

Aus der Klinik für Innere Medizin I des Klinikums Südstadt Rostock

Prof. Dr. med. habil. H.-Chr. Schober

Beitrag zur Untersuchung von praxisrelevanten Parametern der Osteoporose



Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von:

Sophie Ellen Mocosch, geb. Kupfer

geb. am 03.02.1991 in Templin

aus Rostock

Rostock, im Februar 2022

Gutachter:

Prof. Dr. med. habil. H.-Ch. Schober, Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Innere Medizin

Prof. Dr. med. H. S. Willenberg, Universitätsmedizin Rostock, Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten

Prof. Dr. med. habil. R. Andresen, Westküstenklinikum Heide, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/ Neuroradiologie

Jahr der Einreichung: 2022

Jahr der Verteidigung: 2023

Meinen Kindern

Inhaltsverzeichnis

Glossar	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	VI
1 Einleitung	1
1.1 Der Knochen	1
1.1.1 Allgemeine Morphologie und Struktur	1
1.1.2 Extrazellulärmatrix und Zellen des Knochens.....	1
1.1.3 Histologischer Aufbau des Lamellenknochens	3
1.1.4 Knochenauf und -umbau.....	3
1.2 Osteoporose	5
1.2.1 Definition, Prävalenz und Inzidenz	5
1.2.2 Ätiologie	5
1.2.3 Risikofaktoren	7
1.2.3.1 Nicht modifizierbare Risikofaktoren	8
1.2.3.1.1 Alter	8
1.2.3.1.2 Geschlecht.....	9
1.2.3.1.3 Ethnische Herkunft.....	9
1.2.3.1.4 Positive Familienanamnese	11
1.2.3.1.5 Frühere Frakturen	11
1.2.3.2 Modifizierbare Risikofaktoren.....	12
1.2.3.2.1 Nikotinkonsum	12
1.2.3.2.2 Koffeinkonsum	13
1.2.3.2.3 Alkoholkonsum.....	13
1.2.3.2.4 Ernährung	15
1.2.3.2.5 Physische Aktivität	19
1.2.3.2.6 BMI: Adipositas und Untergewicht.....	21
2 Zielsetzung	25
3 Material und Methoden	26
3.1 Patientenkollektiv	26
3.1.1 Patienten mit Osteoporose.....	26
3.1.2 Probanden der Vergleichsgruppe.....	26
3.2 Datenerhebung	27

3.2.1	Größe und Gewicht.....	28
3.2.2	Körperzusammensetzung	28
3.2.3	Handkraft	29
3.2.4	Tandemstand und -gang	30
3.2.5	Ganggeschwindigkeit	30
3.2.6	Chair-Rising-Test	30
3.2.7	Paraklinische Untersuchungen.....	31
3.2.8	Bildgebende Verfahren	31
3.3	Statistische Analyse	32
3.3.1	Deskriptive Statistik.....	32
3.3.2	Induktive Statistik	32
4	Ergebnisse.....	34
4.1	Allgemeine Beschreibung des Patientenkollektivs.....	34
4.1.1	Patientenanzahl	34
4.1.2	Patientenalter.....	35
4.1.3	Frakturanzahl.....	36
4.2	Anthropometrische Daten	37
4.2.1	Körpergröße, Körpergewicht und BMI	37
4.2.2	Bauchumfang.....	40
4.2.3	Viszerale Fettmasse.....	42
4.2.4	Körperfettmasse.....	43
4.2.5	Muskelmasse	46
4.3	Physische Aktivitätsparameter	48
4.3.1	Chair-Rising-Test.....	48
4.3.2	Ganggeschwindigkeit.....	49
4.3.3	Tandemstand.....	50
4.3.4	Tandemgang.....	51
4.3.5	Handkraft	52
4.4	Laborparameter	54
4.4.1	Elektrolyte: Natrium, Calcium und Phosphat	54
4.4.2	Enzyme des Knochenstoffwechsels: Alkalische Phosphatase, Ostase und Tartrat-resistente saure Phosphatase 5b.....	56
4.4.3	25-OH-Vitamin D.....	59
4.4.4	Parathormon	60
4.5	Negativ-binomiale Regressionsanalyse mit Log-Verknüpfung.....	62
5	Diskussion.....	63
5.1	Geschlecht, Frakturlokalisierung und -anzahl.....	63
5.2	Körpergröße.....	64

5.3	Physische Aktivitätsparameter	65
5.3.1	Chair-Rising-Test	65
5.3.2	Ganggeschwindigkeit	66
5.3.3	Handkraft und Muskelmasse	68
5.4	Laborparameter	71
5.4.1	Calcium	71
5.4.2	Alkalische Phosphatase	72
5.4.3	Trap5b	73
5.4.4	25-OH-Vitamin D	74
5.5	Stärken und Schwächen	77
5.6	Schlussfolgerung	78
5.7	Relevanz der Ergebnisse	80
5.8	Ausblick	80
6	Thesen	81
7	Literaturverzeichnis	83
8	Selbstständigkeitserklärung.....	97
9	Danksagung.....	98
10	Anhang.....	99
10.1	Anhang 1: Tabellen	99
10.2	Anhang 2: Stellungnahme der Ethikkommission	108

Glossar

OFx	keine Frakturen
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
ANK	multiple-pass transmembrane channel
AP	Alkalische Phosphatase
BMI	Body-Mass-Index
DXA	dual energy x-ray absorptiometry
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
OPG	Osteoprotegerin
OPGL	Osteoprotegerin-Ligand
p+vFx	periphere und vertebrale Frakturen
pFx	periphere Frakturen
PTH	Parathormon
RANK	receptor for activation of nuclear factor kappa B
RANKL	RANK-Ligand
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
Trap5b	Tartrat-resistente saure Phosphatase 5b
vFx	vertebrale Frakturen

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Körperanalysemonitor (Karada Scan BF511) des Herstellers OMRON Healthcare	29
Abb. 2:	Hydraulischer Handkraftmesser (SAEHAN 5001) des Herstellers Saehan Corporation.....	29
Abb. 3:	Darstellung der Körpergröße [cm] der Studiengruppen.....	38
Abb. 4:	Body-Mass-Index [kg/m ²] von Patienten ohne Frakturen hinsichtlich der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe	40
Abb. 5:	Darstellung der Verteilung des Bauchumfanges [cm] der Studiengruppen.....	41
Abb. 6:	Darstellung des Bauchumfanges [cm] von Erkrankten ohne Frakturen hinsichtlich der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe.....	42
Abb. 7:	Darstellung der Körperfettmasse [%] der Studiengruppen	44
Abb. 8:	Darstellung der Körperfettmasse [%] von Patienten mit sekundärer Osteoporose	45
Abb. 9:	Darstellung der Körperfettmasse [%] von Patienten ohne Frakturen hinsichtlich der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe.....	45
Abb. 10:	Darstellung der Muskelmasse [%] der Studiengruppen.....	47
Abb. 11:	Darstellung der Muskelmasse [%] von Patienten ohne Frakturen hinsichtlich der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe.....	47
Abb. 12:	Darstellung der benötigten Zeit im CRT [s] aller Erkrankter hinsichtlich der Frakturlokalisierung	49
Abb. 13:	Darstellung der Handkraft [kg] rechts der Studiengruppen.....	53
Abb. 14:	Darstellung der Handkraft [kg] links der Studiengruppen	54
Abb. 15:	Darstellung des Verhältnisses Ostase zu Trap5b für Patienten ohne Frakturen hinsichtlich der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe	59
Abb. 16:	circulus vitiosus der Inaktivität	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht zu möglichen Ursachen einer sekundären Osteoporose	7
Tabelle 2:	Kategoriale Einteilung der Länder anhand der 10- Jahreswahrscheinlichkeit für Hüftfrakturen zu der von Schweden.....	10
Tabelle 3:	Verteilung der Erkrankten hinsichtlich der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe, Frakturlokalisierung als auch des Geschlechts mit Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeiten.....	35
Tabelle 4:	Alter der Erkrankten und der Probanden der Vergleichsgruppe	36
Tabelle 5:	Korrelation nach Spearman: Alter [Jahre] zur Frakturanzahl.....	36
Tabelle 6:	Frakturanzahl der Erkrankten in Abhängigkeit der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe, der Lokalisation und des Geschlechts	37
Tabelle 7:	Korrelation nach Spearman: Ganggeschwindigkeit zur Muskelmasse	50
Tabelle 8:	Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Enzymaktivitäten der AP, Ostase und Trap5b	58
Tabelle 9:	Aufstellung der berücksichtigten Laborparameter	99
Tabelle 10:	Anthropometrische Parameter der Studiengruppen	100
Tabelle 11:	Physische Aktivitätsparameter der Studiengruppen	101
Tabelle 12:	Laborparameter: Elektrolyte und Enzyme des Knochenstoffwechsels der Studiengruppen	102
Tabelle 13:	Laborparameter: Hormone des Knochenstoffwechsels der Studiengruppen	103
Tabelle 14:	Korrelation nach Spearman: Anthropometrische Parameter zur Frakturanzahl.....	104
Tabelle 15:	Korrelation nach Spearman: Physische Aktivitätsparameter zur Frakturanzahl.....	105
Tabelle 16:	Korrelation nach Spearman: Elektrolyte und Enzyme des Knochenstoffwechsels zur Frakturanzahl.....	106
Tabelle 17:	Korrelation nach Spearman: Hormone des Knochenstoffwechsels zur Frakturanzahl.....	107
Tabelle 18:	Negativ-binomiale Regressionsanalyse mit Log-Verknüpfung	107

Zusammenfassung

Hintergrund: Osteoporose ist eine Systemerkrankung, welche durch Verlust von Knochenmasse und Zerstörung der Knochenmikroarchitektur zu einem erhöhten Frakturrisiko führt. Osteoporose an sich schreitet als "stiller Feind" voran, wobei überwiegend die Frakturen und damit einhergehende Komplikationen die Menschen leiden lassen. Schmerzen, Immobilität, Verlust der Unabhängigkeit, Depressionen und erhöhte Mortalitätsraten sind zentrale Probleme der Betroffenen. Zugleich ergibt sich eine erhebliche ökonomische Belastung für unser Gesundheitssystem. Der demographische Wandel lässt eine zunehmende Inzidenz der Osteoporose erwarten. Ziel dieser Dissertation war es, einen Beitrag zur Untersuchung einfach anwendbarer Verfahren zu leisten, die es ermöglichen, im praktischen Alltag ein erhöhtes Erkrankungs- und Frakturrisiko, aber auch den Schweregrad prognostizieren zu können.

Methodik: Es wurden Daten von 271 an Osteoporose erkrankten Patienten zwischen dem 16. und 97. Lebensjahr aus der endokrinologischen Sprechstunde des Klinikums Südstadt Rostock ausgewertet. Dabei erfolgte eine Einteilung nach der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe in die primäre und sekundäre Form. Innerhalb dieser Gruppierung wurde weiter zwischen vier Frakturgruppen (keine Frakturen (0Fx), vertebrale Frakturen (vFx), periphere Frakturen (pFx), periphere und vertebrale Frakturen (p+vFx)) unterschieden. Untersucht wurde die Bedeutung der anthropometrischen und laborchemischen Parameter sowie der physischen Aktivitätstests für Patienten mit Osteoporose innerhalb dieser Gruppierungen. Zudem wurden Zusammenhänge zwischen den vorstehend genannten Parametern und der vertebralen bzw. peripheren Frakturanzahl analysiert. Die Vergleichsgruppe stellten 30 sportlich aktive Menschen ohne diagnostizierte Osteoporose des Tischtennis-Sportvereins TSV Rostock Süd.

Ergebnisse: Osteoporose betraf mehr Frauen als Männer ($p < 0,001$). Die Probanden der sportlichen Vergleichsgruppe waren in ihrer Körpergröße den Erkrankten überlegen (Osteoporose, primäre und sekundäre Osteoporose $p = 0,001$). In der Korrelationsanalyse konnte eine signifikant negative Beziehung zur peripheren Frakturanzahl für Erkrankte mit primärer Osteoporose ($p = 0,04$) dokumentiert werden. Im Regressionsmodell zeigte sich eine derartige Beziehung zur Anzahl von Wirbelkörperknochenbrüchen. Erkrankte hatten signifikant mehr Körperfett (Osteoporose $p = 0,001$; primäre $p = 0,004$ und sekundäre Osteoporose $p = 0,001$) und weniger Muskelmasse (Osteoporose $p = 0,002$; primäre $p = 0,005$ und sekundäre Osteoporose $p = 0,003$) als die sportlichen Probanden. Patienten ohne Frakturen absolvierten den Chair-Rising-Test (CRT) signifikant schneller als Erkrankte mit vFx ($p = 0,006$) und p+vFx ($p = 0,003$). Die benötigte Zeit im CRT korrelierte signifikant positiv mit der Anzahl an Wirbelkörperfrakturen (Osteoporose $p < 0,001$; primäre $p = 0,002$ und sekundäre Osteoporose $p = 0,02$). Die Regressionsanalyse untermauerte diesen Zusammenhang und erweiterte die Aussage zusätzlich auf die Gesamtfrakturanzahl. Patienten ohne Knochenbrüche hatten höhere Ganggeschwindigkeiten als Patienten mit vFx ($p = 0,002$) und p+vFx ($p = 0,001$). Die Ganggeschwindigkeit korrelierte signifikant negativ mit der vertebralen Frakturanzahl (Osteoporose $p < 0,001$; primäre $p = 0,003$ und sekundäre Osteoporose $p = 0,001$). Die Regressionsanalyse sprach diese Beziehung zur Gesamtfrakturanzahl aus. Die sportlichen Probanden erzielten signifikant bessere Werte im Tandemstand ($p = 0,009$) und im Tandemgang ($p = 0,004$) als die Erkrankten. Die Gesunden hatten beidseits mehr Kraft in der Hand als Erkrankte (rechts $p = 0,004$; links $p = 0,007$), was auch auf

das Kollektiv der sekundären Osteoporose zutraf (rechts $p = 0,001$; links $p = 0,02$). Dieser Umstand galt aber nur für die rechte Hand von Patienten mit primärer Osteoporose ($p = 0,016$). Erkrankte ohne Frakturen bewiesen mehr Handkraft als Patienten mit pFx (links $p = 0,004$) und p+vFx (rechts $p = 0,007$; links $p = 0,005$). Zudem ergab sich eine signifikant negative Korrelation zwischen der Handkraft und der peripheren Frakturanzahl (Osteoporose: rechts $p = 0,003$, links $p = 0,005$; primäre Osteoporose: links $p = 0,02$; sekundäre Osteoporose: rechts $p = 0,02$). Die Regressionsanalyse bestätigte diesen Zusammenhang zur Handkraft rechts. Das Serumcalcium korrelierte signifikant positiv mit der peripheren Frakturanzahl ($p = 0,02$). Die Regressionsanalyse untermauerte diesen Zusammenhang. Das Regressionsmodell ermittelte eine statistisch relevante positive Beziehung zwischen der Gesamtfrakturanzahl und der Aktivität der AP. Des Weiteren ergab sich in der Analyse eine gleichartige Bedeutung zwischen 25(OH)Vitamin D und der Gesamtfrakturanzahl sowie der Menge an Wirbelkörperfrakturen, wie auch ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen Trap5b und der Gesamtfrakturanzahl.

Schlussfolgerung: Die Vergleiche zwischen sportlich Aktiven und Erkrankten sowohl hinsichtlich der Körpergröße als auch der Körperfett- und Muskelmasse waren am aussagekräftigsten. Demnach scheinen diese anthropometrischen Parameter am ehesten erste Anhaltspunkte zu einem erhöhten Risiko bzw. zum Bestehen eines osteoporotischen Leidens zu liefern. Die Ergebnisse zum CRT und der Ganggeschwindigkeit korrelierten am deutlichsten mit der Anzahl vertebraler Frakturen. Selbiges traf auf die Handkraft und periphere Knochenbrüche zu. Somit erweisen sich insbesondere diese drei physischen Aktivitätsparameter für den praktischen Alltag als einfache Instrumente zur Einschätzung des Frakturrisikos sowie des Schweregrades der Osteoporose und ihrer Folgen. Die laborchemische Diagnostik hatte insgesamt eine untergeordnete Bedeutung.

Abstract

Background: Osteoporosis is a systemic disease that leads to a higher risk of fracture because of the loss of bone mass and the deterioration of the microarchitecture of the bones. The disease itself progresses as a “silent enemy”, since the patients suffer primarily from fractures and the resulting complications. Pain, immobility, loss of independence, depression and higher mortality rates are key problems for those afflicted with the disease. Osteoporosis imposes a significant financial burden on health systems, and we can assume a rising number of cases with population aging. The goal of this dissertation project was to contribute to our understanding of procedures for predicting a higher risk of disease and fractures, including the degree of severity, that can be easily implemented in practice.

Methods: The analysis draws on data from 271 patients suffering from osteoporosis, aged 16 to 97, who made use of the endocrinological consultation hours at the Klinikum Südstadt Rostock (Germany). Following Ringe’s pathogenic classification, the cases were assigned to one of two categories: primary and secondary osteoporosis. Within each category, cases were further differentiated by assigning them to four fracture-based subcategories: no fractures (0Fx), vertebral fractures (vFx), peripheral fractures (pFx), peripheral and vertebral fractures (p+vFx). In each subcategory, the significance of the anthropometric and paraclinical parameters and of the parameters from the examinations of physical activity were investigated. In addition, the relationships between these parameters and the number of vertebral and peripheral fractures, respectively, were analysed. The control group consisted of 30 physically active individuals that had not been diagnosed with osteoporosis from the table-tennis club TSV Rostock Süd.

Results: More women than men were affected by osteoporosis ($p < 0,001$). The individuals from the control group were taller than the individuals suffering from osteoporosis (osteoporosis, primary and secondary osteoporosis $p = 0,001$). The correlation analysis yielded a significantly negative relationship with the number of peripheral fractures for patients with primary osteoporosis ($p = 0,04$). The regression analysis confirmed such a relationship with the number of vertebral fractures. The individuals with osteoporosis had significantly more body fat (osteoporosis: $p = 0,001$; primary: $p = 0,004$; secondary: $p = 0,001$) and less muscle mass (osteoporosis: $p = 0,002$; primary: $p = 0,005$; secondary: $p = 0,003$) than the individuals in the control group. Patients without fractures completed the Chair-Rising-Test (CRT) significantly more quickly than the patients with vFx ($p = 0,006$) and p+vFx ($p = 0,003$). The length of time required for completing the CRT correlated positively and significantly with the number of vertebral fractures (osteoporosis: $p < 0,001$; primary: $p = 0,002$; secondary: $p = 0,02$). The regression analysis further indicated this relationship and expanded it to include the total number of fractures. Patients without fractures had significantly higher walking speeds than patients with vFx ($p = 0,002$) and p+vFx ($p = 0,001$). The walking speed correlated negatively and significantly with the number of the vertebral fractures (osteoporosis: $p < 0,001$; primary: $p = 0,003$; secondary: $p = 0,001$). The regression analysis confirmed this relationship with the total number of fractures. The individuals in the control group had significantly better scores than the patients in tandem stand ($p = 0,009$) and tandem walk ($p = 0,004$). They also could exert more force with each of their hands than the patients (right: $p = 0,004$; left: $p = 0,007$), which was true for the group with secondary osteoporosis too (right: $p = 0,001$; left: $p = 0,02$), but only with respect to the right hand for those with primary osteoporosis ($p = 0,016$). Patients without any fractures showed a larger capacity

for manual force than patients with pFx (left: $p = 0,004$) and p+vFx (right: $p = 0,007$; left: $p = 0,005$). Moreover, there was a significantly negative correlation between the capacity to exert manual force and the number of peripheral fractures (osteoporosis: right $p = 0,003$, left $p = 0,005$; primary: left $p = 0,02$; secondary: right $p = 0,02$). The regression analysis confirmed this relationship with manual force in the right hand. The serum calcium correlated positively and significantly with the number of peripheral fractures ($p = 0,02$). The regression model yielded a statistically relevant positive relationship between the total number of fractures and, respectively, the activity of alkaline phosphatase and 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). Another result was a statistically relevant positive relationship between 25(OH)D and the number of fractures of the vertebral body. The correlation between the total number of fractures and tartrate-resistant acid phosphatase 5b was significantly negative.

Conclusions: The comparisons between the control group and the osteoporosis patients with respect to body height, the amount of body fat, and muscle mass were the most significant ones. Therefore, these anthropometric parameters seem to be the best candidates for early indications of a higher risk for or the existence of osteoporosis. The results from the CRT and the walking speeds correlated most strongly with the number of vertebral fractures. This was true too for manual force and peripheral fractures. These three parameters of physical activity hence proved to be simple instruments for estimating the risk of fractures and the degree of severity of osteoporosis, including its consequences. The diagnostics based on chemical analysis in the lab was shown to be of secondary importance.

1 Einleitung

1.1 Der Knochen

1.1.1 Allgemeine Morphologie und Struktur

Der Knochen ist ein wesentlicher Bestandteil unseres passiven Bewegungsapparates. Generell ist zwischen Geflecht- und Lamellenknochen zu unterscheiden. Der Geflechtknochen ist mechanisch schwächer, bedingt durch eine geflechtartige, zufällige Anordnung der Kollagenfibrillen. Diese Knochenform entsteht bei jeder Knochenbildung, sowohl während der embryonalen/ postnatalen Entwicklung als auch während des Prozesses der Frakturheilung und wird später durch reifes Knochengewebe, den Lamellenknochen ersetzt [1, 2].

Der Lamellenknochen tritt in zwei Konstruktionen auf, der *Substantia compacta* und der *Substantia spongiosa*. Die *Kompakta* repräsentiert die einheitlich erscheinende Wandung des Knochens. Die *Spongiosa* ist ein Geflecht aus dünnen Platten und Trabekeln im knöchernen Inneren [1]. Die Spongiosabälkchen sind in Richtung der größten Zug- und Druckspannungen angeordnet (trajektorielle Bauweise), um ein Maximum an Stabilität und ein Minimum an Materialaufwand zu erzielen [2]. Zwischen der *Substantia spongiosa* befindet sich das Knochenmark. Die gesamte innere Oberfläche ist vom Endost überzogen, bestehend aus einer Schicht von nicht mineralisierten Kollagenfibrillen und einer Lage aus mesenchymalen Stammzellen, Osteoprogenitorzellen, Osteoblasten sowie Osteoklasten. Das Äußere des Knochens wird vom Periost umgeben. Es lässt sich in das *Stratum fibrosum*, welches sich überwiegend aus Kollagenfasern zusammensetzt, und das *Stratum osteogenicum* gliedern, das neben den Zellen des Endosts reich an Gefäß- und Nervenbahnen ist [1].

1.1.2 Extrazellulärmatrix und Zellen des Knochens

Die Extrazellulärmatrix setzt sich aus zwei Komponenten zusammen. Das organische Material besteht hauptsächlich aus Kollagenfibrillen (Kollagen Typ I) und u.a. aus Glykosaminoglykanen sowie verschiedenen Glykoproteinen. Die anorganische Komponente ist vorwiegend von Hydroxylapatitkristallen bestimmt [2, 3]. Ein abgestimmtes Verhältnis dieser beiden Anteile ist essentiell für die Stabilität und Anpassungsfähigkeit des Knochens. Der adulte Knochen besteht zu 60 % aus anorganischer Matrix, 20 % aus organischem Material und 20 % aus Wasser [3]. Die Extrazellulärmatrix des reifen Knochens ist in Lamellen aufgestellt. Die *Substantiae spongiosa* und *compacta* unterscheiden sich durch eine unterschiedliche Anordnung dieser Lamellen [1].

Zwischen den Lamellen sind die Zellkörper der Osteozyten, ehemalige Osteoblasten, in Lakunen eingebettet. Die sternchenartig abgehenden Zellfortsätze werden in zahlreichen

Canaliculi in ein verzweigtes Kommunikationssystem von Kanälchen fortgesetzt. Die Osteozyten sind über Gap junctions verbunden [1]. Sie gelten als Mechanosensoren, die Informationen zur Knochenneubildung und -resorption an Osteoblasten und deren Vorläuferzellen an die Knochenoberfläche senden [4]. Ebenso reagieren die Osteozyten auf metabolische Aspekte, was u.a. durch ein vermehrtes Absterben dieser Zellen bei Östrogenmangel deutlich wird [3].

Osteoblasten gehen aus pluripotenten mesenchymalen Stammzellen hervor und liegen an der Knochenoberfläche zur Synthese von Kollagen sowie zur Leitung der Mineralisation. Die Differenzierung und Funktion der Osteoblasten wird durch verschiedene Proteine und Signalwege, wie u.a. durch die knochenmorphogentischen Proteine (BMP) und den wnt-Signalweg reguliert [3]. Es entsteht an der Grenze zum mineralisierten Teil Osteoid, eine Schicht von noch nicht mineralisiertem Material aus Kollagenfibrillen [1]. Von den Osteoblasten schnüren sich Matrixvesikel ab. Zunächst entstehen intravesikulär ungeordnete Calcium-Phosphat-Verbindungen, die sich nach und nach zu kristallinen Strukturen, den Hydroxylapatitkristallen, umwandeln. Die Kristalle wachsen mit Anlagerung von Calcium- und Phosphationen sternförmig weiter, bis sie die Vesikelmembran durchbrechen. Es entstehen im Extrazellularraum "kalzifizierende Knoten", radiäre Zusammensetzungen aus nadelartigen Kristallen. Ihr Wachstum wird u.a. von Proteinen, wie Osteopontin und Osteocalcin reguliert. Um diese Vorgänge überhaupt zu ermöglichen, ist der Einstrom von Calcium- und Phosphationen in die Vesikel notwendig. Die Bereitstellung von PO_4^{3-} -Monomeren erfordert ein Zusammenspiel aus Membrantransportern und Enzymen. Die Ectonucleotid Pyrophosphatase/ Phosphodiesterase 1 (ENPP1) generiert im Osteoblasten selbst aber auch extrazellulär anorganisches Pyrophosphat, welches die Mineralisation durch Bindung an die Kristalle hemmt. Intrazelluläres Pyrophosphat wird durch ANK, einen transmembranären Kanal, nach extrazellulär transportiert. An dieser Stelle hydrolysiert die alkalische Phosphatase (AP) Pyrophosphat zu PO_4^{3-} -Monomeren, welche für den Transport über Natrium-Phosphat-Co-Transporter Typ III nach intravesikal bereit stehen. Zusätzlich katalysiert die Phosphoethanolamine/ Phosphocholine Phosphatase 1 (PHOSPHO1), eine intravesikale Phosphohydrolase, Phosphocholin zu Cholin und Phosphat. Ca-ATPasen ermöglichen den intravesikalen Transport von Calciumionen. Die Plasmamembran der Matrixvesikel ist reich an Phospholipiden (u.a. Phosphatidylserin), welche eine hohe Affinität zu Calciumionen durch Phosphatreste aufweisen. So bilden sich stabile Calcium-Phosphat-Phospholipid-Komplexe. Die letztlich entstandenen "kalzifizierenden Knoten" kontaktieren die Kollagenfibrillen und vergrößern sich weiter bis zum Abschluss der Mineralisation [5]. Schließlich bildet sich ein Osteozyt durch zunehmende Einmauerung des Osteoblasten mit Mineralisation des Osteoids. Ein anderer Teil der Osteoblasten geht nach Funktionsvollendung durch Apoptose zugrunde oder an der Oberfläche des neu synthetisierten

Knochens in den inaktiven Zustand über. Ferner haben Osteoblasten auch Einfluss auf die Osteoklasten und somit den Knochenabbau [1].

Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen, die Knochensubstanz abbauen können. Sie bedingen Resorptionslakunen, *Howship-Lakunen*, im Trabekelwerk als auch Bohrlöcher in der *Substantia compacta*. Osteoklasten liegen der mineralisierten Matrix mit einer Fältelung der Membran zur Vergrößerung der Oberfläche an. Der entstandene Raum zwischen Osteoklast und Knochen wird durch eine Versiegelungszone gegenüber der Umgebung abgeschirmt [1]. Es entsteht ein isoliertes extrazelluläres Kompartiment [6]. In der gefalteten Membran sitzt die H^+ -ATPase, welche durch eine aktive Beförderung von Wasserstoffionen in die Lakunen eine Absenkung des pH-Wertes bis zu 4,5 bedingt und somit die Calciumverbindungen auflöst. Das organische Material der Extrazellulärmatrix wird durch Absonderung von lysosomalen Enzymen, wie u.a. Cathepsin K und Matrix-Metalloproteasen, abgebaut. Die Abbauprodukte werden vom Osteoklasten endozytotisch wieder aufgenommen und nach weiteren Abbauschritten während der Transzytose wieder an das Blutssystem abgegeben. Letztlich geht der Osteoklast durch Apoptose zugrunde oder in den inaktiven Zustand über [1, 3].

1.1.3 Histologischer Aufbau des Lamellenknochens

Hauptbestandteil der *Substantia compacta* sind Osteone, die aus Speziallamellen und einem Zentralkanal bestehen. Die Kollagenfaserbündel verlaufen in mehreren Speziallamellen schraubenförmig zur Längsachse des Knochens konzentrisch um den Zentralkanal mit unterschiedlichen Steigungswinkeln. Dabei wechselt oft die Verlaufsrichtung zur nächsten Schicht und einzelne Fasern weichen zur anderen Lamelle aus. Der Zentralkanal, auch *Havers-Kanal* genannt, enthält sowohl Blutgefäße als auch Nerven [2]. Quer angeordnete *Volkman-Kanäle* verbinden die Zentralkanäle untereinander. Es entsteht ein Labyrinth an Gefäßstraßen, das auch in Kommunikation mit Periost und Markraum steht [7]. Ein Osteon wird durch eine kollagenarme Kittlinie abgegrenzt. Dazwischen platzieren sich Schaltlamellen als Reste teilweise abgebauter Osteone, die Ausdruck des stetigen Knochenumbaus sind. Parallel zur äußeren und inneren Oberfläche des Knochens liegen die Generallamellen, die die gesamte Zirkumferenz umfassen [2].

In der *Substantia spongiosa* sind die Lamellen plattenartig angeordnet. Die Blutversorgung erfolgt über die Gefäße des Knochenmarks [1].

1.1.4 Knochenauf und -umbau

Das starre Erscheinungsbild des Knochens sollte nicht von seinem stetigen Aufbau (*modelling*) und Umbau (*remodelling*) ablenken. Der Knochenaufbau dominiert in den Wachstumsphasen. Hingegen spielt der Umbau durch Ersatz des alten ossären Materials mit neuer mineralisierter Matrix eine größere Rolle für den ausgewachsenen Knochen. Mit der

Remodellierung des Knochens ändert sich das Knochenvolumen nicht [3]. Dafür müssen Resorption und Formation in einem von Hormonen und Zytokinen genau abgestimmten Gleichgewicht arbeiten, um Systemerkrankungen wie Osteoporose zu entgehen [8]. Somit können u.a. Mikroschäden repariert werden, Adaptionen an mechanische Beanspruchungen (funktionelle Anpassung) erfolgen sowie das Calcium- und Phosphat-Gleichgewicht des Organismus aufrechterhalten werden. Es werden jährlich ca. 2 - 3 % der *Kompakta* erneuert. Die *Spongiosa* erfährt einen deutlich höheren Knochenumbau, vermutlich bedingt durch die Dienstleistung am Calcium- und Phosphathaushalt [3].

Der Umbauprozess des Knochens erfolgt über mehrere Monate in fünf Stadien: Aktivierung, Resorption, Übergang, Formation und Terminierung. Die an diesen Vorgängen teilnehmenden Zellen sind an der Baustelle in "*basic multicellular units*" arrangiert zur Gewährleistung einer korrekten Abfolge der Phasen. Das anstoßende Signal zum Knochenumbau ist hormoneller oder mechanischer Genese. Nach Lädierung des Endosts durch Kollagenase-Aktivität werden Vorläuferzellen der Osteoklasten einberufen und ihre Differenzierung angeregt [3]. Der Osteoprotegerin-Ligand (OPGL) und Osteoprotegerin (OPG) sind die finalen Effektoren für die Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten. Sie selbst unterliegen einem Regulationssystem aus Zytokinen und Hormonen. OPGL, auch bekannt als RANK-Ligand (RANKL), stimuliert in Kombination mit dem von Osteoblasten sezernierten Makrophagen-Kolonie stimulierenden Faktor (M-CSF) die Differenzierung der Vorläuferzellen zu mehrkernigen Osteoklasten. Des Weiteren regt OPGL die Aktivität von ausgereiften Osteoklasten an und hemmt deren Apoptose. Hingegen erweist sich OPG mit seinen antiresorptiven Einflüssen als Gegenspieler. OPG verhindert als löslicher Rezeptor von OPGL die Bindung an RANK auf Osteoklasten. Die Ausdifferenzierung und Aktivierung von Osteoklasten wird gehemmt und die Apoptose dieser Zellen gefördert [8]. Mit Aktivierung heften sich die mehrkernigen Riesenzellen an die knöchernen Matrix und beginnen den oben beschriebenen Prozess der Resorption. Der Auslöser zur Formation ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Es wird u.a. ein Einfluss von Wachstumsfaktoren, wie der Transforming growth factor-beta (TGF- β), diskutiert. Die Osteoklasten werden in den Lakunen durch Osteoblasten ersetzt, welche nach Produktion des Osteoids den Vorgang der Mineralisation abwickeln. Es entsteht so lange neues Knochenmaterial, bis die Osteoblasten an der Oberfläche des synthetisierten Materials in den inaktiven Zustand übergehen [3].

1.2 Osteoporose

1.2.1 Definition, Prävalenz und Inzidenz

Mit zunehmender Lebenserwartung und stetig steigendem prozentualen Anteil von älteren Menschen an der Gesamtpopulation entwickelt sich das Krankheitsbild der Osteoporose zu einem weltweiten beträchtlichen Gesundheitsproblem [9].

Osteoporose ist eine Systemerkrankung des Skeletts, welche durch eine Reduktion der Knochenfestigkeit und -masse gekennzeichnet ist. Die Verschlechterung der Knochenmikroarchitektur mündet in einem erhöhten Frakturrisiko [4]. Typische Frakturlokalisationen betreffen den Schenkelhals, die Wirbelsäule, Humerus und Unterarm [10]. Vor allem Hüftfrakturen bedingen gravierende Folgen: Immobilität, eingeschränkte Verrichtung alltäglicher Aufgaben, Unterbringung in Pflegeheimen und erhöhte Mortalität [11].

Nach der operationalen Definition der Weltgesundheitsorganisation von 1994 spricht man von Osteoporose, wenn der Knochenmineralgehalt in einer Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) an der Lendenwirbelsäule und/ oder am proximalen Femur (Gesamtareal oder Schenkelhals) um mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert einer 20- bis 29-jährigen Frau liegt. Die Differenz der Standardabweichungen zum erwähnten Mittelwert wird als T-Score betitelt. Die Bestimmungen gelten nur nach Ausschluss von anderen Erkrankungen, die mit einer Verminderung des Knochenmineralgehalts einhergehen. Demnach steht die Diagnose einer Osteoporose immer in Verbindung mit dem klinischen Gesichtspunkt [12].

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose sind schwankend. Aufgrund des demographischen Wandels ist zu erwarten, dass die Zahl der Erkrankten und der Frakturen steigen wird. Laut Hochrechnungen der Bone Evaluation Study von 2009 beträgt die Prävalenz für Deutschland 14 % der ≥ 50 -jährigen Menschen. Dies entspricht 6,3 Millionen Deutschen. Frauen (24 %) sind häufiger betroffen als Männer (6 %). Mehr als die Hälfte der Erkrankten (52 %) erleidet mindestens eine Fraktur innerhalb von vier Jahren. Die Inzidenz in Deutschland liegt bei 2,1 % [13].

1.2.2 Ätiologie

Die Osteoporose wird anhand der Klassifikation nach Ringe in eine primäre und sekundäre Form unterteilt.

Die primäre Osteoporose tritt am häufigsten auf (95 %) und setzt sich aus der idiopathischen, postmenopausalen (Typ I) und der senilen (Typ II) Osteoporose zusammen [14]. Die idiopathische juvenile Osteoporose ist eine sehr seltene Erkrankung unklarer Ätiologie und tritt gewöhnlich zwischen dem 8. und 14. Lebensjahr auf. Sie geht sowohl mit Knochenschmerzen als auch Frakturen einher. Die Diagnose kann nur nach Ausschluss anderer Ursachen gestellt werden. Obwohl die Erkrankung selbstlimitierend ist, können

bleibende Knochendeformitäten auftreten [15]. Die idiopathische Osteoporose junger Erwachsener manifestiert sich meistens zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Die Erkrankung betrifft vor allem das männliche Geschlecht, wobei häufig ein chronischer Nikotinkonsum als mögliche Ursache vorliegt. Oftmals treten Wirbelkörperfrakturen auf [16]. Die postmenopausale Osteoporose offenbart sich als die häufigste Form zwischen dem 51. und 75. Lebensjahr. Der verstärkte Knochenschwund setzt bereits perimenopausal ein und führt bei bis zu 40 % aller Frauen zu Osteoporose nach der Menopause. Ursache ist der Ausfall der Ovarfunktion und der damit verbundene drastische Abfall des Östrogenspiegels im Serum. Damit kommt es zu einer gesteigerten Resorption im Verhältnis zur Formation aufgrund einer verstärkten Sensibilisierung und Rekrutierung der Osteoklasten. Hauptsächlich ist der spongiöse Anteil des Knochens betroffen, insbesondere im Bereich der Wirbel und des Oberschenkels [17]. An die postmenopausale Form schließt sich nahtlos die senile Osteoporose an. Sowohl die *Spongiosa* als auch die *Kompakta* des Knochens sind betroffen. Geschlechtsunabhängige, altersbedingte Faktoren führen vorwiegend zu einer verminderten Aktivität der Osteoblasten. Das Knochen-Knochenmark-System atrophiert mit Umwandlung der mesenchymalen Stammzellen in Fettzellen. Ferner bedingt auch eine verminderte Sekretion von Wachstumshormonen eine reduzierte Knochenformation. Nicht zu unterschätzen ist die geschwächte Aktivität der 1α -Hydroxylase der Niere und die dementsprechende Abnahme der Calciumabsorption im Alter. Unterstützend wirken die reduzierte Muskelmasse und Koordinationsschwierigkeiten bei erhöhtem Sturzrisiko [17]. Die sekundäre Osteoporose wird durch eine Grunderkrankung oder die Einnahme von prädisponierenden Medikamenten hervorgerufen. Nur 5 % der Erkrankten gehören dieser Form an. Trotzdem ist es unbedingt notwendig sekundäre Ursachen der Osteoporose zu bedenken, um eine adäquate Therapie einzuleiten. Tabelle 1 gibt zu einem Teil der möglichen Ursachen einer sekundären Osteoporose eine Übersicht [14, 17, 18].

Tabelle 1: Übersicht zu möglichen Ursachen einer sekundären Osteoporose

	Ursache
Endokrinologisch	Hyperkortisolismus
	Hyperthyreose
	Hypogonadismus (angeboren und erworben)
	Hyperparathyreoidismus
	Akromegalie/ Wachstumshormonmangel
	Diabetes mellitus
Gastroenterologisch/ Ernährung	Malabsorptionssyndrom
	Malnutrition
	Parenterale Ernährung
	Anorexia nervosa
	Chronische Lebererkrankungen
	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
Hämatologisch-onkologisch	Multiples Myelom
	Polyzythämia vera
	Chronisch myeloische Leukämie
	Systemische Mastozytose
	Diffuse Knochenmetastasen
	Paraneoplastisch (Malignome mit PTHrP-Produktion)
Nephrologisch	Chronische Niereninsuffizienz
Autoimmun	Rheumatoide Arthritis
	Systemischer Lupus erythematodes
	Spondylitis ankylosans
Genetisch	Osteogenesis imperfecta
	Ehlers-Danlos-Syndrom
	Marfan-Syndrom
Lebensumstände	Chronischer Alkoholkonsum
	Chronischer Nikotinkonsum
	Inaktivität/ Immobilität
	Schwangerschaft/ Stillzeit
Medikamentös	Glukokortikoide
	Antikoagulanzen (Heparin, Warfarin)
	Antiepileptika
	Selektive Serotonin- und Serotonin-Noradrenalin-Reuptake Hemmer (SSRI, SSNRI)
	Protonenpumpeninhibitoren
	Schleifendiuretika

1.2.3 Risikofaktoren

Eine Reihe von Faktoren, die das Risiko für Osteoporose beeinflussen, sind bis dato beleuchtet worden. Dabei schafft die Unterscheidung in "nicht modifizierbare" und "modifizierbare" Risikofaktoren die Möglichkeit einer Stratifizierung und Optimierung des Risikos an Osteoporose und ihren Komplikationen zu erkranken.

Ein beträchtlicher Anteil von Frakturen betrifft Patienten mit einer Knochendichte, die nicht der WHO-Definition für Osteoporose entspricht [19, 20]. Letztlich hängt die "Stärke des Knochens" von vielen Faktoren ab, aber u.a. auch von seiner Mikroarchitektur. Leider liefert die Knochendichte dazu keine adäquaten Informationen [21].

Obwohl die Knochendichte ein objektiver, gut zu vergleichender Parameter ist, erfolgt die Einschätzung des individuellen Risikos für osteoporotisch bedingte Knochenbrüche zu-

sammen mit klinischen Faktoren optimaler und realitätsnaher [22, 23]. Diesbezüglich wurden eine Reihe von Kalkulatoren entwickelt. Die wohl bekannteste und am weitesten verbreitete Methode ist das *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX®), welches die individuelle 10-Jahreswahrscheinlichkeit osteoporotischer Frakturen für Menschen zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr berechnet [20].

1.2.3.1 Nicht modifizierbare Risikofaktoren

1.2.3.1.1 Alter

Die Prävalenz der Osteoporose und damit die Gefahr Frakturen zu erleiden, steigt mit dem Alter drastisch an [22, 24]. Das Lebensalter ist ein unabhängiger und der wichtigste klinische Einflussfaktor auf das Frakturrisiko, welcher losgelöst von der Knochendichte einzuordnen ist [12]. Gleiche T-Werte von Patienten unterschiedlichsten Alters drücken jeweils ein gänzlich anderes Risiko aus. Unabhängig von der Knochendichte haben ältere Menschen ein deutlich höheres Frakturrisiko als junge Personen [24]. Mit zunehmenden Alter verliert die Knochendichte als prädiktive Variable für Knochenbrüche an Wert [22].

Zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr wird die maximale Knochenmasse erreicht [22]. Der jährliche Knochenverlust nimmt ab dem mittleren Alter für Männer und Frauen zu und liegt schätzungsweise zwischen 0,5 - 1 %. Dabei erleben Frauen einen schnelleren Abbau [25].

Direkte Einflüsse des Alters auf den Knochen sind komplex und eng verzahnt mit den indirekten altersbedingten Auswirkungen. Wie bereits erwähnt, beruht Knochenverlust auf einem Missverhältnis zwischen Formation und Resorption. Neben den klaren geschlechtsspezifischen Einflüssen bedingt eine mit dem Alter einhergehende reduzierte Absorption von Calcium eine negative Bilanz und somit die gesteigerte Knochenresorption. Geringere Kapazitätsleistungen der Transportmechanismen und ein reduzierter Vitamin D-Status im Alter bilden die Grundlage. Letzteres ist Folge einer herabgesetzten Syntheseleistung der Haut, einer verminderten UV-Exposition und einer abnehmenden renalen Funktion. Die Muskelmasse nimmt mit fortschreitendem Alter ab, u.a. bedingt durch Bewegungsmangel, reduzierter Androgenproduktion und einem insuffizienten Vitamin D-Status. Ergebnis ist die dezimierte Knochenformation aber auch ein erhöhtes Sturzrisiko [25]. Hierbei verdeutlicht auch das Lebensalter die unweigerliche enge Verknüpfung von Knochen und Muskel [26].

Das Frakturrisiko steigt im Alter somit nicht nur durch die knochenspezifischen Veränderungen, sondern auch durch das zunehmende Sturzrisiko [27]. Neuromuskuläre, visuelle und kognitive Beeinträchtigungen erhöhen die Gefahr zu fallen [28].

1.2.3.1.2 Geschlecht

Das Geschlecht ist neben dem Alter eines der wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren für Frakturen [22].

