

Aus der Klinik für Innere Medizin I
Klinikum Südstadt Rostock

Prof. Dr. med. habil. Hans-Christof Schober



**Altersadaptiertes Kraft- und Ausdauertraining
mit Osteoporose-Patienten**

—

**Der Einfluss auf den
Knochenstoffwechsel und die Lebensqualität**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

der medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von
Jill-Isabel Kilb
geboren am 12.03.1987
in Frankfurt am Main

Rostock, November 2016

Gutachter:

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dagmar-C. Fischer
Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Kinder-
und Jugendmedizin – AG Experimentelle Pädiatrie
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg
Universitätsmedizin Rostock, Sektion Endokrinologie und
Stoffwechselerkrankungen
3. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Magali Madry (geb. Cucchiarini)
Universität des Saarlandes Homburg,
Lehrstuhl für experimentelle Orthopädie und Arthroseforschung
Zentrum für Experimentelle Orthopädie

Datum der Einreichung: 30.11.2016

Datum der Verteidigung: 04.07.2017

1 Einleitung	1
1.1 Der Knochenstoffwechsel unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen	2
1.1.1 Knochenaufbau	2
1.1.2 Knochenresorption	5
1.1.3 Calcium- und Phosphathaushalt	8
1.2 Die Osteoporose	11
1.3 Therapie der Osteoporose	13
1.3.1 Medikamentöse Therapie der Osteoporose	14
1.3.1.1 Bisphosphonate	14
1.3.1.2 Denosumab	16
1.3.1.3 PTH-Analoga: Teriparatid	17
1.3.2 Nicht-medikamentöse (supportive) Therapie	17
1.3.3 Monitoring der Erkrankungsaktivität/Knochenstoffwechsel	18
2 Ziel der Arbeit	20
3 Material und Methoden	21
3.1 Studienprotokoll	21
3.2 Probanden	21
3.2.1 Einschlusskriterien	22
3.2.2 Ausschlusskriterien	23
3.3 Interventionsgruppe	23
3.4 Kontrollgruppe	24
3.5 Material	24
3.6 Methoden	25
3.6.1 Studienuntersuchung	25
3.6.1.1 Laborparameter	26
3.6.1.2 Beurteilung der Lebensqualität und der Sturzangst	26
3.6.1.3 Fahrradergometrie	27
3.6.1.4 Bestimmung der Körperzusammensetzung	28
3.6.1.5 Tests zur Beurteilung des Sturzrisikos und der Muskelkraft	30
3.6.1.6 Statistische Auswertung	31
4 Ergebnisse	32
4.1 Charakteristika der Studienpopulation	32
4.2 Veränderungen des Knochenstoffwechsels	35

4.3 Beurteilung von Lebensqualität und Sturzangst	37
4.4 Bestimmung der Ausdauerleistung	39
4.5 Vergleich zwischen dem Body Composition Monitor (BCM) und der TANITA-Körperanalysewaage	39
4.6 Beurteilung des Sturzrisikos und der Muskelkraft	40
5 Diskussion	41
5.1 Diskussion der Methode	43
5.2 Diskussion der Ergebnisse	45
5.2.1 Knochenstoffwechsel	45
5.2.2 Lebensqualität und Sturzangst	46
5.2.3 Muskelkraft und Sturzrisiko	47
5.2.4 Herzfrequenz	48
5.2.5 Korrelation der Messergebnisse zweier Körperanalysegeräte	48
5.2.6 Monitoring der Erkrankungsaktivität mit Knochenmarkern	48
5.3 Fazit und Ausblick	49
6 Zusammenfassung	50
7 Thesen	52
8 Literaturverzeichnis	53
9 Anhang	65
9.1 Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis – Qualeffo-41	66
9.2 Falls Efficacy Scale – International Version 1 – FES-1	73
10 Danksagung	74
11 Eidesstattliche Erklärung	76
12 Lebenslauf	77

Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-Hydroxyvitamin D ₃
AP	Alkalische Phosphatase
ATM	Adipose Tissue Mass (Körperfettmasse)
BAP	knochenspezifische alkalische Phosphatase
BCM	Body Composition Monitor
BIS	Bioimpedanz-Spektroskopie
BMD	Bone Mineral Density, Knochendichte
BMI	Body-Mass-Index
cFGF-23	c-Terminales Fragment von FGF-23
DVO	Dachverband Osteologie
DXA-Messung	Dual-energy X-ray Absorptiometry
ECW	Extrazellulärwasser
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (MDRD-Formel)
EZM	extrazelluläre Matrix
FES-1	Falls Efficacy Scale – Version 1
FGF-23	Fibroblast growth Factor 23
FPPS	Farnesyl-Pyrophosphate-Synthase
FTI	Fat Tissue Index (Fettmasse)
ICW	Gesamtkörperwasser
LTM	Lean Tissue Mass (Muskelmasse)
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor
OH	Over Hydration (Überwässerung)
OPG	Osteoprotegerin
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTH	Parathormon
Qualeffo-41	Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis
RANK	Rezeptor für RANKL
RANKL	Rezeptor-Aktivator des NF-κB-Liganden
TRAP5b	Tartrat-resistente saure Phosphatase 5b
T-Score	die Knochendichte bezogen auf Mittelwert und Standardabweichung der Knochendichte gesunder 20- bis 29-jähriger Frauen

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen:

- Abb. 1: Fetuin-A und seine Aufgabe in der Knochenmineralisation
- Abb. 2: Sclerostin und seine Wirkung auf den Knochen
- Abb. 3: Regulation der Knochenresorption
- Abb. 4: Knochenresorption durch Osteoklasten
- Abb. 5: Wirkung von PTH und Calcitriol
- Abb. 6: Funktion von FGF-23
- Abb. 7: Übersicht Osteoporose-spezifischer Pharmaka
- Abb. 8: Übersicht der Bisphosphonate
- Abb. 9: Wirkung stickstoffhaltiger Bisphosphonate
- Abb. 10: Flyer mit den wesentlichen Informationen über die Studie zur Rekrutierung von Interessenten in Hausarzt- und Orthopädie-Praxen (oder bei niedergelassenen Kollegen)
- Abb. 11: Stufentest zur Erfassung der kardialen Leistungsfähigkeit
- Abb. 12: Messtechnik der Bioimpedanz-Spektroskopie
- Abb. 13: Studienpopulation
- Abb. 14: Serumaktivitäten der Knochenparameter TRAP5b, Fetuin-A und BAP
- Abb. 15: Korrelation der Serumaktivitäten zwischen TRAP5b und BAP
- Abb. 16: Phosphatausscheidung im Urin
- Abb. 17: Qualeffo-41 (A)- und FES-1(B)-Fragebogen
- Abb. 18: Korrelation zwischen Body Composition Monitor und TANITA-Körperanalysewaage
- Tab. 1: Charakteristika der Probanden aus Interventions- und Kontrollgruppe zu Studienbeginn
- Tab. 2: Übersicht der Ergebnisse von Interventions- und Kontrollgruppe im Vergleich

1 Einleitung

Die Osteoporose ist eine Skeletterkrankung, die überwiegend im höheren Lebensalter eintritt und durch eine unzureichende Knochenfestigkeit gekennzeichnet ist. Der Knochen hat an Dichte, Struktur und somit an Qualität verloren. Die Folge sind multiple Frakturen, die meist ohne bzw. nach nur geringer Krafteinwirkung auftreten, bevorzugt am distalen Radius, am proximalen Humerus, an den Wirbelköpern und am proximalen Femur. Die Erkrankung betrifft überwiegend Frauen nach Eintritt der Menopause. Aber auch ein signifikanter Teil der Männer: Jeder fünfte jenseits des 70. Lebensjahres ist davon betroffen (<http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>) (Jeremiah et al. 2015). Ein niederenergetisches Trauma mit nachfolgender Fraktur ist bei älteren Patienten beweisend für die Diagnose ‚Osteoporose‘. Frakturen im höheren Lebensalter sind mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet (Hadjj et al. 2013).

Mit der deutlichen Zunahme des relativen Anteils älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung werden auch die Häufigkeit dieser Erkrankung und die Höhe der volkswirtschaftlichen Belastung steigen. Der primären und sekundären Prävention der Osteoporose kommt damit eine erhebliche Bedeutung zu. Der Aufbau eines stabilen und gesunden Knochens in der Kindheit und Jugend ist daher entscheidend. Hier sind neben der ausreichenden Versorgung mit Calcium und Calcitriol auch die Vermeidung von Übergewicht sowie regelmäßige und ausreichende körperliche Bewegung und Belastung als Grundlage eines gesunden Lebensstils zu nennen. Die Sekundärprävention dient dazu, Hochrisikopatienten frühzeitig zu erkennen, rechtzeitig Therapien einzuleiten und so Frakturen zu verhindern (NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention and Therapy 2001, Dantas and Yiannakopoulos 2007).

1.1 Der Knochenstoffwechsel unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen

Das Skelett hat sowohl eine Stütz- als auch eine Schutzfunktion. Einerseits verleiht es dem Organismus Form und Halt, andererseits schützt es die Gefäße, Nerven und innere Organe vor äußeren Einflüssen. Diese komplexen Anforderungen bedürfen einer organischen Matrix als zugfestes Gerüst, das nicht nur die Form des Skeletts bzw. individuellen Knochens definiert, sondern auch Hydroxylapatit als Stabilisator aufnehmen und einlagern kann. Letzteres sorgt für die Druckstabilität des Knochens und macht ca. 80 % der Trockenmasse des Knochens aus. Das organische Grundgerüst besteht hauptsächlich aus vernetztem Typ-1-Kollagen sowie darin eingelagerten nicht-kollagenen calcium- und/oder phosphatbindenden Proteinen, wie z. B. Osteocalcin, Osteopontin und Osteonektin, aber auch Proteoglykanen und Wasser (Deller 2003, Deetjen et al. 2005, Löffler and Petrides 2007). Der Knochen unterliegt auch nach Abschluss des Längenwachstums mit Schluss der Epiphysenfuge einem lebenslangen Umbau („bone turn-over“). Dieser ist Folge eines vielfach regulierten Wechselspiels von Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten.

1.1.1 Knochenaufbau

Osteoblasten als Zellen mesenchymalen Ursprungs sind für die Synthese des organischen Grundgerüsts (Osteoid) und die regelrechte und kontrollierte Mineralisierung verantwortlich (Manolagas 2000, Löffler and Petrides 2007). Für diesen Prozess sind sowohl Fetuin-A als auch die von Osteoblasten sezernierte alkalische Phosphatase von großer Bedeutung. Fetuin-A ist ein von Hepatozyten synthetisiertes multifunktionelles Protein, das in weit größerem Maße als Albumin Calcium, aber auch Calciumphosphat-Nanokristalle bindet und diese zu den Orten der Mineralisierung, also zu Zähnen und Knochen, transportiert (Price et al. 2009, Voigt et al. 2010, Jahnen-Dechent et al. 2011, Mori et al. 2011, Herrmann et al. 2012). Das Osteoid hat aufgrund seiner Zusammensetzung eine hohe Affinität zu Calcium und Phosphat, ist aber gleichzeitig so aufgebaut, dass Fetuin-A als Inhibitor der Verkalkung ausgeschlossen bleibt (Abb. 1).

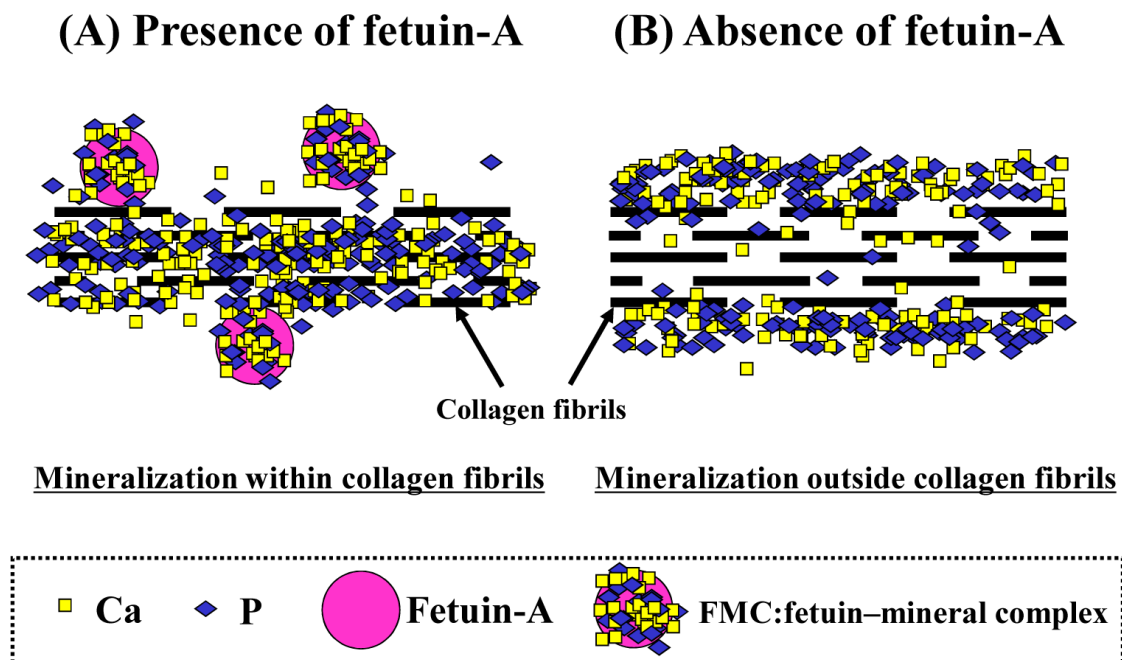


Abb. 1: Fetuin-A und seine Aufgabe in der Knochenmineralisation (Mori et al. 2011).
Fetuin-A bindet Calcium und Phosphat, führt zur Mineralisation innerhalb der Kollagenfibrillen und verhindert so die ektope Kalzifizierung.

Darüber hinaus ist die von Osteoblasten sezernierte Isoform der alkalischen Phosphatase (knochenspezifische alkalische Phosphatase, BAP) für die Freisetzung von Phosphat aus Pyrophosphaten zur kontrollierten Mineralisation des Osteoids entscheidend (Manolagas 2000, Harada and Rodan 2003, Deetjen et al. 2005). Insgesamt existieren im Menschen 15 Isoformen der alkalischen Phosphatase. Die BAP gehört zusammen mit der Leber- und Nieren-AP zu den gewebeunspezifischen AP. Alkalische Phosphatasen bestehen aus 507 Aminosäuren. Ihr Genlocus befindet sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 1. Der Knochen gehört zusammen mit Leber, Nieren, Plazenta und Darm zu den Organen mit der höchsten AP-Konzentration (Harris 1990). Die Mineralisierung des Osteoids führt dazu, dass die Osteoblasten in Lakunen eingemauert werden und sich unter Ausbildung von Dendriten terminal zu Osteozyten differenzieren (Bonewald 2011, Dallas et al. 2013). Durch die Dendriten stehen sie mit der Knochenoberfläche (lining cells), den umgebenden Gefäßen zur zelleigenen Ernährung und dem Knochenmark in Verbindung. Die Kommunikation und der Austausch zwischen den Osteozyten bzw. ihren Dendriten und der Knochenoberfläche erfolgen durch Gap Junctions und Canaliculi, da eine Diffusion der Nährstoffe aufgrund der kalzifizierten Matrix nicht möglich ist. Osteozyten regulieren den Knochenumsatz

und steuern die Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten. Ob und in welchem Ausmaß die Osteozyten und ihre Dendriten als Mechanosensoren die mechanische Belastung des Knochens erfassen und den Umbau (Abbau wenig belasteter und Verstärkung stark belasteter Strukturen) regulieren, ist Gegenstand aktueller Forschungen (Manolagas 2000, Bonewald 2011, Dallas et al. 2013). Dessen ungeachtet ist für die Regulation von Knochenauf- und -abbau das von Osteozyten sezernierte Glykoprotein Sclerostin von erheblicher Bedeutung. Sclerostin – ein SOST-Genprodukt – inhibiert den Knochenstoffwechsel, indem es die Aktivität der Osteoblasten hemmt und die Apoptose fördert. Die Expression von Sclerostin wird durch mechanische Belastung des Knochens, aber auch durch endokrine Faktoren reguliert. Insbesondere bei verminderter mechanischer Belastung wirkt Sclerostin verstärkt auf den Knochen (Abb. 2). Bei bettlägerigen oder in der Mobilität stark eingeschränkten Patienten wurden erhöhte Sclerostinspiegel gemessen. Parathormon (PTH) führt bei intermittierender Gabe zu einem niedrigeren Sclerostinspiegel und wirkt somit antagonistisch. Hingegen zeigt sich bei sinkendem Östrogenspiegel ein Anstieg des Sclerostins und somit ein negativer Effekt auf den Knochen (Moester et al. 2010, Fischer et al. 2012, Compton and Lee 2014, Kim et al. 2015).

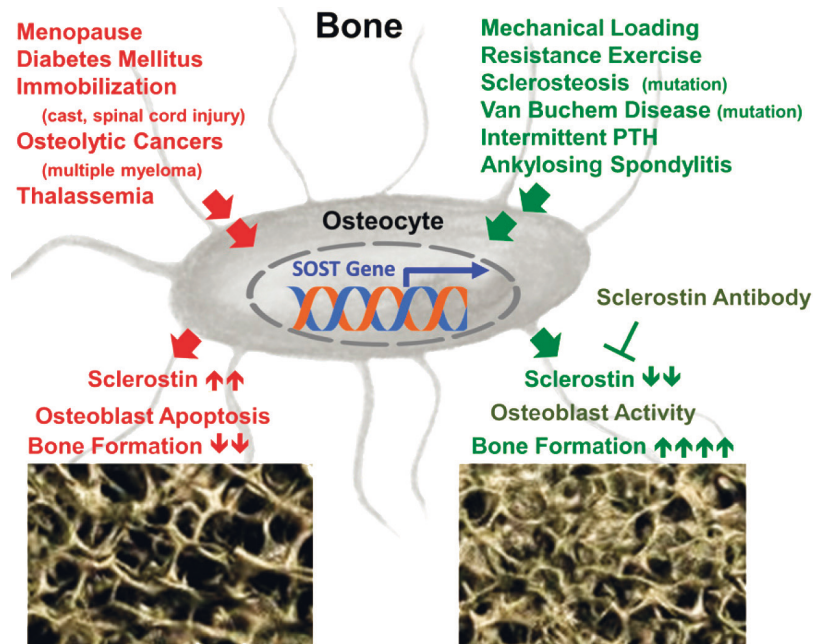


Abb. 2: Sclerostin und seine Wirkung auf den Knochen (modifiziert nach (Compton and Lee 2014)). Rot stellt die gesteigerte Expression, grün die verminderte Expression von Sclerostin und die Auswirkungen auf den Knochen dar.

1.1.2 Knochenresorption

Osteoklasten entstammen der hämatopoetischen Zellreihe und sind Vorläuferzellen der Monozyten-/Makrophagen-Reihe. Ihre Hauptaufgabe ist die Resorption der verkalkten Matrix, entweder zum Umbau des Knochens oder zur Regulation des Calciumhaushaltes. Proliferation und Differenzierung von Prä-Osteoklasten werden durch den Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) stimuliert, während die terminale Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten den direkten Kontakt mit Osteoblasten erfordern. Der von Osteoklasten exprimierte RANK (Rezeptoraktivator des nuklearen Transkriptionsfaktors κ B (NF- κ B)) wird durch Bindung an den osteoblastenständigen RANK-Liganden (RANKL) aktiviert und damit die terminale Differenzierung der Osteoklasten induziert. Prinzipiell kann auch die Interaktion zwischen RANK und löslichem RANKL (sRANKL) die Differenzierung der Osteoklasten initiieren.

Um dies zu verhindern, sezernieren die Osteoblasten zusätzlich Osteoprotegerin (OPG), das zirkulierendes RANKL bindet und als ‚Decoy-Rezeptor‘ die Interaktion zwischen RANKL und RANK verhindert (Boyle et al. 2003, Löffler and Petrides 2007, Stern et al. 2007). Verschiedene Hormone und Zytokine beeinflussen die Expression von RANKL und OPG und stimulieren bzw. inhibieren die Osteoklastogenese. In diesem Zusammenhang sind Parathormon, 25-Dihydroxyvitamin, Glukokortikoide sowie Interleukin-1, Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- α als Stimulatoren der Osteoklastogenese zu nennen. Im Gegensatz dazu stimulieren Interleukin-17, die Familie des Transforming growth factor- β sowie Östrogene, Calcitonin und Calcium die Synthese von OPG und den Aufbau des Knochens (Abb. 3) (Boyle et al. 2003, Stern et al. 2007).

Es ist also zu erwarten, dass mit abnehmendem Östrogenspiegel auch der OPG-Spiegel sinkt und sich das Gleichgewicht zwischen Knochenauf- und -abbau verschiebt. *Saika et al.* konnten in einem In-vitro-Experiment diesen Effekt bestätigen, da ein Vorhandensein von Östrogen zu erhöhten und ein Östrogenmangel zu erniedrigten OPG-Spiegeln führte (Saika et al. 2001, Rogers et al. 2002, LaCroix et al. 2013).

