

VPLIV MENSTRUALNEGA CIKLA NA POŠKODBE SPREDNJE KRIŽNE VEZI V KOLENU: SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE

INFLUENCE OF MENSTRUAL CYCLE ON ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT INJURIES IN THE KNEE: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

Anton TOMŠIČ¹, Marjan BILBAN², Matej DROBNIČ^{3,*}

¹ Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

² Zavod za varstvo pri delu, Chengdujska cesta 25, 1260 Ljubljana-Polje, Slovenija

³ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ortopedska klinika, Zaloška 9, 1000 Ljubljana, Slovenija

Prispelo/Received: 5. 6. 2013
Sprejeto/Accepted: 7. 4. 2014

Pregledni znanstveni članek/Review article
UDK/UDC 616.728.3:618.17

IZVLEČEK

Ključne besede:

koleno, menstrualni cikel, poškodba, križna vez, preventiva

Poškodbe sprednje križne vezi kolenskega sklepa postajajo vse pogostejši problem aktivne ženske populacije v primerjavi v moškimi. Poleg začasno ali celo trajno okrnjene funkcije sklepa povečujejo tudi tveganje za nastanek zgodnje artroze. Prepoznava dejavnikov tveganja za nastanek tovrstnih poškodb v povezavi z razlikami med spoloma bi bila smiselna pri razvoju preventivnih ukrepov pred tovrstnimi poškodbami. Pregledane laboratorijske in epidemiološke raziskave v letih 1992-2012 so poleg anatomskih in biomehanskih razlik potrdile povezavo med nihanjem hormonov menstrualnega cikla in tveganjem za poškodbo sprednje križne vezi. Preovulatorna faza predstavlja obdobje največjega tveganja zaradi povečane koncentracija estrogena. Kljub navedenim ugotovitvam je videti pomen mesečnega nihanja hormonov premajhen, da bi na njem lahko učinkovito gradili preventivne programe pred poškodbami kolenskih vezi pri ženskah.

ABSTRACT

Key words:

knee, menstrual cycle, injury, cruciate ligament, prevention

Anterior cruciate ligament injuries of the knee represent an increasing problem among the active female population in comparison to their male counterparts. Besides temporary or prolonged joint dysfunction, such injuries may predispose an individual to early osteo-arthritis. Recognizing the sex differences is essential for the determination of preventive measures against these injuries. Besides anatomical and biomechanical differences, the role of hormonal oscillation during the menstrual cycle has been hypothesized. This manuscript presents a literature review based on cruciate ligament and menstrual cycle research published between 1992 and 2012. According to the experimental and epidemiologic studies, menstrual cycle was shown to be linked to anterior cruciate ligament injuries. The pre-ovulatory phase represents an increased risk, with the peak serum levels of estrogen emerging toward the end of that phase. However, the significance of menstrual cycle seems to be of lesser importance in preventive measures against female anterior cruciate injuries.

*Corresponding author: Tel: +386 1 522 82 74; E-mail: matej.drobnic@mf.uni-lj.si

1 UVOD

Poškodbe kolenskih struktur (tetiv, vezi, meniskusov, sklepne hrustanca) so naraščajoč problem aktivne populacije, medtem ko pojavnost zlomov v področju kolena upada (1). Porast nizkoenergijskih, večinoma nekontaktnih poškodb kolena je pogosto posledica tekmovalnega ali rekreativnega športnega udejstvovanja, medtem ko je izboljšanje varovalne opreme in prometne varnosti zmanjšalo visokoenergijske poškodbe dolgih kosti. Poškodbe kolena najpogosteje prizadenejo: meniskuse (23,8-33,3/100.000 prebivalcev letno) (2-4), sprednjo križno vez (14,5/100.000 prebivalcev letno) (3, 4) in notranjo stransko vez (4, 5). Popoškodbene okvare kolena so največkrat kombinirane, saj poškodbo sprednje križne vezi v dveh tretjinah spremlja tudi poškodba meniska in kar v 80 % udarnina sklepne hrustanca (6, 7). Navedene poškodbe lahko pomembno prizadenejo funkcijo kolenskega sklepa; za njeno povrnitev je pogosto potrebno tudi operativno zdravljenje. Tovrstne poškodbe predstavljajo tudi pomemben dejavnik tveganja za razvoj zgodnje artroze (8). Ustrezna analiza vzrokov za nastanek določene poškodbe sklepa je začetni korak pri izdelavi ustreznih preventivnih programov (9).

