieser Prozesse haben sich die Begriffe „Modeling“ und „Remodeling“ etabliert (Frost, 1995).

Modeling beschreibt einen knochenaufbauenden Prozess, welcher vorrangig in den ersten beiden Lebensjahrzehnten abläuft. Modeling im adulten Skelett umschreibt eine örtlich begrenzte Reaktion der Osteoblasten, die sog. „Formation Drifts“, auf einen Reiz. Ein örtlich begrenztes Modeling findet z.B. im dominanten Spielarm von Tennisspielern statt (Haapasalo et al., 2000).

„Remodeling“ ist die im Erwachsenenalter vorherrschende Art des Knochenumbaus und beschreibt die gekoppelte Aktivierung von Osteoklasten und Osteoblasten in einer sog. „Bone-Multicellular-Unit“ (BMU) (Frost, 2001a). Der An- und Abbau des Knochengewebes durch BMUs wird als ARF-Zyklus bezeichnet.

# Remodeling: ARF Sequence

Aktivierung → Resorption → Formation

~ 1 Tag

~ 1 Tag

~ 150 Tage



**Abb. 1.1:** ARF Zyklus modifiziert nach Frost (Frost, 1999a)

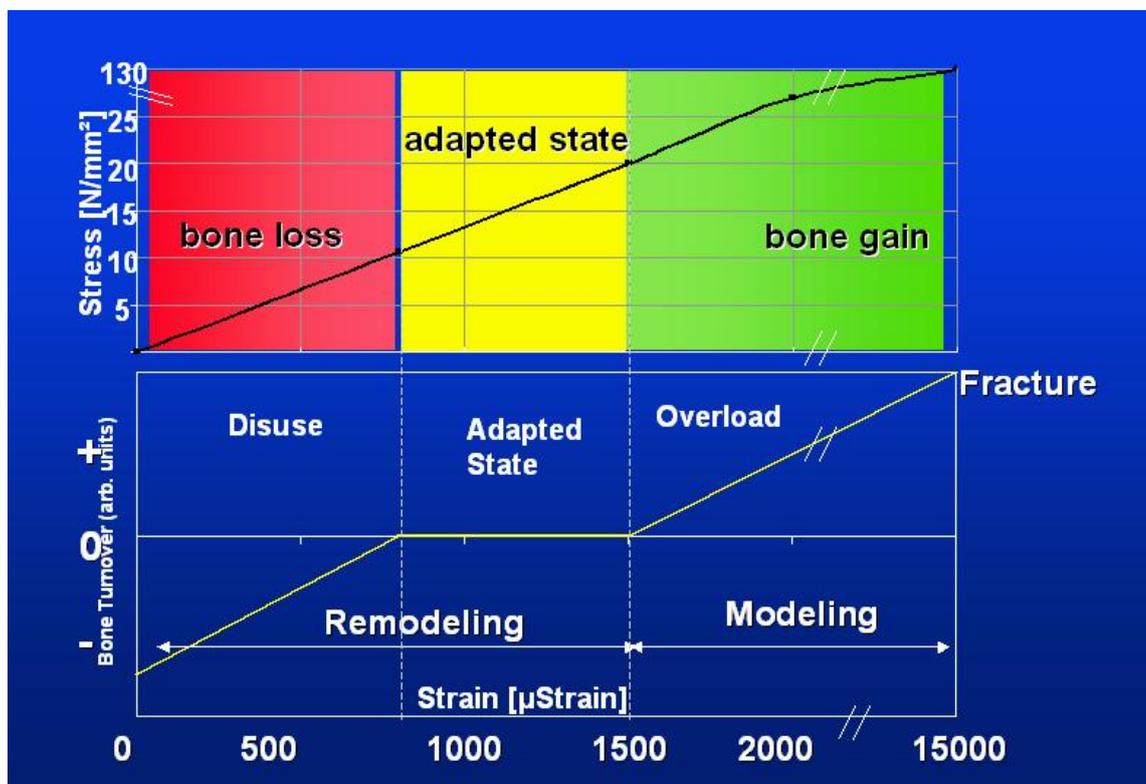
Durch große mechanische Reize werden sog. Microdamages, welche die kleinsten strukturellen Verletzungen des Knochengewebes darstellen, verursacht. Diese Microdamages lösen die ARF-Sequenzen aus.

Die BMUs reparieren diese Microdamages innerhalb von zwei bis acht Monaten. Die Resorption des verletzten Knochens wird durch die hohe Stoffwechsellistung des Osteoklasten wesentlich schneller durchgeführt als die Formation durch die Osteoblasten. Die Stoffwechsellistung eines einzigen Osteoklasten entspricht der von 100 Osteoblasten (Thews, 1999), wobei die Mineralisation, nach Resorption und Formation, die längste Zeit in Anspruch nimmt. Der genaue Mechanismus der Mineralisation ist dabei noch nicht geklärt.

Für das Einsetzen von Modeling- und Remodeling werden Schwellen, auch Set-Points genannt, vermutet. Diese Schwellen orientieren sich an der mechanischen Verformung, die einer der beiden Umbauprozesse auslöst.

Die Größe der Kraft, die auf den Knochen wirkt, ist entscheidend für das Maß der Verformung des Knochens. Außerdem entscheidet die Größe der Kraft auch darüber, welcher Prozess (Modeling/Remodeling) ausgelöst wird. Die auf den Knochen wirkenden Kräfte werden durch Muskelkontraktionen oder durch das eigene Körpergewicht ausgelöst. Der Knochen ist im täglichen Leben un-

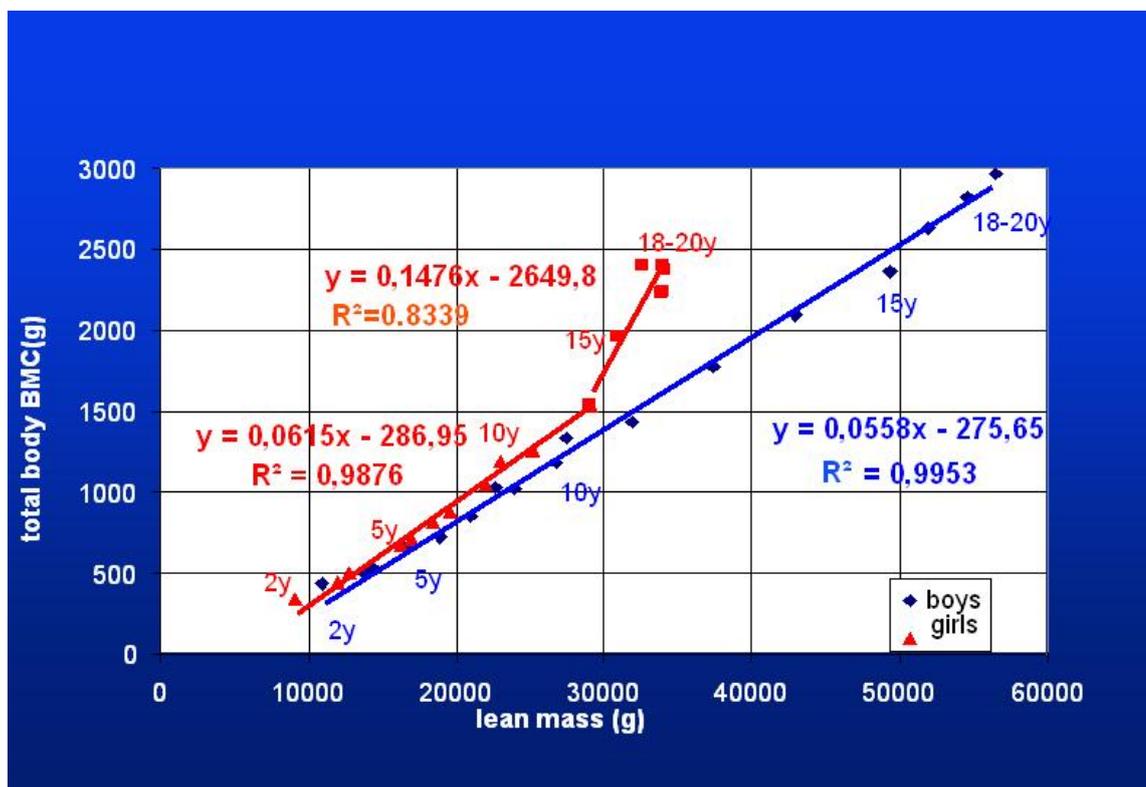
terschiedlichen Verformungen ausgesetzt. Dazu gehören Kompression, Tension, Scherung oder Biegung. Die Verformung wird in der Einheit micro strain ( $\mu\text{Strain}$ ) angegeben. Damit ist die prozentuale Verformung gegenüber seiner ursprünglichen Länge gemeint. Um dies zu verdeutlichen ein Beispiel: Wenn ein Knochen um 2 % seiner ursprünglichen Länge komprimiert wird, so wirken auf den Knochen 20.000  $\mu\text{Strain}$ . Normale Alltagsbelastungen lösen Verformungen aus, die bei ca. 1.000  $\mu\text{Strain}$  liegen, was einer Längenänderung von 0,1 % entspricht. Für die Aktivierung von Modeling-Prozessen müssen die Verformungen bei ca. 2.000  $\mu\text{Strain}$  liegen (Frost, 1990). Bei einem Remodeling-Prozess kann es sich um einen knochenerhaltenden oder, bei zu geringen Kräften (sog. Disuse), um einen knochenabbauenden Vorgang handeln (vgl. Abb. 2). Ein knochenabbauender Prozess ist z.B. in der Raumfahrt zu beobachten: Bei Astronauten, die mehrere Monate in der Schwerelosigkeit verbringen, ist ein Verlust von trabekulärem und kortikalem Knochen an der Wirbelsäule und an der Hüfte zu beobachten (Lang et al., 2004). Diese Ergebnisse können im Sinne eines negativen Remodeling (= disuse) beschrieben werden.



**Abb. 1.2:** Schwellenwerte für Modeling und Remodeling modifiziert nach Frost (Frost, 1990)

### 1.2.2 Veränderungen in der Pubertät – Einflüsse der Sexualhormone

Der Knochen unterliegt im Kindesalter einem stetigen Massezuwachs, der in engem Zusammenhang mit dem Muskelwachstum steht. Mit Beginn der Pubertät verändert sich diese Wechselbeziehung bei den Mädchen. Mit Einsetzen der Menarche kommt es bei Mädchen zu einer vermehrten Zunahme an Knochenmasse im Verhältnis zur Muskelmasse. Bei Jungen bleibt das Verhältnis von Knochenmasse zu Muskelmasse unverändert (Schiessl et al., 1998; Compston, 2001). Die Schwellen für Modeling-Prozesse werden bei Mädchen offenbar mit Beginn der Pubertät herabgesetzt. Der Knochen wird durch den höheren Östrogenspiegel sensitiver gegenüber Verformung (Schiessl et al., 1998; Schoenau et al., 2000).



**Abb. 1.3:** Gesamte Knochenmasse (TBMC) des Körpers (y-Achse) und fettfreie Körpermasse (LBM) (x-Achse) von 748 gesunden Mädchen (rote Kurve) und Jungen (blaue Kurve). Jeder Datenpunkt zeigt die Mittelwerte der Kinder in der jeweiligen Altersgruppe (y) bei Jungen und Mädchen. Im Alter von ca. 11 Jahren finden sich ähnliche Werte in der LBM bei Mädchen und Jungen, die TBMC hingegen steigt bei den Mädchen in dieser Altersgruppe im Vergleich zu den Jungen stärker an. Darstellung modifiziert nach Schiessl (Schiessl et al., 1998).

Die Frage, in welchen Skelettregionen sich der zusätzliche Knochen anlagert, ist noch nicht vollständig geklärt. Es gibt jedoch Hinweise, dass es zu einer endostalen Anlagerung und einer Verkleinerung des Markraumes in den röhrenförmigen Knochen kommt (Seeman, 2003).

Der Aufbau der maximalen Knochenmasse, der sog. Peak Bone Mass (PBM), ist je nach Messort im Skelett bis zum Ende des 3. Lebensjahrzehnts erreicht (Compston, 2001). Ein adäquater Östrogenspiegel wird bei Frauen als entscheidend für eine physiologische Knochenentwicklung angesehen (Compston, 2001). Der altersbedingte Knochenmasseverlust beginnt meist im fünften Lebensjahrzehnt und wird bei Frauen mit Einsetzen der Menopause und dem dadurch bedingten Abfall des Hormonspiegels verstärkt (Compston, 2001).

Aus diesen Zusammenhängen wird deutlich, dass die körperliche Aktivität zum einen und der Hormonstatus zum anderen, neben Faktoren wie Alter, Krankheiten, Genetik und Ernährung (Corson, 1993), erhebliche Einflussfaktoren für die Knochengesundheit von Frauen darstellen.

### **1.2.3 Einfluss von Sport auf die Knochenentwicklung**

Sport wird allgemein mit einem positiven Effekt für den Knochen verbunden (Dalsky, 1990). Der Zusammenhang zwischen sportlicher Aktivität und der Knochenmasseentwicklung ist durch zahlreiche Studien gut belegt (Uusi-Rasi, 1998; Proctor, 2000). Entscheidend für einen positiven Einfluss der sportlichen Aktivität auf die Entwicklung der Knochenmasse ist einerseits das Alter, in dem diese aufgenommen wird (Heaney et al., 2000; Lorentzon et al., 2005), und andererseits die Art der sportlichen Aktivität (Heinonen et al., 1995). Kannus et al. (Kannus, 1995) zeigten, dass Tennis- und Squashspielerinnen, die vor der Menarche mit ihrem Sport begannen, eine wesentlich höhere Differenz in der BMD (= Bone Mineral Density) zwischen ihrem dominanten (= Spielarm) und ihrem nicht dominanten Arm aufwiesen, als die Spielerinnen, die erst nach der Menarche begannen. Der Effekt des Sports war bei den Frauen, die vor der Menarche begannen, annähernd doppelt so groß.

#### **1.2.4 Effekte unterschiedlicher Sportarten auf den Knochen**

Die Auswirkungen unterschiedlicher Sportarten, also die Art der sportlichen Aktivität, auf den Knochenstoffwechsel und die Knochenmasseentwicklung sind ebenfalls differenziert zu betrachten. Nicht jede Sportart scheint einen positiven Einfluss auf den Knochen zu haben (Heinonen et al., 1993; Heinonen et al., 1995). Heinonen et al. (Heinonen et al., 1993) führten eine Querschnittsuntersuchung an Frauen durch, die eine von vier Sportarten (Orientierungslauf, Langlauf, Radsport, Gewichtheben) betrieben. Frauen, die keinen Sport betrieben, fungierten als Kontrollgruppe. Die Gewichtheberinnen hatten eine signifikant größere BMD an der LWS (= Lendenwirbelsäule), im Oberschenkelhals, am distalen Femur, an der proximalen Tibia und am Radius als die Kontrollgruppe. Von den drei Ausdauergruppen zeigten nur die Orientierungsläuferinnen am Femur und an der Tibia eine höhere BMD. Heinonen et al. schlossen daraus, dass Krafttraining einen größeren osteoanabolen Effekt hat als Ausdauertraining.

Heinonen et al. (Heinonen et al., 1995) verglichen in einer weiteren Studie die BMD von Aerobic-Tänzerinnen, Squashspielerinnen, Inlineskaterinnen, einer aktiven Kontrollgruppe (fünf verschiedene Sportarten in der Woche) und einer passiven Kontrollgruppe (2 mal pro Woche körperliche Aktivität). Es zeigte sich ebenfalls, dass Sportarten, in denen höhere maximale Kräfte (z.B. Squash) auftreten, den Knochen stärker stimulieren als sportliche Aktivitäten, in denen viele Wiederholungen mit geringen Kraftspitzen praktiziert werden.

Auch Bennell et al. (Bennell et al., 1997) gingen aufgrund der Ergebnisse ihrer einjährigen prospektiven Studie an Kraftsportlerinnen, Läuferinnen und einer Kontrollgruppe davon aus, dass die Größe und Art des Einflusses auf den Knochen von der betriebenen Sportart abhängt. In der Studie stiegen die Knochenmassewerte (BMD) des Oberschenkelhalses (OSH) in allen drei Gruppen an. Der Kraftsport zeigte aber - mit einer Zunahme von 2 % - den größten Einfluss auf die BMD, die Ausdauersportlerinnen und die Kontrollgruppe verzeichneten lediglich einen Zuwachs von 1,4 % im OSH.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass mechanische Parameter, wie Größe und Häufigkeit der Verformung, die funktionelle Anpassung des Knochens steuern können.

### **1.2.5 Einfluss oraler Kontrazeption und exogener Faktoren auf den ovariellen Regelkreis – Folgen für den Knochen**

Eine Beeinflussung des Knochenstoffwechsels, vor allem der Remodeling-Prozesse, findet sich bei Frauen mit einer hypogonadalen Stoffwechsellage, wie sie sich in Ausdauersportarten oder bei psychosomatischen Störungen (z.B. Anorexia nervosa) oft einstellt. Der niedrige Östrogenspiegel führt dazu, dass die Osteoklasten als Knochenresorptionszellen nicht mehr unterdrückt werden. Es kommt zu einem Ungleichgewicht in der ARF-Sequenz und es wird mehr Knochen abgebaut, als durch die Osteoblasten wieder ersetzt wird. Diese katabole Stoffwechsellage kann zu einem Knochenverlust führen.

Mechanische Kräfte, wie sie z.B. beim Laufen wirken, führen zu Mikrofrakturen, welche durch funktionsfähige BMUs repariert werden (Frost, 1997). Bei einer durch Östrogenmangel gestörten BMU-Funktion werden diese „Microdamages“ durch die erhöhte Osteoklastenaktivität zwar abgebaut, aber nicht mehr schnell genug durch die Osteoblasten mit neuem Zellmaterial ersetzt – es kann zum Ermüdungsbruch kommen.

Ein Hormonmangel, wie er bei einer nicht eintretenden Menarche (Ott, 1991) oder einer sportbedingten Amenorrhoe (Rickenlund et al., 2004) vorhanden ist, kann also dazu führen, dass bei jungen Frauen Modeling-Prozesse reduziert ablaufen und es zu keinem adäquaten Aufbau an Knochenmasse kommt. Ein Hormonmangel bei älteren prämenopausalen Frauen (ca. zwischen dem 25. und 40. Lebensjahr) bewirkt, dass die Schwelle für Remodeling-Prozesse ansteigt (Frost, 1997b) und die durch mechanische Verformung entstandenen Mikrofrakturen nicht mehr im Rahmen des ARF-Zyklus repariert werden.

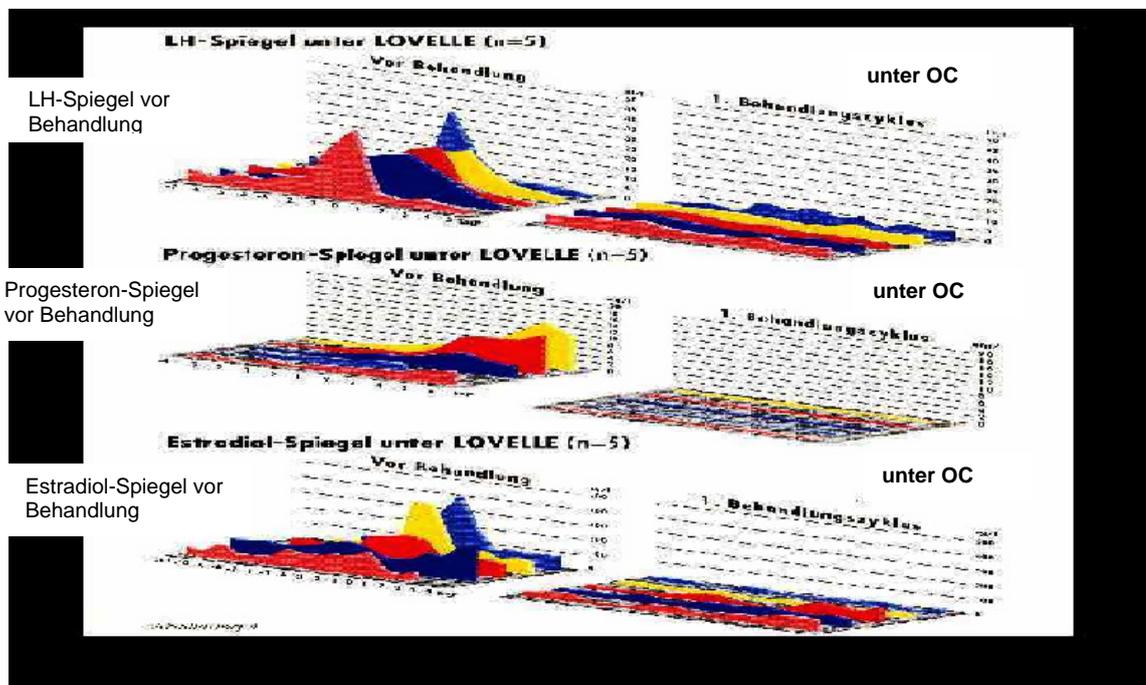
Langzeitfolgen für den Knochen durch eine Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe sind nicht auszuschließen (Keen and Drinkwater, 1997).

Orale Kontrazeptiva dienen bei 38,5 % aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter als Mittel erster Wahl zur Kontrazeption, bei den unter 20-jährigen verwenden sogar 55 % orale Kontrazeptiva zur Schwangerschaftsverhütung (Rabe, 2004).

Neben der Schwangerschaftsverhütung werden orale Kontrazeptiva auch zur Prävention und zur Behandlung eines trainingsbedingten Hormonmangels (Wurster, 1998; Rickenlund et al., 2004) vor allem in Ausdauersport genutzt.

Orale Kontrazeptiva haben einen starken Einfluss auf den hypothalamo-hypophysär-gonadalen Regelkreis. Die Einnahme führt zu einer Unterdrückung der körpereigenen Hormonproduktion. Die zyklusbedingten Schwankungen des Hormonspiegels werden auf einen konstant niedrigen Spiegel reguliert (Taubert, 1995).

Bei den unter OC ermittelten Hormonspiegeln fehlen die zyklusbedingten Schwankungen, außerdem liegen diese auf einem niedrigeren Niveau als in einem physiologischen Eigenzyklus.



**Abb. 1.4.:** Schematische Darstellung der Serumspiegel von LH, Progesteron und Estradiol von fünf Probandinnen bei einem Zyklus ohne Einnahme (linke Grafiken) und während eines Zyklus unter dem niedrigdosierten oralen Kontrazeptivum Lovelle (rechte Grafiken) (Informationsmaterial Firma Organon, Oberschleißheim).

Einige retrospektive Untersuchungen schreiben oralen Kontrazeptiva eine knochenprotektive Wirkung zu (Goldsmith and Johnston, 1975; Kleerekoper et al., 1991). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen basierten aber allesamt auf der Einnahme höherdosierter oraler Kontrazeptiva ( $\geq 50 \mu\text{g EE}$ ), die aufgrund ihrer umfangreichen Nebenwirkungen und thromboembolischen Risiken nicht mehr

verschrieben werden (Rabe, 2004). Die aktuellen niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva enthalten eine wesentlich geringere Dosierung an Ethinylestradiol ( $\leq 50 \mu\text{g EE}$ ) und Gestagenen.

Einige prospektive Studien, die mit niedrigdosierten OC durchgeführt wurden, zeigen bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter ebenfalls einen geringen positiven Effekt. Berenson et al. zeigten in einer einjährigen Studie eine Steigerung in der BMD der LWS der OC-Anwenderinnen gegenüber der Kontrollgruppe (Berenson et al., 2001). Andere Studien beschreiben keinen Effekt durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva (Nappi et al., 2003; Reed et al., 2003; Endrikat et al., 2004; Nappi et al., 2005).

In der Literatur finden sich in den letzten Jahren vermehrt Veröffentlichungen, welche die Einnahme oraler Kontrazeptiva mit einem negativen Einfluss auf die Knochengesundheit verbinden (Polatti et al., 1995; Prior et al., 2001; Almstedt Shoepe and Snow, 2005). Polatti et al. (Polatti et al., 1995) zeigten in einer fünfjährigen Studie an 200 Frauen im Alter von 19–22 Jahren, dass die Kontrollgruppe einen Zuwachs in der BMD der LWS aufwies, die OC-Anwenderinnen hingegen keine Veränderung zeigten.

Publikationen, die sich mit dem Einfluss und den Wechselwirkungen von Sport und oraler Kontrazeption beschäftigten, zeigten einen negativen Einfluss oder eine Unterdrückung des positiven Effektes körperlicher Aktivität durch die Einnahme von OCs (Hartard et al., 1997; Weaver, 2001; Hartard et al., 2004). Burr et al. (Burr et al., 2000) zeigten hingegen, dass eine Kombination von OC und körperlicher Aktivität im Zusammenhang mit einer geringeren Suppression der BMD am Oberschenkelhals steht als die OC-Einnahme oder sportliche Aktivität allein.

### 1.3 Problemstellung

Die bisherigen Studien zeigen also widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Einflusses von OC auf den Knochen und die Wechselwirkung mit sportlicher Aktivität.

Die Interpretation und Vergleichbarkeit der verschiedenen Studienergebnisse stellt sich als schwierig heraus. Die Studien wurden zumeist bei Frauen unterschiedlichen Alters durchgeführt, demnach auch bei einem unterschiedlichen Stand der Knochenentwicklung. Außerdem wird der Knochenstatus oft mit unterschiedlichen Messmethoden erhoben (QCT, DXA, SPA, etc.). In der Altersgruppe der 14– bis 19-jährigen Frauen, in der sich die meisten OC-Anwenderinnen befinden und die PBM noch nicht erreicht ist, werden vor dem in Deutschland bestehenden ethischen und strahlenschutzrechtlichen Hintergrund nahezu keine Studien durchgeführt.

Knochenauf- und -abbau wird, wie oben bereits beschrieben, durch Modeling und Remodeling gesteuert. Bei postmenopausalen Frauen wird eine Verschiebung der Remodeling-Schwellen aufgrund des niedrigeren Hormonspiegels für den Verlust an Knochenmasse verantwortlich gemacht (Frost, 1999b).

Eine Suppression der körpereigenen Steroidproduktion, eventuell bis auf ein postmenopausales Niveau, durch die Einnahme niedrigdosierter oraler Kontrazeptiva könnte demnach auch bei jungen Frauen zu einer Beeinflussung des Knochenaufbaus führen. Durch die gleichzeitige Ausübung von Ausdauersport, der - auch bei Angabe einer regelmäßigen Menstruation - zu einer Beeinflussung des hypothalamo-hypophysär-gonadalen Regelkreises führen kann (Boyden et al., 1983), stellt sich die Frage, ob der Hormonspiegel durch die beiden Faktoren (OC und Ausdauersport) so beeinflusst wird, dass es zu einer Verschiebung der Modeling- und Remodeling-Schwellen und dadurch zu einer Beeinflussung der PBM, mit entsprechenden Folgen nach der Menopause, kommt.

Ein Ziel dieser Arbeit ist deshalb die Untersuchung der Effekte von Ausdauertrainings, oraler Kontrazeption und der Wechselwirkung beider Faktoren an 153 jungen Frauen im Alter von 18–28 Jahren in einer retrospektiven Analyse. Die Bedeutung einer solchen Studie wird insbesondere vor dem Hintergrund der

steigenden Zahl an Frauen, die Ausdauertraining betreiben und sogar an Wettkämpfen teilnehmen, deutlich. So stieg die Zahl der Teilnehmerinnen am Berlin-Marathon von 3.500 im Jahr 2000 auf 6.000 im Jahr 2005 (Scc-Running Events GmbH, 2006). Hier wird deutlich, dass der Ausdauersport auch bei Frauen eine immer größere Bedeutung erfährt.

In der zweiten Studie wird der Einfluss oraler Kontrazeptiva auf die Knochenentwicklung bei Leistungssportlerinnen über einen Zeitraum von zwölf Monaten untersucht. Unter Leistungssportlerinnen aus den Ausdauersportdisziplinen finden sich vermehrt Frauen mit Zyklusstörungen (Warren and Perloth, 2001), welche Einfluss auf die Knochengesundheit haben können (Keen and Drinkwater, 1997; Cobb et al., 2003; Rickenlund et al., 2004).

Eine mögliche Therapie für eine hypothalamo-hypophysären Disregulation, die auch zur Vermeidung einer Osteoporose beitragen kann, stellt die Anwendung oraler Kontrazeptiva dar. Die rehabilitativen und präventiven Effekte einer OC-Einnahme beim Vorliegen einer trainingsbedingten Amenorrhoe scheinen durch die Literatur gut belegt (Wurster, 1998; Rickenlund et al., 2004).

Bei Leistungssportlerinnen, die trotz eines umfangreichen Ausdauertrainings einen regelmäßigen Zyklus aufweisen, ist die präventive Wirkung einer OC-Einnahme auf den Knochen bisher nicht zweifelsfrei belegt.

Deshalb wurde im zweiten Teil dieser Arbeit, in einer einjährigen prospektiven Pilotstudie an 22 umfangreich trainierenden Ausdauersportlerinnen im Alter von 18–40 Jahren, der präventive Einfluss von oralen Kontrazeptiva auf die Knochengesundheit untersucht.

## **2. Methoden**

Die in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Daten wurden im Rahmen einer Ex-post-facto-Untersuchung von 153 gesunden Frauen (retrospektive Datenauswertung) und einer prospektiven Pilotstudie über zwölf Monate erhoben.

Der Einfluss von Ausdauersport und niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva ( $\leq 50 \mu\text{g EE}$ ) auf die Entwicklung von Knochenmasse, -dichte und -geometrie der Tibia aus retrospektiver und prospektiver Sicht ist Schwerpunkt dieser Arbeit.

### **2.1 Methoden der retrospektiven Analyse an 153 Frauen**

#### **2.1.1 Auswahl der Probandinnen in der retrospektiven Analyse**

Für die retrospektive Analyse wurde eine Gruppe von Frauen im Alter von 18 bis 28 Jahren zur Auswertung herangezogen, die aus Teilnehmerinnen mehrerer prospektiver Studien zum Thema Knochenentwicklung bei Ausdauer- und Krafttraining in Kombination mit oraler Kontrazeption zusammengestellt wurde. Alle Studien wurden von der zuständigen Ethikkommission und vom Bundesamt für Strahlenschutz genehmigt.

Die Frauen wurden mit der Unterstützung des Einwohnermeldeamtes durch Anschreiben rekrutiert. Zusätzlich wurde Informationsmaterial an Universitäten und in gynäkologischen Praxen ausgelegt. In der retrospektiven Analyse wurden auch Daten der Leistungssportlerinnen ausgewertet, die an der einjährigen Studie teilnahmen, sofern sie den Einschlusskriterien entsprachen.

Vor der ersten Screening-Visite wurden die Frauen im Rahmen eines Telefon-Screenings hinsichtlich der wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien befragt (insbesondere Alter, Erkrankungen, Medikation, sportliche Aktivität, Menstruationszyklus, Menarche, Einverständnis zu einer einmonatigen OC-Karenz vor der Untersuchung). Auf Basis dieses Gespräches konnte ermittelt werden, für welche Studie die Probandin geeignet sein könnte. Die Daten, die im Rahmen der ersten beiden Visiten gewonnen wurden, kamen zur Auswertung.

In einer ersten Screening-Visite wurden die interessierten Frauen auf Aus- und Einschlusskriterien der Studien hin untersucht. Nach einer einmonatigen OC-Karenz erfolgte eine weitere Untersuchung in der Lutealphase in der Zeit von

7.30 bis 11.00 Uhr, die sog. Baseline-Visite. In der Zeit zwischen der Screening-Visite und der Baseline-Visite sollten die Frauen mit Hilfe eines Zyklusgramms (Temperaturmessmethode) einen Spontanzklus dokumentieren. Im Rahmen der Screening- oder der Baseline-Visite wurden eine DXA- und eine pQCT-Messung durchgeführt.

Der Hauptgrund für einen Nicht-Einschluss in die prospektiven Studien war die Vorgabe einer einmonatigen „Pillenpause“, die zum Nachweis eines physiologischen Eigenzyklus' diente.

Die Frauen gaben vor der ersten Untersuchung ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie, nachdem sie, je nach geplanter prospektiver Studie, sowohl durch den Studienarzt als auch mittels einer Probandeninformation umfassend informiert worden waren.

Während der Untersuchungen wurden die Probandinnen durch eine umfangreiche anamnestische, klinische und laborchemische Untersuchung auf folgende Ein- und Ausschlusskriterien hin untersucht.

### **2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Ein regelmäßiger Zyklus ( $28 \pm 5$  Tage) während des Untersuchungszeitraumes und die Menarche bis zum 16. Lebensjahr galten als erste Grundvoraussetzung zur Teilnahme an der Studie, ebenso ein altersentsprechender Befund bei der klinischen Untersuchung.