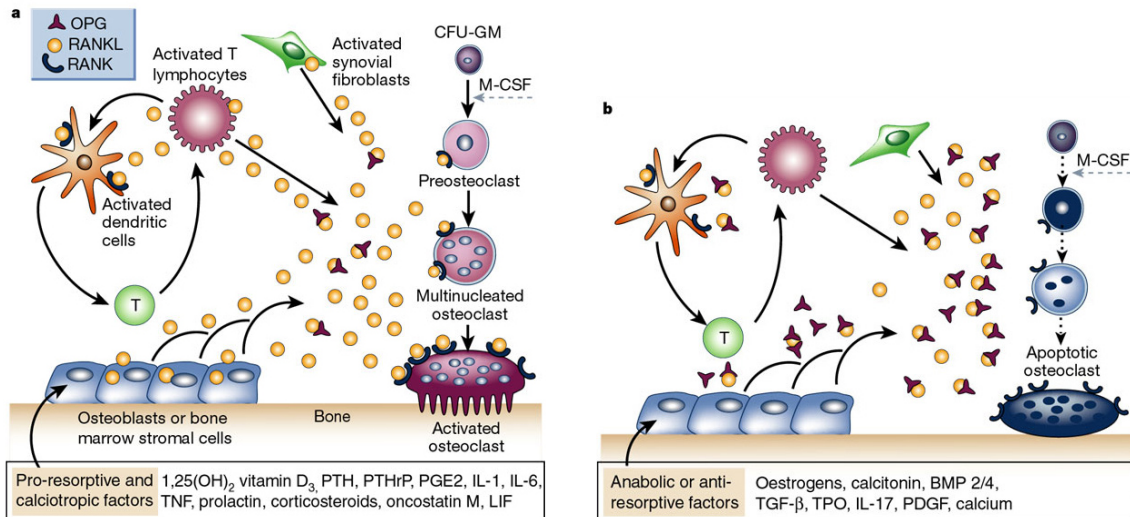


Abb. 3: Regulation der Knochenresorption (modifiziert nach (Boyle et al. 2003)). (A) Die Aktivierung von RANK durch RANKL führt zur Reifung und Aktivität von Osteoklasten und somit zur Knochenresorption. Verschiedenste Zellen exprimieren RANKL. (B) Die gesteigerte Expression von OPG, bedingt durch z. B. Östrogene, Calcitonin etc., führt zur Inhibierung von RANKL und somit zur Apoptose von Osteoklasten.

RANK und RANKL sind darüber hinaus wesentliche Mediatoren des Immunsystems und der Aktivierung von T-Zellen. Bevor die Bedeutung von RANK/RANKL im Knochenstoffwechsel bekannt wurde, war deren Funktion in der Ausbildung des Immunsystems im Thymus bereits eine feststehende Tatsache. Die Aktivierung von RANK durch RANKL spielt eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung von T-Zellen durch Präsentation von Antigenen auf Zelloberflächen. Bei Autoimmunerkrankungen tritt häufig gleichzeitig ein chronischer Knochenverlust auf. In der Synovia bei rheumatoider Arthritis wurde eine erhöhte Konzentration an RANKL gemessen. Die dadurch verstärkte Aktivierung von Osteoklasten erklärt den begleitenden Knochenverlust. Durch die pathologische Aktivierung des Immunsystems kommt es durch Interleukine, TNF-α und aktivierte T-Zellen zu einer verstärkten Expression von RANKL, vermutlich durch Fibroblasten der Synovia. Dies zeigt zumindest teilweise den engen Zusammenhang von Knochenstoffwechsel und Immunsystem (Osteoimmunologie) (Anderson et al. 1997, Danks and Takayanagi 2013).

Ein terminal differenzierter und aktivierter Osteoklast ist durch einen Faltensaum (ruffled border) und eine ringförmige ‚Klebezone‘ über Membranrezeptoren im subosteoklastischen Kompartiment mit Matrixproteinen des Knochens verbunden.

Um das für die Demineralisierung des Knochens und den proteolytischen Abbau der organischen Matrix notwendige saure Milieu zu erzeugen, werden H^+ -Ionen aktiv in die Resorptionslakune sezerniert (Abb. 4).

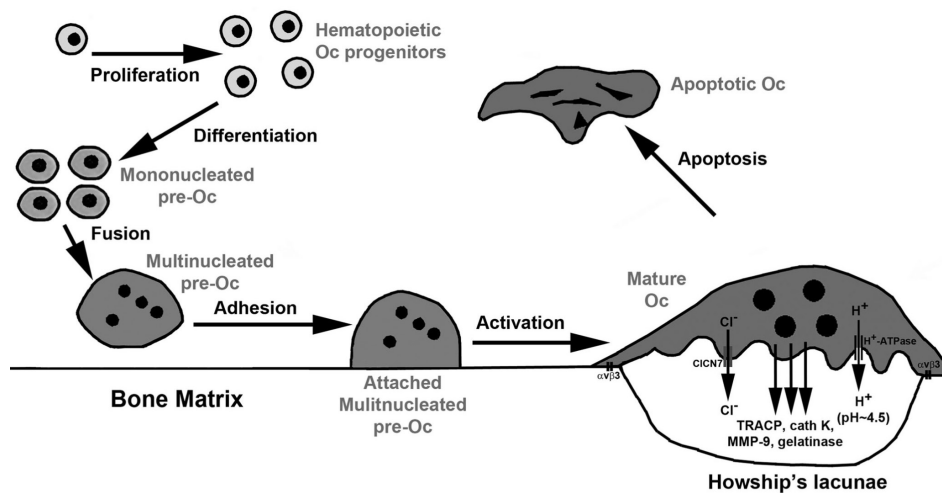


Abb. 4: Knochenresorption durch Osteoklasten (Sheng and Lau 2009).

Die von den Osteoklasten sezernierten lysosomalen Enzyme, wie die Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP5b), gelangen durch Exozytose in die Resorptionslakune und spalten die organische Knochenmatrix. Die Abbauprodukte werden von den Osteoklasten aufgenommen und in die Blutbahn abgegeben. Die im Serum messbare Aktivität von TRAP5b reflektiert die Zahl und Aktivität der Osteoklasten (Halleen et al. 2001, Shidara et al. 2008). Durch die Resorption des Knochens steigt der Calciumspiegel in der Lakune und es kommt zu einem vermehrten Einstrom in den Osteoklasten. Eine lokale Feedback-Hemmung reduziert intrazellulär die Freisetzung von Enzymen und die Zellfortsätze werden zurückgebildet. Das aufgenommene Calcium wird in die Blutbahn abgegeben. Sinkt der Calciumspiegel erneut ab, werden die Osteoklasten wieder aktiviert (Vaananen et al. 2000, Boyle et al. 2003).

Anhand dieser Ausführungen wird verdeutlicht, dass das Skelett ein dynamisches und sich permanent umbauendes Organ ist, das gleichzeitig Empfänger und Sender endokriner Signale ist (Kronenberg 2003, Dallas et al. 2013).

1.1.3 Calcium- und Phosphathaushalt

Der Knochen als endokrines Ganzkörperorgan ist für die Aufrechterhaltung der Calcium- und Phosphathomöostase von großer Bedeutung. Die Regulation erfolgt durch Parathormon (PTH), 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ (Calcitriol), FGF-23 und Calcitonin. Zusätzlich wird der Knochenstoffwechsel von Schilddrüsenhormonen, Glukokortikoiden und Sexualhormonen beeinflusst.

Die Glandulae parathyreoideae bilden das Peptidhormon PTH. Dieses stimuliert die Proliferation von Osteoblasten, reduziert die Apoptoserate und reaktiviert ‚lining cells‘ an der Knochenoberfläche. Die Sekretion unterliegt einer negativen Feedback-Regulation durch die Konzentration des ionisierten (freien) Calciums. Das Gesamtcalcium liegt im Serum bei 2,2 – 2,6 mmol/l. Ein Unterschreiten des unteren Grenzwertes führt zu einer vermehrten, ein Überschreiten des oberen Grenzwertes zu einer verminderten Ausschüttung von PTH. Im Knochen bewirkt PTH eine Aktivierung von Osteoblasten, in hohen Konzentrationen eine sekundäre Aktivierung der Osteoklasten. Durch die Knochenresorption steigt die Konzentration des Calciums im Serum. Die Aktivierung der Osteoklasten erfolgt durch die gesteigerte Expression von RANKL und eine geringere Expression von OPG der Osteoblasten. Hingegen kommt es zu einem Knochenaufbau, wenn die Konzentration von PTH nur geringfügig steigt bzw. nicht konstant, sondern lediglich intermittierend erhöht ist (Manolagas 2000, Silva and Bilezikian 2015).

In der Niere stimuliert PTH die 1 α -Hydroxylase (CYP 27B1) und somit die Synthese von Calcitriol. Zusätzlich wird die Rückresorption von Calcium an der Henle-Schleife und den distalen Tubuli der Niere gefördert. Steigt die Konzentration von Calcium im Serum, wird die Ausschüttung von PTH und somit die Synthese von Calcitriol vermindert. Um den Phosphatspiegel zu senken, hemmt PTH die Phosphatrückresorption in den proximalen Tubuli der Niere (Deetjen et al. 2005).

PTH, Östrogene und ein erniedrigter Calcium- und Phosphatspiegel stimulieren die renale 1 α -Hydroxylase und die Synthese von Calcitriol. Calcium, Phosphat, FGF-23 und Calcitriol selbst wirken hemmend. Im Dünndarm führt Calcitriol zu einer vermehrten Synthese des Calcium-bindenden Proteins Calbindin, Calcium kann vermehrt resorbiert werden. In der Niere bewirkt Calcitriol eine gesteigerte Calcium- und Phosphatreabsorption. In den Osteoblasten führt es zu einer Induktion von Matrixproteinen und Proteinen zur Kalzifizierung (Manolagas 2000, Boyle et al. 2003) (Abb. 5).

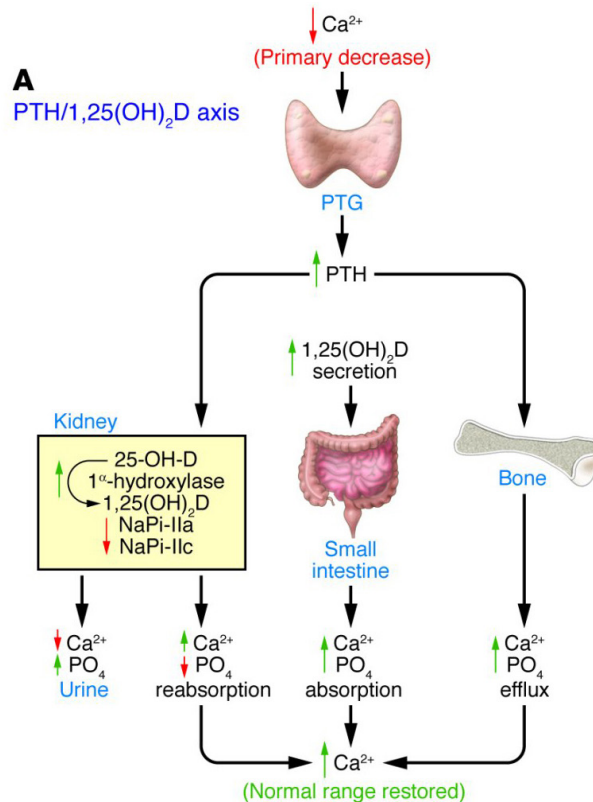


Abb. 5: Wirkung von PTH und Calcitriol (Quarles 2008). Die PTH-Sekretion erfolgt bei niedrigem Calciumspiegel. Folglich werden Calcium und Phosphat aus dem Knochen gelöst und in der Niere wird die 1 α -Hydroxylase aktiviert. Es kommt zur verminderten Calciumausscheidung und verstärkten Reabsorption im Urin bei gleichzeitig verstärkter Phosphatausscheidung. Eine gesteigerte Calcitriol-Sekretion bewirkt eine verstärkte intestinale Absorption von Calcium und Phosphat.

Das von den C-Zellen der Schilddrüse gebildete Peptid Calcitonin wird bei erhöhtem Calciumspiegel ausgeschüttet und ist der Gegenspieler von PTH. Calcitonin hemmt die Osteoklasten-Tätigkeit und somit die Knochenresorption. Zusätzlich fördert es die renale und intestinale Ausscheidung von Calcium und Phosphat (Felsenfeld and Levine 2015).

Fibroblast-growth-factor 23 (FGF-23) hat als Signalprotein eine Schlüsselrolle in der Regulation der Knochenmineralisierung. Von Osteoblasten und Osteozyten synthetisiert und sezerniert, reguliert es insbesondere den Phosphat- und Calcitriol-Haushalt (Doyon et al. 2015). Eine Hyperphosphatämie führt zu einem Anstieg von FGF-23. Zusammen mit PTH wirkt es phosphaturisch. Gleichzeitig hemmt FGF-23 die renale 1 α -Hydroxylase und somit die Calcitriolsynthese (Abb. 6) (Yoshiko et al. 2007, Wesseling-Perry 2010).

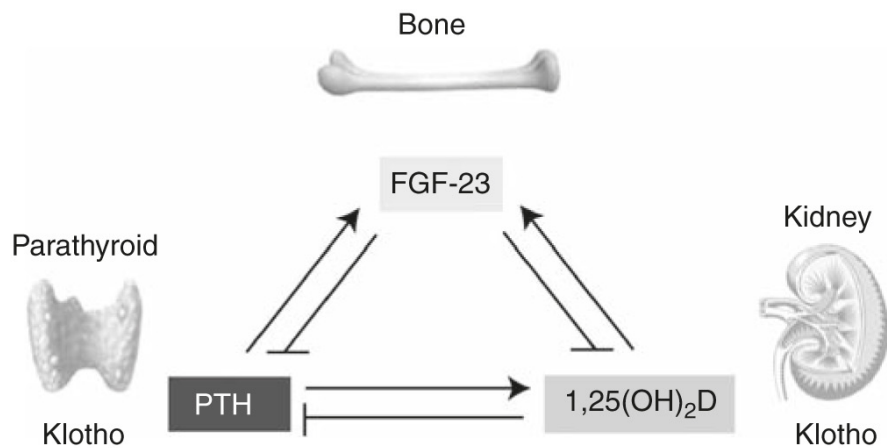


Abb. 6: Funktion von FGF-23 (Kuro 2011). Erhöhte FGF-23-Spiegel inhibieren die Phosphat-Reabsorption und Calcitriol-Synthese in der Niere und die PTH-Sekretion in den Glandulae parathyroideae. Die Sekretion von FGF-23 erfolgt hingegen durch Phosphat, Calcitriol und PTH.

Der Knochenaufbau und das Skelett als Ganzes stellen ein ausbalanciertes System dar, in dem eine Vielzahl von Sensoren und Regulatoren das Gleichgewicht und den permanenten Umbau aufrechterhalten. Vor diesem Hintergrund findet in der vorliegenden Arbeit die Untersuchung der physiopathologischen Auswirkungen des veränderten Knochenstoffwechsels im Alter statt.

1.2 Die Osteoporose

Osteoporose ist eine systemische Erkrankung des Knochenstoffwechsels, die durch den Verlust von Knochenmasse und -funktion gekennzeichnet ist. Die reduzierte Knochenmasse geht mit einer Abnahme der Mineraleichte im Knochen (Bone Mineral Density, BMD), einer fragilen Mikroarchitektur bei insgesamt schlechterer Knochenqualität und einem daraus resultierenden erhöhten Frakturrisiko einher (2009).

Aufgrund der oben angedeuteten Rolle der Östrogene als Stimulatoren des Knochenaufbaus haben insbesondere Frauen jenseits der Menopause ein hohes Risiko, an Osteoporose zu erkranken. De facto erleidet jede dritte Frau in ihrem Leben eine osteoporotische Fraktur (Gundert-Remy 1999). Bei der männlichen Bevölkerung ist jeder fünfte Mann jenseits des 70. Lebensalters betroffen (<http://share.iofbonehealth.org/WOD/2014/thematic-report/WOD14-Report-DE.pdf>). Die von der WHO festgelegten Kriterien für die Diagnose einer Osteoporose gründen sich lediglich auf eine um mehr als 2,5 Standardabweichungen ($\leq -2,5 T$) geringere Knochendichte als bei gesunden 20- bis 29-jährigen Frauen bzw. Männern, sofern andere Ursachen für die verminderte Knochenmineralisierung ausgeschlossen werden können. Goldstandard für die Bestimmung der BMD ist die Absorptiometrie von Röntgenstrahlung (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) (2009).

Der volkswirtschaftliche Schaden durch die Folgen der Erkrankung, insbesondere der Frakturen, ist bereits jetzt enorm (Lippuner et al. 2005). Die Ergebnisse einer Studie, die den Verlauf der Erkrankung und die Kostenentwicklung in Deutschland von 2010 bis 2050 darstellt, sind eindeutig: Der Anteil der über 50-jährigen in Deutschland liegt derzeit bei ca. 39 % (32,3 Millionen bei 82 Millionen Einwohner im Jahre 2008) und wird bis zum Jahr 2050 auf über 50 % steigen (33,8 Millionen im Jahre 2060 bei einer geschätzten Bevölkerung von 64 Millionen Menschen) (Wiesbaden 2009). Die Zahl Osteoporose-bedingter Frakturen wird demnach zwischen 2010 und 2050 voraussichtlich um rund 238 % auf über 273.000 Frakturen pro Jahr zunehmen. Gleichzeitig werden laut der Studie die Kosten für die Behandlung der Frakturen von mehr als 1 Milliarde Euro 2010 bis ins Jahr 2050 auf über 6 Milliarden Euro ansteigen (Bleibler et al. 2013).

Osteoporose-bedingte Frakturen gehören zu den drei häufigsten Todesursachen bei postmenopausalen Frauen. Innerhalb eines Jahres nach proximaler Femurfraktur versterben 21 % der Betroffenen. Damit ist die Mortalitätsrate mehr als

neunmal höher als für die gleichaltrige nicht an Osteoporose erkrankte Bevölkerung (Chaysri et al. 2015). Die Mortalitätsrate für Männer liegt sogar bei 37 % (Kannegaard et al. 2010). Osteoporose-bedingte Frakturen mindern die körperliche Belastbarkeit und damit auch die Lebensqualität der Betroffenen. Aus diesem Grund gilt es, die erkannten Risikofaktoren zu senken, den Patienten aktiv in die Therapie einzubeziehen und den Progress der Erkrankung zu verzögern (Ferrer et al. 2005, Palacios et al. 2005, Darba et al. 2015).

Sofern es nicht bereits zu osteoporotischen Frakturen gekommen ist, dienen neben einer reduzierten BMD auch Komorbiditäten, das Lebensalter, Stürze bzw. Sturzneigung, Muskelkraft und Koordination dazu, die Aktivität der Erkrankung einzuschätzen, und sind Basis einer medikamentösen und/oder nicht-medikamentösen supportiven Therapie. In jedem Fall zielt die Intervention darauf, das Sturz- und Frakturrisiko zu minimieren sowie Selbstständigkeit, Mobilität und Lebensqualität mindestens zu erhalten.

1.3 Therapie der Osteoporose

Bei der Osteoporose-Therapie wird zwischen medikamentöser und nicht-medikamentöser Intervention unterschieden. Die Basis jedweder Therapie ist die ausreichende Versorgung mit Vitamin D3 (Cholecalciferol, Dekristol) und Calcium (bei Calciummangel bzw. reduzierter Calciumzufuhr). Zusätzlich werden der Aufbau und die Mineralisierung der Knochen gefördert. Dies kann durch Hemmung der Osteoklasten (z. B. durch Bisphosphonate, Denosumab) oder durch Stimulation der Osteoblasten (z. B. durch Teriparatid) erreicht werden (Abb. 7).

Die nicht-medikamentöse Therapie dient der Reduktion spezifischer und unspezifischer Risikofaktoren. Hierzu zählen zunächst die Optimierung von Sehhilfen und die Beseitigung von Stolperfallen (rutschende Teppiche, lose Kabel etc.). Weiterhin wird das intrinsische Sturzrisiko (Gangunsicherheit etc.) klinisch und/oder anamnestisch mit Hilfe geeigneter Fragebögen evaluiert. Abhängig von den Befunden werden geeignete Gehhilfen und physiotherapeutische Maßnahmen zur Stärkung der Muskelkraft eingesetzt (2009). Ab dem 70. Lebensjahr wird eine jährliche Sturzanamnese zur Evaluierung des Sturzrisikos empfohlen. Weitere und bei ausreichender Compliance zu beeinflussende Risikofaktoren sind Untergewicht und Zigarettenkonsum. Ein geringes Körpergewicht ($\text{BMI} < 20 \text{ kg/m}^2$) geht mit einer reduzierten Knochendichte und einer Verdopplung der Frakturwahrscheinlichkeit einher (Fujiwara et al. 1997). Zudem ist auf eine ausgewogene Ernährung zu achten.

