

Aus der Klinik für Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Zusammenhang zwischen Handgreifkraft, Knochendichte und biochemischen
Parametern des Knochenstoffwechsels als prädiktive Indikatoren zur
Einschätzung des Osteoporoserisikos**

-

Eine Analyse im Rahmen der Berliner Altersstudie II

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Valentin Acker

aus Bad Kreuznach

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. E. Steinhagen-Thiessen
 2. Prof. Dr. med. J. D. Ringe
 3. Prof. Dr. C.-Chr.- Glüer

Datum der Promotion: 22.03.2013

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Greifkraft als Marker für motorische Kapazität, funktionelle Einschränkungen und Gesamtgesundheit	1
1.2	Berliner Altersstudie II	2
1.3	Osteoporose	4
1.3.1	Epidemiologie	4
1.3.2	Knochenstoffwechsel und Knochenremodellierung	6
1.3.3	Pathogenese	7
1.3.4	Diagnostik	9
1.3.4.1	Risikofaktoren	9
1.3.4.2	Knochendichtemessung	10
1.3.4.3	Biochemische Marker	12
1.3.4.3.1	Osteocalcin	13
1.3.4.3.2	Desoxypyridinolin	14
1.4	Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte	15
1.5	Wirkmechanismen zwischen Greifkraft und Knochendichte	16
1.5.1	Mechanostatische Theorie	16
1.5.2	Lokal begrenzter und systemischer Einfluss	16
1.5.3	Betrachtung im Zusammenhang mit Gesamtgesundheit	17
2	Aufgabenstellung	18
3	Material und Methoden	20
3.1	Beschreibung der Stichprobe	20
3.1.1	Charakterisierung nach Alter und Geschlecht	20
3.1.2	Rekrutierung der Studienteilnehmer	21
3.2	Ablauf der Berliner Altersstudie II	22
3.2.1	Erster Studientag	22
3.2.2	Zweiter Studientag	23
3.3	Messung der Greifkraft	24

3.4	Messung der Knochendichte	26
3.5	Biochemische Marker	29
	3.5.1 Osteocalcin	29
	3.5.2 Desoxypyridinolin	30
3.6	Bestimmung weiterer Einflussgrößen	31
	3.6.1 Erfassung von Rauchverhalten, Hormonersatztherapie, Alkoholkonsum, rheumatoider Arthritis und Body-Mass-Index	31
	3.6.2 Erfassung der körperlichen Aktivität	32
3.7	Statistische Verfahren	33
4	Ergebnisse	34
4.1	Knochendichtemessung	34
	4.1.1 Verteilung der Knochendichte	34
	4.1.2 Prävalenz von Osteoporose und Osteopenie	35
	4.1.3 Altersvergleich	38
	4.1.4 Häufigkeit neu diagnostizierter Osteoporose	39
4.2	Greifkraftmessung	40
4.3	Laborparameter des Knochenstoffwechsels	41
	4.3.1 Desoxypyridinolin	41
	4.3.2 Osteocalcin	42
4.4	Einnahme von Vitamin D, Calcium, Bisphosphonaten und selektiven Östrogenrezeptormodulatoren	43
	4.4.1 Einnahme für die 503 BASE-II Studienteilnehmer	43
	4.4.2 Einnahme für die 83 an Osteoporose erkrankten Studienteilnehmer	44
4.5	Häufigkeitsverteilung der Einflussgrößen (Kovariablen)	45
	4.5.1 Rauchen, Alkoholkonsum, Hormonersatztherapie und rheumatoide Arthritis	45
	4.5.2 Körperliche Aktivität	46
	4.5.3 Body-Mass-Index	47
	4.5.3.1 Body-Mass-Index nach WHO-Klassifikation	48
4.6	Bestimmung des Einflusses der Kovariablen	49
	4.6.1 Einfaktorielle Varianzanalyse und T-Test	49
	4.6.2 Korrelationsanalysen	51

4.6.3	Multiple lineare Regression und Zusammenfassung	52
4.7	Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte	53
4.7.1	Prüfung auf Standardnormalverteilung	53
4.7.2	Korrelationsanalyse zwischen Greifkraft und Knochendichte	54
4.7.3	Streudiagramm zwischen Greifkraft und Knochendichte	55
4.7.4	Partielle Korrelationsanalyse	57
4.8	Zusammenhang zwischen Greifkraft und biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels	58
4.8.1	Prüfung auf Standardnormalverteilung	58
4.8.2	Korrelation zwischen Greifkraft und biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels	59
4.8.3	Streudiagramm zwischen Greifkraft und Desoxypyridinolin	60
4.8.4	Streudiagramm zwischen Greifkraft und Osteocalcin	61
4.9	Zusammenhang zwischen Knochendichte und biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels	62
4.9.1	Korrelation zwischen Knochendichte und Desoxypyridinolin	62
4.9.2	Streudiagramm zwischen Knochendichte und Desoxypyridinolin	63
4.9.3	Partielle Korrelation zwischen Knochendichte und Desoxypyridinolin	65
4.9.4	Korrelation zwischen Knochendichte und Osteocalcin	66
4.9.5	Streudiagramm zwischen Knochendichte und Osteocalcin	67
4.9.6	Partielle Korrelation zwischen Knochendichte und Osteocalcin	69
5	Diskussion	70
5.1	Probandenkollektiv der Berliner Altersstudie II	70
5.1.1	Osteoporoseprävalenz im internationalen Vergleich	70
5.1.2	Einnahme von Vitamin D, Calcium, Bisphosphonaten und selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs)	72
5.1.3	Body-Mass-Index: Vergleich mit nationalen Gesundheitssurveys	73
5.1.4	Rauchen: Vergleich mit nationalen Gesundheitssurveys	74
5.1.5	Diskussion zur Gesundheit der Kohorte der Berliner Altersstudie II	75
5.1.6	Bewertung des Ausschlusses von metallischen Implantaten	76
5.2	Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte	77
5.2.1	Studienlage	77

5.2.2	Ergebnisse der Knochendichtemessungen im internationalen Vergleich	78
5.2.3	Ergebnisse der Greifkraftmessungen im internationalen Vergleich	79
5.2.4	Mögliche Fehlerquellen der Greifkraft- und Knochendichtemessungen	81
5.2.5	Bewertung der BASE-II Studie	82
5.2.5.1	Greifkraft und Knochendichte	82
5.2.5.2	Beurteilung der BASE-II Stichprobe in Bezug auf die durchgeführte Analyse	83
5.2.5.3	Zusammenfassung: Greifkraft und Knochendichte	83
5.3	Bewertung der Knochendichtemessung in Bezug auf das Frakturrisiko	84
5.3.1	Knochendichte und Knochenqualität	84
5.3.2	Berücksichtigung des Sturzgeschehens	85
5.4	Greifkraft und biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels	86
5.4.1	Studienlage	86
5.4.2	Vorhersagekraft der Parameter bezüglich körperlicher Aktivität	87
5.5	Knochendichte und biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels	88
5.5.1	Knochendichte und Desoxypyridinolin	88
5.5.2	Knochendichte und Osteocalcin	89
5.5.2.1	High- und Low-Turnover-Osteoporose	89
5.5.2.2	Zusammenfassung der Befunde von Osteocalcin	91
5.5.3	Zukunftsaussichten der biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels	92
6	Zusammenfassung	93
7	Literaturverzeichnis	95
8	Abkürzungsverzeichnis	105
9	Danksagung	107
10	Lebenslauf	108
11	Publikationsliste	109

1 Einleitung

1.1 Greifkraft als Marker für motorische Kapazität, funktionelle Einschränkungen und Gesamtgesundheit

Mit der Frage, ob Greifkraft einen prädiktiven Marker für Gesundheit darstellt, beschäftigen sich seit mehreren Jahrzehnten eine Vielzahl von Autoren und Studien. 1965 untersuchte eine Studie die Auswirkung von Greifkraft auf die Gesundheit im Verlauf des Lebens. Bei 6000 Individuen im Alter von durchschnittlich 54 Jahren wurde die maximale Greifkraft bestimmt. 25 Jahre später wurden die Probanden zur Nachuntersuchung gebeten. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die zu Beginn der Studie gemessene Greifkraft einen hohen prädiktiven Marker für funktionelle Einschränkungen und den Grad der Behinderung im Alter darstellt[1]. Der prädiktive Wert von Greifkraft beschränkt sich jedoch nicht alleine auf die Funktionalität, sondern trifft für weitere Bereiche von Gesundheit zu. So stellt die gemessene Greifkraft einen prognostischen Parameter für postoperative Komplikationen von Patienten der Chirurgie dar[2]. In einer Studie mit 2160 Probanden konnte gezeigt werden, dass die Handgreifkraft mit dem Grad der kognitiven Fähigkeit im Alter korreliert. Die Individuen mit einer stärkeren Greifkraft waren vermehrt in der Lage, ihre kognitiven Funktionen im hohen Alter zu erhalten[3]. Aktuell beschäftigte sich 2010 eine Studie in den Niederlanden mit dem Zusammenhang von Greifkraft und Sterblichkeit. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Mortalität in der Gruppe mit der geringsten Greifkraft deutlich erhöht war[4]. In letzter Zeit hat die Greifkraftmessung auch Einzug in medizinische Richtlinien gehalten. Die Europäische Arbeitsgruppe zur Sarkopenie publizierte 2010 einen Bericht, in dem die Greifkraftmessung bei der Diagnose der Sarkopenie vorgesehen wird[5]. Im Rahmen der Diagnose des „Frailty-Syndroms“ wird die Bestimmung der Handgreifkraft ebenfalls vorgenommen[6]. Die Messung der Greifkraft hat im Vergleich zu anderen Untersuchungen eine Reihe von Vorteilen. Sie ist schnell durchführbar und eine erneute Untersuchung verursacht keine weiteren Kosten. Die Anschaffung eines Messgerätes ist im Vergleich zur Anschaffung anderer medizinischer Geräte weitaus kostengünstiger und eine Messung kann zudem von einer angelernten Pflegekraft durchgeführt werden. Des Weiteren bleibt festzustellen, dass die Greifkraftmessung keine uns bekannten Risiken für den Patienten mit sich bringt. In der Literatur haben sich in den letzten Jahrzehnten die Hinweise gemehrt, dass die Handgreifkraft einen prädiktiven Marker für viele Aspekte der Gesundheit darstellt. Es kann zusammengefasst werden, dass die Greifkraft einen sehr guten Indikator für die Gesamtgesundheit des Individuums darstellt.

1.2 Berliner Altersstudie II

Bereits in den frühen 90-er Jahren untersuchte die Berliner Altersstudie I in der Intensivstichprobe 516 Berliner Bürger im Alter von 70 bis 100 Jahren hinsichtlich ihrer kognitiven und körperlichen Gesundheit, sowie ihrer intellektuellen und psychischen Leistungsfähigkeit. Diese war eine multidisziplinäre Untersuchung der Berliner Bevölkerung mit dem besonderen Fokus am deutlich hohen Alter. Ziel dabei war es, den körperlichen, kognitiven und psycho-sozialen Phänomenen während des Alterungsprozesses nachzugehen und medizinische, soziale und umweltbedingte Ursachen altersassoziierter Krankheiten zu erforschen[7]. Die Berliner Altersstudie II (BASE-II) ist eine Weiterentwicklung der Berliner Altersstudie I und verfolgt ebenfalls einen multidisziplinären Ansatz. Ziel ist es, die Entwicklungsverläufe von 2200 Berliner Bürgern durch biologische und sozioökonomische sowie genetische Faktoren zueinander in Bezug zu setzen. Ein Schwerpunkt ist die Krankheitsentstehung eines Individuums frühzeitig zu erkennen.

Die Probanden setzen sich aus zwei Gruppen zusammen: Zum einen aus Personen ab 60 Jahren und älter, zum anderen aus jungen Erwachsenen im Alter von 20 bis 30 Jahren. Um den Alterungsprozesses möglichst genau zu erfassen, verfolgt die BASE-II Studie einen longitudinalen Ansatz. Ziel ist, die Probanden bis ins hohe Lebensalter zu begleiten und gesundheitliche Veränderungen möglichst genau durch Nachuntersuchungen zu dokumentieren. In Abbildung 1 sind die an der Berliner Altersstudie II beteiligten Institutionen sowie die jeweilige inhaltliche Aufgabe als Übersicht dargestellt.

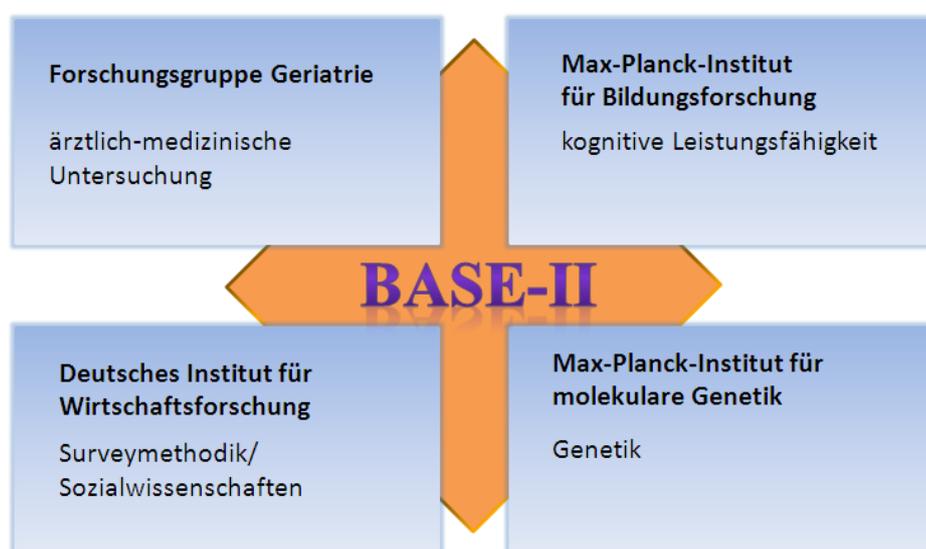


Abbildung 1: Institutionen, welche an der Berliner Altersstudie II (BASE-II) beteiligt sind

Forschungsgruppe Geriatrie der Charité – Teilprojekt Innere Medizin und Geriatrie

Die Forschungsgruppe Geriatrie beschäftigt sich mit dem medizinischen Teil der Berliner Altersstudie II. Die Untersuchungen umfassen eine sorgfältige Erhebung aller früheren und bestehenden Erkrankungen. Dies beinhaltet eine vollständige ärztliche Untersuchung, Laboranalysen sowie verschiedene apparative und funktionelle Tests. Von besonderem Interesse sind Erkrankungen, die eine große gesellschaftliche Belastung darstellen (sog. Volkskrankheiten) und im Zusammenhang mit dem Alterungsprozess stehen. Einen wichtigen Aspekt stellen Risikomarker und Risikofaktoren dar, um Erkrankungen eine frühzeitige Prävention oder therapeutische Intervention zu ermöglichen. Durch die genaue Analyse der verschiedenen Faktoren erhofft man sich genauere Erkenntnisse in Bezug auf die Krankheitsentstehung.

Deutsches Institut für Wirtschaftsforschung – Teilprojekt Surveymethodik und Sozialwissenschaften

Das Teilprojekt Surveymethodik und Sozialwissenschaften beschäftigt sich in erster Linie mit der Beschreibung der Übertragbarkeit der Forschungsergebnisse auf die Gesamtbevölkerung. So werden im Rahmen der Berliner Altersstudie II die Studienteilnehmer jährlich einmal befragt, genauso wie dies für die bundesweit befragten Haushalte der repräsentativen Längsschnittstudie Sozio-ökonomisches Panel (SOEP) der Fall ist. Ziel dabei ist es, eine möglicherweise stattgefunden Selektion des Berliner Probandenkollektivs festzustellen und diese durch die erhobenen sozio-ökonomischen Daten zu beschreiben und auszugleichen. Des Weiteren werden für die Teilnehmer der Berliner Altersstudie II georeferenzierte Umweltdaten erhoben und es erfolgt unter anderem die Bestimmung von Bildung, Einkommen und Familienstand. Dadurch ist es möglich, den Zusammenhang zwischen Lebensumfeld und Krankheitsentstehung in einem neuen Kontext zu untersuchen.

Max-Planck-Institut (MPI) für Bildungsforschung – Teilprojekt Psychologie

Das MPI für Bildungsforschung widmet sich der neuropsychologischen und kognitiven Grundlagenforschung. Einen besonderen Schwerpunkt bildet die Untersuchung von Entwicklungsprozessen des Individuums bis ins hohe Lebensalter. Da die BASE-II Studie eine Gruppe jüngerer Erwachsener mit einbezieht, ist es möglich, Rückschlüsse auf Entwicklungsverläufe im Alter zu ziehen. Das MPI für Bildungsforschung legt dabei vor allem Wert auf die Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit und der intellektuellen Leistungen. Um die erhobenen Daten aus den neuropsychologischen Tests mit einem bildmorphologischen

Korrelat zu vergleichen, werden bei einigen Probanden kraniale Magnetresonanztomographien durchgeführt.

Max-Planck-Institut (MPI) für Molekulare Genetik – Teilprojekt Genetik

Im Rahmen der BASE-II Studie ist das MPI für Molekulare Genetik mit Aufgaben der molekulargenetischen Forschung beauftragt. Ziel ist es, die in der BASE-II Studie erhobenen somatischen, psychischen und soziökonomischen Daten in Bezug zu den zugrundeliegenden genetischen Faktoren zu setzen. Einen Schwerpunkt stellen die Auswirkungen genetischer Unterschiede auf körperliche und geistige Entwicklungsverläufe dar. Ziel ist es, Gene, welche zu einem Risikoprofil beisteuern zu identifizieren, um betroffenen Individuen eine frühzeitige Prävention zu ermöglichen. Das Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik ist beauftragt für die 2200 BASE-II-Probanden einen Ganz-Genom-Scan durchzuführen. Man erhofft sich dadurch genauere Informationen bezüglich der Entwicklung vom Genotyp zum Phänotyp zu gewinnen und umgekehrt. So sollen Krankheiten mit einer gewissen genetischen Disposition besser verstanden und rechtzeitig detektiert werden.

1.3 Osteoporose

1.3.1 Epidemiologie

Die Osteoporose ist eine Krankheit, die sich durch eine niedrige Knochenmasse und zusätzlich durch einen Verfall der Mikroarchitektur des Knochengewebes definiert. Dies führt zu einer erhöhten Knochenzerbrechlichkeit und einem daraus resultierenden erhöhten Frakturrisiko[8,9]. Laut Leitlinie des Dachverbandes für Osteologie liegt die Prävalenz der Osteoporose im deutschen Sprachraum bei postmenopausalen Frauen bei 7%. Bis zum 80. Lebensjahr steigt diese auf 19% an[10]. Osteoporotische Frakturen finden sich häufig im Bereich der Wirbelsäule, der Hüfte, des proximalen Humerus und am distalen Unterarm[11]. Im Jahr 2000 ereigneten sich 9 Millionen osteoporotische Frakturen weltweit, 34,8% davon in Europa[12]. In Europa waren dies über 3 Millionen Frakturen, die direkte Kosten in Höhe von 31,7 Billionen verursachten. Aufgrund von demographischen Veränderungen wird bis zum Jahr 2050 ein Anstieg dieser Kosten von 31,7 auf 76,7 Billionen Euro in Europa erwartet[13]. Mit Ausnahme von Unterarmfrakturen gehen die Osteoporose und die damit verbundenen osteoporotischen Frakturen mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einher[14,15]. Hüftfrakturen waren in Schweden für mehr als 1,5% aller Todesfälle in der Bevölkerung ab 50 Jahren und älter verantwortlich. Sie waren damit eine häufigere Todesursache als das Pankreas- oder das

Magenkarzinom[16]. Vertebrale osteoporotische Frakturen führen oftmals zu einer vermehrten Kyphose und einem chronischen Rückenschmerz. Zusätzlich leiden die betroffenen Patienten unter Bewegungseinschränkungen, welche sich negativ auf den Lebensalltag auswirken[9].

Um die Auswirkungen von Krankheiten besser einschätzen zu können, wurde von der Globalen Krankheitslast-Studie der DALY-Score (Disability-Adjusted-Life-Years) entwickelt. Dieser ist eine Kombination aus den durch die Krankheit verlorenen Lebensjahren und den gelebten Jahren mit der Einschränkung durch die Krankheit. Er ist ein negativer Behinderungsindex, der, verursacht durch die entsprechende Erkrankung, bei hohen Werten eine niedrige Lebensqualität und eine erhöhte Mortalität aufweist[17]. Abbildung 2 zeigt, dass die Krankheitslast in Europa für Osteoporose größer ist als die Krankheitslast, die durch Asthma bronchiale verursacht wird. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Osteoporose einen größeren Gesundheitsschaden verursacht als jeweils alle Krebsarten, mit der Ausnahme von Lungenkrebs[12].

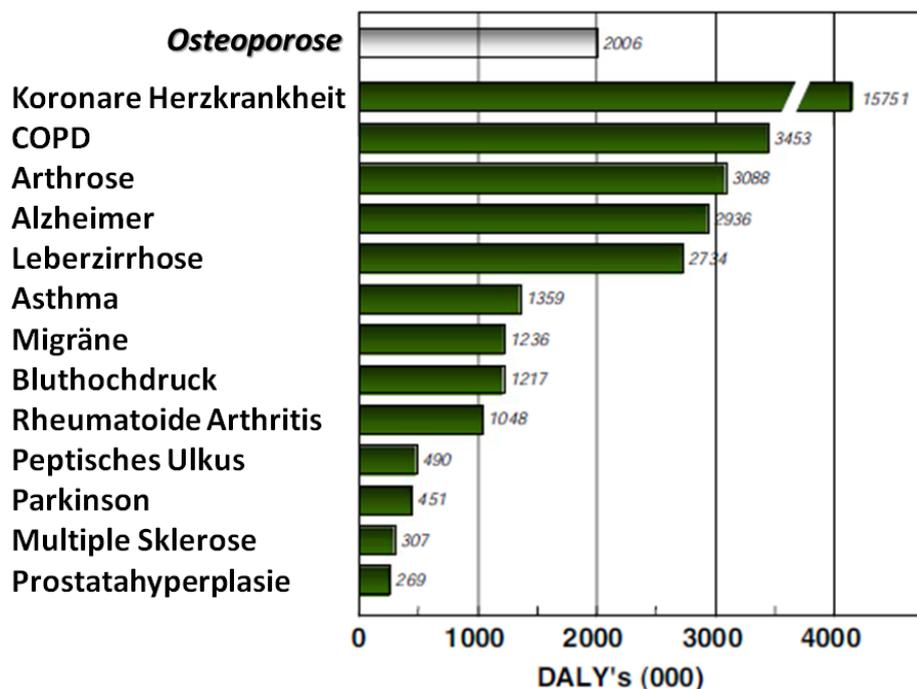


Abbildung 2: Vergleich der Krankheitslast der Osteoporose mit anderen Krankheiten[12]. Je höher der DALY-Score ist, desto größer ist die Krankheitslast der Erkrankung. Es wird ersichtlich, dass die Osteoporose eine hohe Krankheitslast aufweist. *DALY: Disability-Adjusted-Life Years, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*

1.3.2 Knochenstoffwechsel und Knochenremodellierung

Die Knochen unseres Skelettsystems bestehen zum einen aus mineralisierter Knochenmatrix und zum anderen aus Zellen. Sie unterliegen einem ständigen Auf- und Abbauprozess, welcher sich in drei Phasen unterteilt und in Abbildung 3 dargestellt ist[18]. Der erste Prozess ist die Phase der Resorption und beginnt mit der Migration teils differenzierter einkerniger Präosteoklasten, welche ursprünglich aus der Familie der Makrophagen und Monozyten stammen. An der gewünschten Stelle der Knochenresorption fusionieren diese zu einer mehrzellkernigen Zelle, dem Osteoklasten und übernehmen nun die Aufgabe der Knochenresorption[19]. Sie sind mit einer Vielzahl von lysosomalen Enzymen ausgestattet, die es ihnen ermöglichen, die Knochenmatrix durch Proteolyse aufzulösen und zu resorbieren. Der Phase der Resorption folgt der Prozess des Umschwungs, der mit der Einwanderung von einkernigen Zellen beginnt. Diese senden Signale für die Osteoblastenmigration und -differenzierung und bereiten die Oberfläche des Knochens für einen Aufbauprozess vor[18]. Abgeschlossen wird der Prozess mit der Knochenneubildung durch Osteoblasten. Dies sind spezialisierte Zellen, welche aus pluripotenten mesenchymalen Stammzellen hervorgehen und nun die neue Knochenmatrix sezernieren[20,21]. Darunter fällt Kollagen des Typ 1, welches 90% der organischen Knochenmatrix ausmacht. Zum Ende der Matrixsekretion werden 15% der reifen Osteoblasten in der neuen Knochenmatrix eingeschlossen. Sie stoppen nun die weitere Produktion neuer Bestandteile und differenzieren sich zu Osteozyten. Der Rest der Osteoblasten geht anschließend in die Apoptose[21].

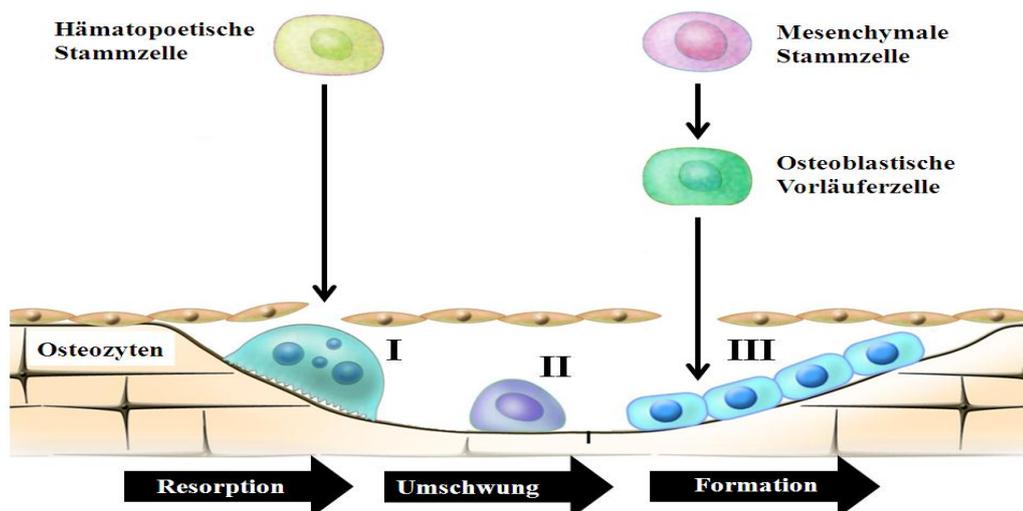


Abbildung 3: Knochenremodellierungsprozess aus Raisz et al.[22]. Die Resorption erfolgt durch Osteoklasten (I). Einkernige Zellen (II) bereiten anschließend die Knochenneubildung durch Osteoblasten (III) vor.

1.3.3 Pathogenese

Es sind im Wesentlichen drei Pathomechanismen, die zur Entstehung von Osteoporose beitragen. Erstens begünstigt eine nicht erreichte optimale Knochenmasse (bone peak mass) während des Wachstums die spätere Entstehung einer Osteoporose[23]. Die Knochenmasse wird sowohl von endogenen Faktoren, also erblichen Komponenten als auch durch exogene Faktoren wie Training und Ernährung bestimmt[24]. Gelingt es nicht, im Laufe des Knochenwachstums genügend Knochenmasse aufzubauen, wird durch den natürlichen Verlust von Knochenmasse im Laufe des Alterungsprozesses schneller eine kritische Knochenmasse erreicht. Der zweite Mechanismus besteht in einer vermehrten Knochenresorption und einer daraus resultierenden Störung der Knochenarchitektur. Drittens tragen Defekte in der Knochenneubildung und -formation dazu bei, dass der abgebaute Knochen nicht gleichwertig ersetzt werden kann. Diese drei benannten Mechanismen führen letztendlich zu einer erhöhten Knochenzerbrechlichkeit, die wir klinisch als Osteoporose bezeichnen[22]. In Abbildung 4 ist dargestellt, wie einzelne Faktoren den Knochenauf und -abbau sowohl positiv als auch negativ beeinflussen.

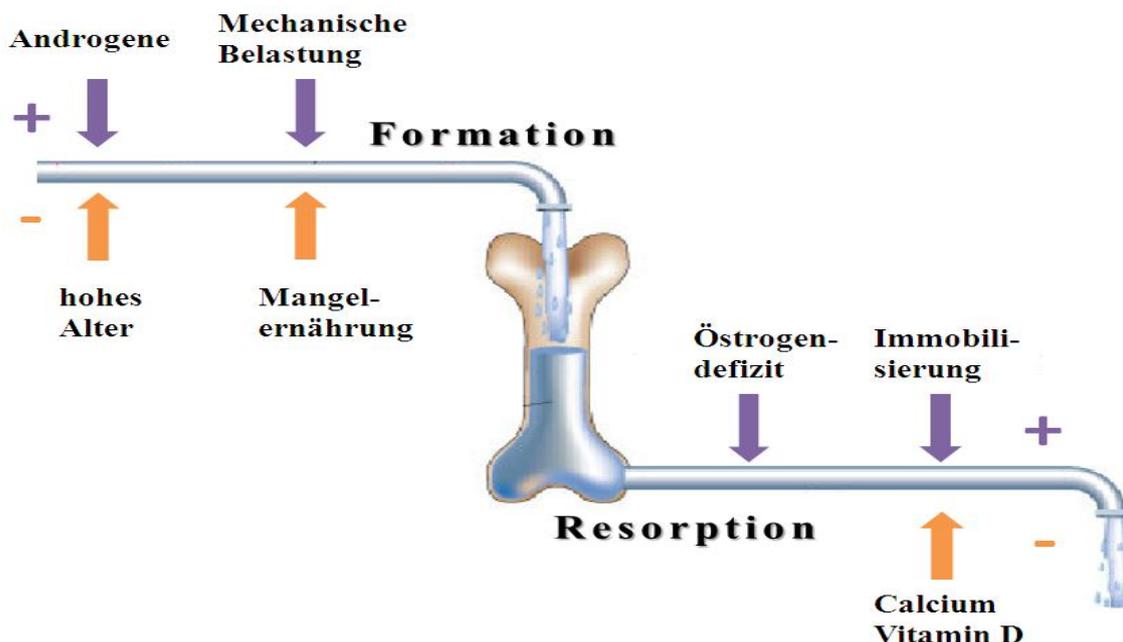
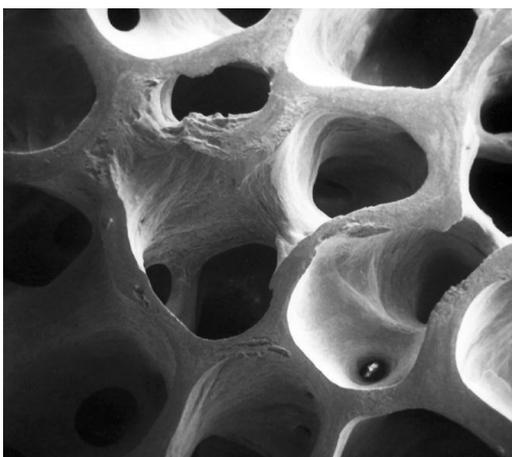


Abbildung 4: Einflussfaktoren des Knochenstoffwechsels[25]. Dargestellt sind ausgewählte Einflussfaktoren und deren Einfluss (negativ oder positiv) auf die Knochenformation oder die Knochenresorption.

Es ist bekannt, dass Östrogen eine zentrale Rolle bei der Entstehung dieser Pathomechanismen spielt. Ursprünglich basierte dieses Konzept darauf, dass postmenopausale Frauen, deren Östrogenspiegel natürlicherweise nach der Menopause abfallen, sehr häufig osteoporotische Frakturen entwickelten. Mittlerweile geht man davon aus, dass die durch das Östrogendefizit vermehrte Knochenresorption und eine darauf folgende beeinträchtigte Knochenformation maßgeblich an der Entstehung der Osteoporose beteiligt sind. Östrogenrezeptoren sind entscheidend an der Stimulation der Knochenneubildung durch mechanische Belastungen verantwortlich[26]. Durch eine Hormonersatztherapie konnte die mit der Menopause einsetzende osteoklastische Hyperaktivität als Ausdruck der Knochenresorption deutlich gesenkt werden[27]. Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten exprimieren alle Östrogenrezeptoren an ihrer Oberfläche. Die Stammzellen des Knochenmarks, die Vorgänger der Osteoblasten weisen diese ebenfalls auf[28]. In der Literatur werden derzeit mehrere Mechanismen vermutet, über die Östrogen an der Regulation des Knochenstoffwechsels beteiligt ist, unter anderem auch über T-Lymphozyten. Zusammenfassend ist festzustellen, dass Östrogen sowohl anabol als auch anti-katabol auf den Knochenstoffwechsel zu wirken scheint[22,26]. In Abbildung 5 ist die Veränderung in der Knochenstruktur aufgrund des vermehrten Knochenabbaus dargestellt. Einzelne Knochen trabekel und die ursprüngliche trabekuläre Struktur gehen verloren. Daraus resultiert ein Knochen mit einer erniedrigten Knochendichte und einer erhöhten Zerbrechlichkeit[29].

Normaler Knochen



Osteoporotischer Knochen

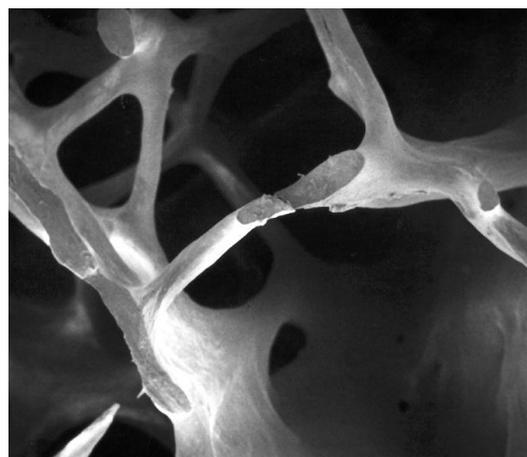


Abbildung 5: Vergleich zweier Knochenbiopsien des Beckenkammes anhand einer elektronenmikroskopischen Aufnahme aus Dempster et al.[29]. Es wird ersichtlich, dass die ursprüngliche trabekuläre Struktur im osteoporotischen Knochen verloren geht.

1.3.4 Diagnostik

1.3.4.1 Risikofaktoren

Es ist eine Vielzahl von Risikofaktoren bekannt, welche das Risiko, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, deutlich erhöhen. Tabelle 1 zeigt die gängigsten Risikofaktoren, die in jeder gut durchgeführten Anamnese erhoben werden sollten. Tabelle 2 gibt an, inwieweit sich das Risiko einer osteoporotischen Hüftfraktur mit dem Vorliegen von ausgewählten Risikofaktoren erhöht. Das Vorliegen einer Hüftfraktur eines Elternteils stellt nach Kanis et al. den stärksten Risikofaktor dar. Dies betont die familiäre Komponente zur Entstehung der Osteoporose. Wichtig zu erwähnen ist, dass das Alter ein sehr starker nicht beeinflussbarer Risikofaktor für Osteoporose ist. Pro Lebensdekade verdoppelt sich ungefähr das Frakturrisiko.

Tabelle 1: Risikofaktoren für Osteoporose laut des Dachverbandes für Osteologie[10]

Allgemeine Risikofaktoren	Erkrankungen	Medikamente
Frakturen nach dem 50. Lebensjahr	Epilepsie	Glukokortikoide
Hüftfraktur eines Elternteils	Hyperthyreose	Aromatasehemmer
Rauchen /Alkoholkonsum	Rheumatoide Arthritis	Glitazone
Immobilität / Multiple Stürze	Diabetes Typ I	Sedativa
hohes Lebensalter / weibliches Geschlecht	Cushing-Syndrom	Antiandrogene
Untergewicht / niedriges Vitamin D	Gastrektomie	Protonenpumpenhemmer

Tabelle 2: Relatives Risiko einer Hüftfraktur: ausgewählte Risikofaktoren nach Kanis et al.[30]

Risikofaktor	Relatives Risiko			
	BMD adjustiert		nicht BMD adjustiert	
	<i>RR</i>	<i>95 % KI</i>	<i>RR</i>	<i>95 % KI</i>
Hüftfraktur eines Elternteils	2,27	<i>1,47 - 3,49</i>	2,28	<i>1,48 - 3,51</i>
niedriger Body-Mass-Index*	1,95	<i>1,71 - 2,22</i>	1,42	<i>1,23 - 1,65</i>
rheumatoide Arthritis	1,95	<i>1,11 - 3,42</i>	1,73	<i>0,94 - 3,20</i>
derzeitiger Raucher	1,84	<i>1,52 - 2,22</i>	1,60	<i>1,27 - 2,02</i>
erhöhter Alkoholkonsum **	1,68	<i>1,19 - 2,36</i>	1,70	<i>1,20 - 1,42</i>

RR: Relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall, BMD: Knochendichte (bone mineral density)

** 20kg/m² verglichen mit 25 kg/m² ** * mehr als 2 Alkoholeinheiten (20g Alkohol) / Tag*

1.3.4.2 Knochendichtemessung

Vor der Einführung der Knochendichtemessung in die klinische Routinediagnostik wurde eine Osteoporose meist erst dann diagnostiziert, wenn die Patienten schon bereits über symptomatische Frakturen klagten. Mittels Röntgenaufnahmen konnten zwar bereits eingetretene osteoporotische Wirbelkörperfrakturen erkannt werden, der Verdacht einer präklinischen Osteoporose hingegen blieb offen[31]. Die Einführung der Knochendichtemessung von der zunächst experimentellen Medizin in die breite klinische Anwendung veränderte die Diagnostik und die Klassifikation der Osteoporose maßgeblich. Die Knochendichte wird mit Hilfe von ionisierender Strahlung durch den Einsatz von Röntgenquellen bestimmt (Doppelröntgenabsorptiometrie, dual energy X-ray absorptiometry, DXA). Eine DXA-Messung stellt im Vergleich zur konventionellen Röntgenaufnahme eine sehr geringe Strahlenbelastung für den Patienten dar. Sie beträgt lediglich 1 Mikrosievert, wohingegen eine laterale lumbale Radiographie 700 und die natürliche jährliche Strahlenbelastung 2400 Mikrosievert beträgt[32]. Die DXA-Messung ist eine zuverlässige und genaue Methode, um die individuelle Knochendichte zu bestimmen und erlaubt somit, eine genauere Einschätzung des Osteoporoserisikos vorzunehmen[33]. Zurzeit stellt sie den Goldstandard für die Diagnose der Osteoporose dar. Die heutige Klassifikation der Osteoporose basiert auf dem in der Knochendichtemessung gemessenen T-Score. Dieser stellt einen Vergleich der Knochenmasse des älteren Patienten mit einem jungen Kollektiv (25-30 Jahre) gleichen Geschlechts und gleicher ethnischer Herkunft dar. Er gibt an, um wie viele Standardabweichungen sich die Knochendichte des Patienten von der Knochendichte der jungen Vergleichsgruppe unterscheidet. Ein T-Score von minus 1 gibt an, dass die gemessene Knochendichte des Patienten eine Standardabweichung unter der Knochendichte des jungen Erwachsenen liegt. Eine manifeste Osteoporose liegt bei einem T-Score ab minus 2,5 und niedriger vor. Laut WHO-Diagnosekriterien für Osteoporose aus dem Jahre 1994 existieren vier Kategorien, welche in Tabelle 3 dargestellt sind[34,35,36].