Osteoporose und die damit einhergehenden Knochenbrüche betreffen im Allgemeinen häufiger und früher Frauen als Männer, hauptsächlich bedingt durch eine geringere Knochendichte und eine längere Lebenserwartung [22, 29].

Das Erreichen der optimalsten maximalen Knochenmasse (*peak bone mass*) ist der beste Schutz gegen altersbedingten Knochenverlust und Frakturen. Während der Pubertät kristallisiert sich mehr und mehr eine unterschiedliche Entwicklung der Knochenmasse zwischen den Geschlechtern heraus: Männer profitieren von einem längeren Reifungsprozess des Knochens mit einer überlegenen Knochengröße und kortikalen Dicke. Frauen erreichen ihre *peak bone mass* früher als Männer [30, 31]. Die Knochendichte postmenopausaler Frauen setzt sich aus der erreichten *peak bone mass* und dem einhergehenden Knochenverlust ab der Menopause zusammen [32]. Frauen ab einem mittleren Alter kann ein schnellerer Knochenabbau nachgewiesen werden als Männern [25]. Mit der Menopause entwickelt sich ein Östrogenmangel, welcher in einem gesteigerten Knochenumbau mündet. Leider ist dieser Prozess durch ein Missverhältnis zwischen Resorption und Formation geprägt und bedingt demnach Knochenverlust [33].

Zusammenfassend haben Frauen, in Anbetracht einer früher erreichten maximalen Knochenmasse und einer höheren Lebenserwartung, mehr Zeit den jährlichen Knochenverlust, welcher zudem beschleunigt ab der Menopause verläuft, zu erleben [22, 32].

61 % aller osteoporotisch bedingten Knochenbrüche betreffen Frauen. Johnell et al. schrieben den weiblichen Patienten 70 % der Hüftfrakturen, 80 % der Unterarmknochenbrüche, 58 % der vertebrealen Frakturen und 75 % der Knochenbrüche des Humerus zu. Frauen trifft auch die eingeschränkte Lebensqualität schwerwiegender [34].

1.2.3.1.3 Ethnische Herkunft

Die ethnische Zugehörigkeit ist ein nicht zu vernachlässigender Einflussfaktor auf die Knochendichte [35].

Unterschiede u.a. in der knöchernen Mikroarchitektur, der maximalen Knochenmasse, der kortikalen Dicke und der proximalen Femurarchitektur bedingen verschiedene Frakturraten unter den ethnischen Zugehörigkeiten [20, 36]. Allein der Aspekt, dass Immigrierte sich den lokalen Frakturraten annähern, lässt neben genetischen Informationen Umwelteinflüsse, Ernährungs- und Lebensgewohnheiten als wichtige Ursachen für die weltweiten unterschiedlichen Frakturrisiken hervortreten [20, 22].

Asiaten haben im Vergleich zu anderen ethnischen Zugehörigkeiten eine niedrigere Knochendichte [22]. Afroamerikaner beweisen höhere Level an Knochendichte als kauka-

sische, asiatische und hispanische Menschen [37]. Eine niedrige Knochendichte geht jedoch nicht pauschal mit einer erhöhten absoluten Gefahr für Knochenbrüche einher: Obwohl in einer US-amerikanischen Studie postmenopausale Afroamerikanerinnen die höchste Knochendichte und Asiatinnen die niedrigste in jeder Altersgruppe aufwiesen, hatten beide ethnischen Gruppen ein niedriges Frakturrisiko. Kaukasischen und hispanischen Frauen wurde das größte Frakturrisiko nachgewiesen. Wie auch in anderen Untersuchungen zuvor bestätigt wurde, haben in den USA dunkelhäutige Frauen eine höhere Knochendichte als hellhäutige Frauen. Wenngleich einige Risikofaktoren für Osteoporose gleich sind, erlitten Afroamerikanerinnen weniger Knochenbrüche in der Vorgeschichte, aber auch die familiäre Frakturbelastung erwies sich als weniger bedeutend [36].

Die meisten Frakturen treten in Europa auf, gefolgt von der Region des Westpazifik, Südostasien und Amerika. Daten zu Afrika sind spärlich vorhanden. Ohnehin dominiert dort eine geringe Lebenserwartung von ca. 57 Jahren, die Osteoporose und Frakturen nur zu einem Nebenschauplatz werden lassen [22].

Untersuchungen zu Hüftfrakturen sind am besten dokumentiert. Generell kann man behaupten, dass in Ländern mit hohem Hüftfrakturrisiko, auch die Gefahr für andere osteoporotische Knochenbrüche beachtlich ist [20, 38]. Kanis et al. beschrieben eine über 15-fache divergierende 10-Jahreswahrscheinlichkeit für Hüftfrakturen weltweit. Dabei konnte Norwegen die größte und Chile die niedrigste Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden. Details sind der Tabelle 2 zu entnehmen [38]. Ähnliche Erkenntnisse konnten Kanis et al. auch zehn Jahre später hervorbringen: Es bestand ein 10-facher Unterschied hinsichtlich des Risikos für Hüftfrakturen und der 10-Jahreswahrscheinlichkeit für osteoporotische Knochenbrüche weltweit. Länder, die am weitesten vom Äquator entfernt sind und in denen aus religiösen oder kulturellen Gründen viel Haut bedeckt wird, offenbarten die höchsten Inzidenzen an Hüftfrakturen. Die größte Rate an Hüftfrakturen konnte insbesondere in skandinavischen Ländern identifiziert werden und die niedrigste in Nigeria. Die geringste 10-Jahreswahrscheinlichkeit für osteoporotische Knochenbrüche wurde Tunesien zugesprochen, die höchste wiederum Dänemark und weiteren skandinavischen Ländern [20, 39].

Tabelle 2: Kategoriale Einteilung der Länder anhand der 10-Jahreswahrscheinlichkeit für Hüftfrakturen zu der von Schweden

10-Jahreswahrscheinlichkeit Hüftfraktur	Land
Sehr hoch (> 0,75)	Norwegen, Island, Dänemark, Schweden, USA
Hoch (0,5 - 0,75)	Taiwan, Deutschland, Schweiz, Finnland, Griechenland, Kanada, Niederlande, Ungarn, Singapur, Italien, Großbritannien, Kuwait, Australien, Portugal
Medium (0,25 - 0,5)	Hong Kong, Frankreich, Japan, Spanien, Argentinien, China
Niedrig (< 0,25)	Türkei, Korea, Venezuela, Chile

Einteilung der Länder hinsichtlich der durchschnittlichen 10-Jahreswahrscheinlichkeit für Hüftfrakturen in vier Abstufungen, standardisiert zu der von Schweden als Referenz (= 1,00) [38].

1.2.3.1.4 Positive Familienanamnese

Die Kenntnis einer familiären Vorgeschichte an Frakturen kann in Kombination mit anderen Einflussfaktoren helfen, besonders gefährdete Patienten besser einzugrenzen [40].

Grainge et al. erwähnten für junge postmenopausale Frauen eine signifikant niedrigere Knochendichte, deren Mütter oder Schwestern einen Knochenbruch geringen Traumas erlitten haben [40].

Eine positive Frakturanamnese in der Familie geht nahezu unabhängig von der Knochendichte mit einem gesteigerten Frakturrisiko einher, insbesondere Hüftfrakturen betreffend. In der Familie erlittene Knochenbrüche der Hüfte steigern die Gefahr für Frauen selbige Frakturen zu erfahren. Der genetische Einfluss auf die Knochendichte scheint mit zunehmenden Alter weniger bedeutend zu sein, vielmehr haben dann Umwelteinflüsse eine höhere Priorität [41].

1.2.3.1.5 Frühere Frakturen

Bisher erlittene Knochenbrüche erweisen sich als ausschlaggebender und unabhängiger Risikofaktor für zukünftige Frakturen [42–45].

Das Risiko für weitere, insbesondere für folgenschwere Frakturen steigt mit dem Alter und ist innerhalb der ersten Zeit nach dem Initialereignis am größten, erreicht anschließend aber auch nicht das Level der Durchschnittsbevölkerung. Dementsprechend ist ein umgehender Therapiebeginn essentiell [46, 47]. Auch die Lokalisation des ersten Knochenbruchs beeinflusst das Ausmaß der Gefahr für weitere Frakturen [29]. Männer haben ein größeres relatives Risiko weitere Frakturen nach initialem Knochenbruch zu erleiden [45, 48].

Eine niedrige Knochendichte scheint nur einen geringen Anteil des erhöhten Risikos für Folgefrakturen zu erklären [43]. Unbestritten, dass Knochendichte Einfluss auf das Frakturrisiko hat, gesteht auch die Dubbo Osteoporose Epidemiologie Studie Patienten mit normaler bzw. osteopener Knochendichte ein erhebliches Risiko für künftige Knochenbrüche zu [19].

Ein Hauptgrund für Folgefrakturen ist die erhöhte Sturzgefahr. Komorbiditäten, wie Demenz, Erkrankungen des Respirationstraktes aber auch das Parkinson-Syndrom beeinflussen das Risiko für spätere Knochenbrüche [44].

Laut einer kürzlich veröffentlichten amerikanischen Querschnittsstudie lag das Risiko für ältere Patienten osteoporotisch bedingte Folgefrakturen zu erleiden im ersten Jahr bei 5,8%, im zweiten Jahr bei 8,8 % und im dritten Jahr bei 11,3 %. Auf Frakturen der Wirbelsäule und des proximalen Humerus folgte der größte Anteil an Knochenbrüchen, wobei Hüftfrakturen am häufigsten auftraten [42]. Vornehmlich die besonders hohe Gefahr zukünftige Knochenbrüche nach initialen vertebralen Frakturen zu erleiden, erfuhr Bestätigung [29, 44, 45]. Eine Untersuchung postmenopausaler koreanischer Frauen, welche bereits eine Behandlung mit Bisphosphonaten bzw. Raloxifen im Beobachtungszeitraum erhielten, ergab,

dass nach vertebrealen Frakturen ein deutlich erhöhtes Risiko besteht, unabhängig von der Knochendichte und des Alters, erneut Knochenbrüche der Wirbelsäule zu erfahren. Je mehr Frakturen dieser Lokalisation primär vorlagen, desto höher die Gefahr [49]. Auch Lindsay et al. untermauerten diese Zusammenhänge für postmenopausale Frauen unter Calcium- und Vitamin D-Therapie [50]. Nebstdem ermittelten van Staa et al. nach Wirbelfrakturen ein mindestens zweifach erhöhtes Risiko für künftige Hüftfrakturen [45]. Auch Hüftfrakturen schlussfolgern eine gesteigerte Gefahr für weitere Knochenbrüche [44, 47]. Chen et al. benannten die distale Radiusfraktur als sensitiven Prädiktor für zukünftige Knochenbrüche der Hüfte, während vornehmlich die größte Gefahr innerhalb des ersten Monats besteht [51]. Diese Ansicht konnte auf der Grundlage früherer Untersuchungen unterstützt werden [45].

1.2.3.2 Modifizierbare Risikofaktoren

Obwohl die Knochendichte hauptsächlich durch hereditäre und genetische Faktoren vermittelt wird, spielt der Lebensstil im weiteren Verlauf des Lebens eine wesentliche Rolle für die Entstehung bzw. Verhinderung von Osteoporose [52]. Schlechte Lebensgewohnheiten sind einer der wichtigsten Einflussfaktoren, die zu einer rasanten Abnahme der Knochendichte führen [53].

1.2.3.2.1 Nikotinkonsum

Rauchen ist mit einer geringen Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert [54]. Somit haben Menschen mit einem ausgeprägten Nikotinabusus ein höheres Risiko an Osteoporose zu erkranken als Nichtraucher [53, 55]. Gleichzeitig steigt auch die Gefahr für Frakturen, welche teilweise nicht nur in Korrelation zur Knochendichte steht und deutlich höher für männliche Raucher ist, möglicherweise bedingt durch einen ausgedehnteren Konsum an Zigaretten im Vergleich zu Frauen [56]. Der negative Aspekt des Rauchens könnte u.a. durch einen direkten Einfluss auf den Knochenumbau erklärt werden: Nikotin und freie Radikale beeinflussen die Aktivität der Osteoblasten, wodurch die Knochenformation beeinträchtigt wird. Ebenfalls soll die Knochenresorption gesteigert verlaufen. Unter anderem bedingen Karzinogene eine exzessive Rekrutierung von Osteoklasten durch Aktivierung einer Gruppe von Cytochrom-P450-Enzymen, bekannt als Cyp1. Chronischer Nikotinabusus verursacht zudem reduzierte Östrogenkonzentrationen und demnach ein verfrühtes Einsetzen der Menopause. Die Calciumabsorption und -retention verläuft reduziert. Gleichzeitig wird Nichtrauchern ein besseres Gesundheitsbewusstsein zugesprochen. Sie treiben mehr Sport, ernähren sich bewusster und trinken weniger Alkohol, was sich positiv auf den Knochenmetabolismus auswirkt [52, 55].

In einer norwegischen Studie wurde älteren Menschen mit ausgeprägten Nikotinabusus ein gesteigertes Risiko für Hüftfrakturen nachgesagt. Tendenziell konnte diesbezüglich die größte Risikoreduktion für Frakturen mit steigender Fettmasse beobachtet werden [54]. Auch

in weiteren Studien konnte bestätigt werden, dass Raucher insbesondere für Hüftfrakturen gefährdet sind [56]. Der schädliche Effekt des Rauchens scheint insbesondere schlanke Menschen zu betreffen. In der Hordaland Health Study wurde nachgewiesen, dass vor allem für moderate bis starke Raucher ein stärkerer positiver Zusammenhang zwischen der Knochendichte und der Fettmasse besteht als für Nichtraucher. Diese Erkenntnis betraf Raucher mit einer niedrigen Fettmasse stärker als solche mit einer ausgeprägten Fettmasse. Raucher mit einer geringen Fettmasse hatten eine niedrigere Knochendichte als schlanke Nichtraucher [54].

Die Rauchentwöhnung hat einen positiven Einfluss auf die Knochendichte und reduziert das Frakturrisiko [52].

Rauchen ist ein unabhängiger Risikofaktor für postmenopausale Frauen an Osteoporose zu erkranken [53]. Es konnte dokumentiert werden, dass Raucher postmenopausal einen schnelleren Knochenabbau erleiden als Nichtraucher [54].

1.2.3.2.2 Koffeinkonsum

Koffeinkonsum wird in Verbindung mit schwindender Knochendichte und einer erhöhten Gefährdung für osteoporotische Knochenbrüche gebracht. In diesem Zusammenhang werden u.a. direkte und indirekte schädliche Einflüsse auf Osteoblasten, ein gesteigerter Verlust von Calcium über die Niere und eine verminderte intestinale Calciumabsorption als mögliche Ursachen benannt. Die Auswirkungen von Koffein sind in der Wissenschaft noch kontrovers diskutiert: In einer schwedischen Studie konnte kein Zusammenhang zwischen steigendem Koffeinkonsum und dem Frakturrisiko hergestellt werden [53, 57]. Eine Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien vertrat ebenfalls die Auffassung einer fehlenden Kausalität zwischen Koffeinverbrauch und dem Risiko von Hüftfrakturen [58]. Mitunter wurden aber auch die negativen Wirkungen eines hohen Koffeinkonsums auf den Knochenstoffwechsel hervorgehoben [53].

1.2.3.2.3 Alkoholkonsum

"Dosis solis facit venenum." - *"Die Dosis macht das Gift."* Die ca. 500 Jahre alte Aussage von Paracelsus vermag die heutigen Erkenntnisse zum Einfluss von Alkohol auf den Knochenstoffwechsel ideal zu beschreiben.

Die divergenten Auswirkungen von Alkohol auf den Knochen sind abhängig vom Ausmaß, dem Konsumprofil sowie der Lebersyntheseleistung [59]. Die negativen Effekte sind hauptsächlich dosisabhängig und auf ein Ungleichgewicht im Remodellierungsprozess zurückzuführen. Führend scheint eine gestörte Formation zu sein [60]. Einerseits wird u.a. das Wachstum aber auch die Umwandlung von mesenchymalen Stammzellen in Osteoblasten gehemmt, zudem besteht eine Neigung zur Transformation in Adipozyten [59]. Dosisabhängig wird direkt die Differenzierung, Aktivierung und Funktion von Osteoblasten

beeinträchtigt. Ebenso bedingt Alkohol eine Erhöhung vom Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) und Interleukin 6, woraus eine gesteigerte Resorption und verminderte Formation resultieren. Eine Erniedrigung vom Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) bedingt u.a. eine Dysbalance zwischen der Differenzierung der Osteoblasten und Adipozyten, da es Aktionen von Somatotropin dirigiert, einem Regulator des adulten Knochenumbaus [60]. Ethanol beeinflusst das OPG-RANK-RANKL-System. Dabei stimuliert der durch Ethanol verursachte oxidative Stress den RANK-RANKL-Signalweg und somit die Osteoklastogenese. Auf der anderen Seite haben Alkoholiker erhöhte OPG/RANKL-Quotienten, wobei die Anhebung von Osteoprotegerin als protektiv wahrgenommen wird. Gleichzeitig verursacht chronischer Konsum von Alkohol gesteigerte Konzentrationen an Sclerostin, einem Inhibitor des wnt/ β -catenin-Signalwegs [59]. Ein protektiver Aspekt scheint die Entwicklung eines Hypogonadismus bei leichtem Alkoholkonsum zu sein. Es konnten niedrige Level von Testosteron und erhöhte Estrogen- bzw. Estradiolkonzentrationen detektiert werden. Gleichzeitig muss aber auch betont werden, dass chronischer Alkoholgenuss oft in Verbindung mit für den Knochenmetabolismus negativ behafteten Faktoren wie Mangelernährung, Vitamin D-Mangel und Nikotinkonsum steht. Ein alkoholabhängiger Mensch hat oft eine geringe Fett- und Muskelmasse: Der mechanische Reiz durch die Muskulatur als Anstoßsignal zur Knochenformation fehlt und das von Adipozyten produzierte Hormon Leptin wird weniger ausgeschüttet. Leptin sorgt u.a. für die Differenzierung der mesenchymalen Stammzellen in die Linie der Osteoblasten. Der Mangel an Vitamin D kann einerseits durch eine unzureichende Sonnenlichtexposition, Parathormonkonzentration und eine Leberinsuffizienz bedingt sein. Die Differenzierung und Funktion der Osteoblasten verläuft eingeschränkt, aber auch eine gestörte intestinale Calciumabsorption folgen [60]. Ohnehin ist während einer Alkoholintoxikation das Sturzrisiko erhöht [52, 59].

Der gemäßigte Genuss von Alkohol soll einen positiven Effekt auf die Knochendichte haben, u.a. wird mit dem Alterungsprozess ein verlangsamter Knochenabbau beschrieben [59]. Eine Studie mit eineiigen, weiblichen Zwillingen und unterschiedlich ausgeprägtem Alkoholkonsum untersuchte die Knochendichte der Lendenwirbelsäule als auch des Schenkelhalses. Es wurde eine Korrelation zwischen Knochendichte und moderatem Alkoholkonsum dokumentiert [61]. In einer südkoreanischen Studie konnte für postmenopausale Frauen mit geringem Alkoholkonsum eine höhere Knochendichte im Vergleich zu Verweigerern und Menschen mit hohem Konsum nachgewiesen werden [62]. Des Weiteren wurde postmenopausalen Frauen eine verbesserte lumbale Knochendichte bei leichtem Alkoholkonsum (8 g/Tag) nachgesagt [60]. Im Vergleich zu Alkoholikern und Entsagern wurde für Menschen, die bis zu einem Glas Alkohol pro Tag trinken ein erniedrigtes Hüftfrakturrisiko beschrieben [63]. In einer Metaanalyse untermauerten Zhang et al. diese Erkenntnis [64]. Sobald der Verbrauch moderat gesteigert wird (2 - 3 Gläser pro Tag), hängt der Effekt auf die Knochen-

dichte u.a. von Geschlecht, Alter und Art des alkoholischen Getränks ab [60]. Es wird vermutet, dass insbesondere der Konsum von Wein mit einem erniedrigten Hüftfrakturrisiko einhergeht [64]. Eine präzise Angabe einer "protektiven Alkoholmenge" scheint jedoch aufgrund von vielen Einflussfaktoren und bisher heterogenen Studienbedingungen schwierig [60, 62, 63].

Chronischer Alkoholkonsum ist ein unabhängiger Risikofaktor für Osteoporose. Insbesondere für Männer ist Alkohol aufgrund des häufig ausgedehnteren Verbrauchs ein entscheidender Einflussfaktor. 12 - 55 % der Patienten mit Leberzirrhose haben Osteoporose [59]. Chronischer Alkoholkonsum führt zu einer Abnahme der kortikalen und trabekulären Abschnitte des Knochens. Eine verminderte Knochendichte aber auch das potenzierte Sturzrisiko erhöhen die Frakturinzidenz. Einige Studien belegen, dass Frakturen viermal häufiger auftreten, verglichen mit einer altersnormierten Kontrollgruppe. Ohnehin ist die Zeit bis zur Frakturheilung und die Komplikationsrate erhöht [59, 60].

1.2.3.2.4 Ernährung

Eine ausreichende Versorgung mit Calcium, Vitamin D und Proteinen trägt in jedem Lebensalter zur Risikoreduktion von Osteoporose und assoziierten Knochenbrüchen bei. Häufig sind ältere Menschen von einer Unterversorgung der drei "Schlüsselkomponenten" betroffen. Eine tägliche Aufnahme von mindestens 1000 mg Calcium, 800 IE Vitamin D und 1 g/kg Körpergewicht Proteine wird für Frauen und Männer über 50 Jahre empfohlen [10, 24]. Dabei können Milchprodukte gute Lieferanten u.a. für Calcium, Proteine und zum Teil auch für Vitamin D sein [65, 66].

- **Calcium**

Die Framingham-Studie beschrieb für Menschen, welche Vitamin D-Präparate in Kombination mit einer reichlichen Menge von diversen Milchprodukten verzehrten, einen positiven Effekt auf die lumbale Knochendichte und den trochantären Verlust von Knochenmasse. Nicht jedes Milchprodukt hatte jedoch den gleichen förderlichen Effekt auf den Knochen [65]. Ferner konnte in der Framingham-Kohortenstudie, welche 830 Frauen und Männer zwischen dem 68. und 96. Lebensalter einschloss, ein tendenzieller Zusammenhang zwischen höherem Milchkonsum (\pm Joghurt) und einem niedrigeren Hüftfrakturrisiko benannt werden [66]. Laut einer schwedischen Studie bestand für das weibliche Geschlecht bei einer täglichen nutritiven Calciumaufnahme unter 700 mg ein erhöhtes Risiko für alle Frakturtypen, speziell für Hüftknochenbrüche. Eine Steigerung der Calciumzufuhr konnte aber keine Risikoreduktion erreichen [67].

Vorteilhafter für die Optimierung der Knochendichte wirkt sich der Konsum von Milchprodukten im Gegensatz zur medikamentösen Calciumzufuhr aus. Da jedoch häufig ältere Menschen keine ausreichende nutritive Calciumaufnahme schaffen, sollte die zusätzliche

medikamentöse Calciumgabe nicht vernachlässigt werden [52]. In einer Metaanalyse wurde für Personen älter als 50 Jahre unter der Therapie mit Calcium als auch in Kombination mit Vitamin D ein reduzierter Knochendichteverlust für die Wirbelsäule (1,2 %) und die Hüfte (0,5 %) beschrieben. Ebenfalls konnte unter der erwähnten Supplementierung eine allgemeine Risikoreduktion für Frakturen von 12 % ausgesprochen werden [68]. Eine weitere Metaanalyse bestätigte unter einer kombinierten Therapie mit Calcium (500 - 1200 mg/d) und Vitamin D (300 - 1100 IE/d) eine Reduktion des Frakturrisikos insbesondere für ältere, in Institutionen lebende Menschen [69]. Hingegen beschrieben Reid et al. unter einer Calciummonotherapie ein speziell erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen im Vergleich zu anderen Frakturlokalisationen. Eine Erklärung ist, dass der Femurhals sich anders verhält als die übrigen prädisponierten Orte für osteoporotische Frakturen, da er seinen Durchmesser mit steigendem Alter als mechanische Kompensation zur verringerten Knochendichte erweitert. Dieser Prozess wird durch das Parathormon vermittelt, das jedoch unter Calciumsupplementierung reduziert produziert wird [70]. Auch Rizzoli et al. befürworteten eine Kombinationstherapie mit Vitamin D, da eine Calciummonotherapie nicht ausreicht, um das allgemeine Frakturrisiko zu senken [10].

- **Proteine**

Proteine machen ca. 50 % des knöchernen Volumens und etwa ein Drittel der Masse aus. Vernetzung der Kollagenfibrillen, Erhöhung der Konzentration an IGF-1, gesteigerte enterale Calcium- und Phosphatabsorption sowie eine erhöhte renale Phosphatreabsorption fallen in ihr Wirkungsspektrum [10]. Durch ältere Studien wurde die Ansicht vertreten, dass ein hoher Proteinkonsum eine chronische metabolische Azidose durch Oxidation von Schwefelamino-säuren schafft, abgepuffert durch die Mobilisation von ossären Calcium. Erhöhte renale Calciumausscheidungen und Knochenverlust sind die Folgen. Diese Meinungen sind vorsichtig zu bewerten, da teilweise die berücksichtigten Proteinmengen unklar sind und es sich nur um Studien mit kurzer Zeitdauer handelt. Der Langzeiteffekt von Proteinen auf das pH-Milieu und den Knochenmetabolismus ist unklar [71, 72].

Die Wirkung von Proteinen auf den Knochen hängt von einigen Faktoren ab, u.a. von der Menge und dem Ursprung der Proteine, dem Ausmaß der Calciumzufuhr und dem Gewichtsverlust. Beispielsweise konnte unter hohem tierischen Proteinkonsum und einer Calciumzufuhr von ≥ 800 mg/d ein erniedrigtes Risiko für Hüftfrakturen detektiert werden. Der entgegengesetzte Effekt traf für einen niedrigeren Calciumkonsum zu [73].

Die Framingham-Osteoporose-Studie beschrieb für ältere Frauen und Männer einen höheren femoralen und spinalen Knochendichteverlust unter niedrigem Proteinkonsum [71]. Diese Ausführungen wurden untermauert durch Devine et al. [74]. Meng et al. verbanden einen hohen Proteinkonsum mit einem verringerten Knochendichteverlust bei postmenopausalen Frauen. Möglicherweise vermittelt durch einen ebenfalls positiven Einfluss der Proteine auf

die Muskulatur [75]. Eine randomisierte kontrollierte Studie untersuchte den Einfluss von verschiedenen Mengen an Proteinzufuhr auf den Knochen unter gewolltem Gewichtsverlust und kontrollierter Calciumzufuhr. Diesbezüglich wurde unter hohem Proteinkonsum ein reduzierter Verlust an Knochendichte der lumbalen Wirbelsäule, des distalen Radius und der Hüfte beschrieben, einhergehend mit höheren IGF-1-Konzentrationen, im Kontrast zu einer niedrigen Proteinzufuhr [76]. Wengreen et al. benannten ein niedrigeres Hüftfrakturrisiko unter zunehmendem Proteinkonsum für Frauen und Männer zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr. Dieser Zusammenhang konnte nicht für ältere Menschen bestätigt werden, wobei unklar ist, ob es an methodischen Limitationen der Studie lag oder ob tatsächlich ein eingeschränkter protektiver Effekt in dieser Altersgruppe zutraf [11]. Hingegen dokumentierte eine randomisierte, kontrollierte Langzeitstudie über zwei Jahre trotz erhöhter Konzentrationen an IGF-1 in der Proteingruppe weder einen positiven noch negativen Effekt auf den Knochen für ältere, gesunde Frauen. Eine Erklärung könnte eine zu hoch verwendete tägliche Proteinmenge sein [72].

- **Vitamin D**

Unter UV-Lichtexposition wird zu über 80 % in der Epidermis und ca. 20 % in der Dermis Prävitamin D₃ aus 7-Dehydrocholesterol gebildet. Andererseits kann Vitamin D auch mit der Nahrung aufgenommen werden. Eigelb, Fischöl und Leber sind gehaltvolle Quellen [52, 77]. Vitamin D₃ wird gebunden an Transcalfiferin im Blutkreislauf transportiert und in der Leber zu 25-Hydroxycholecalciferol (Calcifediol) umgewandelt. In den proximalen Tubuluszellen der Niere wird letztlich durch eine weitere Hydroxylierung das biologisch aktivere Hormon Calcitriol gebildet [14]. Dieser letzte Prozess ist streng reguliert: Parathormon und Hypophosphatämie sind die stärksten Induktoren der 1 α -Hydroxylase. Calcium, Fibroblast growth factor 23 (FGF23) und Calcitriol selbst hemmen das Enzym [4].

Calcitriol reguliert Hand in Hand mit Parathormon und Calcitonin die Calciumhomöostase. 1,25-Dihydroxycholecalciferol fördert die enterale Calcium- und Phosphatresorption und senkt deren renale Ausscheidung [14]. Zudem beeinflusst es direkt die Osteoblastendifferenzierung und -aktivität sowie Vorgänge der Knochenformation und -resorption [78]. Des Weiteren ist Calcitriol u.a. an der Modulation des Immunsystems, der Differenzierung von Zellen des hämatopoetischen Systems und der Epidermis beteiligt [6, 14].

Besonders ältere Menschen sind von einem Mangel an Vitamin D betroffen. Dies ist nicht nur der begrenzten UV-Lichtexposition und nutritiven Aufnahme geschuldet. Ältere Personen haben zudem eine eingeschränkte Fähigkeit Prävitamin D₃ epidermal zu bilden [77, 79]. Weitere Ursachen für einen Mangel sind intestinale Malabsorption, insbesondere bei Erkrankungen, die das terminale Ileum betreffen, sowie Beeinträchtigungen der Hydroxylierungsprozesse in Leber und Niere. Das nephrotische Syndrom kann durch Verlust des bindenden Hormons zu einer beschleunigten Ausscheidung von Vitamin D führen. Zudem

bedingen einige Medikamente als Cytochrom-P450-Induktoren (Barbiturate, Phenytoin und Rifampicin) eine akzelerierte Inaktivierung [4].

Ein lange bestehender Mangel an Vitamin D führt zur Hypokalzämie. Reaktiv kommt es im Sinne eines sekundären Hyperparathyreoidismus zur gesteigerten Ausschüttung von Parathormon aus den Nebenschilddrüsen. Die Mineralisation der Knochenmatrix verläuft zunächst gestört durch eine unzureichende lokale Calcium- und/ oder Phosphatkonzentration in den Bildungszonen. Aus der gesteigerten Parathormonausschüttung resultiert zusätzlich eine vermehrte osteoklastäre Resorption zur Mobilisation von Calcium aus bestehender Knochen substanz. Knochenverlust mit Abnahme der Knochendichte und ein erhöhtes Sturzrisiko sind die Folgen. Im Kindesalter ist die Ossifikation der Epiphysenfugen langer Röhrenknochen mitbetroffen, was als Rachitis bezeichnet wird. Im Erwachsenenalter spricht man von Osteomalazie [80, 81].

Bezüglich des Einflusses von im Kreislauf zirkulierendem 25-OH-Vitamin D auf die Knochendichte stehen bisher widersprüchliche Studienergebnisse im Raum: In einer niederländischen Kohortenstudie wurden positive Assoziationen zwischen 25-Hydroxycholecalciferol und der Knochendichte für Hüfte als auch femoralen Trochanter bestätigt [82]. Garnero et al. hingegen konnten keinen Zusammenhang bekräftigen. Limitierende Faktoren der Studie sind aber die Berücksichtigung hauptsächlich junger, postmenopausaler Frauen und dass nur wenige von ihnen einen ausgeprägten Vitamin D-Mangel hatten [83]. In einer australischen, randomisiert kontrollierten Studie konnte über fünf Jahre für ältere, postmenopausale Frauen ein Knochenverlust der Hüfte unter kombinierter Therapie mit Calcium und Ergocalciferol verhindert werden, was insbesondere für Patientinnen mit sehr niedrigen Ausgangswerten von 25(OH)D zutrif. Demnach profitieren auch ältere Menschen in sonnigen Regionen von einer Kombinationstherapie [84]. Die ergänzende Versorgung von älteren Menschen mit Vitamin D-Präparaten wurde durch Sambrook et al. bekräftigt: Die tägliche Sonnenlichtexposition für 12 Monate war nicht effektiv genug, um den Mangel an Vitamin D auszugleichen und erbrachte ebenso keine Optimierung des Sturzrisikos [79].

Konträre Studienergebnisse bestehen auch zum Thema 25(OH)D und Frakturrisiko. Differenten serologische Ausgangskonzentrationen an 25-OH-Vitamin D, verschiedene Dosierungen und Noncompliance mögen dabei von Bedeutung sein [85]. In einer niederländischen Studie konnte ein erhöhtes Frakturrisiko unter niedrigen Leveln an 25-OH-Vitamin D ($\leq 30\text{nmol/l}$) für Männer und Frauen zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr beschrieben werden. Für ältere Patienten galt diese Beziehung nicht, u.a. bedingt durch eine eher multifaktorielle Genese ab diesem Alter [86]. In weiteren prospektiven Studien und Metaanalysen konnte der Zusammenhang zwischen niedrigen Konzentrationen an 25(OH)D und einem erhöhten Risiko, osteoporosebedingte Frakturen zu erleiden, bestätigt werden [27, 81, 87, 88]. Hingegen widersprachen Garnero et al. dieser Kausalität für postmeno-

pausale Frauen [83]. Obwohl Vitamin D- und Calciumpräparate routinemäßig zur osteoporotischen Frakturprävention eingesetzt werden, erbrachten die bisherigen Studien keine einheitlichen Ergebnisse. Eine randomisierte kontrollierte Studie belegte ein vermindertes Auftreten von Knochenbrüchen älterer Menschen, die unter Supplementierung mit Cholecalciferol (100.000 IE/ vier Monate) standen [89]. Diese Ergebnisse wurden durch weitere Studien unterstützt. Der vorteilhafte Effekt von Vitamin D auf das periphere Frakturrisiko scheint dosisabhängig zu sein. So senkte die orale Gabe von hohen Dosen an Vitamin D (482 - 770 IE/d) das Risiko für non-vertebrale Knochenbrüche um mindestens 20 % und speziell für Hüftfrakturen um mindestens 18 % [90]. Demgegenüber stehen jedoch die Auswertungen einer anderen Metaanalyse: Die Gabe von Calcium, Vitamin D oder in Kombination reduzierte das Frakturrisiko älterer, selbstständig lebender Menschen nicht [91].

1.2.3.2.5 Physische Aktivität

Immobilität bedingt Knochenverlust. Ein immobil, bettlägeriger Mensch verliert in einer Woche so viel Knochensubstanz wie sonst in einem Jahr [24].

Körperliche Betätigung soll eine der besten nicht medikamentösen Ansätze zur Optimierung der Knochenmasse sein. Mit bestimmten Trainingsprogrammen können Knochenparameter verbessert bzw. der mit dem Alterungsprozess einhergehende Verlust an Knochenmasse aufgehalten werden. Die positiven Auswirkungen auf den Knochen bilden sich hauptsächlich in Bereichen ab, die direkt durch die körperliche Aktivität betroffen sind. Jedoch gibt es qualitative Abstufungen zwischen den einzelnen Bewegungskonzepten [92, 93].

- Walken ist wenig geeignet zur Prävention von Osteoporose [92, 94].
- Das muskuloskeletale System bildet eine Einheit, u.a. veranschaulicht durch die kollektive embryonale Entwicklung aus dem Mesoderm und gemeinsamen Signalwegen [26]. Die Theorie der Mechanotransduktion besagt, dass ein durch die Skelettmuskulatur bedingter lokaler, mechanischer Reiz auf den Knochen, der das alltägliche Maß übersteigt, vom Osteozyten in biologische Signale umgewandelt wird zur Vermittlung der Osteogenese. Der Stimulus sollte neu sein und oft wiederholt werden sowie hohe Belastungsamplituden bieten. Daraus resultiert eine lokale Knochenneubildung. Demzufolge erscheint es nur logisch, dass Krafttraining die Knochenmasse während des Alterns verbessert bzw. erhält sowie das Sturz- und Frakturrisiko reduziert [92–94].
- Die Kombination von Krafttraining, Ausdauerübungen, High Impact Sport und/ oder Übungen gegen die Schwerkraft hat einen positiven Einfluss auf die Knochenmasse, insbesondere für postmenopausale Frauen [92]. Die Verbindung von Krafttraining mit gewichtsbelastenden Übungen bedingt eine verbesserte Knochendichte, -struktur und -stärke des Schenkelhalses sowie eine Zunahme der trabekulären Komponente der LWS auch für Männer [95].

- Vibrationstraining ist eine viel versprechende Alternative für Menschen mit eingeschränkter Mobilität oder auch begrenzter Compliance gegenüber sportlicher Betätigung um Osteoporose und Frakturen vorzubeugen [92].

Körperliche Aktivität bedingt den Aufbau der Muskulatur, die Optimierung des Gleichgewichtssinns und posturaler Stabilität, mehr Selbstvertrauen, ein verringertes Schmerzempfinden und folglich eine reduzierte Sturz- und Frakturgefahr. Gleichzeitig wirkt sie sich präventiv auf kardiovaskuläre Erkrankungen, Tumorleiden und Depressionen aus. Dennoch sollte die Gefahr von Sportverletzungen insbesondere für ältere Menschen nicht unterschätzt werden [96].

Sarkopenie ist definiert als altersbedingter Verlust von Muskelmasse und -stärke. Die Muskelmasse nimmt ab dem 30. Lebensjahr um drei bis acht Prozent pro Dekade ab. Inaktivität beschleunigt diesen Prozess [26]. Die Muskelgröße und die Handkraft korrelieren positiv mit der Knochengröße als auch -stärke [97]. Sheu et al. konnten u.a. ein erniedrigtes Risiko für periphere Frakturen bei stärker ausfallender Psoasmuskulatur herausfiltern, eventuell bedingt durch eine bessere Sturzprophylaxe [98].

Mit steigender sportlicher Aktivität sinkt das Frakturrisiko für die stärker belastete untere Extremität. Bereits bei moderater körperlicher Bewegung kann das Risiko für Knochenbrüche in diesem Bereich um 37 % für Männer und 23 % für Frauen gesenkt werden, was die Theorie der Mechanotransduktion unterstützt [93]. In einer prospektiven Kohortenstudie, die postmenopausale Frauen über elf Jahre einschloss, konnte unter regelmäßiger anstrengender körperlicher Betätigung ein erniedrigtes Risiko für Knochenbrüche des Humerus und Femur detektiert werden [99]. Ein reduziertes Risiko für Hüftfrakturen unter sportlicher Betätigung wurde in mehrfachen Studien weiter untermauert [93]. Eine andere Metaanalyse konnte keinen eindeutigen Nachweis eines vorteilhaften Effektes von sportlicher Betätigung auf die Inzidenz von Frakturen, weder allgemein noch für die Wirbelsäule, erbringen [100].

Präventive Trainingsprogramme sollten bereits an perimenopausale Frauen adressiert werden, um die vorteilhaften Effekte mit in die kritische postmenopausale Phase zu überführen [96]. Eine schwedische Studie schilderte sowohl einen verringerten Knochendichteverlust als auch einen optimierten Gleichgewichtssinn für Frauen und Männer unter konstanter 10-jähriger sportlicher Betätigung im Vergleich zu Menschen, die schon immer inaktiv waren [101].

1.2.3.2.6 BMI: Adipositas und Untergewicht

Laut Weltgesundheitsorganisation ist Adipositas eine gesundheitsschädliche exzessive Ansammlung von Fett [102]. Es herrscht die allgemeine Ansicht, dass ein hohes Körpergewicht/ BMI mit einer hohen Knochenmasse einhergeht [103]. Demgegenüber soll Untergewicht ein signifikanter Risikofaktor für osteoporotische Frakturen sein [104]. Das Körpergewicht setzt sich aus Fettmasse, fettfreier Masse und Knochenmasse zusammen. Bei normalgewichtigen Männern und Frauen beträgt der Anteil von Fettmasse ca. 16 % bzw. 25 %. Die fettfreie Masse vertritt die Hauptkomponente des Körpergewichts. Die Beziehung zwischen Körpergewicht und Knochenmasse sollte demnach differenzierter betrachtet werden [103].

Das Verhältnis zwischen Adipositas und Knochendichte ist bis dato kontrovers diskutiert. Eine Querschnittsstudie dokumentierte eine negative (genetische und Umweltfaktoren betrachtende) Beziehung zwischen Fett- und Knochenmasse. Hingegen ging ein hoher Anteil fettfreier Masse mit einem Anstieg der Knochenmasse einher. Der positive Effekt der mechanischen Belastung auf den Knochen konnte diesbezüglich belegt werden [103]. Hsu et al. bestätigten diese Ansichten. Mit steigendem prozentualen Anteil an Fettmasse, wächst das Risiko für Osteoporose, Osteopenie und non-vertebrale Frakturen [105]. Auch eine italienische Studie erkannte für postmenopausale Frauen einen nachteiligen Zusammenhang zwischen Adipositas und Osteoporose: Eine BMI-Zunahme zeigte einen negativen Einfluss auf die Knochenmineralisation. Adipöse Menschen hatten eine 46 %ig höhere Wahrscheinlichkeit Osteoporose zu haben. BMI Grad 2 und 3 boten ein zweifach erhöhtes Risiko [106]. In einer australischen Studie, die junge Menschen inkludierte, konnte eine positive Beziehung zwischen fettfreier Masse und Knochendichte/- mineralisation aufgezeigt werden, vor allem das männliche Geschlecht betreffend. Die vorteilhafte Assoziation zwischen Fett- und Knochenmasse fiel vor allem für junge Frauen ins Gewicht und zeigte eine geringere Bedeutung für Männer [30]. Jankowska et al. schilderten für Männer einen abnehmenden trabekulären, kortikalen und absoluten Knochenmineralgehalt am distalen Radius mit steigendem Verhältnis von Taille zur Hüfte, was einen negativen Zusammenhang zwischen viszeralen Fett und Knochenmasse deklariert [107].

Die Art der Beziehung zwischen BMI und Frakturgefahr ist abhängig von der Lokalisation [99, 104, 108]. Johansson et al. gestanden weiblicher Adipositas einen signifikanten aber allenfalls bescheidenden protektiven Anteil gegenüber osteoporotischen Frakturen zu [104]. Compston et al. beschrieben für adipöse postmenopausale Frauen ein erhöhtes Risiko für Frakturen des Unterschenkels sowie des Humerus und ein erniedrigtes für Knochenbrüche der Hüfte, des Handgelenks und des Beckens. Sicherlich spielte für die unterschiedliche Verteilung der Frakturgefahr der Schutz durch vermehrtes Weichteilgewebe, aber auch die eingeschränkte Mobilität und die Tendenz nach hinten oder zur Seite zu fallen, eine Rolle [109, 110]. Ähnliche Ergebnisse brachten Lacombe et al. hervor. Postmenopausale Frauen

mit einem BMI > 25 kg/m² hatten ein erniedrigtes Risiko für Frakturen des Femurhalses, des Unterarms und des Handgelenks, aber eine erhöhte Gefahr für Knochenbrüche des Humerus, des Femurs und des Unterschenkels inklusive des Knöchels [99]. Auch in einer spanischen Studie wurde adipösen postmenopausalen Frauen ein 40 % erniedrigtes Risiko für Hüft- und Beckenfrakturen zugesprochen. Im Einklang mit Studien von Prieto-Alhambra et al. und Johansson et al. bestand eine gesteigerte Gefahr für Knochenbrüche des proximalen Humerus [104, 108]. Ebenfalls wurde mit einem zunehmenden Bauchumfang ein gesteigertes Risiko für vertebrale Frakturen belegt [111].

Die Morbidität adipöser Frauen mit Frakturen ist höher als bei schlankeren Frauen mit Knochenbrüchen aufgrund problematischer bzw. fehlender Konsolidierungen der Knochenbrüche, vermehrtem Auftreten von postoperativen Komplikationen und langsamerer Rehabilitation [108].

Adipositas ist nicht pauschal als Gesamtes zu betrachten, vielmehr spielt auch die Fettverteilung und somit die Körperform eine ausschlaggebende Rolle [111].