1.3.1 Medikamentöse Therapie der Osteoporose

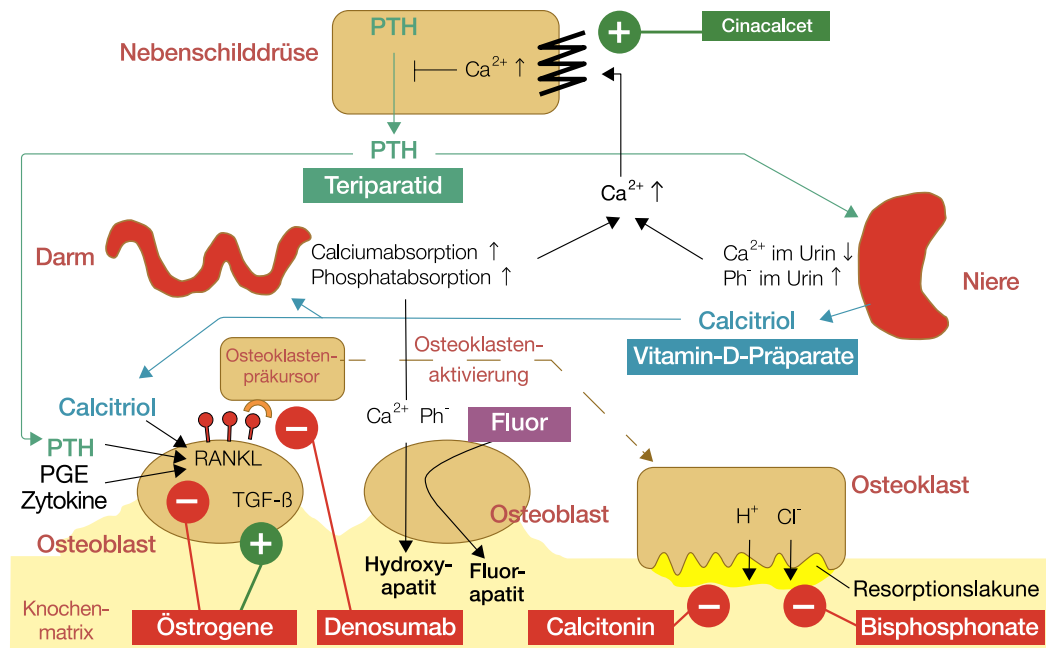


Abb. 7: Übersicht Osteoporose-spezifischer Pharmaka (modifiziert nach (Karow and Lang-Roth 2014)).

1.3.1.1 Bisphosphonate

Bisphosphonate hemmen die Aktivität der Osteoklasten und zählen zu den am längsten bekannten Medikamenten in der Therapie metabolischer Knochenerkrankungen. Die Grundstruktur ist ein Diphosphonat, ein Salz der Methylendiphosphonsäure (Abb. 8 A). Für die pharmakologische Wirkung sind neben dieser Grundstruktur auch die Eigenschaften der organischen Reste R1 und R2 von Bedeutung. Die Substanzen sind primär wasserunlöslich und haben bei oraler Gabe eine schlechte Bioverfügbarkeit (< 1 %). Letztere wird zusätzlich durch Nahrungsmittel beeinträchtigt und kann bei fehlerhafter Einnahme zu erheblichen gastrointestinalen Beschwerden führen. Diese sind vermutlich wesentlich für die schlechte Compliance (< 30 % nach 1-jähriger Therapie) verantwortlich (Hadji et al. 2012). Bisphosphonate haben eine hohe Affinität zu Calcium und Hydroxylapatit und lagern sich primär an der Knochenoberfläche an. Während die Halbwertszeit im Serum maximal im Bereich von einigen Stunden liegt, akkumulieren die Bisphosphonate im Knochen und die Halbwertszeit dort beträgt mehrere Jahre (Hampson and Fogelman 2012). Osteoklasten phagozytieren die im Knochen akkumulierten

Bisphosphonate, wodurch diese in den zellulären Phosphatmetabolismus der Osteoklasten eingreifen können. Im Falle der stickstofffreien Bisphosphonate (Abb. 8 B) bedeutet dies die Bildung eines hydrolysebeständigen ATP-Derivates und den sekundären Untergang des Osteoklasten. Bisphosphonate der neuen Generation sind in ihrer Wirkung aufgrund des Stickstoffmoleküls bzw. der Aminogruppe potenter und werden daher den stickstofffreien vorgezogen (Abb. 8 C) (Drake et al. 2008). Stickstoffhaltige Bisphosphonate hemmen die Farnesyl-Pyrophosphate-Synthase (FPPS) und stören so die Mevalonatbiosynthese (Abb. 9).

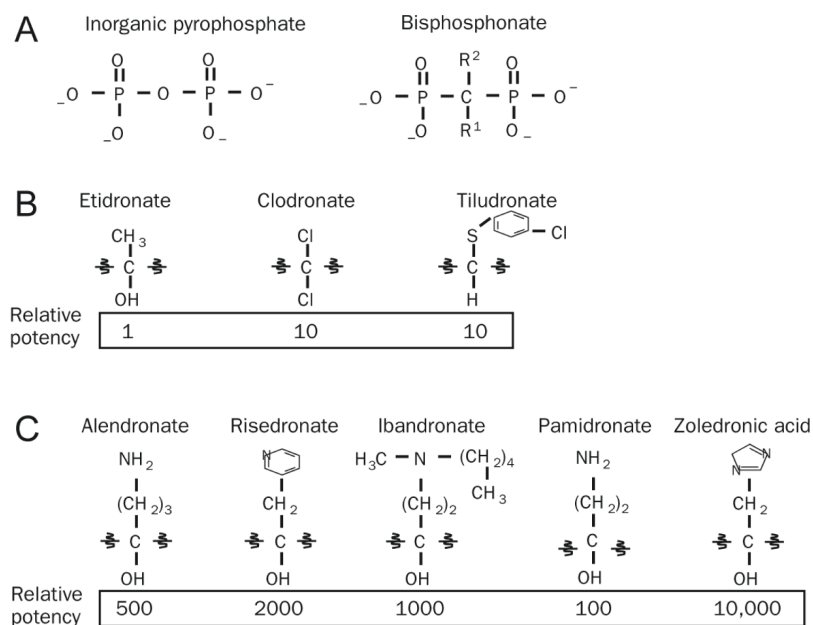


Abb. 8: Übersicht der Bisphosphonate (Drake et al. 2008). (A) Grundstruktur (B) stickstofffreie Derivate, (C) neue Generation – stickstoffhaltige Bisphosphonate

Folglich kommt es zur Störung in der Modifizierung niedermolekularer GTP-bindender Proteine, somit zu einer Störung der Zellproliferation und des Zytoskeletts und folglich zu einer verminderten Osteoklastenaktivität. Zusätzlich hemmen sie die Bildung und Differenzierung von Osteoklasten aus Vorläuferzellen im Knochenmark und leiten die Apoptose bereits reifer Osteoklasten ein (Drake et al. 2008, 2009, Kanis et al. 2013).

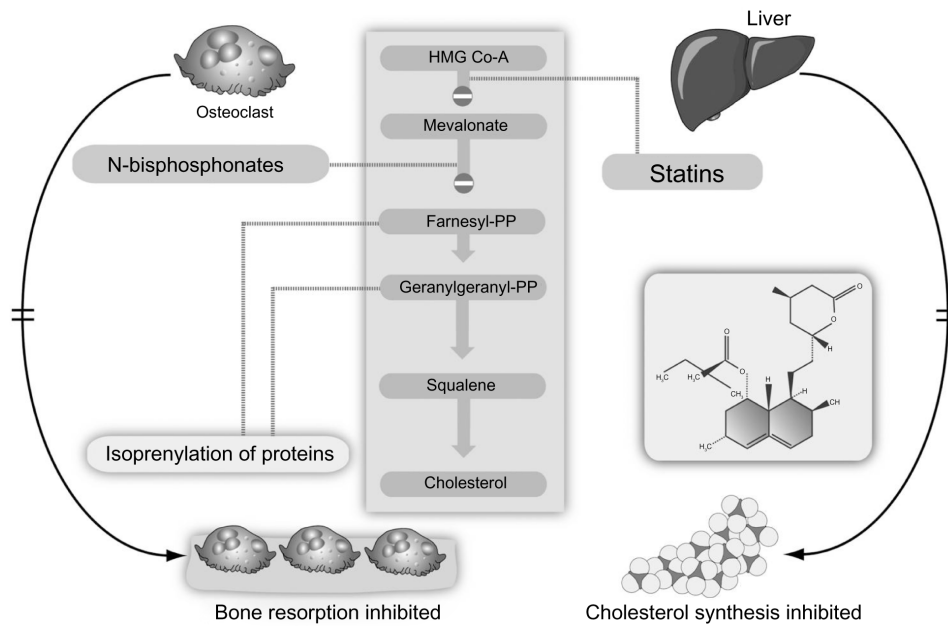


Abb. 9: Wirkung stickstoffhaltiger Bisphosphonate (Pazianas et al. 2013). *Der Eingriff in den Zellstoffwechsel führt zu fehlerhaften Membranproteinen sowie zu Zellfunktions- und Interaktionsstörungen. Es kommt zur Inaktivierung und Apoptose der Osteoklasten.*

1.3.1.2 Denosumab

Denosumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den RANK-Liganden. Er verhindert also die Interaktion zwischen RANKL und RANK und hemmt die Osteoklastogenese bzw. die Aktivierung reifer Osteoklasten und damit die Resorption des Knochens. Die Applikation erfolgt subkutan alle sechs Monate (Cummings et al. 2009, von Keyserlingk et al. 2011, Bone et al. 2013). Da RANKL auch ein entscheidender T-Zell-Aktivator ist, wirkt Denosumab immunsuppressiv. Ob damit aber tatsächlich auch eine erhöhte Infektionsrate einhergeht und die Entstehung von Tumoren begünstigt wird, ist noch nicht eindeutig geklärt (Anastasilakis et al. 2009, Ferrari-Lacraz and Ferrari 2011). Sowohl Bisphosphonate als auch Denosumab senken den Knochenabbau und hemmen dabei auch den für den Knochenaufbau notwendigen Umbau. In der Tat häufen sich Berichte über atypische Femurfrakturen bei Patienten, die langfristig mit Bisphosphonaten behandelt wurden. Bei diesen Patienten wird die Hemmung der Osteoklasten mit deutlichen Veränderungen von Mikrostruktur und Architektur der Knochen assoziiert (Dell et al. 2012, Khaw and Yong 2015, Lovy et al. 2015). Bei der Behandlung mit parenteralen Antiresorptiva, wie Denosumab und einer Reihe von Bisphosphonaten, ist

die Gefahr einer schweren Hypokalzämie gegeben. Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D3 ist bei dieser Therapieform besonders wichtig. Eine Neigung zu bzw. eine bestehende Hypokalzämie gelten als Kontraindikation für die Therapie mit parenteralen Antiresorptiva (Kreutle et al. 2014).

1.3.1.3 PTH-Analoga: Teriparatid

Teriparatid, ein rekombinantes humanes PTH-Fragment, wird für die Therapie der postmenopausalen Osteoporose einmal täglich subkutan appliziert und maximal für 24 Monate eingesetzt. Durch diese Applikationsform soll die intermittierende Wirkung des endogenen Parathormons mit nachfolgender Aktivierung von Osteoblasten und Osteoklasten verstärkt werden. Studien konnten zeigen, dass eine Kombinationstherapie aus Teriparatid und Denosumab die Knochendichte deutlich verbessert (Chen et al. 2006, Greenspan et al. 2007, Tsai et al. 2013).

1.3.2 Nicht-medikamentöse (supportive) Therapie

Eine regelmäßige körperliche Aktivität ist zum Aufbau von Muskeln und Knochen unabdingbar und trägt wesentlich zum Funktionserhalt der einmal erworbenen Muskel- und Knochenmasse bei (Howe et al. 2011). Besonders im fortgeschrittenen Alter ist eine inverse Assoziation zwischen der Häufigkeit von Hüftkopffrakturen und körperlicher Bewegung zu erkennen (2009). In den vergangenen Jahren wurde für eine Reihe von Sportarten (Nordic Walking, Schwimmen etc.) insbesondere unter dem Motto ‚Bewegung ist gut für die Knochen‘ für die supportive Therapie der Osteoporose geworben. Es zeigte sich allerdings, dass die erhoffte Wirkung auf Knochen und/oder Muskulatur geringer als erwartet war. *Howe et al.* analysierten zahlreiche klinische Studien, die sich mit den Effekten unterschiedlicher körperlicher Ertüchtigungen auf die Osteoporose bzw. die Knochendichte befassten. Bei der Metaanalyse stellten sich die vagen oder fehlenden Beschreibungen der untersuchten Interventionen sowie der Intensität und Frequenz der Anwendungen als erheblicher Mangel heraus. Die Größe der Studienpopulationen und die kurzen Follow-up-Visiten trugen ebenfalls zu einer geringen Aussagekraft bei (Lock et al. 2006, Howe et al. 2011, Liphardt et al. 2015).

1.3.3 Monitoring der Erkrankungsaktivität/Knochenstoffwechsel

Sobald eine Osteoporose diagnostiziert ist, gilt es, den Verlauf und die Aktivität der Erkrankung zu überwachen. Die Knochendichtemessung ist zwar entscheidend für die Diagnose, jedoch nur bedingt für eine kontinuierliche Beurteilung der Erkrankungsaktivität geeignet. Dies ist insbesondere auf die Einschränkungen der Messmethode zurückzuführen. Die DXA misst an Schenkelhals und/oder Lendenwirbelsäule die Schwächung der Röntgenstrahlung und setzt die Intensitätsabnahme pro durchstrahlter Fläche in Relation zum Hydroxylapatit-Gehalt. Damit ist das Ergebnis keine volumenbezogene, sondern eine flächenbezogene Dichte. Wenn im Durchgangsgebiet der Strahlung mehrere verkalkte Objekte liegen, also z. B. verkalkte Gefäße oder eingebrochene Wirbel, wird fälschlicherweise eine höhere BMD angegeben, da die auf die Fläche bezogene Absorption höher ist. Auch wenn solche Artefakte auf dem Röntgenbild erkennbar sind und bei der Interpretation der DXA-Messung berücksichtigt werden können, ist zu bedenken, dass sich die BMD per se nur in sehr langen Zeiträumen signifikant ändert (Genant et al. 1996). Ergebnisse körperliche Untersuchung und Anamnese Anhaltspunkte für ein rasches Fortschreiten der Erkrankung oder neu aufgetretene Risikofaktoren, sind erneute Knochendichtemessungen indiziert (2009). Der Nutzen einer DXA-Wiederholungsmessung nach Beginn einer medikamentösen Therapie zum Monitoring der Erkrankungsaktivität ist umstritten. Ein gemindertes Frakturrisiko kann nicht eindeutig mit einer gesteigerten Knochendichte belegt werden (Riggs 2000, Delmas and Seeman 2004). Ein möglicher medikamentöser Therapieerfolg kann frühestens nach zwölf Monaten Therapiedauer durch eine Knochendichtemessung erfasst werden (Sarkar et al. 2004). Die DXA-Messung ist somit zwar ein akzeptiertes Verfahren, jedoch mit limitierter Aussagekraft. Zusätzlich wird für die Aktivitätsbestimmung von Knochenerkrankungen eine Reihe von Proteinen/Enzymen als Marker des Knochenstoffwechsels im Urin und/oder Serum bestimmt. Da es bislang noch keine definitiven Erkenntnisse über die Aussagekraft dieser Marker gibt, ist diese Bestimmung im Klinikalltag bisher nicht etabliert und weiterhin Gegenstand aktueller Forschung (Garnero et al. 2000, 2009).

Da die apparative Diagnostik nur bedingt für das Monitoring der Erkrankungsaktivität geeignet ist, hat die klinische Einschätzung zur Verlaufskontrolle der Osteoporose einen hohen Stellenwert. Der DVO empfiehlt Kontrolluntersuchungen, sobald eine Basistherapie der Osteoporose indiziert ist. Die Zeitabstände variieren je nach Erkrankungsaktivität und Medikation (von monatlich bis zu fünf Jahre). Körpergröße und Körpergewicht sind bei jeder Wiedervorstellung zu erheben.

Ein Größenverlust von ≥ 2 cm in Verbindung mit Schmerzen sollte radiologisch abgeklärt werden, da häufig eine Fraktur ursächlich ist. Eine Sturzanamnese sollte in regelmäßigen Abständen erhoben werden. Gleichzeitig sollten auch Indikation und Dosierung sturzbegünstigender Medikamente (Antihypertensiva, Antidepressiva, Neuroleptika etc.) überprüft werden. Weitere Tests, die zur Beurteilung der Muskelkraft und Koordination dienen, sind der ‚Timed up and go‘- und der ‚Chair Rising‘-Test, der Tandemstand sowie die beidseitige Messung der Handkraft, da ein Zusammenhang zwischen niedriger Handkraft und der Häufigkeit von Frakturen beschrieben wird (Dixon et al. 2005, 2009, Zhu et al. 2011).

2 Ziel der Arbeit

Trotz einer Vielzahl an Therapien – medikamentös und nicht-medikamentös – sind die Osteoporose und ihr Progress, allen voran die Entstehung von Frakturen, bislang nur schwer zu kontrollieren. Obwohl der positive Effekt von Sport und Bewegung auf das muskuloskelettale System unstrittig ist, sind die angebotenen Programme bisher kaum unter sportwissenschaftlichen/medizinischen Gesichtspunkten evaluiert worden. Dies wird durch eine häufig nur oberflächliche Beschreibung der angewandten Trainings-Methoden zusätzlich erschwert.

Daher soll ein standardisiertes, aber dennoch an der individuellen Leistungsfähigkeit der Probanden orientiertes Sportprogramm für Osteoporose-Patienten entwickelt und evaluiert werden. Neben den sportwissenschaftlich und medizinisch definierten Anforderungen an das Training sowie einer dezidierten Erfassung der Wirksamkeit mit Blick auf Knochen- und Muskelmasse stehen die Fragen nach der ‚Machbarkeit‘, der Akzeptanz bei der Zielgruppe und dem Aufwand für Begleitung und Betreuung der Probanden während der Studie im Vordergrund.

Um zudem eine möglichst hohe ökonomische Effizienz zu erreichen, soll das Bewegungsprogramm außerhalb von Praxen und Kliniken angeboten werden, um auf die bereits etablierten Infrastrukturen von Fitness-Studios und Sportvereinen zurückgreifen zu können.

Eine Alternative zu oder Ergänzung der aktuellen Diagnostik zur Beurteilung der Erkrankungsaktivität und des Knochenstoffwechsels ist die Bestimmung von geeigneten Knochenmarkern im Serum und/oder Urin. Die Aktivitätsparameter der Osteoblasten und Osteoklasten wie BAP, TRAP5b und Fetuin-A können dafür genutzt werden.

Im Hinblick auf das Ziel eines solchen Programms – die messbare Stärkung der muskuloskelettalen Einheit, die Wirksamkeit im Sinne einer Zunahme von Knochenqualität sowie die Reduktion des Sturzrisikos bzw. von tatsächlichen Stürzen – ist eine langfristig angelegte Studie zu planen. Ein solches Vorhaben ist notwendig und bedarf der hiermit vorliegenden Pilotstudie, die die Effektivität des Sportprogramms, die Diagnostik, die logistische Machbarkeit und die Akzeptanz bei der Zielgruppe überprüft.

3 Material und Methoden

3.1 Studienprotokoll

Im Rahmen einer klinisch-experimentellen Pilotstudie wurde geprüft, ob ein modifiziertes Step-Aerobic-Training für ältere Osteoporose-Patienten unter den Aspekten der körperlichen Belastung geeignet ist und ob es von den Probanden akzeptiert und angenommen wird. Die Probanden wurden vor, während und nach der Studie ausführlich untersucht, um die oben angesprochenen Aspekte umfassend zu evaluieren. Die Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Rostock angezeigt. Alle Probanden wurden ausführlich über den Ablauf der Studie informiert und haben vor Studienbeginn der Studienteilnahme schriftlich zugestimmt.

3.2 Probanden

Ein Großteil der Probanden wurde aus der Osteologischen Sprechstunde von Herrn Prof. Dr. med. Hans-Christof Schober, Klinikum Südstadt Rostock, rekrutiert. Die Rekrutierung weiterer Probanden erfolgte durch Information von Hausarztpraxen sowie der Osteoporose-Selbsthilfegruppen in Form von Flyern (Abb. 10) und Aushänge in Rostock und der nahen Umgebung. Alle Probanden wurden während der Studie weiterhin von ihren behandelnden Ärzten betreut und behielten ihren bisherigen Lebensstil (Ernährungsgewohnheiten, Medikation etc.) bei.



Abb. 10: Flyer für Niedergelassene – Flyer mit den wesentlichen Informationen über die Studie zur Rekrutierung von Interessenten in Hausarzt- und Orthopädie-Praxen (oder bei niedergelassenen Kollegen).