Tabelle 3: WHO-Diagnosekriterien für die Klassifikation der Osteoporose

T-Score	Diagnose
≥ -1	Normalbefund
$-1,1$ bis $-2,4$	Osteopenie (präklinische Osteoporose)
$\leq -2,5$	Osteoporose
$\leq -2,5$ + osteoporotische Fraktur(en)	schwere Osteoporose

Zur Diagnose der Osteoporose wird die Knochendichte am gesamt proximalen Femur, Schenkelhals und lumbaler Wirbelsäule (L1-L4) bestimmt. Der Dachverband der Osteologie empfiehlt in seinen Leitlinien von 2009, jeweils den niedrigsten Wert (T-Score) aus diesen drei Messungen zur Berechnung des 10-Jahres Frakturrisikos zu berücksichtigen[10]. Der diagnostische Algorithmus in der BASE-II Studie ist in Abbildung 6 anhand eines Beispiels von drei Messungen dargestellt. Es wird sichtbar, dass der am niedrigsten gemessene T-Score entscheidend ist.

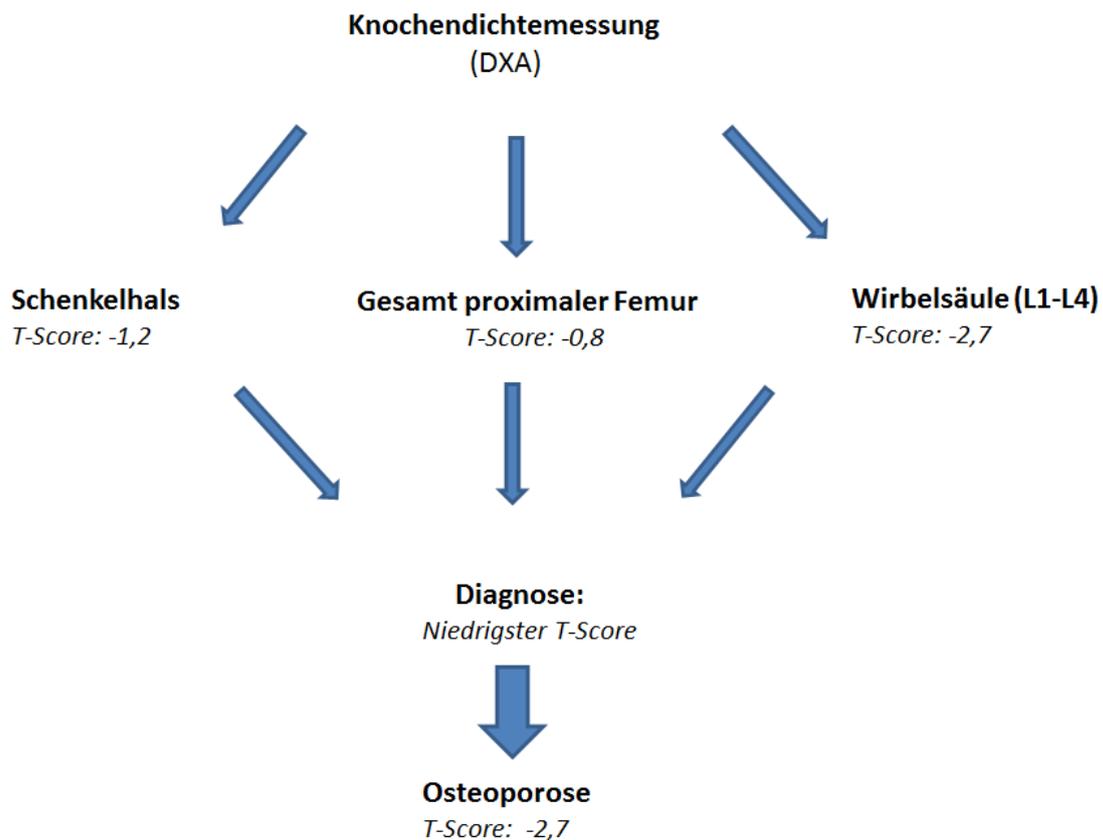


Abbildung 6: Diagnostisches Vorgehen bei einer Knochendichtemessung anhand eines Beispiels. Der niedrigste T-Score gibt vor, ob eine Osteoporose vorliegt.

Durch eine Reihe von groß angelegten prospektiven Studien ist inzwischen belegt worden, dass eine geringe Knochendichte die Inzidenz für fast alle osteoporotischen Frakturen deutlich erhöht[37,38]. Die Knochendichtemessung ist somit eine hoch prädiktive Messung, um das Osteoporoserisiko genauer einzuschätzen. Die Fähigkeit, mit einer Knochendichtemessung eine osteoporotische Fraktur vorherzusagen, ist somit vergleichbar mit dem Vorhersagewert einer Blutdruckmessung in Bezug auf einen Schlaganfall[11].

1.3.4.3 Biochemische Marker

In den letzten Jahrzehnten wurde eine Vielzahl von biochemischen Markern des Knochenstoffwechsels entdeckt, die eine bessere Einschätzung des Osteoporoserisikos ermöglichen. Da der Knochen einem ständigen Auf- und Abbauprozess unterliegt, werden auch die biochemischen Marker in diese zwei Kategorien eingeteilt. Laborparameter für die Knochenformation sind in der Regel direkte oder indirekte Produkte von Osteoblasten, den für die Knochenneubildung verantwortlichen Zellen. Die Parameter werden im Serum oder im Plasma gemessen und spiegeln verschiedene Aspekte der Osteoblastenfunktion und -entwicklung wieder. Biochemische Marker der Resorption sind größtenteils Produkte im Rahmen des Abbaus von Knochenkollagen[39,40]. In Abbildung 7 sind einige wichtige biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels dargestellt[41]. Die Parameter Desoxypyridinolin und Osteocalcin werden anschließend genauer erläutert.

Resorption

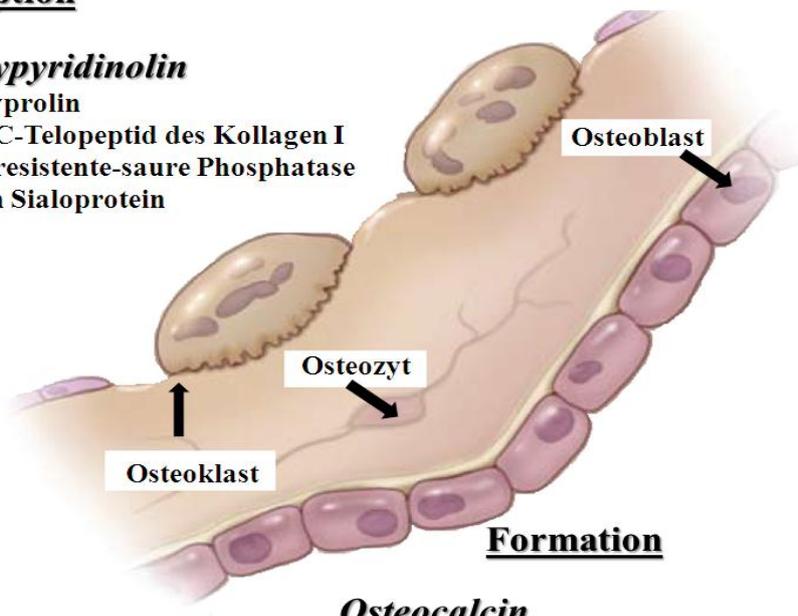
Desoxypyridinolin

Hydroxyprolin

N- oder C-Telopeptid des Kollagen I

Tartrat-resistente-saure Phosphatase

Knochen Sialoprotein



Formation

Osteocalcin

Alkalische Phosphatase (knochenspezifisch)

Prokollagen Typ I – Propetide (C oder N-terminal)

Abbildung 7: Biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels[39,41]. Die Resorption der Knochenmatrix erfolgt durch Osteoklasten. Der resorbierte Knochen wird anschließend durch Osteoblasten neu gebildet. Ein Teil der Osteoblasten wird in der Knochenmatrix eingeschlossen und differenziert sich zu Osteozyten. Die biochemischen Parameter werden der entweder der Knochenresorption oder -formation zugeordnet.

1.3.4.3.1 Osteocalcin

Osteocalcin ist ein 5,8 Kilodalton schweres Protein, welches speziell von Osteoblasten gebildet wird. Eine wesentliche Eigenschaft des Proteins sind seine drei Vitamin K abhängigen gamma-Glutaminsäurereste, die es ihm ermöglichen, eine Verbindung mit Calcium einzugehen. Die Struktur von Osteocalcin und seine drei Bindungsstellen mit Calcium sind in Abbildung 8 dargestellt. Nach Freisetzung gelangt ein Großteil in die Extrazellulärmatrix des Knochens, wo sein Anteil 15 % der nicht-kollagenen Proteinfraction beträgt. Ein kleiner Anteil gelangt in den Kreislauf, wo es später mit Hilfe von Immunassays messbar ist[42]. Osteocalcin stellt einen spezifischen Marker für die Osteoblastenfunktion dar und korreliert mit der Rate der Knochenneubildung[39,43]. Die genaue Funktion von Osteocalcin ist noch nicht bekannt. Ducy et al. konnten bei genetisch manipulierten Mäusen zeigen, dass die Tiere, welche nicht fähig waren, Osteocalcin zu bilden, mechanisch stabilere Knochen aufwiesen[44]. Es wird vermutet, dass Osteocalcin an der Steuerung der Knochenmodellierung über einen negativen Rückkopplungsmechanismus beteiligt ist. Ein Problem stellt der schnelle Verfall von Osteocalcin dar, so dass im Serum neben Osteocalcin verschiedene weitere gespaltene Fragmente existieren[42,45]. Die Heterogenität der Fragmente ist auch unter anderem dafür verantwortlich, dass verschiedene Immunassays eine große Variabilität hervorgebracht haben, dass sie schlichtweg untereinander nicht vergleichbar sind[42,46,47]. Dies ist ein wichtiger Grund, warum sich die Bestimmung von Osteocalcin im klinischen Alltag als Parameter zur Osteoporosediagnostik bis heute noch nicht durchsetzen konnte.

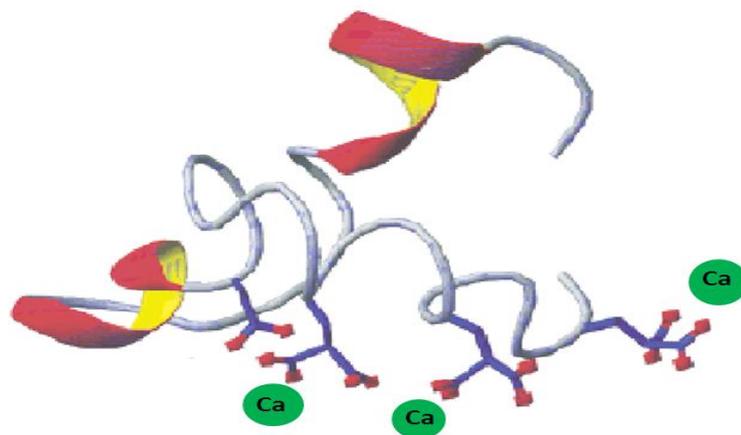


Abbildung 8: Struktur des bovinen Osteocalcins aus Dowd et al.[48]. Hervorgehoben sind seine drei Bindungsstellen mit Calcium (Ca, grün).

1.3.4.3.2 Desoxypyridinolin

Desoxypyridinolin (DPD) zählt zu den Markern des Knochenabbaus und gehört zu der Gruppe der Hydroxypyridinium-Querverbindungen. Diese werden im Rahmen der extrazellulären Reifung von Kollagenen gebildet. Sie sind nicht reduzierbare Querverbindungen, bilden Brücken zwischen mehreren Kollagenpeptiden und tragen somit zur mechanischen Stabilität des reifen Kollagens bei[39]. In Abbildung 9 ist die Struktur des Kollagens und der Pyridinium-Querverbindung schematisch dargestellt. Eine Querverbindung hat die Eigenschaft, drei helikale Kollagenstränge miteinander zu verbinden. Während des Knochenabbaus werden die Quervernetzungen proteolytisch gespalten und die Komponenten in den Kreislauf freigesetzt. Hierzu zählen Pyridinolin und Desoxypyridinolin, beides sind spezifische Parameter für skelettales Gewebe. Pyridinolin findet man im Knorpel, im Knochen, in Bändern und ebenfalls in Gefäßen. Im Unterschied zu Pyridinolin kommt Desoxypyridinolin fast ausschließlich im Knochen vor. Keines der beiden Derivate findet sich jedoch im Kollagen der Haut oder in anderen Orten wie z.B. im Elastin wieder[42]. Dies unterstreicht ihre hohe Knochenspezifität. Studien belegen, dass Desoxypyridinolin ein von der Knochendichte unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Hüftfraktur und anderer osteoporotischer Frakturen ist[49,50].

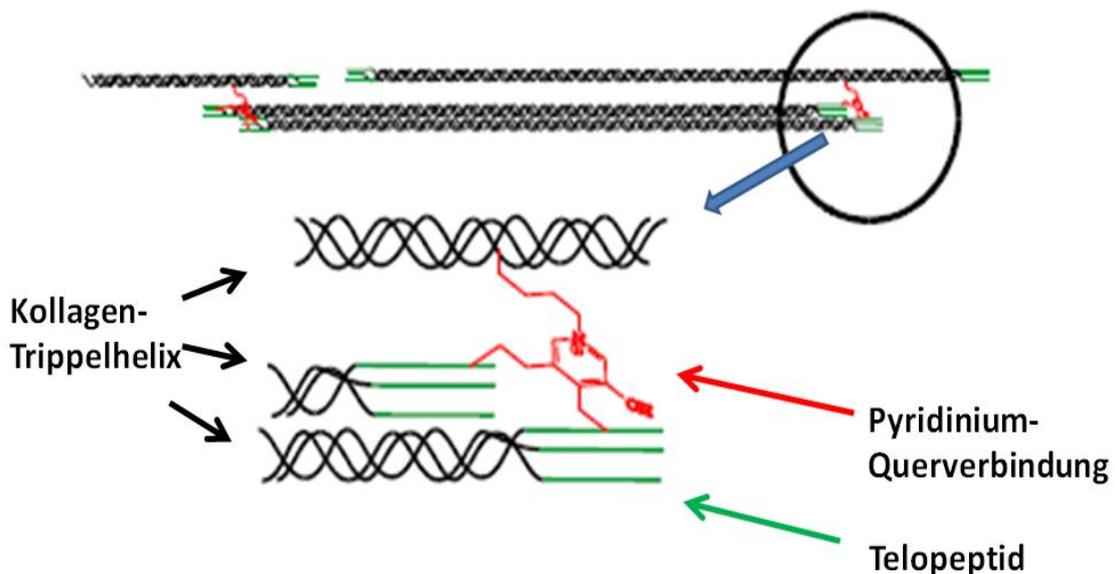


Abbildung 9: Pyridinium-Querverbindung zwischen einzelnen Kollagensträngen[51]. Es wird ersichtlich, dass eine Querverbindung drei Einzelstränge miteinander verbindet.

1.4 Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte

Im Rahmen der „European Prospective Osteoporosis Study“ untersuchten Dixon und seine Mitarbeiter den Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte. Insgesamt 1380 Frauen und 1265 Männer aus Europa im Alter ab 50 Jahren und älter wurden untersucht. Als Resultat konnten sie für Frauen eine Relation zwischen niedriger Greifkraft und geringer Knochendichte nachweisen. Zudem wurde festgestellt, dass die Frauen mit einer niedrigen Greifkraft ein erhöhtes Risiko besaßen, eine vertebrale Fraktur zu entwickeln[52]. Im Rahmen einer 15 Jahre dauernden prospektiven Studie in Finnland wurde für perimenopausale Frauen mit normaler Knochendichte gezeigt, dass die Greifkraftmessung zu Beginn der Studie eine gleichwertige Frakturvorhersage ermöglicht, wie die Knochendichtemessung fünf Jahre nach Beginn. Des Weiteren sprachen sich die Autoren dafür aus, Knochendichtemessungen mit einfachen kosteneffizienten Greifkraftmessungen zu kombinieren[53]. Für ein Kollektiv von 622 peri- und postmenopausalen Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 53 Jahren stellten Sirola et al. fest, dass diejenigen, die eine Verbesserung ihrer Greifkraft erzielten, einen deutlich geringeren Verlust an Knochenmasse verzeichnen konnten[54]. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 10 dargestellt. Für Männer sind uns keine Publikationen bekannt, welche eine bedeutende Relation zwischen Greifkraft und Knochendichte nachgewiesen haben.

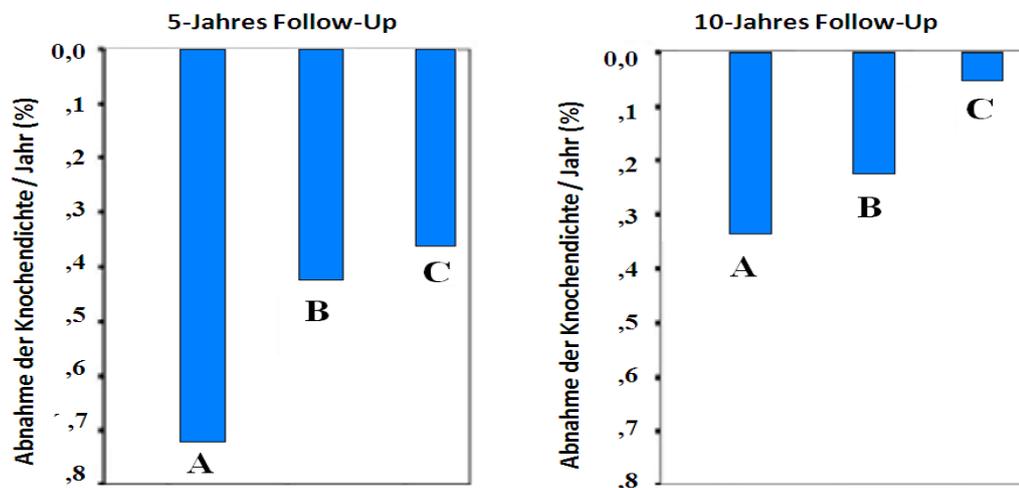


Abbildung 10: Abnahme der Knochendichte an der lumbalen Wirbelsäule in Bezug auf die Veränderung der Handgreifkraft[54]. Sowohl im 5-, als auch im 10 Jahres Follow-Up hatte die Gruppe A (Greifkraftverschlechterung) die größte Abnahme an Knochendichte zu verzeichnen. Die Gruppe C (Greifkraftverbesserung) wies hingegen einen geringeren Verlust an Knochendichte in beiden Nachuntersuchungen auf.

A, B und C beziehen sich auf die Veränderung der Greifkraft in der Nachuntersuchung:

A = Greifkraftverschlechterung, B = Greifkraft konstant, C = Greifkraftverbesserung

1.5 Wirkmechanismen zwischen Greifkraft und Knochendichte

1.5.1 Mechanostatische Theorie

Der US-amerikanische Chirurg und Orthopäde Harold Frost formulierte die mechanostatische Theorie (engl.: „the mechanostat“), welche die Selbstregulierung der Knochenmasse durch mechanische Belastungen beschreibt[55,56,57]. Sie stützt sich unter anderem auf die Feststellung von Doyle et al. aus dem Jahre 1970, dass ein Zusammenhang zwischen Knochen- und Muskelmasse existiert[58]. Erfolgt eine mechanische Belastung des skeletalen Systems durch muskuläre Beanspruchung, wird dies durch Osteozyten, welche sensorische Funktionen besitzen, registriert. Diese wiederum senden dann Wachstumssignale aus, die eine Steigerung der Knochendichte bewirken. In den letzten Jahren ist durch experimentelle Studien nachgewiesen worden, dass Osteozytenverbände Dehnung über die Knochenmatrix wahrnehmen und maßgeblich an der adaptiven Knochenremodellierung durch die mechanische Belastung beteiligt sind[59]. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Handgreifkraft und Knochendichte wird von mehreren Autoren über dieses Prinzip postuliert[54,60]. Es bleibt jedoch offen, warum bis zum derzeitigen Standpunkt der Wissenschaft einige Studien einen Zusammenhang zwar für Frauen, aber nicht für Männer aufzeigen konnten. Es kann vermutet werden, dass Östrogen, dessen Abfall die postmenopausale Osteoporose bei Frauen einleitet, an der Regulierung der Muskel-Knochen-Interaktion beteiligt ist. Dies könnte erklären, warum einige Studien einen Zusammenhang für Frauen, aber nicht für Männer zeigen konnten[54,52].

1.5.2 Lokal begrenzter und systemischer Einfluss

Die mechanostatische Theorie versucht eine Erklärung dafür zu liefern, warum eine erhöhte Handgreifkraft, bedingt durch häufiges mechanisches Training, mit einer erhöhten Knochendichte einhergeht. In der Literatur wird diskutiert, ob diese Wirkung einen lokal begrenzten Einfluss ausübt oder eine systemische Wirkung hat[61,62]. Eine lokal begrenzte Wirkung würde mit einer erhöhten Knochendichte an der oberen Extremität einhergehen und könnte keinen Zusammenhang zwischen Handgreifkraft und der Knochendichte an der lumbalen Wirbelsäule erklären. Eine Assoziation der Handgreifkraft mit Stellen der Knochendichte, welche sich nicht in unmittelbarer Nähe des Armes befinden, scheint jedoch möglich. Es kann vermutet werden, dass Muskelgruppen, welche wie die Unterarmmuskulatur nicht direkt an Femur und Wirbelsäule ansetzen, dennoch in diesen Regionen einen mechanischen Reiz indirekt auslösen. Dies begründet sich darin, dass der Einsatz der Armmuskulatur eine Stabilisierung des Rumpfes durch die dort vorhandenen Muskelgruppen erfordert[63,64].

Es wird zudem postuliert, dass die Handgreifkraft einen globalen Index für die Stärke des muskuloskeletalen Systems darstellen könnte. Cesari et al. konnten in einer Untersuchung von 923 Teilnehmern im Alter von 65 Jahren und älter einen negativen Zusammenhang zwischen der Muskeldichte und Handgreifkraft beobachten[65]. In einer Untersuchung von 1700 Teilnehmern im Alter von im Durchschnitt 73 Jahren stellten Castillo et al. fest, dass die gemessene Handgreifkraft signifikant mit der Prävalenz der Sarkopenie in der Stichprobe assoziiert war[66]. Lauretani et al. untersuchten mehrere Messmethoden des muskuloskeletalen Systems zur Diagnose der Sarkopenie im Vergleich. Als Ergebnis konnte sich die Messung der Handgreifkraft als die Methode der Wahl, verglichen mit den verschiedenen Tests für die untere Extremität durchsetzen[67]. Die Europäische Arbeitsgruppe zur Sarkopenie kommt 2010 zu dem Ergebnis, dass die Handgreifkraft einen guten Marker der allgemeinen Muskelstärke darstellt und auch die Stärke der unteren Extremitäten widerspiegelt[5].

1.5.3 Betrachtung im Zusammenhang mit Gesamtgesundheit

Bei der Betrachtung des Zusammenhanges zwischen Greifkraft und Knochendichte ist es nicht ausreichend, sich auf das muskuloskeletale System zu beschränken. Vielmehr muss zusätzlich der Zusammenhang von Greifkraft im Rahmen der Gesamtgesundheit betrachtet werden, um mögliche Auswirkungen auf den Bewegungsapparat zu berücksichtigen. Es ist bekannt, dass eine niedrige Greifkraft ein starker langfristiger prädiktiver Marker für eine erhöhte allgemeine Sterblichkeit, eine erhöhte Anzahl von kardiovaskulären Erkrankungen und für funktionelle Einschränkungen ist[68,69]. Die Messung der Handgreifkraft stellt einen guten Parameter der Gesamtgesundheit eines Individuums dar. Eine niedrige Greifkraft ist somit ein Indikator für eine Gebrechlichkeit des gesamten Organismus. Diese Gebrechlichkeit könnte sich auch im muskuloskeletalen System und somit in einer erniedrigten Knochendichte widerspiegeln.

2 Aufgabenstellung

Im Rahmen der Berliner Altersstudie II wird untersucht, inwieweit die Greifkraft einen prädiktiven Marker für die Entwicklung einer Osteoporose darstellt. Neben der Greifkraft wurden zwei in ihrer Bedeutung unterschiedliche Parameter für die Erkrankung der Osteoporose erhoben. Zum einen die Knochendichte, welche heutzutage die Osteoporoseklassifikation maßgeblich definiert und die Angabe einer Dichte von Knochenmasse darstellt. Zum anderen die biochemischen Marker für Osteoporose: Desoxypyridinolin, ein Spaltprodukt des Knochenskollagens und Osteocalcin, ein von Osteoblasten synthetisiertes Peptidhormon. Sie konnten sich zwar im Gegensatz zur Knochendichtemessung noch nicht in der breiten klinischen Anwendung durchsetzen, sind aber knochenspezifisch und weisen ein sehr hohes Entwicklungspotential bezüglich eines besseren Risiko-Assessments für die Osteoporose auf. Die in der Berliner Altersstudie II untersuchten Zusammenhänge sind in Abbildung 11 dargestellt:

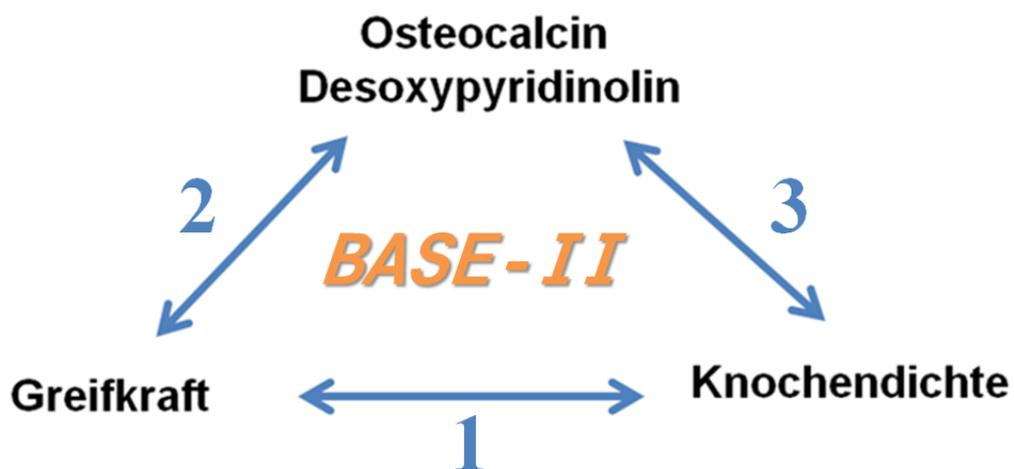


Abbildung 11: Schematische Darstellung der zu untersuchenden Relationen in der Berliner Altersstudie II (BASE-II)

- 1: Relation zwischen Greifkraft und Knochendichte
- 2: Relation zwischen Greifkraft und biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels
- 3: Relation zwischen Knochendichte und biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels

Da einige Studien bereits einen Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte für postmenopausale Frauen festgestellt haben, sollte dies für die ältere Kohorte von Frauen und Männern der Berliner Altersstudie II untersucht werden. Ein derzeit noch nicht nachgewiesener Zusammenhang für Männer sollte zusätzlich geprüft werden. Es sind bisher noch keine Studien vorhanden, die den Bezug zwischen Greifkraft, Desoxypyridinolin und Osteocalcin untersucht haben. Dies zu untersuchen ist die neue wissenschaftliche Fragestellung. Des Weiteren sollte herausgefunden werden, inwieweit der in der Literatur bereits beschriebene Zusammenhang zwischen biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels und der Knochendichte in der BASE-II Stichprobe existiert.

Seit einigen Jahren stehen für einige Länder Online-Rechenalgorithmen der Weltgesundheitsorganisation und von anderen Verbänden zur Berechnung des individuellen Osteoporoserisikos zur Verfügung[70,71]. Diese berechnen das individuelle 10-Jahres Risiko unter Einbeziehung der verschiedenen Risikofaktoren und der gemessenen Knochendichte. Sie erleichtern die Entscheidung zur weiteren Diagnostik und Therapie, da sie die einzelnen Risikofaktoren gegeneinander aus populationsbasierten Daten abwägen. Eine geringe Greifkraft wird zum jetzigen Zeitpunkt im klinischen Alltag noch nicht als ein Risikofaktor für Osteoporose angesehen und auch in der Breite des Klinikalltags nicht bestimmt. Ziel der Berliner Altersstudie II war es, zum einen wissenschaftliche Ergebnisse zu generieren, die aufzeigen können, dass eine geringe Greifkraft mit einem erhöhten Risiko für Osteoporose einhergeht und zum anderen Daten für eine eventuelle spätere Integration der Greifkraft in die verfügbaren Rechenalgorithmen zu liefern. Da sich in den letzten Jahren die Hinweise häuften, dass Greifkraft einen guten prädiktiven Marker für Gesundheit als Ganzes darstellt, sollte ebenfalls gezeigt werden, dass die Greifkraft im Zusammenhang mit der Gesundheit des muskuloskeletalen Systems steht. Wir erhofften durch die Berliner Altersstudie II die Stärke von Greifkraft als prädiktiven Marker für die motorische Kapazität, funktionelle Einschränkungen und die Gesamtgesundheit zu verdeutlichen und durch unsere Studie mit dazu beizutragen, dass die Messung der Greifkraft weiter Einzug in die Routinediagnostik erhält.

3 Material und Methoden

3.1 Beschreibung der Stichprobe

3.1.1 Charakterisierung nach Alter und Geschlecht

Insgesamt nahmen 679 Personen, davon 503 Teilnehmer der älteren Kohorte (Alter: 60 Jahre und älter) und 176 Probanden der jungen Kohorte (Alter: 20 bis 30 Jahre) an den medizinischen Untersuchungen der Forschungsgruppe Geriatrie der Charité im Zeitraum von Juni 2009 bis November 2010 im Rahmen der Berliner Altersstudie II teil. Die 176 Teilnehmer der jungen Kohorte wurden in den Analysen nicht berücksichtigt, da die Osteoporose in den Industrienationen im Wesentlichen eine Erkrankung des älteren Menschen darstellt. In Abbildung 12 zeigt sich die Verteilung des Alters der 503 Probanden der älteren Kohorte, davon 318 Frauen und 185 Männer, im Histogramm.

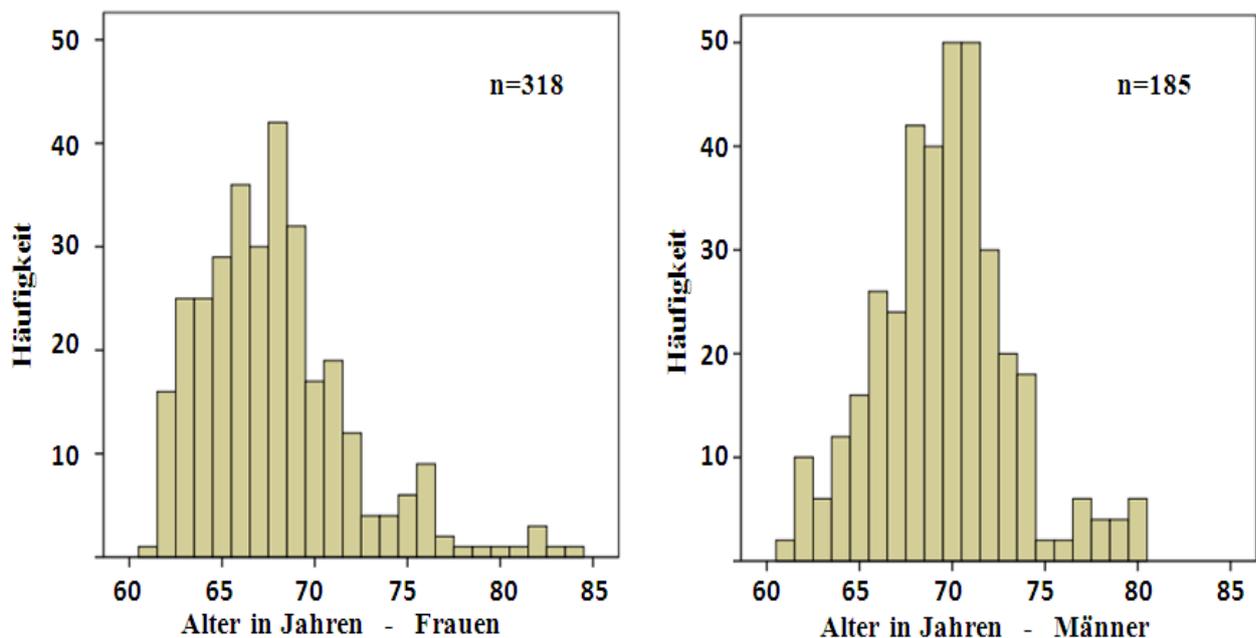


Abbildung 12: Verteilung des Alters für Männer und Frauen in der Stichprobe. Es wird ersichtlich, dass bei Frauen eine linksschiefe Verteilung des Alters vorliegt.

Das Alter der Frauen reichte von 61 bis 84 Jahre und betrug im Durchschnitt 67,8 Jahre. Die männlichen Teilnehmer waren im Durchschnitt 69,6 Jahre alt, das Alter des jüngsten Teilnehmers betrug 61 und das des ältesten 80 Jahre. Sowohl für Frauen als auch für Männer ist ersichtlich, dass ein Großteil der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 62 und 75 Jahre alt war. Die Zahl der Teilnehmer, die 75 Jahre und älter waren, ist hingegen gering. Dies trifft besonders für die Gruppe der Frauen zu. 9% der Teilnehmerinnen waren dem Altersbereich zwischen 74 und 84 Jahren zuzuordnen.

Die deskriptiv-statistischen Kennwerte der BASE-II Probanden sind in Tabelle 4 dargestellt. Das maximale Alter der Frauen lag mit 84 Jahren 4 Jahre über dem der Männer. Das Durchschnittsalter der Männer war hingegen um 1,8 Jahre höher als das der Frauen.

Tabelle 4: deskriptiv-statistische Kennwerte des Alters in Jahren

Gruppe	n	Mittelwert	Median	SD	Min-Max	Spannweite
Frauen	318	67,8	67	4,1	61 - 84	23
Männer	185	69,6	70	7,3	61 - 80	19

n: Anzahl der Teilnehmer, SD: Standardabweichung, Min-Max: minimales und maximales Alter

3.1.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte auf freiwilliger Basis aus der Berliner Bevölkerung. Die BASE-II Probanden wurden aus einem Pool von Probanden des MPI für Bildungsforschung im Rahmen von Vorstudien mit dem Schwerpunkt der Neurokognition rekrutiert. Von den 503 Teilnehmern der älteren Kohorte wurden 396 Teilnehmer (78,7%) aus der Studie „Lernen und Entwicklung über die Lebensspanne“ (DA-Studie) und 107 Teilnehmer (21,3%) aus der COGITO-Studie rekrutiert[72]. In der DA-Studie wurden Träger von metallischen Implantaten aufgrund von MRT-Untersuchungen ausgeschlossen. Für die COGITO Studie existierten diesbezüglich keine Ausschlusskriterien. Die Anwerbung der Probanden erfolgte anhand von Werbung in lokalen Zeitungen und in öffentlichen Verkehrsmitteln. Als Anreiz zur Teilnahme wurde den Probanden eine angemessene Aufwandsentschädigung in Aussicht gestellt. In 5.1.6 wird darauf Bezug genommen, inwieweit der Ausschluss von Trägern metallischer Implantate in der DA-Studie eine mögliche Selektion in Bezug auf das Osteoporoserisiko verursacht haben kann.

3.2 Ablauf der Berliner Altersstudie II

3.2.1 Erster Studientag

Zunächst erfolgte eine umfassende ärztliche Untersuchung. Es wurde eine sorgfältige Anamnese erhoben, sowie die soziale und familiäre Situation der Studienteilnehmer bestimmt. In Tabelle 5 sind die Untersuchungen des ersten Studientages aufgelistet. Im Mittelpunkt standen die Erfassung sämtlicher vorbestehender Erkrankungen sowie eine umfassende körperliche Untersuchung. Die neuropsychologische Untersuchung erfolgte am Ende des ersten Studientages durch speziell geschulte Psychologen für die Kohorte der älteren Teilnehmer, insbesondere mit der Zielsetzung, kognitive Veränderungen möglichst früh zu erfassen. Besonderen Wert wurde auf ein Demenz- und Depressionsscreening gelegt. Den Probanden wurde am Ende des ersten Studientages ein Bewegungsgurt der Firma Humotion angelegt, welcher sämtliche Bewegungen über den Zeitraum von einer Woche erfasste. Fragebögen zu Ernährungsgewohnheiten, zur sozialen Situation, zur körperlichen Aktivität und zum Sexualleben wurden den Teilnehmern ausgehändigt.

