

Aus der Forschungsgruppe Geriatrie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen
Vitamin D-Mangel, Sarkopenie und Frailty-Syndrom am Beispiel
einer Stichprobe in BASE-II (Berliner Altersstudie 2)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dominik Spira

aus Grünstadt

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. E. Steinhagen-Thiessen
2. Priv.-Doz. Dr. med. R. Lenzen-Großimlinghaus
3. Prof. Dr. med. M. Pirlich

Datum der Promotion: 01.02.2013

meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS	4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	10
TABELLENVERZEICHNIS	11
1. EINLEITUNG	13
2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN	16
2.1. Altern und die Berliner Altersstudie	16
2.2 Vitamin D	18
2.2.1 Historischer Überblick	18
2.2.2 Stoffwechsel: Synthese und Interaktion	19
2.2.3 Vitamin D-Mangel	21
2.2.3.1 Prävalenz	21
2.2.3.2 Ursachen	22
2.2.3.3 Zusammenhänge und Folgen	23
2.2.4 Vitamin D und Muskulatur	24
2.2.5 Messung	27
2.2.6 Prävention und Therapie	28
2.3. Sarkopenie	29
2.3.1 Ursachen	30
2.3.2 Symptome	33
2.3.3 Folgen	33
2.3.4 Diagnostik	34
2.3.5 Präventive und therapeutische Ansätze	35
2.4 Frailty – Syndrom	36
2.4.1 Ursachen	39
2.4.2 Symptome	41
2.4.3 Folgen	42
2.4.4 Diagnostik	42

2.4.5 Präventive und therapeutische Ansätze	43
3. ZIEL DER ARBEIT UND HYPOTHESEN	44
4. MATERIAL UND METHODEN	46
4.1. Die Berliner Altersstudie Teil 2 (BASE-II): Studiendesign	46
4.2. Probandenkollektiv	47
4.2.1 Einschlusskriterien	48
4.2.2 Ausschlusskriterien	48
4.3. Untersuchungsverfahren	49
4.3.1 Definition und Messung von Frailty	49
4.3.2 Definition und Messung von Sarkopenie	53
4.3.2.1 Prinzip und Ablauf der DEXA-Messung	53
4.3.2.2 DEXA: Ergebnisinterpretation und Bestimmung der Sarkopenie	56
4.3.3 Vitamin D-Messung	57
4.3.3.1 Blutentnahme	57
4.3.3.2 Labormethodik	58
4.3.3.3 Referenzwerte und Einteilung in Gruppen	59
4.3.4 Datenmanagement und Statistik	59
5. ERGEBNISSE	61
5.1 Beschreibung der Stichprobe nach Alter und Geschlecht	61
5.2 Verteilung von Vitamin D	62
5.3 Verteilung von Skelettmuskelmasse-Index und Sarkopenie	64
5.4 Verteilung der Greifkraft	66
5.5 Verteilung des Timed Up&Go-Tests	67
5.6 Verteilung von Körpergröße und Body-Mass-Index	68
5.7 Verteilung von Frailty und den einzelnen Frailty-Kriterien	68
5.8 Einfluss der Jahreszeiten auf den Vitamin D-Status	70
5.9 Prüfung der Variablen auf Standardnormalverteilung	72
5.10 Prüfung des Zusammenhangs zwischen Vitamin D und Sarkopenie	73
5.11 Prüfung des Zusammenhangs zwischen Vitamin D und Frailty	76
5.12 Prüfung des Zusammenhangs zwischen Sarkopenie und Frailty	77
5.13 Untersuchung von Einflussfaktoren	78

5.13.1 Einflussfaktoren auf Sarkopenie	79
5.13.2 Einflussfaktoren auf Frailty	82
5.14 Kurze Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	83
6. DISKUSSION	84
6.1 Prävalenz von Vitamin D-Mangel, Sarkopenie und Frailty	84
6.1.1 Prävalenz des Vitamin D-Mangels	84
6.1.2 Prävalenz der Sarkopenie	88
6.1.3 Prävalenz des Frailty-Syndroms	92
6.2 Zusammenhang zwischen Vitamin D, Sarkopenie und Frailty	96
6.2.1 Zusammenhang zwischen Vitamin D und Sarkopenie	96
6.2.2 Zusammenhang zwischen Vitamin D und Frailty	99
6.2.3 Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Frailty	102
6.2.4 Limitationen	103
7. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG	105
8. LITERATURVERZEICHNIS	107
9. DANKSAGUNG	119
10. ANHANG: Lebenslauf, Erklärung, Publikationsliste	120

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1,25-OH ₂ -D	1,25-Dihydroxy-Vitamin D
25-OH-D	25-Hydroxy-Vitamin D
% ASM	Appendicular lean mass percentage (dt. Prozentuale Appendikuläre Magermasse)
Abb.	Abbildung
ADL	Activities of Daily Living (dt. Aktivitäten des täglichen Lebens)
ASM	Appendicular Skeletal Muscle Mass (dt. Appendikuläre Skelettmuskelmasse)
ATP	Adenosintriphosphat
BAG	Bundesarbeitsgemeinschaft Geriatrischer Einrichtungen
BASE-I	Berliner Altersstudie
BASE-II	Berliner Altersstudie II
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
BVG	Bundesverband Geriatrie
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CHAMPS	Community Health Activities Model Program for Seniors
CHS	Cardiovascular Health Study
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DBP	Vitamin D Bindeprotein
DEVID	De Vitamin in Deutschland
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry (dt. Doppel-Röntgen-Absorptiometrie)
df	degrees of freedom (dt. Freiheitsgrade)
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DIW	Deutsches Institut für Wirtschaftsforschung
DNA	Desoxyribonukleinsäure

EFS	Edmonton Frail Scale
EGZB	Evangelisches Geriatriezentrum Berlin
EPIDOS	European Patient Information and Documentation Systems
FGG	Forschungsgruppe Geriatrie
FFI	Fried Frailty Index
GNHIES	German National Health Interview and Examination Survey
GH	Growth Hormone (dt. Wachstumshormon)
HCS	Hertfordshire Cohort Study
I	Photonenflussrate
I_0	abgeschwächte Photonenflussrate
IA	Immunoassay
IADL	Instrumental Activities of Daily Living (dt. Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens)
ICD	International Classification of Diseases (dt. Internationale Klassifikation der Krankheiten)
IGF-1	Insulin-like growth factor 1 (dt. Insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1)
IL-6	Interleukin-6
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KNHANES	Korea Health and Nutrition Examination Survey
kVp	Kilovolt peak
l	Liter
LASA	Longitudinal Aging Study Amsterdam
m	Meter
m ²	Meter zum Quadrat (Meter x Meter)
MPI	Max-Planck-Institut
MrOS	Osteoporotic Fractures in Men Study
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	miliSievert
μ	Schwächungskoeffizient
μ Sv	microSievert
n	Stichprobenumfang bzw. Anzahl von Probanden
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
nm	Nanometer

NMEHS	New Mexico Elder Health Survey
nmol	Nanomol
OR	Odds Ratio
PASW	Predictive Analytics SoftWare
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTH	Parathormon
R	Gewebespezifische Verhältniszahl für Schwächungskoeffizienten
RAPA	Rapid Assessment of Physical Activity
RCT	Randomised Controlled Trial (dt. Randomisierte kontrollierte Studie)
RIA	Radio-Immunoassay
RLU	Relative Lichteinheiten
s	Sekunde
SALSA	San Antonio Longitudinal Study of Aging
SD	Standardabweichung
SHARE	Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe
SMI	Skeletal Muscle Mass Index (dt. Skelettmuskelmasse-Index)
SOEP	Sozio-oekonomisches Panel
SOF	Study of Osteoporotic Fractures
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TASOAC	Tasmanian Older Adult Cohort Study
TNF- α	Tumornekrosefaktor Alpha
TSHA	Toledo Study for Healthy Aging
TUG	Timed „Up and Go“
VDR	Vitamin D-Rezeptor
WHAS	Women's Health and Aging Study
WHO	World Health Organization

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Zwei Kinder mit Rachitis	19
Abb. 2: Stoffwechselweg des Vitamin D	20
Abb. 3: Häufige Ursachen eines Vitamin D-Mangels bei älteren Menschen	23
Abb. 4: Potentielle Wirkorte von Vitamin D	24
Abb. 5: MRT-Bilder eines Oberschenkels	29
Abb. 6: Der Zusammenhang zwischen Frailty, Behinderung und Komorbidität	38
Abb. 7: Mechanismen bei der Entstehung des Frailty-Syndroms	41
Abb. 8: Vereinfachte Darstellung der zu prüfenden Zusammenhänge zwischen Vitamin D, Sarkopenie und Frailty-Syndrom	45
Abb. 9: Flussdiagramm zur untersuchten Stichprobe	49
Abb. 10: Dynamometer zur Bestimmung der Greifkraft	52
Abb. 11: BASE-II-Probandin bei der Greifkraftmessung	52
Abb. 12: Zur DEXA-Messung verwendetes Hologic QDR Discovery	55
Abb. 13: DEXA-Ganzkörperscan	56
Abb. 14: Angaben zur Beispiel-Probandin	56
Abb. 15: DEXA-Ergebniszusammenfassung	57
Abb. 16: Altersverteilung der Stichprobe	61
Abb. 17: Verteilung von 25-Hydroxy-Vitamin D	62
Abb. 18: Vitamin D-Status mit Einteilung in Gruppen	64
Abb. 19: Verteilung des Skelettmuskelmasse-Index	65
Abb. 20: Diagramm zur Prävalenz der Sarkopenie	65
Abb. 21: Verteilung der Greifkraft	66
Abb. 22: Verteilung des TUG	67
Abb. 23: Verteilung von Frailty	69
Abb. 24: Verteilung der einzelnen Frailty-Kriterien	70
Abb. 25: Vitamin D-Status, eingeteilt nach Jahreszeit	71
Abb. 26: Streudiagramm zwischen SMI und 25-OH-D	74
Abb. 27: Streudiagramm zwischen Greifkraft und 25-OH-D	75
Abb. 28: Streudiagramm zwischen TUG und 25-OH-D	75
Abb. 29: Boxplot zum BMI, eingeteilt nach physischer Aktivität (Frauen)	80
Abb. 30: Einflussfaktoren auf die Entstehung der Sarkopenie	99

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Cut-Off-Werte für Greifkraft	52
Tabelle 2: FFI: Kriterien und Methode	52
Tabelle 3: Geschlechtsspezifische Cut-Off-Werte für Sarkopenie	57
Tabelle 4: Einteilung in Gruppen nach Vitamin D-Status	59
Tabelle 5: Deskription der Studienteilnehmer in Bezug auf Alter und Geschlecht	62
Tabelle 6: Deskriptive Kennwerte von Vitamin D (25-Hydroxy-Vitamin D)	63
Tabelle 7: Verteilung der Teilnehmer auf Gruppen nach Vitamin D-Status	64
Tabelle 8: Deskriptive Kennwerte des Skelettmuskelmasse-Index	66
Tabelle 9: Deskriptive Kennwerte der Greifkraft	67
Tabelle 10: Deskriptive Kennwerte des TUG	68
Tabelle 11: Deskriptive Kennwerte der Körpergröße	68
Tabelle 12: Deskriptive Kennwerte des Body-Mass-Index	68
Tabelle 13: Deskriptive Kennwerte von Frailty	69
Tabelle 14: Verteilung der einzelnen Frailty-Kriterien	70
Tabelle 15: Deskriptive Kennwerte von Vitamin D unter Berücksichtigung der Jahreszeit	71
Tabelle 16: Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests bei den Männern	72
Tabelle 17: Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests bei den Frauen	73
Tabelle 18: Ergebnisse der bivariaten Korrelation zwischen 25-OH-D und SMI, Greifkraft und TUG	76
Tabelle 19: Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests zwischen 25-OH-D und FFI	77
Tabelle 20: Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests zwischen SMI und FFI (Männer)	78
Tabelle 21: Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests zwischen SMI und FFI (Frauen)	78
Tabelle 22: Ergebnis der Korrelationsanalyse zwischen Alter und SMI	79
Tabelle 23: Ergebnis des Mann-Whitney-U-Tests für physische Aktivität und SMI (Männer)	81
Tabelle 24: Ergebnis des Mann-Whitney-U-Tests für physische Aktivität und SMI (Frauen)	81
Tabelle 25: Ergebnisse der multiplen linearen Regression bzgl. der Einflussfaktoren auf den Skelettmuskelmasse-Index	82
Tabelle 26: Ergebnis des Kruskal-Wallis-Tests zwischen Alter und FFI	82
Tabelle 27: Ergebnisse der multiplen linearen Regression bzgl. der Einflussfaktoren	

auf den Frailty-Index	83
Tabelle 28: Studienergebnisse zum Vitamin D-Status in Deutschland im Vergleich	87
Tabelle 29: Studienergebnisse zur Prävalenz der Sarkopenie im Vergleich	91
Tabelle 30: Studienergebnisse zur Prävalenz von Frailty und Pre-Frailty im Vergleich	95
Tabelle 31: Studienergebnisse zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und Sarkopenie im Vergleich	98
Tabelle 32: Studienergebnisse zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und Frailty im Vergleich	101
Tabelle 33: Studienergebnisse zum Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Frailty im Vergleich	103

1. Einleitung

Der Vitamin D-Mangel ist in Deutschland, Mittel- und Nordeuropa sowie in weiten Teilen Nordamerikas verbreitet. In einer Studie an einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Bevölkerung wiesen beispielsweise von insgesamt 4030 Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren 58% der Frauen und 57% der Männer einen Vitamin D-Spiegel unterhalb des Grenzwertes von 50 nmol/l auf [Hintzpeter, 2008]. Dies wird hauptsächlich auf die in nördlicheren Breitengraden geringere Sonneneinstrahlung zurückgeführt, die zur endogenen Synthese von Vitamin D notwendig ist. Eine Aufnahme von Vitamin D über die Nahrung ist auch möglich, bleibt jedoch ebenfalls häufig unzureichend, da Vitamin D nur in wenigen Nahrungsmitteln wie z.B. fettreichem Fisch in größeren Mengen vorhanden ist. Bei älteren Menschen ist die Gefahr der Unterversorgung aufgrund verschiedener Ursachen wie z.B. der geringeren Mobilität und somit selteneren Aufenthalten im Freien und seltenerer Sonnenlichtexposition oder der verminderten Syntheseleistung in der Haut im Vergleich zu jüngeren Menschen noch zusätzlich erhöht. Bei gebrechlichen oder bettlägerigen älteren Menschen, die in Pflegeheimen leben, ist die Versorgung mit Vitamin D besonders unzureichend [Papapetrou, Triantafyllopoulou, Korakovouni, 2008].

Gut erforscht sind mittlerweile die Zusammenhänge zwischen niedrigem Vitamin D-Spiegel und einer verringerten Knochendichte. Das Frakturrisiko steigt mit einem niedrigen Vitamin D-Spiegel, was insbesondere auf Frauen und hüftnahe Frakturen zutrifft [Cauley, LaCroix, Wu et al, 2008]. In Interventionsstudien wurde auch der dosisabhängige Nutzen einer Vitamin D-Supplementation zur Senkung des Frakturrisikos nachgewiesen [Chapuy, Arlot, Duboeuf et al, 1992]. Einige Studien zeigten jedoch auch einen Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin D-Spiegeln und dem Auftreten verschiedener, überwiegend chronischer Erkrankungen wie z. B. Herz-Kreislauferkrankungen, Karzinomerkrankungen und Diabetes mellitus [Zittermann, 2003]. Epidemiologische Daten weisen darüber hinaus auch auf niedrige Vitamin D-Spiegel in Verbindung mit z.B. entzündlichen Darmerkrankungen, Infektionskrankheiten und Autoimmunerkrankungen hin [Zittermann, 2003]. Der Großteil dieser Daten beruht jedoch überwiegend auf Beobachtungsstudien, die statistische Assoziationen nahelegen, aber vielfach noch keine kausalen Zusammenhänge nachgewiesen haben [Hahne, 2011]. Besonders interessant im Zusammenhang der vorliegenden Arbeit sind die Erkenntnisse über den potentiellen Einfluss von Vitamin D auf die Muskulatur. Diesbezüglich wurden Assoziationen zwischen niedrigen Vitamin D-Serum-Konzentrationen und dem Auftreten von Myopathien gefunden und auch ein

positiver Einfluss von Vitamin D-Supplementation auf die Muskelkraft sowie eine Senkung des Sturzrisikos festgestellt [Zittermann, 2003].

Veränderungen der Körperzusammensetzung wie eine Abnahme von Muskel- und Knochenmasse, abnehmender Wassergehalt und zunehmender Fettgehalt sind im Alter zu erwarten und in normaler Ausprägung meist Teil des physiologischen Alterungsprozesses. Die Sarkopenie ist ein über normale altersphysiologische Veränderungen hinausgehendes Phänomen, welches auf dem altersassoziierten fortschreitenden Prozess des Muskelabbaus beruht. Sie kann zu typischen Funktionseinschränkungen führen, wie z.B. einer Gangstörung und dadurch zu vermehrten Stürzen, wodurch der eigentliche Krankheitswert erlangt wird.

Bereits im Alter von ca. 50 Jahren nimmt die Muskelmasse jährlich um etwa 1 - 2% ab und auch die Muskelkraft lässt mit fortschreitendem Alter nach [von Haehling, Morley, Anker, 2010].

Schätzungsweise sind ca. 5 -13% der 60-70jährigen und 11-50% der über 80jährigen von einer Sarkopenie betroffen [von Haehling, Morley, Anker, 2010]. Die Genese der Sarkopenie hängt neben genetischen Faktoren auch vom Ausmaß der körperlichen Aktivität sowie der Ernährung ab. Eine zu geringe Zufuhr von Energie, Eiweiß und Mikronährstoffen begünstigt die Abnahme von Muskelmasse und Muskelkraft. Auch dem Vitamin D scheint neueren Erkenntnissen zufolge eine wachsende Bedeutung für eine intakte Muskelfunktion zuzukommen [Bauer, Wirth, Volkert et al., 2008]. Sarkopenie kann durch Bewegungseinschränkungen und Verringerung der Ganggeschwindigkeit und durch Folgen wie Stürze und Frakturen wesentlich zur Entstehung von Gebrechlichkeit, dem phänotypischen Bild des sogenannten Frailty-Syndroms beitragen.

Das Frailty-Syndrom ist ein multidimensionales Syndrom, welches durch eine erhöhte Anfälligkeit des älteren Organismus für multiple Störungsmechanismen und die geringere Widerstandsfähigkeit gegenüber internen und externen Stressoren gekennzeichnet ist. Die Genese des Frailty-Syndroms scheint nach aktuellem wissenschaftlichen Stand der Dinge multikausal bedingt zu sein. Sie umfasst u.a. chronische Entzündungsvorgänge mit einem Exzess inflammatorischer Biomarker sowie eine altersassoziierte Abnahme anaboler Hormone, wird aber auch durch den Ernährungsstatus und Faktoren des individuellen Lebensstils beeinflusst.

Das Frailty-Syndrom geht zudem mit einem progredienten Verlust an Funktionalität und einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einher [Fried, Tangen, Walston et al., 2001].

Ökonomische Relevanz entsteht durch die positive Korrelation zu Pflegebedürftigkeit, Zahl an Krankenhauseinweisungen und Krankenhausverweildauer. Obwohl das Frailty-Syndrom schätzungsweise eine Prävalenz von ca. 7% bei den über 65jährigen und ca. 20% bei über 80jährigen aufweist [Fried, Tangen, Walston et al., 2001], wird diesem Phänomen im klinischen Alltag meist noch relativ geringe Aufmerksamkeit zuteil. Es mangelt bislang an einheitlichen

Definitionen und effektiven präventiven und therapeutischen Strategien, gleichwohl der Stellenwert des Frailty-Syndroms in der klinischen Forschung hoch ist. Dies spiegelt sich in der Zahl der in den letzten zehn Jahren erschienenen Publikationen zu diesem Thema wider. Obwohl Sarkopenie und Frailty altersassoziierte Phänomene darstellen, ist nicht jeder ältere Mensch davon betroffen. Altern ist heterogen und der Alterungsprozess vollzieht sich auf individuelle Art und Weise [Mayer, Baltes, Baltes et al., 2010], weshalb auch eine individualisierte Medizin zur optimalen Prävention von alterstypischen Erkrankungen und deren Behandlung nötig ist.

Bislang existieren nur wenige Arbeiten, die sich explizit mit dem Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status einerseits und Sarkopenie bzw. insbesondere dem Frailty-Syndrom andererseits befassen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, dahingehend einen Beitrag zu leisten und die Zusammenhänge zwischen Vitamin D-Status, Sarkopenie und Frailty-Syndrom an einer Stichprobe der Berliner Bevölkerung im Rahmen der Berliner Altersstudie 2 (BASE-II) wissenschaftlich zu überprüfen. Zum Einsatz kamen anamnestische Erhebungen und laborchemische Untersuchungen, Methoden des geriatrischen Assessments und die Doppel-Röntgen-Absorptiometrie (DXA oder DEXA) als bildgebendes Verfahren. Da die Bestrebungen von BASE-II darauf ausgerichtet sind, auf Basis der gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnisse einen Beitrag zu „gesundem Altern“ zu leisten, bestand ein sekundäres Ziel darin, bereits auch Vorstufen des Frailty-Syndroms, genannt Pre-Frailty, zu detektieren, um dadurch möglicherweise Ansatzpunkte für künftige präventive Strategien zu gewinnen.

2. Theoretische Grundlagen

2.1 Altern und die Berliner Altersstudie Teil 2 (BASE-II)

„Im Jahr 2060 wird jeder Siebente 80 Jahre oder älter sein“ lautete die Überschrift einer Pressemitteilung des Statistischen Bundesamtes vom 18.11.2009. Die Veränderungen in der Altersstruktur der deutschen Bevölkerung sind seit Jahren zunehmend Gegenstand des öffentlichen Interesses geworden und in den Medien ist häufig von der „alternden Bevölkerung“ die Rede. Sicher ist, dass bei gleichzeitig sinkender Bevölkerungszahl - erwartet wird, dass in Deutschland im Jahr 2060 nur noch ca. 65-70 Millionen Menschen leben - der Anteil älterer Menschen deutlich steigt [Pressemitteilung Nr. 435; Statistisches Bundesamt].

