

EDITORIAL

Liebe Kolleginnen und Kollegen
Liebe Mitglieder der SVGO

Beim heutigen Trend zum Screening des Frakturrisikos in der früheren Postmenopause mittels DXA, wie dies vor allem Empfehlungen aus den USA enthalten, werden bei der Interpretation der Resultate oft zwei wesentliche Faktoren vergessen: 1. die Aufnahme von Calcium und Vitamin D, und 2. Der Einfluss der Peak-Bone-Mass auf das spätere Frakturrisiko.

Diese Ausgabe unseres Newsletters enthält zum zweiten der beiden Punkte den äusserst lesenswerten Beitrag von Ph. Bonjour und Th. Chevalley zur Abhängigkeit des Osteoporose-Risikos im Erwachsenenalter vom Zeitpunkt der pubertären Reifung. Bei Mädchen und erwachsenen Frauen besteht ein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Pubertät und dem Osteoporose-Risiko bis in die spätere Postmenopause. Auch wenn im Mittel sich das Menarchenalter in den letzten 100 Jahren nach unten verschoben hat, variiert bei gesunden jungen Mädchen das Alter des Auftretens der ersten Anzeichen der Geschlechtsreifung weiterhin stark. Bonjour & Chevalley legen dar, dass das Risiko osteoporotischer Frakturen am Unterarm, der Wirbelsäule und dem proximalen Abschnitt des Femurs nach der Menopause höher ist, wenn die Menarche relativ spät eintritt. Bei einer relativ späten Menarche kann von einer Abnahme der Knochendichte (aBMD) an diesen drei Stellen des Skeletts bei postmenopausalen Frauen ausgegangen werden. Somit ist bei einer späten Menarche trotz gleicher Lebensdauer (in Jahren) im fortpflanzungsfähigen Alter das Risiko osteoporotischer Frakturen höher als bei einer frühen Menopause. Der Beitrag von Bonjour und Chevalley darf aber nicht dazu verleiten, das Risiko einer vorzeitigen Menopause bei zeitgerechter Menarche auf das postmenopausale Frakturrisiko zu unterschätzen: zahlreiche Arbeiten haben gezeigt, dass in dieser heute auch iatrogen häufig induzierten Situationen (z.Bsp. durch Chemotherapie oder operative Eingriffe) das Frakturrisiko signifikant ansteigt.

Vor einem halben Jahr hat die SVGO/ASCO unter dem Namen SWISS-QUALIM ein halbautomatisches Informatikprogramm zur Qualitätskontrolle für DXA-Geräte erfolgreich eingeführt, das für unsere Mitglieder kostenlos ist. SWISS-QUALIM wurde von der Gruppe von Prof. Daniel O. Slosman (Service de Radiologie et Médecine Nucléaire de la Clinique Général Beaulieu, Genf) entwickelt, und liegt ab Mitte August in der neuen und verbesserten Version 2.1 vor. Die neue Version geht auf die bisher eingegangene Wünsche, Anregungen und Fragen ein. Sie ist daher noch benutzerfreundlicher und für die technischen Assistentinnen und Assistenten noch einfacher zu hand-

Zeitpunkt der pubertären Reifung und Osteoporose-Risiko im Erwachsenenalter

Verhältnis zwischen Zeitpunkt der Pubertät und Osteoporose

In einer Population gesunder Personen gibt es erhebliche Altersunterschiede, bei dem die ersten Anzeichen der Geschlechtsreifung auftreten. Bei Mädchen und Frauen besteht ein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Pubertät und dem Osteoporose-Risiko in der zweiten Hälfte des Erwachsenenlebens. Erfolgt die erste Regelblutung bzw. die Menarche relativ spät, ist das Risiko osteoporotischer Frakturen am Unterarm¹, der Wirbelsäule² und dem Schenkelhals nach der Menopause³ höher. Also wird bei einer relativ späten Menarche von einer Abnahme der Knochendichte (aBMD) an diesen drei Stellen des Skeletts⁴⁻⁶ bei postmenopausalen Frauen ausgegangen. Bei vergleichbarer Lebensdauer im fortpflanzungsfähigen Alter ist offensichtlich das Risiko osteoporotischer Frakturen höher bei einer späten Menarche als bei einer frühen Menopause^{1,3,7,8}. So lässt sich das umgekehrte Verhältnis zwischen dem Zeitpunkt der Menarche und der Knochendichte (aBMD) nicht einfach auf die unterschiedlich lange Östrogen-Exposition zwischen Menarche und Menopause zurückführen. Wie kommt es, dass ein relativ später Pubertätsbeginn bei gesunden Personen zu einer Einschränkung der maximalen Knochendichte (peak bone mass, PBM) führt? Auf diese Frage möchten wir im Folgenden einige Antworten geben.