Tabelle 5: Untersuchung des ersten Studientages in BASE-II

Dokumentation	Allgemeine Studieninformationen und Aufklärung
Anamnese zu früheren und jetzigen Erkrankungen	aktuelle Beschwerden und Erkrankungen, Körpergewicht Kontinenz, Allergien , vegetative Anamnese visuelles und auditives System, Nervensystem blutbildendes, kardiovaskuläres und pulmonales System Gastrointestinal-, Urogenitaltrakt und Bewegungsapparat Stoffwechsel, endokrine Organe und Immunsystem Infektionen, maligne Erkrankungen, frühere Operationen
Drogenanamnese	Rauchstatus, Angaben zum Alkohol- und Drogenkonsum
Familienanamnese	Zahl der Familienangehörigen, Erkrankungen in der Familie
Therapien	Medikamenteneinnahme, Impfungen , Hilfsmittel
Versorgung	Krankenhausaufenthalte, Arztkontakte, Krankenversicherung
funktioneller Status	Barthel-Index, IADL nach Lawton/Brody, Tinetti-Test, Timed Up & Go
körperlicher Befund	Blutdruck /Puls, Hautstatus, Bewegungsapparat, Lymphknoten Hals/Thorax, Abdomen, Neurologie, Gefäßstatus
Neuropsychologie	Dem Tect, MMSE, CES-D, GDS, erweitertes Assessment

MMSE: *Mini-Mental-State-Examination*, GDS: *Geriatric Depression Scale*

CES-D: *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*, Dem Tect: *Demenz Detektion*

3.2.2 Zweiter Studientag

Der zweite Studientag erfolgte im Abstand von einer Woche nach dem ersten Studientag. Die Bewegungsgürtel wurden abgelegt und die von den Teilnehmern ausgefüllten Fragebögen zurückgegeben. Die Probanden wurden gebeten, nüchtern zu erscheinen, die genaue Uhrzeit der letzten Nahrungsaufnahme wurde festgehalten. Um 8 Uhr morgens begannen die Untersuchungen. Zuerst wurde eine Urinprobe vor Ort abgegeben und im Anschluss erfolgte eine venöse Blutentnahme. Die von uns bestimmten biochemischen Parameter umfassten unter anderem die Leberenzyme und Gerinnungsparameter, die Lipidparameter, die Elektrolyt- und Nierenparameter, ein Blutbild, den hormonellen Status, Parameter des Knochenstoffwechsels sowie eine Blutzuckerdiagnostik. Die durchgeführten Untersuchungen sind in Tabelle 6 als Übersicht dargestellt. Diese erfolgten in der Regel durch medizinische Doktoranden, welche speziell für die entsprechenden Messungen geschult wurden. Neben den apparativen Tests hatten die Teilnehmer eine große Anzahl von Fragen im persönlichen Gespräch zu beantworten. Diese beschäftigten sich mit dem Hörvermögen, der subjektiven Einschätzung der eigenen Gesundheit, der körperlichen Aktivität sowie mit Ernährungsgewohnheiten und dem Schlafempfinden. Die Untersuchungen dauerten in der Regel von 8 bis 12 Uhr. Unerwünschte Ereignisse wurden im Studienprotokoll dokumentiert.

Tabelle 6: Untersuchungen des zweiten Studientages in BASE-II

auditives & visuelles System	Reintonaudiometrie , Sehprobentafel
pulmonales System	Spirometrie
kardiovaskulärer Status	Ruhe- und Langzeit (2h) Elektrokardiogramm, Pulsoximetrie, Oraler Glukosetoleranztest
muskuloskeletales System	Greifkraftmessung, Feinmotorik
anthropometrische Messungen	Calipermessungen, Körperumfangbestimmung, Digitometrie , Fotografie
Körperanalyse	DXA-Messung, Bioelektrische Impedanzanalyse
Bestimmung von Laborparametern	Blutentnahme (8 Uhr und 10 Uhr) , Urinprobe
Subjektive Selbsteinschätzung des Teilnehmers anhand von Fragebögen	subjektiver Gesundheitszustand, Hörfähigkeit, Schlafempfinden, körperliche Aktivität, Ernährungsgewohnheiten und Lebenszufriedenheit

3.3 Messung der Greifkraft

Ein Dynamometer (Handkraftmesser) der Firma Smedley wurde zur Bestimmung der Greifkraft angewandt. Dieser besteht aus einem Griff mit einem Belastungsmesser und einer analogen Ablese skala, welche von 0 bis 100 Kilogramm reicht (Abbildung 13). Die kleinste ablesbare Einheit beträgt ein halbes Kilogramm. Der Griff des Dynamometers ist vom Untersucher individuell für die Hand des Probanden einzustellen. Dabei wurde der Metallgriff so justiert, dass dieser in Ruhe auf dem zweiten Fingerglied des Ringfingers liegt. Jeder Proband wurde aufgefordert, zuerst mit der dominanten und anschließend mit der nicht dominanten Hand „so fest wie möglich zuzugreifen“. Anschließend wurde die Messung zwei weitere Male für jede Hand wiederholt. Insgesamt wurden also mit jedem Probanden sechs Messungen, für jede Hand jeweils drei, durchgeführt. Für unsere Analysen wählten wir den besten aus diesen sechs Versuchen unabhängig von der dominanten und der nicht dominanten Hand aus. Der Greifkrafttest ist ohne Risiken für den Probanden. Bei Vorliegen von Entzündungen, Schwellungen oder nicht vollständig verheilten Frakturen im Bereich der Hand wurde von einer Bestimmung der Greifkraft abgesehen. War die Messung aus medizinischen Gründen nur mit einer Hand möglich, wurde der beste Versuch der gesunden Hand notiert.



Abbildung 13: Dynamometer der Firma Smedley. Die analoge Skala reicht von 0 bis 100 kg.

Abbildung 14 zeigt die korrekte Positionierung des Dynamometers zur Bestimmung der Greifkraft. Idealerweise sollte die Messung im Stehen durchgeführt werden. Der Arm der Testperson sollte während der Durchführung in einem Winkel von 90 Grad gehalten werden. Der Ellenbogen sollte möglichst eng am Körper anliegen, um eine genaue Messung der Greifkraft zu gewährleisten[73]. Es wurde darauf geachtet, dass der Teilnehmer während der Messung möglichst still stand und keinen Schwung nahm. Nach jeder Messung musste der Pfeil des Dynamometers wieder per Hand auf null zurückgedreht werden. Jedem Probanden wurde vor dem Beginn eine korrekt durchgeführte Messung demonstriert. Es wurde zudem Wert auf eine detaillierte mündliche Anweisung gelegt. Der gemessene Wert wurde möglichst genau vom Untersucher festgehalten und nicht auf ganze Kilogramm abgerundet.



Abbildung 14: Korrekte Durchführung der Handgreifkraftmessung. Der Arm liegt während der gesamten Messung eng am Körper an und im Ellenbogengelenk wird eine Flexion von 90 Grad erzielt.

3.4 Messung der Knochendichte

Zur Knochendichtemessung verwendeten wir das Modell der Serie Discovery QDR 4500 der Firma Hologic, welches in Abbildung 15 gezeigt wird. Wir bestimmten bei jedem Probanden die Knochendichte im Bereich der lumbalen Wirbelsäule und der Hüfte. Die Probanden wurden gebeten, sich bis auf die Unterwäsche auszuziehen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wurde vor jedem Scan eine Schwangerschaft anamnestisch ausgeschlossen. Bestanden Zweifel seitens der Probandin, wurde vor Ort ein freiwilliger Schwangerschaftstest durchgeführt. Metallgegenstände wurden soweit möglich abgelegt. War der Proband Träger von metallischen Implantaten im Messgebiet, zum Beispiel einer Hüftprothese, wurde die Knochendichte der anderen Körperseite gemessen. Für unsere Analysen verwendeten wir folgende drei Parameter: Gesamt proximaler Femur, Schenkelhals und die Gesamtsumme der lumbalen Wirbelkörper L1 bis L4.



Abbildung 15: Das Modell Discovery QDR 4500 von Hologic zur Messung der Knochendichte

Die korrekte Positionierung der Probandin zur Messung der Knochendichte an der Hüfte ist in Abbildung 16 dargestellt. Der Fuß der zu messenden Seite wird dabei innenrotiert und fixiert. Anschließend wird der zu vermessende Bereich vom Untersucher möglichst genau eingestellt.



Abbildung 16: Korrekte Positionierung zur Messung an der Hüfte

Abbildung 17 zeigt die ideale Positionierung der Probandin zur Messung der Knochendichte im Bereich der lumbalen Wirbelsäule. Mit Hilfe eines Polsters wurde sowohl im Knie- als auch im Hüftgelenk eine Flexion von 90 Grad erreicht.



Abbildung 17: Richtige Positionierung der Probandin zur Messung der Knochendichte an der lumbalen Wirbelsäule

Die Ergebnisse einer bei uns durchgeführten Messung der Hüfte und der lumbalen Wirbelsäule (LWS) sind in Abbildung 18 dargestellt. Die Lendenwirbel L1 bis L4 werden dabei erfasst. Neben der Messung der Knochendichte können auch morphologische Veränderungen der Wirbelkörper festgestellt werden. Für unsere statistischen Analysen verwendeten wir an der Hüfte die gemessene Knochendichte (BMD) des Schenkelhalses (Neck) und des gesamt proximalen Femurs (Gesamt). An der lumbalen Wirbelsäule wurde alleinig die Knochendichte der gesamten lumbalen Wirbelkörper L1-L4 (Gesamt) berücksichtigt. Diese verwendeten Parameter sind in Abbildung 18 durch eine rote Markierung hervorgehoben.

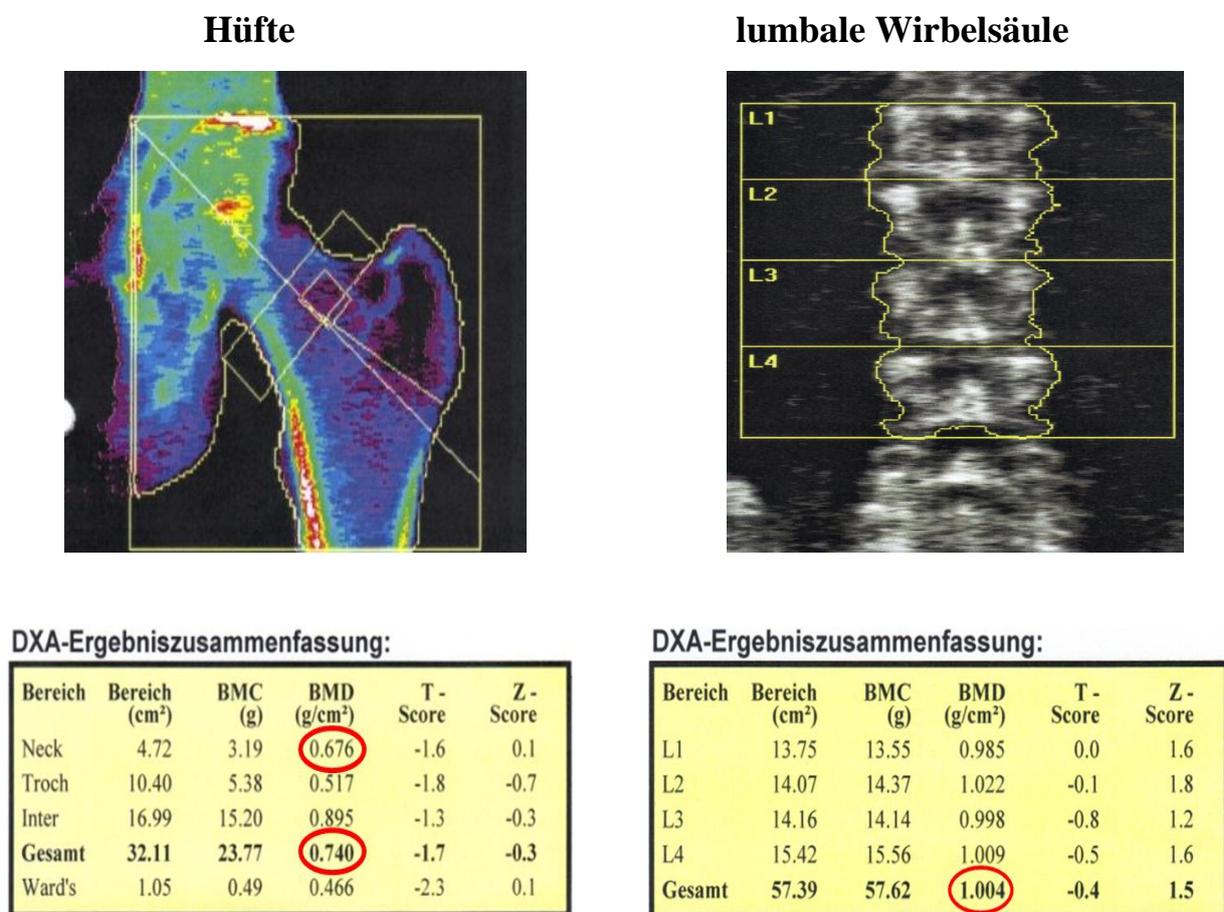


Abbildung 18: Ergebniszusammenfassung einer Messung an der Hüfte und LWS. Der „Bereich“ gibt die Stelle der gemessenen Knochendichte an. Neck: Schenkelhals, Troch: Trochanter Major, Inter: intertrochantärer Bereich, Ward's: Wardsches Dreieck, Gesamt: Gesamt proximaler Femur/ Gesamtwirbelsäule (L1-L4), L1-L4: Lendenwirbelkörper L1-L4. Aus der Fläche (Bereich in cm²) und der Masse (BMC in g) wird die Dichte (BMD in g/cm²) errechnet. Der T-Score ist ein Vergleich mit dem jungen gesunden Erwachsenen, der Z-Score ein Vergleich zwischen dem Probanden und einem Kollektiv gleichen Alters.

3.5 Biochemische Marker

3.5.1 Osteocalcin

Zur Bestimmung von Osteocalcin wurde ein Radioimmunoassay der Firma BRAHMS verwendet. Dieser ist ein kompetitiver Radioimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von intaktem Osteocalcin im menschlichen Serum oder Plasma mittels Coated-tube-Technik. Die Osteocalcinmoleküle konkurrieren dabei mit radioaktiv markierten Osteocalcinmolekülen (Tracer) um Bindungsstellen von an die Coated tubes (beschichtete Rohre) fixierten, hochspezifischen Antikörpern gegen Osteocalcin. Die radioaktiv markierten Osteocalcinmoleküle sind mit dem Nuklid ^{125}I markiert, die Halbwertszeit beträgt 60 Tage und es wird ionisierende Strahlung von circa 30keV emittiert. Die verwendeten Antikörper sind gegen die Osteocalcinsequenz 37-49 gerichtet. Eine hohe Osteocalcinkonzentration führt zum einen zu einer stärkeren Bindung des nicht radioaktiven Osteocalcin in der Probe und zum anderen zu einer geringeren Bindung des radioaktiv markierten Osteocalcin (Tracer). Die Höhe der gebundenen Radioaktivität ist somit umgekehrt proportional zur Osteocalcin-Konzentration in der Probe. Die verbliebenen, nicht gebundenen Traceranteile werden nach Inkubationsende ausgewaschen. Die verbleibende Radioaktivität im Coated tube wird nun in einem Gamma-Counter gemessen. Über die Radioaktivität der Proben wird anschließend anhand von Standards mit bekannten Osteocalcin-Konzentrationskurven die genaue Osteocalcinkonzentration bestimmt[74]. Tabelle 7 zeigt die für den Immunoassay empfohlenen Referenzbereiche. In den meisten vorliegenden Studien wurde eine circadiane Rhythmik von Osteocalcin beobachtet. Danach werden die höchsten Spiegel von Osteocalcin in den frühen Morgenstunden (4 Uhr) erreicht[75].

Tabelle 7: Normwerte für Osteocalcin nach Alter[74]

	Osteocalcin	
	ng/ml	
	<i>21-30 Jahre</i>	<i>über 30 Jahre</i>
Frauen	4 – 20	4 – 12
Männer	6 – 20	4 – 12

3.5.2 Desoxypyridinolin

Die quantitative Bestimmung von freiem Desoxypyridinolin (DPD) im Urin erfolgte anhand des IMMULITE 2000 Pyrilinks-D Enzymimmunoassays der Firma Siemens. Es handelte sich dabei um einen Festphasen-Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay[76]. Als Festphase dienen Polystyrolkugeln, welche mit monoklonalen Antikörpern gegen Desoxypyridinolin von der Maus beschichtet sind[77]. Während der Inkubationszeit konkurrieren freies DPD aus der Teilnehmerprobe und ein mit alkalischer Phosphatase (Enzym) markiertes DPD aus dem Immunoassay um die begrenzte Anzahl der freien Bindungsstellen der enthaltenen Antikörper. Anschließend werden die ungebundenen Komponenten ausgewaschen. Durch die Zugabe von Chemilumineszenz-Substrat wird eine Lichtreaktion zwischen Substrat und Enzym des gebundenen markierten Desoxypyridinolin ausgelöst. War in der Patientenprobe wenig DPD vorhanden, konnte viel enzymmarkiertes DPD gebunden werden und die Lichtreaktion fiel dementsprechend stark aus. Die ausgelöste Chemilumineszenz ist somit umgekehrt proportional zum vorhandenen DPD in der Patientenprobe[78]. Anhand der Intensität der Lichtreaktion konnte somit die Konzentration des freien Desoxypyridinolins im Probandenurin bestimmt werden. Der Messbereich des verwendeten Assays umfasste einen Bereich von 7-300 nmol/Liter, die analytische Sensitivität betrug 6 nmol/Liter [76]. In Tabelle 8 sind die Normwerte für Desoxypyridinolin nach Alter und Geschlecht dargestellt. Es erfolgte zusätzlich die Bestimmung und eine Verrechnung des Kreatinins, um den Einfluss der unterschiedlichen individuellen Diurese zu reduzieren. Desoxypyridinolin wurde somit in nmol/g Kreatinin berechnet.

Tabelle 8: Normwerte für Desoxypyridinolin nach Geschlecht und menopausalem Status[76]

	Desoxypyridinolin	
	nmol/g Kreatinin	
	Frauen*	Männer*
	<i>90% Bereich</i>	<i>90% Bereich</i>
Prämenopausal	26,5 – 65,4	20,3 – 47,7
Postmenopausal	- **	

* kein Vorliegen von chronischen Erkrankungen (z.B. des Knochenstoffwechsels)

**Zum Zeitpunkt der Studie lagen noch keine Referenzbereiche für postmenopausale Frauen vor.

3.6 Bestimmung weiterer Einflussgrößen

3.6.1 Erfassung von Rauchverhalten, Hormonersatztherapie, Alkoholkonsum, rheumatoider Arthritis und Body-Mass-Index

Jeweils am ersten Studientag erfolgte eine Erfassung der o.g. Parameter im anamnestischen Gespräch durch den Arzt. Wir orientierten uns bei der Auswahl und Erfassung der Einflussgrößen beziehungsweise der Risikofaktoren am WHO-Osteoporoserisiko-Rechner FRAX[71]. Personen, die Angaben machten, dass sie rauchen, wurden als aktive Raucher klassifiziert. Eine Unterscheidung zwischen Nichtrauchern und ehemaligen Rauchen erfolgte nicht. Die Einnahme eines Hormonersatzpräparates sowie das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis wurden durch den Studienarzt erfragt und der Body-Mass-Index der Teilnehmer wurde möglichst genau gemessen. Die genaue Erfassung des Alkoholkonsums durch den Projektarzt ist in Tabelle 9 dargestellt. Laut FRAX gilt ein Konsum von drei Alkoholeinheiten oder mehr pro Tag als Risikofaktor für osteoporotische Frakturen. Zehn Gramm Alkohol sind als eine Alkoholeinheit definiert, ein halber Liter Bier beinhaltet 2,5 Alkoholeinheiten (25 g Alkohol). Probanden, welche Angaben machten, viermal pro Woche und öfter mindestens drei bis vier Gläser zu sich zu nehmen, wurden als übermäßige Alkoholkonsumenten klassifiziert, da diese Menge einem Konsum von drei Alkoholeinheiten pro Tag oder mehr entspricht. Eine Unterscheidung zwischen Männern und Frauen in Bezug auf die Menge des konsumierten Alkohols erfolgte nicht.

Tabelle 9 : Ausschnitt aus der Erfassung des Alkoholkonsums in BASE II

Frage	mögliche Antwort
Wie oft trinken Sie Alkohol?	<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Einmal im Monat oder seltener <input type="checkbox"/> Zwei- bis viermal im Monat <input type="checkbox"/> Zwei bis viermal die Woche <input type="checkbox"/> Viermal die Woche und häufiger
Wenn Sie Alkohol trinken, wie viele Gläser trinken Sie dann üblicherweise an einem Tag? *	<input type="checkbox"/> 1 bis 2 Gläser pro Tag <input type="checkbox"/> 3 bis 4 Gläser pro tag <input type="checkbox"/> 5 bis 6 Gläser pro Tag <input type="checkbox"/> 7 bis 9 Gläser pro Tag <input type="checkbox"/> 10 oder mehr Gläser pro Tag

*Ein Glas entspricht : 0,33l Bier, 0,25 l Wein/ Sekt, 0,02 l Spirituosen

3.6.2 Erfassung der körperlichen Aktivität

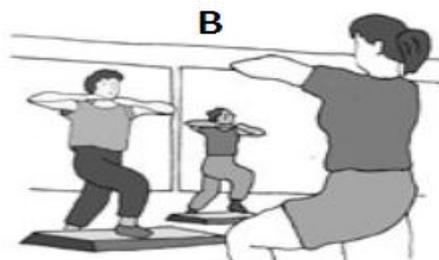
Wir verwendeten den „Rapid Assessment of Physical Activity“- Fragebogen (RAPA) zur Erfassung der körperlichen Aktivität, welcher in Tabelle 10 dargestellt ist[79]. Bejahte ein Proband eine Aussage, so wurde er in die entsprechende Gruppe eingeteilt. Die Gruppierung erfolgte in steigender Reihenfolge der körperlichen Aktivität. Es wurde die höchstmögliche Gruppe ausgewählt, falls mehrere Fragen bejaht wurden. In Abbildung 19 sind ausgewählte Beispiele für die Arten der Aktivität aufgeführt, die den Probanden zum besseren Verständnis gezeigt wurden.

Tabelle 10: „Rapid Assessment of Physical Activity“ (RAPA) in BASE-II

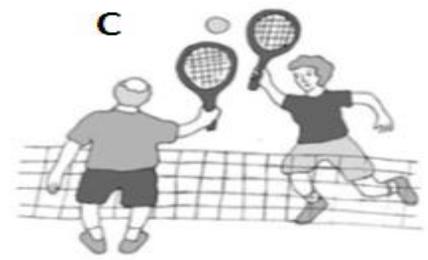
Aussage	Trifft zu?	Gruppe
1. Ich bin selten oder nie körperlich aktiv	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	1
2. Ich betreibe <i>leichte</i> oder <i>mittelstarke</i> körperliche Aktivität, aber <u>nicht</u> jede Woche	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	2
3. Ich betreibe <u>jede Woche</u> <i>leichte</i> körperliche Aktivität	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	3
4. Ich betreibe <u>jede Woche</u> <i>mittelstarke</i> körperliche Aktivität, aber weniger als 30 Minuten pro Tag bzw. seltener als 5 Tage pro Woche	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	4
5. Ich betreibe <u>jede Woche</u> <i>starke</i> körperliche Aktivität, aber weniger als 20 Minuten pro Tag bzw. seltener als 3 Tage pro Woche	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	4
6. Ich betreibe <u>jede Woche</u> <i>mittelstarke</i> körperliche Aktivität, und zwar mehr als 30 Minuten pro Tag bzw. seltener als 5 Tage pro Woche	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	5
7. Ich betreibe <u>jede Woche</u> <i>starke</i> körperliche Aktivität, und zwar mehr als 20 Minuten pro Tag bzw. seltener als 3 Tage pro Woche	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	5



Spazieren



Aerobic-Kurse



Tennis

Abbildung 19: Beispiele für leichte (A) , mittelstarke (B) und starke (C) körperliche Aktivität

3.7 Statistische Verfahren

Die Eingabe des Studienprotokolls in die Datenbank erfolgte durch das Programm Microsoft Excel 2010. Die statistischen Analysen wurden anhand des Programms SPSS Statistics 19 (IBM Cooperation) durchgeführt.

Es erfolgte zunächst eine deskriptiv-statistische Analyse der erhobenen Parameter. Anschließend wurde der Einfluss der möglichen Störgrößen (Kovariablen) auf die Knochendichte bestimmt. Dabei kamen Verfahren auf drei Stufen zur Anwendung. Zunächst erfolgte ein Vergleich von Gruppen (z.B. Raucher / Nichtraucher) anhand eines T-Testes bei unabhängigen Stichproben beziehungsweise anhand einer einfaktoriellen Varianzanalyse. Im Anschluss folgten auf Korrelation basierende Verfahren. Zuletzt wurde eine multiple lineare Regression mit allen potentiellen Störgrößen durchgeführt, um den Einfluss dieser auf die Knochendichte zu bestimmen (siehe 4.6).

Die Bestimmung der Zusammenhänge zwischen Greifkraft, Knochendichte und den biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels erfolgte durch Korrelationsanalysen. Zunächst wurde anhand des Kolmogorov-Smirnov-Testes auf Standardnormalverteilung getestet. Im Anschluss erfolgte eine bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson. Lag keine Standardnormalverteilung vor, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Abschließend erfolgte eine multivariate Analyse unter Berücksichtigung der potentiellen Störgrößen anhand einer Partialkorrelation.

4 Ergebnisse

4.1 Knochendichtemessung

4.1.1 Verteilung der Knochendichte

Die deskriptiv-statistischen Kennwerte der Verteilung der Knochendichte am Schenkelhals, am gesamt proximalen Femur und an der lumbalen Wirbelsäule (L1-L4) sind in Tabelle 11 dargestellt. Frauen hatten an allen drei gemessenen Stellen eine durchschnittlich niedrigere Knochendichte als Männer. So wurde bei Frauen eine im Durchschnitt um 13% geringere Knochendichte am Schenkelhals, eine um 15% geringere Knochendichte am gesamt proximalen Femur und eine um 12% niedrigere Knochendichte an der lumbalen Wirbelsäule im Vergleich zu Männern gemessen.

Tabelle 11: Deskriptiv-statistische Kennwerte der Knochendichte in g/cm² am Schenkelhals, am gesamt proximalen Femur und an der lumbalen Wirbelsäule für Frauen und Männer

Stelle	Geschlecht	n	Mittelwert	Median	SD	Min-Max
Schenkelhals	Frauen	318	0,726	0,713	0,113	0,462 - 1,164
	Männer	185	0,836	0,826	0,130	0,528 - 1,348
Gesamt proximaler Femur	Frauen	318	0,843	0,831	0,118	0,532 - 1,196
	Männer	185	0,987	0,973	0,140	0,577 - 1,336
Wirbelsäule	Frauen	318	0,925	0,912	0,163	0,508 - 1,523
	Männer	185	1,051	0,973	0,179	0,672 - 1,547

4.1.2 Prävalenz von Osteoporose und Osteopenie

Die Prävalenz von Osteoporose und Osteopenie am Schenkelhals, am gesamt proximalen Femur und an der lumbalen Wirbelsäule (L1-L4) ist in Tabelle 12 dargestellt. Frauen hatten bei allen drei Messungen eine höhere Prävalenz von Osteoporose und Osteopenie als Männer. Am häufigsten wurde die Diagnose einer Osteoporose aufgrund der Messung an der lumbalen Wirbelsäule gestellt. Eine Osteoporose an der lumbalen Wirbelsäule war bei 17% der Frauen und 10% der Männer zu verzeichnen. Am gesamt proximalen Femur lag lediglich bei 3% der Frauen und bei 1% der Männer eine Osteoporose vor. Eine Osteopenie wurde am häufigsten am Schenkelhals beobachtet und betraf dort 53% der Frauen und 33% der Männer. Am gesamt proximalen Femur waren die meisten Normalbefunde zu verzeichnen. 55% der Frauen und 82% der Männer hatten bei der Knochendichtemessung am gesamt proximalen Femur einen unauffälligen Befund.

Tabelle 12: Prävalenz von Osteoporose und Osteopenie am Schenkelhals, am gesamt proximalen Femur und an der lumbalen Wirbelsäule für Frauen und Männer

	Schenkelhals		Gesamt prox. Femur		Wirbelsäule	
	<i>Anzahl (%)</i>		<i>Anzahl (%)</i>		<i>Anzahl (%)</i>	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Normalbefund	129 (41%) 119 (64%)	176 (55%) 151 (82%)	144 (45%) 116(63%)			
Osteopenie	167 (53%) 61 (33%)	132 (42%) 33 (18%)	121 (38%) 51 (28%)			
Osteoporose	22 (7%) 5 (3%)	10 (3%) 1 (1%)	53 (17%) 18 (10%)			
Summe	318 185	318 185	318 185			

Rundungsbedingt ergeben die Prozentangaben nicht immer exakt 100 %

Für die Diagnose der Osteoporose wurde der T-Score aus den Messungen am Schenkelhals, am gesamt proximalen Femur und an der lumbalen Wirbelsäule mit einbezogen. Die Knochendichte wurde für die Teilnehmer in die jeweiligen T-Scores für jede der drei durchgeführten Messungen umgerechnet. Anschließend wurde der niedrigste T-Score aus den drei Messungen für jeden Teilnehmer notiert (siehe 1.3.4.2). Die deskriptiv-statistischen Kennwerte zur Verteilung des niedrigsten T-Scores bei den Studienteilnehmern sind in Tabelle 13 dargestellt. In Abbildung 20 ist diese Verteilung als Histogramm dargestellt. Die beiden blauen Trennlinien im Histogramm markieren die Grenzen zwischen normaler Knochendichte (C) und Osteopenie (B), sowie zwischen Osteopenie und manifester Osteoporose (A). Da ab einem T-Score von -2,5 und niedriger eine manifeste Osteoporose vorliegt, ist die Trennlinie zwischen A und B genau bei -2,5 auf der x-Achse zu finden. Die zweite Trennlinie zwischen B und C liegt bei -1, da die Grenze zwischen Osteopenie und Normalbefund bei einem T-Score von -1 definiert ist. Frauen hatten erwartungsgemäß einen im Mittelwert geringeren T-Score als Männer.

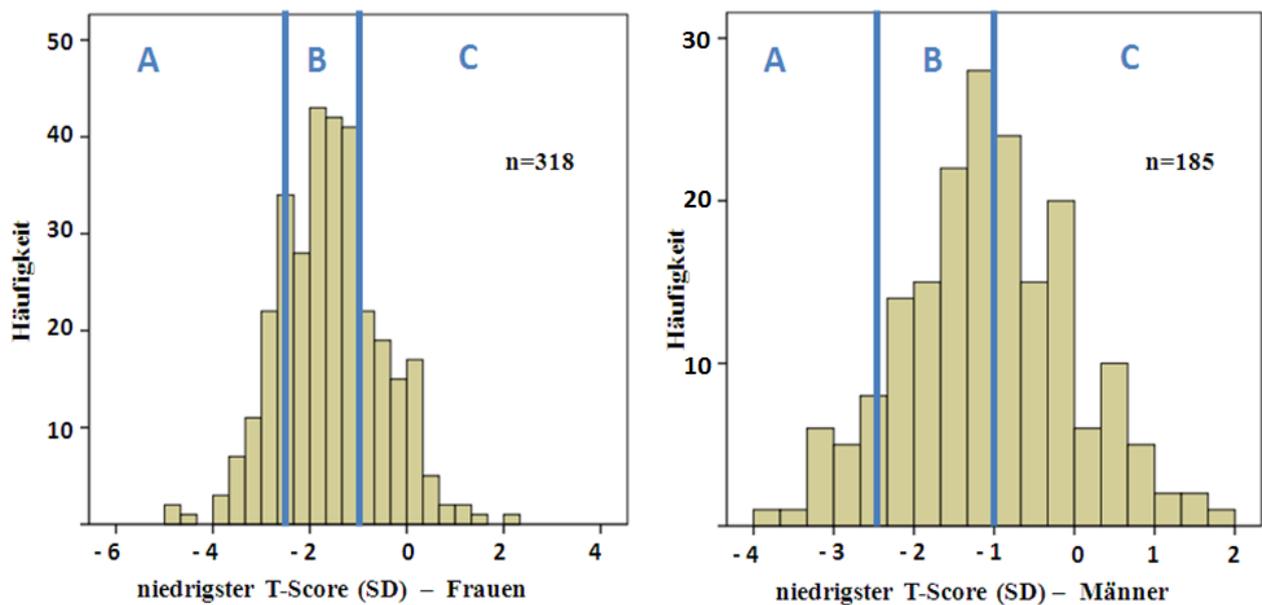


Abbildung 20: Verteilung des niedrigsten gemessenen T-Score in Standardabweichungen (SD)

Tabelle 13: Deskriptiv-statistische Kennwerte: niedrigster T-Score in Standardabweichungen

Gruppe	n	Mittelwert	Median	SD	Min-Max	Spannweite
Frauen	318	-1,6	-1,6	1,1	-4,9 – 2,1	7,0
Männer	185	-1,1	-1,1	1,1	-3,8 – 1,9	5,7

In Tabelle 14 wurde für jeden Teilnehmer der niedrigste T-Score aus den drei Messungen am Schenkelhals, am gesamt proximalen Femur und an der lumbalen Wirbelsäule berücksichtigt und somit die Häufigkeit von Osteoporose und Osteopenie in unserer Stichprobe zusammenfassend dargestellt. Insgesamt wurde die Diagnose der Osteoporose bei 20% der Frauen gestellt. Bei den Männern war dagegen nur jeder 10. Teilnehmer betroffen. Eine Osteopenie lag bei 51% der Frauen und 42% der Männer vor. Fast jeder 2. Mann (48%) konnte noch einen Normalbefund aufweisen. Bei den Frauen war dies nur noch bei 29% der 318 Teilnehmerinnen der Fall.

Tabelle 14: Prävalenz von Osteoporose und Osteopenie als Zusammenfassung aus den Messungen am Schenkelhals, am gesamten proximalen Femur und an der lumbalen Wirbelsäule. Es wurde eine Gesamtprävalenz der Osteoporose in der BASE-II Stichprobe von 20% für Frauen und von 10% für Männer beobachtet.

	Frauen n=318	Männer n=185
	<i>Anzahl (%)</i>	
Normalbefund	91 (29%)	89 (48%)
Osteopenie	163 (51%)	77 (42%)
Osteoporose	64 (20%)	19 (10%)
Summe	318 (100%)	185 (100%)

4.1.3 Altersvergleich

Um einen Vergleich der Prävalenz von Osteoporose und Osteopenie in Bezug auf das Alter zu ermöglichen, wurden die Studienteilnehmer in je zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfasste bei beiden Geschlechtern ein Alter von 61 bis 69 Jahren, die zweite ein Alter von 70 bis 84 Jahren bei Frauen und von 70 bis 80 Jahren bei Männern, da kein Mann in der BASE-II Studie älter als 80 Jahre war. Die unterschiedliche Häufigkeit von Osteoporose und Osteopenie in den beiden Altersgruppen ist in Tabelle 15 dargestellt. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern ist ein häufigeres Auftreten von Osteoporose und Osteopenie in der älteren Gruppe gegenüber der jüngeren Gruppe festzustellen. Die Beobachtung von Normalbefunden nimmt dementsprechend in der älteren Altersgruppe bei Frauen von 30% auf 24% und bei Männern von 56% auf 43% ab. Für Männer wurde eine Verdopplung der Osteoporoseprävalenz in der älteren Gruppe gegenüber der jüngeren Gruppe von 7% auf 14% beobachtet. Bei den Frauen hingegen nahm diese nur leicht von 20% auf 22% zu.

Tabelle 15: Prävalenz der Osteoporose und Osteopenie im Altersvergleich

	Frauen		Männer	
	n = 318		n = 185	
	<i>Anzahl (%)</i>		<i>Anzahl (%)</i>	
	61-69 Jahre	70-84 Jahre	61-69 Jahre	70-80 Jahre
Normalbefund	71 (30%)	20 (24%)	48 (56%)	41 (43%)
Osteopenie	119 (50%)	44 (54%)	35 (39%)	42 (44%)
Osteoporose	46 (20%)	18 (22%)	6 (7%)	13 (14%)
Summe	236	82	89	96

Rundungsbedingt ergeben die Prozentangaben nicht immer exakt 100 %

4.1.4 Häufigkeit neu diagnostizierter Osteoporose

Inwieweit bei den Studienteilnehmern eine Osteoporose bereits vor Studienteilnahme bekannt war, ist in Tabelle 16 dargestellt. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern war bei der Mehrheit der Personen, bei denen eine Osteoporose in unserer Studie diagnostiziert wurde, die Erkrankung bisher nicht bekannt. Wurde in unserer Studie eine Osteoporose diagnostiziert, war bei 79% der Männer und bei 66% der Frauen eine Osteoporose vor Studienteilnahme nicht bekannt. Die Erfassung, ob eine Osteoporose bereits vor Studienbeginn bekannt war, erfolgte durch den Studienarzt im anamnestischen Gespräch mit dem Teilnehmer anhand eines standardisierten Studienprotokolls.

Tabelle 16: Häufigkeit neu diagnostizierter Osteoporose im Vergleich zu bereits vorher bekannter Osteoporose

	Frauen n=318	Männer n=185
	Anzahl (%)	
Bekannte Diagnose	22 (34%)	4 (21%)
Neue Diagnose	42 (66%)	15 (79%)
Diagnosen Gesamt	64 (100%)	19 (100%)

4.2 Greifkraftmessung

Die Ergebnisse der Greifkraftmessungen sind in Abbildung 21 als Histogramm, die deskriptiv-statistischen Kenngrößen in Tabelle 17 dargestellt. Der beste Versuch aus sechs Messungen, drei je Körperseite, ist in der Auswertung berücksichtigt worden. Männer hatten eine deutlich höhere Greifkraft als Frauen. Sie erreichten im Durchschnitt 41,5kg, wohingegen die Teilnehmerinnen im Durchschnitt 26kg verzeichnen konnten. Für Männer wurde zudem eine größere Spannweite festgestellt. Der schwächste Teilnehmer erreichte 22kg Greifkraft, der stärkste hingegen 65kg. Die Spannweite betrug somit 43kg. Bei Frauen betrug die Spannweite hingegen 23kg.