Diese Entwicklung ist bereits seit längerem absehbar. Schon in den frühen 1990er Jahren verfolgten auch deshalb deutsche und internationale Wissenschaftler mit der multidisziplinären Berliner Altersstudie (BASE-I) das Ziel, Aufschluss über die körperlichen, psychischen und sozio-ökonomischen Charakteristiken alter Menschen in Berlin zu erlangen, den Zusammenhang zwischen Faktoren und Prozessen dieser drei Ebenen im Alter zu verstehen und Hinweise über Potential und Reserven des Alters zu erhalten. In der Forschungseinheit „Innere Medizin und Geriatrie“ wurden Daten über den medizinischen Gesundheitszustand hinsichtlich des objektiven Diagnosespektrums, der subjektiven Gesundheit, der medikamentösen Behandlung sowie der funktionellen Kapazität und Hilfsbedürftigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens bei den Probanden erhoben.

Die Ergebnisse von BASE-I illustrierten insbesondere, dass Altern nicht bei allen Personen und in allen Funktionsbereichen gleichermaßen verläuft, sondern ein interindividuell heterogener Prozess ist. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von differentiell Altern (engl. differential aging) und drückt dies umgangssprachlich damit aus, dass sich die Menschen im Alter nicht ähnlicher, sondern weniger ähnlich werden [Kotter-Grünn, Kleinspehn-Ammerlahn, Hoppmann et al., 2010]. Die Variabilität des Alterns und der Nachweis von modifizierbaren Risikofaktoren für die Entwicklung von Krankheit, Funktionseinbußen und Hilfsbedürftigkeit eröffneten Perspektiven der Primär- und Sekundärprävention auch für das hohe und sehr hohe Alter [Steinhagen-Thiessen, Borchelt, 2010].

Zu verstehen, warum einige Menschen bis in ein hohes Alter relativ gesund, leistungsfähig und selbständig bleiben und andere nicht, bleibt nach wie vor ein Ziel der gerontologischen und geriatrischen Forschung.

Unter diesem Aspekt wurde in Anknüpfung an BASE-I die ebenfalls multidisziplinäre Berliner Altersstudie 2 (BASE-II) konzipiert mit dem Ziel, insgesamt 2200 Probanden beiderlei Geschlechts -davon 600 jüngere (20-35 Jahre alt) und 1600 ältere (60-85 Jahre alt)- zu untersuchen. Ziel dieser Studie sind nicht nur ein Vergleich des Gesundheitszustandes der jungen und alten Bevölkerungsgruppe im Querschnitt und die Beobachtung des Verlaufs im Längsschnitt, sondern auch ein Vergleich mit den Daten aus BASE-I, um Unterschiede in subjektiver und objektiver Gesundheit zwischen den heute älteren Menschen und den damals älteren Menschen zu erkennen. Während bei BASE-I der Fokus auf der Multimorbidität und dem hohen Alter lag, ist ein Hauptinteresse bei BASE-II die Erforschung und das bessere Verständnis von Krankheitsentstehung und der Identifizierung von Prädiktoren pathologischer Veränderungen in verschiedenen Funktionsbereichen. Auch deshalb wurde das Eintrittsalter in die Studie bei BASE-II mit 60 Jahren niedriger angesetzt als noch bei BASE-I mit 70 Jahren. Durch die Erforschung von Genotyp und Phänotyp sollen Zusammenhänge zwischen Mikro- und Makroebene erkannt werden mit dem Ziel, im längsschnittlichen Fortgang der Studie zu erkennen, wie Entwicklungsverläufe im Alter von genetischen, biologischen, medizinischen, psychologischen und sozialen Faktoren abhängen und frühzeitig günstig beeinflusst werden können.

Ein Interessensgebiet der Forschungseinheit „Innere Medizin und Geriatrie“ innerhalb von BASE-II sind Veränderungen des Stoffwechsels und der Körperzusammensetzung im Alter und deren Bedeutung bei Krankheitsentstehung und Funktionsverlusten. Vor diesem Hintergrund wurde in vorliegender Arbeit der Zusammenhang zwischen Vitamin D-Stoffwechsel, Sarkopenie und Frailty-Syndrom untersucht.

2.2 Vitamin D

2.2.1 Historischer Überblick

Die Entdeckung des Vitamin D ist eng mit der Suche nach einem Heilmittel für die Rachitis, die durch eine gestörte Mineralisation des Knochens und eine Desorganisation der Wachstumsfuge gekennzeichnet ist, verknüpft (s. Abb. 1). Im 16. Jahrhundert wurden von Hieronymus Reusner erstmals Fälle von Rachitis beschrieben. Im 17. Jahrhundert folgten ausführlichere Darstellungen der Rachitis als Krankheitsbild durch Daniel Whistler (1645) und Francis Glisson (London, 1651). 1919 zeigte der deutsche Forscher Kurt Huldschinsky, dass eine Heilung der Rachitis durch Bestrahlung mit künstlich erzeugtem UV-Licht möglich ist. Dies wurde zwei Jahre später in den Arbeiten von Alfred Hess und L. F. Unger auch für natürliches Sonnenlicht bestätigt. Der britische Arzt Sir Edward Mellanby war seinerseits überzeugt, dass Rachitis durch ein Ernährungsdefizit ausgelöst wird, und zeigte 1919 an Experimenten mit Hunden, die in geschlossenen Räumen unter Abwesenheit von Sonnenlicht aufgezogen worden waren, dass Rachitis insbesondere durch Lebertran geheilt werden konnte, woraufhin er vermutete, dass das erst kurz zuvor in Lebertran entdeckte Vitamin A der auslösende Faktor sei. Der Chemiker E. V. McCollum verfolgte in Zusammenarbeit mit dem Kinderarzt J. Howland die Untersuchungen von Sir E. Mellanby weiter. So wurde in chemischen Versuchen Vitamin A im Lebertran inaktiviert, die Heilung der Rachitis blieb jedoch bestehen. Der verantwortliche Stoff wurde als das vierte gefundene Vitamin (nach den bereits bekannten Vitaminen A, B und C) daraufhin „Vitamin D“ genannt [Conlan, Sherman, 2009].

Harry Goldblatt und Katherine Soames stellten fest, dass durch Bestrahlung einer Vorstufe des Vitamin D (7-Dehydrocholesterol) mit Sonnenlicht oder ultraviolettem Licht eine Substanz entstand, die dem kurz zuvor entdeckten fettlöslichen Vitamin entsprach [Goldblatt, Soames, 1923]. Die Aufklärung der chemischen Strukturformel und Zuordnung zu den Steroiden erfolgte schließlich durch Adolf Windaus an der Universität Göttingen, der 1927 erstmals die photochemische Synthese entdeckte [Conlan, Sherman, 2009]. Dadurch wurde die Fabrikation als anti-rachitisches Medikament in großem Stil möglich, was schließlich die endemische Verbreitung der Rachitis beendete. Windaus wurde 1928 „für seine Verdienste um die Erforschung des Aufbaus der Sterine und ihres Zusammenhangs mit den Vitaminen“ mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.



Abbildung 1: Zwei Kinder (links und rechts) mit Rachitis, in der Mitte ein gesundes Kind. Auffällig sind die schweren Knochenverformungen bei dem rechten Kind (O-Beine) und dem linken Kind (X-Beine), die durch die Rachitis bedingt sind (aus Holick, 2004).

Die genaue Wirkweise des Vitamin D, insbesondere die Umwandlung in das biologisch aktive Hormon und seine Rolle in der Regulation des Calcium-Stoffwechsels, konnte erst mit Beginn der 1970er Jahre dargestellt werden. Dies soll als Teil der theoretischen Grundlagen dieser Arbeit neben einer Zusammenfassung zeitgenössischer Forschungsergebnisse im Folgenden dargestellt werden.

2.2.2 Stoffwechsel: Synthese und Interaktion

Die Vitamin D-Versorgung des Organismus kann auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen. Zum einen kann Vitamin D als einziges Vitamin im Körper selbst gebildet werden - es kann endogen unter dem Einfluss von UV-B-Licht aus der Vorstufe Dehydrocholesterol entstehen. Zum anderen kann es über die Nahrung aufgenommen werden. In hoher Konzentration ist es vor allem in Meeresfischen enthalten. Außerdem kommt es in größeren Mengen auch in Speisepilzen, Eiern und Milchprodukten vor [Löffler, Petrides, 1998].

Der Stoffwechselweg des Vitamin D ist in Abb. 2 dargestellt. Die wesentlichen Schritte der endogenen Vitamin D-Synthese beginnen damit, dass das in der Haut abgelagerte Provitamin durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht in Vitamin D₃ (Cholecalciferol) umgewandelt wird. Cholecalciferol gelangt zur Leber, wo es durch die 25 α -Hydroxylase zu 25-Hydroxy-Cholecalciferol (25-OH-D) hydroxyliert wird. Über das Blut gelangt es in die Niere. In der Niere und in geringerem Ausmaß auch in anderen Zellen erfolgt durch die 1 α -Hydroxylase eine zweite

enzymatische Hydroxylierung zu 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol (1,25-OH₂-D), dem aktiven Metaboliten (Calcitriol). Außer diesem können weitere Hydroxyderivate entstehen, insbesondere das biologisch gering wirksame 24,25-Dihydroxy-Cholecalciferol, welches v. a. dann gebildet wird, wenn trotz ausreichender Versorgung nur geringe Mengen des aktiven 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol benötigt werden.

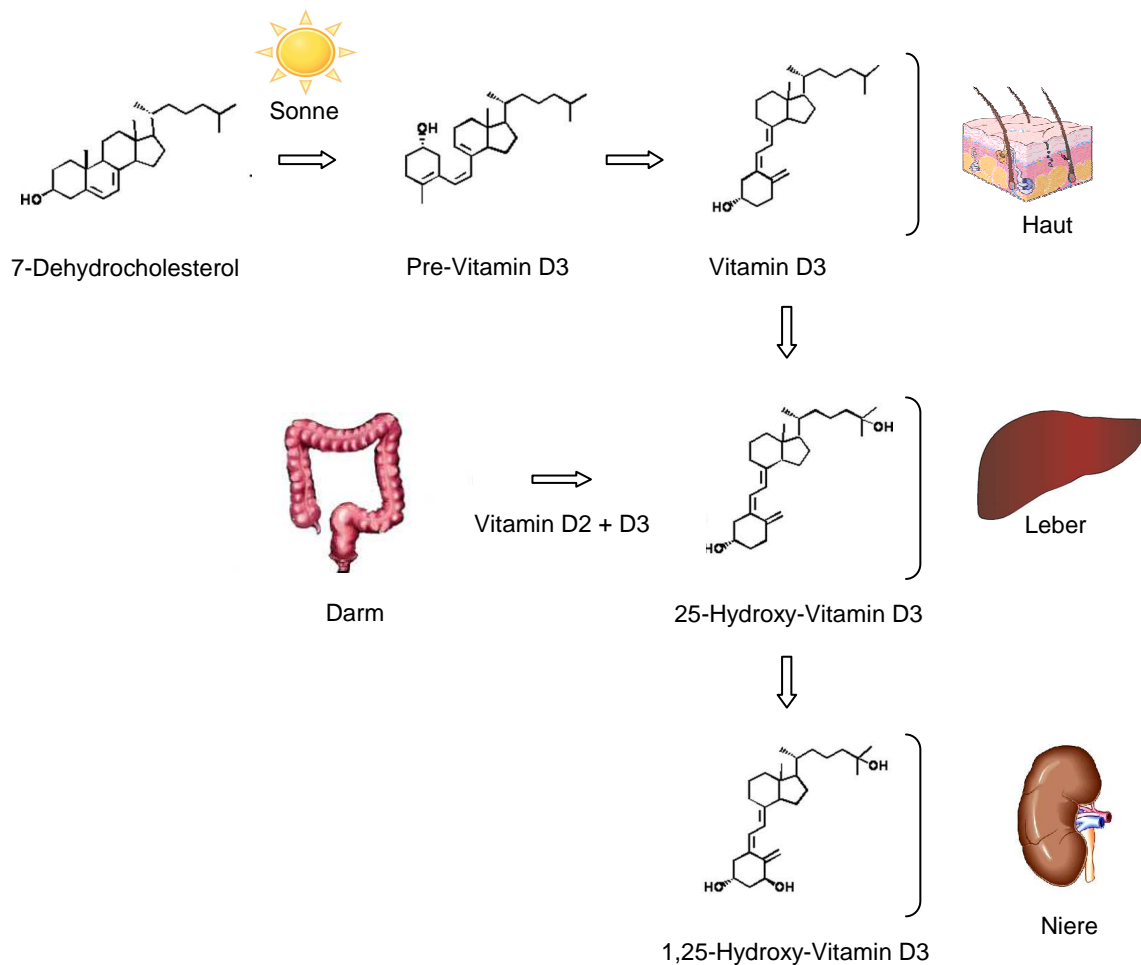


Abbildung 2: Stoffwechselweg des Vitamin D: Die in der Haut gespeicherte Vorstufe 7-Dehydrocholesterol wird durch UV-Strahlen in Pre-Vitamin D3 umgewandelt, welches ebenfalls in der Haut zu Vitamin D3 isomerisiert wird. Vitamin D3, welches ebenso wie Vitamin D2 über die Nahrung aufgenommen und im Darm resorbiert werden kann, wird zur Leber transportiert und durch die 25-Hydroxylase zu 25-Hydroxy-Vitamin D3 hydroxyliert. Diese gelangt zur Niere und wird durch die 1 α -Hydroxylase zum aktiven 1,25-Hydroxy-Vitamin D3 hydroxyliert, welches je nach Stoffwechsellage entweder zu den Zielorganen/-geweben gelangt oder durch die 24-Hydroxylase dem Abbau zugeführt wird [modifiziert nach Zittermann, 2003]

Vitamin D ist neben Parathormon und Thyreocalcitonin maßgeblich an der Regulierung des Calcium- und Phosphatstoffwechsels beteiligt. Es wirkt einem Abfall des Plasmacalciumspiegels entgegen, indem es im Darm die intestinale Calciumreabsorption aus der Nahrung steigert, in den Tubuli der Nieren die Rückresorption von Calcium aus dem Harn fördert und in

Abhängigkeit von der Calciumkonzentration im Blut eine Mobilisierung von Calcium aus dem Knochen bewirkt [Löffler, Petrides, 1998]. Ist ausreichend Calcium vorhanden, wird die renale 1 α -Hydroxylase gehemmt, so dass die für die Resorption von Calcium nötige Verbindung nur gebildet wird, wenn ein entsprechender Bedarf vorhanden ist. Parathormon hingegen stimuliert die Bildung von 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol und unterliegt seinerseits einer negativen Rückkopplung mit 1,25-OH₂D, durch welche die Konzentration von Parathormon verringert wird. Längerfristig niedrige Spiegel von 1,25-OH₂D können zu einem Anstieg der Serumkonzentration des Parathormon führen, welches in hohen Konzentrationen die Mobilisation von Calcium aus dem Knochen und einen gesteigerten Knochenumsatz bewirkt und zu einer Osteopathie mit erhöhtem Frakturrisiko führen kann.

Mittlerweile ist in vielen Untersuchungen gezeigt worden, dass Vitamin D-Rezeptoren in verschiedenartigsten Geweben und Zellen vorkommen und entsprechend viele biologische Vorgänge beeinflussen können. Dazu zählen u. a. Wachstum und Differenzierung epidermaler Zellen, Differenzierung von Zellen des hämatopoetischen Systems, Immunmodulation und Modulation der Karzinogenese [Löffler, Petrides, 1998].

Pathobiochemie:

Sowohl eine Hypo- als auch Hypervitaminose sind möglich. Die Folgen der D-Hypovitaminose sind in 2.2.3 beschrieben. Die D-Hypervitaminose entsteht meist nur künstlich durch Überdosierung mit Vitamin D-Präparaten. Sie führt v. a. durch die Mobilisation von Calcium aus dem Knochen zu einer erhöhten Calciumkonzentration. Dieses muss über die Nieren ausgeschieden werden und kann bei sehr hohen Konzentrationen in den Nierentubuli zur Ausfällung von Calciumphosphat und zur Nephrocalcinose führen [Löffler, Petrides, 1998].

2.2.3 Vitamin D-Mangel

Üblicherweise wird zur Diagnostik 25-OH-D bestimmt. Als Grenzwert für einen Vitamin D-Mangel gilt ein Wert von kleiner als 50 nmol/l, der Normbereich liegt zwischen 50-250 nmol/l, darüber hinaus besteht eine Hypervitaminose. Auch wenn von einigen Experten mittlerweile höhere Spiegel als 50 nmol/l als Optimum empfohlen werden, was bei unseren eigenen Auswertungen in der Gruppeneinteilung auch berücksichtigt wurde, beziehen sich die Angaben zum Vitamin D-Mangel in vorliegender Arbeit auf den genannten Cut-Off-Wert von 50 nmol/l.

2.2.3.1 Prävalenz

Generell wird aus der aktuellen Studienlage ersichtlich, dass ein Vitamin D-Mangel in den meisten Staaten Mitteleuropas weitverbreitet ist. In einer repräsentativen Stichprobe von 1763

Männern und 2267 Frauen in Deutschland zeigte sich bei 57% der Männer und 58% der Frauen ein Wert von < 50 nmol/l. Bei der Gruppe älterer Frauen (65-79 Jahre) wiesen sogar 75% einen Mangel auf. Saisonale Einflüsse mit höheren Werten im Sommer und niedrigeren Werten im Winter waren dabei unverkennbar [Hintzpeter, Mensink, Thierfelder et al., 2008]. Vergleichbare Daten liegen aus einer Untersuchung an knapp 7500 Erwachsenen aus Großbritannien vor, wo gut 62% der Personen einen Wert von < 40 nmol/l aufwiesen. Zusätzlich zu den saisonalen Unterschieden offenbarte sich hier auch ein Nord-Süd-Gefälle mit niedrigeren Werten in Schottland und höheren Werten in Süd-England [Hyppönen, Power, 2007].

2.2.3.2 Ursachen

Faktoren, die nachgewiesenermaßen einen Einfluss auf den Vitamin D-Status haben, sind Ausmaß an Aufnahme mit der Nahrung, Ausmaß an Sonnenlichtexposition, Alter und Rasse. Die Menge an Vitamin D, die über die Haut synthetisiert werden kann, wird maßgeblich durch die Tageszeit, den Breitengrad, die Höhenlage, die Bekleidung, den Gebrauch von Sonnenschutz, das Ausmaß der Hautpigmentierung und das Alter bestimmt [Kennel, Drake, Hurley, 2010]. Ältere Menschen sind besonders gefährdet, eine Unterversorgung zu entwickeln (s. Abb. 3), da sie sich z. B. aufgrund physischer Einschränkungen und geringerer Mobilität oft weniger im Freien aufhalten. Entsprechend finden sich bei Bewohnern von Pflegeheimen besonders niedrige Vitamin D-Spiegel [Papapetrou, Triantafyllopoulou, Korakovouni, 2008]. Zudem ist die kutane Syntheseleistung älterer Menschen gegenüber Jüngeren um ca. 75% verringert [Lips, 2001]. Durch Gebrauch von Sonnencreme, Bekleidung und durch stärkere Hautpigmentierung wird die Wirkung der UV-B-Strahlen abgeschwächt. Eine weitere Ursache ist eine unzureichende Aufnahme über die Nahrung durch einseitige Ernährung bzw. im Kontext einer Fehl- und Mangelernährung.

Ein Vitamin D-Mangel kann zudem gastrointestinale (1), hepatische (2) oder renale (3) Ursachen haben:

(1) Durch Malabsorption bei z. B. Kurzdarmsyndrom, entzündlichen Darmerkrankungen, Pankreatitis

(2) Durch Leberkrankheiten oder chronische Leberinsuffizienz mit einer verringerten Aktivität der 25-Hydroxylase

(3) Bei nephrotischem Syndrom durch niedrigere Spiegel an Vitamin D-Bindeprotein. Bei verringerter Aktivität der 1α -Hydroxylase, altersbedingt oder im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz [Kennel, Drake, Hurley, 2010].

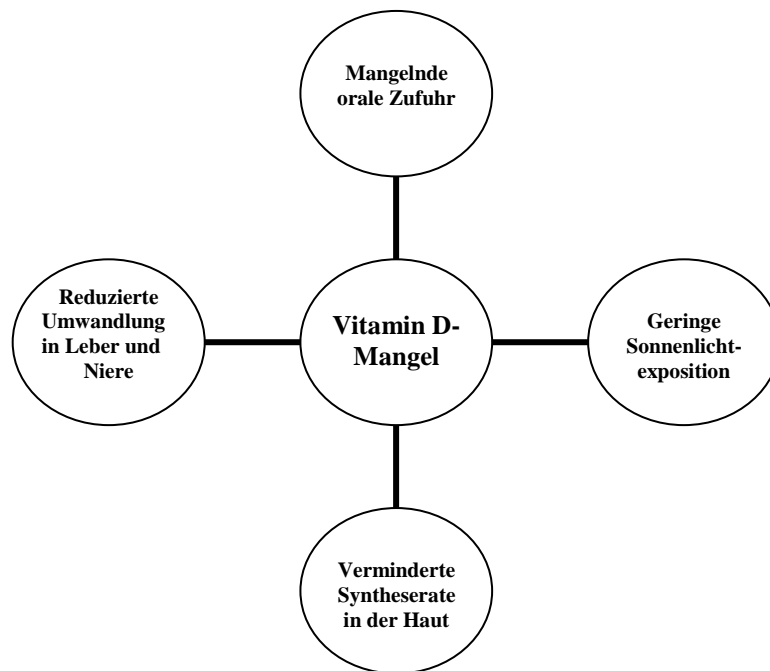


Abbildung 3: Häufige Ursachen eines Vitamin D-Mangels bei älteren Menschen.

2.2.3.3 Zusammenhänge und Folgen

Die bekannteste Folge einer D-Hypovitaminose ist die Rachitis, die durch eine schwere Mineralisationsstörung des Skelettsystems in der Wachstumsphase gekennzeichnet ist [Löffler, Petrides, 1998]. Beim Erwachsenen spricht man in diesem Zusammenhang von Osteomalazie. Diese kann Folge chronischer Leber- und Nierenerkrankungen sein und beruht am ehesten auf einer verminderten Umwandlung von Cholecalciferol in 1,25-Dihydroxycholecalciferol [Löffler, Petrides, 1998].

In den letzten zehn Jahren hat das wissenschaftliche Interesse an Vitamin D vor allem deshalb zugenommen, weil eine Vielzahl an Studien weitreichende assoziative und teilweise auch kausale Zusammenhänge zu verschiedensten klinisch relevanten Gesundheitsaspekten und Krankheiten nahelegt. Nach aktuellem Stand der Wissenschaft steht der Vitamin D-Stoffwechsel in Verbindung mit dem Skelettsystem, Muskelsystem, Herz-Kreislauf-System, Immunsystem und Nervensystem (s. Abb. 4) [Zittermann, 2003].