Variation beim Pubertätsbeginn

Die Pubertät ist der Zeitabschnitt, in dem der hypothalamisch-gonadale Reifungsprozess zu einer Reihe körperlicher Veränderungen führt, bis der Organismus fortpflanzungsfähig ist. Er lässt sich bei Mädchen viel leichter bestimmen als bei Jungen. Die erste Regelblutung ist ein einschneidendes Ereignis, an das sich Frauen auf ungefähr einen Monat genau⁹ erinnern, wie verschiedene prospektive Studien über den Entwicklung der Knochenmasse belegen¹⁰⁻¹⁵. Auch wenn dieses physiologische Ereignis erst spät in der pubertären Entwicklung eintritt, besteht eine Korrelation zu früheren Veränderungen, insbesondere zur Entwicklung der Brustknospen bzw. der Thelarche^{9,16}. In retrospektiven, mehrere Jahre nach der Menopause durchgeführten Untersuchungen ist die Genauigkeit natürlich geringer: die Näherung beträgt durchschnittlich ein Jahr⁹. Bei Jungen fällt es schwerer, den genauen Zeitpunkt des Pubertätsbeginns zu bestimmen. Sogar in prospektiven Studien ist es schwierig, das Hoden- und Peniswachstum zu bestimmen, in retrospektiven Studien

ist dies nahezu unmöglich. Innerhalb einer Kohorte von Jungen kann die interindividuelle Variation des Pubertätsbeginns indirekt durch Erfassung des chronologischen Alters bestimmt werden, in dem die maximale Wachstumsgeschwindigkeit (peak height velocity, PHV) während der pubertären Entwicklung erzielt wird. Diese Information kann wie zum Beispiel in Schweden aus den Registern der Gesundheitsbehörden abgeleitet werden¹⁷. Physiologisch gesehen geht die interindividuelle Variabilität des Pubertätsbeginns bei Mädchen von 8 bis 12 Jahren und bei Jungen von 9 bis 13 Jahren¹⁶. Der Variationskoeffizient ($\text{VarK} = \text{SD}/\text{mean} \times 100$) beträgt in vielen Industriestaaten rund 10 %; in Entwicklungsländern, wo eingeschränkte Ernährungs- und Hygienebedingungen herrschen, kann er noch höher ausfallen. Die grosse Variation beim Zeitpunkt der Pubertät, die in Populationen oder Kohorten von Jugendlichen festgestellt wurde, die weder unter Ernährungsmangel noch an endemischen Infektionserkrankungen leiden, deutet auf einen erheblichen Einfluss von nicht umweltbedingten, d. h. genetischen Faktoren hin. Dies entspricht der starken PBM-Variation in Populationen gesunder Personen beider Geschlechter, bei der postnatale Umweltfaktoren für den Knochenwerb eine relativ bescheidene Rolle spielen und umgekehrt Erbfaktoren stärker ins Gewicht fallen¹⁸.

Mechanismen und Determinanten der pubertären Reifung

Molekulare Aspekte

Die Pubertät wird durch ein komplexes Zusammenspiel neuroendokriner Mechanismen ausgelöst. Physiologisch ausschlaggebend ist, dass im Hypothalamus Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) mit gesteigerter Frequenz und Amplitude ausgeschüttet wird. Die Sekretion von GnRH wird durch hemmende und stimulierende Faktoren gesteuert, die beim Einsetzen der pubertären Reifung jeweils unterdrückt oder ausgeprägt werden¹⁹. Bei der GnRH-Produktion und folglich bei der Auslösung der pubertären Reifung spielt ein System mit Faktoren (Kisspeptinen) eine wichtige Rolle, die sich an einen Rezeptor (GPR54) binden, der seinerseits an ein G-Protein gekoppelt ist. Die Ausprägung von KISS-1, dem Gen, das den Faktor Kisspeptin-1 kodiert, und jene seines Rezeptors GPR54, nehmen während