Zu den Ausschlusskriterien zählten:

- Schwangerschaft (auch frühere) oder Stillzeit
- Erkrankungen oder Therapien mit Auswirkung auf die Knochenentwicklung
- Thromboembolische Erkrankungen in der Anamnese
- Regelmäßiger Alkoholkonsum
- Hypertonie (Ruhe RR > 140/90 mmHg)
- Laborscreening: Werte außerhalb 15 % des Normbereichs
- Lebererkrankungen, Fettstoffwechselstörungen
- Diabetes mellitus; Migräne, Epilepsie
- Maligne Tumoren

- Sämtliche Kontraindikationen für die Einnahme von OC
- In den Kontrollgruppen: Systematisches Training (Ausdauer oder Kraft)
- In den Ausdauergruppen: Krafttraining > 2 Stunden/Woche
- Anorexia nervosa, Bulimia nervosa (auch in der Anamnese)
- Anwendung parenteraler Depot-Kontrazeptiva in den letzten sechs Monaten
- Anwendung von hochdosierten oralen Kontrazeptiva in der Vergangenheit ( $\geq 50 \mu\text{g EE}$ )
- Einnahme reiner Gestagenpräparate (Minipille)
- Drogen-, Medikamentenmissbrauch
- Übermäßiger Zigarettenkonsum (> 15 Zigaretten/Tag)
- Kein Zyklus während des Untersuchungszeitraums

Die Anamnese hinsichtlich der Einnahme der oralen Kontrazeptiva in der Vergangenheit gestaltete sich bei den Probandinnen als schwierig. Die Frauen hatten teilweise einen häufigen Wechsel in den Präparaten und konnten sich nicht genau daran erinnern, wie viele Monate sie welches Präparat eingenommen hatten.

Retrospektiv kamen hinsichtlich des Einschlusskriteriums „niedrigdosierte orale Kontrazeptiva“ deshalb alle Frauen in die Auswertung, die in ihrer Anamnese nur niedrigdosierte orale Kontrazeptiva, welche in der vorliegenden Arbeit als Präparate mit einer Dosierung von  $< 50 \mu\text{g EE}$  definiert wurden, angegeben hatten.

Aufgrund der unterschiedlichen Gestagene, deren Wirkung auf den Knochen bisher noch umstritten ist (s. Diskussion), wurde eine Einteilung nur auf Basis der unterschiedlichen EE-Dosierungen vorgenommen. Es wurde ebenfalls keine Einteilung in Einphasen-, Dreiphasen-, Zweistufen- oder Sequenzpräparate vorgenommen.

### 2.1.3 Studienablauf

#### 2.1.3.1 Übersicht

Tab. 2.1: Tabellarische Übersicht zum Ablauf der Visiten in der retrospektiven Studie

Visiten	Screening-Visite	Baseline-Visite
Monate	<b>0</b>	<b>1-2</b>
OC-Einnahme	<b>X</b>	
Klin. Untersuchung	<b>X</b>	<b>X</b>
Blutbild	<b>X</b>	<b>X</b>
Sexualhormone		<b>X</b>
Ernährungsprotokoll	<b>Ausgabe</b>	<b>X</b>
10 Jahres Trainings-anamnese	<b>Ausgabe</b>	<b>X</b>
Anthropometrie	<b>X</b>	<b>X</b>

#### 2.1.3.2 Gruppeneinteilung der 153 Probandinnen

Die Frauen wurden aufgrund der zu untersuchenden Variablen Pille und Ausdauersport, in Anlehnung an die Studie von Hartard et al. (Hartard et al., 2004), nach folgenden Kriterien in vier verschiedene Gruppen eingeteilt.

##### **Einfluss der Pille:**

- Frauen jünger als 22 Jahre: Bei einer Einnahme von mehr als drei Jahren nach der Menarche
- Frauen im Alter zwischen 22 – 28 Jahren: Bei einer Einnahme von mehr als 50 % der Zeit nach der Menarche

##### **Einfluss von Ausdauersport:**

- Systematisches Ausdauertraining über mehr als drei Jahre mit einem Umfang von mehr als drei Stunden pro Woche

Durch die vorgegebenen Einteilungskriterien ergaben sich folgende vier Gruppen:

- Ausdauersportlerinnen ohne orale Kontrazeption (EX-C, n = 26)
- Ausdauersportlerinnen mit oraler Kontrazeption (EX-OC, n = 22)
- Kontrollgruppe (ohne systematisches Training) ohne OC (NEX-C; n = 66)
- Kontrollgruppe (ohne systematisches Training) mit OC ( NEX-OC; n = 39)

Bei der Auswertung der pQCT- und DXA-Daten wurde vor allem auf die Effekte und Wechselwirkungen der Variablen Ausdauersport und OC eingegangen. Hier ergibt sich, wie in der statistischen Auswertung beschrieben (s. Punkt 2.4.1), eine andere Gruppeneinteilung.

## **2.2. Methoden der prospektiven Studie über 12 Monate**

### **2.2.1 Auswahl der Probandinnen**

In die prospektive Untersuchung wurden Frauen vom 18. bis zum 40. Lebensjahr eingeschlossen, die Ausdauersport in Form von Radsport, Laufen oder Triathlon betreiben.

Bei diesen Probandinnen wurde besonders auf die leistungssportliche Ausrichtung und den dadurch implizierten systematischen Trainingsaufbau Wert gelegt. Alle Probandinnen wurden sportmedizinisch untersucht. Vorgabe für die Aufnahme in die Studie war die Ausübung eines Ausdauertrainings seit mindestens drei Jahren mit einem wöchentlichen Gesamtumfang von mindestens fünf Stunden.

Die Probandinnen wurden zum größten Teil aus dem Bekanntenkreis des Doktoranden rekrutiert.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Universität und vom Bundesamt für Strahlenschutz genehmigt.

Im Rahmen der Periodisierung des Trainings werden Übergangsperiode, Vorbereitungsperiode (allgemeine und spezielle Vorbereitungsperiode) und Wettkampfperiode unterschieden.

Die Untersuchungen wurden in der allgemeinen Vorbereitungs- bzw. Übergangsperiode durchgeführt, da in diesem Trainingsabschnitt in der Regel keine Wettkampfbelastungen und keine sehr hohen Trainingsumfänge absolviert werden, die u.a. zu einer Beeinflussung des Knochenstoffwechsels führen könnten und eine Vergleichbarkeit der Ausgangs- mit den Einjahreswerten erschweren würden.

An der ersten Eingangsuntersuchung beteiligten sich 34 Ausdauersportlerinnen.

### **2.2.2 Ein – und Ausschlusskriterien**

Über einen Zeitraum von mehreren Monaten konnten 34 Ausdauersportlerinnen gefunden werden, die folgende Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten.

Einschlusskriterien:

- 18- bis 40-jährige Ausdauersportlerinnen
- Ausdauertraining mehr als fünf Stunden/Woche
- Trainingsalter mehr als drei Jahre
- Altersentsprechender Befund bei der klinischen Untersuchung
- Zigarettenkonsum < 15 Zigaretten/Tag

Ausschlusskriterien:

- Aktuelle Schwangerschaft oder Stillzeit
- Erkrankungen oder Therapien mit Auswirkung auf Knochenstoffwechsel
- Thromboembolische Erkrankungen in der Eigen- oder Familienanamnese
- Regelmäßiger Alkoholkonsum
- Hypertonie (Ruhe RR > 140/90 mmHg)
- Lebererkrankungen, Fettstoffwechselstörungen
- Diabetes mellitus; Migräne, Epilepsie
- Maligne Tumoren
- Anorexia nervosa, Bulimia nervosa
- Drogen-, Medikamentenmissbrauch
- Anwendung parenteraler Depot-Kontrazeptiva in den letzten sechs Monaten

- Anwendung von hochdosierten oralen Kontrazeptiva in der Vergangenheit ( $\geq 50 \mu\text{g EE}$ )

Eine lange OC-Einnahme vor Studienbeginn und vorangegangene Schwangerschaften zählten nicht zu den Ausschlusskriterien.

Um die Athletinnen nicht in ihrem Trainings- und Lebensalltag zu beeinflussen, konnten sie frei entscheiden, ob sie eine einmonatige OC-Karenz durchführten oder nicht.

Die Probandinnen durften während der einjährigen Pilotstudie nur niedrigdosierte orale Kontrazeptiva mit einer Dosierung von  $< 50 \mu\text{g EE}$  einnehmen. Das Gestagen und dessen Dosierung wurde nicht vorgeschrieben, da die verschiedenen Präparate oft unterschiedlichste Gestagene enthalten und diese oft verschieden hohe Dosierungen aufweisen.

Eine Aufstellung, welche Präparate von den Athletinnen während der Pilotstudie eingenommen wurden, ist im Ergebnisteil (s. Punkt 3.2.4) zu finden.

## 2.2.3 Studienablauf

### 2.2.3.1 Übersicht

Tab. 2.2: Tabellarische Übersicht der durchgeführten Untersuchungen in der Baseline-Visite und in der Einjahresvisite.

Visiten	Baseline-Visite (Eingangsvisite)	Einjahresvisite (12 Monate)
Monate	<b>0</b>	<b>12</b>
OC-Einnahme	<b>X</b>	<b>X</b>
Klin. Untersuchung	<b>X</b>	<b>X</b>
Fahrradergometrie	<b>X</b>	<b>X</b>
Blutbild	<b>X</b>	<b>X</b>
Sexualhormone	<b>X</b>	<b>X</b>
Knochenstoffwechselparameter	<b>X</b>	<b>X</b>
Ernährungsprotokoll	<b>X</b>	<b>X</b>
10 Jahres Trainingsanamnese	<b>X</b>	<b>X</b>

10 Wochen Trainings- anamnese	X	X
Anthropometrie	X	X
DXA	X	
pQCT	X	X

### **2.2.3.2 Telefon-Screening – Baseline-Untersuchung**

Durch die z.T. weite Anreise (bis zu 400 km) der Probandinnen und um diese nicht in Ihrer leistungssportlichen Routine zu beeinflussen, wurde nur ein Untersuchungstermin festgelegt. Während eines ausführlichen Telefonats wurden die möglichen Probandinnen nach Alter, Training, Erkrankungen und Medikamenteneinnahme befragt, um Ein- und Ausschlusskriterien zu ermitteln. Alle Untersuchungen wurden am gleichen Tag zwischen 7.30 und 11.00 Uhr durchgeführt. Die Daten der Sportlerinnen aus der prospektiven Untersuchung, welche sich ebenfalls für die retrospektive Analyse eigneten, wurden auch dort miteinbezogen.

## **2.3 Beschreibung der Untersuchungsmethoden**

Folgende Untersuchungen wurden, wie in den tabellarischen Übersichten beschrieben (s. Punkt 2.1.3.1 und 2.2.3.1), in den Studien durchgeführt.

### **2.3.1 Anamnesen**

Bei allen Probandinnen wurde eine umfangreiche allgemeine und sportärztliche Anamnese durchgeführt. In den weiteren Untersuchungen wurden diese durch Zwischenanamnesen ergänzt.

In der gynäkologischen Anamnese wurden das Menarchenalter sowie der momentane und vergangene Menstruationsstatus ermittelt, um Amenorrhoe, Oligomenorrhoe oder andere Zyklusstörungen zu dokumentieren.

### **2.3.2 Ernährungsprotokoll**

Die Beschreibung des Ernährungsverhaltens erfolgte mit Hilfe eines validierten und standardisierten Ernährungsprotokolls (Pudel, 1974) (s. Anhang 1), das den Studienteilnehmerinnen der retrospektiven Studie bei der Screening-Visite

ausgehändigt wurde. Den Leistungssportlerinnen der prospektiven Untersuchung wurden die Ernährungsprotokolle vor jedem Untersuchungstermin zugeschickt.

Die Nahrungsaufnahme wurde dabei über sieben Tage protokolliert. Die Auswertung erfolgte mit der Software DGE – PC professionell Version 2.7.6.0 der Gesellschaft für interdisziplinäre Verhaltenswissenschaft (GIV) und der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE).

### **2.3.3 Fahrradergometrie**

Während der Untersuchungen beider Studien wurde eine ausbelastende Fahrradergometrie durchgeführt.

Die Messungen erfolgten mit einem drehzahlunabhängigen Fahrradergometer (ergo metrics 800 der Firma Ergoline, Würzburg). Die Anfangsleistung betrug 50 Watt und wurde alle 3 Minuten um 50 Watt gesteigert.

Die Ergometrie fand unter kontinuierlicher EKG-Kontrolle statt. Die Aufzeichnungen erfolgten in Ruhe, innerhalb der letzten 15 Sekunden jeder Leistungsstufe, unmittelbar nach Abbruch und in der 1., 3. und 5. Ruheminute.

Ebenso wurde in Ruhe, während den letzten 15 Sekunden jeder Leistungsstufe und während der ersten Minute nach Abbruch der Ergometrie eine indirekte Blutdruckmessung nach Riva-Rocci durchgeführt.

Bei adäquatem Blutdruckverhalten wurde in den letzten Belastungsminuten auf die Blutdruckmessung verzichtet, um der Probandin die Möglichkeit zu geben ohne störende Einflüsse ihre maximale Leistung zu erreichen.

Um den metabolischen Anstrengungsgrad zu ermitteln, wurden in Ruhe, 15 Sekunden vor Ende jeder Stufe, bei Abbruch, sowie in der 1., 3., bzw. 5. Minute nach der Ergometrie je 20 µl Blut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen zur Bestimmung des Blutlaktats abgenommen. Die Analyse erfolgte enzymatisch-amperometrisch mit dem Gerät Eppendorf ESAT 6661 (Hamburg).



**Abb.2.1:** Probandin bei der Fahrradergometrie

### **2.3.4 10 Jahres Trainingsanamnese**

Im Rahmen der retrospektiven und der prospektiven Studie wurde die sportliche Aktivität der letzten zehn Jahre mit Hilfe eines Formblattes (s. Anhang 2) erhoben. Darin wurden alle Sportarten und die durchschnittliche wöchentliche Trainingszeit im Jahr eingetragen.

### **2.3.5 10 Wochen Trainingsanamnese**

In der prospektiven Studie der Leistungssportlerinnen wurde zusätzlich eine noch umfangreichere Trainingsanamnese durchgeführt. Die Anamnese bestand aus einem doppelseitigem Formblatt (s. Anhang 3) und wurde den Sportlerinnen zusammen mit der Ernährungsanamnese vor jeder Untersuchung zugeschickt. Um das selbständige Ausfüllen der Anamnese zu erleichtern, wurde dem Formblatt eine Erklärung hinzugefügt. Das Protokoll erfasste die bisherigen Bestleistungen in den einzelnen Disziplinen und die in der kommenden Wettkampfsaison angestrebten Ziele.

Anschließend protokollierte die Athletin das Training der letzten zehn Wochen. Es wurden die Umfänge in Stunden pro Woche und die Häufigkeit anhand der Trainingseinheiten für jede Disziplin getrennt notiert. Dies erfolgte sowohl für die extensiven, als auch für die intensiven Trainingseinheiten.

Disziplinenspezifisches Training, wie z.B. Krafttraining, Ballsportarten etc., wurde gesondert erfasst.

Ebenfalls dokumentiert wurde die Gesamtheit der Trainingsstunden im Jahr vor der Untersuchung.

Zusätzlich wurden Daten der momentanen Befindlichkeit, des Zyklusstatus, der Ernährung unmittelbar vor der Untersuchung und der momentanen Medikamenteneinnahme, einschließlich oraler Kontrazeption, erhoben.

Zudem wurden die Probandinnen angewiesen, zwei Tage vor der Untersuchung nicht bzw. nur regenerativ zu trainieren, um die Untersuchung in einem ausgeruhten Zustand durchzuführen.

### **2.3.6 Anthropometrie**

Bei jeder Untersuchung wurden das Körpergewicht und die Körpergröße der Probandinnen ermittelt.

Der Körperfettanteil wurde über eine Hautfaltendickenmessung bestimmt. Mit einem Harpenden-Kaliper der Firma Wilken (Schweiz) wurde die Hautfaltendicke an sieben Stellen der rechten Körperseite gemessen. Die Berechnung des Körperfettanteils erfolgte nach Jackson et al. (Jackson et al., 1980). Die Ablesegenauigkeit beträgt 0,1 mm. Zudem wurde mit dem 12 Kanal EKG Cardio-script CD 6000 der Firma Schwarzer ein Ruhe-EKG jeder Probandin vor der Fahrradergometrie aufgezeichnet.

### **2.3.7 Laborchemischer Status**

Die Blutabnahme erfolgte bei jeder Visite zwischen 7.30 und 11.00 Uhr.

Zwei Tage vor der Untersuchung sollte auf normale Lebensführung, kohlenhydratreiche Kost und ausreichend Schlaf geachtet werden.

Folgende Parameter wurden bestimmt:

- Serumwerte von Gamma-GT, Phosphat, Kreatinin, Cholesterin, Triglyceride und Magnesium mittels automatischer Analyse mit RA 2000 (Bayer Diagnostic/Technicon München)
- Blutbild mit dem Gerät Sysmex K 1000 der Firma Sysmex GmbH.
- Gesamt-Calcium im Serum mittels automatischer Analyse mit Efox 5053 (Eppendorf, Hamburg)
- TSH–basal mit Luminescence Assay Lumi-Test-TSH (Brahms, Berlin)

### **2.3.8 Sexualhormone**

In der retrospektiven Studie wurden die Serumwerte von FSH mit Radioimmunoassay (Serono Diagnostica, Freiburg) im Labor für Endokrinologie und Stoffwechsel der 2. Medizinischen Klinik und Poliklinik der TU München (Prof. Bottermann) bestimmt. Im Rahmen der prospektiven Studie wurden Östradiol und Prolaktin der Folgeuntersuchung im Institut für Klinische Chemie der TU München (Prof. Lippa) bestimmt.

### **2.3.9 Knochenstoffwechselfparameter**

In der prospektiven Studie wurden die Knochenstoffwechselfparameter Osteocalcin (BGP), sowie die beiden Crosslinks Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) bestimmt.

Die Bestimmung des Osteocalcin erfolgte aus dem Serum auf dem Gerät Eleysys 2010 der Firma Roche, Mannheim. Das Blut wurde nach Abnahme sofort kühl gelagert, nach 10 Minuten zentrifugiert und bei  $-40^{\circ}\text{C}$  bis zur Bestimmung eingefroren. Die Crosslinks Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) wurden mittels HPLC–Analyse der Firma Dionex Germaringen aus dem Urin ermittelt.

Die Konzentrationen der Crosslinks wurden im Bezug auf Kreatinin (Krea) als  $\mu\text{mol/mol}$  Krea angegeben.

Die Proben wurden ebenfalls innerhalb von 30 Minuten und bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  eingefroren und vor Tageslicht geschützt bis zur Bestimmung gelagert.

Die Analyse der Knochenstoffwechselfparameter erfolgte im Institut für Klinische Chemie des Klinikums Rechts der Isar (Prof. Dr. med. P. Lupp) in München.

### **2.3.10 Flächenbezogene Knochendichte – Messung (DXA)**

Die flächenbezogene Knochenmasse (BMD in  $\text{gHA/cm}^2$ ) wurde in der retrospektiven Studie mit dem Gerät Lunar XR - 26 der Firma Norland (Fort Atkinson, USA) durchgeführt. Vor den Messungen wurde ein Schwangerschaftstest (HCG-Test) durchgeführt. Die Messungen erfolgten am 2. bis 4. Lendenwirbelkörper (LWK 2–4 ap) und am rechten Oberschenkelhals (OSH) entsprechend der Vorgaben der Hersteller. Die Auswertung der Messung erfolgte mit der integrierten Software (Version 2.2) durch automatische Konturfindung.

An jedem Untersuchungstag wurde eine Kalibration und eine Messung zur Qualitätssicherung mit den vom Hersteller mitgelieferten Phantomen durchgeführt.

### **2.3.11 Periphere Quantitative Computertomographie (pQCT)**

Periphere Quantitative Computertomographie (pQCT)

Die pQCT-Messungen der Tibia wurden bei der Eingangsvsitate und in der prospektiven Studie bei den Leistungssportlerinnen nochmals nach zwölf Monaten mit dem XCT 2000 Scanner der Fa. Stratec (Pforzheim) durchgeführt.

Zur Positionierung und Messung des Unterschenkels wurde die vom Hersteller empfohlene Methodik angewandt: Zunächst wurde die Länge der Tibia als Abstand vom höchsten Punkt des Malleolus medialis bis zum tastbaren Abschluss des Condylus medialis abgemessen. Der rechte Unterschenkel wurde so im Messbereich positioniert, dass der Winkel zwischen Fuß und Unterschenkel  $120^{\circ}$  betrug. Das Kniegelenk war dabei leicht gebeugt. Der Fuß wurde mit einem Klettband in einer Halteschale, der Unterschenkel kurz unterhalb des Kniegelenkes durch einen Focusverschluss fixiert.

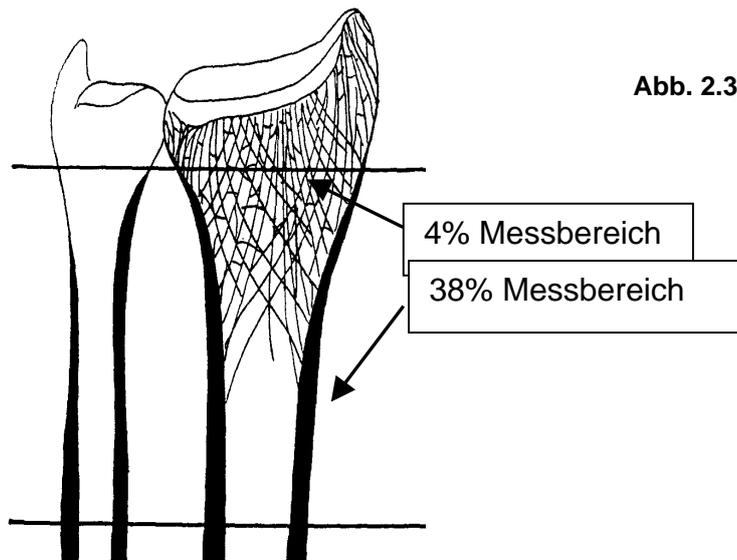
Durch die beschriebene Positionierung erfolgte die Lagerung des Unterschenkels senkrecht zur Strahlrichtung.



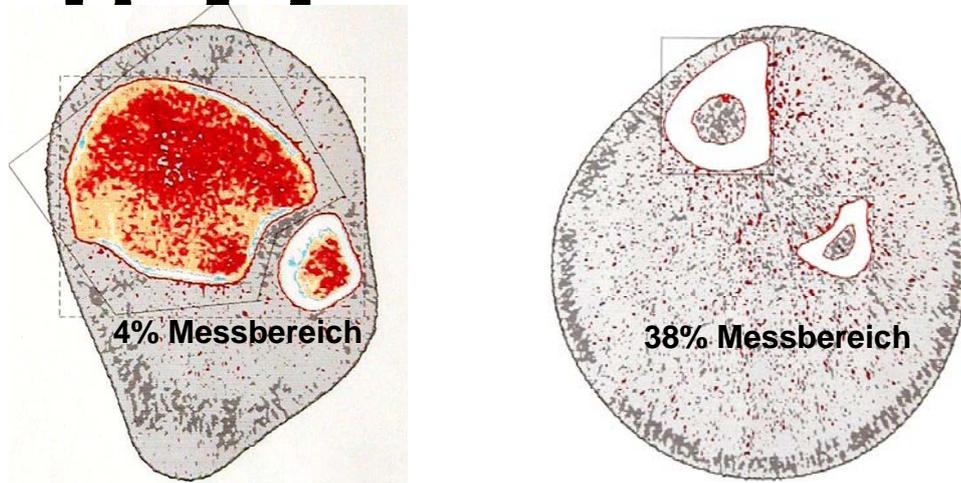
**Abb. 2.2:** pQCT Gerät (XCT 2000) der Firma Stratec, Pforzheim.

Um die Startposition festlegen zu können, wurde ein Übersichtsscan (Scout View) im Bereich des oberen Sprunggelenkes und der distalen Tibia angefertigt. Die distale tibiale Gelenkfläche fungierte als Referenzlinie.

Bei 4 % und 38 % in Bezug auf die Tibialänge wurden drei Schichten proximal der Referenzlinie ausgeführt. Die Scangeschwindigkeit betrug dabei 20 mm/s, die Voxelgröße 0,5 mm in der Ebene und 2,4 mm in Richtung der z-Achse, was der Breite des Röntgenstrahles entspricht. Die Spannung betrug 45 kV, die Stromstärke 150  $\mu$ A.



**Abb. 2.3:** Bildliche Darstellung der Messbereiche in der Tibia



**Abb.2.4:** pQCT Bilder des 4 % und des 38 % Messbereiches der Tibia.

Es wurde an jedem Untersuchungstag eine Messung des Standardphantoms (eine Schicht), alle 30 Tage zusätzlich eine Messung des Cone-Phantoms (4 Schichten) zur Qualitätskontrolle durchgeführt.

Die Probandenmessungen wurden mit der integrierten Software Version 5.4 ausgewertet. Am 4 %-Messbereich wurden Knochenmasse (entspr. Bone Mineral Content BMC in g), polarer Festigkeitsindex (Bone Strength Index BSI in  $[mm^3]$ ), Gesamtfläche  $[mm^2]$ , trabekuläre Masse  $[mg/mm]$ , trabekuläre Dichte  $[mg/mm^3]$ , Gesamtdichte  $[mg/cm^3]$  und Markraum [%] bestimmt. Am 38 %-Messbereich wurden die Masse  $[mg/mm]$ , der polare BSI  $[mm^3]$ , die Gesamtflä-

che [mm<sup>2</sup>], die kortikale Dichte [mg/cm<sup>3</sup>], kortikale Masse [mg/mm], kortikale Fläche [mm<sup>2</sup>] und der Markraum [%] ausgewertet.

Für die Auswertung wurden folgende Parameter entsprechend den Empfehlungen des Herstellers festgelegt: Die äußeren Konturen der Knochen wurden mit dem Kontur Modus 2 erfasst. Dabei wurde jeder einzelne Bildpunkt mit einer Dichte von mindestens 169 mg/cm<sup>3</sup> als Knochen, bei einer geringeren Dichte als umgebendes weiches Gewebe detektiert. Zudem wurde ein Algorithmus zur Konturfindung eingesetzt.

Mit dem sog. Peel Modus 1 wurde trabekulärer von kortikalem und subkortikalem Knochen differenziert. Dabei wurden konzentrisch von außen nach innen 55 % der Querschnittsfläche separiert. Die verbleibenden inneren 45 % wurden zur Berechnung der trabekulären Dichte herangezogen. Für die Berechnung des BSI wurde eine Schwelle von 480 mg/cm<sup>3</sup> festgelegt. Diese Einstellungen entsprechen den Empfehlungen des Herstellers.

Die Auswahl der Schwellen erfolgte im Hinblick auf die Problematik des Partialvolumeneffektes, einer bekannten Problematik bei QCT-Messungen. Der Partialvolumeneffekt kommt dadurch zustande, dass einige Voxel nur teilweise mit mineralisiertem Knochen gefüllt sind. Die hier gewählte Dichte von 710 mg/cm<sup>3</sup> liegt in etwa in der Mitte zwischen den Dichtewerten von vollständig mineralisierten Knochen und Muskel- und Fettgewebe. Dadurch werden bei der Differenzierung der beiden Gewebe ungefähr genauso viele Bildpunkte, die nur teilweise mit mineralisiertem Knochen gefüllt sind, fälschlich bei der „Knochenauswertung“ ein- wie ausgeschlossen. Der Fehler, der durch den Partialvolumeneffekt verursacht wird, kann dadurch minimiert werden.

Bei der Berechnung des Bone Strength Index (BSI) spielt der Partialvolumeneffekt eine geringere Rolle, da die Dichte jedes einzelnen Voxel in die Kalkulation eingeht. Ausgangspunkt dieser Berechnung ist die Bestimmung des Flächenträgheitsmoments. Das Flächenträgheitsmoment wird durch den maximalen Abstand eines Bildpunktes vom Schwerpunkt des Knochens dividiert. Dadurch erhält man das Widerstandsmoment, das direkt proportional zur maximalen Spannung des Knochens ist. Um auch Materialeigenschaften des Knochens zu berücksichtigen, wird das Widerstandsmoment mit dem Quotienten aus gemessener Kortikalisdichte und der physiologisch normalen Kortikalisdichte von 1200 mg/cm<sup>3</sup> multipliziert. Man unterscheidet den polaren und die axialen BSI

(x-, y-). In dieser Studie wurde der polare BSI ausgewertet, da dieser am aussagekräftigsten für Biege- und Torsionskräfte und v.a. unabhängig von der Lage der Probandin bei Wiederholungsmessungen ist.

Die Berechnung des Markraumes erfolgte in zwei Schritten:

1. Schritt: Berechnung der Knochenfläche = ermittelte Knochenmasse/1,2
2. Schritt: (Gesamtfläche-berechnete Knochenfläche)  
/ ermittelte Gesamtfläche x 100

## **2.4 Statistische Auswertung**

### **2.4.1 Statistische Auswertung in der retrospektiven Studie**

Die deskriptive und inferenzstatistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 12.0 für Windows. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte für jede Variable als Mittelwert mit Standardabweichung.

Für Parameter der gynäkologischen, allgemeinen und Ernährungsanamnese, sowie für die flächenbezogene Knochendichtemessung (DXA) und die pQCT Daten der Tibia erfolgte die Berechnung signifikanter Unterschiede zwischen den vier Gruppen (EX-C, EX-OC, NEX-OC, NEX-C) mit Hilfe des Post-Hoc-Tests. Bei Gleichheit der Fehlervarianzen zwischen den Gruppen (Levene-Test) wurde die LSD-Signifikanz verwendet. Bei signifikant unterschiedlichen Fehlervarianzen zwischen den Gruppen wurde die Tamhane-Signifikanz herangezogen. Unterschiedliche Fehlervarianzen traten bei folgenden Parametern auf:

- Alter bei der ersten OC-Einnahme, Alter bei der ersten OC-Einnahme weniger Alter bei der Menarche, OC-Einnahme in Jahren
- GGT
- BSI der Tibia im 38 % Messbereich

Aus den pQCT Daten wurden in der retrospektiven Studie der 4 % und der 38 % Messbereich ausgewertet.

Aus den bestimmten Laborwerten wurden folgende relevanten Parameter ausgewertet: Der Calciumspiegel im Serum, GGT, Cholesterin, Kreatinin, Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH basal) und Folikel stimulierendes Hormon (FSH) .

Die pQCT Daten der Tibia und die DXA Daten wurden mit einem 2-way-Anova-Test analysiert, um die Effekte von Ausdauersport, oraler Kontrazeption und deren Wechselwirkungen darzustellen.

Es wurden folgende Effekte und Wechselwirkungen untersucht.

- A: Effekt des Ausdauersports (EX)
- B: Effekt der oralen Kontrazeption (OC)
- C: Wechselwirkung zwischen den beiden Faktoren (EX\*OC)

Signifikante Unterschiede im Vier-Gruppen-Vergleich (Post-Hoc-Test) und im 2-way-Anova-Test wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  angenommen.

#### **2.4.2 Statistische Auswertung in der prospektiven Studie**

Die deskriptive Statistik der prospektiven Studie wurde mit der Computersoftware EXCEL 2000 für Windows durchgeführt. Die inferenzstatistische Analyse erfolgte mit SPSS 12.0 für Windows.

Für alle Parameter wurden Mittelwerte und Standardabweichung getrennt nach den Gruppen berechnet. Mit Ausnahme der gynäkologischen Anamnese wurde bei allen Parametern die prozentuale Veränderung zum Ausgangswert nach zwölf Monaten berechnet (Diff%).

Für den Vergleich der Ausgangswerte und der prozentualen Differenzen zwischen den Sportlerinnen mit oraler Kontrazeption ( $n = 8$ ) und den Sportlerinnen ohne Kontrazeption ( $n = 14$ ) wurde der Mann-Whitney-Test mit Monte Carlo Konfidenzniveau angewandt.

Für den Vergleich der Absolutwerte nach zwölf Monaten zum Ausgangswert innerhalb einer Gruppe wurde der Wilcoxon-Test mit Monte Carlo Konfidenzniveau angewandt.

Die graphische Darstellung erfolgte mit SPSS 12.0 und EXCEL 2000 für Windows.

Folgende Parameter wurden für den Ergebnissteil ausgewertet:

- Anthropometrische Daten (Größe, Gewicht, Körperfettgehalt, BMI)
- Gynäkologische Anamnese (Menarche, OC-Einnahme vor Studie)
- Trainingsanamnese (Trainingsstunden/Woche, Trainingsstunden/Jahr)

- Ergometrie (max. Leistung pro Kilogramm Körpergewicht)
- Ernährungsanamnese (Calciumaufnahme pro Tag)
- Blutparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Calcium, Magnesium, Anorg. Phosphat, Gamma GT, Kreatinin, Cholesterin, Triglyceride)
- Knochenstoffwechselfparameter (PYD/Krea, DPD/Krea, BGP)
- Sexualhormone (17 $\beta$  - Östradiol, Prolaktin)
- pQCT Daten im 4 % Messbereich (Gesamtmasse, Gesamtdichte, Trabekuläre Dichte, Trabekuläre Masse, Gesamtfläche, Markraum)
- pQCT Daten im 38 % Messbereich (Gesamtmasse, Gesamtdichte, Kortikale Masse, Kortikale Dichte, Gesamtfläche, Kortikale Fläche, Markraum, BSI)

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse der retrospektiven Analyse an einer Gruppe von 153 Frauen

##### 3.1.1 Anthropometrische Daten

Die Gruppe der Ausdauersportlerinnen ohne OC (EX-C) war signifikant älter als die Gruppe der Nichtsportlerinnen ohne OC (NEX-C). Die Gruppe der Ausdauersportlerinnen mit OC (EX-OC) war ebenfalls signifikant älter als beide Gruppen der Nichtsportlerinnen. In der Körpergröße fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Im Körpergewicht zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Die EX-OC Gruppe hatte mit einem BMI von 20,30 kg/m<sup>2</sup> jedoch einen signifikant niedrigeren Wert als die beiden Gruppen NEX-C mit 22,05 kg/m<sup>2</sup> und NEX-OC mit 21,96 kg/m<sup>2</sup>. Die EX-C zeigte keine Unterschiede zu den anderen Gruppen im BMI.

