

## Knochen, Hormone und Kontrazeptiva

H. Hoyer-Kuhn

### Einleitung

Die Knochengesundheit von Mädchen, Adolescentinnen und Frauen im reproduktiven und postmenopausalen Alter beschäftigt nicht nur Osteologen und Orthopäden, sondern spielt auch im Kontext der frauenärztlichen Betreuung von Patientinnen mit gynäkologisch-endokrinologischen Erkrankungen eine Rolle. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass es keine flächendeckende kinder- und jugendgynäkologische Versorgung in Deutschland gibt, erscheint die Betreuung junger Mädchen als eine besondere Herausforderung. Um eine adäquate Beratung und ggfs. medikamentöse Therapie des Skelettsystems einzuleiten, ist es essentiell, sich die Knochenphysiologie von der Kindheit, über die Pubertät bis hin zur Menopause und die jeweils relevanten Einflussgrößen vor Augen zu führen. Neben den hormonellen Einflussfaktoren wie z. B. Östrogenen und Testosteron spielen insbesondere die Muskulatur und der Lebensstil eine große Rolle bezüglich der Knochengesundheit.

Eine präzise Diagnostik und die altersadaptierte Interpretation der erhobenen Befunde bei Skelettproblemen (Frakturen, Knochenschmerzen) bilden den Grundstein zur Einleitung einer adäquaten Therapie. Neben der Substitution von Mineralien (Calcium/ Vitamin D), einer Ak-

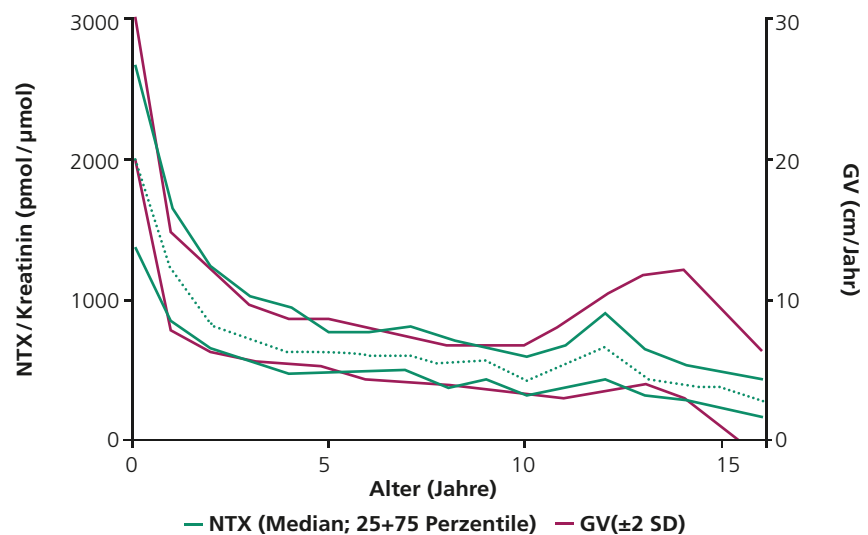


Abb. 1: Darstellung der altersbezogenen Wachstumsgeschwindigkeit (GV) im Kontext des Knochenstoffwechsel- / Resorptionsmarkers „NTX“.

tivierung der Muskulatur als entscheidenden osteoanabolen Stimulus, können bei einigen Erkrankungen mit einem Sexualhormonmangel auch die Substitution von Östrogenen dazu beitragen, die Knochengesundheit zu optimieren. Diese Substitution ist differenziert einzusetzen, da es nur wenige Krankheitsbilder gibt, bei denen ein Einsatz einer Östrogentherapie nachweislich zu einer Verbesserung der skeletalen Situation führt. Die derzeit verfügbaren evidenzbasierten Untersuchungen rechtfertigen keine flächendeckende Substitution mit Östrogenen in Hinsicht auf eine Verbesserung der skeletalen Situation.