Inhalt

- Editorial	Seite 1-2
- Pubertäre Reifung	Seite 1-4
- Events	Seite 4

aktuell

SVGO
ASCO



haben. Version 2.1 erlaubt allen, die für eine zuverlässige Qualitätskontrolle notwendigen Schritte in ihrer Muttersprache

durchzuführen: Version 2.1. wird auch auf Deutsch und Französisch erhältlich sein. Die Informationsübermittlung geschieht weiterhin via Internet. Bei SWISS-QUALIM erhält jeder Benutzer regelmässig einen detaillierten Bericht, der ihm darüber Auskunft gibt, dass sein Gerät optimal funktioniert. Bei Problemen wird der Benutzer durch SWISS-QUALIM kontaktiert und bei deren Behebung beraten. Da weiterhin alle Kosten von SWISS-QUALIM von der SVGO/ASCO getragen werden, kann unsere Gesellschaft das gesamte Leistungspaket zur Qualitätskontrolle den Mitglieder der SVGO/ASCO auch in der neuen Version gratis anbieten. Die persönliche Anmeldung kann auf der Webpage von SWISS-QUALIM (www.qualim.ch) erfolgen. Der Delegiert unseres Vorstandes für Qualitätskontrolle, PD Dr. med. Daniel Uebelhart (DUEBELHART@cliniquevalmont.ch), steht gerne für weitere Auskünfte zur Verfügung.

Martin Birkhäuser
Präsident SVGO/ASCO

Pubertäre Reifung (Fortstz.)

der pubertären Entwicklung zu. Aktivierende und inhibierende Transkriptionsfaktoren steuern dessen Funktion²¹. Bei Patienten, die an hypogonadotropem Hypogonadismus erkrankt sind, wurden Mutationen festgestellt, welche zu einem Funktionsverlust des kodierenden Gens für den GPR54 führten. Ein weiteres Gen, EAP1 («Enhanced At Puberty 1»), das während der Pubertät im Hypothalamus ebenfalls zunimmt, soll bei der neuronalen Tätigkeit zur Steuerung der GnRH-Sekretion²² koordinierend wirken.

Erbliche Aspekte

Das Alter der Menarche ist stark genetisch bestimmt. Bereits 1935 ergab eine Studie einen Altersunterschied von je 2.2, 12.0, 12.9 und 18.6% bei der Menarche von eineiigen Zwillingen, zweieiigen Zwillingen, Schwestern, die nicht Zwillingsschwester sind, und nicht verwandten Frauen²³. Mehrere spätere Studien, die Zwillingspaare verglichen, bestätigten die Bedeutung des Erbguts: Der Korrelationskoeffizient war bei eineiigen Zwillingen viel höher als bei zweieiigen Zwillingen. So sind den genetischen und den umweltbedingten Determinanten je 74% und 26% der Varianz beim Alter der Menarche zuzuschreiben²⁴. Dass genetische Faktoren das Timing der Pubertät steuern, wird auch durch die signifikanten Korrelationskoeffizienten des Alters der Menarche zwischen Mutter und Tochter bestätigt^{25, 26}. Die Verbindung zwischen Zeitpunkt der pubertären Reifung und Allelvarianten von Genen, die beim hypogonadotropen Hypogonadismus eine Rolle spielen, wurde in der allgemeinen Bevölkerung untersucht. Aus der Untersuchung von rund zehn der häufigsten Varianten dieser Gene^{27, 28} liess sich nicht in einem biologisch signifikanten Verhältnis auf einen Teil der starken Variabilität des Zeitpunkts der Pubertät in der Allgemeinbevölkerung vieler Regionen der Welt^{29, 30} schliessen.

Umweltbedingte Aspekte

Bessere Ernährungs- und Hygienebedingungen haben in den Industriestaaten wesentlich zu dem säkularen Trend einer früheren Menarche beigetragen⁹. Dieser Trend hat sich zusammen mit einer stärkeren Prävalenz von Kindern mit Übergewicht oder sogar Adipositas in bestimmten Ländern wie den USA fortgesetzt³¹. Der negative Korrelationskoeffizient zwischen dem Body Mass Index (BMI) und dem Alter der Menarche führte zu der Hypothese, dass ein Kausalzusammenhang besteht, da die pubertäre Reifung erst ab einem gewissen Körpergewicht (48 kg) oder ca. 22 % des Körperfettes möglich ist³². Eine neuere Hypothese geht davon aus, dass der Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines gewissen Körperfettanteils und der Auslösung der pubertären Reifung bei Mädchen auf Leptin zurückzuführen ist³³. Ein Nachweis für einen Kausalzusammenhang zwischen Steigerung des Körperfettes und Einsetzen der Pubertät besteht jedoch nicht. Ein umgekehrter Kausalzusammenhang wäre absolut plausibel. Erfolgt die Menarche grösstenteils genetisch bedingt früh, könnte dies zu einer verstärkten Anlagerung von Fettgewebe führen – oder es ist andererseits nur ein Epiphänomen – was schon lange vor dem Einsetzen der pubertären Reifung zu erkennen ist, wie vorgeschlagen³¹ und kürzlich nachgewiesen³⁴ wurde. Es wurde zudem berichtet, dass eine früher einsetzende Brustentwicklung nicht mit