Incidenca poškodb kolenskih struktur je pri ženskah večja kot pri moških, saj si v enakih športnih panogah ženske poškodujejo sprednjo križno vez od 2- do 8-krat pogosteje (10-13). Vse pogostejše udejstvovanje žensk v visokorizičnih športih, kot so: nogomet, košarka, rokomet in smučanje, predstavlja dodaten dejavnik tveganja za povečevanje poškodb kolena v njihovi populaciji (14). Ker ženske niso samo pomanjšani moški, se veliko raziskav usmerja v iskanje potencialnih vzrokov za različno incidenco poškodb kolena med spoloma. Razlike lahko v grobem razvrstimo na anatomske, hormonalne in na nevro-mišične (2). Neposredni dejavniki za povečano tveganje za poškodbe kolena pri ženskah so: razlike anatomske in biomehanske razmerij na spodnjih udih (oblika sklepne površine kolena, širša medenica in valgusni morfotip spodnjih udov, širina interkondilarne špranje, debelina in čvrstost vezi) (2, 15-17), razlike v tehniki doskoka in pri izvajanju hitrih menjav smeri gibanja (2, 17), v vzorcu aktivacije mišičnih stabilizatorjev kolenskega sklepa (2) in veliko drugih. Eden izmed dejavnikov za različno pojavnost poškodb je tudi vpliv ženskih spolnih hormonov in njihovega cikličnega nihanja med menstrualnim ciklom na strukturo v kolenu ter splošno psihofizično sposobnost (2, 11, 12).

Namen prispevka je pregledati literaturo o vplivu menstrualnega cikla na poškodbe križnih vezi kolenskega sklepa. Pregledali smo spletne baze MEDLINE, EMBASE in Google Scholar z vnosom iskalnih nizov »cruciate ligament menstrual cycle«, »knee menstrual cycle«, »knee hormonal influence«, »cruciate ligament injury female athletes« za obdobje 1992-2012. V zbranih pripevkih smo pregledali mehanizme vpliva ženskih spolnih hormonov na kolenske vezi, ugotavljali ohlapnost vezi in pojavljanje poškodb kolenskih vezi v različnih fazah menstrualnega cikla na podlagi populacijskih raziskav ter smiselno umestili zbrane podatke v mogočo preventivo pred poškodbami križnih vezi.

2 MEHANIZMI DELOVANJA HORMONALNEGA CIKLA NA MIŠIČNO-SKELETNA TKIVA

Menstrualni ciklus predstavlja fiziološko mesečno nihanje ženskih spolnih hormonov, ki se pojavi kot posledica nihanja gonadotropnih hormonov FSH in LH (18). Povprečno menstrualni cikel traja 28 dni in ga delimo na preovulatorno in postovulatorno fazo (18). Preovulatorna faza se začne z menstrualno krvavitvijo, ki jo spremljajo nizke serumske koncentracije ženskih spolnih hormonov estrogena in progesterona. Med preovulatorno fazo pride do postopnega porasta koncentracije estrogena, ki svoj vrh doseže 14. dan po začetku cikla, kar časovno sovпада z ovulacijo (18). V drugem delu cikla poraste serumska koncentracija progesterona, koncentracija estrogena pa še vedno ostaja na povišani ravni. Ob koncu menstrualnega cikla pride do upada serumske koncentracije estrogena in progesterona, nov cikel pa se ponovno začne z menstrualno krvavitvijo (18).