Es existieren Erklärungsansätze, die den positiven Zusammenhang zwischen Körpergewicht/BMI und Knochenmasse stützen:

- Zum einen übt ein hohes Körpergewicht, vermittelt durch Muskeln aber auch Gravitationskraft an sich, eine mechanische Belastung auf den Knochen aus, was schließlich anpassungsbedingt eine Zunahme der Knochenmasse bedingt [103, 106].
- Fettgewebe ist metabolisch aktiv. Adipozyten sind eine essentielle Quelle der Estrogenproduktion für postmenopausale Frauen [103, 106]. Dabei arbeitet die Aromatase mehr im subkutanen als im viszeralen Fettgewebe [99, 102]. Estrogen behindert die Knochenresorption [106].
- Letztlich bedingt Übergewicht auch eine periphere Insulinresistenz, führend zu hohen Insulinleveln im Plasma. Ein direkter positiver Effekt auf den Knochen wird durch Insulin- und IGF-1-Rezeptoren auf Osteoblasten vermittelt. Indirekt bewirkt Insulin sowohl eine Überproduktion von Androgenen und Estrogenen als auch eine verminderte Bildung des Sexualhormon-bindenden Globulins in der Leber. Das Überangebot von freien Sexualhormonen führt, wie zuvor beschrieben, zu einer reduzierten Osteoklastentätigkeit und gesteigerter Osteoblastenaktivität mit resultierender Zunahme der Knochenmasse [103, 106]. Gleichzeitig wird Insulin aber ein hemmender Effekt auf die Produktion von Osteoprotegerin und eine reduzierte Carboxylierung von Osteocalcin nachgesagt, was zu einer gesteigerten Knochenresorption führt [102, 109]. Ein weiteres von den β -Zellen des Pankreas sezerniertes Peptid, Amylin, wird ebenfalls bei Adipositas vermehrt ausgeschüttet, stimuliert die Osteoblastenproliferation und hat Calcitonin ähnliche Wirkungen auf die Osteoklasten. Preptin reiht sich mit seiner anabolischen Wirkung auf den Knochen ein [112].

Gleichzeitig gibt es Argumente, die einen negativen Einfluss von Fettmasse auf den Knochen unterstützen:

- Adipozyten und Osteoblasten entspringen einem gemeinsamen Ursprung, den pluripotenten, mesenchymalen Stammzellen. Der PPAR- γ -Signalweg (peroxisome proliferators activated receptor-gamma), ein starker Regulator der Adipogenese, soll nicht nur die Differenzierung der Adipozyten veranlassen, sondern auch die Osteoblastogenese hemmen [105].
- Aufgrund unterschiedlicher metabolischer Eigenschaften wird subkutanem Fettgewebe eine positive Beziehung zum Knochen nachgesagt. Viszerales Fettgewebe hingegen soll einen negativen Einfluss infolge ansässiger proinflammatorischer Zytokine haben [30, 98]. Proinflammatorische Zytokine, wie Interleukin 6 und TNF- α , bedingen einen negativen Einfluss auf das Gleichgewicht zwischen Knochenformation und -resorption durch eine Hochregulierung von RANKL [102, 109].
- Adipöse Menschen sollen außerdem 20 % niedrigere Konzentrationen an 25(OH)D haben als Normalgewichtige. Trotzdem verzeichnen Übergewichtige einen geringeren Knochenumsatz mit einer höheren Knochendichte. Entweder liegt ein tatsächlicher Vitamin D-Mangel vor und die negativen Folgen werden durch die oben genannten positiven Effekte neutralisiert, oder trotz niedriger Serumlevel ist der Gesamtbestand an Vitamin D aufgrund der Reservoirbildung im Fettgewebe ausreichend [102].
- Obwohl theoretisch bei Adipositas mehr Weichteilgewebe als Schutz vor Sturzfolgen vorhanden ist, nimmt der intramuskuläre Fettanteil zu und verringert die muskuläre Leistungsfähigkeit. Damit geht auch ein erhöhtes Sturz- und Frakturrisiko einher. Des Weiteren ist anzumerken, wenngleich ein positiver Zusammenhang zwischen Übergewicht und Knochendichte besteht, dieser nicht suffizient genug sein könnte, um den einwirkenden Kräften bzw. dem eigenen Körpergewicht bei einem Sturz entgegen zu wirken. Zudem beweisen adipöse Menschen eine schlechtere Einnahme von protektiven Haltungen während eines Sturzes [102, 109, 110].

Leptin, ein von Adipozyten sezerniertes Peptid, nimmt eine komplexe Sonderstellung ein. Einerseits wurde ein auf die Knochenformation hemmender Effekt nach intraventrikulärer Gabe in Leptin-defizienten bzw. Leptin-Rezeptor-defizienten Mäusen nachgewiesen. Dabei soll die zentrale Wirkung von Leptin via sympathischen Nervensystem die Insulinausschüttung herabsetzen, was zum Knochenverlust beiträgt. Außerdem beeinflusst Leptin auch eine Reihe anderer Neuropeptide, wie z.B. das α -Melanozyten-stimulierende Hormon (α -MSH), die direkt oder indirekt zum Knochenabbau beitragen. Auf der anderen Seite haben Studien, welche die systemische Wirkung von Leptin näher untersuchten, einen positiven Effekt auf den Knochen hervorgehoben. Zum einen wird die Proliferation und Differenzierung

von Osteoblasten angeregt, aber auch die Produktion von Osteoprotegerin sowie RANKL beeinflusst, was letztlich zu einer reduzierten Knochenresorption führt [105, 112].

Obgleich der Anteil untergewichtiger Menschen gegenüber der zunehmenden Prävalenz von Adipösen gering ist, schreibt man ihnen das höhere Frakturrisiko zu [110]. Ein niedriger BMI ist mit einem wesentlichen Anstieg des Frakturrisikos assoziiert, im besonderen Maße Hüftfrakturen betreffend [108, 113]. Auch Lacombe et al. konnten eine erhöhte Frakturgefahr für (postmenopausale) Frauen mit einem niedrigen BMI ($< 20 \text{ kg/m}^2$) bestätigen [99].

2 Zielsetzung

Der Anteil älterer Menschen wird in den nächsten Jahrzehnten rasant ansteigen. Schätzungsweise leben im Jahr 2030 1,4 Milliarden ältere Menschen auf der Welt [20]. 2050 wird ein Viertel der Weltbevölkerung älter als 50 Jahre sein [114]. Neben anderen chronischen Erkrankungen wird demnach Osteoporose zunehmend ein zentrales Thema werden, welches hauptsächlich den älteren Teil der Bevölkerung betrifft. Verhängnisvoll für den Patienten ist die stumme und unbemerkte Entstehung der Osteoporose. Erst mit dem Auftreten von Frakturen beginnt der Leidensweg: Schmerzen, Verlust der Unabhängigkeit durch eingeschränkte Mobilität, Depressionen, erhöhte Morbidität und Mortalität spiegeln einen Teil der Plagen wider. Zusätzlich muss die damit einhergehende enorme ökonomische Belastung unseres Gesundheitssystems beachtet werden.

Obwohl bereits viel Forschung zum Thema Osteoporose geleistet wurde, ist es trotzdem essentiell und daher Ziel dieser Arbeit, weitere Untersuchungen anzustoßen, um für den praktischen Alltag einfach durchführbare, zeitsparende und kostengünstige Diagnostik vorzuschlagen, die in erster Linie Patienten mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Erkrankung herausfiltert und den Schweregrad annähernd einzuschätzen vermag.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Patienten mit Osteoporose

Es wurden von Juni 2013 bis einschließlich November 2014 Daten von 271 an Osteoporose erkrankten Patienten aus der endokrinologischen Sprechstunde des Klinikums Südost Rostock zusammengetragen. Die Erkrankten stammten alle aus Rostock oder Umgebung (Breitengrad 54 ° Nord). Dabei wurden nur die Angaben von Patienten verwendet, die sich mit der Erstdiagnose in der Sprechstunde vorstellten. Das Durchschnittsalter der Erkrankten betrug 68,8 Jahre (Minimum 16 Jahre, Maximum 97 Jahre). Es wurden 194 Frauen und 77 Männer in die Studie eingeschlossen.

In dieser Sprechstunde, bestehend seit 2008, werden pro Quartal ungefähr 300 Patienten mit Osteoporose, Diabetes mellitus, Adipositas, aber auch anderen endokrinologischen Erkrankungen betreut.

Die Daten sind von retrospektivem Charakter. Die Erhebung der Daten wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Rostock genehmigt (Registrierungsnummer A 2014-0179).

3.1.2 Probanden der Vergleichsgruppe

Um relevante Faktoren für Osteoporose deutlicher hervorzuheben, wurde ein vergleichendes, sportlich aktives Kollektiv von 30 Probanden mit folgenden Einschlusskriterien erstellt, wobei alle zu erfüllen waren.

Einschlusskriterien:

- Frauen ab dem 50. Lebensjahr, Männer ab dem 60. Lebensjahr
- sportliche Betätigung jeglicher Art mindestens drei Stunden pro Woche
- keine diagnostizierte Osteoporose
- keine Frakturen nach dem 50. Lebensjahr (Frauen) bzw. nach dem 60. Lebensjahr (Männer) außer traumatischer Art und Weise

Die Erhebung der Daten erfolgte von 2014 bis einschließlich April 2016. Es wurden Mitglieder des Tischtennis-Sportvereins TSV Rostock Süd in der zugehörigen Sporthalle untersucht (Erich-Schlesinger-Str. 51, 18059 Rostock), wobei das Alter der Teilnehmer im Median 70,5 Jahre betrug (Minimum 51 Jahre, Maximum 88 Jahre). Unter den Mitwirkenden befanden sich 12 Frauen und 18 Männer. Alle Teilnehmer willigten nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung mit Unterzeichnung einer Einverständniserklärung in die Teilnahme an der Studie sowie der Speicherung und Verwendung der anonymisierten Daten in wissenschaftlichen Publikationen ein. Die klinische Untersuchung und Durchführung nachfolgend

beschriebener Testverfahren wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock genehmigt (Registriernummer A 2014-0179).

3.2 Datenerhebung

Jeder Patient unterzog sich zunächst einem einheitlich festgelegten Prozedere in der osteologischen Sprechstunde.

Vorab erfolgte eine ausführliche Anamneseerhebung. Hierbei wurden die Patienten zur aktuellen Beschwerdesymptomatik, ihren Schmerzen mit Schweregrad und Lokalisation sowie zu vorhergehenden Stürzen befragt. Auch Angaben zu zurückliegenden Operationen und Vorerkrankungen spielten eine Rolle. Die Familienanamnese, gynäkologische Informationen und Ernährungsgewohnheiten waren neben der aktuellen Medikation ebenfalls unerlässliche Bestandteile der Befragung. Die osteologische Medikation und die Dauer der Behandlung wurden in der Datenauswertung nicht berücksichtigt. Die Mehrheit der Knochenbrüche wurde durch eine Bildgebung bestätigt. Für die Datenerhebung in dieser Dissertation spielten ausschließlich osteoporotisch bedingte Frakturen eine Rolle, die im Leben des Erkrankten auftraten. Knochenbrüche, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in keinerlei Beziehung, sowohl aus zeitlicher als auch ursächlicher Hinsicht, zum Krankheitsbild Osteoporose standen, wurden nicht aufgenommen. Das Alter der Frakturen wurde nicht erfasst. Einen eingegrenzten Beobachtungszeitraum gab es nicht, da alle jemals aufgetretenen osteoporotischen Frakturen gewertet wurden.

In der klinischen Untersuchung wurde neben der Erhebung des internistischen Status insbesondere auf Hinweise einer Osteoporose geachtet. Den Patienten wurde anschließend Blut abgenommen.

Die Anamneseerhebung und Untersuchungsbefunde wurden auf einem standardisierten Fragebogen festgehalten, welcher von Herrn Prof. Dr. Schober und der Sprechstundenschwester F. Hamaan erstellt wurde (letzte Bearbeitung 16.09.2016). Eine Wiedervorstellung der Patienten erfolgte mindestens einmal im Jahr, wobei u.a. die Informationen zu Körpergröße, Gewicht, BMI und der Armkraft beider Körperseiten aktualisiert wurden.

Zur Gewinnung weiterer Patienteninformationen für diagnostische und therapeutische Entscheidungen aber auch zur Verlaufsbeurteilung wurden Apparaturen und Testverfahren angewandt, die nachfolgend beschrieben werden.

Die Probanden der Vergleichsgruppe unterzogen sich einem ähnlichen Verfahren. Jedoch wurden die Anamneseerhebung und die klinische Untersuchung orientierend anhand eines von mir gezielt angefertigten Frage- und Untersuchungsbogens durchgeführt. Die Angabe der Vordiagnosen, Medikamente als auch der traumatisch ereigneten Frakturen konnte nur rein anamnestisch berücksichtigt werden. Die Vergleichsgruppe führte die gleichen, nachfolgend beschriebenen Testverfahren durch wie die an Osteoporose erkrankten

Patienten. Es entfielen paraklinische Untersuchungen wie auch die Ausführung bildgebender Verfahren.

3.2.1 Größe und Gewicht

In der osteologischen Sprechstunde wurden mittels einer geeichten medizinischen Säulenswaage (SOEHNLE Professional 7700) in Kombination mit einem Längenmessstab die Körpergröße und das Körpergewicht der Patienten im Stehen bestimmt. Die Patienten wurden gebeten, ihre Schuhe auszuziehen und in aufrechter Position den Blick geradeaus zu halten. Nach einem tiefen Atemzug wurde die Körpergröße ermittelt.

Zur Erhebung des Körpergewichtes der Probanden der Vergleichsgruppe wurde der Körperanalysemonitor des Herstellers OMRON Healthcare (Karada Scan BF511) verwendet. Die Körpergröße wurde mit einem Maßband ermittelt.

Anschließend wurde der aktuelle BMI sowohl für die Erkrankten als auch für die Probanden der Vergleichsgruppe unter Verwendung der üblichen Formel (Körpermasse [kg] dividiert durch Körpergröße² [m]) berechnet.

3.2.2 Körperzusammensetzung

Der Körperanalysemonitor des Herstellers OMRON Healthcare (Karada Scan BF511) bestimmt nach Eingabe der aktuellen Körpergröße, des Geschlechtes und des Lebensalters des Individuums neben dem Körpergewicht, sowohl den Anteil des Körperfetts, der Skelettmuskulatur als auch des viszeralen Fetts.

Das Prinzip der Ermittlung der Körperzusammensetzung basiert auf den unterschiedlichen Widerständen der verschiedenen Körpergewebearten, der bioelektrischen Impedanzanalyse. Dabei wird ein schwacher elektrischer Strom von 50 kHz und weniger als 500 µA über je zwei Griff- und Fußelektroden durch den Körper des Anwenders entsendet, welcher jedoch nicht wahrnehmbar ist.

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde der Körperanalysemonitor nicht im Zusammenhang mit medizinischen elektronischen Geräten, wie zum Beispiel Herzschrittmachern, verwendet. Desweiteren wurde das Gerät nicht bei nassen Händen bzw. Füßen benutzt. Zur Minimierung von Messfehlern wurde eine harte Unterfläche verwendet. Während des Messvorganges wurde auf die korrekte Positionierung der nackten Füße auf den Elektroden bei durchgestreckten Kniegelenken und eine gerade Rückenhaltung geachtet. Des Weiteren waren die Arme horizontal im rechten Winkel angehoben und die Ellenbogen gestreckt. Die Griffelektroden wurden vorschriftsmäßig an den dazu vorgesehenen Einkerbungen mit Daumen und Zeigefinger umfasst, wobei das Anzeigemodul senkrecht gehalten wurde.



Abb. 1: Körperanalysemonitor (Karada Scan BF511) des Herstellers OMRON Healthcare

3.2.3 Handkraft

Die isometrische Handkraft wurde mithilfe des hydraulischen Handkraftmessers (SAEHAN 5001) des Herstellers Saehan Corporation ermittelt. Dem Patienten wurde der Messvorgang erklärt und vorgeführt. In der Sprechstunde wurde die dominante sowie nicht-dominante Seite evaluiert. Die Messung geschah unter Verwendung einer Hand mit maximal möglicher Kraft in sitzender Position unter angezogenen, neutral gedrehten Schultern. Das Messgerät konnte auf die jeweilige Handgröße des Patienten angepasst werden. Ferner wurde auf eine Beugung von 90 ° im Ellenbogen bei neutraler Position des Unterarmes, eine 0 - 30 ° Dorsalflexion und 0 - 15 ° Ulnadeviation des Handgelenks geachtet. Der Messbereich reicht bis zu 90 kg. Die Anzeigenadel stand vor jeder Messung exakt auf "0". Der Messvorgang erfolgte dreimal nacheinander, wobei abschließend der Mittelwert aller Werte für die Datenerhebung genutzt wurde. Der Patient wurde zu jedem Testlauf verbal motiviert.



Abb. 2: Hydraulischer Handkraftmesser (SAEHAN 5001) des Herstellers Saehan Corporation

3.2.4 Tandemstand und -gang

Diese Testverfahren prüfen die lokomotorischen Fähigkeiten und können somit eine Aussage über die Sturzgefahr treffen.

Während des Tandemstands stellte der Durchführende seine Füße in einer gedachten bzw. markierten geraden Linie hintereinander, tolerabel war hierbei ein Abstand bis zu 1 cm und eine seitliche Abweichung von 2 cm. Die Augen blieben geöffnet. Diese Position wurde für 10 Sekunden, ohne Hilfeleistung sowohl vom Untersucher als auch von Objekten bzw. Gegenständen, versucht zu halten. Die Zeit, in welcher diese Stellung gewahrt werden konnte, wurde mit einer Stoppuhr gemessen. Es wurden drei Ausübungen realisiert und das beste Ergebnis gewertet.

Für den Tandemgang nahm die Testperson die zuvor beschriebene Ausgangsposition des Tandemstands ein. Anschließend wurde der eine Fuß vor den anderen auf einer gedachten bzw. markierten geraden Linie gesetzt. Der Untersucher notierte die Anzahl von maximal acht Schritten, die den Testbedingungen entsprach. Ein Abstand zwischen den Füßen von maximal 2 cm und eine seitliche Abweichung bis zu einer halben Fußbreite waren zugelassen. Ein Misslingen wurde mit einem sofortigen Abbruch des Testdurchganges gewertet. Es wurden drei Durchläufe vollzogen und der beste gewertet.

Vor Beginn beschrieb und demonstrierte der Untersucher beide Testverfahren zur Maximierung der bestmöglichen Ergebnisse. Die Körperhaltung wurde nicht bewertet, allenfalls als Kommentar vermerkt. Bei Sturzgefahr griff der Untersucher umgehend ein.

3.2.5 Ganggeschwindigkeit

Jeder Teilnehmer wurde gebeten von einem Stuhl (in ca. 46 cm Sitzhöhe) aufzustehen, drei Meter zu gehen, den Rückweg zu vollziehen und sich abschließend wieder auf den Stuhl zu setzen. Die Durchführung erfolgte in der sonst für den Patienten üblichen Geschwindigkeit, auch die im Alltag genutzten Hilfsmittel wurden toleriert. Eine Unterstützung durch den Untersucher war nicht erlaubt und führte zum Testabbruch. Die Zeit wurde mittels einer Stoppuhr gemessen. Um eine Geschwindigkeit [m/s] angeben zu können, dividierte man nun die Wegstrecke [m] durch die ermittelte Zeit [s].

3.2.6 Chair-Rising-Test

Mit diesem Test wird die muskuläre Leistung der unteren Extremität inklusive Rumpfkontrolle beurteilt, welche das Sturzrisiko widerspiegelt.

Die Testperson wurde aufgefordert unter minimalem Zeitaufwand fünfmal von einem Stuhl (in ca. 46 cm Sitzhöhe) aufzustehen und abschließend wieder eine sitzende Position einzunehmen. Die Arme durften nicht als Hilfsmittel dienen und wurden gekreuzt vor dem Brustkorb gehalten. Die Stellung der Hüft- und Kniegelenke entsprach dem alltäglichen Charakter.

Die Zeit wurde mit Hilfe einer Stoppuhr notiert. Das Ergebnis des Tests wurde nach einmaliger Durchführung gewertet.

3.2.7 Paraklinische Untersuchungen

In der osteologischen Sprechstunde unterzog sich jeder Patient nach eingehender Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung einer Blutentnahme, welche vorzugsweise an der Kubitalvene oder anderen Arm- und Handvenen in sitzender Position (unter möglichst minimaler Stauungsdauer) durch die Sprechstundenschwester vorgenommen wurde. Die Erkrankten waren nicht nüchtern. Zudem erfolgte die Entnahme zu keiner festen Uhrzeit, sondern zum jeweiligen Zeitpunkt des Termins in der Ambulanz. Die Analyse wurde umgehend im medizinischen Labor des Südstadt Klinikums Rostock veranlasst.

Die für diese Dissertation relevanten Laborparameter wurden detailliert in Tabelle 9 beschrieben.

3.2.8 Bildgebende Verfahren

Jeder Patient mit Anhaltspunkten für Osteoporose erhielt eine Knochendichtemessung, welche häufig schon von ambulant tätigen Orthopäden veranlasst und wohnortbezogen in einer dementsprechend ausgestatteten Praxis durchgeführt wurde. Eine standardisierte Vorgehensweise zur Wahl des Verfahrens der Knochendichtemessung lag nicht vor, es wurden hauptsächlich DXA und die quantitative Computertomographie (QCT) genutzt. Eine Verlaufskontrolle der Knochendichte wurde individuell, gelegentlich nach Beendigung der medikamentösen Therapie, veranlasst.

Bei begründeten Verdacht auf eine noch nicht diagnostizierte Fraktur wurde eine konventionelle Röntgenuntersuchung der betroffenen Region vorwiegend vom ambulant tätigen Orthopäden veranlasst und wohnortbezogen in radiologischen Praxen arrangiert. Falls akut Schmerzen mit oder ohne vorhergehendes Trauma aufgetreten sind oder eine Minderung der Körpergröße von mehr als 4 cm im klinischen Verlauf auffielen, wurde eine röntgenologische Aufnahme der relevanten Körperregion in der radiologischen Abteilung des Klinikum Südstadt Rostock veranlasst.

3.3 Statistische Analyse

Die Erfassung der erhobenen Daten erfolgte mittels Microsoft® Excel® 2007. Die Auswertung und die grafische Darstellung konnte mit IBM® SPSS® Statistics Version Amos 25.0 vorgenommen werden.

Zur Untersuchung der ausgewählten Parameter wurden die Patientendaten der endokrino-logischen Sprechstunde in drei Gruppen unterteilt:

- Osteoporose: alle Patienten mit Osteoporose
- primäre Osteoporose: ausschließlich Erkrankte mit primärer Osteoporose
- sekundäre Osteoporose: ausschließlich Erkrankte mit sekundärer Osteoporose

Dabei erfolgte die Zuordnung zur Gruppe der primären Osteoporose durch die Berücksichtigung der idiopathischen, postmenopausalen und senilen Form. Die Einteilung in das Kollektiv der sekundären Osteoporose orientierte sich u.a. an den in Tabelle 1 aufgelisteten Krankheitsbildern.

Zu der oben genannten Gliederung erfolgte jeweils innerhalb jedes Kollektivs eine weitere Unterteilung in vier Frakturgruppen:

- OFx- keine Frakturen
- vFx- lediglich vertebrale Frakturen
- pFx- lediglich periphere Frakturen
- p+vFx- periphere und vertebrale Frakturen

Die Daten der Vergleichsgruppe wurden entsprechenderweise nicht unterteilt.

3.3.1 Deskriptive Statistik

Für qualitative Merkmale wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.

Quantitative Merkmale konnten mittels der Anzahl der verfügbaren Observationen, Median sowie 1. und 3. Quartil näher beschrieben werden. Es sei besonders erwähnt, dass sich für das Lagemaß "Median" und das Streuungsmaß "1. und 3. Quartil" entschieden wurde, da die Mehrzahl der Daten nicht normalverteilt war. Um generelle Vergleiche vornehmen zu können, wurden auch normalverteilte Daten mit den genannten Maßen beschrieben. Letztendlich sollten die Angaben zu den Lagemaßen Median und Mittelwert für normalverteilte Daten ohnehin nahezu identisch sein. Die graphische Darstellung erfolgte in Boxplots.

3.3.2 Induktive Statistik

Qualitative Merkmale unabhängiger Stichproben wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz geprüft.

Zur Erkennung von relevanten Unterschieden quantitativer Parameter wurde für zwei unabhängige Ereignisse der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Da mehrere Vergleiche mit zwei unabhängigen Stichproben ausgeführt wurden und diese Stichproben nur teilweise normal-

verteilt waren, fand der T-Test keine Berücksichtigung. Für die Untersuchung von mehr als zwei unabhängigen Ereignissen wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Mit diesem Test kann jedoch nur eine allgemeine Aussage über einen möglichen bestehenden signifikanten Unterschied innerhalb der Stichproben getroffen werden, zwischen welchen Gruppen ist an diesem Punkt noch unklar. Zur weiteren Differenzierung wurde folglich wieder mit dem Mann-Whitney-U-Test gearbeitet, da es sich erneut um zwei unabhängige Stichproben handelte. Dabei wurde die α -Adjustierung berücksichtigt. Bei sechs Gruppenvergleichen galt ein Ergebnis mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p^* < 0,008$ als signifikant und bei drei Gruppenvergleichen wurde ein Ergebnis mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p^* < 0,016\bar{6}$ als signifikant gewertet. Der U-Test bzw. der Kruskal-Wallis-Test bietet auch bei normalverteilten Werten eine Effizienz von 95 % des T-Testes bzw. der Varianzanalyse [115].

Folgende Stichproben wurden für die einzelnen Parameter auf Signifikanz getestet:

- zwischen den Gesamtkollektiven der Gruppe "Osteoporose" und der Vergleichsgruppe
- jeweils zwischen den Gesamtkollektiven der Erkrankten hinsichtlich der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe und der Vergleichsgruppe
- jeweils zwischen den einzelnen Frakturgruppen *innerhalb* der Gruppen "Osteoporose", "primäre Osteoporose" und "sekundäre Osteoporose"
- jeweils paarweise die gleichnamige Frakturgruppe *zwischen* der primären und sekundären Osteoporose (z.B. 0Fx/ primäre Osteoporose - 0Fx/ sekundäre Osteoporose)

Zusätzlich wurde der Einfluss der aufgeführten anthropometrischen Parameter, der Laborparameter und der Testergebnisse auf die Anzahl der peripheren sowie vertebraalen Frakturen untersucht. Dafür wurde für diese Dissertation der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman angegeben, da die Mehrheit der Daten nicht normalverteilt war.

Ob die Werte normalverteilt waren, wurde mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test überprüft.

Um den Einfluss der einzelnen Parameter sowohl auf die Gesamtanzahl der Knochenbrüche als auch die vertebraale und periphere Frakturanzahl zu untersuchen, fand die negativ-binomiale Regressionsanalyse mit Log-Verknüpfung Anwendung. Aufgrund der Diskretheit der Zielvariablen (die Frakturanzahlen) war die lineare Regressionsanalyse nicht passend für die Berechnungen. Die Variablen "Bauchumfang", "Tandemgang" und "Natrium" mussten von der Analyse ausgeschlossen werden, weil zu viele fehlende Werte vorlagen. Ebenfalls wurde der Parameter "Ostase" nicht berücksichtigt, da zu drastische Ausreißer die Berechnungen verzerrten. Damit konnte auch der Quotient aus Ostase und Trap5b nicht mit einbezogen werden. Vorsorglich wird darauf hingewiesen, dass bei dieser Regressionsanalyse die Fixierung des Dispersionskoeffizienten auf den Wert "1" mittels manueller Änderung der Syntax in SPSS aufgehoben wurde. Das finale Regressionsmodell wurde auf der Grundlage einer (manuell durchgeführten) schrittweisen Vorwärtselektion basierend auf dem Akaike Information Criterion (AIC) aufgestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Beschreibung des Patientenkollektivs

4.1.1 Patientenanzahl

Insgesamt wurden 271 an Osteoporose erkrankte Patienten untersucht. Dabei konnten 153 Erkrankte (56,5 %) der primären Osteoporose zugewiesen werden. Darunter befanden sich 107 Frauen und 46 Männer. 118 Patienten (43,5 %) hatten eine sekundäre Osteoporose (87 ♀, 31 ♂) (Tabelle 3).

Bei 92 Erkrankten (33,9 %) traten keine Frakturen (0Fx) auf. Innerhalb dieses Patientenkollektivs gehörten 56 Patienten einer primären Osteoporose an (38 ♀, 18 ♂). 36 Patienten wurden der Kategorie der sekundären Osteoporose zugewiesen (29 ♀, 7 ♂) (Tabelle 3).

86 Patienten (31,7 %) erlitten vertebrale Frakturen (vFx). Unter 50 Erkrankten mit primärer Osteoporose befanden sich 32 Frauen und 18 Männern. 36 Patienten konnten der sekundären Osteoporose zugeordnet werden (20 ♀, 16 ♂) (Tabelle 3).

35 Patienten (12,9 %) hatten periphere Knochenbrüche (pFx). Darunter waren 19 Patienten mit primärer Osteoporose (17 ♀, 2 ♂). 16 Patienten mit sekundärer Osteoporose gehörten dem weiblichen Geschlecht an (Tabelle 3).

58 Erkrankte (21,4 %) wiesen sowohl periphere als auch vertebrale Frakturen (p+vFx) auf. 28 Patienten mit primärer Osteoporose gliederten sich in 20 Frauen und 8 Männer. 30 Erkrankte gehörten der sekundären Osteoporose an (22 ♀, 8 ♂) (Tabelle 3).

Die Vergleichsgruppe setzte sich aus 12 Frauen (40 %) und 18 Männern (60 %) zusammen (Tabelle 3).

Es waren signifikant mehr Frauen von Osteoporose betroffen als Männer ($p < 0,001$). Diese Tatsache ließ sich jeweils auch auf sämtliche Patienten mit primärer als auch sekundärer Osteoporose übernehmen ($p < 0,001$). Mit der weiteren Unterteilung nach der Frakturlokalisation fand der signifikante Frauenüberhang weitere Bestätigung. Lediglich für Erkrankte mit Wirbelkörperfrakturen konnte in der Gruppe "Osteoporose" ($p = 0,052$) und "sekundäre Osteoporose" ($p = 0,505$) kein statistisch relevanter Unterschied bestätigt werden.

In der sportlichen Gruppe waren im Vergleich zu den Erkrankten mit primärer ($p = 0,002$) als auch sekundärer Osteoporose ($p < 0,001$) signifikant mehr Männer als Frauen vertreten.

Tabelle 3: Verteilung der Erkrankten hinsichtlich der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe, Frakturlokalisation als auch des Geschlechts mit Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeiten

Gruppe	weiblich			männlich			Gesamt		p-Wert
	n	%n(Gr)	%n(G)	n	%n(Gr)	%n(G)	n	%n	
Osteoporose									
0F_x	67	72,8	34,5	25	27,2	32,5	92	33,9	< 0,001
vF_x	52	60,5	26,8	34	39,5	44,2	86	31,7	0,052
pF_x	33	94,3	17,0	2	5,7	2,6	35	12,9	< 0,001
p+vF_x	42	72,4	21,6	16	27,6	20,8	58	21,4	0,001
Gesamt	194	71,6	100	77	28,4	100	271	100	< 0,001
primäre Osteoporose									
0F_x	38	67,9	35,5	18	32,1	39,1	56	36,6	0,008
vF_x	32	64,0	29,9	18	36,0	39,1	50	32,7	0,048
pF_x	17	89,5	15,9	2	10,5	4,3	19	12,4	0,001
p+vF_x	20	71,4	18,7	8	28,6	17,4	28	18,3	0,023
Gesamt	107	69,9	100	46	30,1	100	153	100	< 0,001
sekundäre Osteoporose									
0F_x	29	80,6	33,3	7	19,4	22,6	36	30,5	< 0,001
vF_x	20	55,6	23,0	16	44,4	51,6	36	30,5	0,505
pF_x	16	100	18,4	0	0,0	0,0	16	13,6	*
p+vF_x	22	73,3	25,3	8	26,7	25,8	30	25,4	0,011
Gesamt	87	73,7	100	31	26,3	100	118	100	< 0,001
Vergleichsgruppe									
Gesamt	12	40	100	18	60	100	30	100	0,27

0F_x- keine Frakturen; vF_x- vertebrale Frakturen; pF_x- periphere Frakturen; p+vF_x- periphere und vertebrale Frakturen; n- Patientenzahl; %n(Gr)- prozentualer Anteil männlicher bzw. weiblicher Patienten in der betreffenden Frakturgruppe; %n(G)- prozentualer Anteil männlicher bzw. weiblicher Patienten in der jeweiligen Erkrankungsgruppe; %n- prozentualer Anteil der Patienten an der Gesamtheit; p-Wert- Irrtumswahrscheinlichkeit. Signifikanzen wurden farblich hervorgehoben.

* Ein Vergleich und somit die Angabe einer Irrtumswahrscheinlichkeit war nicht möglich, da kein Mann mit sekundärer Osteoporose periphere Frakturen erlitt.

4.1.2 Patientenalter

271 Erkrankte hatten im Median ein Alter von 72 Jahren. Die weiblichen Patienten hatten im Median ein Alter von 73 Jahren in allen drei Hauptgruppierungen. Das durchschnittliche Alter der Männer betrug 68 Jahre. Nuanciert analysiert hatten die männlichen Erkrankten mit primärer Osteoporose im Median ein Alter von 69,5 Jahren und die mit sekundärer Osteoporose ein Alter von 64 Jahren. Die Vergleichsgruppe erreichte im Schnitt ein Alter von 70,5 Jahren (Tabelle 4).

Der Altersunterschied war zwischen den Gesunden und Kranken sowohl für die zusammengefasste ($p = 0,9$) als auch für die aufgesplitterte Einteilung der Osteoporose ($p = 0,39$) nicht signifikant.

Ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen dem Alter der weiblichen Patienten und der Anzahl von vertebrale Frakturen bestand in allen drei Gruppen. Je älter die erkrankten Frauen, desto mehr Frakturen der Wirbelkörper traten tendenziell auf. Ein derartiger Zusammenhang konnte für die Männer nicht gefunden werden (Tabelle 5). In der Regressionsanalyse blieb die Bestätigung einer solchen Beziehung aus.

Tabelle 4: Alter der Erkrankten und der Probanden der Vergleichsgruppe

Gruppe	M (1. - 3. Quartil) Min/ Max [Jahre]	weiblich M (1. - 3. Quartil) Min/ Max [Jahre]	männlich M (1. - 3. Quartil) Min/ Max [Jahre]
Osteoporose	72,0 (61,0 - 77,0) 16/ 97	73,0 (63,0 - 78,0) 30/ 97	68,0 (56,5 - 76,0) 16/ 89
primäre Osteoporose	72,0 (63,0 - 78,0) 16/ 97	73,0 (64,0 - 80,0) 31/ 97	69,5 (56,6 - 76,0) 16/ 85
sekundäre Osteoporose	72,0 (59,8 - 77,0) 30/ 89	73,0 (61,0 - 77,0) 30/ 86	64,0 (56,0 - 76,0) 46/ 89
Vergleichsgruppe	70,5 (67,5 - 76,0) 51/ 88	68,5 (55,5 - 73,75) 51/ 78	72,5 (68,75 - 76,25) 62/ 88

M- Median; Min- Minimum; Max- Maximum.

Tabelle 5: Korrelation nach Spearman: Alter [Jahre] zur Frakturanzahl

Gruppe	n	v-Fx		p-Fx	
		Spearman	p-Wert	Spearman	p-Wert
weiblich					
Osteoporose	194	0,26	< 0,001	0,11	0,12
primäre Osteoporose	107	0,28	0,003	0,14	0,15
sekundäre Osteoporose	87	0,23	0,03	0,09	0,38
männlich					
Osteoporose	77	0,05	0,64	0,11	0,34
primäre Osteoporose	46	0,16	0,30	0,08	0,58
sekundäre Osteoporose	31	-0,02	0,92	0,18	0,32

n- Patientenzahl; v-Fx- vertebrale Frakturen; p-Fx- periphere Frakturen; Spearman- Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman; p-Wert- Irrtumswahrscheinlichkeit. Das Alter der weiblichen Patienten korrelierte in allen drei Erkrankungsgruppen signifikant positiv mit der vertebrale Frakturanzahl (farbig hinterlegt). Je älter die erkrankten Frauen waren, desto mehr Knochenbrüche der Wirbelkörper traten tendenziell auf.

4.1.3 Frakturanzahl

Insgesamt haben die Erkrankten 633 Knochenbrüche erlitten, wobei 77,4 % die Wirbelsäule und 22,6 % die Peripherie betrafen. Darüber hinaus bestätigte sich der dominierende vertebrale Frakturanteil für die primäre (79,1 %) als auch sekundäre Osteoporose (75,4 %). Detaillierte Informationen können Tabelle 6 entnommen werden.

Die binomiale Regressionsanalyse deckte eine signifikante Verbindung zwischen Frauen und der vertebrale Frakturanzahl auf.

Tabelle 6: Frakturanzahl der Erkrankten in Abhängigkeit der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe, der Lokalisation und des Geschlechts

Lokalisation	n(Fx)/ n%	weiblich			männlich		
		n(Fx)	M (1. - 3. Quartil)	Min/ Max	n(Fx)	M (1. - 3. Quartil)	Min/ Max
Osteoporose							
vertebral	490/ 77,4	307	0 (0 - 2)	0/ 12	183	2 (0 - 4)	0/ 10
peripher	143/ 22,6	113	0 (0 - 1)	0/ 6	30	0 (0 - 0)	0/ 4
Gesamt	633/ 100	420	1 (0 - 3)	0/ 14	213	2 (0 - 5)	0/ 14
primäre Osteoporose							
vertebral	269/ 79,1	180	0 (0 - 2)	0/ 12	89	1 (0 - 3,25)	0/ 8
peripher	71/ 20,9	57	0 (0 - 1)	0/ 4	14	0 (0 - 0)	0/ 3
Gesamt	340/ 100	237	1 (0 - 3)	0/ 14	103	2 (0 - 4)	0/ 8
sekundäre Osteoporose							
vertebral	221/ 75,4	127	0 (0 - 2)	0/ 9	94	2 (1 - 5)	0/ 10
peripher	72/ 24,6	56	0 (0 - 1)	0/ 6	16	0 (0 - 1)	0/ 4
Gesamt	293/ 100	183	1 (0 - 4)	0/ 9	110	2 (1 - 5)	0/ 14

n(Fx)- Frakturanzahl; n%- prozentualer Anteil der Frakturanzahl an der Gesamtanzahl der Knochenbrüche bezogen auf die jeweilige Erkrankungsgruppe; M- Median; Min- Minimum; Max- Maximum.

4.2 Anthropometrische Daten

4.2.1 Körpergröße, Körpergewicht und BMI

Die 271 Erkrankten hatten im Median eine Körpergröße von 164,6 cm. Patienten ohne Frakturen und mit vertebrale Knochenbrüchen waren durchschnittlich am größten (165,0 cm). Hingegen konnte man den Erkrankten mit peripheren Frakturen im Durchschnitt die geringste Körpergröße zuweisen (162,5 cm) (Tabelle 10).

153 Patienten mit primärer Osteoporose wiesen im Median eine Körpergröße von 164,3 cm auf. Erkrankte, welche keine Knochenbrüche erlitten, waren im Schnitt am größten (165,6 cm). Am kleinsten waren im Median die Erkrankten der Gruppe "vFx" und "pFx" (162,2 cm) (Tabelle 10).

118 Patienten mit sekundärer Osteoporose hatten im Median eine Körpergröße von 164,9 cm. Patienten mit vertebrale Frakturen waren im Schnitt am größten (166,2 cm). Erkrankten mit peripheren Knochenbrüchen konnte im Median die kleinste Körpergröße zugewiesen werden (163,8 cm) (Tabelle 10).

Die sportlich Aktiven waren im Median 170 cm groß (Tabelle 10).

Die Erkrankten und Probanden der Vergleichsgruppe waren signifikant unterschiedlich groß ($p = 0,001$). Dieser Aspekt konnte weiter für die Gruppierung in die primäre und sekundäre Osteoporose übernommen werden ($p^* = 0,001$). Die Probanden der Vergleichsgruppe waren signifikant größer als die Patienten der Osteoporosegruppen (Abbildung 3). Die Erkrankten mit primärer und sekundärer Osteoporose waren annähernd gleich groß ($p = 0,77$).

Sowohl für alle Erkrankten ($p = 0,27$) als auch für die differenzierte Betrachtung der Patienten mit primärer ($p = 0,09$) und sekundärer Osteoporose ($p = 0,6$) konnten keine signifikant unterschiedlichen Angaben zur Körpergröße zwischen den einzelnen Frakturgruppen herausgefiltert werden.

Im paarweisen Vergleich der gleichnamigen Frakturgruppen zwischen den beiden Osteoporosegruppen ergab sich ebenso kein statistisch relevanter Unterschied.

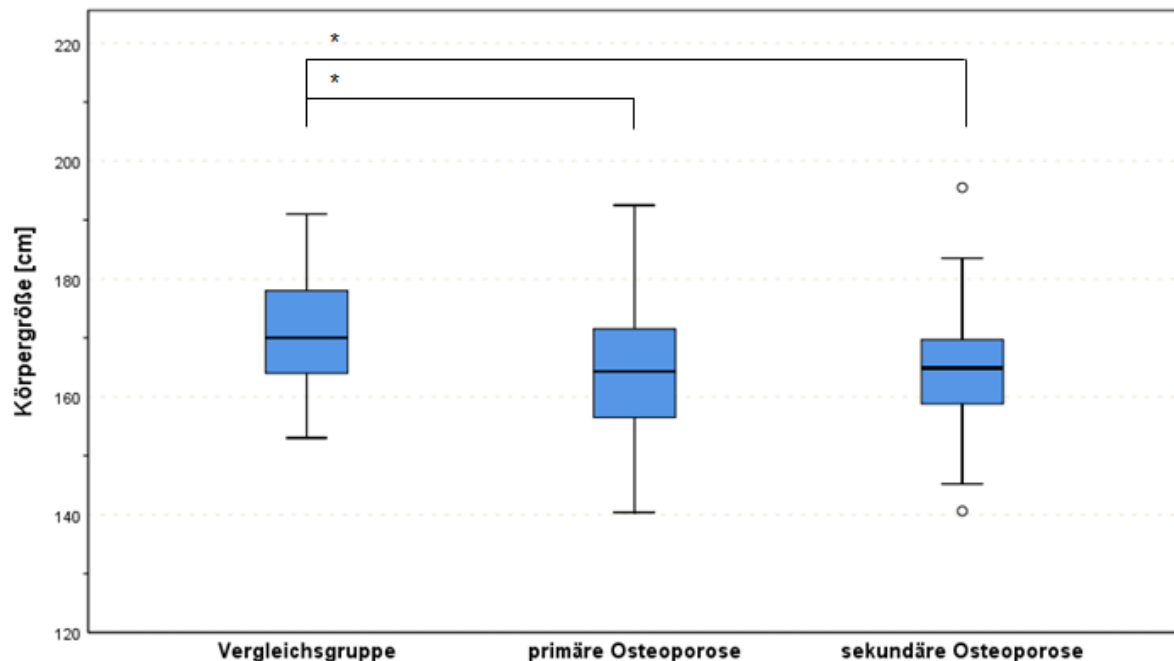


Abb. 3: Darstellung der Körpergröße [cm] der Studiengruppen

Es wurde die Körpergröße der angegebenen Studiengruppen untersucht. Im Vergleich bestanden signifikante Unterschiede jeweils zwischen den Probanden der Vergleichsgruppe [$n = 30$] und den Patienten mit primärer [$n = 153$] sowie sekundärer Osteoporose [$n = 118$] ($*p^* = 0,001$). Die Probanden der Vergleichsgruppe waren größer als die Patienten mit primärer und sekundärer Osteoporose.

Die Erkrankten wogen im Median 70,6 kg. Am leichtesten waren im Schnitt Patienten mit peripheren Frakturen (66,4 kg) und am schwersten Patienten ohne Knochenbrüche (73,4 kg) (Tabelle 10).