einem erhöhten BMI einhergeht³⁵. Abgesehen von der Hypothese, dass der säkulare Trend zu einer früheren Menarche auf die Ernährung zurückzuführen ist, wird auch der Einfluss anderer umweltbedingter Faktoren vermutet³⁶. Eine erhöhte Exposition chemischen Stoffen gegenüber, die eine östrogene oder antiandrogene Wirkung entfalten, könnte das endokrine System, das die pubertäre Reifung steuert, durcheinanderbringen. Aus diesem Grund wurden diese Stoffe als «Endocrine Disrupting Chemicals» oder «Endokrine Disruptoren» bezeichnet³⁷. Also gibt es abgesehen von einem erhöhten BMI mehrere andere Hypothesen, warum Mädchen seit dem letzten Jahrhundert in gewissen Regionen der Welt – aber nicht in allen – die Menarche immer früher haben.

Knochenentwicklung im Verhältnis zum Zeitpunkt der Pubertät

In prospektiven Studien wurde das Verhältnis zwischen dem Alter der Menarche und mehreren Knochen-Variablen, die an verschiedenen Stellen des Skeletts gemessen und mit dem Frakturrisiko in der zweiten Lebenshälfte in Verbindung gebracht wurden, bei jungen gesunden Frauen untersucht, deren Knochenwachstum fast abgeschlossen war. In einer Kohorte von 124 Frauen, die durchschnittlich 20.4 ± 0.6 Jahre alt waren, lag die durch DXA beim Radius gemessene Flächenknochendichte (aBMD) nicht unter den durchschnittlichen Referenzwerten, die zur klinischen Osteoporose-Diagnose verwendet werden³⁸. Auch die durch hochauflösende periphere Computertomographie (HR-pQCT) am distalen Radius untersuchten Komponenten der Knochenmikrostruktur³⁸ kamen den Werten sehr nahe, die in einer Gruppe gesunder, durchschnittlich 34-jähriger Frauen³⁹ gemessen wurden. Diese durch zwei verschiedene nicht invasive, quantitative bildgebende Verfahren ermittelten Werte bedeuteten, dass das Knochenwachstum am Radius nahezu abgeschlossen war³⁸, so dass der Einfluss des Zeitpunkts der Pubertät nach Erreichen der maximalen Knochendichte (PBM) auf mehrere Knochenvariablen analysiert werden konnte, von denen gewisse prädiktiv für osteoporotische Frakturen am Unterarm sind⁴⁰.

Menarche, Knochendichte und Knochenstruktur des Unterarms

In dieser Kohorte junger Frauen besteht ein signifikantes umgekehrtes Verhältnis zwischen dem Zeitpunkt der Menarche und den drei durch DXA an der Diaphyse und Metaphyse des Radius vorgenommenen BMD-Messungen³⁸. Auch zwischen dem Alter der ersten Regelblutung und der durch HR-pQCT gemessenen totalen kortikalen volumetrischen Knochendichte (vBMD) an der radialen Metaphyse besteht eine signifikante umgekehrte Korrelation³⁸. Auch die kortikale Dicke des Radius steht tendenziell im umgekehrten Verhältnis zum Zeitpunkt der Pubertät³⁸. Um diese Daten quantitativ genauer auszuwerten, wurde die Kohorte der 124 Probandinnen anhand des mittleren Alters, in dem die Menarche erfolgte, aufgeteilt³⁸. Das Durchschnittsalter der Untergruppe mit einer «vorzeitigen» Menarche unter dem Median betrug 12.1 und jenes der Untergruppe mit einer «späten» Menarche über dem Median 14.0 Jahre. Diese durchschnittliche Differenz von weniger als zwei Jahren wurde mit einem

