

Aus der Klinik für Innere Medizin des Klinikum Südstadt Rostock

Chefarzt a.D. Prof. Dr. med. habil. Hans-Christof Schober

**Einfluss einer medikamentösen Osteoporose-Therapie
auf Schmerzen und die physischen Leistungsparameter
Koordination und Kraft**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Ulrike Magdalena Voßmann

2022

Dekan	Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger Universitätsmedizin Rostock
1. Gutachter	Prof. Dr. med. habil. Hans-Christof Schober Klinikum Südstadt Rostock Klinik für Innere Medizin IV (a. D.)
2. Gutachter	Prof. Dr. med. habil. Holger S. Willenberg Universitätsmedizin Rostock Zentrum für Innere Medizin
3. Gutachterin	PD Dr. med. habil. Elena Tsourdi Universitätsklinikum Carl Gustav Carus (Dresden) Medizinische Klinik und Poliklinik III
Jahr der Einreichung	2022
Jahr der Verteidigung	2023

Inhaltsverzeichnis

I. Abbildungsverzeichnis	V
II. Tabellenverzeichnis	VI
III. Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Zusammenfassung.....	9
2. Grundlagen der Osteoporose	10
2.1 Definition und Epidemiologie	10
2.2 Pathophysiologie des muskuloskelettalen Systems.....	10
2.3 Diagnostik.....	17
2.4 Pharmakologische und Nicht-pharmakologische Osteoporose-Therapie	18
3. Problem- und Zielstellung	21
4. Methodik und Charakteristik der Untersuchungsgruppe	22
4.1 Studiendesign.....	22
4.2 Vorbereitung und Voraussetzung	22
4.3 Untersuchungsdurchführung und -ablauf.....	23
4.3.1 Ablauf der Erst- und Kontrolluntersuchung	23
4.3.2 Erhebung der physischen Leistungsparameter.....	24
4.4 Untersuchungsgruppe.....	27
4.4.1 Anamnestische Grundcharakteristika der Studienpopulation.....	27
4.4.2 Frakturen.....	30
4.4.3 Pharmakologische Therapie der Untersuchungsgruppe.....	32
4.5 Statistische Verfahren	33
5. Ergebnisse.....	35
5.1 Körperliche Veränderungen.....	35
5.1.1 Körpergröße	35
5.1.2 Körpergewicht.....	36
5.1.3 Body-Mass-Index.....	36
5.2 Veränderung der Ganggeschwindigkeit.....	37

5.3	Veränderung der Koordination	38
5.3.1	Tandemgang.....	38
5.3.2	Tandemstand	38
5.4	Short Physical Performance Battery	39
5.5	Veränderung der Kraft	40
5.5.1	Chair-Rising-Test	40
5.5.2	Handgriffkraft.....	41
5.6	Schmerz.....	43
5.7	Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg.....	46
6.	Diskussion	48
6.1	Lebensstil	48
6.2	Koordination	50
6.3	Kraft.....	51
6.4	Frakturen.....	53
6.5	Schmerz.....	56
7.	Limitationen.....	59
8.	Schlussfolgerung	60
9.	Thesen	61
IV.	Literaturverzeichnis.....	62
V.	Anhang	78
	Einverständniserklärung zur Studienteilnahme.....	78
	Tabellarische Auflistung der signifikanten und nicht-signifikanten Ergebnisse.....	79
	Wissenschaftliche Veröffentlichungen	80
VI.	Eidesstattliche Erklärung	81
VII.	Danksagung	82

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einfluss des RANK/RANKL/Osteoprotegerin-Systems auf Osteoklasten ...	12
Abbildung 2: Auswirkung des verminderten Östrogens auf die Knochenzellen	14
Abbildung 3: Wirkung von Bisphosphonaten auf den Osteoklasten	19
Abbildung 4: Durchführung des Tandemstands.....	25
Abbildung 5: Durchführung von Chair-Rising-Test und Handgriffkraftmessung.....	26
Abbildung 6: Altersgruppen in der Untersuchungsgruppe	27
Abbildung 7: Verteilung ausgewählter Grundcharakteristika	29
Abbildung 8: Verteilung der Frakturen.....	30
Abbildung 9: Anzahl frakturierter Wirbelkörper der einzelnen Patienten.....	31
Abbildung 10: Neu aufgetretene Frakturen während des Untersuchungszeitraums	32
Abbildung 11: Verordnete spezifisch-osteologische Substanzen	33
Abbildung 12: Relative Zunahme der Körpergröße.....	35
Abbildung 13: Body-Mass-Index zum Erstuntersuchungszeitpunkt	37
Abbildung 14: Erreichter SPPB-Score der Erst- und Kontrolluntersuchung	40
Abbildung 15: Relative Verbesserung des Chair-Rising-Tests	41
Abbildung 16: Handgriffkraft der dominanten Hand der Erst- und Kontrolluntersuchung	42
Abbildung 17: Selbsteinschätzung der Schmerzen der Erst- und Kontrolluntersuchung	43
Abbildung 18: Entwicklung des Schmerzes zwischen Erst- und Kontrolluntersuchung..	44

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistik des Untersuchungszeitraums	22
Tabelle 2: Score des Tandemstands	25
Tabelle 3: Deskriptive Statistik des Alters	27
Tabelle 4: Anamnestische Grundcharakteristika der Studienpopulation	29
Tabelle 5: Korrelation Größenabnahme, Schmerz und Wirbelkörperfrakturen	31
Tabelle 6: Deskriptive Statistik der Körpergröße	35
Tabelle 7: Deskriptive Statistik des Körpergewichts	36
Tabelle 8: Deskriptive Statistik des Body-Mass-Index.....	37
Tabelle 9: Deskriptive Statistik der Ganggeschwindigkeit.....	38
Tabelle 10: Deskriptive Statistik des Tandemgangs	38
Tabelle 11: Deskriptive Statistik des Tandemstands	39
Tabelle 12: Deskriptive Statistik der Short Physical Performance Battery.....	39
Tabelle 13: Deskriptive Statistik des Chair-Rising-Tests.....	40
Tabelle 14: Deskriptive Statistik der Handgriffkraft rechts und links.....	42
Tabelle 15: Deskriptive Statistik der Schmerzentwicklung auf der NRS	44
Tabelle 16: Schmerzanamnese der Studienpopulation.....	45
Tabelle 17: Therapieerfolg und darauf einflussnehmende Parameter	47
Tabelle 18: Ergebnisse der parametrischen Tests.....	79
Tabelle 19: Ergebnisse der nonparametrischen Tests	79

III. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bds.	beidseits
BEST	Bone Evaluation Study
Bis	Bisphosphonate
BMI	Body-Mass-Index
BMU	Basic Multicellular Unit
BWS	Brustwirbelsäule
c	Chi-Quadrat-Test
ca.	circa
Ca ⁺⁺	Calcium
cm	Zentimeter
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
et al.	et alii (und andere)
E2	Östradiol
g	Gramm
GTP	Guanosintriphosphat
HCO ₃	Bicarbonat
HWS	Halswirbelsäule
IE	Internationale Einheit
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
INF	Interferon
i. S.	im Serum
kg	Kilogramm
KTE	Kein Therapieerfolg
li	Links
LWS	Lendenwirbelsäule
Max	Maximum
M-CSF	Macrophage Colony-Stimulation Factor
mg	Milligramm
Min	Minimum
m/s	Meter pro Sekunde

MW	Mittelwert
n	absolute Anzahl
NHNV	non-hip non-vertebral
nmol/l	Nanomol pro Liter
NO	Stickstoffmonoxid
Nr.	Nummer
NRS	Numerische Rating Skala
NSAR	Nichtsteroidales Antiphlogistikum
Ob	Osteoblast
Ok	Osteoklast
OPG	Osteoprotegerin
PTH	Parathormon
py	Pack-years
QUALEFFO	Quality of Life Questionnaire
RANK	Receptor Activator of NFκB
RANKL	Receptor Activator of NFκB Ligand
re	Rechts
s	Sekunden
s.	siehe
s. o.	siehe oben
SD	Standardabweichungen
SOST	Sclerostin
SPPB	Short Physical Performance Battery
t	unabhängiger t-Test
Tab.	Tabelle
TE	Therapieerfolg
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumornekrosefaktor
u. a.	unter anderem
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
µg	Mikrogramm

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Osteoporose ist die häufigste Erkrankung des Knochens im Alter und weist eine steigende Inzidenz auf [1]. An ihrer Genese sind zahlreiche Faktoren, wie z. B. Östrogen- und Vitamin-D-Mangel, beteiligt [2]. Bedingt durch Osteoporose können Frakturen, Mobilitätseinschränkungen und chronische Schmerzen auftreten [3]. Der Effekt einer gezielten medikamentösen Therapie auf Schmerzen und die physischen Leistungsparameter Kraft und Koordination unter alltäglichen Bedingungen wurde bisher nur unzureichend untersucht und ist daher Gegenstand dieser Studie [3–7].

Methode: In der vorliegenden Studie werden 25 Patientinnen und Patienten* mit einer diagnostizierten densitometrischen oder frakturierenden Osteoporose mit spezifischer medikamentöser Therapie über 18 Monate beobachtet. Die physischen Leistungsparameter und der Schmerz wurden vor und nach diesem Zeitraum erhoben. Es handelt sich somit um ein prospektives, monozentrisches und quasiexperimentelles Studiendesign mit Ein-Gruppen-Prä-Post-Vergleich ohne Kontrollgruppe.

Ergebnisse: In dieser Studie kann eine signifikante Abnahme der Körpergröße ($p < .001$), der Handgriffkraft rechts ($p < .05$) und eine Schmerzabnahme auf der numerischen Rating Skala ($p = .001$) festgestellt werden. Die Rumpfkraft, getestet durch den Chair-Rising-Test, die Ganggeschwindigkeit und die Koordination veränderten sich nicht signifikant ($p > .05$). Körpergewicht, sportliche Aktivität und die Einnahme von Teriparatid konnten als Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg ermittelt werden.

Schlussfolgerung: Die spezifische medikamentöse Osteoporose-Therapie wirkt sich positiv auf die Schmerzwahrnehmung der Patienten aus, nicht jedoch auf Muskelkraft und Koordination. Ein ergänzendes muskuläres Training ist daher notwendig.

* Aus Gründen der Leserlichkeit wird in dieser Arbeit im Folgenden ausschließlich das generische Maskulinum verwendet, wobei die Angaben sowohl auf das weibliche, als auch das männliche Geschlecht zu beziehen sind, außer es wird explizit auf das entsprechende Geschlecht hingewiesen.

2. Grundlagen der Osteoporose

2.1 Definition und Epidemiologie

Die Osteoporose ist die häufigste Erkrankung des Knochens im Alter und ist durch einen veränderten Knochenstoffwechsel mit Störungen in der Mikroarchitektur gekennzeichnet. Als systemische Skeletterkrankung resultiert eine verminderte Knochendichte und -stabilität [1] mit steigendem Frakturrisiko [8]. Stabilitätsbestimmende Faktoren sind die Qualität und Dichte des Knochens [9].

Im Rahmen der Bone Evaluation Study (BEST) aus dem Jahr 2009 wird von 6.3 Millionen Erkrankten in Deutschland ausgegangen. Jährlich treten durchschnittlich 885.000 Neuerkrankungen auf [10]. Frauen sind in der Gruppe der über 65-Jährigen signifikant häufiger erkrankt als Männer [11]. Vor allem Frauen in der Postmenopause sind gefährdet, laut WHO-Bericht liegt das Erkrankungsrisiko dieser Gruppe bei etwa 30 % [12].

Differenziert wird zwischen der primären und sekundären Osteoporose. Zu ersterer zählt die postmenopausale Osteoporose, welche bei 80 % aller an Osteoporose erkrankten Patienten auftritt. Daneben stellt die senile Osteoporose eine weitere Form dar, deren Fallzahl unter Frauen und Männern ab dem 70. Lebensjahr steigt [1].

2.2 Pathophysiologie des muskuloskelettalen Systems

Das Knochengewebe besteht aus Saumzellen („Bone Lining Cells“), Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten sowie der mineralisierten extrazellulären Matrix. Osteozyten, Osteoblasten und Osteoklasten werden aus Zellen des Knochenmarks gebildet. Die Osteoblasten entwickeln sich aus multipotenten mesenchymalen Stammzellen [13]. Sie bewirken den Aufbau der Knochenmatrix. Durch u.a. Insulin-like Growth Factor, Fibroblast Growth Factor, Bone Morphogenetic Proteins und Prostaglandine werden sie zur Osteoidsynthese und somit zur Bildung der kollagenreichen Knochenmatrix angeregt, welche, beeinflusst durch Apatitnukleatoren, über zwei Stufen mineralisiert wird [14]. Als wichtigster Marker gilt das Osteocalcin. Durch die Sezernation von Receptor Activator of NF- κ B Ligand (RANKL) und Osteoprotegerin (OPG) nehmen sie außerdem Einfluss auf den Knochenabbau [13]. Durch die Mineralisation von Osteoblasten entstehen Osteozyten,

welche zahlenmäßig den größten Anteil der Knochenzellen ausmachen [14]. Sie liegen in Lakunen. Mit ihren von interstitieller Flüssigkeit umgebenen dendritischen Fortsätzen durchziehen sie in Kanälen die Knochenmatrix und bilden das lakuno-kanalikuläre System. Sie dienen als Mechanosensoren und detektieren mechanische Reize wie Bewegung oder Druckveränderungen über die in den Canaliculi verankerten Fortsätze. Als Antwort auf Reize kommt es im Sinne einer Mechanotransduktion zur Bildung von knochenstoffwechselbeeinflussenden Stoffen (z. B. RANKL, OPG, Sclerostin) [15]. Diese wirken u. a. transkriptionsmodulierend und können durch eine Proteomänderung Einfluss auf die Bildung von Strukturproteinen nehmen [16]. Sclerostin wirkt über zwei Mechanismen. Zum einen begünstigt es die osteozytäre Osteolyse mit Abbau der perilakunären Knochenmatrix und mindert außerdem die Funktion der Osteoblasten. In geringerem Teil begünstigt es zum anderen die Bildung von RANKL und fördert somit den osteoklastären Knochenabbau [17]. Je länger eine fehlende körperliche Belastung andauert, desto stärker wird es sezerniert [15].

Osteoklasten stammen vom Granulozyten-Makrophagen-System ab. Die Proliferation und Aktivierung erfolgt über den durch RANKL aktivierten RANK und den Colony Stimulating Factor. Die Osteoklasten liegen in Howship-Lakunen und bauen über ihre als Bürstensaum gefaltete Zellmembran („Ruffled Border“) mit Hilfe proteolytischer Enzyme (z. B. Cathepsin K und Carboanhydrase II) die Knochenmatrix ab. Abbauprodukte von Kollagenfasern und den davon abgespalteten Mineralkristallen sind Calcium, Phosphat und Aminosäuren. An der Oberfläche reifer Osteoklasten werden α 1- und β 2-Adrenorezeptoren exprimiert. Bei einer β -adrenergen Stimulation wird die Knochenresorption begünstigt [13]. RANKL bewirkt eine Reifung der Osteoklasten und führt somit ebenfalls zum Knochenabbau (s. Abb. 1). Es wird von Osteoblasten, Osteozyten und aktivierten T-Zellen sezerniert. RANKL wird durch Osteoprotegerin gehemmt, welches ebenfalls durch Osteoblasten produziert wird und somit dem Knochenabbau entgegenwirkt. TGF- β , Östrogene, mechanische Kräfte oder Bisphosphonate stimulieren die OPG-Produktion, Parathormon, Vitamin D3 und Glukokortikoide die RANKL-Produktion [18].

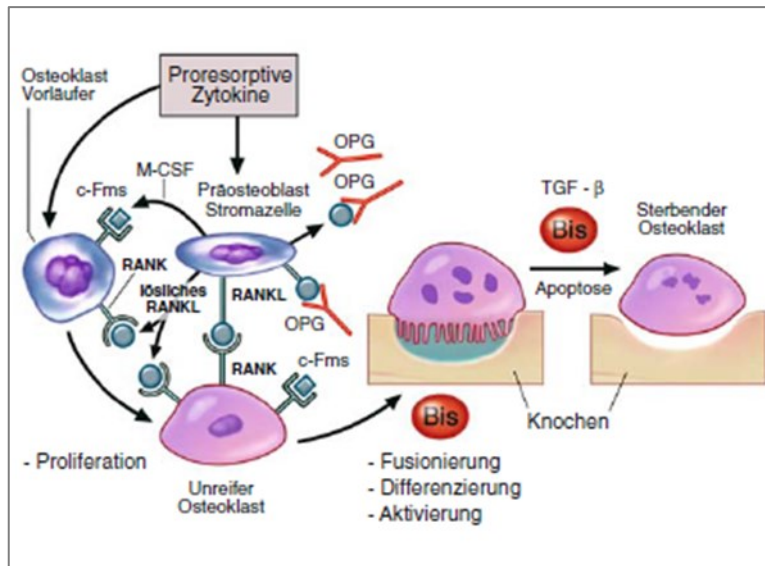


Abbildung 1: Einfluss des RANK/RANKL/Osteoprotegerin-Systems auf Osteoklasten [18]

Die extrazelluläre Matrix besteht aus Hydroxyapatit und Kollagenfibrillen und bildet je nach Anordnung Geflecht- oder Lamellenknochen. Die Biegefestigkeit des Knochens entsteht durch die druck- und zugfeste Struktur aus Kollagenfibrillen und den Mineralkristallen des Hydroxyapatits [15]. Der Knochen besteht aus einem inneren trabekulären und einem äußeren kortikalen Anteil. Die verschiedenen mechanischen Eigenschaften lassen sich durch den Aufbau der Matrix, den Mineralisationsgrad und die Porosität erklären. Der trabekuläre ist deutlich poröser als der kortikale Knochen. Durch zyklische Belastungen entstehen Mikrofrakturen, welche die Knochenregeneration stimulieren. Bei unzureichender Regeneration oder zu hoher Belastung kommt es zu einer Ermüdungsfraktur. Im Alter nimmt die Mineralisation der Kortikalis zu, wodurch die Porosität und Steifigkeit des Knochens zunehmen. Ab dem 20. Lebensjahr nimmt die Knochenfestigkeit pro Jahrzehnt um ca. 3 % ab [13]. Zur Anpassung an Belastungen, Vorbeugung von Frakturen und Reparatur unterliegt der Knochen einem lebenslangen Umbauprozess („Remodeling“) [15]. Dieser findet durch mehrere Millionen Basic Multicellular Units (BMUs), bestehend aus einer großen Anzahl von Osteozyten und -blasten sowie einigen Osteoklasten, statt. Der Umbau verläuft in einem Zyklus von 120 Tagen. Zunächst werden Osteoklasten über die Mechanotransduktion aktiviert (Aktivierungsphase) und bauen die organische und anorganische Knochenmatrix mit Hilfe von Proteasen über einen ca. 14-tägigen Zeitraum ab (Resorptionsphase). Im Anschluss kommt es durch eine vermehrte Aktivierung von Osteoblasten zur Osteoklastenapoptose und Glättung der Howship-Lakunen. Die folgende

Mineralisationsphase mit zunächst Produktion des Osteoids und anschließender Mineralisation kann Monate dauern. Ist diese abgeschlossen, wandeln sich die Osteoblasten in Bone Lining Cells um und die Ruhephase wird eingeleitet. So entsteht eine strukturelle Knocheneinheit. Aufgrund der größeren Oberfläche wird der trabekuläre Knochen im Vergleich zum kortikalen zehnmal häufiger umgebaut [14, 19].

Während der Kindheit und Pubertät überwiegen die anabolen Prozesse mit Aufbau der maximalen Knochenmasse („Peak Bone Mass“) im dritten Lebensjahrzehnt. Die Peak Bone Mass unterliegt u.a. der Östrogenexpositionszeit (Einsetzen der Menarche, Schwangerschaften, Menopause), körperlicher Beanspruchung, Ernährung (Calcium- und Vitamin-D-Haushalt), Noxenabusus (Alkohol, Nikotin) oder chronischen Erkrankungen [2]. Ab dem vierten Lebensjahrzehnt überwiegt der Abbau der Knochenmasse. Einen wesentlichen Einfluss auf die Umbauprozesse des Knochens nehmen mechanische Belastungen und Sexualhormone. Die lokal exprimierte Aromatase bewirkt geschlechtsunabhängig durch die Abspaltung einer C19-Methylgruppe und Bildung eines aromatischen Ringes die Bildung von Östradiol (E2) aus Testosteron. Östrogene wirken über den geschlechtsunabhängigen Östrogenrezeptor α hemmend auf die Produktion des RANKL und proinflammatorischer Enzyme und aktivieren zugleich die Osteoklasten mit Stimulation der Osteoprotegerinfreisetzung, sodass der Knochenaufbau begünstigt wird. In der Menopause kommt es zum Abfall des Östrogens. Der resultierende postmenopausale Mangel verursacht einen relativen Anstieg der osteolytischen Zytokine mit folglich beschleunigtem Knochenabbau und steigendem Blutcalciumspiegel. Über den Calcium-Sensing-Rezeptor der Nebenschilddrüsen wird die Freisetzung des Parathormons reduziert. Ein niedrigerer Parathormonspiegel bewirkt eine verminderte enterale, renale und indirekt gastrale Calciumresorption [20]. Neben der Calciummobilisierung supprimiert das Parathormon außerdem die Sclerostin-Synthese. Bei einem Mangel überwiegt dann die Wirkung des Sclerostins [15]. In der Menopause kommt es zu einer Abnahme des Serumöstradiols (ca. 85 %) und des Östrons (ca. 65 %) [14]. Durch den postmenopausalen Östrogenabfall werden eine größere Anzahl von BMUs aktiviert. Der Östrogenmangel wirkt sich in den BMUs außerdem negativ auf die Lebensdauer der Osteoblasten aus und begünstigt die Apoptose der Osteozyten. Gleichzeitig wird der Umsatz der Osteoklasten gesteigert, sodass das Gleichgewicht zu Gunsten der Knochenresorption verschoben wird

(s. Abb. 2) [13]. Aufgrund ihrer erhöhten Umbaurate ist vor allem die Spongiosa von den postmenopausalen Umbauprozessen betroffen, sodass Wirbelkörper- und distale Radiusfrakturen resultieren können [2, 15].