Patienten mit primärer Osteoporose waren im Median 68,6 kg schwer. Innerhalb dieses Kollektivs hatten Erkrankte der Gruppe "pFx" im Schnitt das geringste Körpergewicht (62,5 kg) und Patienten der Gruppe "vFX" waren am schwersten (71,3 kg) (Tabelle 10).

118 Erkrankte mit sekundärer Osteoporose waren im Median 72,6 kg schwer. Patienten, die keine Frakturen hatten, waren im Schnitt am schwersten (78,2 kg). Das geringste Körpergewicht konnte den Erkrankten der Gruppe "pFx" zugewiesen werden (67,8 kg) (Tabelle 10).

Die Probanden der Vergleichsgruppe wogen im Median 75,6 kg (Tabelle 10).

Die Erkrankten und Gesunden unterschieden sich im Körpergewicht nicht signifikant voneinander ($p = 0,2$). Leider konnte mit der pathogenetischen Klassifizierung nach Ringe dieses Ergebnis auch nicht widerlegt werden ($p = 0,1$).

Zudem zeigten sich keine signifikanten Abstufungen im Körpergewicht zwischen den Frakturgruppen, betreffend sowohl alle Erkrankten ($p = 0,2$) aber auch die Kollektive der primären Osteoporose ($p = 0,3$) und der sekundären Osteoporose ($p = 0,6$).

Des Weiteren konnten keine statistisch relevanten Unterschiede im paarweisen Vergleich der gleichnamigen Frakturgruppen zwischen den beiden Osteoporosegruppen gefunden werden.

Die Erkrankten boten im Median einen BMI von $25,9 \text{ kg/m}^2$. Den geringsten BMI vertraten durchschnittlich Patienten mit peripheren Knochenbrüchen ($25,0 \text{ kg/m}^2$). Den höchsten BMI erreichten im Schnitt Erkrankte ohne Frakturen ($27,1 \text{ kg/m}^2$) (Tabelle 10).

153 Patienten mit primärer Osteoporose hatten im Median einen BMI von $25,7 \text{ kg/m}^2$. Den größten BMI repräsentierten im Schnitt Erkrankte mit Wirbelkörperfrakturen ($26,0 \text{ kg/m}^2$). Erkrankten mit Knochenbrüchen in beiden Lokalisationen konnte im Median der geringste BMI zugeteilt werden ($25,1 \text{ kg/m}^2$) (Tabelle 10).

Patienten mit sekundärer Osteoporose hatten im Median einen BMI von 27 kg/m^2 . Erkrankte ohne Knochenbrüche wiesen im Schnitt den höchsten BMI ($28,2 \text{ kg/m}^2$) auf. Den kleinsten BMI hatten im Median Patienten mit peripheren Knochenbrüchen ($24,7 \text{ kg/m}^2$) (Tabelle 10).

Die sportlichen Probanden hatten im Median einen BMI von $25,7 \text{ kg/m}^2$ (Tabelle 10).

Der Body-Mass-Index unterschied sich zwischen Erkrankten und Gesunden nicht signifikant ($p = 0,6$). Mit der weiteren pathogenetischen Differenzierung blieb die fehlende Signifikanz erhalten ($p = 0,2$).

Im Vergleich der einzelnen Frakturgruppen untereinander differierten die Angaben zum BMI aller Erkrankten ($p = 0,5$) aber auch in den Subkategorien (primäre Osteoporose $p = 0,8$; sekundäre Osteoporose $p = 0,1$) nicht signifikant.

Hingegen hatten Patienten der primären Osteoporose ohne Frakturen einen signifikant niedrigeren BMI als Erkrankte ohne Frakturen der sekundären Osteoporose ($p = 0,013$) (Abbildung 4).

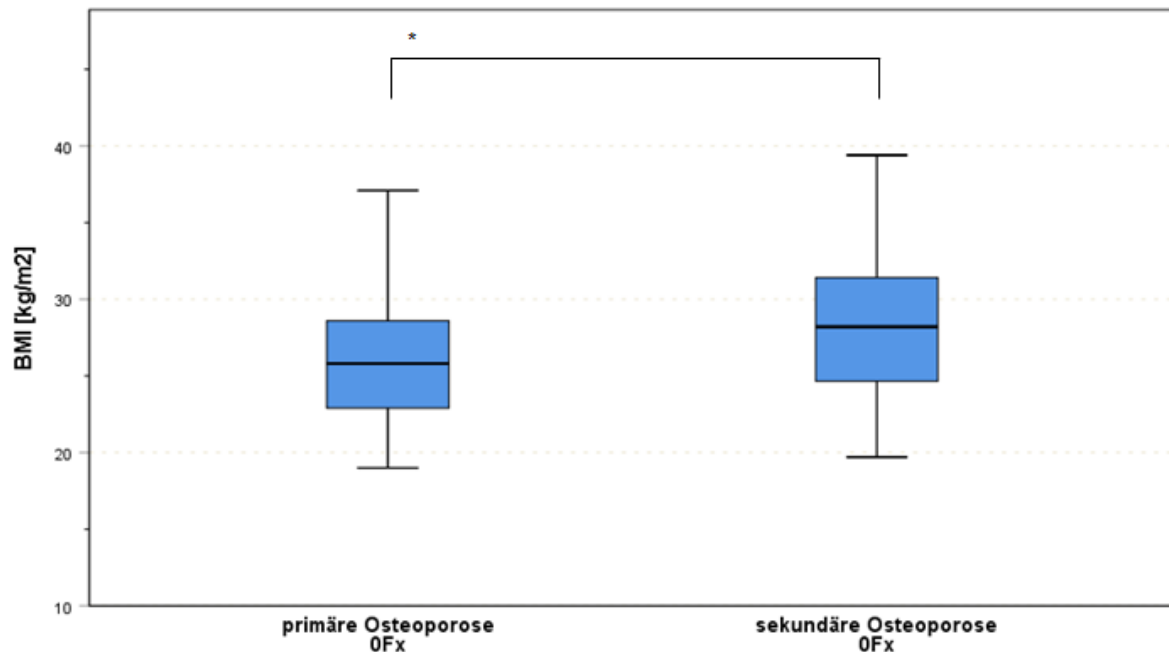


Abb. 4: Body-Mass-Index [kg/m²] von Patienten ohne Frakturen hinsichtlich der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe

BMI- Body-Mass-Index [kg/m²]; OFx- keine Frakturen. Es wurde die BMI-Verteilung zwischen Patienten mit primärer und sekundärer Osteoporose näher untersucht. Patienten ohne Frakturen, die der Gruppe der primären Osteoporose [n = 56] angehörten, hatten einen signifikant niedrigeren BMI als Erkrankte mit sekundärer Osteoporose der selben Frakturgruppe [n = 36] (*p* = 0,013).

Zunächst zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Körpergröße aller Erkrankten und der Frakturanzahl. In der detaillierteren Untersuchung kristallisierte sich jedoch eine signifikant negative Korrelation ($p = 0,04$) zwischen der Körpergröße und der peripheren Frakturanzahl für Patienten mit primärer Osteoporose heraus. Je kleiner die Erkrankten mit primärer Osteoporose waren, desto mehr periphere Knochenbrüche hatten sie. Für die Parameter "Körpergewicht" und "BMI" bestand generell kein Zusammenhang zur Anzahl der vertebrealen bzw. peripheren Knochenbrüche (Tabelle 14- Signifikanz farbig hinterlegt).

In der negativ-binomialen Regressionsanalyse wurde andererseits unter Berücksichtigung weiterer Einflüsse ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der Körpergröße und der Anzahl von vertebrealen Frakturen ermittelt.

4.2.2 Bauchumfang

Alle Erkrankten hatten im Median einen Bauchumfang von 101 cm. Den geringsten Bauchumfang verkörperten dabei im Schnitt Patienten der Gruppe "p+vFx" (100 cm). Erkrankte mit isolierten vertebrealen oder peripheren Frakturen verzeichneten diesbezüglich im Median den größten Bauchumfang (101,5 cm) (Tabelle 10).

96 Patienten mit primärer Osteoporose hatten im Median einen Bauchumfang von 99 cm. Den größten Bauchumfang wiesen im Schnitt Patienten mit vertebrealen Frakturen auf (101 cm). Erkrankte mit peripheren Knochenbrüchen hatten im Median den geringsten Bauchumfang (93,5 cm) (Tabelle 10).

70 Patienten mit sekundärer Osteoporose hatten im Median einen Bauchumfang von 103 cm. Den größten Bauchumfang repräsentierten im Schnitt Erkrankte ohne Frakturen (104 cm). Den kleinsten Bauchumfang verkörperten durchschnittlich Erkrankte mit peripheren Knochenbrüchen (102 cm) (Tabelle 10).

Die Gesunden hatten im Median einen Bauchumfang von 96,5 cm (Tabelle 10).

Im allgemeinen Vergleich von Erkrankten und Gesunden konnte kein signifikanter Unterschied im Bauchumfang gefunden werden ($p = 0,08$). Tiefgründiger analysiert differierte der Bauchumfang jedoch signifikant zwischen Erkrankten mit sekundärer Osteoporose und Probanden der Vergleichsgruppe ($p^* = 0,007$), aber auch zu Patienten mit primärer Osteoporose ($p^* = 0,006$). Erkrankte mit sekundärer Osteoporose hatten einen größeren Bauchumfang im Vergleich zu Patienten mit primärer Osteoporose und zu den Gesunden (Abbildung 5).

Im Vergleich der einzelnen Frakturgruppen untereinander unterschieden sich die Bauchumfänge in den Kollektiven "Osteoporose" ($p = 0,9$), "primäre Osteoporose" ($p = 0,8$) und "sekundäre Osteoporose" ($p = 0,8$) nicht statistisch relevant.

Aber Patienten ohne Knochenbrüche der primären Osteoporose hatten einen signifikant geringeren Bauchumfang ($p = 0,03$) als Erkrankte ohne Frakturen der sekundären Osteoporose (Abbildung 6).

Generell wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Bauchumfang und der Anzahl an peripheren sowie vertebrale Knochenbrüchen gefunden (Tabelle 14).

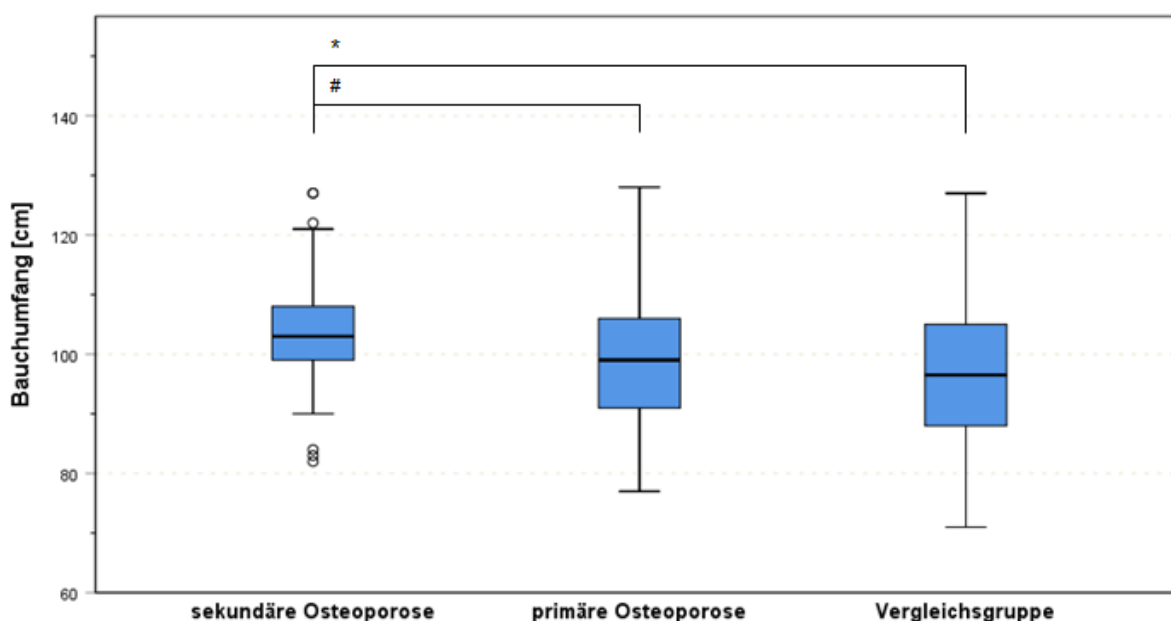


Abb. 5: Darstellung der Verteilung des Bauchumfanges [cm] der Studiengruppen

Es wurden die jeweiligen Bauchumfänge der angegebenen Studiengruppen untersucht. Der Bauchumfang von Erkrankten mit sekundärer Osteoporose [$n = 70$] war signifikant größer als der von Patienten mit primärer Osteoporose [$n = 96$] ($\#p^* = 0,006$) und der von Probanden der Vergleichsgruppe [$n = 30$] ($*p^* = 0,007$).

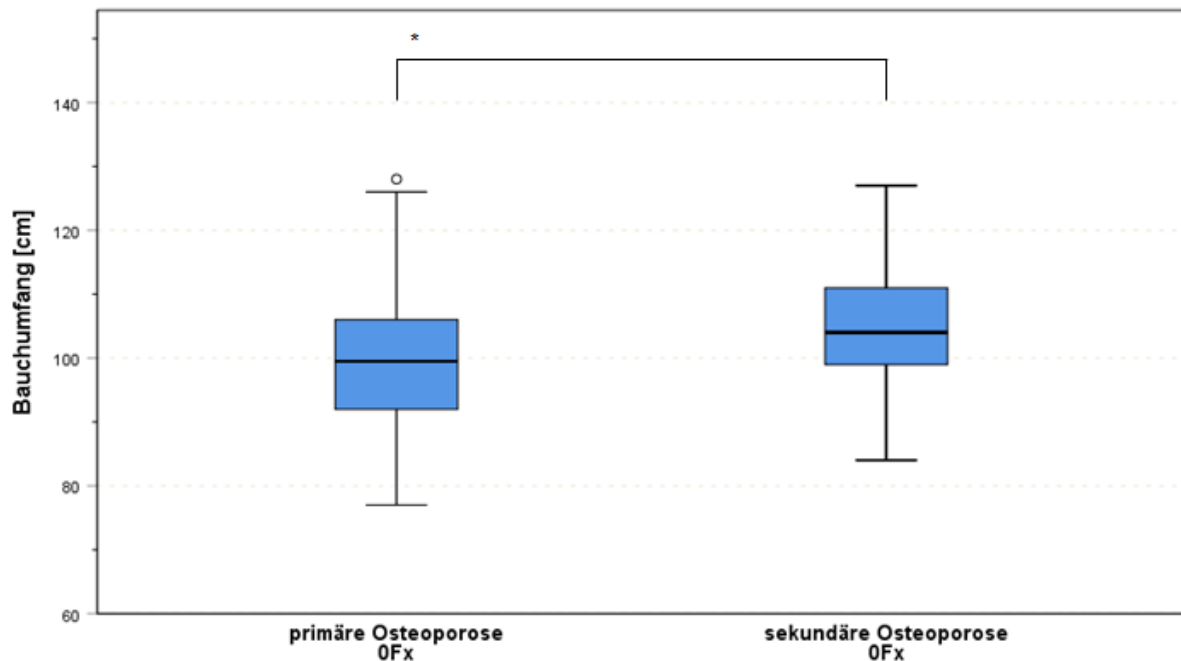


Abb. 6: Darstellung des Bauchumfanges [cm] von Erkrankten ohne Frakturen hinsichtlich der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe

0Fx- keine Frakturen. Es wurde die Verteilung des Bauchumfanges zwischen Patienten mit primärer und sekundärer Osteoporose näher untersucht. Erkrankte ohne Knochenbrüche mit primärer Osteoporose [n = 45] hatten einen signifikant geringeren Bauchumfang im Vergleich zu Patienten ohne Frakturen der sekundären Osteoporose [n = 27] (*p = 0,03).

4.2.3 Viszerale Fettmasse

Die Erkrankten hatten im Median eine viszerale Fettmasse von 9 %. Diesbezüglich konnte Patienten mit peripheren Frakturen im Schnitt die geringste Masse zugeschrieben werden (8 %). Eine weitere Abstufung gelang zwischen Erkrankten der Gruppen "0Fx", "vFx" und "p+vFx" nicht (10 %) (Tabelle 10).

152 Patienten mit primärer Osteoporose hatten im Median eine viszerale Fettmasse von 9 %. Dabei repräsentierten Patienten mit Wirbelkörperfrakturen durchschnittlich die größte Masse an viszeralem Fett (10,5 %). Die kleinste Masse wiesen im Median Erkrankte auf, welche keine Frakturen hatten (8 %) (Tabelle 10).

114 Patienten mit sekundärer Osteoporose hatten im Median eine viszerale Fettmasse von 10 %. Die durchschnittlich größte Masse an viszeralem Fett verzeichneten Erkrankte, die Knochenbrüche in beiden Lokalisationen aufwiesen (10,5 %). Die kleinste viszerale Fettmasse zeigten im Median Patienten mit peripheren Knochenbrüchen (8 %) (Tabelle 10).

Die sportlich Aktiven hatten im Median eine viszerale Fettmasse von 11 % (Tabelle 10).

Die viszerale Fettmasse unterschied sich zwischen Erkrankten und Gesunden nicht signifikant (p = 0,2). Auch mit der Einteilung nach Ringe konnte keine statistisch relevante Abstufung zwischen den Kollektiven ausgemacht werden (p = 0,4).

Eine fehlende Signifikanz bewies sich auch für den Vergleich der Frakturgruppen untereinander, sowohl in Bezug auf alle Erkrankten (p = 0,3) als auch auf die Kollektive der primären (p = 0,3) und der sekundären Osteoporose (p = 0,1).

Zwischen den gleichnamigen Frakturgruppen der beiden Osteoporosegruppen konnte auch kein statistisch relevanter Unterschied dokumentiert werden.

Zunächst zeigte sich keine signifikante Beziehung zwischen der viszeralen Fettmasse aller Erkrankten und der Frakturanzahl. Mit der weiteren Differenzierung offenbarte sich aber eine signifikant positive Korrelation ($p = 0,04$) für Patienten mit primärer Osteoporose und der vertebrealen Frakturanzahl. Je höher die viszerale Fettmasse von Erkrankten mit primärer Osteoporose war, desto mehr Wirbelkörperfrakturen traten tendenziell auf (Tabelle 14-Signifikanz farbig hinterlegt). In der binomialen Regressionsanalyse konnte der vorgenannte Zusammenhang jedoch nicht bekräftigt werden, da eine Unterteilung in die primäre und sekundäre Erkrankungsform unterblieb.

4.2.4 Körperfettmasse

Die Patienten mit Osteoporose hatten im Median eine prozentuale Körperfettmasse von 35,2 %. Erkrankten mit vertebrealen Knochenbrüchen konnte im Schnitt die geringste Masse (33,3 %) und Patienten mit peripheren Frakturen der größte Gehalt (35,9 %) nachgewiesen werden (Tabelle 10).

152 Erkrankte mit primärer Osteoporose hatten im Median eine Körperfettmasse von 33,9 %. Patienten ohne Frakturen hatten im Schnitt die geringste prozentuale Körperfettmasse (31,6 %). Erkrankte mit peripheren Knochenbrüchen wiesen durchschnittlich die größte Masse an Körperfett auf (36,3 %) (Tabelle 10).

114 Erkrankte, welche eine sekundäre Osteoporose vorwiesen, hatten im Median eine Körperfettmasse von 35,8 %. Patienten ohne Frakturen repräsentierten durchschnittlich die größte Masse an Körperfett (38,3 %). Die im Schnitt kleinste Körperfettmasse boten Erkrankte mit Wirbelkörperfrakturen (31,2 %) (Tabelle 10).

Die sportlich Aktiven hatten im Median eine Körperfettmasse von 27,1 % (Tabelle 10).

Die Probanden der Vergleichsgruppe hatten eine signifikant niedrigere Körperfettmasse als die Erkrankten ($p = 0,001$). Diese Aussage ließ sich auch im Vergleich zu den Kollektiven der primären Osteoporose ($p^* = 0,004$) und der sekundären Osteoporose ($p^* = 0,001$) übernehmen (Abbildung 7).

Im Kollektiv der sekundären Osteoporose grenzte sich die Körperfettmasse der Patienten ohne Knochenbrüche von Erkrankten mit vertebrealen Frakturen statistisch relevant ab ($p^* = 0,005$). Demnach hatten Patienten ohne Frakturen eine signifikant höhere Körperfettmasse als Erkrankte mit vertebrealen Knochenbrüchen (Abbildung 8). Ergänzend kristallisierten sich aber keine signifikanten Abstufungen zwischen den Frakturgruppen in der Gruppe "Osteoporose" ($p = 0,4$) und "primäre Osteoporose" ($p = 0,5$) heraus.

Patienten mit primärer Osteoporose, die keine Knochenbrüche aufwiesen, hatten eine signifikant niedrigere Körperfettmasse als Erkrankte der gleichen Frakturgruppe mit sekundärer Osteoporose ($p = 0,01$) (Abbildung 9).

Zwischen der Körperfettmasse aller Erkrankten und der Frakturanzahl zeichnete sich kein statistisch relevanter Zusammenhang ab. Dieses Resultat konnte jedoch mit der Klassifikation nach Ringe widerlegt werden: Es verdeutlichte sich innerhalb des Patientenkollektivs der sekundären Osteoporose eine signifikant negative Korrelation ($p = 0,01$) zwischen der prozentualen Körperfettmasse und der vertebraalen Frakturanzahl, d.h. je geringer die Körperfettmasse von Erkrankten mit sekundärer Osteoporose, desto mehr Wirbelkörperfrakturen tendenziell (Tabelle 14- Signifikanz farbige hinterlegt). Eine Bestätigung mittels Regressionsanalyse fehlt in Abwesenheit einer Differenzierung in die pathogenetischen Formen.

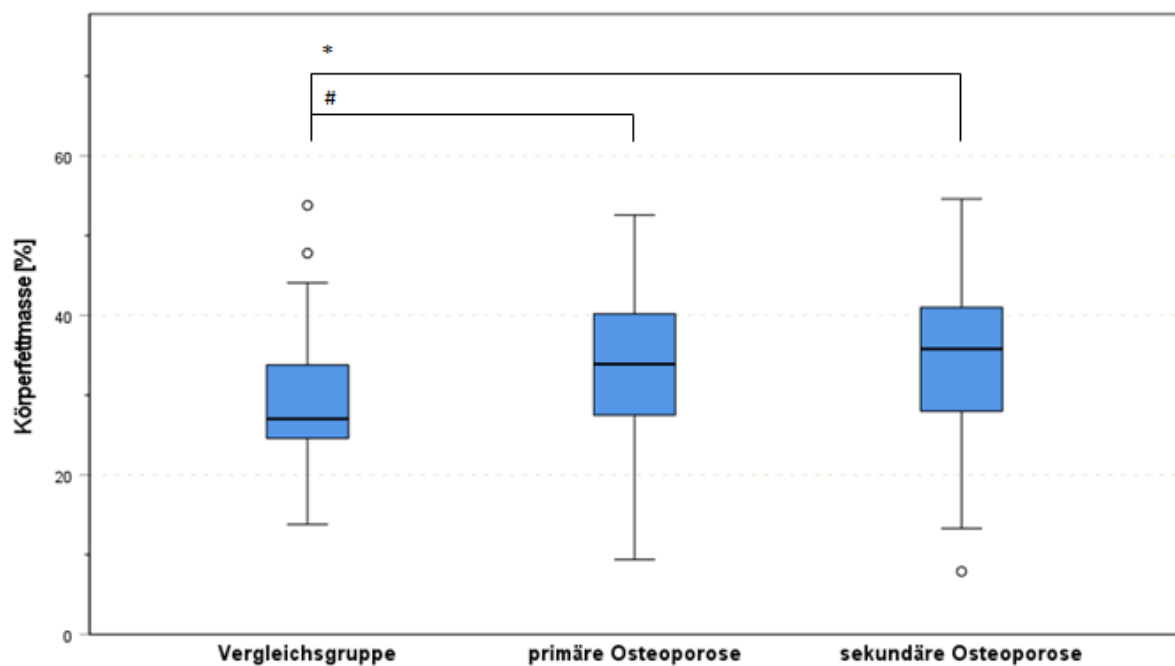


Abb. 7: Darstellung der Körperfettmasse [%] der Studiengruppen

Es wurde die Verteilung der prozentualen Körperfettmasse der Studiengruppen näher untersucht. Die prozentuale Körperfettmasse unterschied sich signifikant zwischen der Vergleichsgruppe [$n = 30$] und Patienten mit primärer Osteoporose [$n = 152$] ($\#p^* = 0,004$) sowie mit sekundärer Osteoporose [$n = 114$] ($*p^* = 0,001$). Die Probanden der Vergleichsgruppe hatten eine signifikant geringere Masse an Körperfett als Patienten mit primärer und sekundärer Osteoporose.

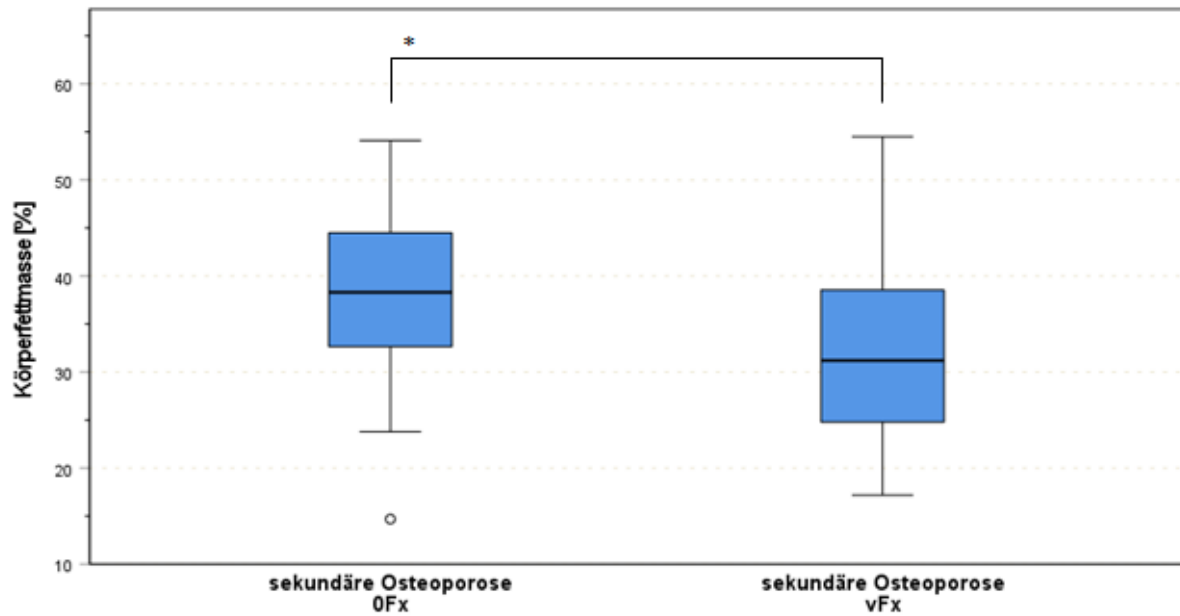


Abb. 8: Darstellung der Körperfettmasse [%] von Patienten mit sekundärer Osteoporose
 OFx- keine Frakturen; vFx- vertebrale Frakturen. Es wurde die Körperfettmasse von Erkrankten mit sekundärer Osteoporose näher beleuchtet. Patienten ohne Frakturen [n = 36] hatten eine signifikant höhere Körperfettmasse als Erkrankte mit vertebrealen Knochenbrüchen [n = 35] (*p* = 0,005).

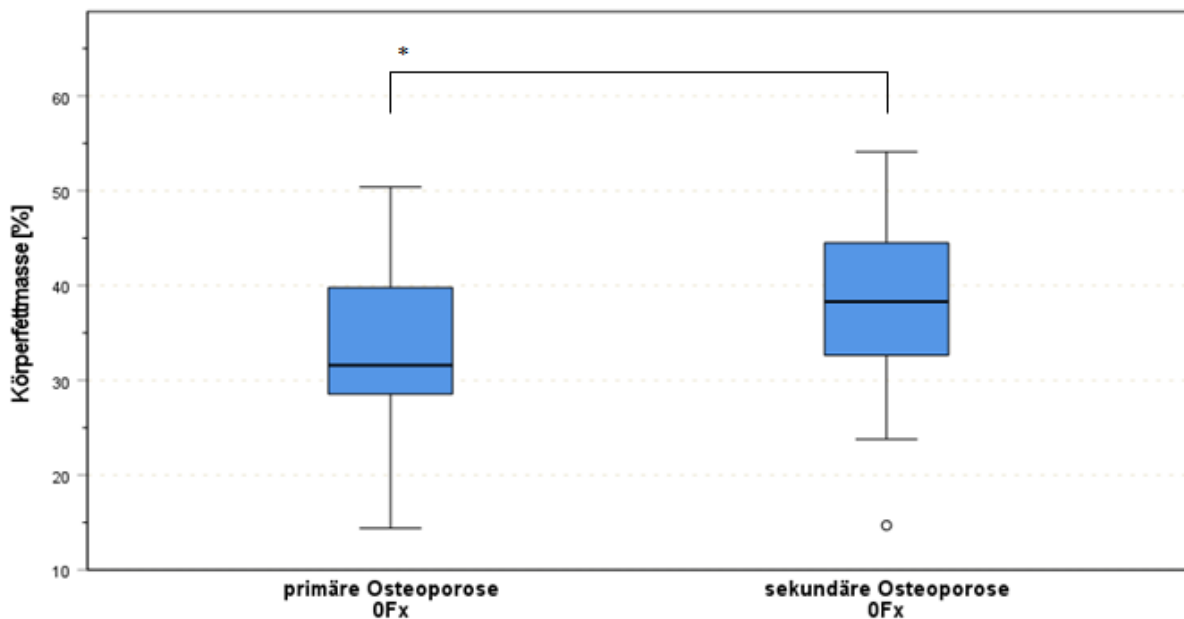


Abb. 9: Darstellung der Körperfettmasse [%] von Patienten ohne Frakturen hinsichtlich der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe
 OFx- keine Frakturen. Es wurde die Verteilung der prozentualen Körperfettmasse zwischen Patienten mit primärer und sekundärer Osteoporose näher untersucht. Patienten ohne Frakturen der primären Osteoporose [n = 55] hatten eine signifikant geringere Körperfettmasse im Vergleich zu Erkrankten der selben Frakturgruppe mit sekundärer Osteoporose [n = 36] (*p = 0,01).

4.2.5 Muskelmasse

Insgesamt hatten Patienten mit Osteoporose im Median eine prozentuale Muskelmasse im Verhältnis zur Fettmasse von 27,1 %. Diesbezüglich zeigten im Schnitt Erkrankte mit peripheren Knochenbrüchen den geringsten Anteil (26,1 %) und Patienten mit Wirbelkörperfrakturen den größten prozentualen Anteil an Muskelmasse (27,4 %) (Tabelle 10).

Patienten mit primärer Osteoporose hatten im Median eine prozentuale Muskelmasse von 27,3 %. Erkrankte ohne Knochenbrüche repräsentierten im Schnitt die größte Muskelmasse (28,2 %). Patienten mit peripheren Frakturen hatten im Median die geringste prozentuale Muskelmasse (25,8 %) (Tabelle 10).

Erkrankte mit sekundärer Osteoporose konnten im Median eine prozentuale Muskelmasse von 26,5 % aufbringen. Patienten dieser Gruppe mit Wirbelkörperfrakturen hatten durchschnittlich die größte Muskelmasse (28,4 %). Das Patientenkollektiv ohne Frakturen repräsentierte im Schnitt die geringste Muskelmasse (26,1 %) (Tabelle 10).

Die Gesunden hatten im Median eine Muskelmasse von 30,7 % (Tabelle 10).

Die sportlich Aktiven hatten eine signifikant größere Muskelmasse als die Erkrankten ($p = 0,002$). Diese Erkenntnis konnte weiter für die Kollektive der primären ($p^* = 0,005$) und sekundären Osteoporose ($p^* = 0,003$) bestätigt werden (Abbildung 10).

Zwischen den Frakturgruppen in den jeweiligen Einordnungen "Osteoporose" ($p = 0,4$), "primäre Osteoporose" ($p = 0,3$) und "sekundäre Osteoporose" ($p = 0,1$) konnten keine statistisch relevanten Abstufungen in der Muskelmasse ermittelt werden.

Die prozentuale Muskelmasse von Erkrankten ohne Frakturen mit primärer Osteoporose war signifikant höher als von Erkrankten ohne Knochenbrüche mit sekundärer Osteoporose ($p = 0,02$) (Abbildung 11).

Für die Erkrankten mit Osteoporose konnte keine statistisch relevante Beziehung zwischen Muskelmasse und Frakturanzahl aufgezeigt werden. Mit der tiefgründiger angelegten Untersuchung ergab sich aber für Patienten mit sekundärer Osteoporose eine signifikant positive Korrelation ($p = 0,045$) zwischen der Muskelmasse und der Anzahl an vertebralem Frakturen. Je mehr Muskelmasse die Patienten mit sekundärer Osteoporose hatten, desto mehr vertebrale Frakturen traten auf (Tabelle 14- Signifikanz farbig hinterlegt). Die Regressionsanalyse untersuchte eine derartige differenzierte Betrachtung nicht.

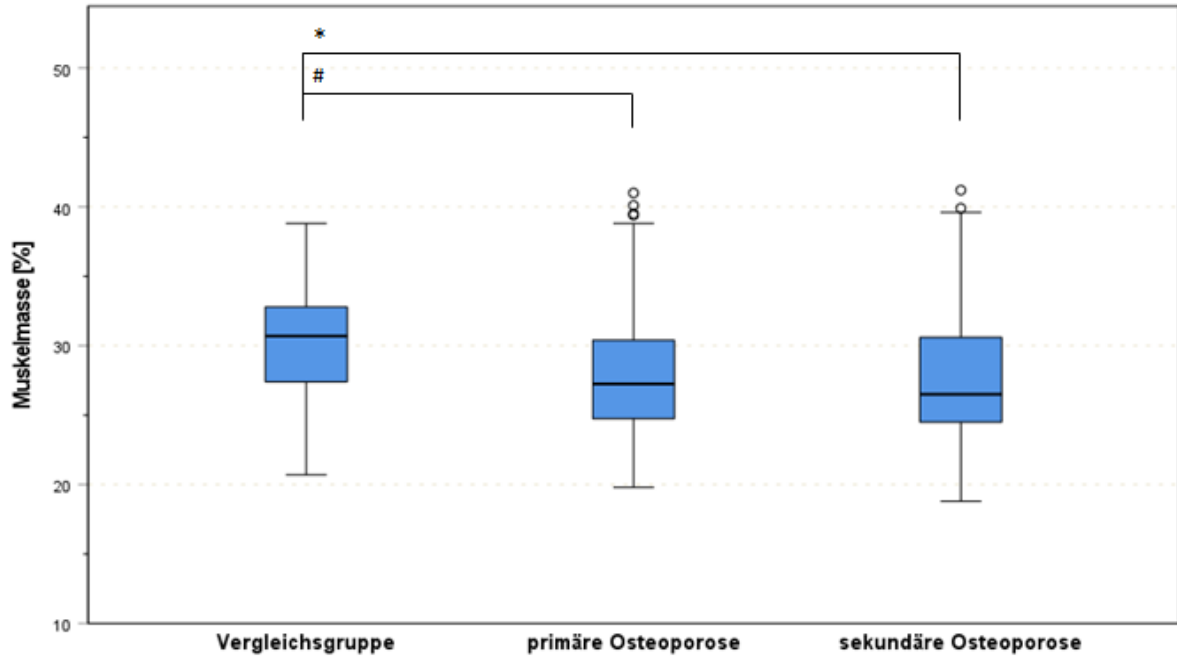


Abb. 10: Darstellung der Muskelmasse [%] der Studiengruppen

Es wurde die Verteilung der prozentualen Muskelmasse der Studiengruppen untersucht. Die Probanden der Vergleichsgruppe [n = 30] hatten eine signifikant größere Muskelmasse im Vergleich zu Erkrankten mit primärer [n = 152] (#p* = 0,005) sowie sekundärer Osteoporose [n = 113] (*p* = 0,003).

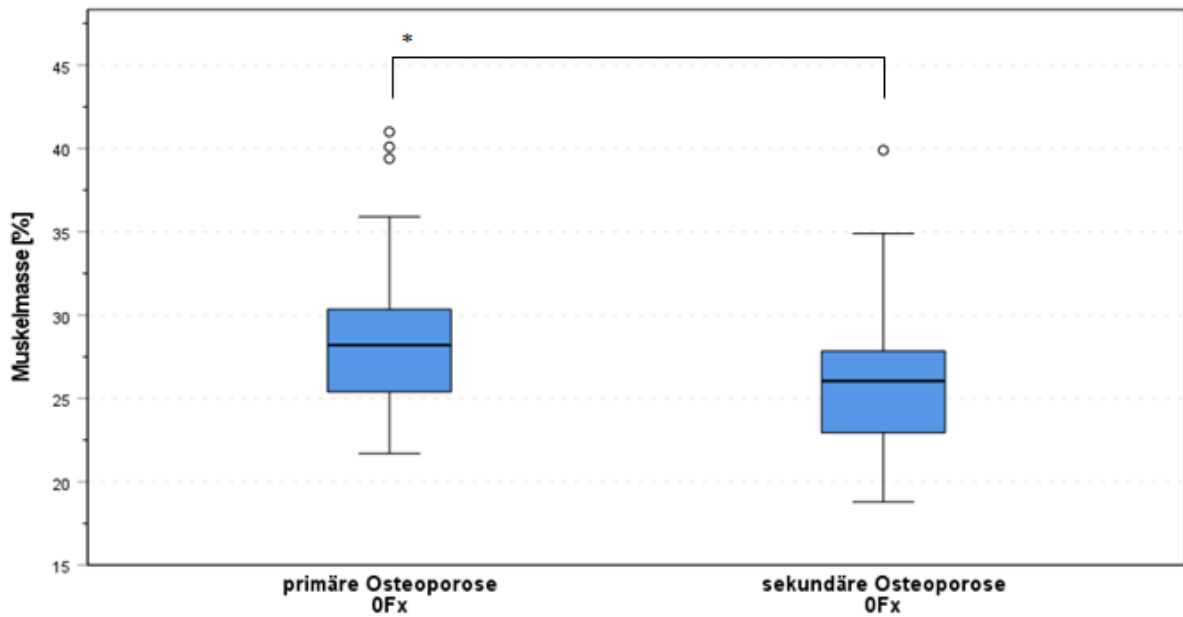


Abb. 11: Darstellung der Muskelmasse [%] von Patienten ohne Frakturen hinsichtlich der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe

0Fx- keine Frakturen. Es wurde die Verteilung der Muskelmasse zwischen Patienten mit primärer und sekundärer Osteoporose näher untersucht. Die Erkrankten ohne Knochenbrüche der primären Osteoporose [n = 55] hatten eine signifikant größere Muskelmasse als Patienten der gleichen Frakturgruppe mit sekundärer Osteoporose [n = 36] (*p = 0,02).

4.3 Physische Aktivitätsparameter

4.3.1 Chair-Rising-Test

Sowohl alle Erkrankten aber auch die Patienten mit primärer und sekundärer Osteoporose benötigten im Median für den CRT 10 Sekunden. Durchschnittlich am längsten brauchten in allen Gruppen Patienten, die sowohl periphere als auch vertebrale Frakturen aufwiesen (Osteoporose 10,3 s; primäre Osteoporose 10,31 s; sekundäre Osteoporose 10,04 s). Die geringste Zeit benötigten in allen Kollektiven im Schnitt Erkrankte ohne Frakturen (Osteoporose 9,4 s; primäre Osteoporose 9 s; sekundäre Osteoporose 9,61 s) (Tabelle 11).

Die sportlich Aktiven absolvierten den Test im Median in 9,48 Sekunden (Tabelle 11).

Erkrankte und Gesunde unterschieden sich in der benötigten Zeit für den Test nicht signifikant ($p = 0,2$). Auch mit der Differenzierung in die Gruppen "primäre und sekundäre Osteoporose" gelang es nicht das Signifikanzniveau zu erreichen ($p = 0,3$).

In dem Kollektiv "Osteoporose" verdeutlichte sich ein statistisch relevanter Unterschied im CRT zwischen Erkrankten ohne und mit vertebrealen Frakturen ($p^* = 0,006$), aber auch zwischen erstgenannten und Patienten mit Knochenbrüchen in beiden Lokalisationen ($p^* = 0,003$). Patienten ohne Knochenbrüche waren signifikant schneller als Erkrankte der Gruppen "vFx" und "p+vFx" (Abbildung 12). Im Vergleich der jeweiligen Frakturgruppen untereinander für Patienten mit primärer ($p = 0,05$) und sekundärer Osteoporose ($p = 0,1$) bestätigte sich kein signifikanter Zeitunterschied mehr.

Zudem konnten keine signifikanten Zeitunterschiede für die gleichnamigen Frakturgruppen zwischen primärer und sekundärer Osteoporose ermittelt werden.

Die Zeit zur Absolvierung des CRT korrelierte bei allen Erkrankten signifikant positiv mit der vertebrealen Frakturanzahl ($p < 0,001$). Dieses Ergebnis bestätigte sich in etwas abgeschwächterer Weise weiterhin für Patienten mit primärer ($p = 0,002$) und sekundärer Osteoporose ($p = 0,02$). Je mehr Wirbelkörperfrakturen die Erkrankten hatten, desto mehr Zeit wurde für den Chair-Rising-Test benötigt (Tabelle 15- Signifikanzen farbig hinterlegt).

Die veranlasste Regressionsanalyse bestätigte unter Anerkennung von weiteren Einflussparametern die oben genannte Beziehung: Es bestand ein signifikant positiver Zusammenhang sowohl zur Gesamtfrakturanzahl als auch zur Anzahl vertebrealer Knochenbrüche. Je mehr Knochenbrüche, insbesondere der Wirbelkörper, desto mehr Zeit benötigten die Erkrankten zur Absolvierung dieses Testes.

8 Erkrankte mit primärer Osteoporose (11,1 %) und 6 Patienten mit sekundärer Osteoporose (6,4 %) konnten aus gesundheitlichen Gründen den CRT nicht durchführen.

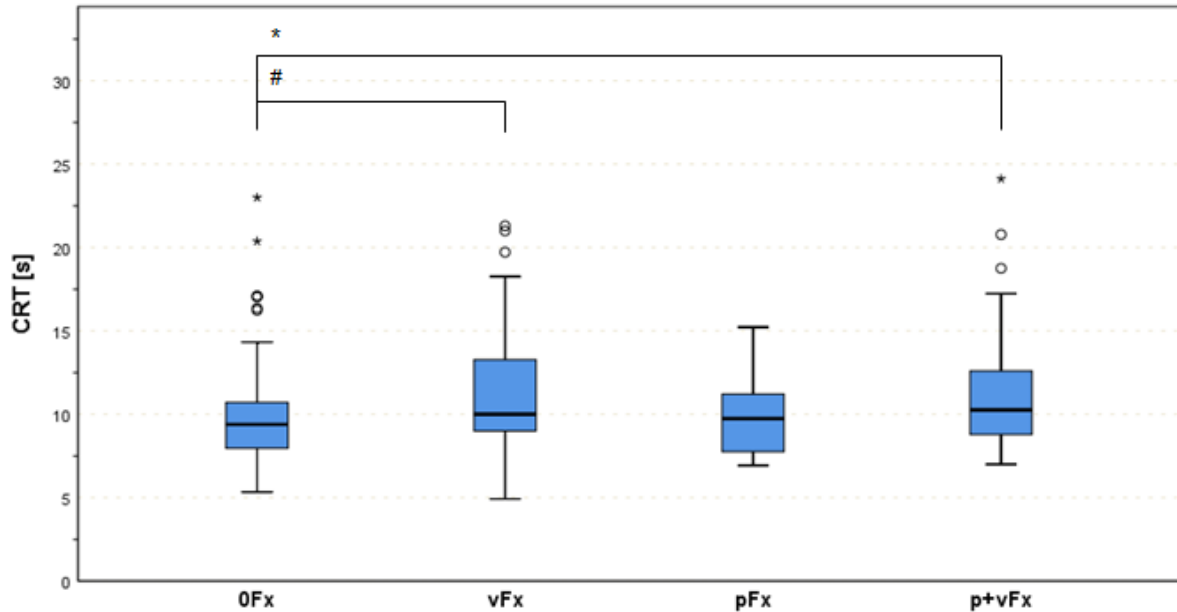


Abb. 12: Darstellung der benötigten Zeit im CRT [s] aller Erkrankter hinsichtlich der Frakturlokalisation
 CRT- Chair-Rising-Test [s]; 0Fx- keine Frakturen; vFx- vertebrale Frakturen; pFx- periphere Frakturen; p+vFx- periphere und vertebrale Frakturen. Es wurde die benötigte Zeit für den CRT aller Erkrankten in den Frakturgruppen näher untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter Zeitunterschied zwischen Erkrankten ohne Frakturen und mit vertebrealen Knochenbrüchen (# $p^* = 0,006$) sowie zwischen erstgenannten und Patienten der Gruppe "p+vFx" ($p^* = 0,003$). Patienten ohne Knochenbrüche waren schneller im CRT als Erkrankte der Gruppen "vFx" und "p+vFx". n = 81, 70, 29, 52 [0Fx, vFx, pFx, p+vFx].