### Besonderheiten des Skelettsystems im Kindes und Jugendalter

Das kindliche Skelett ist auf Grund des Wachstums ständigen Umbauvorgängen ausgesetzt. Das Wachstum bis zur finalen Endgröße unterliegt einem nicht linearen Muster, welches insbesondere im ersten Lebensjahr und im Rahmen des pubertären Wachstumsspurts zu einer Wachstumsgeschwindigkeit bis zu 25 cm / Jahr führen kann. In diesen Phasen haben Veränderungen im Knochenstoffwechsel einen besonders großen Einfluss. Die hohe Wachstumsgeschwindigkeit (growth velocity; GV) mit den dazu gehörenden Auf- und Umbauvorgängen spiegelt sich auch in einer auf das Al-

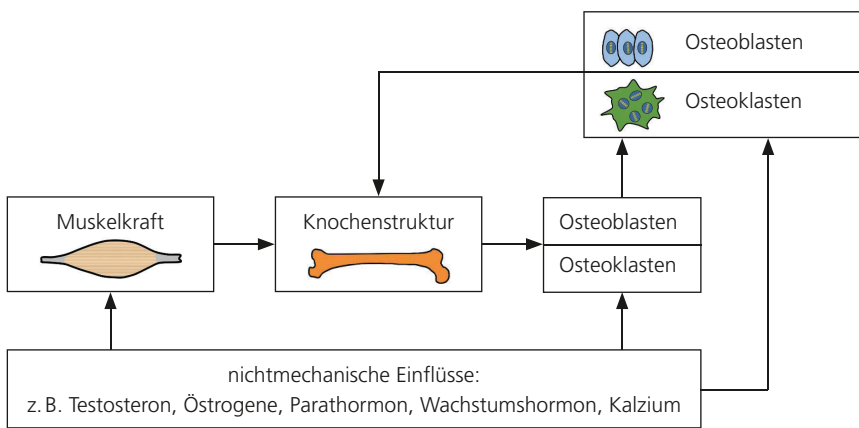


Abb. 2: Regelkreis Funktionelle Muskel-Knochen-Einheit.

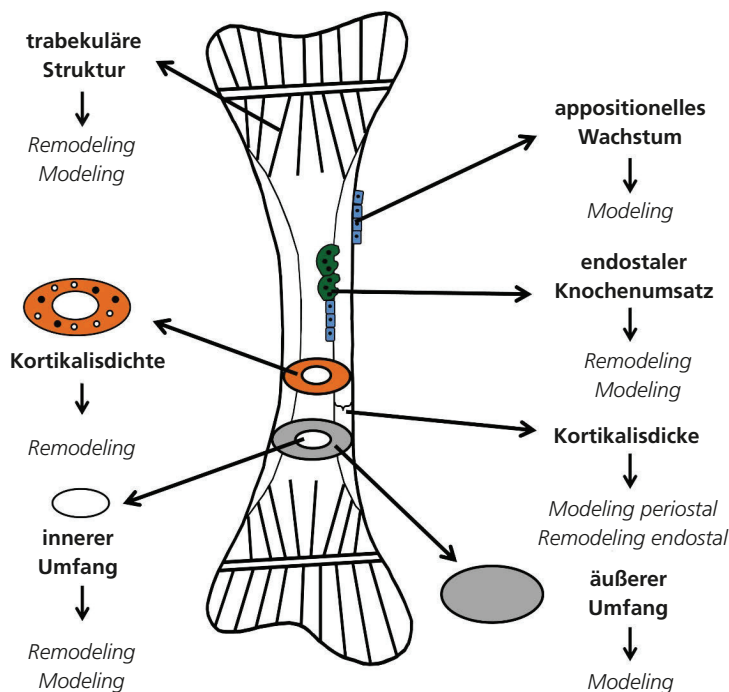


Abb. 3: Prozesse / Einflussgrößen des Knochenwachstums.

ter bezogenen Darstellung der Knochenresorptionsmarker z. B. im Urin wider (► Abb. 1, S. 37).