Defizit von 0.4 SD der radialen aBMD in der Untergruppe mit einer relativ «späten» Menarche in Verbindung gebracht³⁸. Bei dieser Abnahme ist zu berücksichtigen, dass ein Defizit von 1.0 SD aBMD das Frakturrisiko durchschnittlich verdoppelt^{40, 41}. Bei einer Kohorte junger, gesunder Frauen ist der Einfluss des Zeitpunkts der Pubertät auf die aBMD des Radius sicher erheblich im Verhältnis zum Frakturrisiko des Unterarms infolge einer Knochenfragilität. Aus der mikrostrukturellen Analyse der Radiusmetaphyse geht ein Defizit hervor, das vergleichbar oder sogar grösser ist als bei der totalen volumetrischen Knochendichte, wobei im Einzelnen eine Differenz von je -0.60 und 0.45 SD bei der volumetrischen kortikalen Knochendichte und der kortikalen Dicke zwischen der Untergruppe mit einer «späten» gegenüber einer «vorzeitigen» Menarche besteht³⁸. In der gesamten Gruppe besteht ein sehr signifikantes umgekehrtes Verhältnis zwischen der kortikalen Dicke und dem Querschnitt des Radius³⁸. Ein derartiges Verhältnis lässt darauf schliessen, dass der Erwerb eines relativ weniger dicken Kortex ausgeglichen wird durch eine exzentrische Ablagerung von Knochenmasse beim Periost. Gewissen Grundprinzipien der Biomechanik zufolge^{42, 43} sollte mit dieser makrostrukturellen Anlage die geringere Dicke der kortikalen Knochenmasse zumindest teilweise ausgeglichen und bei einem Sturz die mechanische Belastung des Knochens und somit das Risiko einer Unterarmfraktur verringert werden.

Sexueller Dimorphismus, Zeitpunkt der Menarche und Knochenstruktur

Im Verlauf der pubertären Reifung ergibt sich bei der Analyse der Makrostruktur des Unterarmknochens ein erheblicher sexueller Dimorphismus bei der Skelettentwicklung. Bei Mädchen wird die Knochenmasse eher durch Ablagerung am Endost (oder an der endokortikalen Oberfläche) als am Periost aufgebaut⁴⁴. Dies ist auf die Einwirkung der Östrogene zurückzuführen^{45, 46}. Physiologisch gesehen ist das Endost ein Bereich, wo das Kalzium bei höherem Bedarf, wie bei der Laktation, rasch mobilisiert werden kann. Eine relativ «späte» Menarche verringert die Östrogen-Exposition vom Einsetzen der pubertären Reifung bis zum Beginn des dritten Lebensjahrzehnts, wenn die PBM erreicht ist. In der erwähnten Studie³⁸, wo die Probandinnen anhand des mittleren Alters, in dem die Menarche eintrat, aufgeteilt wurden, betrug der Unterschied bei der Östrogen-Exposition 1.9 Jahre («vorzeitige» Menarche: 20.4-1.,1 = 8.3 Jahre; «späte» Menarche 20.4-14.0 = 6.4 Jahre)³⁸. Das entspricht einer um 25% geringeren Dauer, während der die Östrogene die Mineralablagerung am Endost stimulieren können. Diese Differenz könnte der Grund für die unterschiedliche Struktur sein, die im Verhältnis zum Zeitpunkt der Menarche am distalen Teil des Unterarms ermittelt wurde³⁸. Unseres Wissens ist nicht erwiesen, dass sich das Alter der Menarche quantitativ auf die Mobilisierung des Kalziums während der Laktation auswirken könnte, denn eine Abnahme am Endost kann mehr oder weniger durch eine stärkere Aufnahme beim trabekulären Gewebe ausgeglichen werden.