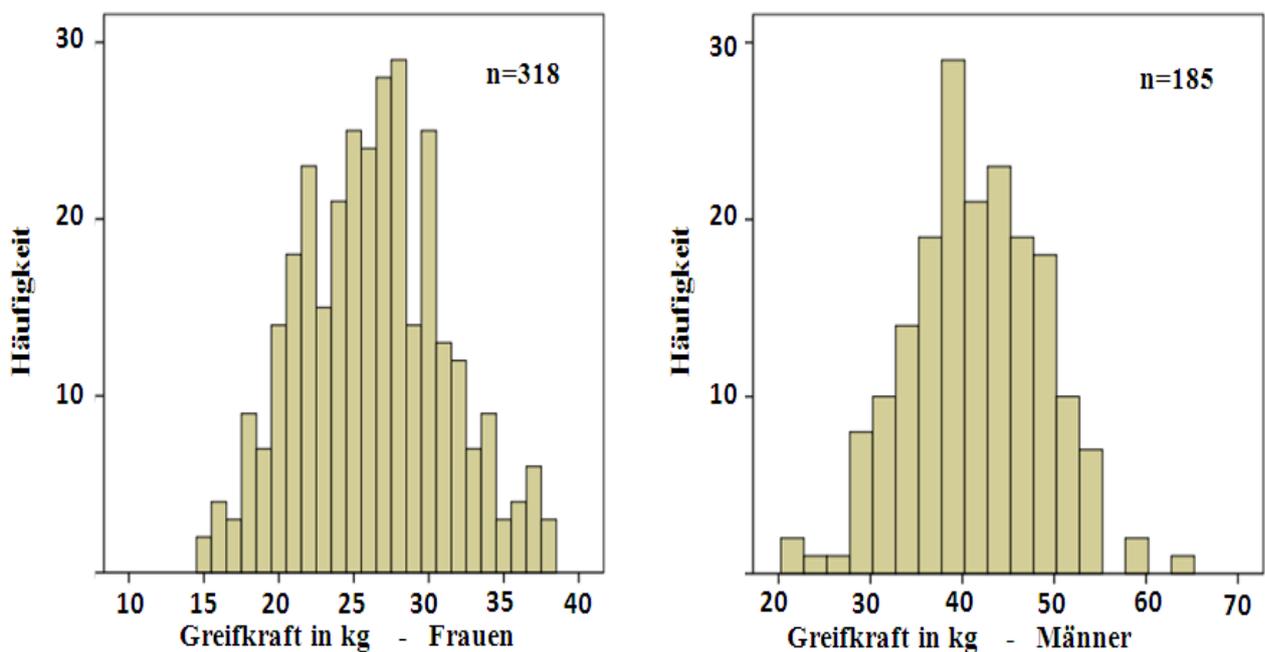


Abbildung 21: Verteilung der maximalen Greifkraft in kg für Frauen und Männer

Tabelle 17: Deskriptiv-statistische Kennwerte der maximalen Greifkraft in Kilogramm

Gruppe	n	Mittelwert	Median	SD	Min-Max	Spannweite
Frauen	318	26,0	26	4,1	15 - 38	23
Männer	185	41,5	42	7,3	22 - 65	43

4.3 Laborparameter des Knochenstoffwechsels

Insgesamt erfolgte bei 372 der 503 Teilnehmer, darunter 237 Frauen und 135 Männer, eine Bestimmung der Laborwerte von Desoxypyridinolin und Osteocalcin. Bei 131 der 503 Teilnehmer erfolgte keine Bestimmung von Desoxypyridinolin oder Osteocalcin. Gründe hierfür waren unter anderem schlechte Venenverhältnisse, eine nicht ausreichende Urinmenge sowie eine schlechte Qualität der Probe (z.B. durch Unterbrechung der Kühlkette).

4.3.1 Desoxypyridinolin

Die Ergebnisse der Messungen von Desoxypyridinolin sind aus dem Histogramm in Abbildung 22 und aus Tabelle 18 zu entnehmen. Frauen hatten im Durchschnitt höhere Spiegel von Desoxypyridinolin als Männer und wiesen eine höhere Spannweite für Desoxypyridinolin als Männer auf. Diese lag bei Frauen bei 171, bei Männern hingegen nur bei 95 nmol/Gramm Kreatinin. In Abbildung 22 wird deutlich, dass es vereinzelt Ausreißer gibt, bei denen ein sehr hohes Desoxypyridinolin gemessen wurde.

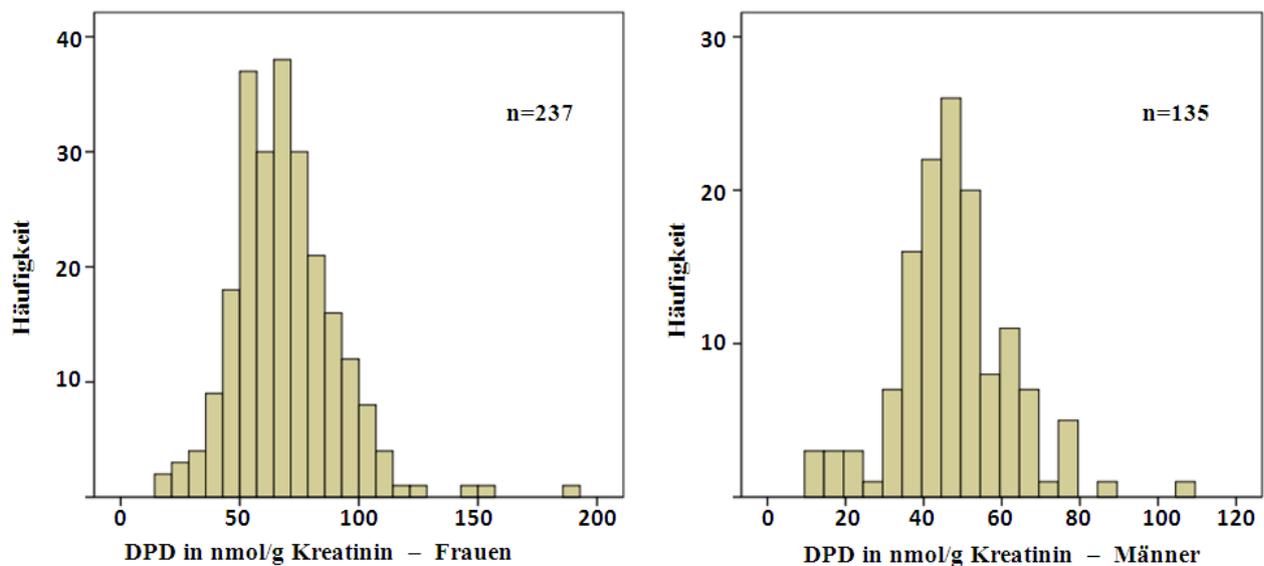


Abbildung 22: Verteilung von Desoxypyridinolin (DPD) für Frauen und Männer

Tabelle 18: Deskriptiv-statistische Kennwerte, Desoxypyridinolin in nmol / g Kreatinin

Gruppe	n	Mittelwert	Median	SD	Min-Max	Spannweite
Frauen	237	68,82	66,00	22,17	20 - 191	171
Männer	135	47,78	47,00	14,73	12 - 107	95

4.3.2 Osteocalcin

Die Ergebnisse der Messungen von Osteocalcin sind in Abbildung 23 als Histogramm und die deskriptiv-statistischen Kennwerte in Tabelle 19 dargestellt. Frauen hatten im Durchschnitt höhere Spiegel an Osteocalcin als Männer. Im Histogramm zeigt sich eine linksschiefe Verteilung sowohl bei Frauen als auch bei Männern. Es sind einige Ausreißer zu erkennen, die einen Osteocalcinwert aufwiesen, der bis zu 4-fach über dem Mittelwert liegt. Probanden, welche ein Osteocalcin unter 2 ng/ml aufwiesen, wurden nicht gemessen, da Osteocalcin im radioaktiven Immunoassay unter 2 ng/ml nicht mehr genau bestimmt werden konnte.

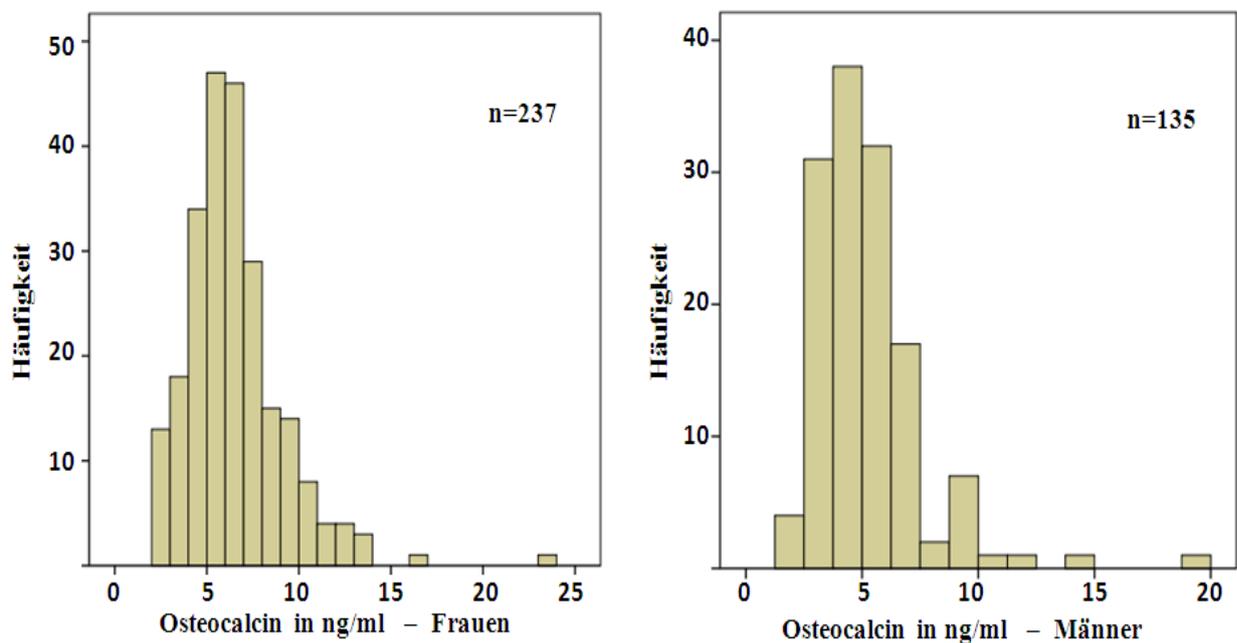


Abbildung 23: Verteilung von Osteocalcin in ng / ml für Frauen und Männer

Tabelle 19: Deskriptiv-statistische Kennwerte , Osteocalcin in ng / ml

Gruppe	n	Mittelwert	Median	SD	Min-Max	Spannweite
Frauen	237	6,50	6,16	2,66	2,12 – 23,61	21,49
Männer	135	5,25	4,84	2,36	2,24 – 19,96	17,72

4.4 Einnahme von Vitamin D, Calcium, Bisphosphonaten und selektiven Östrogenrezeptormodulatoren

4.4.1 Einnahme für die 503 BASE-II Studienteilnehmer

In Tabelle 20 ist die Einnahme von Vitamin D und Calcium, sowie von Bisphosphonaten und selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs = Selective Estrogen Receptor Modulators) für die 503 BASE-II Probanden aufgeführt. 7,5% der Frauen nahmen ein Calcium-Präparat ein und 6,6% substituieren Vitamin D. Bei Männern war dies nur bei 4,8% für Calcium und 3,7% für Vitamin D der Fall. Betrachtet man sich die Einnahme spezifischer Osteoporosemedikamente (Bisphosphonate, SERMs) zeigt sich ein ähnlicher Geschlechtervergleich. So nahmen ca. 4% der Frauen ein spezifisches Osteoporosemedikament zu sich, wohingegen dies bei 1% der Männer der Fall war.

Tabelle 20: Einnahme von Calcium, Vitamin D, Bisphosphonaten und SERMs für die 503 Probanden der Berliner Altersstudie II

	Frauen n= 318	Männer n= 185
	<i>Anzahl (%)</i>	<i>Anzahl (%)</i>
	Ja Nein	Ja Nein
Calcium	24 (7,5%) 284 (92,5%)	9 (4,8%) 176 (95,2%)
Vitamin D	21 (6,6%) 284 (93,4%)	7 (3,7%) 284 (96,3%)
Bisphosphonate	10 (3,1%) 308 (96,9%)	2 (1,0%) 183 (99,0%)
SERMs*	2 (0,6%) 317 (99,4%)	0 (0%) 185 (100%)

*Selektive Östrogenrezeptormodulatoren

Anmerkung:

Um eine Verzerrung der berechneten Korrelationen in 4.7 bis 4.9 durch die Einnahme der oben aufgeführten Substanzen auszuschließen, wurde jeweils eine separate Analyse durchgeführt. Dabei wurden speziell die Probanden, welche Calcium, Vitamin D, Bisphosphonate oder SERMs einnahmen, ausgeschlossen. Es zeigten sich jedoch keine Änderungen der in 4.7 bis 4.9 berechneten Korrelationen, so dass eine Verzerrung ausgeschlossen werden konnte.

4.4.2 Einnahme für die 83 an Osteoporose erkrankten Studienteilnehmer

In der Stichprobe der Berliner Altersstudie II wurde bei 64 Frauen und 19 Männern eine manifeste Osteoporose diagnostiziert. Die Einnahme von Vitamin D und Calcium, sowie von Antiresorptiva (Bisphosphonaten und selektiven Östrogenrezeptormodulatoren) speziell für die von Osteoporose betroffenen Probanden ist in Tabelle 21 aufgeführt. Lediglich 12,5% der Frauen nahmen ein Calcium-Präparat bzw. ein Vitamin D Präparat zu sich. Bei Männern war dies 15,8%. Betrachtet man sich die Einnahme von Antiresorptiva (Bisphosphonate, SERMs) nahmen nur sieben (10,8%) der 64 an Osteoporose erkrankten Frauen ein Präparat zu sich. Keiner (0%) der 19 an Osteoporose erkrankten Männer nahm ein antiresorptives Medikament zu sich.

Tabelle 21: Einnahme von Calcium, Vitamin D und Antiresorptiva für die an Osteoporose erkrankten 83 Teilnehmer (64 Frauen, 19 Männer)

	Frauen n= 64	Männer n= 19
	<i>Anzahl (%)</i>	<i>Anzahl (%)</i>
	Ja Nein	Ja Nein
Calcium	8 (12,5,%) 56 (87,5,%)	3(15,8%) 16 (84,2%)
Vitamin D	8 (12,5,%) 56 (87,5,%)	3(15,8%) 16 (84,2%)
Antiresorptiva*	7 (10,9%) 59 (89,1%)	0 (0,%) 19 (100,%)

*Selektive Östrogenrezeptormodulatoren & Bisphosphonate

4.5 Häufigkeitsverteilung der Einflussgrößen (Kovariablen)

4.5.1 Rauchen, Alkoholkonsum, Hormonersatztherapie und rheumatoide Arthritis

Die Häufigkeit von Rauchen, Alkoholkonsum, Hormonersatztherapie und rheumatoider Arthritis ist in Tabelle 22 dargestellt. Bezüglich des Rauchens zeigte sich eine gleiche Verteilung von ungefähr 6,5% für beide Geschlechter. Hinsichtlich des Konsums von mindestens drei Alkoholeinheiten täglich zeigten sich Unterschiede zwischen Männern und Frauen. So trank jeder 6. bis 7. Mann (15,1%) mehr als die oben genannte Menge, bei den Frauen traf dies nur auf jede 36. Frau (2,8%) zu. Die rheumatoide Arthritis hatte eine deutlich höhere Prävalenz bei Frauen und wurde bei nur einem Mann diagnostiziert. Ungefähr jede 20. Teilnehmerin (5,3%) nahm zum Zeitpunkt der Studie ein Hormonersatzpräparat ein.

Tabelle 22: Häufigkeit von Rauchen, Alkoholkonsum, Hormonersatztherapie und rheumatoider Arthritis

	Frauen n= 318	Männer n= 185
	<i>Anzahl (%)</i>	
	Ja Nein	Ja Nein
Aktueller Raucher	21 (6,6%) 297 (93,4%)	12 (6,5%) 173 (93,5%)
Alkoholkonsum*	9 (2,8%) 309 (97,2%)	28 (15,1%) 157 (84,9%)
rheumatoide Arthritis	10 (3,1%) 308 (96,9%)	1 (0,5%) 184 (99,5%)
Hormonersatztherapie	17 (5,3%) 301 (94,7%)	-

* > 3 Alkoholeinheiten / Tag

4.5.2 Körperliche Aktivität

Die Aufteilung der Studienteilnehmer anhand des RAPA-Fragebogens in die entsprechenden Gruppen 1-5 ist in Abbildung 24 und in Tabelle 23 dargestellt. Fast die Hälfte der Frauen und Männer wiesen die maximal erreichbare Stufe auf und waren somit als körperlich aktiv zu kategorisieren. Ungefähr ein Drittel erreichte die zweithöchste Stufe und konnte somit noch Anteile regulärer Aktivität aufweisen. Lediglich 8,2% der Frauen und 11,9% der Männer sind Gruppe 3 zuzuordnen, die noch Merkmale geringer leichter körperlicher Aktivität besitzen. Die Anzahl der Teilnehmer, die als eindeutig unteraktiv zu charakterisieren sind, liegt bei Frauen und bei Männern unter 5%. Es ist zu erwähnen, dass sich hinsichtlich der RAPA-Einteilung lediglich geringe geschlechtsspezifische Unterschiede zeigten.

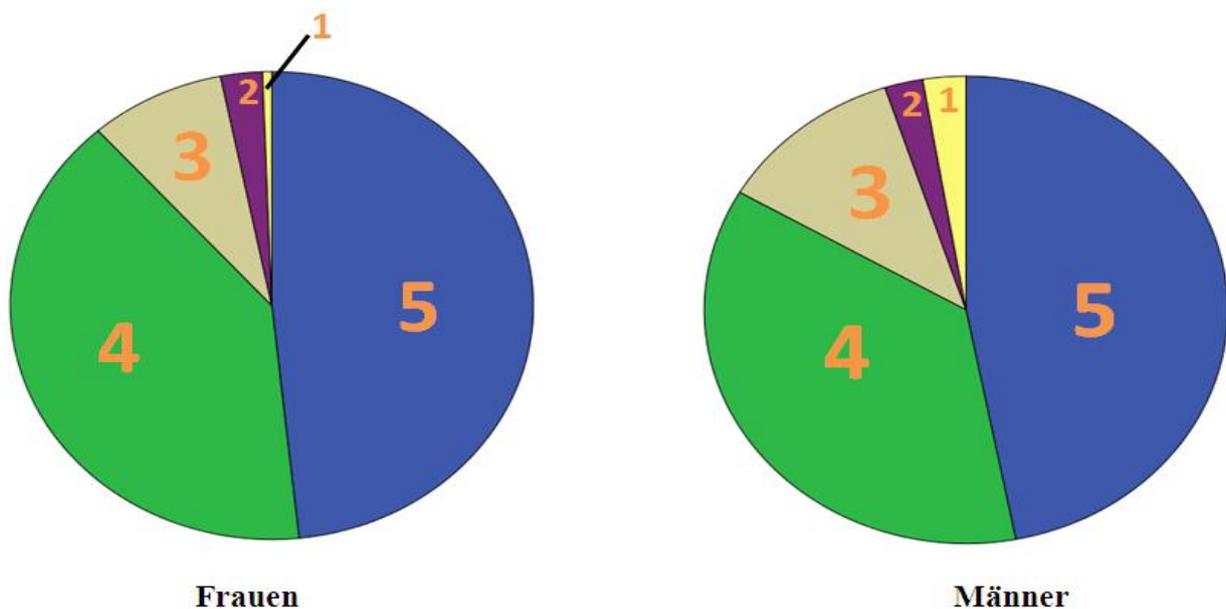


Abbildung 24: Kreisdiagramm: RAPA Klassifikation in BASE-II

Tabelle 23: Häufigkeitsverteilung der Teilnehmer für die RAPA-Gruppen 1-5

RAPA	Frauen	Männer
	Anzahl(%)	
5 active	157 (49,4%)	87 (47,0%)
4 under-active: regular activities	125 (39,3%)	67 (36,2%)
3 under-active: regular light activities	26 (8,2%)	22 (11,9%)
2 under-active	8 (2,5%)	4 (2,2%)
1 sedentary	2 (0,6%)	5 (2,7%)
Gesamt	318 (100%)	185 (100%)

4.5.3 Body-Mass-Index

In Abbildung 25 ist die Verteilung des Body-Mass-Index für Männer und Frauen als Histogramm dargestellt. Die deskriptivstatistischen Kenngrößen sind aus Tabelle 24 zu entnehmen. Frauen hatten einen im Mittelwert leicht geringeren BMI, wiesen jedoch eine höhere Spannweite auf. Das Histogramm für Frauen ist leicht linksschief. Es gab keine Ausreißer nach links zu geringen BMI-Werten, jedoch einige Teilnehmer, die einen sehr hohen BMI aufwiesen. Dies zeigt sich auch in der Betrachtung der Maximal- und Minimalwerte. Ein BMI unter 19kg/m^2 , somit ein Untergewicht, wurde in unserer Studie nicht gemessen. Der am höchsten gemessene BMI betrug hingegen $45,9\text{kg/m}^2$.

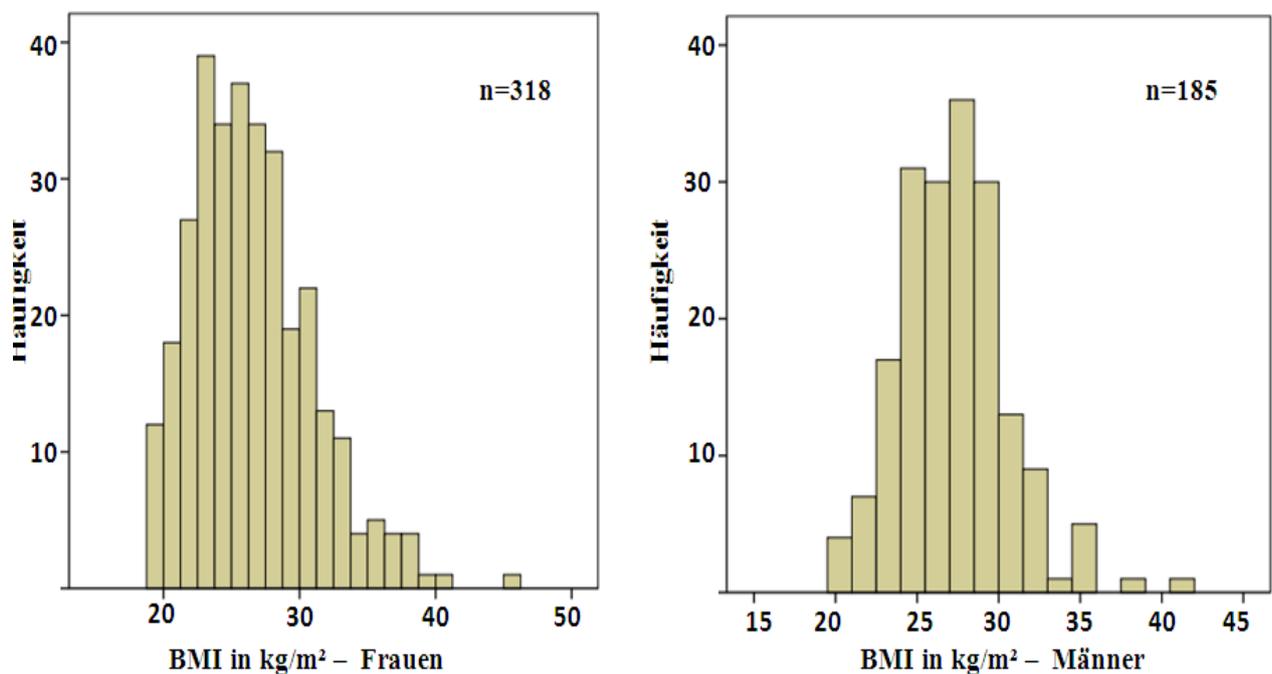


Abbildung 25: Verteilung des Body-Mass-Index in kg/m^2 für Frauen und Männer

Tabelle 24: Deskriptiv-statistische Kennwerte des Body-Mass-Index in kg/m^2

Gruppe	n	Mittelwert	Median	SD	Min-Max	Spannweite
Frauen	318	26,6	26,0	4,5	19,1 – 45,9	26,8
Männer	185	27,2	27,1	3,3	19,8 – 40,5	20,7

4.5.3.1 Body-Mass-Index nach WHO-Klassifikation

Die Einteilung der Studienteilnehmer bezüglich des Vorliegens einer Adipositas anhand des BMI ist als Kreisdiagramm in Abbildung 26 und in Tabelle 25 dargestellt. Die Einteilung erfolgte anhand der WHO-Klassifikation der Adipositas. Es zeigte sich, dass Frauen öfter ein Normalgewicht hatten als Männer (40,9% im Vergleich zu 25,4%). Dementsprechend wiesen Männer deutlich häufiger eine Präadipositas auf. Lag jedoch bereits eine Adipositas vor, waren Frauen, unabhängig vom Grad der Adipositas, häufiger betroffen als Männer. Eine Adipositas Grad III lag nur bei 2 Teilnehmerinnen vor und wurde bei keinem Mann festgestellt.

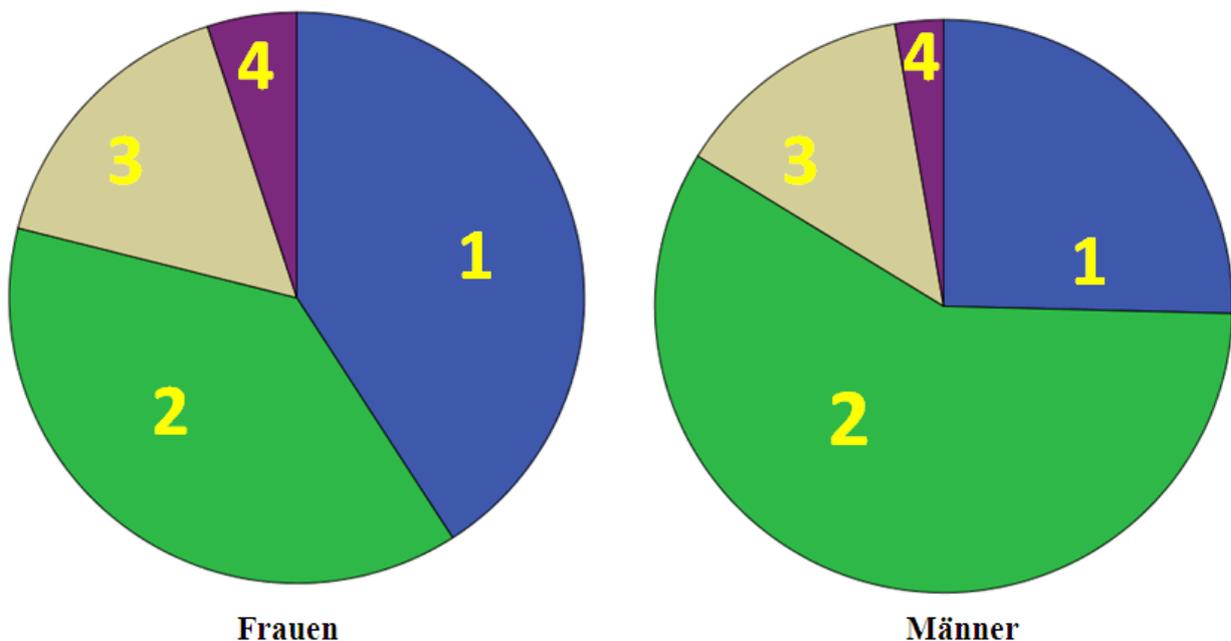


Abbildung 26: Kreisdiagramm anhand der WHO Body-Mass-Index Klassifikation

1= Normalgewicht, 2 = Prä-Adipositas, 3= Adipositas Grad I, 4=Adipositas Grad II +III

Tabelle 25: WHO Body-Mass-Index Klassifikation für Frauen und Männer

BMI kg/m ²	Frauen	Männer
	Anzahl (%)	
Normalgewicht	130 (40,9%)	47 (25,4%)
Präadipositas (25-29,9)	121 (38,1%)	108 (58,4%)
Adipositas Grad I (30-34,9)	51 (16,0%)	25 (13,5%)
Adipositas Grad II (35-39,9)	14 (4,4%)	5 (2,7%)
Adipositas Grad III (>40)	2 (0,6%)	-
Gesamt	318 (100%)	185 (100%)

4.6 Bestimmung des Einflusses der Kovariablen

4.6.1 Einfaktorielle Varianzanalyse und T-Test

Es wurden statistische Verfahren auf drei Stufen durchgeführt mit dem Ziel die in 4.5 genannten potentiellen Einflussgrößen ein- beziehungsweise auszuschließen. Zuerst wurden Mittelwerte in verschiedenen Fallgruppen mit Hilfe eines T-Tests bei unabhängigen Stichproben und mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Zur Beschreibung der Relation zwischen Body-Mass-Index und Knochendichte ist exemplarisch das Diagramm der Mittelwerte aus der einfaktoriellen Varianzanalyse für Frauen für die Lendenwirbelsäule in Abbildung 27 dargestellt. Die Teilnehmer wurden anhand des Body-Mass-Index in vier Gruppen eingeteilt, welche in Tabelle 26 abgebildet sind. Die Knochendichte (BMD) wurde als abhängige Variable definiert, die Gruppen wurden anhand des BMI verglichen. Es wurde eine Zunahme der durchschnittlichen Knochendichte um 14,5% von Gruppe 1 (niedrigster BMI) nach Gruppe 4 (höchster BMI) beobachtet.

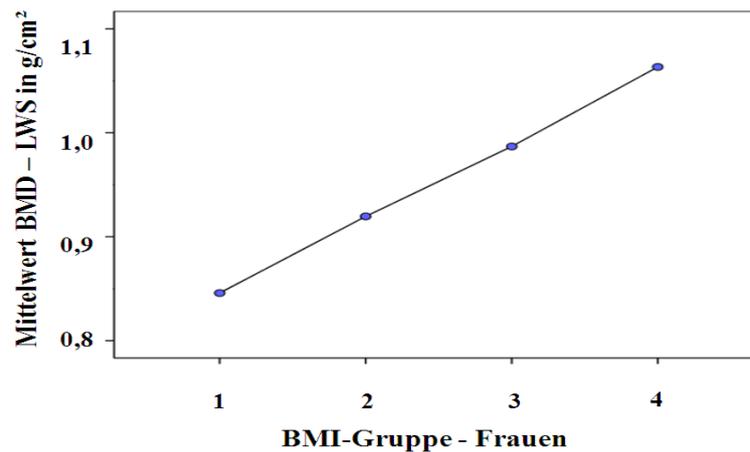


Abbildung 27: Diagramm der Mittelwerte der Knochendichte (BMD) in g/cm² an der Lendenwirbelsäule (LWS) für Frauen, Faktor: Body-Mass-Index (BMI). Es zeigt sich eine lineare Zunahme der Knochendichte in den Gruppen mit einem höheren BMI. Der BMI war somit in der BASE-II Stichprobe positiv mit der Knochendichte assoziiert.

Tabelle 26: Verteilung der Teilnehmerinnen auf die vier verschiedenen BMI-Gruppen

BMI-Gruppe	1	2	3	4
BMI (kg/m ²)	19-23	24-28	29-33	34-40
Anzahl (%)	85(27%)	140 (44%)	69(22%)	23 (7%)

*Eine Teilnehmerin (Ausreißer) mit einem BMI von 46 kg/m² wurde in dieser Analyse nicht berücksichtigt

Das Diagramm der Mittelwerte aus der einfaktoriellen Varianzanalyse für Männer an der Lendenwirbelsäule ist in Abbildung 28 und die Aufteilung in die entsprechenden Gruppen nach BMI in Tabelle 27 dargestellt. Es wird ersichtlich, dass zwischen den Gruppen 2 und 3 keine wesentliche Veränderung der Knochendichte festgestellt wurde. Betrachtet man die Gruppe 1 (niedrigster BMI) und 4 (höchster BMI), wird jedoch deutlich, dass eine Zunahme des Body-Mass-Index in diesen Gruppen mit einer Zunahme der Knochendichte einhergeht.

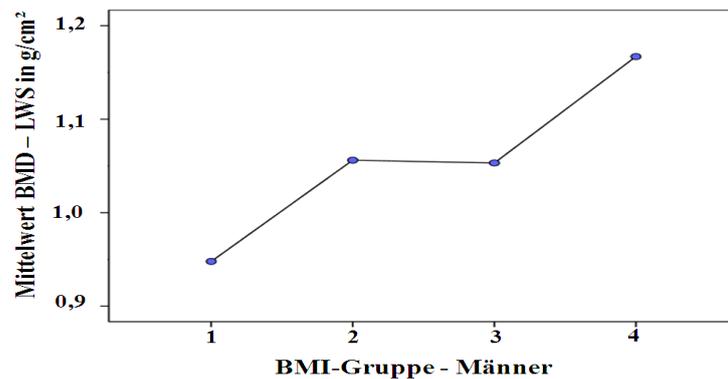


Abbildung 28: Diagramm der Mittelwerte der Knochendichte (BMD) an der Lendenwirbelsäule für Männer, Faktor: Body-Mass-Index (BMI)

Tabelle 27: Verteilung der Teilnehmer auf die vier verschiedenen BMI-Gruppen

BMI-Gruppe	1	2	3	4 *
BMI (kg/m ²)	20-23	24-27	28-31	32-35
Anzahl (%)	21(11,5%)	84 (45,9%)	63(34,4%)	15(8,2%)

*Zwei Teilnehmer (Ausreißer) mit einem BMI über 35 kg/m² wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt

Die Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse für den Faktor Body-Mass-Index in Bezug auf die Knochendichte am Schenkelhals, am gesamt proximalen Femur und an der lumbalen Wirbelsäule sind in Tabelle 28 dargestellt. Zusammenfassend ist festzustellen, dass der BMI einen positiven Einfluss auf die Knochendichte ausübt ($p < 0,05$).

Tabelle 28: Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse für die Knochendichte am Schenkelhals, am gesamt proximalen Femur und an der LWS: Faktor = Body-Mass-Index

	Frauen	Männer
Schenkelhals	$p < 0,001$	$p = 0,011$
Gesamt prox. Femur	$p < 0,001$	$p = 0,003$
LWS	$p < 0,001$	$p = 0,004$

4.6.2 Korrelationsanalysen

Zur Bestimmung der potentiellen Einflussgrößen folgten im Anschluss an die Gruppenvergleiche korrelationsbasierte Verfahren. Die Ergebnisse der bivariaten Korrelationsanalyse zwischen Alter und der Knochendichte am Schenkelhals, am gesamt proximalen Femur und an der Lendenwirbelsäule sind in Tabelle 29 dargestellt. Es wurde eine Korrelation nach Spearman berechnet, da in unserer Stichprobe das Alter nicht standardnormalverteilt war. Am Schenkelhals und am gesamt proximalen Femur wurden bei Frauen und Männern signifikante Korrelationen beobachtet. Die negativen Korrelationskoeffizienten zeigen an, dass ein hohes Alter mit einer niedrigeren Knochendichte einhergeht. An der lumbalen Wirbelsäule hingegen konnte sowohl bei Frauen als auch bei Männern kein Zusammenhang gefunden werden.

Tabelle 29: Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen Alter und Knochendichte (BMD)

	<i>Frauen</i>		<i>Männer</i>	
	r	p	r	p
Schenkelhals BMD	r= - 0,15	p= 0,01 *	r= - 0,23	p < 0,01 *
Gesamt prox. Femur BMD	r= - 0,13	p= 0,02 *	r= - 0,22	p < 0,01*
Lumbale Wirbelsäule BMD	r= - 0,02	p= 0,69	r= - 0,01	p= 0,90

r= Korrelationskoeffizient (nach Spearman) p= Signifikanz (2-seitig)

*signifikante Korrelationen (p< 0,05)

4.6.3 Multiple lineare Regression und Zusammenfassung

Als letztes Verfahren wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. Die Auswirkungen der Einflussgrößen auf die Knochendichte sind in Abbildung 29 zusammenfassend dargestellt. Als signifikant wurde definiert, wenn an mindestens zwei der drei gemessenen Stellen der Knochendichte der Einfluss einer Variable festgestellt wurde ($p < 0,05$). Es zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen Knochendichte und Alter, der Body-Mass-Index (BMI) war positiv mit der Knochendichte assoziiert. Für die restlichen möglichen Einflussgrößen konnten in der BASE-II Stichprobe keine Auswirkungen auf die Knochendichte nachgewiesen werden. Für die im Anschluss in 4.7 bis 4.9 folgenden multivariaten Verfahren wurden aufgrund dieser Ergebnisse das Alter und der Body-Mass-Index als Einflussgrößen in Betracht gezogen.

	Frauen			Männer		
	GV	Kor	Reg	GV	Kor	Reg
Alter	+	+	+	+	+	+
BMI	+	+	+	+	+	+
Aktivität	-	-	-	-	-	-
Alkoholkonsum	-	-	-	-	-	-
Raucher	-	-	-	-	-	-
Rheumatoide Arthritis	-	-	-	-	-	-
Hormonersatztherapie	-	-	-	-	-	-

Abbildung 29: Zusammenfassung der Ergebnisse der statistischen Analysen zwischen Knochendichte (BMD) und den potentiellen Einflussgrößen. Es wird ersichtlich, dass Alter und BMI einen Einfluss auf die Knochendichte ausüben; GV: Gruppenvergleiche (T-Test, ANOVA), Reg: multiple lineare Regression, Kor: bivariate Korrelationsanalysen, += signifikant ($p < 0,05$), - = nicht signifikant ($p > 0,05$) in mindestens 2/3 der Analysen am Schenkelhals, am gesamt proximalen Femur und an der lumbalen Wirbelsäule.