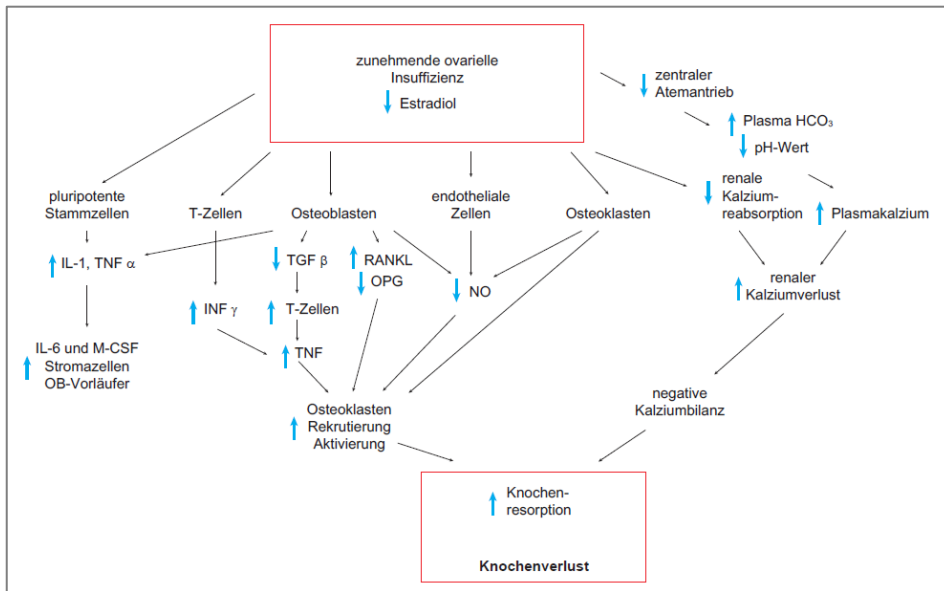


Abbildung 2: Auswirkung des verminderten Östrogens auf die Knochenzellen [13]

Die senile Osteoporose ist gekennzeichnet durch einen Abbau der Kompakta und Spongiosa, sodass vermehrt Schenkelhalsfrakturen auftreten. Bedingt ist dieser Abbau durch einen Mangel an Bewegung, eine unzureichende Zufuhr von Calcium und Vitamin D und eine abnehmende Nierenfunktion. Die Knochenbilanz verschiebt sich in allen Kompartimenten ins Negative [2]. Aufgrund des pathologisch veränderten Knochenstoffwechsels unterliegen Osteoporose-Patienten neben den physiologischen Alterungsprozessen einem im Vergleich zu Gleichaltrigen höheren Gebrechlichkeitsrisiko („Frailty“). Frailty ist definiert durch eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Stressfaktoren bei gleichzeitigem Rückgang der physiologischen Leistungsfähigkeit [21] und steigender Vulnerabilität, Hospitalisations- und Mortalitätsrate [22]. Diese Einschränkung wird u.a. durch den Phänotyp nach Fried beschrieben. Kriterien für das Vorliegen der Gebrechlichkeit sind in diesem Modell ein ungewollter Gewichtsverlust, subjektive Erschöpfung, eine verminderte Handgriffkraft, eine reduzierte Gehgeschwindigkeit und eine geringere körperliche Aktivität [21, 23].

Als Bindeglied zwischen Knochen und Muskulatur dient das Periost. Mit Hilfe von Sehnen ist die Muskulatur gelenküberspannend am Knochen verbunden. Dazwischenliegende Knochenabschnitte unterliegen bei Muskelkontraktion einer kraftabhängigen Belastung,

welche Wachstums- und Regenerationsreize setzt. Modeling und Remodeling unterliegen dabei einer Empfindlichkeitsschwelle des Knochens für mechanische Reize. Unter einem Östrogenmangel steigt diese, sodass für eine positive Knochenbilanz mehr Bewegung notwendig ist. Diese wird unter anderem durch die belastungsabhängige De- oder Aktivierung der Sclerostinsynthese über das SOST-Gen über die Osteozyten reguliert [13]. Aufgrund der im Vergleich zum Östrogen höheren anabolen Wirkung des Testosterons haben Männer einen höheren Skelettmuskelanteil am Körpergewicht (Frauen: 35 %, Männer: 50 %), welcher in allen Altersgruppen nachweisbar ist [24]. Die Innervation der Skelettmuskulatur erfolgt durch α -Motoneurone, deren Zellkörper im Vorderhorn des Rückenmarks liegen und deren Axone in der Skelettmuskulatur enden. Die kleinste Einheit bilden alle durch ein einzelnes Motoneuron innervierten Muskelfasern, welche als motorische Einheit definiert wird. Die Signalübertragung erfolgt über die neuromuskuläre Endplatte, welche in Form einer chemischen Synapse vom α -Motoneuron, dem Skelettmuskel und dem Transmitter Acetylcholin gebildet wird [24]. Über lokale und deszendierende Interneurone sowie afferente Neurone erhalten die Motoneurone Informationen aus den spinalen und supraspinalen Strukturen (z. B. Tractus corticospinalis oder Zerebellum). Mittels Tonusadaptation und kompensatorischer Anspannung der Rumpf- oder Extremitätenmuskulatur wird auf Gleichgewichtsänderungen reagiert. Die Feinabstimmung der Bewegungsvorgänge erfolgt durch Afferenz- und Efferenzkopien über die kortikalen Motoneurone und sensorischen Afferenzen (z. B. Tractus spinocerebellaris) [24].

Die Muskelkraft wird über zwei Mechanismen reguliert. Zum einen geschieht dies durch die Rekrutierung einer veränderbaren Anzahl an aktivierten motorischen Einheiten. Je größer die motorische Einheit, desto mehr Kraft kann aufgewendet werden, je kleiner, desto feinmotorischer können die Einheiten agieren. Zum anderen kann die Kontraktionskraft durch die Erregungsrate in Form einer Steigerung der Aktionspotenzialfrequenz erhöht werden [24].

Mit steigendem Alter kommt es zu Degenerationsprozessen, welche zu einem defizitären sensomotorischen System führen [25]. Im Alter verschiebt sich der Anteil der anabolen und katabolen Hormone in der Skelettmuskulatur, sodass sich ein Ungleichgewicht zu Gunsten der katabolen Prozesse ergibt. Dazu zählt das im Muskel selbst gebildete Myostatin [26],

welches die Proteinkinase B/AKT blockiert und dadurch autophagische Prozesse begünstigt [24]. Zudem erhöht sich die Konzentration des TNF- α im Plasma, welches die Apoptose der Muskelzellen induziert [27]. Durch die Abnahme von Faserzahl und -dicke in den motorischen Einheiten und einer Denervierung der motorischen Einheiten kommt es zu einer altersbedingten Muskelatrophie. Das Muskelgewebe wird durch Bindegewebe ersetzt und die maximale Kraft der Muskulatur nimmt ab [24]. Dadurch reduzieren sich die auf den Knochen einwirkenden Kräfte und der Knochen wird weniger verformt. Aufgrund der Anpassung des Knochens an mechanische Anforderungen („Form Follows Function“) [28] wird bei reduzierter internaler Krafteinwirkung das Gleichgewicht zugunsten der Knochenresorption verschoben, sodass bei geringerer Muskelmasse das Osteoporose-Risiko steigt [29]. Es resultiert eine geringere Stabilität des Knochens gegenüber externen Reizen, z. B. Stolpern oder Ausrutschen, mit Frakturfolge [28]. Bis zum 84. Lebensjahr stellen Stürze den häufigsten Grund für eine Wirbelkörperfraktur dar [30]. Die erhöhte Sturzneigung wird zudem durch eine mangelnde Koordinationsfähigkeit, Instabilität und altersbedingte Hirninvolution aggraviert. Durch abnehmende Leitungsgeschwindigkeiten der afferenten Bahnen und die durch die Muskelatrophie reduzierte Anzahl an Muskelspindeln ist auch die Propriozeption als Folge des Alterungsprozesses eingeschränkt [25, 31]. Bewegung bewirkt über Aktivierung der Satellitenzellen eine Muskelregeneration, fördert anabole Prozesse sowie die Mitochondrienfunktion und wirkt der Atrophie der motorischen Endplatten entgegen, wodurch sich Alterungsprozesse nicht aufhalten, aber verlangsamen lassen. Eine steigende Inaktivität im Alter mindert die Regenerationsfähigkeit des Skelettmuskels [24].

Durch die veränderte Qualität und Quantität des Knochens resultieren bei Osteoporose-Patienten Frakturen. Durch dieses zusätzliche Ungleichgewicht im muskuloskelettalen System und altersgemäß abnehmender Kraft der Rückenmuskulatur kommt es zu Haltungsschäden mit Kyphosierung der Wirbelsäule [6, 14]. Die aus der Osteoporose resultierenden Beeinträchtigungen des muskuloskelettalen Systems fügen sich in den Kontext der altersbedingt abnehmenden Ressourcen des Sehens, der Kraft und Koordination ein und führen daher zu multiplen kritischen Veränderungen. Die Abnahme von Muskelkraft und Knochenmasse resultiert in einem erhöhten Risiko für Stürze oder Hüftfrakturen [32] und geht mit chronischen Schmerzen [30] einher. Zudem leiden diese Patienten im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden zusätzlich an einer posturalen

Unsicherheit mit weiter steigender Sturzgefahr [33]. Weitere Folgen sind Hospitalisierungen mit einer erhöhten Mortalität [34], steigende Unsicherheit im Alltag und eine eingeschränkte Lebensqualität [35]. Angesichts des demografischen Wandels wird der Osteoporose daher in der Zukunft eine noch größere gesellschaftliche Bedeutung zukommen [36].

2.3 Diagnostik

Der Dachverband Osteologie empfiehlt bei allen Personen über 50 Jahre nach Auftreten einer Fragilitätsfraktur eine Risikoabklärung weiterer Frakturen. Zudem sollte bei Personen ab dem 50. Lebensjahr mit vorhandenen Risikofaktoren eine Basisdiagnostik erwogen werden [37]. Für diese, insbesondere bei Hüft- und Wirbelkörperfrakturen, entwickelte der Dachverband Osteologie ein eigenes Modell, welches neben Alter und Geschlecht der Patienten auch Messwerte der Dual-Röntgen-Absorptiometrie-Messung und klinische Risikofaktoren einbezieht. Sollte das Frakturrisiko in den nächsten zehn Jahren 20 % oder mehr betragen, wird ebenfalls die Durchführung einer Basisdiagnostik empfohlen [37]. Diese umfasst neben einer ausführlichen Anamnese und einer körperlichen Untersuchung eine Osteodensitometrie, eine laborchemische Untersuchung mit definierten Bestandteilen des Basislabors und, insbesondere bei klinischem Anhalt, eine bildmorphologische Darstellung der Wirbelsäule zur Detektion von Wirbelkörperfrakturen [37]. Zur Osteodensitometrie wird die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) empfohlen. Hier werden der mittlere T-Score von mindestens zwei Wirbelkörpern, der lumbalen Wirbelsäule und eine Messung des proximalen Femurs vorgenommen und anschließend mit geschlechtsspezifischen, zuvor festgelegten Normwerten verglichen [37].

2.4 Pharmakologische und Nicht-pharmakologische Osteoporose-Therapie

Zur Behandlung der Osteoporose gibt es eine Vielzahl an pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieoptionen. Im Folgenden wird nur auf die in dieser Studie angewandten Therapiestrategien und Präparate eingegangen.

Deckt die Calciumzufuhr über die Nahrung trotz Ernährungsberatung nicht den Tagesbedarf (1000 mg Calcium/Tag [38]), sollte es aufgrund des Fraktur-senkenden Effektes [39] substituiert werden. In höheren Dosen steigt jedoch das Risiko für Myokardinfarkte [40]. Zur Korrektur eines Vitamin-D-Mangels (25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel i. S. < 50 nmol/l [38]) erfolgt die wöchentliche Einnahme von 20.000 IE Vitamin D3 [41]. Zu den am häufigsten verwendeten spezifischen Medikamenten zur Osteoporose-Therapie zählen Bisphosphonate. Sie sind Analoga der Pyrophosphate mit einer P-C-P-Struktur. Die Bindung erfolgt am Hydroxylapatit. Der Hauptwirkort sind reife Osteoklasten [42]. Sie lagern sich in die Resorptionslakunen ein und werden dort entweder durch Osteoblasten in den Knochen eingebaut oder durch Osteoklasten phagozytiert. In letzteren bewirken sie eine Inaktivierung mit Abnahme der Ruffled Borders und schlussendlich die Apoptose durch Blockade der Farnesyl- und Geranyl-GTPasen im Mevalonsäurezyklus (s. Abb. 3) [18]. Bisphosphonate haben eine geringe Resorptionsrate (1 – 10 %). Da Eisen und Calcium die Resorption zusätzlich mindern, sollten sie nüchtern und 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit eingenommen werden [43]. Die Elimination erfolgt renal vor allem über die glomeruläre Filtration. Sie können noch 1.5 Jahre nach der letzten Gabe im Urin nachgewiesen werden [44]. Unter der Medikation kommt es zu einer Reduktion von Wirbelkörper-, Radius- und Hüftgelenksfrakturen [45]. In dieser Studie kamen folgende Bisphosphonate in empfohlener Dosierung [46] zur Anwendung:

- Alendronat 70 mg einmal wöchentlich per os
- Ibandronat 3 mg alle drei Monate intravenös
- Zoledronat 5 mg alle zwölf Monate intravenös

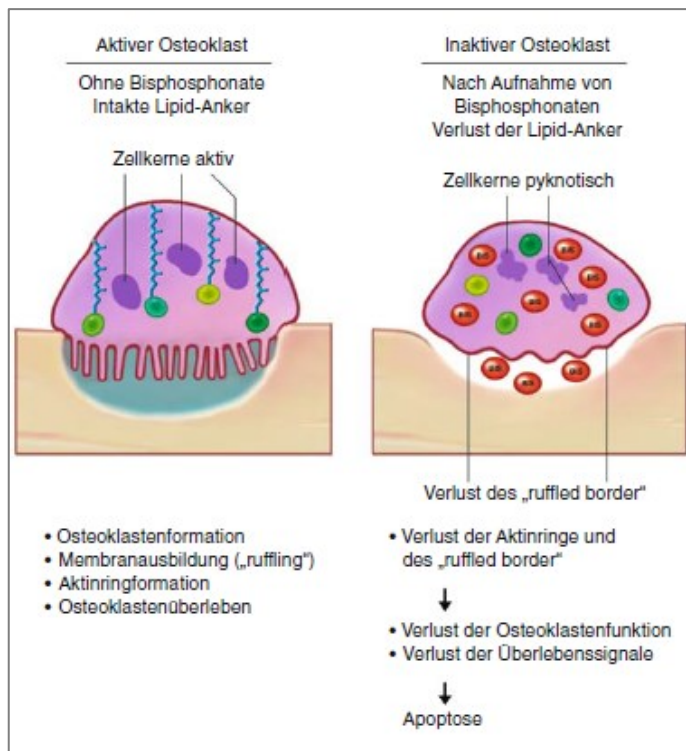


Abbildung 3: Wirkung von Bisphosphonaten auf den Osteoklasten [18]

Eine weitere medikamentöse Therapieoption ist das Teriparatid. Dieses führt über die Bindung an den Parathormon-Rezeptor über verschiedene Zellpfade zu einer Aktivierung der Osteoblasten [41]. Die anabole Wirkung von 20 µg täglich subkutan führt zu der Zunahme der trabekulären Quervernetzung und kortikalen Dicke [47]. Aufgrund des Osteosarkomrisikos sollte eine maximale Therapiedauer von 24 Monaten nicht überschritten werden [45]. Es gibt Hinweise, dass der fraktursenkende Effekt insbesondere auf Wirbelkörper unter Teriparatid im Vergleich zu den Bisphosphonaten höher ausfällt [48]. Ebenfalls zur Anwendung kam der 2010 neu zugelassene monoklonale IgG2-Antikörper Denosumab. Dieser bindet an RANKL, sodass eine Aktivierung von RANK und somit die Osteoklastenproliferation ausbleibt [49]. Die Dosis beträgt 60 mg halbjährlich subkutan [46]. Des Weiteren wurde in dieser Studie das Di-Strontiumsalz in Form von Strontiumranelat in einer Dosis von 2 g täglich per os verabreicht. Es führt einerseits zur Neubildung der Osteoblasten und verringert andererseits die Osteoklastendifferenzierung und die osteokatabole Wirkung reifer Osteoklasten in vitro [50]. Aufgrund im Verlauf hinzugekommener zahlreicher zerebrovaskulärer Kontraindikationen und Rote-Hand-Briefe sank der Absatz und die Produktion wurde 2017 eingestellt [51].

Zur Behandlung der Osteoporose werden neben der medikamentösen Therapie auch physiotherapeutische Maßnahmen eingesetzt. Regelmäßige körperliche Aktivität wirkt durch Verbesserung der posturalen Stabilität sturzpräventiv und verbessert die Beweglichkeit und Lebensqualität der Patienten [52–54]. Mit Hilfe eines standardisierten physiotherapeutischen Trainingsprogramms können Funktionsparameter durch Optimierung des sensomotorischen Systems verbessert, die Knochendichte gesteigert und Schmerzen reduziert werden [31, 55]. Um ein optimales Milieu zu schaffen, sollte initial mit einer Aufwärmphase begonnen werden. Im Anschluss wird eine Sequenz mit dynamischen Kraftübungen empfohlen, da es entsprechende Reizraten und -höhen kombiniert [13]. Positiv auf die Knochendichte bei an Osteoporose Erkrankten wirken sich Übungen auf die großen Muskelgruppen mittels aeroben Trainings (60 % der Herzfrequenz) und 50 – 80 % des One-Repetition-Maximums aus. Das Sturzrisiko kann durch Heimprogramme mit Gleichgewichts- und Kraftübungen mit 0.5 – 2.5 kg Gewichtsmanschetten in Kombination mit Walking effektiv gesenkt werden [13, 56]. Ein kombiniertes Trainingsprogramm mit Schwerpunkt auf Muskelkraft und Gleichgewichtstraining senkt somit das Sturz- und Frakturrisiko [57]. Auch Tai Chi, Yoga oder Pilates nehmen positiven Einfluss [56, 58]. Bei prämenopausalen Frauen kann so das Osteoporose-Risiko gesenkt werden [59]. Die Trainingseinheiten sollten 2 – 3-mal pro Woche durchgeführt werden und mindestens 30 – 60 Minuten andauern. Wird das Training für längere Zeit beendet, reduziert sich auch der positive Effekt auf den Knochen [56]. Optimal ist, wenn dieses Training zumindest zu Beginn unter Aufsicht von medizinisch geschultem Personal erfolgt, damit die globalen und stabilisierenden Muskelgruppen gleichermaßen trainiert werden.

3. Problem- und Zielstellung

Viele bisherige Studien betrachten den Effekt einzelner Präparate oder Wirkstoffgruppen der Osteoporose-spezifischen Medikamente auf den Knochenstoffwechsel, die Rate neuer Frakturen oder seltener die Lebensqualität [3–7]. Der Einfluss einer medikamentösen Therapie auf die physische Fitness und die Entwicklung des Rückenschmerzes einer heterogen therapierten Patientengruppe unter realen Bedingungen wurde in dieser Komplexität bisher nicht untersucht und soll mögliches Optimierungspotenzial aufdecken, um die Therapie der Patienten weiter zu verbessern. Tägliche Rückenschmerzen wirken sich negativ auf die Lebensqualität aus, sodass deren Reduktion und Vermeidung wichtige Therapiebestandteile sind und von den Patienten als Therapieerfolg gewertet wird. Um die Selbstständigkeit zu erhalten und Hospitalisierung zu vermeiden, wird eine langfristige Stabilität von Kraft und Koordination angestrebt. Ziel dieser Studie war es daher, den Effekt einer spezifischen Osteoporose-Therapie auf physische Leistungsparameter wie Handkraft, Chair-Rising-Test und Koordination sowie die Schmerzwahrnehmung zu untersuchen. Neben der medikamentösen Therapie wird allen Osteoporose-Patienten zu einer regelmäßigen körperlichen Aktivität geraten [37]. Durch Termine, Nichtwissen oder Bequemlichkeit ist unsicher, ob diese durch alle Patienten in ausreichender Intensität umgesetzt wird. Die sportliche Betätigung der Patienten ist ebenfalls Gegenstand dieser prospektiven Arbeit.

4. Methodik und Charakteristik der Untersuchungsgruppe

4.1 Studiendesign

Bei der hier durchgeführten Studie handelt es sich um ein prospektives, monozentrisches quasiexperimentelles Studiendesign mit Ein-Gruppen-Prä-Post-Vergleich ohne Kontrollgruppe. Nach zuvor festgelegten Kriterien wurden Patienten vor und unter einer medikamentösen Therapie untersucht. Primärer Endpunkt war die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie im Hinblick auf Rückenschmerz und physische Leistungsparameter. Zudem wurden Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg untersucht. Die Studie entspricht den Anforderungen der Helsinki-Erklärungen von 1975 in der Fassung von 2000 und erhielt das positive Ethikvotum der zuständigen Ethikkommission der Universität Rostock (Nr. A 2018-0247).

Der Zeitraum zwischen der Erstuntersuchung und der Kontrolluntersuchung betrug im Durchschnitt 18 Monate (SD = 4.97, s. Tab. 1). Dabei fand die Erstuntersuchung des ersten Patienten der Untersuchungsgruppe im November 2013 und die Erstuntersuchung des letzten Patienten im Oktober 2015 statt.

Tabelle 1: Deskriptive Statistik des Untersuchungszeitraums

	N	Min	Max	MW	SD
Untersuchungszeitraum (Monate)	25	12	30	18	4.97

4.2 Vorbereitung und Voraussetzung

Die Datenerhebung und Untersuchung erfolgten in einer osteologischen Spezialambulanz. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer densitometrischen oder frakturierenden Osteoporose und röntgenologischer Bildgebung der Brust- und Lendenwirbelsäule mit Knochendichtemessung. Die Erstuntersuchung der Patienten bestand in der Erstuntersuchung in der Ambulanz. Ausschlusskriterien waren Patienten mit schwerem oder nicht einstellbarem Hypertonus, schwerer Herzinsuffizienz, relevanten neurologischen oder vestibulären Erkrankungen, einer Betreuungspflicht, einer Polypharmazie, anamnestischen Radiusfrakturen oder schweren Arthrosen. Die Ausschlusskriterien wurden gewählt, um die Vergleichbarkeit der Messungen zu gewährleisten. Beispielsweise verfälschen Radiusfrakturen und schwere Arthrosen die Ergebnisse der Handgriffkraftmessung [60].

Dies schloss eine Vielzahl an Patienten aus und erschwerte die Rekrutierung. Die Kontrolluntersuchung wurde im Zeitraum von maximal zwei Jahren geplant und im Anschluss an die jährliche Kontrolle durchgeführt. Es erfolgte eine ausführliche Aufklärung über Vorhaben, Umsetzung und Risiken dieser Arbeit. Für die schriftliche Dokumentation des Einverständnisses und Freiwilligkeit der Studienteilnahme wurde den Patienten die Aufklärung und Einverständniserklärung postalisch zugesandt (s. Anhang). Da einige Patienten der Untersuchungsgruppe die jährliche Kontrolle nicht vereinbarten oder einhielten, wurden alle Patienten, die nicht an einer Kontrolluntersuchung nach Ablauf eines Jahres teilnahmen, telefonisch kontaktiert und ein Termin zur Durchführung ebendieser vereinbart. Zudem wurden in einem zweiten Termin oder Telefonkontakt die aktuellen Schmerzen der Patienten unter der Therapie erhoben. Ursprünglich erfüllten laut Aktenlage 83 Patienten die Voraussetzungen, von denen 58 den Kontrolltermin nicht wahrnahmen, die Studienteilnahme verweigerten oder im Verlauf die Einschlusskriterien nicht mehr erfüllten.