3.2.1 Einschlusskriterien

- Alter ≥ 70 (≥ 65) Jahre (Altersanpassung im Zuge der Rekrutierung)
- T-Score $\leq -2,5$ (innerhalb der letzten 36 Monate an LWS und/oder Schenkelhals gemessen)
- Body-Mass-Index $\geq 20 \text{ kg/m}^2$
- Ganggeschwindigkeit $\geq 0,8 \text{ m/s}$
- Zeitbedarf im ‚Chair Rising‘-Test ≤ 10 Sekunden
- erhöhtes Sturz- und/oder Frakturrisiko (mind. ein Sturz innerhalb der letzten zwölf Monate oder eine Fraktur nach dem 40. Lebensjahr bzw. in den letzten fünf Jahren)
- Zustimmung zur Randomisierung

3.2.2 Ausschlusskriterien

- Teilnahme an einem Kraft- und/oder Ausdauertraining in den letzten 24 Monaten
- regelmäßige Teilnahme an einem Sportprogramm ≥ 2 h/Woche
- Herzinsuffizienz (New York Heart Association Functional Classification)
- Herzschrittmacher oder andere Elektro-Implantate
- chronische Niereninsuffizienz
(K/DOQI Stadien ≥ 4 ; bzw. $\text{eGFR} \leq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$)
- nicht-kurativ behandelte Tumor-Erkrankung in den letzten fünf Jahren
- systemische Kortison-Behandlung ≥ 3 Monate innerhalb der letzten sechs Monate
- Antiöstrogen- oder Antiandrogen-Therapie innerhalb der letzten zwölf Monate
- unzureichende Beweglichkeit (z. B. Gehen für länger als fünf Minuten nicht möglich, pAVK-Stadium 2, Arthrose/Rheuma, Gleichgewichtsstörungen mit erheblicher Gangunsicherheit und erheblichem Sturzrisiko
(kein Tandemstand möglich))
- geplante Abwesenheit von mehr als zwei Wochen während der Studie
- keine Einwilligung in die Studienteilnahme

Die doppelblinde Randomisierung erfolgte nach der Eingangsuntersuchung und berücksichtigte Alter und Geschlecht. Die Randomisierung wurde von Prof. Dr. G. Kundt (Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung, Universität Rostock) durchgeführt. Das Ergebnis wurde den Probanden in einem versiegelten Brief mitgeteilt.

3.3 Interventionsgruppe

Das Sportprogramm, ein modifiziertes Step-Aerobic-Training, wurde von Ärzten und Sportwissenschaftlern speziell für Osteoporose-Patienten entwickelt und zielte darauf, Kraft, posturale Kontrolle und Beweglichkeit zu fördern. Die Probanden der Interventionsgruppe trainierten unter Anleitung in einem Zeitraum von sechs Monaten zweimal wöchentlich für jeweils eine Stunde in einem Fitnessstudio (Rostock). Die kardiale Belastung während der Trainingseinheiten wurde mit einem Brustgurt erhoben, der die individuelle Herzfrequenz erfasst und

an einen zentralen Monitor übermittelt und überwacht. Auf Basis dieser Daten wurde die Trainingsintensität individuell gesteuert (Acentas, Deutschland). Jede Trainingseinheit begann mit einer zehnminütigen Aufwärmphase. Während der letzten zehn Minuten erfolgten Dehnungs- und/oder Gleichgewichtsübungen. Das Training wurde musikalisch begleitet und forderte abwechselnd unterschiedliche Muskelpartien sowie den Gleichgewichtssinn. Zur Stärkung der kardialen Leistungsfähigkeit wurden Dauer und Intensität der einzelnen Übungen regelmäßig angepasst. Während der ersten vier Wochen wurden die Grundschriffe und der Umgang mit dem Stepper erlernt. Im weiteren Verlauf wurde eine Step-Aerobic-Choreografie erarbeitet, die alle Teilnehmer am Ende der sechs Monate beherrschten. Alle Probanden behielten ihren gewohnten Lebensstil und die vom Hausarzt verordnete Medikation bei.

3.4 Kontrollgruppe

Die Probanden der Kontrollgruppe erhielten einen Schrittzähler (Walking Style One 2.0 HJ-320-E der Firma OMRON (Mannheim, Deutschland)) und ein Tagebuch, um die tägliche Schrittzahl einzutragen. Auch die Probanden dieser Gruppe wurden während der Studie unverändert nach dem für sie festgelegten Therapieplan behandelt.

3.5 Material

Die Bestimmung der Körperzusammensetzung erfolgte mittels einer Körperanalysewaage (BC-545 von TANITA, TANITA Europe B.V., Amsterdam, Niederlande) sowie dem Body Composition Monitor (BCM) (Fresenius, Bad Homburg, Deutschland). Die Körpergröße und das Gewicht wurden mit einem geeichten Stadiometer (Kirchner & Wilhelm GmbH und Co. KG Medizintechnik, Asperg, Deutschland) bzw. einer Waage (s. o.) erfasst.

Die Fahrradergometrie erfolgte auf dem Ergobike Premium 8i (Daum Electronic GmbH, Fürth, Deutschland). Die Herzfrequenz wurde während der Fahrradergometrie und der Trainingseinheiten mit Brustgurten (Acentas, Hörgertshausen, Deutschland) erfasst.

Die Laktat- und Glukosewerte wurden durch spezifische Sensoren bestimmt (BIOSEN C_Line, Sport von EKF DIAGNOSTIK, Barleben, Deutschland).

Die Messung der Handkraft wurde mit dem JAMAR Hydraulic Hand-Dynamometer durchgeführt.

Für die Datenspeicherung wurde Excel (Microsoft Corporation, Washington, USA), für die statistische Auswertung SPSS Version 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) und für die grafische Darstellung SigmaPlot Version 10.0 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) verwendet.

3.6 Methoden

3.6.1 Studienuntersuchung

Die Untersuchung der Probanden (Kontroll- und Interventionsgruppe) erfolgte vor Randomisierung und Studienbeginn (t_1), nach drei Monaten (t_2) und nach sechs Monaten (t_3). Aufgrund des zeitlichen Aufwands für die Studienuntersuchungen wurden maximal vier bis fünf Personen pro Tag untersucht. Daher erfolgten Randomisierung und Trainingsbeginn gestaffelt. Zu jedem der drei Zeitpunkte wurden Blut- und Urinproben abgenommen, um Marker des Mineral- und Knochenstoffwechsels (alkalische Phosphatase, BAP, cFGF23, Fetuin-A, Myostatin, Sclerostin und TRAP5b) zu bestimmen. Des Weiteren wurden Fragebögen zur Lebensqualität (deutsche Version des ‚Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis‘ – Qualeffo-41) und Sturzangst (deutsche Version des ‚Falls Efficacy Scale-International Version 1 – FES-1) von den Probanden beantwortet (siehe Anhang). Weiterhin erfolgten an diesem Untersuchungstag die Fahrradergometrie sowie Untersuchungen zur posturalen Kontrolle, zur neuromuskulären Adaption und zur Kraftentwicklung der unteren Extremität (siehe Dissertationen von Karoline Müller und Lennart Schleese).

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Parametern wurden nach der halben Studiendauer und nach Abschluss der Studie die Körperzusammensetzung bestimmt, der ‚Timed up and go‘- und der ‚Chair Rising‘-Test durchgeführt sowie der Tandemstand überprüft und die Handkraft beidseitig gemessen.

3.6.1.1 Laborparameter

Den Probanden wurden zu jedem Untersuchungszeitpunkt ca. 6 ml Blut für die Gewinnung von Serum und EDTA-Plasma abgenommen.

Das Basislabor beinhaltet die Bestimmung von Elektrolyten, Retentionsparametern, Gesamteiweiß, Albumin, 25-Hydroxyvitamin-D3 und PTH. Serum, Plasma und Urinproben zur Bestimmung der Marker des Knochen- und Mineralstoffwechsels (alkalische Phosphatase, BAP, cFGF23, Fetuin-A, Myostatin, Sclerostin und TRAP5b) wurden bis zur weiteren Bearbeitung gesammelt, pseudonymisiert und bis zur Analyse bei -80 °C aufbewahrt. Im Urin wurden die Konzentrationen von Calcium, Fetuin-A, Gesamteiweiß, Kreatinin und Phosphat bestimmt und auf die Kreatininkonzentration bezogen. Die Blut- und Urinproben wurden im Forschungslabor ‚Experimentelle Pädiatrie‘ der UKJ sowie im Labor des Südstadtklinikums Rostock analysiert.

3.6.1.2 Beurteilung der Lebensqualität und der Sturzangst

Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde der von der Internationalen Osteoporose Foundation für Osteoporose-Patienten entwickelte Fragebogen ‚Qualeffo-41‘ verwendet. Dieser Fragebogen beinhaltet 41 Fragen, die verschiedene Aspekte, wie z. B. Schmerz, körperliche Aktivitäten, Freizeit und soziale Aktivitäten, Wahrnehmung der allgemeinen Gesundheit und Stimmung, erfassen (Lips et al. 1999). Die möglichen Antworten sind standardisiert, wobei 1 die bestmögliche und 5 (bzw. 3 oder 4) die schlechteste zu wählende Antwort darstellt. Jeder Antwort ist ein definierter Punktwert (min. 1, max. 5 (bzw. 3/4) zugeordnet, sodass sich bei Beantwortung aller Fragen ein Wert zwischen 41 und 205 ergibt. Der individuelle Score wurde mit Hilfe der Formel

$$\text{Total Score} = \frac{(\text{actual Score} - \text{lowest possible Score}) \times 100}{\text{Score range}}$$

berechnet und auf Werte in einem Bereich von 0 bis 100 umgerechnet. Die Auswertung fand mit Hilfe eines Scoring Algorithm statt (<http://www.iofbonehealth.org/quality-life-questionnaires-qualeffo-41>). Zusätzlich mussten die Probanden einen validierten Fragebogen zur Sturzangst (Falls Efficacy Scale-1, FES-1) beantworten. Dieser Fragebogen ist die überarbeitete Version des Original Falls

Efficacy Scale (FES), der genauer auf komplexe Handlungsabläufe und allgemeine Risikofaktoren des Sturzes eingeht (Dias et al. 2006). Bei diesem Fragebogen müssen 16 Fragen auf einer Scala von 1 bis 4 beantwortet werden. Es können minimal 16 und maximal 64 Punkte erreicht werden. Die individuellen Ergebnisse wurden ebenfalls nach der Formel

$$\text{Total Score} = \frac{(\text{actual Score} - \text{lowest possible Score}) \times 100}{\text{Score range}}$$

auf eine Skala von 0 bis 100 umgerechnet.

3.6.1.3 Fahrradergometrie

Der Stufentest zur Bestimmung der allgemeinen Ausdauerleistungsfähigkeit wurde im Olympiastützpunkt Mecklenburg-Vorpommern unter Anleitung von Trainingswissenschaftler M. Bäumler und in Anwesenheit eines Arztes durchgeführt. Der Stufentest gliederte sich in drei Phasen: zu Beginn die Vorbelastung, gefolgt von der Hauptbelastung mit fünf bzw. ab t_2 mit sieben möglichen Stufen und abschließend eine Nachbelastungsphase von fünf Minuten.

Zu Beginn des Stufentests wurden Ruhepuls und Blutdruck gemessen. Zudem wurde der Blutdruck eine Minute vor dem jeweiligen Stufenende gemessen. Zur Bestimmung des Laktat- und Glukosewertes erfolgte eine Kapillarblutentnahme am Ohrläppchen. Die Messung fand einmalig vor Belastungsbeginn sowie in den letzten 30 Sekunden der jeweiligen Stufe statt. In der Nachbelastungsphase wurden die Werte in der ersten, dritten und fünften Minute bestimmt. Während der Fahrradergometrie wurde die Herzfrequenz erfasst. Zur Beurteilung diente der Mittelwert der letzten 30 Sekunden der jeweiligen Stufe. Die Probanden konnten die Untersuchung zu jedem Zeitpunkt abbrechen.

Name, Vorname	Sex	Geb.datum	Testdatum	Testzeit (hh:mm)	Testalter	Körperhöhe (cm)	Körpermasse (kg)	Raumtemp. (°C)	Luftfeuchtigkeit (rel %)	Code
Messzeitpunkt	Stufe	Dauer mm:ss	Leistung Watt	HF 1/min	Laktat mmol/l	Glukose mmol/l	BPs mmHg	BPd mmHg	Borg-Skala 06-20	Trittfrequenz (U/min)
nach Messen und Wiegen, vor dem Besteigen des Ergometers	Ruhe		0							
alles Stufenende, BP Mitte der Stufe	Vorbelastung	00:03:00	20							
	Belastungs-stufe 1	00:03:00	30							
	Belastungs-stufe 2	00:03:00	45							
	Belastungs-stufe 3	00:03:00	60							
	Belastungs-stufe 4	00:03:00	75							
	Belastungs-stufe 5	00:03:00	90							
	Belastungs-stufe 6	00:03:00	105							
	Belastungs-stufe 7	00:03:00	120							
1 min nach Belastungsende	Nach-belastung	00:05:00	20							
3 min nach Belastungsende										
5 min nach Belastungsende										

Abb. 11: Stufentest (HF-Herzfrequenz, Bps = systolischer Blutdruck, BPd = diastolischer Blutdruck)

3.6.1.4 Bestimmung der Körperzusammensetzung

Der Body Composition Monitor (BCM) der Firma Fresenius verwendet die Bioimpedanz-Spektroskopie (BIS). Dabei wird der frequenzabhängige elektrische Widerstand des Körpers gemessen und der Betrag der unterschiedlichen Gewebetypen (extra-, intrazelluläres Wasser sowie Fett- und Muskelmasse) berechnet. Für diese Berechnung misst das Gerät mit 50 Frequenzen in einem Bereich von 50 bis 1000 kHz den Widerstand. Niederfrequentem Wechselstrom ist es nicht möglich, Zellmembranen zu durchdringen. Der unter diesen Bedingungen gemessene Widerstand erlaubt somit die Bestimmung des Extrazellulärwassers (ECW). Hochfrequente Messströme können Zellmembranen überwinden und dienen zur Messung des Gesamtkörperwassers (ICW) (Abb. 12).

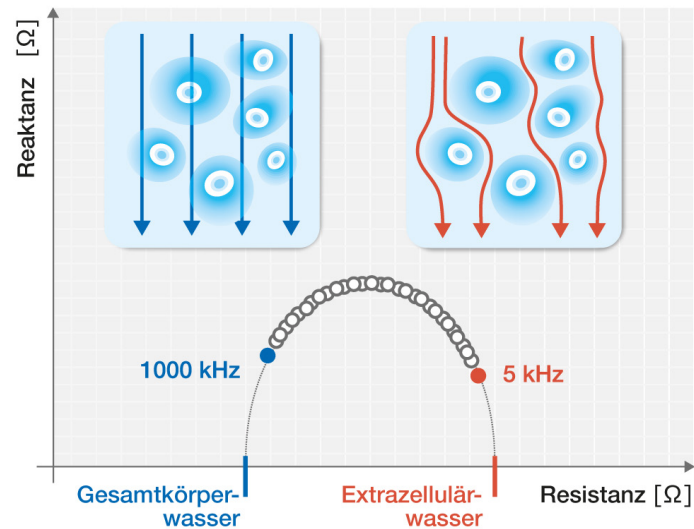


Abb. 12: Messtechnik der BIS (Fresenius, Deutschland) (*Reaktanz = Blindwiderstand in linearen Netzwerken mit Wechselstrom und Wechselspannung; Resistanz = Wirkwiderstand, keine zeitliche Verzögerung (Phasenverschiebung) zwischen Spannung und Strom*)

Zusammen mit dem Körpergewicht und der Körperhöhe ergeben diese Werte eine sehr genaue Bestimmung des relativen Muskel- (LTI), Fett- (FTI) und Wassergehalts (BCM-Fresenius).

Vor der Untersuchung wurden Körpergewicht und Körperhöhe gemessen und die Ergebnisse in das Gerät eingegeben. Der Proband wurde gebeten, sich auf einer Liege auf den Rücken zu legen. Jeweils zwei Elektroden wurden am ipsilateralen Hand- und Fußrücken platziert und mit dem BCM-Gerät verbunden. Die Grunddaten des Patienten (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe) wurden zusammen mit den Ergebnissen der Körperanalyse auf einer Chipkarte gespeichert und am Computer ausgelesen. Außerdem zeigte das Gerät eine Information zur Qualität der Messungen an. Daraus wurde die Abweichung der registrierten Reaktanz-Resistanz-Kurve von der Idealform (Cole-Cole-Plot) abgeleitet.

Es wurden ausschließlich Messungen akzeptiert, bei denen der Cole-Cole-Plot eine Qualität von bis zu 80 % aufwies, andernfalls musste die Analyse wiederholt werden. Die auf der Karte gespeicherten Daten wurden mit Hilfe eines Kartenlesergeräts und des Programms ‚Fluid Management Tool‘ (Version 3.3, Fresenius) an einem PC ausgelesen und gespeichert.

Die Körperanalysewaage Tanita BC-545 (TANITA Europe B.V., Amsterdam, Niederlande) diente ebenfalls der Ermittlung von Körperfett- und Körpermuskelmasse. Diese Waage funktioniert mit der Technik der multifrequenten bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA). Bei dieser Technik werden die Widerstände bei bedeutend weniger Messfrequenzen erfasst. Auch hier wurden Alter, Geschlecht und Größe vor Beginn der Messung in das Gerät eingegeben.

Für die Messung wurden die Probanden gebeten, sich barfuß auf die vier Metallelektroden der Waage zu stellen und die beiden Handgriffe bei herabhängenden Armen fest zu umschließen. In jedem Handgriff befanden sich jeweils zwei weitere Elektroden. Der Proband wurde gebeten, sich während der Messung nicht zu bewegen. Erbrachte die Messung die geforderte Genauigkeit, konnten die Werte für Körperfett (%), Muskelmasse (kg), Körpergewicht (kg), Körperwasser (%), Knochenmasse (kg) und Eingeweidefett am Display abgelesen und notiert werden (TANITA, Niederlande).

3.6.1.5 Tests zur Beurteilung des Sturzrisikos und der Muskelkraft

Mit Hilfe des ‚Timed up and go‘- und des ‚Chair Rising‘-Tests wurden Sturzrisiko und Muskelkraft beurteilt. Für den ‚Timed up and go‘-Test saßen die Probanden auf einem Stuhl und wurden gebeten, aufzustehen, in ihrer regulären Schrittgeschwindigkeit eine Strecke von drei Metern zu laufen, umzudrehen und wieder auf dem Stuhl Platz zu nehmen. Die Zeit zwischen Aufstehen und Hinsetzen wurde gemessen. Wurden für die Leistung weniger als zwölf Sekunden benötigt, ist von einer soliden Grundbewegung auszugehen (Shumway-Cook et al. 2000, Bischoff et al. 2003). Für den ‚Chair Rising‘-Test mussten die Probanden ohne Zuhilfenahme der Arme fünf Mal frei von einem Stuhl aufstehen und sich wieder setzen. Auch hierbei wurde die Zeit gemessen. Wurden mehr als elf Sekunden benötigt, spricht dies für eine Gangunsicherheit aufgrund eines muskulären Defizits, insbesondere der unteren Extremität (2009).

Der Tandemstand dient der Beurteilung des Gleichgewichts. Dabei mussten die Patienten einen Fuß vor den anderen setzen, in dieser Position zehn Sekunden verharren, dann die Fußposition wechseln und erneut für zehn Sekunden das Gleichgewicht halten. War die Ausführung dieser Übung über die vorgegebene Zeit nicht möglich, ist von einem Defizit des Gleichgewichtssinnes auszugehen.

Die Handkraftmessung dient unter anderem dazu, das Risiko für osteoporotische Frakturen abzuschätzen, und ist ein repräsentatives Maß für die allgemeine Muskelkraft. Je niedriger die Handkraft ist, desto niedriger ist die Knochendichte (Dixon et al. 2005, Kim et al. 2012). Um dies zu ermitteln, wurde die Handkraft beidseitig mit Hilfe eines Dynamometers gemessen.

3.6.1.6 Statistische Auswertung

Die deskriptive und schließende Auswertung aller Daten erfolgte mit SPSS Version 22.0. Die Normalverteilung der Messwerte wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Der Vergleich innerhalb beider Gruppen, der sich jeweils auf die einzelnen Untersuchungszeitpunkte bezog, erfolgte mit dem Wilcoxon-Test. Bei normal verteilten Daten sind Korrelationskoeffizienten, bei nicht-normal verteilten Daten Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman angegeben. Die Ergebnisse wurden mit SigmaPlot 10.0 grafisch dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Studienpopulation

Zur Rekrutierung der Studienpopulation wurden mögliche geeignete Probanden ($n = 70$) in der Osteoporosesprechstunde bzw. den Praxen von Dr. med. Knauerhase, Dr. med. Kasch und Dr. med. Stüwe identifiziert und entweder persönlich angesprochen oder per Post bzw. durch einen Flyer (Abb. 10) auf die Studie und die angebotene Informationsveranstaltung aufmerksam gemacht. Auf diesem Weg gelang es, 30 Patienten in Interventions- und Kontrollgruppen zu randomisieren (Abb. 13).