Beispielsweise wurden in Observationsstudien Zusammenhänge zwischen höheren Vitamin D-Spiegeln und niedrigerer Gesamtmortalität und niedrigerer kardiovaskulärer Mortalität gefunden.

Muskulatur

Knochen

Herz-Kreislaufsystem

Nervensystem

Immunsystem

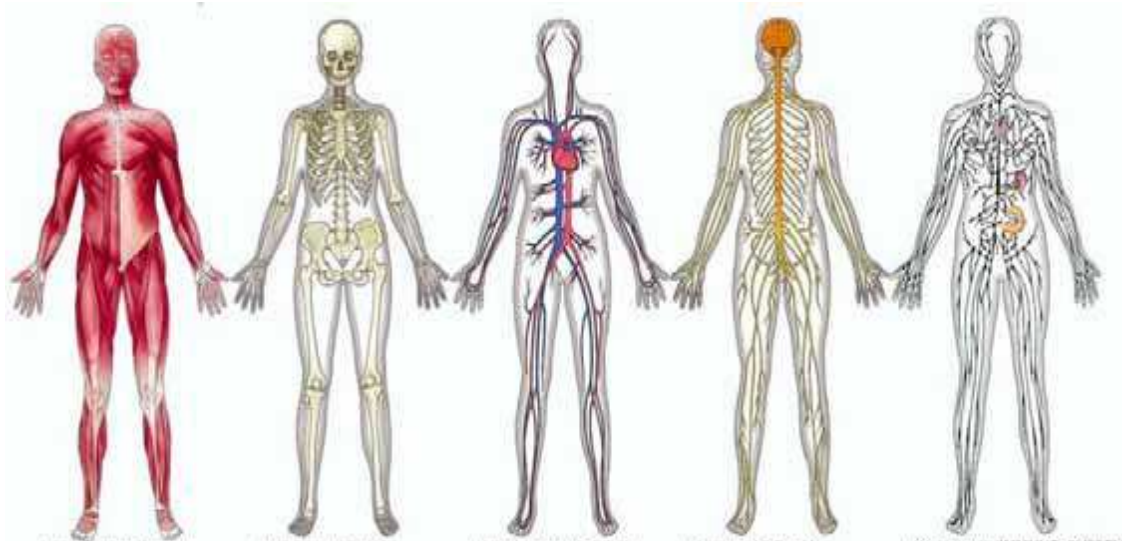


Abbildung 4: Nach gegenwärtigem Stand der Wissenschaft hat der Vitamin D-Stoffwechsel Auswirkungen auf Muskulatur, Knochen, Herz-Kreislaufsystem, Nervensystem und Immunsystem. Die Stärke der Zusammenhänge ist dabei sehr unterschiedlich ausgeprägt und belegt (modifiziert nach Zittermann, 2003).

Dabei bleibt jedoch weitgehend unklar, ob ein inadäquater Vitamin D-Status eine Ursache erhöhter Mortalität ist oder einfach Ausdruck anderer mit Krankheit assoziierter genereller Risikofaktoren, z.B. weniger Aufenthalt im Freien aufgrund reduzierter Mobilität oder aufgrund von Malnutrition. Weiterhin gibt es Hinweise, dass ein höherer Vitamin D-Spiegel mit einem reduzierten Risiko einhergeht, an diversen Krebsarten, Typ I- und Typ-II-Diabetes, Multipler Sklerose, Allergien und Asthma, Infektionskrankheiten und Depression zu erkranken [Thacher, Clarke, 2011]. Die Zusammenhänge sind unterschiedlich stark und stammen in der überwiegenden Mehrheit aus epidemiologischen Studien und Beobachtungsstudien ohne Nachweis von Kausalitäten. Zudem wurden Störfaktoren wie physische Aktivität, gleichzeitige Calciumzufuhr oder Adipositas nicht immer berücksichtigt. Aus den Zusammenhängen generierte Hypothesen wurden bislang kaum in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) auf kausale Zusammenhänge hin überprüft [Thacher, Clarke, 2011].

2.2.4 Vitamin D und Muskulatur

In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass Vitamin D-Metaboliten den Stoffwechsel von Muskelzellen auf verschiedene Art beeinflussen können: durch Veränderung der Gentranskription, über schnelle Pfade unabhängig von einer DNA-Synthese und über allelische Varianten des Vitamin D-Rezeptors [Janssen, Samson, Verhaar, 2002]. Sowohl im

Tiermodell als auch beim Menschen wurde in Skelettmuskelzellen ein Vitamin D-Rezeptor (VDR) nachgewiesen, der spezifisch $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bindet [Janssen, Samson, Verhaar, 2002]. Durch Supplementierung von Vitamin D entstehen nachweisbar kurzfristige Veränderungen im Calcium-Stoffwechsel der Muskelzelle und $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ scheint auch direkt auf die Muskelzellmembran einwirken zu können [Muszkat, Camargo, Griz et al., 2010]. Bei Knock-out-Mäusen, bei denen der VDR fehlte, wurde eine mangelnde Entwicklung der Muskulatur beobachtet, was nahelegt, dass Vitamin D für ein erfolgreiches Muskelwachstum benötigt wird. Die altersabhängige Abnahme des VDR in Muskelzellen könnte dazu beitragen, dass das funktionelle Ansprechen von Myozyten auf $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vermindert ist und sich die Zahl der funktionell relevanten schnellen Typ-II-Muskelfasern verringert [Montero-Odasso, Duque, 2005]. Die physiologischen Grundlagen für den Zusammenhang zwischen Vitamin D und Muskulatur und potentiell auch der Sarkopenie sind also gegeben.

Die Studienlage ergibt bislang ein uneinheitliches Bild, was den Zusammenhang zwischen Vitamin D und Muskulatur angeht. Insbesondere ist zu unterscheiden, ob eher Zusammenhänge zu einer globalen Zielgröße wie physischer Performance untersucht wurden, so z.B. zwischen Vitamin D und Stürzen, bei denen auch eine Reihe an nicht-muskulären Faktoren eine wesentliche Rolle spielen kann oder ob ein direkter Zusammenhang zwischen Vitamin D und Muskulatur untersucht wurde. In letzterem Fall ist zusätzlich zu unterscheiden, ob Muskelfunktion, Muskelkraft oder Muskelmasse untersucht wurden. Daten zum Zusammenhang zu einer exakt definierten Sarkopenie sind zudem bislang rar.

Betrachtet man die derzeitige Studienlage, überwiegen Untersuchungen, die sich auf querschnittliche Erhebungen stützen. Beispielhaft stellten Janssen und Kollegen in ihrem Review über Vitamin D-Defizienz, muskuläre Funktion und Stürze bei älteren Menschen fest, dass sich ein niedriger Vitamin D-Spiegel assoziiert mit einer reduzierten Greifkraft und einer reduzierten Gehstrecke zeigte. Personen, die eine niedrigere Greifkraft aufwiesen, unfähig waren, Treppen zu steigen oder gestürzt waren, wiesen einen signifikant niedrigeren Vitamin D-Spiegel auf als jene, auf die genannte Bedingungen nicht zutrafen. Aus der Interpretation der zum damaligen Zeitpunkt vorliegenden interventionell designten Studien ergaben sich Hinweise, dass eine Supplementierung von Vitamin D insbesondere bei Hochrisikogruppen wie gebrechlichen, häuslich gebundenen Menschen dazu beitragen kann, die Muskelkraft und Funktionalität zu erhalten. Allerdings räumten die Autoren auch ein, dass der Vitamin D-Status nur eine von vielen Bedingungen ist, welche die muskuläre Funktion beeinflussen. So sei der altersabhängige Abbau der Muskulatur durch eine Vitamin D-Substitution nicht zu vermeiden und ein durch Komorbidität und konsekutive Immobilität bedingte Muskelschwäche auch durch Ausgleich

eines zusätzlich bestehenden Vitamin D-Mangels nicht zu beheben [Janssen, Samson, Verhaar, 2002].

Noch 2003 fanden Latham und Kollegen in einem systematischen Review von 13 Randomised Controlled Trials (RCT) keine Evidenz dafür, dass eine alleinige Substitution von Vitamin D Muskelkraft und physische Performance verbessern bzw. das Sturzrisiko senken kann, auch wenn damals einige Daten Hinweise auf einen positiven Effekt einer kombinierten Substitution von Vitamin D und Calcium ergaben [Latham, Anderson, Reid, 2003].

Bischoff-Ferrari und Kollegen kamen dann jedoch in einer 2009 publizierten Metaanalyse unter Berücksichtigung von insgesamt 10 doppel-blinden RCT's zu dem Schluss, dass eine Supplementation von 700-1000 IU Vitamin D pro Tag das Sturzrisiko älterer Personen um 19-26% senken konnte. Niedrigere Dosierungen schienen keinen sturzrisikosenkenden Effekt zu haben, ebenso hing die Effektivität der Supplementation auch von den erreichten Serumspiegeln (mindestens 60 nmol/l) ab. Inwieweit dieser Effekt auf eine Beeinflussung der Muskulatur zurückzuführen ist, lässt sich aus diesen Ergebnissen allein heraus nicht sicher beurteilen. Die Autoren gaben jedoch zu bedenken, dass Muskelschwäche als ein typisches Symptom einer Vitamin D-Defizienz ein bedeutender Risikofaktor für Stürze ist und die Bindung von Vitamin D an den VDR im Muskelgewebe die dortige Proteinneusynthese anregen kann, wodurch ein mittelbarer Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status, muskulärer Funktion und Stürzen hergestellt werden kann, der den theoretischen Hintergrund der o. g. Analysen bildet [Bischoff-Ferrari, Dawson-Hughes, Staehelin et al., 2009].

Annweiler und Kollegen untersuchten den Zusammenhang zwischen Vitamin D und physischer Performance und beurteilten in ihrem systematischen Review acht Observations- und acht Interventionsstudien, in denen Muskelkraft, Gang, Balance und Sturzereignisse die Zielgrößen darstellten. Hierbei ergaben sich kontroversere Ergebnisse. Fünf Observationsstudien zeigten einen signifikant positiven Zusammenhang zu den untersuchten Parametern physischer Performance, drei zeigten keinen Zusammenhang. Vier der fünf Interventionsstudien zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zur Balance und zwei von drei keinen signifikanten Zusammenhang zum Gangbild. In den sieben Studien, die den Effekt auf die Muskelkraft untersuchten, zeigte sich bei vier ein signifikantes Ergebnis [Annweiler, Schott, Berrut et al., 2009]. In der FITNESS-Studie profitierten die über 65jährigen, gebrechlichen Teilnehmer nicht hinsichtlich einer Verbesserung ihrer physischen Performance, obwohl die meisten sogar einen defizienten Vitamin D-Status (< 25 nmol/l) zu Beginn aufwiesen [Latham, Anderson, Lee et al., 2003]. Dies steht im Gegensatz zu der Theorie, dass vor allem ein niedriger Ausgangswert - durch den zu erzielenden maximalen Effekt - die entscheidende Voraussetzung für Verbesserungen ist.

Zusätzlich zu den bei Annweiler et al. analysierten Studien kann die Studie von Moreira-Pfrimer und Kollegen genannt werden, die in einem prospektiven RCT an einer Gruppe älterer Patienten in Pflegeheimen zeigten, dass eine Substitution von durchschnittlich 3600 IE Vitamin D/Tag und Calcium über einen Zeitraum von 6 Monaten zu einer signifikanten Verbesserung der Muskelkraft der Hüftflexoren und Knieextensoren geführt hat im Vergleich zu einer Gruppe, die lediglich Calcium und Placebo erhielt [Moreira-Pfrimer, Pedrosa, Teixeira et al., 2009].

Ebenfalls Annweiler und Kollegen bewerteten in Anknüpfung an die o. g. Ergebnisse von Bischoff-Ferrari et al. in einem weiteren ausführlichen Review die Rolle des Vitamin D zur Sturzprävention. In einer zusammenfassenden Betrachtung der bis dato vorliegenden Studienergebnisse wird die Bedeutung des Vitamin D zur Sturzprävention betont, allerdings neben dem positiven Einfluss auf muskuläre Faktoren auch die gleichzeitige Bedeutung neurologischer Faktoren zur Verbesserung von Gleichgewicht, posturaler Stabilität und lokomotorischer Performance hervorgehoben [Annweiler, Montero-Odasso, Schott et al., 2010]. Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und Muskelmasse ergeben kein einheitliches Bild. So fand sich in einer Untersuchung an 195 älteren Frauen und 142 älteren Männern lediglich bei den Frauen eine signifikante positive Korrelation zwischen Vitamin D-Status und Muskelmasse, nicht jedoch bei Männern [Iannuzzi-Sucich, Prestwood, Kenny, 2002]. In einer weiteren Untersuchung neueren Datums zeigte sich die Muskelmasse jedoch konsistent positiv assoziiert mit dem Vitamin D-Spiegel. Studienteilnehmer mit einem Vitamin D-Spiegel < 50 nmol/l hatten hier zudem eine niedrigere Beinmuskelkraft und –qualität als jene mit einem Spiegel > 50 nmol/l [Scott, Blizzard, Fell et al., 2010].

Mit dem expliziten Zusammenhang zwischen Vitamin D und einer fest definierten Sarkopenie beschäftigten sich Visser und Kollegen. Die im Rahmen der Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) durchgeführten Untersuchungen zeigten bei ≥ 65 jährigen beiderlei Geschlechts, bei denen zu Beginn der Studie und nach 3 Jahren als diagnostische Parameter für Sarkopenie bei 1008 Probanden die Greifkraft gemessen und bei 331 Probanden auch die Muskelmasse mittels DXA bestimmt wurde, in Abhängigkeit vom Vitamin D und Parathormon-Spiegel ein erhöhtes Risiko, eine Sarkopenie zu entwickeln. Diese Effekte wurden unabhängig von potentiellen Einflussfaktoren wie körperlicher Aktivität, chronischen Krankheiten, Rauchen und BMI beobachtet [Visser, Deeg, Lips, 2003].

2.2.5 Messung

1,25(OH)₂D ist zwar die aktive Form des Vitamin D, eignet sich aber nicht zur Messung und Bestimmung des Vitamin D-Status. Dies liegt daran, dass ein Mangel an Vitamin D zu einer

Erhöhung des Parathormon führt, welches die Aktivität der renalen 1-alpha-Hydroxylase steigert, wodurch die Umwandlung des verfügbaren 25(OH)D in 1,25(OH)₂D gefördert wird. Daher kann selbst bei einem an sich niedrigen Vitamin D-Level das 1,25(OH)₂D im Normbereich erhalten bleiben [Binkley, Krueger, Lensmeyer, 2009]. Die Messung von 25(OH)D, welches im Blut mit einer biologischen Halbwertszeit von ca. 12-19 Tagen zirkuliert und den besten Indikator der körpereigenen Versorgungslage mit Vitamin D darstellt, hat sich daher als Standard zur Bestimmung des Vitamin D-Status etabliert [Zittermann, 2003]. Zwar existieren zwei chemisch unterschiedliche Formen des Vitamin D, nämlich Vitamin D₂ und Vitamin D₃, deren verschiedene Konzentrationen bei der Messung des 25(OH)D nicht direkt berücksichtigt werden, doch gibt es bislang keine sicheren Hinweise darauf, dass diese unterschiedliche physiologische Wirkungen haben [Binkley, Krueger, Lensmeyer, 2009].

2.2.6 Prävention und Therapie

Zur Prävention ist vor allem eine ausreichende Sonnenlichtexposition nötig. Generelle Empfehlungen sind aufgrund unterschiedlicher Hauttypen nicht möglich, zudem ist die Dauer der Exposition von Jahreszeit und Tageszeit abhängig. Eine Hautschädigung durch einen Sonnenbrand ist zu vermeiden und daher sollte eine Exposition von mehr als einer Minimalen Erythem-Dosis (MED. Minimaldosis bis zum Erreichen einer Hautrötung) nicht überschritten werden. Im Allgemeinen gilt aber eine Sonnenexposition der Arme und Beine für 5-30 Minuten in der Mittagszeit als ausreichend und eine Bestrahlung von 6-10% der Körperoberfläche mit einer MED soll äquivalent zu einer Einnahme von 600-1000 IU Vitamin D sein [Zhang, Naughton, 2010].

Weiterhin kann ein Teil des Bedarfs über die Nahrung gedeckt werden, so z. B. durch Verzehr von Lachs, Sardinen, Makrelen, Thunfisch, Shiitake Pilzen und Eigelb. Für ältere Erwachsene wird eine Supplementation von mindestens 600 IU / Tag zur Prävention empfohlen [Kulie, Groff, Redmer et al., 2009].

Zum Ausgleich eines schweren Vitamin D-Mangels werden meist Loading Dosen von 10000-50000 IU verabreicht. Als Erhaltungsdosis ist eine Zufuhr von 800-1000 IU/Tag oder bis 50000 IU/Monat zu empfehlen. Als oberes Limit einer längerfristigen Therapie gilt eine Substitution von 2000 IU/Tag [Kennel, Drake, Hurley, 2010].

2.3 Sarkopenie

Die Sarkopenie wurde erstmals 1988 durch Irwin H. Rosenberg als klinisch relevantes Phänomen auf einem Kongress in Albuquerque in New Mexico, USA vorgestellt [Rosenberg, 1997]. Rosenberg schlug auch als erster die Begriffe Sarkomalazie bzw. Sarkopenie vor, wovon sich letzterer international durchgesetzt hat. Es handelt sich um eine Wortschöpfung aus dem Griechischen (sarx steht für „Fleisch“ und penia für „Mangel“ oder „Verlust“), die in Anlehnung an den bereits etablierten Begriff Osteopenie, der eine verringerte Knochendichte bezeichnet, erfolgte. Die Sarkopenie beschreibt den mit dem Alterungsprozess verbundenen Verlust an Muskelmasse (nach einigen Definitionen auch Verlust von Muskelkraft und –funktion) und entsteht auf der Basis altersphysiologischer Veränderungen der Körperzusammensetzung (Vgl. Abb. 5). Ab einem Alter von 50 Jahren nimmt die Muskelmasse jährlich um 1-2 % ab. Die Muskelkraft reduziert sich um ca. 1,5% im Alter von 50-60 Jahren, danach um ca. 3% pro Jahr [von Haehling, Morley, Anker, 2010].

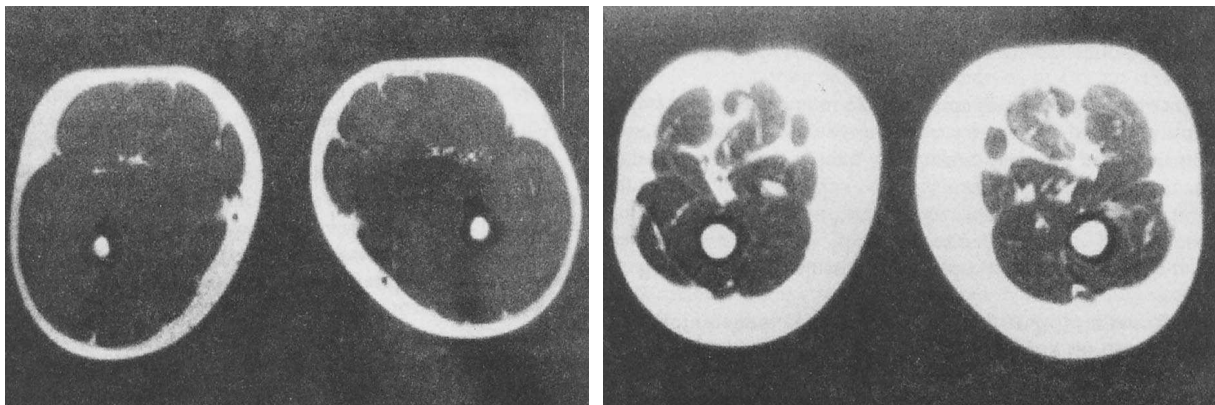


Abbildung 5: MRT-Bild des Oberschenkels einer sportlichen aktiven 20jährigen (links) und einer sportlich nicht aktiven 64jährigen Frau. Bei der älteren Frau sind eine Schrumpfung der Muskulatur und deutlich mehr Fetteinlagerungen zu sehen [aus Rosenberg, 1997].

Ein wesentlicher Punkt in der Beschaffenheit der Sarkopenie liegt in der Kombination aus quantitativem und qualitativem Rückgang der Muskulatur. Quantitativ nimmt äquivalent zum Rückgang der gesamten Körperzellmasse mit fortschreitendem Alter auch die Anzahl der Myozyten ab. Gleichzeitig verringert sich der Proteingehalt der verbleibenden Muskelzellen. Qualitativ nimmt die Muskelkraft ab, was sich in der Kraft, die eine einzelne Muskelfaser im Vergleich zur ihrer Größe produziert, ausdrückt [Roubenoff, Hughes, 2000].

Kennzeichnend für die Sarkopenie ist jedoch trotz zugrundeliegender altersphysiologischer Veränderungen im engeren Sinne ein über das normale Maß hinausgehender Abbau, der klinische Folgeerscheinungen bedingt und nicht bei jedem älteren Menschen automatisch auftritt.

Die genaue Einordnung der Sarkopenie – als Teil des physiologischen Alterungsprozesses oder als Krankheitsprozess – bleibt bis heute strittig.

Der Übergang zu einem als pathologisch relevant zu charakterisierenden Phänomen, welches eine Klassifizierung als Geriatriisches Syndrom erlaubt, wäre indes von dem Zeitpunkt abhängig zu machen, an dem das Ausmaß der Sarkopenie zu funktionellen Einschränkungen führt, die wiederum in Behinderung und einen Verlust an Selbständigkeit münden können. Beispielhaft könnte eine fortgeschrittene Sarkopenie zu Gangunsicherheit, Stürzen und damit einhergehenden Verletzungen führen, die wiederum wie z.B. im Falle der im Alter häufigen Oberschenkelhalsfraktur weitere negative Folgen nach sich ziehen. Wann und ob dieser Zeitpunkt des Übergangs zum Syndrom erreicht wird, hängt von vielen Faktoren ab, wie dem Ausgangsniveau der Muskelmasse sowie der Geschwindigkeit und dem Ausmaß des Muskelabbaus. Diese sind ihrerseits wiederum von weiteren Faktoren wie der individuellen körperlichen Aktivität abhängig [Roubenoff, Houghes, 2000]. Durchschnittlichen Schätzungen zufolge sind 5-12% älterer Menschen zwischen 60 und 70 Jahren und 11-50% der ≥ 80 jährigen von der Sarkopenie betroffen [von Haehling, Morley, Anker, 2010]. Abzugrenzen von der Sarkopenie ist insbesondere die Kachexie mit dem typischen deutlicher ausgeprägten Gewichtsverlust. Diese ist auch durch eine Veränderung der Körperzusammensetzung und eine Abnahme der Magermasse bzw. Muskulatur gekennzeichnet, entwickelt sich aber meist auf dem Boden einer Grunderkrankung wie z. B. Malignomen, chronischer Herzinsuffizienz, chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung oder fortgeschrittener Niereninsuffizienz [Bauer, Wirth, Volkert et al., 2006].

