

Universitätsmedizin Rostock

Klinik für Unfall-, Hand-, und Wiederherstellungschirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Mittlmeier

und

Kinder- und Jugendklinik

Direktor (k): Prof. Dr. med. Manfred Ballmann

und

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Direktor: Prof. Dr. med. Daniel A. Reuter

Ergebnisse einer longitudinalen Studie zum postmenopausalen Knochenstoffwechsel: Stellenwert der Atemgasanalyse im Vergleich zu dynamischen Handkraftmessungen und anderen etablierten Verfahren



Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von:

Celine Broderius

geboren am 08.10.1996 in Eutin

Rostock, 2024

Dekan: Prof. Dr. med. Bernd J. Krause

Gutachter:

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Mittlmeier

Universitätsmedizin Rostock

Klinik für Unfall-, Hand-, und Wiederherstellungschirurgie

Prof. Dr. med. Jochen K. Schubert

Universitätsmedizin Rostock

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Prof. Dr. med. Christian Kleber

Universitätsklinikum Leipzig

Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Plastische
Chirurgie

Einreichung: 2024

Verteidigung: 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 Knochenstoffwechsel	1
1.1.1 Physiologie des Knochenstoffwechsels	1
1.1.2 Endokriner Regelkreis der Knochenhomöostase	4
1.2 Ätiologie, Symptome, Therapie und Diagnostik einer Osteoporose	6
1.2.1 Alternative Verfahren zur Ergänzung und Verbesserung der Osteoporose-Diagnostik	9
1.2.1.1 Knochendichtemessung mit quantitativen Ultraschallverfahren	9
1.2.1.2 Handkraft als dynamischer Parameter der Knochendichte	10
1.3 Messung des Atemgasmetaboloms in Echtzeit als diagnostisches Mittel	11
1.3.1 Atemgasanalysen der alternden Frau im Kontext einer postmenopausalen Osteoporose	13
2 Ziel der Arbeit	14
3 Patienten und Methoden	15
3.1 Design und Ablauf der Studie	15
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	17
3.1.2 Patientenrekrutierung	17
3.2 Studienuntersuchungen	17
3.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	17
3.2.2 Pulsechographische Bestimmung der Knochendichte	18
3.2.3 Analyse des Atemgasmetaboloms mit der PTR-ToF-MS	19
3.2.4 Orts- und zeitaufgelöste Bestimmung der Griffkraft	20
3.2.5 Bestimmung der Griffkraft mit einem Handdynamometer	21
3.2.6 Bestimmung von Knochenmarkern im Serum	22
3.2.7 DASH-Fragebogen	22
3.2.8 Statistische Auswertungen	23

4	Ergebnisse	24
4.1	Pulsechographische Bestimmung der Knochendichte	27
4.2	Ergebnisse der Atemgasanalysen	28
4.3	Messung der Griffkraft	32
4.4	Systemische Konzentration von iFGF-23, Klotho, Sclerostin, BAP und TRAP5b bei Studieneinschluss und bei der letzten Studienuntersuchung	39
4.5	Funktionsstatus der oberen Extremität - DASH-Fragebogen	41
5	Diskussion	42
5.1	Biomarker im Atemgas postmenopausaler Frauen	42
5.2	Einfluss der Knochengesundheit auf die Handkraft	44
5.3	Knochenumsatzparameter im Blut als Indikator für den Knochenstatus	45
5.4	Objektivierung der Osteoporose-assoziierten Einschränkung im Alltag anhand eines Fragebogens	46
5.5	Grenzen der vorliegenden Arbeit	46
5.6	Fazit und Ausblick	47
6	Zusammenfassung	48
7	Thesen	49
8	Literaturverzeichnis	50
9	Anhang	59
10	Lebenslauf	64
11	Danksagung	65

Abkürzungsverzeichnis

1,25-(OH) ₂ -D ₃	Dihydroxycholecalciferol
AG RomBAT	Arbeitsgruppe Rostock medical Breath Research Analytics and Technologies
AMS	Allylmethylsulfid
BAP	Bone-specific Alkaline Phosphatase
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
BMP	Bone Morphogenic Protein
CaSR	Calcium-sensing receptor
COPD	chronische obstruktive Lungenerkrankung
DASH	Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand
DMS	Dimethylsulfid
DVO	Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.
DXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FGF-23	Fibroblast Growth Factor 23
GCxGC-ToF-MS	hochauflösende Flugzeit-Massenspektrometrie
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
H ₃ O ⁺	Primärionen
iFGF-23	intact Fibroblast Growth Factor 23
IGF	Insulin-like-Growth-Factor

LRP5/6	low density lipoprotein receptor-related proteins 5 and 6
M-CSF	Macrophage-Colony-Stimulating Factor
NPT	Na ⁺ /Phosphat-Kotransporter
OPG	Osteoprotegerin
PTH	Parathormon
PTR-ToF-MS	Proton-Transfer-Reaction-Time-of-Flight-Mass-Spectrometer
QUS	quantitativer Ultraschall
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand
SCFAs	short chain fatty acids
TRAP	Tartrat-resistente saure Phosphatase
VOCs	Volatile Organic Compounds
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: *Spongiosa und Kompakta eines Röhrenknochens (Modifiziert nach Eckstein et al. 2010)*
- Abb. 2: *Schematische Darstellung des Knochenbaus (Modifiziert nach DeNapoli et al. 2022)*
- Abb. 3: *Wirkungen von PTH, Calcitriol, FGF23 und Klotho auf den Calcium-Phosphat-Haushalt (Übernommen von Gorvin 2021)*
- Abb. 4: *Zusammensetzung und Ursprung von flüchtigen organischen Verbindungen in der Atemluft (Übernommen von Miekisch et al. 2022)*
- Abb. 5: *Mögliche exogene und endogene Quellen der VOCs (Modifiziert nach Miekisch et al. 2022)*
- Abb. 6: *Studienprotokoll - Untersuchungsinhalte der monatlichen Messungen*
- Abb. 7: *Bestimmung der Knochendichte mit dem Bindex®*
- Abb. 8: *Schematischer Aufbau und Ablauf der Atemgasanalyse mit der PTR-ToF-MS (Modifiziert nach Sukul et al 2014)*
- Abb. 9: *Schematische Darstellung des gemessenen Hand- und Fingerabdrucks (Modifiziert nach Garkisch et al. 2020)*
- Abb. 10: *Anzahl der Probandinnen die zwischen Juni 2019 und Dezember 2021 monatlich in die Studie eingeschlossen wurden*
- Abb. 11: *Longitudinale Veränderung der Knochendichte*
- Abb. 12: *Heatmap ausgewählter Substanzen*
- Abb. 13: *Atemkonzentration von Allymethylsulfid (AMS), Dimethylsulfid (DMS), Butanthiol und Buttersäure in Relation zum Osteoporoserisiko bei Studieneinschluss*
- Abb. 14: *Atemkonzentration von Allymethylsulfid (AMS), Dimethylsulfid (DMS), Butanthiol und Buttersäure, bei Kategorisierung der Probandinnen entsprechend dem Alter bei Studieneinschluss*

- Abb. 15: *Vergleich der statischen (Jamar® Dynamometer) und der dynamischen Messung (Manographie® System) der Griffkraft für die dominante (A) und die nicht-dominante Hand (B)*
- Abb. 16: *Vergleich der Griffkraft gesunder Kontrollprobandinnen bei korrekter und falscher Kalibrierung der Messzylinder*
- Abb. 17: *Entwicklung der Griffkraft nach distaler Radiusfraktur*
- Abb. 18: *Darstellung des Finger- und Handabdrucks der gesunden und frakturierten Seite nach distaler Radiusfraktur in Form von Isobaren*
- Abb. 19: *Gesamtkraft der dominanten (A) und nicht-dominanten (B) Hand für Probandinnen mit geringem (grüne Symbole) und erhöhtem (orangene Symbole) Osteoporoserisiko*
- Abb. 20: *Plasmaspiegel von iFGF-23 (A) und Klotho (B) bei Studieneinschluss (t_1) und zur Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten (t_{12}) in Relation zum Osteoporoserisiko*
- Abb. 21: *Plasmaspiegel von Sclerostin bei Studieneinschluss (t_1) und zur Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten (t_{12})*
- Abb. 22: *Plasmaspiegel von BAP (A) und TRAP5b (B) bei Studieneinschluss (t_1) und zur Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten (t_{12}) in Relation zum Osteoporoserisiko*

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologie der Osteoporose

Tabelle 2: Anthropometrische und klinische Charakteristika der Studienpopulation bei Studieneinschluss

Tabelle 3: Entwicklung der maximalen Griffkraft innerhalb von 12 Monaten bei allen Probandinnen mit frischer Fraktur

1 Einleitung

Der natürliche Rückgang des Östrogenspiegels während der Menopause erhöht für Frauen das Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose. Es handelt sich dabei um die häufigste Knochenerkrankung älterer Menschen, welche vermehrt zum Auftreten von Knochenbrüchen führt. Der Knochen ist ein dynamisches Gewebe, das lebenslang umgebaut wird und durch eine komplexe Interaktion mit dem endokrinen System gekennzeichnet ist. Störungen der Knochenhomöostase sollten möglichst früh erkannt werden, um Brüche und deren Folgen zu verhindern.

1.1 Knochenstoffwechsel

1.1.1 Physiologie des Knochenstoffwechsels

Der Knochen übernimmt als Teil des passiven Bewegungsapparates Stütz- und Schutzfunktion für den menschlichen Körper. Er bildet zudem einen aktiven Speicher für Calcium und Phosphat und ist mit dem Knochenmark maßgeblich an der Blutbildung beteiligt. Adulte Lamellenknochen bestehen aus dem schwammartigen Lamellengeflecht im Inneren (Spongiosa) und einer umliegenden homogenen Rindenschicht (Kompakta oder Kortikalis).

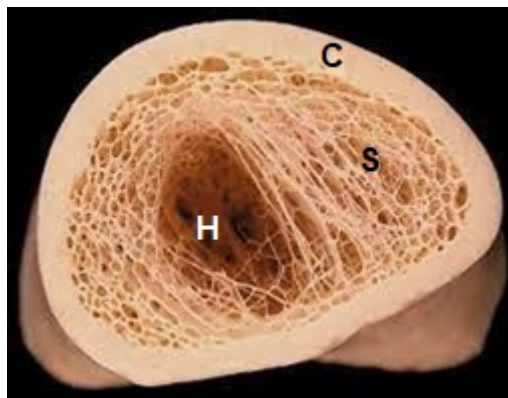


Abb. 1: Spongiosa und Kompakta eines Röhrenknochens. Querschnitt durch das distale Femur (Ansicht der proximalen Schnittfläche), Kompakta (C = Substantia compacta), Spongiosa (S = Substantia spongiosa) und Markhöhle (H = Cavitas medullar) (Modifiziert nach Eckstein et al. 2010)

Knochen befindet sich in einem ständigen Umbau (Remodeling). In der Wachstumsphase dient das Remodeling dem Längenwachstum, im erwachsenen Alter soll die Stabilität des Knochens aufrechterhalten und Mikro- sowie Makroläsionen repariert werden. Um ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Auf- und Abbau zu ermöglichen, wirken verschiedene Regulatoren in einem komplexen Feedback-System zusammen.

Der Knochenumbau lässt sich in drei Phasen aufteilen: In der Aktivierungsphase stimuliert der Macrophage-Colony-Stimulating Factor (M-CSF) die Proliferation von Osteoklastenvorläuferzellen, welche aus differenzierten myeloischen Stammzellen gebildet werden. Für die finale Aktivierung wird das RANK/RANKL-System (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B / Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand) benötigt. RANKL, ein membranständiges Protein der Osteoblastenoberfläche, bindet an den Osteoklasten-Rezeptor RANK und initiiert die terminale Differenzierung zu aktiven Osteoklasten, was gleichzeitig den Start der Resorptionsphase bedeutet. In dieser Phase werden durch Sezernierung von Protonen, sauren Phosphatasen und weiteren katabolen Enzymen Resorptionslakunen gebildet. Die im Serum nachweisbare Tartrat-resistente saure Phosphatase in der Isoform Typ 5b (TRAP5b) spiegelt dabei die Aktivität der Osteoklasten wider (Hannon et al. 2004; Halleen et al. 2000). Die damit einhergehende Freisetzung von Wachstumsfaktoren stimuliert die Osteoblasten und initiiert die Formations- oder Aufbauphase. Osteoblasten, die sich aus mesenchymalen Stammzellen differenzieren, bilden die organische Grundsubstanz des Knochens. Sie sezernieren die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP), welche zur Matrixsynthese und Knochenmineralisierung benötigt wird. Ihre Aktivität spiegelt die Osteoblastenaktivität wider. Die reifen Knochenzellen (Osteozyten) entwickeln sich und werden mit ihren langen Zellfortsätzen in die Matrix eingemauert. Dort sind sie an der Regulierung der Calciumhomöostase beteiligt. Außerdem exprimieren sie Sclerostin (Poole et al. 2005), welches durch Bindung an den LRP5/6-Rezeptor den Wnt/ β -Catenin-Signalweg und damit indirekt auch die Osteoblastengnese hemmt (Marini et al. 2023; Pietrzyk et al. 2017). Mit zunehmender mechanischer Belastung des Knochens nimmt die Konzentration von Sclerostin ab (Marini et al. 2023). Osteoblasten und Osteozyten sezernieren zusätzlich Osteoprotegerin (OPG), welcher als löslicher Rezeptor RANKL bindet und damit die Interaktion zwischen Osteoblasten und Osteoklasten und letztendlich die terminale Differenzierung der Osteoklasten verhindert.

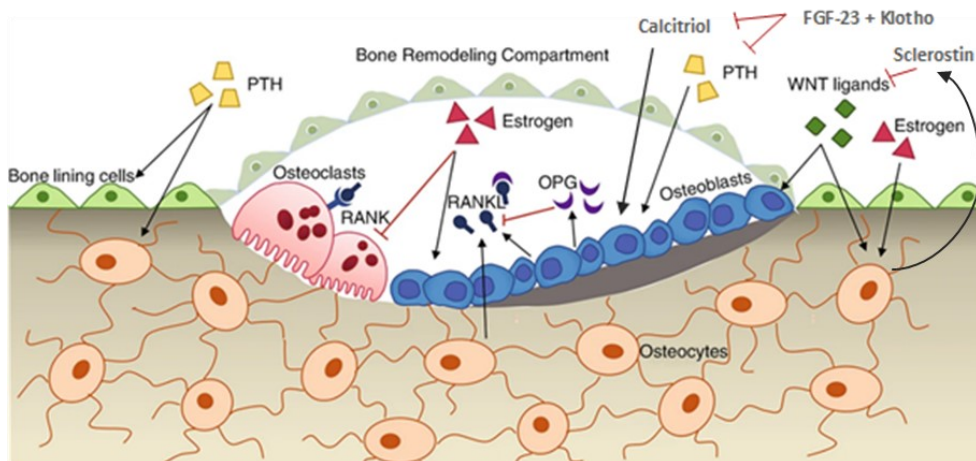


Abb. 2: Schematische Darstellung des Knochenumbaus. Der Knochenumbau wird durch verschiedene Mediatoren und endokrine Signale reguliert. PTH (Parathormon) fördert die Expression von RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand) auf der Oberfläche der Osteoblasten und -zyten. Die Aktivierung der Osteoklasten erfordert den Zell-Zell-Kontakt zwischen Osteoblasten (RANKL) und pre-Osteoklasten (RANK). RANKL bindet an RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B) und die Osteoklastengnese wird stimuliert. OPG wiederum wird von den Osteoblasten und Osteozyten sezerniert, blockiert die Bindungsstelle für RANKL auf den Pre-Osteoklasten und hemmt damit die Osteoklastengnese. FGF-23 und Klotho interagieren und hemmen die PTH- und Calcitriol-Synthese. Calcitriol stimuliert die Osteoblasten und fördert die Osteoblastengnese sowie die Knochenmineralisierung. Östrogen fördert über seine Wirkung auf die Osteoblasten und -zyten die Knochenbildung. Zusätzlich hemmt Östrogen die osteoklastische Knochenresorption direkt. Osteozyten exprimieren zudem Sclerostin, welches den Wnt/ β -Catenin-Signalweg hemmt und damit auch indirekt die Osteoblastengnese. (Modifiziert nach DeNapoli et al. 2022)

1.1.2 Endokriner Regelkreis der Knochenhomöostase

Neben der direkten Interaktion von Osteoblasten und Osteoklasten wird der Knochenstoffwechsel durch die Interaktion von Parathormon (PTH), Calcitriol (1,25-(OH)₂-D₃), Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) und Klotho sowie durch die Wirkung von Östrogen reguliert.

Der Calcium Sensing Receptor (CaSR) ist für die Regulation der Calciumhomöostase essenziell. Ein niedriger Calcium-Spiegel im Serum hemmt den CaSR und stimuliert die PTH Sekretion. PTH wird in den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen produziert, es erhöht den Calcium- und senkt den Phosphatspiegel im Blut. Über die Aktivierung des RANK/RANKL-Systems aktiviert PTH die Osteoklasten und Calcium und Phosphat werden aus dem Knochen freigesetzt. In der Niere fördert PTH die Calciumresorption und die Phosphatausscheidung (Speckmann et al. 2019). Gleichzeitig stimuliert PTH die renale Calcitriolsynthese. Calcitriol fördert die renale und enterale Resorption von Calcium und Phosphat und stimuliert die Osteoblasten. Der Serum-Calcium- und Phosphatspiegel steigt an und der Knochenaufbau sowie die Knochenmineralisierung werden gefördert. Im Knochen stimuliert PTH zudem die Freisetzung von Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23). FGF-23 ist ein Glykoprotein, das von Osteozyten und Osteoblasten gebildet wird und nach Interaktion mit seinem Ko-Rezeptor Klotho die renale Phosphatrückresorption und die Expression des Natrium/Phosphat-Kotransporters (NPT) unterdrückt und die Calcitriol - und PTH-Synthese hemmt (Jiang et al. 2023; Hu et al. 2013; Kuroo 2008; Liu et al. 2007; Kurosu et al. 2006).

Östrogene sind die wichtigsten weiblichen Sexualhormone und werden hauptsächlich in den Ovarien produziert. Sie begünstigen die Entwicklung von Osteoblasten aus mesenchymalen Vorläuferzellen und Wirken der Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten entgegen (Rabenberg et al. 2018).