4.7 Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte

4.7.1 Prüfung auf Standardnormalverteilung

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Testes wurden die Ergebnisse der Greifkraft- und Knochendichtemessungen (BMD) auf Standardnormalverteilung geprüft. Die getestete Nullhypothese besagt, dass die gemessenen Parameter in der Grundgesamtheit normalverteilt sind. Das Ergebnis des Tests wird in der untersten Zeile mit dem Begriff „Asymptotische Signifikanz“ angegeben. Ist diese signifikant ($p < 0,05$), kann die Nullhypothese zurückgewiesen werden und es liegt keine Normalverteilung vor. In Tabelle 30 wird ersichtlich, dass alle fünf Parameter für Frauen und Männer normalverteilt sind, da der Test bei keinem der Parameter signifikant ist ($p > 0,05$). Dies war Voraussetzung für die anschließenden, auf Korrelation basierenden Verfahren.

Tabelle 30: Kolmogorov-Smirnov-Test, Knochendichte (BMD) in g/cm^2 , Greifkraft in kg

Frauen <i>n=318</i>	Schenkelhals BMD	Femur BMD	LWS BMD	niedrigster T-Score	Greifkraft
Mittelwert	0,726	0,843	0,925	-1,574	26,044
SD	0,113	0,118	0,163	1,077	4,850
Dif. Absolut*	0,075	0,049	0,058	0,035	0,049
Dif. Positiv*	0,075	0,049	0,058	0,035	0,049
Dif. Negativ*	-0,030	-0,036	-0,038	-0,023	-0,028
Kolmogorov-S.-Z	1,339	0,877	1,028	0,631	0,881
Signifikanz**	0,055	0,426	0,655	0,821	0,420

Männer <i>n=185</i>	Schenkelhals BMD	Femur BMD	LWS BMD	niedrigster T-Score	Greifkraft
Mittelwert	0,836	0,987	1,051	-1,075	41,511
SD	0,130	0,140	0,179	1,067	7,278
Dif. Absolut*	0,062	0,058	0,054	0,026	0,036
Dif. Positiv*	0,062	0,058	0,054	0,024	0,036
Dif. Negativ*	-0,028	-0,045	-0,035	-0,026	-0,035
Kolmogorov-S.-Z	0,840	0,783	0,733	0,354	0,489
Signifikanz**	0,480	0,572	0,655	1,000	0,970

*Extremste Differenzen ** Asymptotische Signifikanz (2-seitig) Femur: Gesamt prox. Femur

4.7.2 Korrelationsanalyse zwischen Greifkraft und Knochendichte

Um den Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte zu analysieren, wurde eine bivariate Korrelation nach Pearson zwischen der Greifkraft und den Ergebnissen der Knochendichtemessungen für Männer und Frauen berechnet. Die Resultate von insgesamt vier durchgeführten Korrelationsanalysen pro Geschlecht sind in Tabelle 31 dargestellt. Sowohl für Frauen als auch für Männer wurden keine signifikanten Ergebnisse bei den jeweils vier ausgeführten Korrelationen beobachtet ($p > 0,05$). Ein linearer Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte ist somit in der BASE-II Stichprobe nicht feststellbar. Der Pearsonsche Korrelationskoeffizient war bei Männern größer als bei Frauen, betrachtet man jedoch das Bestimmtheitsmaß, wird deutlich, dass durch die Varianz der einen Variable diese durch die andere Variable nicht erklärt werden kann. Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,091 am Schenkelhals bei Männern können nur 0,82 % ($0,091^2 = 0,0082$) der Varianz der Knochendichte durch die Greifkraftmessung erklärt werden.

Tabelle 31: Bivariate Korrelation zwischen Knochendichte (BMD) und Greifkraft

	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>
	r p	r p
Schenkelhals BMD	r= 0,075 $p= 0,182$	r= 0,091 $p= 0,219$
Gesamt prox. Femur BMD	r= 0,078 $p= 0,165$	r= 0,130 $p= 0,077$
LWS BMD	r= 0,033 $p= 0,552$	r= 0,112 $p= 0,130$
Niedrigster T-Score	r= 0,049 $p= 0,388$	r= 0,131 $p= 0,074$

r= Pearsonscher Korrelationskoeffizient p= Signifikanz (2-seitig)

4.7.3 Streudiagramm zwischen Greifkraft und Knochendichte

In Abbildung 30, 31 und 32 sind die Relationen zwischen Greifkraft und der Knochendichte am Schenkelhals, am gesamt proximalen Femur und an der lumbalen Wirbelsäule als Streudiagramm dargestellt. Es bildet sich eine diffus erscheinende Punktwolke. Ein linearer Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte ist nicht erkennbar.

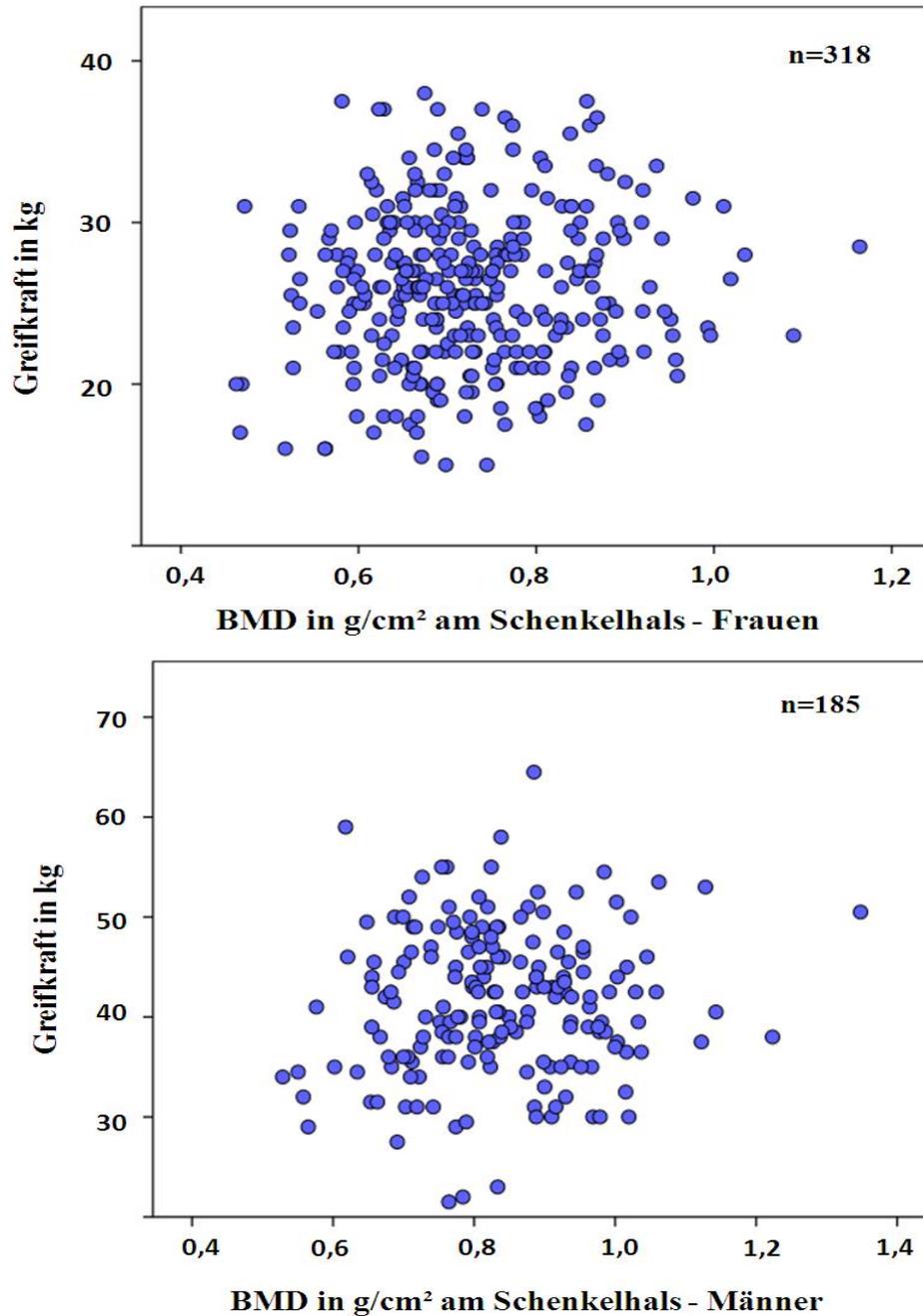


Abbildung 30: Streudiagramm zwischen Greifkraft und Knochendichte am Schenkelhals für Frauen und Männer. Eine lineare Relation ist nicht ersichtlich.

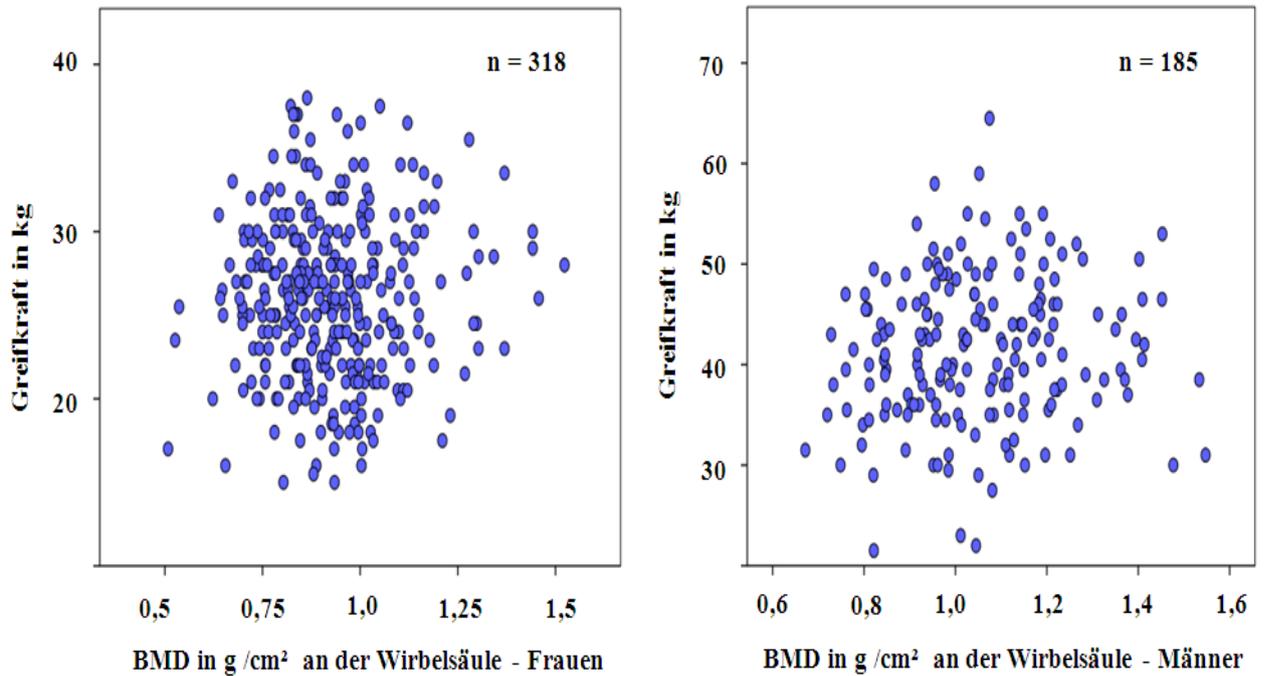


Abbildung 31: Streudiagramm zwischen Greifkraft und Knochendichte an der Wirbelsäule für Frauen und Männer. Ein Zusammenhang zwischen beiden Variablen wurde nicht gefunden.

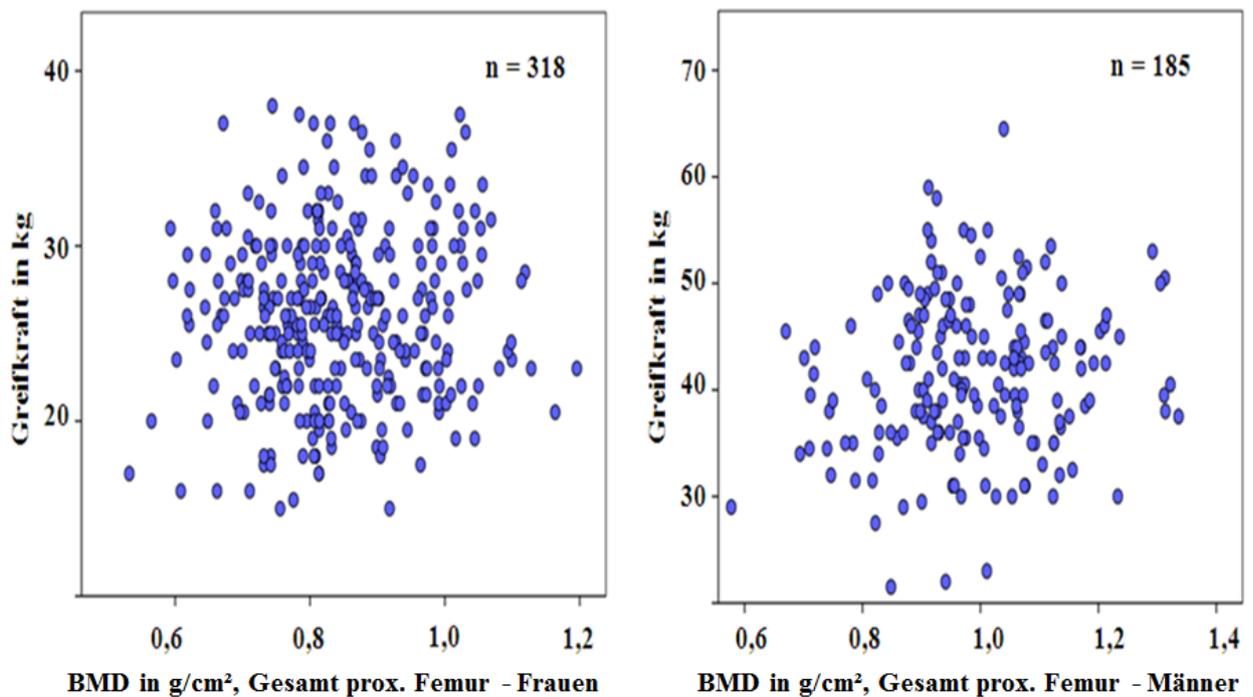


Abbildung 32: Streudiagramm zwischen Greifkraft und Knochendichte am gesamt prox. Femur für Frauen und Männer. Eine Assoziation beider Variablen zueinander ist nicht erkennbar.

4.7.4 Partielle Korrelationsanalyse

Um eine Verzerrung der Korrelationsanalyse zwischen Greifkraft und Knochendichte durch Störgrößen zu verhindern, wurde eine partielle Korrelation mit den Kontrollvariablen Alter und Body-Mass-Index berechnet. Dabei wird der Einfluss der Variablen „Alter“ und „BMI“ auf die Variablen „Greifkraft“ und „Knochendichte“ bereinigt und somit eliminiert. Die Korrelationskoeffizienten nullter Ordnung geben die ursprüngliche bivariate Korrelation nach Pearson zwischen Greifkraft und Knochendichte wieder. Die Korrelationskoeffizienten zweiter Ordnung sind partielle Korrelationskoeffizienten, der Einfluss der Kontrollvariablen Alter und BMI wurde eliminiert. In der Partialkorrelation in Tabelle 32 zeigen sich sowohl für Frauen als auch für Männer keine signifikanten Korrelationen bei den jeweils vier durchgeführten Partialkorrelationen. Eine Berücksichtigung des Einflusses von Alter und BMI führte zu keiner Verbesserung der Relation zwischen Greifkraft und Knochendichte. Ein linearer Zusammenhang konnte selbst bei Berücksichtigung des Alters und des Body-Mass-Index in der BASE-II Stichprobe nicht nachgewiesen werden ($p > 0,05$).

Tabelle 32: Partialkorrelation zwischen Greifkraft und Knochendichte, Kontrollvariablen: Alter und Body-Mass-Index

	<i>Frauen</i>		<i>Männer</i>	
	2.Ordnung*	(0.Ordnung) **	2.Ordnung *	(0.Ordnung)**
Schenkelhals	r=0,07 $p=0,21$	(r=0,08 p= 0,18)	r=0,05 $p= 0,48$	(r=0,10 p= 0,18)
Femur	r=0,08 $p=0,14$	(r=0,08 p= 0,17)	r=0,08 $p=0,23$	(r=0,14 p= 0,07)
LWS	r=0,05 $p=0,32$	(r=0,03 p= 0,55)	r=0,09 $p= 0,21$	(r=0,12 p=0,10)
Niedrigster T-Score	r=0,05 $p=0,33$	(r=0,05 p=0,39)	r=0,09 $p=0,18$	(r=0,13 p= 0,07)

p =Signifikanz, r = Korrelationskoeffizient , *Partialkorrelation , ** bivariate Korrelation

Femur: Gesamt proximaler Femur

4.8 Zusammenhang zwischen Greifkraft und biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels

4.8.1 Prüfung auf Standardnormalverteilung

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Testes wurden die erhobenen Laborparameter Desoxypyridinolin und Osteocalcin auf Normalverteilung geprüft. Die Asymptotische Signifikanz in Tabelle 33 bezeichnet die Irrtumswahrscheinlichkeit, die mit einem Ablehnen der Nullhypothese (Normalverteilung) verbunden ist. Ist diese signifikant ($p < 0,05$), kann nicht von einer Standardnormalverteilung ausgegangen werden. Es zeigte sich, dass bei Frauen und Männern Desoxypyridinolin normalverteilt ist ($p > 0,05$). Eine Normalverteilung von Osteocalcin wurde sowohl bei Frauen als auch bei Männern nicht festgestellt ($p < 0,05$).

Tabelle 33: Kolmogorov-Smirnov-Test für Desoxypyridinolin (DPD) und Osteocalcin (OC)

	<i>Frauen</i>		<i>Männer</i>	
	<i>n=237</i>		<i>n=135</i>	
	DPD	OC	DPD	OC
	<i>nmol/g Krea</i>	<i>ng/ml</i>	<i>nmol/g Krea</i>	<i>ng/ml</i>
Mittelwert	68,822	6,498	47,778	5,251
SD	22,165	2,663	14,729	2,375
Dif. Absolut*	0,073	0,106	0,084	0,119
Dif. Positiv*	0,073	0,106	0,084	0,119
Dif. Negativ*	-0,063	-0,057	-0,077	-0,102
Kolmogorov-S.-Z	1,122	1,639	0,982	1,385
Signifikanz **	0,161	0,009	0,290	0,043

*Extremste Differenzen ** Asymptotische Signifikanz (2-seitig)

4.8.2 Korrelation zwischen Greifkraft und biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels

Um eine mögliche Relation zwischen Greifkraft und den biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels festzustellen, wurden auf Korrelation basierende Verfahren angewandt. Für die Analyse zwischen Greifkraft und Desoxypyridinolin berechneten wir eine bivariate Korrelation nach Pearson. Diese setzt eine Normalverteilung der beiden Variablen voraus, welche für Desoxypyridinolin gegeben war. Da dies im Falle von Osteocalcin nicht gegeben war, verwendeten wir eine bivariate Korrelation nach Spearman. Diese stellt eine Rangkorrelation dar, die Variablenwerte werden hierbei in Rangwerte umgewandelt. Eine Standardnormalverteilung wird bei der Rangkorrelation nach Spearman im Gegensatz zur Korrelation nach Pearson nicht vorausgesetzt. In Tabelle 34 sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten und die entsprechenden Signifikanzwerte abgebildet. Eine multivariate Analyse anhand einer Partialkorrelation unter Berücksichtigung des Alters und des BMI ergab keine Veränderung und ist deswegen explizit nicht aufgeführt. Für Desoxypyridinolin und Osteocalcin wurden in unserer Stichprobe keine signifikanten Korrelationen in Bezug auf die Handgreifkraft bei Frauen und bei Männern beobachtet ($p > 0,05$). Ein linearer Zusammenhang zwischen Greifkraft und den biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels Desoxypyridinolin und Osteocalcin wurde in der Berliner Altersstudie II somit nicht gefunden.

Tabelle 34: Bivariate Korrelation zwischen Greifkraft und den biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels für Frauen und Männer

	<i>Frauen</i>		<i>Männer</i>	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Desoxypyridinolin	* <i>r</i> = -0,055	<i>p</i> = 0,397	* <i>r</i> = -0,135	<i>p</i> = 0,118
Osteocalcin	** <i>r</i> = 0,015	<i>p</i> =0,819	** <i>r</i> = -0,057	<i>p</i> = 0,508

r= Korrelationskoeffizient: *nach Pearson ** nach Spearman *p*= Signifikanz (2-seitig)

4.8.3 Streudiagramm zwischen Greifkraft und Desoxypyridinolin

Die Verteilung von Greifkraft und Desoxypyridinolin ist in Abbildung 33 als Streudiagramm dargestellt. Für Desoxypyridinolin zeigen sich im Streudiagramm keine linearen Zusammenhänge für Frauen und Männer. In der gemeinsamen Verteilung ist kein einheitliches Muster zu erkennen. Hohe Werte der einen Variablen gehen nicht mit hohen oder niedrigen Werten der anderen Variablen einher. Ein linearer Zusammenhang ist daher nicht erkennbar.

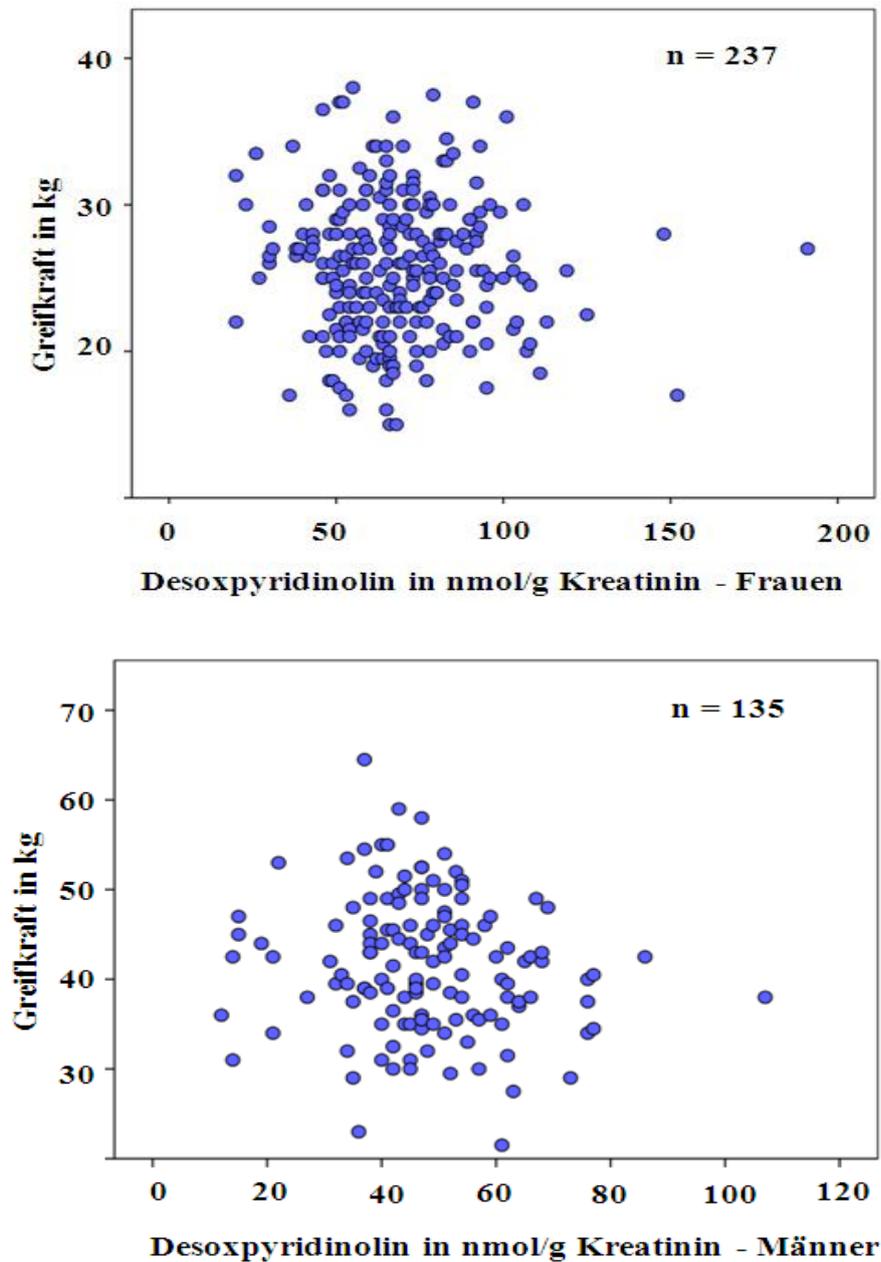


Abbildung 33: Streudiagramm zwischen Greifkraft und Desoxypyridinolin für Frauen und Männer. Es zeigt sich eine diffuse Punktwolke. Greifkraft und Desoxypyridinolin sind nicht miteinander assoziiert.

4.8.4 Streudiagramm zwischen Greifkraft und Osteocalcin

Das Streudiagramm in Abbildung 34 stellt die gemeinsame Verteilung von Greifkraft und von Osteocalcin für Frauen und Männer dar. Ein Zusammenhang zwischen beiden Variablen ist beim Betrachten des Streudiagrammes nicht ersichtlich.

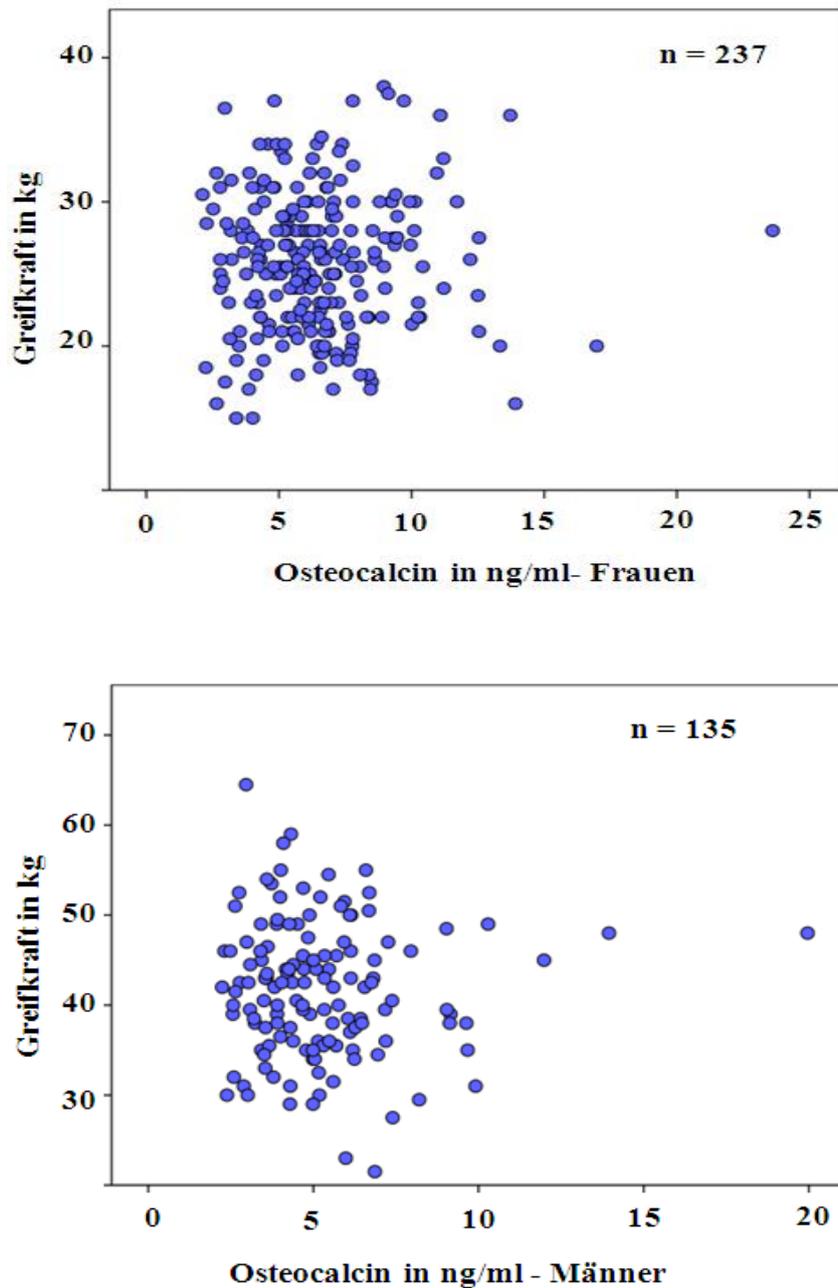


Abbildung 34: Streudiagramm zwischen Greifkraft und Osteocalcin für Frauen und Männer. Es ist keine Relation beider Variablen zueinander erkennbar.

4.9 Zusammenhang zwischen Knochendichte und biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels

4.9.1 Korrelation zwischen Knochendichte und Desoxypyridinolin

Eine bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson wurde berechnet, um einen möglichen Zusammenhang zwischen Desoxypyridinolin und der gemessenen Knochendichte zu überprüfen. In Tabelle 35 zeigen sich bei Frauen signifikante negative Korrelationen ($p < 0,05$) in drei von vier berechneten Analysen. Bei Männern sind in zwei von vier durchgeführten Korrelationen signifikante Resultate zu verzeichnen. Der Begriff „Niedrigster T-Score“ in Tabelle 35 bezieht sich auf den niedrigsten gemessenen T-Score von Schenkelhals, gesamt proximalen Femur und lumbaler Wirbelsäule. Dieser wird laut DVO-Leitlinie zur Berechnung des 10-Jahres Frakturrisikos verwendet und war sowohl bei Frauen als auch bei Männern signifikant negativ mit Desoxypyridinolin assoziiert. Betrachtet man jedoch das Bestimmtheitsmaß der signifikanten Korrelationen (r^2), wird deutlich, dass lediglich 2 - 6% ($r^2 = 0,02 - 0,06$) der Variabilität der Knochendichte durch Desoxypyridinolin erklärt werden können. Es ist somit von einem signifikanten, jedoch aber schwachen Zusammenhang zwischen Desoxypyridinolin und der Knochendichte auszugehen.

Tabelle 35: Bivariate Korrelation für Desoxypyridinolin und Knochendichte (BMD)

	<i>Frauen</i>			<i>Männer</i>		
	<i>r</i>	<i>(r²)</i>	<i> p</i>	<i>r</i>	<i>(r²)</i>	<i> p</i>
BMD Schenkelhals	r= -0,15	(r²=0,02)	 p= 0,025*	r= -0,01	(r²=0,00)	 p= 0,278
BMD Femur	r= -0,01	(r²<0,01)	 p= 0,145	r= -0,16	(r²=0,03)	 p= 0,064
BMD LWS	r= -0,15	(r²=0,02)	 p= 0,019*	r= -0,24	(r²=0,06)	 p= 0,005*
Niedrigster T-Score	r= -0,15	(r²=0,02)	 p= 0,025*	r= -0,17	(r²=0,03)	 p= 0,046*

**: signifikante Korrelation (p<0,05) r: Korrelationskoeffizient (Pearson) r²: Bestimmtheitsmaß p: Signifikanz (2-seitig)*

Femur: Gesamt proximaler Femur

4.9.2 Streudiagramm zwischen Knochendichte und Desoxypyridinolin

In Abbildung 35, 36 und 37 sind die Streudiagramme zwischen Desoxypyridinolin und der Knochendichte am Schenkelhals, am gesamt proximalen Femur und an der lumbalen Wirbelsäule für Frauen und Männer dargestellt. Der Verlauf der Regressionsgeraden in Abbildung 35 verdeutlicht, dass niedrige Werte der Knochendichte an der lumbalen Wirbelsäule sowohl bei Männern als auch bei Frauen gehäuft mit hohen Spiegeln von Desoxypyridinolin einhergehen.

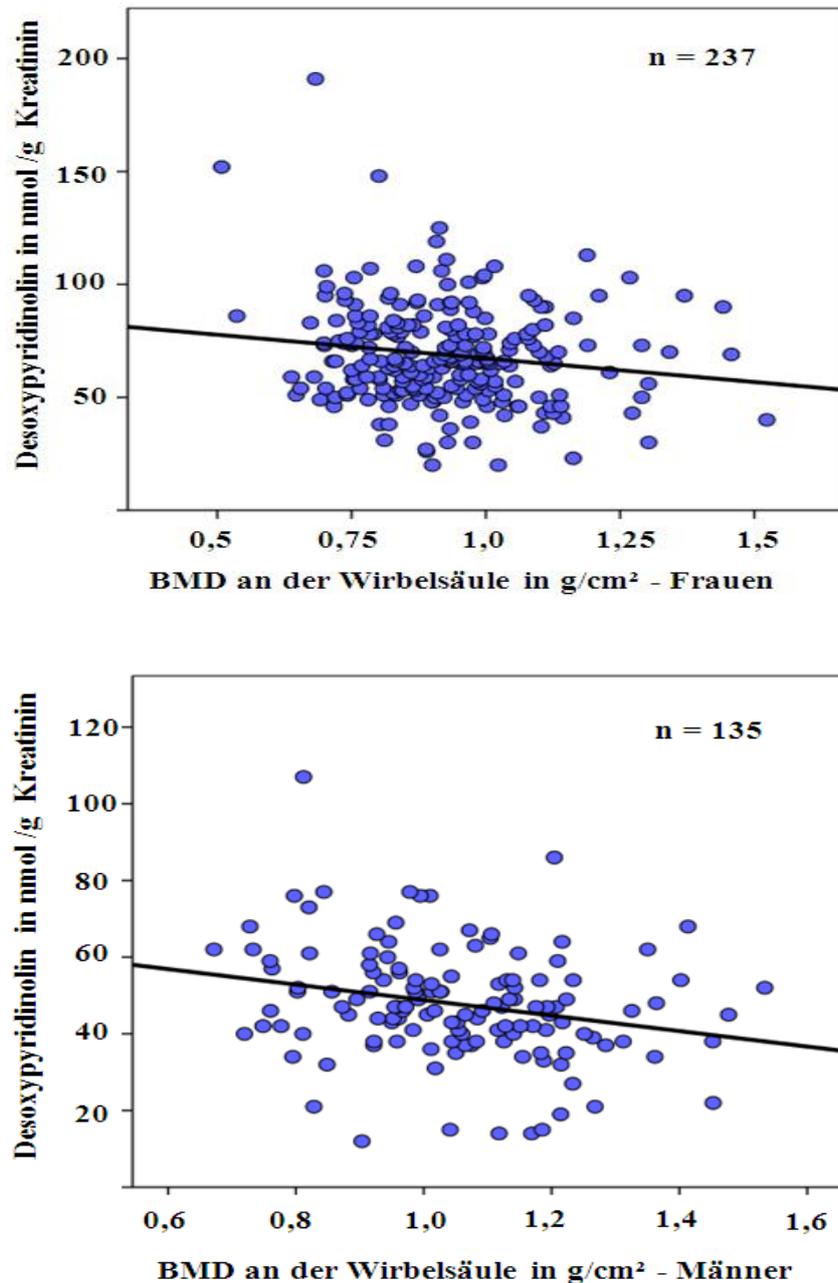


Abbildung 35: Streudiagramm zwischen Desoxypyridinolin und der Knochendichte (BMD) an der lumbalen Wirbelsäule für Frauen und Männer. Es ergibt sich eine negative lineare Beziehung.

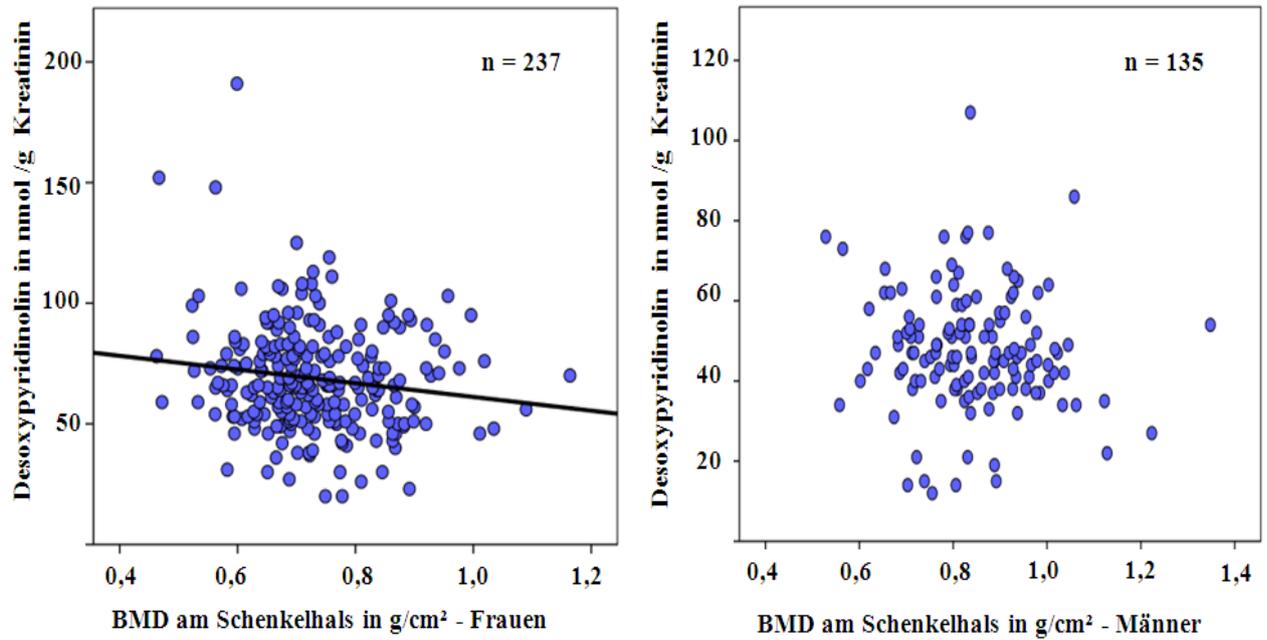


Abbildung 36: Streudiagramm zwischen Desoxypyridinolin und der Knochendichte (BMD) am Schenkelhals für Frauen und Männer. Ein negativer linearer Zusammenhang wurde bei Frauen, jedoch nicht bei Männern beobachtet.