Spreminjajoče se koncentracije ženskih spolnih hormonov med menstrualnim ciklom in prisotnost sekundarnih produktov pri njihovem metabolizmu dokazano vplivajo na splošno počutje in fizično zmogljivost pri ženskah (15, 19, 20). Povečan vpliv nihanja koncentracij hormonov na nevro-mišični sistem je zaznati pri posameznicah, ki trpijo za premenstrualnim sindromom. Njihova psihofizična zmogljivost je zmanjšana predvsem v dnevih tik pred menstruacijo in med njo (19). Nasprotno sta med ovulacijo zaradi začasnega relativnega porasta koncentracije testosterona pri ženskah prisotna povečani mišična vzdržljivost in moč, kar predstavlja pomemben varovalni dejavnik pred poškodbami v tem obdobju (15, 20). Avtorji so preučevali tudi vpliv mesečnega nihanja hormonov na vzorec aktivacije mišičnih stabilizatorjev kolena. Ti sicer igrajo pomembno vlogo pri poškodbah kolena, vendar pa avtorji niso uspeli potrditi, da mesečno nihanje ženskih spolnih hormonov pomembno vpliva na njihovo funkcijo (21, 22).

Med menstrualnim ciklom se spreminja priliv informacij iz mehanoreceptorjev v koži, mišicah, vezeh in v sklepi ovojnic, ki vplivajo na zaznavo položaja in gibanja sklepov. Občutljivost zaznave giba sklepa je v zadnjih dneh postovulatorne faze večja kot v drugih fazah cikla (20). Med menstrualnim ciklom se spreminja tudi posturalna kontrola (23, 24). Raven progesteronskih metabolitov vpliva na transmitsorske in hormonske sisteme v organizmu ter tako vpliva na motorično funkcijo (25). Nakazuje se tudi povezava med ravni hormonov in občutljivostjo ČŽS, saj so bili v različnih delih hrbtnjače najdeni estrogenski receptorji in njihove sinapse z alfa-motoričnimi nevroni, kar lahko posledično vpliva na kontrolo gibanja. Estrogen prek svojega nihanja koncentracije vpliva na nevrološke in motorične funkcije in predstavlja razlog za zmanjšano simpatično mišično živčno aktivnost, moteno kinestezijo in funkcionalno zmogljivost (26, 27).

Vezi v našem telesu so podvržene neprestanemu obnavljanju. Ravnovesje med procesi sinteze in razgradnje uravnavajo aktivnosti matriksnih metaloproteinaz in tkivnih inhibitorjev metaloproteinaz (28). Ekspresijo nekaterih

omenjenih proteinov soupravnavajo tudi spolni hormoni. Dokazali so obstoj estrogenskih in progesteronskih receptorjev v fibroblastih kolenskih vezi ter opredelili vpliv estrogena na zmanjšanje proliferacije fibroblastov (29, 30). Dodatno vlogo ima tudi hormon relaksin, ki vpliva na napetost kolagenskih vlaken. Koncentracija relaksina vpliva na obnavljanje vezivnih tkiv, pri čemer njegove visoke koncentracije povzročijo upad količine kolagena v vezeh preko povečane sinteze encima prokolagenaze iz skupine metaloproteinaz. Visoke koncentracije relaksina so odgovorne tudi za upad sinteze in sekrecije kolagena iz fibroblastov (31). Nasprotno visoki nivoji progesterona preko proliferacije in stimulacije fibroblastov ter posledično povečane sinteze prokolagena vplivajo na povečano koncentracijo kolagena v vezeh. Progesteron v svojem delovanju nasprotuje učinkom estrogena na sintezo kolagena in tako predstavlja pomemben varovalni dejavnik pred poškodbami vezi (32). Povečane koncentracije estrogena v tkivno-kulturnem modelu sprednje križne vezi so pokazale zmanjšano aktivnost fibroblastov in zmanjšano produkcijo prokolagena. Posledično pride do zmanjšane nastanka kolagena tipa 1, kolagena tipa 3 in biglikana, čemur sledi povečana ohlapnosti vezi (32).