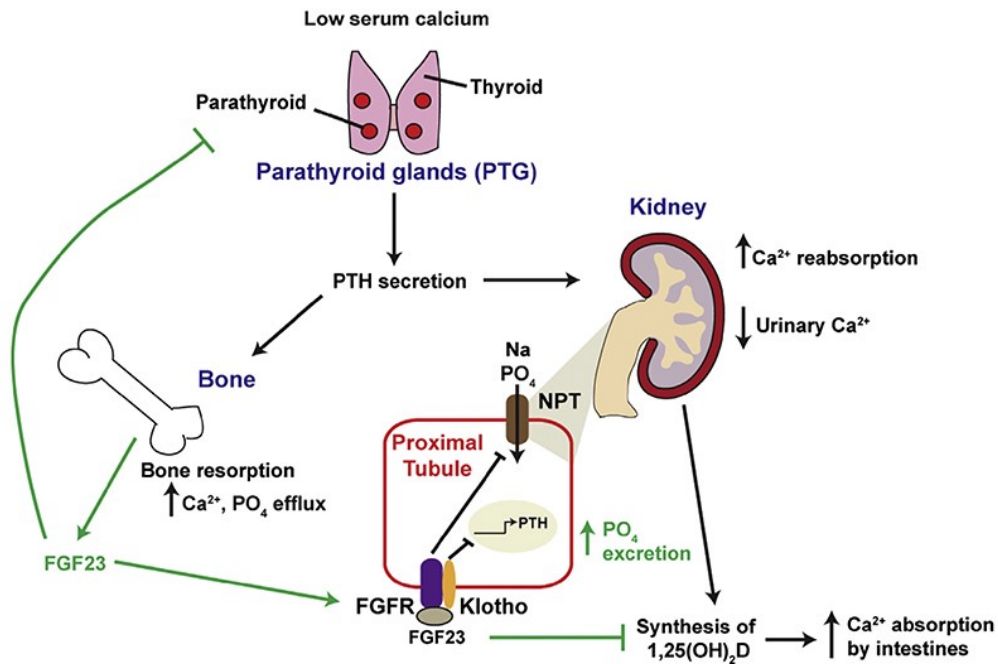


Abb. 3: Wirkungen von PTH, Calcitriol, FGF23 und Klotho auf den Calcium-Phosphat-Haushalt. Ein sinkender Calcium-Spiegel stimuliert die PTH-Sekretion. PTH setzt über das RANK/RANKL-System Calcium und Phosphat aus dem Knochen frei. In der Niere fördert PTH die Calciumresorption und die Phosphatausscheidung und stimuliert die Calcitriol-Synthese. Calcitriol wiederum fördert die Calcium-Resorption im Darm und in der Niere. Zudem stimuliert PTH die Freisetzung von FGF-23 aus dem Knochen, welches mit Klotho interagiert und über den NPT (Natrium/Phosphat-Kotransporter) die renale Phosphatrückresorption hemmt. FGF-23 hemmt wiederum die Calcitriol- und PTH-Synthese. (Übernommen von Gorvin 2021)

1.2 Ätiologie, Symptome, Therapie und Diagnostik einer Osteoporose

Störungen einer oder mehrerer Komponenten des Knochenstoffwechsels können zu Knochenerkrankungen mit überschießender (Osteopetrose) oder reduzierter Mineralisierung (Osteoporose) führen. Letzteres tritt gehäuft bei postmenopausalen Frauen und älteren Menschen auf.

Eine Osteoporose ist durch die gestörte Mikroarchitektur des Knochens mit Reduktion des Mineralgehaltes und einem erhöhten Frakturrisiko charakterisiert. Die Erkrankung entwickelt sich in der Regel schleichend und wird häufig erst diagnostiziert, wenn es nach einem Bagateltrauma zu einer Fraktur gekommen ist.

Ätiologisch wird zwischen einer primären und einer sekundären Form unterschieden, wobei die primäre Form mit ca. 95% überwiegt (Tab. 1). Frauen sind im Vergleich zu Männern deutlich häufiger und in jüngerem Alter betroffen. In Deutschland liegen die Prävalenzen von Frauen und Männern bei etwa 23 % bzw. knapp 7% (Kanis et al. 2021; Gosch et al. 2019).

Tabelle 1: Ätiologie der Osteoporose

	Formen der Osteoporose
Primäre Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> Postmenopausale Osteoporose (Typ I) Senile Osteoporose (Typ II) Idiopathische Osteoporose junger Menschen (selten)
Sekundäre Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> Medikamentös: systemische Langzeittherapie mit Glucocorticoiden, Protonenpumpeninhibitoren, Aromatasehemmern, Anfallssuppressiva u.a. Endokrinologisch: Endogenes Cushing-Syndrom, Hypogonadismus, primäre Hypoparathyreoidismus, Hypophyseninsuffizienz, Hyperthyreose, Diabetes mellitus Typ 1 u.a. Hereditär: Ehlers-Danlos-Syndrom, Osteogenesis imperfecta, Marfan-Syndrom u.a. Weitere: Essstörung, Malabsorptionssyndrom, Immobilisation

Pathophysiologisch lassen sich bei der primären Form eine „High-Turnover-Osteoporose“ mit vermehrtem Knochenabbau und eine „Low-Turnover-Osteoporose“ mit verringertem bzw. verlangsamtem Knochenaufbau unterscheiden. Mit zunehmendem Alter nimmt die Osteoblastenaktivität ab. Zusätzlich wird der Knochenaufbau durch fehlende mechanische Reize bei besonders schlanken und immobilen alten Menschen gehemmt, was in Summe bei älteren Menschen zu einer Typ-II-Osteoporose auf der Grundlage eines „Low-Turnover“ des Knochenstoffwechsels führt. Die Entwicklung einer Typ-I-Osteoporose nach Eintritt in die Menopause liegt einem High-Turnover zugrunde (Rabenberg et al. 2018).

Die Postmenopause wird als der Zeitraum im Leben einer Frau ab einem Jahr nach der letzten Regelblutung definiert, wobei eine vorherige regelmäßige Menstruation vorausgesetzt wird (WHO 1996). Durch Ausschöpfung der Follikel und Einstellung der Eierstockfunktion fällt der Östrogenspiegel stark ab. Obwohl es sich nicht um eine Erkrankung, sondern um ein physiologisches Ereignis handelt, erleben viele Frauen durch die damit verbundene hormonelle Veränderung eine körperliche und psychische Umstellung, die gesundheitliche Folgen haben kann (Davis et al. 2023). Parallel zum Abfall des Östrogenspiegels sinkt die Aktivität der Osteoblasten und das Risiko einer katabolen Stoffwechsellage steigt. Zusätzlich können mit zunehmendem Alter für Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose Faktoren, die eine senile Typ-II-Osteoporose auslösen können (zunehmendes Alter, geringes Körpergewicht, Immobilität), verstärkend hinzukommen. Folglich erkranken Frauen früher und häufiger an einer Osteoporose als Männer (Kanis et al. 2021; Borgström et al. 2020).

Der klinische Verlauf einer Osteoporose bleibt lange Zeit unauffällig. Als Folge der veränderten Knochenstruktur können Frakturen nach Bagatelltraumen (low energy falls) und/oder Spontanfrakturen auftreten. Diese treten am Häufigsten im Bereich der Hüfte, der Wirbelsäule, des distalen Unterarms und des proximalen Oberarms auf und werden unter dem Begriff der „Major osteoporotic fractures“ zusammengefasst (Borgström et al., 2020). Mit dem Auftreten einer osteoporotischen Fraktur steigt auch das Risiko für weitere Frakturen an (Borgström et al., 2020). Dennoch wird bei Patienten mit einer distalen Radiusfraktur seltener als nach Hüft- oder Wirbelkörperfrakturen untersucht, ob eine Osteoporose vorliegt und dementsprechend auch keine passende Therapie begonnen (Shah et al. 2020; Gong et al. 2009). Sogar bei Patienten mit einer diagnostizierten Osteoporose besteht aktuell eine Behandlungslücke von etwa 30% (McCloskey et al. 2021).

Bei Frauen liegt das mittlere Alter für das Auftreten einer distalen Radiusfraktur bei etwa 65 Jahren und für Hüftfrakturen bei 80 Jahren (Kanis et al., 2021). Eine zielführende Diagnostik und ggf. Einleitung der entsprechenden Therapie bei Patienten mit einer Radiusfraktur könnte dazu beitragen, das Risiko für weitere Frakturen zu senken (Shah et al., 2020; Kurth & Lange, 2018).

Eine Behandlung mit Bisphosphonaten, monoklonalen Antikörpern und Hormonersatzpräparaten erwiesen sich als wirksame Strategien zur Behandlung einer Osteoporose (Saag et al. 2017; Cosman et al. 2016; Cummings et al. 2009; Cummings et al. 2008). Präventive Maßnahmen wie die Aufrechterhaltung eines physiologischen Vitamin D-Spiegels haben ebenfalls einen positiven Effekt auf die Knochenmasse (Brincat et al. 2015). Muskel- und Kraftaufbau sowie Koordinationsübungen können das Frakturrisiko für Patienten mit Osteoporose zusätzlich senken und die Knochenmineraldichte positiv beeinflussen (Zhang et al. 2022; Gianoudis et al. 2014).

Die Basisdiagnostik für Osteoporose besteht aus Anamnese, klinischer Untersuchung, der Bestimmung der Knochendichte und einer quantitativen Bestimmung von ausgewählten Blutparametern, wobei alleine ein pathologisches Ergebnis in der Knochendichtemessung ausreicht, um die Diagnose Osteoporose zu stellen (DVO 2023).

Aktueller Goldstandard für die Knochendichtemessung ist die Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA-Messung). Die gemessenen Dichtewerte werden anhand des T-Scores eingeordnet und gelten ab Werten von $-2,5$ oder weniger als diagnosesichernd.

Zu den Parametern des Basislabors gehören der Calcium- und Phosphatspiegel sowie solche, die eine Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Form ermöglichen (z.B. Entzündungsparameter, C-reaktives Protein oder alkalische Phosphatase).

Die alleinige Diagnosesicherung auf Basis der DXA-Messung sollte kritisch betrachtet werden. Eine erniedrigte Knochendichte wird bei dieser Messmethode mit dem Osteoporoserisiko gleichgesetzt, obwohl keine Aussage über den Knochenmineralstatus getroffen werden kann (Kanis et al. 1994). Zudem lässt sich insbesondere bei adipösen Patienten eine Diskrepanz zwischen den Dichtewerten der einzelnen Skelettbereiche beobachten (Al Zaid et al. 2022), sodass eine Einteilung in das Klassifikationssystem nach WHO schwierig ist (El Maghraoui et al. 2007). Zusätzlich können Knochenerkrankungen wie Osteomalazien oder Arthrosen zur Unterschätzung der Knochendichte in einer DXA-Messung führen (Kanis et al. 2019).

1.2.1 Alternative Verfahren zur Ergänzung und Verbesserung der Osteoporose-Diagnostik

1.2.1.1 Knochendichtemessung mit quantitativen Ultraschallverfahren

Die quantitative Pulsechographie kann eine Einschätzung über das Risiko für osteoporotische Frakturen bei Osteoporose-Patienten geben (Hans et al. 2022; Behrens et al. 2016; Glüer et al. 2004).

Am häufigsten werden Verfahren mit Messungen am Radius oder Calcaneus genutzt (Hans et al. 2022). Ergebnisse von Messungen des Calcaneus zeigten in Studien bereits vergleichbare Vorhersagekraft für osteoporotische Frakturen wie die DXA-Messung (Hans et al. 2022; Gonnelli et al. 2005). Auch die Bestimmung der Kortikalisdicke an Tibia und Radius (z.B. Bindex®) eignet sich, um das Osteoporoserisiko mit hoher Sensitivität und Spezifität vorherzusagen (Lewiecki 2021; Karjalainen et al. 2018).

Trotz vielversprechender Studien machen die technologische Vielfalt der Verfahren und das Fehlen einheitlicher Schwellenwerte eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Messungen mit dem quantitativen Ultraschallverfahren schwierig und erschweren den Validierungsprozess, wodurch die allgemeine Akzeptanz in der klinischen Praxis behindert wird (Hans et al. 2022).

1.2.1.2 Handkraft als dynamischer Parameter der Knochendichte

Der Zusammenhang zwischen BMD und Handkraft konnte bereits dargestellt (Song et al. 2022) und eine verminderte Griffkraft als Indikator für ein erhöhtes Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen gezeigt werden (Kärkkäinen et al. 2008; Albrand et al. 2003;).

Die Hand- bzw. Griffkraft ist ein dynamischer Parameter. Innovative Messgeräte (z.B. Manugraphie®) ermöglichen durch eine Sensormatte die dynamische und grafische Abbildung sowie die Beurteilung der Kraftverteilung über Teilbereiche der Hand und machen damit eine differenzierte Beurteilung des Griffmusters möglich (Mühldorfer-Fodor et al. 2014). Die intraindividuelle Vergleichbarkeit des Griffmusters von dominanter und nicht-dominanter Hand (Mühldorfer-Fodor et al. 2017) legt nahe, dass die Betrachtung des dynamischen Griffmusters im Seitenvergleich bei einseitigen Pathologien eine vielversprechende Methode zur Beurteilung des Therapieverlaufs darstellen könnte. Das konnte bereits am Beispiel von Patienten mit Erkrankungen der Hände gezeigt werden (Garkisch et al. 2022; Garkisch et al. 2020).

Dennoch ist noch nicht eindeutig geklärt, ob und in welchem Ausmaß die Griffkraft von anderen Risikofaktoren beeinflusst wird (Cheung et al. 2012; Kärkkäinen et al. 2008). Daher wird sie in der aktuellen DVO-Leitlinie noch nicht als Risikofaktor zur Vorhersage von Frakturen miteinbezogen (DVO 2023).

1.3 Messung des Atemgasmetaboloms in Echtzeit als diagnostisches Mittel

Die ausgeatmete Luft enthält neben den Hauptbestandteilen Stickstoff, Sauerstoff, Kohlendioxid und Wasser mehr als 1000 flüchtige organische Verbindungen (VOCs) (Lacy Costello et al. 2014).

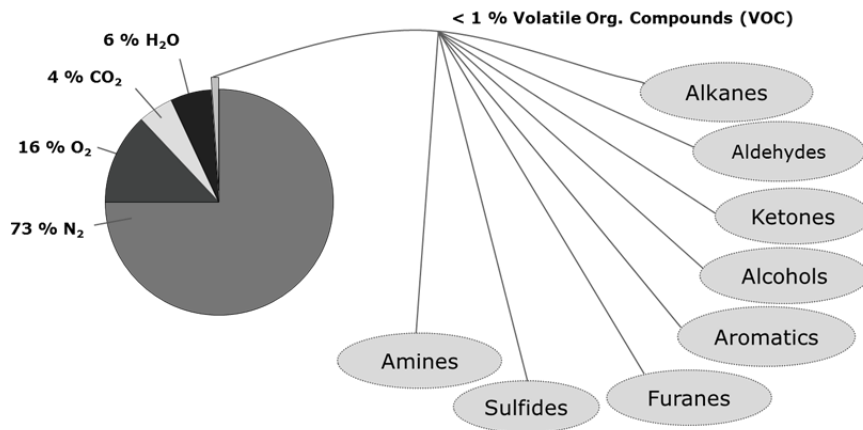


Abb. 4: Zusammensetzung und Ursprung von flüchtigen organischen Verbindungen in der Atemluft (Übernommen von Miekisch et al. 2022)

VOCs sind in Spurenkonzentrationen (nmol/l oder pptV-ppbV) in der ausgeatmeten Luft zu finden und spiegeln sowohl exogene Einflüsse (Rauchen, eingeatmete Dämpfe z. B. an Tankstellen usw.) als auch endogene Prozesse wider.

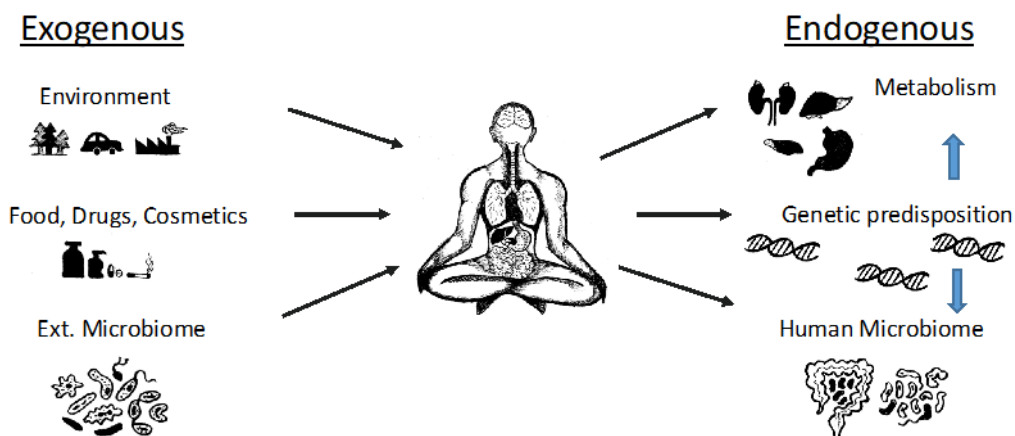


Abb. 5: Mögliche exogene und endogene Quellen der VOCs (Modifiziert nach Miekisch et al. 2022).

Die Identifizierung und Quantifizierung endogen erzeugter VOCs stellt eine attraktive Methode dar, um kostengünstig Stoffwechselprozesse mit einem nicht-invasiven Verfahren in Echtzeit zu analysieren (Buszewski et al. 2007). So konnten beispielsweise Amine in der Ausatemluft von Patienten mit Nierenschäden nachgewiesen werden (Davies et al. 1997). Sauerstoffhaltige Substanzen wie Aceton und Acetaldehyd werden als Nebenprodukte des Glukosestoffwechsels und der Lipolyse gebildet (Miekisch et al. 2004) und Ethan und n-Pentan könnten sich als Marker für oxidativen Stress eignen (Aghdassi and Allard 2000; Risby et al. 1999). Darüber hinaus kann aus den in der Atemluft vorhandenen oder nicht vorhandenen Substanzen auf Besonderheiten des Stoffwechsels geschlossen werden. So konnte kürzlich die Herkunft von Isopren aufgeklärt werden (Sukul et al. 2023).

Der quantitative Nachweis der VOCs und deren Interpretation ist aufgrund ihrer geringen Konzentration und der intra- sowie interindividuellen Schwankungen komplex (Herbig and Beauchamp 2014; Sukul et al. 2014; Miekisch et al. 2012). Es müssen weitere Studien folgen und einheitliche standardisierte Verfahren entwickelt und verwendet werden, um neue Biomarker zu identifizieren, Zusammenhänge herzustellen und die Ergebnisse reproduzieren zu können (Sukul et al. 2020; Miekisch et al. 2004).

Als aktueller Goldstandard um VOCs zu identifizieren, gilt die Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) (Buszewski et al. 2007). In Kombination mit einer hochauflösenden Flugzeit-Massenspektrometrie (GCxGC-ToF-MS) lassen sich VOCs im Spurenbereich identifizieren.

1.3.1 Atemgasanalysen der alternden Frau im Kontext einer postmenopausalen Osteoporose

Zentraler Bestandteil des Lebens ist der Alterungsprozess und die damit verbundenen Veränderungen, die zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen oder gar Krankheiten führen können. Als besonders komplex stellt sich der Alterungsprozess bei Frauen mit seinen altersbedingten endokrinhomöostatischen und mikrobiellen Wechselwirkungen dar (Sukul et al. 2022; Zhang et al. 2021; Burger et al. 2007). Hochauflösende massenspektrometrische Untersuchungen konnten bereits einen Zusammenhang zwischen charakteristisch veränderten VOC-Profilen und dem natürlichen Menstruationszyklus der Frauen darstellen (Sukul et al. 2018). In einer weiteren Studie zum Vergleich endogener VOCs bei prämenopausalen und postmenopausalen Frauen konnten spezifische Konzentrationsunterschiede der VOCs gezeigt werden, die perspektivisch unser Verständnis der durch die Menopause bedingten physio-metabolischen Komplikationen wie eine postmenopausale Osteoporose verbessern könnten (Sukul et al. 2022).

In Anbetracht der zunehmenden Alterung der Bevölkerung und der damit wachsenden Bedeutung der Geriatrie und Gerontologie besteht ein dringender Bedarf an kostengünstigen, schnell verfügbaren und nicht-invasiven diagnostischen Mitteln, mit denen altersbedingte Erkrankungen diagnostiziert werden können. Atemgasanalysen können als vielversprechender Ansatz betrachtet werden, um unkompliziert an relevante Informationen zu Stoffwechselveränderungen zu gelangen und einen bedeutenden Fortschritt in der frühzeitigen Erkennung und Überwachung altersbedingter Erkrankungen darstellen.

2 Ziel der Arbeit

Das Skelett ist ein endokrines Ganzkörperorgan und als solches in vielfältiger Weise in den Stoffwechsel eingebunden. Dieses äußert sich unter anderem auch darin, dass mit der hormonellen Umstellung in der Menopause das Risiko für die Entstehung einer Osteoporose steigt. Die Knochenmineraldichte nimmt mit zunehmendem Abstand zum Eintritt der Menopause ab und Fragilitätsfrakturen, besonders im Bereich von Hüfte, Wirbelsäule, distalem Unterarm und proximalem Oberarm, treten vermehrt auf. Langfristige Änderungen der Knochenmineralisierung lassen sich zwar mit der DXA erfassen, eine kontinuierliche Beobachtung des Knochenstoffwechsels ist damit aber nicht möglich. Auch die Aussagekraft von Parametern des Knochenstoffwechsels ("Knochenmarker") im Blut ist eingeschränkt.