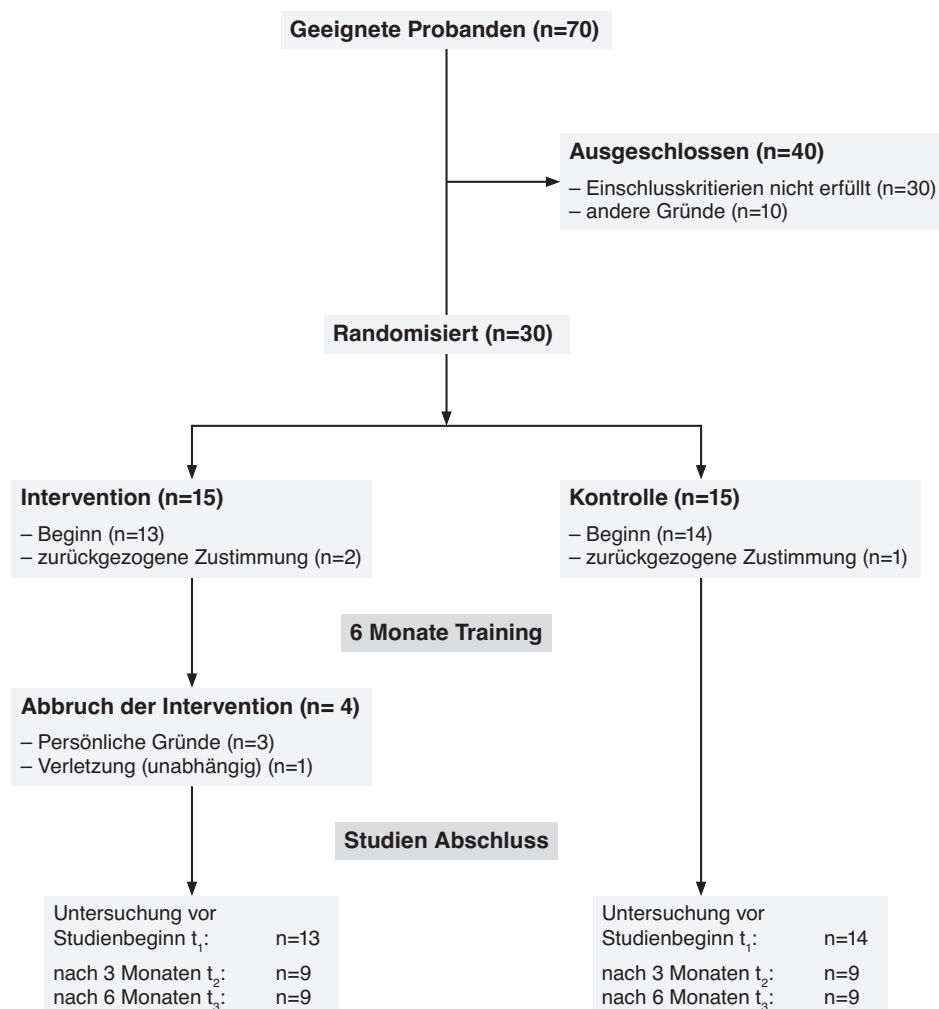


Abb. 13: Studienpopulation

Die Randomisierung erfolgte nach Alter und Geschlecht, wobei Vorerkrankungen, Komorbiditäten, Medikation und weitere Parameter nicht berücksichtigt wurden. Die Charakteristika beider Gruppen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Zu Beginn der Studie stimmten die anthropometrischen Daten (Alter und Körpergröße) beider Gruppen weitestgehend überein. Die Parameter des Mineral- und Knochenstoffwechsels zeigten in beiden Gruppen jeweils fünf Probanden mit einer 25-OHD-Konzentration von $< 75 \text{ nmol/l}$. Die Werte des Serumcalciums unterschieden sich zu Beginn der Studie zwischen den Gruppen signifikant ($p < 0,05$). Die Konzentrationen von Parathormon, cFGF-23, Sclerostin und Myostatin sowie die Aktivität der AP lagen im Normbereich und änderten sich während der Studie nicht (Tabelle 1/ Daten nicht gezeigt).

Tabelle 1: Charakteristika der Probanden aus der Interventions- und der Kontrollgruppe zu Studienbeginn

	INT (13f/2m)	CON (14f/1m)	p
Anthropometrische Daten			
Alter [Jahre]	74 ± 3	76 ± 5	0,13
Körpergröße [cm]	161 ± 8	159 ± 7	0,52
Gewicht [kg]	64 ± 11	67 ± 11	0,79
BMI [$\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$]	24 ± 3	26 ± 4	0,20
Körperliche Aktivität [h/Woche]	$0,7 \pm 0,6$	$0,8 \pm 0,5$	0,73
T-score	$-2,98 \pm 0,61$	$-2,92 \pm 1,09$	0,82
Laborparameter			
Calcium [$\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$] (2,20 - 2,55 $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$)	$2,42 \pm 0,2$	$2,18 \pm 0,12$	0,03
Phosphat [$\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$] (0,78 - 1,53 $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$)	$1,20 \pm 0,18$	$1,28 \pm 0,26$	0,40
AP [$\text{U} \cdot \text{l}^{-1}$] (38-126 $\text{U} \cdot \text{l}^{-1}$)	$37,3 \pm 8,5$	$39,8 \pm 8,5$	0,35
Kreatinin [$\text{mg} \cdot \text{dl}^{-1}$] (0,6 - 1,4 $\text{mg} \cdot \text{dl}^{-1}$)	$0,96 \pm 0,18$	$0,83 \pm 0,22$	0,08
25-OHD [$\text{nmol} \cdot \text{l}^{-1}$] ($> 75 \text{ nmol} \cdot \text{l}^{-1}$)	$83,0 \pm 30,3$	$72,8 \pm 21,1$	0,54
PTH [$\text{pmol} \cdot \text{l}^{-1}$] (1,1 - 6,5 $\text{pmol} \cdot \text{l}^{-1}$)	$5,28 \pm 2,35$	$4,13 \pm 2,22$	0,19
cFGF-23 [$\text{kRU} \cdot \text{l}^{-1}$] (20 - 100 $\text{kRU} \cdot \text{l}^{-1}$)	$95,2 \pm 33,4$	$82,1 \pm 35,3$	0,32
Sclerostin [$\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$] (0,2 - 1,0 $\mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$)	$0,58 \pm 0,17$	$0,52 \pm 0,08$	0,35

	INT (13f/2m)	CON (14f/1m)	p
Skelettale Erkrankungen			
Arthritis	7	8	0,76
Skoliose	5	10	0,10
Frakturen			
Distaler Radius	4	2	0,51
Schenkelhals	0	2	0,51
Wirbelkörper	3	7	0,19
Andere	5	6	0,76
Osteoporose spezifische Medikation			
Bisphosphonate	9	6	
Vitamin-D Supplementation	6	6	
Calcium	1	2	
Andere	2	3	

Antihypertensive Medikation erhielten neun Probanden aus der Interventions- und sieben aus der Kontrollgruppe. Ein Proband aus der Interventions- und zwei aus der Kontrollgruppe waren auf Analgetika angewiesen.

Alle Probanden wurden eingangs untersucht (Zeitpunkt t_1). Im weiteren Verlauf haben drei Probanden der Interventionsgruppe die Studie abgebrochen. Die Ursachen waren eine Verletzung, die nicht im Zusammenhang mit der Studie stand, persönliche Gründe und das Gefühl körperlicher Überbeanspruchung. Die Verletzung ereignete sich bereits nach der zweiten Trainingseinheit, woraufhin der Proband (bei primär hoher Motivation zur Teilnahme und Interesse an der Entwicklung eines gesicherten Sportprogramms, quasi ‚zum Trost‘) aus der Interventions- in die Kontrollgruppe wechselte. In der Kontrollgruppe hat ein Proband vor Erhalt des Schrittzählers sein Einverständnis zur Studienteilnahme zurückgezogen, da er mit der Randomisierung nicht einverstanden war. Die vollständigen Daten der Verlaufskontrollen nach drei und sechs Monaten sind somit von 26 (t_2) und 23 (t_3) Probanden vorhanden. An den Kraftuntersuchungen haben weniger Probanden teilgenommen (siehe Abbildung 13).

4.2 Veränderungen des Knochenstoffwechsels

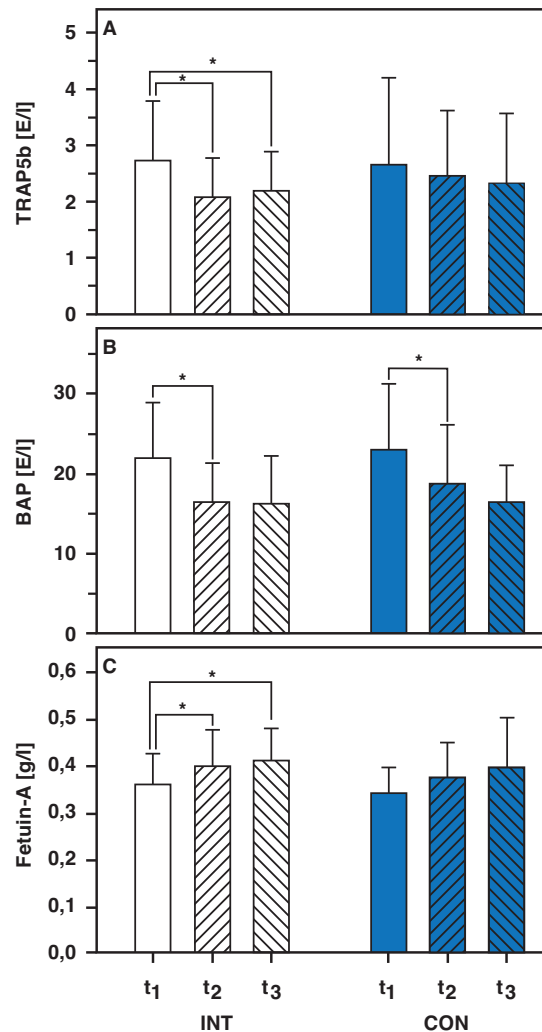










Abb. 14: Serumaktivitäten von TRAP5b (A), BAP (B) und Fetuin-A (C) zu den Untersuchungszeitpunkten t₁ – t₃ im Gruppenvergleich

Es sind Mittelwert und Standardabweichung zum Zeitpunkt t₁, t₂ und t₃ angegeben.

(Interventionsgruppe  , Kontrollgruppe )

*  = t₁,   = t₂,   = t₃, * = p < 0,05*

Das Training führte bereits nach drei Monaten zu einer signifikanten und im weiteren Verlauf der Studie persistierenden Reduktion der Aktivitäten von TRAP5b und BAP (Abb. 14 A/B), während die Serumkonzentration von Fetuin-A (Abb. 14 C) innerhalb der ersten drei Monate anstieg und ebenfalls auf diesem Niveau konstant blieb. Demgegenüber zeigten sich bei der Kontrollgruppe mit Ausnahme eines geringfügigen Abfalls der BAP-Aktivität von t₁ nach t₂ keine signifikanten Veränderungen der genannten Marker.

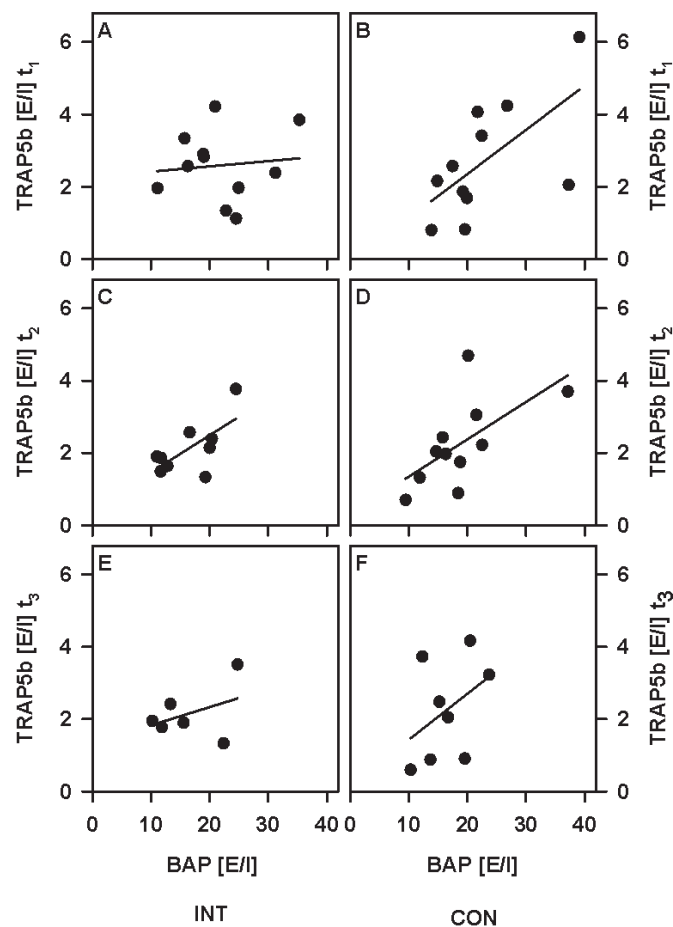


Abb. 15: Korrelation der Serumaktivitäten zwischen TRAP5b und BAP zu den Untersuchungszeitpunkten $t_1 - t_3$ im Gruppenvergleich

A/C/E Interventionsgruppe

(A: $r = -,055$ $p = ,873$ $n = 11$ C: $r = ,550$ $p = ,125$ $n = 9$ E: $r = ,143$ $p = ,787$ $n = 6$)

B/D/F Kontrollgruppe

(B: $r = ,636$ $p = ,035$ $n = 11$ D: $r = ,682$ $p = ,021$ $n = 11$ F: $r = ,500$ $p = ,207$ $n = 8$)

Zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten wurden jeweils die Serumkonzentrationen von TRAP5b und BAP im Gruppenvergleich berechnet. Die Abnahme der verwendeten Werte von t_1 bis t_3 ist durch fehlendes Probenmaterial bedingt.

Die Werte der Kontrollgruppe zeigten keine wesentlichen Veränderungen während der sechs Monate. Das Verhältnis der Aktivitäten von TRAP5b und BAP blieb relativ konstant. Bei der Interventionsgruppe veränderten sich die Werte beider Parameter, wobei die Veränderungen der BAP überwogen.

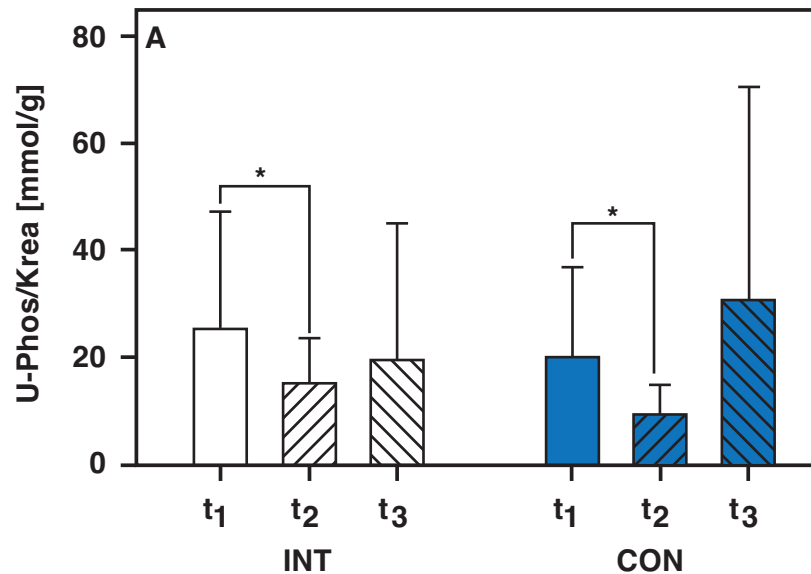










Abb. 16: Die auf Kreatinin bezogene Phosphatausscheidung bei Probanden der Interventions- und Kontrollgruppe zu den Untersuchungszeitpunkten $t_1 - t_3$
Es sind Mittelwert und Standardabweichung zum Zeitpunkt t_1 , t_2 und t_3 angegeben.
 (Interventionsgruppe , Kontrollgruppe )
  = t_1 ,   = t_2 ,   = t_3 , * = $p < 0,05$

Die Kreatinin-bezogene Phosphat-Ausscheidung zeigt in beiden Gruppen eine signifikante Abnahme nach drei Monaten, mit anschließender gesteigerter Phosphatausscheidung. Der Wert der Kontrollgruppe übersteigt seinen Ausgangswert. Die Serum-Werte für Calcium, Phosphat, Kreatinin, Gesamteiweiß und Albumin zeigen keine Auffälligkeiten (Daten nicht gezeigt).

4.3 Beurteilung von Lebensqualität und Sturzangst

Zur Beurteilung der Lebensqualität wurde die deutsche Version des ‚Quality of Life‘-Fragebogens der International Osteoporose Foundation (Qualeffo-41), zur Beurteilung der Sturzangst die deutsche Version des ‚Falls Efficacy Scale-International Version 1‘ (FES-1) verwendet.

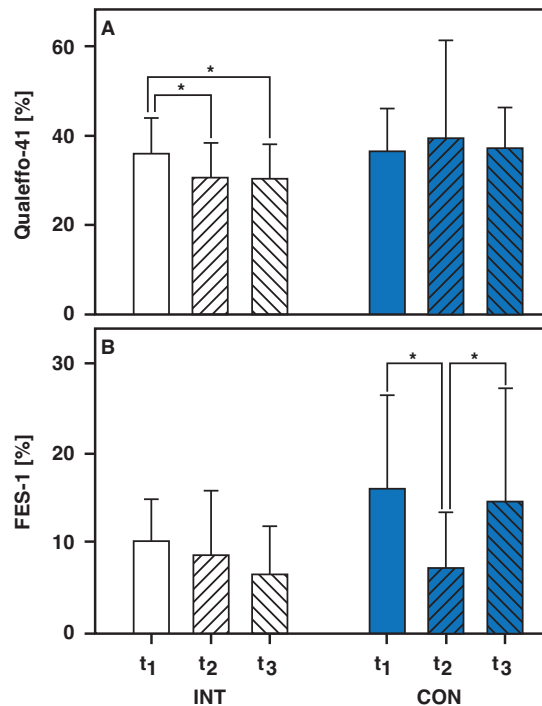








Abb. 17: Beurteilung von Lebensqualität (Qualeffo-41) und Sturzangst (FES-1) zu den Untersuchungszeitpunkten t₁ – t₃ bei den Probanden der Interventions- und der Kontrollgruppe

Es sind Mittelwert und Standardabweichung zum Zeitpunkt t₁, t₂ und t₃ angegeben.

(Interventionsgruppe  , Kontrollgruppe )

*  = t₁,   = t₂,   = t₃, * = p < 0,05*

Bei der Interventionsgruppe zeigte sich eine vermutlich durch das Training induzierte signifikante Zunahme der Lebensqualität. Das nach drei Monaten erreichte Niveau blieb auch nach sechs Monaten Training erhalten. In der Kontrollgruppe änderte sich die Lebensqualität im Laufe der Studie nicht. Gleichzeitig war bei der Kontrollgruppe eine signifikante und eindruckliche, allerdings transiente Abnahme der Sturzangst von t₁ nach t₂ zu beobachten, die am ehesten mit dem Wechsel von Winter auf Frühling zu erklären ist. Bei der Interventionsgruppe war ein geringfügiger, aber stetiger Abfall der Sturzangst von t₁ zu t₂ und t₃ zu beobachten.

4.4 Bestimmung der Ausdauerleistung

Die Fahrradergometrie ergab verbesserte kardiopulmonale Leistungen für die Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (Daten nicht gezeigt).