Slauterbeck in sod. so preučevali vpliv estrogenske terapije na zajcih. Ugotovili so, da je v skupini zajcev na estrogenski terapiji bila potrebna manjša sila za pretrganje vezi v primerjavi s kontrolno skupino zajcev brez estrogenske terapije (33). Do podobnih zaključkov so prišli tudi Abbubaker in sod., ki so primerjali koncentracijo kolagena v vezeh po ovariektomiji in apliciranju testosterona v podgane ženskega spola in po orhiektomiji in apliciranju eksogenega estrogena pri moških podganah. Raziskava je pokazala, da se je koncentracija kolagena povečala po ovariektomiji pri podganah ženskega spola in zmanjšala pri podganah moškega spola po opravljeni orhiektomiji (34).

3 UGOTOVITVE KLINIČNIH IN POPULACIJSKIH RAZISKAV

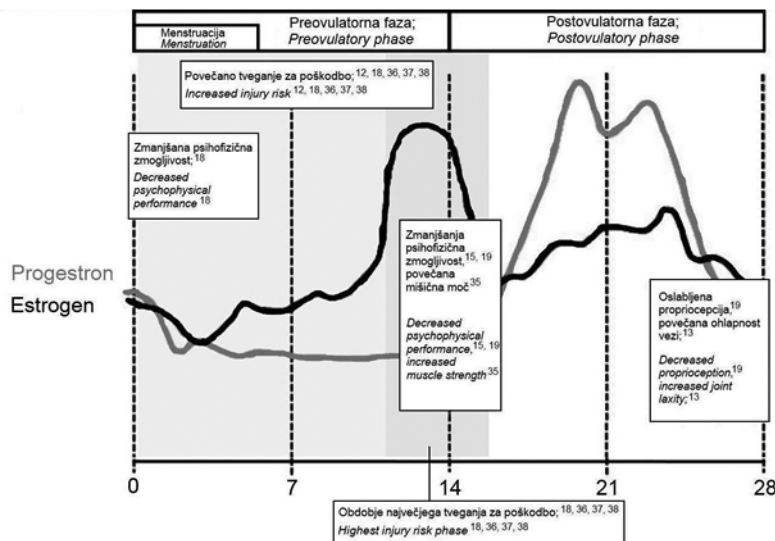
Ženske imajo v primerjavi z moškimi ohlapnejše kolenske sklepe zaradi strukturnih razlik v sklepni ovojnici in vezeh. Te so posledica kronične izpostavljenosti estrogenu in njegovemu metabolnemu učinku na vezivno tkivno strukturo ter nižjim koncentracijam testosterona (11, 13, 16, 35). Ohlapnost vezi vodi do oslabiljene zasnave položaja sklepa, zapoznjenе aktivacije mišičnih stabilizatorjev kolenskega sklepa in do slabše stabilnosti sklepa, kar prispeva k večji dovzetnosti za poškodbo (11, 20). Raziskave, pri katerih so merili ohlapnost vezi v različnih delih menstrualnega cikla, so podale nasprotujoče si rezultate. Heitz in sod. so primerjali ohlapnost sprednje križne vezi v odvisnosti od koncentracije estrogena in progesterona (13). Ugotovili so naraščajočo ohlapnost med menstrualnim ciklom z najvišjimi vrednostmi ob koncu cikla, kar so pripisali naraščajočim vrednostim estrogena in progesterona med ciklom. Najmanjšo ohlapnost vezi so ugotavljali ob začetku menstrualnega cikla, ko je raven obeh hormonov najnižja. Nasprotno pa so Park in sod. v podobni raziskavi ugotovili povečano ohlapnost ravno med ovulacijo (36). V tej raziskavi so pokazali tudi, da povečana ohlapnost

sklepni vezi pomeni večjo obremenitev za kolenski sklep in večje tveganje za poškodbo. V primerjavi z njimi pa Van Lunen in sod. niso ugotovili pomembne povezave med spreminjajočimi se koncentracijami spolnih hormonov in ohlapnostjo sprednje križne vezi (35).