Menarche, Knochendichte und Knochenstruktur des Femurhalses und der Tibia

Da die mechanische Belastung bei den oberen unteren Gliedmassen anders ist, war es wichtig, die Auswirkung des Zeitpunkts der Pubertät auch beim Femur und der Tibia²⁶ nachzuweisen. Ausserdem nimmt im Gegensatz zu den Unterarmknochen die Knochendichte des Schenkelhalses nach Erreichen der PBM in den Jahren vor der Menopause signifikant ab^{47, 48}. Diese Abnahme wurde in einem Kollektiv von 120 prämenopausalen, gesunden Frauen, die durchschnittlich 45.8 ± 3,4 Jahre alt waren, bestätigt. Im Vergleich zu der Gruppe junger, erwachsener Frauen war die aBMD des Schenkelhalses um 6.6% geringer, was nicht nur statistisch signifikant (p<0.001), sondern bei einem Defizit von 0.48

der Tibia nicht aufgefangen²⁶ (Abbildung 1). Die Untersuchung der Mikrostruktur ergab zudem, dass ein negativer Einfluss der Menarche auf die Dicke der kortikalen Tibia besteht²⁶. Bei beiden Gruppen (n= 244) konnte insgesamt ein äusserst signifikantes Verhältnis (R=-0.57, p<0.001) zwischen der Kortex-Dicke und der Knochenfläche des Querschnitts der distalen Tibia nachgewiesen werden²⁶. Damit wird anhand eines tragenden Knochens das im Zusammenhang mit dem Radius erwähnte Konzept bestätigt, wonach die Abnahme der Kortex-Dicke infolge einer geringeren endokortikalen Ablagerung teilweise biomechanisch kompensiert wird durch eine grössere Ablagerung beim Periost.