In einer vorangegangenen Querschnittsstudie unserer Arbeitsgruppe wurden Atemgasprofile in Echtzeit mit Hilfe der PTR-ToF-MS von postmenopausalen Frauen analysiert. Kriterien für die Stratifizierung der Probandinnen waren *i)* eine pulsechographische Bestimmung der Knochenmineraldichte zur Beurteilung des Osteoporoserisikos, *ii)* eine distale Radiusfraktur nach Eintritt der Menopause und *iii)* das Alter. Bei Stratifizierung entsprechend der Knochendichte zeigten sich im Atemgasprofil charakteristische Unterschiede beider Kohorten.

Ziele dieser longitudinalen Studie waren daher zum einen, die Ergebnisse der genannten Querschnittsstudie unabhängig zu validieren und den Befunden weiterer klinisch-experimenteller Untersuchungen gegenüber zu stellen. Zudem sollten funktionelle und metabolische Änderungen in regelmäßigen Abständen über einen Zeitraum von 12 Monaten erfasst werden. Dafür waren repetitive Atemgasanalysen in Abständen von 4 Wochen, statische sowie dynamische Messungen der Handkraft in Abständen von 3 Monaten und die zweimaligen Analysen ausgewählter Knochenmarker sowie die Erfassung der subjektiv empfundenen Einschränkung im Bereich der oberen Extremität im Abstand von 12 Monaten vorgesehen.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind die Ergebnisse der Validierungsstudie sowie die longitudinalen Veränderungen von Handkraft und Griffmuster, der Knochenmarker und der subjektiv empfundenen Einschränkung im Bereich der oberen Extremität.

3 Patienten und Methoden

3.1 Design und Ablauf der Studie

In dieser prospektiven longitudinalen Studie wurden postmenopausale Frauen mit und ohne distale Radiusfraktur eingeladen, innerhalb eines Jahres an repetitiven Untersuchungen zur Erfassung des Atemgasmethyloloms, der Handkraft und der Knochendichte teilzunehmen. Die Studie wurde bei der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock angezeigt (Registrier-Nummer A 2019-040) und entsprechend der Deklaration von Helsinki nach schriftlicher Einwilligung der Probandinnen durchgeführt. Nach Teilnahme an allen Untersuchungsterminen erhielten die Probandinnen eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 50,00 €.

Die Studienuntersuchungen umfassten neben einer ausführlichen Anamnese inklusive der Erfassung anthropometrischer Daten bei Studieneinschluss die monatliche Bestimmung des Atemgasmethyloloms sowie die Messung von Handkraft und Knochendichte in dreimonatlichen Abständen. Zusätzlich wurden die Probandinnen gebeten, einen Fragebogen zur Beurteilung der Hand- und Schulterfunktion (DASH-Fragebogen) bei Einschluss in die Studie sowie im Rahmen der letzten Studienuntersuchung zu bearbeiten. Die Bereitstellung von Blutproben zur Bestimmung etablierter Knochenmarker bei Einschluss in die Studie und zum Studienende war optional. Das Studienprotokoll wird in Abb. 6 dargestellt.

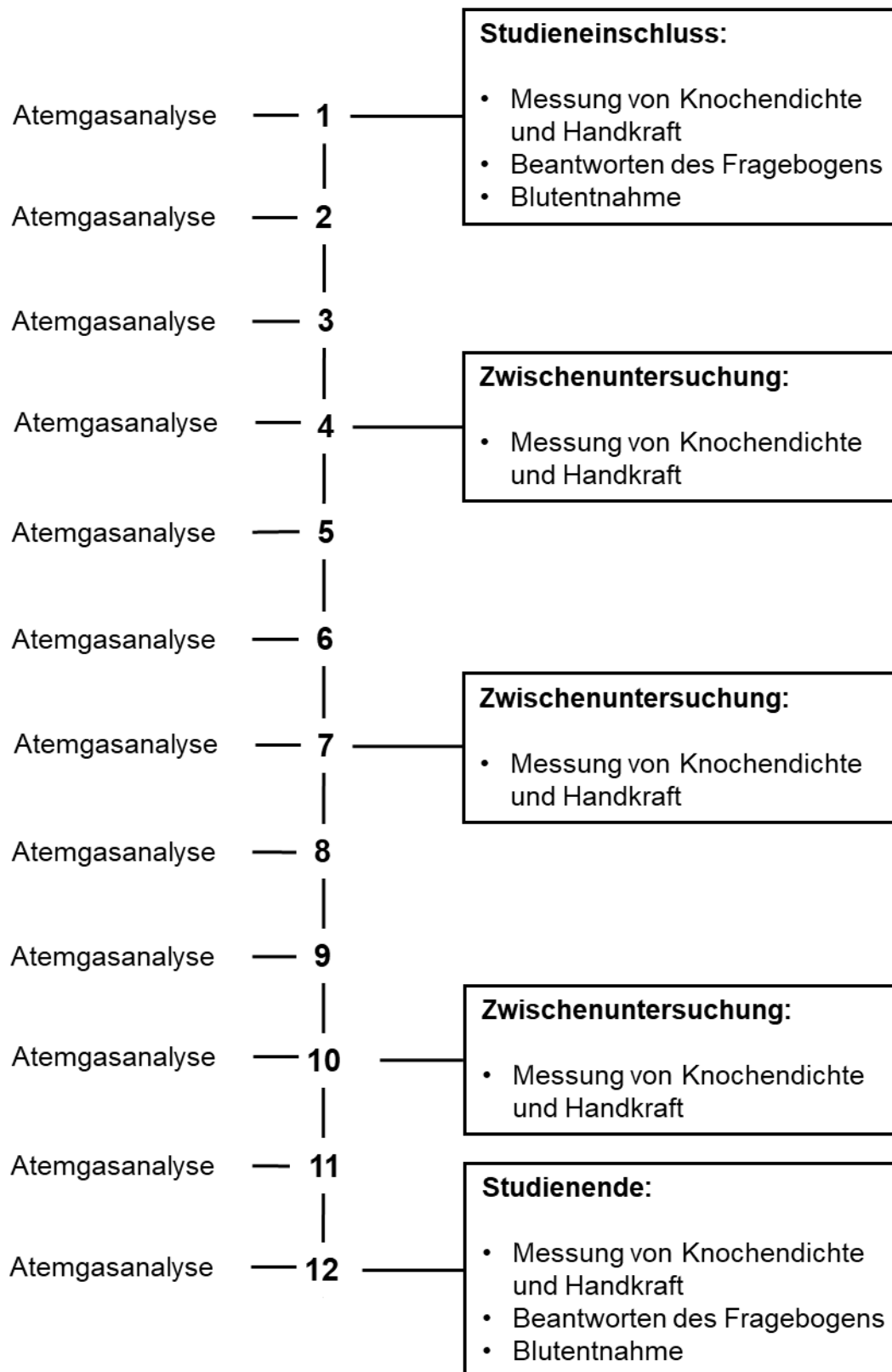


Abb. 6: Studienprotokoll - Untersuchungsinhalte der monatlichen Messungen

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studie wurden postmenopausale Frauen mit und ohne distale Radiusfraktur und einem Mindestalter von 50 Jahren rekrutiert. Zu den Ausschlusskriterien zählten eine eingeschränkte Lungenfunktion aufgrund von Asthma oder einer COPD, Herz-Kreislauf-, Leber- oder Nierenerkrankungen, Tumorerkrankungen während der letzten 5 Jahre vor Studieneinschluss, fortgeschrittene neurodegenerative Erkrankung und/oder eine systemische Glukokortikoid-Therapie.

3.1.2 Patientenrekrutierung

Patientinnen, die sich mit einer distalen Radiusfraktur nach Bagtelltrauma (Sturz aus geringer Höhe, "low energy trauma") in der Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der Universitätsmedizin Rostock vorstellten, wurden zur Teilnahme eingeladen. Weiterhin wurde mit Plakaten und Flyern in den Einrichtungen der Universitätsmedizin Rostock, sowie dem Klinikum Südstadt Rostock für die Studie geworben.

3.2 Studienuntersuchungen

3.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Im Rahmen der Anamnese wurde nach Vorerkrankungen und insbesondere einer Osteoporose, nach der aktuellen Medikamenteneinnahme und Frakturereignissen ebenso wie nach den Rauchgewohnheiten und der Händigkeit gefragt. Körpergröße und -gewicht wurden mit einem geeichten Stadiometer (Seca GmbH und Co. KG, Hamburg, Deutschland, Model-285) gemessen und der BMI berechnet.

3.2.2 Pulsechographische Bestimmung der Knochendichte

Die Bestimmung der Knochendichte basiert auf der pulsechographischen Messung der Kortikalisdicke mit einem von der Firma Bone Index entwickelten Instrumentarium (Bindex®; Bone Index Finland, Kuopio, Finland). Dieses besteht aus einem mit dem Computer verbundenen Handstück mit integriertem Sender und Detektor sowie der für die Anwendung notwendigen Software (Bindex® Software Version 2.5).

Die Messungen wurden an drei definierten anatomischen Lokalisationen von ipsilateraler Tibia (zwei Messpunkte) und distalem Radius durchgeführt. Die Messpunkte am distalen Drittel zwischen Radiuskopf und Proc. styloideus radii sowie am proximalen und distalen Drittel zwischen medialem Kniegelenkspalt und medialem Malleolus wurden mit Hilfe eines Lineals identifiziert, Ultraschallgel wurde aufgetragen und der Schallkopf möglichst lotrecht zu der zu messenden Kortikalis bewegt, bis 3 von der Software als gültig identifizierte Signale aufgezeichnet wurden.

Abb. 7 zeigt, wie aus der gemittelten Kortikalisdicke an den Messpunkten, dem Alter, dem Gewicht und der Körpergröße durch die proprietäre Software (Bindex® Software Version 2.5) die Knochendichte in g/cm^2 errechnet und die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Osteoporose angegeben wird (Karjalainen et al. 2016).

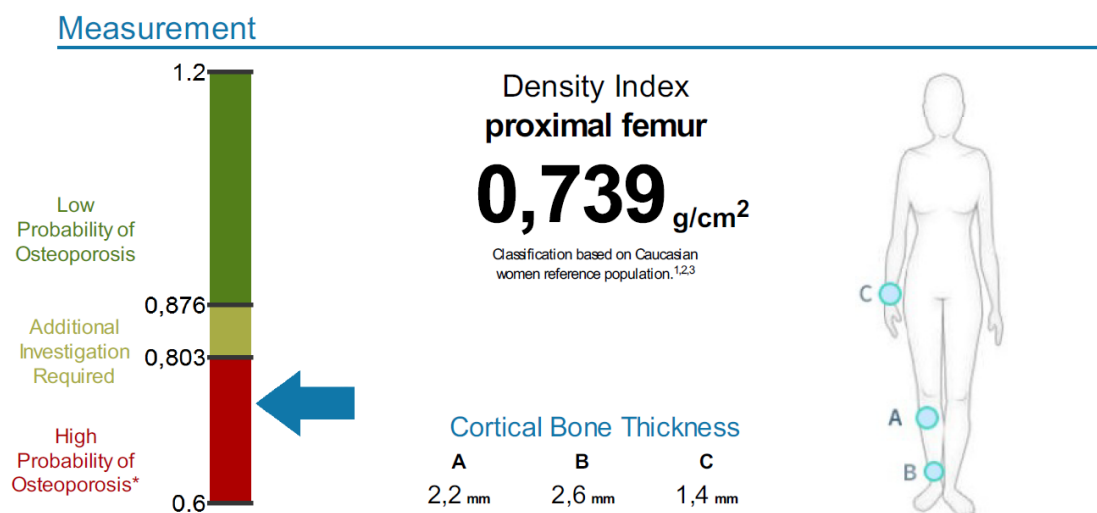


Abb. 7: Bestimmung der Knochendichte mit dem Bindex®. Die Kortikalisdicke wird an den Punkten A, B und C gemessen. Daraus wird die Knochendichte errechnet und das Risiko für das Vorliegen einer Osteoporose eingeschätzt.

3.2.3 Analyse des Atemgasmetaboloms mit der PTR-ToF-MS

Mit der PTR-ToF-MS (Proton-transfer-reaction–time-of-flight-mass-spectrometer) (Ionicon Analytik GmbH, Innsbruck, Österreich) wurden kontinuierlich flüchtige organische Verbindungen (VOCs) in der Atemluft gemessen.

Die Messungen erfolgten in enger Zusammenarbeit mit der AG RomBAT (Arbeitsgruppe Rostock medical breath research analytics and technologies) unter etablierten und standardisierten Bedingungen (Sukul et al. 2014; Herbig et al. 2009). Die sitzenden Probandinnen wurden gebeten, für 5 Minuten durch ein mit der Transferleitung verbundenes steriles Mundstück zu atmen (Sukul et al. 2020). Während der ersten Minute wurde die Atemfrequenz durch ein Metronom mit 24 Schlägen pro Minute (entsprechend 12 In- und Expirationen) vorgegeben. Die weiteren 4 Minuten wurde auf Spontanatmung gewechselt. Abb. 8 stellt den Aufbau und Ablauf der Atemgasmessung schematisch dar.

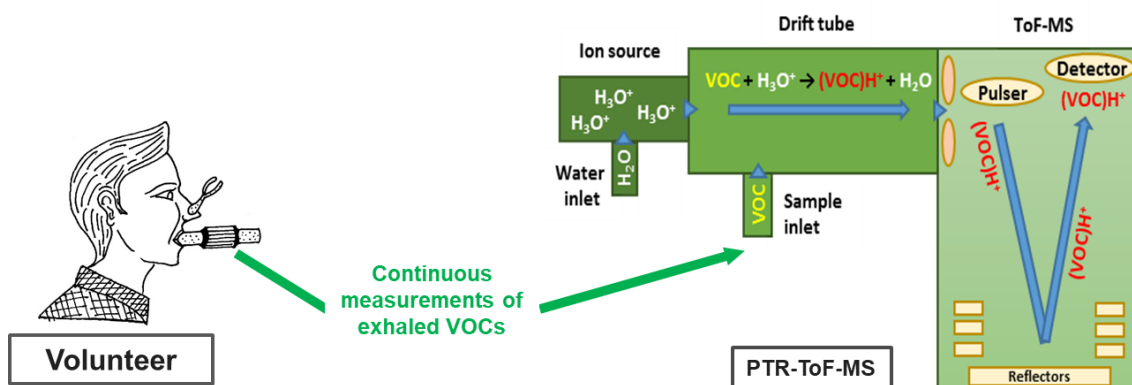


Abb. 8: Schematischer Aufbau und Ablauf der Atemgasanalyse mit der PTR-ToF-MS (Modifiziert nach Sukul et al 2014)

Die Intensität der VOCs wurde durch die Zählrate (counts per second, cps) erfasst und auf die Zählrate der Primärionen (H₃O⁺) normiert. Mit Hilfe des „Breath Tracker“-Algorithmus (basierend auf Matlab Version 7.12.0.635, R2011a) und Aceton als Markersubstanz wurden inspiratorische und expiratorische Phasen voneinander unterschieden und letztendlich die VOCs in der Ausatemluft quantifiziert (Trefz et al. 2018; Sukul et al. 2014).

3.2.4 Orts- und zeitaufgelöste Bestimmung der Griffkraft

Das Manugraphie-System (novel GmbH, München, Deutschland) ermöglicht die Darstellung eines zeit- und orts aufgelösten digitalen Handabdrucks durch Umgreifen eines Zylinders, der mit einer Sensormatte umhüllt ist (Abb. 9). In dieser Sensormatte befinden sich piezoelektrische Sensoren ($2/\text{cm}^2$), die sowohl die durch die gesamte Hand als auch durch Teilbereiche der Hand (Handfläche, Daumen, Zeige-, Mittel-, Ring- und kleiner Finger) aufgebraachten Drücke quantitativ erfassen und an ein Computerprogramm (pliance-xf-32, novel, München, Deutschland) weitergeben.

Während der Messung saßen die Probandinnen auf einem Stuhl ohne Armlehnen, die Schulter in neutralnull Stellung, den zu untersuchenden Arm adduziert und 90° im Ellenbogen gebeugt (Mühldorfer-Fodor et al. 2014; Mathiowetz et al. 1984). Für die Untersuchung wurde jeweils der Zylinder ausgewählt, bei dem sich die Fingerspitzen während des Greifens nicht berühren. Der Zylinder wurde mittig an der dafür markierten Stelle mit der ganzen Hand festgehalten und die Finger wie vorgegeben positioniert (Abb. 9, A).

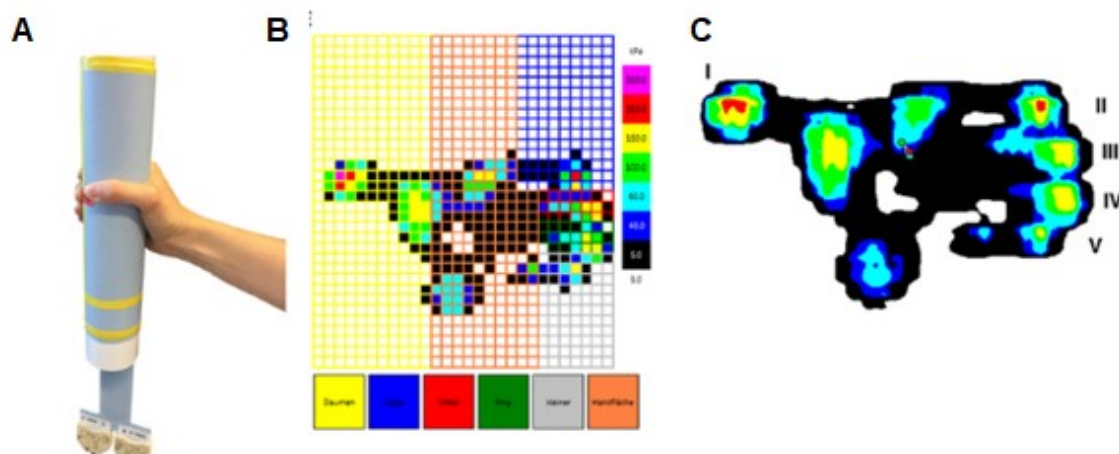


Abb. 9: Schematische Darstellung des gemessenen Hand- und Fingerabdrucks. Positionierung der Hand während des Greifens des Messzylinders (A), Darstellung des Handabdrucks mit dem Manugraphiesystem als Druck unter Aufteilung in die sechs anatomischen Bereiche der Hand (gelb: Daumen, blau: Zeigefinger, rot: Mittelfinger, grün: Ringfinger, grau: kleiner Finger, orange: Handfläche) (B) und in Isobaren (C). (Modifiziert nach Garkisch et al. 2020)

Jede Messung erfolgte in standardisierter Weise zuerst mit der rechten und dann mit der linken Hand. Dazu wurden die Probandinnen durch eine Audiodatei dreimal aufgefordert, den Zylinder für 5 Sekunden mit maximaler Kraft zu drücken („Bitte fest drücken“) und für 10 Sekunden zu pausieren („Bitte locker lassen“). Um visuelle Einflüsse zu vermeiden, hatten die Probandinnen während der Messung keine Sicht auf den Bildschirm (Mühldorfer-Fodor et al. 2014). Die den Handbereichen zugeordneten Areale auf der Mantelfläche des Zylinders (Masken) wurden ggf. individuell angepasst, bevor die Ergebnisse der drei Messungen gemittelt wurden.