Rezultati epidemioloških raziskav, v katerih so raziskovali morebitno povezavo med številom poškodb in fazami menstrualnega cikla, si nasprotujejo. Wojtys in sod. so ugotovili povečano tveganje za poškodbo kolenskega sklepa v preovulatorni fazi s porastom števila poškodb med ovulacijo (19). Do podobnih ugotovitev so prišli tudi Arendt in sod., ki so poročali o povečanem tveganju za poškodbo med preovulatorno fazo v primerjavi s postovulatorno fazo (37). Enako so o večjem številu poškodb med ovulacijo poročali Ruedl in sod., ki so analizirali poškodbe rekreativnih smučark (38), ter Adachi in sod., ki so spremljali športno aktivne najstnice (39). Sklepi raziskave Slauterbecka in sod. se nakoliko razlikujejo. Podobno kot prej omenjene raziskave so večje število poškodb zaznali v preovulatorni fazi, vendar so v nasprotju z drugimi raziskavami največje število poškodb zaznali že v začetku menstrualnega cikla, ko je raven ženskih spolnih hormonov najnižja (12). V primerjavi z zgoraj naštetimi raziskovalci so Dragoo in sod. v ospredje svoje raziskave postavili vpliv relaksina na vezivnotkivno strukturo v kolenu. Ugotovili so, da višje koncentracije relaksina, katerega vrednost se razlikuje med posameznicami, predstavljajo pomembno predispozicijo za poškodbo sprednje križne vezi (40). Iz omenjenih epidemioloških raziskav lahko povzamemo, da povečana incidenca poškodb kolena korelira z nihanjem estrogena in se v prvi polovici menstrualnega cikla pojavi kot posledica neugodnega razmerja med estrogenom in progesteronom. V tem obdobju je koncentracija progesterona namreč nizka, kar ima za posledico odsotnost supresije negativnih metabolnih učinkov estrogena (32). Vrh pojavnosti poškodb kolenskih vezi med ovulacijo bi lahko pripisali estrogenskemu valu, ki se navadno pojavi v 14. dnevu cikla (41). Preučevali so tudi incidenco poškodb križne vezi pri uporabi oralnih kontraceptivov. Pridobljeni rezultati so si nasprotujoči, saj Wojtys in sod. opisujejo manjše tveganje za poškodbo kolena ob uporabi kontraceptivov (27), medtem ko Cammarata in sod. niso ugotovili nikakršnega zaščitnega učinka (16).

4 RAZPRAVA

Pri interpretaciji naštetih retrospektivnih raziskav je treba upoštevati nekatere njihove omejitve. Težko je namreč natančno določiti dan menstrualnega cikla; metode ugotavljanja faze cikla na podlagi vprašalnikov, ki jih je uporabljala večina avtorjev, so se namreč izkazale za nezanesljive (19). Natančnejše metode temeljijo na ugotavljanju koncentracije specifičnih hormonov in njihovih metabolitov v telesnih tekočinah, čemur so se najbolj približali Wojtys in sod. (19). Ti so fazo menstrualnega cikla določali na podlagi koncentracije metabolitov v urinu preiskovank. Dodatni težavi naštetih epidemioloških raziskav sta tudi majhno število udeleženk in težko opredeljiv vpliv preostalih dejavnikov v



Slika 1. Vpliv spolnih hormonov na poškodbe sprednje križne vezi kolenskega sklepa v posameznih delih menstrualnega cikla. Preovulatorna faza predstavlja povečano tveganje za poškodbe (svetlo siva) z izrazitim povečanjem tveganja ob koncu te faze (temno sivo). V okvirjih so podani mehanizmi delovanja v posameznem delu cikla.