Im Zeitraum von Kindheit und Jugend sind verschiedene Einflussfaktoren bekannt, welche das Längenwachstum entscheidend beeinflussen. In der Säuglingsphase geht man davon aus, dass neben den klassischen Wachstumsfaktoren der Hypophysen-Wachstumshormonachse insbesondere eine ausreichende Energiezufuhr für das Längenwachstum entscheidend ist. In der hormonellen

Ruhephase zwischen Säuglings- und Pubertätsalter gilt das Wachstumshormon als der entscheidende Faktor, bevor mit Eintritt in das Pubertätsalter dann die Sexualhormone für die Anpassung des Skelettsystems und die Stabilität des knöchernen Systems entscheidend sind [1]. Insbesondere in Phasen mit einer hohen Wachstumsgeschwindigkeit ist eine kurzfristige Änderung der Knochenmasse und Struktur erforderlich, um eine ausreichende Stabilität des Skelettsystems zu gewährleisten. In der Vergangenheit wurde insbe-

sondere der Zeitraum der Pubertät mit einem Anstieg der Sexualhormone, welche einen relevanten Einfluss auf die Knochenentwicklung haben, als entscheidend für die langfristige Skelettstruktur angesehen [2]. Das Konzept der „peak bone mass“ beschreibt, dass die Knochenmasse des älteren Menschen sich aus der Funktion an maximal aufgebauter Knochenmasse in der Kindheit und Jugend und dem anschließenden Abbau ergibt. Die „Peak Bone Mass“ scheint basierend auf den oben erwähnten Einflussgrößen bis zum Lebensalter von 18 Jahren anzuwachsen, welches auch in der Betrachtung der Masse des im gesamten Körper vorhandenen Calciums erkennbar ist (ca. 30 g zum Geburtszeitpunkt bis auf 2000 g im Alter von 15–20 Jahren) [3]. Nahezu 40 % der Knochenmasse wird im Rahmen der Pubertätsentwicklung in den Tannerstadien II und III akquiriert. Nach Abschluss des Tannerstadiums IV nimmt die Geschwindigkeit der Zunahme der Knochenmasse ab [2, 4].

### Knochen und Muskulatur

Neben den oben erwähnten Einflussfaktoren stellt insbesondere die Muskulatur einen entscheidenden osteoanabolen Faktor dar. Die Zusammenhänge sind in ► Abbildung 2 und 3 dargestellt. Die Interaktion von Muskulatur und Knochen wurde bereits 1892 durch Julius Wolff beschrieben – mit dem „Gesetz der Transformation der Knochen“ [5]. Dahinter verbarg sich die Vorstellung, dass das Skelettsystem sich den äußeren Bedingungen (Kräften) anpasst. Dieses Gesetz wurde später durch Beobachtungen des amerikanischen Orthopäden Harald Frost weiterentwickelt [6]. Es erfolgte die Beschreibung der „Mechanostat-Hypothese“ und der funktionellen Muskel-Knochen-Einheit (► Abb. 2 und 3) [7].

Im Zentrum steht der „Mechanostat“, der die Knochenverformungen, die durch Muskelkontraktionen ausgelöst werden, analysiert und die

Knochenfestigkeit durch Osteoblasten und Osteoklasten anpasst. Hohe Kräfte, ausgelöst durch den Einsatz der Muskulatur, verursachen Knochenaufbau; geringe Kräfte (Immobilität) bedeuten Knochenverlust und Abnahme der Festigkeit [8].

Entscheidend ist, dass kleine Änderungen der Geometrie, etwa die Zunahme des Durchmessers von Röhrenknochen, in hohem Maße zur Steigerung der Knochenfestigkeit, beitragen. Für die Adaptation des Knochens an seine Beanspruchung spielen die folgenden Prozesse eine entscheidende Rolle (► Abb. 3): Mineralisation, Remodeling, Modeling, Längenwachstum.

### Knochen und Sexualhormone

Untersuchungen an gesunden Mädchen und Jungen im präpubertären und pubertären Alter zeigten Unterschiede zwischen der Knochenentwicklung bei Mädchen und Jungen auf. Diese Unterschiede sind auf die Wirkung der unterschiedlichen Sexualhormone zurückzuführen.