**Tab.3.1:** Alter [Jahre], Körpergröße [cm], Gewicht [kg] und BMI [kg/m<sup>2</sup>], als Mittelwert mit Standardabweichung (SD).

		EX-C	EX-OC	NEX-OC	NEX-C
		n = 26	n = 22	n = 39	n = 66
Alter	[Jahre]	23,21 <sup>a</sup>	23,59 <sup>bc</sup>	22,20 <sup>b</sup>	21,21 <sup>ac</sup>
	SD	2,60	2,46	2,46	2,50
Körpergröße	[cm]	167,75	167,48	167,99	167,86
	SD	6,14	6,83	6,15	5,86
Gewicht	[kg]	59,73	57,10	61,96	62,20
	SD	7,31	7,34	6,78	8,81
BMI	[kg/m <sup>2</sup> ]	21,18	20,30 <sup>de</sup>	21,96 <sup>e</sup>	22,05 <sup>d</sup>
	SD	1,88	1,82	2,15	2,76

Post-Hoc-Test: <sup>bde</sup> p < 0,05; <sup>a</sup> p < 0,005; <sup>c</sup> p < 0,0001

##### 3.1.2 Gynäkologische Anamnese

Die gynäkologische Anamnese beinhaltete Fragen nach dem Alter bei der Menarche, nach der Einnahme oraler Kontrazeptiva und nach dem Menstruationsstatus. Die Gruppen zeigten keinen Unterschied im Alter bei der Menarche. Aus den gewonnenen Informationen wurden die Lebensjahre nach der Menarche und die Lebensjahre ohne OC-Einnahme berechnet. Die Gruppe EX-OC hatte zum

Untersuchungszeitpunkt signifikant mehr Lebensjahre nach der Menarche, als die Gruppe der NEX-OC.

Die Probandinnen aus den beiden OC-Gruppen (EX-OC, NEX-OC) nahmen signifikant früher orale Kontrazeptiva nach der Menarche ein als beide Kontrollgruppen (EX-C, NEC-C). Zudem unterschied sich die EX-OC Gruppe ebenfalls signifikant im Alter bei der ersten OC-Einnahme von der NEX-OC Gruppe. Die Sportlerinnen aus der EX-OC Gruppe nahmen somit signifikant früher orale Kontrazeptiva ein als alle anderen Gruppen. In der Berechnung Alter bei der ersten OC-Einnahme minus (-) dem Alter bei der Menarche zeigt sich, dass die Kontrollgruppen signifikant mehr Jahre hatten, in denen keine Pille eingenommen wurde und sich der Knochen unter einem physiologischen Eigenzyklus entwickeln konnte. Die signifikant wenigsten Jahre mit einem physiologischen Eigenzyklus gegenüber allen anderen Gruppen hatte auch hier die Gruppe der Ausdauersportlerinnen mit OC (EX-OC). Die EX-OC Gruppe hatte verglichen mit allen anderen Gruppen auch die signifikant längste OC-Einnahme in Jahren .

**Tab.3.2:** Alter bei der Menarche [Jahre], Lebensjahre nach der Menarche [Jahre], Alter bei erster OC-Einnahme [Jahre], Alter bei der ersten OC-Einnahme – (minus) Alter bei der Menarche [Jahre] und OC-Einnahme in Jahren [Jahre] als Mittelwert mit Standardabweichung (SD)

		EX-C	EX-OC	NEX-OC	NEX-C
		n = 26	n = 22	n = 39	n = 66
Menarche	[Jahre]	13,35	13,36	12,81	12,93
	SD	1,41	1,17	0,98	1,13
Lebensjahre nach der Menarche	[Jahre]	9,86	10,36 <sup>a</sup>	9,40	8,30 <sup>a</sup>
	SD	3,41	2,61	2,46	2,44
Alter bei der ersten OC-Einnahme	[Jahre]	19,85 <sup>bc</sup>	15,80 <sup>bde</sup>	16,90 <sup>ce</sup>	18,92 <sup>de</sup>
	SD	3,09	1,22	1,48	2,27
Alter bei der ersten OC-Einnahme – Alter bei Menarche	[Jahre]	6,50 <sup>fg</sup>	2,43 <sup>fhi</sup>	4,08 <sup>ghj</sup>	6,00 <sup>ij</sup>
	SD	3,20	1,49	1,69	2,40
OC-Einnahme in Jahren	[Jahre]	1,83 <sup>kl</sup>	6,33 <sup>kmn</sup>	4,45 <sup>lmo</sup>	1,35 <sup>no</sup>
	SD	2,43	2,61	2,10	1,97

Post-Hoc-Test: <sup>acm</sup> p < 0,05; <sup>gh</sup> p < 0,005; <sup>bdehijklmo</sup> p < 0,0001

### 3.1.3 Calciumaufnahme

In der Calciumaufnahme über die Nahrung fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Calciumaufnahme wurde aus der Ernährungsanamnese der DGE (s. Anhang 1) ermittelt.

**Tab. 3.3:** Calciumaufnahme pro Tag über die Nahrung der Athletinnen- und Kontrollgruppen als Mittelwerte mit Standardabweichung (SD)

		EX-C	EX-OC	NEX-OC	NEX-C
		n = 18	n = 14	n = 22	n = 40
Calciumaufnahme	[g/ Tag]	1,40	1,54	1,55	1,18
	SD	0,52	0,58	0,85	0,78

n.s.

### 3.1.4 Blutparameter

Die vier Gruppen zeigten in folgenden Laborparametern signifikante Unterschiede. Die Cholesterinwerte in der EX-C Gruppe waren signifikant höher als die Werte der NEX-OC und der NEX-C. Die Cholesterinwerte der EX-OC unterschieden sich signifikant von den Werten der NEX-C. Die FSH-Werte der EX-OC-Gruppe waren signifikant höher als die der anderen drei Gruppen.

Keine signifikanten Unterschiede fanden sich in den Serumcalciumspiegeln und im Leberparameter GGT. Der TSH-Basalwert zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Der Kreatininspiegel wies ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf.

**Tab. 3.4:** Serumparameter der Athletinnen- und der Kontrollgruppen als Mittelwerte mit Standardabweichung (SD)

		EX-C	EX-OC	NEX-OC	NEX-C
		n = 26	n = 22	n = 39	n = 66
Calcium	[mmol/l]	2,41	2,40	2,42	2,39
	SD	0,08	0,06	0,07	0,07
GGT	[U/l]	8,34	7,91	8,95	9,25
	SD	2,76	1,94	3,76	4,89
Kreatinin	[mg/dl]	0,97	0,99	0,99	0,96
	SD	0,08	0,09	0,11	0,10
Cholesterin	[mg/dl]	201,92 <sup>ab</sup>	192,18 <sup>c</sup>	184,49 <sup>b</sup>	172,34 <sup>ac</sup>
	SD	40,76	40,36	32,11	24,31
TSH Basal	[mU/l]	1,55	1,86	1,63	1,51
	SD	0,59	1,30	0,70	0,80
FSH	[U/l]	4,35 <sup>d</sup>	6,34 <sup>def</sup>	3,79 <sup>f</sup>	4,32 <sup>e</sup>
	SD	2,50	3,29	2,02	2,54

Post-Hoc-Test <sup>a,c,d,e,f</sup>: p < 0,05

### 3.1.5 Flächenbezogene Knochendichtemessung (DXA)

In der Auswertung der DXA Messung wurde der 2-way-Anova-Test herangezogen, um die Effekte und Wechselwirkungen (EX\*OC) der beiden Faktoren Ausdauersport (EX) und orale Kontrazeption (OC) zu berechnen. Zusätzlich wurden die Gruppenunterschiede mit dem Post-Hoc-Test, der signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen ermittelt, berechnet.

In der Auswertung der Untersuchung der Lendenwirbelsäule ergaben sich bei den angewendeten statistischen Tests keine signifikanten Unterschiede.

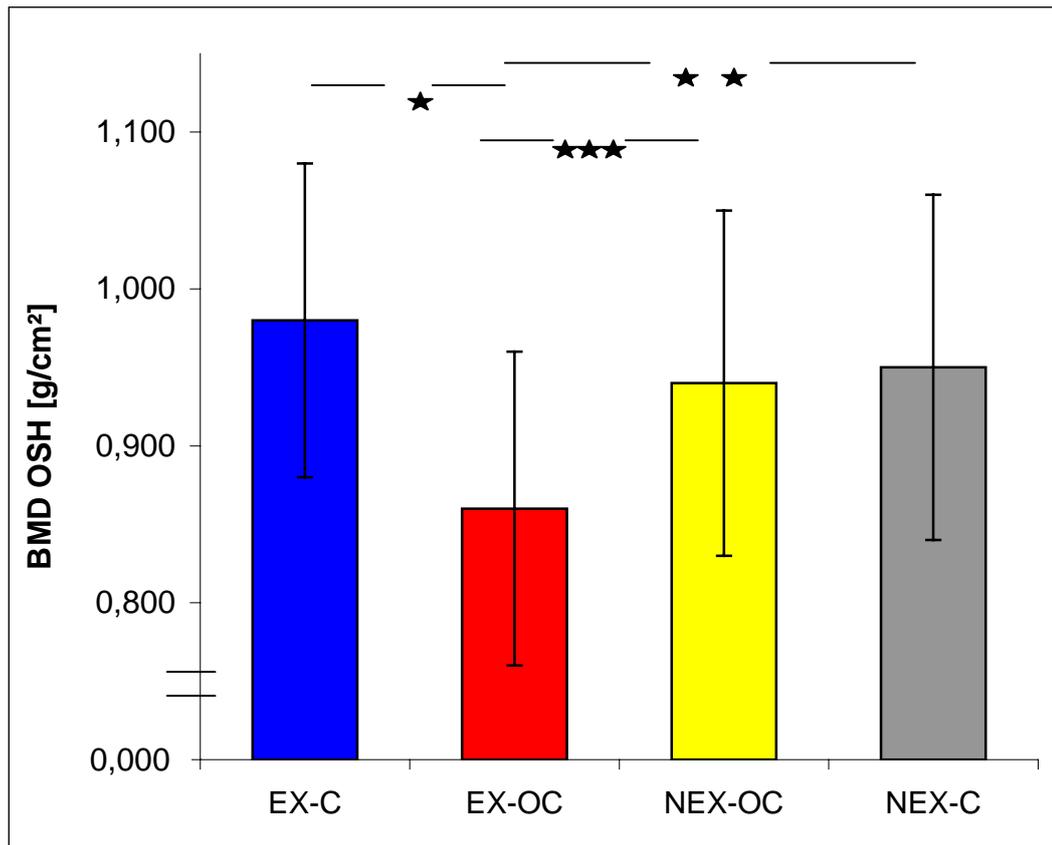
In den DXA Werten des rechten OSHs der Probandinnen zeigten sich signifikante Effekte durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva und eine signifikante Wechselwirkung zwischen Ausdauersport und oraler Kontrazeption (EX\*OC).

Im Post-Hoc-Test zeigte sich, dass die EX-OC-Gruppe einen signifikant niedrigeren DXA Wert im OSH aufweist, als die EX-C-Gruppe und beide NEX-Gruppen. Die negative Wechselwirkung zwischen Ausdauersport und OC wird am OSH besonders deutlich.

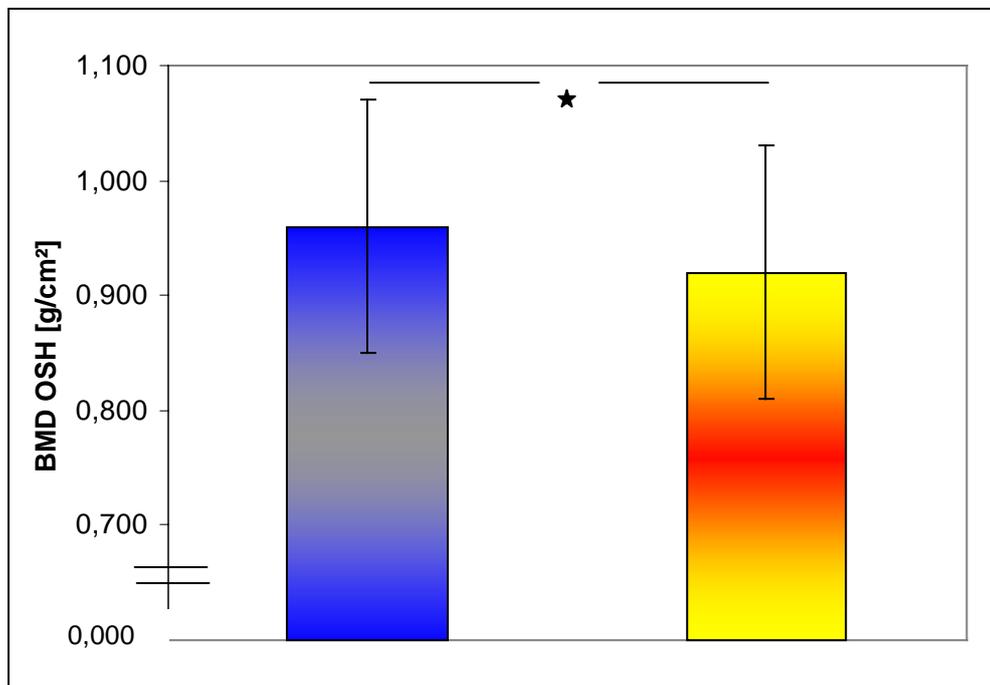
**Tab. 3.5:** Flächenbezogene Knochendichte (DXA) der Lendenwirbelsäule (ap) und des rechten Oberschenkelhalses als Mittelwert mit Standardabweichung (SD). Gruppenvergleich (Post-Hoc-Test) und Berechnung der Effekte von Ausdauersport, OC und deren Wechselwirkung (2-way-Anova)

		EX-C	EX-OC	NEX-OC	NEX-C	2-way-Anova		
		n = 26	n = 22	n = 39	n = 66	EX	OC	EX*OC
LWS ap	[mg/cm <sup>2</sup> ]	1,09	1,05	1,05	1,06	0,458	0,341	0,405
	SD	0,13	0,13	0,13	0,12			
OSH re	[mg/cm <sup>2</sup> ]	0,98 <sup>a</sup>	0,86 <sup>abc</sup>	0,94 <sup>c</sup>	0,95 <sup>b</sup>	0,326	<b>0,002</b>	<b>0,012</b>
	SD	0,10	0,10	0,11	0,11			

Post-Hoc-Test: <sup>a</sup> p < 0,001; <sup>b</sup> p < 0,005; <sup>c</sup> p < 0,03



**Abb. 3.1:** Flächenbezogene Knochenmasse des Oberschenkelhals (OSH) der vier Gruppen als Mittelwert mit Standardabweichung: Vier-Gruppen-Vergleich: \* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,005$ , \*\*\*  $p < 0,03$ . (Post-Hoc-Test), 2-way-Anova (Wechselwirkung von EX und OC): EX\*OC  $p < 0,012$



**Abb. 3.2:** Flächenbezogene Knochendichte am Oberschenkelhals (OSH) als Mittelwert mit Standardabweichung bei Aufteilung der Probanden ( $n = 153$ ) in eine Gruppe ohne OC ( $n = 89$ ) und mit OC ( $n = 55$ ). 2-way-Anova-Test: NonOC/OC \* $p < 0,002$

### **3.1.6 Knochenmessungen an der Tibia mittels pQCT**

Zur Auswertung kamen der 4 % und der 38 % Messbereich der distalen Tibia.

#### **3.1.6.1 Im 4 % Messbereich**

##### **Gesamtmasse:**

Der Gruppenvergleich ergab einen signifikanten Unterschied zwischen EX-C und beiden NEX-Gruppen in der Gesamtmasse. Die Gesamtmasse der EX-OC-Gruppe zeigte keine signifikanten Unterschiede zu den anderen Gruppen im Vier-Gruppen-Vergleich. In der Gesamtmasse fand sich aber im 2-way-Anova-Test ein signifikanter Effekt des Ausdauersports. Die Frauen, die Ausdauersport betrieben hatten, wiesen gegenüber den Nichtsportlerinnen eine signifikant höhere Gesamtmasse auf.

##### **Gesamtfläche:**

Die Gesamtfläche zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Berechnung der Effekte und Wechselwirkungen von EX und OC erbrachten ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse.

##### **Markraum:**

Die EX-C-Gruppe hatte im 4 % Messbereich einen signifikant kleineren Markraum als beide NEX-Gruppen. Der Ausdauersport (EX) hatte, ebenso wie bei den Gesamtflächen, einen signifikanten Effekt auf den Markraum. Die Probandinnen, die Ausdauersport betrieben hatten einen signifikant kleineren Markraum, als die Frauen die keinen Ausdauersport betrieben.

##### **Gesamtdichte/trabekuläre Dichte:**

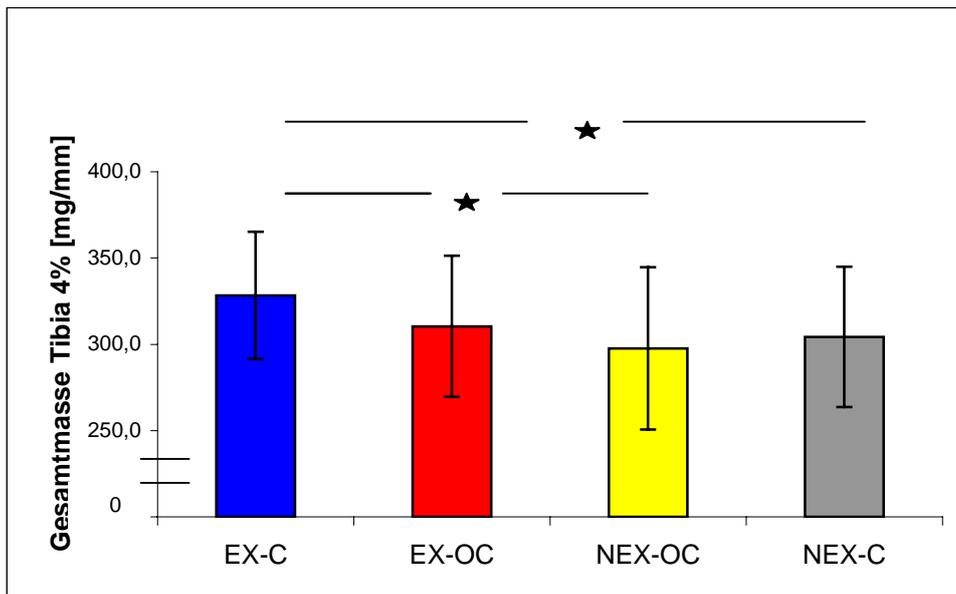
In der Gesamtdichte des 4 % Messbereiches zeigte sich, dass die EX-C-Gruppe eine signifikant größere Gesamtdichte aufwies als beide NEX-Gruppen. Die trabekuläre Dichte ist im 4 % Messbereich fast identisch mit der Gesamtdichte. Die Gelenknähe der Messung bedingt, dass sich dort überwiegend Trabekel befinden. Deshalb zeigte die trabekuläre Dichte ebenfalls einen signifikant größeren Wert in der EX-C-Gruppe gegenüber beiden NEX-Gruppen. Auffallend war hier auch, dass sich die EX-OC-Gruppe, im Gegensatz zur EX-C-Gruppe, in keinem Wert signifikant von beiden NEX-Gruppen unterschied. Auch bei diesen beiden Parametern zeigte sich ein positiver Effekt des Ausdauersports im 2-way-Anova-Test.

Im 4 % Messbereich fanden sich keine Effekte der oralen Kontrazeption (OC) und keine Wechselwirkung beider Faktoren (EX\*OC).

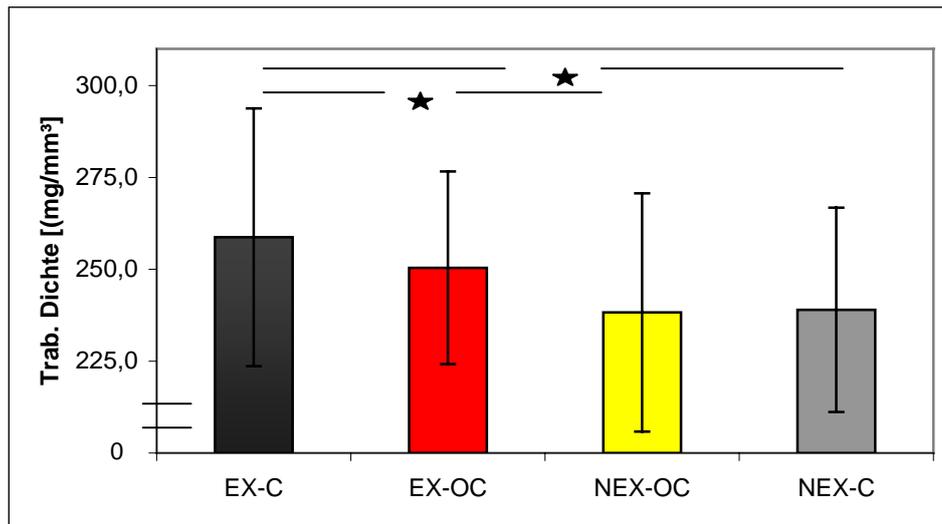
**Tab.3.6:** Gesamtmasse [mg/cm], Gesamtfläche [mm<sup>2</sup>], Markraum [%], berechnete Knochenfläche [mm<sup>2</sup>], Gesamtdichte [mg/cm<sup>3</sup>] und trabekuläre Dichte [mg/mm<sup>3</sup>] des 4 % Messbereichs der Tibia als Mittelwert mit Standardabweichung (SD), im Gruppenvergleich (Post-Hoc-Test) und mit Berechnung der Effekt/Wechselwirkung von EX und OC (2-way-Anova)

		EX-C	EX-OC	NEX-OC	NEX-C	2-way-Anova		
		n = 26	n = 22	n = 39	n = 66	EX	OC	EX*OC
Gesamtmasse	[mg/cm]	328,38 <sup>ab</sup>	310,45	297,64 <sup>a</sup>	304,28 <sup>b</sup>	<b>0,013</b>	0,098	0,445
	SD	36,80	40,82	47,01	40,64			
Gesamtfläche	[mm <sup>2</sup> ]	979,05	952,05	944,63	969,45	0,668	0,194	0,956
	SD	109,67	103,87	125,22	107,87			
Markraum	[%]	71,86 <sup>cd</sup>	72,74	73,67 <sup>c</sup>	73,79 <sup>d</sup>	<b>0,006</b>	0,460	0,333
	SD	3,17	2,89	3,18	2,61			
Gesamtdichte	[mg/cm <sup>3</sup> ]	337,88 <sup>gh</sup>	327,10	315,99 <sup>g</sup>	314,57 <sup>h</sup>	<b>0,006</b>	0,447	0,332
	SD	38,12	34,70	38,16	31,28			
Trabekuläre Dichte	[mg/mm <sup>3</sup> ]	258,72 <sup>ij</sup>	250,41	238,25 <sup>i</sup>	238,96 <sup>j</sup>	<b>0,003</b>	0,398	0,476
	SD	35,08	26,23	32,44	27,81			

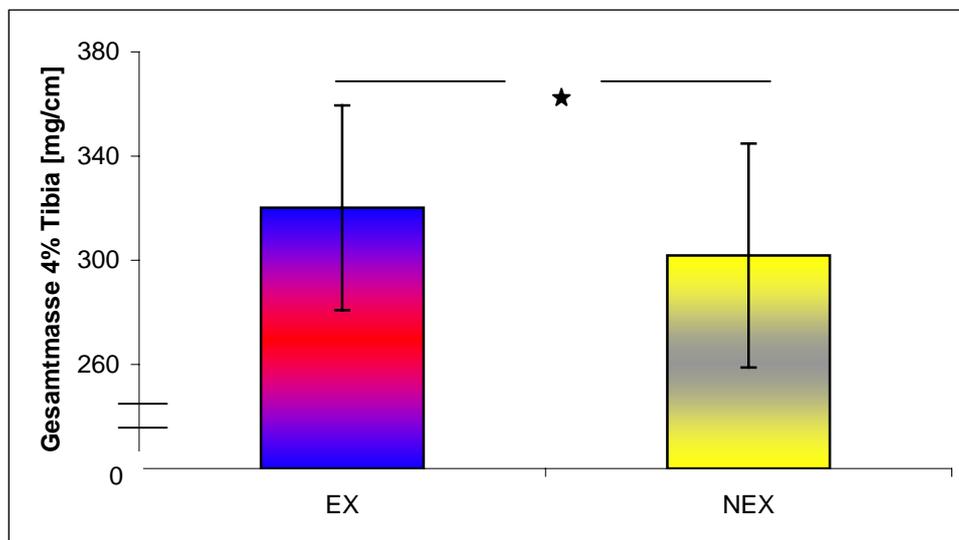
Post-Hoc-Test: <sup>a,b,c,d,e,f,g,h,i,j</sup>: p < 0,05



**Abb. 3.3:** Gesamtmasse [mg/mm] der vier Gruppen als Mittelwert mit Standardabweichung. Vier-Gruppen-Vergleich: \*p < 0,05 (Post-Hoc Test)



**Abb. 3.4:** Trabekuläre Dichte [mg/mm<sup>3</sup>] im 4 % Messbereich der Tibia als Mittelwert mit Standardabweichung. VierGruppen-Vergleich: \*  $p < 0,05$  (Post-Hoc-Test)



**Abb. 3.5:** Gesamtmasse [mg/cm] der EX- (n = 48) und NEX- (n = 105) Gruppen als Mittelwert mit Standardabweichung. An der Gesamtmasse zeigten sich signifikante Effekte durch den Ausdauersport (EX). 2-way Anova: \*  $p < 0,007$ .

### 3.1.6.2 Im 38 % Messbereich

In diesem Messbereich wurden ebenfalls Unterschiede zwischen den Gruppen mit dem Post-Hoc-Test berechnet, sowie Effekte und Wechselwirkungen mit dem 2-way-Anova-Test untersucht.

#### Gesamtmasse:

Der Gruppenvergleich ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der EX-C-Gruppe und beiden NEX-Gruppen. Die EX-OC-Gruppe unterschied sich sig-

nifikant von der NEX-OC-Gruppe. Der Ausdauersport zeigt im 2-way –Anova-Test einen positiven signifikanten Effekt auf den Knochen.

**Gesamtfläche:**

Die EX-C- und EX-OC-Gruppen unterschieden sich signifikant von beiden NEX-Gruppen. Die Gesamtfläche der Tibia war in der Diaphyse in beiden Ausdauergruppen signifikant größer, als in den beiden Gruppen, die keinen Ausdauersport (NEX) betrieben. Der Ausdauersport (EX) zeigt einen signifikant positiven Effekt auf die Gesamtfläche, was durch die signifikanten Unterschiede der EX-Gruppen zu den NEX-Gruppen im Gruppenvergleich (Post-Hoc-Test) bestätigt wird.

**Markraum:**

Die EX-C-Gruppe hatte einen signifikant kleineren Markraum als die EX-OC- und die NEX-C-Gruppe. Der Ausdauersport zeigte keinen positiven Effekt im 2-way-Anova-Test. Mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,056$  ergab sich eine Wechselwirkung zwischen den beiden Faktoren EX und OC (EX\*OC).

Von statistischer Seite kann bei einem Signifikanzniveau von dieser Größe in einem 2-way-Anova-Test davon ausgegangen werden, dass hier eine Wechselwirkung zwischen den beiden Faktoren EX und OC vorliegt.

**Kortikale Fläche und Masse:**

Die EX-C-Gruppe zeigte eine signifikant größere kortikale Fläche und Masse als alle drei anderen Gruppen. Die EX-OC-Gruppe hatte gegenüber der NEX-OC-Gruppe sowohl eine signifikant größere kortikale Fläche, als auch kortikale Masse. Im 2-way-Anova-Test ergaben sich signifikante Effekte des Ausdauersports ( $p < 0,001$ ) und der oralen Kontrazeption ( $p < 0,044$ ) auf beide Parameter.

Die Effekte zeigten sich dahin gehend, dass die Frauen, die Ausdauersport betrieben, höhere Werte in der kortikalen Fläche und kortikalen Masse hatten und dass die Probandinnen, die kein orales Kontrazeptivum einnahmen, im Vergleich zu den OC-Anwenderinnen, ebenfalls die höheren Werte in beiden Parametern aufwiesen.

Eine Wechselwirkung (EX\*OC), wie sie im Markraum zu beobachten war, fand sich bei diesen beiden Faktoren jedoch nicht.

### Kortikale Dichte:

In diesem Parameter zeigten sich im Vergleich der vier Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Der 2-way-Anova-Test erbrachte auch keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Effekte oder Wechselwirkungen von EX und OC.

### BSI (Bone Strength Index):

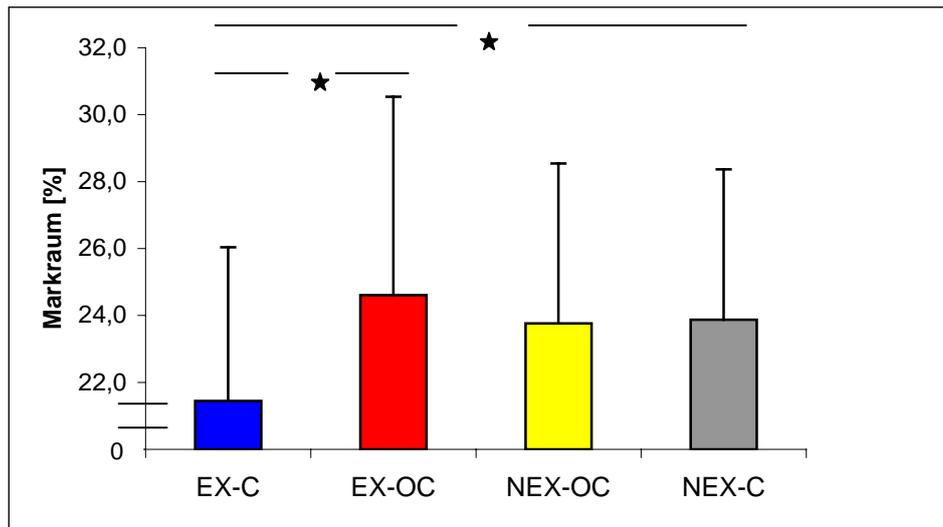
Der BSI gilt als Festigkeitsparameter der Diaphyse von Röhrenknochen (s. Methodenteil). Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Effekt des Sports auf diesen Parameter. Die Probandinnen, die Ausdauersport betreiben, hatten einen höheren BSI Wert als die Probandinnen, welche keinen Ausdauersport betrieben.