Figure 1. The influence of sex hormones on anterior cruciate ligament injuries during different phases of the menstrual cycle. The preovulatory phase represents a moderately increased risk for knee injuries (light grey area), but the high risk period is encountered toward the end of that phase (dark grey area). The proposed mechanisms of action are given in squares.

posameznem delu cikla, kot so: utrujenost, faza treninga oziroma tekmovanja, antropološke značilnosti itn. (11). Pomemben vpliv na amplitudo sprememb ima tudi rednost ovulacije v menstrualnem ciklu, kar so v svoji raziskavi preučevali DeSouza in sodelavci (42). Dokazali so, da je pri fizično aktivnih ženskah le 45 % menstrualnih ciklov ovulatornih, medtem ko jih je pri neaktivnih ženskah takšnih približno 90 %. Spolni hormoni ne kažejo tako velikih nihanj v neovulatornih menstrualnih ciklih kot v ovulatornih, zato je hormonalno nihanje pri fizično aktivnih ženskah nepredvidljivo.

Rezultati epidemioloških raziskav so sicer večinoma pokazali povečano tveganje za poškodbo v posameznih fazah menstrualnega cikla, vpliv mesečnega nihanja spolnih hormonov pa je bil kljub temu premajhen, da bi lahko odigral pomembno vlogo pri preprečevanju poškodb kolenskih vezi. Preventivne programe preprečevanja poškodb kolenskih struktur pri ženskah so tako že usmerili proti drugim varovalnim dejavnikom, na katere lažje in bolj kontrolirano vplivamo. Sem sodijo predvsem motorično učenje pravih vzorcev aktivacije dinamičnih stabilizatorjev sklepa (2), povečevanje mišične moči in vzdržljivosti (17, 43), proprioceptivni trening za krepitev občutka položaja sklepa in trening za zniževanje praga zaznave položaja sklepa (44). Kombinacije omenjenih dejavnikov so potrdile visoko uspešnost preventivnih programov, saj so z njimi zmanjšali verjetnost za poškodbo sprednje križne vezi od 60 do 89 % (17).

5 ZAKLJUČEK

Vpliv posameznih hormonov menstrualnega cikla na metabolni ravni in njihov vpliv na vezi v kolenu je sorazmerno dobro opredeljen, vendar ostaja njihov skupni učinek na incidenco poškodb kolenskega sklepa slabše pojasnjen. Po dozdašnjem vedenju spolni hormoni vplivajo na psihofizično zmogljivost žensk, sposobnost zaznavanja položaja sklepa in ohlapnost vezi, ki se spreminjajo med menstrualnim ciklom. Glede na večino raziskav je največje tveganje za poškodbo prisotno v preovulatorni fazi. Po dozdašnjem vedenju ima izogibanje tveganim aktivnostim med največjo dojemljivostjo za poškodbo majhen varovalni učinek. Prav tako se pri športnem in vsakodnevnem udejstvovanju žensk ni mogoče v celoti izogniti rizičnim obdobjem. Zato preventivni programi, ki bi temeljili samo na menstrualnem ciklu, niso niti zadostni niti smiselni.