Insbesondere verändern sich die Knochenstruktur und die dazugehörige Muskulatur unter dem Einfluss von Östrogenen und Testosteron. Im präpubertären Alter zeigen Mädchen und Jungen ein annähernd gleiches Verhältnis von Corticalisdicke zu Muskelmasse. Nach Beginn der Pubertät zeigen Mädchen eine Zunahme der Corticalisfläche im Vergleich zur aufgebauten Muskelmasse. Der Außenumfang der Corticalis unterscheidet sich dabei nicht zwischen beiden Geschlechtern. Da dieser für die Festigkeit des Knochens entscheidend ist, unterscheidet sich die Knochenfestigkeit zwischen Jungen und Mädchen nicht deutlich. Die zusätzliche Anlagerung von Knochensubstanz findet im Rahmen der Pubertät bei Mädchen endostal an der Innenseite der Corticalis statt. Die Muskelmasse stellt dabei den entscheidenden Prädiktor für die gebildete Corticalisfläche dar [9].

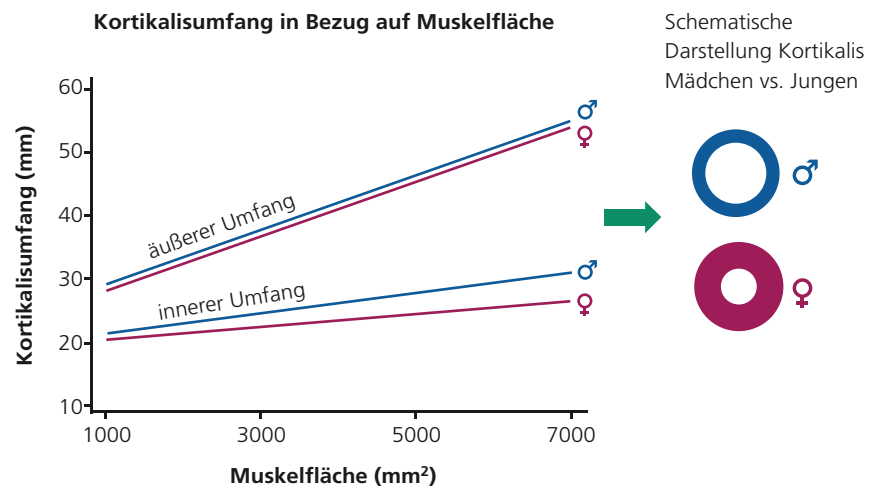


Abb. 4: Darstellung der Veränderungen der Knochengeometrie in der Pubertät bei Mädchen und bei Jungen.

Die hormonellen Veränderungen mit einem Östrogenanstieg bei Mädchen hemmen zusätzlich die Aktivität des „Remodelings“. Es kommt unabhängig vom muskulären Stimulus zu einer Anreicherung von Knochen im endostalen Bereich der Corticalis auf Grund eines geringeren Abbaus und damit zu einer Zunahme von mineralisierter Knochenmasse [10]. Die Pubertät führt dementsprechend bei Mädchen zu einer Speicherung von Calcium, welches für Phasen der Gestation und Laktation von entscheidender Bedeutung sind. Der ausgeprägte Anstieg des Testosterons bei Jungen hingegen führt zu einer Zunahme der Muskulatur (► Abb. 4).

### Diagnostische Aspekte

Diagnostisch sind Laboruntersuchungen, bildgebende Verfahren und eine sorgfältige klinische Untersuchung inklusive Erhebung auxiologischer Parameter relevant. Die Frage, wann eine Untersuchung des Skelettsystems bei Jugendlichen erfolgen sollte, lässt sich nicht pauschal beantworten. Insbesondere Frakturen der langen Röhrenknochen treten physiologischerweise gehäuft im präpubertären Alter bei Mädchen und Jungen auf [11].

Sollten sich jedoch im Rahmen einer chronischen Erkrankung, welche

eine Immobilisierung (z. B. Cerebralparese, Muskeldystrophie), eine Knochenstoffwechseleränderung (Vitamin D Mangel Rachitis, Hypophosphatasie), eine Essstörung (Anorexia nervosa) oder einen hyper-/hypogonadotropen Hypogonadismus mit sich bringt, Knochenschmerzen, Rückenschmerzen oder atraumatische Frakturen häufen, ist eine Vorstellung bei einem Kinderosteologen sinnvoll.