Der durch die Hand auf die Sensormatte ausgeübte Druck wurde von der pliance-*fx-32*-Software aufgezeichnet und in Echtzeit grafisch dargestellt.

3.2.5 Bestimmung der Griffkraft mit einem Handdynamometer

Das verwendete Handdynamometer (Jamar Dynamometer Typ G200, Biometrics Ltd, Newport, UK) besteht aus zwei Metallbügeln, welche zwischen Daumen bzw. Handballen und den vier Fingern gehalten werden. Die Probandinnen werden aufgefordert, den von den Fingern gehaltenen Bügel mit maximaler Kraft zu sich heran zu ziehen. Diese Kraft wird mit Hilfe eines Schleppzeigers auf einer analogen Skala als Gewichtskraft in Pfund [lb] dargestellt und manuell in die SI-Einheit Newton [N] umgerechnet ($1 \text{ lb} = 4,4482 \text{ N}$).

Der Abstand zwischen den beiden Haltebügeln wurde entsprechend der Handgröße bzw. dem für die Manugraphie verwendeten Zylinder (großer Zylinder = Einstellung 4 des Dynamometers, kleiner Zylinder = Einstellung 3 des Dynamometers) eingestellt (Mühldorfer-Fodor et al. 2014). Die Probandinnen wurden aufgefordert, für ca. 5 Sekunden maximale Kraft auf das Dynamometer auszuüben und dann für etwa 10 Sekunden locker zu lassen. Der Schleppzeiger wurde in die Ausgangsposition zurückgedreht. Auch hier wurde die Messung pro Hand dreimal wiederholt und die Ergebnisse für jede Seite gemittelt.

3.2.6 Bestimmung von Knochenmarkern im Serum

Blutproben wurden im Forschungslabor der Kinder- und Jugendklinik der Universitätsmedizin Rostock zentrifugiert, aliquotiert und bis zur weiteren Verarbeitung bei -80°C gelagert.

Zur Quantifizierung der Aktivitäten von knochenspezifischer alkalischer Phosphatase (BAP) und Tartrat-resistenter sauren Phosphatase 5b (TRAP 5b) wurden ELISAs des Herstellers IDS (Immunodiagnostic Systems Limited, Boldon Colliery, UK) verwendet. Die Serumkonzentration von Sclerostin und löslichem α -Klotho wurde mit ELISAs der Hersteller TECO Medical Group (Sissach, Schweiz) und IBL (Immuno-Biological Laboratories, Minneapolis, USA) bestimmt. Für die Bestimmung der Konzentration von iFGF-23 (intact Fibroblast Growth Factor 23) wurde mit einem Kit der Firma Kainos Laboratories (Tokyo, Japan) gearbeitet.

3.2.7 DASH-Fragebogen

Zur standardisierten und subjektiven Einschätzung der Hand- und Schulterfunktion wurde die deutsche Fassung des DASH-Fragebogen (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) eingesetzt (Germann et al. 2003; Hudak et al. 1996). Anhand von 30 Fragen zur oberen Extremität, dem Ausführen alltäglicher Aktivitäten, sozialen Einschränkungen, Symptomen und der damit verbundenen Beeinflussung des Selbstvertrauens, sollen die Befragten sich auf einer Skala von 1 (keine Schwierigkeiten) bis 5 (nicht möglich) bzw. 1 (überhaupt nicht) bis 5 (sehr) einordnen. Damit reflektiert der Punktwert das Ausmaß der Einschränkung (Germann et al. 2003).

Durch Addition der zugeordneten Punktzahl ergibt sich ein Wert von mindestens 30 und maximal 150 Punkten, der auf eine Skala von 0-100% umgerechnet wird.

$$\text{DASH-Wert} = \frac{(\text{Rohwert} - 30)}{120} \times 100$$

3.2.8 Statistische Auswertungen

Alle Daten wurden in einer Tabelle zusammengetragen. Für die statistischen Auswertungen wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics (Version 29, International Business Machines Corporation, NY, USA) gearbeitet, Grafiken wurden mit SigmaPlot (Version 13.0, Systat Software Inc., CA, USA) erstellt. Auf Grund der geringen Stichprobengröße und bei überwiegend nicht normalverteilten Daten, werden Median, Minimum und Maximum für die Darstellung kontinuierlicher Daten und nicht-parametrische Tests für Gruppenvergleiche (Wilcoxon, Mann-Whitney-U-Test, Friedman-Test, Kruskal-Wallis-Test) angewendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

Zwischen Mai 2019 und Dezember 2021 konnten 68 Teilnehmerinnen für diese longitudinale Studie rekrutiert werden. Das Studienprotokoll sah vor, dass jede der Probandinnen in einem Zeitraum von 12 Monaten wiederholt an Atemgasanalysen (1/Monat) sowie an Messungen von Handkraft und Knochendichte (in dreimonatlichen Abständen) teilnimmt. Darüber hinaus war die Bearbeitung des DASH-Fragebogen sowie die Bereitstellung von Blutproben für die Analyse von Knochenmarkern bei Einschluss in die Studie und nach 12 Monaten vorgesehen.

Bedingt durch den Ausbruch der Corona-Pandemie konnten zwischen März 2020 und Juni 2020 keine neuen Probandinnen rekrutiert werden und auch die laufenden Untersuchungen wurden unterbrochen. Die geplanten 12 Messtermine konnten für die betroffenen Probandinnen in einem um etwa drei Monate verlängerten Untersuchungszeitraum trotzdem durchgeführt werden. Abbildung 10 stellt den zeitlichen Verlauf der Studienaufnahme aller Probandinnen und die Corona bedingte Unterbrechung der Messreihe dar. Für 61 der 68 Probandinnen liegen die Ergebnisse von allen Untersuchungsterminen vor.

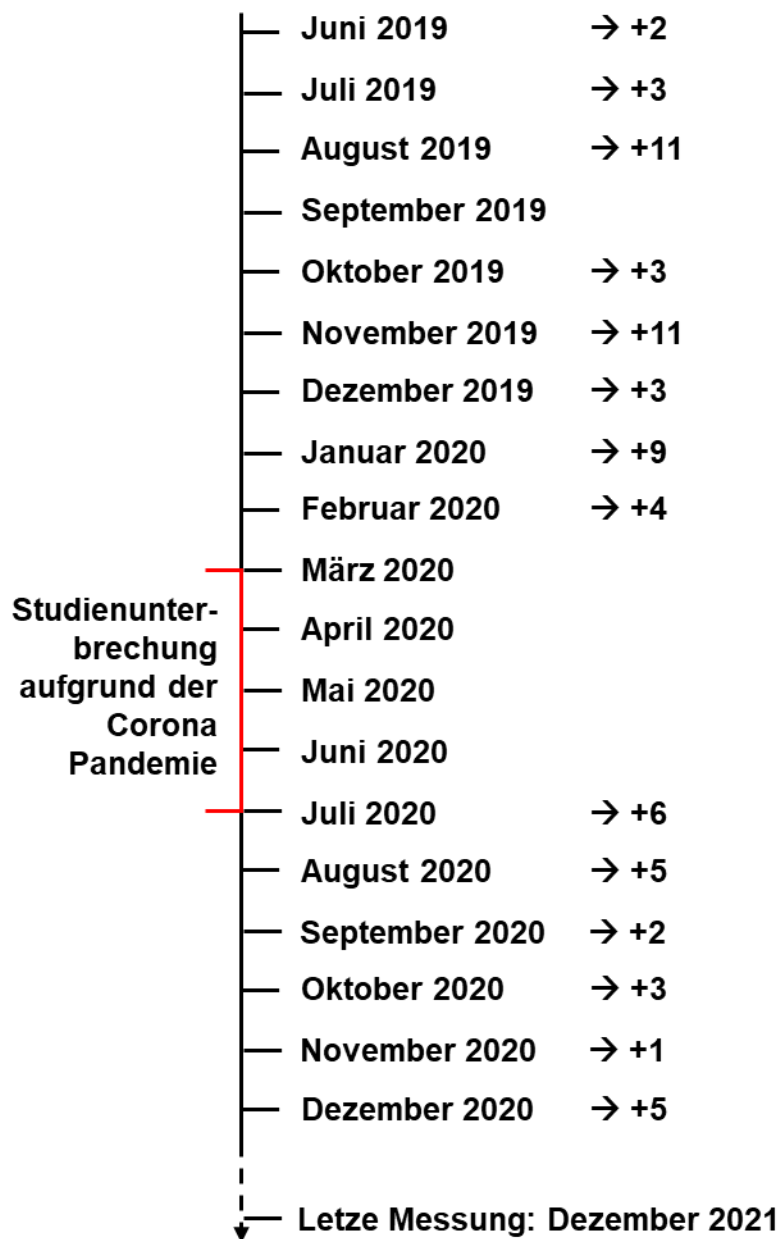


Abb. 10: Anzahl der Probandinnen die zwischen Juni 2019 und Dezember 2021 monatlich in die Studie eingeschlossen wurden (rot: Unterbrechung der Studienrekrutierung und -untersuchungen aufgrund der Corona-Pandemie)

In Tabelle 2 sind die anthropometrischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation bei Studieneinschluss zusammengefasst.

Tabelle 2: Anthropometrische und klinische Charakteristika der Studienpopulation bei Studieneinschluss

	Kategorisierung entsprechend des Osteoporoserisikos			
	alle Probandinnen (n=68)	gering (n=42)	mittel (n=16)	hoch (n=10)
Alter [Jahre]	63 (50 – 88)	59 (50 – 75)	68 (54 – 79)	68 (62 – 88)
BMI [kg/m²]	23,75 (17,7 – 37,1)	25,14 (19,4 – 37,1)	23,3 (18,1 – 31,8)	21,7 (17,7 – 23,8)
Knochendichte [g/cm²]	0,90 (0,71 - 1,2)	0,95 (0,88- 1,2)	0,84 (0,8 - 0,87)	0,74 (0,71 – 0,79)
Radiusfraktur *	15	8	2	5
Raucherin (ja/nein)	6/62	4/38	1/15	1/9
Händigkeit (recht/links)	65/3	42/0	14/2	9/1
Therapie mit (ja/nein):				
Vitamin D	31/37	19/23	6/10	6/10
Bisphosphonate	2/66	0/42	2/14	0/10
Calcium	3/65	2/40	1/15	0/10
Hormon-Ersatztherapie	2/66	1/41	0/16	1/9
Antikörpertherapie	2/66	1/41	0/16	1/9

* Frakturereignis vor weniger als 12 Monaten

4.1 Pulsechographische Bestimmung der Knochendichte

Bei Einschluss in die Studie wiesen 42 Probandinnen (62,3%) ein geringes, 16 Probandinnen (23,2%) ein mittleres und 10 Probandinnen (14,5%) ein hohes Risiko für das Vorliegen einer Osteoporose auf. Von 15 Probandinnen mit frischer Fraktur hatten 8 (53,3%) ein geringes, 2 (13,3%) ein mittleres und 5 (33,3%) ein hohes Risiko für das Vorliegen einer Osteoporose (Tabelle 2).

Innerhalb des Untersuchungszeitraums waren die intraindividuellen Veränderungen der Knochendichte gering (Abb. 11).

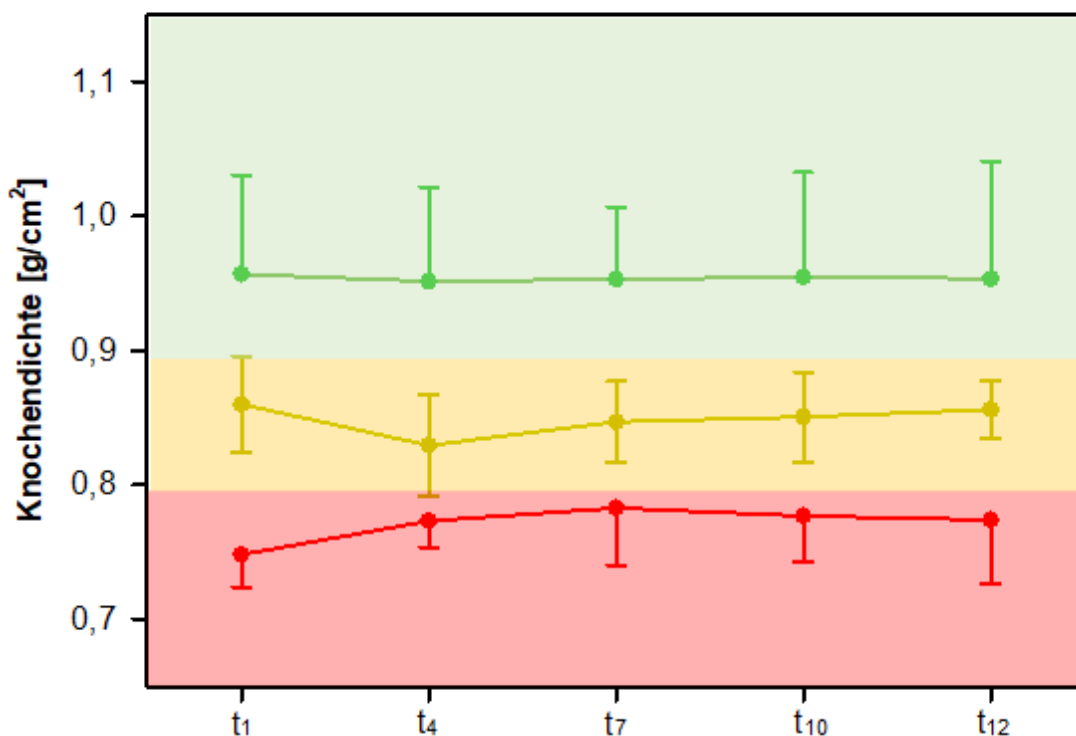


Abb. 11: Longitudinale Veränderung der Knochendichte. Die während der Studie gemessenen Knochendichten sind als Mittelwerte mit Standardabweichung dargestellt (geringes Osteoporoserisiko: grün, mittleres Osteoporoserisiko: gelb, hohes Osteoporoserisiko: rot).

4.2 Ergebnisse der Atemgasanalysen

Die Auswertung der Atemgasanalysen erfolgten durch die AG RomBAT und für diese Arbeit standen die Befunde der ersten von 12 Atemgasanalysen zur Verfügung.

Da 6 von 68 Probandinnen während der Messung hyperventilierten, sind die so erzeugten Atemgasprofile nicht auswertbar. Eine erste Übersicht über Art und Menge der in der Atemluft nachgewiesenen Substanzen gibt Abbildung 12.

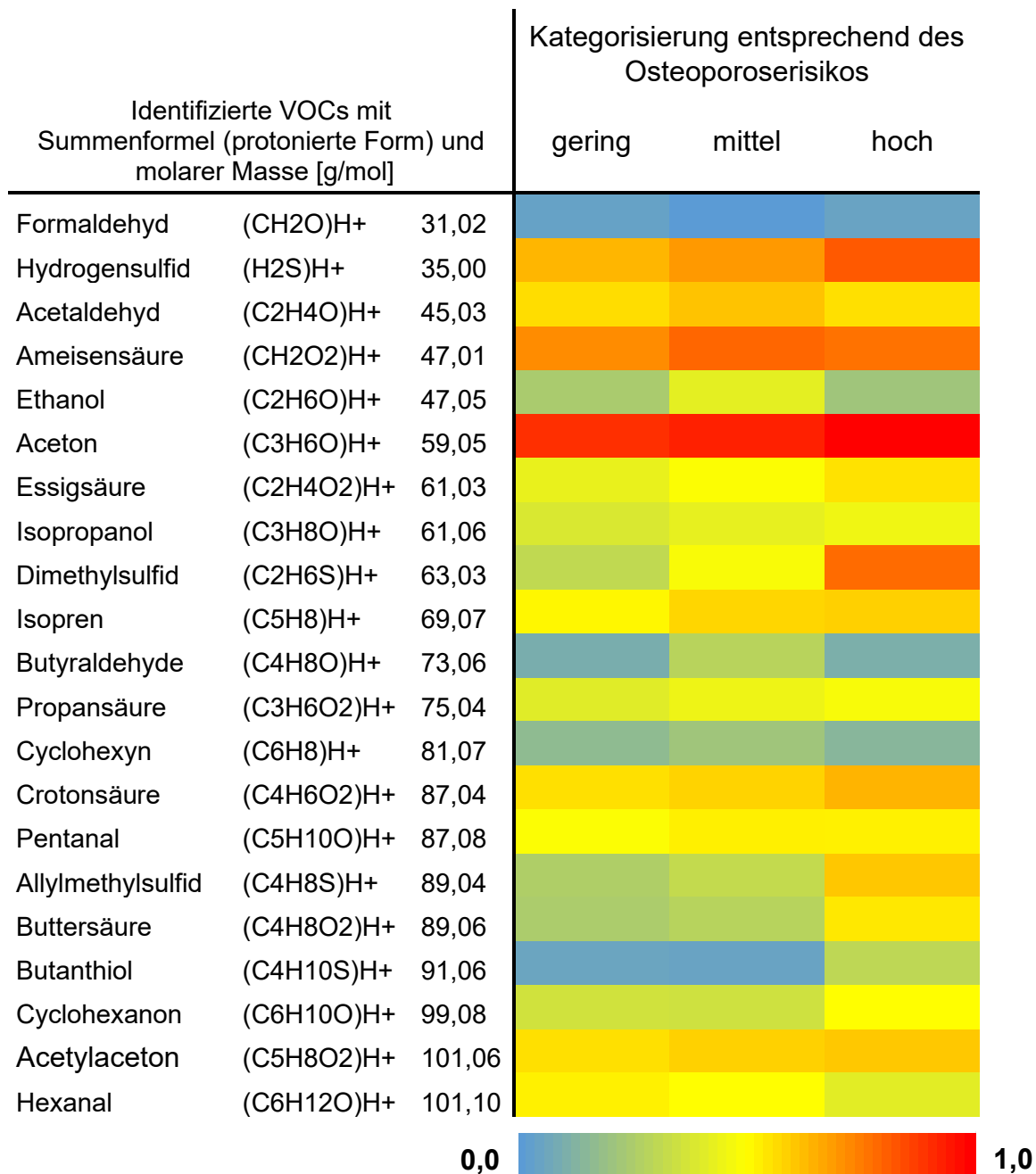


Abb. 12: Heatmap ausgewählter Substanzen. Pro Substanz wurden alle Werte auf den Maximalwert normiert und daraus gruppenweise der Mittelwert berechnet und anhand einer Farbskala dargestellt. Rote bzw. blaue Farben stehen dabei für besonders hohe bzw. niedrige Konzentrationen.

Bei Kategorisierung der Probanden entsprechend der Knochendichte zeigten sich signifikante Konzentrationsunterschiede für die drei Organoschwefelverbindungen Allylmethylsulfid (AMS), Dimethylsulfid (DMS) und Butanthiol sowie für Buttersäure (Abb. 13), während sich bei Kategorisierung entsprechend dem Alter keine signifikanten Unterschiede zeigten (Abb. 14).