LITERATURA

1. Clayton RAE, Court-Brown CM. The epidemiology of musculoskeletal tendinous and ligamentous injuries. *Injury* 2008; 39: 1338-44.
2. Boden BP, Griffin LY, Garrett WE. Etiology and prevention of noncontact acl injury. *Phys Sport Med* 2000; 28: 53-60.
3. Nielsen AB, Yde J. Epidemiology of acute knee injuries: a prospective hospital investigation. *J Trauma* 1991; 31: 1644-8.
4. Majewski M, Susanne H, Klaus S. Epidemiology of athletic knee injuries: a 10-year study. *Knee* 2006; 13: 184-8.
5. Phisitkul P, James SL, Wolf BR, Amendola A. MCL injuries of the knee: current concepts review. *Iowa Orthop J* 2006; 26: 77-90.
6. Johnson DL, Urban WP, Cabron DNM, Vanarthos WJ, Carlson CS. Articular cartilage changes seen with magnetic resonance imaging-detected bone bruises associated with acute anterior cruciate ligament rupture. *Am J Sports Med* 1998; 26: 409-14.
7. Yoon KH, Yoo JH, Kim KI. Bone contusion and associated meniscal and medial collateral ligament injury in patients with anterior cruciate ligament rupture. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93: 1510-18.
8. Heijink A, Gomoll AH, Madry H, Drobnič M, Filardo G, Espregueira-Mendes J, Van Dijk CN. Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012; 20: 423-35.
9. Alentorn-Geli E, Myer GD, Silvers HJ, Samitier G, Romero D, Lázaro-Haro C, Cugat R. Prevention of non-contact anterior cruciate ligament injuries in soccer players: part 1: mechanisms of injury and underlying risk factors. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009; 17: 705-29.
10. Hertel J, Williams NI, Olmsted-Kramer LC, Leidy HJ, Putukian M. Neuromuscular performance and knee laxity do not change across the menstrual cycle in female athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006; 14: 817-22.
11. Pollard CD, Braun B, Hamill J. Influence of gender, estrogen and exercise on anterior knee laxity. *Clin Biomech* 2006; 21: 1060-6.
12. Slaughterbeck JR, Fuzie SF, Smith MP, Clark RJ, Xu K, Starch DW, et al. The menstrual cycle, sex hormones, and anterior cruciate ligament injury. *J Athl Train* 2002; 37: 275-8.
13. Heitz NA, Eisenman PA, Beck CL, Walker JA. Hormonal changes throughout the menstrual cycle and increased anterior cruciate ligament laxity in females. *J Athl Train* 1999; 34: 144-9.
14. Young K, White P. Sport, physical danger and injury: the experiences of elite women athletes. *J of Sports Soc Iss* 1995; 19: 45-61.
15. Beynon BD, Shultz SJ. Anatomic alignment, menstrual cycle phase, and the risk of anterior cruciate ligament injury. *J Athl Train* 2008; 43: 541-2.
16. Cammarata ML, Dhaher YY. The differential effects of gender, anthropometry, and prior hormonal state on frontal plane knee joint stiffness. *Clin Biomech* 2008; 23: 937-45.
17. Silvers HJ, Mandelbaum BR. Prevention of anterior cruciate ligament injury in the female athlete. *Br J Sport Med* 2007; 41: 52-9.
18. Hawkins SM, Matzuk MM. The menstrual cycle: basic biology. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1135: 10-8.
19. Wojtys EM, Huston LJ, Lindenfeld TN, Hewett TE, Greenfield ML. Association between the menstrual cycle and anterior cruciate ligament injuries in female athletes. *Am J Sports Med* 1998; 26: 614-9.
20. Friden C, Hirschberg AL, Saartok T, Renstrom P. Knee joint kinaesthesia and neuromuscular coordination during three phases of the menstrual cycle in moderately active women. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006; 14: 383-9.
21. Janse de Jonge XA, Boot CR, Thom JM, Ruell PA, Thompson MW. The influence of menstrual cycle phase on skeletal muscle contractile characteristics in humans. *J Physiol* 2001; 530: 161-6.
22. Montgomery MM, Shultz SJ. Isometric knee-extension and knee-flexion torque production during early follicular and postovulatory phases in recreationally active women. *J Athl Train* 2010; 45: 586-93.
23. Abt JP, Sell TC, Laudner KG, McCrory JL, Loucks TL, Berga SL, et al. Neuromuscular and biomechanical characteristics do not vary across the menstrual cycle. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007; 15: 901-17.