Neben der primären Konfirmation, dass es sich um ein krankhaftes Geschehen handelt, sollte im Rahmen der diagnostischen Methoden auch differenziert werden, inwieweit eine Mineralisierungsstörung oder aber eher eine reduzierte Knochenmasse mit normaler Mineralisierung vorliegt. Initial hilft die Bestimmung von Calcium/Phosphat/alkalischer Phosphatase/ 25-OH Vitamin D und Parathormon zur differentialdiagnostischen Abklärung. Zusätzlich können die Calcium-/Phosphat-urinausscheidung und die Bestimmung knochenabbauender Marker wie z. B. NTX im Urin hilfreich sein.

Bildgebend sind die Messung der Knochenflächendichte in der DXA und eine periphere quantitative Computertomographie an Radius oder Tibia die gängigen Methoden. Hierbei muss aber immer die Körper-

Registrierungsnummer NCT Register	Alter	Studienmedikation	Dauer	primärer Endpunkt	Studientyp
<b>NCT03875378</b>	25–45 Jahre	Estradiol transdermal 0,045 mg plus Levonorgestrel 0,015 mg patch 1x/Woche	18 Monate	Knochenflächendichte Hüfte nach 18 Monate	Placebo kontrolliert, prospektiv, Phase 2
<b>NCT04021017</b>	12–19 Jahre	Estradiol Hemihydrat transdermal System – 25 mcg/day 1x/Woche Patch plus Provera 10 mg Tablette per os letzte 7 Tage des Zyklus	24 Monate	Kortikalisdicke im hochauflösenden peripheren CT am Radius	Phase 1, offen, nicht verblindet

Tab. 1: Studien zur Evaluation eines geeigneten Einsatzes von Östrogenen in Bezug auf eine Verbesserung der Knochengesundheit sind aktuell in der Durchführung.

größe und der Pubertätsstatus mit einbezogen werden, um keine falschen positiven Befunde zu erhalten. Ein kleiner Mensch hat physiologischerweise eine niedrigere Knochenflächendichte als ein größerer Mensch, weshalb eine DXA Messung nur in einem Zentrum erfolgen darf, welches auch längenkorrigierte und altersadaptierte Referenzwerte vorliegen hat und in der Interpretation dieser versiert ist [12]. In der Vergangenheit wurden viele Adoleszente als osteopen oder sogar von einer Osteoporose betroffen klassifiziert, was nach Korrektur auf die pädiatrischen Referenzwerte als falsch positiv beurteilt werden konnte.

Vor dem Hintergrund der Strahlenbelastung im Rahmen der bildgebenden Verfahren und des teilweise nicht gerechtfertigten Einsatzes antiresorptiver Präparate erscheint die präzise Diagnostik und Interpretation essentiell und sollte einem kinder- und jugendlich-osteologischen Zentrum überlassen werden!

### Therapeutische Aspekte

Die Therapie bei einer bestätigten Knochenstoffwechselstörung richtet sich nach der zu Grunde liegenden Veränderung. Im Falle einer Mineralisationsstörung ist die Gabe von Calcium, Vitamin D und ggfs. Phosphat essentiell. Bei Störungen auf Grund einer Immobilisation steht

die Aktivierung der Muskulatur an erster Stelle, um einen osteoanabolen Stimulus zu setzen. Hier kann eine kontinuierliche physiotherapeutische Anleitung hilfreich sein [13]. Bei Nachweis einer kindlichen Osteoporose gemäß den veröffentlichten Konsensuspapieren (reduzierte Knochenflächendichte kombiniert mit Frakturen der langen Röhrenknochen/Wirbelkörperfrakturen) kommen antiresorptive Präparate im **off label Einsatz** in Frage [14, 15].

### Beispiele – Anorexia nervosa / Ullrich Turner Syndrom

Besonders herausfordernd sind multifaktoriell bedingte Knochenstoffwechselstörungen, wie sie z. B. im Rahmen der Anorexia nervosa auftreten. Die Kombination aus reduzierter Muskelmasse, reduzierter Nährstoffzufuhr und sekundärem Hormonmangel (Gonadotropine, Wachstumshormonmangel) führt bei einer Vielzahl der Betroffenen zu einer reduzierten Knochenflächendichte – in schweren Fällen bis hin zu atraumatischen Frakturen [16]. Im Rahmen der gynäkologischen Mitbetreuung wurde in der Vergangenheit häufig östrogenhaltige Kontrazeptiva zur Zyklusregulation eingesetzt. Evidenz, dass dadurch die knöchernen Situation optimiert werden kann, konnte bislang nicht dargestellt werden.