Ein Einfluss der oralen Kontrazeptiva oder Wechselwirkungen von EX und OC konnten im BSI nicht nachgewiesen werden. Auch im Post-Hoc-Test fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

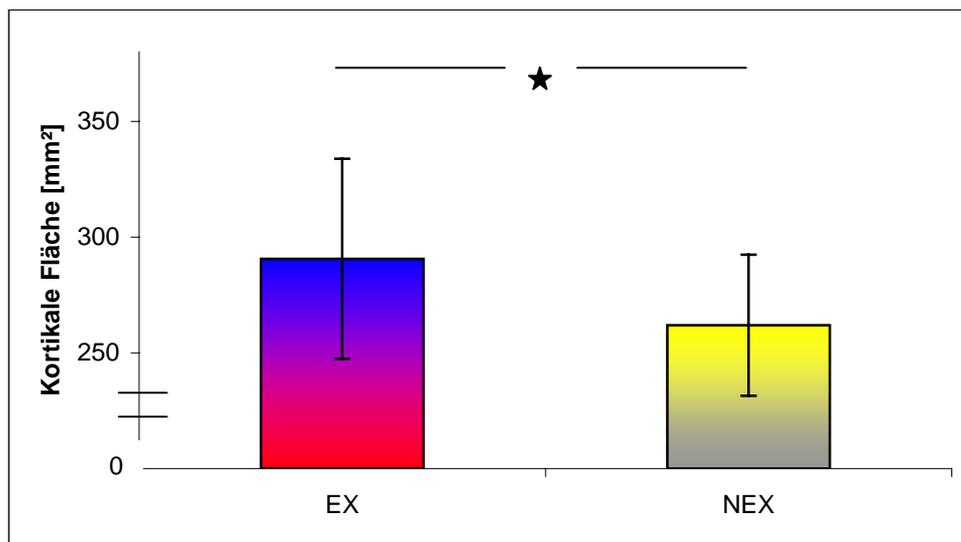
**Tab. 3.7:** Gesamtmasse [mg/cm], Gesamtfläche [mm<sup>2</sup>], Markraum [%], kortikale Fläche [mm<sup>2</sup>], kortikale Dichte [mg/cm<sup>3</sup>] und BSI [mm<sup>3</sup>] des 38 % Messbereichs der Tibia als Mittelwert mit Standardabweichung (SD), im Gruppenvergleich (Post-Hoc-Test) und mit Berechnung der Effekte/Wechselwirkung von EX und OC (2-way-Anova)

		EX-C	EX-OC	NEX-OC	NEX-C	2-way-Anova		
		n = 26	n = 22	n = 39	n = 66	EX	OC	EX*OC
Gesamtmasse	[mg/cm]	370,00 <sup>ab</sup>	346,89 <sup>c</sup>	322,85 <sup>ac</sup>	327,35 <sup>b</sup>	<b>0,001</b>	0,064	0,211
	SD	49,14	51,00	41,89	35,14			
Gesamtfläche	[mm <sup>2</sup> ]	393,48 <sup>de</sup>	383,68 <sup>fg</sup>	353,55 <sup>df</sup>	359,17 <sup>eg</sup>	<b>0,001</b>	0,337	0,794
	SD	53,03	48,36	46,43	40,07			
Markraum	[%]	21,44 <sup>hi</sup>	24,61 <sup>h</sup>	23,76	23,87 <sup>i</sup>	0,353	0,074	<b>0,056</b>
	SD	4,60	5,93	4,78	4,49			
Kortikale Fläche	[mm <sup>2</sup> ]	300,19 <sup>kl</sup>	279,38 <sup>lm</sup>	259,39 <sup>km</sup>	263,44 <sup>l</sup>	<b>0,001</b>	<b>0,044</b>	0,173
	SD	41,12	43,77	33,27	28,87			
Kortikale Masse	[mg/cm]	350,65 <sup>nop</sup>	327,14 <sup>nq</sup>	304,54 <sup>oq</sup>	309,56 <sup>p</sup>	<b>0,001</b>	<b>0,044</b>	0,191
	SD	46,37	49,93	38,78	33,58			
Kortikale Dichte	[mg/cm <sup>3</sup> ]	1170,28	1171,89	1177,86	1175,03	0,126	0,526	0,860
	SD	16,59	22,37	21,69	18,66			
BSI	[mm <sup>3</sup> ]	1547,25	1514,17	1428,51	1448,56	<b>0,032</b>	0,534	0,879
	SD	295,02	250,67	266,06	196,57			

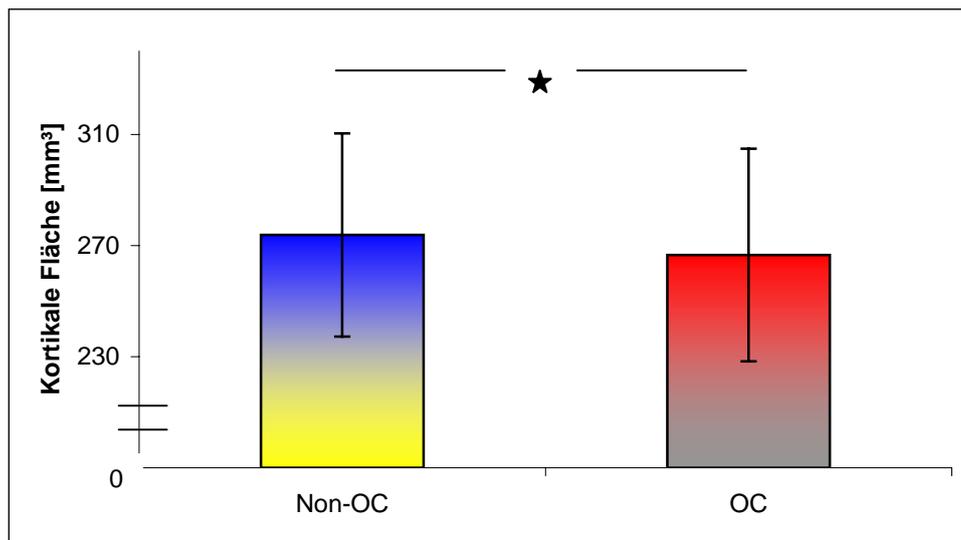
Post-Hoc-Test: <sup>a-q</sup> : p < 0,05



**Abb. 3.6:** Markraum [%] des 38 % Messbereiches der EX-C, EX-OC, NEX-OC und NEX-C-Gruppen als Mittelwert mit Standardabweichung. Im Vier-Gruppen-Vergleich: \* $p < 0,05$  (Post-Hoc); EX\*OC:  $p = 0,056$  (2-way-Anova)



**Abb. 3.7:** Kortikale Fläche des 38 % Messbereiches der EX- ( $n = 48$ ) und der NEX- ( $n = 105$ ) Gruppen. \* $p < 0,001$  (2 way Anova)



**Abb. 3.8:** Kortikale Fläche des 38 % Messbereichs der NonOC- (n = 92) und der OC- (n = 61) Gruppen. \*p < 0,044 (2-way-Anova)

## 3.2. Ergebnisse der prospektiven kontrollierten Pilotstudie über 12 Monate

### 3.2.1 Ausschluss- und Abbruchursachen

Es wurden 34 Sportlerinnen im Rahmen der ersten Visite untersucht. Davon stellten sich 22 Patientinnen zur 12-Monats-Visite erneut vor. Zwölf Probandinnen konnten somit aufgrund der fehlenden Folgeuntersuchung nicht in die Auswertung aufgenommen werden. Die Gründe für die fehlende Folgeuntersuchung sind wie folgt:

7 Patientinnen vereinbarten keinen Termin zu den Jahresuntersuchungen und konnten auch nicht mehr erreicht werden. Weitere vier Probandinnen beendeten ihre sportliche Laufbahn, eine Probandin wurde schwanger. Es ergab sich eine Drop-out-Rate von 34,3 %.

### 3.2.2 Zusammensetzung der Stichprobe

Von den 22 untersuchten Athletinnen kamen 16 aus dem Triathlonsport, darunter sechs Langdistanz- (Ironman) und zehn Kurzdistanz-Athletinnen. Zwei Athletinnen waren Radsportlerinnen, zwei 800m- und zwei Marathonläuferinnen.

### 3.2.3 Anthropometrie

#### Alter:

Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe war mit 27,81 Jahren tendenziell etwas höher, ein signifikanter Unterschied konnte aber nicht ermittelt werden.

#### Körpergröße:

Im gepaarten Vergleich veränderte die Kontrollgruppe nach zwölf Monaten signifikant ihre Körpergröße. Der Unterschied kann auf die unterschiedlichen Messzeiten (zwischen 7.30 und 11.00 Uhr) oder auf eine falsche Bedienung des Stadiometers zurückgeführt werden. Im ungepaarten Vergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

#### Gewicht:

Im Vergleich der Ausgangswerte zwischen der Gruppen mit (Tria-OC) und ohne oraler Kontrazeption (Tria-Kontrolle), zeigte sich, dass die Kontrollgruppe zu Beginn der Studie (Baseline) signifikant schwerer als die OC-Gruppe war. Der ungepaarte Vergleich der prozentualen Differenzen zwischen den Gruppen brachte keine signifikanten Ergebnisse.

#### Körperfettgehalt:

Der Fettgehalt der OC-Gruppe stieg um 3,38 % im gepaarten Vergleich von der Eingangs- zur Ausgangsvisite. Im ungepaarten Vergleich der prozentualen Differenzen beider Gruppen ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

#### Body Mass Index (BMI):

Die beiden Gruppen unterschieden sich zu Beginn der Studie (Baseline) signifikant in ihrem Body-Mass-Index. Im ungepaarten Vergleich der prozentualen Differenzen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

**Tab. 3.8:** Lebensalter [Jahre], Körpergröße [cm] und –gewicht [kg], Body-Mass-Index [kg/m<sup>2</sup>] zu Beginn (Baseline) als Mittelwert mit Standardabweichung und relative prozentuale Differenz nach 12 Monaten als Mittelwert und Standardabweichung

		Tria-Kontrolle n = 15	Tria-OC n = 7	P value ungepaart
Alter	Baseline [Jahre]	27,81 ± 5,79	24,63 ± 4,69	0,140
Größe	Baseline [cm]	168,79 ± 7,27	167,56 ± 5,07	0,927
	Monat 12 rel. Diff. %	0,24* ± 0,22	0,26 ± 0,29	0,443
Gewicht	Baseline [kg]	60,09 ± 5,69	54,36 ± 4,40	0,008**
	Monat 12 rel. Diff. %	0,84 ± 3,82	3,38 ± 4,71	0,358
Körperfettgehalt	Baseline [%]	15,75 ± 3,26	14,26 ± 1,54	0,075
	Monat 12 rel. Diff. %	4,30 ± 17,75	3,38* ± 10,77	0,401
BMI	Baseline [kg/m <sup>2</sup> ]	21,08 ± 1,19	19,34 ± 1,07	0,006**
	Monat 12 rel. Diff. %	0,34 ± 3,78	2,91 ± 4,95	0,426

\* gepaarter Vergleich mit Baseline p < 0,05 (Wilcoxon Test)

\*\* ungepaarter Vergleich (Mann-Whitney-U-Test)

### 3.2.4 Gynäkologische Anamnese

Die gynäkologische Anamnese beinhaltete Fragen nach dem Alter bei der Menarche, nach der Dauer der Einnahme oraler Kontrazeptiva und dem Menstruationsstatus. Zudem wurde die Anzahl der Geburten ermittelt.

Zwei Sportlerinnen der Kontrollgruppe gaben in ihrer Anamnese eine trainingsbedingte Amenorrhoe an. Eine von diesen Athletinnen entwickelte die Zyklusunregelmäßigkeit nur bei hohen Trainingsumfängen (> 20 Stunden) und harter Wettkampfbelastung (Langdistanztriathlon) in den Sommermonaten. Eine weitere nahm wegen bereits bekannter erniedrigter Knochendichte und einer Amenorrhoe ein orales Kontrazeptivum ein. Dadurch hatte die Sportlerin einen regelmäßigen Zyklus und wurde zu den eumenorrhoeischen Sportlerinnen gezählt. Von den 21 eumenorrhoeischen Sportlerinnen in der Eingangsvsiste nahmen bei der Jahresuntersuchung sieben orale Kontrazeptiva ein. Zwei der Probandinnen hatten bereits vor Studienbeginn Kinder.

Von den Sportlerinnen, die zur Gruppe der OC-Anwenderinnen gehörten, wurden während der zwölf Monate die im Folgenden aufgeführten Präparate eingenommen:

**Leios:**

Einphasenpräparat mit einer Dosierung von 20 µg EE und 100 µg Levonorgestrel. Dieses OC wurde von drei Probandinnen eingenommen.

**Monostep:**

Einphasenpräparat mit einer Dosierung von 30 µg EE und 125 µg Levonorgestrel. Dieses OC wurde von einer Probandin eingenommen.

**Trigoa:**

Dreiphasenpräparat mit einer Dosierung von 30-40 µg EE und 50-125 µg Levonorgestrel. Dieses OC wurde von einer Probandin eingenommen.

**Cilest:**

Einphasenpräparat mit einer Dosierung von 35 µg EE und 150 µg Levonorgestrel. Dieses OC wurde ebenfalls von einer Probandin eingenommen.

### Valette:

Einphasenpräparat mit einer Dosierung von 30 µg EE und 2.0 mg Dienogest. Dieses OC wurde ebenfalls von einer Probandin eingenommen.

**Tab 3.9:** Alter [Jahre] bei Beginn der Menarche und Dauer der Einnahme oraler Kontrazeptiva (OC) [Jahre] vor Beginn (Baseline) der Studie als Mittelwert mit Standardabweichung.

			<b>Tria-Kontrolle</b> n = 15	<b>Tria-OC</b> n = 7	<b>P value</b> <b>ungepaart</b>
Menarche	Baseline	(Jahren)	13,5 ± 1,20	14,06 ± 1,86	0,533
OC-Einnahme vor Studie	Baseline	(Jahren)	4,02 ± 4,03	5,69 ± 4,89	0,325

n.s.

### 3.2.5 Trainingsanamnese

Aus den standardisierten Fragebögen (s. Anhang 3) wurden die Trainingszeit in Stunden pro Woche und die Gesamtanzahl der Trainingsstunden des jeweils zurückliegenden Jahres ausgewertet. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der ausgewerteten Parameter.

**Tab 3.10:** Trainingsstunden pro Woche und pro Jahr zu Beginn (Baseline) als Mittelwert mit Standardabweichung und relative prozentuale Differenz zur Eingangsvisite nach 12 Monaten als Mittelwert und Standardabweichung.

			<b>Tria-Kontrolle</b> n = 15	<b>Tria-OC</b> n = 7	<b>P value</b> <b>ungepaart</b>
Trainingsstunden/Woche	Baseline	(Std./Wo)	9,45 ± 3,34	7,84 ± 2,66	0,481
	Monat 12	rel. Diff. %	2,49 ± 24,94	18,24 ± 45,80	0,396
Trainingsstunden/Jahr	Baseline	(Std./Jahr)	479,80 ± 184,43	409,42 ± 139,70	0,646
	Monat 12	rel. Diff. %	4,94 ± 28,96	7,48 ± 46,53	0,564

n.s.

### 3.2.6 Ergometrie

Zur Auswertung kam die maximale Leistung pro Kilogramm Körpergewicht. Es ergaben sich im ungepaarten Vergleich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede in dem ausgewerteten Parameter. Der gepaarte Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen der Eingangs- und der Einjahresvisite ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Die Leistung in der Übergangs- bzw. allgemeinen Vorbereitungsperiode blieb also in beiden Gruppen relativ konstant.

**Tab. 3.11:** Fahrradergometrie: Relative maximale Leistung [W/kg], maximales Laktat zu Beginn (Baseline) als Mittelwert mit Standardabweichung und relative prozentuale Differenz zur Eingangsvisite nach 12 Monaten als Mittelwert und Standardabweichung.

			<b>Tria-Kontrolle</b> n = 15	<b>Tria-OC</b> n = 7	<b>P value</b> <b>ungepaart</b>
Watt/kg	Baseline Monat 12	(W/kg) rel. Diff. %	4,47 ± 0,58 0,05 ± 11,06	4,34 ± 0,54 -0,67 ± 10,97	0,806 1,000

n.s.

### 3.2.7 Ernährungsanamnese

Ein 7-Tage Ernährungsfragebogen der DGE diente zur Ermittlung der Calciumaufnahme [g/Tag] aus der Nahrung.

**Tab. 3.12:** Calciumaufnahme mit der Ernährung [g/Tag] zu Beginn (Baseline) als Mittelwert mit Standardabweichung und relative prozentuale Differenz zur Eingangsvisite nach 12 Monaten als Mittelwert und Standardabweichung

			<b>Tria-Kontrolle</b> n = 14	<b>Tria-OC</b> n = 7	<b>P value</b> <b>ungepaart</b>
Calcium	Baseline Monat 12	(g/Tag) rel. Diff. %	1,39 ± 0,41 - 7,90 ± 27,48	1,61 ± 0,65 11,13 ± 47,01	0,359 0,308

n.s.

### 3.2.8 Blutparameter

Der laborchemische Status des Blutes wurde in jeder Visite untersucht und ausgewertet. Es fanden sich im ungepaarten Vergleich signifikante Unterschiede des Magnesiumspiegels zwischen den beiden Gruppen sowohl in der Eingangsvisite wie auch in den prozentualen Differenzen nach einem Jahr.

In den anderen ausgewerteten Parametern ergaben sich weder im ungepaarten noch im gepaarten Vergleich der Gruppen signifikante Unterschiede.

**Tab. 3.13:** Laborstatus zu Beginn (Baseline) als Mittelwert mit Standardabweichung und relative prozentuale Differenz (zur Eingangsvisite) nach 12 Monaten als Mittelwert und Standardabweichung

\*\* ungepaarter Vergleich (Mann-Whitney-U-Test)

			<b>Tria-Kontrolle</b> n = 15	<b>Tria-OC</b> n = 7	<b>P value</b> <b>ungepaart</b>
Erythrozyten	Baseline	[E/u]	4,41 ± 0,28	4,26 ± 0,41	0,438
	Monat 12	rel. Diff. %	0,78 ± 3,37	- 3,05 ± 8,69	0,093
Hämoglobin	Baseline	[g/dl]	13,49 ± 0,67	13,13 ± 0,97	0,244
	Monat 12	rel. Diff. %	0,11 ± 4,26	- 2,94 ± 5,72	0,197
Calcium	Baseline	[mmol/l]	2,39 ± 0,87	2,36 ± 0,41	0,425
	Monat 12	rel. Diff. %	0,93 ± 3,43	- 0,88 ± 5,01	0,391
Magnesium	Baseline	[mg/dl]	1,98 ± 0,15	2,08 ± 0,13	0,046**
	Monat 12	rel. Diff. %	0,15 ± 10,04	- 5,25 ± 4,94	0,027**
Anorg. Phosphat	Baseline	[mg/dl]	3,47 ± 0,54	3,73 ± 0,56	0,244
	Monat 12	rel. Diff. %	1,72 ± 12,47	- 1,57 ± 18,21	0,427
Gamma GT	Baseline	[U/l]	8,72 ± 2,67	8,80 ± 2,95	0,713
	Monat 12	rel. Diff. %	23,69 ± 78,01	- 12,05 ± 27,45	0,142
Kreatinin	Baseline	[mg/dl]	0,95 ± 0,07	1,01 ± 0,83	0,104
	Monat 12	rel. Diff. %	0,87 ± 10,72	- 8,44 ± 18,78	0,178
Cholesterin	Baseline	[mg/dl]	184,86 ± 54,72	206,88 ± 66,26	0,713
	Monat 12	rel. Diff. %	71,86 ± 277,81	- 6,32 ± 12,23	0,111
Triglyceride	Baseline	[mg/dl]	96,88 ± 44,58	99,75 ± 40,01	0,830
	Monat 12	rel. Diff. %	9,45 ± 45,49	- 3,28 ± 44,29	0,540

### 3.2.9 Parameter des Knochenstoffwechsels

Es ergaben sich weder im ungepaarten, noch im gepaarten Vergleich signifikante Unterschiede der Knochenstoffwechselfparameter Pyridinolin, Desoxypyridinolin und Osteocalcin.

**Tab 3.14:** Pyridinolin (PYD), Deoxypyridinolin (DPD) und Osteocalcin (BGP) zu Beginn (Baseline) als Mittelwert mit Standardabweichung und relative prozentuale Differenz (zur Eingangsvisite) nach 12 Monaten als Mittelwert und Standardabweichung.

n.s.

			<b>Tria-Kontrolle</b> n = 15	<b>Tria-OC</b> n = 7	<b>P value</b> <b>ungepaart</b>
PYD/Krea	Baseline	[µmol/mol]	53,97 ± 12,71	48,86 ± 22,78	0,393
	Monat 12	rel. Diff. %	-3,99 ± 23,73	-2,06 ± 57,12	0,453
DPD/Krea	Baseline	[µmol/mol]	10,90 ± 3,87	10,38 ± 8,14	0,339
	Monat 12	rel. Diff. %	-0,99 ± 54,71	74,83 ± 204,42	0,946
BGP	Baseline		30,29 ± 10,02	33,01 ± 16,57	0,526
	Monat 12	rel. Diff. %	-9,33 ± 22,72	-1,54 ± 71,65	0,602

### 3.2.10 Sexualhormone

Untersucht wurden die Serumspiegel von 17 $\beta$ -Östradiol und Prolaktin zu Beginn und nach zwölf Monaten.

Der Östradiolspiegel zur Baseline-Visite war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der OC-Gruppe. Dies ist u.a. auf die Einnahme der oralen Kontrazeptiva in der Tria-OC-Gruppe zurückzuführen, welche die physiologische Östradiolproduktion unterdrückt.

Im Prolaktinspiegel wurden keine signifikanten Unterschiede, weder zwischen den Gruppen (ungepaarten Vergleich) noch innerhalb jeder Gruppe (gepaarter Vergleich), gemessen.

**Tab. 3.15:** Östradiol [pmol/l] und Prolaktin [mU/l] zu Beginn (Baseline) als Mittelwert mit Standardabweichung und relative prozentuale Differenz (zur Eingangsvisite) nach 12 Monaten als Mittelwert und Standardabweichung

			<b>Tria-Kontrolle</b> n = 15	<b>Tria-OC</b> n = 7	<b>P value</b> <b>ungepaart</b>
Östradiol	Baseline	[pmol/l]	352,68 $\pm$ 220,30	96,96 $\pm$ 124,93	0,002**
	Monat 12	rel. Diff. %	-95,65 $\pm$ 149,76	-167,98 $\pm$ 333,11	0,699
Prolaktin	Baseline	[mU/l]	179,81 $\pm$ 74,49	169,89 $\pm$ 55,87	0,941
	Monat 12	rel. Diff. %	15,29 $\pm$ 50,96	49,89 $\pm$ 89,42	0,412

\*\* ungepaarter Vergleich (Mann-Whitney-U-Test)

### **3.2.11 Knochenmessungen an der Tibia mittels pQCT**

Es wurde für jeden Parameter ein ungepaarter Vergleich (Mann-Whitney-U-Test) zwischen den Gruppen und ein gepaarter Vergleich (Wilcoxon-Test) innerhalb der Gruppe zwischen Ausgangs- und Endwert berechnet.

Aufgrund der geringen Probandinnenzahl wurden die einzelnen Werte der prozentualen Differenz jeder Probandin zur graphischen Darstellung genutzt.

Eine Darstellung in Box Plots könnte aufgrund der geringen Probandinnenzahl und der relativ hohen Standardabweichung zu einem verzerrten Eindruck der Ergebnisse führen.

#### **3.2.11.1 Im 4 % Messbereich**

##### **Ungepaarter Vergleich der Ausgangswerte und der prozentualen Differenzen:**

Der Gruppenvergleich zwischen der Tria-Kontrollgruppe zeigte zur Eingangsvisite signifikant höhere Werte der Gesamtknochenmasse und der Gesamtfläche in der Kontrollgruppe.

Die prozentualen Differenzen der Gesamtmasse und der trabekulären Masse waren in der Kontrollgruppe nach zwölf Monaten ebenfalls signifikant größer.

In der Gesamtdichte und im Markraum wurden im ungepaarten Vergleich keine signifikanten Unterschiede ermittelt.

##### **Gepaarter Vergleich:**

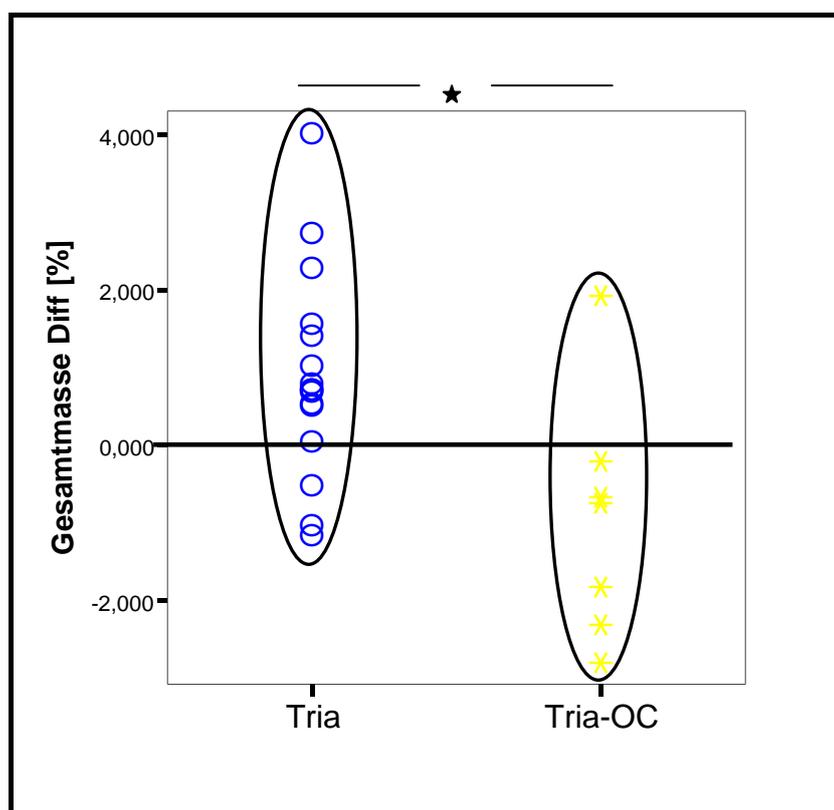
Der gepaarte Vergleich ergab in der Tria-Kontrollgruppe einen signifikanten Anstieg der Gesamtmasse und der trabekulären Masse zwischen der Baseline- und der Zwölf-Monats-Untersuchung. Die anderen Parameter zeigten keine signifikanten Veränderungen.

**Tab. 3.16:** pQCT Werte der Tibia im 4 % Messbereich zu Beginn (Baseline) als Mittelwert mit Standardabweichung und relative prozentuale Differenz (zur Eingangsvisite) nach 12 Monaten als Mittelwert und Standardabweichung (SD)

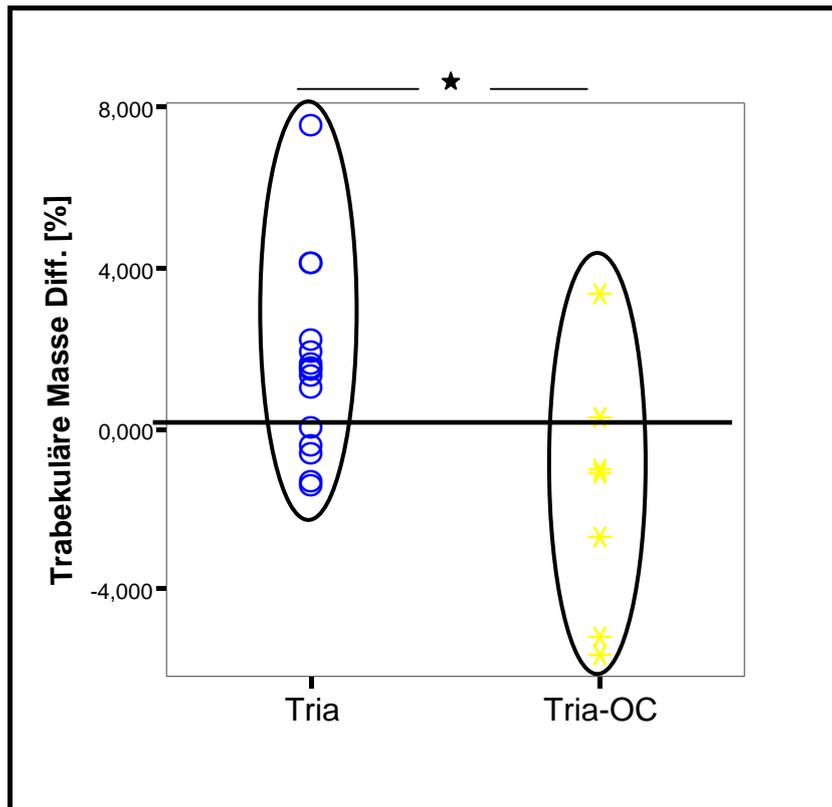
			Tria-Kontrolle n = 15	Tria-OC n = 7	P value
Gesamtmasse	Baseline	[mg/mm]	326,29 ± 32,56	298,72 ± 29,62	0,037**
	Monat 12	rel. Diff. %	0,90* ± 1,34	-0,96 ± 1,58	0,014**
Gesamtdichte	Baseline	[mg/cm <sup>3</sup> ]	318,54 ± 25,87	321,31 ± 29,94	0,771
	Monat 12	rel. Diff. %	-0,08 ± 1,63	-0,17 ± 2,36	0,972
Tabekuläre Masse	Baseline	(mg/mm)	111,26 ± 14,76	105,23 ± 10,61	0,343
	Monat 12	rel. Diff. %	2,07* ± 3,12	-1,71 ± 3,14	0,017**
Trabekuläre Dichte	Baseline	[mg/cm <sup>3</sup> ]	241,61 ± 29,80	251,71 ± 24,95	0,270
	Monat 12	rel. Diff. %	1,05 ± 1,99	-0,97 ± 1,99	0,064
Gesamtfläche	Baseline	[mm <sup>2</sup> ]	1026,40 ± 85,79	932,55 ± 85,56	0,037**
	Monat 12	rel. Diff. %	0,999 ± 1,97	-0,75 ± 2,44	0,222
Markraum	Baseline	[%]	73,46 ± 2,16	73,22 ± 2,49	0,771
	Monat 12	rel. Diff. %	0,410 ± 0,66	0,85 ± 0,82	0,920

\* gepaarter Vergleich mit Baseline p < 0,05 (Wilcoxon-Test)

\*\* ungepaarter Vergleich (Mann-Whitney-U-Test)



**Abb. 3.9:** Einzeldarstellung der prozentualen Diff. der Gesamtmasse im ungepaarten Vergleich.  
\*p < 0,014 (Mann-Whitney-U-Test)



**Abb. 3.10:** Einzeldarstellung der prozentualen Diff. der trabekulären Masse im 4 % Messbereich im ungepaarten Vergleich. \*p < 0,017 (Mann-Whitney-U- Test)

### 3.2.11.2 Im 38 % Messbereich

#### Ungepaarter Vergleich:

Im ungepaarten Vergleich fanden sich zu Beginn der Studie signifikant höhere Werte in der kortikalen Masse der Tria-Kontrollgruppe als in der Tria-OC-Gruppe. Alle anderen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede im ungepaarten Vergleich.

#### Gepaarter Vergleich:

Im gepaarten Vergleich ergaben sich in der Kontrollgruppe nach zwölf Monaten signifikant höhere Werte in der Gesamtmasse, der Gesamtdichte, der kortikalen Masse und Fläche und im BSI. Der Markraum wurde signifikant kleiner, was auf eine endostale Anlagerung im Knochen schließen lässt.

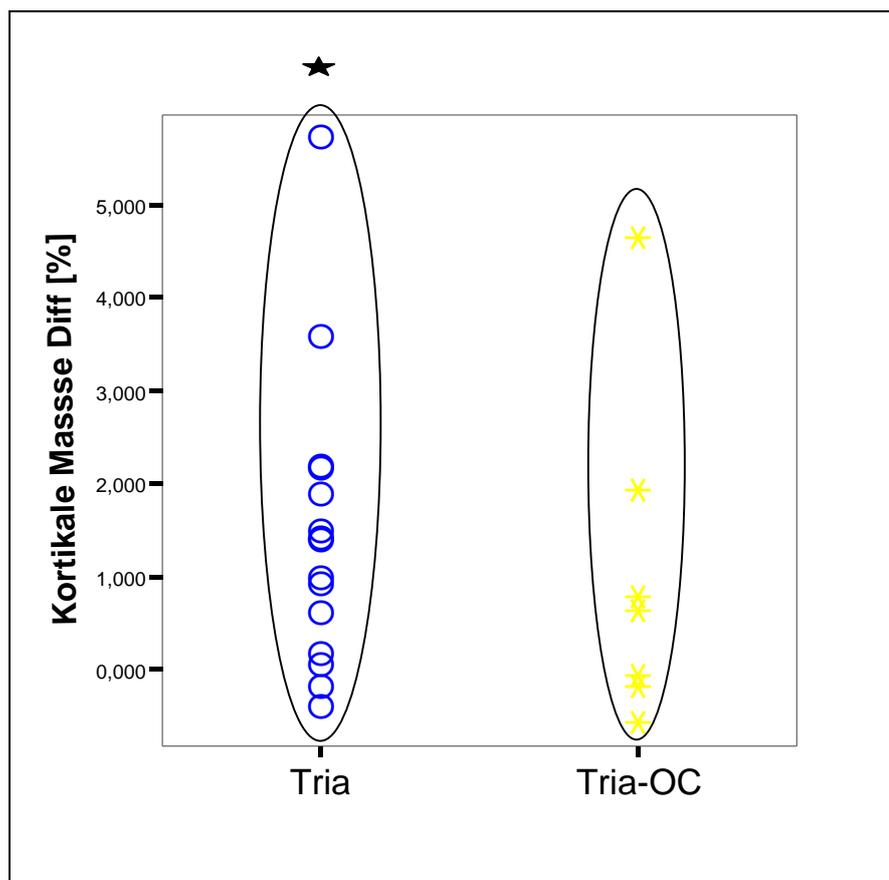
In der Tria-OC-Gruppe ergab sich nur in der Gesamtdichte und im Markraum eine signifikante Veränderung. Die Gesamtmasse, kortikale Masse, kortikale Dichte, Gesamtfläche und der BSI der Tria-OC-Gruppe veränderten sich nicht signifikant.

**Tab. 3.18:** pQCT Werte der Tibia im 38 % Messbereich zu Beginn (Baseline) als Mittelwert mit Standardabweichung und relative prozentuale Differenz zur Eingangsvisite nach 12 Monaten als Mittelwert und Standardabweichung

			Tria-Kontrolle n = 15	Tria-OC n = 7	P value Kontrolle - OC
Gesamtmasse	Baseline	[mg/mm]	379,51 ± 34,09	351,00 ± 43,52	0,050
	Monat 12	rel. Diff. %	0,87* ± 2,50	1,12 ± 1,65	0,770
Gesamtdichte	Baseline	[mg/cm <sup>3</sup> ]	954,86 ± 53,24	901,80 ± 80,7	0,140
	Monat 12	rel. Diff. %	0,74* ± 1,27	0,73* ± 0,85	0,975
Kortikale Masse	Baseline	[mg/mm]	359,61 ± 32,11	331,43 ± 39,41	0,043**
	Monat 12	rel. Diff. %	1,42* ± 1,54	1,03 ± 1,79	0,379
Kortikale Dichte	Baseline	[mg/cm <sup>3</sup> ]	1175,10 ± 17,09	1166,65 ± 23,50	0,413
	Monat 12	rel. Diff. %	0,13 ± 0,85	0,59 ± 0,85	0,222
Gesamtfläche	Baseline	[mm <sup>2</sup> ]	398,68 ± 42,39	392,15 ± 61,91	0,478
	Monat 12	rel. Diff. %	0,15 ± 2,43	0,40 ± 1,08	0,820
Kortikale Fläche	Baseline	[mm <sup>2</sup> ]	306,18 ± 28,75	284,43 ± 36,66	0,050
	Monat 12	rel. Diff. %	1,29* ± 1,22	0,44 ± 1,36	0,250
Markraum	Baseline	[%]	20,43 ± 4,43	24,85 ± 6,73	0,140
	Monat 12	rel. Diff. %	-2,72* ± 5,06	-2,42* ± 2,93	0,724
BSI	Baseline	[mm <sup>3</sup> ]	1658,55 ± 235,85	1591,90 ± 304,91	0,576
	Monat 12	rel. Diff. %	1,44* ± 1,57	1,11 ± 1,63	0,724

\*gepaarter Vergleich mit Baseline p < 0,05: (exakter Wilcoxon-Test)

\*\*ungepaarter Vergleich (Mann-Whitney-U-Test)



**Abb. 3.11:** Einzeldarstellung der prozentualen Differenzen der kortikalen Masse im 38 % Messbereich. Im ungepaarten Vergleich ergaben sich keine signifikanten Differenzen. Im gepaarten Vergleich\* innerhalb der Tria-Kontrollgruppe ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Ausgangs- und Endwert. p < 0,05 (Wilcoxon-Test).