4.3 Untersuchungsdurchführung und -ablauf

4.3.1 Ablauf der Erst- und Kontrolluntersuchung

Die Datensichtung und Untersuchung dienten der Erhebung einer ausführlichen Anamnese inklusive Ernährungs- und Medikamentenanamnese. Hierzu zählte auch die Erfassung bisher erlittener Frakturen und der zum Untersuchungszeitpunkt bestehenden chronischen Wirbelsäulenschmerzen, angegeben auf der numerischen Rating Skala (NRS). Diese umfasst als eindimensionale Skala elf Stufen. „0“ ist dabei gleichbedeutend mit keinem und „10“ mit dem schlimmsten vorstellbaren Schmerz. Akute Schmerzen durch Traumata oder frische Frakturen wurden in dieser Studie nicht miterfasst.

Zudem wurde die Körpergröße und das -gewicht bei entkleidetem Patienten mittels standardisierter genormter Personenwaage mit integriertem Maßband ermittelt. Im Anschluss fand die klinische Untersuchung statt, welche den Tandemstand, -gang, „Gehen über acht Meter“ zur Ermittlung der Ganggeschwindigkeit, die Handgriffmessung und den Chair-Rising-Test umfasste. Zur Einschätzung motorischer und koordinativer Defizite kam außerdem eine modifizierte Form der Short Physical Performance Battery (SPPB) zur

Anwendung, in welche Teile der o.g. Tests mit einfließen (Tandemstand, Ganggeschwindigkeit, Chair-Rising-Test [61]).

Zur Vervollständigung der Diagnostik erfolgte eine leitliniengerechte laborchemische Untersuchung der osteologisch relevanten Laborparameter (Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, Serum-Calcium, -Phosphat, Alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Serum-Eiweißelektrophorese, Thyreoidea stimulierendes Hormon [37]). Zudem erfolgte die regelhafte Bestimmung von 25-Hydroxy-Vitamin-D3. Anhand der Laborergebnisse und der Anamnese konnte im Anschluss eine individuelle Ernährungsberatung erfolgen. Da eine 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serum-Konzentration < 50 nmol/l und eine Calciumzufuhr von < 500 mg/Tag mit der Nahrung mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen [37], wurde in diesen Fällen eine Substitution eingeleitet.

Zur Detektion des Einflusses einer medikamentösen Osteoporose-Therapie auf die physische Fitness erfolgte nach einem Zeitraum von durchschnittlich 18 Monaten die Kontrolluntersuchung der o.g. körperlichen Tests, die Körpergewichtsmessung und die Erhebung der Schmerzen.

4.3.2 Erhebung der physischen Leistungsparameter

Die körperlichen Untersuchungen wurden in der Erstuntersuchung und Kontrolluntersuchung von jeweils derselben Person durchgeführt, um den subjektiven Faktor der Messungen einzuschränken. Begonnen wurde die körperliche Untersuchung mit dem Tandemstand und -gang zur Testung der Koordination, welche barfuß umgesetzt wurden. Beim Tandemstand wurde ein Fuß dicht vor den anderen gestellt, sodass sich die Großzehe des hinteren Fußes und die Ferse des vorderen Fußes berührten. Diese Position musste zehn Sekunden selbstständig gehalten werden, ohne die Fußposition zu korrigieren oder sich abzustützen (s. Abb. 4). Im Anschluss wurde der vorne stehende Fuß gewechselt und die Position erneut für zehn Sekunden gehalten. Um die Ergebnisspanne anschaulicher darstellen zu können, wurde ein Score für die Verifizierung der Patientenleistungen entwickelt (s. Tab. 2). Bei diesem Score sind maximal vier Punkte möglich, wenn die Position problemlos zehn Sekunden gehalten werden konnte, und minimal ein Punkt, wenn eine fehlerfreie Ausführung nicht möglich war.



Abbildung 4: Durchführung des Tandemstands

Tabelle 2: Score des Tandemstands

Punkte	Ergebnis des Tandemstands
4	10 s gehalten
3	10 s gehalten, wackelig
2	10 s gehalten, sehr wackelig
1	Keine 10 s gehalten

Für den Tandemgang schritt der Patient mit acht Schritten eine gedachte Linie im „Seiltänzerengang“ ab, dabei wurden die Füße wie o.g. nah zueinander gesetzt. Als nicht erfolgreich durchgeführt galt der Test, wenn sich der Patient abstützte, vertrat oder von der gedachten Linie abwich. Gemessen wurde die Anzahl der Schritte, die fehlerfrei absolviert werden konnten.

Die Ganggeschwindigkeit in m/s wurde durch die für die acht Meter benötigte, mittels Stoppuhr gemessene Zeit im Gehstest berechnet. Auf dieser Strecke durfte sich der Patient nicht an umgebenen Möbelstücken oder dem Untersucher abstützen. Die Kraft der unteren Extremität wurde mittels Chair-Rising-Test bestimmt. Die Patienten setzten sich mit verschränkten Armen auf einen Stuhl ohne Armlehnen. Dann erhoben sie

sich schnell vom Stuhl und nahmen danach wieder die Sitzposition ein. Dieser Vorgang wurde fünfmal wiederholt, eine zur Hilfenahme der Hände war unzulässig. Die benötigte Zeit wurde in Sekunden festgehalten. Mit Hilfe eines handelsüblichen Handkraftdynamometers konnte die Handgriffkraft ermittelt werden. Der Patient drückte dieses so kräftig wie möglich mit der zu prüfenden Hand, wodurch die Kraft in Kilogramm (kg) abzulesen war (s. Abb. 5). Die Messung wurde mit der anderen Hand wiederholt.



Abbildung 5: Durchführung von Chair-Rising-Test und Handgriffkraftmessung

Die Short Physical Performance Battery ist eine Kombination aus mehreren Tests und beinhaltet im Vergleich zu den bereits beschriebenen Untersuchungen eine zum Teil leicht modifizierte Umsetzung des Tandemstands, des Gehens über vier Meter und des Chair-Rising-Tests [61]. Der Tandemstand prüft die Koordination (s. o.) und wurde ergänzt um den Stand mit geschlossenen Füßen und den Semitandemstand, bei dem eine Ferse mittig zur Innenseite des anderen Fußes steht. Diese Position musste ebenfalls für je zehn Sekunden gehalten werden. Beim Tandemstand spielt es keine Rolle, welcher Fuß der vordere ist, in dieser Studie wurde die Position „rechts vor links“ gewählt. Das Gehen über vier Meter wurde in dieser Studie durch Verwendung der Ganggeschwindigkeit der Patienten über acht

Meter leicht modifiziert. Zur Vergleichbarkeit wurden die vorgegebenen Zeiten, in denen die vier Meter in der SPPB für die jeweilige Punktzahl zurückgelegt werden müssen [62], in die Laufgeschwindigkeit (m/s) umgerechnet und auf die Ergebnisse der Patienten übertragen. In den drei Tests kann von dem Patienten, je nach erbrachter Leistung, jeweils eine Punktzahl von null bis vier erzielt werden. Zum Schluss werden die drei Punktzahlen addiert. Die maximale Punktzahl beträgt zwölf Punkte, minimal sind null Punkte zu erreichen [62, 63].

4.4 Untersuchungsgruppe

4.4.1 Anamnestische Grundcharakteristika der Studienpopulation

Am Ende der Studie standen die Daten von 25 Osteoporose-Patienten zur Verfügung. 22 Frauen und drei Männer mit einem Durchschnittsalter von 65 (64.96) Jahren nahmen teil. Der jüngste Patient war 48 Jahre und der älteste Patient 78 Jahre alt. Der größte Anteil der Patienten befand sich in der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen (zehn Patienten), gefolgt von der Altersgruppe der 70- bis 79-Jährigen (acht Patienten; s. Abb. 6, Tab. 3). Die Knochendichtemessung im Patientenkollektiv erfolgte in der lumbalen Wirbelsäule. Der ermittelte T-Score betrug durchschnittlich -2.7 SD.

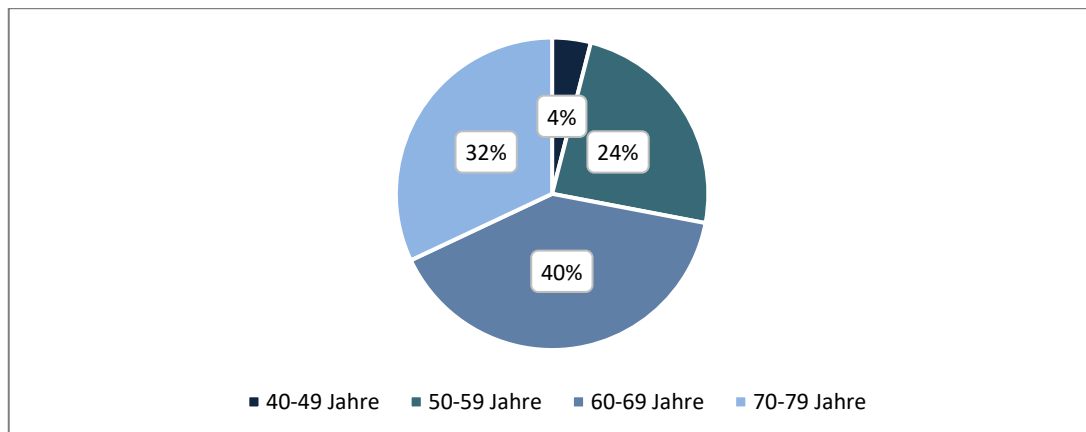


Abbildung 6: Altersgruppen in der Untersuchungsgruppe

Tabelle 3: Deskriptive Statistik des Alters

	N	Min	Max	MW	SD
Alter (Jahre)	25	48	78	64.96	8.32

Laut Patientenakte litten 32 % der Patienten an orthopädischen Erkrankungen, wozu lumbale Bandscheibenvorfälle, Cox- oder Gonarthrosen zählten. Drei der Patienten erhielten einen Gelenkersatz. Bei 48 % der Patienten lag neben der Osteoporose keine weitere Erkrankung des muskuloskelettalen Systems vor. Zudem wurde der berufliche Werdegang zur Erhebung körperlicher Belastungen betrachtet. 76 % der Patienten gingen weniger als zwölf Jahre zur Schule. Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung waren 28 % der Patienten berufstätig und 72 % der Patienten bereits berentet. Ihr berufliches Tätigkeitsprofil beschrieben 8 % der Patienten als vorwiegend stehend, 32 % als vorwiegend sitzend und 60 % als gemischt aus stehenden und sitzenden Tätigkeiten. Bei 32 % der Patienten war der Beruf Rückenmuskulatur beanspruchend. Drei Patienten arbeiteten in der Kranken- oder Altenpflege, zwei Patienten im Hotelgewerbe und drei Patienten in Handwerksberufen.

In der ausführlichen Anamnese konnten unter anderem die in Tabelle 4 genannten Parameter des Lebensstils erhoben werden. 72 % der Patienten gaben an, Sport zu treiben. Dies erfolgte mittels physiotherapeutischer Maßnahmen in Rehabilitationsprogrammen oder Rückenschulen zur Muskelkräftigung durch Pezziball und Theraband, Training mit Gewichten im Fitnessstudio, Pilates oder Wassergymnastik. Ein regelmäßiges Training im Sinne intensiver, muskulärer Sporteinheiten führten nur 20 % der Patienten durch. Etwa ein Viertel der Patienten in der Untersuchungsgruppe (28 %) gaben an, in der Vergangenheit geraucht zu haben oder weiterhin zu rauchen. Von diesen hatten 57 % weniger als 10 Pack-years (py), 29 % über 20 py und 14 % 50 py. Von den 22 weiblichen Patienten nahmen 73 % in der Vergangenheit zur Kontrazeption oder Behandlung klimakterischer Beschwerden Östrogenpräparate ein. Die maximale Einnahmedauer betrug bei 31 % 10 Jahre, bei 44 % 20 Jahre und bei 25 % 30 Jahre (s. Abb. 7).

Tabelle 4: Anamnestische Grundcharakteristika der Studienpopulation

Allgemeine Anamnese	
Regelmäßiger Sport ja / nein (%)	72 / 28
Nikotinabusus ja / nein (%)	28 / 72
Östrogeneinnahme (n = 22) ja / nein (%)	73 / 27
Muskuloskelettale Erkrankungen	
- Orthopädisch (%)	32
- Keine (%)	48
Schulbildung ≥12 Jahre / < 12 Jahre (%)	24 / 76
Arbeitsituation	
- Berufstätig (%)	28
- Arbeitsuchend (%)	0
- Berentet (%)	72
Tätigkeitsprofil im Beruf	
- Sitzend (%)	32
- Stehend (%)	8
- Gemischt (%)	60
Rückenmuskulatur beanspruchende Tätigkeit ja /nein (%)	32 / 68

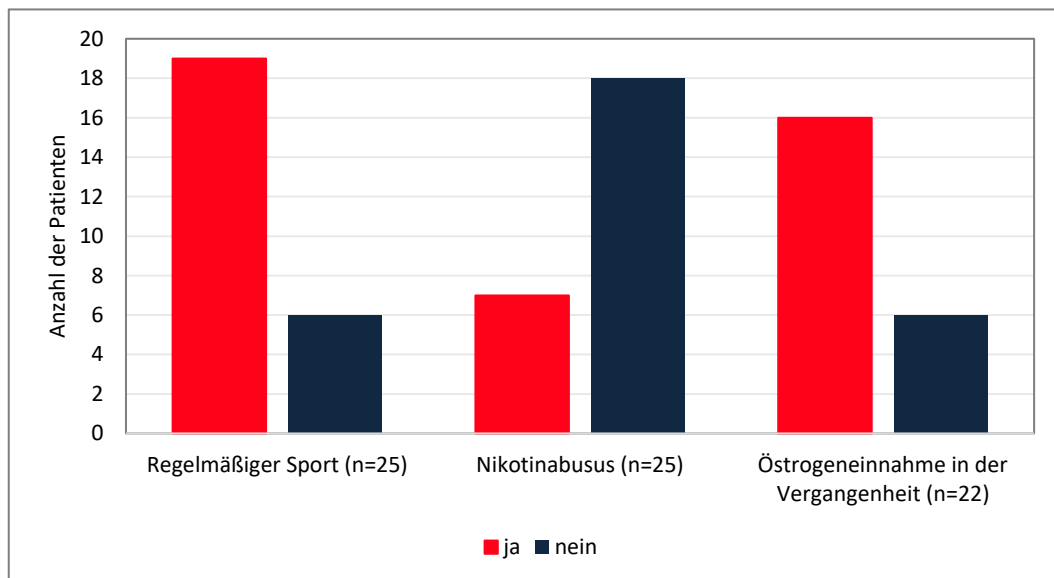


Abbildung 7: Verteilung ausgewählter Grundcharakteristika

4.4.2 Frakturen

19 der 25 Patienten (76 %) erlitten mindestens eine Osteoporose-bedingte Fraktur. Der Großteil hiervon (15 Patienten; 79 % der Patienten mit Fraktur) erlitt zentrale Frakturen, drei Patienten gaben sowohl periphere als auch zentrale Frakturen und ein Patient rein periphere Frakturen an (s. Abb. 8). Zu bemerken ist jedoch, dass aufgrund der Ausschlusskriterien für diese Studie die Osteoporose-typische Radiusfraktur nicht vorkommt, da in diesen Fällen keine objektivierbaren Ergebnisse der Handgriffkraft hätten erhoben werden können [60]. Zur weiteren Differenzierung der Frakturereignisse wurde die Verteilung der zentralen Frakturen erfasst. Da auch Kombinationen aus Brust- und Lendenwirbelkörperfrakturen auftreten können, bestand die Möglichkeit der Mehrfachnennung innerhalb der einzelnen Kategorien. 16 Patienten erlitten eine oder mehrere Frakturen im Bereich der Wirbelkörper, davon frakturierte bei 15 (94 %) ein Brustwirbelkörper. Sieben Patienten gaben Lendenwirbelkörper- und zwei Patienten Schenkelhalsfrakturen an. Der 12. Brustwirbelkörper war der am häufigsten frakturierte Wirbelkörper (acht Frakturen). Es folgten Frakturen des 11. Brustwirbel- und 3. Lendenwirbelkörpers (je fünf Frakturen) und des 10. Brustwirbel- und 1. Lendenwirbelkörpers (je vier Frakturierungen).

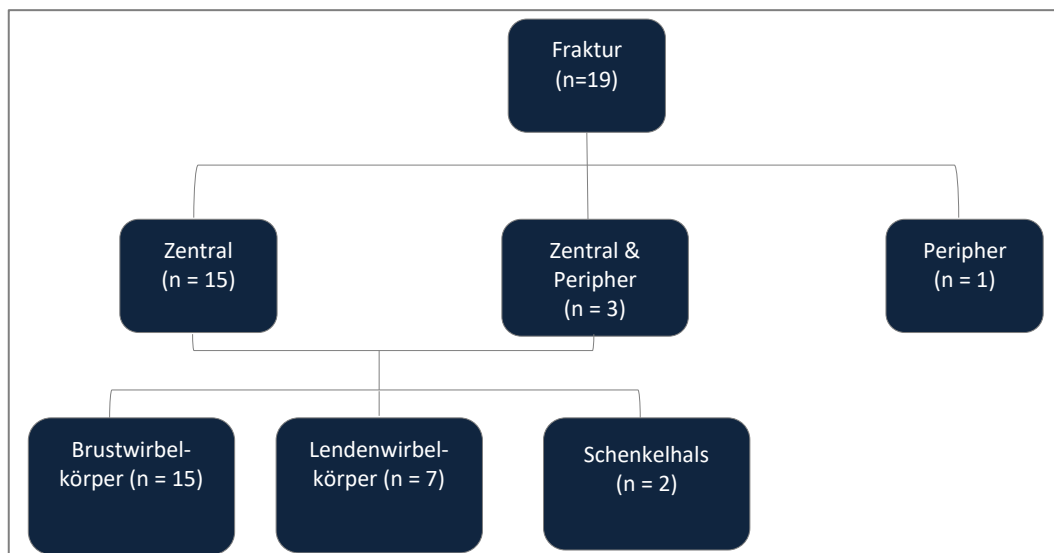


Abbildung 8: Verteilung der Frakturen

Unter den 16 Patienten mit Wirbelkörperfrakturen befanden sich 62.5 % mit zwei (25 %) oder weniger frakturierten Wirbelkörpern pro Person (37.5 %; s. Abb. 9). 12.5 % der Patienten erlitten drei und weitere 12.5 % mehr als fünf Wirbelkörperfrakturen.

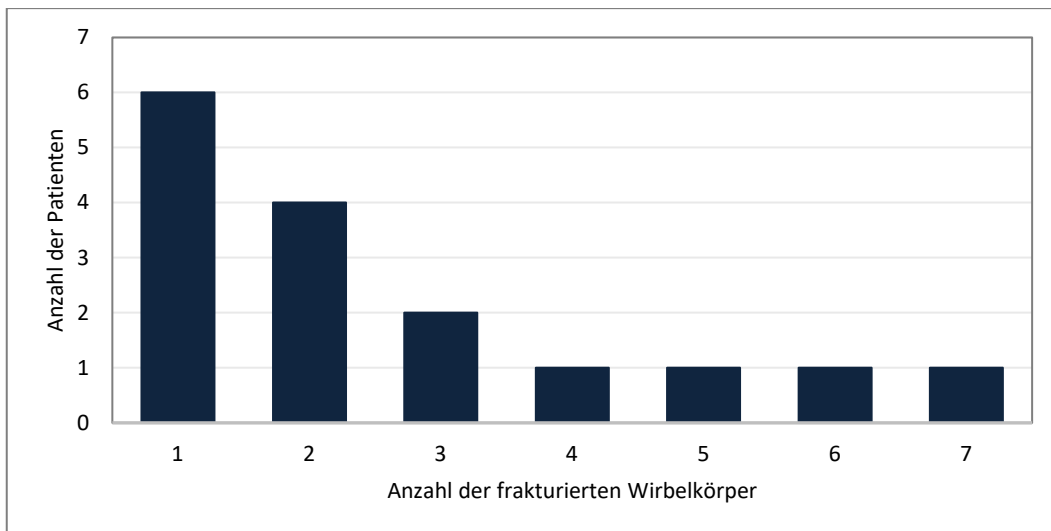


Abbildung 9: Anzahl frakturierter Wirbelkörper der einzelnen Patienten

Werden die Abnahme der Körpergröße, die Rückenschmerzen und die Wirbelkörperfrakturen korreliert, findet sich eine statistisch höchst signifikante starke Korrelation (*Spearman-Korrelation* = .650, $p = .01$) zwischen der Abnahme der Körpergröße und der bestehenden Wirbelkörperfrakturen. Eine weitere statistisch signifikante Korrelation zwischen den anderen Parametern wurde nicht bestätigt (s. Tab. 5).

Tabelle 5: Korrelation Größenabnahme, Schmerz und Wirbelkörperfrakturen

	Größenabnahme	Schmerz	Wirbelkörperfrakturen
Größenabnahme	1	.118	.650 ($p = .01$)
Schmerz	.118	1	-.070
Wirbelkörperfrakturen	.650 ($p = .01$)	-.070	1

Während des Untersuchungszeitraums traten bei sechs Patienten (24 % der Patienten, s. Abb. 10) neue Frakturen auf, darunter befand sich ein Patient, der zuvor keine Fraktur erlitten hatte. 57 % der neuen Frakturen waren zentral. Ein Patient brach sich nach einem Treppensturz den achten und neunten Brustwirbelkörper. Bei zwei weiteren Patienten wurde die Verdachtsdiagnose einer Wirbelkörperfraktur gestellt, deren Bestätigung für die Statistik angenommen wurde. Drei Patienten erlitten eine Fraktur der distalen unteren Extremität. Zwei davon waren sicher traumatisch bedingt (Fahrradsturz, Supinationstrauma). Somit traten bei sechs Patienten sieben neue Frakturen während des Untersuchungszeitraums auf, bei drei Patienten war die Genese traumatisch.