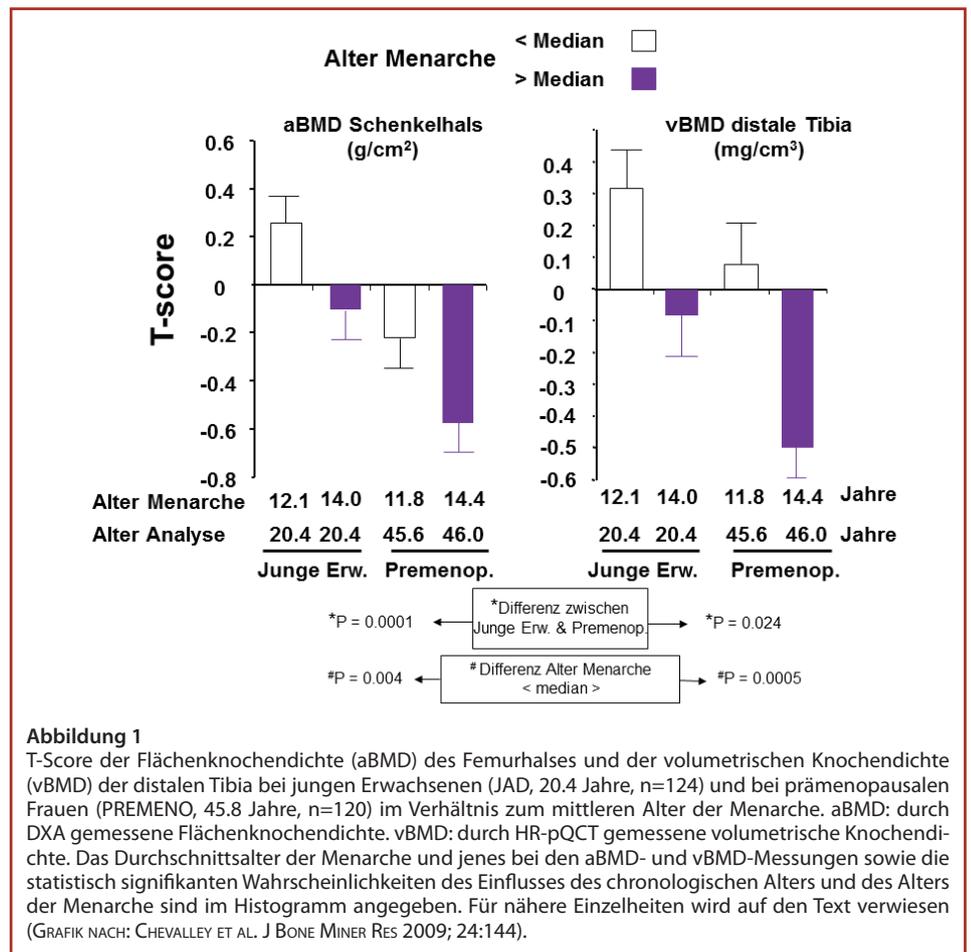


Abbildung 1

T-Score der Flächenknochendichte (aBMD) des Femurhalses und der volumetrischen Knochendichte (vBMD) der distalen Tibia bei jungen Erwachsenen (JAD, 20.4 Jahre, n=124) und bei prämenopausalen Frauen (PREMENO, 45.8 Jahre, n=120) im Verhältnis zum mittleren Alter der Menarche. aBMD: durch DXA gemessene Flächenknochendichte. vBMD: durch HR-pQCT gemessene volumetrische Knochendichte. Das Durchschnittsalter der Menarche und jenes bei den aBMD- und vBMD-Messungen sowie die statistisch signifikanten Wahrscheinlichkeiten des Einflusses des chronologischen Alters und des Alters der Menarche sind im Histogramm angegeben. Für nähere Einzelheiten wird auf den Text verwiesen (GRAFIK NACH: CHEVALLEY ET AL. J BONE MINER RES 2009; 24:144).

T-Score²⁶ auch biologisch erheblich ist (Abbildung 1). Das mittlere Alter der Menarche war bei diesen 45.8-jährigen Frauen (13.1 ± 1.7 Jahre) fast gleich wie bei den 20.4-Jährigen (13.0 ± 1.3). Der negative Einfluss einer relativ «späten» Menarche auf die aBMD des Schenkelhalses wirkte sich bei den prämenopausalen Frauen (-0.35 T-Score) fast gleich stark aus wie bei den jungen Frauen (-0.36 T-Score) (Abbildung 1). Dasselbe Defizit ergab sich auch bei der volumetrischen Knochendichte (vBMD) an der distalen Tibia durch Messungen mit HR-pQCT, wobei dies bei der trabekulären Knochendichte ausgeprägter war als bei der kortikalen²⁶. So wird die Ausprägung des Zeitpunkts der Pubertät durch den altersbedingten Verlust anfangs des dritten Jahrzehnts bis in die Jahre vor der Menopause am Schenkelhals und der Mikrostruktur

Programmierung des Zeitpunkts der pubertären Reifung und des Knochenerwerbs

Da der Zeitpunkt des Pubertätsbeginns wie erwähnt stark genetisch bedingt ist, stellt sich die Frage, ob der bei den jungen, gesunden Frauen festgestellte Unterschied bei der maximalen Knochendichte (PBM) zwischen der relativ «vorzeitigen» und der relativ «späten» Menarche nicht schon vor den ersten klinischen Anzeichen der sexuellen Reifung erhoben werden könnte. Zur Beantwortung dieser Frage wurden die Daten der Kohorte mit den 124 jungen Frauen analysiert, die vom 7. bis 20. Lebensjahr untersucht wurden und bei denen die aBMD an mehreren Skelettstellen, an der radialen Diaphyse und Metaphyse, am Femurhals sowie am Trochanter, der Femurdiaphyse und der Lendenwirbelsäule, gemessen wurde⁴⁹. Ein in Z-Score ausgedrück-

tes Defizit der an den 6 Stellen gemessenen mittleren aBMD liegt bereits mit 7.9 und 8.9 Jahren in der Mädchengruppe vor, in der die erste Regelblutung relativ spät erfolgte⁴⁹. Bei den Probandinnen wurde eine verminderte Flächenknochendichte festgestellt, obwohl keines der Mädchen gemäss der klinischen Untersuchung das pubertäre Stadium P1 nach Tanner überschritten hatte. Ausserdem nahm das Defizit von 8.9 bis 20.4 Jahren nicht zu⁴⁹. Dies lässt den Schluss zu, dass eine kürzere Östrogen-Exposition nicht der einzige Faktor ist, der für die unterschiedliche aBMD im Verhältnis zum Zeitpunkt des Pubertätsbeginns verantwortlich ist. Möglicherweise bedingt ein gemeinsames genetisches Programm sowohl den Zeitpunkt der Pubertät als auch den Erwerb der Knochendichte⁵⁰.

Ernährung, Zeitpunkt der pubertären Reifung und Knochenentwicklung

Bei den umweltbedingten Faktoren könnte sich die Ernährung auf die genetischen Faktoren auswirken, die den Zeitpunkt der Pubertät und die Knochenentwicklung steuern. Nebst dem quantitativen Aspekt infolge eines höheren BMI wurde aus randomisierten Interventionsstudien mit präpuberalen und peripuberalen Mädchen auf eine Wechselwirkung mit der Kalziumzufuhr geschlossen^{10, 12, 15}. Bei Probandinnen mit einer Kalziumsupplementierung wurde im Vergleich mit der

Placebo-Gruppe eine leicht beschleunigte pubertäre Reifung beobachtet^{10, 12, 15}. Diese Daten müssen noch bestätigt werden, um eine unausgewogene Randomisierung in Bezug auf den Zeitpunkt der Pubertät der Probandinnen auszuschliessen, die in den beiden Interventionsstudien in die Gruppen mit Kalziumsupplementierung und in die Placebo-Gruppen aufgenommen wurden^{10, 12, 15}.