4.3.2 Ganggeschwindigkeit

Die Erkrankten hatten im Median eine Ganggeschwindigkeit von 0,95 m/s. Patienten mit Frakturen in beiden Lokalisationen waren im Schnitt am langsamsten (0,85 m/s) und Erkrankte mit peripheren Knochenbrüchen am schnellsten (1,02 m/s) (Tabelle 11).

122 Patienten mit primärer Osteoporose erreichten im Median eine Ganggeschwindigkeit von 0,95 m/s. Erkrankte ohne Frakturen waren durchschnittlich am schnellsten (1,03 m/s), gefolgt von Patienten mit peripheren Knochenbrüchen (1,00 m/s). Es schlossen sich Patienten mit vertebrealen Frakturen an (0,92 m/s). Am langsamsten waren im Schnitt Erkrankte mit Knochenbrüchen in beiden Lokalisationen (0,88 m/s) (Tabelle 11).

87 Patienten mit sekundärer Osteoporose hatten im Median eine Ganggeschwindigkeit von 0,95 m/s. Erkrankte mit peripheren Frakturen waren durchschnittlich am schnellsten (1,04 m/s). Am langsamsten hingegen waren im Median Patienten mit Knochenbrüchen in beiden Lokalisationen (0,83 m/s) (Tabelle 11).

Die Probanden der Vergleichsgruppe hatten im Median eine Ganggeschwindigkeit von 0,35 m/s (Tabelle 11).

Erkrankte und Gesunde unterschieden sich signifikant in der Ganggeschwindigkeit ($p < 0,001$). Dieser Aspekt konnte auch auf die Klassifikation nach Ringe in die primäre ($p^* < 0,001$) und sekundäre Osteoporose ($p^* < 0,001$) übernommen werden. Die Probanden der Vergleichsgruppe waren langsamer als die Patienten mit primärer und sekundärer Osteoporose.

Die Ganggeschwindigkeit differierte statistisch relevant zwischen Erkrankten ohne Knochenbrüche und mit vertebrealen Frakturen ($p^* = 0,002$) sowie zwischen erstgenannten und Patienten mit Knochenbrüchen in beiden Lokalisationen ($p^* = 0,001$). Patienten ohne Frakturen waren schneller als Erkrankte mit isoliert vertebrealen oder in Kombination mit peripheren Knochenbrüchen. Die zunächst im Kruskal-Wallis-Test ermittelten signifikanten Unterschiede in der Ganggeschwindigkeit zwischen den Frakturgruppen innerhalb des Kollektivs der primären als auch der sekundären Osteoporose konnten aber im einzelnen paarweisen Vergleich nicht bestätigt werden.

Zwischen Erkrankten mit primärer und sekundärer Osteoporose differierte die Ganggeschwindigkeit gleicher Frakturgruppen nicht statistisch relevant voneinander.

Für Patienten mit Osteoporose bestätigte sich eine signifikant negative Beziehung zwischen der Ganggeschwindigkeit und der vertebrealen Frakturanzahl ($p < 0,001$). Auch für Erkrankte mit primärer ($p = 0,003$) und sekundärer Osteoporose ($p = 0,001$) konnte dieser signifikant negative Zusammenhang weiter untermauert werden. Je mehr Wirbelkörperknochenbrüche Erkrankte hatten, desto langsamer waren sie (Tabelle 15- Signifikanzen farbig hinterlegt).

Unter Einbeziehung des Einflusses von weiteren Parametern schlussfolgerte die veranlasste Regressionsanalyse eine signifikant negative Beziehung zwischen der Ganggeschwindigkeit und der Gesamtfrakturanzahl.

In einer zusätzlich veranlassten Korrelationsanalyse bestätigte sich für alle Erkrankten ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen dem Aktivitätsparameter Ganggeschwindigkeit und der Muskelmasse ($p = 0,008$). Weiterführend konnte ein signifikantes Niveau nur für Patienten mit primärer Osteoporose dokumentiert werden ($p = 0,018$). Je mehr Muskelmasse die Patienten hatten, desto schneller waren sie (Tabelle 7- Signifikanzen farbig hinterlegt).

11 Erkrankte mit primärer Osteoporose (14,6 %) und 3 Patienten mit sekundärer Osteoporose (2,7 %) konnten den Test nicht absolvieren.

Tabelle 7: Korrelation nach Spearman: Ganggeschwindigkeit zur Muskelmasse

Gruppe	n	Spearman	p-Wert
Osteoporose	207	0,18	0,008
primäre Osteoporose	121	0,22	0,018
sekundäre Osteoporose	86	0,11	0,299

n- Patientenanzahl; Spearman- Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman; p-Wert- Irrtumswahrscheinlichkeit.

4.3.3 Tandemstand

Sowohl alle Erkrankten als auch die 125 Patienten mit primärer Osteoporose sowie die 98 Erkrankten mit sekundärer Osteoporose erzielten im Median eine Zeit von 10 Sekunden im Tandemstand. Innerhalb dieser Kollektive konnte keine weitere Abstufung zwischen den Frakturgruppen vorgenommen werden (Tabelle 11).

Die sportlich Aktiven erreichten im Median auch eine Zeit von 10 Sekunden (Tabelle 11).

Die Zeit im Tandemstand unterschied sich statistisch relevant zwischen Erkrankten und Gesunden ($p = 0,009$). Dieser Fakt bestätigte sich auch für Patienten mit sekundärer Osteoporose ($p^* = 0,002$). Die Vergleichsgruppe hielt länger den Tandemstand. Ebenso verharren Patienten mit primärer Osteoporose signifikant länger im Tandemstand als Erkrankte mit sekundärer Osteoporose ($p^* = 0,015$).

Des Weiteren konnten Patienten im Kollektiv "Osteoporose" ohne Knochenbrüche signifikant länger den Tandemstand ausüben als Erkrankte mit Frakturen in beiden Lokalisationen ($p = 0,004$). Jedoch ergaben sich mit der Klassifikation nach Ringe keine statistisch relevanten Abstufungen zwischen den einzelnen Frakturgruppen, sowohl innerhalb der primären ($p = 0,2$) als auch der sekundären Osteoporosegruppe ($p = 0,07$).

In der Gruppe der primären Osteoporose hielten es Erkrankte mit sowohl peripheren als auch vertebrealen Knochenbrüchen signifikant länger im Tandemstand aus als Patienten derselben Frakturgruppe mit sekundärer Osteoporose ($p = 0,02$).

Es offenbarte sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der Zeit im Tandemstand und der vertebrealen Frakturanzahl ($p = 0,04$) Diese Beziehung ließ sich aber nur für Erkrankte mit primärer Osteoporose weiter bestätigen ($p = 0,046$). Je mehr Wirbelkörperfrakturen die Patienten hatten, desto weniger Zeit konnten sie im Tandemstand verharren (Tabelle 15- Signifikanzen farbig hinterlegt). Die Regressionsanalyse untermauerte diesen Zusammenhang nicht.

18 Patienten mit primärer Osteoporose (25,7 %) und 15 Patienten mit sekundärer Osteoporose (17 %) konnten den Tandemstand nicht durchführen.

4.3.4 Tandemgang

Alle Erkrankten aber auch, gesondert betrachtet, die Patienten mit primärer Osteoporose bewältigten im Median die maximale Schrittzahl im Tandemgang (8). Eine weitere Abgrenzung zwischen den Frakturgruppen konnte nicht vorgenommen werden (Tabelle 11).

25 Erkrankte mit sekundärer Osteoporose meisterten die Maximalanzahl an Fußschritten (8). Dabei erzielten Patienten ohne Knochenbrüche und mit peripheren Frakturen im Schnitt das volle Testresultat (8). Die geringste Schrittzahl im Tandemgang musste im Median bei Erkrankten mit Wirbelkörperfrakturen festgestellt werden (5) (Tabelle 11).

Die Gesunden erreichten ebenfalls die maximale Schrittzahl (8) (Tabelle 11).

Erkrankte und Gesunde unterschieden sich signifikant im Tandemgang ($p = 0,004$). In der weiteren Differenzierung der Erkrankten ließ sich diese Signifikanz auf Patienten mit primärer Osteoporose ($p^* = 0,014$) sowie sekundärer Osteoporose ($p^* = 0,001$) überführen. Die sportliche Gruppe erzielte ein besseres Testresultat als die Erkrankten.

In der Gruppe "Osteoporose" ($p = 0,15$), "primäre Osteoporose" ($p = 0,3$) und "sekundäre Osteoporose" ($p = 0,2$) differierte die Leistung im Tandemgang zwischen den einzelnen Frakturgruppen nicht statistisch relevant voneinander.

Ferner wurden keine signifikanten Unterschiede im Tandemgang für die gleichnamigen Frakturgruppen zwischen den beiden Osteoporoseformen dokumentiert.

Es existierte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schrittzahl im Tandemgang und der Anzahl von Frakturen (Tabelle 15).

15 Erkrankte mit primärer Osteoporose (8,9 %) und 12 Patienten mit sekundärer Osteoporose (4,4 %) waren nicht in der Lage den Tandemgang durchzuführen.

4.3.5 Handkraft

255 Erkrankte brachten im Median eine Handkraft rechts von 27 kg und links von 25 kg auf. Dabei demonstrierten im Schnitt Patienten ohne Frakturen die größte Handkraft beidseits (28 kg). Erkrankte mit peripheren Knochenbrüchen erreichten durchschnittlich rechts die geringste Handkraft (24,5 kg). Eine weitere Differenzierung für die linke Seite war nicht möglich, da alle übrigen Gruppen im Median eine Kraft von 24 kg realisierten (Tabelle 11).

147 Erkrankte mit primärer Osteoporose hatten im Median eine Handkraft rechts von 27 kg und links von 25 kg. Patienten ohne Frakturen konnten durchschnittlich die größte Handkraft beidseits mit 28 kg aufbringen. Die geringste Kraft rechts hatten im Median Erkrankte mit peripheren Knochenbrüchen (25 kg). Am schwächsten links waren im Schnitt sowohl Patienten mit ausschließlich peripheren Frakturen als auch in Kombination mit vertebrealen Knochenbrüchen (24 kg) (Tabelle 11).

108 Patienten mit sekundärer Osteoporose hatten im Median eine Handkraft rechts von 27 kg und links von 26 kg. Erkrankte ohne Knochenbrüche bewiesen im Schnitt die größte Handkraft (rechts 29 kg; links 28 kg). Am schwächsten waren durchschnittlich Patienten mit Frakturen in beiden Lokalisationen (rechts 23 kg; links 22 kg) (Tabelle 11).

Die Probanden der Vergleichsgruppe hatten im Median eine Handkraft rechts von 36 kg und links von 35 kg (Tabelle 11).

Erkrankte und Gesunde unterschieden sich beidseits signifikant voneinander (rechts $p = 0,004$; links $p = 0,007$). Ebenso war die Kraft der sportlich Aktiven signifikant größer im Vergleich zu Erkrankten mit sekundärer Osteoporose (rechts $p^* = 0,001$; links $p^* = 0,002$). Patienten mit primärer Osteoporose grenzten sich nur rechts schwach, aber statistisch relevant, zur Vergleichsgruppe ab (rechts $p^* = 0,0163$; links $p = 0,03$) (Abbildung 13, 14).

Die Handkraft links unterschied sich signifikant zwischen den Patienten ohne und mit peripheren Frakturen ($p^* = 0,004$). Erkrankte ohne Knochenbrüche hatten links deutlich mehr Kraft. Ebenfalls konnte dieser Aspekt zwischen Patienten ohne und mit Frakturen in beiden Lokalisationen sowohl rechts ($p^* = 0,007$) als auch links ($p^* = 0,005$) herausgefiltert werden.

Mit der Klassifikation nach Ringe ließen sich aber keine statistisch relevanten Abstufungen mehr zwischen den einzelnen Frakturgruppen beweisen (primäre Osteoporose: rechts $p = 0,4$; links $p = 0,09$; sekundäre Osteoporose: rechts $p = 0,09$; links $p = 0,2$).

Auch für die gleichnamigen Frakturgruppen zwischen den beiden Osteoporosegruppen konnten keine statistisch relevanten Unterschiede in der Handkraft ermittelt werden.

Es kristallisierte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen der peripheren Frakturanzahl und der Handkraft beidseits (rechts $p = 0,003$; links $p = 0,005$) heraus, welche sich aber nur für die linke Seite bei Patienten mit primärer Osteoporose ($p = 0,02$) und für die rechte Extremität bei Erkrankten mit sekundärer Osteoporose ($p = 0,02$) bestätigte. Je mehr periphere Frakturen Patienten mit primärer und sekundärer Osteoporose hatten, desto geringer war die Handkraft rechts bzw. links (Tabelle 15- Signifikanzen farbig hinterlegt).

In der negativ-binomialen Regressionsanalyse mit Log-Verknüpfung bestätigte sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der peripheren Frakturanzahl und der Handkraft rechts. Je mehr periphere Knochenbrüche die Patienten hatten, desto tendenziell geringer war ihre Handkraft rechts.

Nur ein Patient mit sekundärer Osteoporose (1,1 %) konnte die Handkraftmessung nicht durchführen.

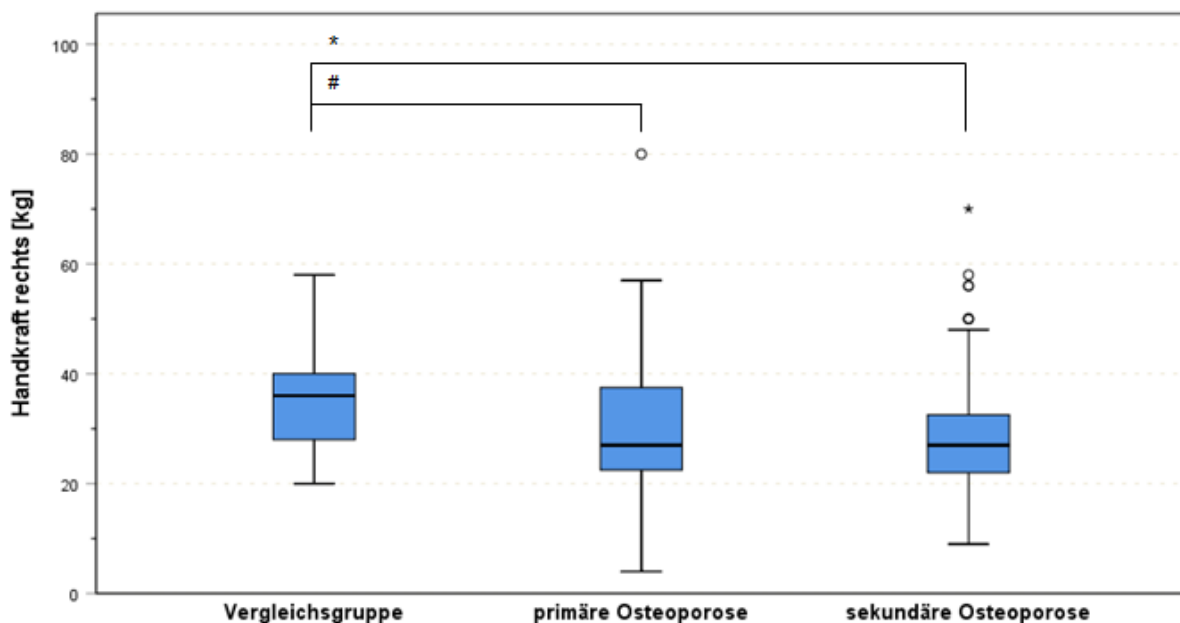


Abb. 13: Darstellung der Handkraft [kg] rechts der Studiengruppen

Es wurde die rechte Handkraft der jeweiligen Studiengruppen untersucht. Die Probanden der Vergleichsgruppe [$n = 30$] hatten signifikant mehr Kraft rechts als Erkrankte mit primärer [$n = 147$] ($\#p^* = 0,0163$) sowie sekundärer Osteoporose [$n = 108$] ($*p^* = 0,001$).

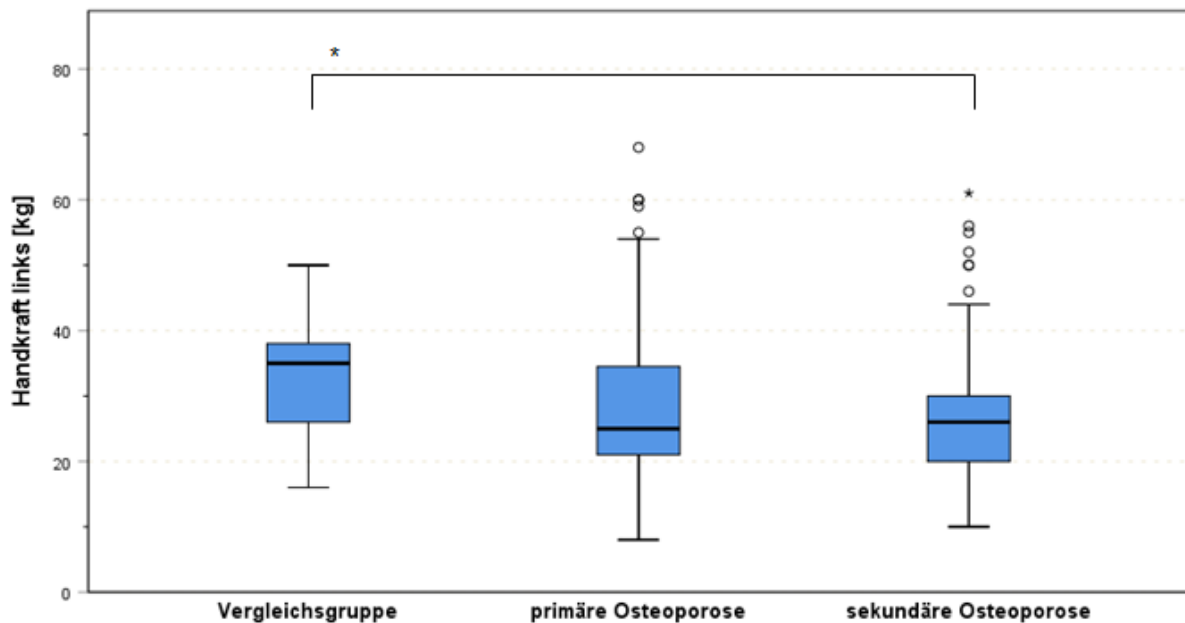


Abb. 14: Darstellung der Handkraft [kg] links der Studiengruppen

Es wurde die linke Handkraft der Studiengruppen näher untersucht. Die Probanden der Vergleichsgruppe [n = 30] hatten statistisch relevant mehr Kraft links als Erkrankte mit sekundärer Osteoporose [n = 108] (*p* = 0,002).

4.4 Laborparameter

4.4.1 Elektrolyte: Natrium, Calcium und Phosphat

Die Erkrankten hatten im Median einen Natriumserumwert von 139,0 mmol/l. Dabei konnte im Schnitt Patienten mit vertebrealen Knochenbrüchen der höchste Wert (140,0 mmol/l) und Erkrankten mit Frakturen in beiden Lokalisationen der niedrigste Wert (137,5 mmol/l) zugeschrieben werden (Tabelle 12).

45 Erkrankte mit primärer Osteoporose hatten im Median einen serologischen Natriumwert von 138,0 mmol/l. Innerhalb dieses Kollektivs repräsentierten die Patienten mit Wirbelkörperfrakturen durchschnittlich den höchsten Wert (139,5 mmol/l). Den geringsten Wert verkörperten im Schnitt gleichrangig Erkrankte der Frakturgruppen "pFx" und "p+vFx" (138,0 mmol/l) (Tabelle 12).

28 Patienten mit sekundärer Osteoporose hatten im Median einen Natriumserumwert von 139,0 mmol/l. Sowohl Erkrankte mit Wirbelkörperfrakturen als auch Patienten ohne Knochenbrüche demonstrierten im Schnitt den höchsten serologischen Natriumwert (140,0 mmol/l). Patienten mit Frakturen in beiden Lokalisationen boten durchschnittlich den geringsten Wert (137,0 mmol/l) (Tabelle 12).

Zwischen den Kollektiven "primäre Osteoporose" und "sekundäre Osteoporose" differierten die serologischen Natriumwerte nicht signifikant voneinander (p = 0,5).

Die Natriumwerte unterschieden sich zwischen den Frakturgruppen nicht statistisch relevant voneinander, weder in der Gruppe "Osteoporose" (p = 0,07) noch in den Kollektiven "primäre Osteoporose" (p = 0,3) und "sekundäre Osteoporose" (p = 0,1).

Gleiches galt für die gleichnamigen Frakturgruppen zwischen den beiden Osteoporoseformen.

Für alle Erkrankten konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen dem serologischen Natriumwert und der peripheren Frakturanzahl ($p = 0,03$) nachgewiesen werden. Diese Beziehung wurde nur für Patienten mit sekundärer Osteoporose weiter bestätigt ($p = 0,04$), d.h. je niedriger der serologische Natriumgehalt, desto mehr periphere Frakturen (Tabelle 16- Signifikanzen farbig hinterlegt). Eine Bestätigung durch die Regressionsanalyse blieb aus.

Die Erkrankten hatten im Median einen Calciumwert von 2,40 mmol/l. Dabei repräsentierten Patienten der Gruppe "p+vFx" im Schnitt den niedrigsten Wert (2,41 mmol/l) und Erkrankte mit peripheren Frakturen den höchsten (2,43 mmol/l) (Tabelle 12).

151 Erkrankte mit primärer Osteoporose boten im Median einen serologischen Calciumwert von 2,20 mmol/l. Dabei vertraten im Schnitt die Patienten mit Knochenbrüchen in beiden Lokalisationen den höchsten Calciumwert (2,43 mmol/l) und Erkrankte ohne Frakturen den geringsten Wert (2,38 mmol/l) (Tabelle 12).

117 Patienten mit sekundärer Osteoporose hatten im Median einen Calciumwert von 2,41 mmol/l. Patienten mit peripheren Knochenbrüchen repräsentierten durchschnittlich den höchsten serologischen Calciumwert (2,45 mmol/l). Der niedrigste Wert konnte im Median Erkrankten der Gruppe "p+vFx" nachgewiesen werden (2,36 mmol/l) (Tabelle 12).

Zwischen den Gesamtkollektiven der primären und sekundären Osteoporose war der Calciumwert nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,7$).

Ferner konnte kein statistisch relevanter Unterschied im Calciumwert zwischen den einzelnen Frakturgruppen ermittelt werden, was alle Patienten betraf ($p = 0,4$), aber auch die Erkrankten mit primärer Osteoporose ($p = 0,2$) und sekundärer Osteoporose ($p = 0,6$).

Ebenso offenbarten sich keine statistisch relevanten Abstufungen des Calciumwertes hinsichtlich der gleichnamigen Frakturgruppen zwischen den beiden Osteoporosegruppen.

Es ergab sich keine signifikante Beziehung zur Anzahl der Frakturen, wenn man das Kollektiv "Osteoporose" betrachtete. Mit der Klassifikation nach Ringe wurde aber für Patienten mit primärer Osteoporose eine signifikant positive Korrelation ($p = 0,02$) zwischen dem serologischen Calciumgehalt und der peripheren Frakturanzahl dokumentiert. Je höher der Calciumwert von Patienten mit primärer Osteoporose, desto mehr periphere Knochenbrüche waren zu verzeichnen (Tabelle 16- Signifikanz farbig hinterlegt). Auch in der Regressionsanalyse konnte unter Berücksichtigung von weiteren Parametern eine signifikant positive Beziehung zwischen peripherer Frakturanzahl und Serumcalcium bestätigt werden.

Die Erkrankten boten im Median einen serologischen Phosphatwert von 1,12 mmol/l. Dabei konnte im Schnitt Patienten mit sowohl peripheren als auch vertebrealen Knochenbrüchen der höchste Wert (1,12 mmol/l) und Erkrankten mit isoliert peripheren Frakturen der niedrigste (1,08 mmol/l) zugeschrieben werden (Tabelle 12).

147 Patienten mit primärer Osteoporose vertraten im Median einen Phosphatwert von 1,13 mmol/l. Dabei konnte durchschnittlich der höchste Wert Erkrankten ohne Knochenbrüche (1,14 mmol/l) und der niedrigste Phosphatwert Patienten mit Wirbelkörperfrakturen (1,11 mmol/l) nachgewiesen werden (Tabelle 12).

115 Erkrankte mit sekundärer Osteoporose hatten im Median einen Serumphosphatwert von 1,07 mmol/l. Diesbezüglich boten Patienten mit Frakturen in beiden Lokalisationen durchschnittlich den höchsten Gehalt an Serumphosphat (1,11 mmol/l). Den niedrigsten Phosphatwert hatten im Median Erkrankte der Gruppe "pFx" (1,02 mmol/l) (Tabelle 12).

Zwischen den Gesamtkollektiven der beiden Osteoporoseformen zeigten sich keine signifikanten Abstufungen im Serumphosphat ($p = 0,09$).

Ebenfalls wurden keine statistisch relevanten Unterschiede im Phosphatwert zwischen den einzelnen Frakturgruppen ermittelt, was die Gruppen "Osteoporose" ($p = 0,7$), "primäre Osteoporose" ($p = 0,9$) und "sekundäre Osteoporose" ($p = 0,4$) betraf.

Ferner unterschieden sich die Phosphatwerte der gleichnamigen Frakturgruppen zwischen den Osteoporoseformen nicht signifikant.

Es existierten keine statistisch relevanten Zusammenhänge sowohl in der Korrelations- als auch Regressionsanalyse zwischen Serumphosphat und der Anzahl von Knochenbrüchen (Tabelle 16).

4.4.2 Enzyme des Knochenstoffwechsels: Alkalische Phosphatase, Ostase und Tartrat-resistente saure Phosphatase 5b

Die Erkrankten hatten im Median eine Aktivität der alkalischen Phosphatase von 1,31 $\mu\text{mol/sl}$. Darunter konnte im Schnitt Patienten ohne Knochenbrüche die geringste Enzymaktivität (1,25 $\mu\text{mol/sl}$) und Erkrankten mit vertebrealen Frakturen die höchste (1,37 $\mu\text{mol/sl}$) nachgewiesen werden (Tabelle 12).

148 Erkrankte mit primärer Osteoporose hatten im Median eine Enzymaktivität der alkalischen Phosphatase von 1,29 $\mu\text{mol/sl}$. Hierbei erreichten Erkrankte mit peripheren Knochenbrüchen durchschnittlich die höchste Aktivität der AP (1,40 $\mu\text{mol/sl}$), wobei der niedrigste Wert von Patienten ohne Frakturen vertreten wurde (1,25 $\mu\text{mol/sl}$) (Tabelle 12).

108 Erkrankte mit sekundärer Osteoporose erreichten im Median eine Enzymaktivität der AP von 1,37 $\mu\text{mol/sl}$. Dabei konnte für Patienten mit Frakturen in beiden Lokalisationen durchschnittlich die höchste Aktivität (1,44 $\mu\text{mol/sl}$) und für Erkrankte mit nur peripheren Knochenbrüchen der niedrigste Wert (1,17 $\mu\text{mol/sl}$) dokumentiert werden (Tabelle 12).

Die an Osteoporose Erkrankten repräsentierten im Median eine Enzymaktivität der Ostase von 12,10 $\mu\text{g/l}$. Hierbei konnte Patienten mit peripheren Knochenbrüchen durchschnittlich die höchste Aktivität nachgewiesen werden (13,20 $\mu\text{g/l}$). Hingegen hatten im Schnitt sowohl

Erkrankte mit isoliert vertebrealen Frakturen sowie in Kombination mit peripheren Knochenbrüchen den niedrigsten Wert (11,60 µg/l) (Tabelle 12).

150 Erkrankte mit primärer Osteoporose erreichten im Median eine Enzymaktivität der Ostase von 12,45 µg/l. Die höchste Aktivität konnte durchschnittlich für Patienten mit peripheren Frakturen festgehalten werden (14,10 µg/l). Dabei repräsentierten im Median Erkrankte mit vertebrealen Knochenbrüchen den niedrigsten Wert (11,65 µg/l) (Tabelle 12).

115 Patienten mit sekundärer Osteoporose hatten im Median eine Ostase-Aktivität von 11,80 µg/l. Für Erkrankte, die keine Frakturbeteiligung aufwiesen, konnte durchschnittlich die höchste Enzymaktivität festgehalten werden (12,9 µg/l). Die geringste Ostase-Aktivität hatten Personen mit peripheren Knochenbrüchen (11,10 µg/l) (Tabelle 12).

Die Erkrankten hatten im Median eine Trap5b-Aktivität von 3,30 U/l. Hierbei konnte Patienten der Gruppe "OFx" durchschnittlich der höchste Wert (3,60 U/l) und der Gruppe "vFx" die niedrigste Enzymaktivität (3,17 U/l) zugewiesen werden (Tabelle 12).

138 Patienten mit primärer Osteoporose hatten im Median eine Enzymaktivität der Trap5b von 3,43 U/l. Dabei wiesen Personen ohne Knochenbrüche durchschnittlich die höchste Aktivität (3,79 U/l) auf. Für Erkrankte mit Wirbelkörperfrakturen konnte im Median der niedrigste Wert dokumentiert werden (3,20 U/l) (Tabelle 12).

Patienten mit sekundärer Osteoporose repräsentierten im Median eine Trap5b-Aktivität von 3,22 U/l. Für Erkrankte mit Knochenbrüchen in beiden Lokalisationen konnte durchschnittlich die höchste Aktivität ermittelt werden (3,22 U/l). Die geringste Enzymaktivität hatten im Median Patienten mit Wirbelkörperfrakturen (3,06 U/l) (Tabelle 12).

Sowohl für die Enzymaktivität der AP, der Ostase als auch der Trap5b konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gesamtkollektiven "primäre Osteoporose" und "sekundäre Osteoporose" verdeutlicht werden. Für die genannten Gruppen, aber auch für das Kollektiv "Osteoporose", fehlten ebenfalls signifikante Differenzen hinsichtlich der paarweisen Frakturgruppenvergleiche untereinander. Des Weiteren ergaben sich für die Enzyme des Knochenstoffwechsels keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den gleichnamigen Frakturgruppen der beiden Osteoporoseformen. Die betreffenden Irrtumswahrscheinlichkeiten können in Tabelle 8 verfolgt werden.

Es wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen den untersuchten Enzymen des Knochenstoffwechsels und der Frakturanzahl registriert (Tabelle 16).

In der Regressionsanalyse offenbarte sich unter Beachtung von weiteren Variablen ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Aktivität der alkalischen Phosphatase und der Gesamtfrakturnanzahl sowie eine statistisch relevante inverse Beziehung zwischen der Trap5b und der Gesamtfrakturnanzahl.

Tabelle 8: Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Enzymaktivitäten der AP, Ostase und Trap5b

Vergleiche zwischen	p-Wert (AP)	p-Wert (Ostase)	p-Wert (Trap5b)
Gesamtkollektiven (P/S)	0,3	0,6	0,1
Frakturgruppen			
Osteoporose	0,7	0,4	0,4
primäre Osteoporose	0,7	0,3	0,1
sekundäre Osteoporose	0,9	0,6	0,98

p-Wert- Irrtumswahrscheinlichkeit; AP- alkalische Phosphatase; Trap5b- Tartrat-resistente saure Phosphatase 5b; P/S- primäre und sekundäre Osteoporose.

- **Quotient Ostase/Trap5b**

Zur Evaluierung des Knochenmetabolismus wurde der Quotient aus der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (biochemischer Marker für Knochenformation) und der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase 5b (biochemischer Marker für Knochenresorption) gebildet.

Die Erkrankten hatten im Median einen Quotienten von 3,73. Diesbezüglich repräsentierten Patienten mit peripheren Frakturen durchschnittlich den höchsten (4,01) und Erkrankte der Gruppe "0Fx" den niedrigsten Wert (3,43) (Tabelle 12).

138 Patienten mit primärer Osteoporose hatten im Median einen Quotienten von 3,72. Für Erkrankte mit peripheren Frakturen konnte im Schnitt der größte Quotient ermittelt werden (4,42). Hingegen wurde der kleinste Wert im Median bei Patienten ohne Knochenbrüche festgestellt (3,15) (Tabelle 12).

Erkrankte mit sekundärer Osteoporose erreichten im Median einen Quotienten von 3,73. Dabei konnte durchschnittlich der größte Quotient Personen ohne Knochenbrüche (3,98) zugewiesen werden. Das kleinste Verhältnis wurde durchschnittlich Patienten mit Frakturen in beiden Lokalisationen (3,68) zugestanden (Tabelle 12).

Die Unterschiede im Quotienten zwischen den Gesamtkollektiven "primäre Osteoporose" und "sekundäre Osteoporose" waren nicht signifikant ($p = 0,2$). Es konnten auch im paarweisen Vergleich der Frakturgruppen untereinander in den jeweiligen Kollektiven keine statistisch relevanten Differenzen ermittelt werden (Osteoporose $p = 0,4$; primäre Osteoporose $p = 0,2$; sekundäre Osteoporose $p = 0,9$).

Das Verhältnis aus Ostase und Trap5b bei Erkrankten ohne Frakturen unterschied sich signifikant zwischen primärer und sekundärer Osteoporose ($p = 0,03$). Erkrankte ohne Knochenbrüche mit primärer Osteoporose hatten einen geringeren Quotienten als Patienten der gleichen Frakturgruppe mit sekundärer Osteoporose (Abbildung 15).

Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Quotienten und der Frakturanzahl (Tabelle 16).

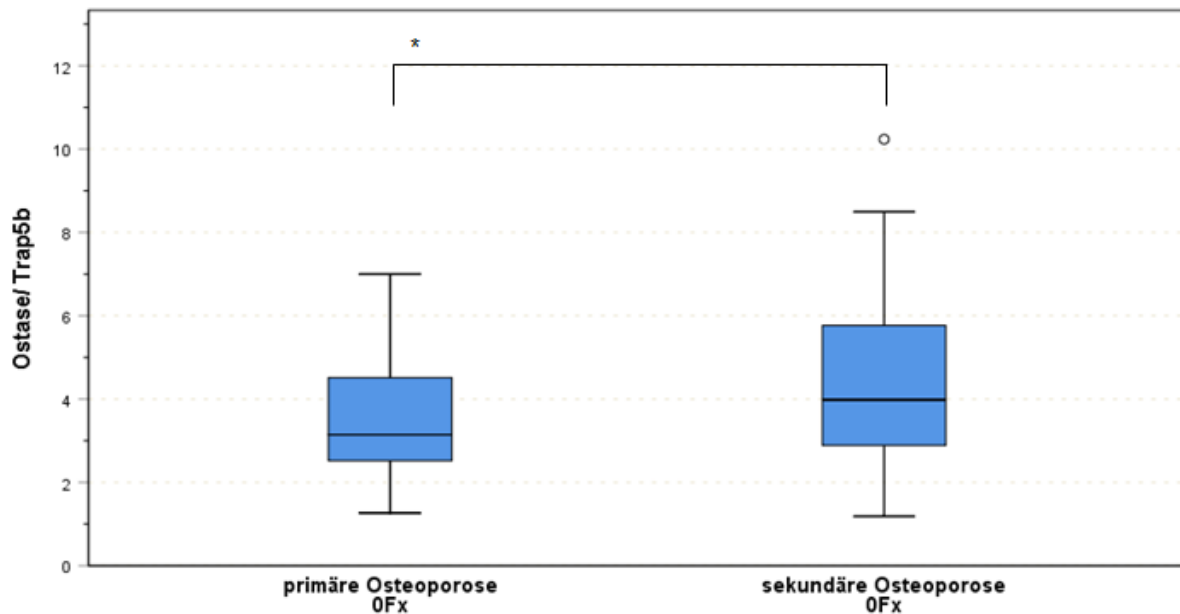


Abb. 15: Darstellung des Verhältnisses Ostase zu Trap5b für Patienten ohne Frakturen hinsichtlich der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe

OFx- keine Frakturen. Es wurde das Verhältnis Ostase zu Trap5b zwischen Erkrankten mit primärer und sekundärer Osteoporose näher dargestellt. Patienten ohne Frakturen der primären Osteoporose [n = 49] hatten ein signifikant kleineres Verhältnis als Erkrankte der gleichen Frakturgruppe mit sekundärer Osteoporose [n = 35] (*p = 0,03).

4.4.3 25-OH-Vitamin D

Die an Osteoporose Erkrankten hatten im Median einen Gehalt an 25-Hydroxyvitamin D von 63,6 nmol/l. Innerhalb dieses Kollektivs vertraten Patienten mit peripheren Knochenbrüchen durchschnittlich den geringsten Wert (56,6 nmol/l) und Erkrankte mit Frakturen in beiden Lokalisationen den höchsten Gehalt (70,3 nmol/l) (Tabelle 13).

148 Patienten mit primärer Osteoporose hatten im Median einen Gehalt an 25-Hydroxyvitamin D von 63,3 nmol/l. 111 Patienten mit sekundärer Osteoporose erreichten im Schnitt eine Konzentration von 64,8 nmol/l. Erkrankte mit Knochenbrüchen in beiden Lokalisationen erzielten durchschnittlich den höchsten Gehalt von 25-OH-Vitamin D, sowohl in der Gruppe der primären (67,9 nmol/l) als auch der sekundären Osteoporose (70,4 nmol/l). Der niedrigste Wert wurde im Median für Patienten mit ausschließlich peripheren Frakturen in dem Kollektiv der primären (53,0 nmol/l) aber auch der sekundären Osteoporose (59,2 nmol/l) dokumentiert (Tabelle 13).

Zwischen den Gesamtkollektiven der beiden Osteoporoseformen bestanden keine signifikanten Unterschiede für 25-OH-Vitamin D (p = 0,4).

Ferner zeigten sich für alle Erkrankten (p = 0,5) sowie für Patienten mit primärer (p = 0,3) und sekundärer Osteoporose (p = 0,99) keine statistisch relevanten Differenzen im Vergleich der Frakturgruppen untereinander.

Auch bezüglich der gleichen Frakturgruppen zwischen den Kollektiven der primären und sekundären Osteoporose wurden keine signifikanten Unterschiede dokumentiert.

Ebenso konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Frakturanzahl und der Konzentration an 25-OH-Vitamin D herausgearbeitet werden (Tabelle 17). In der Regressionsanalyse wurde jedoch unter Anerkennung von weiteren Parametern eine signifikant positive Beziehung sowohl zur Gesamtfrakturanzahl als auch zu der Anzahl von vertebrealen Knochenbrüchen dokumentiert.

Besonders ist zu erwähnen, dass alle in Tabelle 13 angegebenen Medianwerte von 25(OH)D den Referenzbereich unterschritten.

- **25(OH)D-Hypovitaminose**

Für 176 von 259 Erkrankten (68%) konnte ein Mangel an 25-Hydroxyvitamin D nachgewiesen werden. Im Schnitt erreichten diese Patienten einen Wert von 50,6 nmol/l. Diesbezüglich wiesen Erkrankte mit peripheren Knochenbrüchen den niedrigsten Gehalt auf (42,4 nmol/l) (Tabelle 13).

Im Einzelnen bestätigte sich bei 72,3 % der Patienten mit primärer Osteoporose und 62,2 % der Erkrankten mit sekundärer Osteoporose eine Hypovitaminose.

Für Patienten mit primärer Osteoporose konnte die gleiche Rangfolge der Medianwerte für eine Hypovitaminose von 25-Hydroxyvitamin D wie in der Ergebnisbeschreibung "25-OH-Vitamin D" aufgestellt werden (Tabelle 13).

Erkrankte mit sekundärer Osteoporose hatten einen Medianwert von 49,4 nmol/l. Patienten der Gruppe "p+vFx" konnte der niedrigste Durchschnittswert (43,2 nmol/l) zugeordnet werden (Tabelle 13).

Leider bestand auch zwischen den Gesamtkollektiven der beiden Osteoporoseformen hinsichtlich einer 25(OH)D-Hypovitaminose kein statistisch bedeutsamer Unterschied ($p = 0,4$). Selbiges konnte bezüglich der paarweisen Vergleiche der Frakturgruppen untereinander für alle Patienten ($p = 0,7$), Erkrankte mit primärer Osteoporose ($p = 0,3$) und sekundärer Osteoporose ($p = 0,99$) herausgefiltert werden.

Ebenso unterschieden sich jeweils die gleichnamigen Frakturgruppen zwischen den beiden Osteoporoseformen nicht statistisch relevant.

Es ergab sich zudem kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Frakturanzahl und einem Mangel an 25-Hydroxyvitamin D (Tabelle 17). In der Regressionsanalyse wurde eine Hypovitaminose nicht berücksichtigt.

4.4.4 Parathormon

Insgesamt hatten die Erkrankten im Median eine Konzentration an Parathormon von 5,6 pmol/l. In diesem Rahmen repräsentierten Erkrankte mit sowohl peripheren als auch vertebrealen Knochenbrüchen im Schnitt die höchste Konzentration (6,2 pmol/l) und Erkrankte mit nur isoliert peripheren Frakturen den niedrigsten Wert (5,4 pmol/l) (Tabelle 13).

Patienten mit primärer Osteoporose hatten im Median eine Konzentration an Parathormon von 5,3 pmol/l. In dieser Gruppe konnte Erkrankten mit peripheren Frakturen durchschnittlich die größte Konzentration (5,9 pmol/l) zugewiesen werden. Den kleinsten PTH-Gehalt repräsentierten im Median Erkrankte ohne Frakturen (4,9 pmol/l) (Tabelle 13).

Für 110 Erkrankte mit sekundärer Osteoporose konnte im Median eine PTH-Konzentration von 6,2 pmol/l ermittelt werden. Dabei hatten Patienten mit Frakturen in beiden Lokalisationen durchschnittlich den maximalen Gehalt an PTH (7,0 pmol/l). Erkrankten mit peripheren Knochenbrüchen konnte im Median die niedrigste PTH-Konzentration zugeordnet werden (5,3 pmol/l) (Tabelle 13).

Die PTH-Konzentrationen zwischen den beiden Osteoporoseformen unterschieden sich signifikant voneinander ($p = 0,03$). Patienten mit sekundärer Osteoporose hatten eine höhere Konzentration an Parathormon.

Hingegen waren die Ergebnisse für Parathormon zwischen den Frakturgruppen innerhalb der Kollektive "Osteoporose" ($p = 0,7$), "primäre Osteoporose" ($p = 0,6$) und "sekundäre Osteoporose" ($p = 0,7$) nicht statistisch relevant unterschiedlich.

Des Weiteren differierte die PTH-Konzentration der Erkrankten ohne Frakturen signifikant zwischen der primären und sekundären Form ($p = 0,04$). Patienten ohne Knochenbrüche der sekundären Osteoporose hatten einen höheren PTH-Gehalt als Erkrankte derselben Frakturgruppe mit primärer Osteoporose.

Es wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen der PTH-Konzentration und der Frakturanzahl dokumentiert (Tabelle 17). Auch die Regressionsanalyse erbrachte keinen Nachweis eines signifikanten Zusammenhanges zur Frakturanzahl.