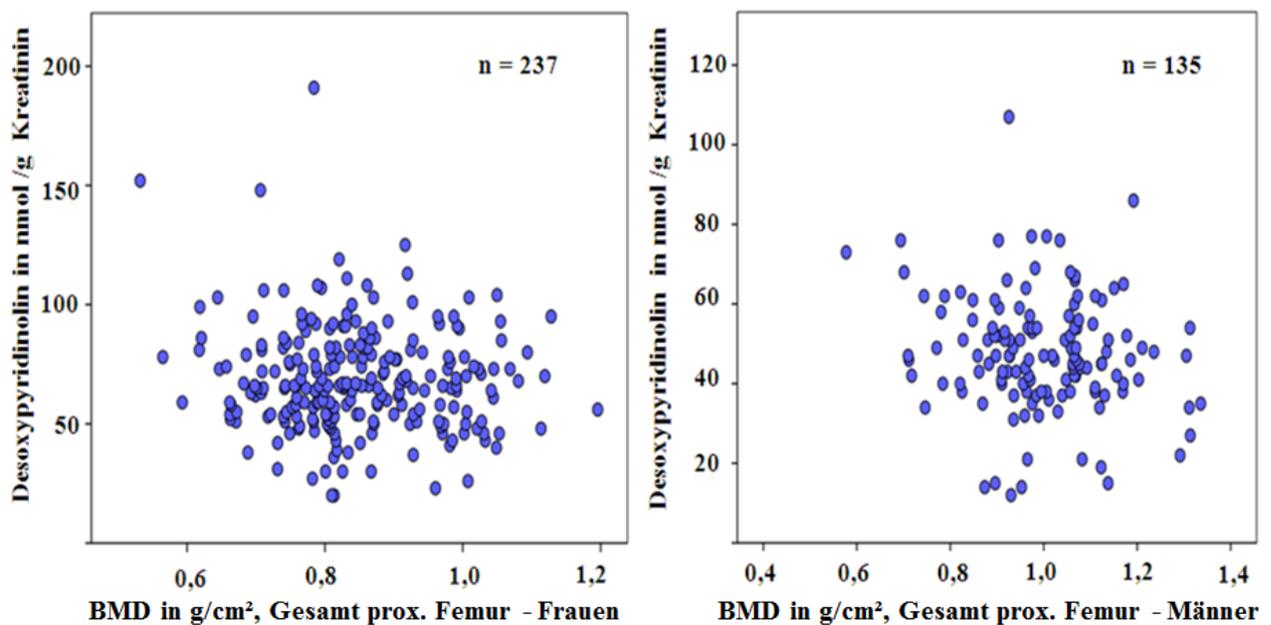


Abbildung 37: Streudiagramm zwischen Desoxypyridinolin und der Knochendichte (BMD) am gesamt proximalen Femur für Frauen und Männer. Eine Beziehung beider Variablen zueinander wurde nicht festgestellt.

4.9.3 Partielle Korrelation zwischen Knochendichte und Desoxypyridinolin

Mit dem Ziel, eine möglichst genaue Aussage zum Zusammenhang zwischen Desoxypyridinolin und Knochendichte treffen zu können, wurde der Einfluss des Alters und des Body-Mass-Index anhand einer Partialkorrelation bereinigt. In Tabelle 36 zeigt sich, dass eine Berücksichtigung des Alters und des Body-Mass-Index zu einer leichten Verbesserung des Zusammenhangs zwischen Desoxypyridinolin und Knochendichte führt. So wurden geringgradig höhere Werte des Korrelationskoeffizienten in der Partialkorrelation im Vergleich zur bivariaten Korrelation beobachtet. Bei Frauen war nun in allen vier Analysen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Desoxypyridinolin und Knochendichte erkennbar, bei Männern in drei von vier Analysen ($p < 0,05$).

Tabelle 36: Partialkorrelation zwischen Knochendichte (BMD) und Desoxypyridinolin

<i>Frauen</i>		
	2.Ordnung	0. Ordnung
	r (r^2) p	r p
Schenkelhals BMD	r = -0,17 ($r^2 = -0,03$) p < 0,01*	r = -0,14 p = 0,03*
Femur BMD	r = -0,13 ($r^2 = -0,02$) p = 0,04*	r = -0,10 p = 0,15
LWS BMD	r = -0,19 ($r^2 = -0,04$) p < 0,01*	r = -0,15 p = 0,02*
Niedrigster T-Score	r = -0,19 ($r^2 = -0,04$) p < 0,01*	r = -0,15 p = 0,03*
<i>Männer</i>		
	2.Ordnung	0. Ordnung
	r (r^2) p	r p
Schenkelhals BMD	r = -0,12 ($r^2 = 0,01$) p = 0,18	r = -0,09 p = 0,28
Femur BMD	r = -0,19 ($r^2 = 0,04$) p = 0,03*	r = -0,16 p = 0,06
LWS BMD	r = -0,26 ($r^2 = 0,07$) p < 0,001*	r = -0,24 p < 0,01*
Niedrigster T-Score	r = -0,20 ($r^2 = 0,04$) p = 0,02*	r = -0,17 p < 0,05*

r = Korrelationskoeffizient,

p = Signifikanz,

*signifikante Korrelationen ($p < 0,05$)

2.Ordnung: Partialkorrelation (Kontrollvariable: Alter, BMI),

0.Ordnung: bivariate Korrelation

Femur: Gesamt proximaler Femur

4.9.4 Korrelation zwischen Knochendichte und Osteocalcin

Da die Werte für Osteocalcin in unserer Stichprobe nicht normalverteilt waren, wurde eine Rangkorrelation nach Spearman berechnet, um einen Zusammenhang zwischen Osteocalcin und der gemessenen Knochendichte zu untersuchen. In Tabelle 37 ist ersichtlich, dass für Frauen in allen durchgeführten Messungen signifikante negative Korrelationen beobachtet wurden ($p < 0,05$). In 3 von 4 Berechnungen lag der Signifikanz-Wert unter dem 1% Niveau ($p < 0,01$). Betrachtet man jedoch das Bestimmtheitsmaß der signifikanten Korrelationen (r^2), so wird deutlich, dass lediglich 4% der Variabilität der Knochendichte durch Osteocalcin erklärt werden können. Für Männer hingegen konnte in unserer Grundgesamtheit kein Zusammenhang zwischen Osteocalcin und der gemessenen Knochendichte festgestellt werden.

Tabelle 37: Rangkorrelation nach Spearman zwischen Osteocalcin und Knochendichte (BMD)

	<i>Frauen</i>			<i>Männer</i>		
	<i>r</i>	<i>(r²)</i>	<i> p</i>	<i>r</i>	<i>(r²)</i>	<i> p</i>
Schenkelhals BMD	r= -0,20	(r²=0,04)	 p= 0,002*	r= -0,05	(r²=0,00)	 p= 0,580
Femur BMD	r= -0,21	(r²=0,04)	 p= 0,001*	r= -0,10	(r²=0,01)	 p= 0,268
LWS BMD	r= -0,16	(r²=0,03)	 p= 0,015*	r= 0,01	(r²<0,01)	 p= 0,890
Niedrigster T-Score	r= -0,21	(r²=0,04)	 p= 0,002*	r= -0,06	(r²<0,01)	 p= 0,570

*: signifikante
Korrelation ($p < 0,05$)

r: Korrelationskoeffizient
(Pearson)

r^2 : Bestimmtheitsmaß

p: Signifikanz
(2-seitig)

Femur: Gesamt proximaler Femur

4.9.5 Streudiagramm zwischen Knochendichte und Osteocalcin

Die gemeinsame Verteilung zwischen Osteocalcin und der gemessenen Knochendichte am Schenkelhals, am gesamt proximalen Femur und an der lumbalen Wirbelsäule für Frauen und für Männer ist in Abbildung 37, 38 und 39 als Streudiagramm dargestellt. Betrachtet man die Regressionsgerade, so ergibt sich eine negative lineare Beziehung für Frauen, jedoch nicht für Männer.

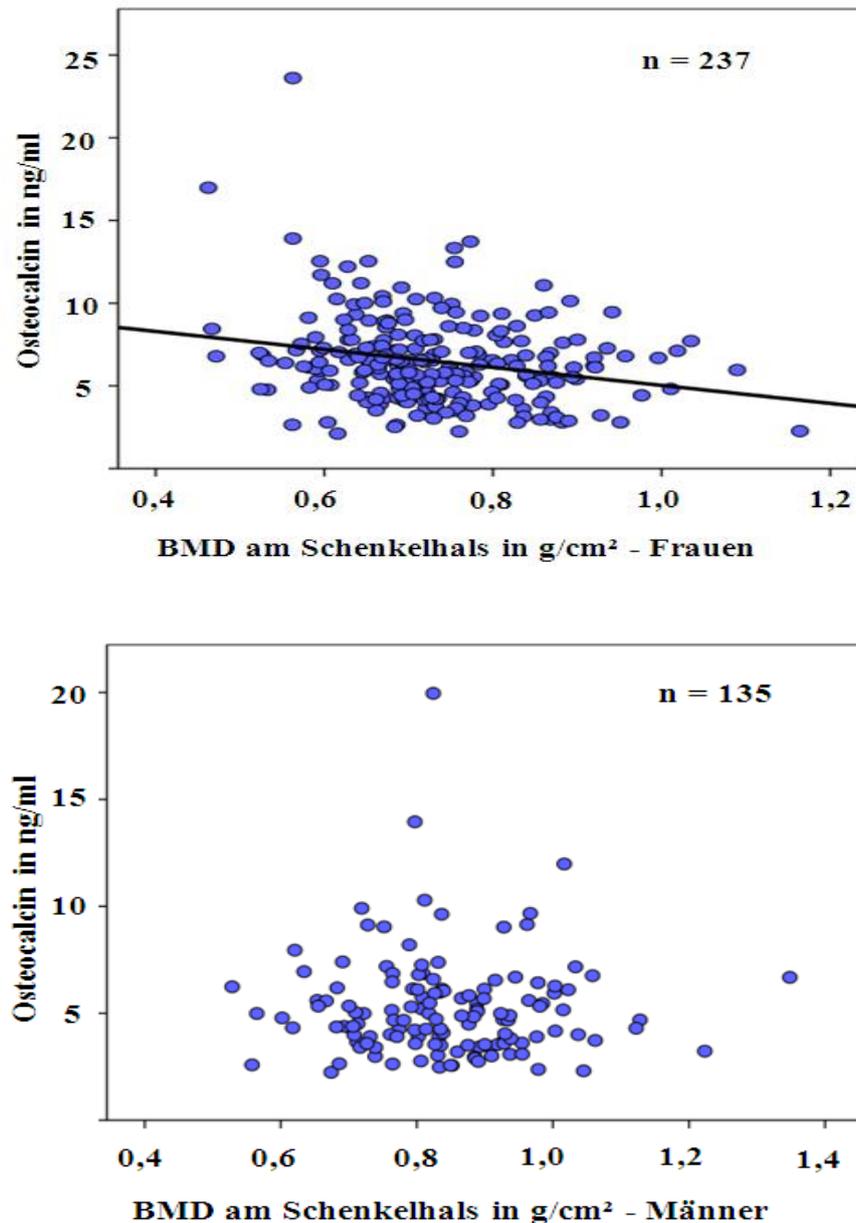


Abbildung 37: Streudiagramm zwischen Osteocalcin und der Knochendichte (BMD) am Schenkelhals für Frauen und Männer. Eine negative Assoziation beider Variablen zueinander wurde für Frauen beobachtet. Für Männer zeigte sich kein Zusammenhang.

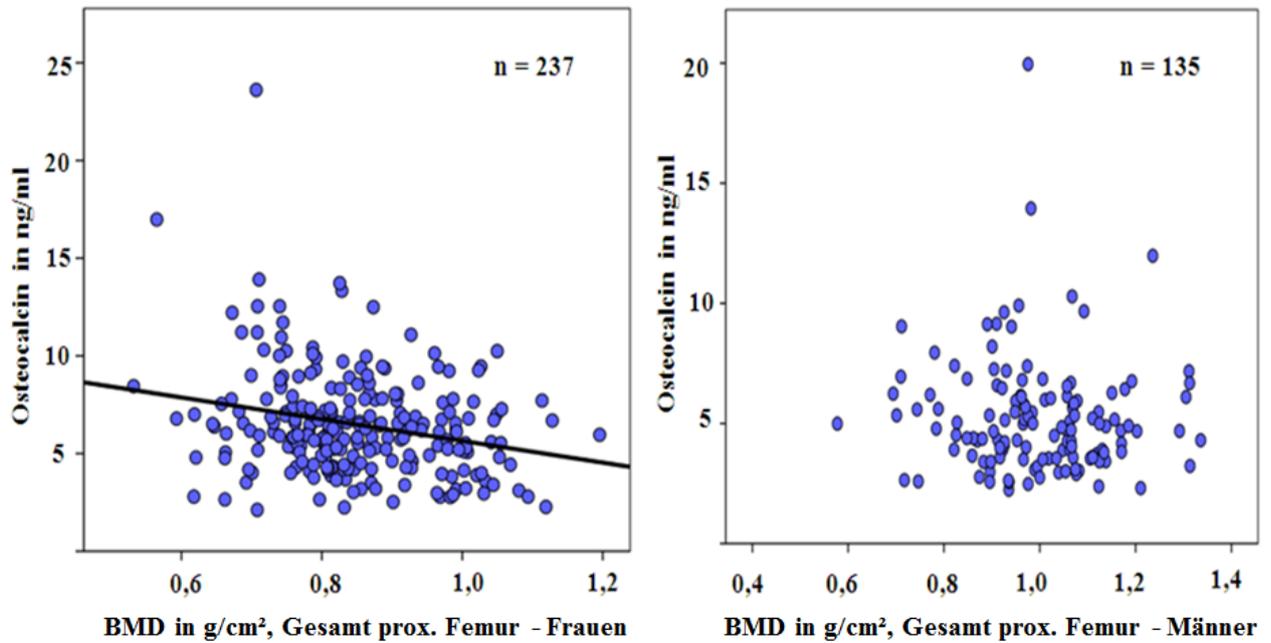


Abbildung 38: Streudiagramm zwischen Osteocalcin und der Knochendichte (BMD) am gesamt proximalen Femur für Frauen und Männer. Für Frauen zeigt sich eine indirekte proportionale Relation. Für Männer wurde kein Zusammenhang festgestellt.

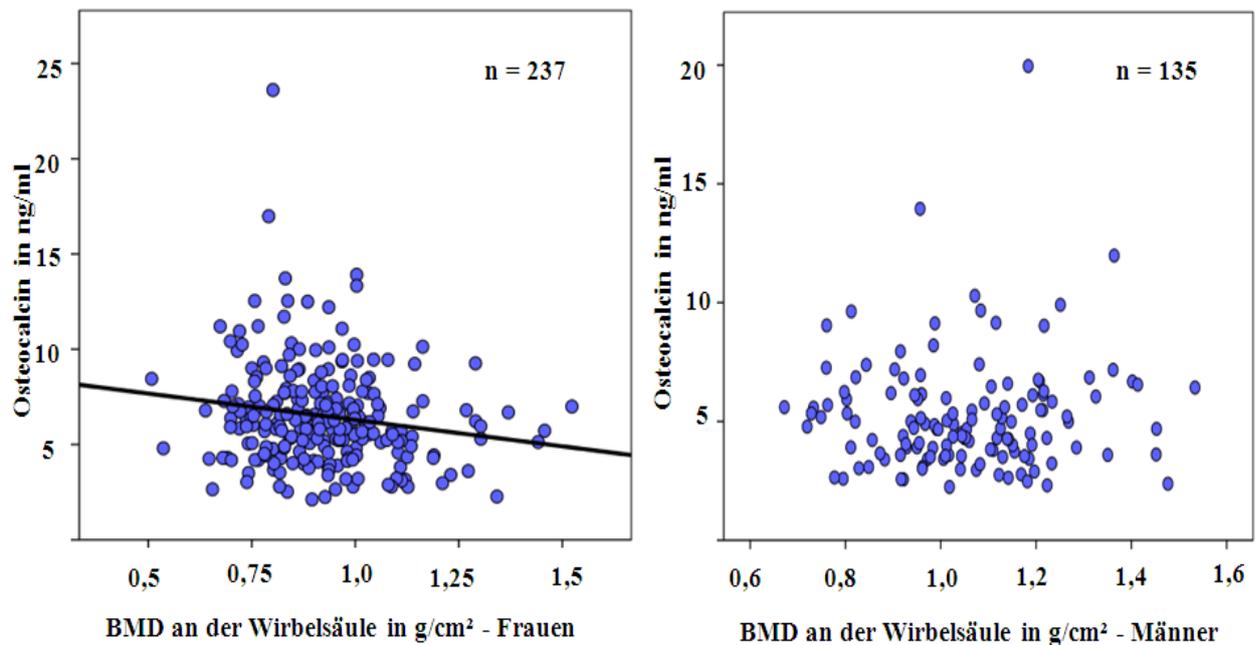


Abbildung 39: Streudiagramm zwischen Osteocalcin und der Knochendichte (BMD) an der lumbalen Wirbelsäule für Frauen und Männer. Ein negativer linearer Zusammenhang zeigte sich für Frauen. Bei Männern konnte keine Assoziation beobachtet werden.

4.9.6 Partielle Korrelation zwischen Knochendichte und Osteocalcin

Das Ergebnis der Partialkorrelation zwischen Osteocalcin und Knochendichte ist in Tabelle 38 dargestellt. Berücksichtigt wurde der Einfluss des Alters und des Body-Mass-Index. Für Frauen wurden in der Partialkorrelation im Vergleich zur bivariaten Korrelation nach Spearman geringfügig niedrigere Werte des Korrelationskoeffizienten ermittelt. Unter Berücksichtigung des Alters und des Body-Mass-Index wurde somit für Frauen der Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte geringfügig abgeschwächt. Weiterhin war für Frauen jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Osteocalcin und Knochendichte in der Partialkorrelation an drei der vier durchgeführten Analysen erkennbar. Für Männer war in der Partialkorrelation sowie in der bivariaten Korrelationsanalyse keine Assoziation zwischen Osteocalcin und Knochendichte erkennbar.

Tabelle 38: Partialkorrelation zwischen Knochendichte (BMD) und Osteocalcin

		<i>Frauen</i>				
		2.Ordnung			0. Ordnung	
		r	(r^2)	 p	r	 p
Schenkelhals BMD		r = -0,17	($r^2=-0,03$)	 p < 0,01*	r = -0,20	 p < 0,01*
Gesamt prox. Femur BMD		r = -0,18	($r^2=-0,03$)	 p < 0,01*	r = -0,21	 p < 0,01*
LWS BMD		r = -0,10	($r^2=-0,01$)	 p = 0,14	r = -0,16	 p = 0,02*
Niedrigster T-Score		r = -0,14	($r^2=-0,02$)	 p = 0,02*	r = -0,21	 p < 0,01*

		<i>Männer</i>				
		2.Ordnung			0. Ordnung	
		r	(r^2)	 p	r	 p
Schenkelhals BMD		r = 0,03	($r^2<0,01$)	 p = 0,70	r = -0,05	 p = 0,58
Gesamt prox. Femur BMD		r = -0,01	($r^2<-0,01$)	 p = 0,98	r = -0,10	 p = 0,27
LWS BMD		r = 0,08	($r^2=0,01$)	 p = 0,35	r = -0,01	 p = 0,89
Niedrigster T-Score		r = 0,02	($r^2<0,01$)	 p = 0,81	r = -0,06	 p < 0,57

r = Korrelationskoeffizient

p = Signifikanz

*signifikante Korrelationen ($p < 0,05$)

2.Ordnung: Partialkorrelation (Kontrollvariable: Alter, BMI)

0.Ordnung: bivariate Korrelation

5 Diskussion

5.1 Probandenkollektiv der Berliner Altersstudie II

5.1.1 Osteoporoseprävalenz im internationalen Vergleich

In der BASE-II Stichprobe betrug die Prävalenz der Osteoporose als Kombination aus den drei Messungen am Schenkelhals, am gesamt proximalen Femur und an der lumbalen Wirbelsäule für Frauen 20% und für Männer 10%. Für Deutschland führten Glüer et al. im Rahmen der OPUS-Studie für etwa 1000 postmenopausale Frauen im Alter von 55-79 Jahren Knochendichtemessungen durch. Es wurde eine Prävalenz der Osteoporose von 7% für postmenopausale Frauen ermittelt, welche altersbedingt auf 19% im Alter von 80 Jahren ansteigt[10,80]. Für Männer sind diesbezüglich weniger Studien vorhanden. Allolio et al. gehen aufgrund von epidemiologischen Daten davon aus, dass bei 900.000 Männern in Deutschland eine manifeste Osteoporose mit Frakturen vorliegt[81]. In verschiedenen Publikationen werden für die USA und für Großbritannien Prävalenzraten von Osteoporose zwischen 16 und 30% für postmenopausale Frauen, je nach Stelle der gemessenen Knochendichte angegeben [36,82,83]. Diese Ergebnisse sind jedoch nur bedingt mit den Ergebnissen der BASE-II Studie vergleichbar, da einige Studien nicht die Knochendichte der lumbalen Wirbelsäule berücksichtigten. Aktuell ist es umstritten, ob die Diagnosestellung der Osteoporose aufgrund einer Kombination von mehreren Messungen an der Wirbelsäule und an der Hüfte sinnvoll ist[11]. Die Beurteilung des niedrigsten T-Score aus gesamt proximalem Femur, Schenkelhals und lumbaler Wirbelsäule zur Frakturvorhersage, wie es der Dachverband für Osteologie empfiehlt, erhöht nach Meinung einiger Autoren zwar die Sensitivität, senkt jedoch die Spezifität. Außerdem konnte dadurch laut Kanis et al. noch keine Verbesserung einer Frakturvorhersage erzielt werden[84].

Häussler et al. publizierten einen Bericht zur Epidemiologie der Osteoporose in Deutschland aus den Daten von 1,5 Millionen Krankenversicherten im Alter von 50 Jahren und älter aus dem Jahr 2003. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Gesamtprävalenz der Osteoporose in der Altersgruppe von 65 bis 74 Jahren für Frauen 47% und für Männer 11% beträgt[85]. Diese Daten wurden jedoch unter anderem aufgrund von Diagnoseschlüsseln generiert, zum Beispiel anhand von Frakturen nach ICD-10 und medikamentösen Therapien. Eine Knochendichtemessung zur Diagnose der Osteoporose erfolgte jedoch nicht.

In Tabelle 39 sind die Ergebnisse der Osteoporosehäufigkeit in der BASE-II Studie im Vergleich mit anderen Publikationen dargestellt. Es ist zu beachten, dass Publikationen, welche nicht die Knochendichte der lumbalen Wirbelsäule berücksichtigten, die Prävalenz der Osteoporose im Vergleich zur BASE-II Stichprobe niedriger angegeben haben. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die Prävalenz der Osteoporose je nach Land unterschiedlich hoch ist. Die höchsten Prävalenzen an Hüftfrakturen werden in den skandinavischen Ländern sowie in den USA beobachtet, die niedrigsten in Afrika[86]. In Europa herrscht ein Nord-Süd-Gefälle bezüglich der Osteoporosehäufigkeit aufgrund klimatischer Faktoren. Durch die geringere Sonnenexposition im Norden und die daraus resultierende niedrigere Vitamin D Synthese ist in Schweden, Island, Norwegen und Dänemark das Risiko, eine Hüftfraktur zu erleiden, am größten[87]. Die Ergebnisse von Ballard et al. ermöglichen einen guten Vergleich mit unserer Stichprobe, da sowohl die Messungen der Hüfte, als auch die Messungen der lumbalen Wirbelsäule zur Diagnose der Osteoporose verwendet wurden[83]. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die in unserer Grundgesamtheit festgestellte Prävalenz der Osteoporose gut mit den bereits bekannten Ergebnissen in der Literatur für Frauen einhergeht. Für Männer ist die Datenlage weniger ausreichend, zeigt jedoch vergleichbare Resultate.

Tabelle 39: Vergleich der Prävalenz der Osteoporose in der BASE-II Stichprobe mit internationalen Publikationen. Die BASE-II Stichprobe zeigt ähnliche Häufigkeiten von Osteoporose im Vergleich.

Autor	Alter in Jahren**	Land	Osteoporoseprävalenz in %
<i>Frauen</i>			
BASE-II	67,8	Deutschland	20 %
Ballard [83]	64,4	Großbritannien	24 %
Kanis [36]	60 - 69	USA	22 %
Kanis [88]*	65 - 69	Schweden	20 %
Looker [82]*	50 +	USA	18 %
<i>Männer</i>			
BASE-II	69,9	Deutschland	10 %
Kanis [88]*	65 - 69	Schweden	7 %
Looker [82]*	50+	USA	6 %

*keine Berücksichtigung der lumbalen Wirbelsäule

** durchschnittliches Alter

5.1.2 Einnahme von Vitamin D, Calcium, Bisphosphonaten und selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs)

Es zeigt sich, dass die von Osteoporose betroffenen Probanden der BASE-II Studie keine ausreichende medikamentöse Therapie der Osteoporose erhielten (siehe 4.4.2). So nahmen lediglich 7 der 59 von Osteoporose betroffenen Frauen eine antiresorptive Therapie zu sich. Für Männer sind die Ergebnisse der Berliner Altersstudie II alarmierend. Keiner der 19 an Osteoporose erkrankten Männer nahm ein antiresorptives Medikament zu sich. Eine Ursache darin liegt in der nicht ausreichenden präventiven Diagnostik mit Knochendichtemessungen. Dies wird dadurch deutlich, dass bei 64% der Frauen und bei 79% der Männer eine Osteoporose erstmals in der Berliner Altersstudie II diagnostiziert wurde (siehe 4.1.4). Die Ergebnisse gehen mit mehreren Studien einher, welche gezeigt haben, dass Osteoporosemedikamente zu selten Anwendung finden[89]. Häussler et al. kamen zu dem Ergebnis, das im Jahre 2003 nur 21,7% der 7,8 Millionen Osteoporosepatienten auch ein Medikament gegen Osteoporose zu sich nahmen[85]. Von 23.146 hospitalisierten Patienten in Belgien, welche eine Hüftfraktur erlitten, erhielten nur 6% anschließend ein antiresorptives Medikament (Bisphosphonate, SERMs)[90].

Für Vitamin D zeigt sich zudem eine nicht ausreichende Substitution. In der Berliner Altersstudie II nahmen von den 503 Probanden nur 6,6% der Frauen und 3,7% der Männer ein Vitamin D-Präparat zu sich (siehe 4.4.1). Für die von Osteoporose betroffenen 59 Frauen und 19 Männer zeigte sich ebenfalls eine unzureichende Einnahme von Vitamin D (siehe 4.4.2). In Deutschland herrscht jedoch Vitamin-D Mangel. So stellten Hintzpetter et al. in einer repräsentativen Untersuchung von 4030 Erwachsenen in Deutschland fest, dass in der Gruppe der 65 bis 79- Jährigen 68,2% ein Vitamin D-Defizit (unter 50 nmol/l) aufwiesen[91].

Für die Einnahme von Calcium zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie für die Einnahme von Vitamin D (siehe 4.4.1 und 4.4.2). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass ein Großteil der Teilnehmer ein Kombipräparat aus Vitamin D und Calcium zu sich nahmen. Für Calcium bestehen im Vergleich zu Vitamin D jedoch mehr Alternativen durch die Nahrungsaufnahme (z.B. Milch und Milchprodukte). Der DVO empfiehlt 1000mg Calcium durch die tägliche Nahrungsaufnahme. Eine Zufuhr wird erst dann empfohlen, wenn eine ausreichende Zufuhr durch die Nahrung nicht gewährleistet ist[10]. Eine zu hohe Calciumeinnahme kann zudem gastrointestinale Beschwerden, Nierensteine, sowie kardiale Ereignisse verursachen[89,92].

5.1.3 Body-Mass-Index : Vergleich mit nationalen Gesundheitssurveys

Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse der BASE-II Stichprobe auf die Gesamtbevölkerung besser beschreiben zu können, ist in Tabelle 40 ein Vergleich der Prävalenz der Adipositas in der BASE-II Studie mit anderen Studien dargestellt. In die Untersuchungen von Helmert et al. gingen Daten von 26.614 Teilnehmern aus fünf nationalen Gesundheitssurveys ein (1985-2002)[93]. Diese Daten dürften die aktuelle Prävalenz der Adipositas zu niedrig angegeben haben, da sie einen Zeitraum von 18 Jahren berücksichtigen und die Autoren eine Zunahme der Prävalenz der Adipositas für den untersuchten Zeitraum feststellten. Mensink et al. berücksichtigen ausschließlich den Gesundheitssurvey von 2003 und machen somit eine aktuellere Angabe bezüglich der Prävalenz der Adipositas in Deutschland[94]. Es handelt sich um Telefonsurveys, die Angaben der Teilnehmer wurden anhand von Korrekturfunktionen aus früheren Studien bereinigt. Die Autoren betonen, dass die Daten eine Schätzung der Prävalenz der Adipositas erlauben. Hauner et al. publizierten Daten von hausärztlichen Untersuchungen aus dem Jahre 2005. Der BMI wurde im Gegensatz zu den nationalen Gesundheitssurveys nicht telefonisch ermittelt, sondern beim Hausarzt durch die Messung von Größe und Gewicht bestimmt. Für 2.650 Frauen und Männer im Alter zwischen 65 und 74 Jahren betrug die Prävalenz der Adipositas 33% für Frauen und 30% für Männer und lag somit deutlich über der Prävalenz in BASE-II[95]. Da es sich dabei um ausschließlich hausärztliche Untersuchungen handelte, stellte das von ihnen untersuchte Kollektiv jedoch keine repräsentative Stichprobe dar.

Tabelle 40: Vergleich der Häufigkeit von Adipositas in BASE-II mit anderen Publikationen. In der BASE-II Studie wurde eine deutlich geringere Prävalenz der Adipositas festgestellt.

Autor	Alter in Jahren	Adipositasprävalenz in %
<i>Frauen</i>		
BASE-II	67,8*	21 %
Helmert [93]	60 - 69	23 %
Mensink [94]	65+	32 %
Hauner [95]	65 - 74	33 %
<i>Männer</i>		
BASE-II	69,6*	16 %
Helmert [93]	60 - 69	21 %
Mensink [94]	65+	23 %
Hauner [95]	65 - 74	30 %

. * durchschnittliches Alter

5.1.4 Rauchen: Vergleich mit nationalen Gesundheitssurveys

In Tabelle 41 ist die Prävalenz des aktiven Rauchens in der BASE-II Stichprobe mit den Ergebnissen der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2009“ und den Ergebnissen des Gesundheitssurveys von 2003 dargestellt[96,97]. Es ist ersichtlich, dass die BASE-II Teilnehmer seltener aktive Raucher waren als die Befragten der Gesundheitssurveys. Eine Verzerrung durch ungenaue telefonische Angaben (wie z.B. beim BMI) ist bei der Erfassung des Rauchverhaltens als geringer einzuschätzen. So konnte im Telefonsurvey das derzeitige Rauchen nur entweder bejaht oder verneint werden. Die Autoren betonen zudem, dass im regionalen Vergleich besonders Berlin signifikant höhere Raucherquoten aufweist. Da es sich bei den BASE-II Studienteilnehmern um ein Berliner Kollektiv handelt, unterstreicht dies die Aussage, dass in der BASE-II Stichprobe die Anzahl der Raucher deutlich geringer ist als die Anzahl der Raucher in den nationalen Gesundheitssurveys. Es ist zu erwähnen, dass die BASE-II Teilnehmer keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf das Rauchverhalten aufwiesen. Im Gegensatz dazu beobachteten Lampert et. al und die Studie GEDA 2009 einen deutlichen Unterschied zwischen Männern und Frauen. So waren Männer deutlich häufiger aktive Raucher als Frauen.

Tabelle 41: Vergleich der Häufigkeit des aktiven Rauchens in der BASE-II Stichprobe mit den Ergebnissen des nationalen Gesundheitssurveys 2003 (Lampert et al.) und der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2009“ des Robert-Koch-Institutes (GEDA 2009). Es zeigt sich eine niedrigere Prävalenz an aktiven Rauchern in der Berliner Altersstudie II.

Autor	Alter in Jahren*	aktive Raucher in %
<i>Frauen</i>		
BASE-II	67,8	6,6 %
Lampert [96]	60 - 69	13,5 %
Lampert [96]	70+	8,8 %
GEDA 2009 [97]	65+	8,7 %
<i>Männer</i>		
BASE-II	69,6	6,5 %
Lampert [96]	60 - 69	20,6 %
Lampert [96]	70+	12,5 %
GEDA 2009[97]	65+	13,7 %

* *durchschnittliches Alter*

5.1.5 Diskussion zur Gesundheit der Kohorte der Berliner Altersstudie II

Es gibt Hinweise dafür, dass die Probanden der Berliner Altersstudie II im Vergleich zu den nationalen Gesundheitssurveys einen verhältnismäßig guten Gesundheitszustand aufweisen. Dafür sprechen die deutlich niedrigere Prävalenz des gemessenen Übergewichtes und des Rauchens im Vergleich mit den Gesundheitssurveys und anderen Publikationen. Die Tatsache, dass die Studienteilnahme auf freiwilliger Basis erfolgte, trägt zur Erklärung dieser Phänomene bei. Die Berliner Altersstudie II konnte den Probanden viele für sie kostenlose medizinische Leistungen (z.B. eine Knochendichtemessung) sowie eine intensive ärztliche Untersuchung anbieten. Es ist daher anzunehmen, dass ein Großteil der teilnehmenden Probanden ein Interesse an den medizinischen Ergebnissen der BASE-II Studie hatte und somit auch ein höheres Gesundheitsbewusstsein aufwies. Die Teilnahme an der Berliner Altersstudie II war für die Probanden mit einem relativ hohen Aufwand verbunden. So mussten die Teilnehmer an zwei Tagen bereits frühmorgens zur Untersuchung erscheinen. In der Regel wurde jeweils ein ganzer Vormittag zur Untersuchung benötigt. Alle diese Kriterien können eine gewisse Selektion verursacht haben. Es kann vermutet werden, dass weniger aktive und weniger gesundheitsbewusste Personen ein geringeres Interesse an der Teilnahme an einer solchen Studie haben. Diese Selektion ist jedoch innerhalb der BASE-II Studie beabsichtigt. So liegt der Hauptschwerpunkt der Berliner Altersstudie II in der Entstehung altersbedingter Krankheiten und in dem Verständnis der Faktoren, welche eine Krankheitsentwicklung auslösen und beeinflussen. Es ist zudem vorgesehen eine möglicherweise stattgefunden Selektion durch das Teilprojekt Surveymethodik und Sozialwissenschaften festzustellen (siehe 1.2). Durch den Abgleich der BASE-II Stichprobe mit der repräsentativen Längsschnittstudie SOEP kann eine Selektion beschrieben und anschließend ausgeglichen werden.

Im internationalen Vergleich ist die Prävalenz der Osteoporose in der BASE-II Studie gut mit den bekannten Publikationen vergleichbar. Für Deutschland liegen noch wenige Daten aus populationsbasierten Studien anhand von Knochendichtemessungen am Schenkelhals, am gesamt proximalen Femur und an der lumbalen Wirbelsäule vor. Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass die BASE-II Teilnehmer eine ähnliche Anzahl an pathologischen Befunden in der Knochendichtemessung aufweisen wie die Allgemeinbevölkerung. Dies stellt keinen Gegensatz zum vermuteten besseren Gesundheitszustand der Teilnehmer dar, da die Knochendichte eine hohe genetische Komponente aufweist[98]. Aufgrund von Zwillingsstudien gehen einige Autoren davon aus, dass 60-85% der Varianz der Knochendichte genetisch vorgegeben sein könnten[99]. *Anmerkung: Für den RAPA-Fragebogen zur körperlichen Aktivität sind keine Publikationen zum Vergleich der BASE-II Stichprobe mit anderen Populationen bekannt.*

5.1.6 Bewertung des Ausschlusses von metallischen Implantaten

Da ein Großteil der Probanden der Berliner Altersstudie II aus der Studie „Lernen und Entwicklung über die Lebensspanne“ (DA-Studie) rekrutiert wurde (siehe 3.1.2), stellt sich die Frage, inwieweit eine Selektion in Bezug auf das Osteoporoserisiko durch den Ausschluss von Trägern metallischer Implantaten verursacht wurde. Folgende Argumente sprechen stark dafür, dass der daraus entstandene Effekt in der Berliner Altersstudie II als vernachlässigbar gering einzuschätzen ist:

- Die BASE-II Studie zeigt ähnliche Ergebnisse von Osteoporosehäufigkeit und mittlerer Knochendichte im internationalen Vergleich (siehe 5.1.1 und 5.2.2). So haben Dixon et al. in der EPOS Studie eine exakt identische mittlere Knochendichte am Schenkelhals im Vergleich zur Berliner Altersstudie II für 1380 europäische postmenopausale Frauen ermittelt[51].
- 107 der 503 (21,3%) BASE-II Probanden wurden aus der COGITO-Studie rekrutiert. Hierbei erfolgte kein Ausschluss von metallischen Implantaten.
- Das Vorhandensein metallischer Implantate ist nicht direkt mit Osteoporose gleichzusetzen. So werden Knieprothesen häufig aufgrund von arthrotischen Beschwerden implantiert. Metallische Implantate können zudem auf lang zurückliegende Unfälle im jungen Erwachsenenalter zurückgehen. Diese sind nicht mit einem Osteoporoserisiko assoziiert. Des Weiteren ist hinzuzufügen, dass nicht jede Fraktur operativ versorgt wird und metallische Implantate nach erfolgter Frakturheilung teils wieder entfernt werden.