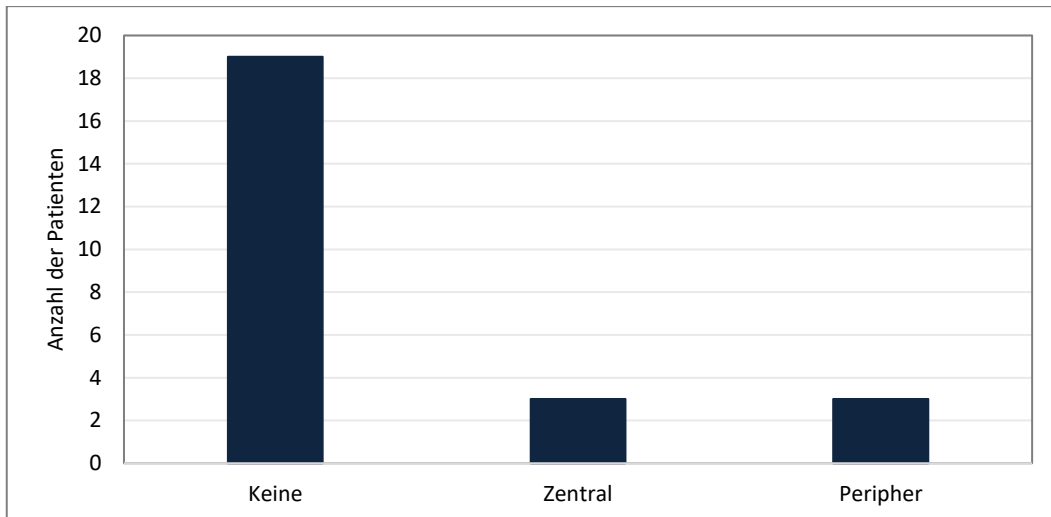


Abbildung 10: Neu aufgetretene Frakturen während des Untersuchungszeitraums

4.4.3 Pharmakologische Therapie der Untersuchungsgruppe

Zur vereinfachten Darstellung wird die Gesamtheit der verschriebenen Medikamentengruppen und die Häufigkeit ihrer Verschreibungen in der Untersuchungsgruppe betrachtet. Bei 4 % der Patienten stellte sich die tägliche Nahrungsaufnahme an Calcium als unzureichend dar, sodass eine Calciumsupplementierung erforderlich wurde. Bei 76 % der Patienten fiel laborchemisch ein Vitamin-D-Mangel auf, weshalb eine 25-Hydroxy-Vitamin-D-Substitution mit Einnahme von 20.000 IE alle zwei oder vier Wochen, je nach Ausmaß des Mangels, begonnen wurde.

Zur spezifisch-osteologischen Therapie kamen Zoledronsäure, Alendronsäure, Ibandronsäure, Denosumab, Teriparatid und Strontiumranelat zum Einsatz. Die Verschreibung der Präparate erfolgte in der Sprechstunde unter individueller Risiko-Nutzen-Abwägung. Bei Patienten mit Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, wie Gastritiden, Ulcera oder Reflux, kamen Zoledronsäure oder Denosumab zum Einsatz. Postmenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Frakturrisiko oder Unverträglichkeiten gegenüber anderen Bisphosphonaten wurde Ibandronsäure verordnet. Patienten mit neuer oder kürzlich aufgetretener Fraktur bei geringem Trauma erhielten Zoledronsäure oder Teriparatid. Abbildung 11 visualisiert die Anzahl der verordneten Präparate. Unter den Osteoporose-spezifischen Medikamenten wurden am häufigsten Bisphosphonate in Form von Zoledronsäure, Alendronsäure und Ibandronsäure verschrieben (68 %). Die Zoledronsäure

wurde intravenös bei 14 Patienten angewendet, wobei bei einem Patienten im Verlauf der Therapie der Wechsel zur Alendronsäure erfolgte. Weitere drei Patienten nahmen Alendronsäure in Form von Tabletten per os ein, einer dieser Patienten als Kombinationspräparat mit Cholecalciferol. Die Ibandronsäure wurde intravenös bei einem Patienten alle drei Monate verabreicht. Insgesamt wurden dementsprechend 15 Patienten intravenös mit Bisphosphonaten versorgt. Des Weiteren wurde der monoklonale Antikörper Denosumab viermal verordnet. Dieser wurde subkutan alle sechs Monate appliziert. Teriparatid wurde von zwei Patienten der Untersuchungsgruppe subkutan appliziert. Ein Patient nahm Strontiumranelat ein.

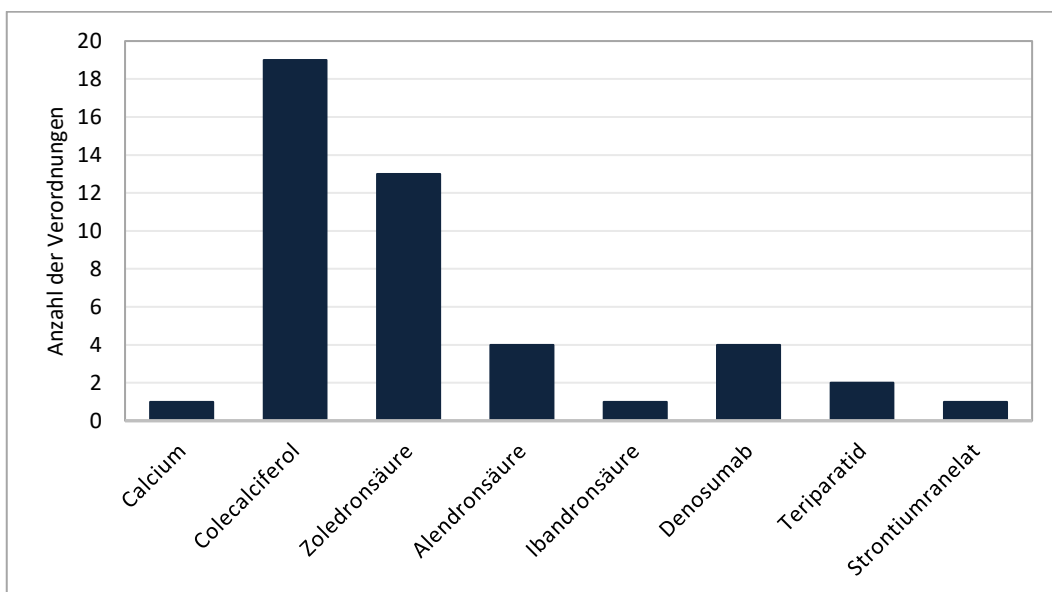


Abbildung 11: Verordnete spezifisch-osteologische Substanzen

4.5 Statistische Verfahren

Im Anschluss an die Datenerhebung erfolgte die statistische Auswertung. Hierfür wurden die Daten der Parameter Alter, Untersuchungszeitraum, Frakturen, Schmerzen, Medikamente, Körpergröße, -gewicht, Body-Mass-Index, Tandemstand, Tandemgang, Ganggeschwindigkeit, Chair-Rising-Test und Handgriffkraft in Excel erfasst. Auf dieser Datenbasis wurden die nachfolgenden Diagramme erstellt. Anschließend erfolgte mittels der IBM SPSS Software bis Version 27 (SPSS Inc., Chicago, USA) die statistische Auswertung. Zur deskriptiven Beschreibung wurden Anzahl der Beobachtungen sowie Minimum, Maximum, Mittelwert [M] und Standardabweichung [SD] bestimmt. Die Darstellung der

Intervalle erfolgte in Form von Mittelwert \pm Standardabweichung. Zur qualitativen Beschreibung wurde für die einzelnen Parameter die absolute und prozentuale Häufigkeit berechnet.

Zur Prüfung der Normalverteilung der abhängigen Variablen wurde der Shapiro-Wilk-Test genutzt. Abhängig vom Testergebnis konnten die Veränderungen der Parameter zwischen den Messzeitpunkten und deren Signifikanz erfasst werden. Die p-Werte resultieren aus zweiseitigen statistischen Tests, wobei $p \leq .05$ als statistisch signifikant gilt. Es folgte der Chi²-Test zur Bestimmung der qualitativen Merkmale und zur Testung kategorialer Häufungen. Im Anschluss erfolgte die Berechnung der Effektstärke ausgewählter Variablen. Ergab sich eine Normalverteilung der Parameter, wurde der abhängige t-Test zur Ermittlung der Veränderung zwischen Erst- und Kontrolluntersuchung und deren Signifikanz verwendet. Anschließend wurden noch die Effektstärken nach Cohens D ermittelt, die sich aus dem Quotienten der Differenz der Mittelwerte und der Standardabweichung ergeben. Ein Resultat ab 0.8 wurde als starker Effekt gewertet, ein Ergebnis ab 0.5 galt als mittelstarker und ab 0.2 als schwacher Effekt. Lag keine Normalverteilung der Parameter vor, kam der Rangfolge-Test nach Wilcoxon zur Anwendung. Im Anschluss konnte aus dem Quotienten der Prüfgröße (z) und der Wurzel der Teilnehmerzahl (n) die Effektstärke (r) für nonparametrische Tests berechnet werden. Ein Wert größer als 0.5 galt als starker Effekt und ein Ergebnis unter 0.3 als schwacher Effekt. Folglich entspricht ein Ergebnis zwischen 0.3 und 0.5 einem mittelstarken Effekt. Zur Untersuchung einer Korrelation zwischen zwei nicht normalverteilten Variablen wurde die Spearman-Korrelation angewendet und diese auf Signifikanz geprüft.

5. Ergebnisse

5.1 Körperliche Veränderungen

5.1.1 Körpergröße

Im Vergleich zur anamnestischen Größe im Erwachsenenalter änderte sich die Körpergröße zum Untersuchungszeitpunkt bei etwa einem Drittel der Patienten (32 %) nicht, bei den anderen 68 % war eine Größenabnahme zu verzeichnen. Die Abnahme betrug im Durchschnitt 2.7 cm (2 %) und war signifikant (*asymptotischer Wilcoxon-Test: $p = .001$, $N = 25$, s. Tab. 6*). Bei den 17 Patienten mit nachweisbarer Größenminderung lag diese bei durchschnittlich 3.96 cm. Eine Minderung von bis zu 3 % der Körpergröße stellte mit acht Patienten den größten Teil dar. Die maximale Abnahme in der Untersuchungsgruppe betrug -6 % (10 cm, s. Abb. 12).

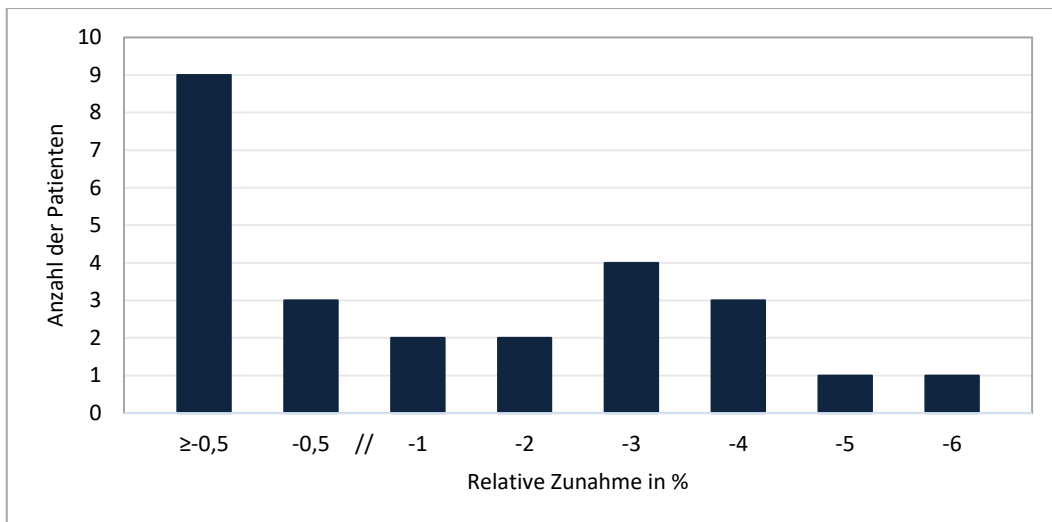


Abbildung 12: Relative Zunahme der Körpergröße

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der Körpergröße

Körpergröße (cm)	N	Min	Max	MW	SD	p-Wert
Erstuntersuchung	25	154	181	167.2	7.7	.001
Kontrolluntersuchung	25	153.5	180.4	164.5	8.1	
Absolute Zunahme	25	-10.00	0.00	-2.7	3.1	-
Relative Zunahme	25	0.94	1.00	0.8	0.0	-

5.1.2 Körpergewicht

Während der medikamentösen Therapie kam es zu einer Gewichtszunahme von durchschnittlich 500 g (ca. 1 %) in der Untersuchungsgruppe. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung betrug der Mittelwert des Gewichts der Untersuchungsgruppe 67.0 kg ($SD = 11.5$) und nahm zum Kontrollzeitpunkt auf 67.5 kg ($SD = 10.4$) zu (s. Tab. 7). Die Veränderungen sind nicht signifikant ($t = -.50$, $p > .05$). Zur vereinfachten Darstellung wurden geringe Gewichtsveränderungen unter 0.5 kg der Gruppe des unveränderten Körpergewichts zugeordnet. In diese Kategorie fielen fünf Patienten. Zwölf Patienten nahmen durchschnittlich 2.7 kg an Gewicht zu. Die höchste Zunahme erreichte ein Patient mit einer Zunahme von 17 % des ursprünglichen Gewichts. Acht Patienten verloren im Verlauf der Studie Gewicht. Die Gewichtsreduktion der acht Patienten betrug im Durchschnitt 3.86 kg, die stärkste Abnahme lag bei 11 % des vorherigen Gewichts.

Tabelle 7: Deskriptive Statistik des Körpergewichts

Körpergewicht (kg)	N	Min	Max	MW	SD	p-Wert
Erstuntersuchung	25	48.00	95.00	67.0	11.5	.616
Kontrolluntersuchung	25	50.00	85.00	67.5	10.4	
Absolute Zunahme	25	-10.00	11.00	0.4	4.1	-
Relative Zunahme	25	0.89	1.17	1.0	0.1	-

5.1.3 Body-Mass-Index

Die Kategorisierung des BMIs zum Erstuntersuchungszeitpunkt erfolgte nach der Klassifikation und den Richtwerten der WHO [64]. Der Mittelwert des BMIs lag hiernach bei 24.6 kg/m². Das Gewicht von zwölf Patienten (48 %) lag im Normalbereich (BMI > 18.5 kg/m² und < 24.9 kg/m²; s. Abb. 13, s. Tab. 8). Elf Patienten (44 %) waren präadipös (BMI ≥ 25 kg/m²). Ein Patient fiel mit einem BMI von 33.6 kg/m² in den Bereich der Adipositas Grad 1 (BMI ≥ 30 kg/m²). Somit waren 48 % der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt definitionsgemäß übergewichtig. Ein Patient galt als untergewichtig (BMI < 18.5 kg/m²).

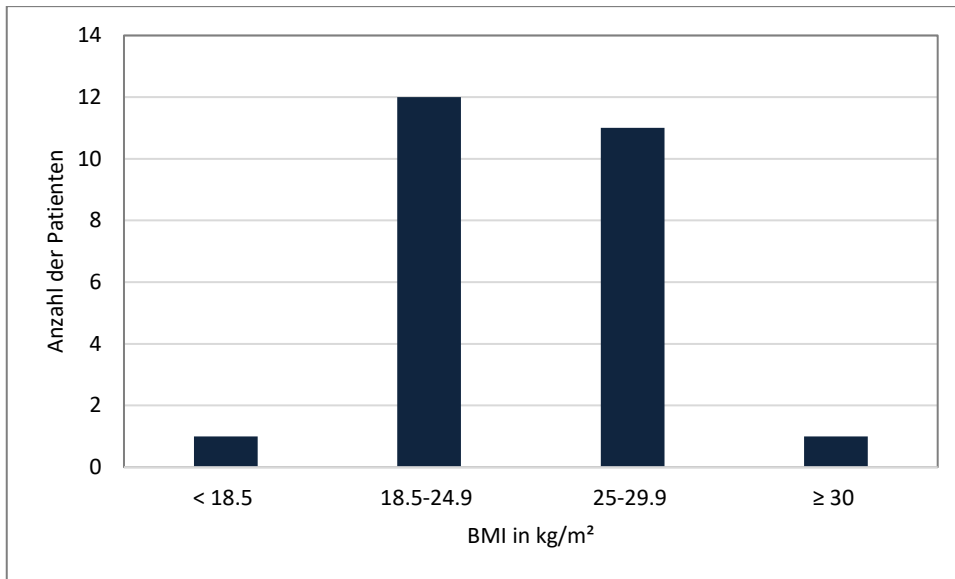


Abbildung 13: Body-Mass-Index zum Erstuntersuchungszeitpunkt

Tabelle 8: Deskriptive Statistik des Body-Mass-Index

Body-Mass-Index (kg/m ²)	N	Min	Max	MW	SD
Aktueller BMI	25	16.70	33.62	24.6	3.6

5.2 Veränderung der Ganggeschwindigkeit

Der Mittelwert der Ganggeschwindigkeit stieg von 0.90 m/s ($SD = 0.14$) zum ersten Erhebungszeitpunkt auf 0.92 m/s ($SD = 0.18$, s. Tab. 9), was einer Leistungszunahme von 2 % entspricht. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten lag die Ganggeschwindigkeit bei sechs Patienten (24 %) bei ≤ 0.8 m/s. Diese Gruppe umfasste jedoch nicht die gleichen Patienten. Im Vergleich zur Erstuntersuchung verbesserten sich vier Patienten auf eine Ganggeschwindigkeit von > 0.8 m/s, gleichzeitig verschlechterten sich wiederum vier Patienten auf ≤ 0.8 m/s. In der Untersuchungsgruppe fiel zum Kontrollzeitpunkt eine große Spanne zwischen der maximalen Verschlechterung von 30 % und der maximalen Verbesserung von 43 % auf. Es verschlechterten sich insgesamt 10 Patienten, 14 Patienten verbesserten sich. Die Veränderungen der Ganggeschwindigkeit sind jedoch nicht signifikant ($t = -.57, p > .05$).

Tabelle 9: Deskriptive Statistik der Ganggeschwindigkeit

Ganggeschwindigkeit (m/s)	N	Min	Max	MW	SD	p-Wert
Erstuntersuchung	25	0.60	1.15	0.90	0.14	.573
Kontrolluntersuchung	25	0.51	1.29	0.92	0.18	
Absolute Verbesserung	25	-0.34	0.30	0.02	0.19	-
Relative Verbesserung	25	0.70	1.43	1.02	0.21	-

5.3 Veränderung der Koordination

5.3.1 Tandemgang

Im Tandemgang verbesserten sich die Patienten durchschnittlich um 0.2 Schritte von 7.4 Schritten ($SD = 1.3$) auf 7.6 Schritten ($SD = 1.0$), was einer Verbesserung von 3 % entspricht (s. Tab. 10) bei fehlender statistischer Signifikanz der Veränderung (*asymptotischer Wilcoxon-Test: $p > .05$*). Die Leistung von 18 Patienten verblieb unverändert. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung gelang es 20 Patienten, die acht Schritte durchzuführen, in der Kontrolle waren es 21 Patienten.

Tabelle 10: Deskriptive Statistik des Tandemgangs

Tandemgang (Schritte)	N	Min	Max	MW	SD	p-Wert
Erstuntersuchung	25	4.00	8.00	7.4	1.3	.443
Kontrolluntersuchung	25	4.00	8.00	7.6	1.00	
Absolute Verbesserung	25	-2.00	4.00	0.2	1.3	-
Relative Verbesserung	25	0.75	2.00	1.03	0.3	-

5.3.2 Tandemstand

Auch beim Tandemstand zeigte sich keine signifikante Veränderung, bei 20 Patienten waren keine Veränderungen im Stand links vor rechts feststellbar. Im Durchschnitt zeigten die Patienten unter der Behandlung eine geringere Leistung im Stand rechts vor links (MW Kontrolle 3.7 Punkte ($SD = 0.5$), MW Erstuntersuchung 3.8 Punkte ($SD = 0.7$); s. Tab. 11). Bei 17 Patienten gab es in dieser Position keine Veränderung, fünf verschlechterten und drei verbesserten sich. Im Stand links vor rechts blieb der mittlere Score gleich (MW Kontrolle 3.8 Punkte ($SD = 0.5$), MW Erstuntersuchung 3.8 Punkte ($SD = 0.7$)). Hier zeigten 20 Patienten eine gleichbleibende Leistung, zwei verschlechterten und drei verbesserten

sich. Diese Veränderungen sind sowohl im Stand rechts vor links ($t = 0.29, p > .05$) als auch im Stand links vor rechts ($t = -0.29, p > .05$) nicht signifikant.

Tabelle 11: Deskriptive Statistik des Tandemstands

Tandemstand (Punkte)		N	Min	Max	MW	SD	p-Wert
Rechts/Links	Erstuntersuchung	25	1	4	3.8	0.7	.770
	Kontrolluntersuchung	25	3	4	3.7	0.5	
	Absolute Verbesserung	25	-1	2	0.0	0.7	
Links/Rechts	Erstuntersuchung	25	1	4	3.8	0.7	.770
	Kontrolluntersuchung	25	2	4	3.8	0.5	
	Absolute Verbesserung	25	-2	2	0.0	0.7	

5.4 Short Physical Performance Battery

In der SPPB erreichten die Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Mittel etwa elf Punkte ($SD = 1.2$). Dabei war die niedrigste erreichte Punktzahl acht Punkte. Die maximal erreichte Punktzahl lag in der Untersuchungsgruppe bei zwölf Punkten. Nach der medikamentösen Therapie betrug der Mittelwert 10.8 Punkte ($SD = 1.2$), die Spannweite der Werte veränderte sich nicht (s. Tab. 12). Es ergab sich somit keine wesentliche Änderung der mittleren Punktzahl, es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied (*asymptotischer Wilcoxon-Test: $p > .05, N = 25$*).

Tabelle 12: Deskriptive Statistik der Short Physical Performance Battery

SPPB (Punkte)	N	Min	Max	MW	SD	p-Wert
Erstuntersuchung	25	8.00	12.00	11.1	1.2	.234
Kontrolluntersuchung	25	8.00	12.00	10.8	1.2	

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung erreichten 48 % der Patienten die maximale Punktzahl, drei Patienten (12 %) erreichten weniger als zehn Punkte. In der Kontrolluntersuchung erzielten 32 % zwölf Punkte (s. Abb. 14). Zwei der Patienten mit zuvor weniger als zehn Punkten konnten sich auf elf Punkte verbessern, es verschlechterten sich jedoch zwei andere Patienten auf acht und neun Punkte. Unter der medikamentösen Therapie verschlechterte sich bei 44 % der Patienten die Punktzahl, bei je 4 % um drei oder zwei und bei 36 % um einen Punkt. 16 % der Patienten gelang eine Verbesserung ihrer Ergebnisse um einen (8 %) oder drei (8 %) Punkte.