2.3.1 Ursachen

Die Genese der Sarkopenie ist multikausal bedingt. Sie umfasst neben einer wahrscheinlichen genetischen Komponente neurologische, metabolische sowie hormonelle Faktoren und wird durch den Ernährungsstatus sowie das Ausmaß der individuellen körperlichen Aktivität beeinflusst. Somit kann eine Vielzahl interner und externer Faktoren zu ihrer Entstehung beitragen.

Die Skelettmuskulatur besteht aus verschiedenen Fasertypen. Im Wesentlichen werden langsame Typ I-Fasern und schnelle Typ II-Fasern unterschieden. In post mortem-Untersuchungen konnte ein altersabhängiger Schwund an Muskelfasern nachgewiesen werden, der in toto stärker die schnellen Typ II-Fasern betrifft. Diese Veränderungen haben Auswirkungen auf die Muskelfunktion. So ist die Muskelkraft bei 70jährigen um 20-40% geringer als bei 20jährigen.

Auch die sogenannte Muskelpower, das Produkt aus Kraft und Geschwindigkeit der Muskelkontraktion, nimmt insbesondere durch den Verlust an Typ II-Fasern ab [Drey, 2010]. Die Funktion der Mitochondrien in der Muskulatur besitzt ebenfalls eine Bedeutung in der Pathophysiologie der Sarkopenie. Die mitochondriale DNA und die Proteinsynthese nehmen mit dem Alter ab, so dass die Anzahl mitochondrialer Proteine verringert ist, die zudem auch eine geringere Aktivität aufweisen. Dies resultiert in einer ca. 50%igen Abnahme an oxidativer Kapazität und zudem steht weniger ATP für den Vorgang der Muskelkontraktion zur Verfügung, was sekundär auch zur altersassoziierten Reduktion der aeroben Kapazität beiträgt [Drey, 2010]. Möglicherweise besteht auch ein Zusammenhang zwischen der Abnahme der mitochondrialen Funktion und vermehrtem oxidativen Stress durch Entstehung freier Radikale. Durch oxidativen Stress kann in den Muskelzellen sowohl die nukleäre als auch die mitochondriale DNA geschädigt und somit langfristig die muskuläre Funktion beeinträchtigt werden [Drey, 2010]. Vermutlich spielt auch die alterssabhängige Zunahme apoptotischer Aktivität, die in verschiedenen mitotischen Geweben nachgewiesen wurde, eine pathophysiologische Schlüsselrolle bei der Abnahme der Skelettmuskelzellen [Leeuwenburgh, 2003]. Hinsichtlich der neurologischen Faktoren erscheint interessant, welche Rolle die mit fortschreitendem Alter abnehmende Zahl von Motoneuronen des Rückenmarks und funktionsfähiger motorischer Einheiten einnimmt. Geht ein Motoneuron unter, resultiert dies in einer Denervierung der Muskelfasern innerhalb der entsprechenden motorischen Einheit. Die Fasern atrophieren und sterben schließlich ab, was im Endeffekt zu einer Abnahme der Muskelmasse führt. Zwar ist in begrenztem Umfang ein „Remodelling“ möglich, bei dem angrenzende Motoneuronen die denervierten Muskelfasern mit-innervieren, meist handelt es sich dabei aber um langsame Motoneurone, die sich weniger schnell kontrahieren und eine geringere Kraftentfaltung produzieren können. Dies ist funktionell relevant und könnte z. B. zu einer Beeinträchtigung des Gleichgewichts und der Ganggeschwindigkeit führen [Roubenoff, 2001; Drey, 2010]. Zentral bedeutsam in der Pathogenese der Sarkopenie ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand die Veränderung des Hormonstatus im Alter, konkret die Abnahme anaboler und Zunahme kataboler Hormone. Werden vermindert anabole Hormone produziert wie z. B. Testosteron, Östrogen und Wachstumshormon (GH), können in der Skelettmuskulatur nur noch in geringerem Ausmaß Aminosäuren eingeschleust und Proteine synthetisiert werden [Deschenes, 2004]. Östrogen und Testosteron können zudem die Produktion katabol wirkender Zytokine wie IL-6 inhibieren, was sich indirekt ebenfalls auf die Muskulatur auswirken kann (s. u.). Erhöhte Serumkortisol-Spiegel führen gleichzeitig zu einer Hemmung der Synthese von Muskelproteinen.

Die Rolle des Vitamin D in Bezug auf das Muskuloskeletale System ist in Abschnitt 2.2 näher beschrieben. Auch in der Skelettmuskulatur sind Vitamin D-Rezeptoren nachgewiesen worden. Durch Bindung von Vitamin D an diese Rezeptoren wird die Proteinsynthese im Muskel gefördert und eine Calciumaufnahme vermittelt. Niedrige Vitamin D-Spiegel zeigten sich assoziiert mit einer Atrophie von überwiegend schnellen Typ II-Fasern, wodurch eine Sarkopenie begünstigt werden könnte [Burton, Sumukadas, 2010].

In einigen Studien konnte zudem ein Zusammenhang zwischen dem Spiegel bestimmter Zytokine und der Muskelmasse nachgewiesen werden. Insbesondere eine Zunahme proinflammatorischer Zytokine wie z. B. Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) oder Tumornekrosefaktor Alpha (TNF- α), welche zur Hemmung der Muskelproteinsynthese und Steigerung der Proteolyse beitragen können, zeigten sich mit niedriger Muskelmasse und Sarkopenie assoziiert. Ergebnissen der Framingham Heart Study zufolge erwies sich IL-6 zumindest bei Frauen gar als Prädiktor eines überdurchschnittlichen Verlustes von Muskelmasse, wohingegen der Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) mit einem geringeren Verlust an Muskelmasse über 2 Jahre assoziiert war, dies jedoch nur bei Männern [Payette, Roubenoff, Jacques et al., 2003].

An externen pathophysiologischen Faktoren ist besonders eine kalorisch nicht ausreichende Ernährung und eine mangelnde Zufuhr von Protein und Mikronährstoffen sowie eine bewegungsarme Lebensweise mit langjähriger Unterbeanspruchung der Muskulatur zu nennen. Eine aktive Lebensweise mit regelmäßiger Beanspruchung der Muskulatur sorgt zum einen für ein höheres Ausgangsniveau an Muskelmasse und –kraft und zeigt zum anderen einen Zusammenhang zu niedrigeren Spiegeln inflammatorischer Biomarker, die o. g. nachteilige Effekte bedingen können. Das Ausmaß der Proteinzufuhr beeinflusst nachgewiesenermaßen die Muskelmasse und deren Veränderung im Alter. In der Health ABC Study zeigte sich in einer Beobachtungszeit von 3 Jahren bei den Teilnehmern mit der höchsten Proteinzufuhr eine bis zu 40% geringere Abnahme der fettfreien Masse [Houston, Nicklas, Ding et al., 2008].

Viele Komorbiditäten können ebenfalls zur Entstehung beitragen, sei es, dass sie zu einer reduzierten physischen Aktivität und damit Unterbeanspruchung und Rückbildung der Muskulatur führen, oder sei es, dass sie zur vermehrten Bildung proinflammatorischer Zytokine führen, die proteolytische und myodegenerative Prozesse fördern [Muscaritoli, Anker, Argiles et al., 2010]. Diskutiert wird zudem, dass Atherosklerose über eine Reduktion der Durchblutung und Oxygenierung der Muskulatur zu Sarkopenie führen kann [Hamerman, 1999]. Einen Überblick über Einflussfaktoren auf die Entstehung der Sarkopenie bietet auch Abb. 29 in Abschnitt 6.2.1.

2.3.2 Symptome

Besonders in frühen Stadien macht sich die Sarkopenie nicht immer durch klinische Symptome bemerkbar. Häufig lassen sich erst aus den Folgen Rückschlüsse auf eine bereits vorhandene Sarkopenie ziehen (s. Abschnitt 2.3.3)

Sarkopenie kann sich als Muskelschwäche zeigen und sich durch einen Verlust an Kraftausdauer bemerkbar machen. Muskuläre Inanspruchnahme führt dann meist zu früherer Erschöpfung und rascher Ermüdbarkeit. Ein Gewichtsverlust kann auf eine Abnahme der Muskelmasse hindeuten. Dieser fehlt hingegen aber bei der sarkopenischen Adipositas, wo eine Gewichtszunahme bestehen kann, die auf einer Zunahme der Fettmasse mit gleichzeitiger Abnahme der Muskelmasse beruht.

2.3.3 Folgen der Sarkopenie

Die meisten Funktionen, die für ein unabhängiges, selbständiges Leben erforderlich sind (Aufstehen, Gehen, Treppen steigen, Aktivitäten des täglichen Lebens) setzen ein bestimmtes Maß an Muskelkraft voraus. Einschränkungen in Mobilität und Funktionalität gelten daher als die bedeutsamsten möglichen Folgen einer fortgeschrittenen Sarkopenie. Derartige Zusammenhänge wurden mittlerweile vermehrt in querschnittlichen, aber auch in längsschnittlichen Erhebungen festgestellt. Als eine der ersten Untersucher beschrieben Baumgartner und Kollegen 1998 einen signifikanten Zusammenhang zwischen Sarkopenie und selbstberichteten physischen Einschränkungen bei Einwohnern Neu-Mexikos in den USA [Baumgartner, Koehler, Gallagher et al., 1998].

Fantin und Kollegen beobachteten in einer Studie an gesunden 69 Frauen und 62 Männern im Alter zwischen 69 und 74 Jahren, die über einen Zeitraum von 5,5 Jahren untersucht wurden, einen deutlichen Verlust an Gesamtmuskelmasse, Extremitätenmuskelmasse und Beinmuskelmasse bei gleichzeitiger Zunahme der Fettmasse. Die Wahrscheinlichkeit, eine zunehmende Behinderung, definiert als Verlust an ADL-Kompetenz, zu erleiden, war signifikant mit der Abnahme an Gesamtmuskelmasse assoziiert. Probanden mit einem Verlust an Extremitäten- bzw. Beinmuskelmasse zeigten dabei ein 2-fach erhöhtes Risiko zunehmende Behinderung zu erleiden [Fantin, Di Francesco, Fontana et al., 2007]. Auch Janssen und Kollegen kamen nach einer querschnittlichen Untersuchung an 4504 Erwachsenen zu dem Ergebnis, dass zumindest eine fortgeschrittene Sarkopenie mit einer zweifach (bei Männern) bzw. dreifach (bei Frauen) erhöhten Wahrscheinlichkeit einhergeht, an funktionellen Einbußen und alltagsrelevanten physischen Einschränkungen zu leiden [Janssen, Heymsfield, Ross, 2002]. In einer anderen Studie im längsschnittlichen Design zeigten sich sowohl Muskelmasse als auch

Muskelkraft mit einem signifikant erhöhten Risiko für einen Verlust an Mobilität assoziiert [Visser, Goodpaster, Kritchevsky et al., 2005]. Die Immobilität infolge von Behinderung führt zu verminderter Beanspruchung der Muskulatur, wodurch die Sarkopenie noch verstärkt werden kann, so dass an diesem Punkt ein Circulus vitiosus entstehen kann [Abate, Di Iorio, Di Renzo et al., 2007]. Nicht nur die physische Performance wird schlechter, sondern auf lange Sicht nehmen auch der Grundumsatz und die aerobe Kapazität ab. Physisch anspruchsvolle Aktivitäten werden immer schwieriger bewältigbar. Damit wird die Motivation, durch entsprechendes Training dem Abbauprozess gegenzusteuern, durch den erhöhten Aufwand geringer [Lang, Streeper, Cawthon et al., 2010].

2.3.4 Diagnostik

Es existieren eine Reihe diagnostischer Möglichkeiten zur Einschätzung bzw. Bestimmung der Muskelmasse, wie anthropometrische Messungen, Bestimmung der Kreatinin-Ausscheidung über 24 Stunden, Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), Doppel-Röntgen-Absorptiometrie (engl. Dual Energy X-Ray Absorptiometry, abgekürzt DEXA), Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), Ultraschall und Gesamtkörperkalium-Messung. Am genauesten können Muskelmasse, -querschnitt und -qualität (berücksichtigt Dichte des Muskelgewebes und Ausmaß der Fettinfiltration) mit CT oder MRT bestimmt werden. Hohe Kosten und Aufwand der Messung sowie die Strahlenbelastung bei der CT machen diese Methoden jedoch für große klinische Studien und den klinischen Gebrauch weniger attraktiv. BIA-Messung und anthropometrische Messungen sind kostengünstig und für den Patienten nicht belastend, aber weniger akkurat. Ultraschall ist ebenfalls kostengünstig und schnell durchführbar, benötigt aber einen sehr geschulten Untersucher, um valide und reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen [Pahor, Manini, Cesari, 2009].

Als sowohl kostengünstige wie auch sensitive und akkurate Methode hat sich daher die auch im Rahmen dieser Arbeit verwendete DEXA-Messung zunehmend durchgesetzt. Sie wurde 2011 auch von einem Expertengremium zur gezielten Diagnostik der Sarkopenie empfohlen [Fielding, Vellas, Evans et al., 2011].

Ein häufiges Verfahren bei Nutzung der DEXA stellt die kombinierte Bestimmung der Masse der Extremitätenmuskulatur im Verhältnis zur Körpergröße dar. Gegenwärtig besteht ein breiter Konsens darin, eine Person dann als sarkopenisch einzustufen, wenn dabei Werte von zwei Standardabweichungen unterhalb des Durchschnitts einer jungen gesunden Vergleichspopulation ermittelt werden [Fielding, Vellas, Evans et al., 2011].

2010 wurde ein Konsensus-Dokument veröffentlicht, welches zur Definition der Sarkopenie insgesamt drei Kriterien vorschlägt:

- Verringerte Muskelmasse (Untersuchungsmethode: DEXA-Scan)

in Kombination mit

- entweder verringerter Muskelkraft (Untersuchungsmethode: Handkraft-Messung)

- oder verringerter physischer Performance (Untersuchungsmethode: Messung der Ganggeschwindigkeit) [Cruz-Jentoft, Baeyens, Bauer et al., 2010].

Der Gedanke hinter dieser Kombination zweier diagnostischer Kriterien ist, dass eine reine Bestimmung der Muskelmasse durch z. B. ein bildgebendes Verfahren nur ungenügend Aufschluss über die Funktionalität bei sarkopenischen Personen liefert. Um von einer klinisch manifesten Sarkopenie sprechen zu können, sollten daher neben der Muskelmasse auch die Kraft oder die Ganggeschwindigkeit unterhalb eines spezifischen Cut-Off-Wertes liegen. Allerdings kann eine Reihe an Komorbiditäten, die unabhängig von einer Sarkopenie existieren können, wie z. B. bewegungsabhängige Schmerzen bei Osteoarthritis, reduzierte Gehstrecke aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) oder neurologische Komplikationen wie Claudicatio spinalis oder residuelle Hemiparesen infolge von Schlaganfällen das Ergebnis der Messung der Ganggeschwindigkeit verzerren. Diese Informationen sind folglich im Rahmen genauer anamnestischer Befragungen vorab zu gewinnen.

Die DEXA-Messung ist im Methodenteil Abschnitt 4.3.2 beschrieben. Methoden zur Bestimmung der Greifkraft und zur Einschätzung der Ganggeschwindigkeit (Timed Up&Go-Test) wurden im Rahmen des Frailty-Assessments verwendet und sind im Abschnitt 4.3.1 beschrieben.

2.3.5 Präventive und therapeutische Ansätze

Als effektivste Form sowohl der Prävention als auch therapeutischen Intervention gilt eine ausreichende körperliche Aktivität mit regelmäßigem Training der Muskulatur in Kombination mit einer kalorisch optimalen Ernährung mit ausreichender Proteinzufuhr [Roubenoff, Hughes, 2000]. Es gilt als gesichert, dass Krafttraining bei Älteren durch eine Erhöhung des Muskelvolumens sowie eine Optimierung der Rekrutierung und Frequenzierung motorischer Einheiten zu einer Zunahme der Muskelkraft führt [Mayer, Scharhag-Rosenberger, Carlsohn et al., 2011]. Individuell angepasstes Krafttraining zur Reduktion der Sarkopenie und zum Erhalt und Ausbau der motorischen Kompetenz kann somit empfohlen werden.

Auf die Bedeutung einer ausreichenden Proteinzufuhr- empfohlen werden ca. 1-1,2 g/kg Körpergewicht täglich- wurde bereits in Abschnitt 2.3.1 hingewiesen. Auch die Zufuhr

essentieller Aminosäuren war in mehreren Studien mit positiven Effekten hinsichtlich gesteigerter Muskelmasse und verbesserter physischer Performance verknüpft [von Haehling, 2010].

Die Vitamin D-Substitution gilt als weitere therapeutische Option. Auch an Muskelzellen befindet sich ein Rezeptor für Vitamin D und einige Studien ergaben Hinweise darauf, dass sich durch interventionelle Gaben von Vitamin D die muskuläre Funktion verbessern und das Sturzrisiko reduzieren lassen [Drey, 2010; Bischoff, Stähelin, Dick et al., 2003; Pfeifer, Begerow, Minne et al., 2009]. Nicht alle Studienergebnisse sind aber so konsistent, dass gegenwärtig von der Vitamin D-Substitution als einer definitiven Therapie für die Sarkopenie gesprochen werden kann (Nähere Einzelheiten zu Vitamin D s. a. Abschnitt 2.1.).

Vereinzelt wurde ein positiver Effekt durch Substitution anaboler Hormone auf die Muskulatur beschrieben. So konnten Atkinson et al. einen muskelerhaltenden Effekt von Testosterongaben bei gebrechlicheren älteren Männern im Vergleich zu einer Placebogruppe nachweisen [Atkinson, Srinivas-Shankar, Roberts et al., 2010]. Insgesamt haben hormonelle Ersatztherapien mit Testosteron, Östrogen oder Wachstumshormon jedoch insbesondere unter dem Aspekt einer Nutzen-Risiko-Abwägung keine wegweisenden Ergebnisse erbracht und können somit bislang nicht zur Behandlung einer Sarkopenie empfohlen werden. Gegenwärtig laufen jedoch weitere Studien in diesem Zusammenhang; auch neuere Therapieansätze wie z. B. zur Hemmung von Myostatin, welches als Gegenspieler der für Differenzierung und Proliferation von Muskelfasern zuständigen Faktoren wirkt, werden untersucht [Lang, Streeper, Cawthon et al., 2010]. Nachdem in Observations-Studien positive Zusammenhänge zwischen der Einnahme von ACE-Hemmern und der Funktion der Skelettmuskulatur bzw. physischer Performance gefunden wurden, bleibt abzuwarten, ob sich in künftigen randomisierten kontrollierten Studien daraus auch eine therapeutische Option ableiten lässt [Onder, Vedova, Pahor, 2006].

2.4 Frailty – Syndrom

Frailty (dt. Gebrechlichkeit) bzw. frail (dt. gebrechlich) sind Begriffe, die international synonym zu einem komplexen geriatrischen Syndrom, dem sogenannten Frailty-Syndrom, verwendet werden, welches häufig eine ganze Spannweite verschiedener Verfassungen des älteren Menschen wie z.B. generelle Altersschwäche, Kraftlosigkeit, Krankheitsanfälligkeit oder Senilität beschreiben soll. Zu einer exakten Definition von Frailty gibt es gegenwärtig noch keinen klaren wissenschaftlichen Konsens. Die Sichtweise der meisten Autoren stimmt jedoch

darin überein, dass Frailty eine Konstellation biomedizinischer Faktoren umfasst, die den physiologischen Status eines älteren Individuums derart beeinflussen, dass seine Kapazität, auf den Organismus einwirkenden umgebenden Stressoren zu widerstehen, reduziert ist [Lally, Crome, 2006].

Stellvertretend für eine ebenfalls weithin akzeptierte Ansicht, beschreiben Fried und Kollegen das Frailty-Syndrom als ein multidimensionales biologisches Syndrom, welches durch einen progredienten Verlust an Funktionalität gekennzeichnet ist und mit einem fortschreitenden Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verknüpft ist, bzw. welches in einer verminderten Kapazität auf negative Krankheits- und Umgebungseinflüsse kompensatorisch zu reagieren, resultiert [Fried, Tangen, Walston et al., 2001].

Schätzungen zufolge sind ca. 20-30 Prozent der über 75-Jährigen betroffen, wobei mit fortschreitendem Alter die Zahl der Betroffenen steigt [Topinkova, 2008]. Altern führt jedoch nicht automatisch zu Frailty und nur ein Teil der älteren Menschen ist überhaupt davon betroffen. Diese sind jedoch generell vulnerabler gegenüber gesundheitsgefährdenden Einflüssen, anfälliger dafür, abhängig von Hilfspersonen zu werden, und haben eine reduzierte Lebenserwartung. Als Folge davon wird ein erhöhter Aufwand an medizinischer und sozialer Fürsorge nötig und es werden höhere gesundheitsökonomische Kosten verursacht [Lally, Crome, 2006].

Abzugrenzen von Frailty sind die beim alten Menschen häufige Komorbidität oder Multimorbidität (definiert als gleichzeitiges Bestehen mehrerer Erkrankungen bei einer Person) und die Behinderung (im medizinischen Kontext gemäß WHO-Definition als Fähigkeitsstörung aufgrund der Schädigung einer psychischen, physischen oder anatomischen Struktur zu betrachten, hier als Übersetzung von engl. Disability im Sinne von Unfähigkeit der Selbstversorgung bzw. Abhängigkeit im grundlegenden ADL-Bereich), die jedoch häufig in Kombination auftreten können (s. Abb. 6). Nach Ansicht einiger Autoren, die den Zusammenhang zwischen den genannten drei Entitäten untersucht haben, stellt die Komorbidität eher einen Risikofaktor für Frailty dar, während die Behinderung eher als Folge von Frailty zu betrachten ist [Fried, Tangen, Walston et al., 2001].