4.5 Negativ-binomiale Regressionsanalyse mit Log-Verknüpfung

In der negativ-binomialen Regressionsanalyse mit Log-Verknüpfung signalisierten mehrere Parameter einen maßgeblichen Einfluss, sowohl auf die osteoporotische Gesamtfrakturanzahl als auch die vertebrale und periphere Anzahl von Knochenbrüchen. Das heißt, dass eine genannte Variable (unter Berücksichtigung des Einflusses der nebenstehend genannten Parameter) eine signifikante Relevanz für die jeweilige Frakturanzahl aufwies. Der *exponierte* Regressionskoeffizient (*odds-ratio*) wurde jeweils vor dem jeweiligen Parameter angegeben. Die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle und die Signifikanzen sind Tabelle 18 zu entnehmen.

Der CRT, die Ganggeschwindigkeit sowie die Laborparameter 25-OH-Vitamin D, TRAP5b und alkalische Phosphatase beeinflussten die osteoporotische Gesamtfrakturanzahl signifikant. Für den CRT, 25-OH-Vitamin D und die alkalische Phosphatase bestand eine positive Assoziation zu der Gesamtfrakturanzahl. Hingegen offenbarte sich eine signifikant negative Beziehung zu der Trap5b und der Ganggeschwindigkeit.

Gesamtfrakturanzahl ~ 1,07*CRT + 1,01*25-OH-Vitamin D + 0,80*TRAP5b + 1,13*AP + 0,38*Ganggeschwindigkeit

Der Chair-Rising-Test, das Geschlecht, die Körpergröße und 25-OH-Vitamin D hatten eine statistisch relevante Bedeutung für die vertebrale Anzahl von Knochenbrüchen. Dabei konnte eine signifikant positive Beziehung zwischen der vertebralen Frakturanzahl und dem CRT sowie zu 25-OH-Vitamin D aufgedeckt werden. Für die Körpergröße ergab sich ein signifikant negativer Zusammenhang zur Anzahl von vertebralen Knochenbrüchen. Ebenso konnte dem weiblichen Geschlecht eine Beziehung zur Wirbelkörperfrakturanzahl nachgewiesen werden.

vertebrale Frakturanzahl ~ 1,12*CRT + 0,30*Geschlecht(w) + 0,97*Körpergröße + 1,01*25(OH)D

Lediglich die rechte Handkraft und der Laborparameter Calcium fielen für die periphere Frakturanzahl statistisch relevant ins Gewicht. Zwischen der rechten Handkraft und der peripheren Frakturanzahl konnte ein signifikant negativer Zusammenhang hergestellt werden. Demgegenüber bestand zwischen dem serologischen Calciumgehalt und der peripheren Anzahl an Knochenbrüchen eine positive Beziehung.

periphere Frakturanzahl ~ 0,96*Handkraft rechts + 10,85*Calcium

5 Diskussion

5.1 Geschlecht, Frakturlokalisierung und -anzahl

Unter den 271 Patienten mit Osteoporose befanden sich 194 Frauen (71,6 %) und 77 Männer (28,4 %). Frauen waren mehr als doppelt so häufig betroffen wie Männer. Basierend auf den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen ist diese Information schon lange kein unbestätigter Verdacht mehr. Osteoporose gilt als "die Krankheit der Frauen" [116]. 2010 trugen 22 Millionen Frauen und 5,5 Millionen Männer in der EU die Diagnose Osteoporose [117]. Einer der Hauptgründe für dieses Ungleichgewicht scheint das Eintreten der Menopause zu sein. Die Abnahme der ovariellen Funktion bedingt einen starken Abfall von Estrogenen und führt schließlich zur gesteigerten Knochenresorption [114, 118–120].

Vertebrale Knochenbrüche sind die bestimmenden Frakturen des osteoporotischen Leidens [21, 121–123]. Die hier vorliegenden Ergebnisse bekräftigen diese Aussage. In allen drei Hauptgruppen (Osteoporose, primäre und sekundäre Osteoporose) machten die Knochenbrüche der Wirbelkörper mehr als 75 % der Frakturen aus (Tabelle 6). Zur Veranschaulichung kann darauf verwiesen werden, dass die Inzidenz von neuen Knochenbrüchen dieser Lokalisation in den USA dreimal so hoch ist wie die von Hüftfrakturen. Wahrscheinlich wird die Zahl der vertebrealen Frakturen sogar noch unterschätzt, da sie häufig asymptomatisch sind und nicht genügend klinische Aufmerksamkeit bekommen. Allein die Botschaft, dass Knochenbrüche der Wirbelkörper das Risiko für Folgefrakturen der gleichen Art um das Sieben- bis Zehnfache erhöhen, lässt annähernd erahnen, wie groß ihr Stellenwert für dieses Krankheitsbild ist [116, 124].

In der Fachwelt wird den weiblichen Erkrankten nicht nur ein allgemein höheres Frakturrisiko, sondern auch eine höhere Rate an Knochenbrüchen nachgesagt. Eine 60-jährige Frau hat ein fast doppelt so hohes Frakturrisiko (44 %) wie ein Mann des selben Alters (25 %). 2005 konnte man weiblichen US-Amerikanerinnen, die älter als 50 Jahre waren, 1,45 Millionen Knochenbrüche nachweisen, im Unterschied zu 594.000 Frakturen bei Männern [116]. Das Regressionsmodell dieser Dissertation proklamierte eine signifikant positive Beziehung zwischen dem weiblichen Geschlecht und der vertebrealen Frakturanzahl. Diese Annahme wird auch von anderen geteilt: Unter anderem benannten Ivanova et al. die Frakturen der Wirbelkörper als typisch für die postmenopausale Frau, da diese als trabekuläre Knochen durch den Estrogenmangel am stärksten beeinflusst werden [119, 125]. In der EPOS-Studie wurde in einem Altersbereich von 50 bis 79 Jahren eine Inzidenz vertebrealer Knochenbrüche von 1,1 % pro Jahr für Frauen und 0,6 % pro Jahr für das männliche Geschlecht ermittelt, begleitet von einer steigenden Tendenz mit zunehmenden Alter [126]. In dieser Arbeit konnte jedoch nur für Frauen eine wachsende vertebrale Frakturanzahl mit zunehmendem Alter bestätigt werden (Tabelle 5).

5.2 Körpergröße

Mit der durchgeführten Regression kann die folgende These aufgestellt werden: Je mehr vertebrale Frakturen, desto kleiner die Erkrankten tendenziell. Dies erscheint nur logisch, wenn man annimmt, dass der Verlust an Körpergröße durch Kompressionen von Wirbelkörpern entsteht. Demnach müssten viele vertebrale Frakturen zu einer ausgeprägteren Minderung der Körpergröße führen. Solche Gedankengänge finden auch in der Wissenschaft Bestätigung: Schon mit den Erkenntnissen aus der EVOS-Studie wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an vertebrealen Knochenbrüchen und dem Verlust an Körpergröße erwähnt [121]. Siminoski et al. wiesen unter anderem nach, dass postmenopausale Frauen mit vertebrealen Frakturen signifikant kleiner waren als weibliche Patienten ohne diese Knochenbrüche [127]. Dem schloss sich eine japanische Studie an [122]. Eine koreanische Arbeit erklärte zudem, dass mit steigendem Alter die Knochendichte und damit einhergehend auch die Körpergröße abnehmen. Die Minderung der Größe kann zur Risikobewertung für Osteoporose dienlich sein [120].

In der Korrelationsanalyse zeigte sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen Körpergröße und peripheren Knochenbrüchen für Patienten mit primärer Osteoporose, was konträr zu den Ergebnissen vieler wissenschaftlicher Arbeiten ist. Diese sagten größeren Frauen im postmenopausalen Alter ein höheres Frakturrisiko, insbesondere für Schenkelhalsfrakturen, nach. Gängige Erklärungen für das erhöhte Risiko sind u.a. eine vermehrte Krafteinwirkung auf den Knochen während eines Sturzes, eine verlängerte Hüftachsenlänge und ein größerer Hebelarm, der mit geringen Kraftaufwendungen ein Frakturereignis ermöglicht. Ebenso werden Röhrenknochen, die an Größe gewinnen, breiter und die Kortikalis wird, relativ gesehen, dünner zugunsten eines starken und leichten aber porösen Charakters. Mit Eintreten der Menopause nimmt jedoch die Resorption im Knochenumbau überhand und aggraviert die Porosität [128, 129]. Gleichermaßen dokumentierten Papaioannou et al. eine positive Assoziation zwischen Körpergröße und non-vertebralen Frakturen [130]. Weitere Arbeiten reihten sich in dieses Gefüge ein [120, 131, 132]. Die Gründe für die in dieser Arbeit ermittelte negative Beziehung zwischen Körpergröße und peripheren Knochenbrüchen lassen sich nicht vollständig schlüssig aufdecken. Da die Regressionsanalyse die genannte Beziehung nicht untermauerte, kann man diesbezüglich nur von einer begrenzten Bedeutung der Körpergröße für die periphere Frakturanzahl ausgehen.

Die Mechanostat-Theorie unterstellt dem Knochen die Fähigkeit, auf mechanische Reize zu reagieren. Mechanorezeptoren der Osteozyten fungieren als Übersetzer in biochemische Signale, die eine Optimierung der Knochenmasse und -festigkeit anstoßen. Neben der Schwerkraft ist der muskuläre Stimulus auf den Knochen einer der mechanischen Trigger. Inaktivität, also Reduktion des mechanischen Stresses, bedingt Knochenschwund [133, 134].

Bereits 2002 erwähnten Sinaki et al. einen Langzeiteffekt starker Rückenmuskulatur auf die Reduktion vertebraler Frakturen für postmenopausale Frauen [135]. Daran anknüpfend wurde für Patienten mit osteoporotisch bedingten, vertebralen Frakturen ein vermehrtes Leiden an Sarkopenie im Vergleich zu Unbetroffenen beschrieben [136]. Ebenso bestätigte eine chinesische Fall-Kontroll-Studie einen Zusammenhang zwischen geringer Knochendichte, paravertebraler Muskelmasse und -dichte zu einem vermehrten Auftreten von lumbalen Wirbelkörperfrakturen [134]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit tendieren dazu, diese Auffassungen indirekt zu bestätigen: Die Probanden der sportlich aktiven Vergleichsgruppe waren signifikant größer und hatten einen signifikant höheren Muskelanteil als die Erkrankten. Man kann demnach auf der Grundlage der Körpergrößenminderung durch vertebrale Knochenbrüche mutmaßen, dass die sportlich Aktiven vor Wirbelkörperfrakturen durch eine ausgeprägtere paravertebrale Muskulatur geschützt waren. Vermutlich spielte aber auch der dominierende Männeranteil in der Vergleichsgruppe im Vergleich zum frauenlastigen Kollektiv der Erkrankten eine wesentliche Rolle, da Männer im Allgemeinen größer sind.

Ein Kritikpunkt bezüglich der Auswertung dieses anthropometrischen Parameters ist, dass nicht *die Minderung* der Körpergröße bei der Datenerhebung erfasst wurde. Man kann so leider nicht feststellen, ob die Erkrankten tatsächlich kleiner wurden. Demnach können diese Ergebnisse nur eine grobe Richtung vorgeben und sollten kritisch betrachtet werden.

5.3 Physische Aktivitätsparameter

Schlechte körperliche Leistungsfähigkeit führt zu gesteigertem Knochenverlust und einem erhöhten Risiko für Stürze sowie Frakturen [122]. Die Auswertungen zu den physischen Testverfahren, die als objektive Messmethoden gelten, stützen diese Aussage.

5.3.1 Chair-Rising-Test

Neben anderen physischen Tests gilt auch der Chair-Rising-Test, welcher die Kraft und Stabilität der unteren Extremität beurteilt, als Prädiktor für Invalidität.

Es ist anzunehmen, dass vertebrale Knochenbrüche einen großen Anteil an funktionellen Leistungseinbußen bedingen [122]. Diese Ansicht spiegelte sich auch in den vorliegenden Ergebnissen für den CRT wider: Erkrankte ohne Knochenbrüche absolvierten den Test signifikant schneller als Patienten mit isolierten vertebralen Knochenbrüchen oder in Kombination mit peripheren Frakturen. Diesbezüglich erklärten Lyles et al., dass Frakturen der Wirbelsäule die gesamte Ausrichtung des Rumpfes verändern, was letztlich eine Bewegungs- und Krafteinschränkung verursacht [137]. Unter anderem wird hierbei auf eine zunehmende Kyphose, ein Kennzeichen der Osteoporose, angespielt, die durch Verlagerung des Schwerpunktes das Gleichgewicht abändert und nach vorn gerichtete Bewegungen

unsicher ausfallen lässt [122, 137, 138]. Demnach ist es verständlich, dass der CRT nicht nur über die bloße Frakturgefahr sondern vor allem über das Sturzrisiko Bericht erstattet, was diesen Aktivitätsparameter als eines der Definitionskriterien für Gebrechlichkeit im *SOF frailty index* legitimiert [139, 140]. Darüber hinaus benannte eine prospektive Kohortenstudie neben der Angst zu fallen und vorangegangenen Stürzen den Chair-Rising-Test als einen Algorithmus-Parameter zur Ermittlung des Sturzrisikos [141]. Ins Gesamtbild passend, bildete sich in der vorliegenden Korrelations- und Regressionsanalyse eine signifikant positive Beziehung zu der Anzahl von Wirbelkörperfrakturen ab. Je länger die Patienten für den CRT brauchten, desto mehr vertebrale Frakturen hatten sie tendenziell. Unter Beachtung von angegebenen Einflussvariablen erweiterte die negativ-binomiale Regressionsanalyse das Spektrum für alle Erkrankten sogar auf die Gesamtfrakturanzahl. Zahlreiche Studien lieferten konforme Ergebnisse [122, 123, 139].

5.3.2 Ganggeschwindigkeit

Die Ganggeschwindigkeit, welche zum einen die Kraft der unteren Extremität aber auch das Gleichgewicht evaluiert, erweist sich als Indikator für Morbidität und Prädiktor körperlicher Beeinträchtigung [122, 142].

Die beschriebenen Ergebnisse betonen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Aktivitätsparameter Ganggeschwindigkeit und Wirbelkörperknochenbrüchen, da in allen signifikanten Aussagen speziell diese Frakturen eine Rolle spielten: Erkrankte ohne Frakturen waren signifikant schneller als Patienten mit Wirbelkörperfrakturen oder in Kombination mit peripheren Frakturen. Auch die Korrelationsanalyse ergab für alle Erkrankten, gleich ob mit primärer oder sekundärer Osteoporose, einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen der Ganggeschwindigkeit und der vertebrale Frakturanzahl. Ebenso wurde die Relevanz dieses Parameters in der durchgeführten Regressionsanalyse weiter untermauert: Je langsamer Patienten waren, desto mehr Frakturen hatten sie tendenziell. Auch andere wissenschaftliche Arbeiten betonten bereits eine Verbindung zwischen reduzierter Ganggeschwindigkeit, und somit eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit, und Frakturen, insbesondere vertebrale Knochenbrüchen [122, 123, 143]. In einer schwedischen, retrospektiven Studie hatten Frauen im Alter von 75 Jahren mit vertebrale Frakturen eine niedrigere Ganggeschwindigkeit als Frauen desselben Alters ohne Knochenbrüche. Jede weitere Fraktur bedingte ein noch langsames Tempo [143]. Hintergrund der negativen Kausalität zwischen Ganggeschwindigkeit und vertebrale Frakturen scheint u.a. wiederum die bereits erwähnte veränderte Ausrichtung des Rumpfes und den damit verbundenen Folgen zu sein [122]. Darüber hinaus wirken sich auch die gegebenenfalls begleitenden Rückenbeschwerden limitierend auf die körperliche Leistungsfähigkeit aus [144].

Häufig werden unterschiedliche Verfahrensweisen zur Ermittlung der Ganggeschwindigkeit genutzt, so dass ein Vergleich zwischen den Studien nur bedingt möglich ist. Beispielsweise nutzten Gerdhem et al. eine Wegstrecke von 30 Metern [143]. Dabei ist zu befürchten, dass bei einer größeren zurückgelegten Entfernung die Ausdauer bzw. Kraft des Patienten, vor allem im hohen Alter, abnimmt und auf diese Weise Geschwindigkeitsmessungen niedriger ausfallen. Gleichwohl muss auch bei der in dieser Dissertation verwendeten Methode berücksichtigt werden, dass nicht das durchschnittliche Schrittempo ermittelt werden konnte, bedingt durch die Einnahme einer sitzenden Position und der Anwendung einer relativ kurzen Wegstrecke. Die Beschleunigung zum Start und die Abbremsung zum Ende übten Einfluss aus. Vielmehr wäre eine Intervallmessung, wie Kwon et al. es durchführten, aussagekräftiger [142].

Eine weitere Korrelationsanalyse ergab für alle Erkrankten, wie auch speziell für Patienten mit primärer Osteoporose, einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen Ganggeschwindigkeit und Muskelmasse (Tabelle 7). Je weniger Muskelmasse, desto niedriger fielen die Messergebnisse zur Ganggeschwindigkeit aus (aufstehen- gehen- hinsetzen). Hierbei können vor allem ältere Erkrankte in einen sogenannten *circulus vitiosus* geraten (Abbildung 16). Maritz et al. erwähnten einen in diesem Zusammenhang nicht unwesentlichen Aspekt: Die Angst zu stürzen, hemmt ältere Menschen körperlich aktiv zu sein, was letztlich sowohl zur Minderung von Kraft als auch des Gleichgewichts führt und die körperliche Leistungsfähigkeit weiter einschränkt [145]. Basierend auf der Mechanostat-Theorie bedingt die abnehmende Muskelmasse und -kraft auch eine Verringerung der Knochendichte aufgrund reduzierter mechanischer Reizeinwirkung auf den Knochen. Es folgt ein erhöhtes Frakturrisiko [134, 142, 146].

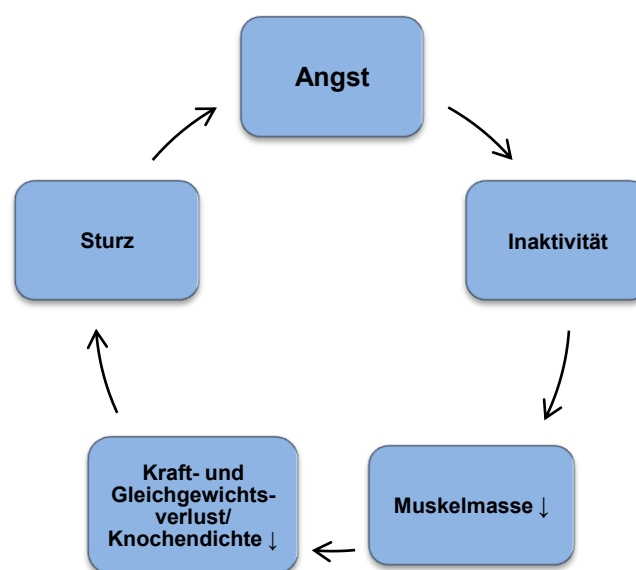


Abb. 16: circulus vitiosus der Inaktivität

Die sportlich aktiven Probanden der Vergleichsgruppe waren überraschenderweise signifikant langsamer als die Erkrankten, obwohl sie signifikant mehr Muskelmasse aufwiesen. Dieses Ergebnis erscheint kontrovers und widerspricht den gängigen Überlegungen: Sportliche Menschen haben mehr Muskelmasse und -kraft, wodurch ein gefestigtes Gangbild unterstützt wird. Allein der Umstand Sport zu treiben, nimmt den Betroffenen die Angst zu fallen und verleiht ihnen mehr Selbstvertrauen, sich zielorientiert fortzubewegen [145]. Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass die Bestimmung des Aktivitätsparameters für Erkrankte und Sportliche von verschiedenen Untersuchern geleitet wurde. Zudem war während der Untersuchung der Vergleichsgruppe in der Sporthalle ein lautes und unruhiges, ablenkungsreiches Umfeld zu verzeichnen. Demnach könnte, auch im Hinblick auf eine mögliche bestehende Presbyakusis, die verbale Erläuterung aber letztlich auch die beispielhafte Vorführung des Tests nicht korrekt aufgenommen worden sein.

5.3.3 Handkraft und Muskelmasse

Die Beziehung zwischen Muskel und Knochen ist ein elementarer Baustein für das Grundverständnis von Osteoporose. Knochen- sowie Muskelzellen stammen von mesenchymalen Stammzellen ab und haben multiple endokrine Überschneidungspunkte [147]. Die Skelettmuskulatur beeinflusst die Knochenmasse und -dichte durch die Ausübung mechanischer Reize, was den Knochenstoffwechsel via Aktivierung verschiedener Signalwege anregt [148]. In der Literatur ist es ausreichend belegt, dass mit abnehmender Muskelmasse und -stärke sich auch die Knochendichte reduziert [29, 134]. Sarkopenie tritt häufig zusammen mit Osteoporose/ Osteopenie auf [147]. Die Behandlung der muskulären Problematik führt auch zur Risikoreduktion von osteoporotischen Knochenbrüchen [136]. Die *European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)* definiert Sarkopenie als ein Syndrom des progressiven und generalisierten Verlusts an Muskelmasse einhergehend mit reduzierter muskulärer Funktion, welche sich sowohl aus der Kraft aber auch aus der Leistungsfähigkeit ableitet [149]. Die Bestimmung der Handkraft unter standardisierten Bedingungen ist eine validierte und zugleich simple Methode zur Ermittlung der Muskelkraft [149–151]. Sarkopenie betrifft wie Osteoporose hauptsächlich den älteren Menschen und geht mit einem erhöhten Sturzrisiko einher, was insbesondere in Kombination mit einem osteoporotischen Leiden zu einer erheblich gesteigerten Frakturgefahr führt [149, 152]. Sjöblom et al. untersuchten die drei Definitionselemente der Sarkopenie in einer Querschnittsstudie und deckten eine signifikante Verbindung zu Osteoporose, Stürzen sowie Frakturen auf. Dabei war die Handkraft die signifikanteste Komponente für diese Assoziationen [153]. In einer chinesischen Arbeit wurde eine geringe Handkraft (< 20 kg) postmenopausaler Frauen als ein starker Risikofaktor für Osteoporose eingestuft [150]. Demgemäß wird anhand der bisher veröffentlichten wissenschaftlichen Erkenntnisse multimodalen Trainingseinheiten aufgrund der knöchernen Anpassung an die Belastung und die

Reduktion des Sturzrisikos der größte nützliche Effekt zur Prävention von Osteoporose und Frakturen zugeschrieben [154]. Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Dissertation greifen in der Tat den Gedanken einer *"Bone-muscle unit"* auf: Die sportlichen Gesunden hatten eine signifikant höhere Muskelmasse als die Erkrankten gleich, ob mit primärer oder sekundärer Osteoporose. Entsprechend bot die sportlich aktive Gruppe auch signifikant bessere Ergebnisse in der Handkraftmessung beidseits im Vergleich zu allen Erkrankten auf. Selbiges konnte für Patienten mit sekundärer Osteoporose bewiesen werden. Erkrankte mit primärer Osteoporose waren lediglich rechts signifikant der Vergleichsgruppe unterlegen. Gewiss muss für die Interpretation der Ergebnisse der dominierende Männeranteil in der Vergleichsgruppe gegenüber dem Kollektiv der Erkrankten berücksichtigt werden, da das männliche Geschlecht üblicherweise mehr Muskelmasse hat. Trotzdem scheint es gerechtfertigt zu sein, schon allein anhand der theoretischen Überlegungen, diese Resultate als Grundlage für weiterführende Studien zu nehmen.

Zudem fiel in der Gruppe der Erkrankten auf, dass vor allem periphere Frakturen mit einer reduzierten Handkraft assoziiert waren. Patienten ohne Frakturen waren links signifikant stärker als Erkrankte mit peripheren Knochenbrüchen. Ebenso bewiesen Patienten ohne Bruchereignis eine größere Handkraft beidseits als Erkrankte mit peripheren und vertebrealen Frakturen. Die Handkraft korrelierte beidseits signifikant negativ mit der Anzahl an peripheren Frakturen. Mit Berücksichtigung der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe ließ sich dieses Ergebnis für Patienten mit primärer Osteoporose auf die linke Hand und für Erkrankte mit sekundärer Osteoporose auf die rechte Seite differenziert übertragen. Die durchgeführte Regressionsanalyse untermauerte für alle Erkrankten einen negativen Zusammenhang zwischen non-vertebralen Knochenbrüchen und der Handkraft rechts. In der Europäischen Union konnte 2013 ein prozentualer Anteil neu aufgetretener Hüft-, Wirbelkörper- und Unterarmfrakturen von jeweils 18 %, 15 % und 16 % ermittelt werden, wobei etwa die Hälfte andere Lokalisationen (Femur, Becken, Humerus, Rippen, Clavicula, Scapula, Sternum) betraf. Damit wurden Knochenbrüche der Hüfte und des Unterarms als die häufigsten peripheren Frakturen hervorgehoben [117]. Bassgen et al. bestätigten diese Angaben zu diesen beiden Frakturlokalisationen auch speziell für Deutschland [155]. Zwar erfolgte in der Auswertung der vorliegenden Daten keine weitere Differenzierung der peripheren Knochenbrüche nach ihrer Lokalisation, doch scheint auf Basis der zuvor erwähnten Häufigkeitsverteilung peripherer Knochenbrüche die mit dieser Arbeit gewonnene Erkenntnis zur Handkraft und Frakturpräferenz in der Literatur Bestätigung zu finden: Eine prospektive Kohortenstudie deckte ein signifikant höheres Risiko für Hüftfrakturen bei einer abgeschwächten Kraft der dominanten Hand kaukasischer postmenopausaler Frauen auf [156]. Fujita et al. untersuchten postmenopausale Frauen mit distalen Radiusfrakturen sowohl zwei Wochen als auch sechs Monate nach operativer Versorgung und verzeichneten stets eine signifikant

geringere Kraft der nicht betroffenen Hand im Vergleich zur frakturfreien Kontrollgruppe. Demgemäß proklamierte diese Studie, dass u.a. eine geringe Handkraft einen Risikofaktor für Knochenbrüche des distalen Radius darstellt [157]. In der vorliegenden retrospektiven Arbeit konnten jedoch keine Kausalitäten aufgestellt werden: Ob periphere Frakturen eine reduzierte Handkraft durch beispielsweise Atrophie der betroffenen Muskulatur im Rahmen partieller bzw. totaler Immobilisation des Patienten oder eine herabgesetzte Muskelkraft non-vertebrale Knochenbrüche begünstigen, muss daher durch weitere wissenschaftliche Untersuchungen geprüft werden.

Eine finnische Arbeit dokumentierte bei zunehmender Handkraft ein allgemein sinkendes Frakturrisiko. Gleichzeitig wurde in jener Studie der Gedanke geäußert, dass Muskelkraft speziell die kortikale Knochendichte beeinflusst. Der femorale Schenkelhals weist als peripherer Knochen beispielsweise eine überwiegende kortikale Komponente auf, im Gegensatz zu den Wirbelkörpern, die Vertreter der trabekulären Knochen sind [158]. Diese Vermutung würde die Ergebnisse in der aktuellen Arbeit tendenziell dahingehend stützen, dass die Muskelkraft vor allem auf periphere Knochen Auswirkungen hat. Dennoch sollte man das Folgende nicht außer Acht lassen. Obwohl Ito et al. in ihrer Arbeit Ratten untersuchten, verwiesen sie auf einen, auch für den Menschen relevanten und nicht zu vernachlässigenden, wichtigen Aspekt: Zur Evaluierung der Knochenstärke sind trabekuläre und kortikale Knochenanteile nicht als zwei separate Komponenten zu betrachten, da zwischen ihnen eine komplizierte biochemische Interaktion besteht [159]. Gleichermäßen widersprach die Studie von Cervinka et al. einer strikten isolierten Betrachtung der beiden Knochenkompartimenten, da u.a. in den ersten 60 Tagen einer Immobilisation zwar ein überwiegender Abbau des kortikalen Bereiches abläuft, welcher jedoch mit weiterer Ruhigstellung von der trabekulären Komponente überholt wird [160]. Die genannten Ergebnisse in dieser Dissertation stellen nur eine Momentaufnahme dar. Zudem erfolgte keine differenzierte Erörterung zum kortikalen und trabekulären Knochenanteil, da hauptsächlich DXA-Messungen durchgeführt wurden. Deshalb ist die Kausalitätskette "Handkraft- kortikaler Knochen- periphere Frakturen" nur ein Gedankenansatz, dem es gilt in weiteren Studien nachzugehen.

Abschließend sei kritischerweise erwähnt, dass Störvariablen die Messung und Interpretation der Handkraft, insbesondere im Kontext mit Osteoporose und einem älteren Patienten-klientel, erschweren können. Vom Muskel unabhängige Faktoren, wie Kognition und Motivation, beeinflussen die Bestimmung der Handkraft [149]. Aber auch Komorbiditäten, wie beispielsweise Gelenkserkrankungen (Osteoarthritis, Rheumatoide Arthritis etc.) und diabetische Neuropathien, manipulieren die Resultate [158, 161, 162].

5.4 Laborparameter

5.4.1 Calcium

Calcium wird für das regelrechte Wachstum und den Erhalt des Knochens benötigt, welcher wiederum selbst eine zentrale Schlüsselstellung zur Aufrechterhaltung der lebensnotwendigen Calciumhomöostase als Reservoir einnimmt [163, 164].

Die gesammelten Daten zum Serumcalcium der Erkrankten erbrachten folgende Erkenntnisse: Zwar lagen alle Medianwerte im Referenzbereich, aber es zeigte sich eine signifikant positive Beziehung zwischen dem serologischen Calciumwert und der peripheren Frakturanzahl für Patienten mit primärer Osteoporose. Die negativ-binomiale Regressionsanalyse mit Log-Verknüpfung bestätigte unter Berücksichtigung von weiteren Parametern eine derartige Beziehung für alle Erkrankten. Prinzipiell hätte man in der Korrelationsanalyse eher einen Zusammenhang zu Patienten mit sekundärer Osteoporose vermutet, da in diese Kategorie Erkrankungen mit hyperkälzämischen Charakter gehören. Die Regressionsanalyse berücksichtigte zwar Störvariablen (*Confounder*), eine grundlegende Unterscheidung zwischen den pathogenetischen Formen der Osteoporose erfolgte aber nicht. Demnach kann letztlich ein Einfluss der Erkrankten mit sekundärer Osteoporose nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden.

Ungeachtet dessen gibt es zwei mögliche Erklärungsansätze für den positiven Zusammenhang zwischen Serumcalcium und Frakturen:

- Zum einen kann die positive Beziehung Folge einer supplementativen Therapie mit Calciumpräparaten bei Frakturen sein, die keiner spezifischen medikamentösen Behandlung bedurften. Die DVO-Leitlinie empfiehlt eine ausreichende Calciumzufuhr, die für Patienten ohne spezifisch medikamentöse Therapie favorisiert über die Nahrung erfolgen soll [12]. Aus klinischer Erfahrung heraus kann bestätigt werden, dass auch diese Patienten häufig eine supportive Calciumtherapie erhalten müssen, da die nutritive Versorgung nicht ausreichend ist. Bristow et al. belegten akut und anhaltend (nach dreimonatiger Behandlung) erhöhte serologische Calciumwerte nach Einnahme von Calciumcitrat- oder carbonat [165]. Für die vorliegende Arbeit wurde während der Datenerhebung nicht detailliert dokumentiert, wie viele Patienten eine supportive Calciumtherapie erhielten und wie lange diese erfolgte.
- Zugleich kann eine Elevation des Serumcalciums im Rahmen einer gesteigerten Knochenresorption durch ein immobilisierendes Frakturgeschehen erklärt werden. Diese Theorie kann mit der Arbeit von Sato et al., die sich auf Immobilität als Ursache für gesteigerte Resorption stützt, untermauert werden. Jene japanische Studie untersuchte ältere Patienten mit Hüftfrakturen, welche die häufigste Ursache für eine akute Beeinträchtigung der Mobilität darstellen. Diesbezüglich konnte initial nach Frakturereignis eine gesteigerte Knochenresorption und herabgesetzte Formation belegt werden. Der Grad

der Immobilität korrelierte dabei u.a. signifikant positiv mit dem Serumcalcium. Sato et al. behaupteten, dass die gesteigerte Knochenresorption selbst über die mobilisierte Phase des Patienten hinaus geht [166]. Leider ist das Frakturalter in dieser vorliegenden Arbeit unbekannt.

Nach ausgiebiger Recherche stellt diese Arbeit eine Ausnahme hinsichtlich des Nachweises eines signifikant positiven Zusammenhangs zwischen serologischen Calcium und peripheren Frakturen dar. Warum insbesondere jene Knochenbrüche vorrangig betroffen sind, muss weiter wissenschaftlich untersucht werden. Womöglich kommt den Hüftfrakturen, die die häufigste Ursache für Immobilisation sind, eine wesentliche Bedeutung hinsichtlich einer gesteigerten Knochenresorption zu [166].

Als potenzielle Fehlerquelle muss erwähnt werden, dass die Angaben zum Serumcalcium sich auf das Gesamtcalcium beziehen. Im Kontext mit Normalalbuminämie entspricht das dem ionisierten Calcium. In der vorliegenden Arbeit erfolgte jedoch keine Korrektur des Elektrolytwertes bei Abweichungen des Serumalbumins. Dieser Kritikpunkt ist nicht unwesentlich, da ca. 45% des Serumcalciums Eiweiß gebunden ist (4/5 an Albumin und 1/5 an Globulin) [14].

5.4.2 Alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase wird trotz ihrer geringen Spezifität als Leitenzym für Knochenerkrankungen gehandelt. Die AP umfasst eine Reihe von Isoenzymen und Enzymvarianten verschiedener Gewebe, wobei der größte Anteil Knochen und Leber zugeschrieben werden kann [167–169]. Die Marker für Knochenformation, zu welchem auch die AP gehört, werden durch Osteoporose und Frakturen beeinflusst [170]. In dieser Arbeit konnte in der Regressionsanalyse eine signifikant positive Beziehung zwischen der Aktivität der alkalischen Phosphatase und der Gesamtfrakturanzahl ermittelt werden. Je mehr Frakturen die Erkrankten hatten, desto tendenziell höher war auch die Enzymaktivität der AP. Auch Nagawa et al. ermittelten nach Hüftfrakturen eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase, die im weiteren postoperativen Verlauf allmählich wieder abnahm. Diese Ergebnisse wurden im Kontext mit einem normalen knöchernen Heilungsprozess gesehen [170]. Die Resultate in der vorliegenden Dissertation können diesem Ansatz nicht unbefangen folgen, da das Alter der Frakturen nicht erfasst wurde. Folglich wurden neben frischen auch alte Knochenbrüche mit in die Auswertung eingeschlossen. Die ermittelte Erhöhung der AP im Zusammenhang mit einer gesteigerten Frakturanzahl sollte somit nicht nur mit einer vermehrten Arbeit der Osteoblasten als "Reparaturvorgang" im Rahmen von Knochenformation erklärt werden: Einige Autoren erwähnten, dass sich die Enzymaktivität auch lange nach Frakturgeschehen auf einem erhöhten Level hält [170]. Ebenfalls kann das Alter der weiblichen Patienten eine Bedeutung für die vorliegenden Ergebnisse gehabt

haben, da nach der Menopause die Aktivität der alkalischen Phosphatase aufgrund eines gesteigerten Knochenumsatzes für Jahrzehnte ansteigt [169]. In dieser Dissertation betrug das Alter der kranken Frauen im Schnitt 73 Jahre. Da die AP eine geringe Spezifität aufweist [167, 169], könnten beispielsweise auch andere Erkrankungen die Ergebnisse verfälscht haben. In der aktuellen Arbeit wurde der Einfluss von beispielsweise Lebererkrankungen, Morbus Paget, Osteomalazie, Osteosarkom, Knochenmetastasen, Hyperparathyreoidismus etc. nicht in der Auswertung berücksichtigt.

Die knochenspezifische alkalische Phosphatase spiegelt als entsprechendes Isoenzym die Osteoblastentätigkeit wider und liefert eine Übersicht zum allgemeinen Knochenumsatz [167]. Ihre Funktionsweise ist jedoch bis dato nicht völlig geklärt. Zumindest scheint sie in die frühen Stadien der Mineralisation eingebunden zu sein und moderiert den Verknöcherungsprozess durch ein Gleichgewicht von anorganischem Phosphat, dem Promotor, und extrazellulärem Pyrophosphat, dem Inhibitor [171]. Prinzipiell gibt die Ostase detailliertere Informationen zur Knochenformation wieder als die Gesamt-AP [167]. In dieser Arbeit wurden die Daten zur Ostase zwar erhoben, konnten jedoch in die Berechnungen der Regressionsanalyse aufgrund erheblicher Ausreißer, die die Ergebnisse verzerrt hätten, nicht einbezogen werden. Mukaiyama et al. benannten die alkalische Phosphatase aber als akzeptable Alternative zur Bewertung des Knochenmetabolismus älterer Patienten, da, bei normaler Leberfunktion, eine Erhöhung der AP im postmenopausalen Alter überwiegend durch einen gesteigerten Knochenumsatz bedingt ist. Die Aktivität der Isoenzyme von Leber und Darm ist altersunabhängig [167].

5.4.3 Trap5b

Die saure Phosphatase ist ein lysosomales Enzym und umfasst mehrere Isoformen [168, 172]. Die Tartrat-resistente saure Phosphatase 5b wird von Osteoklasten sekretiert und ist sowohl ein sensitiver als auch spezifischer Marker der Knochenresorption, welcher unabhängig von Nierenfunktionsstörungen ist [173–176]. Dabei spiegelt jene Isoform die Anzahl der Osteoklasten wider und ist eng mit den dynamischen Verläufen des Knochenmetabolismus verbunden [173]. Demgemäß weisen Patienten mit Osteoporose erhöhte Konzentrationen der Trap5b auf [173, 177, 178]. Einige Studien belegten einen negativen Zusammenhang zwischen Trap5b und der Knochendichte [177, 178]. Gunsser et al. ermittelten eine signifikant negative Korrelation zwischen Trap5b und trabekulärer Knochenmasse [179]. Zudem wird der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase 5b ein prädiktiver Wert für Frakturen zugestanden [180]. Die Resultate der vorliegenden Arbeit boten in der Regressionsanalyse eine signifikant negative Beziehung zwischen Gesamtfrakturanzahl und Trap5b-Aktivität. Auf den ersten Blick widerspricht das den theoretischen Vorstellungen. Für die Interpretation darf aber nicht außer Acht gelassen werden, dass sicherlich für einen beträchtlichen Teil der einbezogenen Patienten bereits eine Therapie initiiert wurde. Demzu-

folge könnte man den zunächst paradox erscheinenden Zusammenhang als Behandlungserfolg unter Eindämmung der Knochenresorption verzeichnen. Hannon et al. bestätigten jene Überlegung und beschrieben bereits nach vier Wochen Kombinationstherapie mit Alendronat/ Calcium sowie Monotherapie mit Calcium einen signifikanten Abfall der Trap5b-Aktivität [175]. Eine japanische Studie belegte, dass auch nach langjähriger Bisphosphonat-Therapie sich die Trap5b-Aktivität auf einem stabilen normwertigen Niveau hält [181]. Da als Erstlinientherapie für osteoporotische Patienten mit einem hohen Frakturrisiko eine Behandlung mit antiresorptiven Medikamenten, wie beispielsweise mit Bisphosphonaten, empfohlen wird [181], ist anzunehmen, dass auch die Mehrheit der Erkrankten in der endokrinologischen Sprechstunde diese Therapie erhalten hat. Die Medikation und die Dauer der Behandlung wurden jedoch nicht explizit dokumentiert.

5.4.4 25-OH-Vitamin D

Etwa 40 % der Europäer haben ein Defizit an 25-Hydroxyvitamin D ($< 50 \text{ nmol/l}$), wobei sogar 13 % einen schweren Mangel ($< 30 \text{ nmol/l}$) vorweisen [182]. Eine Konzentration von 25-OH-Vitamin D unter 50 nmol/l geht bereits mit negativen skeletalen Veränderungen wie Knochenverlust und Frakturen einher [183]. Wie von den meisten Autoren angegeben [183], ist in der vorliegenden Arbeit ein Mangel mit einer Serumkonzentration von weniger als 75 nmol/l definiert. Nakamura et al. befürworteten die gewählte Untergrenze, da sie ein um 58 % erniedrigtes osteoporotisches Frakturrisiko für ältere Patienten ab einer 25-Hydroxyvitamin D-Konzentration von 71 nmol/l angaben. Gleichwohl gibt es einige Unterschiede im Vergleich zur asiatischen Bevölkerung, die die Assoziation zwischen 25-OH-Vitamin D und Frakturen modulieren könnten: Zum einen ist die nutritive Versorgung mit Calcium in Asien geringer. Zum anderen muss angenommen werden, dass aufgrund eines höheren Fischkonsums Japaner primär mehr Vitamin D zu sich nehmen [88].

Bei der Datenauswertung für diese Dissertation fiel besonders auf, dass alle Patientenkollektive in den einzelnen Gruppierungen jeweils ein Defizit aufwiesen. 68 % aller Erkrankten konnte ein Mangel nachgewiesen werden, welcher im Schnitt $50,6 \text{ nmol/l}$ betrug. Davon waren mehr Patienten mit primärer (72,3 %) als mit sekundärer Osteoporose (62,2 %) betroffen. Ähnliche Werte ermittelten niederländische Kollegen, welche Männer und Frauen ab dem 55. Lebensjahr untersuchten: Patienten mit Frakturen erreichten eine Serumkonzentration an 25-Hydroxyvitamin D von $49,5 \text{ nmol/l} \pm 24,25 \text{ nmol/l}$. Hingegen lagen die Level an 25-OH-Vitamin D von Patienten ohne Knochenbrüche im Schnitt etwas höher ($53,75 \text{ nmol/l} \pm 24,25 \text{ nmol/l}$) [86]. Ein Vergleich zu der Studie eignet sich u.a. aufgrund nahezu identischer Niveaus der Breitengrade. In der hier vorliegenden Arbeit erfolgte jedoch keine bloße Unterscheidung hinsichtlich eines erfolgten Frakturereignisses, es wurde vielmehr eine Differenzierung nach der Lokalisation vorgenommen. Im Vergleich zu der

niederländischen Arbeit wurden Blutentnahmen und -auswertungen unabhängig von der Jahreszeit einbezogen.

Zu dem Einfluss von Vitamin D auf das Frakturverhalten existieren kontroverse wissenschaftliche Meinungen. Ursachen für die differenten Studienergebnisse könnten u.a. eine inadäquate Dosierung von 25-OH-Vitamin D, unterschiedliche prätherapeutische Konzentrationen an 25-Hydroxyvitamin D und Noncompliance sein. Aus rein theoretischer Überlegung heraus ist ein vermehrtes Frakturaufreten bei Mangel an Vitamin D plausibel: Ältere Menschen haben häufig eine negative Calciumbilanz, bedingt durch eine reduzierte nutritive Aufnahme sowie durch ein Defizit an Vitamin D. Der resultierende sekundäre Hyperparathyreoidismus schlussfolgert eine vermehrte Knochenresorption und auch eine geringere Mineralisation des neu gebildeten Knochens [85]. Zudem geht ein schweres Vitamin D-Defizit ($< 25 \text{ nmol/l}$) älterer Menschen mit einem erhöhten Risiko, wiederholt zu stürzen, einher. Ein Mangel an Vitamin D ist mit einer geringen Muskelkraft sowie einer Abnahme der muskulären Masse und Kraft assoziiert, denn 1,25-Dihydroxyvitamin D spielt mitunter eine wichtige Rolle in der Regulation des Calciumtransportes und der Proteinsynthese der Muskelzellen [184].