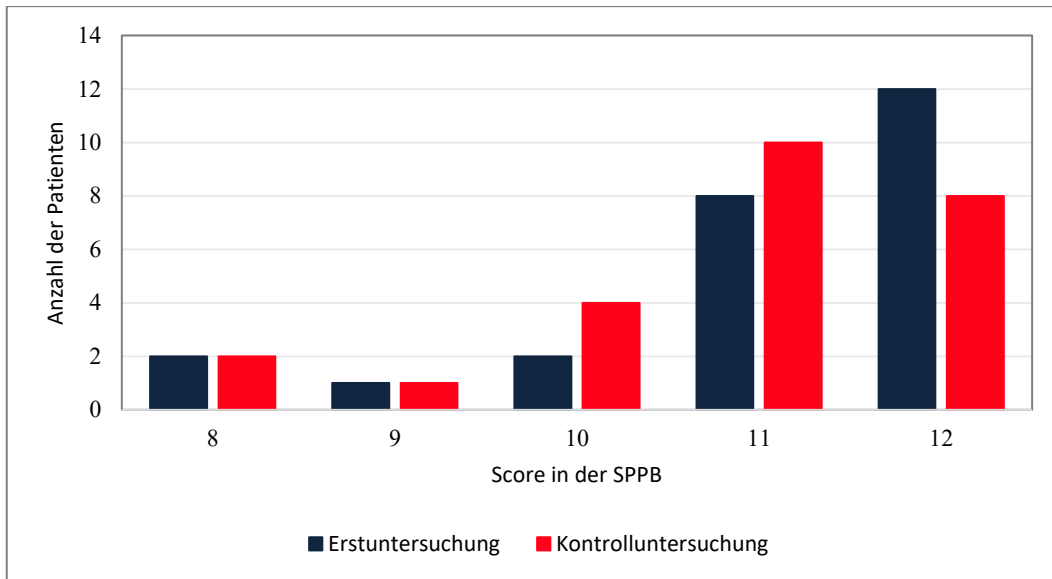


Abbildung 14: Erreichter SPPB-Score der Erst- und Kontrolluntersuchung

5.5 Veränderung der Kraft

5.5.1 Chair-Rising-Test

Der Mittelwert der Erstuntersuchung lag bei 9.8 s ($SD = 2.3$) und stieg bei der Kontrolluntersuchung auf 10.7 s ($SD = 2.7$; s. Tab. 13). Die für die Durchführung benötigte Zeit nahm um 0.92 s (9 %) zu. Diese Veränderungen sind nicht signifikant ($t = -1.79, p > .05$). 64 % der Patienten verschlechterten sich in ihrer Leistung unter der medikamentösen Therapie (s. Abb. 15). Dabei lag die höchste Zeitzunahme bei 8.4 s, dies entspricht einer Leistungsabnahme von 45.7 %. 32 % der Patienten verbesserten ihre vorherige Leistung. Zum ersten Untersuchungszeitpunkt benötigten zehn Patienten (40 %) mehr als zehn Sekunden für die fünfmalige Wiederholung der Übung. Zum Kontrollzeitpunkt waren es zwölf Patienten (48 %).

Tabelle 13: Deskriptive Statistik des Chair-Rising-Tests

Chair-Rising-Test (s)	N	Min	Max	MW	SD	p-Wert
Erstuntersuchung	25	5.29	15.00	9.8	2.3	.086
Kontrolluntersuchung	25	6.30	18.52	10.7	2.7	
Absolute Verbesserung	25	-8.37	3.73	-0.9	2.6	-
Relative Verbesserung	25	0.55	1.34	0.9	0.2	-

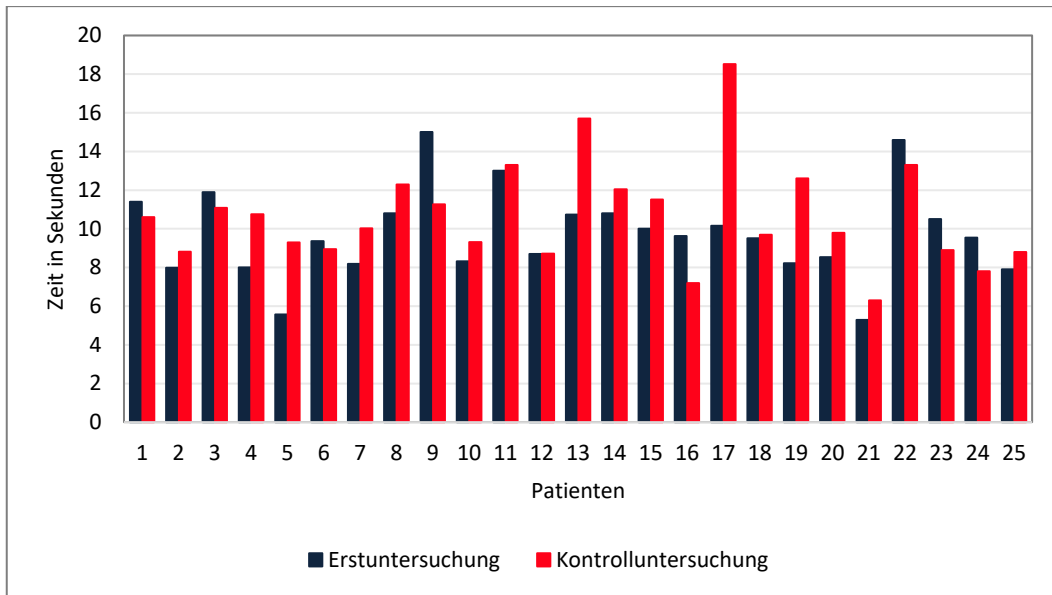


Abbildung 15: Relative Verbesserung des Chair-Rising-Tests

5.5.2 Handgriffkraft

Bei allen Patienten der Untersuchungsgruppe war die rechte die dominante Hand. Deren Kraft verringerte sich unter der medikamentösen Therapie im Durchschnitt um 2.4 kg (-8.1 %) von 29.6 kg ($SD = 9.9$) auf 27.2 kg ($SD = 8.7$) (s. Tab. 14). Diese Veränderung war signifikant (*asymptotischer Wilcoxon-Test: $p < .05$, $N = 25$*) mit einem mittelstarken Effekt (*Effektstärke $r = 0.391$*) der medikamentösen Therapie. Bei 68 % nahm die Handgriffkraft rechts ab. Demgegenüber stehen 12 %, bei denen diese zunahm (s. Abb. 16).

Auch die Handgriffkraft der linken Hand nahm in der Kontrolluntersuchung ab (s. Tab. 14), die Veränderung war dabei nicht signifikant (*asymptotischer Wilcoxon-Test: $p > .05$, $N = 25$*). Bei 60 % der Patienten nahm die Handgriffkraft links ab, bei 28 % verbesserte sie sich. Die Minderung der Griffkraft betrug im Mittel 1.48 kg (-2.47 %).

Der für Männer geltende Referenzwert von 27 kg [65] wurde zum Zeitpunkt der Erst- und Kontrolluntersuchung von keinem männlichen Patienten unterschritten. Bei den 22 Frauen der Untersuchungsgruppe lag eine Patientin zu beiden Untersuchungszeitpunkten unter dem Referenzwert von 16 kg [65].

Tabelle 14: Deskriptive Statistik der Handgriffkraft rechts und links

	Handgriffkraft (kg)	N	Min	Max	MW	SD	ρ-Wert
Rechte Hand	Erstuntersuchung	25	8.00	57.00	29.6	9.9	.049
	Kontrolluntersuchung	25	12.00	60.00	27.2	8.7	
	Absolute Verbesserung	25	-19.00	4.00	-2.4	4.6	-
	Relative Verbesserung	25	0.64	1.50	0.9	0.2	-
Linke Hand	Erstuntersuchung	25	11.00	55.00	28.0	9.8	.136
	Kontrolluntersuchung	25	18.00	57.00	26.5	8.4	
	Absolute Verbesserung	25	-16.00	7.00	-1.5	4.5	-
	Relative Verbesserung	25	0.68	1.64	0.98	0.2	-

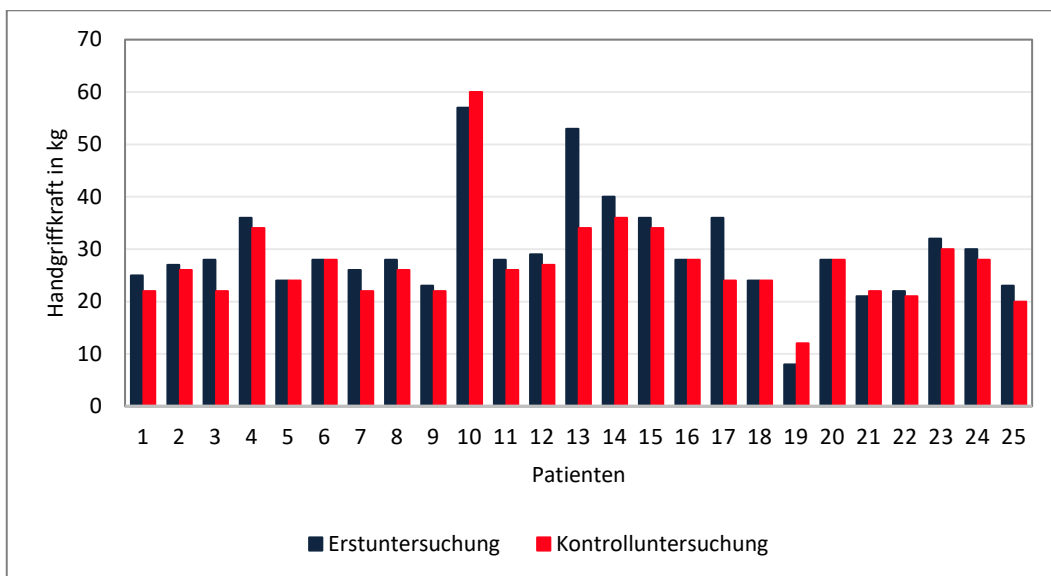


Abbildung 16: Handgriffkraft der dominanten Hand der Erst- und Kontrolluntersuchung

5.6 Schmerz

Das subjektive Schmerzempfinden, festgehalten auf der NRS, nahm unter der spezifischen medikamentösen Therapie zwischen Erst- und Kontrolluntersuchung ab (s. Abb. 17 und 18). Da die Patienten der Nummern zehn und elf keine Aussage bezüglich ihrer Schmerzen machten, werden sie in der Abbildung nicht mit aufgeführt. 74 % der Patienten gaben zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung Schmerzen an, 26 % der Patienten waren zu diesem Zeitpunkt schmerzfrei. Das durchschnittliche Schmerzniveau lag bei 4.4 Punkten auf der NRS. Die höchsten Schmerzen wurden mit jeweils 4 % bei acht und neun Punkten angegeben. Am häufigsten lagen die Schmerzen bei sechs Punkten (26 %). Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung lag das durchschnittliche Schmerzniveau bei 2.6 Punkten und sank somit um 1.8 Punkte. Dies entspricht einer Verbesserung von 41 %. Die maximalen Schmerzangaben reduzierten sich deutlich auf sechs Punkte (4 %). Am häufigsten wurden die Schmerzen zum Kontrollzeitpunkt mit jeweils 17 % bei drei, vier und fünf Punkten angegeben. Bei fast allen Patienten war ein Abwärtstrend der Schmerzen zu verzeichnen. Ein zuvor schmerzfreier Patient gab in der Kontrolle neue Schmerzen (1 Punkt auf der NRS) an. Die Schmerzreduktion nach 18-monatiger spezifischer Osteoporose-Therapie stellte sich als signifikant (*asymptotischer Wilcoxon-Test: $p = .001$* , s. Abb. 18, Tab. 15) mit als stark zu wertendem Effekt (*Effektstärke $r = 0.508$*) dar.

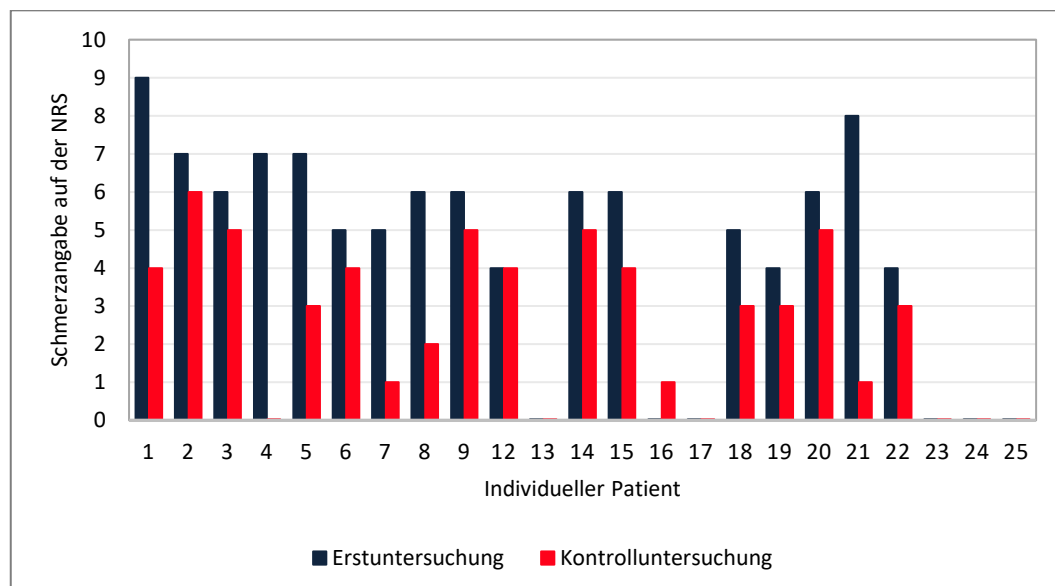


Abbildung 17: Selbsteinschätzung der Schmerzen der Erst- und Kontrolluntersuchung

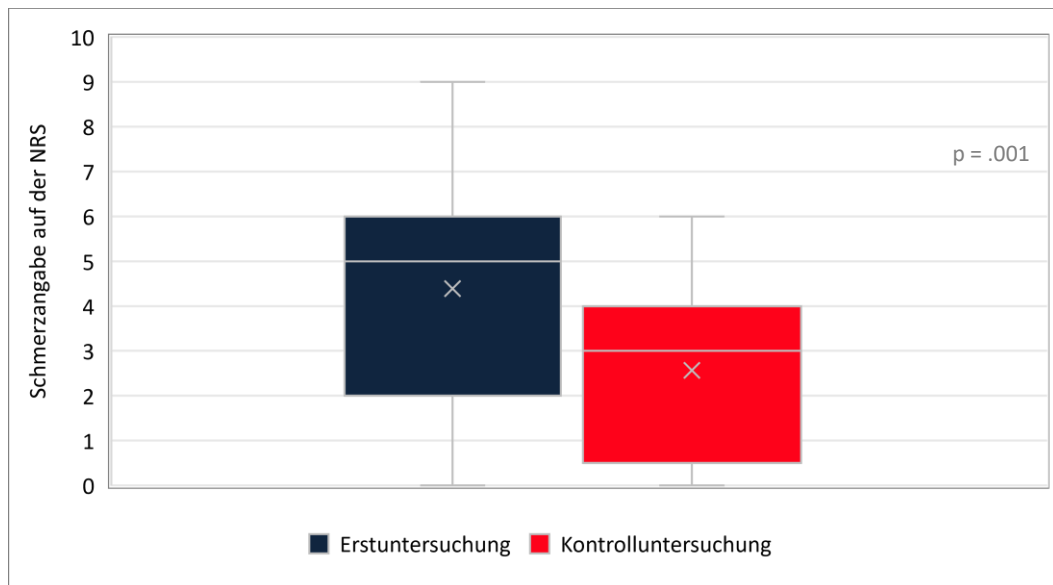


Abbildung 18: Entwicklung des Schmerzes zwischen Erst- und Kontrolluntersuchung

Tabelle 15: Deskriptive Statistik der Schmerzentwicklung auf der NRS

Schmerz (NRS)	N	Min	Max	MW	SD	p-Wert
Erstuntersuchung	23	0.00	9.00	4.4	2.9	.001
Kontrolluntersuchung	23	0.00	6.00	2.6	2.0	

Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung erfolgte eine detailliertere Schmerzanamnese. 88 % der Patienten gaben an, Rückenschmerzen im Allgemeinen zu kennen, auch wenn diese in einigen Fällen zum Anamnesezeitpunkt nicht vorlagen (s. Tab. 16). Bei 28 % traten sie täglich auf. Die Mehrheit (60 %) hatte gelegentlich auftretende Rückenschmerzen. Bei Auftreten der Schmerzen bestand bei je 32 % der Patienten ein konstanter Dauerschmerz ohne Schmerzspitzen oder eine Schmerzexazerbation am Abend, wobei letztere in Zusammenhang mit einer höheren körperlichen Belastung am Tag stand. Die häufigste Lokalisation war die lumbale Wirbelsäule (56 %), gefolgt von Schmerzen der gesamten Wirbelsäule (28 %). Der Schmerzcharakter wurde von 56 % der Patienten als dumpf und von 12 % als stechend beschrieben. Zum Erstuntersuchungszeitpunkt wurden die Schmerzen bei durchschnittlich 4.4 Punkten auf der numerischen Ratingskala eingeordnet. 28 % der Patienten nahmen regelmäßig (16 %) oder bedarfsweise (12 %) eine analgetische Medikation ein, 12 % gaben Ibuprofen (WHO-Stufe I) als Bedarfsmedikation an. 4 % der Patienten wurde ein Analgetikum der WHO-Stufe II verordnet. Bei 12 % der Patienten bestand eine kombinierte Therapie.

Tabelle 16: Schmerzanamnese der Studienpopulation

Schmerzanamnese	
Rückenschmerz ja / nein (%)	88 / 12
Schmerzhäufigkeit	
- Täglich (%)	28
- Gelegentlich (%)	60
- Nie (%)	12
Lokalisation	
- HWS (%)	0
- BWS (%)	4
- LWS (%)	56
- Gesamter Rücken (%)	28
- Kein Schmerz (%)	12
Zeitpunkt des größten Schmerzes	
- Morgens (%)	12
- Mittags (%)	4
- Abends (%)	32
- Nachts (%)	8
- Ganztägig (%)	32
- Kein Schmerz (%)	12
Schmerzcharakter	
- Dumpf (%)	56
- Stechend (%)	12
- Brennend (%)	8
- Unterschiedlich (%)	12
- Kein Schmerz (%)	12
NRS ^(n = 23) 0-10	4.4 ± 2.9 (Min 0 - Max 9)
Schmerzmedikation ja / nein (%)	28 / 72
- WHO-Stufe I (%)	12
- WHO-Stufe II (%)	4
- Kombiniert (%)	12

5.7 Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg

Die Verbesserung um mindestens zwei Punkte auf der NRS wurde als Therapieerfolg (TE) definiert. Acht Patienten hatten einen Therapieerfolg, 15 Patienten erfüllten dieses Kriterium nicht (KTE). Zur weiteren Differenzierung wurde der Einfluss der erhobenen Parameter auf den Therapieerfolg ermittelt (s. Tab. 17, s. Kap. 4.5). Das Körpergewicht der beiden Gruppen unterschied sich zum Erstuntersuchungszeitpunkt signifikant ($57.4 \pm 6.8 \text{ kg (TE)}$ vs. $70.3 \pm 11.2 \text{ kg (KTE)}$, $p \leq .01$). Bei der Kontrolluntersuchung war dieser Unterschied weiterhin signifikant ($59.6 \pm 9.0 \text{ kg (TE)}$ vs. $69.3 \pm 10.0 \text{ kg (KTE)}$, $p \leq .05$). Aus dem Unterschied zwischen den errechneten Body-Mass-Indizes der beiden Gruppen konnte keine signifikante Veränderung abgeleitet werden ($p > .05$). Bei den verordneten Medikamenten nahm lediglich die Applikation von Teriparatid Einfluss auf den Therapieerfolg ($p \leq .05$). Zwischen den beiden Gruppen ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Chair-Rising-Test und der Laufgeschwindigkeit. Dies gilt auch für den Einfluss der Life-Style-Faktoren wie z. B. den Nikotinabusus. Neu aufgetretene Frakturen und eine calciumreiche Ernährung führten ebenso zu keinem signifikanten Unterschied im Therapieerfolg zwischen den Untersuchungsgruppen. Eine regelmäßige sportliche Aktivität stellte sich dagegen als signifikanter Einflussfaktor auf den Therapieerfolg ($p \leq .05$) dar.

Tabelle 17: Therapieerfolg und darauf einflussnehmende Parameter

Parameter	Therapieerfolg (n = 8)	Kein Therapieerfolg (n = 15)	p-Wert
	MW ± SD		
Alter (Jahre)	63.3 ± 8.5	65.1 ± 8.3	.625 ^t
Gewicht (kg)			
Erstuntersuchung	57.4 ± 6.8	70.3 ± 11.2	.007 ^t
Kontrolluntersuchung	59.6 ± 9.0	69.3 ± 10.0	.033 ^t
BMI (kg/m ²)	23.5 ± 2.9	25.0 ± 4.1	.355 ^t
Chair-Rising-Test (s)			
Erstuntersuchung	8.9 ± 2.3	10.2 ± 2.2	.105 ^t
Kontrolluntersuchung	10.1 ± 1.8	10.9 ± 3.1	.496 ^t
Laufgeschwindigkeit (m/s)			
Erstuntersuchung	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	.413 ^t
Kontrolluntersuchung	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.2	.469 ^t
	Anzahl der Patienten		
Raucher ja / nein	3 / 5	4 / 11	.591 ^c
Bisphosphonat ja / nein	7 / 1	8 / 7	.101 ^c
Monoklonaler Antikörper ja / nein	1 / 7	3 / 12	.651 ^c
Teriparatid ja / nein	2 / 6	0 / 15	.043 ^c
Strontiumranelat ja / nein	1 / 7	0 / 15	.161 ^c
Neu aufgetretene Frakturen ja / nein	3 / 5	3 / 12	.363 ^c
Sport ja / nein	8 / 0	8 / 7	.021 ^c

*TE = Abnahme von 2 Punkten auf der NRS, t unabhängiger t-Test, c Chi-Quadrat Test

6. Diskussion

Die Osteoporose führt zu Frakturen und Schmerzen und schränkt die Mobilität und Lebensqualität der Betroffenen ein. In spezifischen Medikamentenstudien konnte der fraktur- und schmerzsenkende Effekt einer spezifischen medikamentösen Osteoporose-Therapie (s. Kap. 6.4 und 6.5) nachgewiesen werden. Auch die Förderung von körperlicher Aktivität ist seit Jahren fester Bestandteil des Therapieregimes [37].

Wie sich die physischen Parameter und der Schmerz aber unter realen Lebensumständen unter der spezifischen Therapie entwickeln und wie die Patienten den Empfehlungen nachkommen, war Untersuchungsziel dieser Studie. Weiterer Optimierungsbedarf in der klinischen Versorgung der Osteoporose-Patienten soll somit aufgedeckt werden, damit die Selbstständigkeit und Lebensqualität länger erhalten werden kann. Parameter, die sich während des durchschnittlich 18-monatigen Beobachtungszeitraums nicht veränderten, wurden positiv bewertet.

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation liegt mit 65 Jahren knapp unter dem für Deutschland in der Bone Evaluation Study erhobenen durchschnittlichen Erkrankungsalter (66.6 Jahre) [10]. Begründet liegt dies vermutlich in der Rekrutierung der Patienten aus einer Spezialambulanz, in welcher meist Patienten behandelt werden, die früher und stärker betroffen sind.