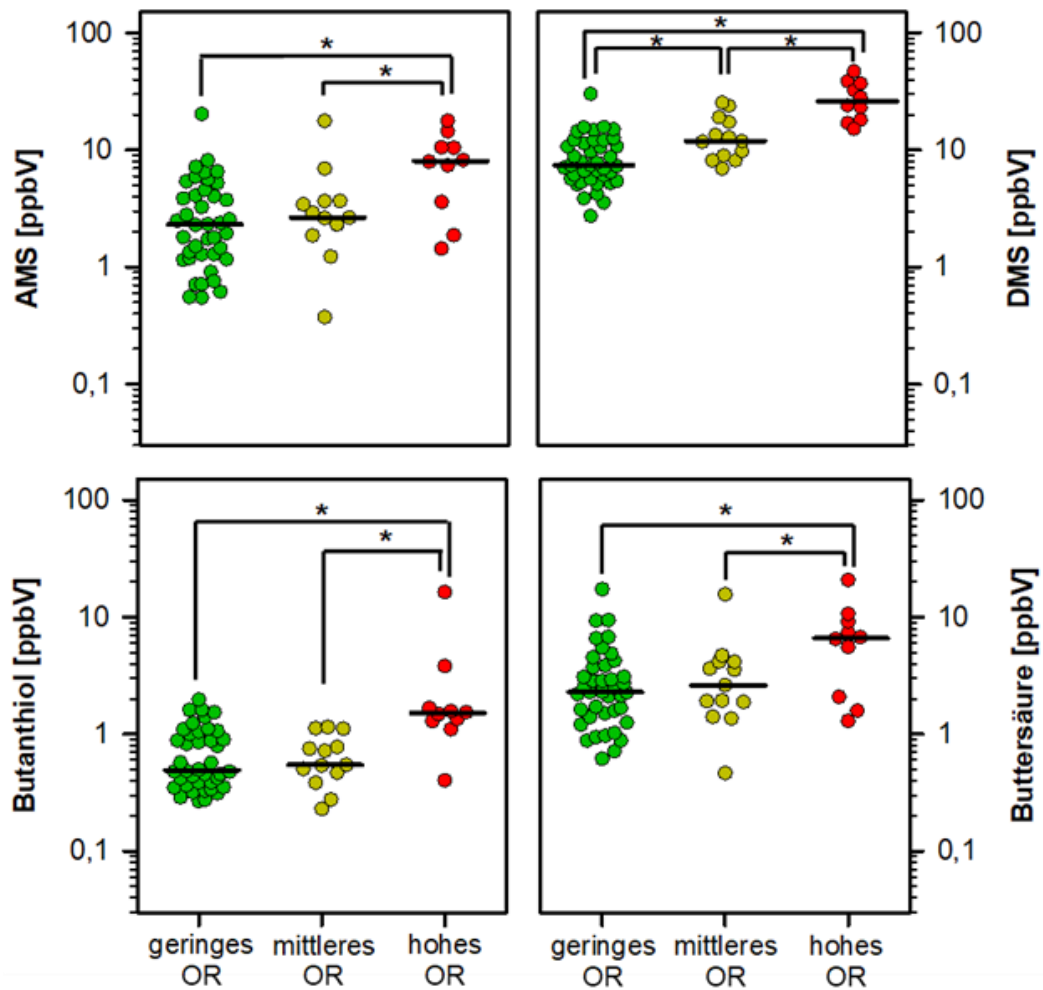


Abb. 13: Atemkonzentration von Allylmethylsulfid (AMS), Dimethylsulfid (DMS), Butanthiol und Buttersäure in Relation zum Osteoporoserisiko (OR) bei Studieneinschluss. Median (schwarze Linie), $p < 0,05$ (*)

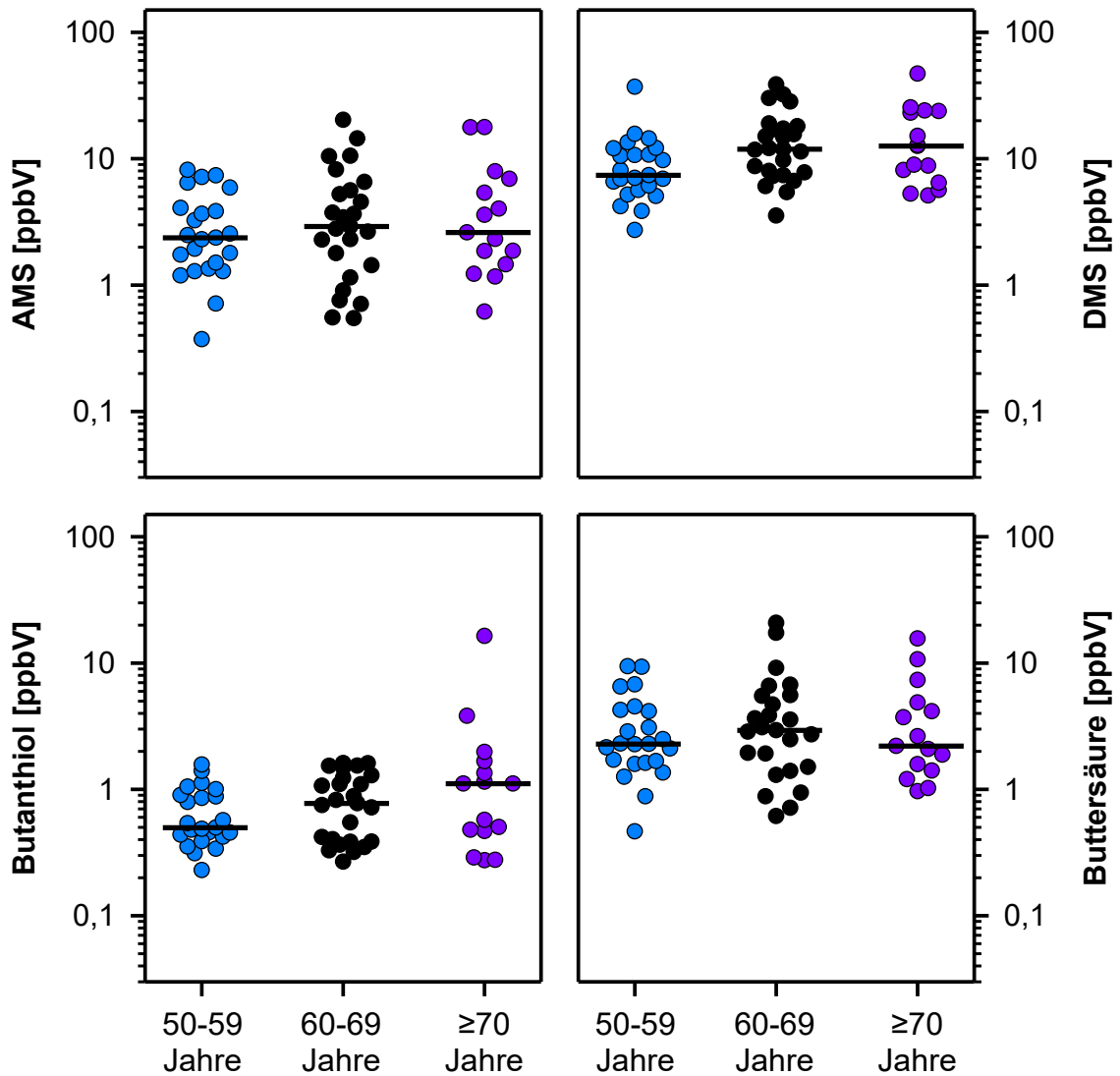


Abb. 14: Atemkonzentration von Allylmethylsulfid (AMS), Dimethylsulfid (DMS), Butanthiol und Buttersäure, bei Kategorisierung der Probandinnen entsprechend dem Alter bei Studieneinschluss. Median (schwarze Linie)

4.3 Messung der Griffkraft

Die maximale Griffkraft wurde sowohl mit einem Dynamometer als auch mit der Manugraphie bestimmt. Mit beiden Methoden wurden vergleichbare Ergebnisse zur maximalen Griffkraft erzielt (Abb. 15), wobei die Manugraphie zusätzliche Informationen zum Beitrag von Handfläche, Daumen und Fingern liefert. Daher werden im Folgenden nur die Ergebnisse der Manugraphie detailliert dargestellt.

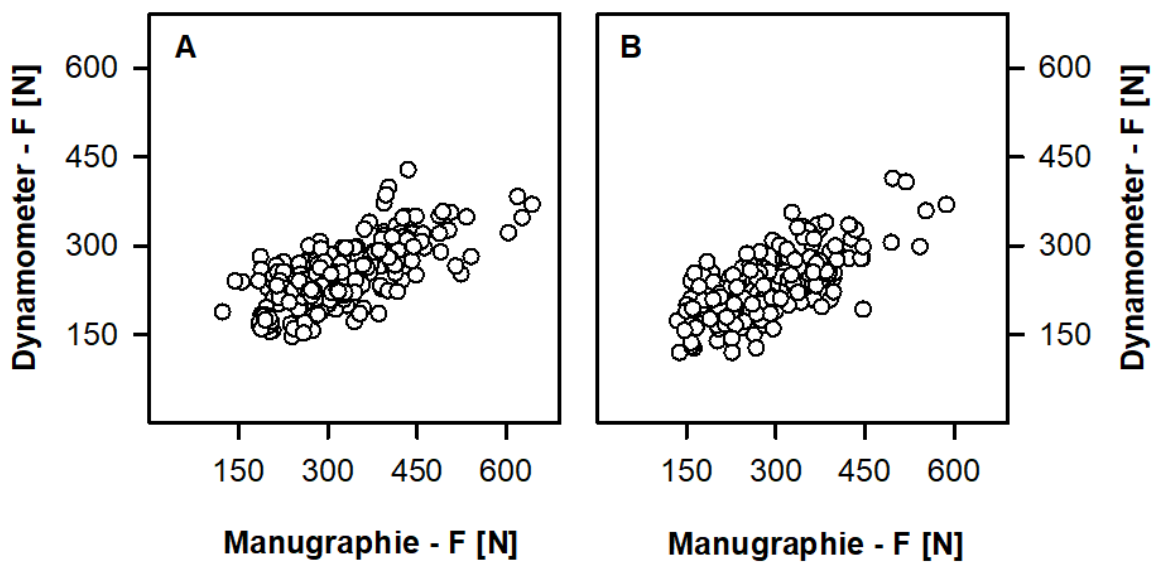


Abb. 15: Vergleich der statischen (Jamar[®] Dynamometer) und der dynamischen Messung (Manugraphie[®] System) der Griffkraft für die dominante (A) und die nicht-dominante Hand (B)

Leider stellte sich erst später heraus, dass zwischen November 2020 und Juli 2021 das Manugraphie-System aufgrund eines fehlerhaften Updates nicht korrekt kalibriert war. Um die in diesem Zeitraum erhobenen Daten dennoch zu nutzen, wurde mit Hilfe freiwilliger Probandinnen (n=38) der Messfehler ermittelt, die betroffenen Werte der Studienpopulation entsprechend korrigiert und so für die Auswertung berücksichtigt (Abb. 16).

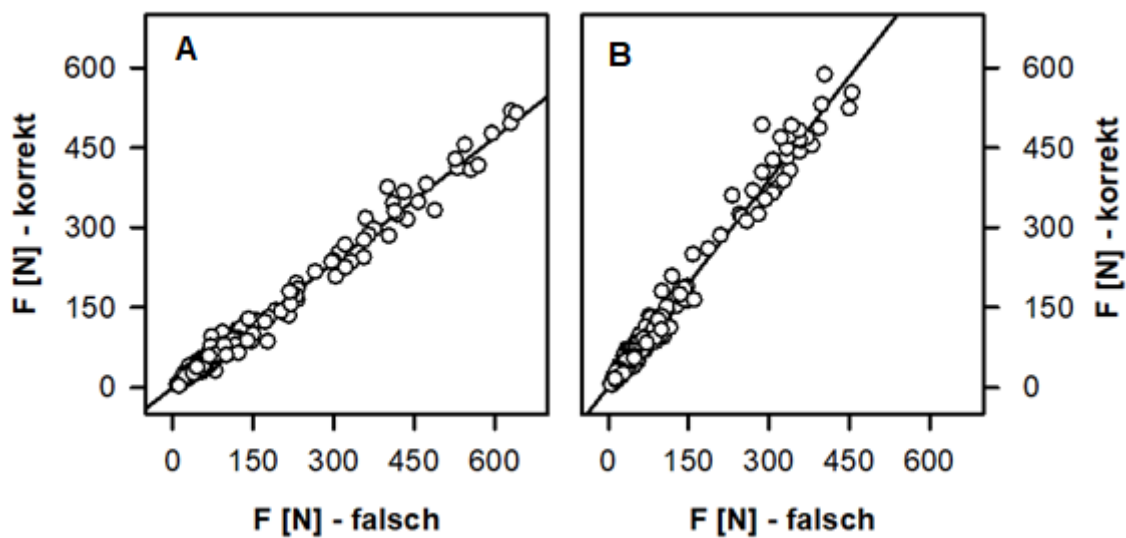


Abb. 16: Vergleich der Griffkraft gesunder Kontrollprobandinnen bei korrekter und falscher Kalibrierung der Messzylinder

großer Zylinder (A): $F_{korrr} = 0,78 + 0,78 * x$; $F_{inkorr} = x$; $r^2=0,985$

kleiner Zylinder (B): $F_{korrr} = 1,82 + 1,29 * x$; $F_{inkorr} = x$; $r^2=0,98$

Probandinnen mit frischer Fraktur sind hinsichtlich der Griffkraft als eigenständige Gruppe (n=15) betrachtet. Die Griffkraft der Hand des frakturierten Unterarms nahm im Verlauf signifikant zu, während die der gesunden Hand sich nahezu nicht verändert hat (Tab. 3).

Tabelle 3: Entwicklung der maximalen Griffkraft innerhalb von 12 Monaten bei allen Probandinnen mit frischer Fraktur

		gesunde Seite	frakturierte Seite
Handkraft [N]	1. Messung	269,8 (118,4 - 572,9)	151,2 (38,2 - 334,8) * **
	2. Messung	275,1 (124,9 - 353,4)	197,0 (93,3 - 359,0)
	3. Messung	289,3 (118,0 - 396,4)	208,2 (114,7 - 425,4)
	4. Messung	280,3 (112,6 - 380,5)	220,6 (140,1 - 402,9) *
	5. Messung	291,8 (131,3 - 400,5)	248,5 (166,7 - 369,0) **

p≤0,05 bezogen auf den Vergleich von 1. und 4. () bzw. 1. und 5. Messung (**)*

Die Griffkraft der frakturierten Seite pendelte sich im Verlauf zu einem individuell relativ variablen Zeitpunkt (4-15 Monate posttraumatisch) auf einem Niveau nahe der Kraft der gesunden Hand ein (Abb. 17).

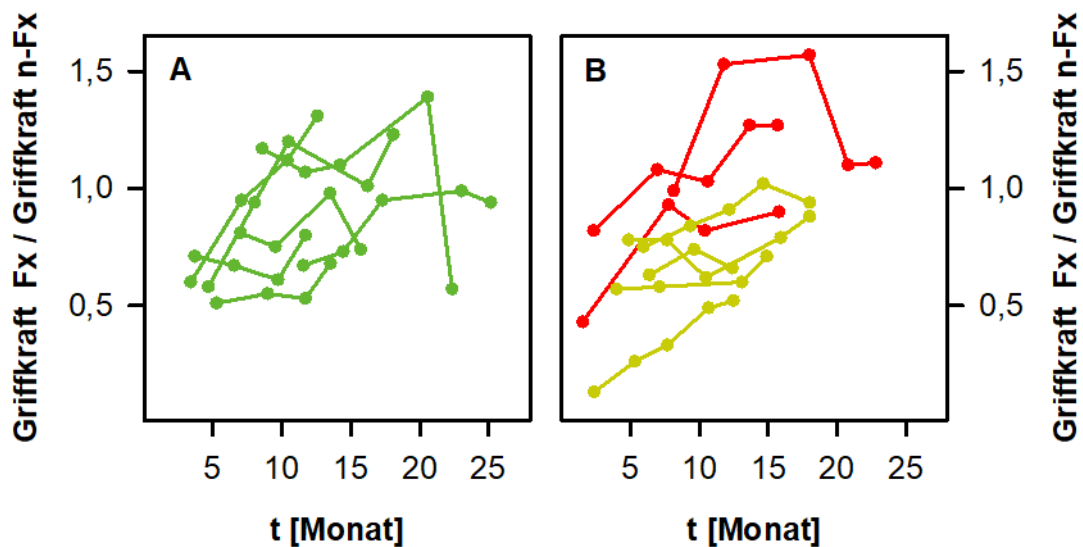


Abb. 17: Entwicklung der Griffkraft nach distaler Radiusfraktur. Darstellung des Griffkraftverhältnisses von frakturierter (Fx) zu gesunder (n-Fx) Seite im zeitlichen Verlauf nach Frakturereignis für Probandinnen mit niedrigem Osteoporoserisiko (A) und mittleren bzw. hohem Osteoporoserisiko (B).

Auch die Griffkraft der Handareale näherte sich im Verlauf der nicht-frakturierten Seite an (Abb. 18). Der maximale Druck, der durch die Fingerspitzen auf die Sensormatte des Manugraphiezylinders ausgeübt wurde, war bei Probandinnen mit hohem Osteoporoserisiko geringer als bei solchen mit mittlerem oder niedrigerem Osteoporoserisiko.

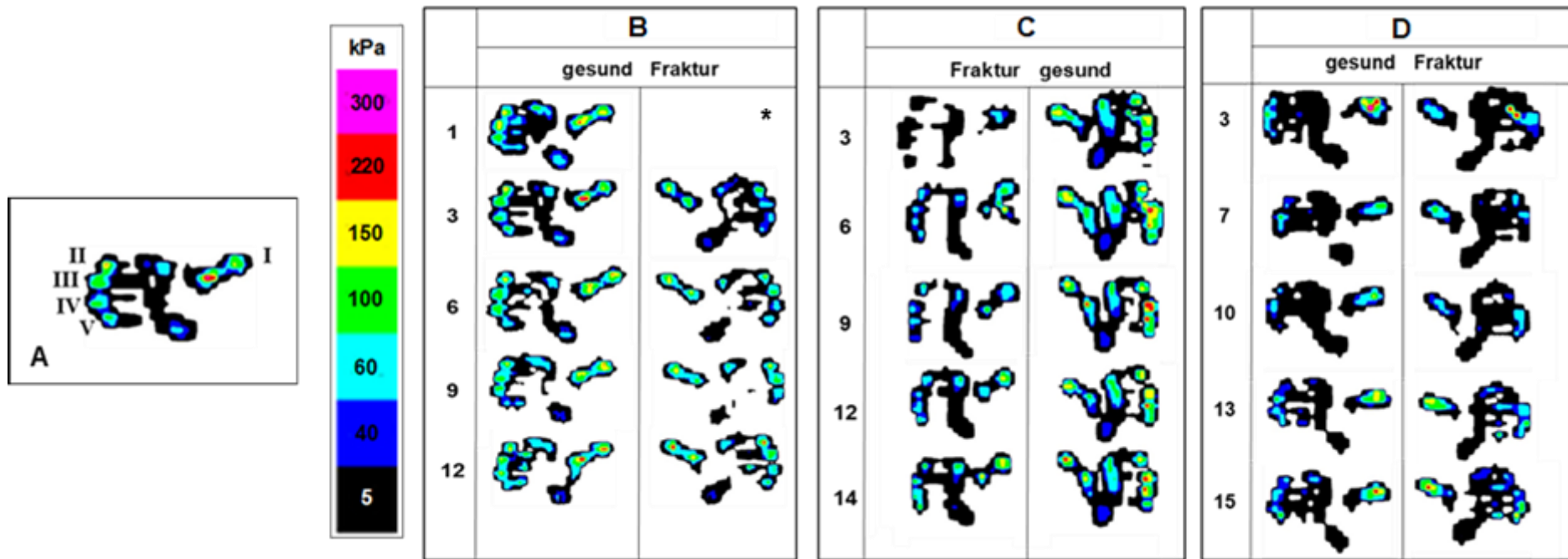


Abb. 18: Darstellung des Finger- und Handabdrucks der gesunden und frakturierten Seite nach distaler Radiusfraktur in Form von Isobaren. Der auf die Sensormatte ausgeübte Druck wird farblich gekennzeichnet und die Finger lassen sich einzeln abbilden (A). Exemplarisch ist der posttraumatische Verlauf nach Fraktur (linke Spalte: Monate nach Fraktur), bei einer Probandin mit geringem (B), mit mittlerem (C) sowie mit hohem Osteoporoserisiko (D) dargestellt.