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurde in der Regressionsanalyse eine signifikant positive Beziehung zwischen 25-OH-Vitamin D und der Gesamtfrakturanzahl sowie der vertebrealen Anzahl von Knochenbrüchen dokumentiert. Einige wissenschaftliche Arbeiten gaben eine ähnliche Richtung vor. Smith et al. konnten keine Reduktion des Frakturrisikos älterer Personen unter jährlicher, intramuskulärer Gabe von 300.000 IU Ergocalciferol verzeichnen [185]. Eine randomisierte kontrollierte Studie erfasste ein erhöhtes Sturz- und Frakturrisiko für ältere, selbstständig lebende Menschen unter einer jährlichen oralen Hochdosistherapie mit Cholecalciferol (500.000 IU) [186]. Die beiden Studien können aber nicht grundlegend mit der zu diskutierenden Arbeit gleich gesetzt werden. Die Erkrankten in dieser Dissertation boten eine andere Altersstruktur (16. bis 97. Lebensjahr) und erhielten oral 20.000 IE Cholecalciferol einmal wöchentlich bzw. jede zweite Woche. Die Pharmakokinetik hinsichtlich differenter Applikationsformen (intramuskulär vs. oral) unterscheidet sich. Außerdem nutzten Smith et al. Ergocalciferol als Therapeutikum, was Vergleiche aufgrund fragwürdiger gleicher Potenz mit Cholecalciferol schwierig gestaltet [185]. In der endokrिनologischen Sprechstunde war die Bestimmung *prätherapeutischer* Konzentrationen von 25(OH)D kaum umsetzbar, da von hausärztlicher Seite häufig bereits eine Medikation mit 25-Hydroxyvitamin D und Calcium eingeführt wurde. Demnach ist der Vergleich in dieser Hinsicht mit Sanders et al. und Smith et al. insuffizient. Für die Interpretation des signifikant positiven Zusammenhanges zwischen 25-OH-Vitamin D und der genannten Frakturanzahl muss wohl vor allem maßgeblich einkalkuliert werden, dass für nahezu alle Patienten bereits eine Therapie mit 25-OH-Vitamin D eingeleitet wurde. Wie lange diese Therapie bis zur

serologischen Bestimmung von 25(OH)D geführt wurde, ist nicht dokumentiert. Die mit Behandlung angestiegene Serumkonzentration könnte den primär bestehenden negativen Einfluss eines Mangels auf das Frakturgeschehen verschleiern haben.

Diverse Studien unterstützten den Gedanken einer inversen Beziehung zwischen 25(OH)D und Frakturen. Gerdhem et al. eruierten 986 Frauen vom 75. Lebensjahr an für drei Jahre und erkannten für Patienten mit einer Konzentration von 25-Hydroxyvitamin D unter 50 nmol/l ein zweifach erhöhtes Risiko osteoporotische Knochenbrüche zu erleiden, im Vergleich zu Patienten, die höhere 25-OH-Vitamin D-Level erreichten [27]. Eine niederländische Kohortenstudie beschrieb für eine 25(OH)D-Konzentration niedriger oder gleich 30 nmol/l ein erhöhtes Frakturrisiko selbstständig lebender Männer und Frauen zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr. Dieser Umstand konnte für das ältere Patientenkollektiv nicht belegt werden, wobei anzunehmen ist, dass eine eher multifaktorielle Genese den Vitamin D-Mangel im Hinblick auf das Frakturgeschehen in den Hintergrund treten ließ [86]. Bezug nehmend auf Menschen, die älter als 60 Jahre waren, verwies eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse auf einen negativen Zusammenhang zwischen 25-OH-Vitamin D und dem Risiko, Hüftfrakturen zu erleiden. Eine Assoziation zum allgemeinen Frakturrisiko konnte jedoch nicht abgeleitet werden [187]. Aul et al. dokumentierten für Menschen ohne zuvor bekannte Osteoporose ein erhöhtes Risiko osteoporotische Frakturen im Rahmen eines schweren Mangels an 25-OH-Vitamin D zu erleiden [188]. Darüber hinaus belegten wissenschaftliche Arbeiten insbesondere die inverse Beziehung zu Wirbelkörperfrakturen [189, 190]. Eine retrospektive Fall-Kontrollstudie beschrieb signifikant niedrigere Serumkonzentrationen von 25(OH)D bei älteren Erkrankten mit primärer Osteoporose (60. - 80. Lebensjahr), die Frakturen im Bereich des thorakolumbalen Überganges hatten, im Vergleich zu Rückenschmerzpatienten ohne Knochenbrüche. Der Vitamin D-Status stand in statistisch relevanter Assoziation zu den osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen, sowohl in ihrer Anzahl als auch im Schweregrad. Diese Relevanz konnte jedoch nur für Frauen dokumentiert werden. Grundsätzlich befürworteten Zhang et al., dass eine niedrige Serumkonzentration von 25-OH-Vitamin D ein unabhängiger Risikofaktor für Knochenbrüche des thorakolumbalen Überganges ist [191].

Ob unter Therapie signifikant mehr oder weniger Frakturen auftreten, bleibt eine Aufgabe für künftige prospektive Arbeiten.

5.5 Stärken und Schwächen

Die vorliegende Dissertation zeichnet sich durch eine umfangreiche Datensammlung zu den an Osteoporose erkrankten Menschen aus. Jeder Patient der endokrinologischen Sprechstunde unterzog sich einer ausführlichen medizinischen Untersuchung. Alle Daten, sowohl zu den anthropometrischen Parametern als auch zu den Testverfahren, wurden immer durch denselben erfahrenen Untersucher in der Ambulanz erhoben. Zudem handelte es sich stets um die gleichen Untersuchungsgeräte. Es wurden Frauen und Männer einer breiten Altersspanne einbezogen, die nach der pathogenetischen Klassifikation eingruppiert wurden. Damit bietet diese Arbeit einen wesentlichen Vorteil gegenüber vielen anderen Studien, die hauptsächlich Frauen in der postmenopausalen Phase berücksichtigten. Zum anderen existieren wenige Untersuchungen, die die primäre und sekundäre Form der Osteoporose gegenüberstellen. Eine weitere Besonderheit dieser Promotion ist der Vergleich zu einer sportlich aktiven Gruppe. Zudem wurden nur Knochenbrüche berücksichtigt, die sowohl aus zeitlicher als auch aus ursächlicher Hinsicht der Osteoporose zugeschrieben werden konnten. Außerdem wurden Frakturen ausgeschlossen, die an einer untypischen Lokalisation auftraten.

Limitierungen ergeben sich aus dem retrospektiven Charakter der Studie, der es nicht erlaubte, Kausalitäten herzustellen. Ein weiterer Schwachpunkt dieser Arbeit ist der dominierende Männeranteil in der gesunden Gruppe, was Schlussfolgerungen aus dem Vergleich zu den Erkrankten erschwerte. Darüber hinaus erfolgte keine osteodensitometrische Untersuchung der sportlich aktiven Menschen, so dass eine normale Knochen-dichte nur eine Annahme auf der Grundlage der Patientenaussage war. In dieser Dissertation wurden lediglich Kaukasier erfasst. Rückschlüsse auf andere ethnische Gruppen sind daher nur begrenzt und unter kritischem Blick möglich. Zwar wurden die Patienten nach der pathogenetischen Klassifikation nach Ringe differenziert, jedoch erfolgte keine weitere Unterscheidung zwischen idiopathischer, postmenopausaler und seniler Osteoporose. Außerdem wurden periphere Frakturen nicht weiter nach ihrer Lokalisation aufgeteilt. Genaue Aussagen zu den beispielsweise typischen Hüft- oder Unterarmfrakturen blieben somit aus. Die Beobachtungszeiträume für Knochenbrüche wurden nicht klar definiert. Ein limitierender Faktor ist somit auch die Unkenntnis über das Alter der Frakturen. Eine weitere Schwachstelle ist die ausbleibende Berücksichtigung der Medikamentierung der Erkrankten.

5.6 Schlussfolgerung

Die vorliegende Dissertation untersuchte den Einfluss von anthropometrischen, physischen sowie laborchemischen Parametern auf das Frakturverhalten von Patienten mit Osteoporose.

Segen aber auch zugleich Fluch der heutigen fortgeschrittenen Medizin ist die Möglichkeit nahezu grenzenloser Diagnostik. Doch sollte uns vielmehr die Frage begleiten, welche diagnostischen Verfahren, insbesondere für den ambulanten Bereich, effektiv, einfach durchführbar sowie zeitsparend zur Diagnosestellung führen und dem Patienten unnötige Untersuchungen ersparen.

Frauen erkrankten mehr als doppelt so häufig wie Männer an Osteoporose. Dieses Ergebnis bestätigt den wissenschaftlichen Tenor, dass der postmenopausalen Form eine dominierende Komponente zugestanden werden kann [17]. Zudem erlitt ein Großteil der Patienten vertebrale Frakturen. Dieses Ergebnis ist höchstwahrscheinlich nur "die Spitze des Eisberges", da Wirbelkörperknochenbrüche häufig asymptomatisch sind [124]. Vertebrale Frakturen verändern mit Ausbildung einer Kyphose den Schwerpunkt, was letztlich das Gleichgewicht beeinträchtigt [122, 137]. Folglich fühlen sich diese Patienten in ihrer Bewegung unsicher und ihr Sturzrisiko erhöht sich.

Die inverse Beziehung zwischen Körpergröße und vertebralen Knochenbrüchen verweist auf eine bruchbedingte Kompression der Wirbelkörper. Eine Reduktion der Körpergröße speziell in Verbindung mit klinischen Gesichtspunkten, wie das Tannenbaumphänomen, sind Hinweise für Osteoporose und vertebrale Knochenbrüche.

Die Erhebung physischer Aktivitätsparameter bildet einen wichtigen Baustein in der Diagnostik der Osteoporose. Der Chair-Rising-Test und die Bestimmung der Ganggeschwindigkeit scheinen als simple klinisch durchführbare Untersuchungen die Möglichkeit zu bieten, weiterführende Diagnostik zielbewusster einzusetzen, um insbesondere die häufig asymptomatischen aber nicht minder relevanten vertebralen Knochenbrüche zu detektieren. Die Messung der Handkraft ist eine validierte und einfach durchzuführende Methode zur Ermittlung der Muskelkraft [150]. In dieser Arbeit konnte insbesondere Patienten mit peripheren Knochenbrüchen eine geringere Handkraft nachgewiesen werden. Unter einer abnehmenden Muskelmasse und -stärke leidet auch die Knochendichte [134]. Bei entsprechender Beachtung möglicher beeinträchtigender Faktoren ist die Handkraftmessung ein sinnvolles Diagnostikum um den physischen Zustand und speziell das periphere Frakturrisiko des Patienten einschätzen zu können.

Zum Ausschluss von sekundären Ursachen gehört zur Basisdiagnostik der Osteoporose die Erhebung bestimmter paraklinischer Parameter. Unabhängig davon liefern Laborwerte Hinweise zum dynamischen Prozess des Knochens. In dieser Dissertation wurde ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen Serumcalcium und peripheren Frakturen

detektiert, was mit einer gesteigerten Knochenresorption oder durch eine supportive Calciumtherapie erklärt werden kann. Sicherlich ist jene Aussage kritisch zu bewerten und bedarf weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen, da das Alter der Frakturen und detaillierte Angaben zur Medikation nicht berücksichtigt wurden. Insbesondere Marker für die Formation und Resorption bringen entscheidende Informationen zum Knochenmetabolismus, die mitunter den Therapieerfolg widerspiegeln. Diesbezüglich wurde eine signifikant positive Beziehung zwischen der Aktivität der alkalischen Phosphatase und der Gesamtfrakturanzahl Erkrankter ermittelt, was am ehesten durch Reparaturprozesse erklärt werden kann. Unter anderem beeinflussen jedoch das Patientenalter und eine Reihe von Erkrankungen die AP-Aktivität. Antrieb für weitere Studien ist die Frage, ob die Ostease bedeutend besser zur spezifischen Bewertung des Knochenmetabolismus geeignet ist. Für die Tartrat-resistente saure Phosphatase 5b konnte eine inverse Beziehung zur Gesamtfrakturanzahl der Patienten aufgedeckt werden. Letztlich ist dieses Ergebnis als Behandlungserfolg durch Eindämmung der gesteigerten Knochenresorption zu interpretieren. Anhand der vorliegenden Daten könnte die Trap5b als einschätzender Marker für den Therapieverlauf bedacht werden. Mehr als die Hälfte aller Erkrankten hatte einen Mangel an 25-OH-Vitamin D. Ein Einfluss auf den Knochen bleibt unbestritten, da dieses Hormon über viele Stoffwechselwege in seinen Metabolismus eingreift. Laut aktueller Studienlage bleibt die Bedeutung aber widersprüchlich. Diese Promotion erfasste eine signifikant positive Beziehung zur Gesamtfrakturanzahl sowie zur Menge der vertebrealen Knochenbrüche, was am ehesten durch die übliche Substitution von 25-OH-Vitamin D im Rahmen der Therapie von Osteoporose zu erklären ist. Letztlich bietet der unumstrittene Einfluss von Vitamin D auf den Knochen dringenden Bedarf für weitere, auf dieses Problem abgezielte Studien.

Um den eingangs erwähnten Gedanken wieder aufzunehmen, lässt sich abschließend aus dieser Dissertation anhand der ermittelten Signifikanzen entnehmen, dass der laborchemischen Diagnostik eine untergeordnete Bedeutung zukommt. Vielmehr deuten die Ergebnisse daraufhin, dass nichtinvasive Untersuchungen präzisere Informationen liefern, um präventive Maßnahmen oder weiterführende Diagnostik (Knochendichtemessung, röntgenologische Untersuchungen etc.) gezielter einzusetzen: Anthropometrische Daten (Körpergröße, Körperfett- und Muskelmasse) bilden ein erhöhtes Risiko für Osteoporose ab. Die nachstehenden physischen Parameter könnten nicht nur Aufschluss über ein erhöhtes Frakturrisiko, sondern auch über den Schweregrad der Erkrankung und ihre Folgen geben, da sie am stärksten mit der Anzahl an Knochenbrüchen korrelierten (Tabelle 15 - 18). Messergebnisse zum Chair-Rising-Test und zur Ganggeschwindigkeit vermögen auf die häufig asymptomatischen Wirbelkörperfrakturen hinzuweisen. Hingegen steht die Handkraft als Synonym der Muskelkraft in Beziehung zu peripheren Frakturen. Kausalitäten lassen sich aus dieser Arbeit nicht ableiten.

5.7 Relevanz der Ergebnisse

Osteoporose ist eine häufig unterschätzte Krankheit, da sie unbemerkt entsteht und fortschreitet. Zu den schwerwiegenden Komplikationen gehören Frakturen, die Schmerzen, verminderte Lebensqualität und erhöhte Morbidität sowie Mortalität bedingen [179]. Da größtenteils ältere Menschen betroffen sind, wird diese Erkrankung mit dem demographischen Wandel zu einem zunehmenden weltweiten Gesundheitsproblem werden [20].

Da heute ein Überfluss an mitunter teuren und wenig zielführenden diagnostischen Möglichkeiten besteht, muss insbesondere für den ambulanten praktischen Alltag an effizienten Methoden zur Identifikation von Patienten mit einem hohen Erkrankungs- und Frakturrisiko gearbeitet werden. Dahingehend unterstreicht diese Dissertation die Relevanz klinischer Untersuchungen. Konsequenterweise kann den Patienten folglich auch eine optimalere Prävention zugestanden werden.

5.8 Ausblick

Da diese Arbeit retrospektiven Charakter hat, können Kausalitäten nur spekuliert werden. Es ist daher Aufgabe zukünftiger wissenschaftlicher Arbeiten den Einfluss der untersuchten Parameter vor und nach osteoporotischen Frakturen zu ermitteln.

Die Medizin hat in den letzten Jahrhunderten durch viel Fortschritt erreicht, dass der Mensch älter und älter wird. Gleichermaßen strebt die Gesellschaft aber auch nach hoher Lebensqualität in dieser Phase. Der demographische Wandel bedingt einen steigenden Anteil an älterer Bevölkerung, was das Krankheitsbild Osteoporose zunehmend in den Fokus rücken lässt. Für den Erhalt eines qualitativ hochwertigen Lebens im hohen Alter kommt der Prävention eine besondere Bedeutung zu, welche in der Medizin die Gesamtheit aller Maßnahmen bezeichnet, die eine gesundheitliche Schädigung verhindern, weniger wahrscheinlich machen oder ihren Eintritt verzögern [192].

Bei einer Inzidenz des kolorektalen Karzinoms von 0,07 % in Deutschland gilt die Empfehlung zur Durchführung einer Koloskopie ab dem 50. Lebensjahr für Nicht-Risikopersonen [14]. Die Inzidenz der Osteoporose liegt hingegen bei 2,1 % in Deutschland [13]. Demzufolge besteht die dringende Aufgabe die präventiven Maßnahmen für dieses Krankheitsbild auszuweiten. In wissenschaftlichen Kreisen sollte die Zweckmäßigkeit ambulanter, routinemäßig einfach durchzuführender Diagnostik ab einem bestimmten Alter für die Gesamtbevölkerung diskutiert werden. Erste Schritte einer Tertiärprävention wurden im Januar 2020 vom gemeinsamen Bundesausschuss mit der Verabschiedung eines Disease-Management-Programms für Patienten mit einer medikamentös behandlungsbedürftigen Osteoporose unter-
nommen.

6 Thesen

- Osteoporose ist eine Systemerkrankung des Skeletts, die durch eine Reduktion der Knochenfestigkeit und -masse gekennzeichnet ist. Die Verschlechterung der Knochenmikroarchitektur ist mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert.
- Oft wird das Krankheitsbild der Osteoporose spät erkannt, weil erst die Frakturen und die damit einhergehenden Komplikationen Aufmerksamkeit bedingen.
- Diese Erkrankung betrifft hauptsächlich den älteren Teil der Bevölkerung und wird daher (aufgrund des demographischen Wandels) zu einem weltweiten Gesundheitsproblem werden. Damit ergibt sich, neben dem Leid der Patienten, zugleich eine erhebliche ökonomische Belastung für unser Gesundheitssystem.
- Ziel dieser Dissertation war es vor allem für die ambulante Versorgung einfach anwendbare und effiziente diagnostische Maßnahmen vorzuschlagen, um in erster Linie Patienten mit einem erhöhten Erkrankungs- und Frakturrisiko zu identifizieren und entsprechend eine optimalere Prävention leisten zu können.
- Es wurden Daten von 271 Patienten mit Osteoporose aus der endokrinologischen Sprechstunde des Klinikums Südstadt Rostock ausgewertet und die Bedeutung sowohl anthropometrischer als auch laborchemischer Parameter sowie physischer Aktivitätstests evaluiert. Als Vergleichsgruppe dienten 30 sportlich aktive Probanden des Tischtennis-Sportvereins TSV Rostock Süd.
- Frauen sind mehr als doppelt so häufig von Osteoporose betroffen wie Männer.
- Vertebrale Knochenbrüche machen den Hauptanteil osteoporotischer Frakturen aus.
- Eine reduzierte Körpergröße ist ein Hinweis auf vertebrale Knochenbrüche im Rahmen bruchbedingter Kompressionen der Wirbelkörper.
- Neben der Körpergröße können die anthropometrischen Parameter Körperfett- und Muskelmasse erste Anhaltspunkte für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko anzeigen.
- Vertebrale Frakturen bleiben oft unentdeckt, da sie häufig asymptomatisch sind. Der Chair-Rising-Test und die Bestimmung der Ganggeschwindigkeit sind, insbesondere für den ambulanten Bereich, einfach durchführbare Messverfahren zur verbesserten Identifikation von Risikopatienten für Wirbelkörperknochenbrüche bzw. zur besseren Detektion vertebraler Frakturen an sich.
- Da insbesondere non-vertebrale Knochenbrüche mit einer reduzierten Handkraft einhergehen, kann die Verwendung eines Haddynamometers im klinischen Alltag zu einer

besseren Einschätzung des physischen Zustands der Patienten sowie des peripheren Frakturrisikos führen.

- Die laborchemische Diagnostik hat eine untergeordnete Bedeutung zur Einschätzung des Erkrankungs- und Frakturrisikos.
- Mehr als die Hälfte der Patienten mit Osteoporose leidet an einem Mangel an 25-Hydroxyvitamin D.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie, 6th edn. 2019.
- 2 Schiebler TH, Korf H-W. Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie, 10th edn. Darmstadt: Steinkopff Verlag 2007.
- 3 Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017;26(6).
- 4 Longo DL, Dietel M, Harrison TR. Harrisons Innere Medizin, 18th edn. Berlin, London, Berlin: Lehmanns Media; McGraw-Hill; ABW Wissenschaftsverl. 2013.
- 5 Hasegawa T. Ultrastructure and biological function of matrix vesicles in bone mineralization. *Histochem Cell Biol* 2018;149(4):289–304.
- 6 Löffler G, Heinrich PC, Petrides PE, eds. Biochemie und Pathobiochemie, 8th edn. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007.
- 7 Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus - LernAtlas der Anatomie: Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem ; 182 Tabellen, 2nd edn. Stuttgart: Thieme 2007.
- 8 Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000;15(1):2–12.
- 9 Piscitelli P, Brandi M, Cawston H, et al. Epidemiological burden of postmenopausal osteoporosis in Italy from 2010 to 2020: Estimations from a disease model. *Calcif Tissue Int* 2014;95(5):419–27.
- 10 Rizzoli R, Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, et al. Nutrition and bone health in women after the menopause. *Womens Health (Lond)* 2014;10(6):599–608.
- 11 Wengreen HJ, Munger RG, West NA, et al. Dietary protein intake and risk of osteoporotic hip fracture in elderly residents of Utah. *J Bone Miner Res* 2004;19(4):537–45.
- 12 Dachverband Osteologie e.V. DVO- Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose: Leitlinie des Dachverbandes der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. 2017.
- 13 Hadji P, Klein S, Gothe H, et al. The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): An analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(4):52–57.
- 14 Herold G. Innere Medizin 2019: Eine vorlesungsorientierte Darstellung unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold Gerd 2018.

- 15 Tan LO, Lim SY, Vasanwala RF. Primary osteoporosis in children. *BMJ Case Rep* 2017;2017.
- 16 Bartl R. Osteoporose: Prävention, Diagnostik, Therapie ; 12 Tabellen, 4th edn. Stuttgart: Thieme 2011.
- 17 Bartl R. Klinische Osteologie: Entstehung, Diagnostik, Prävention und Therapie aller Knochenerkrankungen, 1st edn. s.l.: Georg Thieme Verlag KG 2014.
- 18 Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol* 2015;173(3):R131-51.
- 19 Bliuc D, Alarkawi D, Nguyen TV, et al. Risk of subsequent fractures and mortality in elderly women and men with fragility fractures with and without osteoporotic bone density: The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res* 2015;30(4):637–46.
- 20 Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, et al. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. *Bone* 2017;104:29–38.
- 21 Amarowicz J, Czerwiński E, Kumorek A, et al. Vertebral fracture assessment, trabecular bone score and handgrip in a group of postmenopausal women with vertebral fractures – preliminary study. *r* 2018;56(2):80–86.
- 22 Sánchez-Riera L, Wilson N, Kamalaraj N, et al. Osteoporosis and fragility fractures. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24(6):793–810.
- 23 Controversial issues in climacteric medicine IV - Postmenopausal osteoporosis: Therapeutic options. *Climacteric* 2009;8(2):99–109.
- 24 Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24(1):23–57.
- 25 Nordin BE, Need AG, Steurer T, et al. Nutrition, osteoporosis, and aging. *Ann N Y Acad Sci* 1998;854:336–51.
- 26 DiGirolamo DJ, Kiel DP, Esser KA. Bone and skeletal muscle: Neighbors with close ties. *J Bone Miner Res* 2013;28(7):1509–18.
- 27 Gerdhem P, Ringsberg KAM, Obrant KJ, et al. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int* 2005;16(11):1425–31.
- 28 Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: The EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348(9021):145–49.
- 29 Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int* 2019;30(1):79–92.

- 30 Zhu K, Briffa K, Smith A, et al. Gender differences in the relationships between lean body mass, fat mass and peak bone mass in young adults. *Osteoporos Int* 2014;25(5):1563–70.
- 31 Bonjour JP, Theintz G, Law F, et al. Le pic de masse osseuse: Réalités et incertitudes. *Arch Pediatr* 1995;2(5):460–68.
- 32 Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, et al. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11(3):337–49.
- 33 Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: A need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22(2):391–420.
- 34 Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17(12):1726–33.
- 35 Korkor AB, Eastwood D, Bretzmann C. Effects of gender, alcohol, smoking, and dairy consumption on bone mass in Wisconsin adolescents. *WMJ* 2009;108(4):181–88.
- 36 Barrett-Connor E, Siris ES, Wehren LE, et al. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. *J Bone Miner Res* 2005;20(2):185–94.
- 37 Bachrach LK, Hastie T, Wang MC, et al. Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, black, and Caucasian youth: A longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4702–12.
- 38 Kanis JA, Johnell O, Laet C de, et al. International variations in hip fracture probabilities: Implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002;17(7):1237–44.
- 39 Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 2012;23(9):2239–56.
- 40 Grainge MJ, Coupland CA, Cliffe SJ, et al. Association between a family history of fractures and bone mineral density in early postmenopausal women. *Bone* 1999;24(5):507–12.
- 41 Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: A meta-analysis. *Bone* 2004;35(5):1029–37.
- 42 Dang DY, Zetumer S, Zhang AL. Recurrent Fragility Fractures: A Cross-sectional Analysis. *J Am Acad Orthop Surg* 2019;27(2):e85–e91.
- 43 Kanis JA, Johnell O, Laet C de, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004;35(2):375–82.
- 44 Nojiri S, Burge RT, Flynn JA, et al. Osteoporosis and treatments in Japan: Management for preventing subsequent fractures. *J Bone Miner Metab* 2013;31(4):367–80.
- 45 van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. *Osteoporos Int* 2002;13(8):624–29.

- 46 Ahmed LA, Center JR, Bjørnerem A, et al. Progressively increasing fracture risk with advancing age after initial incident fragility fracture: The Tromsø study. *J Bone Miner Res* 2013;28(10):2214–21.
- 47 Johnell O, Kanis JA, Odén A, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2004;15(3):175–79.
- 48 van der Velde RY, Wyers CE, Geusens PPMM, et al. Incidence of subsequent fractures in the UK between 1990 and 2012 among individuals 50 years or older. *Osteoporos Int* 2018;29(11):2469–75.
- 49 Kim SH, Choi HS, Rhee Y, et al. Prevalent vertebral fractures predict subsequent radiographic vertebral fractures in postmenopausal Korean women receiving antiresorptive agent. *Osteoporos Int* 2011;22(3):781–87.
- 50 Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285(3):320–23.
- 51 Chen C-W, Huang T-L, Su L-T, et al. Incidence of subsequent hip fractures is significantly increased within the first month after distal radius fracture in patients older than 60 years. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74(1):317–21.
- 52 Zhu K, Prince RL. Lifestyle and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2015;13(1):52–59.
- 53 Bijelic R, Milicevic S, Balaban J. Risk Factors for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Med Arch* 2017;71(1):25–28.
- 54 Øyen J, Gram Gjesdal C, Nygård OK, et al. Smoking and body fat mass in relation to bone mineral density and hip fracture: The Hordaland Health Study. *PLoS ONE* 2014;9(3):e92882.
- 55 Brook JS, Balka EB, Zhang C. The smoking patterns of women in their forties: Their relationship to later osteoporosis. *Psychol Rep* 2012;110(2):351–62.
- 56 Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16(2):155–62.
- 57 Hallström H, Byberg L, Glynn A, et al. Long-term coffee consumption in relation to fracture risk and bone mineral density in women. *Am J Epidemiol* 2013;178(6):898–909.
- 58 Li S, Dai Z, Wu Q. Effect of coffee intake on hip fracture: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J* 2015;14:38.
- 59 Mikosch P. Alcohol and bone. *Wien Med Wochenschr* 2014;164(1-2):15–24.
- 60 Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, et al. Alcohol and bone: Review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int* 2012;23(1):1–16.
- 61 Williams FMK, Cherkas LF, Spector TD, et al. The effect of moderate alcohol consumption on bone mineral density: A study of female twins. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):309–10.

- 62 Jang H-D, Hong J-Y, Han K, et al. Relationship between bone mineral density and alcohol intake: A nationwide health survey analysis of postmenopausal women. *PLoS ONE* 2017;12(6):e0180132.
- 63 Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med* 2008;121(5):406–18.
- 64 Zhang X, Yu Z, Yu M, et al. Alcohol consumption and hip fracture risk. *Osteoporos Int* 2015;26(2):531–42.
- 65 Sahni S, Mangano KM, Kiel DP, et al. Dairy Intake Is Protective against Bone Loss in Older Vitamin D Supplement Users: The Framingham Study. *J Nutr* 2017;147(4):645–52.
- 66 Sahni S, Mangano KM, Tucker KL, et al. Protective association of milk intake on the risk of hip fracture: Results from the Framingham Original Cohort. *J Bone Miner Res* 2014;29(8):1756–62.
- 67 Warensjö E, Byberg L, Melhus H, et al. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: Prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2011;342:d1473.
- 68 Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: A meta-analysis. *The Lancet* 2007;370(9588):657–66.
- 69 Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: An updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155(12):827–38.
- 70 Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int* 2008;19(8):1119–23.
- 71 Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, et al. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000;15(12):2504–12.
- 72 Zhu K, Meng X, Kerr DA, et al. The effects of a two-year randomized, controlled trial of whey protein supplementation on bone structure, IGF-1, and urinary calcium excretion in older postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2011;26(9):2298–306.
- 73 Sahni S, Cupples LA, McLean RR, et al. Protective effect of high protein and calcium intake on the risk of hip fracture in the Framingham offspring cohort. *J Bone Miner Res* 2010;25(12):2770–76.
- 74 Devine A, Dick IM, Islam AFM, et al. Protein consumption is an important predictor of lower limb bone mass in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2005;81(6):1423–28.
- 75 Meng X, Zhu K, Devine A, et al. A 5-year cohort study of the effects of high protein intake on lean mass and BMC in elderly postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2009;24(11):1827–34.

- 76 Sukumar D, Ambia-Sobhan H, Zurfluh R, et al. Areal and volumetric bone mineral density and geometry at two levels of protein intake during caloric restriction: A randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2011;26(6):1339–48.
- 77 MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985;76(4):1536–38.
- 78 Melhus H, Snellman G, Gedeberg R, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a community-based cohort of elderly men in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2637–45.
- 79 Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, et al. Does increased sunlight exposure work as a strategy to improve vitamin D status in the elderly: A cluster randomised controlled trial. *Osteoporos Int* 2012;23(2):615–24.
- 80 Riede U-N, ed. Allgemeine und spezielle Pathologie: 168 Tabellen, 5th edn. Stuttgart: Thieme 2004.
- 81 Feng Y, Cheng G, Wang H, et al. The associations between serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of total fracture and hip fracture. *Osteoporos Int* 2017;28(5):1641–52.
- 82 Kuchuk NO, Pluijm SMF, van Schoor NM, et al. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1244–50.
- 83 Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, et al. Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone* 2007;40(3):716–22.
- 84 Zhu K, Devine A, Dick IM, et al. Effects of calcium and vitamin D supplementation on hip bone mineral density and calcium-related analytes in elderly ambulatory Australian women: A five-year randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):743–49.
- 85 Lips P, Gielen E, van Schoor NM. Vitamin D supplements with or without calcium to prevent fractures. *Bonekey Rep* 2014;3.
- 86 van Schoor NM, Visser M, Pluijm SMF, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone* 2008;42(2):260–66.
- 87 Looker AC, Mussolino ME. Serum 25-hydroxyvitamin D and hip fracture risk in older U.S. white adults. *J Bone Miner Res* 2008;23(1):143–50.
- 88 Nakamura K, Saito T, Oyama M, et al. Vitamin D sufficiency is associated with low incidence of limb and vertebral fractures in community-dwelling elderly Japanese women: The Muramatsu Study. *Osteoporos Int* 2011;22(1):97–103.

- 89 Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326(7387):469.
- 90 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169(6):551–61.
- 91 Zhao J-G, Zeng X-T, Wang J, et al. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2017;318(24):2466–82.
- 92 Gómez-Cabello A, Ara I, González-Agüero A, et al. Effects of training on bone mass in older adults: A systematic review. *Sports Med* 2012;42(4):301–25.
- 93 Morseth B, Ahmed LA, Bjørnerem Å, et al. Leisure time physical activity and risk of non-vertebral fracture in men and women aged 55 years and older: The Tromsø Study. *Eur J Epidemiol* 2012;27(6):463–71.
- 94 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.
- 95 Kukuljan S, Nowson CA, Sanders KM, et al. Independent and combined effects of calcium-vitamin D3 and exercise on bone structure and strength in older men: An 18-month factorial design randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):955–63.
- 96 Schmitt NM, Schmitt J, Dören M. The role of physical activity in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women-An update. *Maturitas* 2009;63(1):34–38.
- 97 Edwards MH, Gregson CL, Patel HP, et al. Muscle size, strength, and physical performance and their associations with bone structure in the Hertfordshire Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2013;28(11):2295–304.
- 98 Sheu Y, Marshall LM, Holton KF, et al. Abdominal body composition measured by quantitative computed tomography and risk of non-spine fractures: The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *Osteoporos Int* 2013;24(8):2231–41.
- 99 Lacombe J, Cairns BJ, Green J, et al. The Effects of Age, Adiposity, and Physical Activity on the Risk of Seven Site-Specific Fractures in Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res* 2016;31(8):1559–68.
- 100 Kemmler W, Häberle L, Stengel S von. Effects of exercise on fracture reduction in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013;24(7):1937–50.
- 101 Daly RM, Ahlborg HG, Ringsberg K, et al. Association between changes in habitual physical activity and changes in bone density, muscle strength, and functional performance in elderly men and women. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(12):2252–60.

- 102 Fassio A, Idolazzi L, Rossini M, et al. The obesity paradox and osteoporosis. *Eat Weight Disord* 2018;23(3):293–302.
- 103 Zhao L-J, Liu Y-J, Liu P-Y, et al. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1640–46.
- 104 Johansson H, Kanis JA, Odén A, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res* 2014;29(1):223–33.
- 105 Hsu Y-H, Venners SA, Terwedow HA, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 2006;83(1):146–54.
- 106 Neglia C, Argentiero A, Chitano G, et al. Diabetes and Obesity as Independent Risk Factors for Osteoporosis: Updated Results from the ROIS/EMEROS Registry in a Population of Five Thousand Post-Menopausal Women Living in a Region Characterized by Heavy Environmental Pressure. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(11).
- 107 Jankowska EA, Rogucka E, Medraś M. Are general obesity and visceral adiposity in men linked to reduced bone mineral content resulting from normal ageing? A population-based study. *Andrologia* 2001;33(6):384–89.
- 108 Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Avilés F, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: A population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2012;27(2):294–300.
- 109 Caffarelli C, Alessi C, Nuti R, et al. Divergent effects of obesity on fragility fractures. *Clin Interv Aging* 2014;9:1629–36.
- 110 Compston J. Obesity and bone. *Curr Osteoporos Rep* 2013;11(1):30–35.
- 111 Ghezelbash F, Shirazi-Adl A, Plamondon A, et al. Obesity and Obesity Shape Markedly Influence Spine Biomechanics: A Subject-Specific Risk Assessment Model. *Ann Biomed Eng* 2017;45(10):2373–82.
- 112 Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone* 2002;31(5):547–55.
- 113 Laet C de, Kanis JA, Odén A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16(11):1330–38.
- 114 Vijayakumar R, Büsselberg D. Osteoporosis: An under-recognized public health problem. *Journal of Local and Global Health Science* 2016;2016(1):2.
- 115 Krentz H. Schließende statistische Analysen, 2nd edn. Aachen: Shaker 2008.
- 116 Cawthon PM. Gender Differences in Osteoporosis and Fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(7):1900–05.

- 117 Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos* 2013;8(1-2).
- 118 Hsu T-L, Tantoh DM, Chou Y-H, et al. Association between osteoporosis and menopause in relation to SOX6 rs297325 variant in Taiwanese women. *Menopause* 2020:1.
- 119 Ivanova S, Vasileva L, Ivanova S, et al. Osteoporosis: Therapeutic Options. *Folia Medica* 2016;57(3-4):181–90.
- 120 Yeoum SG, Lee JH. Usefulness of Estimated Height Loss for Detection of Osteoporosis in Women. *J Korean Acad Nurs* 2011;41(6):758.
- 121 Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, et al. Number and Type of Vertebral Deformities: Epidemiological Characteristics and Relation to Back Pain and Height Loss. *Osteoporos Int* 1999;9(3):206–13.
- 122 Arima K, Abe Y, Nishimura T, et al. Association of vertebral compression fractures with physical performance measures among community-dwelling Japanese women aged 40 years and older. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18(1):785.
- 123 Johansson L, Sundh D, Nilsson M, et al. Vertebral fractures and their association with health-related quality of life, back pain and physical function in older women. *Osteoporos Int* 2018;29(1):89–99.
- 124 Dennison E, Cooper C. Epidemiology of Osteoporotic Fractures. *Horm Res Paediatr* 2000;54(1):58–63.
- 125 Sozen T, Ozisik L, Calik Basaran N. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol* 2017;4(1):46–56.
- 126 Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD, Cockerill WC, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Dequeker J, Eastell R, Felsch B, Gowin W, Havelka S, Hoszowski K, Jajic I, Janott J, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopes Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Parisi G, Pols HA, Poor G, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Schedit-Nave C, Stepan JJ, Todd CJ, Weber K, Woolf AD, Yershova OB, Reeve J, O'Neill TW. Incidence of Vertebral Fracture in Europe: Results From the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002;17(4):716–24.
- 127 Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, et al. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17(2):290–96.
- 128 Armstrong MEG, Kirichek O, Cairns BJ, et al. Relationship of Height to Site-Specific Fracture Risk in Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res* 2016;31(4):725–31.

- 129 Bjørnerem Å, Bui QM, Ghasem-Zadeh A, et al. Fracture risk and height: An association partly accounted for by cortical porosity of relatively thinner cortices. *J Bone Miner Res* 2013;28(9):2017–26.
- 130 Papaioannou A, Joseph L, Ioannidis G, et al. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2005;16(5):568–78.
- 131 Xiao Z, Ren D, Feng W, et al. Height and Risk of Hip Fracture: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *BioMed Research International* 2016;2016(6):1–8.
- 132 Kato I, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Diet, smoking and anthropometric indices and postmenopausal bone fractures: A prospective study. *International Journal of Epidemiology* 2000;29(1):85–92.
- 133 Ma HT, Griffith JF, Xu L, et al. The functional muscle–bone unit in subjects of varying BMD. *Osteoporos Int* 2014;25(3):999–1004.
- 134 Zhang Y, Guo J, Duanmu Y, et al. Quantitative analysis of modified functional muscle–bone unit and back muscle density in patients with lumbar vertebral fracture in Chinese elderly men: A case–control study. *Aging Clin Exp Res* 2019;31(5):637–44.
- 135 Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, et al. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: A prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 2002;30(6):836–41.
- 136 Eguchi Y, Toyoguchi T, Orita S, et al. Reduced leg muscle mass and lower grip strength in women are associated with osteoporotic vertebral compression fractures. *Arch Osteoporos* 2019;14(1):785.
- 137 Lyles KW, Gold DT, Shipp KM, et al. Association of osteoporotic vertebral compression fractures with impaired functional status. *Am J Med* 1993;94(6):595–601.
- 138 Kado DM, Huang M-H, Barrett-Connor E, et al. Hyperkyphotic Posture and Poor Physical Functional Ability in Older Community-Dwelling Men and Women: The Rancho Bernardo Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2005;60(5):633–37.
- 139 Rupp T, Butscheidt S, Jähn K, et al. Low physical performance determined by chair rising test muscle mechanography is associated with prevalent fragility fractures. *Arch Osteoporos* 2018;13(1):109.
- 140 Ensrud KE. Comparison of 2 Frailty Indexes for Prediction of Falls, Disability, Fractures, and Death in Older Women. *Arch Intern Med* 2008;168(4):382.
- 141 Gomez F, Wu YY, Auais M, et al. A Simple Algorithm to Predict Falls in Primary Care Patients Aged 65 to 74 Years: The International Mobility in Aging Study. *Journal of the American Medical Directors Association* 2017;18(9):774–79.

- 142 Kwon J, Suzuki T, Yoshida H, et al. Association between change in bone mineral density and decline in usual walking speed in elderly community-dwelling Japanese women during 2 years of follow-up. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(2):240–44.
- 143 Gerdhem P, Ringsberg KA, Åkesson K. The Relation Between Previous Fractures and Physical Performance in Elderly Women. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2006;87(7):914–17.
- 144 Edmond SL, Kiel DP, Samelson EJ, et al. Vertebral deformity, back symptoms, and functional limitations among older women: The Framingham Study. *Osteoporos Int* 2005;16(9):1086–95.
- 145 Maritz CA, Silbernagel KG. A Prospective Cohort Study on the Effect of a Balance Training Program, Including Calf Muscle Strengthening, in Community-Dwelling Older Adults. *Journal of Geriatric Physical Therapy* 2016;39(3):125–31.
- 146 Weycker D, Edelsberg J, Barron R, et al. Predictors of near-term fracture in osteoporotic women aged ≥ 65 years, based on data from the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2017;28(9):2565–71.
- 147 Hong W, Cheng Q, Zhu X, et al. Prevalence of Sarcopenia and Its Relationship with Sites of Fragility Fractures in Elderly Chinese Men and Women. *PLoS ONE* 2015;10(9):e0138102.
- 148 Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco M-J, et al. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Research Reviews* 2015;21:55–70.
- 149 Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing* 2010;39(4):412–23.
- 150 Li Y-z, Zhuang H-f, Cai S-q, et al. Low Grip Strength is a Strong Risk Factor of Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Orthop Surg* 2018;10(1):17–22.
- 151 Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: Towards a standardised approach. *Age and Ageing* 2011;40(4):423–29.
- 152 Taniguchi Y, Makizako H, Kiyama R, et al. The Association between Osteoporosis and Grip Strength and Skeletal Muscle Mass in Community-Dwelling Older Women. *IJERPH* 2019;16(7):1228.
- 153 Sjöblom S, Suuronen J, Rikkonen T, et al. Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. *Maturitas* 2013;75(2):175–80.
- 154 Daly RM, Dalla Via J, Duckham RL, et al. Exercise for the prevention of osteoporosis in postmenopausal women: An evidence-based guide to the optimal prescription. *Brazilian Journal of Physical Therapy* 2019;23(2):170–80.

- 155 Bassgen K, Westphal T, Haar P, et al. Population-based prospective study on the incidence of osteoporosis-associated fractures in a German population of 200 413 inhabitants. *Journal of Public Health* 2013;35(2):255–61.
- 156 Kärkkäinen M, Rikkonen T, Kröger H, et al. Association between functional capacity tests and fractures: An eight-year prospective population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2008;19(8):1203–10.
- 157 Fujita K, Kaburagi H, Nimura A, et al. Lower grip strength and dynamic body balance in women with distal radial fractures. *Osteoporos Int* 2019;30(5):949–56.
- 158 Kärkkäinen M, Rikkonen T, Kröger H, et al. Physical tests for patient selection for bone mineral density measurements in postmenopausal women. *Bone* 2009;44(4):660–65.
- 159 Ito M, Nishida A, Koga A, et al. Contribution of trabecular and cortical components to the mechanical properties of bone and their regulating parameters. *Bone* 2002;31(3):351–58.
- 160 Cervinka T, Sievänen H, Hyttinen J, et al. Bone loss patterns in cortical, subcortical, and trabecular compartments during simulated microgravity. *Journal of Applied Physiology* 2014;117(1):80–88.
- 161 Sirola J, Rikkonen T, Tuppurainen M, et al. Association of grip strength change with menopausal bone loss and related fractures: A population-based follow-up study. *Calcif Tissue Int* 2006;78(4):218–26.
- 162 Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, et al. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study. *Bone* 2003;32(1):78–85.
- 163 Amling M. Kalzium und Vitamin D im Knochenstoffwechsel. *Unfallchirurg* 2015;118(12):995–99.
- 164 Sadideen H, Swaminathan R. Effect of acute oral calcium load on serum PTH and bone resorption in young healthy subjects: An overnight study. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(12):1661–65.
- 165 Bristow SM, Gamble GD, Stewart A, et al. Acute and 3-month effects of microcrystalline hydroxyapatite, calcium citrate and calcium carbonate on serum calcium and markers of bone turnover: A randomised controlled trial in postmenopausal women. *Br J Nutr* 2014;112(10):1611–20.
- 166 Sato Y, Kaji M, Higuchi F, et al. Changes in Bone and Calcium Metabolism Following Hip Fracture in Elderly Patients. *Osteoporos Int* 2001;12(6):445–49.
- 167 Mukaiyama K, Kamimura M, Uchiyama S, et al. Elevation of serum alkaline phosphatase (ALP) level in postmenopausal women is caused by high bone turnover. *Aging Clin Exp Res* 2015;27(4):413–18.