In mehreren kontrollierten Studien konnte kein Anstieg der Knochenflächendichte durch die Gabe oraler Östrogenpräparate erzielt werden [17, 18]. Nach derzeitigem Stand der Literatur, basierend auf den einschlägig verfügbaren Datenbanken (pubmed, medline, clinical trials register), konnte nur in einer placebo-kontrollierten doppelblinden Studie ein Anstieg der Knochenflächendichte bei Patientinnen mit Anorexia nervosa gezeigt werden. Allerdings wurde in dieser Studie  $17\beta$ -Estradiol transdermal verabreicht [19]. Inwieweit die auf Grund der oben dargestellten Mechanismen veränderte Geometrie des Knochens, welche für die Festigkeit eine essentielle Rolle spielt, reversibel ist und / oder durch eine Östrogensubstitution optimiert werden kann, ist nicht abschließend geklärt.

Im Hinblick auf die Knochengesundheit bei Anorexia nervosa gibt es aktuell keine Evidenz für den Einsatz oraler Kontrazeptiva. Studien zur Evaluation eines geeigneten Einsatzes von Östrogenen in Bezug auf eine Verbesserung der Knochengesundheit sind aktuell wie in ► Tabelle 1 exemplarisch dargestellt in der Durchführung ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Aktuell können nur eine Gewichtszunahme und das Wiedereinsetzen eines natürlichen Zyklus als geeignete Maßnahmen zur Optimierung der skeletalen Situation empfohlen werden [20].

Die Akzeptanz eines zuwartenden Therapieansatzes bedeutet einen Paradigmenwechsel für die betreuenden Ärzte und stellt auch die Arzt-Patientinnenbeziehung vor neue Herausforderungen.

Im Rahmen des Ullrich Turner Syndroms kommt es bei der Mehrheit der Patientinnen zu einem hypergonadotropen Hypogonadismus im Rahmen einer primären Ovarialinsuffizienz. Wenn – wie bei der Mehrzahl der Betroffenen – keine spontane Pubertät eintritt, wird eine Hormonersatzthe-

rapie gemäß gängiger Schemata mit Gabe von Estradiol eingeleitet. Studien zur Knochengesundheit bei Mädchen mit Turner Syndrom konnten aufzeigen, dass beim Ausbleiben der spontanen Pubertät eine Hormonersatztherapie in Kombination mit einer Wachstumshormontherapie zu vergleichbaren Knochenflächendichte führt – im Vergleich zur gesunden Referenzpopulation [21]. Eine Frakturhäufung wurde nicht gesehen [21]. Internationale Konsensusleitlinien befürworten ebenfalls die Substitution von Hormonen, wenn nachweislich ein Mangel vorliegt [22]. Unter den derzeit empfohlenen Therapieansätzen erscheint die Knochengesundheit bei Mädchen mit Turner Syndrom nicht reduziert, was die Anbindung und Umsetzung der Konsensusleitlinien bei Betroffenen in einem interdisziplinär pädiatrisch-endokrinologischen Zentrum unterstreicht.

### Zusammenfassung

Das Skelettsystem von Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich von dem der Erwachsenen und durchläuft kontinuierliche Adaptationsvorgänge. Für die adäquate Längenentwicklung und eine langfristig ausreichende Stabilität sind mehrere Faktoren essentiell (Hormone, Muskulatur). In der Pubertät führen die Sexualhormone zu unterschiedlichen Entwicklungsvorgängen am Knochen zwischen Mädchen und Jungen. Insbesondere im Inneren an der Corticalis ist die Östrogenwirkung sichtbar, da dort vermehrt Knochen „eingebaut“ wird, welcher für spätere Gestations- und Laktationsphasen wichtig ist.