4.5 Vergleich zwischen dem Body Composition Monitor (BCM) und der TANITA-Körperanalysewaage

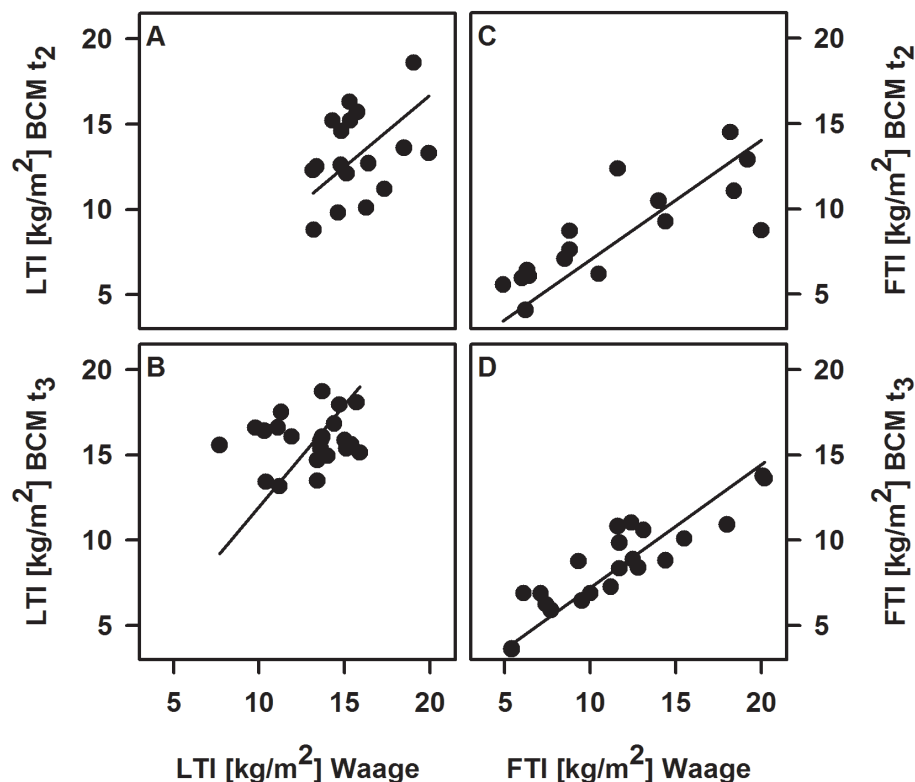


Abb. 18: Korrelation zwischen Body Composition Monitor und TANITA-Körperanalysewaage

A,B: Lean Tissue Index (LTI); (Muskelmasse) BCM vs. Waage zum Zeitpunkt t₂, t₃

(A: $r = ,184$ $p = ,480$ $n = 17$ B: $r = ,125$ $p = ,580$ $n = 22$)

C, D: Fett Tissue Index (FTI); (Fettmasse) BCM vs. Waage zum Zeitpunkt t₂, t₃

(C: $r = ,739$ $p = ,001$ $n = 17$ D: $r = ,865$ $p = ,000$ $n = 22$)

Es wurden jeweils die Messwerte beider Geräte für Muskel- und Fettmasse zu dem jeweiligen Untersuchungszeitpunkt miteinander verglichen und auf Übereinstimmung geprüft. Die berechneten Werte für die Fettmasse korrelierten nur gering miteinander (C/D). Die Messwerte für die Muskelmasse zeigten eine geringfügige

Übereinstimmung beider Geräte auf, die sich beim zweiten Untersuchungszeitpunkt leicht verbesserte (A/B).

4.6 Beurteilung des Sturzrisikos und der Muskelkraft

Die Probanden der Interventionsgruppe zeigten gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikante Abnahme der benötigten Zeit im ‚Chair Rising‘-Test. Der ‚Timed-up and go‘-Test und die Handkraftmessungen beider Gruppen zeigten keine wesentlichen Veränderungen. Der Tandemstand konnte von allen Probanden problemlos durchgeführt werden (Daten hier nicht gezeigt).

5 Diskussion

Osteoporose ist eine Volkskrankheit. Die WHO zählt sie zu den drei folgenreichsten und kostenintensivsten Krankheiten der Gegenwart. In Zukunft wird Osteoporose – insbesondere in den westlichen Industriegesellschaften – einerseits für noch mehr Menschen zu einer Einschränkung der individuellen Lebensqualität führen und andererseits eine noch stärkere wirtschaftliche und personelle Belastung der Gesundheitssysteme verursachen. Die demografische Veränderung der Altersstruktur dieser Gesellschaften, gepaart mit einer steigenden Lebenserwartung, bedingt eine stetige Zunahme der Osteoporose-Patientenzahlen.

Es geht also darum, Strategien für die Prophylaxe wie für die Therapie von Osteoporose zu entwickeln, die das kostenintensive Gesundheitssystem so wenig wie möglich in Anspruch nehmen und der Bevölkerung die erforderlichen Maßnahmen durch die Nutzung anderweitig vorhandener Angebote in Sport und Freizeitbereich ermöglichen.

Für die Zukunft wird es daher von entscheidender Bedeutung sein, präventive Maßnahmen früher in den Lebensalltag zu integrieren und in der Bevölkerung das Verständnis für die Risiken von ‚Volkskrankheiten‘ für die eigene Lebensqualität zu stärken. In diesem Sinne hat die vorliegende Studie zum Ziel, die therapeutischen Potenziale eines Sport-Programms zu analysieren, das das vorhandene flächendeckende Netz aus Fitness-Studios, Sportvereinen und Turnhallen nutzt, um ein qualifiziertes und zugleich kostengünstiges Therapieangebot in die Fläche zu tragen.

Da jedes Angebot aber nur so wirksam sein kann, wie es die Akzeptanz bei den Patienten bzw. Zielgruppen zulässt, hat bei der Entwicklung des Programms der ‚Spaßfaktor‘ – also die Unterhaltungswirkung, der positive soziale Einfluss und die problemlose Integration des Angebots in den Alltag der Patienten – eine bestimmende Rolle gespielt.

Eine weitere Voraussetzung für den Erfolg von Prophylaxe bzw. Therapie wie für den positiven Effekt auf die Behandlungskosten/Patient ist die schnelle und zuverlässige Erlernbarkeit des Programms für Fitness- und Sport-Trainer in den oben genannten Institutionen.

Die medizinischen Anforderungen in Verbindung mit den vorgenannten Zielsetzungen haben zur Entwicklung eines Step-Aerobic-Programms in Kombination mit Gymnastik und Gleichgewichtsübungen geführt. In der vorliegenden Studie wurde geprüft, ob durch dieses Programm bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit klinisch gesicherter Osteoporose die muskuloskelettale Einheit gestärkt, die Mobilität erhalten sowie das Sturz- und Frakturrisiko gesenkt werden kann. Ob dies auch zu einem dauerhaften Erhalt von Muskelkraft und einer Senkung des Sturz- und Frakturrisikos führt, konnte nach sechs Monaten Untersuchungszeitraum nicht nachgewiesen werden. Hierfür sind längere Interventionen und Nachbeobachtungen notwendig.

Im Rahmen der Studie wurde zweimal wöchentlich ein Step-Aerobic-Programm durchgeführt und dessen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und die Lebensqualität untersucht. Zu drei Untersuchungszeitpunkten wurden die Knochenstoffwechselfparameter TRAP5b, BAP und Fetuin-A, die Protein- und Phosphatausscheidung im Urin, die Lebensqualität (Qualeffo-41) und die Sturzangst (FES-1) wie auch die Geschwindigkeiten beim ‚Timed up and go‘- und ‚Chair Rising‘-Test untersucht.

Tabelle 2: Übersicht der Ergebnisse von Interventions- und Kontrollgruppe im Vergleich

	INT	CON
TRAP5b	↓	=
BAP	↓	↓
Fetuin-A	↑	=
Qualeffo-41	↓	=
FES-1	=	=
Chair Rising	↓	=
Timed-up and go	=	=

Bei der Interventionsgruppe zeigten die geminderte TRAP5b- und BAP-Konzentration, der Anstieg von Fetuin-A sowie die Verbesserung der Lebensqualität ebenso signifikante Werte wie die Zeiten im ‚Chair Rising‘-Test. Der ‚Timed up and go‘-Test, der Tandemstand und die Handkraft-Messung zeigten hingegen keine Veränderungen.

5.1 Diskussion der Methode

In den vergangenen Jahren wurden viele Sportprogramme als für die Osteoporose-Therapie besonders effektiv empfohlen. Die positiven Effekte, insbesondere auf den Knochen, konnten jedoch nicht immer bestätigt werden (Bemben et al. 2010, Ma et al. 2013, Moreira et al. 2014). Vergangene Studien haben gezeigt, dass Bewegungsabläufe mit einem hohen Impact, wechselnden Widerständen und Intensitäten sowie ein Gleichgewichtstraining besonders effektiv sind. Zudem konnte gezeigt werden, dass ein Step-Aerobic-Programm bei Betroffenen der älteren Bevölkerung effektiv ist (Hopkins et al. 1990, Gunendi et al. 2008, Hallage et al. 2010, Vlak and Aljinovic 2014, Zhao et al. 2015).

Die Rekrutierung der Probanden für die vorliegende Studie erfolgte über eine Osteoporose-Sprechstunde sowie über Hausärzte, Endokrinologen und Selbsthilfegruppen. Der Zuspruch fiel jedoch deutlich geringer aus als erwartet. Viele der Kontaktierten fühlten sich aufgrund ihrer Erkrankung nicht in der Lage, an einem solchen Sportprogramm teilzunehmen. Ein weiterer limitierender Faktor waren die Ausschlusskriterien: Kortison-Behandlungen innerhalb der letzten sechs Monate, nicht kurativ behandelte Karzinome sowie längerfristig geplante Abwesenheiten waren häufige Angaben der Interessierten. Um eine genügend große Studienpopulation zu erreichen, wird in den Nachfolgeuntersuchungen darauf zu achten sein, dass die Ausschlusskriterien auf ein Minimum reduziert werden. Ein weiterer von den Probanden häufig kritisiert Punkt war die Tatsache, dass die Ertüchtigung zweimal wöchentlich stattfand. Obwohl bereits ein Großteil der Probanden aus dem direkten Einzugsgebiet einer Großstadt bezogen wurde, wurde der Anfahrtsweg für viele als zu weit bzw. die Abwesenheit von der Häuslichkeit – zweimal wöchentlich für ca. zwei Stunden – als zu lang empfunden (pflegebedürftiger Partner etc.). Sicherlich ist der nachgewiesene Effekt auf die muskuloskelettale Einheit und die Lebensqualität durch die Trainingsintensität bedingt, dennoch sollte bei Folgestudien dieser Punkt berücksichtigt bzw. der Anfahrtsweg so kurz wie möglich gehalten werden.

Die Zusammensetzung der Studienpopulation ist ebenfalls zu überdenken. Von 30 Probanden waren 27 weiblich und nur drei männlich. Es war eine ausgewogenere Zusammensetzung angestrebt, jedoch war bereits die Anzahl der kontaktierten männlichen Patienten äußerst gering. Für Folgestudien ist daher die Zusammensetzung des Probandenkollektivs zu überdenken. Die Akzeptanz des Sportprogramms war jedoch bei den männlichen Probanden der Interventionsgruppe ebenso hoch wie bei den weiblichen Teilnehmern.

Der Zuspruch der Interventionsgruppe war enorm. Alle Beteiligten hatten Spaß und haben einen persönlichen Erfolg wahrgenommen. Innerhalb kürzester Zeit entwickelte sich eine Gruppendynamik und die Probanden motivierten sich gegenseitig. Partnerübungen wurden als hilfreich empfunden. Die Tatsache, dass der Sport unter Gleichgesinnten und in einer Gruppe stattfand, wurde als besonders wertvoll und positiv beschrieben. Diese Aussagen sind in Bezug auf die Therapie der Osteoporose zweitrangig, jedoch wichtig für die Motivation sowie für eine positive Einschätzung der eigenen Lebensqualität und des sozialen Anschlusses. Die Akzeptanz einer Sportart in dieser Altersgruppe ist ein Punkt, der auch in zukünftigen Studien eine zentrale Rolle spielen sollte.

Ein weiterer positiv zu bewertender Punkt – der vor allem den wirtschaftlichen Aspekt betrifft – ist die Tatsache, dass dieses Sportprogramm auf eine bereits bestehende Infrastruktur zurückgreift. Die finanzielle Belastung des Gesundheitssystems durch die Erkrankung selbst verlangt weniger kostenintensive Präventions- und Therapiemaßnahmen und somit die Reduktion der damit verbundenen Kosten (Eisman et al. 2012). Es existiert bereits ein dichtes Netz von Fitnessstudios und Turnhallen. Viele dieser Einrichtungen bieten schon jetzt Step-Aerobic-Kurse an, sodass es lediglich einer Angebotserweiterung für betagte Osteoporose-Patienten bedarf. Krankenkassen subventionieren bereits Mitgliedschaften in Fitnessstudios oder die Teilnahme an Sportkursen. Eine finanzielle Entlastung der Betroffenen durch eine Subventionierung der Krankenkasse wäre folglich denkbar.

Das Spektrum der Untersuchungen (Erfassung der Lebensqualität, der kardio-pulmonalen Leistung, des Knochenstoffwechsels, der Körperanalyse, des Gleichgewichtssinns, der Muskel-Kraftanforderung u. a.) und deren Frequenz (zu Beginn der Studie, nach drei und nach sechs Monaten) führten zu einem insgesamt hohen Zeitaufwand. Bereits die Datenerhebung von 30 Probanden zu Beginn der Studie war so zeitintensiv, dass ein gestaffelter Trainingsbeginn erforderlich wurde, um für

alle Probanden die gleiche Anzahl an Trainingseinheiten sicherzustellen. Für eine multizentrische Studie sollten Relevanz und Aussagekraft einiger Untersuchungen überdacht werden, um die Machbarkeit mit einer größeren Studienpopulation zu gewährleisten.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Knochenstoffwechsel

Die Beurteilung der Effektivität eines sechsmonatigen Trainings ist anhand einer DXA-Messung – der Veränderung des T-Scores – nur bedingt aussagekräftig. Veränderungen zeigen sich bei dieser Messmethode erst nach Jahren (Riggs 2000). Zahlreiche knochenspezifische Parameter können zwar in Serum und Urin bestimmt werden, sind aber noch nicht ausreichend referenziert. Um den aktuellen Knochenstoffwechsel und die Effektivität der Therapie zeitnah beurteilen zu können, wurde in dieser Studie die unmittelbare Aktivität der Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten durch Bestimmung ihrer spezifischen Enzyme beobachtet. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) diente zur Beurteilung der Aktivität von Osteoblasten, die Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP5b) der der Osteoklasten. Fetuin-A spiegelte die Mineralisation wider.

Die ebenfalls bestimmten Parameter Sclerostin und cFGF-23 als Inhibitoren der Osteoblastenaktivität und -differenzierung zeigten einen konstanten Verlauf und keine relevanten Gruppenunterschiede. Für die Interventionsgruppe zeigte sich sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten Training eine signifikante Reduktion der Werte von TRAP5b. Die Konzentration von TRAP5b ist proportional zur Osteoklastenanzahl und zu deren Volumen (Lv et al. 2015). Somit wurde die Knochenresorption durch das Step-Aerobic-Programm gemindert. Auch andere Studien konnten zeigen, dass die Konzentration von TRAP5b mit dem Knochenverlust korreliert (Shidara et al. 2008). Bei der Kontrollgruppe blieben die Werte für TRAP5b weitestgehend konstant hoch. BAP zeigte in beiden Gruppen eine Abnahme nach drei Monaten. Somit bleibt das Gleichgewicht bei der Interventionsgruppe zwischen diesen beiden Parametern erhalten, bei der Kontrollgruppe hingegen nicht, wodurch die resorptive Komponente des Knochens überwiegt. Zusätzlich stiegen die Werte für Fetuin-A, den Aktivitätsparameter der Mineralisation. Für die Interventionsgruppe zeigt sich somit, dass die Knochenresorption

gehemmt und gleichzeitig die Mineralisation gefördert wurde. Dieser Sachverhalt zeigt sich ebenfalls in der Korrelation der beiden Werte im Gruppenvergleich. Die Divergenz der beiden Knochenstoffwechselfparameter überwiegt in der Kontroll- im Vergleich zur Interventionsgruppe.

Der Vorteil der hier verwendeten Marker wie TRAP5b und BAP besteht darin, dass sie direkt den Knochenauf- und -abbau abbilden, Änderungen des Knochenstoffwechsels widerspiegeln und relativ unbeeinflusst von Störfaktoren sind. TRAP5b wird hepatisch eliminiert und ist somit auch bei einer bestehenden Niereninsuffizienz ein geeigneter Parameter (Shidara et al. 2008).

Die Konzentration von BAP im Serum steigt im Alter, jedoch ist kein Einfluss von Gewicht und Körpergröße sowie durch den Konsum von Alkohol zu erkennen. Bei Rauchern ist hingegen eine erhöhte Konzentration von BAP zu vermerken (Gossiel et al. 2014).

5.2.2 Lebensqualität und Sturzangst

Die Diagnose einer Osteoporose wird häufig erst bei bereits bestehenden Frakturen gestellt. Diese Frakturen sind häufig mit starken Schmerzen, körperlichen Einschränkungen und einer daraus folgenden sozialen Isolation verbunden (Salkeld et al. 2000). Das Ziel dieser Studie war es, ein Sportprogramm zu entwickeln, das eine hohe Akzeptanz bei den Betroffenen findet sowie zum Erhalt bestehender bzw. zu neuer sozialer Integration beiträgt und somit die Lebensqualität verbessert. *Schröder et al.* konnten einen messbaren positiven Effekt eines anderen Sportprogramms (Schlingentraining) mit Hilfe des Qualeffo-41-Fragebogens der Internationalen Osteoporose-Foundation bei Osteoporose-Patienten belegen (Schröder et al. 2012). Dies konnte im Rahmen dieser Studie bestätigt werden. Andere Studien konnten ebenfalls die Aussagekraft des Qualeffo-41-Fragebogens stützen (Korkmaz et al. 2014, Ramirez-Perez et al. 2014). Die Interventionsgruppe zeigte zu allen Untersuchungszeitpunkten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität.

Die Sturzangst wurde ebenfalls mit Hilfe eines Fragebogens ermittelt, dem FES-1. Die Interventionsgruppe zeigte auch hier eine kontinuierliche Abnahme und hatte weniger Befürchtungen zu stürzen. Deren Ergebnisse sind jedoch nicht signifikant. Die signifikanten Veränderungen der Kontrollgruppe könnten mit dem Wechsel der Jahreszeit von Winter zu Frühjahr zu erklären sein. Der erneute Anstieg der

Sturzburg von drei zu sechs Monaten könnte durch das zunehmende Alter der Probanden bedingt sein. Die größten Schwankungen betreffen das Laufen auf unebener bzw. nasser Fläche, das Ein-/Aussteigen in eine Badewanne/Dusche und das Erledigen hauswirtschaftlicher Aufgaben. Andere Studien konnten hingegen einen positiven Effekt aufgrund von Bewegungs- bzw. Sportprogrammen durch den FES-1 belegen (Wu et al. 2016). Der Test hat einen Antwortbereich von 16 bis 64 Punkten (hier auf Prozent umgerechnet). Die höchste Punktzahl in der vorliegenden Studie lag bei 29, die niedrigste bei 16. Es ist zu vermuten, dass für die Probanden die generelle Sturzburg einen noch nicht so bedeutenden Faktor darstellt wie für Patienten mit einer deutlich fortgeschrittenen Osteoporose oder dass der Fragebogen für ein Patientenkollektiv entwickelt wurde, das ein bedeutend höheres Sturzrisiko hat als dasjenige dieser Studie.

5.2.3 Muskelkraft und Sturzrisiko

Muskelkraft und Sturzrisiko wurden durch den ‚Chair Rising‘- und den ‚Timed up and go‘-Test, den Tandemstand und die bilaterale Handkraft gemessen. In der vorliegenden Studie zeigte lediglich der ‚Chair Rising‘-Test Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Der Test beurteilt die Muskelkraft der unteren Extremität und somit die Gangsicherheit. Das Sportprogramm hat – wie der Test bestätigt – die Beinmuskulatur maßgeblich gestärkt. Die für den ‚Timed up and go‘-Test gemessenen Zeiten zeigten keine wesentlichen Veränderungen. Die Messung erfolgte manuell mit einer Stoppuhr. Der sich daraus ergebende Messfehler ist bei den geringen Zeitdifferenzen erheblich. *Schoene et al.* kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Aussagekraft dieses Tests zu relativieren ist. Insbesondere für betagte, jedoch rüstige Personen ist dieser Test zur Beurteilung des Sturzrisikos nur äußerst bedingt geeignet, zumal in der Literatur die Zeiten für den Cut-off-Punkt (Zeitspanne, die ein Proband für die Aufgabe benötigen darf) stark variieren (*Schoene et al. 2013*). Für die vorgenannten Tests ist sicherlich eine Verlaufsbeurteilung der gemessenen Werte aussagekräftiger als ein einzeln gemessener Wert.

5.2.4 Herzfrequenz

Die kardiopulmonale Leistung der Interventionsgruppe verbesserte sich erwartungsgemäß durch intensiverte körperliche Belastung. Wie bereits erwähnt, war die Erfassung der Herzfrequenz zur Bestimmung des individuellen Leistungsniveaus nicht zwingend notwendig. Während des Trainings zeigte sich, dass sich die Probanden automatisch in ihrem optimalen Trainingsbereich bewegen und vor Überschreiten der Obergrenze die Anstrengung verringern.

5.2.5 Korrelation der Messergebnisse zweier Körperanalysegeräte

In zahlreichen Sprechstunden und Hausarztpraxen werden Körperanalysewaagen (z. B. der Firma TANITA) für die Bestimmung der Körperzusammensetzung verwendet. Bei niereninsuffizienten Patienten spielt zusätzlich zur Körperzusammensetzung die Überwässerung eine entscheidende Rolle. Diese wird durch einen BCM mit wesentlich genauerer Messtechnik ermittelt. Die Messungen für die vorliegende Studie wurden mit beiden Geräten zu den jeweiligen Zeitpunkten durchgeführt, um die Ergebnisse miteinander vergleichen zu können. Die Korrelation der Werte war insgesamt minimal, für die Fettmasse etwas höher als für die Muskelmasse. Studien, die ebenfalls die Messtechniken miteinander verglichen haben, zeigten ähnliche Ergebnisse. Die Messungen sind zwar untereinander nicht vergleichbar, jedoch kann die Körperzusammensetzung im zeitlichen Verlauf beurteilt werden, wenn alle Messungen mit dem gleichen Gerät erfolgen (Hew-Butler et al. 2015).