Es ist jedoch zu erwähnen, dass durch den großen Aufwand zur Teilnahme an der BASE-II Studie (siehe 5.1.5) eine gewisse Selektion erfolgt sein könnte. Potentielle Teilnehmer, welche an einer schweren Osteoporose mit symptomatischen Frakturen leiden, könnten aufgrund der daraus resultierenden erhöhten Morbidität weniger in der gesundheitlichen Lage gewesen sein, an der Berliner Altersstudie II teilzunehmen.

5.2 Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte

5.2.1 Studienlage

Für die BASE-II Stichprobe war sowohl für Frauen als auch für Männer bei den durchgeführten Korrelationsanalysen an keiner der drei gemessenen Stellen eine Relation zwischen Greifkraft und Knochendichte erkennbar. In Tabelle 42 sind Publikationen, welche den Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte untersucht haben, als Übersicht dargestellt. Berücksichtigt wurden Studien, welche die Assoziation zwischen Greifkraft und der Knochendichte am Schenkelhals, gesamt proximalen Femur oder lumbaler Wirbelsäule bestimmten. Die älteste Publikation stammt aus dem Jahr 1994, die aktuellste aus dem Jahr 2010. Für Frauen konnte in fünf von sieben Publikationen ein bedeutender signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden. Für Männer konnte keine der drei veröffentlichten Studien eine bedeutende Assoziation zwischen Greifkraft und Knochendichte beobachten.

Tabelle 42: Publikationen, welche die Relation zwischen Greifkraft und Knochendichte am Schenkelhals, gesamt proximalen Femur oder lumbaler Wirbelsäule untersucht haben

Autor	Jahr	Journal	n	Alter*	Ergebnis**
Frauen					
Zimmermann [100]	1990	Physical Therapy	56	55,4	unklar***
Kritz-Silverstein [64]	1994	Bone & Mineral	649	76,6	positiv
Kröger [101]	1994	Calcified Tissue	1600	53,2	positiv
Foley [102]	1999	Calcified Tissue	73	71,0	negativ
Dixon [52]	2005	Rheumatology	380	63,6	positiv
Sirola [54]	2006	Calcified Tissue	971	63,5	positiv
Marin [103]	2010	Clinical Densitometry	117	67,8	positiv
Männer					
Foley [102]	1999	Calcified Tissue	31	72,4	negativ
Van Pottelbergh [104]	2005	Osteoporosis Int.	273	74,4	negativ
Dixon [52]	2005	Rheumatology	1265	64,1	negativ

* *durchschnittliches Alter in Jahren*

** *positiv: bedeutender Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte
negativ: kein bedeutender Zusammenhang*

*** *festgestellt wurde ein Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte der Wirbelsäule (L2-L4). Am Schenkelhals war jedoch keine Relation erkennbar.*

5.2.2 Ergebnisse der Knochendichtemessungen im internationalen Vergleich

Um einen besseren Vergleich der BASE-II Ergebnisse mit den in 5.2.1 genannten Publikationen ziehen zu können, sind in Tabelle 43 die Mittelwerte der Knochendichtemessungen der Berliner Altersstudie II im Vergleich zu den Mittelwerten anderer Studien aufgelistet. Betrachtet man die Differenzen, so wird deutlich, dass andere Studien eine im Vergleich zu unserer Studie ähnlich gemessene Knochendichte aufweisen. Die Unterschiede liegen bei 7 der 9 Publikationen zwischen 0% und 10% und lassen sich gut durch das höhere beziehungsweise niedrigere Durchschnittsalter der Teilnehmer erklären. So haben Kröger et al. eine im Durchschnitt um 28% höhere Knochendichte als in der BASE-II Studie gemessen, die Studienteilnehmer ihrer Studie waren jedoch im Durchschnitt 14,6 Jahre jünger. Zudem wird ersichtlich, dass sich die Publikationen in Bezug auf die Stelle der gemessenen Knochendichte unterscheiden. In den meisten Veröffentlichungen wurde die Knochendichte am Schenkelhals bestimmt, gefolgt von der Messung der lumbalen Wirbelsäule und des gesamten proximalen Femur. Im Vergleich zur BASE-II Studie wurde in keiner Publikation die Knochendichte an all diesen drei Stellen gemessen, wie es der DVO in seiner Leitlinie von 2009 empfiehlt.

Tabelle 43: Mittlere Knochendichte (BMD) anderer Publikationen im Vergleich zu BASE-II. Die in BASE-II gemessene Knochendichte ist gut mit anderen Publikationen vergleichbar.

Autor	Alter <i>Jahren</i>	BMD Schenkelhals <i>g/cm² [↑↓ %]*</i>	BDM LWS <i>g/cm² [↑↓]*</i>	BMD prox. Femur <i>g/cm² [↑↓%]*</i>
<i>Frauen</i>				
BASE-II	67,8	0,726	0,925	0,843
Dixon [52]	63,6	0,726 [0%]	0,935 [↑1%]	–
Kritz-Silverstein [64]	76,7	–	0,889 [↓4%]	0,767 [↓9%]
Marin [103]	67,8	0,731 [↑1%]	0,892 [↓4%]	–
Foley [102]	71,0	0,690 [↓5%]	–	–
Kröger [101]	53,2	0,932 [↑28%]	–	–
Zimmermann [100]	55,4	0,780 [↑7%]	–	–
<i>Männer</i>				
BASE-II	69,6	0,836	1,051	0,987
Dixon [52]	64,1	0,827 [↓1%]	1,091 [↑1%]	–
Foley [102]	72,4	0,760 [↓9%]	–	–
Van Pottelbergh [104]	74,4	0,718 [↓13%]	–	0,907 [↓8%]

* *Unterschiede der mittleren Knochendichte der Publikation im Vergleich mit der mittleren Knochendichte der BASE-II Stichprobe : Zunahme (↑) oder Abnahme (↓) in %*

5.2.3 Ergebnisse der Greifkraftmessungen im internationalen Vergleich

In Tabelle 44 ist die jeweilige Methodik zur Greifkraftmessung der in 5.2.1 genannten Veröffentlichungen dargestellt. Die Anzahl der Versuche, die ausführende Hand sowie die gemessene Einheit sind aufgeführt. Zudem ist angegeben, ob die maximale Greifkraft oder der Mittelwert aus mehreren Messungen verwendet wurde. Es zeigt sich, dass die Studien eine große Variabilität in Bezug auf die Methodik der durchgeführten Greifkraftmessungen aufweisen. Die Anzahl der durchgeführten Messungen variiert von einem bis zu vier Versuchen. Die Mehrzahl der Publikationen berücksichtigte lediglich die dominante Hand bei der statistischen Auswertung. Sechs von acht Veröffentlichungen notierten jeweils die maximale Greifkraft, zwei von acht den Mittelwert. Eine Angabe in Kilogramm (beziehungsweise in Pfund oder Newton) erfolgte in fünf von acht Veröffentlichungen. Drei Studien gaben das Ergebnis der Greifkraftmessung in Druck an (kPa und mmHg).

Tabelle 44: Methodik der Greifkraftmessungen: Vergleich anderer Publikationen mit BASE-II. Die Publikationen weisen keine einheitliche Methodik auf. Im Vergleich mit BASE-II zeigen sich Unterschiede insbesondere in der Anzahl der durchgeführten Messungen.

Autor	Anzahl der Versuche / Hand			Wert	Einheit
	Dom.	non-Dom.	Gesamt		
BASE-II	3	3	6	Max	kg
Kritz-Silverstein [64]*	2	2	4	Max	kg
Kröger [101]	3	0	3	Mean	kPa
Sirola [54]	3	0	3	Mean	kPa
Foley [102]	1	0	1	Max	lb
Van Pottelbergh [104]	2	0	2	Max	kg
Marin [103]**		—	2	Max	kg
Zimmerman [100]**		—	1	Max	Newton
Dixon [52]	keine Angabe		3	Max	mmHg

Dom: dominante Hand, non-Dom: non-dominante Hand, Mean: Mittelwert

** Analyse separat für dominante / nicht dominante Greifkraft*

*** Rechte Hand unabhängig von der dominanten Hand*

In Tabelle 45 sind die Mittelwerte der Greifkraftmessungen der BASE-II Stichprobe zusammen mit den Mittelwerten der in 5.2.1 genannten Publikationen aufgelistet. Studien, welche die Greifkraft in der Einheit „Druck“ (Pascal) bestimmten, konnten nicht berücksichtigt werden. Es wird deutlich, dass die Mehrzahl der uns bekannten Publikationen eine geringere durchschnittliche Greifkraft sowohl für Frauen, als auch für Männer, im Vergleich zur BASE-II Studie feststellte. Dies ist ein weiteres Indiz für den besseren Gesundheitszustand der BASE-II Studienteilnehmer. Lediglich Zimmerman et al. gaben eine höhere mittlere Greifkraft für Frauen an, die Studienteilnehmer waren jedoch im Durchschnitt zwölf Jahre jünger als die Probanden der Berliner Altersstudie II. Ein weiterer Grund für die durchschnittlich bessere Greifkraft der BASE-II Probanden könnte die höhere Anzahl der durchgeführten Versuche zur Messung der maximalen Greifkraft sein. In allen aufgelisteten Publikationen wurden weniger Versuche durchgeführt als in der Berliner Altersstudie II. Es ist denkbar, dass durch eine zu geringe Anzahl von Versuchen, die maximale Greifkraft tendenziell zu niedrig bestimmt wurde, da der Studienteilnehmer mit jedem durchgeführten Versuch lernt, das Messgerät besser zu verwenden.

Tabelle 45: Mittlere Greifkraft aufgelisteter Publikationen im Vergleich zur durchschnittlichen Handgreifkraft der Berliner Altersstudie II. In der Mehrzahl der Publikationen wurde eine im Durchschnitt niedrigere Greifkraft gemessen als in BASE-II.

Autor	Alter in Jahren (durchschnittliches)	Anzahl der Versuche	Max. Greifkraft in kg [↑↓ %]*
Frauen			
BASE-II	67,8	6	26,0
Foley [102]	71,0	1	23,2 [↓10,8%]
Zimmerman [100]	55,4	1	27,5 [↑5,7%]
Kritz-Silverstein [64]	76,7	4	18,9 [↓27,3%]
Marin [103]	67,8	2	25,4 [↓ 3,3 %]
Männer			
BASE-II	69,9	6	41,8
Foley [102]	72,4	1	39,5 [↓5,5%]
Van Pottelbergh [104]	74,4	2	24,5 [↓41,3%]

* *Unterschiede der mittleren Greifkraft der Publikationen im Vergleich zur mittleren Greifkraft der BASE-II Stichprobe : Zunahme (↑) oder Abnahme (↓) in %.*

5.2.4 Mögliche Fehlerquellen der Greifkraft- und Knochendichtemessungen

Folgende Fehlerquellen kommen für die Messung der Handgreifkraft innerhalb der BASE-II Studie in Betracht: Die korrekte Durchführung der Messung muss durch den Untersucher möglichst genau beobachtet werden. In der Berliner Altersstudie II erfolgte die Messung der Handgreifkraft für unser Probandenkollektiv durch mehrere speziell geschulte Doktoranden über einen Zeitraum von 19 Monaten. Es ist möglich, dass die unterschiedlichen Erfahrungen und die unterschiedlichen subjektiven Einschätzungen der Untersucher zur richtigen Durchführung zu einer gewissen Ungenauigkeit in der Messung der Handgreifkraft geführt haben. Die Greifkraft wurde anhand eines Zeigers abgelesen, wobei die kleinste Einheit auf der Skala ein halbes Kilogramm betrug. Die Angabe der Nachkommastelle war somit erschwert und könnte eine gewisse Unschärfe in der richtigen Angabe der Handgreifkraft verursacht haben. Die Adjustierung des Griffes des Dynamometers ist eine zusätzliche mögliche Fehlerquelle. Der Griff musste für jeden Probanden individuell an die Größe der Hand angepasst werden. Hierbei kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die unterschiedliche Größe der Hände der Probanden, insbesondere zwischen Männern und Frauen, eine gewisse Ungenauigkeit bei der Adjustierung des Griffes stattgefunden haben könnte. Durch eine spezielle Schulung wurde jedoch versucht, die Messungenauigkeiten so gering wie möglich zu halten.

Bei der Knochendichtemessung kommen folgende Fehlerquellen in Betracht: Der zu vermessende Bereich musste vom Untersucher manuell eingestellt werden. Besonders bei adipösen Probanden bereitete dies Schwierigkeiten, da die zur Orientierung dienenden Knochenpunkte erschwert zu ertasten waren. Die in-vivo Präzision des DXA-Gerätes beträgt laut Hersteller für die Messung der lumbalen Wirbelsäule und der Hüfte 1%. Diese Präzision ist ein Variationskoeffizient, welcher bei genauen Messungen möglichst kleine Werte annimmt. Im Vergleich zu anderen Publikationen ist festzustellen, dass bei einer in-vivo Präzision von 1% die Knochendichte in der Berliner Altersstudie II mit einer sehr hohen Genauigkeit bestimmt wurde[105]. Zusammenfassend ist festzustellen, dass im Vergleich die Messung der Handgreifkraft eine größere Anzahl von möglichen Fehlerquellen birgt, als die Messung der Knochendichte.

5.2.5 Bewertung der BASE-II Studie

5.2.5.1 Greifkraft und Knochendichte

Die Ergebnisse der Berliner Altersstudie II gehen für Frauen mit den Beobachtungen von Foley et al. und teils von Zimmerman et al. einher, dass kein bedeutender Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte beobachtet werden konnte[100,102]. Demgegenüber stehen fünf Publikationen, welche eine Relation beobachtet haben[52,54,64,101,103]. Betrachtet man jedoch die Stärke der beobachteten Korrelationen, wird deutlich, dass in einigen Studien zwar ein signifikanter, jedoch aber schwacher Zusammenhang gefunden wurde. So gaben Kröger et al. einen Korrelationskoeffizienten für postmenopausale Frauen zwischen Greifkraft und Knochendichte von $r = 0,11$ am Schenkelhals und $r = 0,15$ an der Wirbelsäule an[101]. Diese Ergebnisse waren zwar signifikant ($p < 0,001$), betrachtet man jedoch das Bestimmtheitsmaß (r^2), wird deutlich, dass nur 1 bis 2% der Variabilität ($r^2 = 0,01 / 0,02$) der Knochendichte durch die Greifkraft erklärt werden konnten.

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass negative Ergebnisse in der Regel weniger oft publiziert werden, da diese schwieriger zu veröffentlichen sind. Dieser „Publikationsbias“ könnte die Anzahl der negativen Publikationen bezüglich Greifkraft und Knochendichte gemindert haben. Für Männer haben sowohl die Berliner Altersstudie II als auch Dixon, Foley und Van Pottelbergh keinen bedeutenden Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte nachweisen können. Für die Aussagekraft der in der BASE-II Studie erhobenen Daten der DXA-Messungen spricht die Tatsache, dass sich die gemessene Knochendichte in BASE-II mit internationalen Studien gut vergleichen lässt (siehe 5.2.2). Der festgestellte Zusammenhang zwischen Knochendichte und Alter, sowie Knochendichte und BMI (siehe 4.6) spricht ebenfalls dafür, dass die erhobenen Daten der Knochendichtemessungen valide sind.

Wie in 5.2.3 erwähnt, unterscheidet sich die Methodik der Greifkraftmessung in fast allen Publikationen voneinander. Dies könnte ein möglicher Grund dafür sein, dass einige Studien einen Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte nachgewiesen haben, andere hingegen nicht. In der Literatur haben Studien verschiedene Methoden zur Motivierung der Probanden angewandt. So haben Kuh et al. versucht, die Probanden durch eine starke verbale Ermutigung zu motivieren[106]. Hank et al betonen hingegen, auf dies verzichtet zu haben und lediglich die Probanden angewiesen zu haben, den Griff „so fest wie möglich“ zusammenzudrücken[107]. Für die Zukunft wären einheitliche Vorgaben zur Messung der Greifkraft wünschenswert. Es bleibt zudem offen, welche Methodik zur Messung der Greifkraft

am besten geeignet ist, um den Zustand des muskuloskeletalen Systems so gut wie möglich zu erfassen.

5.2.5.2 Beurteilung der BASE-II Stichprobe in Bezug auf die durchgeführte Analyse

Eine mögliche Erklärung für die verschiedenen Ergebnisse der Studien könnte in der Unterschiedlichkeit der Probandenkollektive liegen. Es gibt Indizien, dass die BASE-II Stichprobe eine relativ gesunde Kohorte darstellt (siehe 5.1.5). Vermutet man einen Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte als Ausdruck der Gebrechlichkeit eines Organismus, könnte der vermutete gute Gesundheitszustand der BASE-II Probanden ein Grund dafür sein, dass in unserer Grundgesamtheit kein Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte gefunden wurde. Demgegenüber steht jedoch eine relativ hohe Anzahl an pathologischen Befunden in der Knochendichtemessung, welche die genetische Komponente der Osteoporose betonen. Es fällt jedoch auf, dass Zimmerman et al. als einzige Studie eine höhere Greifkraft ermittelten und wie in der BASE-II Studie keine Relation zwischen Greifkraft und Knochendichte an der Hüfte feststellen konnten. Zu erwähnen ist jedoch der von ihnen festgestellte Zusammenhang zwischen Handgreifkraft und der Knochendichte der Wirbelkörper L2-L4.

5.2.5.3 Zusammenfassung: Greifkraft und Knochendichte

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Ergebnisse der Berliner Altersstudie II die Aussichten schmälern, mit Hilfe von Greifkraftmessungen eine präzisere Vorhersage in Bezug auf die Knochendichte und somit das Osteoporoserisiko treffen zu können. Besonders der bis jetzt noch nicht nachgewiesene Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte bei Männern wirft offene Fragen auf. Dies mag zum einen an der noch schwächeren Studienlage und zum anderen an der geringeren Anzahl an pathologischen Befunden bei Männern liegen. Dixon et al. beobachteten einen Trend zur Reduktion von Knochenmasse bei Männern mit niedriger Greifkraft. Aufgrund der geringen Anzahl von Männern in der Gruppe mit niedriger Greifkraft konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden[52]. Es bleibt abzuwarten, ob sich in den Nachuntersuchungen der Berliner Altersstudie II im Längsschnitt ein Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte aufzeigen lässt, wenn die Prävalenz der Osteoporose altersbedingt ansteigen wird. Weitere wissenschaftliche Studien sind notwendig, um die genauen Mechanismen herauszufinden und festzustellen, ob sich Bedingungen herstellen lassen, unter denen die Messung der Handgreifkraft es erlaubt, eine Vorhersage in Bezug auf die Knochendichte und somit das Osteoporoserisiko treffen zu können.

5.3 Bewertung der Knochendichtemessung in Bezug auf das Frakturrisiko

5.3.1 Knochendichte und Knochenqualität

Die Feststellung, dass eine erhöhte Knochendichte nicht immer mit einem stärkeren Knochen einhergeht, zeigte sich durch die Therapie der Osteoporose mittels Fluoriden. So konnte mit Fluoriden zwar die Knochendichte gesteigert, die Frakturrate jedoch nicht gesenkt werden. Die Ursache der erhöhten Knochendichte lag in einer Zunahme der Spongiosa, welche jedoch zu Lasten der wichtigen Kortikalis ging und somit insgesamt in einer erhöhten Knochenfragilität resultierte[108]. Aufgrund dieser Feststellungen entwickelte man das Konzept der Knochenqualität, welche die Fähigkeit des Knochens beschreibt, mechanischen Kräften Widerstand leisten zu können und in Abbildung 40 dargestellt ist[109].

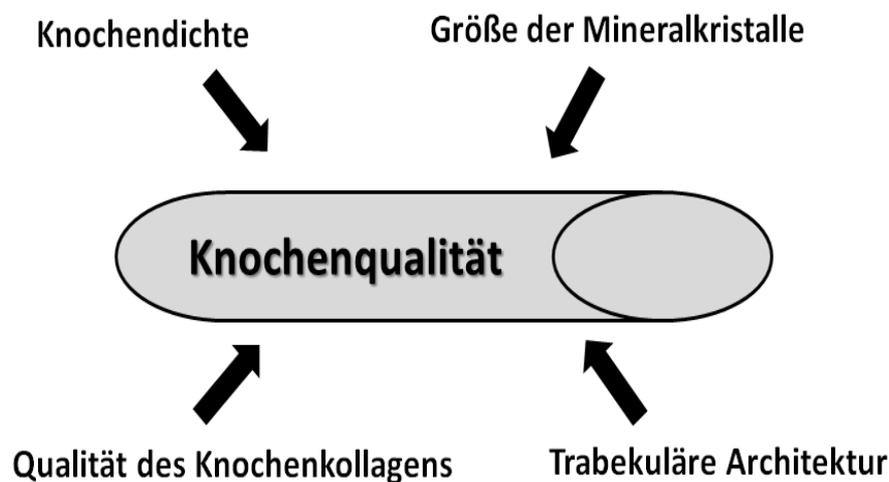


Abbildung 40: Modell zur Beschreibung der Knochenqualität

Die Knochendichte ist wichtiger Bestandteil der Knochenqualität, jedoch nicht alleinig ausschlaggebend. Im klinischen Alltag wird jedoch derzeit nur die Knochendichte gemessen. Sie erlaubt es eine möglichst genaue Einschätzung des Frakturrisikos vorzunehmen, stellt jedoch letztendlich keine sichere Angabe dafür dar, ob ein Individuum eine Fraktur erleiden wird[110,111].

Für die Zukunft werden neben der Knochendichtemessung weitere bildgebende Verfahren zurzeit geprüft. Die quantitative Computertomographie (QCT, bzw. periphere pQCT) weist ein großes Entwicklungspotential auf, da sie im Gegensatz zur DXA-Messung die wichtige Knochengeometrie im Raum durch drei-dimensionale Messungen erfassen kann. Zusätzlich kann die QCT zwischen Knochenkortikalis und -spongiosa unterscheiden[112].

5.3.2 Berücksichtigung des Sturzgeschehens

Die Entstehung osteoporotischer Frakturen wird neben der Knochendichte zusätzlich durch das Sturzgeschehen bestimmt[113,114]. Die Wahrscheinlichkeit, bei einem Sturz eine Fraktur zu erleiden, nimmt zwar mit geringerer Knochendichte zu, jedoch erhöht die Anzahl und die Schwere der Stürze ebenfalls die Wahrscheinlichkeit, sich eine Fraktur zuzuziehen. Das Sturzgeschehen ist ein komplexes Geschehen, welches unter dem Einfluss vieler Faktoren steht. Folgende Faktoren nehmen unter anderem Einfluss auf den Ausgang eines Sturzes: die Richtung, Energie und der Mechanismus des Sturzes, die adäquate neuromuskuläre Antwort und die Kapazität des Weichteilgewebes, die Energie eines Sturzes zu absorbieren[114]. Da die obere Extremität bei der neuromuskulären Koordination im Sturzgeschehen eine entscheidende Rolle spielt, wäre es denkbar, dass die Handgreifkraft einen Einfluss in Bezug auf den Ausgang eines Sturzgeschehens nimmt. So konnten Wickham et al. zeigen, dass eine erniedrigte Greifkraft mit einem 2,3-fach erhöhten Risiko für Stürze einhergeht[115]. Ein Modell zur Entstehung von Frakturen und des möglichen Einflusses der Handgreifkraft ist in Abbildung 41 dargestellt. Die Handgreifkraft könnte mit dem Sturzgeschehen assoziiert sein (neuromuskuläre Antwort) als auch mit der Knochenqualität (Knochendichte).

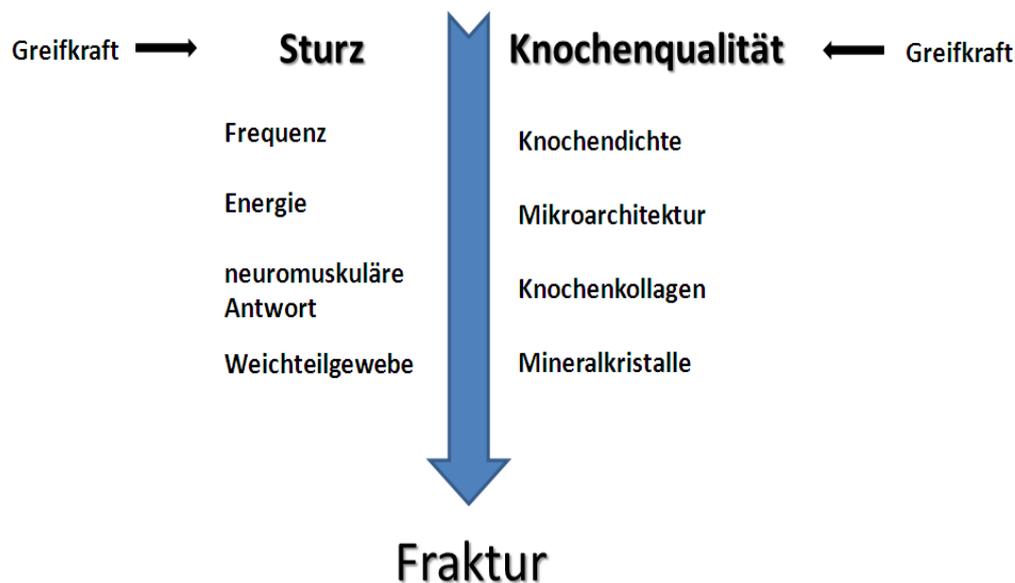


Abbildung 41: Modell zur Entstehung osteoporotischen Frakturen[98]

Inzwischen haben mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen Handgreifkraft und dem Auftreten osteoporotischer Frakturen beobachtet[52,53,116,117]. Es bleibt offen, ob sich in den weiteren Verlaufsuntersuchungen der Berliner Altersstudie II eine Assoziation zwischen niedriger Greifkraft und einer erhöhten Frakturrate feststellen lässt.

5.4 Greifkraft und biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels

5.4.1 Studienlage

In der BASE-II Studie war kein Zusammenhang zwischen Greifkraft und den biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels erkennbar. So wurden für Desoxypyridinolin als auch für Osteocalcin keine signifikanten Korrelationen in Bezug auf die Handgreifkraft beobachtet ($p > 0,05$; siehe 4.8.2). Diese Feststellungen mindern die Aussichten mittels der Messung der Handgreifkraft Rückschlüsse auf die biochemischen Vorgänge des Knochenstoffwechsels und somit auf das Osteoporoserisiko ziehen zu können. Es sind keine Studien bekannt, welche bereits den Zusammenhang zwischen Handgreifkraft, Desoxypyridinolin und Osteocalcin untersucht haben. Es existieren jedoch Publikationen, welche die Assoziation zwischen Gruppen unterschiedlicher körperlicher Aktivität und den biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels untersucht haben. Karlsson et al. konnten zeigen, dass aktive Gewichtheber ein um 35% höheres Osteocalcin als Zeichen einer vermehrten Knochenformation aufwiesen[118]. In einer Gruppe von Rugbyspielern konnte gezeigt werden, dass bei Spielern, die einen besseren Index an Fitness hatten, höhere Spiegel an Osteocalcin gemessen wurden[119]. Die Schwächen der Studien liegen jedoch in ihrem speziell selektierten Probandenkollektiv und in ihrer kleinen Stichprobe ($n \sim 20$). In Tabelle 46 sind Studien dargestellt, welche den Zusammenhang zwischen Markern des Knochenstoffwechsels und körperlichem Training untersucht haben. Es handelt sich um Interventionsstudien, in denen der Effekt von körperlicher Aktivität anhand des Vergleichs einer nicht oder weniger aktiven Kontrollgruppe untersucht wurde. Es wird ersichtlich, dass die Ergebnisse nicht einheitlich sind. So konnten Vincent und Menkes einen Zusammenhang zwischen Training und Osteocalcin nachweisen, Bemben und Ryan hingegen nicht.

Tabelle 46: Studien, welche die Effekte von Training auf biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels untersucht haben

Autor	Trainingszeitraum	n	Alter	Marker	Resultat*
Vincent [120]	24 Wochen	84	60 - 83	OC, DPD	positiv
Menkes [121]	16 Wochen	18	50 - 70	OC	positiv
Bemben [122]	24 Wochen	25	41 - 50	OC	negativ
Ryan [123]	16 Wochen	73	51 - 70	OC	negativ

OC: Osteocalcin, DPD : Desoxypyridinolin

* *positiv: signifikanter Zusammenhang zwischen Training und Marker ($p < 0,05$)*

negativ: kein signifikanter Zusammenhang ($p > 0,05$)

5.4.2 Vorhersagekraft der Parameter bezüglich körperlicher Aktivität

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich durch biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels durchaus eine Aussage in Bezug auf die körperliche Aktivität treffen lässt. Es bleibt jedoch die Frage offen, ob dies ein auf den Zeitraum der Intervention begrenzter Effekt ist, oder ob die beobachteten Effekte generell Rückschlüsse auf die Konstitution eines Individuums zulassen. So wurden die festgestellten Zusammenhänge zwischen körperlicher Aktivität und Knochenstoffwechselfparametern am häufigsten bei aktiven Sportlern beobachtet. In Bezug zur Allgemeinbevölkerung scheint die Aussagekraft der biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels in Bezug auf die körperliche Aktivität schwächer zu sein. Taylor et al. untersuchten die Spiegel von Desoxypyridinolin bei stationären Patienten im Vergleich zu ambulanten Patienten. Als Resultat wurde ein Unterschied von Desoxypyridinolin zwischen den stationären Patienten und den ambulanten Patienten mit hoher Aktivität festgestellt. Zwischen stationären Patienten und ambulanten Patienten, welche moderate oder geringe Aktivität aufwiesen, wurde jedoch kein Zusammenhang festgestellt[124]. Diese Ergebnisse tragen zur Vermutung bei, dass die Aussagekraft der biochemischen Parameter in Bezug auf die körperliche Aktivität darauf beschränkt ist, lediglich Populationen, welche starke Differenzen in Bezug auf ihre körperliche Aktivität aufweisen, unterscheiden zu können[125].

Der bereits vermutete gute Gesundheitszustand der Teilnehmer der Berliner Altersstudie II könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, dass kein Zusammenhang zwischen Greifkraft und den biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels gefunden wurde. Vielleicht ist die Stichprobe der Berliner Altersstudie II zum derzeitigen Zeitpunkt noch zu homogen, um signifikante Unterschiede diesbezüglich aufzeigen zu können. Da in der Berliner Altersstudie II der Schwerpunkt bewusst auf die Krankheitsentstehung gelegt wird, sind die Verlaufsuntersuchungen diesbezüglich von besonderem Interesse. So wird sich zeigen, ob bei Teilnehmern, welche aufgrund von bestimmten Krankheiten (z.B. Osteoporose) einen Teil ihrer Aktivität einbüßen, sich Assoziationen zwischen Handgreifkraft und biochemischen Markern des Knochenstoffwechsels herstellen lassen.

5.5 Knochendichte und biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels

5.5.1 Knochendichte und Desoxypyridinolin

In den Partialkorrelationen (siehe 4.9.3) wurde ein negativer Zusammenhang zwischen Knochendichte und Desoxypyridinolin (DPD) bei Frauen am gesamt proximalen Femur, Schenkelhals und lumbaler Wirbelsäule beobachtet ($p < 0,05$). Bei Männern war am Schenkelhals und der lumbalen Wirbelsäule eine negative Relation zwischen Knochendichte und DPD erkennbar ($p < 0,05$). Der niedrigste T-Score, welcher zur Berechnung des 10-Jahres Frakturrisikos dient, war sowohl bei Frauen als auch bei Männern negativ mit Desoxypyridinolin assoziiert ($p < 0,05$). Dies geht einher mit der Tatsache, dass die Spaltprodukte erhöht messbar sind, wenn ein vermehrter Knochenabbau stattfindet. Die Knochendichte nimmt in der Konsequenz ab. Betrachtet man das Bestimmtheitsmaß (r^2), so wird deutlich, dass es sich um einen signifikanten, aber schwachen Zusammenhang handelt. So konnten in der Partialkorrelation 2 bis 7% ($r^2 = 0,02 - 0,07$; $p < 0,05$) der Variabilität der Knochendichte in der BASE-II Stichprobe durch die Messung von Desoxypyridinolin erklärt werden (siehe 4.9.3). Insgesamt stellt Desoxypyridinolin somit einen prädiktiven Indikator für das Osteoporoserisiko in der BASE-II Stichprobe dar. Die Ergebnisse stärken die Bedeutung von Desoxypyridinolin (DPD) in der biochemischen Diagnostik der Osteoporose und gehen mit den Resultaten von internationalen Studien einher, welche die Bedeutung von DPD in Bezug auf das Frakturrisiko bei Frauen bereits nachgewiesen haben. Diese sind in Tabelle 47 dargestellt.

Tabelle 47: Publikationen, welche die frakturvorhersagende Wirkung von Desoxypyridinolin untersucht haben. Ein erhöhtes Desoxypyridinolin scheint ein Indikator für ein doppelt erhöhtes Frakturrisiko zu sein (RR ~ 2).

Autor	Alter	Geschlecht	Resultat
Garnero [49]	50+	w	erhöhtes Risiko osteoporotischer Frakturen (RR: 1,8)
Garnero [50]	75+	w	erhöhtes Hüftfrakturrisiko (RR: 1,9)

RR: Relatives Risiko: Risiko einer Gruppe mit erhöhtem Desoxypyridinolin eine Fraktur zu erleiden im Vergleich zu einer Gruppe mit normalem Desoxypyridinolin

5.5.2 Knochendichte und Osteocalcin

5.5.2.1 High- und Low-Turnover-Osteoporose

In der Partialkorrelation (siehe 4.9.6) war ein negativer Zusammenhang zwischen Osteocalcin und Knochendichte für Frauen am Schenkelhals sowie am gesamt proximalen Femur erkennbar ($p < 0,05$). Der niedrigste T-Score war ebenfalls indirekt proportional mit Osteocalcin assoziiert ($p < 0,05$). Da Osteocalcin ein Parameter für den Knochenaufbau ist, mag es zunächst überraschend erscheinen, dass hohe Spiegel von Osteocalcin mit einer erniedrigten Knochendichte einhergehen. Dies lässt sich wie folgt erklären: Bereits Riggs et al. beschrieben im Jahre 1982 einen Unterschied zwischen der sogenannten frühen postmenopausalen Osteoporose bei Frauen und der späten senilen Osteoporose im hohen Lebensalter[126]. Die Osteoporose kann anhand des Knochenumsatzes (englisch: „bone turnover“) in eine „High-Turnover-Osteoporose“ (auch „fast loser“ oder „Typ I“) und „Low-Turnover-Osteoporose“ (auch „slow loser“ oder „Typ II“) eingeteilt werden[127,128,129]. Hinter dieser Einteilung steht die Idee, Bezug zur Geschwindigkeit des Knochenverlustes zu nehmen. Die High-Turnover-Osteoporose wird häufig bei der postmenopausalen Osteoporose der Frauen beobachtet, welche durch den abrupten Abfall von Östrogen durch die Menopause bei Frauen eingeleitet wird. Diese ist durch einen schnellen Verlust von Knochenmasse charakterisiert. Aufgrund des abrupten Abfalls von Östrogen nimmt die osteoklastische Aktivität zu und es kommt zu einer Freisetzung von Knochenspaltprodukten. Da der osteoklastäre Knochenabbau jedoch an den osteoblastären Anbau geknüpft ist, versuchen Osteoblasten, den abgebauten Knochen zu ersetzen[31]. Somit steigt auch Osteocalcin. Insgesamt überwiegt jedoch der Knochenabbau, da die Osteoblasten nicht ausreichend in der Lage sind, den Knochen hinreichend nachzubilden[127]. Die Knochendichte nimmt als Konsequenz ab, obwohl ein leicht erhöhtes Osteocalcin messbar ist. Ein mögliches theoretisches Modell zur Erklärung der biochemischen Befunde ist in Abbildung 42 und 43 dargestellt.

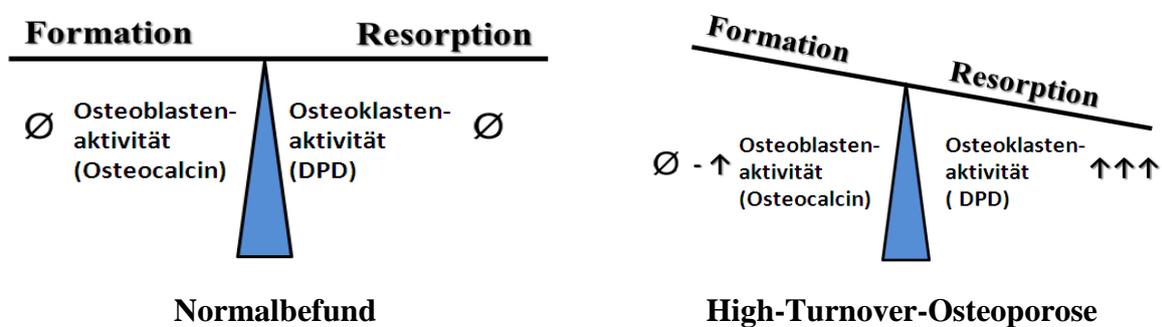


Abbildung 42: Modell zur Erklärung biochemischer Befunde bei einer High-Turnover-Osteoporose modifiziert nach Kühnel[130]. Aufgrund der starken osteoklastären Aktivität überwiegt der Abbau trotz erhöhten Osteocalcins.

Die Low-Turnover-Osteoporose stellt die sog. „senile Osteoporose“ (englisch: „age related osteoporosis“) dar, welche auch Männer betrifft und in Abbildung 43 dargestellt ist. Diese tritt erst mit hohem Lebensalter ein und zeichnet sich durch einen schleichenden Verlust von Knochenmasse aufgrund eines erniedrigten Knochenmetabolismus aus[127]. Sowohl die osteoblastäre Neubildung, als auch der osteoklastäre Abbau sind herabgesetzt. Folgen sind ein langsamer Verlust sowie eine Reduktion der Qualität der Knochenmatrix durch ein Nachlassen der physiologischen Knochenremodellierung[129].