* ein Monat nach Fraktur war keine Messung mit der frakturierten Seite möglich

In der Gruppe der übrigen Probandinnen wurde bei Betrachtung der Griffkraft zwischen geringem und erhöhtem Osteoporoserisiko (Bindex® gelber und roter Bereich) differenziert (Abb. 19).

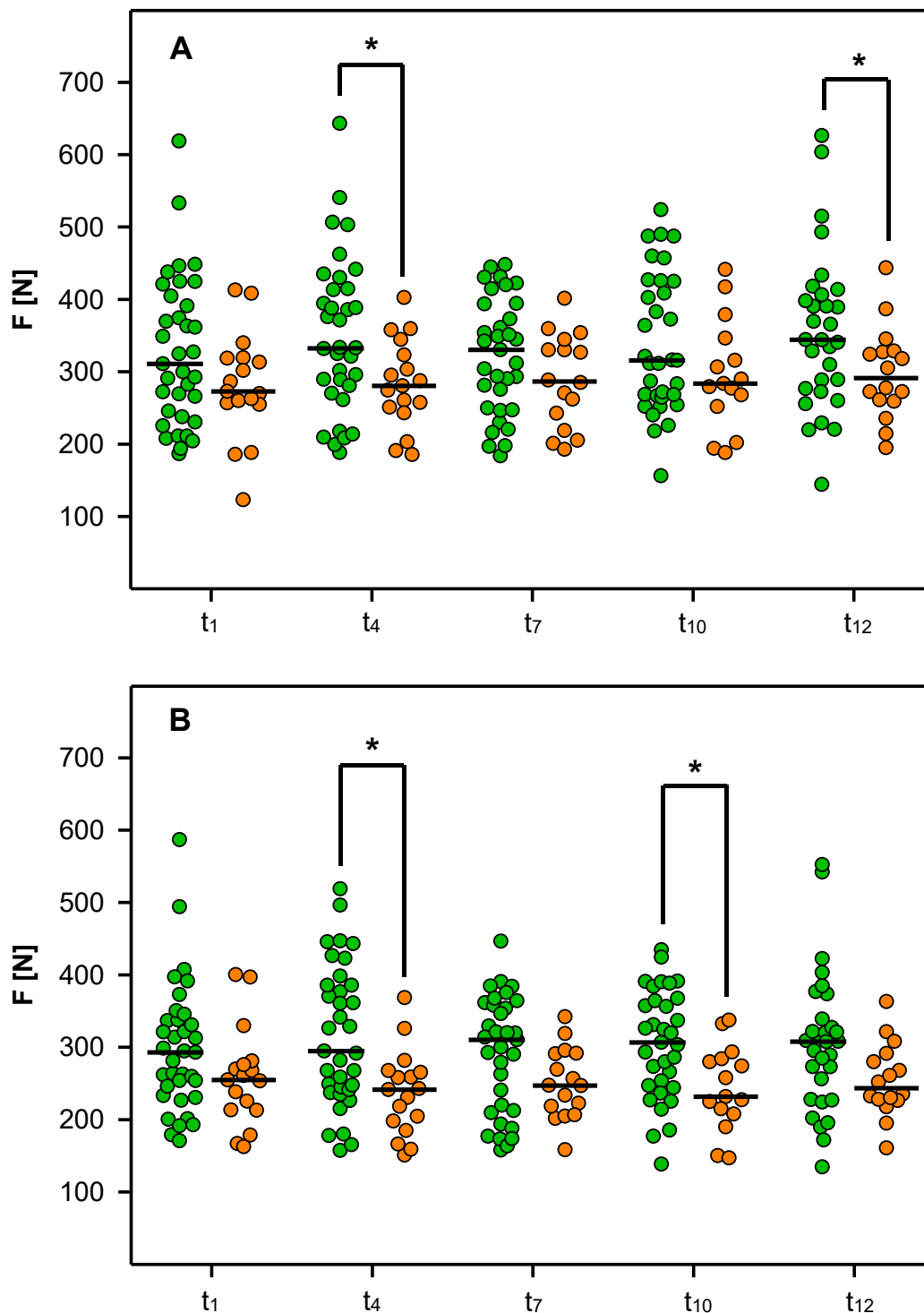


Abb. 19: Gesamtkraft der dominanten (A) und nicht-dominanten (B) Hand für Probandinnen mit geringem (grüne Symbole) und erhöhtem (orangene Symbole) Osteoporoserisiko. Median (schwarze Linie), $p \leq 0,05$ (*)

Für die Betrachtung einzelner Teilbereiche der Hand (Handfläche, Daumen, Zeige-, Mittel-, Ring- und kleiner Finger) konnten keine Zusammenhänge zwischen Knochenstatus und Griffkraft beobachtet und keine gruppenspezifischen Griffmuster identifiziert werden. Die prozentuale Lastverteilung auf die einzelnen Anteile der Hand variierte individuell stark.

4.4 Systemische Konzentration von iFGF-23, Klotho, Sclerostin, BAP und TRAP5b bei Studieneinschluss und bei der letzten Studienuntersuchung

Für iFGF-23 wurden bei Probandinnen mit einem geringen und mittleren Osteoporoserisiko im Median jeweils (an t_1 und t_{12}) höhere Plasmaspiegel bestimmt als für Probandinnen mit einem hohen Osteoporoserisiko (Abb. 20), jedoch ohne Signifikanz. Probandinnen mit einem geringen Osteoporoserisiko hatten zu beiden Zeitpunkten die niedrigste Plasmakonzentration von Klotho. Im Vergleich zu Probandinnen mit einem mittleren Osteoporoserisiko war der Konzentrationsunterschied bei beiden Messungen signifikant (Abb. 20).

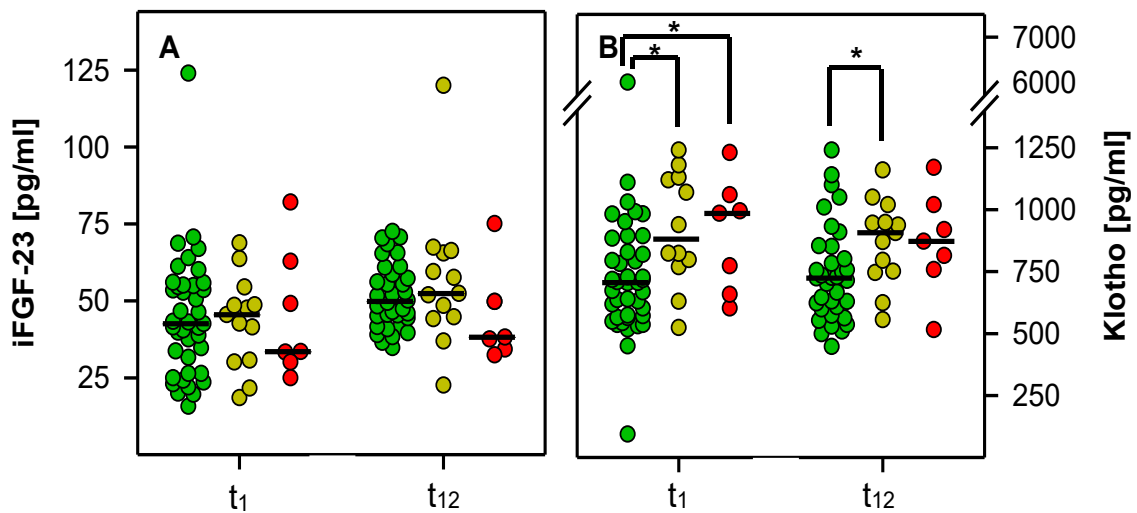


Abb. 20: Plasmaspiegel von iFGF-23 (A) und Klotho (B) bei Studieneinschluss (t_1) und zur Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten (t_{12}) in Relation zum Osteoporoserisiko. Median (schwarze Linie), $p \leq 0,05$ (*)

Die Plasmaspiegel von Sclerostin zeigten zum Zeitpunkt der ersten Messung einen signifikanten Konzentrationsunterschied zwischen der Gruppe mit geringem und mit mittlerem Osteoporoserisiko, während dieser Unterschied nach 12 Monaten nicht mehr nachweisbar war (Abb. 21).

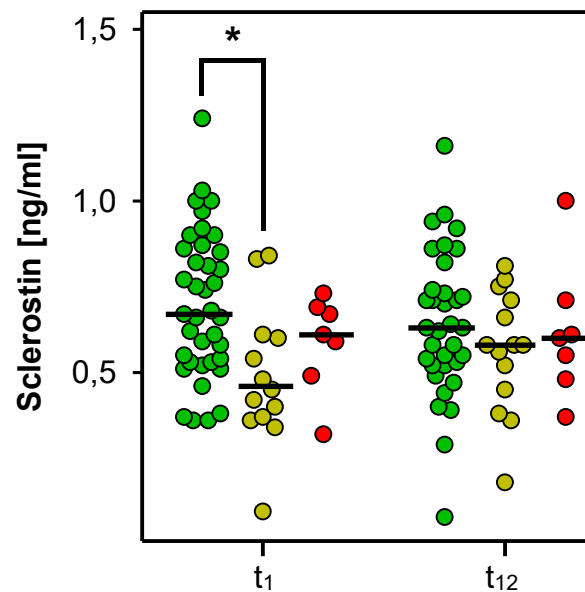


Abb. 21: Plasmaspiegel von Sclerostin bei Studieneinschluss (t_1) und zur Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten (t_{12}).
Median (schwarze Linie), $p \leq 0,05$ (*)

Die im Serum messbare mediane Aktivität von BAP ähnelte sich bei Probandinnen mit niedrigem und mittlerem Osteoporoserisiko. Die Aktivität bei Probandinnen mit einem hohem Osteoporoserisiko war im Vergleich dazu höher (Abb. 22). Die Plasmaspiegel von TRAP5b zeigten zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Abb. 22).

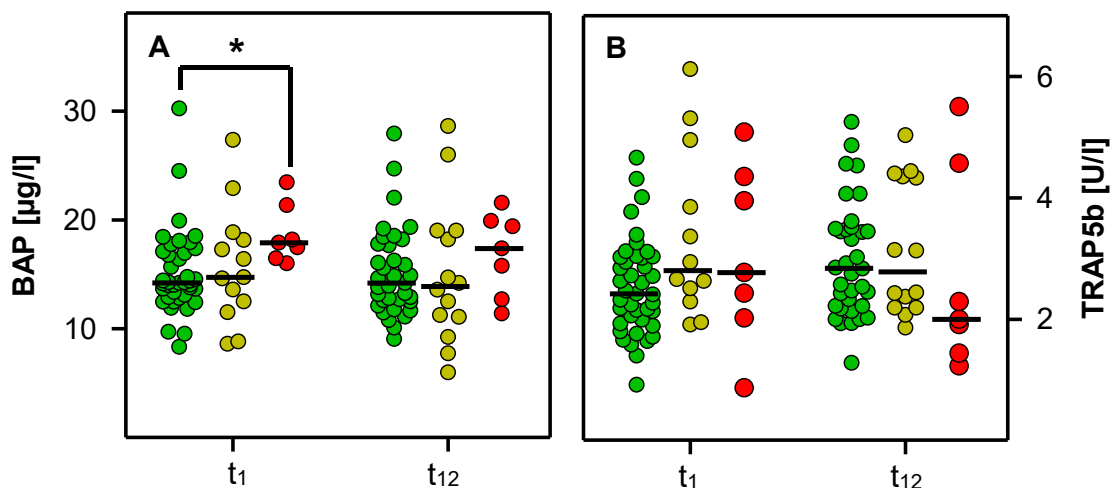


Abb. 22: Plasmaspiegel von BAP (A) und TRAP5b (B) bei Studieneinschluss (t_1) und zur Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten (t_{12}) in Relation zum Osteoporoserisiko. Median (schwarze Linie), $p \leq 0,05$ (*)

4.5 Funktionsstatus der oberen Extremität - DASH-Fragebogen

Für die Auswertung des DASH-Fragebogens werden die Gruppeneinteilung wie bei der Auswertung der Handkraftmessungen vorgenommen.

Probandinnen mit einem geringen Osteoporoserisiko und ohne frische distale Radiusfraktur gaben in beiden Befragungen im Median weniger Einschränkungen an als Probandinnen mit erhöhtem Osteoporoserisiko ($t_1=6,6$, $t_{12}=6,7$ bzw. $t_1=12,5$, $t_{12}=11,7$). Die Frakturgruppe zeigte im Median im Verlauf zwischen erster und zweiter Befragung eine nicht signifikante Verbesserung der subjektiv wahrgenommenen Einschränkung im Bereich der oberen Extremität ($t_1=13,3$, $t_{12}=10$).

5 Diskussion

In dieser longitudinalen prospektiven Studie wurde das Atemgasmetabolom postmenopausaler Frauen zum einen in Relation zur Knochendichte und zum anderen relativ zu einer stattgehabten Radiusfraktur innerhalb eines Jahres in monatlichen Abständen erfasst, um charakteristische Veränderungen der VOCs zu identifizieren. Zudem wurden weitere Parameter (Handkraft, Griffmuster, Knochenmarker im Blut, subjektive Einschränkung) hinsichtlich eines Zusammenhangs mit dem Knochenstoffwechsel untersucht. Die Auswertung der Daten beschränkte sich auf die longitudinalen Veränderungen von Handkraft und Griffmuster, der Knochenmarker im Blut und der subjektiv empfundenen Einschränkung, während von den Ergebnissen der Atemgasanalysen lediglich die Befunde bei Einschluss in die Studie berücksichtigt wurden und zugleich zur Validierung einer zuvor durchgeführten Querschnittsstudie dienten.

5.1 Biomarker im Atemgas postmenopausaler Frauen

In der Atemluft von Probandinnen mit einem hohen Osteoporoserisiko konnten signifikant höhere Mengen der Organoschwefelverbindungen DMS, AMS und Butanthiol sowie von Buttersäure gemessen werden als bei Frauen mit einem geringen Osteoporoserisiko. Wurden die Probandinnen hingegen in Relation zum Alter kategorisiert, ließen sich solche Unterschiede nicht feststellen.

Diese Befunde bestätigen die Ergebnisse einer vorangegangenen Querschnittsstudie unserer Arbeitsgruppe. Hier wurde das Atemgasmetabolom von 120 postmenopausalen Frauen zweimal im Abstand von 14 Tagen analysiert. Die Konzentrationen von DMS, AMS, Butanthiol und Buttersäure waren bei Probandinnen mit reduzierter Knochendichte signifikant höher als bei solchen mit normaler Knochendichte, während sich bei Kategorisierung entsprechend dem Alter nur für DMS Unterschiede zwischen den Probandinnen unter 60 Jahren und über 70 Jahren zeigten. In der Summe weisen die Ergebnisse darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen den genannten Metaboliten und dem Knochenstoffwechsel bestehen könnte. (Sukul et al. 2024)

In einer früheren Studie wurde ein Zusammenhang zwischen dem Östrogenspiegel und der Exhalation von DMS gezeigt. Mit Beginn der Ovulationsphase, also bei sinkendem Östrogenspiegel, steigt die Menge des abgeatmeten DMS an. Umgekehrt wird bei Einnahme oraler Kontrazeptiva und der damit verbundenen Zufuhr von Östrogen- und/oder Progesteron weniger DMS abgeatmet. Die Postmenopause ist ebenfalls durch einen niedrigen Östrogenspiegel gekennzeichnet und letztendlich wesentlicher Treiber für das Osteoporoserisiko. (Sukul et al. 2018)

Wenn auch die Herkunft von DMS, AMS, Butanthiol und Buttersäure noch nicht exakt bekannt sind, so ist es doch sehr wahrscheinlich, dass diese Substanzen durch das gastrointestinale Mikrobiom und/oder auch durch die orale Mikroflora freigesetzt werden. Aktuelle Studien stellen den nicht zu vernachlässigenden Einfluss des Mikrobioms auf den Knochenstoffwechsel dar und zeigen, dass eine Dysbiose zu Knochenschwund bzw. die Substitution von Probiotika zur Förderung der Knochengesundheit beitragen können (He and Chen 2022; Tu et al. 2021; Zaiss et al. 2019).

Kurzkettige Fettsäuren (SCFAs) wie Buttersäure entstehen während der anaeroben mikrobiellen Lyse komplexer Kohlenhydrate im Darm, versorgen die Darmepithelzellen mit Energie und können außerdem Osteoblasten aktivieren sowie die Reifung der Osteoklasten hemmen (Tu et al., 2021). Aufgrund dieser Befunde kann vermutet werden, dass die hohen Konzentrationen von Buttersäure in der Atemluft der Studienkohorte mit einem hohen Osteoporoserisiko Ausdruck des gestörten Knochenstoffwechsels ist.

DMS wird vermutlich bevorzugt durch anaerobe mikrobielle Methylierung von L-Methionin im Darm gebildet (Mutuyemungu et al. 2023; Tangerman 2009). Aus der essenziellen Aminosäure Methionin, wird durch Demethylierung Homocystein gebildet und damit die Verfügbarkeit von Methionin gesenkt. Das genaue Zusammenspiel von Östrogen und Homocystein ist komplex und noch nicht im Detail geklärt (Dimitrova et al. 2002), jedoch konnten klinische Studien bereits einen inversen Zusammenhang zwischen Östrogen- und Homocysteinspiegel zeigen (Cagnacci et al. 2006; Morris et al. 2000). Da sich die regelmäßige Einnahme von methioninhaltigen Präparaten außerdem positiv auf die Knochengesundheit auswirkt (Navik et al. 2021), ist ein Zusammenhang zwischen der Konzentration von DMS im Atemgas und dem Knochenstoffwechsel postmenopausaler Frauen nicht unwahrscheinlich.

AMS oder Butanthiol werden hauptsächlich in der Mund- bzw. Nasenhöhle gebildet (Sukul et al. 2017) und eine Wechselwirkung oder Beeinflussung der beiden Metaboliten durch den Östrogenspiegel oder gar dem Knochenstoffwechsel ist derzeit nicht bekannt. Ein Zusammenhang zwischen dem Knochenstatus der Probandinnen mit hohem Osteoporoserisiko und den hohen Konzentrationen von AMS und Butanthiol in deren expiratorischen Luft lässt sich noch nicht sicher darstellen.

5.2 Einfluss der Knochengesundheit auf die Handkraft

Im Median konnten ausgeprägte und reproduzierbare Griffkraftverluste bei Probandinnen mit einem erhöhten Osteoporoserisiko im Gegensatz zu denen mit einem geringeren Risiko dargestellt werden. Auch Probandinnen mit frischer distaler Radiusfraktur und erhöhtem Osteoporoserisiko erreichten mit der gesunden Hand im Vergleich zu Probandinnen mit geringerem Osteoporoserisiko und distaler Radiusfraktur eine niedrigere maximale Griffkraft.

Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien sehr gut überein (Song et al. 2022; Kärkkäinen et al. 2008; Albrand et al. 2003) und bestätigt die kürzlich von Vaishya et al ausgesprochene Empfehlung, diesen Parameter bei der Beurteilung des Allgemeinzustand, insbesondere dann zu berücksichtigen, wenn mit Sarko- und/oder Osteopenie zu rechnen ist (Vaishya et al. 2024).

Die Griffkraft hängt wesentlich vom Allgemeinzustand, der Handgröße und den vorhandenen Komorbiditäten ab und ist daher besonders als diagnostischer Parameter zur Bewertung der intraindividuellen Kraftentwicklung und verschiedenen Morbiditäten geeignet, weniger zum interindividuellen Vergleich.

Unabhängig von der Kategorisierung der Probandinnen anhand der bereits genannten Kriterien ergaben sich aus der dynamischen und orts aufgelösten Messung der Griffkraft gegenüber der statischen Messung keine zusätzlichen Informationen. Das Griffmuster der Probandinnen war zufällig und man kann postulieren, dass der mit einer Osteoporose assoziierte Verlust der Griffkraft keine charakteristischen Auswirkungen auf Teilbereiche der Hand hat, sondern sich gleichmäßig auf die Gesamtkraft beider Hände auswirkt.