Schlussfolgerungen

Eine relativ späte Menarche wird in verschiedenen Populationen mit einem erhöhten Risiko osteoporotischer Frakturen an verschiedenen Skelettstellen assoziiert, einschliesslich am Unterarm und Schenkelhals. Aus einer prospektiven Studie an einer Kohorte gesunder Probandinnen vom 7. bis 20. Lebensjahr ging hervor, dass ein relativer Verzug der Menarche von ca. 2 Jahren, d. h. von 14 gegenüber 12 Jahren, korreliert ist mit einer signifikanten Abnahme der Flächenknochendichte (aBMD) am Radius und Schenkelhals, die vor und nach Erreichen der maximalen Knochendichte (PBM) festzustellen war. Diese negative Wirkung hängt mit der Abnahme der kortikalen Dicke am Radius und der Tibia zusammen. Dieselbe schädliche Wirkung ist bei prämenopausalen, gesunden, 45-jährigen Frauen am Schenkelhals zu beobachten. An dieser Skelettstelle ist die Abnahme der aBMD vom 20. bis 45. Lebensjahr vorzugswei-

se auf den Verlust am trabekulären Knochen zurückzuführen; es handelt sich hier also um einen anderen Mechanismus als der negative, vor allem kortikale Einfluss eines relativ späten Pubertätsbeginns. Die grosse interindividuelle Variabilität des Pubertätszeitpunkts und des Erwerbs der Knochenmasse könnte von gemeinsamen genetischen Faktoren herrühren. Anhand der kürzlich erhobenen Daten konnten mehrere Determinanten für die Knochendichte und die Knochenmikrostruktur ermittelt werden, was das höhere Risiko osteoporotischer Frakturen in der Allgemeinbevölkerung im Verhältnis zu einer relativ späten Menarche erklärt.

Jean-Philippe Bonjour und Thierry Chevalley
Genf

Referenzen:

siehe www.SVGO.ch

EVENTS

ASBMR 2011

16.-20. September 2011, San Diego (www.asbmr.org)

29e Journée des Maladies Osseuses

5. Oktober 2011, Genf

ACR 2011

5.-9. November 2011, Chicago (www.rheumatology.org)

Post-ASBMR Symposium

2. Update in metabolischen Knochenerkrankungen
13. Oktober 2011, Zürich (www.svggo.ch)

IOF-ECCEO 2012

21.-24. März 2012, Bordeaux (www.iof-ecceo12.org)

SVGO- Jahrestagung 2012

29. März 2012, Basel, integriert in Osteologie 2012 (www.svggo.ch)

Osteologie 2012

29.-31. März 2012, Basel

Veranstalter: DVO;
ausrichtende Gesellschaften:
SVGO, IGOST
www.osteologie12.de



IMPRESSUM

Herausgeber: SVGO - ASCO

Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose
Association Suisse contre l'Ostéoporose
www.svggo.ch

Redaktion

PD Dr. Christian Meier, Basel
christian.meier@unibas.ch

Übersetzung

Dag Ivar Olsen (info@olsen-traductions.ch)
Nicole Stoll (nicole.stoll@sunrise.ch)

Druck

WBZ (Wohn- und Bürozentrum für Körperbehinderte)
4153 Reinach/BL
© Nachdruck nur mit Nennung der Quelle

Vorstand SVGO

Prof. Dr.med. Martin Birkhäuser, Bern (Präsident)
PD Dr. med. Patrick Ammann, Genf
Prof. Dr.med. Serge Ferrari, Genf
Prof. Dr.med. Hansjörg Häuselmann, Zürich
Prof. Dr. med. Marius E. Kraenzlin, Basel
PD Dr. med. Marc-Antoine Krieg, Lausanne
Prof. Dr.med. Kurt Lippuner, Bern
PD Dr.med. Christian Meier, Basel
Prof. Dr.med. René Rizzoli, Genf
Prof. Dr.med. Robert Theiler, Zürich
PD Dr. med. Daniel Uebelhart, Valmont