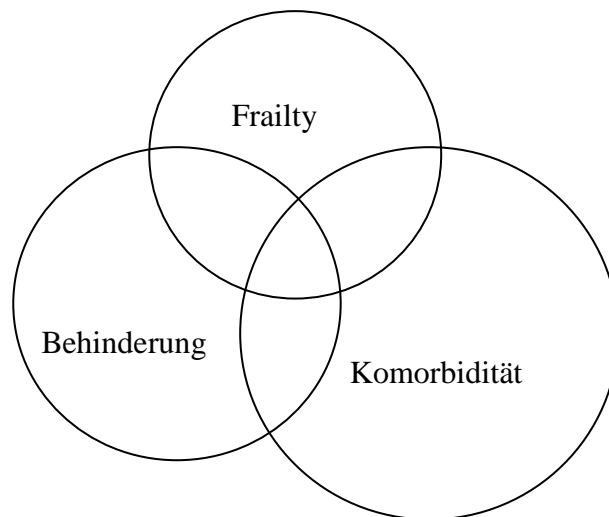


Abbildung 6: Der Zusammenhang zwischen Frailty, Behinderung und Komorbidität (modifiziert nach Lally, Crome, 2007)

Mittlerweile ist das Frailty-Syndrom auch im deutschsprachigen Raum ein fester Begriff und ist sinngemäß auch ein Bestandteil der Definition des geriatrischen Patienten geworden, die 2007 von der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG), sowie dem Bundesverband Geriatrie (BVG), vormals Bundesarbeitsgemeinschaft Geriatrischer Einrichtungen (BAG), ausgearbeitet wurde. Diese definiert geriatrische Patienten durch:

- geriatritypische Multimorbidität
- höheres Lebensalter (überwiegend 70 Jahre und älter)

Oder durch:

- Alter \geq 80 Jahre
- alterstypisch erhöhte Vulnerabilität („frailty“) [von Renteln-Kruse, 2009]

Erst kürzlich veröffentlichten Drey und Kollegen die Ergebnisse ihrer Pilot-Studie zur Anwendbarkeit der Frailty-Kriterien nach Fried in deutschen Hausarztpraxen und kamen zu einem positiven Ergebnis hinsichtlich deren klinischer Anwendbarkeit. Aufgrund der hohen Prävalenz des Frailty-Syndroms wird daher ein routinemäßiges Frailty-Assessment empfohlen, um präventive und therapeutische Maßnahmen frühzeitig einzuleiten [Drey, Wehr, Wehr et al., 2011]. Dies mag den gestiegenen Stellenwert dieses geriatrischen Syndroms auch aus der Perspektive der klinischen Geriatrie verdeutlichen.

Nachfolgend soll versucht werden, Ursachen und Symptome des Frailty-Syndroms sowie diagnostische Möglichkeiten differenziert darzustellen.

2.4.1 Ursachen

Frailty ist prädisponiert durch Altern und einhergehende altersphysiologische Veränderungen. Umgekehrt sind jedoch nicht alle älteren Menschen frail, obwohl Frailty mit Alter assoziiert ist. Frailty wird daher im Gegensatz zum Alterungsprozess auch als potentiell reversibel und zugänglich für Interventionen angesehen. Zwei altersassoziierte Veränderungen scheinen jedoch in hohem Maße zur Entstehung von Frailty beizutragen: Der Verlust an Muskelmasse und der Rückgang der Knochendichte, wodurch zum einen das Sturzrisiko steigt und zum anderen das Frakturrisiko erhöht ist. Ergebnisse der InChianti-Studie zeigten z.B. dass als frail klassifizierte Personen eine niedrigere Muskelmasse als die als nicht-frail klassifizierten Personen hatten [Cesari, Leeuwenburgh, Lauretani et al., 2006]. Abbauprozesse, die das muskulo-skeletale System betreffen, gelten daher als ätiopathogenetisch besonders bedeutsam in der Entstehung von Frailty [Bortz, 2002]. Aber auch die Funktionsverschlechterung anderer Organe und Systeme, so z.B. des kardiovaskulären Systems, Immunsystems, endokrinen Systems oder des zentralen Nervensystems, kann zur Entstehung von Frailty beitragen [Pel-Littel, Schuurmans, Emmelot-Vonk et al., 2009]. So zeigten sich z. B. Verbindungen zwischen Herzinsuffizienz sowie von noch subklinischen Funktionsverschlechterungen des kardiovaskulären Systems mit Frailty. Ähnliche Zusammenhänge wurden zwischen Anämie bzw. niedrigem Hämoglobin und Frailty beobachtet [Ahmed, Mandel, Fain, 2007].

Veränderungen im endokrinen System spielen vermutlich eine Rolle beim erhöhten Abbau an Muskulatur bei gebrechlichen älteren Menschen. Bei Frauen nimmt v.a. der Spiegel an Sexualhormonen mit der Menopause ab, bei Männern der Testosteronspiegel. Bei beiden Geschlechtern nimmt zudem das Wachstumshormon ab. Gebrechliche Ältere haben im Vergleich zu nicht-gebrechlichen älteren Menschen niedrigere Spiegel an Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), welche sich in Studien mit verminderter Kraft und Mobilität assoziiert zeigten [Espinoza, Walston, 2005]. Zusammenhänge zwischen niedrigem Vitamin D-Spiegel und Frailty wurden ebenfalls beobachtet [Puts, Visser, Twisk et al., 2005]. Metabolische Veränderungen im Alter finden in den meisten Erklärungsmodellen des Frailty-Prozesses Berücksichtigung. Eine gesteigerte Insulinresistenz stellt beispielhaft einen Risikofaktor für viele alters-assozierte Erkrankungen dar und könnte für das Frailty-Syndrom prädisponierend sein [Lang, Michel, Zekry, 2009]. Weiterhin scheinen entzündliche Prozesse die Entstehung von Frailty zu begünstigen, nachdem festgestellt wurde, dass inflammatorische Biomarker mit dem Frailty-Syndrom assoziiert sind. So zeigten sich die Serumspiegel von C-reaktivem Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6) bei gebrechlichen älteren Menschen erhöht. In einer Studie an 558 Frauen im Alter von 65 bis 101

Jahren zeigten sich die Anzahl an Leukozyten und der Serumspiegel von IL-6 unabhängig voneinander assoziiert mit dem Vorliegen von Frailty [Leng, Xue, Tian et al., 2007]. IL-6 steht zudem in Zusammenhang mit Sarkopenie, Gewichtsverlust und erhöhter Anfälligkeit für Infektionen. Interaktionen von verschiedenen Systemen als Ausdruck eines globalen Prozesses sind wahrscheinlich. Dies kann vermutlich additive Effekte erzeugen: Niedriger IGF-1 und hohes IL-6 in Kombination trugen bei älteren Frauen mehr zu erhöhtem Risiko für fortschreitende Behinderung und Tod bei als beide Faktoren jeweils für sich [Cappola, Xue, Ferrucci et al., 2003]. Somit spricht einiges dafür, dass Inflammation die Rolle eines kausal bedeutsamen Faktors in der Entstehung von Frailty spielen könnte. Es wäre jedoch auch denkbar, dass die erhöhten inflammatorischen Marker Ausdruck einer kompensatorischen Antwort des Organismus auf subklinische Infektionen sind, z. B. bei asymptomatischer Bakteriurie oder Cytomegalie-Virus- (CMV) Seropositivität, die sich ihrerseits schon mit erhöhter Prävalenz von Frailty assoziiert zeigten [Hubbard, Woodhouse, 2010].

Auch signifikant erhöhte Level von Faktor VIII, Fibrinogen und D-Dimeren wurden bei älteren, durch Frailty gekennzeichneten Menschen gefunden [Espinoza, Walston, 2005]. Von daher wird auch Hyperkoagulabilität als möglicher pathophysiologisch relevanter Faktor diskutiert.

Zusammenfassend betrachtet gilt mittlerweile als gesichert, dass insbesondere der Verlust an Anpassungsfähigkeit verschiedener Systeme der Pathogenese von Frailty zugrunde liegt und somit die Ursache weniger in einer singulären pathophysiologischen Veränderung zu suchen ist als vielmehr in der Summe pathologischer Veränderungen, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Frailty erhöhen [Pel-Littel, Schuurmans, Emmelot-Vonk et al., 2009], [Hubbard, Woodhouse, 2010].

Neben den hier genannten biomedizinischen Faktoren wird darüber diskutiert, in wieweit auch psychosoziale Faktoren, z.B. kognitive Abbauprozesse oder Depression, eine Rolle bei der Entstehung von Frailty spielen können. Ein bidirektionaler Prozess scheint hier denkbar: Ältere Menschen mit herabgesetzter physischer Leistungsfähigkeit haben ein erhöhtes Risiko, eine Depression zu entwickeln, wohingegen depressive Symptome als Prädiktoren für eine verschlechterte physische Performance dienen können [Bergman, Ferrucci, Guralnik et al., 2007]. Abbildung 7 zeigt zusammenfassend die Sichtweisen verschiedener Autoren und illustriert, wie biologische, medizinische, psychische und soziale Einflüsse zu Frailty führen können:

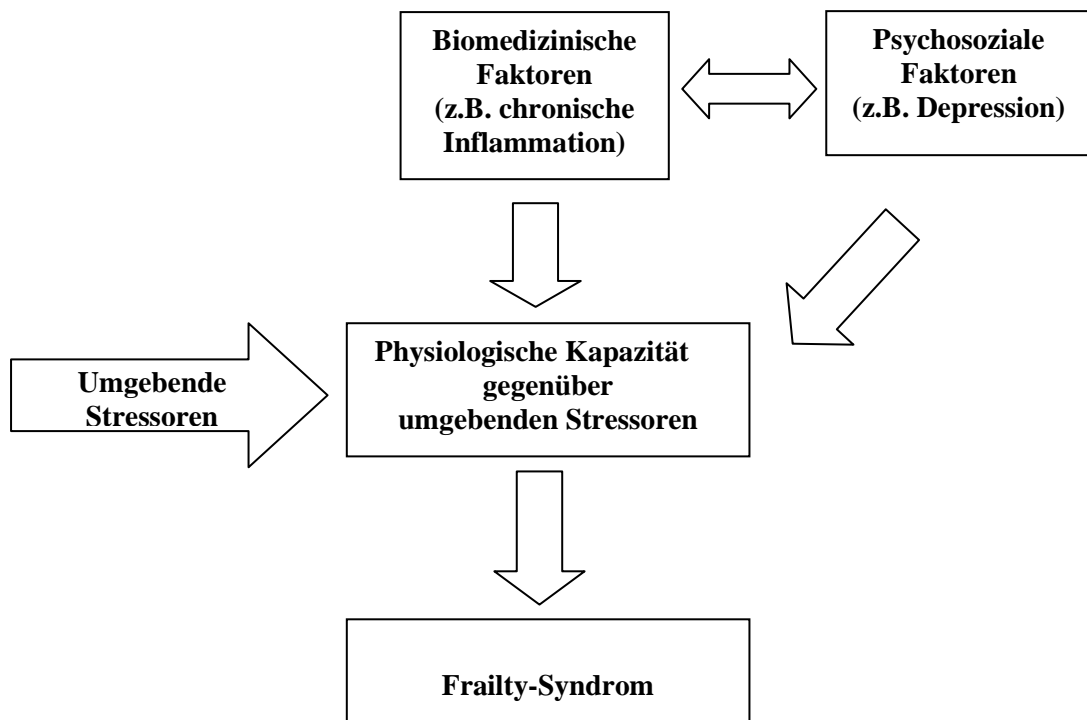


Abbildung 7: Sowohl biomedizinische als auch psychosoziale Faktoren sind Mechanismen, die zur Reduktion der physiologischen Kapazität gegenüber Stressoren beitragen und zu Frailty (hier gleichzusetzen mit vermehrter Abhängigkeit) führen können (modifiziert nach Lally, Crome, 2007)

2.4.2 Symptome

Entsprechend der multidimensionalen Natur des Syndroms können auch die Symptome vielfältig sein. Hauptsächlich und häufig ist eine verringerte Selbständigkeit in den basalen und instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL und IADL) zu verzeichnen. Dies ist in den meisten Studien neben Einschränkungen der Mobilität und erhöhter Sturzneigung beschrieben. Andere Symptome sind z.B. ein schlechter Ernährungsstatus, sensorische Verschlechterung, Verlust von Kraft, verringerte Ganggeschwindigkeit, Erschöpfung, ungewollter Gewichtsverlust und nachlassende Kognition [Pel-Littel, Schuurmans, Emmelot-Vonk et al., 2009], [Fried, Tangen, Walston et al., 2001].

Auch das Vorliegen einer oder mehrerer chronischer Erkrankungen wird als Symptom von Frailty angeführt oder es werden andere geriatrische Syndrome, wie z.B. die auch als mögliche Ursache beschriebene Sarkopenie und Osteopenie dem symptomatischen Erscheinungsbild des Frailty-Syndroms zugeordnet.

Allgemeiner ausgedrückt besteht ein symptomatisches Charakteristikum darin, dass eine instabile physische oder mentale Verfassung und verminderte physische Reserven vorliegen. Eine normale Reservekapazität trägt dazu bei, dass Einschränkungen von Organfunktionen nicht zwingend eine Auswirkung auf die Alltagsfunktionalität haben, sondern noch kompensiert

werden können. Erst wenn die Reservekapazität erschöpft ist, werden die funktionellen Einschränkungen symptomatisch, womit die Frailty-Schwelle überschritten ist und das Frailty-Syndrom klinisch manifest wird [Pel-Littel, Schuurmans, Emmelot-Vonk et al., 2009].

2.4.3 Folgen

Patienten mit manifestem Frailty-Syndrom sind aufgrund der verringerten Reservekapazität und Instabilität anfälliger für Stürze, Krankheit und Hospitalisierung und das Mortalitätsrisiko ist erhöht. Die Abnahme der ADL- und IADL-Kompetenz führt zu Abhängigkeit und Behinderung, wodurch das Risiko steigt, in eine stationäre Pflegeeinrichtung eingewiesen zu werden. Auch die Lebensqualität der Betroffenen ist gemäß deren Selbsteinschätzung geringer [Pel-Littel, Schuurmans, Emmelot-Vonk et al., 2009]. Inzwischen liegen auch Daten vor, die untermauern, dass ein „Frailty-Screening“ ein besserer Prädiktor hinsichtlich eines drohenden Verlustes an Selbsthilfefähigkeit ist als z. B. das chronologische Alter [Schuurmans, Steverink, Lindenberg et al., 2004].

2.4.4 Diagnostik

Mittlerweile wurden verschiedene Instrumente unterschiedlicher Güte und Verbreitung zur Diagnostik des Frailty-Syndroms entwickelt. Ein wesentlicher Unterschied zwischen einzelnen Instrumenten besteht darin, ob die Ebene der Kognition Berücksichtigung findet oder nicht. Letztere Instrumente sind vor allem auf die physische Dimension des Frailty-Syndroms ausgerichtet und beziehen die Sarkopenie als ätiologisch potentiell relevanten pathophysiologischen Faktor in ihr zugrundeliegendes theoretisches Konstrukt mit ein. Eines dieser Instrumente, welches zugleich auch zu den international am verbreitetsten und anerkanntesten zählt, ist der Fried-Frailty-Index (FFI), der basierend auf Daten der Cardiovascular Health Study in den USA entwickelt wurde. Fünf Kriterien werden erfasst:

- Gewichtsverlust,
- Erschöpfung,
- Physische Aktivität,
- Ganggeschwindigkeit und
- Greifkraft.

Je nach Anzahl der Problemfelder wird eine Einstufung in die drei Kategorien nicht-frail, pre-frail oder frail vorgenommen [Fried, Tangen, Walston et al., 2001]. Pre-Frailty ist als Vorstufe zu verstehen, die in Frailty münden kann, jedoch auch reversibel ist.

Dieses Instrument wurde auch in der vorliegenden Arbeit verwendet und ist unter 4.3.1 im Methodenteil detailliert beschrieben.

2.4.5. Präventive und therapeutische Ansätze

Eine grundsätzlich anzustrebende Primärprävention gestaltet sich schwierig, da Frailty erst dann klinisch apparent wird, wenn bereits funktionelle Einschränkungen vorliegen. Eine tragende Rolle in der Prävention kommt jedoch sicherlich einem aktiven Lebensstil mit ausreichender physischer Aktivität zu. Muskeltraining im Speziellen kann dazu dienen die Sarkopenie (s. a. Abschnitt 2.3), einen tragenden Faktor bei der Entstehung von Frailty, zu verhindern oder zu verzögern [Hamerman, 1999]. Unumgänglich ist auch die Behandlung entsprechender Komorbiditäten, die an den Reservekapazitäten des Organismus zehren und die Entstehung von Frailty begünstigen. Hierzu gehören in erster Linie die im Alter häufigen Stoffwechselerkrankungen (v.a. Diabetes mellitus Typ II, Hyperlipoproteinämien) und atherosklerotisch bedingten Herz-Kreislaufkrankheiten.

Aufgrund der Multidimensionalität des Syndroms sind therapeutische Strategien schwierig zu entwickeln. Singuläre Therapieansätze, wie z. B. Hormonsubstitutionen, haben sich vergleichbar der Situation mit der Sarkopenie nicht durchsetzen können. Vielmehr gehen die meisten Empfehlungen in die Richtung, dass verschiedene Komponenten des Syndroms gleichzeitig angegangen werden: Optimierung der Ernährung mit ausreichender Einnahme von Proteinen, Vitaminen und Mineralien, Ausgleich eines Vitamin D-Mangels, Prävention von Infektionen durch Impfungen. Physio- und Ergotherapie zur Verbesserung der Mobilität und ADL-Kompetenz [Espinoza, Walston, 2005], [Lang, Michel, Zekry, 2009]. Mit zunehmendem Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge und den Erkenntnissen aus weiteren Interventionsstudien wird jedoch mit neuen therapeutischen Ansätzen in Zukunft zu rechnen sein.

3. Ziel der Arbeit und Hypothesen

Aus den in Kapitel 2 dargestellten Sachverhalten lässt sich folgendes zusammenfassen: Vitamin D-Mangel ist in Deutschland weit verbreitet und betrifft insbesondere ältere Menschen aufgrund deren erhöhten Risikoprofils. Vitamin D steht nach aktuellem Kenntnisstand auch in enger Beziehung mit dem muskulären System und es mehren sich Hinweise darauf, dass ein Vitamin D-Mangel einen Verlust an Muskelmasse, -kraft und -funktion begünstigen und somit zur Entwicklung einer Sarkopenie maßgeblich beitragen kann. Die Sarkopenie teilt viele pathophysiologische Mechanismen und Charakteristika mit Frailty und gilt als ein wesentlicher ätiopathogenetischer Bestandteil des Frailty-Syndroms. Dies spiegelt sich in den Frailty-Kriterien nach Fried et al. wieder, bei denen insbesondere die Greifkraft und die Ganggeschwindigkeit, aber auch die physische Aktivität und der ungewollte Gewichtsverlust (potentiell durch Abbau von Muskelmasse) einen deutlichen Bezug zur Muskulatur und deren Funktion aufweisen [Fried, Tangen, Walston et al., 2001]. Das Frailty-Syndrom ist, mit den Worten einer Konsensus-Gruppe der Amerikanischen Gesellschaft für Geriatrie beschrieben, „ein physiologisches Syndrom, charakterisiert durch eine reduzierte Reserve(-kapazität) und einer verringerten Widerstandsfähigkeit gegenüber (intrinsischen und extrinsischen) Stressoren, resultierend aus einem sich steigernden Leistungsabfall multipler physiologischer Systeme und resultierend in (erhöhter) Vulnerabilität hinsichtlich ungünstiger (gesundheitlicher) Folgen.“ [Abate, Di Iorio, Di Renzo et al., 2007].

Unsere Zielsetzung war es, den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel, Sarkopenie und Frailty-Syndrom an einer ausgewählten Stichprobe der Berliner Bevölkerung zu überprüfen. Sekundär sollte untersucht werden, ob auch ein Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel bzw. Sarkopenie und Pre-Frailty, der Vorstufe des Frailty-Syndroms, festzustellen ist. Unserem Verständnis nach steigt die Wahrscheinlichkeit, sowohl eine Sarkopenie zu entwickeln als auch frail zu werden, mit fortschreitendem Alter, da altersphysiologische Veränderungen die Entstehung der Sarkopenie und das phänotypische Erscheinungsbild von Frailty mitbedingen. Wir postulierten jedoch, dass ein Vitamin D-Mangel auch unabhängig vom Alter mit Sarkopenie und Frailty assoziiert ist. Darüber hinaus erwarten wir auch bei den in unserer Stichprobe vertretenen vergleichsweise „gesunden“ und noch ADL-kompetenten Menschen, die mehrheitlich zur Gruppe der „jüngeren“ Alten zählen, bei Vorliegen eines Vitamin-D-Mangels Anzeichen beginnender Frailty, klassifiziert als Pre-Frailty, zu erkennen. Die vorliegende Arbeit sollte daher im Gesamtzusammenhang einen Beitrag dazu leisten, den generellen Vorgang der

Krankheitsentstehung am konkreten Beispiel von Vitamin-D-Mangel, Sarkopenie und Frailty-Syndrom zu illustrieren. Aufgrund des querschnittlichen Studiendesigns waren nur Korrelationen, keine kausalen Zusammenhänge prüfbar. Jedoch war es unser Ziel, neben der Beschreibung von Prävalenzen der drei genannten Entitäten für den deutschsprachigen Raum, potentielle Prädiktoren für Sarkopenie und Frailty-Syndrom zu identifizieren. Gegebenenfalls ließen sich daraus in weiteren interventionellen Studien zu prüfende therapeutische Optionen ableiten.