5.2.6 Monitoring der Erkrankungsaktivität mit Knochenmarkern

Um den Verlauf bzw. Progress von Knochenstoffwechselerkrankungen und deren Therapie beurteilen zu können, müssen zurzeit unterschiedliche Parameter erhoben und zueinander in Bezug gesetzt werden. Symptomatische Veränderungen wie Schmerzen, verringerte Körperhöhe, neu aufgetretene Frakturen und rezidivierende Stürze sind dabei Hauptindikatoren im Krankheitsverlauf der Osteoporose. Die DXA-Messung und die damit gemessene BMD dienen maßgeblich der Diagnosestellung, sind jedoch nur ungenügend zur Beurteilung der Erkrankungsaktivität in kürzeren Abständen geeignet. Seit Jahren wird nach einem effizienteren Monitoring gesucht und insbesondere der Einsatz von

Knochenstoffwechselfparametern geprüft. Einige Studien haben bereits in der Vergangenheit Referenzwerte für Kinder und prämenopausale Frauen ermittelt (Glover et al. 2009, Eastell et al. 2012, Fischer et al. 2012). Jedoch fehlen die Referenzwerte für ältere Männer und postmenopausale Frauen. Daher sind zunächst auch die Knochenmarker zu identifizieren, die den Knochenstoffwechsel des älteren, ‚gesunden‘ Menschen am ehesten repräsentieren. Die Bestimmung von knochenresorptiven Proteinen und Peptiden erfasst den Knochenstoffwechsel häufig nur unzureichend, da sie nicht spezifisch genug für den Knochen sind, die Aktivitäten der Osteozyten/-klasten nicht widerspiegeln und keine Aussage über die Knochenqualität erlauben (Garnero 2014). Die Bestimmung der BAP als knochenanaboler und der TRAP5b als knochenresorptiver Marker stellen eine ideale Kombination dar, da sie spezifisch den Knochenstoffwechsel repräsentieren, ausschließlich hepatisch eliminiert werden und unabhängig von der Nierenfunktion sind (Shidara et al. 2008, Vasikaran 2008, Fischer et al. 2012, Garnero 2014). Dennoch hat sich die Verwendung von Knochenmarkern zur Verlaufskontrolle bis heute nicht etabliert, da die Standardisierbarkeit der Messergebnisse (noch) nicht gegeben ist, der Einfluss des individuellen Lebensstils nicht geklärt ist und Referenzwerte für die betroffene Population weiterhin fehlen (Vasikaran 2008).

5.3 Fazit und Ausblick

Im Rahmen dieser Pilotstudie konnte der positive Effekt eines Step-Aerobic-Trainings auf den Knochenstoffwechsel, den Gleichgewichtssinn und die Lebensqualität bei an Osteoporose erkrankten Patienten nachgewiesen werden. Anzumerken ist, dass die Studienpopulation sehr klein war und die Rekrutierung sich als schwieriger erwies als anfangs erwartet. Im nächsten Schritt sollte eine multizentrische Untersuchung erfolgen, die mit weniger, jedoch gezielteren Untersuchungen den Effekt und die Akzeptanz des Trainings weiterhin bestätigt und ggf. zur Gewinnung von Referenzwerten für die Knochenstoffwechselfparameter bei Hochbetagten dienen kann. Das allgemeine Studienprotokoll muss stark vereinfacht und die Trainingsgegebenheiten vor Ort sollten genutzt und miteinbezogen werden. Es gilt, ein Sportprogramm für Osteoporose-Patienten zu etablieren, das den ökonomischen Anforderungen und den individuellen Leistungsgrenzen genügt, eine hohe Akzeptanz bei den Betroffenen erfährt und einen positiven Effekt auf den Knochenstoffwechsel hat.

6 Zusammenfassung

Neben der Beeinflussung des Knochenumsatzes durch Medikamente und/oder Ernährung werden Sport und regelmäßige Bewegung zur Prävention von Stürzen sowie zum Aufbau von Knochen- und Muskelmasse empfohlen. Mit der vorliegenden Pilotstudie wurde untersucht, ob ein am körperlichen und geistigen Leistungsvermögen sowie an den Bedürfnissen betagter Osteoporose-Patienten orientiertes Sportprogramm bei problemloser Logistik und Nutzung vorhandener Angebote (z. B. Fitness-Studios) eine geeignete und auf Dauer kosteneffiziente Methode sein kann, um die muskuloskelettale Einheit dauerhaft zu stärken, die Mobilität zu erhalten sowie das Sturz- und Frakturrisiko deutlich zu senken. Dazu wurde Step-Aerobic in Kombination mit Gymnastik und Gleichgewichtsübungen ausgewählt, da sich ein solches Training sowohl standardisieren (Reihenfolge, Dauer der unterschiedlichen Übungseinheiten) als auch individualisieren lässt.

Die Probanden wurden in Kontroll- und Interventionsgruppe randomisiert. Die Patienten der Kontrollgruppe behielten ihren Lebensstil bei und trugen zur Erfassung der körperlichen Aktivität Schrittzähler. Die Probanden der Interventionsgruppe trainierten zweimal wöchentlich. Bei allen Probanden wurde vor Beginn der Intervention sowie nach drei und nach sechs Monaten Training die Aktivitäten der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP5b), der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BAP) sowie die Konzentration von Fetuin-A im Serum bestimmt. Darüber hinaus wurden die renale Protein- und Phosphatausscheidung, die Lebensqualität (Qualeffo-41) und die Sturzangst (FES-1) sowie die Geschwindigkeit beim ‚Chair Rising‘- und ‚Timed up and go‘-Test zu den genannten Zeitpunkten erfasst. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden einerseits longitudinal beurteilt und andererseits mit denjenigen der jeweils anderen Gruppen verglichen.

Bei der Interventionsgruppe zeigte der longitudinale Vergleich eine signifikante Reduktion der TRAP5b-Aktivität und einen signifikanten Anstieg der Fetuin-A Konzentration, was auf einen verbesserten Knochenstoffwechsel hindeutet. Darüber hinaus beschrieben diese Probanden eine deutliche Zunahme der Lebensqualität und zeigten signifikant bessere Ergebnisse im ‚Chair Rising‘-Test. Die Befunde im ‚Timed up and go‘-Test und beim Tandemstand waren hingegen unverändert.

Auch die Kontrollgruppe zeigte ähnliche, wenngleich nicht signifikante Veränderungen der genannten Parameter. Hierfür ist möglicherweise eine durch die Jahreszeit bedingte Zunahme der körperlichen Aktivität verantwortlich. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass der Schrittzähler und das Wissen um die Ziele der Studie den Ehrgeiz der Kontrollgruppe geweckt haben.

Das angebotene Step-Aerobic-Training hat sich für diese Zielgruppe als attraktiv erwiesen. Frequenz und Intensität des Trainings wurden akzeptiert.

Der ‚Spaßfaktor‘ und die Gruppendynamik haben die Motivation aufrechterhalten und zu einer positiven Einschätzung der eigenen Lebensqualität und des sozialen Anschlusses geführt. Ein begrenzter Zeitaufwand und die räumliche Nähe des Übungsraumes (z. B. Fitnessstudio) tragen wesentlich zur Integration der Therapie in den Alltag und damit zur Akzeptanz der Probanden bei.

7 Thesen

Neben der Beeinflussung des Knochenumsatzes durch Medikamente und/oder Ernährung werden Sport und regelmäßige Bewegung zur Prävention von Stürzen sowie zum Aufbau von Knochen- und Muskelmasse empfohlen. In dieser Pilotstudie wurde Step-Aerobic in Kombination mit Gymnastik und Gleichgewichtsübungen (2x 1h/Woche) als Intervention ausgewählt. Die Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel, die Lebensqualität, die Sturzangst und klinische Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit (‚Chair Rising‘- und ‚Timed up and go‘-Test, Tandemstand) wurden in einer randomisierten Pilotstudie nach drei und sechs Monaten untersucht und mit den Basisdaten vor Beginn der Intervention verglichen.

1. Die Aktivität der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP5b) ist bereits nach drei Monaten des kombinierten Trainings signifikant niedriger als vor der Intervention.
2. Die Aktivität der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BAP) nimmt bei körperlicher Aktivität zu.
3. Sport steigert die Lebensqualität und vermindert die Sturzangst.
4. Knochenstoffwechselfparameter sind kein Ersatz für die Bestimmung der Knochendichte mit DXA.
5. Das Tragen eines Schrittzählers und das Wissen um die Randomisierung in die Kontrollgruppe können zu körperlicher Aktivität animieren.
6. Therapiekonzepte für die Sekundärprävention der Osteoporose müssen auf die spezifischen Anforderungen und Lebensbedingungen der älteren Patienten eingehen. Dazu gehören gute Erreichbarkeit und eine motivierende Umgebung.
7. Vorhandene Infrastruktur (Fitness-Studios, Sportvereine, Turnhallen) und die Qualifizierung der dort agierenden Trainer sind Voraussetzungen für die kostengünstige Sekundärprävention.

8 Literaturverzeichnis

- (2009). DVO-Leitlinien 2009 zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen Osteologie **18**: 304–328.
- Anastasilakis AD, Toulis KA, Polyzos SA and Terpos E (2009). RANKL inhibition for the management of patients with benign metabolic bone disorders. Expert Opin Investig Drugs **18**(8): 1085–1102.
- Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D and Galibert L (1997). A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. Nature **390**(6656): 175–179.
- Bemben DA, Palmer IJ, Bemben MG and Knehans AW (2010). Effects of combined whole-body vibration and resistance training on muscular strength and bone metabolism in postmenopausal women. Bone **47**(3): 650–656.
- Bischoff HA, Stahelin HB, Monsch AU, Iversen MD, Weyh A, von Dechend M, Akos R, Conzelmann M, Dick W and Theiler R (2003). Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women. Age Ageing **32**(3): 315–320.
- Bleibler F, Konnopka A, Benzinger P, Rapp K and König HH (2013). The health burden and costs of incident fractures attributable to osteoporosis from 2010 to 2050 in Germany-a demographic simulation model. Osteoporos Int **24**(3): 835–847.
- Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, Mellstrom D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Daizadeh NS, Wang A, Bradley MN, Franchimont N, Geller ML, Wagman RB, Cummings SR and Papapoulos S (2013). The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. J Clin Endocrinol Metab **98**(11): 4483–4492.

- Bonewald LF (2011). The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* **26**(2): 229–238.
- Boyle WJ, Simonet WS and Lacey DL (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature* **423**(6937): 337–342.
- Chaysri R, Leerapun T, Klunklin K, Chiewchantanakit S, Luevitoonvechkij S and Rojanasthien S (2015). Factors related to mortality after osteoporotic hip fracture treatment at Chiang Mai University Hospital, Thailand, during 2006 and 2007. *J Med Assoc Thai* **98**(1): 59–64.
- Chen P, Miller PD, Delmas PD, Misurski DA and Krege JH (2006). Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* **21**(11): 1785–1790.
- Compton JT and Lee FY (2014). A review of osteocyte function and the emerging importance of sclerostin. *J Bone Joint Surg Am* **96**(19): 1659–1668.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C and Trial F (2009). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* **361**(8): 756–765.
- Dallas SL, Prideaux M and Bonewald LF (2013). The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev* **34**(5): 658–690.
- Danks L and Takayanagi H (2013). Immunology and bone. *J Biochem* **154**(1): 29–39.
- Darba J, Kaskens L, Perez-Alvarez N, Palacios S, Neyro JL and Rejas J (2015). Disability-adjusted-life-years losses in postmenopausal women with osteoporosis: a burden of illness study. *BMC Public Health* **15**(1): 324.
- Deetjen P, Speckmann E-J and Hescheler J, Eds. (2005). *Physiologie*. München, Jena, Urban&Fischer.

- Dell RM, Adams AL, Greene DF, Funahashi TT, Silverman SL, Eisemon EO, Zhou H, Burchette RJ and Ott SM (2012). Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res* **27**(12): 2544–2550.
- Deller T (2003). *Lehrbuch der Histologie*, Urban&Fischer Verlag / Elsevier GmbH.
- Delmas PD and Seeman E (2004). Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone* **34**(4): 599–604.
- Dias N, Kempen GI, Todd CJ, Beyer N, Freiburger E, Piot-Ziegler C, Yardley L and Hauer K (2006). [The German version of the Falls Efficacy Scale-International Version (FES-I)]. *Z Gerontol Geriatr* **39**(4): 297–300.
- Dixon WG, Lunt M, Pye SR, Reeve J, Felsenberg D, Silman AJ and O'Neill TW (2005). Low grip strength is associated with bone mineral density and vertebral fracture in women. *Rheumatology (Oxford)* **44**(5): 642–646.
- Dontas IA and Yiannakopoulos CK (2007). Risk factors and prevention of osteoporosis-related fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact* **7**(3): 268–272.
- Doyon A, Fischer DC, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A, Sozeri B, Bacchetta J, Balat A, Buscher A, Candan C, Cakar N, Donmez O, Dusek J, Heckel M, Klaus G, Mir S, Ozcelik G, Sever L, Shroff R, Vidal E, Wuhl E, Gondan M, Melk A, Querfeld U, Haffner D and Schaefer F (2015). Markers of bone metabolism are affected by renal function and growth hormone therapy in children with chronic kidney disease. *PLoS One* **10**(2): e0113482.
- Drake MT, Clarke BL and Khosla S (2008). Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* **83**(9): 1032–1045.
- Eastell R, Garnero P, Audebert C and Cahall DL (2012). Reference intervals of bone turnover markers in healthy premenopausal women: results from a cross-sectional European study. *Bone* **50**(5): 1141–1147.

- Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, Harrington JT, McKinney RE, Jr., McLellan A, Mitchell PJ, Silverman S, Singleton R, Siris E and Prevention ATFoSF (2012). Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. *J Bone Miner Res* **27**(10): 2039–2046.
- Felsenfeld AJ and Levine BS (2015). Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? *Clin Kidney J* **8**(2): 180–187.
- Ferrari-Lacraz S and Ferrari S (2011). Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity? *Osteoporos Int* **22**(2): 435–446.
- Ferrer J, Neyro JL and Estevez A (2005). Identification of risk factors for prevention and early diagnosis of a-symptomatic post-menopausal women. *Maturitas* **52 Suppl 1**: S7–22.
- Fischer DC, Mischek A, Wolf S, Rahn A, Salweski B, Kundt G and Haffner D (2012). Paediatric reference values for the C-terminal fragment of fibroblast-growth factor-23, sclerostin, bone-specific alkaline phosphatase and isoform 5b of tartrate-resistant acid phosphatase. *Ann Clin Biochem* **49**(Pt 6): 546–553.
- Fujiwara S, Kasagi F, Yamada M and Kodama K (1997). Risk factors for hip fracture in a Japanese cohort. *J Bone Miner Res* **12**(7): 998–1004.
- Garnero P (2014). New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone* **66**: 46–55.
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B and Delmas PD (2000). Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* **15**(8): 1526–1536.
- Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A and Takada M (1996). Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* **11**(6): 707–730.

- Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O, Wagener M, Garner P, Boonen S, Cauley JA, Black DM, Delmas PD and Eastell R (2009). Establishing a reference interval for bone turnover markers in 637 healthy, young, premenopausal women from the United Kingdom, France, Belgium, and the United States. *J Bone Miner Res* **24**(3): 389–397.
- Gossiel F, Finigan J, Jacques R, Reid D, Felsenberg D, Roux C, Glueer C and Eastell R (2014). Establishing reference intervals for bone turnover markers in healthy postmenopausal women in a nonfasting state. *Bonekey Rep* **3**: 573.
- Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, Bosch CM, Mathisen AL, Morris SA, Marriott TB and Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study G (2007). Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* **146**(5): 326–339.
- Gundert-Remy U (1999). Strong bones in later life: luxury or necessity? The problem of reimbursement. *Bull World Health Organ* **77**(5): 434–435.
- Gunendi Z, Ozyemisci-Taskiran O and Demirsoy N (2008). The effect of 4-week aerobic exercise program on postural balance in postmenopausal women with osteoporosis. *Rheumatol Int* **28**(12): 1217–1222.
- Hadji P, Claus V, Ziller V, Intorcchia M, Kostev K and Steinle T (2012). GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* **23**(1): 223–231.
- Hadji P, Klein S, Gothe H, Haussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F and Linder R (2013). The epidemiology of osteoporosis-Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* **110**(4): 52–57.
- Hallage T, Krause MP, Haile L, Miculis CP, Nagle EF, Reis RS and Da Silva SG (2010). The effects of 12 weeks of step aerobics training on functional fitness of elderly women. *J Strength Cond Res* **24**(8): 2261–2266.

- Halleen JM, Alatalo SL, Janckila AJ, Woitge HW, Seibel MJ and Vaananen HK (2001). Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a specific and sensitive marker of bone resorption. *Clin Chem* **47**(3): 597–600.
- Hampson G and Fogelman I (2012). Clinical role of bisphosphonate therapy. *Int J Womens Health* **4**: 455–469.
- Harada S and Rodan GA (2003). Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* **423**(6937): 349–355.
- Harris H (1990). The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know. *Clin Chim Acta* **186**(2): 133–150.
- Herrmann M, Kinkeldey A and Jahnen-Dechent W (2012). Fetuin-A function in systemic mineral metabolism. *Trends Cardiovasc Med* **22**(8): 197–201.
- Hew-Butler T, Hoxha BT, Fogard K, Stuempfle KJ and Hoffman MD (2015). Comparison of body composition techniques before and after a 161-km ultra-marathon using DXA, BIS and BIA. *Int J Sports Med* **36**(2): 169–174.
- Hopkins DR, Murrah B, Hoeger WW and Rhodes RC (1990). Effect of low-impact aerobic dance on the functional fitness of elderly women. *Gerontologist* **30**(2): 189–192.
- Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM and Creed G (2011). Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*(7): CD000333.
- Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schafer C and Ketteler M (2011). Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res* **108**(12): 1494–1509.
- Jeremiah MP, Unwin BK, Greenawald MH and Casiano VE (2015). Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Am Fam Physician* **92**(4): 261–268.

- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society for C, Economic Aspects of O, Osteoarthritis and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis F (2013). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* **24**(1): 23–57.
- Kannegaard PN, van der Mark S, Eiken P and Abrahamsen B (2010). Excess mortality in men compared with women following a hip fracture. National analysis of comedications, comorbidity and survival. *Age Ageing* **39**(2): 203–209.
- Karow T and Lang-Roth R (2014). *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Karow Verlag.
- Khow KS and Yong TY (2015). Atypical femoral fracture in a patient treated with denosumab. *J Bone Miner Metab* **33**(3):355–358.
- Kim RY, Yang HJ, Song YM, Kim IS and Hwang SJ (2015). Estrogen Modulates Bone Morphogenetic Protein-Induced Sclerostin Expression Through the Wnt Signaling Pathway. *Tissue Eng Part A* **21**(13-14): 2076–2088.
- Kim SW, Lee HA and Cho EH (2012). Low handgrip strength is associated with low bone mineral density and fragility fractures in postmenopausal healthy Korean women. *J Korean Med Sci* **27**(7): 744–747.
- Korkmaz N, Tutoglu A, Korkmaz I and Boyaci A (2014). The Relationships among Vitamin D Level, Balance, Muscle Strength, and Quality of Life in Postmenopausal Patients with Osteoporosis. *J Phys Ther Sci* **26**(10): 1521–1526.
- Kreutle V, Blum C, Meier C, Past M, Muller B, Schutz P and Borm K (2014). Bisphosphonate induced hypocalcaemia – report of six cases and review of the literature. *Swiss Med Wkly* **144**: w13979.
- Kronenberg HM (2003). Developmental regulation of the growth plate. *Nature* **423**(6937): 332–336.
- Kuro OM (2011). Phosphate and Klotho. *Kidney Int Suppl*(121): S20–23.