Probandinnen, die maximal 12 Monate vor Aufnahme in die Studie eine Radiusfraktur erlitten haben, wurden hinsichtlich der Beurteilung der Handkraft separat betrachtet. Mit fortschreitender Heilung der Fraktur ähnelte die Kraftverteilung der betroffenen Hand unabhängig vom Knochenstatus mehr und mehr der auf der gesunden Seite. Auch wenn diese Studie sich nicht explizit mit dem funktionellen Ergebnis nach distaler Radiusfraktur befasst, sprechen die hier vorgelegten Ergebnisse dafür, dass die Angleichung des Griffmusters an die gesunde Hand oder deren Ausbleiben bei der objektiven Beurteilung des Therapieerfolgs helfen könnte (Karnatz 2022).

5.3 Knochenumsatzparameter im Blut als Indikator für den Knochenstatus

Die diagnostische Wertigkeit der im Blut messbaren Knochenumsatzparameter wird kontrovers diskutiert und Studien zeigen immer wieder, dass trotz der Kenntnisse über die biologische Herkunft der Marker kein Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration bzw. Aktivität und der Knochengesundheit besteht (Schini et al. 2023; Sirikul et al. 2022; Eastell and Szulc 2017; Janckila and Yam 2009;). Die Konzentration der Marker wird durch Alter, Jahreszeit, Frakturereignisse, den zirkadianen Rhythmus, Medikamente und Ernährung beeinflusst (Schini et al. 2023; Eastell and Szulc 2017). Es wird generell empfohlen, dass Blutproben nach nächtlichem Fasten gewonnen werden. Insbesondere die Konzentrationen der häufig eingesetzten Knochenumsatzmarker β -CTX (C-terminales Telopeptid des Typ 1 Kollagens) und PINP (Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid) werden durch die Nahrungsaufnahme beeinflusst. Eine Studie mit primär gesunden Freiwilligen und wiederholten Blutentnahmen nach nächtlichem Fasten lässt sich kaum realisieren. Daher der Fokus auf die von uns gewählten Marker (BAP, TRAP5b, iFGF-23, löslichem Klotho und Sclerostin), welche weniger vom Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme beeinflusst werden. Trotz der hier gewählten und relativ strengen Einschlusskriterien (postmenopausale Frauen über 50 Jahren, ohne schwerwiegende Komorbiditäten) bestehen aber keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen BMD und den Konzentrationen bzw. Aktivitäten der Marker.

5.4 Objektivierung der Osteoporose-assoziierten Einschränkung im Alltag anhand eines Fragebogens

Der in dieser Studie verwendete DASH-Fragebogen wurde entwickelt, um die vom Patienten wahrgenommenen funktionellen Einschränkungen der oberen Extremitäten standardisiert zu erfassen (Hudak et al. 1996). Auch wenn die Osteoporose-assoziierten Knochendichteveränderungen das gesamte Skelett betreffen, gibt es Hinweise darauf, dass eine Osteoporose lokale Veränderungen im Bereich der oberen Extremitäten verursacht (Song et al. 2022) und eine verringerte Griffkraft ein Risikofaktor für Fragilitätsfrakturen sein kann (Song et al. 2022; Kärkkäinen et al. 2008; Albrand et al. 2003).

Leider zeigte sich, dass der DASH nicht oder nur in engen Grenzen geeignet ist, um die mit einer reduzierten Knochendichte möglicherweise einhergehenden Funktionseinschränkung der oberen Extremität zu erfassen.

5.5 Grenzen der vorliegenden Arbeit

Obwohl die beobachteten Zusammenhänge zwischen den dargestellten VOCs und der Knochengesundheit von postmenopausalen Frauen statistisch signifikant sind, sind weitere Studien erforderlich, bevor aus diesen Ergebnissen diagnostische Marker abgeleitet werden können. Es ist davon auszugehen, dass genetische Veranlagungen und die Ernährung ebenso wie andere Lebensgewohnheiten (Nikotinkonsum, körperliche Aktivität etc.) und die Umwelt das gastrointestinale Mikrobiom beeinflussen. So ist bereits geplant, in einer weiteren Studie auch das gastrointestinale Mikrobiom parallel zur Analyse des Atemgases und der Bestimmung des Osteoporoserisikos zu analysieren.

In dieser Arbeit wurde je Probandin nur die erste von 12 Atemgasuntersuchungen ausgewertet. Die Messungen haben über das gesamte Jahr verteilt stattgefunden. Sukul et al. 2024 stellte mögliche Jahreszeitenabhängige Veränderungen in den beschriebenen mit dem Knochenstoffwechsel-assoziierten VOCs dar. Dieser Aspekt sollte bei der Interpretation der longitudinalen Daten ebenfalls berücksichtigt werden.

Die untersuchte Stichprobe war mit 68 Probandinnen immer noch relativ klein und nach Kategorisierung entsprechend dem Osteoporoserisiko war insbesondere die Zahl der Probandinnen mit einem hohen Risiko für das Vorliegen einer Osteoporose gering. Durch die zusätzliche Berücksichtigung vorangegangener Frakturereignisse verkleinerten sich die Subgruppen weiter. Daher wurde die Fraktur-Subgruppe nicht wie geplant in drei, sondern nur in zwei Osteoporose-Risikogruppen unterteilt (ausreichende und unzureichende BMD). Außerdem erschwerte die Corona-Pandemie die Einhaltung des Zeitplans für die Follow-up Untersuchungen und führte in einigen Fällen dazu, dass Untersuchungstermine ausgefallen sind und/oder nicht wahrgenommen werden konnten.

5.6 Fazit und Ausblick

Die mutmaßlich mit dem Darmmikrobiom assoziierten und in der Ausatemluft nachweisbaren Substanzen DMS, AMS, Butanthiol und Buttersäure sind mit der Knochendichte postmenopausaler Frauen assoziiert und könnten sich als Biomarker für den Knochenstatus von Frauen mit postmenopausaler Osteoporose eignen. Sie weisen auf einen engen Zusammenhang zwischen dem Knochenstoffwechsel, dem Mikrobiom des Darms und dem Sexualhormon Östrogen hin. Eine Betrachtung der longitudinalen Daten, speziell unter Beachtung einer jahreszeitenabhängigen Schwankung und weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven sind notwendig, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu verifizieren.

Es konnte außerdem ein positiver und reproduzierbarer Zusammenhang zwischen dem Knochenstatus postmenopausaler Frauen und deren Griffkraft gezeigt und im Verlauf reproduziert werden. Patientinnen mit frischer distaler Radiusfraktur zeigten im posttraumatischen Verlauf eine Anpassung des Griffmusters der betroffenen Hand an die gesunde Seite.

6 Zusammenfassung

Der Knochen ist ein dynamisches Gewebe, welches sich im ständigen Umbau befindet. Störungen der Knochenhomöostase können u.a. durch die hormonelle Veränderung in der Menopause hervorgerufen werden und langfristig zu einer Osteoporose führen. Diese ist durch eine Abnahme der Mineraleichte im Knochen mit konsekutiver Zunahme des Risikos für Fragilitätsfrakturen gekennzeichnet. Der Knochenstoffwechsel wird sowohl durch PTH, Calcitriol und FGF-23 als auch durch Östrogen reguliert. Vor dem Hintergrund, dass sich das Atemgasmetabolom von Frauen relativ zu den zyklusbedingten Hormonschwankungen ändert, lag es nahe, auch das Atemgasmetabolom postmenopausaler Frauen in Relation zum Knochenstatus zu untersuchen.

In dieser longitudinalen prospektiven Studie wurde das Atemgasmetabolom von 68 postmenopausalen Frauen relativ zum individuellen Osteoporoserisiko und unter Berücksichtigung einer eventuell bereits eingetretenen Fragilitätsfraktur des distalen Radius über einen Zeitraum von 12 Monaten untersucht. Zusätzlich wurden die Griffkraft, die Konzentration ausgewählter Knochenmarker im Blut sowie subjektive Einschränkungen im Zusammenhang mit dem Knochenstoffwechsel betrachtet.

Es konnte eine erhöhte Konzentration von Dimethylsulfid, Allylmethylsulfid, Butanthiol und Buttersäure in der expiratorischen Atemluft der Probandinnen mit hohem Osteoporoserisiko identifiziert werden. Insbesondere der ausgeprägte Anstieg der DMS-Konzentration deutet auf ein enges Zusammenspiel des Knochenstoffwechsels und des Darmmikrobioms hin. Die Griffkraft war bei Probandinnen mit hohem Osteoporoserisiko über die Messreihe verringert. Bei Probandinnen mit distaler Radiusfraktur glich sich das Griffmuster der betroffenen Seite an das der gesunden Hand an und die Griffkraft nahm im Verlauf zu. Die Bestimmung von Knochenmarkern im Blut und die Abfrage mit dem DASH-Fragebogen waren nicht geeignet, um Aussagen über den Knochenstoffwechsel zu treffen.

7 Thesen

1. Die Konzentration von Dimethylsulfid, Allylmethylsulfid, Butanthiol und Buttersäure der expiratorischen Atemluft ist bei postmenopausalen Frauen mit einem hohen Osteoporoserisiko höher als bei Frauen mit einem geringen Osteoporoserisiko. Die Konzentration dieser Substanzen ist unabhängig vom Alter der Probandinnen.
2. Die Handkraft eignet sich zur longitudinalen Bewertung der Kraftentwicklung eines Individuums ist aber für den Vergleich verschiedener Individuen ungeeignet.
3. Das Griffmuster der frakturierten Seite nach Fragilitätsfraktur des distalen Radius gleicht sich posttraumatisch unabhängig vom Knochenstatus an die gesunde Hand an.
4. Die Knochenumsatzparameter BAP, TRAP5b, iFGF-23, lösliches Klotho und Sclerostin sind in der klinischen Anwendung unter realen Bedingungen nicht geeignet, um den Knochenstatus zu beurteilen.
5. Der DASH-Fragebogen eignet sich nicht zur Beurteilung des Knochenstatus.

8 Literaturverzeichnis

- Aghdassi E, Allard JP (2000) Breath alkanes as a marker of oxidative stress in different clinical conditions. *Free Radic Biol Med* 28: 880–886.
- Al Zaid H, Alamri MS, AIOfair AA, Alqusaiyer FS, Alorainey AI, Alasqah MI, Sulimani RA (2022) Prevalence and Risk Factors of Discordance Between Hip and Spinal Bone Mineral Density Among Saudi Subjects. *Cureus* 14: e27684.
- Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD (2003) Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 32: 78–85.
- Behrens M, Felser S, Mau-Moeller A, Weippert M, Pollex J, Skripitz R, Herlyn PKE, Fischer D-C, Bruhn S, Schober H-C, Zschorlich V, Mittlmeier T (2016) The Bindex(®) ultrasound device: reliability of cortical bone thickness measures and their relationship to regional bone mineral density. *Physiol Meas.* 37: 1528–1540.
- Borgström F, Karlsson L, Orsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C, Lorentzon M, McCloskey EV, Harvey NC, Javaid MK, Kanis JA (2020) Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos* 15: 59.
- Brincat M, Gambin J, Brincat M, Calleja-Agius J (2015) The role of vitamin D in osteoporosis. *Maturitas* 80: 329–332.
- Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L (2007) A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Reprod Update* 13: 559–565.
- Buszewski B, Keszy M, Ligor T, Amann A (2007) Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases. *Biomed Chromatogr* 21: 553–566.
- Cagnacci A, Generali M, Pirillo D, Baldassari F, Volpe A (2006) Effects of low- or high-dose hormone therapy on fasting and post-methionine homocysteine levels in postmenopausal women. *Climacteric* 9: 388–395.

- Cheung EYN, Bow CH, Cheung CL, Soong C, Yeung S, Loong C, Kung A (2012) Discriminative value of FRAX for fracture prediction in a cohort of Chinese postmenopausal women. *Osteoporos Int* 23: 871–878.
- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbini CAF, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A (2016) Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 375: 1532–1543.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361: 756–765.
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R (2008) The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 359: 697–708.
- Davies S, Spanel P, Smith D (1997) Quantitative analysis of ammonia on the breath of patients in end-stage renal failure. *Kidney Int* 52: 223–228.
- Davis SR, Pinkerton J, Santoro N, Simoncini T (2023) Menopause-Biology, consequences, supportive care, and therapeutic options. *Cell* 186: 4038–4058.
- Dimitrova KR, DeGroot K, Myers AK, Kim YD (2002) Estrogen and homocysteine. *Cardiovasc Res* 53: 577–588.
- DVO (2023) Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr <https://dv-osteologie.org/osteoporose-leitlinien>.
- Eastell R, Szulc P (2017) Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5: 908–923.
- El Maghraoui A, Mouinga Abayi DA, Rkain H, Mounach A (2007) Discordance in Diagnosis of Osteoporosis Using Spine and Hip Bone Densitometry. *J Clin Densitom.* 10: 153–156.

- Garkisch A, Schmitt S, Kim N, Fischer D-C, Prommersberger K-J, Mühldorfer-Fodor M (2022) Influence of the flexor digitorum superficialis tendon transfer on grip strength. *The Journal of hand surgery, European volume* 47: 405–409.
- Garkisch A, Mittlmeier T, Kalpen A, Mühldorfer-Fodor M, Fischer D-C, Wichelhaus A (2020) Dynamic Manugraphy as a Promising Tool to Assess the Outcome of Limited Aponeurectomy in Patients With Dupuytren's Contracture. *Front Med* 7: 604891.
- Germann G, Harth A, Wind G, Demir E (2003) Standardisierung und Validierung der deutschen Version 2.0 des "Disability of Arm, Shoulder, Hand" (DASH)-Fragebogens zur Outcome-Messung an der oberen Extremität. *Unfallchirurg* 106: 13–19.
- Gianoudis J, Bailey CA, Ebeling PR, Nowson CA, Sanders KM, Hill K, Daly RM (2014) Effects of a targeted multimodal exercise program incorporating high-speed power training on falls and fracture risk factors in older adults: a community-based randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 29: 182–191.
- Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, Timm W, Blenk T, Armbrecht G, Stewart A, Clowes J, Thomasius FE, Kolta S (2004) Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res* 19: 782–793.
- Gong HS, Oh WS, Chung MS, Oh JH, Lee YH, Baek GH (2009) Patients with wrist fractures are less likely to be evaluated and managed for osteoporosis. *J Bone Joint Surg Am* 91: 2376–2380.
- Gonnelli S, Cepollaro C, Gennari L, Montagnani A, Caffarelli C, Merlotti D, Rossi S, Cadorini A, Nuti R (2005) Quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in the prediction of fragility fracture in men. *Osteoporos Int* 16: 963–968.
- Gosch M, Kammerlander C, Neuerburg C (2019) Osteoporose – Epidemiologie und Versorgungsqualität. *Z Gerontol Geriatr* 52: 408–413.

- Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Väänänen HK (2000) Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res* 15: 1337–1345.
- Hannon RA, Clowes JA, Egleton AC, Al Hadari A, Eastell R, Blumsohn A (2004) Clinical performance of immunoreactive tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b as a marker of bone resorption. *Bone* 34: 187–194.
- Hans D, Métrailler A, Gonzalez Rodriguez E, Lamy O, Shevroja E (2022) Quantitative Ultrasound (QUS) in the Management of Osteoporosis and Assessment of Fracture Risk: An Update. *Adv Exp Med Biol* 1364: 7–34.
- He Y, Chen Y (2022) The potential mechanism of the microbiota-gut-bone axis in osteoporosis: a review. *Osteoporos Int* 33: 2495–2506.
- Herbig J, Beauchamp J (2014) Towards standardization in the analysis of breath gas volatiles. *J Breath Res* 8: 37101.
- Herbig J, Müller M, Schallhart S, Titzmann T, Graus M, Hansel A (2009) On-line breath analysis with PTR-TOF. *J Breath Res* 3: 27004.
- Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW (2013) Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol* 75: 503–533.
- Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C (1996) Development of an upper extremity outcome measure: The DASH (disabilities of the arm, shoulder, and head). *Am J Ind Med* 29: 602–608.
- Janckila AJ, Yam LT (2009) Biology and clinical significance of tartrate-resistant acid phosphatases: new perspectives on an old enzyme. *Calcif Tissue Int* 85: 465–483.
- Jiang J, Liu Q, Mao Y, Wang N, Lin W, Li L, Liang J, Chen G, Huang H, Wen J (2023) Klotho reduces the risk of osteoporosis in postmenopausal women: a cross-sectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *BMC Endocr Disord* 23: 151.
- Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, McCloskey EV, Willers C, Borgström F (2021) SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos* 16: 82.

- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y (2019) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 30: 3–44.
- Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N (1994) The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9: 1137–1141.
- Karjalainen JP, Riekkinen O, Kröger H (2018) Pulse-echo ultrasound method for detection of post-menopausal women with osteoporotic BMD. *Osteoporos Int* 29: 1193–1199.
- Karjalainen JP, Riekkinen O, Töyräs J, Jurvelin JS, Kröger H (2016) New method for point-of-care osteoporosis screening and diagnostics. *Osteoporos Int* 27: 971–977.
- Kärkkäinen M, Rikkinen T, Kröger H, Sirola J, Tuppurainen M, Salovaara K, Arokoski J, Jurvelin J, Honkanen R, Alhava E (2008) Association between functional capacity tests and fractures: an eight-year prospective population-based cohort study. *Osteoporos Int* 19: 1203–1210.
- Karnatz JB (2022) Ortsaufgelöste Handkraftmessungen Ortsaufgelöste Handkraftmessung im ersten Jahr nach distaler Radiusfraktur mit dem Manugraphie-System. Dissertation, Universität Rostock.
- Kuro-o M (2008) Endocrine FGFs and Klothos: emerging concepts. *Trends Endocrinol Metab* 19: 239–245.
- Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Baum MG, Schiavi S, Hu M-C, Moe OW, Kuro-o M (2006) Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 281: 6120–6123.
- Lacy Costello B de, Amann A, Al-Kateb H, Flynn C, Filipiak W, Khalid T, Osborne D, Ratcliffe NM (2014) A review of the volatiles from the healthy human body. *J Breath Res* 8: 14001.
- Lewiecki EM (2021) Pulse-echo Ultrasound Identifies Caucasian and Hispanic Women at Risk for Osteoporosis. *J Clin Densitom* 24: 175–182.
- Liu S, Gupta A, Quarles LD (2007) Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16: 329–335.sukul

- Marini F, Giusti F, Palmi G, Brandi ML (2023) Role of Wnt signaling and sclerostin in bone and as therapeutic targets in skeletal disorders. *Osteoporos Int.* 34: 213–238.
- Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N (1984) Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg Am* 9: 222–226.
- McCloskey E, Rathi J, Heijmans S, Blagden M, Cortet B, Czerwinski E, Hadji P, Payer J, Palmer K, Stad R, O'Kelly J, Papapoulos S (2021) The osteoporosis treatment gap in patients at risk of fracture in European primary care: a multi-country cross-sectional observational study. *Osteoporos Int.* 32: 251–259.
- Miekisch W, Herbig J, Schubert JK (2012) Data interpretation in breath biomarker research: pitfalls and directions. *J Breath Res* 6: 36007.
- Miekisch W, Schubert JK, Noeldge-Schomburg GFE (2004) Diagnostic potential of breath analysis--focus on volatile organic compounds. *Clin Chim Acta* 347: 25–39.
- Morris MS, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH (2000) Total homocysteine and estrogen status indicators in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 152: 140–148.
- Mühldorfer-Fodor M, Ziegler S, Harms C, Neumann J, Kundt G, Mittlmeier T, Prommersberger KJ (2017) Load distribution of the hand during cylinder grip analyzed by Manugraphy. *J Hand Ther* 30: 529–537.
- Mühldorfer-Fodor M, Ziegler S, Harms C, Neumann J, Cristalli A, Kalpen A, Kundt G, Mittlmeier T, Prommersberger KJ (2014) Grip force monitoring on the hand: Manugraphy system versus Jamar dynamometer. *Arch Orthop Trauma Surg* 134: 1179–1188.
- Mutuyemungu E, Singh M, Liu S, Rose DJ (2023) Intestinal gas production by the gut microbiota: A review. *Journal of Functional Foods* 100: 105367.
- Navik U, Sheth VG, Khurana A, Jawalekar SS, Allawadhi P, Gaddam RR, Bhatti JS, Tikoo K (2021) Methionine as a double-edged sword in health and disease: Current perspective and future challenges. *Ageing Res Rev* 72: 101500.