24. Friden C, Hirschberg AL, Saartok T, Backstrom T, Leanderson J, Renstrom P. The influence of premenstrual symptoms on postural balance and kinesthesia during the menstrual cycle. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 433-9.
25. Hoffman M, Harter RA, Hayes BT, Wojtys EM, Murtaugh P. The interrelationships among sex hormone concentrations, motoneuron excitability, and anterior tibial dismet in women and men. *J Athl Train* 2008; 43: 364-72.
26. Clark RA, Bartold S, Bryant AL. Tibial acceleration variability during consecutive gait cycles is influenced by the menstrual cycle. *Clin Biomech* 2010; 25: 557-62.
27. Wojtys EM, Huston LJ, Boynton MD, Spindler KP, Lindenfeld TN. The effect of the menstrual cycle on anterior cruciate ligament injuries in women as determined by hormone levels. *Am J Sports Med* 2002; 30: 182-8.
28. Everts V, van der Zee E, Creemers L, Beertsen W. Phagocytosis and intracellular digestion of collagen, its role in turnover and remodelling. *Histochem J* 1996; 28: 229-45.
29. Liu SH, al-Shaikh R, Panossian V, Yang RS, Nelson SD, Soleiman N, et al. Primary immunolocalization of estrogen and progesterone target cells in the human anterior cruciate ligament. *J Orthop Res* 1996; 14: 526-33.
30. Fischer GM. Comparison of collagen dynamics in different tissues under the influence of estradiol. *Endocrinology* 1973; 93: 1216-8.
31. Unemori EN, Amento EP. Relaxin modulates synthesis and secretion of procollagenase and collagen by human fibroblasts. *J Biol Chem* 1990; 265: 10681-5.
32. Yu WD, Panossian V, Hatch JD, Liu SH, Finerman GA. Combined effects of estrogen and progesterone on the anterior cruciate ligament. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 383: 268-81.
33. Slaughterbeck J, Clevenger C, Lundberg W, Burchfield DM. Estrogen level alters the failure load of the rabbit anterior cruciate ligament. *J Orthop Res* 1999; 17: 405-8.
34. Abubaker AO, Hebda PC, Gunsolley JN. Effects of sex hormones on protein and collagen content of the temporomandibular joint disc of the rat. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54: 721-7.
35. Van Lunen BL, Roberts J, Branch JD, Dowling EA. Association of menstrual-cycle hormone changes with anterior cruciate ligament laxity measurements. *J Athl Train* 2003; 38: 298-303.
36. Park SK, Stefanyshyn DJ, Ramage B, Hart DA, Ronsky JL. Relationship between knee joint laxity and knee joint mechanics during the menstrual cycle. *Br J Sports Med* 2009; 43: 174-9.
37. Arendt EA, Bershadsky B, Agel J. Periodicity of noncontact anterior cruciate ligament injuries during the menstrual cycle. *J Gend Spec Med* 2002; 5: 19-26.
38. Ruedl G, Ploner P, Linortner I, Schranz A, Fink C, Sommersacher R, et al. Are oral contraceptive use and menstrual cycle phase related to anterior cruciate ligament injury risk in female recreational skiers? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009; 17: 1065-9.
39. Adachi N, Nawata K, Maeta M, Kurozawa Y. Relationship of the menstrual cycle phase to anterior cruciate ligament injuries in teenaged female athletes. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008; 128: 473-8.
40. Owen JA. Physiology of the menstrual cycle. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 333-8.
41. Dragoo JL, Castillo TN, Braun HJ, Ridley BA, Kennedy AC, Golish SR. Prospective correlation between serum relaxin concentration and anterior cruciate ligament tears among elite collegiate female athletes. *Am J Sports Med* 2011; 38: 2175-80.
42. De Souza MJ, Miller BE, Loucks AB, Luciano AA, Pescatello LS, Campbell CG, Lasley BL. High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: blunted elevation in follicle-stimulating hormone observed during luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4220-32.
43. Hewett TE, Lindenfeld TN, Riccobene JV, Noyes FR. The effect of neuromuscular training on the incidence of knee injury in female athletes: a prospective study. *Am J Sports Med* 1999; 27: 699-706.
44. Caraffa A, Cerulli G, Progetti M, Aisa G, Rizzo A. Prevention of anterior cruciate ligament injuries in soccer: a prospective controlled study of proprioceptive training. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1996; 4: 19-21.