Hypothesen:

- Vitamin D-Mangel ist häufig und findet sich bei mindestens der Hälfte der Studienteilnehmer
- Vitamin D-Mangel begünstigt die Entwicklung einer Sarkopenie, d.h. Vitamin D-Mangel korreliert positiv mit Sarkopenie und negativ mit Muskelmasse bzw. dem Skelettmuskelmasse-Index.
- Vitamin D-Mangel stellt einen ätiopathogenetischen Pfad -mittelbar durch Begünstigung einer Sarkopenie- in der Entstehung von Frailty dar und korreliert positiv mit Frailty
- Sarkopenie ist ein wesentlicher Faktor in der Pathogenese des Frailty-Syndroms und korreliert positiv mit Frailty
- auch bei vergleichsweise gesunden Menschen, die die Gruppe der „jüngeren“ Alten repräsentieren, ADL-kompetent sind und phänotypisch noch nicht das Vollbild von Frailty erfüllen, finden sich in Assoziation mit einem suboptimalen Vitamin D-Status oder einer Sarkopenie erste Anzeichen von Frailty (Pre-Frailty)

Nachfolgend soll Abbildung 8 die zu untersuchenden Zusammenhänge illustrieren:

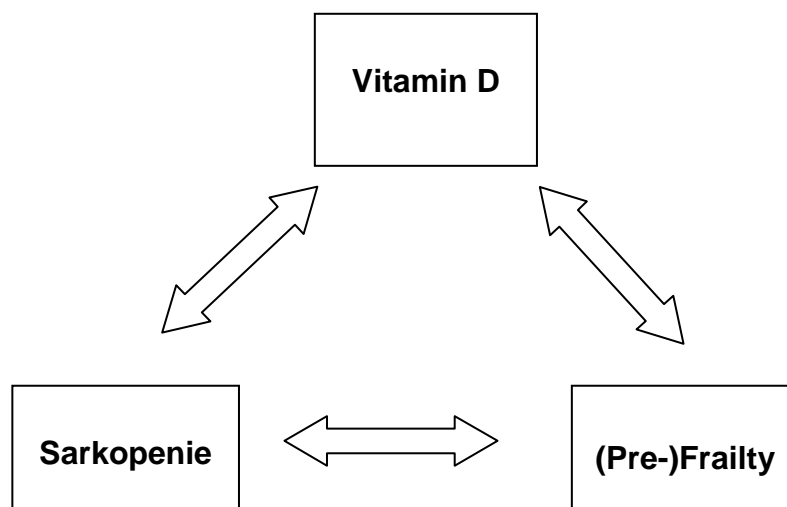


Abbildung 8: Vereinfachte Darstellung der zu untersuchenden Zusammenhänge zwischen Vitamin D, Sarkopenie und (Pre-)Frailty.

4. Material und Methoden

4.1 Berliner Altersstudie 2 (BASE-II)

Die vorliegende Arbeit ist im Rahmen der Berliner Altersstudie 2 (BASE-II) entstanden. BASE-II ist eine gegenüber der ersten Berliner Altersstudie modifizierte, multidisziplinär ausgerichtete Studie und wird von der Forschungsgruppe Geriatrie an der Charité (FGG) am Standort Evangelisches Geriatriezentrum Berlin (EGZB) gemeinsam mit dem Max-Planck-Institut (MPI) für Bildungsforschung in Berlin, dem Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin und dem Deutschen Institut für Wirtschaftsforschung (DIW) in Anbindung an das Sozio-oekonomische Panel (SOEP) durchgeführt .

BASE-II wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin und der Ethikkommission des MPI für Bildungsforschung genehmigt.

Die Gesamtstichprobe besteht aus 2200 freiwilligen Probanden aus der Berliner Bevölkerung und teilt sich in eine jüngere Gruppe (20-35 Jahre alt; n=600) und eine ältere Gruppe (60-85 Jahre alt; n=1600) auf, deren Geschlechterverteilung in beiden Altersgruppen gleich ist. Die Rekrutierung der Stichprobe wurde bereits im Vorfeld am MPI für Bildungsforschung durchgeführt und ist an das SOEP als Survey angebunden, um die demographischen Eigenschaften der Stichprobe zu beschreiben und die Übertragbarkeit der Forschungsergebnisse auf die Bevölkerung angeben zu können [Steinhagen-Thiessen, Berthold, 2009/10], [Steinhagen-Thiessen , Berthold, Wagner, 2009/10]. Die Auswahl der BASE-II-Probanden beruhte auf einem bereits vorhandenen Pool an Probanden, die an Studien mit dem Schwerpunkt Neurokognition am MPI für Bildungsforschung teilgenommen hatten. Die Rekrutierung dieser Probanden erfolgte damals über Zeitungsanzeigen, Poster in öffentlichen Verkehrsmitteln und Postkarten in Restaurants und Gaststätten. Nach Abschluss der o.g. Studien wurden die Probanden ca. drei Jahre später zur BASE-II-Studie eingeladen.

Von der FGG der Charité erfolgte die Durchführung des medizinisch-internistisch/geriatriischen Teils der Studie. Die Untersuchungen wurden an zwei Studientagen durchgeführt. Vor Beginn der Untersuchungen erfolgte ein ärztliches Aufklärungsgespräch über Inhalte der Studie, die einzelnen Untersuchungen sowie potentielle gesundheitliche Risiken. Im Anschluss daran erteilten die Probanden eine schriftliche Einwilligung in die Durchführung der Untersuchungen und die Verwendung der erfassten Daten zu Forschungszwecken.

4.2 Probandenkollektiv

Alle hier untersuchten Probanden hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung keine schwerwiegenden internistischen, neurologischen, psychiatrischen oder terminalen Erkrankungen. Dies beruht auch auf den Ausschlusskriterien der Vorstudien, namentlich des Projekts „Lernen und Entwicklung über die Lebensspanne“ am MPI für Bildungsforschung, an dem die große Mehrheit der Probanden teilgenommen hatte. Dort wurden all jene Interessenten ausgeschlossen, die

- mehr als 10 Zigaretten / Tag rauchten
- ein Körpergewicht >120 kg aufwiesen
- einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten hatten
- einen Herzschrittmacher oder Defibrillator trugen
- Operationen an Herz, Kopf oder zentralen Gefäßen hatten
- an Parkinson-Syndrom litten
- bereits an Studien teilgenommen hatten, die nicht länger als 2 Jahre zurücklagen.

Da in den Studien des MPI kraniale MRT-Untersuchungen durchgeführt wurden, lagen dahingehend spezifische Ausschlusskriterien vor, d.h. Probanden mit Angst in engen Räumen und nicht-MRT-tauglichen Implantaten wurden nicht berücksichtigt.

Anhand der bei BASE-II erhobenen anamnestischen und klinischen Befunde ergaben sich bei den hier untersuchten Probanden keine Hinweise auf Vorliegen einer schwergradigen kardiovaskulären Vorerkrankung oder höhergradigen Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min.).

Nach Berücksichtigung der speziell für vorliegende Arbeit geltenden Ein- und Ausschlusskriterien (s. 4.2.1) wurde eine Teilstichprobe von insgesamt 360 Probanden aus der BASE-II-Gesamtstichprobe im Alter von 61 bis 84 Jahren untersucht. Von diesen waren 205 (56,9%) Probanden weiblichen Geschlechts im Alter von 62 bis 84 Jahren und 155 (43,1%) Probanden männlichen Geschlechts im Alter von 61 bis 80 Jahren. Das mittlere Alter der Frauen lag bei 68,2 Jahren, das mittlere Alter der Männer bei 69,6 Jahren.

Die Untersuchung erfolgte über einen Zeitraum von 12 Monaten, um jahreszeitliche Schwankungen im Vitamin D-Status, bedingt durch die unterschiedlich starke Sonneneinstrahlung, zu berücksichtigen.

Bei der Auswahl des Probandenkollektivs wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt:

4.2.1 Einschlusskriterien:

- Alter > 60 Jahre
- Schriftliche Einverständniserklärung
- Datenvollständigkeit

4.2.2 Ausschlusskriterien

- Vorbestehende Substitution von Vitamin D (z.B. bei Osteoporose, Niereninsuffizienz)
- Definierte myodegenerative Erkrankungen (primäre Myopathien, Muskeldystrophien)

Diese Kriterien erklären sich wie folgt:

Schriftliche Einverständniserklärung und Datenvollständigkeit waren grundsätzliche Voraussetzungen, um die Untersuchungen und die statistischen Auswertungen in vollem Umfang durchführen zu können.

Das Frailty-Syndrom und die Sarkopenie sind altersassoziierte Phänomene, welche sich zunehmend erst im höheren Lebensalter manifestieren und daher erst in einer entsprechenden Stichprobe mit einem gewissen Mindestalter nachzuweisen ist. Auf die Untersuchung der jüngeren Probanden wurde daher verzichtet.

Eine vorbestehende Substitution von Vitamin D lässt keine sicheren Rückschlüsse mehr zu, ob Veränderungen auf Basis eines vorher bestehenden Vitamin D-Mangels entstanden sind, oder unabhängig von diesem aufgetreten sind. Deshalb wurden die Probanden in BASE-II, die regelmäßig Vitamin D einnehmen, ausgeschlossen.

Definierte myodegenerative Erkrankungen können unabhängig von einer Sarkopenie zur Abnahme von Muskelmasse und -kraft führen und lassen keine aussagekräftige Beurteilung einer Sarkopenie mehr zu.

Abbildung 9 zeigt, wie die Stichprobe der in dieser Arbeit untersuchten 360 Probanden zustande kam.

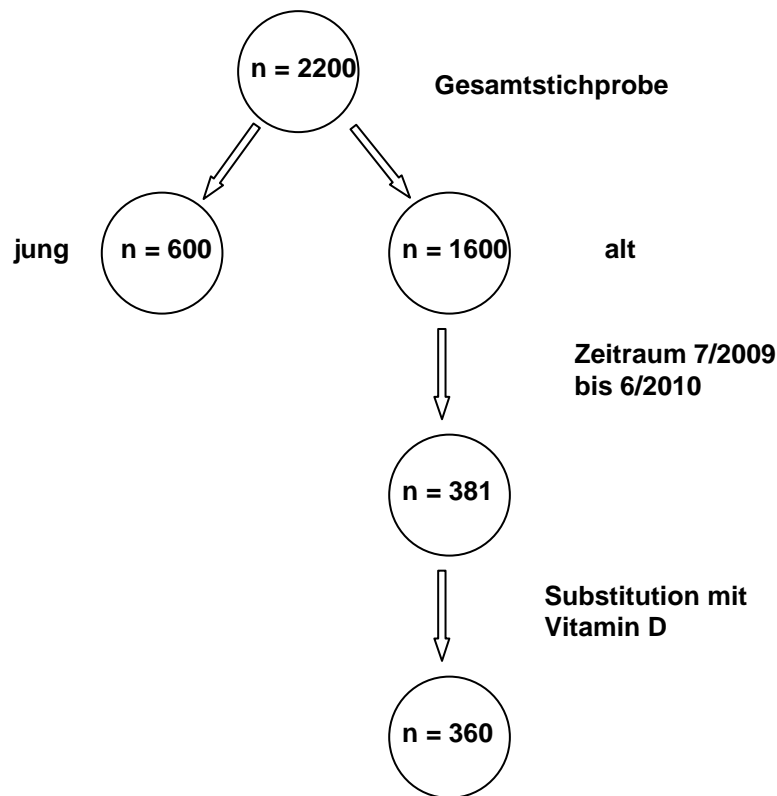


Abbildung 9: Von 2200 Probanden in der Gesamtstichprobe wurden nur ältere Patienten untersucht. Dies waren im Zeitraum Juli 2009 bis Juni 2010 381 Probanden, von denen 21 aufgrund von Vitamin D-Substitution ausgeschlossen wurden. Somit blieben 360 Probanden übrig.

4.3 Untersuchungsverfahren

4.3.1 Definition und Messung von Frailty

Die Definition von Frailty und die Einschätzung des Grades der Ausprägung erfolgte unter Zuhilfenahme des folgenden Instruments:

Fried Frailty Index: Der Fried Frailty Index (FFI) geht auf die Arbeiten von Fried et al. zurück und sieht eine Definition von Frailty als klinisches Syndrom vor, welches dann vorliegt, wenn drei der folgenden fünf Kriterien erfüllt sind: ungewollter Gewichtsverlust, Erschöpfung, Schwäche, langsame Gehgeschwindigkeit und geringe physische Aktivität [Fried, Tangen, Walston et al., 2001]. Sind 1 - 2 Kriterien erfüllt, erlaubt dies die Klassifizierung als „pre-frail“ im Sinne einer möglichen Vorstufe von Frailty oder Gefährdung, den Status „frail“ zu erlangen. Ist kein Kriterium erfüllt, erfolgt die Einschätzung als „nicht frail“. Im Rahmen der Berliner Altersstudie Teil 2 wurden die einzelnen Parameter wie folgt bestimmt:

- Gewichtsverlust: Erfragt im Abschnitt Anamnese mit den beiden Fragen „Haben Sie in letzter Zeit zu- oder abgenommen?“ und „In welchem Zeitraum haben Sie zu- oder abgenommen?“ Falls die erste Frage mit „Ja“ beantwortet wird und ein ungewollter Gewichtsverlust von 4,5 kg und mehr in den vergangenen zwölf Monaten eruiert wird, ist das Kriterium erfüllt.

- Erschöpfung: Benutzt wurde die deutsche Version der Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). Folgende zwei Statements wurden verlesen: „In der vergangenen Woche... 1) empfand ich alles als anstrengend“ und 2) „...bin ich nicht in Gang gekommen“. Die Frage dazu lautet: „Wie oft haben Sie sich in der vergangenen Woche so gefühlt oder verhalten?“ 0 = selten/nie (< 1 Tag) 1 = manchmal/gelegentlich (1-2 Tage) 2 = öfters/häufiger (3-4 Tage) 3 = meistens/ständig (5-7 Tage). Wird eine oder beide Fragen mit „2“ oder „3“ beantwortet, ist das Kriterium erfüllt.

- Physische Aktivität: Zur Einschätzung der körperlichen Aktivität wurde anstelle der bei Fried et al. verwendeten Kurzversion des Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire die deutsche Version des Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) benutzt. RAPA wurde 2006 gegenüber dem Community Healthy Activities Model Program for Seniors (CHAMPS) als Referenzmethode, die ebenso wie die bei Fried et al. verwendete Methode direkt den Kalorienverbrauch durch körperliche Aktivität misst, validiert. Dabei zeigte das RAPA eine signifikant positive Korrelation mit den Ergebnissen des CHAMPS und stellt damit ein einfach zu benutzendes valides Messinstrument zur Einschätzung der körperlichen Aktivität älterer Erwachsener dar [Topolski, LoGerfo, Patrick et al., 2006]. Anhand von 9 Fragen zur körperlichen Aktivität, eingeteilt in die Intensitätsstufen leicht (z.B. Spazieren gehen, Rasen mähen), mittelstark (z.B. entspanntes Schwimmen, Krafttraining mit leichten Gewichten) und stark (z.B. anstrengendes Fitnesstraining mit deutlichem Anstieg der Herzfrequenz) ist eine Einstufung in 5 Kategorien möglich: bewegungsarm – wenig aktiv – wenig aktiv, aber zumindest regelmäßig – wenig aktiv, aber mit mittelstarker oder starker Aktivität – regelmäßig aktiv mit mittelstarker oder starker Aktivität.

Lediglich die Einschätzung wenig bis regelmäßig aktiv mit mindestens mittelstarker oder starker Aktivität erfüllt das als erforderlich betrachtete Maß an körperlicher Aktivität. Wurde dies nicht erreicht und ein Proband übte gar keine oder nur leichte körperliche Aktivität aus, ist das Kriterium hinsichtlich Frailty als erfüllt gewertet worden.

- Gehgeschwindigkeit: Verwendet wurde anstelle des „Time to walk 15 feet“-Tests der Timed Up&Go-Test (TUG), ein Performance-Test zur Mobilitätsmessung. Der Proband sitzt auf einem Stuhl mit Armlehne (Sitzhöhe ca. 46 cm) und darf ein Hilfsmittel (z.B. Stock, Rollator) benutzen. Die Arme liegen locker auf den Armlehnen auf und der Rücken liegt der Rücklehne des Stuhls an.

Nach Aufforderung soll der Proband mit normalem und sicheren Gang drei Meter gehen (z.B. bis zu einer Markierung), sich dort umdrehen, wieder zurück zum Stuhl gehen und sich dort wieder hinsetzen.

Die dafür benötigte Zeit wird in Sekunden notiert. Ein Wert unter 10 Sekunden lässt auf eine uneingeschränkte Alltagsmobilität schließen [Podsiadlo, Richardson, 1991]. Werden 10 Sekunden oder mehr benötigt, ist von einer Mobilitätseinschränkung auszugehen und das Kriterium für Frailty erfüllt. Für Männer und Frauen galt derselbe Cut-Off-Wert.

- Schwäche: Wurde eingeschätzt anhand der Bestimmung der Greifkraft, die angibt, welche Kraft gemessen in Kilogramm ein Mensch beim Greifen ausüben kann. Benutzt wird ein Handkraftmesser (oder Dynamometer), der aus einem einfachen Griff mit einem Belastungsmesser und einer analogen Ablesekala besteht. Zur Messung legt der Proband den Oberarm an die Körperseite an und hat den Ellenbogen im 90°-Winkel gebeugt. Der Unterarm befindet sich in Neutralstellung, das Handgelenk in 0-30 Grad Extension und das Dynamometer wird in der Hand der dominanten Seite gehalten. Daraufhin werden mit jeder Hand dreimal möglichst kräftige Faustschlüsse durchgeführt, wobei der insgesamt höchste Wert in die Auswertung einbezogen wird (s. Abb. 10 und Abb. 11) [Norman, 2010].

Die Auswertung erfolgt in Anpassung an Geschlecht und Body-Mass-Index (s. Tabelle 1).



Abbildung 10: Dynamometer zur Bestimmung der Greifkraft

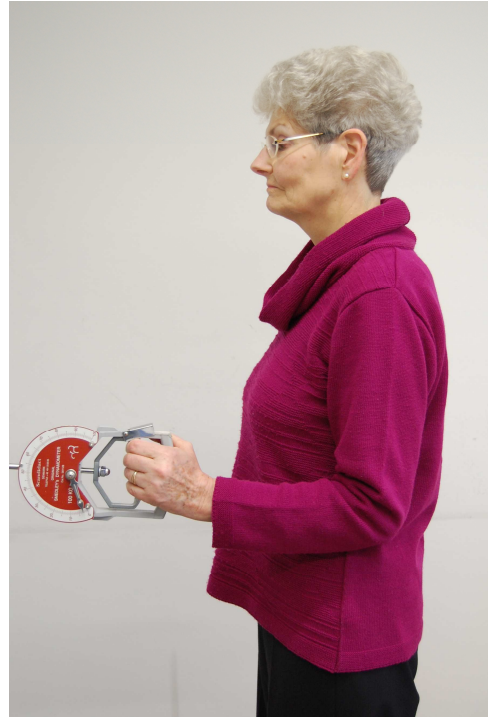


Abbildung 11: BASE-II-Probandin bei der Greifkraftmessung

Tabelle 1: Cut-Off-Wert für Greifkraft, stratifiziert nach Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI) Quartilen:

BMI in kg/m ²	Greifkraft in kg
Männer	
BMI ≤ 24	≤ 29
BMI 24,1-26	29,1-30
BMI 26,1-28	29,1-30
BMI >28	30,1-32
Frauen	
BMI ≤ 23	≤ 17
BMI 23,1-26	17,1-17,3
BMI 26,1-29	17,4-18
BMI >29	18,1-21

Tabelle 2 fasst die Kriterien des FFI und die zur Überprüfung der Kriterien verwendete Methode zusammen.

Tabelle 2: FFI-Kriterien und zugehörige Methode

Frailty-Kriterien	Methode
Gewichtsverlust	Anamnese
Erschöpfung	CES-D
Physische Aktivität	RAPA
Gehgeschwindigkeit	TUG
Schwäche	Greifkraft

Der mittels Fried-Frailty-Index charakterisierte Phänotyp erwies sich in der US-amerikanischen Cardiovascular Health Study als unabhängiger Prädiktor (über 3 Jahre) für Sturzereignisse, Verschlechterung der Mobilität, Verlust an ADL-Kompetenz, Hospitalisierung und Tod [Fried, Tangen, Walston et al., 2001].

4.3.2 Definition und Messung von Sarkopenie

4.3.2.1 Prinzip und Ablauf der DEXA-Messung

Benutzt wurde das Gerät Hologic[®] QDR[®] Discovery[™] (s. Abb. 12) der Firma Hologic (Hologic, Inc., 35 Crosby Drive, Bedford, MA 01730 USA).

Zur Bestimmung der Körperzusammensetzung, d. h. des jeweiligen Anteils an Knochen, Fettgewebe und Muskelgewebe, wurde bei jedem Probanden eine sogenannte DEXA-Messung durchgeführt. DEXA (oder DXA) steht für Dual Energy X-Ray Absorptiometry (dt. Doppelröntgen-Absorptiometrie) und stellt ein Verfahren dar, welches ursprünglich zur Messung der Knochendichte entwickelt wurde. Hierbei werden alternierend Röntgenstrahlen mit zwei energetisch unterschiedlichen Photonenenergien (140 kVp und 100 kVp) eingesetzt. Das Grundprinzip des Messverfahrens beruht darauf, dass Gewebe unterschiedlicher Dichte (in diesem Fall Knochen und Weichteilgewebe) die beiden eingesetzten Röntgenstrahlen in unterschiedlichem Ausmaß abschwächen, d.h. es existieren für jeden Messpunkt zwei Schwächungswerte. Das Ausmaß der Schwächung ist abhängig vom Energieniveau der Strahlen, der Masse des Gewebes und des Schwächungskoeffizienten des Gewebes. Die 100 kVp-Strahlen werden durch die anatomischen Strukturen der untersuchten Person stärker abgeschwächt als die 140 kVp-Strahlen. Der Proband befindet sich während der Messung in flacher Rückenlage, die Arme seitlich neben dem Körper liegend und die Füße in Innenrotationsstellung. Zur Messung schwenkt ein beweglicher C-förmiger Arm des Geräts, der aus dem unteren Teil fächerförmig die beiden Röntgenstrahlen wechselnd emittiert, über die zu messenden Regionen des Körpers. Nachdem die Röntgenstrahlen den Körper des Probanden durchdrungen haben, werden sie von mehreren am oberen Teil des Arms befindlichen hochauflösenden Detektoren erfasst. Anhand der unterschiedlichen Abschwächung der Strahlen im Gewebe wird ein Bild erzeugt, welches die Körperzusammensetzung widerspiegelt. Die Rohdaten dieses Ganzkörper-Scans, beinhaltend die Werte der Abschwächung in Weichteilgewebe und Knochen, werden an einen Computer transferiert, der mittels eines Algorithmus jeden einzelnen Pixel interpretiert und eine quantitative Messung und bildliche Darstellung der Körperzusammensetzung bereitstellt (s. Abb. 12 und Abb. 14) [Hologic[®] QDR Reference Manual].