- Pietrzyk B, Smertka M, Chudek J (2017) Sclerostin: Intracellular mechanisms of action and its role in the pathogenesis of skeletal and vascular disorders. *Adv Clin Exp Med* 26: 1283–1291.
- Poole KES, van Bezooijen RL, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Löwik CW, Reeve J (2005) Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J* 19: 1842–1844.
- Rabenberg M, Fuchs J, Scheidt-Nave C, Rachner TD, Hofbauer LC, Fahrleitner-Pammer A, Farahmand P, Semler O, Amann J, Lang A, Hoff P, Buttgereit F, Kann PH, Lange U, Dischereit G, Pietschmann P, Patsch J, Siggelkow H, Armbrecht G, Roth A (2018) Osteoporose, pp 84–110.
- Risby TH, Jiang L, Stoll S, Ingram D, Spangler E, Heim J, Cutler R, Roth GS, Rifkind JM (1999) Breath ethane as a marker of reactive oxygen species during manipulation of diet and oxygen tension in rats. *J Appl Physiol* (1985) 86: 617–622.
- Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A (2017) Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 377: 1417–1427.
- Schini M, Vilaca T, Gossiel F, Salam S, Eastell R (2023) Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications. *Endocr Rev* 44: 417–473.
- Shah GM, Gong HS, Chae YJ, Kim YS, Kim J, Baek GH (2020) Evaluation and Management of Osteoporosis and Sarcopenia in Patients with Distal Radius Fractures. *Clin Orthop Surg* 12: 9–21.
- Sirikul W, Siri-Angkul N, Chattipakorn N, Chattipakorn SC (2022) Fibroblast Growth Factor 23 and Osteoporosis: Evidence from Bench to Bedside. *Int J Mol Sci* 23.
- Song J, Liu T, Zhao J, Wang S, Dang X, Wang W (2022) Causal associations of hand grip strength with bone mineral density and fracture risk: A mendelian randomization study. *Front Endocrinol* 13: 1020750.
- Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R, Alzheimer C (eds) (2019) *Physiologie. Das Lehrbuch*. 7. Auflage, Elsevier Urban & Fischer, München.

- Sukul P, Fischer D-C, Broderius C, Grzegorzewski S, Rahn A, Mittlmeier T, Kreikemeyer B, Reuter DA, Schubert JK, Miekisch W (2024) Exhaled breath metabolites reveal postmenopausal gut-bone cross-talk and non-invasive markers for osteoporosis. *Commun Med* 4: 279
- Sukul P, Richter A, Junghanss C, Schubert JK, Miekisch W (2023) Origin of breath isoprene in humans is revealed via multi-omic investigations. *Commun Biol* 6: 999.
- Sukul P, Grzegorzewski S, Broderius C, Trefz P, Mittlmeier T, Fischer D-C, Miekisch W, Schubert JK (2022) Physiological and metabolic effects of healthy female aging on exhaled breath biomarkers. *iScience* 25: 103739.
- Sukul P, Schubert JK, Zanaty K, Trefz P, Sinha A, Kamysek S, Miekisch W (2020) Exhaled breath compositions under varying respiratory rhythms reflects ventilatory variations: translating breathomics towards respiratory medicine. *Sci Rep* 10: 14109.
- Sukul P, Schubert JK, Trefz P, Miekisch W (2018) Natural menstrual rhythm and oral contraception diversely affect exhaled breath compositions. *Sci Rep* 8: 10838.
- Sukul P, Oertel P, Kamysek S, Trefz P (2017) Oral or nasal breathing? Real-time effects of switching sampling route onto exhaled VOC concentrations. *J Breath Res* 11: 27101.
- Sukul P, Trefz P, Schubert JK, Miekisch W (2014) Immediate effects of breath holding maneuvers onto composition of exhaled breath. *J Breath Res* 8: 37102.
- Tangerman A (2009) Measurement and biological significance of the volatile sulfur compounds hydrogen sulfide, methanethiol and dimethyl sulfide in various biological matrices. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 877: 3366–3377.
- Trefz P, Schubert JK, Miekisch W (2018) Effects of humidity, CO₂ and O₂ on real-time quantitation of breath biomarkers by means of PTR-ToF-MS. *J Breath Res* 12: 26016.
- Tu Y, Yang R, Xu X, Zhou X (2021) The microbiota-gut-bone axis and bone health. *J Leukoc Biol* 110: 525–537.

- Vaishya R, Misra A, Vaish A, Ursino N, D'Ambrosi R (2024) Hand grip strength as a proposed new vital sign of health: a narrative review of evidences. *J Health Popul Nutr* 43: 7.
- WHO (1996) Research on the Menopause in the 1990s: Report of a WHO Scientific Group <https://iris.who.int/handle/10665/41841>.
- Zaiss MM, Jones RM, Schett G, Pacifici R (2019) The gut-bone axis: how bacterial metabolites bridge the distance. *J Clin Invest* 129: 3018–3028.
- Zhang S, Huang X, Zhao X, Li B, Cai Y, Liang X, Wan Q (2022) Effect of exercise on bone mineral density among patients with osteoporosis and osteopenia: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Nurs* 31: 2100–2111.
- Zhang X, Zhong H, Li Y, Shi Z, Ren H, Zhang Z, Zhou X, Tang S, Han X, Lin Y, Yang F, Wang D, Fang C, Fu Z, Wang L, Zhu S, Hou Y, Xu X, Yang H, Wang J, Kristiansen K, Li J, Ji L (2021) Sex- and age-related trajectories of the adult human gut microbiota shared across populations of different ethnicities. *Nat Aging* 1: 87–100.

9 Anhang

Anhang 1: Flyer

Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

Warum sollten Sie teilnehmen?

Bei Teilnahme erhalten Sie Informationen zu Ihrer Knochendichte und Handkraft sowie eine Aufwandsentschädigung (50,00 €).

Haben Sie Interesse?

Dann freuen wir uns auf Ihre Rückmeldung.

Weitere Informationen & Anmeldung:

Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der Universitätsmedizin Rostock,
AG Experimentelle Osteologie

Telefon: 0151 / 18056380

E-Mail: info.osteoporose@med.uni-rostock.de



Frauen als Teilnehmerinnen gesucht
Studie zur Osteoporose

Anhang 1: Flyer



Worum geht es?

Wir möchten prüfen, ob eine Osteoporose dazu führt, dass sich die Zusammensetzung der ausgeatmeten Luft in charakteristischer Weise ändert. Dazu wollen wir gesunde Frauen und Frauen, die eine Radiusfraktur erlitten haben, untersuchen.

Die Studienteilnahme wird über ein Jahr laufen und beinhaltet **zwei venöse Blutabnahmen (zu Beginn und nach 12 Monaten), die Messung von Handkraft und Knochendichte (insgesamt an fünf Terminen) sowie eine monatliche Atemluftanalyse.**

Alle Untersuchungen sind nicht-invasiv, absolut schmerzfrei und werden von erfahrenen Wissenschaftlern und Ärzten der Universitätsmedizin Rostock am Campus Schillingallee durchgeführt.

Teilnahmevoraussetzungen:

- ✓ Alter von mindestens 50 Jahren, guter Gesundheitszustand
- ✓ Zustand nach Menopause (keine Menstruationsblutung mehr)
- ✓ keine bekannten chronisch-entzündlichen Erkrankungen
- ✓ keine Infektionskrankheiten
- ✓ keine Cortisonbehandlung

Weshalb führen wir diese Untersuchungen durch?

Wir nehmen an, dass sich eine Osteoporose in vielfältiger Weise auf den Stoffwechsel auswirkt. Innerhalb des letzten Jahrzehnts hat die Analyse von Atemluftbestandteilen enorme Fortschritte gemacht. In der Atemluft sind neben den typischen Bestandteilen (Kohlenstoffdioxid, Wasser, Stickstoff etc.) mehrere hundert organische Verbindungen nachweisbar, die zudem in direkter Beziehung zum Stoffwechsel stehen. Wir möchten überprüfen, ob eine Osteoporose, also eine Störung im Knochenstoffwechsel, zu charakteristischen Unterschieden der Atemgasprofile führt.

Bei Frauen werden nach Eintritt der Menopause (in der Regel jenseits des 50. Lebensjahres) vermehrt handgelenksnahe Brüche (Radiusfrakturen) beobachtet. Diese Fraktur ist häufig mit verminderter Knochendichte und reduzierter Muskelkraft als den typischen Symptomen einer Osteoporose verknüpft und häufig sind diese Veränderungen auch schon deutlich vor Auftreten einer Fraktur zu diagnostizieren.

Für die Bestimmung der Knochendichte steht uns mit der Puls-Echo-Ultraschall-Technik ein innovatives Verfahren ohne Strahlenbelastung zur Verfügung. Die Hand- und Griffkraft kann mit dem Jamar-Handdynamometer bzw. der orts aufgelösten Manographie bestimmt werden. Diese Informationen benötigen wir, um zwischen Frauen mit und ohne Osteoporose zu unterscheiden. Nur so können wir sicher überprüfen, ob Unterschiede in den Atemgasprofilen auch auf Störungen des Knochenstoffwechsels zurückzuführen sind.



DER

DASH-Fragebogen

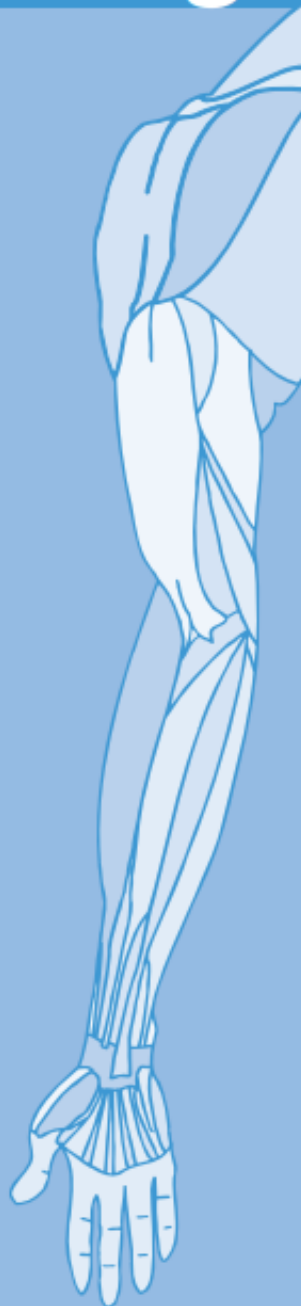
ANLEITUNG

Dieser Fragebogen beschäftigt sich sowohl mit Ihren Beschwerden als auch mit Ihren Fähigkeiten, bestimmte Tätigkeiten auszuführen.

Bitte beantworten Sie *alle Fragen* gemäß Ihrem Zustand in der vergangenen Woche, indem Sie einfach die entsprechende Zahl ankreuzen.

Wenn Sie in der vergangenen Woche keine Gelegenheit gehabt haben, eine der unten aufgeführten Tätigkeiten durchzuführen, so wählen Sie die Antwort aus, die Ihrer Meinung nach *am ehesten* zutreffen würde.

Es ist nicht entscheidend, mit welchem Arm oder welcher Hand Sie diese Tätigkeiten ausüben. Antworten Sie Ihrer Fähigkeit entsprechend, ungeachtet, wie Sie die Aufgaben durchführen konnten.



© Institute for Work & Health 2006. All rights reserved.

Deutsche Version:
Günter Germann, Angela Harth, Gerhard Wind, Bhan Demir.
University of Heidelberg.

Anhang 2: DASH-Fragebogen

DISABILITIES OF THE ARM, SHOULDER AND HAND

Bitte schätzen Sie Ihre Fähigkeit ein, wie Sie folgende Tätigkeiten in der vergangenen Woche durchgeführt haben, indem Sie die entsprechende Zahl ankreuzen.

	Keine Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Erhebliche Schwierigkeiten	Nicht möglich
1. Ein neues oder festverschlossenes Glas öffnen	1	2	3	4	5
2. Schreiben	1	2	3	4	5
3. Einen Schlüssel umdrehen	1	2	3	4	5
4. Eine Mahlzeit zubereiten	1	2	3	4	5
5. Eine schwere Tür aufstoßen	1	2	3	4	5
6. Einen Gegenstand über Kopfhöhe auf ein Regal stellen	1	2	3	4	5
7. Schwere Hausarbeit (z. B. Wände abwaschen, Boden putzen)	1	2	3	4	5
8. Garten- oder Hofarbeit	1	2	3	4	5
9. Betten machen	1	2	3	4	5
10. Eine Einkaufstasche oder einen Aktenkoffer tragen	1	2	3	4	5
11. Einen schweren Gegenstand tragen (über 5kg)	1	2	3	4	5
12. Eine Glühbirne über Ihrem Kopf austauschen	1	2	3	4	5
13. Ihre Haare waschen oder föhnen	1	2	3	4	5
14. Ihren Rücken waschen	1	2	3	4	5
15. Einen Pullover anziehen	1	2	3	4	5
16. Ein Messer benutzen, um Lebensmittel zu schneiden	1	2	3	4	5
17. Freizeitaktivitäten, die wenig körperliche Anstrengung verlangen (z. B. Karten spielen, Stricken, usw.)	1	2	3	4	5
18. Freizeitaktivitäten, bei denen auf Ihren Arm, Schulter oder Hand Druck oder Stoß ausgeübt wird (z.B. Golf, Hämmern, Tennis, usw.) ¹	1	2	3	4	5
19. Freizeitaktivitäten, bei denen Sie Ihren Arm frei bewegen (z. B. Badminton, Frisbee)	1	2	3	4	5
20. Mit Fortbewegungsmitteln zurecht kommen (um von einem Platz zum anderen zu gelangen)	1	2	3	4	5
21. Sexuelle Aktivität	1	2	3	4	5

Anhang 2: DASH-Fragebogen

DISABILITIES OF THE ARM, SHOULDER AND HAND

22. In welchem Ausmaß haben Ihre Schulter-, Arm- oder Handprobleme Ihre normalen sozialen Aktivitäten mit Familie, Freunden, Nachbarn oder anderen Gruppen während der vergangenen Woche beeinträchtigt? (Bitte kreuzen Sie die entsprechende Zahl an)

Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5

23. Waren Sie in der vergangenen Woche durch Ihre Schulter-, Arm- oder Handprobleme in Ihrer Arbeit oder anderen alltäglichen Aktivitäten eingeschränkt? (Bitte kreuzen Sie die entsprechende Zahl an)

Überhaupt nicht eingeschränkt	Ein wenig eingeschränkt	Mäßig eingeschränkt	Sehr eingeschränkt	Nicht möglich
1	2	3	4	5

Bitte schätzen Sie die Schwere der folgenden Symptome während der letzten Woche ein. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die entsprechende Zahl an)

	Keine	Leichte	Mäßige	Starke	Sehr starke
24. Schmerzen in Schulter, Arm oder Hand	1	2	3	4	5
25. Schmerzen in Schulter, Arm oder Hand während der Ausführung einer bestimmten Tätigkeit	1	2	3	4	5
26. Kribbeln (Nadelstiche) in Schulter, Arm oder Hand	1	2	3	4	5
27. Schwächegefühl in Schulter, Arm oder Hand	1	2	3	4	5
28. Steifheit in Schulter, Arm oder Hand	1	2	3	4	5

29. Wie groß waren Ihre Schlafstörungen in der letzten Woche aufgrund von Schmerzen im Schulter-, Arm- oder Handbereich? (Bitte kreuzen Sie die entsprechende Zahl an)

Keine Schwierigkeiten	Geringe Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Erhebliche Schwierigkeiten	Nicht möglich
1	2	3	4	5

30. Aufgrund meiner Probleme im Schulter-, Arm- oder Handbereich empfinde ich meine Fähigkeiten als eingeschränkt, ich habe weniger Selbstvertrauen oder ich fühle, dass ich mich weniger nützlich machen kann. (Bitte kreuzen Sie die entsprechende Zahl an)

Stimme überhaupt nicht zu	Stimme nicht zu	Weder Zustimmung noch Ablehnung	Stimme zu	Stimme sehr zu
1	2	3	4	5

DASH Wert für Behinderung/Symptome = $\frac{(\text{Summe der } n \text{ Antwortpunkte}) - 1}{n} \times 25$,

wobei n der Anzahl der beantworteten Fragen entspricht

Wurden mehr als 3 Fragen nicht beantwortet, so darf ein DASH Wert nicht berechnet werden.

10 Lebenslauf

	<p>Persönliche Angaben</p> <p>Celine Broderius am 08.10.1996 geboren in Eutin</p> <p>Klinische Erfahrung</p>
07/2023 – 09/2024	Weiterbildungsassistentin in der Transfusionsmedizin, Universitätsmedizin Greifswald
seit 11/2024	Weiterbildungsassistentin in der Unfallchirurgie und Orthopädie, Maria-Josef-Hospital Greven
05/2022 – 04/2023	<p>Praktisches Jahr:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innere Medizin, Spital Wil, Schweiz • Unfallchirurgie und Orthopädie sowie Allgemein- und Viszeralchirurgie, Kreiskrankenhaus Demmin • Diagnostischen Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsmedizin Greifswald <p>Akademischer Werdegang</p>
10/2016 – 05/2023	<p>Studium der Humanmedizin, Universitätsmedizin Rostock</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (09/2018) • Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (04/2022) • Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (05/2023)
seit 07/2019	<p>Promotion in der Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der Universitätsmedizin Rostock</p> <p>Stipendium</p>
02/2020 – 04/2020	<p>Erasmus Stipendium</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auslandssemester an der Karls Universität in Prag <p>Publikationen</p>
01/2022	<p>“Physiological and metabolic effects of healthy female aging on exhaled breath biomarkers” Sukul P, Grzegorzewski S, Broderius C et al. iScience, 2022</p>
03/2024	<p>“Exhaled breath metabolites reveal postmenopausal gut-bone cross-talk and non-invasive markers for osteoporosis“ Sukul P, Fischer DC, Broderius C et al. Communications medicine, 2024</p>

11 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. T. Mittlmeier und Frau Prof. Dr. D.-C. Fischer für die Überlassung des Themas dieser Promotion sowie für die grenzenlose Hilfsbereitschaft und das immer offene Ohr.

Speziell bei Frau Prof. Fischer möchte ich mich für Ihre Geduld sowie die unermüdliche Unterstützung und Ermutigung, besonders im Schreibprozess, bedanken. Ihre gründlichen Hilfestellungen waren maßgeblich für das Gelingen dieser Arbeit.

Mein Dank geht außerdem an die AG RomBAT für eine sehr schöne Zeit der Zusammenarbeit und die herzliche Aufnahme ins Team. Besonderer Dank gilt dabei Dr. Pritam Sukul für die Unterstützung bei der Aufbereitung und Auswertung der Daten.

Ich danke Anja Rahn für die Aufbereitung der Blutproben.

Ich möchte mich bei allen freiwilligen Probandinnen für ihre Zuverlässigkeit und ihr Durchhaltevermögen bedanken.

Von Herzen danke ich meinen Eltern, die mich auf all meinen Wegen begleitet und mir das Studium ermöglicht haben und meinem Freund Paul für seine bedingungslose emotionale Unterstützung über den gesamten Zeitraum. Ohne euch wäre das nicht möglich gewesen.