## **4. Diskussion**

### **4.1. Diskussion der retrospektiven Analyse an einer Gruppe von 153 Frauen**

#### **4.1.1 Relevanz der Fragestellung: Auswirkungen von sportlicher Aktivität auf die Knochenmasse, -dichte und -geometrie**

Um den Einfluss von oralen Kontrazeptiva (OC) und Ausdauersport auf die Knochenstabilität zu untersuchen, wurden Frauen im Alter zwischen 18 und 28 Jahren in die retrospektive Analyse einbezogen. Als ein wesentlicher Faktor für die Stabilität des Knochens im höheren Lebensalter hat sich der Aufbau der maximalen Knochenmasse, der sog. Peak Bone Mass (PBM), in den ersten beiden Lebensjahrzehnten herausgestellt (Hui et al., 1990; Bailey et al., 1996; Bailey et al., 1999). Die maximale PBM wird im Alter zwischen 20 und 30 Jahren erreicht, nach dem 30. Lebensjahr bleibt diese bis zu einem Alter von ca. 50 Jahren konstant (Recker et al., 1992; Parson, 1996). Teegarden et al. gehen davon aus, dass 99 % der PBM im Körper bis zum 26. Lebensjahr erreicht werden (Teegarden et al., 1996). Die Studien liefern z.T. unterschiedliche Ergebnisse für das Lebensalter, in dem die PBM erreicht wird, die Gründe hierfür sind mit großer Wahrscheinlichkeit in den unterschiedlichen Messorten zu suchen. Als gesichert gilt hingegen, dass in der zweiten und dritten Lebensdekade wichtige Voraussetzungen für die Knochengesundheit im höheren Lebensalter geschaffen werden.

Nach Informationen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, nehmen 38,5 % aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter orale Kontrazeptiva zur Schwangerschaftsverhütung ein; für die jüngeren Altersgruppen zwischen 14 und 19 Jahren wird davon ausgegangen, dass bis zu 55 % der Frauen orale Kontrazeptiva nutzen (Rabe, 2004).

Ferner betreiben Frauen in der untersuchten Altersgruppe immer häufiger Ausdauersport. Die steigende Anzahl von Frauen im Alter zwischen 18 und 30 Jahren, die an großen Laufveranstaltungen, wie beispielsweise dem Berlin Marathon teilnehmen, zeigt das vermehrte Interesse dieser Altersgruppe an sportlicher Betätigung. So wuchs etwa die Teilnehmerinnenzahl am Berlin Marathon

vom 3.500 Frauen im Jahr 2000 auf nahezu 6.000 Frauen im Jahr 2005 (Sc-Running Events GmbH, 2006).

In einer Studie von Weaver et al. (Weaver, 2001) wurde über einen Zeitraum von 24 Monaten der Einfluss von körperlicher Aktivität und oraler Kontrazeption auf die Knochenmasse von 141 Frauen im Alter zwischen 18 und 31 Jahren untersucht. Die Frauen wurden entsprechend ihrem Alter und der Einnahme oraler Kontrazeptiva aufgeteilt, anschließend erfolgte die Randomisierung in die Trainingsgruppe (dreimal pro Woche ein Training an Kraftgeräten sowie ein Sprungseiltraining von insgesamt 60 Minuten in der Woche) oder in die nicht sporttreibende Kontrollgruppe. Daraus ergaben sich, wie in der vorliegenden retrospektiven Analyse, vier verschiedene Gruppen.

Während dieses Trainings wirkten relativ große Kräfte auf den Knochen, nach 24 Monaten zeigte sich in der Gruppe der körperlich aktiven Frauen ein Anstieg und bei der Kontrollgruppe ein Verlust an Knochenmasse. Bei den Frauen, die sowohl sportlich aktiv waren als auch ein OC einnahmen, zeigte sich sowohl in der mit DXA gemessenen Knochenmasse (BMC = Bone Mineral Content) und flächenbezogenen Knochendichte (BMD = Bone Mineral Content) der Lendenwirbelsäule (LWS) keine Veränderung, was auf eine negative Wechselwirkung von OC und einem Krafttrainingsprogramm schließen lässt.

Ob diese Effekte und Wechselwirkungen auch bei Ausdauersport in Kombination mit OC zu finden sind, wurde in der Studie von Weaver et al. nicht geklärt, zudem wurden mit einem Alter von über 30 Jahren auch Frauen eingeschlossen, die Ihre PBM schon erreicht hatten (Teegarden et al., 1996).

Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden retrospektiven Analyse Zusammenhänge, Effekte und Wechselwirkungen von Ausdauersport und oraler Kontrazeption in einer Altersgruppe zwischen 18 und 28 Jahren untersucht, in der Frauen sowohl Ausdauersport betreiben, als auch orale Kontrazeption als Ovulationshemmer benutzen und zugleich die Peak Bone Mass noch nicht vollständig erreicht ist.

#### **4.1.2 Diskussion der Ein- und Ausschlusskriterien**

Mögliche Variablen, die neben Ausdauersport und OC Einfluss auf die Knochenentwicklung haben könnten, mussten ausgeschlossen oder kontrolliert werden. In einer retrospektiven Analyse, die auch als Ex-post-facto-Anordnung bezeichnet wird, ergibt sich durch die Zuordnung in eine Gruppe oft eine Selbstselektion, bei der zusätzliche Variablen - die Wilkening et al. als Organismusvariablen beschreiben (Wilkening, 1987, 1988) - die Interpretation der Ergebnisse erschweren (Wilkening, 1988). In einer retrospektiven Analyse ist daher das Ausschließen möglicher Störfaktoren oder anderer Organismusvariablen, die zu einer mangelnden internen Validität der Untersuchung führen könnten, von besonderer Bedeutung (Wilkening, 1988). Dies wurde in der vorliegenden Studie durch die Vorgabe von festen Ein- und Ausschlusskriterien gewährleistet.

Eine einmonatige OC-Karenz zum Nachweis eines physiologischen Eigenzyklus galt in der retrospektiven Analyse als Grundvoraussetzung zur Teilnahme an der Studie. Störungen im hypothalamo–hypophysär–gonadalen Regelkreis, die sich u.a. in Form einer Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe zeigen, konnten dadurch ausgeschlossen werden. Insbesondere Ausdauersportlerinnen, die ein umfangreiches Ausdauertraining absolvieren und Frauen mit Anorexia oder Bulimia nervosa zeigen häufig in der Anamnese Zyklusstörungen, die Einfluss auf die Knochenentwicklung (Snead et al., 1992; Tomten et al., 1998; Sanborn et al., 2000; Milos, 2005) haben können und u.a. mit der Inzidenz von Stressfrakturen in engem Zusammenhang stehen (Kopp-Woodroffe et al., 1999; Waldrop, 2005).

Ein weiteres Ausschlusskriterium stellte die Anwendung von parenteralen Depotkontrazeptiva dar. Taubert et al. (Taubert, 1995) beschrieben, dass diese einen erheblichen Einfluss auf den Hormonhaushalt aufweisen.

Sportliche Aktivität wirkt sich nach zahlreichen Studien im allgemeinen positiv auf die Knochenentwicklung aus (Snow-Harter, 1992; Heinonen et al., 1993; Welten, 1994; Emslander et al., 1998; Bailey et al., 1999). Deshalb musste in der Kontrollgruppe sportliche Betätigung von mehr als einer Stunde pro Woche als Ausschlusskriterium gelten.

Insbesondere die Art der mechanischen Beanspruchung, in Form von verschiedenen Sportarten, scheint einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktionen des Knochens zu haben. Taaffe et al. (Taaffe, 1995) fanden bei Turnerinnen im Vergleich zu Schwimmerinnen und einer Kontrollgruppe bei eumenorrhöischem Zyklus signifikant höhere Werte der BMD im Trochanter.

Heinonen et al. (Heinonen et al., 1993) zeigten in einer retrospektiven Analyse an 130 Frauen, dass Frauen, die ein systematisches Krafttraining betrieben, gegenüber Frauen, die ein systematisches Ausdauertraining absolvierten, eine signifikant höhere BMD in der LWS aufwiesen.

In der Literatur wird der Zusammenhang zwischen Sportarten, bei denen große Kräfte auf den Knochen wirken, und der Knochenfestigkeit in den beanspruchten Körperregionen klar dargestellt (Kontulainen et al., 2001; Kontulainen et al., 2003). Sportarten, bei denen geringere Kräfte wirken, wie z.B. im Ausdauersport, scheinen weniger Einfluss zu haben (Heinonen et al., 1995). Deshalb zählte in der vorliegenden Untersuchung ein systematisches Krafttraining in der Gruppe der Ausdauersportlerinnen auch zu den Ausschlusskriterien.

Elgan et al. (Elgan, 2004) beschrieben in einer zweijährigen Studie an 152 jungen Frauen, die den Einfluss des Lebenswandels auf die Entwicklung der Knochenmasse untersuchte, dass Rauchen und Alkoholkonsum in Zusammenhang mit einer erniedrigten Knochendichte stehen. Drogen und Medikamentenmissbrauch, medikamentöse Therapien, übermäßiger Alkohol- und vor allem Nikotinkonsum beeinflussen den Knochenstoffwechsel nachhaltig (Iki, 2005; Kanis, 2005; Kogawa, 2005) und zählten deshalb zu den Ausschlusskriterien.

Weitere Faktoren, die Veränderungen in der BMD bewirken können, waren eine aktuelle oder zurückliegende Schwangerschaft oder Stillzeit. Während der Schwangerschaft werden Abnahmen der BMD in der LWS von 2,4 % (Drinkwater and Chesnut, 1991) bis 7,6 % (Karlsson et al., 2001), in der Hüfte von 0,9 % (Sowers, 1991) bis 3,9 % (Karlsson et al., 2001) und 2,2 % (Drinkwater and Chesnut, 1991) bis 3,9 % (More, 2001) am Radius erreicht. In der Stillzeit kommt es zu einer weiteren Abnahme der BMD (Karlsson et al., 2005).

Ein Ansteigen der Knochenstoffwechselfparameter während der Schwangerschaft ist ebenfalls bekannt; die Werte können bis zu einem Jahr nach der Ge-

burt erhöht bleiben (Hannon and Eastell, 2000). Der Abbau der BMD während der Stillzeit wird als reversibel beschrieben, die frühere BMD wird 6–18 Monate nach Abstillen wieder erreicht (Karlsson et al., 2005). Frauen, die bereits Kinder hatten, wurden deshalb nicht in die retrospektive Analyse eingeschlossen.

Ein altersentsprechender Befund bei der klinischen Untersuchung, kardiovaskuläre und thromboembolische Erkrankungen in der Eigen- oder Familienanamnese, Laborwerte, die außerhalb 15 % des Normbereiches lagen, Lebererkrankungen, Fettstoffwechselstörungen und maligne Tumore mussten ebenfalls ausgeschlossen werden, um einen gesunden körperlichen Zustand der Probandinnen sicherzustellen.

Diabetes mellitus (Christensen and Svendsen, 1999) und Schilddrüsenerkrankungen (Engler et al., 1999) zeigen einen signifikanten Einfluss auf Knochenstoffwechsel und -entwicklung, durch die durchgeführte Diagnostik wurden diese Stoffwechselstörungen ausgeschlossen.

#### **4.1.3 Einteilung der Probandinnen nach den Variablen Ausdauertraining und orale Kontrazeption**

Die Einteilung in der vorliegenden Arbeit erfolgte entsprechend Hartard et al. (Hartard et al., 2004), die in einer Studie an 69 Ausdauersportlerinnen folgende Einteilung hinsichtlich der Einnahme oraler Kontrazeptiva und Ausdauersport vorgenommen haben:

Frauen, die regelmäßiges Ausdauertraining über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren und mehr als drei Stunden pro Woche betrieben hatten, wurden in die Ausdauergruppe eingeteilt.

Die Einteilung hinsichtlich der Einnahme niedrigdosierter oraler Kontrazeptiva erfolgte entsprechend dem Alter der Probandin und der Einnahmezeit:

Frauen wurden in die OC-Gruppen eingeteilt, wenn sie mehr als drei Jahre ein OC einnahmen und jünger als 22 Jahre waren, bzw. wenn sie älter als 22 Jahre waren und mehr als 50 % der Zeit nach der Menarche ein orales Kontrazeptivum eingenommen hatten.

## **4.2 Diskussion der Methoden der prospektiven Analyse über einen Zeitraum von 12 Monaten**

### **4.2.1 Diskussion der Auswahl der Probandinnen**

In dieser Pilotstudie sollten mehrere Fragestellungen, die sich mit der Knochengesundheit von Ausdauersportlerinnen beschäftigen, bearbeitet werden. Es sollte der Frage nachgegangen werden, ob ein über viele Jahre durchgeführtes umfangreiches Ausdauertraining noch Einfluss auf Veränderungen im Knochen hat, auch wenn der Aufbau der Knochenmasse in dieser Altersgruppe eigentlich (Recker et al., 1992; Parson, 1996; Bachrach, 2001) schon abgeschlossen sein müsste. Zum anderen ist die Entwicklung des Knochens unter der Kombination von umfangreichem Ausdauertraining und niedrigdosierter oraler Kontrazeption bislang noch unzureichend untersucht. Lediglich zur Wirkung von hochdosierten Kontrazeptiva liegen vermehrt positive Daten in Bezug auf den Knochen vor (Goldsmith und Johnston, 1975; Kleerekoper et al., 1991), wobei diese Daten im überwiegenden Anteil der bisher publizierten Studien ausschließlich mit DXA-Geräten gewonnen wurden. Untersuchungen, die sich mit Ausdauersport und oraler Kontrazeption beschäftigen und bei denen pQCT Daten erhoben wurden, sind bis dato nicht publiziert.

Die pQCT Daten ermöglichen dabei eine getrennte Beurteilung von Teilvolumina, Kortikalis und Spongiosa (Brinckmann, 2000).

Die Pille wird bei Leistungssportlerinnen, vor allem im Ausdauerbereich, nicht nur als Mittel zur Kontrazeption, sondern auch zu therapeutischen Zwecken bei einer trainingsbedingten Amenorrhoe eingesetzt. Da auch ein regelmäßiger Zyklus anovulatorisch sein kann und mit einem Östrogenmangel einhergeht (Bonen, 1981), werden OC auch oft bei bestehenden klinischen Zeichen wie trockenen Schleimhäuten oder Ermüdungsfrakturen eingesetzt.

Bei Frauen mit Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe ist eine positive Wirkung auch bei niedrigerer Dosierung von 10-50 µg Ethinylestradiol wahrscheinlich (Gulekli et al., 1994; Cumming, 1996; Rickenlund et al., 2004).

Aktuelle Untersuchungen beschreiben jedoch bei ovulatorischem Zyklus keinen oder einen negativen Effekt niedrigdosierter oraler Kontrazeptiva. Gremion et al. (Gremion et al., 2001) zeigten in einer einjährigen Studie an 30 Langstrecken-

läuferinnen (neun OC-Anwenderinnen, zehn eumenorrhoeische Frauen, elf amenorrhoeische Frauen), dass die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums in der Gruppe der OC-Anwenderinnen keine Veränderung der BMD (DXA) an der LWS und am Femur bewirkte.

Retrospektive Analysen lassen sogar einen negativen Effekt oraler Kontrazeptiva, insbesondere in Kombination mit körperlicher Aktivität, vermuten (Hartard et al., 1997; Weaver, 2001; Hartard et al., 2004).

In dieser prospektiven Untersuchung galt es also besonders den therapeutischen oder sogar präventiv einsetzbaren Nutzen der Pille zu untersuchen. Deshalb wurden auch solche Frauen in die Studie eingeschlossen, die jenseits des 30. Lebensjahres ihre PBM schon erreicht hatten und bei denen eigentlich keine Veränderung des Knochens zu erwarten gewesen wäre, da die PBM bis zur Menopause nahezu konstant bleibt.

#### **4.2.2 Studiendesign**

Die prospektive Untersuchung wurde nicht randomisiert; die Frauen konnten frei entscheiden, ob sie ein orales Kontrazeptivum zur Verhütung benutzen wollen. Einzige Voraussetzung bei der Nutzung war die Verwendung eines niedrigdosierten oralen Kontrazeptivums mit einem Anteil von weniger als 50 µg EE. Zum Anteil des Gestagens wurden keine Vorgaben gemacht.

Es wurde keine einheitliche Auswahl im Faktor Zyklusgeschehen getroffen, d.h. Frauen, die bei hohen Trainingsumfängen in der Wettkampf- und speziellen Vorbereitungsphase keinen ovulatorischen Zyklus hatten, wurden nicht ausgeschlossen. Lediglich in der Übergangs- oder allgemeinen Vorbereitungsperiode (Herbst, Winter), d.h. zu den Untersuchungszeitpunkten, mussten die Probandinnen einen Zyklus aufweisen.

An der Studie nahmen Leistungssportlerinnen teil, die ihr Leben neben Beruf und Familie ganz auf den Sport ausrichteten und auf nationaler und internationaler Ebene Titel gewannen. So nahmen u.a. eine Europameisterin im Langdistanztriathlon, eine deutsche Meisterin im Mitteldistanztriathlon und mehrere Teilnehmerinnen der Ironman® Weltmeisterschaften in Hawaii sowie ein Mitglied der Deutschen Leichtathletik-Nationalmannschaft (800m Lauf) an der Untersuchung teil.

Eine Randomisierung hinsichtlich des Faktors „Pille“ wäre in der vorliegenden Arbeit nicht möglich gewesen. Die Sportlerinnen wären in ihrem Trainings- und Alltagsleben, insbesondere in der Partnerschaft und in der Trainings- und Wettkampfplanung, zu stark beeinflusst worden.

Einflüsse durch körperliche Aktivität und pharmakologische Intervention lassen sich mit röntgenologischen und anderen bildgebenden Verfahren nur längerfristig darstellen. Eine Aussage über mögliche Effekte kann erst nach einem Zeitraum von mindestens zwölf Monaten getroffen werden (Kuohung et al., 2000). Daher wurde der Untersuchungszeitraum auf zwölf Monate festgesetzt.

#### **4.2.3 Diskussion der Ein- und Ausschlusskriterien**

Bei einem Trainingsumfang von mehr als fünf Stunden pro Woche im Jahresdurchschnitt und einer entsprechenden Trainingsplanung mit dem Ziel, die sportliche Leistungsfähigkeit zu verbessern, wird von einem systematischen Training (Zintl, 2001) gesprochen. Vorgabe für eine Aufnahme in die Studie war deshalb ein Trainingsumfang von mindestens fünf Stunden pro Woche und ein Trainingsalter von mindestens drei Jahren.

Eingeschlossen wurden Sportlerinnen, die einen altersentsprechenden Befund bei der klinischen Untersuchung aufwiesen. Kardiovaskuläre und thromboembolische Erkrankungen mussten, nicht nur für die Auswertung, sondern auch im Hinblick auf die leistungssportliche Betätigung ausgeschlossen werden. Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes (Christensen and Svendsen, 1999) können, wie bereits angesprochen, die Knochenentwicklung beeinflussen und wurden deshalb durch die angewendeten Untersuchungsmethoden ausgeschlossen.

Medikamente können den Knochen nachhaltig beeinflussen. Sportlerinnen, die Medikamente einnahmen, die den Knochen beeinflussen könnten, wurden ausgeschlossen. Dazu zählte u.a. die Einnahme von Kortikoiden sowie hochdosierten oralen Kontrazeptiva (> 50 µg EE).

Drogen- und Medikamentenmissbrauch, z.B. in Form von Doping, zählten zu den Ausschlusskriterien. Doping ist in dem Leistungsbereich, in dem sich diese Sportlerinnen bewegen, natürlich ein Thema. Die untersuchten Sportlerinnen zeigten bis auf die trainingsbedingten physiologischen Veränderungen keine Auffälligkeiten und einen gesunden Allgemeinzustand. Doping kann aber durch die durchgeführten Untersuchungsmethoden nicht ausgeschlossen werden.

Unter Ausdauersportlerinnen findet sich ein relativ großer Anteil an Frauen mit gestörtem Essverhalten, das sich aus klinischer Sicht bis zum Vollbild einer Anorexia oder Bulimia nervosa entwickeln kann. Das gestörte Essverhalten führt hier nicht nur zu einem Leistungseinbruch, sondern auch zu einer starken Beeinflussung des Zyklusgeschehens. Ein unregelmäßiger Zyklus wiederum wird bei Ausdauersportlerinnen mit einer erhöhten Inzidenz von Ermüdungsfrakturen und einer prämenopausalen Osteoporose in Verbindung gebracht.

Bereits seit 1990 wurde klinisch von der sog. female athlete triad gesprochen (Yeager et al., 1993), die sich aus drei Komponenten zusammensetzt: einem gestörten Essverhalten, einer (sekundären) Amenorrhoe und einer prämenopausalen Osteoporose (Sabatini, 2001; Golden, 2002).

Aktuelle Publikationen zeigen, dass an Stelle einer Osteoporose als Charakteristikum einer female athlete triad, Osteopenie zur Definition herangezogen werden sollte, um der größeren Prävalenz der Osteopenie unter den Leistungssportlerinnen gerecht zu werden (Khan et al., 2002).

Sportlerinnen, bei denen eindeutige Zeichen dieser Triade in der Anamnese zu finden waren, wurden deshalb aus der Untersuchung ausgeschlossen. Hierbei wurde vor allem auf die Beeinflussung des hypothalamo-hypophysär-gonadalen Regelkreises aufgrund eines gestörten Essverhaltens geachtet.

Osteopenie oder trainingsbedingte sekundäre Amenorrhoe, vor allem in den Sommermonaten, stellten hingegen keine Ausschlusskriterien dar.

### **4.3 Diskussion der Untersuchungszeitpunkte in der retrospektiven und der prospektiven Studie**

Untersuchungen während der Wettkampfphase hätten keine validen Ergebnisse ergeben, da aktuelle Wettkampfbelastungen die Laborparameter auch noch Tage danach signifikant beeinflussen können. Insbesondere Wasser- und Elektrolythaushalt werden dadurch gestört und die Laborwerte beeinflusst. Die Untersuchungen der retrospektiven Studie wurden deshalb in der wettkampffreien Zeit des Jahres durchgeführt.

Es ist bekannt, dass die in der prospektiven Analyse bestimmten Knochenstoffwechselfparameter großen jahres- und tageszeitlichen Schwankungen unterliegen (Eastell et al., 1992; Douglas et al., 1996; Greenspan et al., 1997; Voitge et al., 1998). Deshalb wurde in dieser Studie vor allem darauf geachtet, dass alle Untersuchungen der Leistungssportlerinnen immer in den Wintermonaten zwischen 7.30 und 11.00 Uhr vormittags durchgeführt werden, um die Variabilität aller untersuchter Parameter möglichst gering zu halten.

Im Vergleich zu den jahreszeitlichen Schwankungen Sommer-Winter, bzw. Wettkampfperiode-Übergangsperiode, scheinen die Effekte des Menstruationszyklus der Frau auf die Schwankungen der Knochenstoffwechselfparameter nur gering zu sein und keine signifikanten Veränderungen zu bewirken (Schlemmer et al., 1993).

Die Hormonspiegel selbst hingegen unterliegen einem starken zyklischen Profil (Löffler, 1997). Insbesondere die Laboranalysen mussten also in der gleichen Zyklusphase stattfinden. Die Teilnehmerinnen wurden zu allen Untersuchungen zwischen den 17. und 23. Zyklustag, d.h. während der Lutealphase einbestellt. In der prospektiven Analyse wurde die zwölfte Monatsuntersuchung in der Gruppe, in der kein OC eingenommen wurde, ebenfalls zwischen dem 17. und 23. Zyklustag durchgeführt. Die Frauen, die ein OC einnahmen, wurden zwischen dem 10. und 21. Einnahmetag untersucht.

## **4.4 Diskussion der Ergebnisse in der retrospektiven und prospektiven Studie**

### **4.4.1 Anthropometrische Daten der retrospektiven Untersuchung**

Die Probandinnen unterschieden sich nicht in Körpergröße und Gewicht.

Alter und BMI der Probandinnen erwiesen sich jedoch als signifikant unterschiedlich. Die EX-C- und die EX-OC-Gruppe waren signifikant älter als beide Kontrollgruppen (NEX-C, NEX-OC). Die EX-OC-Gruppe hatte mit 20,3 kg/m<sup>2</sup> einen signifikant niedrigeren BMI als beide Kontrollgruppen, die keinen Sport betrieben (NEX-C: 22,05 kg/m<sup>2</sup>; NEX-OC: 21,96 kg/m<sup>2</sup>).

In der Literatur findet sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen Körpergröße, Gewicht und Knochenmasse. So werden die BMD-Daten bei Unterschieden oft auf die Körpergröße bezogen, um Störfaktoren zu minimieren. Dies war in der retrospektiven Analyse bei den nahezu identischen Werten in allen vier Gruppen nicht nötig.

Die Probandinnen der Studie betrieben ein regelmäßiges Ausdauertraining, das zu einem erhöhten Energieumsatz im Körper führt (Zintl, 2001). Ein möglicher Effekt hieraus ist ein niedriger BMI im Vergleich zu solchen Frauen, die keinen Sport betreiben. Leake et al. (Leake and Carter, 1991) untersuchten die anthropometrischen Daten von Sportlerinnen der Disziplinen Schwimmen, Laufen und Triathlon. Aus den Ergebnissen zogen Leake et al. die Schlussfolgerung, dass die Triathletinnen ihrer Untersuchung mit einem BMI von 21,0 kg/m<sup>2</sup> hinsichtlich ihrer Körperzusammensetzung am besten mit den Schwimmerinnen vergleichbar waren.

Der BMI in beiden EX-Gruppen der vorliegenden Studie ist mit 20,3 kg/m<sup>2</sup> in der EX-OC und 21,18 kg/m<sup>2</sup> in der EX-C-Gruppe mit den Werten der Triathletinnen von Leake et al. vergleichbar.

Beide EX-Gruppen sind signifikant älter als die NEX-Gruppen. Der Knochen sollte allerdings jenseits des 20. Lebensjahres schon seine PBM erreicht haben (Bachrach, 2001). Die Unterschiede hinsichtlich des Alters der Probandinnen sollten deshalb keinen großen Einfluss auf die Knochenparameter haben. Falls dieser Altersunterschied wirklich von größerer und die Einnahmezeit der oralen Kontrazeptiva von geringerer Bedeutung wäre, sollten sich die Knochenpara-

meter der EX-OC-Gruppe und der EX-C-Gruppe nicht signifikant unterscheiden, da sich diese beiden Gruppen im Alter ebenfalls nicht signifikant unterscheiden. Außerdem müssten die NEX-Gruppen signifikant schlechtere Knochenwerte haben als die EX-OC-Gruppe (s. Ergebnisteil Punkt 3.1.5; 3.1.6 und Diskussion 4.4.6; 4.4.7.3; 4.4.7.4).

#### **4.4.2 Anthropometrische Daten der prospektiven Studie**

In der prospektiven Studie zeigte sich, dass die Ausdauersportlerinnen der Tria-Kontrollgruppe signifikant schwerer waren als die Tria-OC-Gruppe; der BMI unterschied sich deshalb ebenfalls signifikant zwischen den Gruppen. Über den Zeitraum von zwölf Monaten nahm der Körperfettgehalt der Tria-OC-Gruppe signifikant zu. Vor der Eingangsuntersuchung hatten die Sportlerinnen, welche die Pille einnahmen, wenn möglich eine Pillenpause eingehalten. Die Baseline-Untersuchung wurde in der Zeit der Pillenpause durchgeführt. Im Gegensatz dazu fand die zwölfte Monatsuntersuchung während der Einnahmezeit statt.

Es ist bekannt, dass es unter OC-Substitution zu einer Gewichtszunahme kommen kann (Endrikat et al., 1995). Rickenlund et al. (Rickenlund et al., 2004) untersuchten die Effekte von OC bei eumenorrhoeischen und amenorrhoeischen Ausdauersportlerinnen auf anthropometrische Daten und die körperliche Leistungsfähigkeit. Während der OC-Substitution konnte eine Gewichts- und Körperfettzunahme bei allen Ausdauersportlerinnen beobachtet werden, die in der Gruppe der amenorrhoeischen Sportlerinnen besonders deutlich ausfiel.

Die Gewichtszunahme in der Tria-OC-Gruppe könnte daher mit der OC-Einnahme zusammenhängen. Während der kurzen OC-Pause vor der Eingangsuntersuchung hatten die Frauen, die ein OC einnahmen, wahrscheinlich einen Gewichtsverlust zu verzeichnen. Nach der Eingangsuntersuchung begannen die Frauen wieder mit der OC-Einnahme und erhöhten durch die Beeinflussung des Wasserhaushaltes ihr Gewicht wieder.

#### 4.4.3 Gynäkologische Anamnese in der retrospektiven Untersuchung

Das Alter bei Eintritt der Menarche ist ein entscheidender Faktor für die Knochenentwicklung bis in die dritte Lebensdekade. Die steigenden Östrogenwerte führen bei Frauen in der Pubertät zu einer verstärkten Zunahme der Knochenmasse. Dadurch wird mehr Knochenmasse aufgebaut, als die Frau im Verhältnis zu ihrer Muskelmasse für die mechanische Stabilität benötigt (Schiessl et al., 1998).

Es wird aktuell diskutiert, dass dieser zusätzliche Knochenaufbau für eine spätere Schwangerschaft und die nachfolgende Stillzeit benötigt wird.

Ott et al. (Ott, 1991) beschreiben, dass eine erst spät einsetzende Menarche einen negativen Effekt auf die Knochenmasse hat. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich in der gynäkologischen Anamnese zwischen allen Gruppen kein signifikanter Unterschied im Alter bei Eintritt der Menarche. Diese wichtige Ausgangsbedingung für eine adäquate Knochenentwicklung war somit bei den vier Gruppen gleich.

In der retrospektiven Analyse von Hartard et al. (Hartard et al., 2004) zeigte sich, dass in der untersuchten Gruppe von 69 Ausdauersportlerinnen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der BMD der LWS und dem Alter bei Ersteinnahme der Pille bestand. Deshalb wurden das Alter bei der ersten OC-Einnahme erhoben und die Anzahl der Lebensjahre, in denen ein OC-Präparat eingenommen wurde, sowie der Lebensjahre, in denen kein OC eingenommen wurde, berechnet.

Die Frauen in der EX-OC-Gruppe hatten bereits relativ früh nach der Menarche (EX-OC: Alter  $15,8 \pm 1,22$  Jahre) orale Kontrazeptiva eingenommen. Bei den anderen Gruppen findet sich eine signifikant spätere Einnahmezeit (EX-C:  $19,85 \pm 3,09$  Jahre ; NEX-OC:  $16,9 \pm 1,48$  Jahre; NEX-C:  $18,92 \pm 2,27$  Jahre). Der Knochen hatte bei den Teilnehmerinnen der EX-OC-Gruppe dadurch eine signifikant geringere Zeit, sich unter einem physiologischen Zyklus zu entwickeln, da orale Kontrazeptiva die körpereigene Sexualhormonproduktion stark unterdrücken. Die Zeit nach der Menarche scheint entscheidend zu sein für eine endostale Apposition in den Röhrenknochen. Die Hypothese, die aus den Ergebnissen der gynäkologischen Anamnese aufgestellt werden kann, sollte sich deshalb in den Ergebnissen der DXA- und der pQCT- Daten wiederfinden.

#### **4.4.4 Gynäkologische Anamnese in der prospektiven Studie**

In der vorliegenden prospektiven Studie wurde durch die Anamnese ebenfalls das Alter zu Beginn der Menarche und die Jahre der OC-Einnahme ermittelt. Die Tria-Kontrollgruppe und die Tria-OC-Gruppe unterschieden sich nicht im Alter zu Beginn der Menarche und in der OC-Einnahme vor Beginn der Studie. Dadurch konnte bei diesen Parametern von gleichen Ausgangsbedingungen vor Studienbeginn ausgegangen werden.

#### **4.4.5 Diskussion der Calciumaufnahme über die Nahrung in der retrospektiven und prospektiven Studie**

Die Entwicklung des Knochens wird entscheidend durch eine ausreichend hohe Calciumresorption beeinflusst (Abrams, 2003). Die Menge des benötigten Calciums in der Nahrung richtet sich dabei entscheidend nach dem Alter. Neugeborene nehmen pro Kilogramm Körpergewicht bis zu 200 mg am Tag auf. Nach dem 20. Lebensjahr ist eine Calciumaufnahme aus der Nahrung von 10–20 mg/kg pro Tag empfohlen, was einer Tagesdosis von 1.000 mg pro Tag entspricht (Abrams, 2003).