- LaCroix AZ, Jackson RD, Aragaki A, Kooperberg C, Cauley JA, Chen Z, Leboff MS, Duggan D and Wactawski-Wende J (2013). OPG and sRANKL serum levels and incident hip fracture in postmenopausal Caucasian women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Bone* **56**(2): 474–481.
- Liphardt AM, Schipilow J, Hanley DA and Boyd SK (2015). Bone quality in osteopenic postmenopausal women is not improved after 12 months of whole-body vibration training. *Osteoporos Int* **26**(3): 911–920.
- Lippuner K, Golder M and Greiner R (2005). Epidemiology and direct medical costs of osteoporotic fractures in men and women in Switzerland. *Osteoporos Int* **16 Suppl 2**: S8–S17.
- Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, Kanis JA, Kellingray S, Leplege A, Liberman UA, McCloskey E, Minne H, Reeve J, Reginster JY, Scholz M, Todd C, de Vernejoul MC and Wiklund I (1999). Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int* **10**(2): 150–160.
- Lock CA, Lecouturier J, Mason JM and Dickinson HO (2006). Lifestyle interventions to prevent osteoporotic fractures: a systematic review. *Osteoporos Int* **17**(1): 20–28.
- Löffler G and Petrides PE (2007). *Biochemie und Pathobiochemie*, Springer Berlin Heidelberg
- Lovy AJ, Koehler SM, Keswani A, Joseph D, Hasija R and Ghillani R (2015). Atypical femur fracture during bisphosphonate drug holiday: a case series. *Osteoporos Int* **26**(6): 1755–1758.
- Lv Y, Wang G, Xu W, Tao P, Lv X and Wang Y (2015). Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a marker of osteoclast number and volume in RAW 264.7 cells treated with receptor-activated nuclear kappaB ligand. *Exp Ther Med* **9**(1): 143–146.

- Ma D, Wu L and He Z (2013). Effects of walking on the preservation of bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* **20**(11): 1216–1226.
- Manolagas SC (2000). Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* **21**(2): 115–137.
- Moester MJ, Papapoulos SE, Lowik CW and van Bezooijen RL (2010). Sclerostin: current knowledge and future perspectives. *Calcif Tissue Int* **87**(2): 99–107.
- Moreira LD, Oliveira ML, Lirani-Galvao AP, Marin-Mio RV, Santos RN and Lazaretti-Castro M (2014). Physical exercise and osteoporosis: effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. *Arq Bras Endocrinol Metabol* **58**(5): 514–522.
- Mori K, Emoto M and Inaba M (2011). Fetuin-A: a multifunctional protein. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* **5**(2): 124–146.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D and Therapy (2001). Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* **285**(6): 785–795.
- Palacios S, Borrego RS and Forteza A (2005). The importance of preventive health care in post-menopausal women. *Maturitas* **52 Suppl 1**: S53–60.
- Pazianas M, Abrahamsen B, Ferrari S and Russell RG (2013). Eliminating the need for fasting with oral administration of bisphosphonates. *Ther Clin Risk Manag* **9**: 395–402.
- Price PA, Toroian D and Lim JE (2009). Mineralization by inhibitor exclusion: the calcification of collagen with fetuin. *J Biol Chem* **284**(25): 17092–17101.
- Quarles LD (2008). Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* **118**(12): 3820–3828.

- Ramirez-Perez E, Clark P, Deleze M, Cons-Molina F, Morales-Torres J and Diez-Garcia P (2014). Impact of osteoporosis-associated vertebral fractures on health-related quality of life in the Mexican population. *Rev Invest Clin* **66**(3): 225–233.
- Riggs BL (2000). Are biochemical markers for bone turnover clinically useful for monitoring therapy in individual osteoporotic patients? *Bone* **26**(6): 551–552.
- Rogers A, Saleh G, Hannon RA, Greenfield D and Eastell R (2002). Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* **87**(10): 4470–4475.
- Saika M, Inoue D, Kido S and Matsumoto T (2001). 17beta-estradiol stimulates expression of osteoprotegerin by a mouse stromal cell line, ST-2, via estrogen receptor-alpha. *Endocrinology* **142**(6): 2205–2212.
- Salkeld G, Cameron ID, Cumming RG, Easter S, Seymour J, Kurrle SE and Quine S (2000). Quality of life related to fear of falling and hip fracture in older women: a time trade off study. *BMJ* **320**(7231): 341–346.
- Sarkar S, Reginster JY, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV and Delmas PD (2004). Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res* **19**(3): 394–401.
- Schoene D, Wu SM, Mikolaizak AS, Menant JC, Smith ST, Delbaere K and Lord SR (2013). Discriminative ability and predictive validity of the timed up and go test in identifying older people who fall: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* **61**(2): 202–208.
- Schröder G, Knauerhase A, Kundt G and Schober HC (2012). Effects of physical therapy on quality of life in osteoporosis patients - a randomized clinical trial. *Health Qual Life Outcomes* **10**: 101.
- Sheng MH and Lau KH (2009). Role of protein-tyrosine phosphatases in regulation of osteoclastic activity. *Cell Mol Life Sci* **66**(11-12): 1946–1961.

- Shidara K, Inaba M, Okuno S, Yamada S, Kumeda Y, Imanishi Y, Yamakawa T, Ishimura E and Nishizawa Y (2008). Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Calcif Tissue Int* **82**(4): 278–287.
- Shumway-Cook A, Brauer S and Woollacott M (2000). Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther* **80**(9): 896–903.
- Silva BC and Bilezikian JP (2015). Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol* **22**: 41–50.
- Stern A, Laughlin GA, Bergstrom J and Barrett-Connor E (2007). The sex-specific association of serum osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand with bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo study. *Eur J Endocrinol* **156**(5): 555–562.
- Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, Burnett-Bowie SA, Neer RM and Leder BZ (2013). Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* **382**(9886): 50–56.
- Vaananen HK, Zhao H, Mulari M and Halleen JM (2000). The cell biology of osteoclast function. *J Cell Sci* **113** (Pt 3): 377–381.
- Vasikaran SD (2008). Utility of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in management of osteoporosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* **45**(2): 221–258.
- Vlak T and Aljinovic J (2014). [Non-pharmacological treatment of osteoporosis: myth or reality?]. *Reumatizam* **61**(2): 100–104.
- Voigt M, Fischer DC, Rimpau M, Schareck W and Haffner D (2010). Fibroblast growth factor (FGF)-23 and fetuin-A in calcified carotid atheroma. *Histopathology* **56**(6): 775–788.

- von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, Toulis K, Goeree R, Tarride JE and Xie F (2011). Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* **41**(2): 178–186.
- Wesseling-Perry K (2010). FGF-23 in bone biology. *Pediatr Nephrol* **25**(4): 603–608.
- Wiesbaden SB. (2009). „Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung.“ from https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?__blob=publicationFile.
- Wu HY, Tu JH, Hsu CH and Tsao TH (2016). Effects of Low-impact Dance on Blood Biochemistry, Bone Mineral Density, the Joint Range of Motion of Lower Extremities, Knee Extension Torque and Fall in Females. *J Aging Phys Act* **24**(1):1–7.
- Yoshiko Y, Wang H, Minamizaki T, Ijuin C, Yamamoto R, Suemune S, Kozai K, Tanne K, Aubin JE and Maeda N (2007). Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone* **40**(6): 1565–1573.
- Zhao R, Zhao M and Xu Z (2015). The effects of differing resistance training modes on the preservation of bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. *Osteoporos Int* **26**(5): 1605–1618.
- Zhu K, Devine A, Lewis JR, Dhaliwal SS and Prince RL (2011). „Timed up and go‘ test and bone mineral density measurement for fracture prediction. *Arch Intern Med* **171**(18): 1655–1661.

9 Anhang

- 9.1 Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis – Qualeffo-41 (deutsche Version)**
(<http://www.iofbonehealth.org/quality-life-questionnaires-qualeffo-41>)



Quality of Life Questionnaire

Qualeffo-41 (10 December 1997)

Users of this questionnaire (and all authorized translations) must adhere to the user agreement. Please use the related Scoring Algorithm.

A Schmerzen

Die fünf Fragen dieses Bereiches betreffen die Situation in der letzten Woche.

Wie oft hatten Sie während der letzten Woche Rückenschmerzen?

- ☐ nie
- ☐ 1 Tag pro Woche oder weniger
- ☐ 2-3 Tage pro Woche
- ☐ 4-6 Tage pro Woche
- ☐ jeden Tag

Wenn Sie Rückenschmerzen hatten, wie lange hielten die Rückenschmerzen während des Tages an?

- ☐ nie
- ☐ 1-2 Stunden
- ☐ 3-5 Stunden
- ☐ 6-10 Stunden
- ☐ den ganzen Tag

Wie stark sind Ihre Rückenschmerzen wenn Sie am Schlimmsten sind?

- ☐ keine Rückenschmerzen
- ☐ leicht
- ☐ mäßig
- ☐ stark
- ☐ unerträglich

Wie sind Ihre Rückenschmerzen zu anderen Zeiten?

- ☐ keine Rückenschmerzen
- ☐ leicht
- ☐ mäßig
- ☐ stark
- ☐ unerträglich

Haben die Rückenschmerzen in der letzten Woche Ihren Schlaf gestört?

- ☐ weniger als einmal pro Woche
- ☐ einmal pro Woche
- ☐ zweimal pro Woche
- ☐ jede zweite Nacht
- ☐ jede Nacht

B Aktivitäten des täglichen Lebens

Die nächsten 4 Fragen beziehen sich auf die gegenwärtige Situation.

Haben Sie Probleme mit dem Anziehen?	<input type="checkbox"/> keine Schwierigkeit <input type="checkbox"/> ein wenig Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mäßige Schwierigkeit <input type="checkbox"/> brauche möglicherweise etwas Hilfe <input type="checkbox"/> ohne Hilfe unmöglich
Haben Sie Probleme mit dem Baden oder Duschen?	<input type="checkbox"/> keine Schwierigkeit <input type="checkbox"/> ein wenig Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mäßige Schwierigkeit <input type="checkbox"/> brauche möglicherweise etwas Hilfe <input type="checkbox"/> ohne Hilfe unmöglich
Haben Sie Probleme, zur Toilette zu gelangen oder auf die Toilette zu gehen?	<input type="checkbox"/> keine Schwierigkeit <input type="checkbox"/> ein wenig Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mäßige Schwierigkeit <input type="checkbox"/> brauche möglicherweise etwas Hilfe <input type="checkbox"/> ohne Hilfe unmöglich
Wie gut schlafen Sie?	<input type="checkbox"/> schlafe ungestört <input type="checkbox"/> wache manchmal auf <input type="checkbox"/> wache oft auf <input type="checkbox"/> manchmal liege ich stundenlang wach <input type="checkbox"/> manchmal habe ich eine schlaflose Nacht

C Tätigkeiten im Haus

Die nächsten 5 Fragen beziehen sich auf die jetzige Situation. Wenn jemand anderes diese Dinge in Ihrem Haushalt erledigt, antworten Sie bitte, als ob Sie selbst dafür verantwortlich wären.

Können Sie sauber machen?	<input type="checkbox"/> ohne Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit ein wenig Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit mäßige Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit großer Schwierigkeit <input type="checkbox"/> unmöglich
Können Sie Mahlzeiten zubereiten?	<input type="checkbox"/> ohne Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit ein wenig Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit mäßige Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit großer Schwierigkeit <input type="checkbox"/> unmöglich

Können Sie Geschirr spülen?	<input type="checkbox"/> ohne Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit ein wenig Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit mäßige Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit großer Schwierigkeit <input type="checkbox"/> unmöglich
Können Sie Ihre täglichen Einkäufe erledigen?	<input type="checkbox"/> ohne Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit ein wenig Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit mäßige Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit großer Schwierigkeit <input type="checkbox"/> unmöglich
Können Sie ein 10 kg schweres Objekt hochheben (z. B. eine Kiste mit 6 Flaschen Wasser oder ein 1 Jahr altes Kind) und es 10 Meter weit tragen?	<input type="checkbox"/> ohne Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit ein wenig Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit mäßige Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit großer Schwierigkeit <input type="checkbox"/> unmöglich

D Bewegung

Die nächsten 8 Fragen beziehen sich auf die gegenwärtige Situation.

Können Sie vom Stuhl aufstehen?	<input type="checkbox"/> ohne Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit ein wenig Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit mäßige Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit großer Schwierigkeit <input type="checkbox"/> nur mit Hilfe
Können Sie sich bücken?	<input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> nicht ganz leicht <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> sehr wenig <input type="checkbox"/> unmöglich
Können Sie sich hinknien?	<input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> nicht ganz leicht <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> sehr wenig <input type="checkbox"/> unmöglich
Können Sie die Treppe zum nächsten Stockwerk eines Hauses hinaufsteigen?	<input type="checkbox"/> ohne Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit etwas Schwierigkeit <input type="checkbox"/> mit mindestens einer Ruhepause

	<input type="checkbox"/> nur mit Hilfe <input type="checkbox"/> unmöglich
Können Sie 100 Meter gehen?	<input type="checkbox"/> schnell ohne stehenzubleiben <input type="checkbox"/> langsam ohne stehenzubleiben <input type="checkbox"/> langsam mit mindestens einmaligem Stehen bleiben <input type="checkbox"/> nur mit Hilfe <input type="checkbox"/> unmöglich
Wie oft waren Sie während der letzten Wochen draußen?	<input type="checkbox"/> jeden Tag <input type="checkbox"/> 5-6 Tage pro Woche <input type="checkbox"/> 3-4 Tage pro Woche <input type="checkbox"/> 1-2 Tage pro Woche <input type="checkbox"/> weniger als einmal pro Woche
Können Sie öffentliche Verkehrs-mittel benutzen?	<input type="checkbox"/> ohne Mühe <input type="checkbox"/> mit etwas Mühe <input type="checkbox"/> mit mäßige Mühe <input type="checkbox"/> mit großer Mühe <input type="checkbox"/> nur mit Hilfe
Sind Sie durch Veränderungen Ihrer Figur infolge Osteoporose betroffen (z.B. Verlust an Körpergröße, Zunahme des Leibesumfangs, Form ihres Rückens)?	<input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> ein wenig <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> ziemlich schwer <input type="checkbox"/> sehr schwer

E Freizeit, soziale Aktivitäten

Sind Sie in der Lage, irgendeine Art Sport jetzt auszuüben?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ja mit Einschränkungen <input type="checkbox"/> nein überhaupt nicht
Können Sie Ihren Gartenarbeiten nachgehen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ja mit Einschränkungen <input type="checkbox"/> nein überhaupt nicht <input type="checkbox"/> trifft nicht zu
Betreiben Sie irgendeine Art Hobby jetzt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ja mit Einschränkungen <input type="checkbox"/> nein überhaupt nicht

Können Sie ein Kino, Theater etc. besuchen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ja mit Einschränkungen <input type="checkbox"/> nein überhaupt nicht <input type="checkbox"/> kein Kino oder Theater innerhalb einer angemessenen Entfernung
Wie oft haben Sie während der letzten 3 Monate Freunde oder Verwandte besucht?	<input type="checkbox"/> einmal in der Woche oder häufiger <input type="checkbox"/> ein- oder zweimal im Monat <input type="checkbox"/> weniger als einmal im Monat <input type="checkbox"/> nie
Wie oft haben Sie während der letzten 3 Monate an sozialen Aktivitäten teilgenommen (Vereine, Versammlungen, kirchliche Aktivitäten, Wohltätigkeitsveranstaltungen etc.)?	<input type="checkbox"/> einmal in der Woche oder häufiger <input type="checkbox"/> ein- oder zweimal im Monat <input type="checkbox"/> weniger als einmal im Monat <input type="checkbox"/> nie
Beeinträchtigen Ihre Rücken-schmerzen oder Ihre Behinderung Ihr Intimleben (einschließlich Geschlechtsverkehr)?	<input type="checkbox"/> nein überhaupt nicht <input type="checkbox"/> ein wenig <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> schwer <input type="checkbox"/> trifft nicht zu

F Wahrnehmung der allgemeinen Gesundheit

Würden Sie sagen, für Ihr Alter ist Ihr Gesundheitszustand allgemein:	<input type="checkbox"/> ausgezeichnet <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> zufriedenstellend <input type="checkbox"/> nicht so gut <input type="checkbox"/> schlecht
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?	<input type="checkbox"/> ausgezeichnet <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> zufriedenstellend <input type="checkbox"/> nicht so gut <input type="checkbox"/> schlecht
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität im Vergleich zu vor 10 Jahren einschätzen?	<input type="checkbox"/> jetzt viel besser <input type="checkbox"/> jetzt leicht besser <input type="checkbox"/> unverändert <input type="checkbox"/> jetzt leicht verschlechtert <input type="checkbox"/> jetzt viel schlechter

G Stimmung

Die nächsten neun Fragen gelten für die Situation in der letzten Woche.

Neigen Sie dazu sich müde zu fühlen?	<input type="checkbox"/> am Morgen <input type="checkbox"/> am Nachmittag <input type="checkbox"/> nur am Abend <input type="checkbox"/> nach anstrengender Aktivität <input type="checkbox"/> fast niemals
Fühlen Sie sich niedergeschlagen?	<input type="checkbox"/> fast jeden Tag <input type="checkbox"/> drei bis fünf Tage in der Woche <input type="checkbox"/> ein bis zwei Tage in der Woche <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> fast niemals
Fühlen Sie sich einsam?	<input type="checkbox"/> fast jeden Tag <input type="checkbox"/> drei bis fünf Tage in der Woche <input type="checkbox"/> ein bis zwei Tage in der Woche <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> fast niemals
Fühlen Sie sich voll von Energie?	<input type="checkbox"/> fast jeden Tag <input type="checkbox"/> drei bis fünf Tage in der Woche <input type="checkbox"/> ein bis zwei Tage in der Woche <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> fast niemals
Sind Sie zuversichtlich bezüglich Ihrer Zukunft?	<input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> immer
Regen Sie sich über Kleinigkeiten auf?	<input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> immer
Finden Sie leicht Kontakt zu anderen Leuten?	<input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> immer

Sind Sie den größten Teil des Tages heiter?	<input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> immer
Befürchten Sie völlig abhängig zu werden?	<input type="checkbox"/> niemals <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> immer

9.2 Falls Efficacy Scale – International Version 1 – FES-1 (deutsche Version) (Dias et al. 2006)

Aktivitäten		Keinerlei Bedenken 1	Einige Bedenken 2	Ziemliche Bedenken 3	Sehr große Bedenken 4
1	Den Hausputz machen (z.B. kehren, staubsaugen oder Staub wischen)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
2	Sich an- oder ausziehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
3	Einfache Mahlzeiten zubereiten	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
4	Ein Bad nehmen oder duschen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
5	In einem Laden einkaufen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
6	Von einem Stuhl aufstehen oder sich hinsetzen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
7	Eine Treppe hinauf- oder hinuntergehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
8	In der Nähe der Wohnung draußen umhergehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
9	Etwas erreichen, was sich oberhalb des Kopfes oder auf dem Boden befindet	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
10	Das Telefon erreichen, bevor es aufhört zu klingeln	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
11	Auf einer rutschigen Oberfläche gehen (z.B. wenn es nass oder vereist ist)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
12	Einen Freund oder Verwandten besuchen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
13	In einer Menschenmenge umhergehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
14	Auf unebenem Boden gehen (z.B. Kopfsteinpflaster, ungepflægter Gehweg)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
15	Eine Steigung hinauf- oder hinunter gehen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
16	Eine Veranstaltung besuchen (z.B. ein Familientreffen, eine Vereinsversammlung oder Gottesdienst)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

10 Danksagung

Dem themenvergebenden Hochschullehrer Herrn Prof. Dr. med. H.-C. Schober danke ich für die Vergabe und Betreuung des Themas.

Mein größter Dank gilt Frau Dr. rer. nat. habil. D.-C. Fischer für ihre intensive Betreuung des Forschungsprojektes und meiner Dissertation. Ihr wissenschaftlicher Anspruch, ihr kritisches Hinterfragen, ihre Anregungen und ihre motivierende Unterstützung haben mich kontinuierlich begleitet und mir fachlichen wie persönlichen Rückhalt gegeben.

Schwester Franka und Frau Paß danke ich für ihre liebevolle, zuverlässige Unterstützung.

Ich möchte mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der Universitätsklinik Rostock, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. T. Mittlmeier und Dr. med. P. Herlyn, bedanken.

Dem Team der Sportwissenschaft, insbesondere Herrn Prof. Dr. habil. S. Bruhn und Herrn Dr. rer. hum. M. Behrens, danke ich für die intensive Kooperation, ebenso den Trainerinnen Frau A. Sawatzki und Frau R. Dethloff sowie den StudienteilnehmerInnen.

Für die große Hilfe im Labor danke ich Frau A. Rahn und Frau C. Winkelmann.

Dem Olympiastützpunkt Rostock, besonders Herrn M. Bäumler, danke ich für die tatkräftige Unterstützung.

Für den Zusammenhalt, die Kraft und Energie danke ich ganz besonders meinen Mitstreitern Karoline und Lennart.

Während meiner Mitarbeit in seinem Studiensekretariat hat mir Prof. Dr. med. Andreas A. Kurth die Faszinationskraft der Medizin vermittelt und mein Interesse für das Thema Osteoporose geweckt. Für diese motivierenden Impulse und die gemeinsame Zeit bin ich ihm sehr dankbar.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinem Freund, die mich während der Erarbeitung der Dissertation stetig begleitet und motiviert haben. Insbesondere meinem Vater danke ich für die vielen Gespräche und seine unermüdliche und liebevolle Unterstützung.

11 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Jill-Isabel Kilb, eidesstattlich, die vorliegende Arbeit selbstständig ohne fremde Hilfe, nur unter Nutzung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt und weder diese noch eine andere Arbeit zuvor an einer Hochschule als Dissertation eingereicht zu haben.

Frankfurt, November 2016

Jill-Isabel Kilb