6.1 Lebensstil

Mehr als zwei Drittel der weiblichen Patientinnen (73 %) der Untersuchungsgruppe nahmen Östrogenpräparate ein. Bei 69 % erfolgte diese über mehr als zehn Jahre. Die langfristige Östrogeneinnahme wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Laut Studienlage gibt es Hinweise, dass eine vergangene prämenopausale antikontrazeptive Östrogenezufuhr zu einer Abnahme des Knochenumsatzes, gemessen an Osteocalcin und carboxyterminalen Kollagen-Crosslinks, führt. Zudem ging eine Einnahme mit einer besseren körperlichen Fitness im Vergleich zu Frauen ohne Östrogeneinnahme einher [66]. Frauen mit Östrogeneinnahme scheinen ein geringeres Frakturrisiko zu haben [67]. Es wird aber auch kritisch diskutiert, ob der Beginn einer Östrogeneinnahme im jungen Alter zu einer geringeren maximalen Knochenmasse (Peak Bone Mass) führt [67, 68], da in weiteren Studien ein deutlich negativer Effekt auf den Knochenstoffwechsel junger Frauen

beschrieben wird. Diese Frauen hatten eine signifikant niedrigere Knochenmasse [69], sodass ein leicht erhöhtes Frakturrisiko im Vergleich zu Gleichaltrigen vermutet werden kann [70]. Auffällig in der Gruppe der prämenopausalen Frauen mit Fraktur war zudem ein signifikant höherer Anteil an Raucherinnen [67]. Nikotinabusus kann zu einer Abnahme der Knochendichte führen [71]. In der Untersuchungsgruppe betrieben 28 % der Patienten einen regelmäßigen Nikotinabusus. Je höher die konsumierte Nikotinmenge ist, desto größer ist der Knochenmasseverlust [72]. Ein langfristiger Rauchstopp reduziert das Risiko einer geringeren Knochendichte [73], wobei es aber Jahrzehnte dauern kann, bis das Knochendichteelevel eines Nichtrauchers erreicht wird [72]. Es finden sich in der Literatur andererseits Hinweise, dass sich Nikotin in sehr geringen Dosen positiv auf die Knochenresorption auswirkt [74]. Der Nikotingehalt einer Zigarette ist dabei aber höher als die der angenommenen protektiven Dosen [75].

Positiv auf die Knochendichte scheint sich ein hochnormales bis leicht übergewichtiges Körpergewicht auszuwirken. Eine Erklärung wird in der höheren mechanischen Belastung gesehen [76]. Das Frakturrisiko wird dadurch aber nicht generell gesenkt. Zwar treten bei adipösen Patienten weniger Wirbelkörper- und Hüftfrakturen auf. Dagegen steigt die Rate an peripheren Frakturen (z. B. Oberarm- oder Knöchelfrakturen) [77]. Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und Schmerzen des Rückens und der unteren Extremität festgestellt [78]. In der Untersuchungsgruppe lag der mittlere BMI bei 24.62 kg/m², 48 % der Patienten lagen oberhalb des Normbereichs. Werden nur die Patienten mit Therapieerfolg betrachtet, fällt ein durchschnittlich 12.5 kg geringeres Körpergewicht ($p \leq .05$) im Vergleich zur Gruppe ohne Therapieerfolg auf. Der BMI lag in der Gruppe mit Therapieerfolg mit 23.5 kg/m² im Normbereich, wohingegen bei der Gruppe des fehlenden Therapieerfolges ein durchschnittlich leichtes Übergewicht vorlag (25 kg/m²) bei jedoch hier fehlender Signifikanz. Dennoch scheint ein BMI im oberen Normalbereich für Osteoporose-Patienten erstrebenswert. Jiang et al. diskutierten sogar einen BMI < 28 kg/m² als möglichen Indikator zur Durchführung eines Osteoporose-Screenings in der Gruppe der frühen postmenopausalen Frauen [79].

6.2 Koordination

Bis zum 84. Lebensjahr stellt ein Trauma den häufigsten Grund für eine Wirbelkörperfraktur dar [30]. Stürze können Ausdruck einer mangelhaften Koordinationsfähigkeit oder Stabilität sein, aus denen Frakturen resultieren. Stolpern oder Ausrutschen konnte als einer der häufigsten Gründe für eine Fraktur identifiziert werden. Auch die Osteoporose selbst bewirkt aufgrund der sinkenden Knochenmasse eine Zunahme der subjektiven posturalen Unsicherheit [80].

Zur Einschätzung zukünftiger Einschränkungen der Selbstständigkeit im Alltag [62] und einer zukünftigen Pflegebedürftigkeit [81] kam die modifizierte SPPB in dieser Studie zur Anwendung. Die Patienten erzielten im Schnitt 10.8 Punkte. Mit Hilfe der SPPB kann das Risiko zukünftiger Einschränkungen im täglichen Leben abgeschätzt werden. Für Patienten mit niedrigem Score besteht ein höheres Risiko, in den nächsten Jahren Einschränkungen der körperlichen Mobilität und im täglichen Leben zu erfahren, da die Tests Anforderungen im Alltag nachahmen. Dabei ist die SPPB nicht nur zur Funktionseinschätzung von bereits schwer betroffenen Patienten, sondern auch bei nicht behinderten, älteren Menschen geeignet [61].

Der Gehstest beurteilt die Leistungsfähigkeit als Kombinationsprüfung des Zusammenspiels von Koordination und Kraft [60]. Eine Laufgeschwindigkeit von ≤ 0.8 m/s weist auf eine eingeschränkte Mobilität hin [65]. Bei einer Gesamtpunktzahl von null bis drei liegt eine starke Beeinträchtigung der Patienten vor, welche das Treppensteigen, das Zurücklegen längerer Strecken (> 100 Meter) und die Selbstversorgung beeinträchtigt. Zudem geht ein niedriger Score mit einer erhöhten Mortalität und einer Zunahme der Versorgung in Pflegeheimen einher [61, 81]. Mit vier bis sechs Punkten sind die Patienten moderat im Alltag eingeschränkt, mit sieben bis neun Punkten nur noch leicht beeinträchtigt [61]. Die Untersuchungsgruppe lag mit durchschnittlich 10.8 Punkten auch zum Kontrollzeitpunkt im oberen Punkteviertel, sodass von keinen oder nur leichten Alltagseinschränkungen der gesamten Gruppe ausgegangen werden kann. 12 % der Patienten erzielten neun oder weniger Punkte, sodass anzunehmen ist, dass bei diesen Patienten bereits leichte Alltagseinschränkungen vorliegen [61].

Auch mittels Tandemgang kann eine Aussage über das Sturzrisiko der Patienten getroffen werden. Die erfolgreiche Umsetzung von acht Schritten halbiert das Sturzrisiko im Vergleich

zu Gleichaltrigen, denen dies nicht gelingt [82]. 16 % der Patienten der Untersuchungsgruppe gelang es nicht, die acht Schritte zu absolvieren.

Mit Hilfe eines regelmäßigen Muskeltrainings kann durch Stärkung der Rückenmuskulatur einer posturalen Instabilität vorgebeugt werden [33]. Durch regelmäßige Übungsprogramme in Form von Aerobic und moderatem Krafttraining können Patienten mit chronischen Erkrankungen (z. B. kardiovaskulär oder Osteoporose) ihre Gang- und Standstabilität verbessern, sodass langfristig Stürzen vorgebeugt werden kann. Dabei profitieren jüngere und weibliche Patienten am meisten [52]. Ein früher Beginn der regelmäßigen Trainingsprogramme spielt also eine wichtige Rolle, um die positiven Effekte des körperlichen Trainings, wie die Verbesserung der Mobilität und der Lebensqualität [54], zu erzielen.

In einer Metaanalyse sank unter einer 12-monatigen Teriparatid-Therapie das Sturzrisiko signifikant. Nicht signifikant hingegen war die Risikoreduktion des Teriparatids im Vergleich zu Bisphosphonaten [83]. Unter einer 24-wöchigen Gabe von Alendronat konnte die posturale Kontrolle, die Ganggeschwindigkeit und die Kraft der unteren Extremität verbessert werden [84]. Somit nimmt auch die Osteoporose-spezifische Therapie selbst positiven Einfluss auf das Sturzrisiko. Da es in dem untersuchten Patientenkollektiv zu keiner signifikanten Verschlechterung der koordinativen Tests kam, kann dies in Anbetracht des Untersuchungszeitraums von durchschnittlich 18 Monaten als medikamentöser Therapieerfolg gewertet werden.

6.3 Kraft

In der Untersuchungsgruppe zeigte sich eine signifikante Abnahme der Griffkraft der dominanten Hand. Die Handgriffkraft dient zur Einschätzung der Gesamtstärke älterer Patienten und hat eine hohe unabhängige Vorhersagekraft für funktionelle Einschränkungen, Behinderungen und die Mortalität [85, 86]. Eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit wird bei Männern bei einer Griffkraft < 27 kg und bei Frauen < 16 kg angenommen [65]. Zwar lag nur eine Person unterhalb des Referenzbereichs der Handgriffkraft, in Anbetracht der Kraftabnahme von 2.4 kg der dominanten Hand im Untersuchungszeitraum erscheint ein regelmäßiges muskuläres Training zur Prävention

dieser Einschränkung dennoch dringend notwendig. Auch Miyakoshi et al. konnten bei Osteoporose-Patienten eine signifikante Minderung der Handgriffkraft und zudem der Rückenstrecker, einhergehend mit einer Fehlhaltung in Form einer thorakalen Kyphose und einer lumbalen Lordose, beobachten [6]. Die Kraft der unteren Extremität, gemessen durch den Chair-Rising-Test, nahm nicht signifikant ab. Beträgt die zur Durchführung benötigte Zeit über zehn Sekunden, gilt dies als Vorhersagewert für ein erhöhtes Sturzrisiko [82] und Hüftfrakturen [32]. Da zum ersten Untersuchungszeitpunkt 40 % und zum Kontrollzeitpunkt 48 % der Patienten für die fünfmalige Wiederholung der Übung mehr als zehn Sekunden benötigten, lag bereits zu Beginn der Untersuchung ein hoher Anteil an sturzgefährdeten Personen vor, welcher unter der medikamentösen Therapie weiter zunahm.

In der Untersuchungsgruppe führten nur 20 % der Patienten regelmäßige Trainingseinheiten mittels intensiver muskelstärkender Übungen durch. Dazu zählten Schwimmen und Muskelkräftigungsprogramme, beispielsweise durch Rehabilitationsprogramme oder in Rückenschulen. Bei den Patienten mit einer regelmäßigen sportlichen Betätigung konnte eine reduzierte Schmerzangabe nachgewiesen werden, sodass sich der Schluss ziehen lässt, dass nur ein gezieltes Training durch Zunahme der Muskelkraft zur Schmerzreduktion führt. Ein regelmäßiges Training in einer festen Gruppe ist dabei besonders effektiv und führt zu einer Abnahme von Schmerzen und Funktionseinschränkungen und einer Steigerung der Lebensqualität [87]. Unter der Annahme, dass sich der Muskelaufbau positiv auf den Knochenstoffwechsel ausübt, scheint ein regelmäßiges Training unerlässlich. Dieses sollte mit moderater Intensität und unter Nutzung des eigenen Körpergewichts oder von Gewichten ausgeübt werden und bewirkte auch bei Männern ein sinkendes Osteoporose-Risiko [88]. Ob eine Zunahme der Muskelkraft auch zu einer Zunahme der Knochendichte bei schon bestehender Osteoporose führt, war Gegenstand zahlreicher Studien und wurde bereits in mehreren Metaanalysen untersucht. Aufgrund der Heterogenität der diesen Studien zugrundeliegenden Trainingsformen ohne einheitliches, auf die einzelnen Muskelregionen zugeschnittenes Sportprogramm ist die Aussagekraft der Studien eingeschränkt, sodass weitere Studien über den Einfluss spezifischer Übungen auf die Knochendichte nötig sind. Ergeben hat sich aber, dass insbesondere bei Übungen mit moderater Intensität, einer hohen Frequenz und kurzen Intervallen, welche zwei- bis viermal wöchentlich umgesetzt wurden, die Knochendichte zu

nahm [59]. Auch aus Kraft- und aerober Belastung (z. B. Joggen, Walken) kombinierte Trainingsprogramme verstärkten die Knochendichte in der lumbalen Wirbelsäule [89]. Die Zunahme der Knochendichte der lumbalen Wirbelsäule unter regelmäßigem Training konnte in mehreren Metaanalysen nachgewiesen werden. Ein positiver Effekt auf die Knochendichte des Schenkelhalses konnte nicht regelhaft aufgezeigt werden [90, 91].

Zusammenfassend lässt sich der Schluss ziehen, dass sich eine regelmäßige sportliche Betätigung positiv auf die Knochendichte auswirkt. Da es in der Untersuchungsgruppe nur zu einer Abnahme der Rückenschmerzen kam, sich die physischen Leistungsparameter inklusive der Muskelkraft aber konstant bis verschlechtert zeigten, lässt sich daraus schließen, dass die medikamentöse Therapie keinen direkten positiven Einfluss auf die physische Fitness nimmt. Zudem führten in dieser Studie nur 20 % der Patienten ein regelmäßiges Training im Sinne intensiver, muskulärer Sporteinheiten durch. Daher sollte die sportliche Betätigung der Patienten im klinischen Alltag regelmäßig erfragt werden und diese gegebenenfalls zu einem Trainingsbeginn oder dessen Intensivierung motiviert werden.

6.4 Frakturen

Die Prävention und die Behandlung der Folgen von Osteoporose-bedingten Frakturen sind wesentlicher Teil des medikamentösen Therapiekonzeptes. Oft wird eine Osteoporose erst nach Auftreten einer Fragilitätsfraktur diagnostiziert und eine spezifische Medikation verzögert eingeleitet, sodass weitere Frakturen resultieren [92]. In der Untersuchungsgruppe erlitten 76 % der Patienten mindestens eine Osteoporose-bedingte Fraktur. Hierzu zählten u. a. zwei Schenkelhalsfrakturen und 16 Wirbelkörperfrakturen, welche zu den „Major Osteoporotic Fractures“ gezählt werden [93]. Costa et al. publizierten im Jahr 2013 die Ergebnisse einer großen multizentrischen Studie unter Einschluss von über 60.000 Osteoporose-Patientinnen aus zehn Ländern zur Untersuchung von Ursachen und Häufigkeit des Auftretens von Frakturen. Am häufigsten traten NHNV-Frakturen (non-hip non-vertebral, 86 %) auf, gefolgt von Wirbelkörperfrakturen (8 %) und Hüftfrakturen (6 %) [30]. In einer 2006 veröffentlichten weltweiten Studie waren unter den etwa 9 Millionen Osteoporose-bedingten Frakturen 1.6 Millionen Hüft- und 1.4 Millionen symptomatische

Wirbelkörperfrakturen [94]. In Anbetracht der kleinen Untersuchungsgruppe und der unizentrischen Studie kann die hier vorliegende Frakturverteilung nicht als repräsentativ angesehen werden. Die abweichende Verteilung erklärt sich zum einen durch die Auswahlkriterien dieser Studie, zum anderen durch die Rekrutierung von Patienten einer Spezialambulanz, welche oft schwerer betroffen sind. Außerdem wurden asymptomatische Wirbelkörperfrakturen aufgrund der in der Ambulanz erfolgten Umfelddiagnostik wahrscheinlich früher erkannt, da diese generell als unterdiagnostiziert gelten [95, 96]. Bereits milde oder moderate Wirbelkörperfrakturen haben einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität [95], welcher sich in signifikant schlechteren Ergebnissen im QUALEFFO 41 (Quality of Life Questionnaire) [97] sowie im Test zur „Health Related Quality of Life“ widerspiegelt [98]. Zudem können durch multiple Wirbelkörperfrakturen ausgelöste chronische Rückenschmerzen depressive Verstimmungen verursachen. Frauen mit nur einer Wirbelkörperfraktur und ohne chronischen Rückenschmerz können im Vergleich zu Patientinnen mit mehreren Frakturen deutlich besser mit der Erkrankung Osteoporose umgehen [99]. In der hier durchgeführten Studie konnte keine Korrelation zwischen Wirbelkörperfrakturen und Schmerzen nachgewiesen werden. Dies bedeutet, dass der Schmerz nicht zwangsläufig mit der Anzahl der Wirbelkörperfrakturen steigt. Jedoch litten in der Untersuchungsgruppe 92 % der Patienten mit Wirbelkörperfrakturen an Rückenschmerzen. Aufgrund der Individualität des Schmerzempfindens und der multiplen Einflussfaktoren auf die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung konnte eine Regressionsanalyse nicht erfolgen. Wie erwartet, wurde aber eine starke, signifikante Korrelation zwischen Wirbelkörperfrakturen und der Größenabnahme der Patienten festgestellt.

Unter der medikamentösen Therapie trat in der Studiengruppe bei 24 % der Patienten eine neue Fraktur auf, die Hälfte von ihnen waren jedoch traumatisch bedingt. Ziel der medikamentösen Therapie ist unter anderem die Frakturvermeidung. Bergman, Nordström et al. wiesen unter einer Therapie mit Bisphosphonaten einen frakturrisikosenkenden Effekt nach [100]. In weiteren Studien konnte unter der regelmäßigen Einnahme von Alendronat eine steigende Knochendichte in der lumbalen Wirbelsäule und dem Schenkelhals belegt werden [101]. Zudem postulieren Studien, dass die Mortalitätsrate nach Osteoporosebedingten Hüftfrakturen unter einer Bisphosphonat-Therapie sinkt [102], auch wenn die

Medikation erst nach dem Frakturereignis begonnen wurde [103]. Dabei konnte dieser Effekt sowohl unter intravenöser als auch oraler Bisphosphonatgabe erreicht werden [104]. Es gibt jedoch Hinweise, dass es trotz erhöhter Knochendichte unter langfristiger Bisphosphonat-Einnahme zu einer Begünstigung von atypischen Femurfrakturen kommt, sodass eine erhöhte Knochendichte nicht zwangsläufig eine Verbesserung der Knochenqualität bedeutet [105]. Diese Frakturen werden durch die Akkumulation von Mikroschäden begünstigt [106, 107].

Zusammenfassend kann die Therapie mit Bisphosphonaten bei Osteoporose-Patienten zu einer Reduktion von Schmerzen führen, den negativen Knochenumsatz aufhalten und eine Abnahme der Frakturrate bewirken. Es sollte nach drei bis fünf Jahren eine erneute Risikobewertung der Patienten hinsichtlich des Fortführens der Bisphosphonat-Therapie erfolgen, da ein weiterer fraktursenkender Effekt nicht sicher belegt ist [108]. Hochrisikopatienten können jedoch, nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung, von einer verlängerten Gabe profitieren [109, 110].

Das Teriparatid reduziert Anzahl und Schwere neuer Wirbelkörperfrakturen [111]. Bei einer Gabe von Teriparatid über zwei Jahre konnte ein signifikanter Anstieg der Knochendichte in der lumbalen Wirbelsäule, der Hüfte und im Schenkelhals beobachtet werden, wobei dieser Effekt am deutlichsten bei Patienten ohne vorherige Bisphosphonat-Therapie ausfiel [112]. In weiteren Studien zeigte sich unter der Teriparatid-Therapie eine bessere Frakturheilung und Konsolidierung osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen [113]. Eine Zulassung für den Einsatz zur Verbesserung der Frakturheilung gibt es aber noch nicht [114]. Patienten in der hier untersuchten Gruppe mit Teriparatid-Medikation erlitten im Beobachtungszeitraum keine neuen Frakturen. Eine simultane Therapie mit Bisphosphonaten und Teriparatid führte zu keiner signifikanten Steigerung der Knochenmasse, sodass es aktuell keine Empfehlung für eine Kombinationstherapie gibt [19]. Zwar ergab sich in einigen Studien der Hinweis, dass Teriparatid im Vergleich zu Bisphosphonaten insbesondere Wirbelkörperfrakturen besser vorbeugt, jedoch fehlen aktuell größere Studien unter Einbezug von Nebenwirkungen, um eine Überlegenheit sicher zu beweisen [115].

Bei Patienten mit einem durch die Osteoporose bedingten hohen Frakturrisiko und Schmerzen sollte das Teriparatid nach Abwägung der Risiken und Kontraindikationen als Ergebnis dieser Studie in Erwägung gezogen werden.

Als weiterer wichtiger Risikofaktor für osteoporotische Frakturen wurde das Alter identifiziert. Bis zum 80. Lebensjahr kommt es bei Frauen zu einem Anstieg des Frakturrisikos aller Frakturtypen [116]. Aufgrund des durchschnittlichen Patientenalters der Studiengruppe von 65 Jahren und der im Beobachtungszeitraum wenigen neuen Frakturen sollte die Beobachtung der Patienten fortgeführt werden, um das Frakturrisiko durch die Erkrankung Osteoporose und den Alterungsprozess weiter zu analysieren. In Anbetracht der alternden Bevölkerung und des demographischen Wandels werden Frakturen und ihre Folgen in der Zukunft eine immer größere Bedeutung spielen. Im Vergleich zu 2002 wurde ein Anstieg von 128 % der Osteoporose-bedingten Hüftfrakturen bis zum Jahr 2050 prognostiziert [117].

6.5 Schmerz

Durch die Osteoporose bedingte Frakturen können zu Skelettdeformitäten und daraus resultierenden muskulären Fehlbeanspruchungen führen, sodass neben dem akuten Frakturschmerz auch ein chronischer Schmerz entstehen kann [3]. Ein wesentliches Ergebnis dieser Studie ist die signifikante Abnahme des Rückenschmerzniveaus in der Untersuchungsgruppe um 1.83 Punkte über den Zeitraum von 18 Monaten. Die Methode der Schmerzangabe auf der NRS genießt eine hohe Akzeptanz unter Patienten und geht somit mit einer guten Compliance einher [118]. Bei acht Patienten konnte der Schmerz in diesem Zeitraum um mindestens zwei Punkte reduziert werden, was als Cut-off-Wert für einen Therapieerfolg gewertet wurde. Dabei zeigt besonders das Teriparatid einen günstigen Effekt. In einer 2.000 Patienten starken Untersuchungsgruppe konnte ein ähnlich schmerzsenkender Effekt bei einer täglichen Applikation von 20 µg Teriparatid nachgewiesen werden [119]. Die Wirkung auf den durch osteoporotische Wirbelkörperfrakturen ausgelösten chronischen Rückenschmerz fußt einerseits auf der Schmerzreduktion und andererseits auf der Reduktion neuer Wirbelkörperfrakturen [120]. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann unter Teriparatid zunehmen [121]. Der in dieser Studie beobachtete schmerzreduzierende Effekt der Teriparatid-Medikation fand sich in der Literatur in gleicher Weise.

Aber auch eine Schmerzreduktion unter zwei Punkten auf der NRS kann als positives Resultat und vor allem persönlicher Therapieerfolg gewertet werden. Dazu zählen acht

Patienten und zusätzlich fünf Patienten, die während des Untersuchungszeitraums weiterhin schmerzfrei blieben. Da 68 % der Patienten Bisphosphonate verabreicht wurden, ist somit ebenfalls von dieser Gruppe ein schmerzreduzierender Effekt zu vermuten. In einer tierexperimentellen Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine regelmäßige Medikation mit Alendronat eine Reduktion von Schmerzmediatoren bewirkt [122]. Eine kurzfristige Osteoporose-spezifische Therapie über sechs Monate scheint jedoch keinen nennenswerten Einfluss auf die Schmerzintensität zu haben. Daher sollte zu Beginn der Therapie eine zusätzliche symptomadaptierte analgetische Medikation mittels NSAR oder niedrig potentem Opioid erwogen werden, um die Osteoporose-bedingten Schmerzen und die Lebensqualität positiv zu beeinflussen [123]. In dieser Studie nahmen 16 % der Patienten eine solche Dauermedikation ein, 12 % nutzten eine Bedarfsmedikation mit Ibuprofen. Regelmäßige Rückenschmerzen bei Osteoporose-Patienten können zu einer Verschlechterung der Lebensqualität [124] und zu funktionalen Beeinträchtigungen [125] führen. In der Studiengruppe waren die Rückenschmerzen bei 56 % der Patienten in der lumbalen Wirbelsäule lokalisiert, welche nachweislich einen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen durch den EQ-5D, nehmen [126]. In einer großen norwegischen Studie wurde der Zusammenhang zwischen der physischen Belastung am Arbeitsplatz und dem Auftreten von chronischen Schmerzen im Bereich des unteren Rückens beleuchtet. Körperlich anstrengende Tätigkeiten steigern das Risiko von chronischen unteren Rückenschmerzen [127].