Aus der standardisierten Ernährungsanamnese nach Pudal (Pudal, 1974) wurde in beiden Studien die Calciumaufnahme über die Nahrung ausgewertet. In der prospektiven und in der retrospektiven Studie nahmen alle Gruppen mehr als die empfohlenen 1.000 mg Calcium pro Tag zu sich. Eine mangelnde Versorgung einer der Gruppen konnte auch unter den körperlich Aktiven ausgeschlossen werden.

Es ergaben sich bei der statistischen Auswertung beider Studien keine signifikanten Gruppenunterschiede; auch war bei einer Aufnahme von mehr als 1.000 mg Calcium pro Tag in keiner Gruppe eine Unterversorgung an Calcium gegeben. Ein Überschuss an Calcium würde nicht zu einer höheren Absorptionsrate und Einlagerung in den Knochen führen (Abrams, 2003).

Anzumerken ist, dass in der retrospektiven Analyse nicht alle Probandinnen eine Ernährungsanamnese ausfüllten. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die geringere Fallzahl kann deshalb nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

#### **4.4.6 Diskussion der flächenbezogenen Knochendichtemessung (DXA) in der retrospektiven Untersuchung**

Die Auswirkungen von Sport und oraler Kontrazeption auf die Entwicklung der BMD sind differenziert zu betrachten. Aus der Literatur ist bekannt, dass Sport eine osteoprotektive oder sogar osteoanabole Wirkung hat.

Die Effekte sind dabei in denjenigen Skelettregionen am größten, in denen durch das intensive Training hohe Muskelkräfte wirken (Haapasalo et al., 2000). Unterschiedliche Sportarten scheinen dabei eine unterschiedlich osteoprotektive Wirkung zu haben.

Taaffe et al. (Taaffe, 1995) verglichen in einer Untersuchung eine Gruppe eumenorrhöischer Frauen, die sich aus Gymnastinnen, Schwimmerinnen und einer Kontrollgruppe zusammensetzte. Es zeigte sich, dass die BMD im Oberschenkelhals bei den Gymnastinnen signifikant höher war als in beiden anderen Gruppen.

Heinonen et al. (Heinonen et al., 1995) führten ebenfalls eine retrospektive Analyse an 59 Athletinnen durch. Die Frauen übten drei verschiedene Sportarten mit jeweils unterschiedlichen Trainingsumfängen aus. Es zeigte sich, dass die Frauen, welche mit geringeren Umfängen trainierten, sich nicht signifikant von den Frauen mit hohen Trainingsumfängen unterschieden. Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass nicht die Anzahl der Verformungen des Knochens entscheidend sind, sondern die Höhe der maximalen Kraft, die bei der Verformung auf den Knochen wirkt.

Die Ergebnisse zeigten analog zu den Ergebnissen von Taaffe et al. (Taaffe, 1995), dass in denjenigen Sportarten, in denen hohe Kräfte wirken, höhere BMD-Werte vorliegen. Die Kontrollgruppe, die keinen Sport ausübte, hatte im Vergleich zu den drei Sportgruppen (Squash, Aerobic Tanz, Inline Skating) eine signifikant niedrigere BMD am Oberschenkelhals, an der proximalen Tibia und am Calcaneus.

Duncan et al. (Duncan et al., 2002) untersuchten den Einfluss unterschiedlicher Ausdauersportarten (Radfahren, Laufen, Schwimmen, Triathlon) auf die BMD der Lendenwirbelsäule, des Oberschenkelhalses, der Unterarme und Unterschenkel von prämenopausalen Ausdauersportlerinnen. Die Läuferinnen hatten größere BMD-Werte an den Messorten, an denen sportspezifisch höhere Kräfte (Beine, OSH) wirken, als die Schwimmerinnen, Radfahrerinnen oder die Kon-

trollgruppe. Die Triathletinnen hatten durch ihren Sport keinen Zugewinn in der BMD gegenüber den Läuferinnen.

Emslander et al. (Emslander et al., 1998) zeigten ebenfalls in einer Querschnittsuntersuchung, dass Läuferinnen mit einem regelmäßigen Zyklus, welchen Emslander et al. bei acht normalen Zyklen im Jahr als gegeben sahen, höhere BMD-Werte im OSH aufwiesen als die Kontrollgruppe. Bei den ebenfalls untersuchten Schwimmerinnen zeigte sich kein Effekt durch den ausgeübten Sport.

Die Knochenmasseentwicklung wird also entscheidend durch die Verformung des Knochens beeinflusst. Die größte Verformung des Knochens ergibt sich durch Muskelkontraktionen und durch die aus dem Körperbau resultierenden Hebelverhältnisse während einer Bewegung.

Der Knochen passt sich also den Kräften an, denen er ausgesetzt wird, wie die oben beschriebene Literatur verdeutlicht.

Bei einer DXA-Messung werden zwei Standardmessungen am Oberschenkelhals (OSH) und an der Lendenwirbelsäule (LWS) durchgeführt. Die höheren Kräfte, z.B. beim Laufen, wirken dabei auf den Oberschenkelhals.

Die Kräfte, die während des Laufens im Oberschenkel erzeugt werden, können kurzzeitig über dem –fünffachen des Körpergewichts liegen (Martin, 1989).

In einer biomechanischen Analyse zeigten Anderson et al. (Anderson, 1996) durch Vergleich verschiedener Bewegungsformen, dass während des Laufens höhere Kräfte auf den OSH wirken als beim normalen Gehen oder Seilspringen. Aus der eben erwähnten Literatur wären erhöhte Werte im OSH beider EX-Gruppen im Vergleich mit den NEX-Gruppen zu erwarten gewesen.

Die Messung des OSH ergab jedoch eine signifikant niedrigere DXA-BMD in der EX-OC-Gruppe gegenüber allen drei anderen Gruppen. Die Werte in der EX-C-Gruppe waren höher als in den NEX-Gruppen; das Ergebnis zeigte aber noch keine signifikanten Unterschiede. Der signifikante Unterschied zwischen den beiden EX-Gruppen wird besonders deutlich, wenn dies mit den beiden NEX-Gruppen verglichen wird. Zwischen den beiden NEX-Gruppen findet sich, im Gegensatz zu den EX-Gruppen, kein signifikanter Unterschied. In der EX-OC-Gruppe hat der Sport in Kombination mit niedrigdosierter oraler Kontrazeption vermutlich einen negativen Effekt auf den OSH.

In der LWS zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen.

Ein durch umfangreiche sportliche Betätigung, insbesondere durch Ausdauersport, verursachter Hormonmangelzustand führt oft zu einer trainingsbedingten Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe. Eine Störung des hypothalamo-hypophysär-gonadalen Regelkreises führt zu einer erheblichen Beeinflussung des Knochenstoffwechsels und einem dadurch bedingten Verlust an Knochenmasse (Keen and Drinkwater, 1997; Gremion et al., 2001; Cobb et al., 2003). Bei Frauen, die ein intensives sportliches Training durchführen und gleichzeitig einen unregelmäßigen Zyklus aufweisen, scheint ein positiver Effekt auf den Knochen durch die Substitution von OC auch in prospektiven Studien gut belegt. Rickenlund et al. (Rickenlund et al., 2004) zeigten in einer einjährigen Studie, dass Frauen, die ein umfangreiches Ausdauertraining durchführten und Zyklusstörungen aufwiesen, von der Substitution mit oralen Kontrazeptiva profitierten, insbesondere bei Frauen mit niedrigen BMD-Werten in der LWS hatte die Einnahme einen guten Effekt.

In der gleichen Studie profitierten eumenorrhoeische Frauen, die ein umfangreiches Ausdauertraining durchführten, durch die Einnahme eines orales Kontrazeptivums nicht. In den Kontrollgruppen zeigten sich durch die Einnahme von OC ebenfalls keinerlei Effekte auf die BMD-Werte.

Ein unregelmäßiger Zyklus hat also, wie oben beschrieben, einen negativen Effekt auf die Knochenmasse. Deshalb wurden in der retrospektiven Analyse der vorliegenden Arbeit Frauen mit einer Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe nicht in die Auswertung einbezogen.

In einigen Studien wird die Einnahme von oralen Kontrazeptiva in einen negativen Zusammenhang mit dem Aufbau einer adäquaten Knochenmasse (Elgan, 2004; Almstedt Shoepe and Snow, 2005) und einem höheren Frakturrisiko in Verbindung gebracht. Eine epidemiologische Studie am Royal College of General Practitioners in England belegt ein 20-30 % erhöhtes Frakturrisiko bei Frauen die jemals orale Kontrazeptiva eingenommen haben (Cooper et al., 1993).

Weaver et al. (Weaver, 2001) untersuchten den Einfluss eines speziell zusammengestellten Fitnesstrainings (Kombination aus Übungen an Krafttrainingsmaschinen und Seilspringen dreimal pro Woche über 45 Minuten) und OC-

Einnahme über einen Zeitraum von 24 Monaten an einer Gruppe von 123 Frauen im Alter von 18–31 Jahren. Frauen, die das Fitnesstraining absolvierten, wiesen eine höhere Gesamtknochenmasse im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Die Autoren fanden in der Gruppe der Sportlerinnen, die gleichzeitig ein OC einnahmen, eine Abnahme der BMD-Werte der LWS in den ersten sechs Monaten der Untersuchung. Die BMD- und BMC-Werte der Sportlerinnen mit OC-Einnahme blieb nach 24 Monaten signifikant unter den Werten der Kontrollgruppen mit und ohne OC.

Hartard et al. (Hartard et al., 2004) untersuchten in einer Querschnittsstudie an einer Gruppe von 69 eumenorrhöischen Ausdauersportlerinnen den Einfluss von Ausdauersport und OC auf die BMD der LWS und der Hüfte. Die niedrigsten BMD-Werte im OSH und in der LWS ergaben sich in der Gruppe, die lange Jahre orale Kontrazeptiva eingenommen hatte. Eine frühe Einnahme von OC nach der Menarche wurde mit niedrigeren BMD-Werten in der LWS in Verbindung gebracht.

In einer ebenfalls von Hartard et al. (Hartard et al., 1997) veröffentlichten Studie wurden die BMD-Werte von Frauen untersucht, die regelmäßig Sport trieben und ebenfalls orale Kontrazeptiva einnahmen. Die Frauen wurden in der Untersuchung in vier Gruppen aufgeteilt.

- A: Eine Gruppe, die lange Zeit Sport betrieb und nur kurze Zeit ein OC einnahm.
- B: Eine Gruppe, die lange Zeit Sport betrieb und lange Zeit ein OC einnahm.
- C: Eine Gruppe, die kurze Zeit Sport betrieb, aber lange Zeit ein OC einnahm.
- D: Eine Gruppe, die eine kurze Sport- und Einnahmezeit aufwies.

Die BMD-Werte vor allem im OSH waren in der Gruppe A (lange Sport/kurze Einnahme von OC) signifikant größer als in allen drei anderen Gruppen. Die Gruppe B (lange Sport/lange OC-Einnahme) hatte keinen positiven Effekt durch den Sport. Hartard et al. gingen deshalb davon aus, dass es durch die langjährige OC-Einnahme zu einer Suppression des Effektes kommt, der durch Sport ausgelöst wird.

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung zeigte sich in den DXA-Messungen des OSH, dass die Einnahme von OC den positiven Effekt des Sports unterdrückt und sich sogar niedrigere Werte als in den Kontrollgruppen einstellen. Eine Kombination von Ausdauersport und oraler Kontrazeption scheint offenbar eine signifikante Wechselwirkung hervorzurufen, was in der retrospektiven Analyse, durch den 2-way-Anova-Test, im OSH deutlich zu erkennen ist.

Die EX-OC-Gruppe zeigte in der gynäkologischen Anamnese eine deutlich längere OC-Einnahmezeit und einen früheren Beginn der OC-Einnahme nach der Menarche.

Eine reduzierte Einlagerung von Knochenmasse durch eine negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels, aufgrund der Einnahme oraler Kontrazeptiva in Kombination mit dem Ausdauersport, kann in der vorliegenden Studie bei der EX-OC-Gruppe nicht ausgeschlossen werden.

Die EX-C-Gruppe profitierte dagegen von regelmäßigem Training, wenn auch keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich gegenüber den NEX-Gruppen und keine signifikanten Effekte des Ausdauersports zu beobachten waren.

Bei Vergleich der Ergebnisse der DXA-Messungen des OSH mit der Literatur, entsprechen diese Ergebnisse weitgehend den Resultaten der beiden Studien von Hartard et al. (Hartard et al., 1997; Hartard et al., 2004).

Die Ergebnisse in der LWS ergaben keine signifikanten Unterschiede, obwohl bekannt ist, dass Ausdauertraining, wie beispielsweise Laufen, in Verbindung mit einem regelmäßigen Zyklus die Knochenstruktur in der LWS positiv beeinflusst (Petit et al., 1999). Erklärungsansätze liegen in den bereits diskutierten geringeren Kräften, die auf die LWS wirken. Hinzu kommt, dass das Alter der Probandinnen in vielen Studien nicht vergleichbar ist. Zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr finden sich große Unterschiede in den DXA-Messwerten. In der Studie von Petit et al. (Petit et al., 1999) waren die Frauen wesentlich älter als in der vorliegenden Auswertung.

#### **4.4.7 Diskussion der pQCT Daten in der retrospektiven und prospektiven Analyse**

##### **4.4.7.1 Die Messtechnik**

In den bisher publizierten Studien wurden fast ausschließlich DXA-Messungen zur Beurteilung der Knochenentwicklung herangezogen. DXA-Messungen gelten derzeit als klinischer Standard in der Diagnostik der Osteoporose, bzw. Osteopenie. Die DXA-Messung ist auch das von der WHO empfohlene Verfahren zur Bestimmung der „Knochendichte“. Der Begriff Dichte in der DXA-Messung ist physikalisch nicht korrekt, da es sich nach Felsenberg (Felsenberg et al., 1996) bei dem ermittelten Wert um eine „Flächenbelegung mit Hydroxylapatit (HA) handelt, d.h. HA/Fläche“. Die Beurteilung der BMD allein gibt keine genaue Aussage über die Knochenqualität. Geometrische und qualitative Parameter erlauben eine wesentlich differenziertere Beurteilung der Knochenentwicklung (Mosekilde, 1993; Frost, 2001b). Die Wechselwirkung zwischen Material und Struktur ist entscheidend für die Beurteilung der mechanischen Stabilität des Knochens (Currey, 2001).

In den letzten Jahren hat sich die periphere Quantitative Computertomographie (pQCT) als eine neue Möglichkeit zur Beurteilung des Knochens, vor allem im Bereich der Knochenforschung, durchgesetzt. Die Strahlenexposition durch eine pQCT-Messung ist sehr gering (1,1  $\mu$ SV).

Durch die dreidimensionale Messtechnik der pQCT lässt sich spongioser von kortikalem Knochen unterscheiden. Neben mehreren geometrischen Parametern wird außerdem die Beurteilung der physikalischen Dichte ermöglicht (Brinckmann, 2000). Die Reproduzierbarkeit ist höher als bei der DXA-Messung. In der Literatur wird für die DXA-Verfahren ein Fehler in der Reproduzierbarkeit von 1-2 % angegeben, für die pQCT 0,3–1,0 % (Schneider, 1992; Dambacher, 1994; Felsenberg et al., 1996). In der vorliegenden Arbeit wurden die pQCT-Messungen an der Tibia in der retrospektiven und in der prospektiven Studie durchgeführt.

In der aktuellen Literatur findet sich bis dato noch keine Publikation, die sich mit dem Einfluss oraler Kontrazeption und Sport auf die Knochenentwicklung beschäftigt und in der ein pQCT-Gerät zur Anwendung kam.

Mit pQCT- oder QCT-Messungen wurde in einigen Studien bisher vor allem der Einfluss von Sport untersucht (Haapasalo et al., 2000; Heinonen et al., 2002; Uusi-Rasi et al., 2002; Kontulainen et al., 2003).

Vergleiche mit anderen Untersuchungen, die sich mit Sport und oraler Kontrazeption beschäftigen, können also nur mit solchen Studien gezogen werden, die andere Verfahren, wie DXA-Messungen, zur Bestimmung des Knochenstatus nutzten.

Die pQCT-Analysen der vorliegenden Arbeit können die DXA-Messungen ergänzen und sollen neue vertiefende Einblicke in die Knochenentwicklung unter Sport und oraler Kontrazeption geben.

#### **4.4.7.2 Einfluss von Ausdauersport auf die Tibia**

Die Muskulatur überträgt durch die Sehnen Kräfte auf den Knochen, die sich je nach Messort in der Tibia unterscheiden und ein mehrfaches des eigenen Körpergewichtes betragen können. Im gelenknahen Bereich der Tibia treten nur axiale Kräfte in Form von Druck auf; dieser Bereich besteht vorwiegend aus trabekulärem Knochen. Die Anpassung der trabekulären Strukturen lassen sich hier am besten untersuchen. Die Diaphyse der Tibia besteht ausschließlich aus kortikalem Knochen, trabekuläre Strukturen sind, wegen der hohen Biege- und Torsionskräfte und der geringen axialen Kräfte, hier nicht zu finden.

Auch scheinen die Einflüsse der Sexualsteroiden auf den Knochen, je nach Messort, unterschiedlich zu sein. So reagiert spongioser Knochen schneller auf metabolische Veränderungen als kortikaler (Dalsky, 1990; Grampp et al., 1999). Es wurden deshalb zwei Messorte, die auch vom Hersteller des pQCT-Gerätes empfohlen wurden, zur Untersuchung des Einflusses von Sport und oraler Kontrazeption herangezogen. Folgende Messparameter wurden ermittelt:

Im gelenknahen 4 % Messbereich wurden die Gesamtmasse und –fläche, sowie der Markraum, die Gesamtdichte und die trabekuläre Dichte analysiert.

Im 38 % Bereich wurden ebenfalls Gesamtmasse, –fläche und Markraum, sowie kortikale Fläche, Masse und Dichte, sowie der BSI, als Festigkeitsparameter, berechnet.

In der retrospektiven Analyse wurden zuerst die Effekte und die Wechselwirkung von Ausdauersport und oraler Kontrazeption auf alle pQCT-Parameter berechnet. Durch eine Post-Hoc-Analyse sollten die Auswirkungen der beiden

Faktoren (EX/OC) im –Vier-Gruppen-Vergleich dargestellt und die Ergebnisse verifiziert werden. Eine Kausalinterpretation kann bei einer retrospektiven Analyse dennoch nicht durchgeführt werden. Zur besseren Interpretation der Ergebnisse wird anschließend die einjährige Pilotstudie herangezogen.

In der retrospektiven Studie fanden sich im 4 % Messbereich signifikante Effekte des Ausdauersports auf die Gesamtmasse, den Markraum, die Gesamt- und die trabekuläre Dichte.

Im 38 % Messbereich zeigte sich ein signifikanter Effekt des Ausdauersports auf die Gesamtmasse, die Gesamtfläche, die Kortikal-Fläche und -Masse sowie auf den BSI.

Auf die Gesamtfläche zeigt der Sport im distalen 4 % Bereich keinen signifikanten Einfluss. Die auftretenden axialen Kräfte wurden wahrscheinlich durch eine Zunahme der Gesamtmasse ausgeglichen. Die höhere Gesamt- und trabekuläre Dichte im 4 % Bereich kann in beiden EX-Gruppen im Vergleich zu den NEX-Gruppen auf die sportliche Aktivität zurückgeführt werden.

Der BSI (Bone Strength Index) beschreibt die Festigkeit des Knochens gegen Torsion und Biegung. In der Biomechanik und in den Ingenieurwissenschaften wird er in ähnlicher Form zur Beschreibung der Eigenschaften rohrförmiger Körper herangezogen. Deshalb wurde dieser auch nur im proximalen 38 % Bereich berechnet. Dort ist die Form und Struktur des Knochens einem rohrförmigen Körper am nächsten.

Heinonen et al. (Heinonen et al., 2001b) führten eine vergleichende Untersuchung mittels pQCT von trabekulären (distale Tibia) und kortikalen (proximale Tibia) Parametern der Tibia von Dreispringern und einer nicht sporttreibenden Kontrollgruppe durch.

Dreispringer wiesen wesentlich höhere Werte als die Kontrollgruppe im BSI, in trabekulärer Dichte sowie in kortikaler Fläche und Masse auf. In der kortikalen Dichte fanden sich jedoch keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die Autoren gehen, aufgrund der zumeist im proximalen Bereich der Tibia vorkommenden signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, davon aus, dass die größten mechanischen Einflüsse durch den Sport bei den untersuchten Dreispringern im proximalen Bereich der Tibia zu finden sind.

In der vorliegenden Arbeit fanden sich sowohl im 4 % als auch im 38 % Bereich Effekte des Sports. Analog zur Studie von Heinonen et al. (Heinonen et al.,

2001b) waren diese im proximalen Messbereich deutlicher, was durch die größeren muskulären Kräfte in diesem Bereich zu erklären ist.

Durch die sich beim Laufen ergebenden Hebelverhältnisse im Sprunggelenk übt die Wadenmuskulatur eine Kraft auf die Tibia aus, die mehr als dem Vierfachen des Körpergewichts entspricht. Durch die direkt an der Kortikalis inserierenden Sehnenansätze werden diese Kräfte im 38 % Bereich direkt wirksam.

Diese Prozesse zeigen sich u.a. auch im dominanten Spielarm von Tennisspielern, der durch die mechanischen Reize eine deutlich größere Knochenmasse aufweist, als der nicht dominante Arm (Haapasalo et al., 2000).

Die kortikale Dichte im 38 % Messbereich wurde, wie in der Studie von Heinonen et al. (Heinonen et al., 2001a) dokumentiert, durch den Sport offensichtlich nur gering beeinflusst.

Ausdauersport hatte in der retrospektiven Analyse einen signifikanten Effekt auf den BSI. Als Index für die Knochenfestigkeit reagiert der BSI sensitiv auf Veränderungen, die in seine Berechnung eingehen. Greene et al. (Greene et al., 2005) machten die gleiche Beobachtung bei jungen Mittelstreckenläuferinnen, die einen signifikant höheren BSI hatten als eine Kontrollgruppe gleichen Alters. Die Autoren gehen außerdem davon aus, dass der BSI als sensitiver Marker zur Kontrolle einer physiologisch gesunden Anpassung an sportliche Aktivität dienen kann, da die höchste Korrelation zwischen dem BSI und dem Umfang an sportlichem Training bestand.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppen (ohne Ausdauersport mit und ohne Pille) in der prospektiven Studie kann die Knochenentwicklung der Ausdauersportlerinnen während der zwölf Monate nicht mit Frauen, die keinen Sport treiben, verglichen werden. Die Probandinnen in der Tria-Kontrollgruppe zeigten aber keine negative Entwicklung in den untersuchten Parametern. Besonders im 38 % Bereich der Tibia zeigten sich im gepaarten Vergleich signifikante Zunahmen in der Gesamtmasse, Gesamtdichte und in der kortikalen Masse und Fläche. Der Markraum nahm um 2,72 % ab, was einer größeren Flächenbelegung mit Knochen, vor allem im endostalen 38 % Bereich, entspricht. Die Festigkeit (BSI) im 38 % Bereich nahm ebenfalls zu.

Von einem negativen Effekt durch den Ausdauersport allein kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse in der Tria-Kontrollgruppe nicht ausgegangen werden.

Auffallend ist, dass sich in der Tria-OC-Gruppe im gepaarten Vergleich im 38 % Messbereich der Tibia lediglich die Gesamtdichte und der Markraum veränderten, trotz der sportliche Betätigung, die in beiden Gruppen den gleichen Umfang hatte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Ausdauersport einen positiven Effekt auf die Tibia der untersuchten Frauen hat. Die pQCT-Daten der retrospektiven Analyse zeigen vor allem in der EX-C-Gruppe in den meisten Parametern signifikant bessere Werte als in den beiden NEX-Gruppen.

#### **4.4.7.3 Effekte von oraler Kontrazeption auf die Tibia**

Modeling- und Remodeling-Prozesse beschreiben die wesentlichen Vorgänge des Knochenstoffwechsels. Sie werden durch einen überschwelligem Reiz, welcher den Knochen verformt, ausgelöst. Frost (Frost, 2000) beschreibt verschiedenste Faktoren, die diese Prozesse beeinflussen können. Ein Mangel an Östrogenen kann die Ursache einer Schwellenerhöhung darstellen. Der Einfluss des Östrogens wird bei Frauen zwischen der Pubertät und der Menopause besonders deutlich. In der Pubertät zeigen Frauen relativ zu ihrem Muskelwachstum einen größeren Knochenmassezuwachs (Schiessl et al., 1998). Der Zuwachs scheint sich auch endostal durch eine Verkleinerung des Markraums zu manifestieren (Seeman, 2003). Dieses zusätzliche „Calciumreservoir“ wird, wie Frosts Theorie vermuten lässt (Frost, 1999b), für eine spätere Stillperiode benötigt und deshalb schon in der Pubertät unter dem Einfluss der Sexualsteroiden angelegt.

Bei postmenopausalen Frauen wird durch die Abnahme der Östrogene der Effekt umgekehrt: Es erfolgt ein endostaler Abbau des Knochens (Seeman, 2003). Es wird versucht, diesem durch Östrogenmangel bedingten Effekt mittels einer Hormonersatztherapie entgegen zu wirken. Für peri- und postmenopausale Frauen beschreiben Studien eine Verbesserung der BMD auch durch orale Kontrazeptiva (Volpe et al., 1997).

Ob diese Ergebnisse auf prämenopausale Frauen übertragbar sind, wird in der Literatur aktuell diskutiert. Die bisher publizierten Studien an prämenopausalen Frauen zeigen unterschiedliche Ergebnisse.

In früheren Querschnittsuntersuchungen zeigte sich ein positiver Effekt von oralen Kontrazeptiva auf die Knochenentwicklung. Goldsmith et al. (Goldsmith and Johnston, 1975) publizierten bereits 1975 eine epidemiologische Studie an über 2.000 Frauen im Alter von 19–79 Jahren, in der die Effekte von OC-Einnahme untersucht wurden. Mittels *Single Photon Absorptiometry* wurde die Knochendichte am distalen Radius gemessen. Frauen, die OCs mit 100 µg Mestranol eingenommen hatten, wiesen die höheren BMD-Werte auf. Die Einnahme geringerer Mengen Mestranol oder Pillen mit einer Dosierung von 50–100 µg Ethinylöstradiol zeigten keine höheren BMD-Werte gegenüber der Kontrollgruppe. Kleerkooper et al. (Kleerekoper et al., 1991) führten eine retrospektive Studie an über 2.200 Frauen durch. Die Analyse der Daten zeigte ebenfalls, dass sich eine lange Einnahme von OC in der Vergangenheit positiv auf die Knochendichte auswirkte. Die Autoren machten aber auch darauf aufmerksam, dass nicht auszuschließen sei, dass bei den Frauen schon vor Beginn der Pilleneinnahme, aufgrund eines eventuell besseren Gesundheitsbewusstseins, höhere Ausgangswerte vorlagen.

Jedoch nahm ein Großteil der Frauen, die an der Studie teilnahmen, ähnlich wie in der Studie von Goldsmith et al. (Goldsmith and Johnston, 1975), Pillen mit einer höheren Dosierung ein. Diese Pillen wurden Mitte der siebziger Jahre von niederdosierten Präparaten ( $\leq 50$  µg Ethinylöstradiol) abgelöst. Außerdem wurde keine Analyse der Lebensgewohnheiten (sportliche Aktivität, Alkoholabusus, Nikotinkonsum) der Probandinnen vorgenommen.

Pasco et al. (Pasco, 2000) untersuchten 710 Frauen im Alter von 20 bis 69 Jahren und teilten diese in zwei Gruppen ein: Die Frauen wurden in die OC-Gruppe eingeteilt, falls sie jemals ein OC eingenommen hatten und in die Kontrollgruppe, falls sie niemals ein OC eingenommen hatten. Für OC-Anwenderinnen ergab sich eine 3,3 % höhere BMD in der LWS im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei einer Auswertung, bei der die Werte der prä- und postmenopausalen Frauen getrennt berechnet wurden, änderten sich die Ergebnisse. Die Autoren stellten nur noch an der LWS der prämenopausalen Frauen mit früherer OC-Einnahme einen „protektiven Effekt“ fest. Die postmenopausalen Frauen zeigten keine signifikanten Effekte mehr. Ein positiver Zusammenhang zwischen

einer langer Pilleneinnahme und der mittels DXA gemessenen BMD an der LWS wurde ebenfalls berechnet.

Die Interpretation dieser Ergebnisse ist sehr problematisch, da die Gruppenstärken sich erheblich unterscheiden und darüber hinaus die Standardabweichung sehr hoch ist. Die PBM war vor allem bei den Frauen in der Kontrollgruppe oft noch nicht erreicht, so dass ein Anstieg in der BMD noch zu erwarten wäre. Die Autoren erwähnten auch, dass sie bei dieser retrospektiven Auswertung nicht zwischen niedrig und hochdosierten OC unterschieden, da die Frauen die verschiedenen Präparate oft nicht mehr benennen konnten. Die Einnahmezeiten wurden ebenfalls nicht ermittelt. Es ist zu vermuten, dass alle älteren Frauen, ähnlich wie in den Studien von Goldsmith et al. und Kleerkooper et al., hochdosierte Pillen eingenommen hatten, die einen positiven Einfluss hatten. Die Schwierigkeiten bei der retrospektiven Anamnese der OC-Einnahme erweisen sich als häufig zu beobachtendes Phänomen in Studien. Die Frauen wechseln die Präparate häufig oder setzen sie für einige Zeit wieder ab.

Die Ergebnisse der beschriebenen Studien zeigen also einen Zusammenhang zwischen höher dosierten Pillen und höheren BMD-Werten.

Die dabei von den Frauen verwendeten Pillen zählen zu den hochdosierten Präparaten ( $\geq 50 \mu\text{g}$  Ethinylestradiol oder  $100 \mu\text{g}$  Mestranol). Die heutigen Pillen sind jedoch wesentlich niedriger dosiert ( $15\text{--}35 \mu\text{g}$  Ethinylestradiol). Durch die unterschiedlichen Dosierungen ist es daher nicht möglich, die Ergebnisse der Studien auf die heutigen Präparate zu übertragen.

Auch einige prospektive Studien beschreiben nach einer längeren OC-Einnahme höhere BMD-Werte.

Berenson et al. (Berenson et al., 2001) verglichen in einer Untersuchung an 155 Frauen den Einfluss von drei verschiedenen Pillenpräparaten auf die BMD:

1. Depo-Medroxyprogesteron-Acetat Präparat (DMPA) (150mg)  
(n = 33, Ø Alter 24,0 Jahre)
2.  $35 \mu\text{g}$  Ethinylöstradiol (EE)+1 mg Norethisteron  
(n = 28, Ø Alter 26,2 Jahre)
3.  $30 \mu\text{g}$  EE+0,15 mg Desogestrel (n = 35, Ø Alter 25,7 Jahre)
4. Kontrollgruppe (n = 59, Ø Alter 25,6 Jahre)

Die Gruppe mit 35 µg EE in Kombination mit 1 mg Norethisteron wies nach zwölf Monaten eine um 2,33 % höhere BMD an der LWS auf. Die Gruppe der DMPA-Anwenderinnen zeigte einen Verlust von 2,74 % der BMD an der LWS. Die Gruppen zeigten keine Unterschiede im Alter, in der Ernährung oder in der sportlichen Betätigung. Allerdings konsumierten die Kontrollgruppe und die DMPA-Gruppe signifikant mehr Zigaretten als beide Pillengruppen. Die Autoren gaben außerdem zu bedenken, dass keine Randomisierung bezüglich der Verhütungsmethode durchgeführt worden war.

Berenson et al. (Berenson, 2004) führten eine weitere Studie mit den gleichen Präparaten und einer größeren Probandinnenzahl (Alter 18–33 Jahre) über einen Zeitraum von 24 Monaten durch. Der negative Effekt von DMPA wurde auch in dieser Studie deutlich. Es zeigte sich nach 24 Monaten kein Unterschied der BMD der LWS zwischen EE Präparaten und der Kontrollgruppe. Die Zunahme, die in der vorherigen Studie (Berenson et al., 2001) aufgezeigt worden war, konnte in der nachfolgenden Studie nicht bestätigt werden.

Nappi et al. (Nappi et al., 2003) zeigten in einer randomisierten prospektiven Studie, dass zwei niedrigdosierte orale Kontrazeptiva keinen Einfluss auf die mit DXA ermittelten BMD-Werte hatten. In dieser Studie wurde der Einfluss von zwei niedrigdosierten OCs (20 µg EE, 75 µg Gestoden vs. 15 µg EE, 60 µg Gestoden vs. Kontrollgruppe) auf Knochenstoffwechselfparameter und die BMD untersucht. Die Parameter Pyridinolin und Desoxypyridinolin, die als Knochenabbauparameter im Urin in dieser Studie ermittelt wurden, zeigten sich nach einjähriger OC-Einnahme signifikant erniedrigt. Das im Serum ermittelte Osteocalcin wies als Parameter für den Knochenaufbau ein geringe, aber nicht signifikante Reduktion gegenüber der Kontrollgruppe auf. Die mit DXA gemessene BMD zeigte keine Unterschiede zwischen den Pilleneinsteherinnen und der Kontrollgruppe.

Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass die verwendeten niedrigdosierten OCs keinen Einfluss auf die ermittelte BMD hatte und dass nur der Knochenstoffwechsel gegenüber der Kontrollgruppe reduziert war.

Die Auswirkungen eines reduzierten Knochenumbaus, wie ihn Nappi et al. (Nappi et al., 2003) unter niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva ermittelten, ist bei Sportlerinnen, die durch ihren Sport vermehrt Mikrofrakturen in den tragenden Knochen aufweisen und deshalb auf hohe Umbauraten in den BMUs angewiesen sind, noch weitgehend ungeklärt. Fraglich bleibt zudem, ob ein unter OC reduzierter Stoffwechsel bei erhöhtem Umbaubedarf noch ausreichend ist, um die Mikrofrakturen zu reparieren.

Endrikat et al. (Endrikat et al., 2004) untersuchten mittels quantitativer Computertomographie in einer dreijährigen doppelblind randomisierten Studie den Einfluss von zwei niedrigdosierten Pillen mit gleichen Gestagenen (20 µg EE + 100 µg Levonorgestrel vs. 30 µg EE + 150 µg Levonorgestrel) auf die LWS. Die Ergebnisse zeigten keinen Einfluss von OC auf die Knochenmineraldichte in der LWS. Einschlusskriterium für die Frauen war allerdings, dass sie bereits vor Studienbeginn zwei Jahre niedrigdosierte OC eingenommen haben mussten und keinen physiologischen Eigenzyklus aufweisen durften. Durch dieses Kriterium befanden sich die Frauen bereits in einem durch OC verursachten *Steady State*, so dass eine Veränderung im Laufe der drei Jahre relativ unwahrscheinlich war. In die Studie wurde - wohl um die Randomisierung zu ermöglichen - keine Kontrollgruppe miteinbezogen, an der die Entwicklung der Knochenmineraldichte ohne OC hätte verfolgt werden können.

Neben Studien, die einen positiven oder aber keinen Einfluss von OC schildern, finden sich auch retrospektive sowie prospektive Analysen, die einen negativen Einfluss von OC auf den Knochen und das Frakturrisiko beschreiben.

In einer 1993 von Cooper et al. (Cooper et al., 1993) publizierten epidemiologischen Studie, in der am Royal College of General Practitioners in England die Daten von 46.000 Frauen erhoben wurden, zeigte sich, dass Frauen, die jemals ein OC eingenommen hatten, ein wesentlich höheres Frakturrisiko aufwiesen, als Frauen, die niemals ein OC eingenommen hatten.

In einer Querschnittsanalyse von Prior et al. (Prior et al., 2001) wurden 524 Frauen in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt: Die Frauen wurden entsprechend ihrer OC-Anamnese in die Gruppe der OC-Anwenderinnen (OC  $\geq$  3 Monate) oder in die Kontrollgruppe (OC < 3 Monate) eingeteilt. Die mittels DXA ermittelten BMD-Werte der LWS und des Trochanter der OC-Anwenderinnen

waren signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe. Unterschiede von 2,4 % im Oberschenkelhals und bis zu 4,3 % im Trochanter werden vor dem Hintergrund kontrollierter Therapiestudien mit antiresorptiven Medikamenten, wie z.B. Bisphosphonaten, bei postmenopausalen Frauen als klinisch relevant eingestuft (Wasnich, 2000). Die Studien zeigen, dass eine um 1 % erhöhte Knochendichte im Zusammenhang mit einem fast 7 % niedrigeren Frakturrisiko bei Wirbelkörperbrüchen steht. Bei Studien, in denen zusätzlich eine DXA-Messung im Bereich der Hüfte erfolgte, ergaben sich ähnliche Ergebnisse.

Almstedt Shoepe und Snow (Almstedt Shoepe and Snow, 2005) fanden in der Kontrollgruppe (n = 58) ihrer retrospektiven Analyse an 102 Frauen im Alter von 18 bis 25 Jahren signifikant höhere mit DXA gemessene BMD-Werte an der Hüfte, am Oberschenkelhals, an der LWS (lat., ap) und in der Ganzkörpermessung im Vergleich zu den untersuchten OC-Anwenderinnen (n = 44).

Im Vergleich zu anderen Untersuchungen ist es auffallend, dass diese Studie in einer relativ jungen und homogenen Altersgruppe von 18–25 Jahren durchgeführt wurde. Die Autoren begründen ihre Auswahl damit, dass diese Altersgruppe zu den Hauptanwenderinnen von OC in den USA gehöre. Aus den Ergebnissen vermuten die Autoren, dass die Einnahme von OC in einem Alter, in dem die PBM noch nicht erreicht war, zu einer negativen Beeinflussung der Knochengesundheit führen könnte.

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurde ebenfalls durch die Auswahl der Altersgruppe der Probandinnen versucht, die Hauptanwendergruppe zu erreichen und gleichzeitig solche Frauen zu untersuchen, deren PBM noch nicht vollständig aufgebaut war.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Polatti et al. (Polatti et al., 1995). Über einen Zeitraum von fünf Jahren verglichen sie die Entwicklung der BMD an der LWS bei einer Gruppe von 100 Frauen, welche ein niedrigdosiertes OC einnahmen, mit der Entwicklung bei einer Kontrollgruppe (ebenfalls 100 Frauen). Die Frauen waren zum Zeitpunkt des Studienstarts zwischen 19 und 22 Jahre alt. Von den jeweils 100 Probandinnen in jeder Gruppe beendeten 76 OC-Anwenderinnen und 71 Frauen der Kontrollgruppe die fünfjährige Studie. Die Gründe für ein Ausscheiden waren überwiegend Kinderwunsch oder aber der fehlende Bedarf an oraler Kontrazeption. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Anstieg der BMD-Werte an der LWS der Kontrollgruppe um 7,8 % im

Laufe der fünf Jahre. Die OC-Anwenderinnen zeigten keine Veränderungen. Die Autoren diskutieren ebenfalls, dass die OC-Einnahme zu einer Unterdrückung der PBM in dieser jungen Altersgruppe führte.

Elgan et al. (Elgan, 2004) untersuchten über einen Zeitraum von zwei Jahren den Zusammenhang von Lebensgewohnheiten und der Entwicklung der BMD bei 152 jungen Frauen. Mittels linearer und multipler Regressionsanalyse wurde berechnet, wie die Lebensgewohnheiten (u.a. Einnahme von OCs, Alkoholkonsum, Rauchen) mit der nach zwei Jahren gemessenen Knochendichte zusammenhängen. 62 % der Probandinnen zeigten nach zwei Jahren eine unveränderte bzw. niedrigere BMD und 38 % eine höhere BMD. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Einnahme von OCs das Risiko, zur Gruppe von Frauen zu gehören, deren BMD nach zwei Jahren abnahm oder sich nicht veränderte, wesentlich erhöhte.

In einer von Cromer et al. (Cromer et al., 2004) durchgeführten Studie an 12- bis 18-jährigen Jugendlichen ( $n = 370$ ) wurde die Entwicklung der BMD unter dem Einfluss von DMPA oder einem OC mit 20  $\mu\text{g}$  EE/100  $\mu\text{g}$  Levonorgestrel im Vergleich zu einer Kontrollgruppe über zwölf Monate untersucht. Die Kontrollgruppe hatte am Ende der Studie eine signifikant höhere BMD, sowohl im OSH als auch in der LWS, als die OC-Gruppe. Die DMPA-Gruppe zeigte keinen Zugewinn in der BMD, sondern einen Verlust an beiden Messorten.

In der vorliegenden retrospektiven Analyse kann im 4 % Messbereich der Tibia in der berechneten Gesamtmasse ein negativer Effekt von OC ( $p < 0,098$ ) nicht ausgeschlossen werden.

Deutlicher sind die Ergebnisse im 38 % Messbereich. Negative Effekte der OC-Einnahme zeigen sich im Bereich der kortikalen Fläche und der kortikalen Masse. Auch im Bereich des berechneten Markraums und in der Gesamtmasse lassen sich negative Effekte nicht ausschließen.

Der negative Einfluss oraler Kontrazeptiva, der von einigen Autoren bereits beschrieben wurde, wird in den Ergebnissen der prospektiven Analyse der pQCT-Daten ebenfalls deutlich. Der 4 % Messbereich weist im ungepaarten Vergleich der prozentualen Differenzen der Gruppen einige signifikante Unterschiede auf. In der Tria-Kontrollgruppe war eine Zunahme innerhalb des Untersuchungszeitraumes in der Gesamt- und der trabekulären Masse zu verzeichnen. Signifikante Unterschiede in der Gesamtmasse und in der Gesamtfläche waren bereits

vor Studienbeginn zu finden. Die Unterschiede in den prozentualen Differenzen nach einem Jahr könnten auf die Einnahme der oralen Kontrazeptiva zurückzuführen sein. Der trabekuläre Knochen im 4 % Messbereich reagiert stärker auf Veränderungen der natürlichen Sexualsteroidspiegel im Körper (Dalsky, 1990; Grampp et al., 1999); die Produktion körpereigener Sexualsteroiden wird unter OC-Einnahme fast vollständig eingestellt. Die signifikanten Unterschiede zu Beginn der Studie könnten auf die längere, aber nicht signifikant unterschiedliche Einnahmezeit von oralen Kontrazeptiva vor Studienbeginn zurückzuführen sein.

Vor dem Hintergrund der geringen Differenzen zwischen den Gruppen, der geringen Gruppengrößen und der großen Standardabweichungen können die Ergebnisse der prospektiven Analyse nicht zu einer Kausalinterpretation herangezogen werden.

Für die graphische Darstellung der signifikanten Ergebnisse in der prospektiven Studie wurde deshalb auch eine Einzeldarstellung gewählt. Bei dieser Darstellung wird deutlich ersichtlich, dass die meisten Probandinnen in der Tria-OC Gruppe eine Abnahme zu verzeichnen hatten, während bei den Probandinnen der Kontrollgruppe eine Zunahme oder nur leichte Abnahme zu finden war.

Aus der Diskussion der bis dato erschienenen Literatur und der eigenen Ergebnisse wird ersichtlich, dass die Studien untereinander nur bedingt vergleichbar sind. Der methodische Aufbau und die Messtechniken unterscheiden sich teilweise erheblich. Sowohl in retrospektiven als auch in prospektiven Studien werden zum Teil unterschiedliche Präparate verwendet oder sogar keinerlei Angaben über die Zusammensetzung der Präparate gemacht. Aus eigener Erfahrung gestaltet sich die Anamnese von Art und Dauer der verwendeten Präparate retrospektiv als schwierig und teilweise ungenau.

Welchen Einfluss Gestagene auf den Knochenstoffwechsel haben, ist noch weitestgehend ungeklärt. Norethisteron zeigte in Tierversuchen Östrogenähnliche Wirkung. Bei perimenopausalen Frauen wurde nachgewiesen, dass sich ein Teil dieses Gestagens in Östradiol umwandelt (DeCherney, 1996), was vermutlich gut für den Knochen wäre.

Bei der Analyse der Altersstrukturen in den Studien ist zu beobachten, dass in denjenigen Studien, in denen ein positiver oder kein Einfluss oraler Kontrazepti-

va nachgewiesen wurde, Frauen mit einer relativ weiten Altersspanne bis über das 30. Lebensjahr hinaus eingeschlossen wurden (Nappi et al., 2003; Endrikat et al., 2004). In den Studien jedoch, die OC mit einem negativen Einfluss auf den Knochen verbinden, sind zumeist jüngere Altersgruppen bis ca. 25 Jahren untersucht worden (Polatti et al., 1995; Cromer et al., 2004; Elgan, 2004). Die Skelettentwicklung ist hier noch nicht abgeschlossen, eine Beeinflussung deshalb noch wahrscheinlicher.

Neben dem Alter und den unterschiedlichen Präparaten lassen sich die Differenzen in den Ergebnissen noch auf die divergenten Gruppeneinteilungen zurückführen. Es finden sich in den retrospektiven Studien unterschiedlichste Vorgehensweisen bei der Einteilung der Probandinnen in die Gruppen der OC-Einnehmerinnen und der Kontrollgruppen. Einige Autoren trennen zwischen Frauen, die jemals (Cooper et al., 1993) oder auch nur wenige Monate ein OC einnahmen (Prior et al., 2001). Andere wiederum setzen die Auswirkungen der OC-Einnahme in Relation zu Alter, Einnahmezeit und Lebensjahren seit der Menarche (Hartard et al., 2004).

#### ***4.4.7.4 Wechselwirkung von oraler Kontrazeption und Ausdauersport***

Die Daten der vorliegenden Studie haben gezeigt, dass sich der Ausdauersport positiv auf den Knochenstatus auswirken kann. Eine Einnahme von oralen Kontrazeptiva zeigte in der vorliegenden Arbeit einen negativen Einfluss auf einen Teil der ermittelten Parameter.

Aus den bisherigen Diskussionspunkten stellt sich die Frage, welche Wechselwirkung sich aus der Kombination von Ausdauersport und oraler Kontrazeption ergibt. Dies ist vor allem für weiterführende Überlegungen hinsichtlich der Nutzung von OC in den Ausdauersportarten relevant: Zum einen gelten orale Kontrazeptiva auch bei Ausdauersportlerinnen als probates Verhütungsmittel, zum anderen werden OCs im Ausdauersport zur Verschiebung der Menses vor Wettkämpfen und zur Stabilisierung eines durch Hormonmangel bedingten, unregelmäßigen Zyklus genutzt. Diese Wechselwirkung sollte nicht nur in der retrospektiven Studie an Hobbysportlerinnen, sondern auch in der prospektiven Studie an Hochleistungssportlerinnen untersucht werden.

Die Auswertung der retrospektiven Studie zeigte keine signifikante Wechselwirkung zwischen OC und Ausdauersport im 4 % Messbereich der Tibia. Im 38 % Messbereich ist jedoch ein Effekt ( $p = 0,056$ ) im Markraum sichtbar.

In der prospektiven Analyse finden sich bereits zu Beginn der Studie im distalen Messbereich signifikante Unterschiede in der Gesamtmasse und der -fläche.

Nach zwölf Monaten ergaben sich in der Gesamtmasse und der trabekulären Masse der Tria-Kontrollgruppe gegenüber der Tria-OC-Gruppe signifikante prozentuale Zunahmen.

Die OC-Gruppe zeigte im gepaarten Vergleich (Veränderung innerhalb der Gruppe) der Baseline mit den Zwölf-Monatswerten in der Entwicklung der Gesamtdichte und des Markraums im proximalen (38 %) Messbereich ähnliche Tendenzen. Die Kontrollgruppe verzeichnete im proximalen Messbereich einen Zuwachs in der Gesamtmasse der kortikalen Masse, der kortikalen Fläche und dadurch auch im BSI.

Die Unterschiede, welche sich nach einem Jahr zwischen den beiden Gruppen ergaben, sind bei Betrachtung der Werte, trotz erkennbarer signifikanter, prozentualer Differenzen in einigen Parametern, gering und zeigen nur Tendenzen. Die geringe Probandenzahl und die unterschiedlichen Gruppengrößen könnten, wie bereits erwähnt, zu den divergierenden Ergebnissen geführt haben. Die Streuung der Messwerte durch die geringe Probandenzahl erschweren eine kausale Interpretation.

Die tendenzielle Abnahme in einigen untersuchten Parametern sowohl im 4 % als auch im 38 % Messbereich geben aber einen deutlichen Hinweis auf den Einfluss oraler Kontrazeptiva. Die tendenzielle Abnahme wird in der graphischen Darstellung der prospektiven Studie sichtbar.

In der Diskussion des Einflusses oraler Kontrazeptiva wurde in der Literatur deutlich, dass die Ergebnisse erheblich mit dem Alter der untersuchten Frauen und dem daraus resultierenden Status der Knochenentwicklung zusammenhängen. Die Gruppen unterscheiden sich im Altersdurchschnitt der Probandinnen nicht signifikant, die Altersspanne von 19–39 Jahren in den Gruppen ist aber zum Teil erheblich. Durch diese relativ große Streuung können Ergebnisse auch beeinflusst werden.

Auffallend ist bei Vergleich der Ausgangswerte in der retrospektiven Analyse, dass in den Gruppen der Ausdauersportlerinnen nahezu alle ermittelten Para-

meter unter dem Einfluss oraler Kontrazeptiva niedriger sind als bei den Ausdauersportlerinnen, die retrospektiv weniger oder keine oralen Kontrazeptiva einnahmen.

Dieser Unterschied in den einzelnen Untersuchungsparametern ist zwischen den beiden Kontrollgruppen (NEX-C, NEC-OC) der retrospektiven Analyse nicht in diesem Maße zu beobachten.

Die bisher publizierten Studien über die Auswirkungen oraler Kontrazeption auf den Knochen von Ausdauersportlerinnen ergaben einen positiven Effekt von OC auf den Knochen (Seeman, 1992; Wurster, 1998; Rickenlund et al., 2004). Die Probandinnen in diesen Studien wiesen bedingt durch den Ausdauersport Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe auf und profitierten deshalb von der Einnahme oraler Kontrazeptiva.

Bei Ausdauersportlerinnen, die eine überwiegend regelmäßige Menses aufweisen, scheinen keine positiven Effekte durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva auf den Knochen gegeben.

So verglichen Gremion et al. (Gremion et al., 2001) in ihrer Studie BMD- und BMC-Werte von Langdistanzläuferinnen mit unterschiedlichem Menstruationsstatus in einem Einjahresintervall. Die Frauen wurden in eine Gruppe mit regelmäßiger Menstruation (mindestens zehn Zyklen pro Jahr in den letzten drei Jahren), in eine Gruppe mit amenorrhoeischem Zyklus (weniger als fünf Zyklen pro Jahr in den letzten zwei Jahren) und in eine Gruppe, die orale Kontrazeptiva einnahm, aufgeteilt. Der Vergleich der Differenzen in den BMD-Werten zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der amenorrhoeischen Gruppe und den beiden anderen Gruppen in der BMD der LWS. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich zwischen der Gruppe mit regelmäßiger Menstruation und den OC-Anwenderinnen. Die Autoren gehen davon aus, dass sich bei einer größeren Fallzahl signifikante Ergebnisse auch in den anderen Messbereichen ergeben könnten. Die OC-Anwenderinnen mussten zu Beginn der Studie keinen physiologischen Eigenzyklus aufweisen. Auch über die Dosierung der verwendeten Präparate wurde keine Aussage gemacht. Der Vergleich der Östradiolwerte in der Studie zeigte, dass die Werte der OC-Anwenderinnen und der Frauen mit irregulärer Menses auf dem gleichen Niveau lagen und zugleich signifikant niedriger waren als die der eumenorrhoeischen Frauen.

In der prospektiven Studie der vorliegenden Arbeit ergab sich auch ein signifikant niedrigerer Östradiolspiegel in der Tria-OC-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Ein möglicher Einfluss auf den Knochen ist hier, vor dem Hintergrund tierexperimenteller Studien, ebenfalls nicht auszuschließen (Erben et al., 2004).

Gremion et al. zeigten, dass ein umfangreiches Lauftraining in Verbindung mit einem regelmäßigen Zyklus keine negativen Auswirkungen auf die BMD hat und die Einnahme von OC bei gleichzeitigem regelmäßigen Lauftraining zu keiner signifikanten Verbesserung der BMD führt. Die Ergebnisse der prospektiven Analyse dieser Arbeit zeigen die gleichen Tendenzen: Ausdauertraining konnte nicht mit einer negativen Knochenentwicklung verbunden werden. Die Einnahme von niedrigdosierten OC zeigte keinen positiven Effekt auf die untersuchten Parameter in der distalen Tibia.

Die Einnahme von OC in Kombination mit Sport könnte zu einer Unterdrückung der Stoffwechselprozesse im Knochen geführt haben. Orale Kontrazeptiva unterdrücken die physiologische Hormonproduktion (Taubert, 1995). Zusätzlich beeinflusst Ausdauersport den Hormonstatus bei entsprechend umfangreichem Training (Boyden et al., 1983). Dass eine niedrige und monophasische Dosierung von Östradiol Auswirkungen auf den Knochen haben kann, zeigen tierexperimentelle Studien. Eine Studie von Erben et al. (Erben et al., 2004) zeigte, dass eine niedrige Dosierung von  $17\beta$ -Östradiol, welche ausreichend war, eine Atrophie des Uterus bei ovariectomierten Ratten zu verhindern, den Verlust des Knochens nicht verhindern konnte. Die ovariectomierten Ratten, die Östradiol bekamen, hatten eine signifikant kleinere kortikale Fläche und einen geringeren kortikalen Durchmesser der Tibia als die Kontrollgruppe. Der Markraum in der Schaftmitte der Tibia war signifikant größer als in der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die niedrigen Dosen des Östradiol nicht ausreichten eine bei normalem Zyklus östrogenbedingte endokortikale Anlagerung zu erreichen. Ob sich diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen, bleibt offen. Tierexperimentelle Modelle mit Ratten wurden aber in der Vergangenheit oft für Vorhersagen der Reaktionen des menschlichen Körpers auf Sexualhormone oder andere Substanzen, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen, insbesondere bei postmenopausaler Osteoporose angewandt (Kalu, 1991).

Gegenüber dem periostalen Knochen, der auf mechanische Reize reagiert, passt sich der endostale Knochen v.a. bei Veränderungen der Sexualhormonproduktion an (Seeman, 2003). Dies wird besonderes in der Resorption des endostalen Knochens in der Menopause als Folge des sinkenden Hormonspiegels sichtbar. Seeman (Seeman, 2003) geht davon aus, dass der Knochen bestrebt ist, endostalen Verlust durch eine periostale Apposition auszugleichen. Durch einen aufgrund der Pilleneinnahme (Taubert, 1995; Wiegratz et al., 1995) erniedrigten Hormonspiegel und eine durch Ausdauersport verursachte mögliche zusätzliche Reduktion, können die Hormonspiegel auf postmenopausale Werte fallen und, verglichen mit einem physiologisch normalen Hormonspiegel, zu einer stärkeren Knochenresorption führen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen in der retrospektiven Analyse keine Wechselwirkung der beiden Faktoren an der Kortikalis, aber deutliche Hinweise einer Wechselwirkung im Markraum. Die OC-Einnahme könnte die Einlagerung eines größeren Calciumreservoirs während der Pubertät, dass für eine spätere Schwangerschaft benötigt wird, verhindert haben. Der vorhandene Östradiolspiegel unter OC reicht möglicherweise aus, um die Stabilität und Festigkeit des Knochens noch zu gewährleisten. Der BSI, als Index für die Knochenfestigkeit, scheint diese Vermutung in der vorliegenden Arbeit zu bestätigen.

Die Stabilität des Knochens scheint bei Ausdauersport unter gleichzeitiger OC-Einnahme nicht signifikant beeinflusst zu werden. Negative Auswirkungen lassen sich jedoch nach Analyse der Ergebnisse des Markraums hinsichtlich der Einlagerung eines Calciumreservoirs im endostalen Bereich vermuten.



telnder endostal geringerer Knochenaufbau, wahrscheinlich erst nach Schwangerschaften oder in der Menopause zum Vorschein treten werden.

## 5. Zusammenfassung

**Einleitung:** Der Knochen unterliegt einer Vielzahl von unterschiedlichen Einflussfaktoren. Neben genetischer Prädisposition sowie Ernährungs- und Umwelteinflüssen zeigt die aktuelle medizinische Forschung, dass vor allem mechanische Beanspruchung und Veränderungen der Sexualhormone eine große Rolle spielen. Insbesondere die Effekte und Wechselwirkungen von oraler Kontrazeption und Ausdauersport auf verschiedene Parameter von Knochenmasse, -dichte und -fläche sind bisher noch nicht untersucht worden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Einflusses und der Wechselwirkung von niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva (mit einem EE-Anteil  $\leq 50 \mu\text{g}$ ) und Ausdauersport auf verschiedene Skeletteile. Hierzu wurde eine retrospektive Analyse an 48 Ausdauersportlerinnen im Vergleich zu 105 nicht trainierenden Frauen und eine prospektive Pilotstudie über zwölf Monate an 22 Leistungssportlerinnen aus verschiedenen Ausdauerdisziplinen durchgeführt.

**Methode:** In der retrospektiven Analyse (Ex-post-facto-Untersuchung) wurden Knochenmassen, -dichten und -flächen im Bereich der Tibia (4 % und 38 % Messbereich) mittels pQCT (XCT-2000, Stratec, Pforzheim) und an OSH und LWS (LWK 2-4) mittels DXA (Lunar XR 26, Norland, Atkinson, USA) an Frauen im Alter von 18–28 Jahren ermittelt. Es wurde aufgrund der Trainingsanamnese und der bisherigen OC-Einnahme eine Einteilung in vier verschiedene Gruppen vorgenommen. Zu den OC-Anwenderinnen wurden Frauen im Alter unter 22 Jahren gerechnet, deren OC-Einnahmezeit mehr als drei Jahre betragen hatte. Bei Frauen im Alter von 22-28 Jahren musste die OC-Einnahme mehr als 50 % der Zeit nach der Menarche betragen. Zu den Ausdauersportlerinnen zählten die Probandinnen, bei denen einen Trainingsumfang von mindestens drei Stunden in der Woche dokumentiert wurde. Die statistische Analyse der Effekte von Ausdauersport und oraler Kontrazeption sowie deren Wechselwirkung wurde mittels eines 2-way-Anova-Tests durchgeführt.

In der prospektiven Pilotstudie wurde an 22 Leistungssportlerinnen aus den Ausdauerdisziplinen Laufen, Radfahren und Triathlon ebenfalls mittels pQCT die Veränderungen der Knochenmassen, -dichten und -flächen im Bereich der Tibia (4 % und 38 % Messbereich) über einen Zeitraum von zwölf Monaten untersucht. Eine Voraussetzung zur Teilnahme war der Nachweis eines

systematischen Trainings, mit einem Trainingsumfang von mindestens 5 Stunden in der Woche. Die Sportlerinnen in der prospektiven Pilotstudie konnten frei entscheiden, ob sie während der zwölf Monate ein niedrigdosiertes orales Kontrazeptivum einnehmen wollten. Aufgrund des Faktors Pille ergaben sich eine Gruppe mit OC (n = 7) und eine Gruppe ohne OC (n = 15). Die statistische Analyse der prozentualen Differenzen zwischen den Gruppen wurde mittels eines Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Der gepaarte Vergleich innerhalb der jeweiligen Gruppe wurde mit einem Wilcoxon Test berechnet.

Signifikante Unterschiede wurden in beiden Studien bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  angenommen.

**Ergebnisse:** In der retrospektiven Studie zeigte das Ausdauertraining positive Effekte auf die kortikale Masse, kortikale Fläche und Gesamtfläche ( $p < 0,001$ ). Negative Effekte der OC-Einnahme wurden im Bereich des OSH ( $p < 0,012$ ), in der kortikalen Fläche ( $p < 0,05$ ) und Masse ( $p < 0,05$ ) der Tibia deutlich.

Negative Wechselwirkungen zwischen Ausdauersport und OC-Einnahme auf den Markraum ( $p < 0,056$ ) der Tibia und auf den OSH ( $p < 0,012$ ) waren ebenfalls zu beobachten.

In der prospektiven Pilotstudie zeigten sich ebenfalls negative Tendenzen durch die Einnahme niedrigdosierter oraler Kontrazeptiva. Vor allem im 4 % Messbereich der Tibia fanden sich im ungepaarten Vergleich nach zwölf Monaten signifikante Unterschiede in den prozentualen Differenzen der Gesamtmasse und der trabekulären Masse der Tibia. Im 38 % Messbereich der Tibia zeigten sich nur im gepaarten Vergleich signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen.

**Diskussion:** Die Ergebnisse der Studien liefern Anhaltspunkte eines Einflusses von niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva auf die Knochenmasse und –geometrie der distalen Tibia und auf die flächenbezogene Knochendichte des Oberschenkelhalses. Die Auswirkungen zeigen sich besonders in der Gruppe der Ausdauer-sportlerinnen mit einer langen OC-Einnahme in der Vergangenheit. Die prospektive Pilotstudie zeigte ebenfalls Tendenzen eines negativen Einflusses von niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva in Kombination mit Ausdauersport auf den Knochen.

Zur Validierung und Bestätigung der Ergebnisse sind kontrollierte prospektive Studien mit einer größeren Probandenzahl nötig.

## 6. Literatur

- Abrams, S.A. (2003) Normal acquisition and loss of bone mass. *Horm Res* 60:71-76.
- Almstedt, Shoepe H., Snow, C.M. (2005) Oral contraceptive use in young women is associated with lower bone mineral density than that of controls. *Osteoporos Int* 16:1538-1544. Epub 2005 May 1519.
- Anderson, D.D., Hillberry, B.M., Teegarden, D., Proulx, W.R., Weaver, C.M., Yoshikawa, T. (1996) Biomechanical Analysis of an Exercise Programm for Forces and Stresses in the Hip Joint and Femoral Neck. *Journal of Applied Biomechanics* 12:292 - 312.
- Bachrach, L.K. (2001) Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab* 12:22-28.
- Bailey, D.A., Faulkner, R.A., McKay, H.A. (1996) Growth, physical activity, and bone mineral acquisition. *Exerc Sport Sci Rev* 24:233-266.
- Bailey, D.A., McKay, H.A., Mirwald, R.L., Crocker, P.R., Faulkner, R.A. (1999) A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: the university of Saskatchewan bone mineral accrual study. *J Bone Miner Res* 14:1672-1679.
- Bennell, K.L., Malcolm, S.A., Khan, K.M., Thomas, S.A., Reid, S.J., Brukner, P.D., Ebeling, P.R., Wark, J.D. (1997) Bone mass and bone turnover in power athletes, endurance athletes, and controls: a 12-month longitudinal study. *Bone* 20:477-484.
- Berenson, A.B., Radecki, C.M., Grady, J.J., Rickert, V.I., Thomas, A. (2001) A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density. *Obstet Gynecol* 98:576-582.
- Berenson, A.B., Breitkopf, C.R., Grady, J.J., Vaughn, I.R., Thomas, A. (2004) Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use. *Obstet Gynecol* 103:899-906.
- Bonen, A., Belcastro, A.N., Ling, W.Y., Simpson, A.A. (1981) Profiles selected hormones during menstrual cycles of teenage athletes. *J Appl Physiol*:545-551.
- Boyden, T.W., Pamenter, R.W., Stanforth, P., Rotkis, T., Wilmore, J.H. (1983) Sex steroids and endurance running in women. *Fertil Steril* 39:629-632.
- Brinckmann, P., Wolfgang, F., Leivseth, G. (2000) *Othopädische Biomechanik*. Stuttgart, New York: Thieme.
- Burr, D.B., Yoshikawa, T., Teegarden, D., Lyle, R., McCabe, G., McCabe, L.D., Weaver, C.M. (2000) Exercise and oral contraceptive use suppress the normal age-related increase in bone mass and strength of the femoral neck in women 18-31 years of age. *Bone* 27:855-863.
- Christensen, J.O., Svendsen, O.L. (1999) Bone mineral in pre- and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 10:307-311.
- Cobb, K.L., Bachrach, L.K., Greendale, G., Marcus, R., Neer, R.M., Nieves, J., Sowers, M.F., Brown, B.W., Jr., Gopalakrishnan, G., Luetters, C., Tanner, H.K., Ward, B., Kelsey, J.L. (2003) Disordered eating, menstrual irregularity, and bone mineral density in female runners. *Med Sci Sports Exerc* 35:711-719.
- Compston, J.E. (2001) Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 81:419-447.
- Cooper, C., Hannaford, P., Croft, P., Kay, C.R. (1993) Oral contraceptive pill use and fractures in women: a prospective study. *Bone* 14:41-45.

- Corson, S.L. (1993) Oral contraceptives for the prevention of osteoporosis. *J Reprod Med* 38:1015-1020.
- Cromer, B.A., Stager, M., Bonny, A., Lazebnik, R., Rome, E., Ziegler, J., Debanne, S.M. (2004) Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls. *J Adolesc Health* 35:434-441.
- Cumming, D.C. (1996) Exercise-associated amenorrhea, low bone density, and estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 156:2193-2195.
- Currey, J.D. (2001) Bone strength: what are we trying to measure? *Calcif Tissue Int* 68:205-210. Epub 2001 Apr 2011.
- Dalsky, G.P. (1990) Effect of exercise on bone: permissive influence of estrogen and calcium. *Med Sci Sports Exerc* 22:281-285.
- Dambacher, M.A., Felder, M., Keller, A., Neff, M. (1994) Probleme der Osteodensitometrie. *Schweiz Rundschau Med (Praxis)* 83:79-83.
- DeCherney, A. (1996) Bone-sparing properties of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 174:15-20.
- Douglas, A.S., Miller, M.H., Reid, D.M., Hutchison, J.D., Porter, R.W., Robins, S.P. (1996) Seasonal differences in biochemical parameters of bone remodelling. *J Clin Pathol* 49:284-289.
- Drinkwater, B.L., Chesnut, C.H., 3rd (1991) Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study. *Bone Miner* 14:153-160.
- Duncan, C.S., Blimkie, C.J., Cowell, C.T., Burke, S.T., Briody, J.N., Howman-Giles, R. (2002) Bone mineral density in adolescent female athletes: relationship to exercise type and muscle strength. *Med Sci Sports Exerc* 34:286-294.
- Eastell, R., Calvo, M.S., Burritt, M.F., Offord, K.P., Russell, R.G., Riggs, B.L. (1992) Abnormalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium conservation in type I osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 74:487-494.
- Elgan, C., Dykes, A.K., Samsioe, G. (2004) Bone mineral density changes in young women: a two year study. *Gynecol Endocrinol* 19:169-177.
- Emslander, H.C., Sinaki, M., Muhs, J.M., Chao, E.Y., Wahner, H.W., Bryant, S.C., Riggs, B.L., Eastell, R. (1998) Bone mass and muscle strength in female college athletes (runners and swimmers). *Mayo Clin Proc* 73:1151-1160.
- Endrikat, J., Jaques, M.A., Mayerhofer, M., Pelissier, C., Muller, U., Dusterberg, B. (1995) A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene and 20 micrograms ethinylestradiol/150 micrograms desogestrel, with respect to efficacy, cycle control and tolerance. *Contraception* 52:229-235.
- Endrikat, J., Mih, E., Dusterberg, B., Land, K., Gerlinger, C., Schmidt, W., Felsenberg, D. (2004) A 3-year double-blind, randomized, controlled study on the influence of two oral contraceptives containing either 20 micrograms or 30 micrograms ethinylestradiol in combination with levonorgestrel on bone mineral density. *Contraception* 69:179-187.
- Engler, H., Oettli, R.E., Riesen, W.F. (1999) Biochemical markers of bone turnover in patients with thyroid dysfunctions and in euthyroid controls: a cross-sectional study. *Clin Chim Acta* 289:159-172.