Anhand der bekannten unabgeschwächten Photonenflussrate (I_0) und der nach Durchdringen des Körpers gemessenen abgeschwächten Photonenflussrate (I) jeweils beider Strahlen sowie dem linearen Schwächungskoeffizienten des Gewebes (μ) und der Wegstrecke (L) kann das Gewebe von seiner Dichte her unterschieden werden. Da nur Strahlen zwei verschiedener Energieniveaus eingesetzt werden, gelingt dies jedoch nur für zwei verschiedene Kompartimente (nämlich Knochen und Weichteilgewebe) und nicht für die benötigten Drei (Knochen, Fettmasse und Magermasse), wozu theoretisch drei verschiedene Energieniveaus benötigt würden. Um dies dennoch zu ermöglichen, werden bei der DEXA zwei Fraktionen getrennt beurteilt, nämlich einerseits Fettmasse und fettfreie Masse sowie andererseits Weichteilgewebe und Knochen. In Körperarealen ohne Knochen kann Weichteilgewebe dann weiter in Fettmasse und Magermasse unterschieden werden. Nachdem beide Fraktionen separat voneinander untersucht wurden, können die Ergebnisse zu einer Berechnung der Körperzusammensetzung in einem 3-Kompartiment-Modell (Knochen, Fettmasse und Magermasse) kombiniert werden. Dem liegt zugrunde, dass für jedes Gewebe bzw. Kompartiment und dies auch im Vergleich von Fett- zu Magermasse ein unterschiedlicher R-Wert existiert, der das Verhältnis der Abschwächung des höher-energetischen zum niedriger-energetischen Röntgenstrahl widerspiegelt [Pietrobelli, Formica, Wang et al., 1996].

Vor Durchführung der Untersuchung wurde neben der Aufklärung über die Strahlenexposition, die mit 1-3 μSv im Vergleich zu der natürlichen Strahlenexposition von 2-3 mSv, der ein Mensch im Laufe eines Jahres ausgesetzt ist, vergleichsweise gering ist, eine Probandenbefragung zu folgenden Punkten durchgeführt:

- „Besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft?“
Formal musste eine Schwangerschaft vor Durchführung einer DEXA-Messung ausgeschlossen werden, obwohl in der Praxis nur postmenopausale Frauen über 60 Jahre untersucht wurden.
- „Wurde innerhalb der letzten 7 Tage eine Untersuchung mit Jod, Barium oder Isotopen durchgeführt?“
Die Isotopenaktivität kann die Untersuchung beeinflussen, dies war jedoch bei allen Probanden auszuschließen, da keine solche Untersuchung durchgeführt worden war.
- „Trägt der Proband Metallknöpfe, Verschlüsse oder Schmuckgegenstände im Messungsbereich?“
Bewegliche Metallgegenstände oder Schmuck wurden entfernt.

- „Wurde im Messungsbereich ein chirurgischer Eingriff durchgeführt?“
Die Messung kann durch Herzschrittmacher, Metallimplantate, chirurgische Klammern oder röntgenstrahlenundurchlässige Katheter gestört werden. Bei dem untersuchten Probandenkollektiv bestanden lediglich in wenigen Fällen orthopädische Gelenkimplantate. Zur Auswertung wurde eine spezielle vom Hersteller bereitgestellte Software benutzt, die den Einflussfaktor der Implantate bei der Berechnung der Körperzusammensetzung berücksichtigte.



Abbildung 12: Das zur DEXA-Messung verwendete Hologic QDR Discovery

Hinsichtlich der Präzision, sprich der Fähigkeit der Methode, bei wiederholten Messungen denselben Wert zu bestimmen, wird vom Hersteller ein Präzisionsfehler von 1% angegeben [Hologic® QDR Reference Manual].

Die DEXA als Methode zur Bestimmung der gesamten Muskelmasse des Körpers wurde gegenüber Referenzmethoden wie der Computertomographie (CT) [Wang, Visser, Baumgartner et al., 1996] und der Gesamt-Körper-Kaliumanalyse und Gesamt-Körper-Stickstoffanalyse [Heymsfield, Smith, Aulet et al., 1990] validiert. Ebenso wurde die DEXA auch zur Bestimmung der Skelettmuskelmasse gegenüber der Magnetresonanztomographie (MRT) bei Frauen [Chen, Wang, Lohmann et al., 2007] und zur Bestimmung der regionalen Muskelmasse wie z.B. nur der Beine, speziell bei Älteren, gegenüber der Computertomographie als Referenzmethode validiert [Visser, Fuerst, Lang et al., 2008].

4.3.2.2 Ergebnisinterpretation der DEXA und Bestimmung einer Sarkopenie

Mittels DEXA-Scan wurde die Körperzusammensetzung, eingeteilt in Knochen-, Fett- und Muskelmasse in Gramm (g) ermittelt. Die Muskelmasse der vier Extremitäten wurde addiert und somit die Appendikuläre Skelettmuskelmasse (ASM) in Kilogramm (kg) berechnet. Diese wurde durch die quadrierte Körpergröße in Metern (m) des jeweiligen Probanden dividiert und somit der Skelettmuskelmasse-Index (SMI) berechnet. Mittlerweile stellt diese Vorgehensweise eine anerkannte Methodik in der Verwendung der DEXA zur quantitativen Bestimmung der Skelettmuskelmasse dar [Kelly, Wilson, Heymsfield et al., 2009].

Nachfolgend ist die beispielhafte Abbildung eines DEXA-Scans einer BASE-Probandin (s. Abb. 13) und die Berechnung des SMI dargestellt. Die in die Berechnung eingehenden Daten sind rot umrandet (s. Abb. 14 und 15):

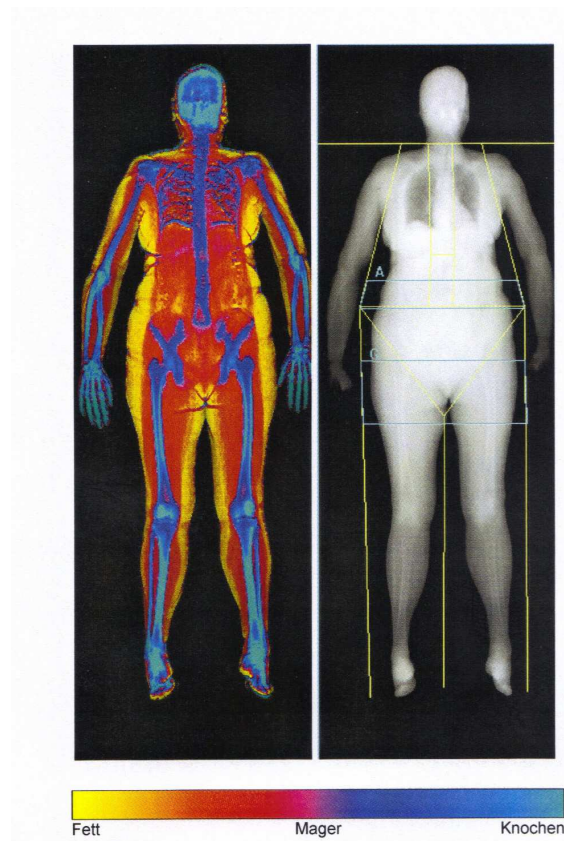


Abbildung 13: DEXA-Ganzkörper-Scan

Die Mager-Masse entspricht hier der Muskulatur.

Nach Addition der Muskelmasse der vier Extremitäten ergibt sich bei dieser Probandin eine Appendikuläre Skelettmuskelmasse von 15616,6 g = 15,62 kg.

Diese geteilt durch die quadrierte Körpergröße in Meter (m) ergibt:
 $15,62 / 2,66 = 5,87 \text{ kg/m}^2$

Verglichen mit dem Referenzwert für Frauen (s.u.) liegt also keine Sarkopenie vor.

Geschlecht: Weiblich	Größe: 163.0 cm
Ethn. Gruppe: Weiß	Gewicht: 71.0 kg
Menopausenalter: 46	Alter: 67

Abbildung 14: Angaben zur Beispiel-Probandin

DXA-Ergebniszusammenfassung:

Bereich	BMC (g)	Fett Masse (g)	Mager Masse (g)	Mager+ BMC (g)	Gesamtmasse Masse (g)	% Fett
L Arm	111.96	1707.2	1644.5	1756.4	3463.6	49.3
R Arm	133.81	2024.4	1847.7	1981.5	4005.9	50.5
Rumpf	418.66	16253.7	18444.1	18862.8	35116.4	46.3
L Bein	379.70	5103.9	5939.2	6318.9	11422.8	44.7
R Bein	347.58	5400.1	6185.2	6532.8	11933.0	45.3
Teilsam.	1391.72	30489.3	34060.7	35452.5	65941.8	46.2
Kopf	306.48	953.1	2696.5	3003.0	3956.2	24.1
Gesamt	1698.20	31442.5	36757.3	38455.5	69897.9	45.0

TBAR1904 - NHANES BCA calibration

Abbildung 15: DEXA-Ergebniszusammenfassung. Die Muskulatur (hier Magermasse) der vier Extremitäten wird addiert, um die Appendikuläre Skelettmuskelmasse zu berechnen

Als Cut-Off-Wert für eine Sarkopenie wurde ein SMI zwei Standardabweichungen unterhalb der geschlechtsspezifischen Norm einer gesunden, jungen Vergleichspopulation bestimmt.

Die hier verwendeten Daten und Cut-Off-Werte für die Referenzpopulation stammen aus der zwischen 1993 und 1995 in New Mexico, USA, durchgeführten Rosetta-Studie [Baumgartner, Koehler, Gallagher et al., 1998], die auch in dem 2010 erschienenen Europäischen Konsensus-Dokument zur Diagnostik der Sarkopenie empfohlen wurden [Cruz-Jentoft, Baeyens, Bauer et al., 2010].

Somit galten in Tabelle 3 dargestellte Cut-Off-Werte:

Tabelle 3: Geschlechtsspezifische Cut-Off-Werte für Sarkopenie

Geschlecht	SMI (kg/m ²)
Männer	≤ 7,26
Frauen	≤ 5,5

Probanden mit einem SMI gleich oder kleiner dieser Werte wurden als sarkopenisch klassifiziert, Probanden mit einem SMI oberhalb dieser Werte wurde als nicht sarkopenisch klassifiziert.

4.3.3 Vitamin D-Messung

4.3.3.1 Blutentnahme

Die peripher-venöse Blutentnahme erfolgte jeweils zu Beginn des 2. Studientages, an dem die Probanden morgens nüchtern erschienen. Es wurde eine 7,5 ml Serummonovette gefüllt, aus der später 25-Hydroxy-Cholecalciferol bestimmt wurde. Jedes Röhrchen wurde mit der ID des Probanden versehen. Der Probentransport erfolgte gekühlt in das Institut für

4.3.3.2 Labormethodik

Zur Bestimmung von 25-Hydroxy-Cholecalciferol wurde ein direkter kompetitiver Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) am Liaison[®] der Firma Diasorin (Diasorin, Stillwater, MN, USA) durchgeführt.

Dem Prinzip eines Immunoassays (IA) liegen die spezifische Bindung eines Analyten an einen Antikörper und der quantitative Nachweis des gebildeten Antigen-Antikörper-Komplexes über bspw. die Bindung an einen zweiten Antikörper zugrunde. Bei einem kompetitiven Assay konkurrieren sowohl das in unbekannter Konzentration vorliegende Antigen als auch ein dem nachzuweisenden Antigen entsprechendes und in bekannter Konzentration hinzugegebenes, markiertes Antigen um die Bindung an den Antikörper. Chemilumineszenz bezeichnet eine mit einer chemischen Reaktion verbundene Emission von Licht, die meist im sichtbaren Bereich zwischen 400 und 700 nm liegt. [Dörner, Battista, Bidlingmaier et al., 2001].

Beim CLIA handelt es sich um ein spektrometrisches Detektionsprinzip für Immunoassays, in dem Luminophor-markierte Antikörper, in diesem Fall Akridiniumester, eingesetzt wurden. Die laborchemische Bestimmung von 25-Hydroxy-Vitamin D verlief in mehreren Schritten: Zunächst erfolgte durch Zugabe eines Freisetzungsreagenz zur Probe und anschließende Inkubation die Trennung von 25-OH-D von den Vitamin D Bindeproteinen (DBP) und deren Denaturierung. Anschließend wurde eine Lösung von humanem DBP, Akridiniumester-markiertem Anti-DBP-Antikörper und 25-OH-D₃-beschichteten Magnetpartikeln in die Probe pipettiert und diese erneut inkubiert. Das 25-OH-D in der Probe und die mit 25-OH-D₃ beschichteten Magnetpartikel kompetitierten dann um die DBP-Bindeplätze. Nach der zweiten Inkubation wurden dann die Magnetpartikel immobilisiert und vom System gewaschen und ungebundene Akridiniumester-markierte Antikörper entfernt. Die gewaschenen Magnetpartikel wurden in ein im System integriertes Luminometer gegeben, wo durch Zugabe von Wasserstoffperoxid in verdünnter Säure und verdünntem Natriumhydroxid als Triggerlösungen die Chemilumineszenz-Reaktion ausgelöst wurde. Durch die Triggerlösungen wurde der Akridiniumester oxidiert und in einen angeregten Zustand überführt. Bei der nachfolgenden Rückkehr in den Grundzustand wurde Licht freigesetzt, welches vom Luminometer gemessen und in relativen Lichteinheiten (RLU) ausgegeben wurde. Die Höhe der RLU ist proportional zu der Menge des gebundenen markierten Antikörpers und umgekehrt proportional zur Menge des in der Probe enthaltenen 25-Hydroxycholecalciferol.

Der CLIA am Liaison® wurde gegenüber der weit verbreiteten Methodik des Radio-Immunoassays (RIA) validiert und ist in der Lage, sowohl das unter Einfluss von Sonnenlicht endogen entstandene 25-OH-Vitamin D3 als auch das über Nahrung oder Supplemente zugeführte 25-OH-Vitamin D2 gleichermaßen zuverlässig zu messen [Ersfeld, Rao, Body et al., 2004].

4.3.3.3 Referenzwerte und Einteilung in Gruppen

Der Referenzbereich für 25-OH-D zum Zeitpunkt der Messung wurde vom zuständigen Labor mit 50-250 nmol/l angegeben und entspricht internationalen Standards.

Zur Auswertung wurde basierend auf dem aktuellen Stand der Forschung und aktuellen Empfehlungen eine differenziertere Einteilung in Gruppen (s. Tabelle 4) vorgenommen. Es galt:

Tabelle 4: Einteilung in Gruppen nach Vitamin D-Status

25-OH-D	Gruppe
0-24,9 nmol/l	Vitamin D-Defizienz
25,0-49,9 nmol/l	Vitamin D-Insuffizienz
50,0-74,9 nmol/l	Vitamin D-Grenzbereich
75,0-249,9 nmol/l	Vitamin D-Optimum
≥ 250 nmol/l	Vitamin D-Exzess

4.3.4 Datenmanagement und Statistik

Alle Daten wurden zunächst in MS Excel tabellarisch zusammengetragen.

Für die statistischen Analysen wurden PASW (SPSS) für Windows Version 18 und Version 19 verwendet (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Im Rahmen deskriptiver Statistik wurden Mittelwerte, Medianwerte, Minimum und Maximum erstellt sowie die Spannweite und die Standardabweichung berechnet.

Mittels Kolmogorov-Smirnoff-Test wurden die einzelnen Variablen auf Normalverteilung hin überprüft. Durch die Korrelationsanalysen nach Pearson oder Spearman wurden p-Werte,

Korrelationskoeffizienten und Determinationskoeffizienten berechnet und somit

Zusammenhänge zwischen den einzelnen Variablen überprüft.

Gruppenvergleiche wurden durch zwei nichtparametrische Tests vorgenommen. Bei zwei unabhängigen Stichproben kam der Mann-Whitney-U-Test und bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben kam der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung.

Ein p-Wert <0,05 wurde als signifikant gewertet.

Die Korrelationskoeffizienten wurden qualitativ in vier Gruppen eingeteilt:

$r \leq 0,2$: keine statistisch bedeutsame Korrelation, $0,2 < r \leq 0,4$: schwache Korrelation, $0,4 < r \leq 0,75$: mittlere Korrelation, $r > 0,75$: starke Korrelation.

Abschließend wurde eine multiple lineare Regression berechnet, um anhand des Bestimmtheitsmaßes r^2 Effekt und Stärke von Einflussfaktoren zu ermitteln.

5. Ergebnisse

5.1. Beschreibung der Stichprobe nach Alter und Geschlecht

Von den insgesamt 360 Teilnehmern waren 205 Frauen (56,9%) und 155 Männer (43,1%). Die Altersspannweite reichte insgesamt von 61 bis 84 Jahren, bei den Frauen von 62 bis 84 Jahren und bei den Männern von 61 bis 80 Jahren. Mit einem Durchschnittsalter von 68,2 Jahren waren die Frauen insgesamt etwas jünger als die Männer mit einem Durchschnittsalter von 69,6 Jahren. In Abbildung 16 ist die Altersverteilung im Histogramm dargestellt.

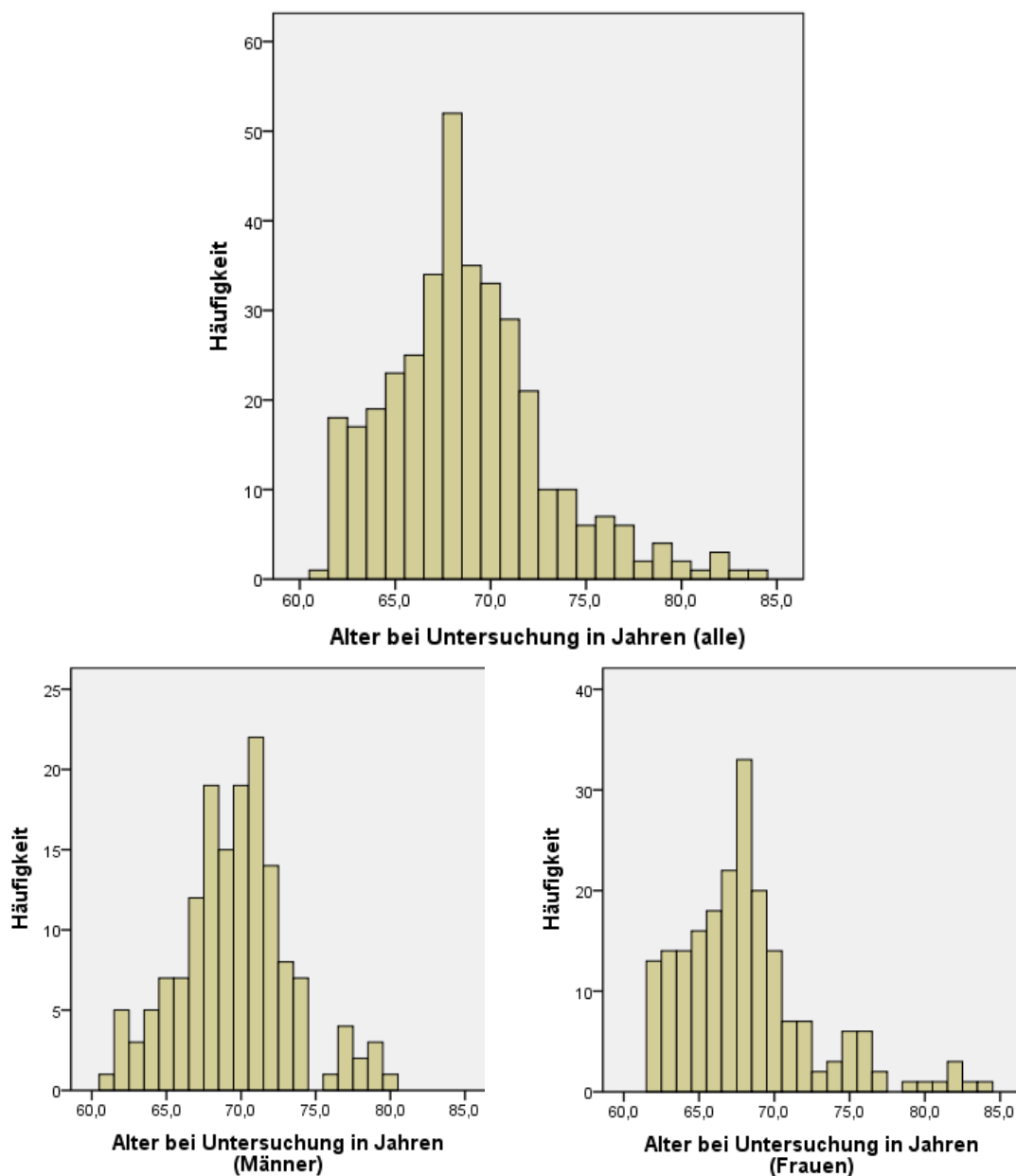


Abbildung 16: Altersverteilung der Stichprobe, unterteilt in Gesamtstichprobe, nur Männer und nur Frauen. Im Vergleich zu den Männern sind die Frauen im Durchschnitt etwas jünger.

Ein Großteil der Teilnehmer (90,6%) war zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 62 und 74 Jahren alt. Lediglich 30 Teilnehmer (8,3%) waren über 74 Jahre alt und nur 8 Teilnehmer (2,2%) waren zum Untersuchungszeitpunkt 80 Jahre oder älter. Die deskriptivstatistischen Kennwerte des Alters in sind Tabelle 5 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 5: Deskriptive Kennwerte der Studienteilnehmer in Bezug auf Alter und Geschlecht

Gruppe	n	Mittelwert + SD	Median	Min – Max	Spannweite
Alle	360	68,8 ± 4,8	68	61 - 84	23
Frauen	205	68,2 ± 4,4	68	62 - 84	22
Männer	155	69,6 ± 3,7	70	61 - 80	19

n: Anzahl der Teilnehmer SD: Standardabweichung,

Min: Minimum Max: Maximum

5.2 Verteilung von Vitamin D

Der Referenzbereich von Vitamin D liegt zwischen 50 und 250 nmol/l, eine geschlechtsspezifische Einteilung besteht dabei nicht. Unterhalb des Cut-Offs von 50 nmol/l liegt folglich ein Vitamin D-Mangel vor. Abbildung 17 zeigt die Verteilung von Vitamin D bei der Gesamtstichprobe.

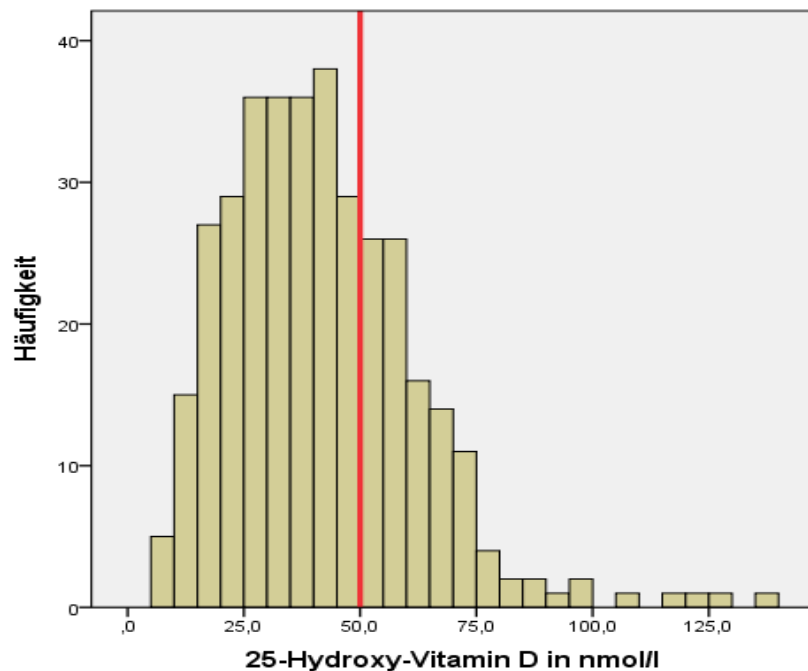


Abbildung 17: Verteilung von 25-Hydroxy-Vitamin D (alle Teilnehmer) in nmol/l. Ersichtlich wird die relativ große Anzahl der Studienteilnehmer, die unterhalb (links der roten Linie) des Normbereichs von 50 – 250 nmol/l liegen. Ebenso zeigte sich, dass kein Teilnehmer eine Hypervitaminose (>250 nmol/l) hatte.