Angesichts der signifikanten Abnahme der Rückenschmerzen in der Untersuchungsgruppe wurde eine Besserung der Lebensqualität vermutet. Ein Nachweis dieser These gelingt aufgrund fehlender Fragebögen bezüglich der Lebensqualität nicht und könnte Teil einer ergänzenden Studie sein.

Durch eine regelmäßige und dosierte körperliche Betätigung kann neben der medikamentösen Therapie das Schmerzerleben positiv beeinflusst werden [128]. Zur nichtmedikamentösen Schmerztherapie werden neben klassischen Muskelkräftigungsprogrammen unter Anleitung oder zu Hause, Pilates, kognitive Verhaltenstherapien oder Yoga empfohlen [129]. Auch in dieser Studie hatte eine regelmäßige sportliche Aktivität Einfluss auf den Therapieerfolg. In Anbetracht dieser Ergebnisse dient die Verbesserung von Ausdauer, Koordination und Kraft also nicht nur als

Tertiärprophylaxe, um weiterem Knochen- und Muskelabbau vorzubeugen, sondern auch der Schmerzreduktion. Diese Studie befasste sich mit der Entwicklung der unterschiedlichen Parameter unter Real-Life-Bedingungen. Es gaben zwar 72 % der Patienten an, regelmäßig Sport zu treiben. Jedoch konnten nur bei 20 % die angegebenen Aktivitäten als intensive Trainingseinheiten eingeordnet werden. Demgegenüber standen 88 %, die angaben, an Rückenschmerzen zu leiden. Daher sollte die körperliche Aktivität auch im Hinblick auf die Schmerzreduktion in den Visiten und Sprechstunden regelmäßig kritisch hinterfragt werden und die Patienten über den positiven Effekt von beispielsweise Yoga oder Muskelkräftigungsprogrammen aufgeklärt werden.

Die Suche nach Studien über das Schmerzausmaß von Osteoporose-Patienten ohne Therapie verblieb erfolglos, vermutlich da diese ethisch nicht zu rechtfertigen sind. Es konnte aber nachgewiesen werden, dass eine mangelnde Compliance der Medikamenteneinnahme zu einem höheren Frakturrisiko führt [130]. Wird eine Schmerzzunahme bei steigender Frakturrate angenommen, besteht bei Medikamentenincompliance also ein zusätzliches erhöhtes Risiko für akute und chronische Schmerzen. Gründe für eine fehlende medikamentöse Therapie einer behandlungsbedürftigen Osteoporose sind zum einen Angst vor den Nebenwirkungen, wie beispielsweise atypische Femurfrakturen und Kiefernekrosen, und zum anderen Zweifel an der Langzeitwirkung der Medikamente [131]. Daher sollten Patienten, aber auch Ärzte in der hausärztlichen Versorgung umfassend über Indikation, Wirkung und Risiken der Medikamente informiert werden, um die Compliance sicherzustellen [132].

7. Limitationen

Die Studie wurde limitiert durch das prospektive Design und die begrenzte Gruppengröße. Die Limitation der Größe liegt begründet in dem Ausschluss von Osteoporose-Patienten mit Radiusfrakturen, einer ausgeprägten Vormedikation, einer zu geringen körperlichen Fitness zur Durchführung aller Tests und dem Nichterscheinen zur Kontrolluntersuchung. Zudem war die Zahl der zu rekrutierenden Patienten in Anbetracht der zwei Osteoporose-Spezialsprechstunden im Raum Rostock ebenfalls eingeschränkt. Aus diesen Gründen konnte die zu Beginn der Studie angestrebte Zahl von 50 Patienten nicht erreicht werden. Eine Kontrollgruppe ohne medikamentöse Therapie konnte aus ethischen Gründen nicht aufgestellt werden, sodass nur ein intraindividueller Vergleich möglich war. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und der Untersuchung in einem natürlichen Setting konnte außerdem keine Kontrolle möglicher konfundierender Variablen erfolgen. Dies lässt nur eine bedingte Interpretation beispielsweise des Gewichtes zu. Ebenfalls ließen sich komplexere statistische Verfahren nicht anwenden. Anzuführen ist außerdem die fehlende Verblindung der Untersucher. Des Weiteren beruht der in dieser Studie erhobene Score des Tandemgangs auf einer subjektiven Einschätzung. Auch der gewählte Untersuchungszeitraum von 18 Monaten ist als Limitation zu nennen. Durch die gewählte Zeitspanne kann nur eine eingeschränkte Aussage über den langfristigen Effekt der medikamentösen Therapie auf die körperliche Fitness getroffen werden. Bei einem längeren Beobachtungszeitraum fallen möglicherweise auch die Veränderungen der koordinativen Leistungen der Patienten deutlicher aus. Zudem muss einschränkend erwähnt werden, dass die Rückschlüsse des positiven Effektes der Applikation von Teriparatid auf zwei Patienten fußen. Für zukünftige Untersuchungen wird daher zur Verbesserung der Evidenz eine längere Studiendauer mit regelmäßiger Testung und größerer Studienpopulation angestrebt.

8. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Osteoporose-spezifische Medikation einen deutlichen positiven Effekt auf die Rückenschmerzen nimmt. Dieser fällt bei der Applikation von Teriparatid besonders deutlich aus. Eine Verbesserung der physischen Leistungsparameter blieb aus, die Muskelkraft verschlechterte sich unter der medikamentösen Therapie. Somit konnte bestätigt werden, dass ein ergänzendes muskuläres Training neben der medikamentösen Therapie notwendig ist, um die physische Leistung im Krankheitsverlauf zu erhalten oder sogar zu verbessern. Trotz bisheriger Empfehlungen führten nur 20 % der Patienten der Untersuchungsgruppe ein regelmäßiges Training im Sinne eines intensiven, muskulären Trainings durch. Angesichts der Datenlage sollten Patienten in den Ambulanzen intensiv über die Notwendigkeit eines bereits früh im Krankheitsverlauf beginnenden und regelmäßigen Trainings aufgeklärt werden. Tägliche Übungseinheiten mit Hauptaugenmerk auf Kraft, Balance und Haltung mit moderater mittlerer Intensität sollten in den Alltag integriert werden. Ziel ist es, die aufgebaute Muskelmasse bis ins hohe Lebensalter zu erhalten [33]. Eine gute Möglichkeit hierfür stellt die Schlingentherapie dar, mit der bei den Patienten eine signifikante Schmerzreduktion und eine Optimierung der physischen Fitness bewirkt werden kann [128]. Es ist jedoch notwendig, die körperliche Belastung an das Alter und die Gebrechlichkeit der Patienten anzupassen, da eine moderate bis kräftige körperliche Beanspruchung zwar das Risiko für Hüftfrakturen senken kann, dafür aber das Risiko für Frakturen der oberen Extremität erhöht. Aktivitäten in niedriger Intensität senken das allgemeine Frakturrisiko bei Patienten im höheren Lebensalter [133]. Da die Parameterveränderungen der Koordination in der hier durchgeführten Studie bei verhältnismäßig kurzem Untersuchungszeitraum nur sehr klein waren, konnte keine statistisch signifikante Aussage getroffen werden. Eine Erweiterung des Untersuchungszeitraums und eine Akquirierung weiterer Patienten, welche ein regelmäßiges Trainingsprogramm nach der Erstuntersuchung beginnen, erscheint daher in weiteren Studien sinnvoll. Ebenso verhält es sich mit der Erhebung neuer Frakturen unter der medikamentösen Therapie, deren Auftreten über einen längeren Zeitraum beobachtet werden sollte.

9. Thesen

- (1) Die in der Studie am häufigsten verordneten Osteoporose-spezifischen Medikamente sind Bisphosphonate.
- (2) Drei Viertel der Patienten (76 %) wiesen zu Therapiebeginn mindestens eine Osteoporose-bedingte Fraktur auf, davon waren 79 % rein zentrale Frakturen.
- (3) Der Großteil der Patienten (76 %) litt an Rückenschmerzen.
- (4) 72 % der Patienten gaben an, im Untersuchungszeitraum Sport zu treiben. 20 % der Patienten führten ein regelmäßiges Training im Sinne eines intensiven, muskulären Trainings durch.
- (5) Nach durchschnittlich 18-monatiger Therapie mit Osteoporose-spezifischen Medikamenten reduzierte sich das Schmerzniveau (NRS) signifikant.
- (6) Die medikamentöse Therapie führte unter Alltagsbedingungen zu keiner Steigerung der physischen Fitness, die Handkraft der dominanten Hand nahm unter der Therapie signifikant ab.
- (7) In der Untersuchungsgruppe ergab sich keine signifikante Veränderung der Leistung in den koordinativen Tests nach durchschnittlich 18-monatiger Therapie.
- (8) Signifikante Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg (Verbesserung um mindestens zwei Punkte auf der NRS) waren eine regelmäßige sportliche Aktivität und die Applikation von Teriparatid.
- (9) Der frühe Beginn eines regelmäßigen ambulanten muskulären Trainings mit moderater mittlerer Intensität sollte schon früh in den Alltag integriert werden.

IV. Literaturverzeichnis

- [1] Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung: 2020: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis; 2020; S. 776ff.
- [2] Braun J, Müller-Wieland D. Basislehrbuch Innere Medizin. 6. Auflage. München: Elsevier; 2018; S. 705ff.
- [3] Catalano A, Martino G, Morabito N, Scarcella C, Gaudio A, Basile G et al. Pain in Osteoporosis: From Pathophysiology to Therapeutic Approach. *Drugs Aging* 2017; 34(10):755–65. doi: 10.1007/s40266-017-0492-4.
- [4] McGrath RP, Kraemer WJ, Vincent BM, Hall OT, Peterson MD. Muscle Strength is Protective Against Osteoporosis in an Ethnically Diverse Sample of Adults. *J Strength Cond Res* 2017; 31(9):2586–9. doi: 10.1519/JSC.0000000000002080.
- [5] Taniguchi Y, Makizako H, Kiyama R, Tomioka K, Nakai Y, Kubozono T et al. The Association between Osteoporosis and Grip Strength and Skeletal Muscle Mass in Community-Dwelling Older Women. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(7):1228. doi: 10.3390/ijerph16071228.
- [6] Miyakoshi N, Kudo D, Hongo M, Kasukawa Y, Ishikawa Y, Shimada Y. Comparison of Spinal Alignment, Muscular Strength, and Quality of Life between Women with Postmenopausal Osteoporosis and Healthy Volunteers. *Osteoporos Int* 2017; 28(11):3153–60. doi: 10.1007/s00198-017-4184-z.
- [7] Cairoli E, Palmieri S, Goggi G, Roggero L, Arosio M, Chiodini I et al. Denosumab or Oral Bisphosphonates in Primary Osteoporosis: A "Real-Life" Study. *J Endocrinol Invest* 2018; 41(8):1005–13. doi: 10.1007/s40618-018-0829-9.
- [8] NIH Consensus Development Conference. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285(6):785–95. doi: 10.1001/jama.285.6.785.

- [9] Classen M, Diehl V, Kochsiek K. Innere Medizin: 1200 Tabellen, 200 Kasuistiken, 450 Zusammenfassungen, 180 Praxisfragen; [mit dem Plus im Web]. 6., komplett überarb. Aufl., [Nachdr.]. München: Elsevier Urban & Fischer; 2010; S. 1329 ff.
- [10] Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless T, Schmidt T et al. The Epidemiology of Osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): An Analysis of Routine Health Insurance Data. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(4):52–7. doi: 10.3238/arztebl.2013.0052.
- [11] Fuchs J, Scheidt-Nave C, Kuhnert R. 12-Monats-Prävalenz von Osteoporose in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017; 2(3):61–5. doi: 10.17886/RKI-GBE-2017-055.
- [12] Häussler B, Gothe H, Göl D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. Epidemiology, Treatment and Costs of Osteoporosis in Germany--The BoneEVA Study. *Osteoporos Int* 2007; 18(1):77–84. doi: 10.1007/s00198-006-0206-y.
- [13] Kurth A, Lange U, Hrsg. Fachwissen Osteologie. 1. Auflage. München: Elsevier; 2018; S. 2ff., S. 84ff., S. 125ff. (German Medical Collection; Bd. 97).
- [14] Bartl R, Bartl C. Das Osteoporose Manual: Biologie, Diagnostik, Prävention und Therapie. 1. Aufl.: Berlin, Heidelberg: Springer; 2021; S. 31ff., S. 42ff., S. 73.
- [15] Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019; S. 184, S. 188ff., S. 196ff.
- [16] Herrmann M, Engelke K, Ebert R, Müller-Deubert S, Rudert M, Ziouti F et al. Interactions between Muscle and Bone--Where Physics Meets Biology. *Biomolecules* 2020; 10(3). doi: 10.3390/biom10030432.
- [17] Wölfel EM, Busse B, Jähn K. Sklerostin des Osteozyten – von der Expression zur klinischen Anwendung. *Osteologie* 2020; 29(01):14–20. doi: 10.1055/a-1026-8852.
- [18] Bartl R, Tresckow E von, Bartl C. Bisphosphonat-Manual: Wirkungen — Indikationen — Strategien: Berlin, Heidelberg: Springer; 2006; S. 25f., S. 60ff.

- [19] Li H, Xiao Z, Quarles LD, Li W. Osteoporosis: Mechanism, Molecular Target and Current Status on Drug Development. *Curr Med Chem* 2021; 28(8):1489–507. doi: 10.2174/0929867327666200330142432.
- [20] Blum HE, Müller-Wieland D, Siegenthaler W. *Klinische Pathophysiologie*. 11., unveränderte Auflage; 2020; S. 233ff.
- [21] Mende A, Riegel A-K, Plümer L, Olotu C, Goetz AE, Kiefmann R. Determinants of Perioperative Outcome in Frail Older Patients. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116(5):73–82. doi: 10.3238/arztebl.2019.0073.
- [22] Bauer JM. State of the Art: Osteoporose, Sarkopenie, Frailty. *Drug Res (Stuttg)* 2019; S. 26; 69(S 01). doi: 10.1055/a-0982-5198.
- [23] Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146.
- [24] Brandes R, Lang F, Schmidt RF. *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019; S. 562, 574ff., 583ff.
- [25] Laube W, Beyer L, Pfaff G. *Sensomotorik und Schmerz: Wechselwirkung von Bewegungsreizen im Schmerzempfinden*; 2020; S. 60ff.
- [26] McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of Skeletal Muscle Mass in Mice by a new TGF-beta Superfamily Member. *Nature* 1997; 387(6628):83–90. doi: 10.1038/387083a0.
- [27] Reid MB, Li YP. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Muscle Wasting: A Cellular Perspective. *Respir Res* 2001; 2(5):269–72. doi: 10.1186/rr67.
- [28] Felsenberg D, Jakob F. Knochenmasseverlust durch muskuläre Entlastung und Immobilisation. *Osteologie* 2020; 29(02):123–31. doi: 10.1055/a-1153-0896.

- [29] Kim S, Won CW, Kim BS, Choi HR, Moon MY. The Association Between the Low Muscle Mass and Osteoporosis in Elderly Korean people. *J Korean Med Sci* 2014; 29(7):995–1000. doi: 10.3346/jkms.2014.29.7.995.
- [30] Costa AG, Wyman A, Siris ES, Watts NB, Silverman S, Saag KG et al. When, Where and How Osteoporosis-Associated Fractures Occur: An Analysis from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *PLoS ONE* 2013; 8(12):e83306. doi: 10.1371/journal.pone.0083306.
- [31] Laube W, Heymann W von. Das sensomotorische System und die Auswirkungen der Physiologie des Alterungsprozesses. *Manuelle Medizin* 2012; 50(3):223–34. doi: 10.1007/s00337-012-0901-z.
- [32] Cawthon PM, Fullman RL, Marshall L, Mackey DC, Fink HA, Cauley JA et al. Physical Performance and Risk of Hip Fractures in Older Men. *J Bone Miner Res* 2008; 23(7):1037–44. doi: 10.1359/JBMR.080227.
- [33] Hsu W-L, Chen C-Y, Tsauo J-Y, Yang R-S. Balance Control in Elderly People with Osteoporosis. *J Formos Med Assoc* 2014; 113(6):334–9. doi: 10.1016/j.jfma.2014.02.006.
- [34] Zanker J, Duque G. Osteoporosis in Older Persons: Old and New Players. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67(4):831–40. doi: 10.1111/jgs.15716.
- [35] Vokó Z, Gáspár K, Inotai A, Horváth C, Bors K, Speer G et al. Osteoporotic Fractures May Impair Life as Much as the Complications of Diabetes. *J Eval Clin Pract* 2017; 23(6):1375–80. doi: 10.1111/jep.12800.
- [36] Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Osteoporos Int* 2019; 30(1):3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
- [37] Dachverband Osteologie e.V. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.; 2017

[Stand: 04.10.2021]. Verfügbar unter:
[https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/183-001l_S3_Osteoporose-
Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2019-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/183-001l_S3_Osteoporose-
Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2019-02.pdf).

[38] Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr; 2021
[Stand: 23.10.2021]. Verfügbar unter:
<https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/?L=0>.

[39] Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of Calcium Supplementation on
Cinical Fracture and Bone Structure: Results of a 5-Year, Double-Blind, Placebo-
Controlled Trial in Elderly Women. *Arch Intern Med* 2006; 166(8):869–75. doi:
10.1001/archinte.166.8.869.

[40] Bolland M, Avenell A, Baron J, Grey A, MacLennan G, Gamble G et al. Effect of Calcium
Supplements on Risk of Myocardial Infarction and Cardiovascular Events. *BMJ* 2010;
341:c3691. doi: 10.1136/bmj.c3691.

[41] Tella SH, Gallagher JC. Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *J
Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142:155–70. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.008.

[42] Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH. Alendronat, Ibandronat,
Risedronat und Tiludronat, vier neue Bisphosphonate; 2021 [Stand: 23.10.2021].
Verfügbar unter: [https://www.pharmazeutische-zeitung.de/inhalt-17-2001/pharm1-
17-2001/](https://www.pharmazeutische-zeitung.de/inhalt-17-2001/pharm1-
17-2001/).

[43] Kann PH, Gromnica-Ihle E. Bisphosphonate in der Therapie der Osteoporose. *Akt
Rheumatol* 2001; 26(5):195–204. doi: 10.1055/s-2001-18142.

[44] Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of Bisphosphonates. *Bone* 2011; 49(1):42–9.
doi: 10.1016/j.bone.2011.01.014.

[45] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Mutschler
Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie
und Toxikologie : mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und

Pathophysiologie. 10., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: WVG Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2013; S. 371, S. 373.

- [46] Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N et al. UK Clinical Guideline for the Prevention and Treatment of Osteoporosis. Arch Osteoporos 2017; 12(1):43. doi: 10.1007/s11657-017-0324-5.
- [47] Fassbender WJ, Willmann B. Medikamentöse Therapie der Osteoporose. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139(10):497–500. doi: 10.1055/s-0033-1360087.
- [48] Yuan F, Peng W, Yang C, Zheng J. Teriparatide Versus Bisphosphonates for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Meta-Analysis. International Journal of Surgery 2019; 66:1–11. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.03.004.
- [49] Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 24. Auflage: Selbstverlag des Verfassers; 2016; S. 743f.
- [50] Dimai HP. Strontiumranelat - ein neues Konzept zur Behandlung der Osteoporose. Wien Klin Wochenschr 2005; 117(21-22):728–38. doi: 10.1007/s00508-005-0471-3.
- [51] Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2017: Berlin, Heidelberg: Springer; 2017; S. 670.
- [52] Chen MS, Lin TC, Jiang BC. Aerobic and Resistance Exercise Training Program Intervention for Enhancing Gait Function in Elderly and Chronically Ill Taiwanese Patients. Public Health 2015; 129(8):1114–24. doi: 10.1016/j.puhe.2015.04.018.
- [53] Iwamoto J, Suzuki H, Tanaka K, Kumakubo T, Hirabayashi H, Miyazaki Y et al. Preventative Effect of Exercise Against Falls in the Elderly: A Randomized Controlled Trial. Osteoporos Int 2009; 20(7):1233–40. doi: 10.1007/s00198-008-0794-9.
- [54] Bergland A, Thorsen H, Kåresen R. Effect of Exercise on Mobility, Balance, and Health-Related Quality of Life in Osteoporotic Women with a History of Vertebral Fracture: A Randomized, Controlled Trial. Osteoporos Int 2011; 22(6):1863–71. doi: 10.1007/s00198-010-1435-7.

- [55] Dischereit G, Müller-Ladner U, Lange U. Effects of Osteoporosis Specific Standardized Physical Therapy on Functional Capacity, Bone Mineral Density and Bone Metabolism – a 2-Year Prospective and Randomized Study. *Phys Med Rehab Kuror* 2016; 26(03):124–9. doi: 10.1055/s-0042-103427.
- [56] Dietzel R, Begerow B, Bollert G, Kladny B, Kleinöder H, Kwiet A et al. Leitlinie Physiotherapie und Bewegungstherapie bei Osteoporose. *physioscience* 2009; 5(02):65–75. doi: 10.1055/s-0028-1109425.
- [57] Preisinger E. Bewegungs- und Physiotherapie bei Osteoporose. *J. Miner. Stoffwechs. Muskuloskelet. Erkrank.* 2018; 25(1):18–23. doi: 10.1007/s41970-017-0013-2.
- [58] Heuchemer L, Emmert D, Bender T, Rasche T, Marinova M, Kasapovic A et al. Schmerztherapie bei Osteoporose. *Schmerz* 2020; 34(1):91–104. doi: 10.1007/s00482-020-00445-1.
- [59] Moreira LDF, Oliveira MLd, Lirani-Galvão AP, Marin-Mio RV, Santos RNd, Lazaretti-Castro M. Physical Exercise and Osteoporosis: Effects of Different Types of Exercises on Bone and Physical Function of Postmenopausal Women. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58(5):514–22. doi: 10.1590/0004-2730000003374.
- [60] Seefried L, Genest F. Funktionsdiagnostik der Sarkopenie. *Osteologie* 2017; 26(1):13–7.
- [61] Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-Extremity Function in Persons over the Age of 70 Years as a Predictor of Subsequent Disability. *N Engl J Med* 1995; 332(9):556–61. doi: 10.1056/NEJM199503023320902.
- [62] Büsching G. Short Physical Performance Battery Test – Ein Muss in der Geriatrie. *physiopraxis* 2015; 13(01):42–3. doi: 10.1055/s-0034-1399816.
- [63] Kwon S, Perera S, Pahor M, Katula JA, King AC, Groessl EJ et al. What Is a Meaningful Change in Physical Performance? Findings from a Clinical Trial in Older Adults (the LIFE-P study). *J Nutr Health Aging* 2009; 13(6):538–44. doi: 10.1007/s12603-009-0104-z.