- 168 Dörner K, Battista H-J. Klinische Chemie und Hämatologie: 69 Tabellen, 6th edn. Stuttgart: Thieme 2006.
- 169 Takahashi M, Kushida K, Hoshino H, et al. Comparison of bone and total alkaline phosphatase activity on bone turnover during menopause and in patients with established osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1997;47(2):177–83.
- 170 Nakagawa H, Kamimura M, Takahara K, et al. Changes in total alkaline phosphatase level after hip fracture: Comparison between femoral neck and trochanter fractures. *Journal of Orthopaedic Science* 2006;11(2):135–39.
- 171 Golub EE, Boesze-Battaglia K. The role of alkaline phosphatase in mineralization. *Current Opinion in Orthopaedics* 2007;18(5):444–48.
- 172 Garnero P, Delmas PD. New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996;59(S1):S2-S9.
- 173 Shidara K, Inaba M, Okuno S, et al. Serum Levels of TRAP5b, a New Bone Resorption Marker Unaffected by Renal Dysfunction, as a Useful Marker of Cortical Bone Loss in Hemodialysis Patients. *Calcif Tissue Int* 2008;82(4):278–87.
- 174 Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, et al. Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5b: A Novel Serum Marker of Bone Resorption. *J Bone Miner Res* 2000;15(7):1337–45.
- 175 Hannon RA, Clowes JA, Egleton AC, et al. Clinical performance of immunoreactive tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b as a marker of bone resorption. *Bone* 2004;34(1):187–94.
- 176 Lenora J, Ivaska KK, Obrant KJ, et al. Prediction of bone loss using biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2007;18(9):1297–305.
- 177 Halleen JM, Ylipahkala H, Alatalo SL, et al. Serum Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5b, but not 5a, Correlates with Other Markers of Bone Turnover and Bone Mineral Density. *Calcif Tissue Int* 2002;71(1):20–25.
- 178 Mederle OA, Balas M, Ioanoviciu SD, et al. Correlations between bone turnover markers, serum magnesium and bone mass density in postmenopausal osteoporosis. *CIA* 2018;Volume 13:1383–89.
- 179 Gunsser J, Hermann R, Roth A, et al. Comprehensive assessment of tissue and serum parameters of bone metabolism in a series of orthopaedic patients. *PLoS ONE* 2019;14(12):e0227133.
- 180 Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, et al. Biochemical Markers of Bone Metabolism and Prediction of Fracture in Elderly Women. *J Bone Miner Res* 2004;19(3):386–93.
- 181 Iba K, Takada J, Sonoda T, et al. Effect of continuous long-term treatment for 10 years with bisphosphonate on Japanese osteoporosis patients. *J Bone Miner Metab* 2020;38(2):240–47.

- 182 Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016;103(4):1033–44.
- 183 Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: An update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr* 2020;9(1):e028355.
- 184 Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SMF, et al. Vitamin D Status in Relation to One-Year Risk of Recurrent Falling in Older Men and Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(8):2980–85.
- 185 Smith H, Anderson F, Raphael H, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology* 2007;46(12):1852–57.
- 186 Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women. *JAMA* 2010;303(18):1815.
- 187 Wang N, Chen Y, Ji J, et al. The relationship between serum vitamin D and fracture risk in the elderly: A meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2020;15(1):46.
- 188 Aul AJ, Dudenkov DV, Mara KC, et al. The relationship of 25-hydroxyvitamin D values and risk of fracture: A population-based retrospective cohort study. *Osteoporos Int* 2020;79(1):122.
- 189 Maier GS, Seeger JB, Horas K, et al. The prevalence of vitamin D deficiency in patients with vertebral fragility fractures. *The Bone & Joint Journal* 2015;97-B(1):89–93.
- 190 Lopes JB, Danilevicius CF, Takayama L, et al. Vitamin D insufficiency: A risk factor to vertebral fractures in community-dwelling elderly women. *Maturitas* 2009;64(4):218–22.
- 191 Zhang L, Chun C, Yang Y, et al. Vitamin D Deficiency/Insufficiency Is Associated with Risk of Osteoporotic Thoracolumbar Junction Vertebral Fractures. *Med Sci Monit* 2019;25:8260–68.
- 192 Pschyrembel W, Des der Pschyrembel-Redaktion Verleges dP-R. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 268th edn. 2020.

8 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Sophie Ellen Mocosch, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt und indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Rostock, den 03.02.2022

Sophie Ellen Mocosch

9 Danksagung

Einen besonderen Dank möchte ich Herrn Professor Hans-Christof Schober, dem Chefarzt der Inneren Medizin der Südstadt Klinik Rostock, aussprechen für die Möglichkeit und das in mich gesetzte Vertrauen, diese Dissertation schreiben zu dürfen. Besonders geschätzt habe ich die umfassende und zuverlässige Betreuung, die es erlaubte Fragen und Probleme zeitnah und effektiv zu bearbeiten.

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Christiane Pass, Sekretärin von Herrn Prof. Schober. Mit ihrer herzlichen Art war sie stets eine hilfreiche Ansprechpartnerin für meine Sorgen. Frau Franka Hamann, Sprechstundenschwester der endokrinologischen Ambulanz, danke ich für die liebevolle Unterstützung bei der Auswertung der Patientenakten.

Bei Herrn Weber, Mitarbeiter des "Institute for Biostatistics and Informatics in Medicine and Ageing Research" in Rostock bedanke ich mich herzlichst für die engagierte Hilfestellung zur Durchführung der negativ-binomialen Regressionsanalyse mit Log-Verknüpfung.

Ein Dank gilt auch meiner Familie, die mir durch ihre Unterstützung meinen Lebens- und Bildungsweg ermöglicht hat.

Besonders erwähnen möchte ich meinen Ehemann, der mir oft durch seine ihm eigene Zielstrebigkeit und Gewissenhaftigkeit den Anreiz und Antrieb verschaffte, diese Arbeit zu vollenden. Ich bin ihm sehr dankbar und sehr stolz, dass wir uns gegenseitig die Motivation und das Verständnis schenken unsere Dissertationen fertig stellen zu können. Meine Promotion möchte ich von ganzen Herzen unseren Kindern widmen, die das größte Geschenk unseres Lebens sind.

10 Anhang

10.1 Anhang 1: Tabellen

Tabelle 9: Aufstellung der berücksichtigten Laborparameter

Parameter	Gerät	Firma	Material	Verfahren	RFB	Einheit
Calcium	AU 2700®	Beckman Coulter GmbH	Serum	Photometrischer Test	2,20 - 2,65	mmol/l
Natrium	AU 2700®	Beckman Coulter GmbH	Serum	Ionensensitive Elektroden	134 - 145	mmol/l
Phosphat	AU 2700®	Beckman Coulter GmbH	Serum	Photometrischer Test	0,80 - 1,62	mmol/l
Parathormon	IMMULITE 2000 xPi®	Siemens Healthcare Diagnostic Products Ltd.	EDTA-Plasma	Festphasen-, sequentieller Zweischnitt-Chemilumineszenz-Immunoassay	1,7 - 9,2	pmol/l
25(OH)D	LIASION®	Diasorin	EDTA-Plasma, Serum, Lithium-Heparin-Blut	Direkter, kompetitiver Chemilumineszenz-Immunoassay	> 75	nmol/l
Alkalische Phosphatase	AU 2700®	Beckman Coulter GmbH	Serum	Enzymatischer Test	♀: 0,60 - 1,75 ♂: 0,65 - 1,75	µmol/sl
Ostase	LIASION®	Diasorin	Serum	Sandwich-Immunoassay	5,5 - 24,6	µg/l
Trap5b	Bone Trap®	IDS	Serum	ELISA-Handtest	♂: 1,5 - 4,8 ♀: prämenopausal: 1,03 - 4,15 postmenopausal: 1,49 - 4,89	U/l

25(OH)D- 25-Hydroxyvitamin D; TRAP5b- Tartrat-resistente saure Phosphatase 5b; RFB- Referenzbereich; ♂- männlich; ♀- weiblich.

Tabelle 10: Anthropometrische Parameter der Studiengruppen

Gruppe	KGr [cm] M (1. - 3. Quartil) (n)	KGe [kg] M (1. - 3. Quartil) (n)	BMI [kg/m ²] M (1. - 3. Quartil) (n)	BU [cm] M (1. - 3. Quartil) (n)	VF [%] M (1. - 3. Quartil) (n)	KF [%] M (1. - 3. Quartil) (n)	MG [%] M (1. - 3. Quartil) (n)
Osteoporose							
OFx	165,0 (159,3 - 170,4) (92)	73,4 (61,5 - 84,8) (92)	27,1 (23,1 - 29,5) (92)	101,0 (93,3 - 108,8) (72)	10,0 (7,0 - 13,0) (91)	35,5 (28,8 - 41,6) (91)	27,2 (24,4 - 30,3) (91)
vFx	165,0 (156,2 - 175,6) (86)	71,1 (63,2 - 80,5) (86)	25,9 (23,5 - 29,0) (86)	101,5 (94,9 - 106,0) (42)	10,0 (7,0 - 12,0) (85)	33,3 (26,2 - 40,0) (85)	27,4 (25,0 - 31,5) (85)
pFx	162,5 (158,7 - 167,1) (35)	66,4 (60,0 - 78,2) (35)	25,0 (22,7 - 28,7) (35)	101,5 (92,0 - 106,0) (19)	8,0 (7,0 - 10,0) (34)	35,9 (31,7 - 38,9) (34)	26,1 (25,0 - 28,6) (33)
p+vFx	164,1 (156,2 - 168,0) (58)	68,8 (59,0 - 84,7) (58)	25,6 (23,5 - 31,0) (58)	100,0 (91,8 - 107,0) (33)	10,0 (8,0 - 12,0) (56)	34,7 (24,8 - 41,4) (56)	27,2 (23,6 - 31,7) (56)
Gesamt	164,6 (157,6 - 170,9) (271)	70,6 (61,2 - 81,4) (271)	25,9 (23,2 - 29,2) (271)	101,0 (93,8 - 106,3) (166)	9,0 (7,0 - 12,0) (266)	35,2 (27,7 - 40,8) (266)	27,1 (24,7 - 30,5) (265)
primäre Osteoporose							
OFx	165,6 (160,3 - 172,0) (56)	69,9 (61,0 - 84,0) (56)	25,8 (22,9 - 28,8) (56)	99,5 (91,5 - 106,0) (45)	8,0 (6,0 - 13,0) (55)	31,6 (28,4 - 39,9) (55)	28,2 (25,3 - 30,4) (55)
vFx	162,2 (155,4 - 175,1) (50)	71,3 (61,1 - 82,2) (50)	26,0 (23,5 - 29,9) (50)	101,0 (91,8 - 106,8) (24)	10,5 (7,75 - 12,0) (50)	35,5 (27,3 - 40,8) (50)	27,2 (24,6 - 30,8) (50)
pFx	162,2 (154,0 - 167,0) (19)	62,5 (57,7 - 79,6) (19)	25,3 (23,6 - 27,1) (19)	93,5 (89,0 - 106,0) (10)	9,0 (7,0 - 11,0) (19)	36,3 (31,6 - 40,9) (19)	25,8 (25,0 - 28,7) (19)
p+vFx	163,4 (154,9 - 168,0) (28)	67,7 (57,2 - 80,6) (28)	25,1 (24,0 - 28,3) (28)	98,0 (88,5 - 104,3) (17)	9,0 (8,0 - 11,0) (28)	34,1 (23,5 - 39,9) (28)	28,1 (23,7 - 31,9) (28)
Gesamt	164,3 (156,5 - 171,6) (153)	68,6 (60,4 - 80,8) (153)	25,7 (23,2 - 28,9) (153)	99,0 (91,0 - 106,0) (96)	9,0 (7,0 - 12,0) (152)	33,9 (27,5 - 40,3) (152)	27,3 (24,7 - 30,4) (152)
sekundäre Osteoporose							
OFx	164,3 (158,8 - 167,2) (36)	78,2 (66,5 - 86,5) (36)	28,2 (24,6 - 31,4) (36)	104,0 (99,0 - 113,0) (27)	10,0 (9,0 - 13,0) (36)	38,3 (32,0 - 44,6) (36)	26,1 (22,8 - 27,9) (36)
vFx	166,2 (157,2 - 175,7) (36)	71,1 (64,4 - 80,3) (36)	25,9 (23,3 - 28,7) (36)	103,5 (98,8 - 106,0) (18)	9,0 (7,0 - 11,0) (35)	31,2 (24,6 - 39,1) (35)	28,4 (25,5 - 33,9) (35)
pFx	163,8 (160,5 - 167,3) (16)	67,8 (61,2 - 77,5) (16)	24,7 (22,4 - 29,4) (16)	102,0 (96,5 - 106,0) (9)	8,0 (7,0 - 9,0) (15)	35,8 (31,7 - 38,0) (15)	27,2 (25,9 - 28,6) (14)
p+vFx	164,6 (158,1 - 168,1) (30)	72,8 (59,4 - 86,6) (30)	27,6 (23,0 - 31,8) (30)	103,0 (95,3 - 109,0) (16)	10,5 (7,0 - 13,0) (28)	36,9 (27,3 - 44,9) (28)	26,2 (23,5 - 31,7) (28)
Gesamt	164,9 (158,8 - 169,8) (118)	72,6 (64,2 - 82,3) (118)	27,0 (23,4 - 30,3) (118)	103,0 (99,0 - 108,0) (70)	10,0 (7,0 - 12,0) (114)	35,8 (27,9 - 41,1) (114)	26,5 (24,4 - 30,7) (113)
Vergleichsgruppe							
Gesamt	170,0 (164,0 - 178,3) (30)	75,6 (67,7 - 86,2) (30)	25,7 (24,3 - 28,1) (30)	96,5 (87,3 - 105,0) (30)	11,0 (7,0 - 14,0) (30)	27,1 (24,3 - 34,1) (30)	30,7 (27,4 - 33,0) (30)

OFx- keine Frakturen; vFx- vertebrale Frakturen; pFx- periphere Frakturen; p+vFx- periphere und vertebrale Frakturen; KGr- Körpergröße [cm]; KGe- Körpergewicht [kg]; BMI- Body-Mass-Index [kg/m²]; BU- Bauchumfang [cm]; VF- viszerales Fett [%]; KF- Körperfettmasse [%]; MG- Muskelgehalt [%]; M- Median; n- Patientenzahl.

Tabelle 11: Physische Aktivitätsparameter der Studiengruppen

Gruppe	CRT [s] M (1. - 3. Quartil) (n)	GG [m/s] M (1. - 3. Quartil) (n)	TS [s] M (1. - 3. Quartil) (n)	TG M (1. - 3. Quartil) (n)	HK re [kg] M (1. - 3. Quartil) (n)	HK li [kg] M (1. - 3. Quartil) (n)
Osteoporose						
OFx	9,4 (7,9 - 10,9) (81)	1,00 (0,88 - 1,17) (73)	10,0 (10,0 - 10,0) (80)	8 (8 - 8) (34)	28,0 (23,0 - 37,5) (88)	28,0 (22,0 - 34,0) (88)
vFx	10,0 (9,0 - 13,3) (70)	0,92 (0,73 - 1,03) (62)	10,0 (10,0 - 10,0) (66)	8 (3,8 - 8) (14)	27,5 (22,0 - 42,0) (80)	24,0 (20,0 - 36,8) (80)
pFx	9,7 (7,7 - 11,4) (29)	1,02 (0,86 - 1,14) (28)	10,0 (10,0 - 10,0) (30)	8 (3 - 8) (7)	24,5 (22,0 - 30,0) (34)	24,0 (20,8 - 28,0) (34)
p+vFx	10,3 (8,8 - 12,7) (52)	0,85 (0,78 - 1,04) (46)	10,0 (6,0 - 10,0) (47)	8 (5,5 - 8) (14)	26,0 (19,5 - 32,0) (53)	24,0 (18,0 - 30,0) (53)
Gesamt	10,0 (8,3 - 12,3) (232)	0,95 (0,80 - 1,10) (209)	10,0 (10,0 - 10,0) (223)	8 (8 - 8) (69)	27,0 (22,0 - 35,0) (255)	25,0 (20,0 - 32,0) (255)
primäre Osteoporose						
OFx	9,0 (7,6 - 11,3) (49)	1,03 (0,89 - 1,18) (48)	10,0 (10,0 - 10,0) (48)	8 (8 - 8) (22)	28,0 (22,0 - 41,0) (55)	28,0 (22,0 - 42,0) (55)
vFx	10,0 (8,7 - 12,0) (39)	0,92 (0,69 - 1,03) (36)	10,0 (10,0 - 10,0) (38)	8 (6 - 8) (9)	27,0 (23,0 - 42,0) (47)	25,0 (20,0 - 40,0) (47)
pFx	9,4 (8,1 - 11,8) (16)	1,00 (0,76 - 1,14) (15)	10,0 (10,0 - 10,0) (15)	8 (3 - 8) (5)	25,0 (22,0 - 30,0) (19)	24,0 (22,0 - 28,0) (19)
p+vFx	10,3 (9,0 - 12,4) (27)	0,88 (0,78 - 1,06) (23)	10,0 (10,0 - 10,0) (24)	8 (6,5 - 8) (8)	27,0 (21,0 - 32,0) (26)	24,0 (17,8 - 30,3) (26)
Gesamt	10,0 (8,1 - 12,0) (131)	0,95 (0,80 - 1,13) (122)	10,0 (10,0 - 10,0) (125)	8 (8 - 8) (44)	27,0 (22,0 - 38,0) (147)	25,0 (21,0 - 35,0) (147)
sekundäre Osteoporose						
OFx	9,6 (8,2 - 11,0) (32)	0,98 (0,86 - 1,16) (25)	10,0 (10,0 - 10,0) (32)	8 (8 - 8) (12)	29,0 (24,5 - 32,0) (33)	28,0 (22,5 - 30,5) (33)
vFx	10,0 (9,0 - 13,7) (31)	0,93 (0,74 - 1,04) (26)	10,0 (10,0 - 10,0) (28)	5 (2,5 - 8) (5)	28,0 (21,5 - 39,0) (33)	24,0 (20,0 - 34,0) (33)
pFx	10,0 (7,3 - 11,4) (13)	1,04 (0,87 - 1,15) (13)	10,0 (10,0 - 10,0) (15)	8 (8 - 8) (2)	24,0 (20,0 - 32,0) (15)	24,0 (20,0 - 28,0) (15)
p+vFx	10,0 (8,7 - 12,9) (25)	0,83 (0,70 - 1,00) (23)	10,0 (4,0 - 10,0) (23)	7 (4 - 8) (6)	23,0 (19,0 - 32,0) (27)	22,0 (18,0 - 30,0) (27)
Gesamt	10,0 (8,6 - 12,6) (101)	0,95 (0,81 - 1,08) (87)	10,0 (7,8 - 10,0) (98)	8 (4,5 - 8) (25)	27,0 (22,0 - 32,8) (108)	26,0 (20,0 - 30,0) (108)
Vergleichsgruppe						
Gesamt	9,5 (8,2 - 10,7) (30)	0,35 (0,31 - 0,45) (30)	10,0 (10,0 - 10,0) (30)	8 (8 - 8) (30)	36,0 (28,0 - 40,0) (30)	35,0 (25,8 - 38,0) (30)

OFx- keine Frakturen; vFx- vertebrale Frakturen; pFx- periphere Frakturen; p+vFx- periphere und vertebrale Frakturen; CRT- Chair-Rising-Test [s]; GG- Ganggeschwindigkeit [m/s]; TS- Tandemstand [s]; TG- Tandemgang; HK- Handkraft [kg]; re- rechts; li- links; M- Median; n- Patientenzahl.

Tabelle 12: Laborparameter: Elektrolyte und Enzyme des Knochenstoffwechsels der Studiengruppen

Gruppe	Na [mmol/l] M (1. - 3. Quartil) (n)	Ca [mmol/l] M (1. - 3. Quartil) (n)	P [mmol/l] M (1. - 3. Quartil) (n)	AP [µmol/sl] M (1. - 3. Quartil) (n)	Ostase [µg/l] M (1. - 3. Quartil) (n)	Trap5b [U/l] M (1. - 3. Quartil) (n)	Ostase/ Trap5b M (1. - 3. Quartil) (n)
Osteoporose							
0Fx	139,0 (138,0 - 141,0) (34)	2,40 (2,34 - 2,47) (91)	1,10 (1,02 - 1,21) (87)	1,25 (1,07 - 1,60) (90)	13,00 (9,88 - 16,30) (89)	3,60 (2,82 - 4,67) (84)	3,43 (2,62 - 5,26) (84)
vFx	140,0 (136,0 - 141,0) (17)	2,40 (2,32 - 2,48) (84)	1,09 (0,99 - 1,24) (84)	1,37 (1,11 - 1,62) (78)	11,60 (8,35 - 14,95) (86)	3,17 (2,60 - 4,36) (77)	3,80 (2,86 - 4,66) (77)
pFx	138,0 (136,8 - 140,3) (14)	2,43 (2,36 - 2,50) (35)	1,08 (0,98 - 1,18) (34)	1,35 (1,12 - 1,67) (33)	13,20 (9,25 - 16,85) (33)	3,22 (2,68 - 4,03) (32)	4,01 (3,29 - 4,80) (31)
p+vFx	137,5 (136,0 - 138,0) (8)	2,41 (2,31 - 2,50) (58)	1,12 (0,98 - 1,26) (57)	1,34 (1,06 - 1,79) (55)	11,60 (8,72 - 16,50) (57)	3,30 (2,60 - 4,36) (55)	3,66 (2,86 - 4,62) (54)
Gesamt	139,0 (137,0 - 140,5) (73)	2,40 (2,33 - 2,48) (268)	1,10 (1,0 - 1,22) (262)	1,31 (1,09 - 1,63) (256)	12,10 (8,88 - 15,85) (265)	3,30 (2,64 - 4,37) (248)	3,73 (2,83 - 4,73) (246)
primäre Osteoporose							
0Fx	139,0 (137,0 - 141,0) (23)	2,38 (2,34 - 2,44) (55)	1,14 (1,02 - 1,25) (53)	1,25 (1,10 - 1,53) (54)	13,00 (10,10 - 15,25) (53)	3,79 (3,03 - 4,64) (49)	3,15 (2,51 - 4,56) (49)
vFx	139,5 (135,8 - 142,5) (8)	2,40 (2,31 - 2,46) (49)	1,11 (0,99 - 1,24) (48)	1,32 (1,02 - 1,62) (47)	11,65 (8,14 - 15,33) (50)	3,20 (2,75 - 4,03) (45)	3,82 (2,75 - 4,56) (45)
pFx	138,0 (136,0 - 141,0) (9)	2,42 (2,37 - 2,51) (19)	1,13 (1,05 - 1,21) (18)	1,40 (1,15 - 1,74) (19)	14,10 (9,78 - 17,60) (19)	3,25 (2,77 - 4,15) (17)	4,42 (3,50 - 5,12) (17)
p+vFx	138,0 (132,5 - 138,0) (5)	2,43 (2,34 - 2,50) (28)	1,14 (1,03 - 1,23) (28)	1,29 (1,05 - 1,85) (28)	12,35 (9,68 - 17,10) (28)	3,30 (2,71 - 4,76) (27)	3,63 (2,75 - 4,53) (27)
Gesamt	138,0 (137,0 - 141,0) (45)	2,40 (2,33 - 2,47) (151)	1,13 (1,01 - 1,23) (147)	1,29 (1,09 - 1,61) (148)	12,45 (9,04 - 16,03) (150)	3,43 (2,83 - 4,27) (138)	3,72 (2,63 - 4,66) (138)
sekundäre Osteoporose							
0Fx	140,0 (139,0 - 142,0) (11)	2,41 (2,33 - 2,50) (36)	1,07 (1,02 - 1,18) (34)	1,28 (1,02 - 1,87) (36)	12,90 (9,28 - 17,20) (36)	3,23 (2,33 - 4,73) (35)	3,98 (2,89 - 5,84) (35)
vFx	140,0 (136,0 - 140,5) (9)	2,41 (2,34 - 2,50) (35)	1,08 (0,99 - 1,23) (36)	1,40 (1,15 - 1,63) (31)	11,45 (8,82 - 14,45) (36)	3,06 (2,52 - 4,43) (32)	3,70 (2,90 - 5,12) (32)
pFx	138,0 (136,5 - 140,0) (5)	2,45 (2,33 - 2,50) (16)	1,02 (0,95 - 1,14) (16)	1,17 (1,07 - 1,63) (14)	11,10 (8,24 - 13,98) (14)	3,19 (2,49 - 4,04) (15)	3,73 (3,29 - 4,88) (14)
p+vFx	137,0 (3)	2,36 (2,26 - 2,51) (30)	1,11 (0,98 - 1,26) (29)	1,44 (1,07 - 1,79) (27)	11,60 (8,13 - 16,95) (29)	3,33 (2,35 - 4,30) (28)	3,68 (2,86 - 4,66) (27)
Gesamt	139,0 (137,0 - 140,0) (28)	2,41 (2,32 - 2,50) (117)	1,07 (0,98 - 1,20) (115)	1,37 (1,07 - 1,79) (108)	11,80 (8,87 - 15,70) (115)	3,22 (2,36 - 4,39) (110)	3,73 (2,89 - 5,12) (108)

0Fx- keine Frakturen; vFx- vertebrale Frakturen; pFx- periphere Frakturen; p+vFx- periphere und vertebrale Frakturen; Na- Serumnatrium [mmol/l]; Ca- Serumcalcium [mmol/l]; P- Serumphosphat [mmol/l]; AP- alkalische Phosphatase [µmol/sl]; Trap5b- Tartrat-resistente saure Phosphatase 5b [U/l]; Ostase/ Trap5b- Quotient aus Ostase und Trap 5b; M- Median; n- Patientenzahl.

Tabelle 13: Laborparameter: Hormone des Knochenstoffwechsels der Studiengruppen

Gruppe	25(OH)D [nmol/l] M (1. - 3. Quartil) (n)	25(OH)D ≤ 75 [nmol/l] M (1. - 3. Quartil) (n)	PTH [pmol/l] M (1. - 3. Quartil) (n)
Osteoporose			
0Fx	61,3 (41,6 - 78,1) (87)	50,4 (38,3 - 64,1) (63)	5,5 (3,7 - 7,7) (85)
vFx	64,6 (43,4 - 81,6) (81)	54,4 (31,4 - 64,7) (54)	5,5 (4,0 - 8,9) (82)
pFx	56,6 (40,3 - 82,8) (35)	42,4 (37,2 - 60,4) (24)	5,4 (3,5 - 8,5) (35)
p+vFx	70,3 (46,5 - 88,3) (56)	52,2 (34,7 - 65,3) (35)	6,2 (4,4 - 8,5) (54)
Gesamt	63,6 (42,4 - 81,1) (259)	50,6 (37,6 - 64,0) (176)	5,6 (3,9 - 8,3) (256)
primäre Osteoporose			
0Fx	60,3 (41,0 - 72,8) (52)	52,1 (38,1 - 65,3) (42)	4,9 (3,6 - 6,9) (52)
vFx	64,3 (43,4 - 80,4) (49)	53,1 (31,4 - 65,1) (34)	5,4 (3,9 - 8,2) (49)
pFx	53,0 (37,0 - 82,1) (19)	40,3 (28,9 - 57,7) (13)	5,9 (3,5 - 8,5) (19)
p+vFx	67,9 (51,1 - 88,3) (28)	54,5 (43,0 - 66,6) (18)	5,5 (4,4 - 7,1) (26)
Gesamt	63,3 (42,2 - 77,0) (148)	52,0 (37,0 - 64,3) (107)	5,3 (3,8 - 7,4) (146)
sekundäre Osteoporose			
0Fx	68,4 (44,8 - 84,6) (35)	47,3 (38,9 - 61,7) (21)	6,6 (4,1 - 10,2) (33)
vFx	65,6 (41,8 - 83,5) (32)	55,0 (29,8 - 63,5) (20)	5,6 (4,1 - 11,0) (33)
pFx	59,2 (42,9 - 90,2) (16)	49,4 (38,0 - 61,7) (11)	5,3 (3,8 - 8,2) (16)
p+vFx	70,4 (39,7 - 89,0) (28)	43,2 (30,1 - 65,3) (17)	7,0 (4,1 - 9,4) (28)
Gesamt	64,8 (43,0 - 84,8) (111)	49,4 (37,6 - 61,2) (69)	6,2 (4,0 - 9,6) (110)

0Fx- keine Frakturen; vFx- vertebrale Frakturen; pFx- periphere Frakturen; p+vFx- periphere und vertebrale Frakturen; 25(OH)D- 25-Hydroxyvitamin D [nmol/l]; PTH- Parathormon [pmol/l]; M- Median; n- Patientenzahl.

Tabelle 14: Korrelation nach Spearman: Anthropometrische Parameter zur Frakturanzahl

Parameter	n	v-Fx		p-Fx	
		Spearman	p-Wert	Spearman	p-Wert
Körpergröße					
Osteoporose	271	-0,06	0,35	-0,10	0,07
primäre Osteoporose	153	-0,09	0,26	-0,17	0,04
sekundäre Osteoporose	118	-0,01	0,9	-0,06	0,54
Körpergewicht					
Osteoporose	271	-0,01	0,86	-0,10	0,08
primäre Osteoporose	153	0,02	0,82	-0,14	0,09
sekundäre Osteoporose	118	-0,06	0,49	-0,07	0,44
BMI					
Osteoporose	271	0,03	0,68	-0,05	0,42
primäre Osteoporose	153	0,1	0,24	-0,06	0,48
sekundäre Osteoporose	118	-0,08	0,42	-0,04	0,65
Bauchumfang					
Osteoporose	166	0,007	0,93	-0,035	0,65
primäre Osteoporose	96	0,02	0,85	-0,07	0,47
sekundäre Osteoporose	70	-0,03	0,82	-0,03	0,84
viszerale Fettmasse					
Osteoporose	266	0,11	0,07	-0,05	0,4
primäre Osteoporose	152	0,16	0,04	-0,03	0,72
sekundäre Osteoporose	114	0,06	0,56	-0,06	0,51
Körperfettmasse					
Osteoporose	266	-0,11	0,07	0,03	0,66
primäre Osteoporose	152	-0,02	0,78	0,03	0,71
sekundäre Osteoporose	114	-0,24	0,01	0,009	0,92
Muskelgehalt					
Osteoporose	265	0,09	0,15	-0,05	0,38
primäre Osteoporose	152	0,008	0,92	-0,09	0,28
sekundäre Osteoporose	113	0,19	0,045	-0,003	0,98

n- Patientenanzahl; v-Fx- vertebrale Frakturen; p-Fx- periphere Frakturen; Spearman- Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman; p-Wert- Irrtumswahrscheinlichkeit; BMI- Body-Mass-Index.

Es bestand eine signifikant negative Korrelation ($p = 0,04$) zwischen der Körpergröße von Patienten mit primärer Osteoporose und der peripheren Frakturanzahl (farbig hinterlegt).

Es existierte für Patienten mit primärer Osteoporose eine signifikant positive Korrelation ($p = 0,04$) zwischen dem viszeralen Fettanteil und der Anzahl an Wirbelkörperfrakturen (farbig hinterlegt). Je mehr viszerales Fett Patienten mit primärer Osteoporose hatten, desto mehr vertebrale Frakturen traten auf.

Es konnte für Erkrankte mit sekundärer Osteoporose eine signifikant negative Korrelation ($p = 0,01$) zwischen der Körperfettmasse und der Anzahl von Wirbelkörperfrakturen nachgewiesen werden (farbig hinterlegt). Je geringer die Körperfettmasse dieser Patienten war, desto mehr vertebrale Frakturen.

Es konnte ein signifikant positiver Zusammenhang ($p = 0,045$) zwischen dem Muskelgehalt und der vertebrale Frakturanzahl für Patienten mit sekundärer Osteoporose bewiesen werden (farbig hinterlegt). Je höher der Muskelgehalt der Patienten mit sekundärer Osteoporose war, desto mehr vertebrale Frakturen traten auf.

Tabelle 15: Korrelation nach Spearman: Physische Aktivitätsparameter zur Frakturanzahl

Parameter	n	v-Fx		p-Fx	
		Spearman	p-Wert	Spearman	p-Wert
CRT					
Osteoporose	232	0,25	< 0,001	0,09	0,16
primäre Osteoporose	131	0,26	0,002	0,13	0,14
sekundäre Osteoporose	101	0,23	0,02	0,04	0,73
Ganggeschwindigkeit					
Osteoporose	209	-0,30	< 0,001	-0,06	0,36
primäre Osteoporose	122	-0,27	0,003	-0,06	0,36
sekundäre Osteoporose	87	-0,35	0,001	-0,06	0,57
Tandemstand					
Osteoporose	223	-0,14	0,04	-0,12	0,08
primäre Osteoporose	125	-0,18	0,046	-0,05	0,55
sekundäre Osteoporose	98	-0,11	0,30	-0,15	0,13
Tandemgang					
Osteoporose	69	-0,21	0,09	-0,13	0,30
primäre Osteoporose	44	-0,10	0,50	-0,35	0,09
sekundäre Osteoporose	25	-0,20	0,19	-0,009	0,97
Handkraft rechts					
Osteoporose	255	-0,04	0,58	-0,19	0,003
primäre Osteoporose	147	-0,01	0,88	-0,14	0,09
sekundäre Osteoporose	108	-0,05	0,62	-0,22	0,02
Handkraft links					
Osteoporose	255	-0,04	0,51	-0,18	0,005
primäre Osteoporose	147	-0,05	0,53	-0,19	0,02
sekundäre Osteoporose	108	-0,01	0,89	-0,16	0,11

n- Patientenzahl; v-Fx- vertebrale Frakturen; p-Fx- periphere Frakturen; Spearman- Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman; p-Wert- Irrtumswahrscheinlichkeit; CRT- Chair-Rising-Test. Es konnte eine signifikant positive Korrelation sowohl für alle Patienten ($p < 0,001$) als auch für Erkrankte mit primärer ($p = 0,002$) und sekundärer Osteoporose ($p = 0,02$) zwischen der absolvierten Zeit im Chair-Rising-Test und der vertebralen Frakturanzahl nachgewiesen werden (farbig hinterlegt). Je mehr Wirbelkörperfrakturen die Patienten hatten, desto mehr Zeit brauchten sie für den Test. Es bestand eine signifikant negative Korrelation zwischen der Anzahl der vertebralen Frakturen und der Ganggeschwindigkeit sowohl für alle Erkrankten ($p < 0,001$) als auch für Erkrankte mit primärer ($p = 0,003$) und sekundärer Osteoporose ($p = 0,001$) (farbig hinterlegt). Je mehr Wirbelkörperfrakturen die Patienten hatten, desto langsamer waren sie. Es konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen der Anzahl der vertebralen Frakturen und der Zeit im Tandemstand für alle Erkrankten ($p = 0,04$) und für Patienten mit primärer Osteoporose ($p = 0,046$) ermittelt werden (farbig hinterlegt). Je mehr Wirbelkörperfrakturen die Erkrankten hatten, desto weniger Zeit konnten sie im Tandemstand verharren. Es zeigte sich eine signifikant negative Beziehung zwischen der peripheren Frakturanzahl und der Handkraft beidseits (rechts $p = 0,003$; links $p = 0,005$). Diese Korrelation konnte sowohl für die rechte Handkraft und Erkrankte mit sekundärer Osteoporose ($p = 0,02$) als auch für die linke Handkraft und Patienten mit primärer Osteoporose ($p = 0,02$) ausgemacht werden (farbig hinterlegt). Je mehr periphere Frakturen diese Erkrankten hatten, desto geringer war die entsprechende Handkraft.

Tabelle 16: Korrelation nach Spearman: Elektrolyte und Enzyme des Knochenstoffwechsels zur Frakturanzahl

Laborparameter	n	v-Fx		p-Fx	
		Spearman	p-Wert	Spearman	p-Wert
Natrium					
Osteoporose	73	-0,16	0,18	-0,26	0,03
primäre Osteoporose	45	-0,11	0,49	-0,18	0,23
sekundäre Osteoporose	28	-0,26	0,18	-0,39	0,04
Calcium					
Osteoporose	268	-0,03	0,59	0,07	0,23
primäre Osteoporose	151	-0,01	0,88	0,18	0,02
sekundäre Osteoporose	117	-0,05	0,59	-0,04	0,66
Phosphat					
Osteoporose	262	-0,04	0,50	-0,01	0,82
primäre Osteoporose	147	-0,05	0,53	-0,02	0,86
sekundäre Osteoporose	115	-0,03	0,78	-0,02	0,88
AP					
Osteoporose	256	0,09	0,14	0,05	0,41
primäre Osteoporose	148	0,07	0,42	0,09	0,29
sekundäre Osteoporose	108	0,11	0,25	-0,001	0,99
Ostase					
Osteoporose	265	-0,09	0,14	0,03	0,58
primäre Osteoporose	150	-0,09	0,26	0,11	0,19
sekundäre Osteoporose	115	-0,08	0,39	-0,06	0,53
Trap5b					
Osteoporose	248	-0,06	0,33	-0,04	0,51
primäre Osteoporose	138	-0,14	0,10	-0,08	0,35
sekundäre Osteoporose	110	0,02	0,87	0,001	0,99
Ostase/Trap5b					
Osteoporose	246	-0,002	0,98	0,09	0,15
primäre Osteoporose	138	0,03	0,77	0,17	0,05
sekundäre Osteoporose	108	-0,05	0,63	-0,01	0,91

n- Patientenzahl; v-Fx- vertebrale Frakturen; p-Fx- periphere Frakturen; Spearman- Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman; p-Wert- Irrtumswahrscheinlichkeit; AP- alkalische Phosphatase; Trap5b- Tartrat-resistente saure Phosphatase 5b; Ostase/Trap5b- Quotient aus Ostase und Trap5b.

Es bestand eine signifikant negative Korrelation zwischen dem serologischen Natriumgehalt und der peripheren Frakturanzahl, was alle Erkrankten ($p = 0,03$) und Patienten mit sekundärer Osteoporose ($p = 0,04$) betraf (farbig hinterlegt). Je niedriger der Gehalt an Serumnatrium war, desto mehr periphere Frakturen traten auf.

Es zeigte sich für Erkrankte mit primärer Osteoporose ein signifikant positiver Zusammenhang ($p = 0,02$) zwischen dem serologischen Calciumwert und der Anzahl an peripheren Frakturen (farbig hinterlegt). Je mehr periphere Knochenbrüche auftraten, desto höher war der Serumcalciumgehalt.

Tabelle 17: Korrelation nach Spearman: Hormone des Knochenstoffwechsels zur Frakturanzahl

Laborparameter	n	v-Fx		p-Fx	
		Spearman	p-Wert	Spearman	p-Wert
25(OH)D					
Osteoporose	259	0,06	0,33	0,04	0,57
primäre Osteoporose	148	0,14	0,08	0,08	0,37
sekundäre Osteoporose	111	-0,05	0,58	-0,02	0,82
25(OH)D-Hypovitaminose ($\leq 75\text{nmol/l}$)					
Osteoporose	176	-0,004	0,96	-0,03	0,70
primäre Osteoporose	107	0,06	0,52	-0,01	0,90
sekundäre Osteoporose	69	-0,10	0,40	-0,05	0,69
PTH					
Osteoporose	256	0,04	0,56	< 0,001	1
primäre Osteoporose	146	0,06	0,45	0,06	0,45
sekundäre Osteoporose	110	-0,01	0,91	-0,10	0,29

n- Patientenanzahl; v-Fx- vertebrale Frakturen; p-Fx- periphere Frakturen; Spearman- Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman; p-Wert- Irrtumswahrscheinlichkeit; 25(OH)D- 25-Hydroxyvitamin D; PTH- Parathormon.

Tabelle 18: Negativ-binomiale Regressionsanalyse mit Log-Verknüpfung

Parameter	Exp(B)	95%-Konfidenzintervall für Exp(B)		Signifikanz
		Unterer Wert	Oberer Wert	
Gesamtfrakturanzahl				
CRT	1,07	1,01	1,14	0,031
25(OH)D	1,01	1,00	1,02	0,030
Trap5b	0,80	0,67	0,96	0,018
AP	1,13	0,98	1,31	0,091
Ganggeschwindigkeit	0,38	0,13	1,14	0,083
vertebrale Frakturanzahl				
CRT	1,12	1,03	1,20	0,007
Geschlecht	0,30	0,13	0,70	0,005
Körpergröße	0,97	0,94	1,0004	0,047
25(OH)D	1,01	1,00	1,02	0,137
periphere Frakturanzahl				
Handkraft rechts	0,96	0,92	0,99	0,004
Calcium	10,85	0,95	124,09	0,055

Exp(B)- exponierter Regressionskoeffizient; CRT- Chair-Rising-Test; 25(OH)D- 25-Hydroxyvitamin D; Trap5b- Tartrat-resistente saure Phosphatase 5b; AP- alkalische Phosphatase.

10.2 Anhang 2: Stellungnahme der Ethikkommission



Universitätsmedizin Rostock · PF 10 08 88 · 18055 Rostock

Sophie Kupfer
Am Vögenteich 14 WE.: 2.16.4
18057 Rostock

**Ethikkommission an der
Medizinischen Fakultät der
Universität Rostock**

Vorsitzender:
Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Büttner
andreas.buettner@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9900

Geschäftsstellenleiterin:
Swaantje Kohlschein
kautz@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9904

Geschäftsstelle:
ethik@med.uni-rostock.de
Telefon: +49 381 494-9939
Fax: +49 381 494-9902
Homepage:
www.ethik.med.uni-rostock.de

20.12.2014

Stellungnahme der Ethikkommission

Titel der Studie: Einflussfaktoren Osteoporose

Studienleitung: Prof. Dr. Hans-Christof Schober, Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Innere Medizin I

Promovendin: Sophie Kupfer

Registriernummer: (Bei Schriftwechsel bitte stets angeben) **A 2014-0179**

Eingang Ethikkommission: 10.12.2014

Sehr geehrte Frau Kupfer,

der Vorsitzende der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock hat die von Ihnen eingereichten Unterlagen im Auftrag der Kommission geprüft. Die Unterlagen liegen der Kommission vollständig vor.

Es bestehen aus **berufsrechtlicher und ethischer Sicht keine Bedenken** gegen die Durchführung des o.g. Forschungsprojektes.

Wir weisen Sie darauf hin, dass die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters des Projektes und der teilnehmenden Ärzte entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission von dieser Stellungnahme unberührt bleibt.

Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Allgemeine Hinweise:

1. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser klinischen Prüfung verbleibt beim Sponsor, bei der Leiterin/dem Leiter der klinischen Prüfung und bei den Prüferinnen/Prüfern.
2. Zusammensetzung und Arbeitsweise der Ethik-Kommission entsprechen nationalen Gesetzen, Vorschriften und der ICH-GCP-Leitlinie in der jeweils gültigen Fassung.

Mit freundlichen Grüßen


Univ.-Prof. Dr. med. A. Büttner
Vorsitzender der Ethikkommission


Swaantje Kohlschein
Geschäftsstellenleiterin

Anlage:
Mitgliederliste der Ethikkommission

Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Mitglieder der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

- Vorsitz: Herr Prof. Dr. med. Andreas Büttner
Facharzt für Rechtsmedizin
- Mitglieder: Frau Dr. med. Barbara Hortian
Facharzt für Physiologie
- Herr Prof. Dr. Günther Kundt
Biometriker
- Herr Dr. jur. Markus Glöckner
Jurist
- Frau Katrin Jeremias
Krankenhausseelsorgerin
- Herr Prof. Dr. med. Detlef Schläfke
Facharzt für Nervenheilkunde
- Frau Dr. med. Silke Müller
Facharzt für Klinische Pharmakologie
- Herr PD Dr. med. Carl-Friedrich Classen
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin
- Herr Dr. med. Michael Bolz
Facharzt für Frauenheilkunde / Geburtshilfe
- Herr Prof. Dr. med. Gerhard Stuhldreier
Facharzt für Chirurgie
Facharzt für Kinderchirurgie
- Frau Dr. med. Brigitte Kragl