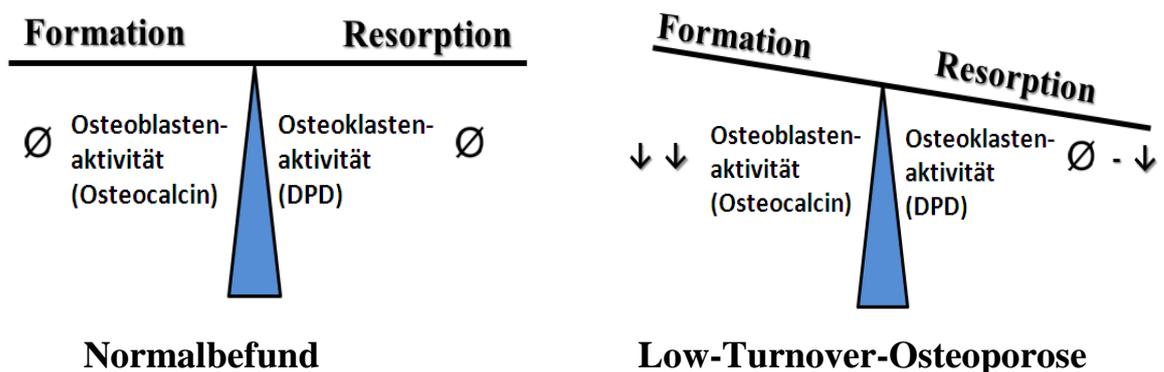


Abbildung 43: Mögliches Modell zur Erklärung biochemischer Befunde bei Vorliegen einer Low-Turnover-Osteoporose modifiziert nach Kühnel[130]. Osteocalcin ist als Zeichen der unzureichenden Knochenneubildung erniedrigt. Der Knochenmetabolismus ist herabgesetzt.

Dieses theoretische Konzept ermöglicht eine Erklärung der Tatsache, dass in der BASE-II Stichprobe für Frauen ein Zusammenhang zwischen Osteocalcin und Knochendichte beobachtet wurde, jedoch für Männer nicht. Es ist zu vermuten, dass in der BASE-II Stichprobe einige Frauen eine High-Turnover-Osteoporose Situation, also eine aktive Osteoporose aufweisen. Da bei einer High-Turnover-Osteoporose Osteocalcin als Zeichen des gesteigerten Knochenstoffwechsels und des Verlustes von Knochenmasse durchaus erhöht sein kann, war ein negativer Zusammenhang zwischen Osteocalcin und der gemessenen Knochendichte erkennbar. Für das Vorliegen einer High-Turnover Osteoporose bei Frauen sprechen zudem das im Vergleich zu Männern um 24% höhere mittlere Osteocalcin und besonders das um 44% höhere durchschnittliche Desoxypyridinolin als Zeichen der gesteigerten Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten. Männer hingegen sind häufiger von einer später eintretenden Low-Turnover-Osteoporose betroffen. Die geringere Anzahl von pathologischen Befunden im Vergleich zu Frauen und das Durchschnittsalter der Männer von 69,6 Jahren können vermuten lassen, dass bei einem Großteil der Männer noch keine Low-Turnover-Osteoporose vorlag. Es ist davon

auszugehen, dass eine Low-Turnover Osteoporose bei Männern erst mit sehr hohem Alter auftritt. Dies liefert eine mögliche Erklärung dafür, warum kein Zusammenhang zwischen Osteocalcin und der gemessenen Knochendichte für Männer feststellbar war. Es bleibt offen, ob sich in den Nachuntersuchungen der BASE-II Studie ein Zusammenhang zwischen Osteocalcin und Knochendichte für Männer aufzeigen lässt.

Man erhofft sich durch die Einteilung der Osteoporose in diese zwei Unterformen eine adäquatere medikamentöse Therapie je nach Osteoporoseform zu ermöglichen. Dahinter steht die Idee, eine High-Turnover-Osteoporose in erster Linie mit einer antiresorptiven Therapie durch Bisphosphonate und eine Low-Turnover-Osteoporose mit einer osteoanabolen Therapie durch Parathormon (z.B. Teriparatid, das (1-34)-Parathormonfragment) zu behandeln[129,131,132,133,134].

Die Anwendung einer Einteilung der Osteoporose in ihre zwei Unterformen konnte sich jedoch routinemäßig noch nicht durchsetzen, da besonders die Zuordnung mittels einer einmaligen biochemischen Diagnostik derzeit noch Schwierigkeiten bereitet. Die Bestimmung der Knochenmarker scheint nicht ausreichend valide zu sein, um zwischen Individuen, welche eine High- oder Low-Turnover Osteoporose aufweisen, unterscheiden zu können[131]. Es besteht zwar die Möglichkeit, mittels einer Knochenbiopsie und einer Szintigrafie eine Einteilung der Osteoporose in „High-“ und „Low-Turnover“ vorzunehmen. Die Nachteile dieser zwei Verfahren sind jedoch die Invasivität einer Biopsie und die mit einer Szintigrafie verbundene Radioaktivität[131]. Für die Zukunft ist denkbar, dass sich durch eine spezielle Kombination von verschiedenen biochemischen Markern des Knochenstoffwechsels die Aussagekraft in Bezug auf das Vorliegen einer High- oder Low-Turnover Osteoporose steigern lässt.

5.5.2.2 Zusammenfassung der Befunde von Osteocalcin

Die Ergebnisse der Berliner Altersstudie II weisen darauf hin, dass bei Frauen im Vergleich zu Männern eine High-Turnover-Osteoporose vorliegt. Betrachtet man jedoch das Bestimmtheitsmaß, so wird deutlich, dass es sich zwar um einen signifikanten, aber schwachen Zusammenhang zwischen Osteocalcin und der Knochendichte handelt. In der Partialkorrelation konnten für Frauen 1 – 4% der Variabilität der Knochendichte in der BASE-II Stichprobe durch die Messung von Osteocalcin erklärt werden (siehe 4.9.6). Diese könnte dadurch bedingt sein, dass das durchschnittliche Alter der BASE-II Teilnehmerinnen 67,8 Jahre betrug. Die postmenopausale Osteoporose setzt bereits jedoch nach der Menopause und somit früher ein. So könnte ein Großteil der Frauen bereits den „Gipfel“ ihres maximalen Knochenverlustes (und somit der High-Turnover-Situation) überschritten haben.

5.5.3 Zukunftsaussichten der biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels

Die Ergebnisse der BASE-II Studie unterstützen die bereits formulierte Bedeutung von Osteocalcin und Desoxypyridinolin für ein genaueres Risikoassessment in der Osteoporosedagnostik. Die biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels weisen ein großes Potential für die Zukunft auf, derzeit werden sie jedoch in der Routinediagnostik noch nicht eingesetzt. Der Dachverband für Osteologie begründet dies in seiner Leitlinie von 2009 mit einer noch zu unsicheren Datenlage und den bereits erwähnten Interassayvariabilitäten. Zudem bemängelt der Dachverband die „mangelnde Standardisierung dieser Parameter unter klinischen Alltagsbedingungen und die fehlende Evaluation im Kontext mit anderen Risikofaktoren“ [10]. Es wird jedoch auf die prognostischen Hinweise der biochemischen Parameter in Bezug auf die fraktursenkende Wirkung einer antiresorptiven Medikation hingewiesen. So existieren bereits mehrere Publikationen, welche den Zusammenhang zwischen einer medikamentösen Osteoporosetherapie und den entsprechenden Veränderungen von biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsel nachgewiesen haben. So zeigte sich nach Einnahme einer antiresorptiven Medikation (Bisphosphonate) eine Abnahme von Desoxypyridinolin und Osteocalcin, sowie eine Zunahme der Knochendichte [135,136,137]. Auch die Europäische Leitlinie für Osteoporose von 2008 weist auf das Potential der biochemischen Parameter für das Monitoring einer antiresorptiven Therapie hin, da Veränderungen im Labor den Veränderungen der Knochendichte zeitlich vorausgehen [138,11]. Pierre Delmas, Gründungspräsident der International Osteoporosis Foundation, sieht in einem Review aus dem Jahre 2008 ein Potential der Marker darin, Individuen zu identifizieren, welche nicht auf eine antiresorptive Therapie ansprechen. Er bemängelt jedoch die starke circadiane, saisonale und analytische Variabilität der biochemischen Marker [139]. Vasikaran kommt in einem Review zur Nützlichkeit der biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels zu folgendem Ergebnis: Aufgrund der großen Anzahl der verschiedenen Parameter und der damit verbundenen Komplexität empfiehlt sich eine Selektion bzw. Auswahl einiger Parameter in Bezug auf ihre Qualität. Notwendig sind standardisierte internationale Normen ähnlich wie dies für die DXA-Messung der Fall ist für je einen Marker des Knochenaufbaus und einen Marker des Knochenabbaus [140]. Es wird zusätzlich darauf hingewiesen, dass weitere Studien notwendig sind, um die Aussagekraft der Kombination eines Markers des Knochenabbaus mit einem des Knochenaufbaus prüfen zu können. Vielleicht lässt sich so die teils noch zu schwache Aussagekraft der biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels somit in der Zukunft steigern, um eine präzisere Vorhersage in Bezug auf das Osteoporoserisiko treffen zu können.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde der Zusammenhang zwischen Greifkraft, Knochendichte und biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels anhand von 503 Probanden der Berliner Altersstudie II untersucht. Im Mittelpunkt stand die Frage, inwieweit sich durch die Messung der Handgreifkraft eine Aussage in Bezug auf das Osteoporoserisiko treffen lässt.

Anhand unserer Untersuchungsergebnisse konnte derzeit kein Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte festgestellt werden. Eine Relation zwischen Greifkraft und biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels war zum jetzigen Zeitpunkt in der BASE-II Stichprobe ebenfalls nicht nachweisbar. Dies mindert die Aussicht, mittels kosteneffizienten Greifkraftmessungen verlässliche Einschätzungen des Osteoporoserisikos vornehmen zu können. Auch konnte unsere Annahme, mittels der Handgreifkraft Vorhersagen bezüglich der Konstitution des muskuloskeletalen Systems und somit zur Gesamtgesundheit treffen zu können, nicht bestätigt werden. Derzeit existieren international unterschiedliche Messmethoden, die Handgreifkraft zu bestimmen und es bleibt offen, welche Messmethodik am besten geeignet ist, präzise Ergebnisse zu liefern. Da es sich bei der durchgeführten Analyse um eine Querschnittsuntersuchung handelt, bleibt abzuwarten, ob sich im Längsschnitt der Berliner Altersstudie II ein Zusammenhang zwischen Greifkraft und Knochendichte sowie zwischen Greifkraft und biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels für einzelne Probanden herstellen lässt.

Die biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels Osteocalcin und Desoxypyridinolin weisen ein großes Potential zur genaueren Erfassung des Osteoporoserisikos auf. In der Berliner Altersstudie II konnten wir sowohl für Desoxypyridinolin, als auch für Osteocalcin signifikante Korrelationen zwischen den biochemischen Markern und der gemessenen Knochendichte feststellen. Desoxypyridinolin war sowohl bei Frauen, als auch bei Männern negativ mit der Knochendichte assoziiert. Osteocalcin korrelierte jedoch nur bei Frauen mit der Knochendichte, was für das Vorliegen einer High-Turnover-Osteoporose bei Frauen spricht. Die Ergebnisse der Berliner Altersstudie II stärken die Bedeutung von Osteocalcin und Desoxypyridinolin bei der Diagnostik der Osteoporose. Aufgrund der noch nicht ausreichenden Datenlage und wegen Interassayvariabilitäten finden die biochemischen Marker in der Osteoporosedagnostik derzeit nur bei speziellen Fragestellungen Anwendung. Für die Zukunft scheint die Kombination von selektierten Markern ein vielversprechender Ansatz zu sein.

Anhand von Knochendichtemessungen des Schenkelhalses, des gesamt proximalen Femurs und der lumbalen Wirbelsäule wurde die aktuelle Häufigkeit der Osteoporose für das Berliner Probandenkollektiv bestimmt. Es wurde eine Prävalenz der Osteoporose von 20% für Frauen und von 10% für Männer im Alter von ungefähr 70 Jahren festgestellt. Als wichtiges Ergebnis unserer Studie kann festgehalten werden, dass es große Defizite in der Diagnostik der Osteoporose gibt. So wurde bei den Teilnehmern, die von Osteoporose betroffen waren, die Erkrankung bei 66% der Frauen und 79% der Männer erstmals diagnostiziert. Alarmierend ist, dass nur 11% der an Osteoporose erkrankten Frauen und keiner der an Osteoporose erkrankten Männer eine antiresorptive Osteoporosetherapie in Form von Bisphosphonaten beziehungsweise selektiven Östrogenrezeptormodulatoren erhielten. Auch für Vitamin D und Calcium zeigte sich eine unzureichende Abdeckung. Von den 503 Probanden nahmen lediglich 7% der Frauen und 4% der Männer ein Vitamin D-Präparat zu sich. Calcium substituierten nur 8% der 318 Frauen und 5% der 185 Männer.

Diese Defizite sind unter anderem auf die unzureichende Abdeckung der Bevölkerung mit Knochendichtemessungen zurückzuführen. Laut Beschluss des Bewertungsausschusses der gesetzlichen Krankenversicherungen vom 01.01.2000 werden die Kosten für eine Knochendichtemessung nur bei Personen übernommen, die „eine Fraktur ohne nachweisbares adäquates Trauma erlitten haben und bei denen gleichzeitig aufgrund anderer anamnestischer und klinischer Befunde ein begründeter Verdacht auf eine Osteoporose besteht“[141]. Offensichtlich fehlen eine frühzeitige Diagnostik sowie eine darauf folgende Behandlung. Eine adäquate Diagnostik erfolgt derzeit erst bei einer durch eine Fraktur symptomatisch gewordenen Osteoporose.

Die erhobenen Daten der Berliner Altersstudie II belegen, dass der Osteoporose bislang zu wenig Aufmerksamkeit im deutschen Gesundheitssystem geschenkt wird. Morbidität und Mortalität durch osteoporotische Frakturen werden derzeit noch unterschätzt. Aufgrund der Ergebnisse der Berliner Altersstudie II wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass eine frühzeitige und umfangreiche Diagnostik der von Osteoporose betroffenen Altersgruppen mit Knochendichtemessungen dringlichst notwendig ist. Zusätzlich ist sowohl eine umfangreichere spezifische medikamentöse Therapie, als auch eine bessere Vorbeugung durch Vitamin D und Calcium erforderlich. Nur so können gesundheitliche Schäden des Einzelnen, aber auch wirtschaftliche Folgekosten aufgrund von osteoporotischen Frakturen vermieden werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Rantanen T, Guralnik J, Foley D, Masaki K. Midlife Hand Grip Strength as a Predictor of Old Age Disability. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1999;281(6):558–60.
2. Hunt D, Rowlands B, Johnston D. Hand grip strength--a simple prognostic indicator in surgical patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1985;9(6):701–4.
3. Alfaro-Acha A, Al Snih S, Raji MA, Kuo Y-F, Markides KS, Ottenbacher KJ. Handgrip strength and cognitive decline in older Mexican Americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(8):859–65.
4. Ling CHY, Taekema D, de Craen AJM, Gussekloo J, Westendorp RGJ, Maier AB. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-plus study. *Canadian Medical Association Journal* 2010;182(5):429–35.
5. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing* 2010;39(4):412–23.
6. Drey M, Wehr H, Wehr G, et al. The frailty syndrome in general practitioner care: A pilot study. *Z Gerontol Geriat* 2011 · 44:48–54
7. Lindenberger U, Smith J, Mayer KU, Baltes PB. *Die Berliner Altersstudie (3. erw. Aufl.)*. Berlin 2010: Akademie Verlag.
8. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94(6):646–50.
9. Kanis JA, McCloskey EV. Epidemiology of vertebral osteoporosis. *Bone* 1992;13 Suppl 2:S1–10.
10. Dachverband Osteologie e. V. (DVO): DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. *Osteologie* 4/2009: 304-324. (at:<http://www.dv-osteologie.org/>)
11. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19(4):399–428.
12. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporos Int* 2004;15(11):897–902.
13. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2005;16(3):229–38.
14. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O’Fallon WM, Melton LJ. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993;137(9):1001–5.

15. Moran CG, Wenn RT, Sikand M, Taylor AM. Early mortality after hip fracture: is delay before surgery important? *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(3):483–9.
16. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003;32(5):468–73.
17. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498–504.
18. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:385–96.
19. Teitelbaum SL. Bone Resorption by Osteoclasts. *Science* 2000;289(5484):1504–8.
20. Caetano-Lopes J, Canhão H, Fonseca JE. Osteoblasts and bone formation. *Acta Reumatol Port* 2007;32(2):103–10.
21. Mackie E. Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2003;35(9):1301–5.
22. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *Journal of Clinical Investigation* 2005;115(12):3318–25.
23. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ* 1991;303(6808):961–4.
24. Weaver CM. The role of nutrition on optimizing peak bone mass. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17 Suppl 1:135–7.
25. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* 2003;423(6937):349–55.
26. Lee K, Jessop H, Suswillo R, Zaman G, Lanyon L. Endocrinology: bone adaptation requires oestrogen receptor-alpha. *Nature* 2003;424(6947):389.
27. Eriksen EF, Langdahl B, Vesterby A, Rungby J, Kassem M. Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity: A histomorphometric study in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999;14(7):1217–21.
28. Weitzmann MN. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *Journal of Clinical Investigation* 2006;116(5):1186–94.
29. Dempster DW, Shane E, Horbert W, Lindsay R. A simple method for correlative light and scanning electron microscopy of human iliac crest bone biopsies: qualitative observations in normal and osteoporotic subjects. *J Bone Miner Res* 1986;1(1):15–21.
30. Kanis JA, Borgstrom F, Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2004;16(6):581–9.
31. Ringe JD, *Osteoporose: Pathogenese, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten*, Berlin 1991, Seite 109 & 416.

32. Kalender WA. Effective dose values in bone mineral measurements by photon absorptiometry and computed tomography. *Osteoporosis Int* 1992;2(2):82–7.
33. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgraduate Medical Journal* 2007;83(982):509–17.
34. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9(8):1137–41.
35. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1–129.
36. Kanis JA, Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. *Osteoporosis Int* 1994;4(6):368–81.
37. Stone KL, Seeley DG, Lui L-Y, et al. BMD at Multiple Sites and Risk of Fracture of Multiple Types: Long-Term Results From the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003;18(11):1947–54.
38. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive Value of BMD for Hip and Other Fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20(7):1185–94.
39. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis Int* 2000;11 Suppl 6:S2–17.
40. Seibel MJ. Clinical application of biochemical markers of bone turnover. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(4):603–20.
41. Singer FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med* 2008;75(10):739–50.
42. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev* 2005;26(4):97–122.
43. Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Edouard C, Chapuy MC, Meunier PJ. Serum bone Gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1984;1(8386):1091–3.
44. Ducy P, Desbois C, Boyce B, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 1996;382(6590):448–52.
45. Taylor AK, Linkhart S, Mohan S, Christenson RA, Singer FR, Baylink DJ. Multiple osteocalcin fragments in human urine and serum as detected by a midmolecule osteocalcin radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(2):467–72.
46. Díaz Diego EM, Guerrero R, de la Piedra C. Six osteocalcin assays compared. *Clin Chem* 1994;40(11 Pt 1):2071–7.

47. Delmas PD, Christiansen C, Mann KG, Price PA. Bone Gla protein (osteocalcin) assay standardization report. *J Bone Miner Res* 1990;5(1):5–11.
48. Dowd TL, Rosen JF, Li L, Gundberg CM. The three-dimensional structure of bovine calcium ion-bound osteocalcin using ¹H NMR spectroscopy. *Biochemistry* 2003;42(25):7769–79.
49. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000;15(8):1526–36.
50. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996;11(10):1531–8.
51. Vesper H, Cosman F, Endres D et al.: Application of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Assessment and Monitoring of Bone Diseases; Approved Guideline. NCCLS document C48-A (ISBN 1-56238-539-9). Volume 24 Number 22. (at:<http://www.clsi.org/source/orders/free/C48-A.pdf>)
52. Dixon WG. Low grip strength is associated with bone mineral density and vertebral fracture in women. *Rheumatology* 2005;44(5):642–6.
53. Sirola J, Rikkonen T, Tuppurainen M, Jurvelin JS, Alhava E, Kröger H. Grip Strength May Facilitate Fracture Prediction in Perimenopausal Women with Normal BMD: A 15-Year Population-Based Study. *Calcif Tissue Int* 2008;83(2):93–100.
54. Sirola J, Tuppurainen M, Honkanen R, Jurvelin JS, Kröger H. Associations between grip strength change and axial postmenopausal bone loss—a 10-year population-based follow-up study. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1841–8.
55. Frost HM. Bone „mass“ and the „mechanostat“: a proposal. *Anat Rec* 1987;219(1):1–9.
56. Schoenau E. From mechanostat theory to development of the „Functional Muscle-Bone-Unit“. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005;5(3):232–8.
57. Frost HM. From Wolff’s law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. *Anat Rec* 2001;262(4):398–419.
58. Doyle F, Brown J, Lachance C. Relation between bone mass and muscle weight. *Lancet* 1970;1(7643):391–3.
59. Lanyon LE. Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling. *Calcif Tissue Int* 1993;53 Suppl 1:S102–106; discussion S106–107.
60. Chan DCC, Lee WTK, Lo DHS, Leung JCS, Kwok AWL, Leung PC. Relationship between grip strength and bone mineral density in healthy Hong Kong adolescents. *Osteoporos Int* 2008;19(10):1485–95.

61. Sahin G, Duce MN, Milcan A, et al. Bone mineral density and grip strength in postmenopausal Turkish women with osteoporosis: site specific or systemic? *Int J Fertil Womens Med* 2002;47(5):236–9.
62. Aydın G, Atalar E, Keleş I, et al. Predictive value of grip strength for bone mineral density in males: site specific or systemic? *Rheumatol Int* 2006;27(2):125–9.
63. Snow-Harter C, Bouxsein M, Lewis B, Charette S, Weinstein P, Marcus R. Muscle strength as a predictor of bone mineral density in young women. *J Bone Miner Res* 2009;5(6):589–95.
64. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Grip strength and bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res* 2009;9(1):45–51.
65. Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr* 2006;83(5):1142–8.
66. Castillo EM, Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D, Morton DJ, Wingard DL, Barrett-Connor E. Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. *Am J Prev Med* 2003;25(3):226–31.
67. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003;95(5):1851–60.
68. Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *International Journal of Epidemiology* 2006;36(1):228–35.
69. Giampaoli S. Hand-grip strength predicts incident disability in non-disabled older men. *Age and Ageing* 1999;28(3):283–8.
70. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX®—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008;19(10):1395–408.
71. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19(4):385–97.
72. Schmiedek F, Lövdén M, Lindenberger U. Hundred days of cognitive training enhance broad cognitive abilities in adulthood: findings from the COGITO study. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2010. (at:<http://www.frontiersin.org>)
73. Scandidact Aps, Original Smedley's Dynamometer: Bedienungsanleitung zum Greifkrafttest.
74. B·R·A·H·M·S GmbH: Radioimmunoassay (RIA) zur quantitativen Bestimmung von intaktem Osteocalcin (BGP) in Humanserum (Coated Tube System).
75. Lee AJ, Hodges S, Eastell R. Measurement of osteocalcin. *Ann Clin Biochem* 2000;37 (Pt 4):432–46.

76. Siemens AG: Produktinformationen Immulite 2000 Pyrilinks D.
77. Haase R. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Zahnmedizin der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald: Knochenstoffwechsel – Risikofaktor für Parodontitis marginalis & Zahnverlust?
78. Kalke A. Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf: Untersuchung des Labormarkers Deoxypyridinolin im Rahmen der Diagnose, Therapie, Verlaufskontrolle und Prognose des Morbus Perthes.
79. Topolski TD, LoGerfo J, Patrick DL, Williams B, Walwick J, Patrick MB. The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. *Prev Chronic Dis* 2006;3(4):A118.
80. Dachverband Osteologie e.V. (DVO) - DVO-Leitlinien 2006. (at: http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/archiv/Leitlinien-2006)
81. Allolio B, Dambacher M, Dreher R, et al. Osteoporosis in the male. *Med Klin (Munich)* 2000;95(6):327–38.
82. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, et al. Prevalence of Low Femoral Bone Density in Older U.S. Adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12(11):1761–8.
83. Ballard PA, Purdie DW, Langton CM, Steel SA, Mussurakis S. Prevalence of osteoporosis and related risk factors in UK women in the seventh decade: osteoporosis case finding by clinical referral criteria or predictive model? *Osteoporos Int* 1998;8(6):535–9.
84. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17(4):527–34.
85. Häussler B, Gothe H, Göl D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany—the BoneEVA Study. *Osteoporos Int* 2006;18(1):77–84.
86. Dhanwal DK, Cooper C, Dennison EM. Geographic Variation in Osteoporotic Hip Fracture Incidence: The Growing Importance of Asian Influences in Coming Decades. *Journal of Osteoporosis* 2010;2010:1–5.
87. Fogarty P, Obeirne B, Casey C. Epidemiology of the most frequent diseases in the European a-symptomatic post-menopausal women. Is there any difference between Ireland and the rest of Europe? *Maturitas* 2005;52:3–6.
88. Kanis J., Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* 2000;27(5):585–90.
89. Rizzoli R, Bruyere O, Cannata-Andia JB, et al. Management of osteoporosis in the elderly. *Current Medical Research and Opinion* 2009;25(10):2373–87.

90. Rabenda V, Vanoverloop J, Fabri V, et al. Low Incidence of Anti-Osteoporosis Treatment After Hip Fracture. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2008;90(10):2142–8.
91. Hintzpetter B, Mensink GBM, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(9):1079–89.
92. Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Current Medical Research and Opinion* 2008;24(5):1363–70.
93. Helmert U, Strube H. Die Entwicklung der Adipositas in Deutschland im Zeitraum von 1985 bis 2002. *Gesundheitswesen* 2004;66(07):409–15.
94. Mensink GBM, Lampert T, Bergmann E. Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984–2003. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2005;48(12):1348–56.
95. Hauner H, Bramlage P, Lösch C, et al. Overweight, obesity and high waist circumference: regional differences in prevalence in primary medical care. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105(48):827–33.
96. Lampert T. Epidemiologie des Rauchens in Deutschland. *Public Health Forum* 2007;15(1):2–4.
97. Robert Koch-Institut: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie Gesundheit in Deutschland aktuell 2009. (at:<http://www.rki.de/gbe>)
98. Peacock M, Turner CH, Econs MJ, Foroud T. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(3):303–26.
99. Ralston S. Genetic determinants of susceptibility to osteoporosis. *Current Opinion in Pharmacology* 2003;3(3):286–90.
100. Zimmermann CL, Smidt GL, Brooks JS, Kinsey WJ, Eekhoff TL. Relationship of extremity muscle torque and bone mineral density in postmenopausal women. *Phys Ther* 1990;70(5):302–9.
101. Kröger H, Tuppurainen M, Honkanen R, Alhava E, Saarikoski S. Bone mineral density and risk factors for osteoporosis--a population-based study of 1600 perimenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1994;55(1):1–7.
102. Foley KT, Owings TM, Pavol MJ, Grabiner MD. Maximum Grip Strength Is Not Related to Bone Mineral Density of the Proximal Femur in Older Adults. *Calcified Tissue International* 1999;64(4):291–4.
103. Marin RV, Pedrosa MAC, Moreira-Pfrimer LDF, Matsudo SMM, Lazaretti-Castro M. Association between lean mass and handgrip strength with bone mineral density in physically active postmenopausal women. *J Clin Densitom* 2010;13(1):96–101.

104. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Nuytinck L, De Paepe A, Kaufman JM. Association of the type I collagen alpha1 Sp1 polymorphism, bone density and upper limb muscle strength in community-dwelling elderly men. *Osteoporos Int* 2001;12(10):895–901.
105. Hind K, Oldroyd B, Truscott JG. In vivo precision of the GE Lunar iDXA densitometer for the measurement of total body composition and fat distribution in adults. *Eur J Clin Nutr* 2010;65(1):140–2.
106. Kuh D, Bassey EJ, Butterworth S, Hardy R, Wadsworth MEJ, and the Musculoskeletal Study Team. Grip Strength, Postural Control, and Functional Leg Power in a Representative Cohort of British Men and Women: Associations With Physical Activity, Health Status, and Socioeconomic Conditions. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2005;60(2):224–31.
107. Hank K, Jürges H, Schupp J, Wagner GG. Isometrische Greifkraft und sozialgerontologische Forschung. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 2008;42(2):117–26.
108. Riggs BL, Hodgson SF, O’Fallon WM, et al. Effect of Fluoride Treatment on the Fracture Rate in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 1990;322(12):802–9.
109. Licata A. Bone density vs bone quality: what’s a clinician to do? *Cleve Clin J Med* 2009;76(6):331–6.
110. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312(7041):1254–9.
111. Cefalu CA. Is bone mineral density predictive of fracture risk reduction? *Curr Med Res Opin* 2004;20(3):341–9.
112. Engelke K, Adams JE, Armbrecht G, et al. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography and Peripheral Quantitative Computed Tomography in the Management of Osteoporosis in Adults: The 2007 ISCD Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry* 2008;11(1):123–62.
113. Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, Resnick NM, Hayes WC. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA* 1994;271(2):128–33.
114. Kannus P, Palvanen M, Kaprio J, Parkkari J, Koskenvuo M. Genetic factors and osteoporotic fractures in elderly people: prospective 25 year follow up of a nationwide cohort of elderly Finnish twins. *BMJ* 1999;319(7221):1334–7.
115. Wickham C, Cooper C, Margetts BM, Barker DJP. Muscle Strength, Activity, Housing and the Risk of Falls in Elderly People. *Age Ageing* 1989;18(1):47–51.

116. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003;32(1):78–85.
117. Cheung C-L, Tan KCB, Bow CH, Soong CSS, Loong CHN, Kung AW-C. Low handgrip strength is a predictor of osteoporotic fractures: cross-sectional and prospective evidence from the Hong Kong Osteoporosis Study. *Age* 2011. (at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21853264>)
118. Karlsson MK, Vergnaud P, Delmas PD, Obrant KJ. Indicators of bone formation in weight lifters. *Calcif Tissue Int* 1995;56(3):177–80.
119. Elloumi M, Courteix D, Zaouali M, Sellami S, Tabka Z, Lac G. Rugby practice and skeleton: correlations between strength, bone mineral density, and biochemical markers of bone remodeling. *Science & Sports* 2006;21(2):96–8.
120. Vincent KR, Braith RW. Resistance exercise and bone turnover in elderly men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(1):17–23.
121. Menkes A, Mazel S, Redmond RA, et al. Strength training increases regional bone mineral density and bone remodeling in middle-aged and older men. *J Appl Physiol* 1993;74(5):2478–84.
122. Bemben DA, Feters NL, Bemben MG, Nabavi N, Koh ET. Musculoskeletal responses to high- and low-intensity resistance training in early postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(11):1949–57.
123. Ryan AS, Treuth MS, Rubin MA, et al. Effects of strength training on bone mineral density: hormonal and bone turnover relationships. *J Appl Physiol* 1994;77(4):1678–84.
124. Theiler R, Stähelin HB, Kränzlin M, Tyndall A, Bischoff HA. High bone turnover in the elderly. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80(5):485–9.
125. Maïmoun L, Sultan C. Effects of physical activity on bone remodeling. *Metab Clin Exp* 2011;60(3):373–88.
126. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, et al. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest* 1982;70(4):716–23.
127. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. The assessment of fracture risk. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(3):743–53.
128. Iqbal MM. Osteoporosis: epidemiology, diagnosis, and treatment. *South Med J* 2000;93(1):2–18.
129. Boskey AL, DiCarlo E, Paschalis E, West P, Mendelsohn R. Comparison of mineral quality and quantity in iliac crest biopsies from high- and low-turnover osteoporosis: an FT-IR microspectroscopic investigation. *Osteoporos Int* 2005;16(12):2031–8.

130. Kühnel W. Knochen- und Mineralstoffwechsel auf dem IMMULITE-System, DPC Akademie. (at: <http://www.dpc-akademie.de/>)
131. Mehl B, Dellng G, Schlindwein I, et al. Korrelieren biochemische Knochenstoffwechselmarker mit einer histologisch gesicherten High- bzw. Low-Turnover-Osteoporose? *Medizinische Klinik* 2002;97(10):588–94.
132. Kim DH, Vaccaro AR. Osteoporotic compression fractures of the spine; current options and considerations for treatment. *Spine J* 2006;6(5):479–87.
133. Dobnig H, Teriparatid - das erste knochenanabole Behandlungsprinzip für Patienten mit fortgeschrittener Osteoporose: Grundlagen und Überblick über die klinischen Ergebnisse, *Journal für Mineralstoffwechsel* 2004; 11 (Sonderheft 2), 4-11.
134. Inderjeeth CA, Foo ACH, Lai MMY, Glendenning P. Efficacy and safety of pharmacological agents in managing osteoporosis in the old old: review of the evidence. *Bone* 2009;44(5):744–51.
135. Thiébaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997;103(4):298–307.
136. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, Pevery CA, Kher U, Santora AC 2nd. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996;101(5):488–501.
137. Harris ST. Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1999;282(14):1344–52.
138. Ravn P. Monitoring of Alendronate Treatment and Prediction of Effect on Bone Mass by Biochemical Markers in the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999;84(7):2363–8.
139. Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International* 2008;19(12):1683–704.
140. Vasikaran SD. Utility of Biochemical Markers of Bone Turnover and Bone Mineral Density in Management of Osteoporosis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2008;45(2):221–58.
141. Kassenärztliche Bundesvereinigung: Beschluss des Bewertungsausschusses in seiner 62.Sitzung, *Deutsches Ärzteblatt* 97, Heft 9, 3. März 2000:555-563 (at:<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=22119>).

8 Abkürzungsverzeichnis

BASE-II	Berliner Altersstudie II
BMC	bone mineral content
BMD	bone mineral density (deutsch: Knochendichte)
BMI	Body-Mass-Index
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
cm ²	Quadratzentimeter
COGITO	Studie des Max-Planck Institutes mit dem Schwerpunkt der Neurokognition
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DA-Studie	Studie: Lernen und Entwicklung über die Lebensspanne des Max-Planck-Institutes
DALY	Disabilty-Adjusted-Life-Years
DPD	Desoxypyridinolin
DVO	Dachverband für Osteologie
DXA	dual energy X-ray absorptiometry (deutsch: Döppelröntgen-Absorptiometrie)
FRAX	fracture risk assessment tool
g	Gramm
GDS	Geriatric Depression Scale
IADL	instrumental activities of daily living scale
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases 10 th revision
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L1-L4	Lendenwirbelkörper L 1 bis L4
LWS	Lumbale Wirbelsäule
Max	Maximum
Min	Minimum
ml	Milliliter
MPI	Max-Planck Institut
nmol	Nanomol
ng	Nanogramm
n	Anzahl
OC	Osteocalcin
p	Signifikanz

prox.	proximal
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
QCT	quantitative Computertomographie
r	Korrelationskoeffizient
r ²	Bestimmtheitsmaß
RAPA	Fragebogen: Rapid Assessment of Physical Activity
RR	Relatives Risiko
SERMs	selektive Östrogenrezeptormodulatoren
SD	standard deviation (deutsch: Standardabweichung)
WHO	World Health Organisation

9 Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, die mir dieses sehr interessante Thema im Rahmen der Berliner Altersstudie II anvertraut hat und mich zum jedem Zeitpunkt meiner Arbeit freundlich und unterstützend beraten hat.

Ganz besonders danken möchte ich hiermit Frau Dr. med. Rahel Eckardt für die stets hervorragende Betreuung und fachliche Unterstützung bei meiner Arbeit. Insbesondere danke ich ihr für ihre Hilfsbereitschaft und Ansprechbarkeit zu jeder Zeit.

Herrn Mike Heinig, dem medizinisch technischen Assistenten der Berliner Altersstudie II, gebührt besonderer Dank. Er hat mich stets mit vollem persönlichem Einsatz bei der praktischen Durchführung dieser Arbeit unterstützt.

Frau Dipl.-Psych. Nina Bucholtz danke ich sehr für die statistische Beratung bei meinen Analysen.

Herrn Dominik Spira, Projektarzt der Berlin Altersstudie II, möchte ich für seine vielen Anregungen und Diskussionen bei der Umsetzung dieser Arbeit danken.

Besonderen Dank schulde ich allen Mitarbeitern der Berliner Altersstudie II. Das immer angenehme Arbeitsklima hat dazu beigetragen, dass ich das Verfassen dieser Arbeit in sehr positiver Erinnerung behalte.

Ich möchte mich ganz herzlich bei meiner Freundin Güliz Parmaksiz bedanken, die mich während der gesamten Zeit dieser Arbeit immer hilfreich begleitet hat.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern und Großeltern, welche mich während der gesamten Zeit meines Studiums und beim Verfassen dieser Arbeit immer unterstützt und ermutigt haben.

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Publikationsliste

Posterpräsentation:

Hand grip strength is not related to bone mineral density and not related to bone biochemical markers in women and men aged 61 years and older, Acker V. et al. ; 22. Deutscher Geriatriekongress der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) e. V. in Bad Bramstedt 22. - 24.10. 2011

Vortrag:

Hand grip strength and its influence on bone mineral density and bone biochemical markers - Are grip measurements able to predict a risk for osteoporosis? Acker V. et al. ; The Gerontological Society of America, 64th Annual Scientific Meeting, Boston, USA, 18. - 22.11.2011

Erklärung

„Ich, Valentin Acker, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Zusammenhang zwischen Handgreifkraft, Knochendichte und biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels als prädiktive Indikatoren zur Einschätzung des Osteoporoserisikos - Eine Analyse im Rahmen der Berliner Altersstudie II selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin,

Unterschrift