Bei Skelettproblemen steht die sorgfältige Diagnostik – bestehend aus Auxiologie, Laboranalysen, bildgebenden Verfahren – an erster Stelle, um basierend auf der zu Grunde liegenden Pathophysiologie einen therapeutischen Ansatz zu entwickeln. Der Bezug auf alters- und längenkorigierte Referenzwerte ist essentiell. Es muss zwischen Mineralisierungs- und Knochensynthesestörungen unterschieden werden. Neben der Substitution von Mineralien, einer Muskelaktivierung als osteoanabolem Stimulus und ggf. einer Hormonsubstitution stehen in ausgeprägten Fällen einer kindlichen Osteoporose auch antiresorptive Präparate zur Verfügung. Diese sind bis dato jedoch nicht zugelassen und der Einsatz sollte in der Therapie kindlicher Knochenerkrankungen versierten Kollegen überlassen bleiben. Insbesondere bei multifaktoriellen Störungen wie z. B. der Anorexia nervosa liegen bis dato keine evidenzbasierten Therapieansätze vor. Der Einsatz von oralen Kontrazeptiva stellt der aktuellen Studienlage nach keinen adäquaten Ansatz zur Wiederherstellung der Knochengesundheit bei Anorexia nervosa Betroffenen dar. Im Rahmen des Ulrich Turner Syndroms erscheint die Hormonersatztherapie bei Ausbleiben der spontanen Pubertät sowohl für die Pubertätsentwicklung als auch die Entwicklung des Skelettsystems als indiziert. Die durchgeführten Studien weisen auf unterschiedliche Wirkungen je nach verabreichtem Präparat (Östrogen, Estradiol) und der Art der Gabe hin (oral vs transdermal), weswegen der großzügige Einsatz der klassischen Kontrazeptiva aktuell nicht

sinnvoll zur Verbesserung der Knochengesundheit erscheint.

### Schlüsselwörter:

Osteoporose, Östrogene, Kindesalter, Knochengesundheit

### Literatur:

1. Remer T, Boye KR, Hartmann M et al. Adrenarche and bone modeling and remodeling at the proximal radius: weak androgens make stronger cortical bone in healthy children. *J Bone Miner Res* 2003; 18: p. 1539–1546
2. Saggese G, Bertelloni S, and Baroncelli G I. Sex steroids and the acquisition of bone mass. *Horm Res* 1997; 48 Suppl 5: p. 65–71
3. Gilsanz V, Gibbens DT, Carlson M et al. Peak trabecular vertebral density: a comparison of adolescent and adult females. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: p. 260–262
4. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: p. 555–563

### Vollständige Literatur unter:

<https://medizin.mgo-fachverlage.de/gyne/literatur-gyne/>

### Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Heike Hoyer-Kuhn  
 Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin,  
 Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie  
 Pädiatrische Osteologin (DVO)  
 Klinik und Poliklinik  
 Kinder- und Jugendmedizin  
 Uniklinik Köln (AÖR)  
 Kerpenerstr. 62  
 Köln Lindenthal  
 Tel: +49 (0) 221-478-84747  
 heike-katharina.hoyer-kuhn@uk-koeln.de

Priv.-Doz. Dr. med.  
 Heike Hoyer-Kuhn



### korasion-Impressum

**Schriftleitung:** Dr. Patricia Oppelt, Dr. Stefanie Lehmann-Kannt

**Redaktion:** Dr. Birgit Delisle

**Bezug:** korasion erscheint 4-mal im Jahr (Bezug für Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e. V. kostenlos – kann aus technisch/wirtschaftlichen Gründen nur zusammen mit der gyne bezogen werden); Jahresbezugspreis für alle 8 Fachzeitschriften gyne: 68,- Euro inkl. Porto und MwSt.

**Herausgeber und Verleger:** Mediengruppe Oberfranken – Fachverlage GmbH & Co. KG, E.-C.-Baumann-Str. 5, 95326 Kulmbach.

**Geschäftsführer:** Walter Schweinsberg, Bernd Müller

**Druck:** creo Druck & Medienservice GmbH, 96050 Bamberg

Bei Einsendung von Manuskripten wird das Einverständnis zur vollen/teilweisen Veröffentlichung vorausgesetzt. Für veröffentlichte Beiträge behält sich der Verlag das ausschließliche Recht der Verbreitung/Vervielfältigung/Übersetzung (auch v. Auszügen) vor. Nachdruck (auch auszugsweise) nur mit Genehmigung des Verlages.

ISSN 0179 9185