- [64] World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894:i-xii, 1-253. PMID: 11234459.
- [65] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: Revised European Consensus on Definition and Diagnosis. Age Ageing 2019; 48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
- [66] Allali F, El Mansouri L, Abourazzak Fz, Ichchou L, Khazzani H, Bennani L et al. The Effect of Past Use of Oral Contraceptive on Bone Mineral Density, Bone Biochemical Markers and Muscle Strength in Healthy Pre and Post Menopausal Women. BMC Womens Health 2009; 9:31. doi: 10.1186/1472-6874-9-31.
- [67] Dombrowski S, Jacob L, Hadji P, Kostev K. Oral Contraceptive Use and Fracture Risk-A Retrospective Study of 12,970 Women in the UK. Osteoporos Int 2017; 28(8):2349–55. doi: 10.1007/s00198-017-4036-x.
- [68] Trémollières F. Impact of Oral Contraceptive on Bone Metabolism. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2013; 27(1):47–53. doi: 10.1016/j.beem.2012.09.002.
- [69] Almstedt Shoepe H, Snow CM. Oral Contraceptive Use in Young Women is Associated with Lower Bone Mineral Density than that of Controls. Osteoporos Int 2005; 16(12):1538–44. doi: 10.1007/s00198-005-1868-6.
- [70] Hadji P, Colli E, Regidor P-A. Bone Health in Estrogen-Free Contraception. Osteoporos Int 2019; 30(12):2391–400. doi: 10.1007/s00198-019-05103-6.
- [71] Hopper JL, Seeman E. The Bone Density of Female Twins Discordant for Tobacco Use. N Engl J Med 1994; 330(6):387–92. doi: 10.1056/NEJM199402103300603.
- [72] Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The Effects of Smoking on Bone Metabolism. Osteoporos Int 2012; 23(8):2081–92. doi: 10.1007/s00198-012-1940-y.
- [73] Trevisan C, Alessi A, Girotti G, Zanforlini BM, Bertocco A, Mazzochin M et al. The Impact of Smoking on Bone Metabolism, Bone Mineral Density and Vertebral

Fractures in Postmenopausal Women. *J Clin Densitom* 2020; 23(3):381–9. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.007.

- [74] Sananta P, Jonatan A, Ernanda SA, Kartikaningtyas AN, Parhusip YM, Amelia Y et al. Effects of Nicotine on Markers of Bone Turnover in Ovariectomized Rats. *Pan Afr Med J* 2019; 33:37. doi: 10.11604/pamj.2019.33.37.17606.
- [75] Donny EC, Denlinger RL, Tidey JW, Koopmeiners JS, Benowitz NL, Vandrey RG et al. Randomized Trial of Reduced-Nicotine Standards for Cigarettes. *N Engl J Med* 2015; 373(14):1340–9. doi: 10.1056/NEJMsa1502403.
- [76] Yang S, Shen X. Association and Relative Importance of Multiple Obesity Measures with Bone Mineral Density: The National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *Arch Osteoporos* 2015; 10:14. doi: 10.1007/s11657-015-0219-2.
- [77] Fassio A, Idolazzi L, Rossini M, Gatti D, Adami G, Giollo A et al. The Obesity Paradox and Osteoporosis. *Eat Weight Disord* 2018; 23(3):293–302. doi: 10.1007/s40519-018-0505-2.
- [78] Segar AH, Urban JPG, Fairbank JCT, Judge A. The Association Between Body Mass Index (BMI) and Back or Leg Pain in Patients with Spinal Conditions: Results from the Genodisc Study. *Spine* 2016; 41(20):E1237-E1243. doi: 10.1097/BRS.0000000000001606.
- [79] Jiang X, Good LE, Spinka R, Schnatz PF. Osteoporosis Screening in Postmenopausal Women Aged 50-64 Years: BMI Alone Compared With Current Screening Tools. *Maturitas* 2016; 83:59–64. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.09.009.
- [80] Kuczyński M, Ostrowska B. Understanding Falls in Osteoporosis: The Viscoelastic Modeling Perspective. *Gait Posture* 2006; 23(1):51–8. doi: 10.1016/j.gaitpost.2004.11.018.
- [81] Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG et al. A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association with

Self-Reported Disability and Prediction of Mortality and Nursing Home Admission. *J Gerontol* 1994; 49(2):M85-94. doi: 10.1093/geronj/49.2.m85.

[82] Runge M. Fünf Esslinger. Ein Bewegungsprogramm für Muskel-Knochen-Fitness.; 2009.

[83] Möckel L. Weniger Stürze unter Teriparatid in Patienten mit Osteoporose: Eine Meta-Analyse. *Osteologie* 2020; 29(01):31–8. doi: 10.1055/a-0979-2581.

[84] Suzuki T, Harada A, Shimada H, Hosoi T, Kawata Y, Inoue T et al. Assessment of Eldecalcitol and Alendronate Effect on Postural Balance Control in Aged Women with Osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2020; 38(6):859–67. doi: 10.1007/s00774-020-01118-w.

[85] Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L, Heikkinen E, Fried LP, Guralnik JM. Handgrip Strength and Cause-Specific and Total Mortality in Older Disabled Women: Exploring the Mechanism. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(5):636–41. doi: 10.1034/j.1600-0579.2003.00207.x.

[86] Rantanen T. Muscle Strength, Disability and Mortality. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2003; 13(1):3–8. doi: 10.1034/j.1600-0838.2003.00298.x.

[87] Paolucci T, Morone G, Iosa M, Grasso MR, Buzi E, Zangrando F et al. Efficacy of Group-Adapted Physical Exercises in Reducing Back Pain in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2014; 26(4):395–402. doi: 10.1007/s40520-013-0183-x.

[88] Bolam KA, van Uffelen JGZ, Taaffe DR. The Effect of Physical Exercise on Bone Density in Middle-Aged and Older Men: A Systematic Review. *Osteoporos Int* 2013; 24(11):2749–62. doi: 10.1007/s00198-013-2346-1.

[89] Shojaa M, von Stengel S, Schoene D, Kohl M, Kemmler W. Effect of Different Types of Exercise on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Osteologie* 2020; 29(03):179–93. doi: 10.1055/a-1180-0594.

[90] Kelley GA, Kelley KS. Exercise and Bone Mineral Density at the Femoral Neck in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials with Individual

Patient Data. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(3):760–7. doi:
10.1016/j.ajog.2005.09.006.

- [91] Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise and Lumbar Spine Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57(9):M599-604. doi: 10.1093/gerona/57.9.m599.
- [92] Böcker W, Doobaree IU, Khachatryan A, Dornstauder E, Bartsch R, Worth G et al. Fractures in Untreated Patients with Osteoporosis in Germany: An InGef Healthcare Insurance Database Analysis. *Osteoporosis International* 2021. doi: 10.1007/s00198-021-06051-w.
- [93] Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Felsenberg D, Reid DM et al. FRAX®: Prediction of Major Osteoporotic Fractures in Women from the General Population: The OPUS Study. *PLoS ONE* 2013; 8(12):e83436. doi: 10.1371/journal.pone.0083436.
- [94] Johnell O, Kanis JA. An Estimate of the Worldwide Prevalence and Disability Associated with Osteoporotic Fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17(12):1726–33. doi:
10.1007/s00198-006-0172-4.
- [95] Sanfélix-Genovés J, Hurtado I, Sanfélix-Gimeno G, Reig-Molla B, Peiró S. Impact of Osteoporosis and Vertebral Fractures on Quality-Of-Life. A Population-Based Study in Valencia, Spain (The FRAVO Study). *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9:20. doi:
10.1186/1477-7525-9-20.
- [96] Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A et al. Underdiagnosis of Vertebral Fractures is a Worldwide Problem: The IMPACT Study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(4):557–63. doi: 10.1359/JBMR.041214.
- [97] Jahelka B, Dorner T, Terkula R, Quittan M, Bröll H, Erlacher L. Health-Related Quality of Life in Patients with Osteopenia or Osteoporosis with and without Fractures in a Geriatric Rehabilitation Department. *Wien Med Wochenschr* 2009; 159(9-10):235–40. doi: 10.1007/s10354-009-0655-y.

- [98] Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, Brown JP, Hanley DA, Sebaldt RJ et al. The Impact of Incident Vertebral and Non-Vertebral Fractures on Health Related Quality of Life in Postmenopausal Women. *BMC Musculoskelet Disord* 2002; 3:11. doi: 10.1186/1471-2474-3-11.
- [99] Gold DT. The Clinical Impact of Vertebral Fractures: Quality of Life in Women with Osteoporosis. *Bone* 1996; 18(3):185S-189S. doi: 10.1016/8756-3282(95)00500-5.
- [100] Bergman J, Nordström A, Nordström P. Bisphosphonate Use After Clinical Fracture and Risk of New Fracture. *Osteoporos Int* 2018; 29(4):937–45. doi: 10.1007/s00198-017-4367-7.
- [101] Wang Y-K, Zhang Y-M, Qin S-Q, Wang X, Ma T, Guo J-B et al. Effects of Alendronate for Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(42):e12691. doi: 10.1097/MD.00000000000012691.
- [102] Bergman J, Nordström A, Hommel A, Kivipelto M, Nordström P. Bisphosphonates and Mortality: Confounding in Observational Studies? *Osteoporos Int* 2019; 30(10):1973–82. doi: 10.1007/s00198-019-05097-1.
- [103] Brozek W, Reichardt B, Zwerina J, Dimai HP, Klaushofer K, Zwettler E. Antiresorptive Therapy and Risk of Mortality and Refracture in Osteoporosis-Related Hip Fracture: A Nationwide Study. *Osteoporos Int* 2016; 27(1):387–96. doi: 10.1007/s00198-015-3415-4.
- [104] Beaupre LA, Morrish DW, Hanley DA, Maksymowych WP, Bell NR, Juby AG et al. Oral Bisphosphonates are Associated with Reduced Mortality After Hip Fracture. *Osteoporos Int* 2011; 22(3):983–91. doi: 10.1007/s00198-010-1411-2.
- [105] Githens M, Garner MR, Firoozabadi R. Surgical Management of Atypical Femur Fractures Associated With Bisphosphonate Therapy. *J Am Acad Orthop Surg* 2018; 26(24):864–71. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00717.

- [106] Balach T, Baldwin PC, Intravia J. Atypical Femur Fractures Associated with Diphosphonate Use. *J Am Acad Orthop Surg* 2015; 23(9):550–7. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00024.
- [107] Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD et al. Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25(11):2267–94. doi: 10.1002/jbmr.253.
- [108] Sjølling AS, Christensen DH, Darvalics B, Harsløf T, Thomsen RW, Langdahl B. Fracture Rates in Patients Discontinuing Alendronate Treatment in Real Life: A Population-Based Cohort Study. *Osteoporos Int* 2021; 32(6):1103–15. doi: 10.1007/s00198-020-05745-x.
- [109] Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing Bisphosphonate Treatment for Osteoporosis—For Whom and for How Long? *N Engl J Med* 2012; 366(22):2051–3. doi: 10.1056/NEJMp1202623.
- [110] Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F et al. The Effect of 3 versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27(2):243–54. doi: 10.1002/jbmr.1494.
- [111] Genant HK, Halse J, Briney WG, Xie L, Glass EV, Krege JH. The Effects of Teriparatide on the Incidence of Back Pain in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(7):1027–34. doi: 10.1185/030079905X49671.
- [112] Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S et al. Effects of Two Years of Daily Teriparatide Treatment on BMD in Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis with and without Prior Antiresorptive Treatment. *J Bone Miner Res* 2008; 23(10):1591–600. doi: 10.1359/JBMR.080506.
- [113] Iwata A, Kanayama M, Oha F, Hashimoto T, Iwasaki N. Effect of Teriparatide (rh-PTH 1-34) versus Bisphosphonate on the Healing of Osteoporotic Vertebral

Compression Fracture: A Retrospective Comparative Study. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18(1):148. doi: 10.1186/s12891-017-1509-1.

- [114] Hesse E, Neuerburg C, Kammerlander C, Stumpf U, Stange R, Böcker W. Einfluss spezifischer Osteoporosemedikamente auf die Frakturheilung. *Unfallchirurg* 2019; 122(7):506–11. doi: 10.1007/s00113-019-0669-x.
- [115] Ouyang Y, Chen S, Wan T, Zheng G, Sun G. The Effects of Teriparatide and Bisphosphonates on New Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(7):e24839. doi: 10.1097/MD.00000000000024839.
- [116] Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, Laet C de, Jonsson B. Ten Year Probabilities of Osteoporotic Fractures According to BMD and Diagnostic Thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12(12):989–95. doi: 10.1007/s001980170006.
- [117] Konnopka A, Jerusel N, König H-H. The Health and Economic Consequences of Osteopenia- and Osteoporosis-Attributable Hip Fractures in Germany: Estimation for 2002 and Projection until 2050. *Osteoporos Int* 2009; 20(7):1117–29. doi: 10.1007/s00198-008-0781-1.
- [118] Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH et al. Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41(6):1073–93. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016.
- [119] Soen S, Fujiwara S, Takayanagi R, Kajimoto K, Tsujimoto M, Kimura S et al. Real-World Effectiveness of Daily Teriparatide in Japanese Patients with Osteoporosis at High Risk for Fracture: Final Results from the 24-Month Japan Fracture Observational Study (JFOS). *Curr Med Res Opin* 2017; 33(11):2049–56. doi: 10.1080/03007995.2017.1354826.
- [120] Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE et al. The Effect of Teriparatide Compared with Risedronate on Reduction of Back Pain in Postmenopausal Women with Osteoporotic Vertebral Fractures. *Osteoporos Int* 2012; 23(8):2141–50. doi: 10.1007/s00198-011-1856-y.

- [121] Langdahl BL, Ljunggren Ö, Benhamou C-L, Marin F, Kapetanios G, Kocjan T et al. Fracture Rate, Quality of Life and Back Pain in Patients with Osteoporosis Treated with Teriparatide: 24-Month Results from the Extended Forsteo Observational Study (ExFOS). *Calcif Tissue Int* 2016; 99(3):259–71. doi: 10.1007/s00223-016-0143-5.
- [122] Naito Y, Wakabayashi H, Kato S, Nakagawa T, Iino T, Sudo A. Alendronate Inhibits Hyperalgesia and Suppresses Neuropeptide Markers of Pain in a Mouse Model of Osteoporosis. *J Orthop Sci* 2017; 22(4):771–7. doi: 10.1016/j.jos.2017.02.001.
- [123] Krockner D, Ullrich H, Buttgereit F, Perka C. Einfluss der adjuvanten Schmerztherapie in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose auf die Lebensqualität. *Orthopade* 2008; 37(5):435–9. doi: 10.1007/s00132-008-1259-8.
- [124] Masaryková L, Fulmeková M, Lehocká L, Ďurdík T. The Quality of Life of Patients Suffering from the Osteoporosis. *Ceska Slov Farm* 2015; 64(3):72–78; PMID: 26400230.
- [125] Borda MG, Acevedo González JC, David DG, Morros González E, Cano CA. Pain in the Elderly: Quality of Life, Functionality and Associated Factors. SABE Study, Bogotá, Colombia. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2016; 51(3):140–5. doi: 10.1016/j.regg.2015.07.001.
- [126] Cedraschi C, Luthy C, Allaz AF, Herrmann FR, Ludwig C. Low Back Pain and Health-Related Quality of Life in Community-Dwelling Older Adults. *Eur Spine J* 2016; 25(9):2822–32. doi: 10.1007/s00586-016-4483-7.
- [127] Heuch I, Heuch I, Hagen K, Zwart J-A. Physical Activity Level at Work and Risk of Chronic Low Back Pain: A Follow-up in the Nord-Trøndelag Health Study. *PLoS ONE* 2017; 12(4):e0175086. doi: 10.1371/journal.pone.0175086.
- [128] Schröder G, Knauerhase A, Kundt G, Schober H-C. Effects of Physical Therapy on Quality of Life in Osteoporosis Patients - A Randomized Clinical Trial. *Health Qual Life Outcomes* 2012; 10:101. doi: 10.1186/1477-7525-10-101.

- [129] Paolucci T, Saraceni VM, Piccinini G. Management of Chronic Pain in Osteoporosis: Challenges and Solutions. *J Pain Res* 2016; 9:177–86. doi: 10.2147/JPR.S83574.
- [130] Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with Osteoporosis Drug Therapy and Risk of Fracture. *Osteoporos Int* 2007; 18(3):271–7. doi: 10.1007/s00198-006-0230-y.
- [131] Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis Treatment: Recent Developments and Ongoing Challenges. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017; 5(11):898–907. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30188-2.
- [132] Paskins Z, Crawford-Manning F, Cottrell E, Corp N, Wright J, Jinks C et al. Acceptability of Bisphosphonates Among Patients, Clinicians and Managers: A Systematic Review and Framework Synthesis. *BMJ Open* 2020; 10(11):e040634. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040634.
- [133] LaMonte MJ, Wactawski-Wende J, Larson JC, Mai X, Robbins JA, LeBoff MS et al. Association of Physical Activity and Fracture Risk Among Postmenopausal Women. *JAMA Netw Open* 2019; 2(10):e1914084. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14084.

V. Anhang

Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

im Rahmen meiner Dissertation (Doktorarbeit) beschäftige ich mich mit dem Thema Osteoporose und deren Einfluss auf die Koordination und Kraft.

Zur Datenerhebung im Rahmen der Studie werde ich Sie untersuchen und die Test wie den Tandemgang, Tandemstand, Chair-rising-Test und zur Laufgeschwindigkeit und Handkraft durchführen. Die Daten werden erfasst und anonym in meine Dissertation einfließen. Eine Zuordnung Ihrer Ergebnisse in der Arbeit wird nicht möglich sein. Ein Widerruf der Einverständniserklärung zu einem späteren Zeitpunkt ist nicht mehr möglich. Die Speicherung der anonymen Daten erfolgt intern während der Verfassung der Arbeit, eine Weitergabe an Dritte ist ausgeschlossen. Mit den erhobenen und statistisch ausgewerteten Daten soll der Einfluss der Osteoporose unter Therapie auf die Koordination und Kraft dargestellt werden. Die Arbeit soll dazu beitragen, den Einfluss der Osteoporose auf diese Parameter besser zu verstehen und mögliche Behandlungskonsequenzen daraus zu ziehen.

Aufgrund datenschutzrechtlicher Erwägungen, ist eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie notwendig. Stimmen Sie der Teilnahme an der Studie zu, bekunden Sie dies bitte im Folgenden mit Ihrer Unterschrift.

Einverständniserklärung:

Hiermit erkläre ich mich ausdrücklich bereit, an der Studie zum Thema „Einfluss einer Osteoporosetherapie auf die Leistungsparameter Koordination und Kraft“ teilzunehmen. Ich bestätige, dass ich mit der Speicherung der Daten in anonymer Weise einverstanden bin. Ich weiß, dass ein späterer Widerruf meiner Einverständniserklärung nicht möglich ist.

_____ Datum

_____ Unterschrift

Tabellarische Auflistung der signifikanten und nicht-signifikanten Ergebnisse

Tabelle 18: Ergebnisse der parametrischen Tests

Parameter	N	p-Wert ^(t-Test gegen 0)	Effektstärke Cohens d
Größe	25	.001	-
Gewicht	25	.616	-
Tandemstand bds.	25	.770	-
Chair-Rising-Test	25	.086	-
Ganggeschwindigkeit	25	.573	-

Tabelle 19: Ergebnisse der nonparametrischen Tests

Parameter	N	p-Wert ^(Wilcoxon-Test)	Effektstärke r
Handgriffkraft rechts	25	.006	.391***
Handgriffkraft links	25	.136	-
Tandemgang	25	.443	-
SPPB	25	.776	-
NRS	23	.001	.508***

***stark

Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Posterpräsentationen:

1. Schober H-C, Andresen R, Voßmann U, Schröder G. Veränderungen physischer Leistungsparameter unter medikamentöser Osteoporosetherapie (P 03). Conference: Osteologie, 23.-25. März 2017, Erlangen. Volume: Osteologie (Osteology) 2017; 26 (1): A 19 – A 20
2. Schober H-C, Voßmann U, Mittlmeier T, Andresen R. Veränderungen der physischen Fitness unter parenteraler Osteoporosetherapie (P O22-848). Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie (DKOU 2017). Berlin, 24.-27.10.2017. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2017.
3. Schröder G, Voßmann U, Blaas V, Schober H-C. Influence of drug-based osteoporosis therapy on physical performance parameters and pain (P 266). Abstracts of the ECTS Congress 2019: ECTS 2019 11-14 May 2019, Budapest, Hungary 46th European Calcified Tissue Society Congress. Calcif Tissue Int 2019;1–151. doi: 10.1007/s00223-019-00541-0

Artikel:

1. Schröder G, Boldt R, Hornung A, Blaas V, Voßmann U, Schober H-C. Impact of Drug-Based Treatment for Osteoporosis on Pain and Parameters of Physical Fitness – A Clinical Pilot Study. Integr J Orthop Traumatol 2019; Volume 2 (3): 1–8.

VI. Eidesstattliche Erklärung

gemäß § 6 Nr. 1 der Promotionsordnung der Universität Rostock für die Medizinische Fakultät.

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema *„Einfluss einer medikamentösen Osteoporose-Therapie auf Schmerzen und die physischen Leistungsparameter Koordination und Kraft“* handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwertige Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

3. Die Ordnung der Universität Rostock zur Sicherung der Redlichkeit in der Wissenschaft habe ich zur Kenntnis genommen und akzeptiert.

4. Die Dissertation oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer anderen Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.

5. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärung bestätige ich.

6. Die Bedeutung der eidesstaatlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstaatlichen Versicherung sind mir bekannt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reinste Wahrheit erkläre und nichts verschwiegen habe.

Münster, den 22.03.2022

Ulrike Magdalena Voßmann (Verfasserin)

VII. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir bei der Vollendung meiner Dissertationsschrift so hilfreich zur Seite standen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. habil. Hans-Christof Schober für die Betreuung und die zahlreichen konstruktiven Gespräche. Außerdem bedanke ich mich bei Dr. med. Dr. rer. hum. Guido Schröder für die große Unterstützung bei der Veröffentlichung meiner Ergebnisse. Zudem möchte ich Frau Paß und Frau Hamann meinen Dank aussprechen, die mich während des Zeitraums der Datenerhebung, Patientenuntersuchung und darüber hinaus freundlich und hilfsbereit unterstützten.

Dank gilt außerdem meiner Mutter für die geduldige Korrektur meiner Arbeit und meiner Familie im Allgemeinen für den liebevollen, seelischen Beistand während des Studiums und der Dissertation.

Herzlich möchte ich mich außerdem bei meinen Freunden sowie meinem Bruder bedanken, die mich mit ihrer konstruktiven Kritik und Hilfe bei der Verfassung dieser Dissertationsschrift unterstützten.

Ein großes Dankeschön geht außerdem an meinen Freund, der mir den Rücken stärkte sowie nach der Arbeit freihielt und somit das Verfassen der Promotion ermöglichte.

Auch wenn hier nun nicht alle Personen genannt werden können, richte ich meinen Dank an alle, die mir während meiner medizinischen Laufbahn emotional und hilfreich zur Seite standen.