- Erben, R.G., Brunner, K.S., Breig, B. (2004) Long-term sensitivity of uterus and hypothalamus/pituitary axis to 17beta-estradiol is higher than that of bone in rats. *J Bone Miner Res* 19:1827-1832. Epub 2004 Aug 1823.
- Felsenberg, D., Gowin, W., Wolf, K.J. (1996) Systematics of osteodensitometric methods and acronyms. *Rofo* 165:398-402.
- Frost, H.M. (1990) Structural Adaptations to mechanical usage. *Anat Rec* 226:403-439.
- Frost, H.M. (1995) Introduction to a new skeletal physiology. Pueblo, Co: The Pajaro Group, Inc.
- Frost, H.M. (1997) Why do marathon runners have less bone than weight lifters? A vital-biomechanical view and explanation. *Bone* 20:183-189.
- Frost, H.M. (1997b) Why do long-distance runners not have more bone? A vital biomechanical explanation and estrogen effect. *Bone Miner Metab*:9-16.
- Frost, H.M. (1999a) An approach to estimating bone and joint loads and muscle strength in living subjects and skeletal remains. *Am J Human Biol* 11:437-455.
- Frost, H.M. (1999b) On the estrogen-bone relationship and postmenopausal bone loss: A new model. *J Bone Miner Res* 14:1473-1477.
- Frost, H.M. (2000) Muscle, bone, and the Utah paradigm: a 1999 overview. *Med Sci Sports Exerc* 32:911-917.
- Frost, H.M. (2001a) From Wolff's law to the Utah paradigm: insight about bone physiology and its clinical applications. *Anat Rec*:398-419.
- Frost, H.M. (2001b) Does bone mass equate with bone health? An argument for the negative. *J Clin Densitom* 4:179-184.
- Göretzlehner, G., Lauritzen, C., Göretzlehner, U. (2003) *Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie*, 4. Auflage. Berlin, New York: de Gruyter.
- Golden, N.H. (2002) A review of the female athlete triad (amenorrhea, osteoporosis and disordered eating). *Int J Adolesc Med Health* 14:9-17.
- Goldsmith, N.F., Johnston, J.O. (1975) Bone mineral: effects of oral contraceptives, pregnancy, and lactation. *J Bone Joint Surg Am* 57:657-668.
- Grampp, S., Henk, C.B., Imhof, H. (1999) Bone densitometry: comparative value and limitations of different techniques. *Wien Med Wochenschr* 149:472-478.
- Greene, D.A., Naughton, G.A., Briody, J.N., Kemp, A., Woodhead, H., Corrigan, L. (2005) Bone strength index in adolescent girls: does physical activity make a difference? *Br J Sports Med* 39:622-627; discussion 627.
- Greenspan, S.L., Dresner-Pollak, R., Parker, R.A., London, D., Ferguson, L. (1997) Diurnal variation of bone mineral turnover in elderly men and women. *Calcif Tissue Int* 60:419-423.
- Gremion, G., Rizzoli, R., Slosman, D., Theintz, G., Bonjour, J.P. (2001) Oligo-amenorrheic long-distance runners may lose more bone in spine than in femur. *Med Sci Sports Exerc* 33:15-21.
- Gulekli, B., Davies, M.C., Jacobs, H.S. (1994) Effect of treatment on established osteoporosis in young women with amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:275-281.
- Haapasalo, H., Kontulainen, S., Sievanen, H., Kannus, P., Jarvinen, M., Vuori, I. (2000) Exercise-induced bone gain is due to enlargement in bone size without a change in volumetric bone density: a peripheral quantitative computed tomography study of the upper arms of male tennis players. *Bone* 27:351-357.

- Hannon, R., Eastell, R. (2000) Preanalytical variability of biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 11:S30-44.
- Hartard, M., Bottermann, P., Bartenstein, P., Jeschke, D., Schwaiger, M. (1997) Effects on bone mineral density of low-dosed oral contraceptives compared to and combined with physical activity. *Contraception* 55:87-90.
- Hartard, M., Kleinmond, C., Kirchbichler, A., Jeschke, D., Wiseman, M., Weisenbacher, E.R., Felsenberg, D., Erben, R.G. (2004) Age at first oral contraceptive use as a major determinant of vertebral bone mass in female endurance athletes. *Bone* 35:836-841.
- Heaney, R.P., Abrams, S., Dawson-Hughes, B., Looker, A., Marcus, R., Matkovic, V., Weaver, C. (2000) Peak bone mass. *Osteoporos Int* 11:985-1009.
- Heinonen, A., McKay, H.A., Whittall, K.P., Forster, B.B., Khan, K.M. (2001a) Muscle cross-sectional area is associated with specific site of bone in prepubertal girls: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Bone* 29:388-392.
- Heinonen, A., Sievanen, H., Kyrolainen, H., Perttunen, J., Kannus, P. (2001b) Mineral mass, size, and estimated mechanical strength of triple jumpers' lower limb. *Bone* 29:279-285.
- Heinonen, A., Sievanen, H., Kannus, P., Oja, P., Vuori, I. (2002) Site-specific skeletal response to long-term weight training seems to be attributable to principal loading modality: a pQCT study of female weightlifters. *Calcif Tissue Int* 70:469-474. Epub 2002 May 2017.
- Heinonen, A., Oja, P., Kannus, P., Sievanen, H., Manttari, A., Vuori, I. (1993) Bone mineral density of female athletes in different sports. *Bone Miner* 23:1-14.
- Heinonen, A., Oja, P., Kannus, P., Sievanen, H., Haapasalo, H., Manttari, A., Vuori, I. (1995) Bone mineral density in female athletes representing sports with different loading characteristics of the skeleton. *Bone* 17:197-203.
- Himes, N.E. (1963) *Medical History of Contraception*. New York: Gamut Press.
- Hui, S.L., Slemenda, C.W., Johnston, C.C., Jr. (1990) The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1:30-34.
- Iki, M. (2005) Osteoporosis and smoking. *Clin Calcium* 15:156-158.
- Jackson, A.S., Pollock, M.L., Ward, A. (1980) Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc* 12:175-181.
- Kalu, D.N. (1991) The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone Miner* 15:175-191.
- Kanis, J.A., Johansson, H., Johnell, O., Oden, A., De Laet, C., Eisman, J.A., Pols, H., Tenenhouse, A. (2005) Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 16:737-742.
- Kannus, P., Haapasalo, H., Sankelo, M., Sievanen, H., Pasanen, M., Heinonen, A., Oja, P., Vuori, I. (1995) Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players. *Ann Intern Med* 123:27-31.
- Karlsson, C., Obrant, K.J., Karlsson, M. (2001) Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporos Int* 12:828-834.
- Karlsson, M.K., Ahlborg, H.G., Karlsson, C. (2005) Maternity and bone mineral density. *Acta Orthop* 76:2-13.
- Keen, A.D., Drinkwater, B.L. (1997) Irreversible bone loss in former amenorrheic athletes. *Osteoporos Int* 7:311-315.

- Khan, K.M., Liu-Ambrose, T., Sran, M.M., Ashe, M.C., Donaldson, M.G., Wark, J.D. (2002) New criteria for female athlete triad syndrome? As osteoporosis is rare, should osteopenia be among the criteria for defining the female athlete triad syndrome? *Br J Sports Med* 36:10-13.
- Kleerekoper, M., Brienza, R.S., Schultz, L.R., Johnson, C.C. (1991) Oral contraceptive use may protect against low bone mass. Henry Ford Hospital Osteoporosis Cooperative Research Group. *Arch Intern Med* 151:1971-1976.
- Kogawa, M., Wada, S. (2005) Osteoporosis and alcohol intake. *Clin Calcium* 15:102-105.
- Kontulainen, S., Sievanen, H., Kannus, P., Pasanen, M., Vuori, I. (2003) Effect of long-term impact-loading on mass, size, and estimated strength of humerus and radius of female racquet-sports players: a peripheral quantitative computed tomography study between young and old starters and controls. *J Bone Miner Res* 18:352-359.
- Kontulainen, S., Kannus, P., Haapasalo, H., Sievanen, H., Pasanen, M., Heinonen, A., Oja, P., Vuori, I. (2001) Good maintenance of exercise-induced bone gain with decreased training of female tennis and squash players: a prospective 5-year follow-up study of young and old starters and controls. *J Bone Miner Res* 16:195-201.
- Kopp-Woodroffe, S.A., Manore, M.M., Dueck, C.A., Skinner, J.S., Matt, K.S. (1999) Energy and nutrient status of amenorrheic athletes participating in a diet and exercise training intervention program. *Int J Sport Nutr* 9:70-88.
- Kuohung, W., Borgatta, L., Stubblefield, P. (2000) Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception* 61:77-82.
- Lang, T., LeBlanc, A., Evans, H., Lu, Y., Genant, H., Yu, A. (2004) Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight. *J Bone Miner Res* 19:1006-1012. Epub 2004 Mar 1008.
- Leake, C.N., Carter, J.E. (1991) Comparison of body composition and somatotype of trained female triathletes. *J Sports Sci* 9:125-135.
- Löffler, G.P., Petrides, P.E. (1997) *Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Lorentzon, M., Mellstrom, D., Ohlsson, C. (2005) Association of amount of physical activity with cortical bone size and trabecular volumetric BMD in young adult men: the GOOD study. *J Bone Miner Res* 20:1936-1943. Epub 2005 Jul 1918.
- Martin, R.B., Burr, D.B. (1989) *Structure, function and adaptation of compact bone*. Raven, New York.
- Milos, G., Spindler, A., Ruegsegger, P., Seifert, B., Muhlebach, S., Uebelhart, D., Hauselmann, H.J. (2005) Cortical and trabecular bone density and structure in anorexia nervosa. *Osteoporos Int* 16:783-790.
- More, C., Bettembuk, P., Bhattoa, H.P., Balogh, A. (2001) The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. *Osteoporos Int* 12:732-737.
- Mosekilde, L. (1993) Normal age-related changes in bone mass, structure, and strength-consequences of the remodelling process. *Dan Med Bull* 40:65-83.
- Nappi, C., Di Spiezio Sardo, A., Greco, E., Tommaselli, G.A., Giordano, E., Guida, M. (2005) Effects of an oral contraceptive containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density. *Obstet Gynecol* 105:53-60.

- Nappi, C., Di Spiezio Sardo, A., Acunzo, G., Bifulco, G., Tommaselli, G.A., Guida, M., Di Carlo, C. (2003) Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception* 67:355-359.
- Ott, S.M. (1991) Bone density in adolescents. *N Engl J Med* 325:1646-1647.
- Parson, T.J., Prentice, A., Smith, E.A., Cole, T.J., Compston, J.E. (1996) Bone mineral mass consolidation in young British adults. *J Bone Miner Res* 11:264-274.
- Pasco, J.A., Kotowicz, M.A., Henry, M.J., Panani, S., Seeman, E., Nicholson, G.C. (2000) Oral Contraceptives and bone mineral density: A population based study. *Am J Obstet Gynecol* 182:265-269.
- Petit, M.A., Prior, J.C., Barr, S.I. (1999) Running and ovulation positively change cancellous bone in premenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 31:780-787.
- Schering Pharma. (2001) Die Pille: Synonym für Freiheit. Livingbridges, Das Schering Forschungsmagazin:36-39.
- Pincus, G., Garcia, C.R., Rock, J., Paniagua, M., Pendleton, A., Laraque, F., Nicolas, R., Borno, R., Pean, V. (1959) Effectiveness of an oral contraceptive. *Science*:81-83.
- Polatti, F., Perotti, F., Filippa, N., Gallina, D., Nappi, R.E. (1995) Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception* 51:221-224.
- Prior, J.C., Kirkland, S.A., Joseph, L., Kreiger, N., Murray, T.M., Hanley, D.A., Adachi, J.D., Vigna, Y.M., Berger, C., Blondeau, L., Jackson, S.A., Tenenhouse, A. (2001) Oral contraceptive use and bone mineral density in premenopausal women: cross-sectional, population-based data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Cmaj* 165:1023-1029.
- Proctor, D.N., Melton, L.J., Khosla, S., Crowson, C.S., O'Connor, M.K., Riggs, B.L. (2000) Relative Influence of physical activity, muscle mass and strength on bone density. *Osteoporos Int* 11:944-952.
- Pudel, V. (1974) Check list protocol as a simple method for obtaining the customary food consumption of the obese. *Int J Vitam Nutr Res* 44:246-257.
- Rabe, T. (2004) Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. (DGGEF e.V.) in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte e.V. Leitlinie Empfängnisverhütung vom 14.07.2004. Verfügbar unter: URL: <http://www.dggg.de/leitlinien/pdf/3-1-1-1.pdf>
- Recker, R.R., Davies, K.M., Hinders, S.M., Heaney, R.P., Stegman, M.R., Kimmel, D.B. (1992) Bone gain in young adult women. *Jama* 268:2403-2408.
- Reed, S.D., Scholes, D., LaCroix, A.Z., Ichikawa, L.E., Barlow, W.E., Ott, S.M. (2003) Longitudinal changes in bone density in relation to oral contraceptive use. *Contraception* 68:177-182.
- Rickenlund, A., Carlstrom, K., Ekblom, B., Brismar, T.B., von Schoultz, B., Hirschberg, A.L. (2004) Effects of oral contraceptives on body composition and physical performance in female athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4364-4370. Epub 2004 Aug 4324.
- Sabatini, S. (2001) The female athlete triad. *Am J Med Sci* 322:193-195.
- Sanborn, C.F., Horea, M., Siemers, B.J., Dieringer, K.I. (2000) Disordered eating and the female athlete triad. *Clin Sports Med* 19:199-213.

- Scs-Running Events GmbH. Ergebnisdatenbank des Berlin Marathon. Verfügbar unter: URL: [http://www.scs-events.com/events/berlin\\_marathon/2006/ergebnisse.php](http://www.scs-events.com/events/berlin_marathon/2006/ergebnisse.php)
- Schiessl, H., Frost, H.M., Jee, W.S. (1998) Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships. *Bone* 22:1-6.
- Schlemmer, A., Hassager, C., Risteli, J., Risteli, L., Jensen, S.B., Christiansen, C. (1993) Possible variation in bone resorption during the normal menstrual cycle. *Acta Endocrinol (Copenh)* 129:388-392.
- Schneider, P., Börner, W., Rendl, J., Eilles, C., Schlißke, K., Scheibeck, M. (1992) Stellenwert zweier unterschiedlicher Knochendichtemessmethoden zur Bestimmung des Mineralgehalts am peripheren und axialen Skelett. *Z Orthop* 130:16-21.
- Schoenau, E., Neu, C.M., Mokov, E., Wassmer, G., Manz, F. (2000) Influence of puberty on muscle area and cortical bone area of the forearm in boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1095-1098.
- Seeman, E. (2003) Periosteal Bone Formation - A Neglected Determinant of Bone Strength. *N Engl J Med* 349:320-323.
- Seeman, E., Szumker, G.I., Formica, C., Tsalamandris, C., Mestrovic, R. (1992) Osteoporosis in anorexia nervosa: the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use, and exercise. *J Bone Mineral Res* 7:1467-1474.
- Simmer, H. (1970) On the history of hormonal contraception. Ludwig Haberlandt (1885-1932) and his concept of "Hormonal Sterilization". *Contraception* 1:3-27.
- Snead, D.B., Weltman, A., Weltman, J.Y., Evans, W.S., Veldhuis, J.D., Varma, M.M., Teates, C.D., Dowling, E.A., Rogol, A.D. (1992) Reproductive hormones and bone mineral density in women runners. *J Appl Physiol* 72:2149-2156.
- Snow-Harter, C., Bouxsein, M.L., Lewis, B.T., Carter, D.R., Marcus, R. (1992) Effects of resistance and endurance exercise on bone mineral status of young women: a randomized exercise intervention trial. *J Bone Miner Res* 7:761-769.
- Sowers, M., Crutchfield, M., Jannausch, M., Updike, S., Corton, G. (1991) A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. *Obstet Gynecol* 77:841-845.
- Taaffe, D., Snow-Harter, C., Connolly, D.A., Robinson, T.L., Brown, M.D., Marcus, R. (1995) Differential effects of swimming versus weight-bearing activity on bone mineral status of eumenorrheic athletes. *J Bone Miner Res* 10:586-593.
- Taubert, H.D., Kuhl, H. (1995) *Kontrazeption mit Hormonen*, 2. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme.
- Teegarden, D., Proulx, W.R., Kern, M., Sedlock, D., Weaver, C.M., Johnston, C.C., Lyle, R.M. (1996) Previous physical activity relates to bone mineral measures in young women. *Med Sci Sports Exerc* 28:105-113.
- Thews, G. (1999) *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*, 5. Auflage. Stuttgart: Wiss. Verl. Ges.
- Tomten, S.E., Falch, J.A., Birkeland, K.I., Hemmersbach, P., Hostmark, A.T. (1998) Bone mineral density and menstrual irregularities. A comparative study on cortical and trabecular bone structures in runners with alleged normal eating behavior. *Int J Sports Med* 19:92-97.

- Uusi-Rasi, K., Sievanen, H., Pasanen, M., Oja, P., Vuori, I. (2002) Associations of calcium intake and physical activity with bone density and size in premenopausal and postmenopausal women: a peripheral quantitative computed tomography study. *J Bone Miner Res* 17:544-552.
- Uusi-Rasi, K., Sievänen, H., Vuori, I., Pasanen, M., Heinonen, A., Oja, P. (1998) Associations of Physical Activity and Calcium Intake with Bone Mass and Size in Healthy Women at Different Ages. *J Bone Miner Res* 13:133-142.
- Volpe, A., Amram, A., Cagnacci, A., Battaglia, C. (1997) Biochemical aspects of hormonal contraception: effects on bone metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2:123-126.
- Waldrop, J. (2005) Early identification and interventions for female athlete triad. *J Pediatr Health Care* 19:213-220.
- Warren, M.P., Perlroth, N.E. (2001) The effects of intense exercise on the female reproductive system. *J Endocrinol* 170:3-11.
- Wasnich, R., Miller, P.D. (2000) Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 85:231-236.
- Weaver, C.M., Teegarden, D., Roseann, M.L., George, P., McCabe, G.P., McCabe, D.L., Proulx, W., Kern, M., Sedlock, D., Anderson, D.D., Hillberry, B.M., Peacock, M., Johnston, C.C. (2001) Impact of exercise on bone health and contraindication of oral contraceptive use in young women. *Med Sci Sports Exerc* 33:873-880.
- Welten, D.C., Kemper, H.C., Post, G.B., Van Mechelen, W., Twisk, J., Lips, P., Teule, G.J. (1994) Weight-bearing activity during youth, is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. *J Bone Miner Res* 9:1089-1096.
- Wiegatz, I., Jung-Hoffmann, C., Kuhl, H. (1995) Effect of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and gestodene or norgestimate upon androgen parameters and serum binding proteins. *Contraception* 51:341-346.
- Wilkening, F., Wilkening, K. (1988) Ex-post-facto-Anordnung (= Studieneinheit Versuchsplanung, Vers/10).
- Wilkening, F., Wilkening, K., Sarris, V. (1987) Methodologische Grundkonzepte (= Studieneinheit Versuchsplanung, Vers/2).
- Woitge, H.W., Scheidt-Nave, C., Kissling, C., Leidig-Bruckner, G., Meyer, K., Grauer, A., Scharla, S.H., Ziegler, R., Seibel, M.J. (1998) Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: results of a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 83:68-75.
- Wolff, J. (1892) *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. Berlin: Hirschwald.
- Wurster, K.G. (1998) Menstrual disorders in athletes. *Ther Umsch* 55:256-261.
- Yeager, K.K., Agostini, R., Nattiv, A., Drinkwater, B. (1993) The female athlete triad: disordered eating, amenorrhea, osteoporosis. *Med Sci Sports Exerc* 25:775-777.
- Zintl, F., Eisenhut, A. (2001) *Ausdauertraining. Grundlagen, Methoden, Trainingssteuerung*, 5. Auflage. München, Wien, Zürich: BLV.



### Suppe

Klare Suppe		Becher 200,0 g
Gebundene Suppe		Becher 200,0 g
Suppen-Einopf		Becher 200,0 g

### Salat

Rotkohlalat		Tasse 120,0 g
Blattsalat, angemacht		Portion 200,0 g
Kartoffelsalat		Tasse 125,0 g
Fleischsalat		Portion 100,0 g
Heringssalat		Portion 100,0 g

### Fisch

Fisch, gekocht		Portion 200,0 g
Fisch, gebraten		Portion 150,0 g
Fischstäbchen		Stück 30,0 g
Fischkonserven		Dose 180,0 g
Fisch, getrocknet		Stück 70,0 g
Rollmops, Matjes		Stück 90,0 g
Meerestriche		Portion 100,0 g

### Getränke

Fruchtsaft		Glas 200,0 g
Limonade, Cola		Glas 200,0 g
Diätgetränke		Glas 200,0 g
Mineralwasser		Flasche 1000,0 g
Gemüsesaft		Glas 200,0 g
Bier alkoholfrei		Flasche 500,0 g
Bier		Flasche 500,0 g
Wein, Sekt		Glas 125,0 g
Spirituosen		Schnapsglas 20,0 g
Likör, Apfelkorn		Schnapsglas 20,0 g

### Obst

Apfel, Äpfelsteine		Stück 130,0 g
Birne, Pflirsich		Stück 140,0 g
Banane		Stück 150,0 g
Trauben, Beeren		Portion 100,0 g
Trockenobst		Stück 70,0 g

### Kuchen, Dessert

Obstkuchen		Stück 100,0 g
Trockenkuchen		Stück 70,0 g
Sahne-, Cremetorte		Stück 120,0 g
Schlagsahne		Eiweiß 20,0 g
Eis		Portion 75,0 g
Pudding		Tasse 150,0 g
Kompott, Apfelsin		Portion 125,0 g

### Süßwaren, Snacks

Bonbon		Stück 5,0 g
Kekse		Stück 5,0 g
Schokolade		Stückchen 6,0 g
Schokoliegel (z. B. Mars, Nuri)		Stück 60,0 g
Pralinen		Stück 13,0 g
Nüsse		Portion 25,0 g
Salzige Knabberlein		Tasse 25,0 g

Falls Sie das Ernährungsprotokoll nicht genau 7 Tage lang ausgefüllt haben sollten, geben Sie unbedingt hier die Anzahl Tage an:

## Anhang 2: 10 Jahres Trainingsanamnese

10 - Jahres - Anamnese											
NAME										Geburtsdatum	
Vorname											
<b>Ausdauertraining der letzten 10 Jahre</b>											
Jahr	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Std./ Woche											
Ausdauertraining vor 1990:											
<b>Maximalkrafttraining (&lt; 20 Wiederholungen) der letzten 10 Jahre</b>											
Jahr	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Std./ Woche											
Maximalkrafttraining vor 1990:											
<b>Kraftausdauertr. (&gt; 20 Wiederh.) der letzten 10 Jahre</b>											
Jahr	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Std./ Woche											
Kraftausdauertr. vor 1990:											
<b>Leistungssport der letzten 10 Jahre Sportart:</b>											
Jahr	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Std./ Woche											
Leistungssport vor 1990:											
<b>Sonstiger Sport der letzten 10 Jahre Sportart:</b>											
Jahr	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Std./ Woche											
Sonstiger Sport vor 1990:											
<b>Sonstiger Sport der letzten 10 Jahre Sportart:</b>											
Jahr	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Std./ Woche											
Sonstiger Sport vor 1990:											
<b>Beruf/Arbeit(Ausbildung) der letzten 10 Jahre Arbeit/Ausbildung:</b>											
Jahr	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Std./ Woche											
Arbeit/Ausbildung vor 1990:											
<b>Kontrazeptiva der letzten 10 Jahre</b>											
Jahr	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Zeit/Namen											
Kontrazeptiva vor 1990:											
<b>Ernährung der letzten 10 Jahre ( Diäten/Vegetarisch etc.)</b>											
Jahr	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Ernährung vor 1990:											
<b>Erkrankungen der letzten 10 Jahre</b>											
Jahr	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Erkrankungen vor 1990:											

### Anhang 3: 10 Wochen Trainingsanamnese

<b>SPORTMEDIZINISCHE TRAININGSANAMNESE</b>				<b>TRIATHLON-DUATHLON LAUF-RAD-SCHWIMMEN-u.a.</b>																			
NAME:		VORNAME:		ALTER:		DATUM:																	
VEREIN:		Tel:		REGELM. AD-TR. SEIT:.....Jahren		akt. WK-Diszipl. SEIT:.....Jahren																	
ANSCHRIFT:																							
1)																							
SCHWERPKT.: (X)	TRIA ( )	DUA ( )	..... ( )	..... ( )	LAUF ( )	SCHWI ( )	RAD ( )																
							kurz( ) mittel( ) lang( )																
2)																							
TEST -Disziplinen		Datum	Zeit	eigener TEST		Datum	Zeit																
10 000 m	LAUF	.....	.....	.....		.....	.....																
1 500 m	SCHW	.....	.....	.....		.....	.....																
40 km	RAD	.....	.....	.....		.....	.....																
3)																							
<b>BISHERIGE BEST- LEISTUNGEN</b>																							
Datum		Ort		Disziplin		km / Zeit																	
..... /.....		.....		.....		...../.....																	
am:..... /.....		in.....		.....		...../.....																	
4)																							
<b>AKTUELLES ZIEL WICHTIGSTER WETTKAMPF IM JAHR</b>																							
Datum		Ort		Disziplin		km / Zeit																	
..... /.....		.....		.....		...../.....																	
am:..... /.....		in.....		.....		...../.....																	
5)																							
TRAIN-PERIODE:	ÜP ( )	aVP ( )	spVP ( )	WP ( )																			
6) <b>AUSDAUERTR.</b> der letzten 10 Wochen (durchschn. Std. + Einh für 1 Woche)																							
<b>EXTENSIV - AEROB</b>				Stunden: S, Einheiten: E				SUMME															
letzt.10Wo	- 10		- 9		- 8		- 7		- 6		- 5		- 4		- 3		- 2		- 1		-1-10		
Disz	Puls/ min	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E
RAD	.....																						
LAUF	.....																						
SCH	.....																						
?.....	.....																						
SummeEX																							
<b>INTENSIV - AEROB</b>				Stunden: S, Einheiten: E				SUMME															
letzt.10Wo	- 10		- 9		- 8		- 7		- 6		- 5		- 4		- 3		- 2		- 1		-1-10		
Disz	Puls/ min	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E
RAD	.....																						
LAUF	.....																						
SCH	.....																						
?.....	.....																						
Summe IN																							
Sum EX+IN																							
7) <b>REGENERAT TR.</b> der letzten 10 Wochen (durchschn. Std. + Einh für 1 Woche)																							
<b>REGENERATIVES TRAINING</b>				Stunden: S, Einheiten: E				SUMME															
letzt.10Wo	- 10		- 9		- 8		- 7		- 6		- 5		- 4		- 3		- 2		- 1		-1-10		
Disz	Puls/ min	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E
REG	.....																						

8) SONSTIGES TR. der letzten 10 WO (Ball/Gymn/Kraft.)

SONSTIGES TRAINING		Stunden: S, Einheiten: E										SUMME													
letzt. 10Wo		- 10		- 9		- 8		- 7		- 6		- 5		- 4		- 3		- 2		- 1		- 1-10			
Disz	Puls/ min	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E
?	.....																								
?	.....																								

9) TR. WOCHEN -20 BIS -10 INSGES

EXTENSIV:..... Std.	INTENSIV:..... Std.	REGENERATIV..... Std.
---------------------	---------------------	-----------------------

10)

LETZTES JAHR AUSDAUERTRAINING	INSGESAMT :.....Std.
-------------------------------	----------------------

11)

**TESTVORBEREITUNG:**

<b>TRAINING AM VORTAG</b>	ART:..... INTENSITÄT:..... UMFANG:.....Std	<b>TRAINING VORGESTERN</b>	ART:..... INTENSITÄT:..... UMFANG:.....Std
---------------------------	--	----------------------------	--

12)

**FRAGLICHES ÜBERTRAINING:**

RUHEPULS STABIL :	JA -- NEIN	HÖHE:...../min
AKTUELLER GEWICHTVERLUST	JA -- NEIN	regelm.Messung (z.B.i.Ruhe nach Mittagessen)
Befindlichkeit HEUTE	sehr gut ++	sehr schlecht --
SCHLAF-STÖRUNGEN	JA -- NEIN wenn JA, welche	Ursache:.....

13)

**ZYKLUSKONTROLLE:**

ZYKLUS regelm.: JA -- NEIN	heutiger Zyklustag:.....	ges. Zyklusdauer .....Tage	Mensesdauer .....Tage
PILLE	JA -- NEIN	NAME:	

15)

**ERNÄHRUNG:**

BESODERHEITEN	JA -- NEIN	welche :.....	.....
TRINKMENGE/TAG:	...../Tag		
ERNÄHRUNG AM VORTAG	FRÜH.....	MITTAG.....	ABEND.....
ZWISCHENDURCH.....	.....	.....	.....

16)

**ALLGEMEINE FRAGEN**

BES. SCHWÄCHEN :	JA -- NEIN wenn JA, welche :	.....
KRANKHEITEN i.d.letzten 20 WO.:	JA -- NEIN wenn JA, welche :	.....
TRAIN.-AUSFALL i.d.letzten 20 WO.:	JA -- NEIN wenn JA: ZEIT+GRUND	.....
AKTUELLE BESCHWERDEN :	JA -- NEIN wenn JA, welche :	.....
Evtl. Fragen?:		

München, am ....., .....

## **Danksagung**

Zuerst gilt mein Dank Frau Dr. Christine Kleinmond für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit und bei der Bewältigung aller „Probleme“, die sich bei solch einem umfangreichen Projekt wie diesem einstellen.

Möglich gemacht hat mir diese Arbeit Herr Dr. Dr. Manfred Hartard. Danke hierfür!

Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. E. R. Weissenbacher, der mir den Weg zur Promotion an der medizinischen Fakultät der LMU ermöglichte und mich wohlwollend bis zur Fertigstellung dieser Arbeit begleitete.

Ein großer Dank gilt besonders Herrn Prof. Dr. H. Spitzbart, der diese Arbeit tatkräftig mitbetreute. Seine prompten Rückmeldungen zu dieser Arbeit waren sehr hilfreich und für mich zur Fertigstellung unverzichtbar.

Danken möchte ich an dieser Stelle meiner ganzen Familie. Zuallererst sind hier meine Eltern zu nennen, sie haben mich stets mit all ihrer Kraft unterstützt – ich weiss, dass ihr immer für mich da seid.

Dank gilt natürlich auch meinen Schwestern, Susanne, Beate, Sabine, Angelika und insbesondere meiner Schwester Ulrike.

Zuletzt möchte ich einem Menschen danken, der mich seit mehr als acht Jahren durchs Leben begleitet, was in der Zeit der Promotion nicht immer leicht war. Danke Nina!

München im Oktober 2006

Alexander Kirchbichler

## Curriculum Vitae

**Name:** Alexander Kirchbichler

**Adresse:** Erlenweg 13  
82496 Oberau

**Geburtsdatum:** 18.07.1974

**Geburtsort:** Garmisch-Partenkirchen

**Nationalität:** deutsch

**Familienstand:** ledig

**Beruf:** Diplom Sportwissenschaftler (univ.)

**Schulbildung:** 1981 – 1985 Grundschule Oberau  
1985 – 1994 Werdenfels Gymnasium  
Garmisch-Partenkirchen mit Abschluss  
Allgemeine Hochschulreife

**Studium:** 1995 – 2001 Studiengang Lehramt an Hauptschulen,  
Unterrichtsfach Sport, an der Techni-  
schen Universität München und an der  
Ludwig-Maximilians-Universität

1998 – 2003 Studiengang Diplomsportwissenschaft  
an der Technischen Universität  
München  
Abschluss: Dipl. Sportwissenschaftler

**Berufliche Laufbahn:** Seit Juli 2003 Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe  
MuskuloSkelettale Interaktionen an der  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe am Klinikum der Uni-  
versität München