Bei insgesamt 251 Teilnehmern (69,7%) wurde ein Vitamin D-Mangel (ICD E55.9) diagnostiziert. Eine Hypervitaminose (Vitamin D >250 nmol/l) bestand bei keinem der Teilnehmer. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die wichtigsten deskriptiven Kennwerte von Vitamin D mit zusätzlicher Einteilung nach Geschlecht. Ersichtlich wird dabei, dass der Vitamin D-Status der Frauen (Mittelwert 39,0 nmol/l) durchschnittlich betrachtet etwas schlechter ist als der der Männer (Mittelwert 45,4 nmol/l). Zu beachten ist auch, dass kein Wert von unter 10 nmol/l ermittelt wurde, was jedoch bei Verwendung des in Abschnitt 4.3.3.2 beschriebenen Chemilumineszenz-Immunoassays messtechnisch bedingt ist.

Tabelle 6: Deskriptive Kennwerte von Vitamin D (25-Hydroxy-Vitamin D); Einheit: nmol/l

Gruppe	n	Mittelwert + SD	Median	Min – Max	Spannweite
Alle	360	41,7 ± 20,3	39,2	10,0 – 139,0	129,0
Frauen	205	39,0 ± 17,6	37,1	10,0 – 94,6	84,6
Männer	155	45,4 ± 22,9	41,2	10,0 – 139,0	129,0

n: Anzahl der Teilnehmer SD: Standardabweichung,

Min: Minimum Max: Maximum

Zur differenzierteren Betrachtung des Vitamin D-Status erfolgte eine zusätzliche Einteilung in Gruppen wie in Abschnitt 4.3.3.3 beschrieben. Die Verteilung auf die Gruppen ist in Abbildung 18 grafisch im Balkendiagramm dargestellt. Auffallend ist, dass in dieser Einteilung nur 16 Teilnehmer (4,4%) einen optimalen Vitamin D-Status (75,0 - 249,9 nmol/l) aufweisen. 93 Teilnehmer (25,8%) liegen in einem Grenzbereich (50 - 74,9 nmol/l), der nach aktuellem Stand der Wissenschaft als suboptimal eingeschätzt wird. Bei 76 Teilnehmern (21,1%) liegt eine Vitamin D-Defizienz (< 25,0 nmol/l) vor, die mit dem höchsten Risiko an klinischen Folgen der Mangelversorgung einhergeht, und 175 Teilnehmer (48,6%) wiesen eine Insuffizienz (25 - 49,9 nmol/l) auf. Die Ergebnisse der Gruppeneinteilung sind in Tabelle 7 zur Übersicht dargestellt.

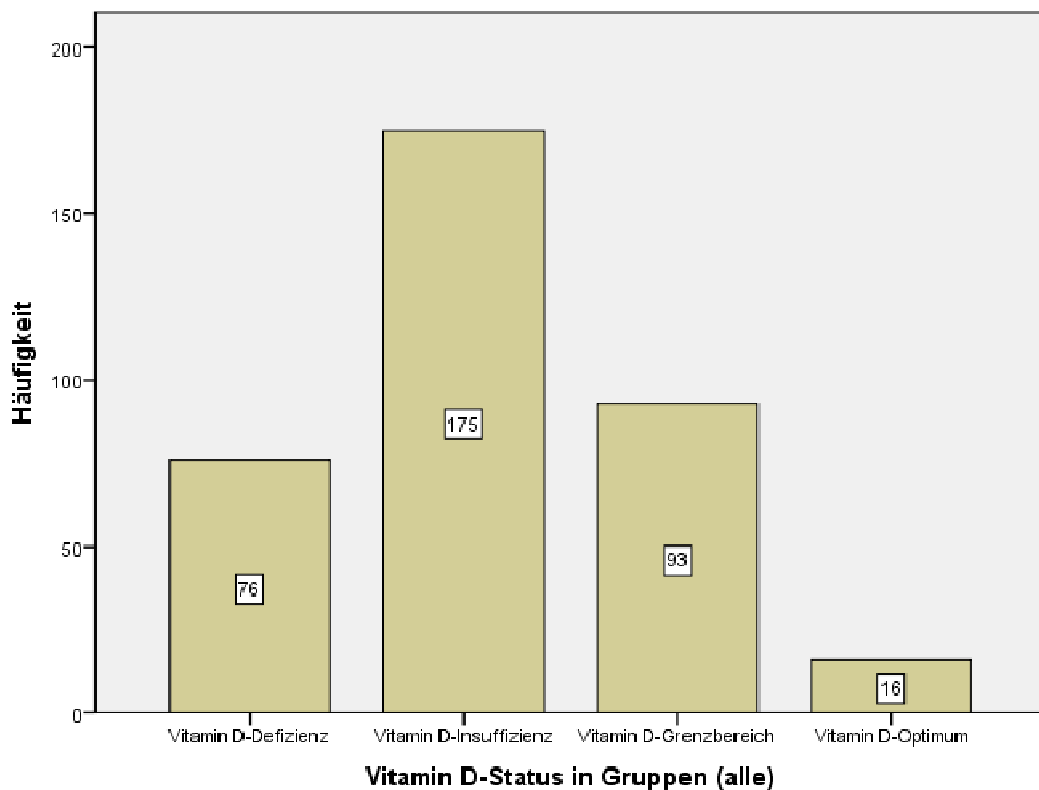


Abbildung 18: Vitamin D-Status, eingeteilt nach Gruppen. Ersichtlich wird, dass nur 16 Teilnehmer (4,4%) einen optimalen Vitamin D-Status haben. Ein Vitamin D-Exzess (Hypervitaminose) war bei keinem Teilnehmer zu verzeichnen und fehlt somit in der grafischen Darstellung

Tabelle 7: Verteilung der Teilnehmer auf Gruppen nach Vitamin D-Status

Gruppe	n	Defizienz	Insuffizienz	Grenzbereich	Optimum	Exzess
Alle	360	76 (21,1%)	175 (48,6%)	93 (25,8%)	16 (4,4%)	0 (0%)
Frauen	205	51 (24,9%)	99 (48,3%)	50 (24,4%)	5 (2,4%)	0 (0%)
Männer	155	25 (16,1%)	76 (49,0%)	43 (27,7%)	11 (7,1%)	0 (0%)

n: Anzahl der Teilnehmer

5.3 Verteilung von Skelettmuskelmasse-Index (SMI) und Sarkopenie

Mittels DEXA-Messung wurde die Muskelmasse der Teilnehmer bestimmt, um festzustellen, welche Probanden bereits eine Sarkopenie entwickelt hatten. Dies erfolgte aufgrund unterschiedlicher Cut-Off-Werte nach Geschlechtern getrennt (Vgl. Abschnitt 4.3.2). Generell liegt die Muskelmasse und somit auch der SMI bei Männern höher als bei Frauen, was in Abbildung 19 grafisch nachvollziehbar ist.

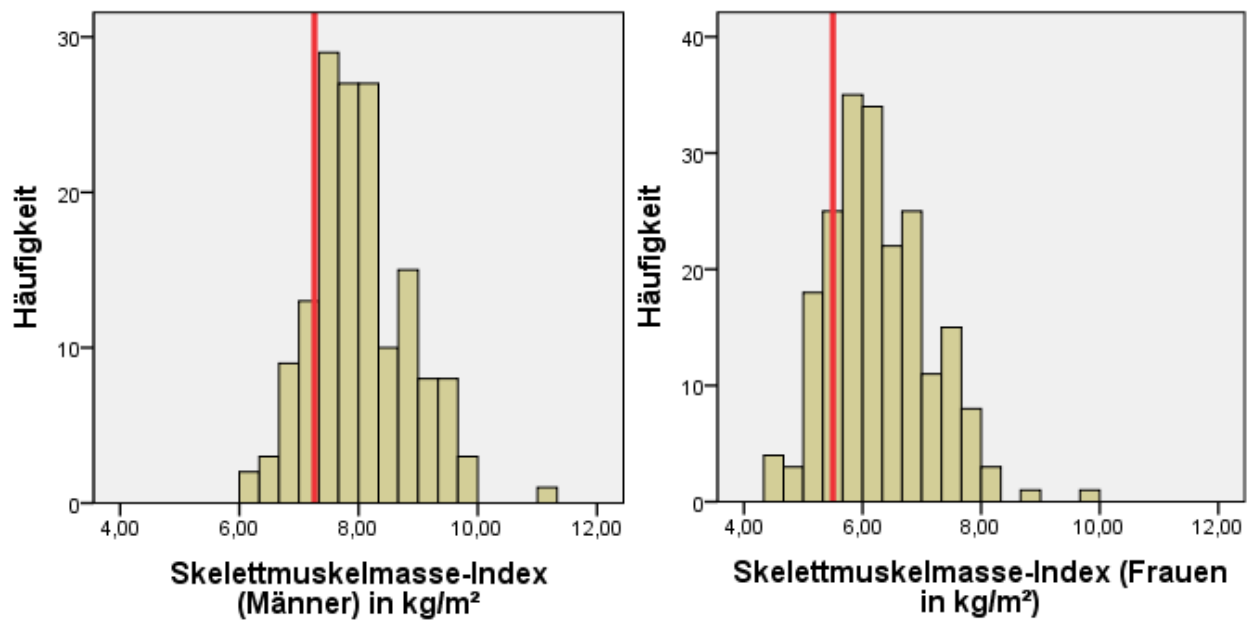


Abbildung 19: Verteilung des SMI, getrennt nach Geschlechtern. Wie zu erwarten haben Frauen insgesamt eine niedrigere Muskelmasse und einen niedrigeren Skelettmuskelmasseindex. Die rote Linie markiert den Cut-Off zur Sarkopenie

Ein SMI von 2 Standardabweichungen unterhalb der Norm einer gesunden, jungen Vergleichsgruppe bildete den Cut-Off, ab dem eine Sarkopenie vorlag. Der Cut-Off-Wert bei den Männern war definiert als 7,26 kg/m² und bei den Frauen als 5,5 kg/m². Es zeigte sich bei insgesamt 40 Frauen (19,5%) und 24 Männern (15,5%) eine Sarkopenie (s. Abb. 20).

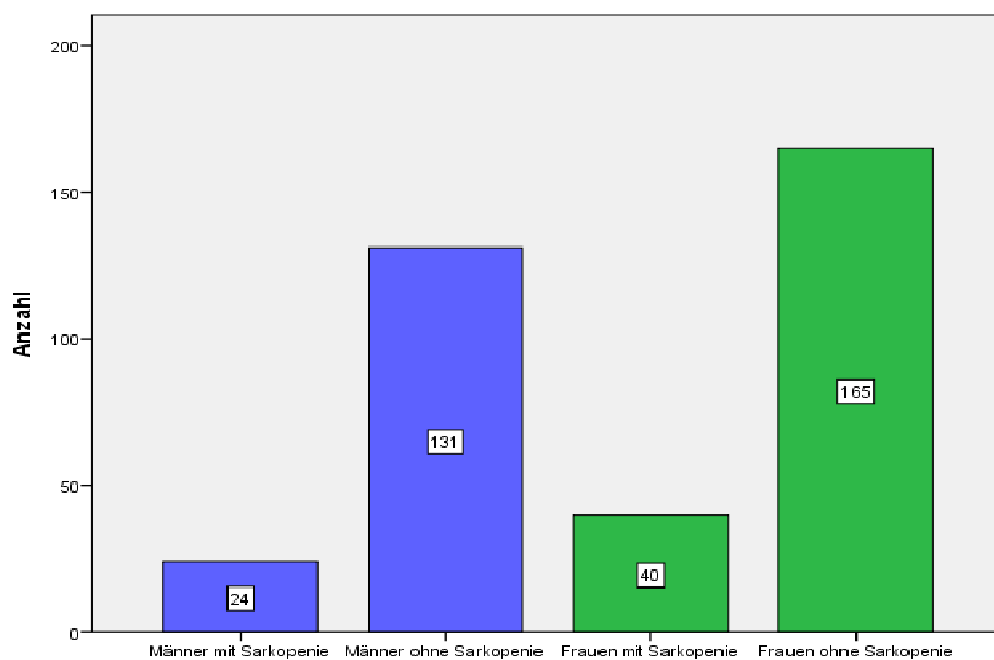


Abbildung 20: Gruppeneinteilung in Männer und Frauen mit und ohne Sarkopenie

Einen Überblick über die Verteilung des SMI gibt Tabelle 8.

Tabelle 8: Deskriptive Kennwerte des Skelettmuskelmasse-Index; Einheit: kg/m²

Gruppe	n	Mittelwert + SD	Median	Min – Max	Spannweite
Frauen	205	6,28 ± 0,87	6,16	4,38 – 9,89	5,51
Männer	155	8,02 ± 0,82	7,89	6,25 – 11,04	4,79

n: Anzahl der Teilnehmer SD: Standardabweichung,

Min: Minimum Max: Maximum

5.4 Verteilung der Greifkraft

Die Greifkraft wurde bestimmt, um zu ermitteln, auf welche Teilnehmer das Frailty-Kriterium „Schwäche“ zutrifft. Dazu wurden die in Abschnitt 4.3.1 dargestellten BMI- und geschlechtsspezifischen Cut-Off-Werte verwendet. Die reinen deskriptiven Ergebnisse der Greifkraft-Messung sind in Abb. 21 im Histogramm und Tabelle 9 dargestellt. Wie zu erwarten war, weisen die Frauen im Durchschnitt (Mittelwert: 25,9 kg) eine niedrigere Greifkraft auf als die Männer (Mittelwert: 41,6 kg).

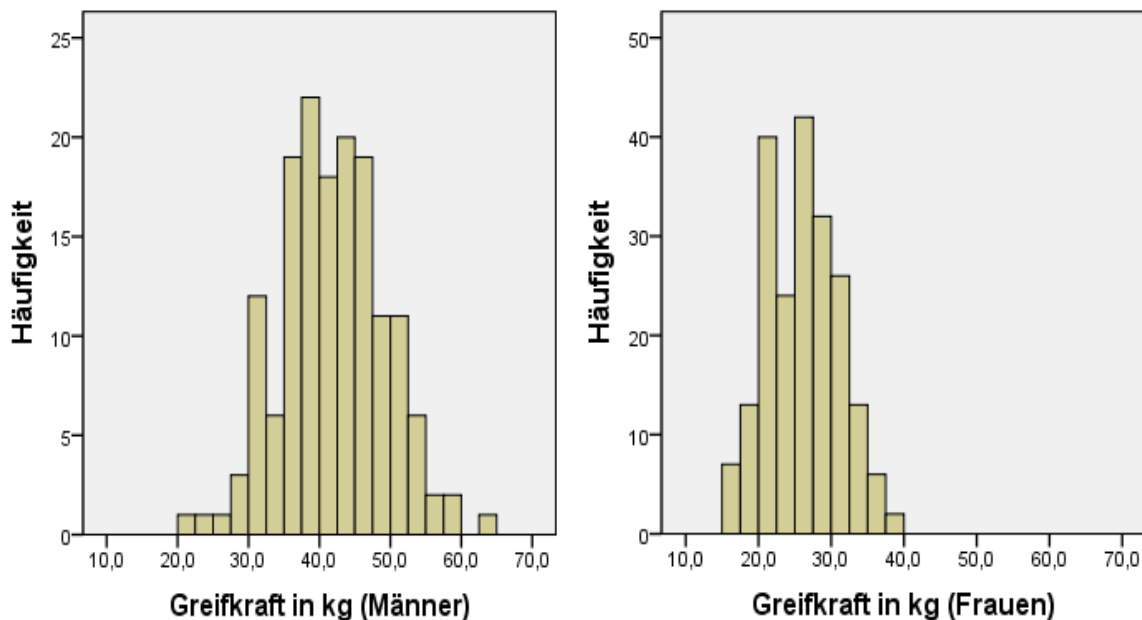


Abbildung 21: Verteilung der Greifkraft in kg, getrennt für Frauen und Männer. Wie zu erwarten, weisen die Frauen insgesamt eine niedrigere Greifkraft auf als die Männer.

Die deutlich größere Spannweite bei den Männern ist v. a. durch einzelne Ausreißer nach oben bedingt.

Tabelle 9: Deskriptive Kennwerte der Greifkraft; Einheit: kg

Gruppe	n	Mittelwert + SD	Median	Min – Max	Spannweite
Frauen	205	25,9 ± 4,9	26,0	15,0 – 38,0	23,0
Männer	155	41,6 ± 7,3	42,0	22,0 – 64,5	42,5

n: Anzahl der Teilnehmer SD: Standardabweichung,

Min: Minimum Max: Maximum

5.5 Verteilung des Timed Up&Go-Tests

Der TUG wurde durchgeführt, um zu bestimmen, welche Teilnehmer das Frailty-Kriterium „niedrige Ganggeschwindigkeit“ erfüllen. Dabei wurden keine geschlechtsspezifischen Cut-Off-Werte verwendet (Vgl. 4.3.1). Der Mittelwert für Männer und Frauen lag bei 7,6 Sekunden. Der Cut-Off-Wert von ≥ 10 Sekunden wurde bei insgesamt 31 (8,6%) Teilnehmern ermittelt. Die deskriptiven Ergebnisse des TUG sind in Abb. 22 im Histogramm und Tabelle 10 dargestellt.

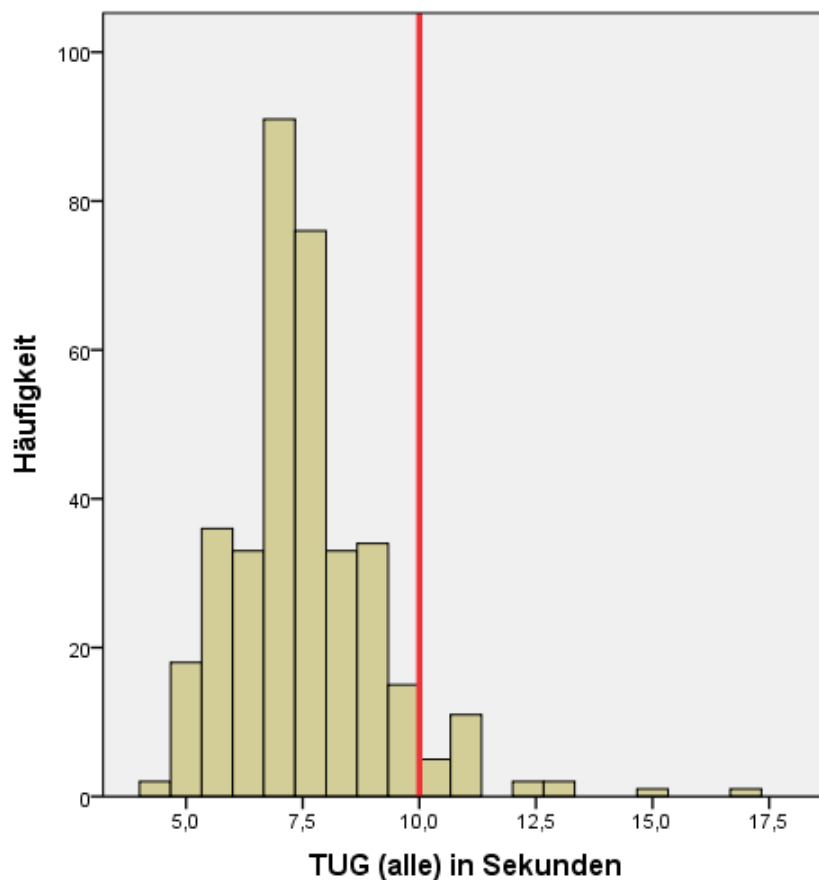


Abbildung 22: Verteilung des TUG in Sekunden. 31 der 360 Teilnehmer brauchten 10 oder mehr Sekunden zur Absolvierung dieses Tests.

Tabelle 10: Deskriptive Kennwerte des TUG; Einheit: s

Gruppe	n	Mittelwert + SD	Median	Min – Max	Spannweite
Alle	360	7,6 ± 1,6	7,4	4,0 – 17,0	13,0

n: Anzahl der Teilnehmer SD: Standardabweichung,

Min: Minimum Max: Maximum

5.6 Verteilung von Körpergröße und Body-Mass-Index

Körpergröße und Body-Mass-Index (BMI) wurden bestimmt, um den Skelettmuskelmasse-Index zu berechnen und die Cut-Off-Werte bei der Greifkraft zu bestimmen. Im Mittel waren die Männer 1,75 Meter groß und hatten einen BMI von 27,5 kg/m² mit einer Streuung von 20,9 bis 40,4 kg/m². Die Frauen waren im Mittel 1,63 Meter groß und hatten einen BMI von 26,8 kg/m² mit einer Streuung von 19,1 bis 45,9 kg/m². Die deskriptiven Ergebnisse hinsichtlich Körpergröße und Gewicht sind in den Tabellen 11 und 12 zusammengefasst.

Tabelle 11: Deskriptive Kennwerte der Körpergröße; Einheit: cm

Gruppe	n	Mittelwert + SD	Median	Min – Max	Spannweite
Frauen	205	163,0 ± 6,2	163,0	146,0 – 178,0	32,0
Männer	155	175,3 ± 6,1	175,0	158,0 – 191,0	33,0

n: Anzahl der Teilnehmer SD: Standardabweichung,

Min: Minimum Max: Maximum

Tabelle 12: Deskriptive Kennwerte des BMI; Einheit: kg/m²

Gruppe	n	Mittelwert + SD	Median	Min – Max	Spannweite
Frauen	205	26,8 ± 4,6	26,2	19,1 – 45,9	26,8
Männer	155	27,5 ± 3,6	27,4	20,9 – 40,4	19,5

n: Anzahl der Teilnehmer SD: Standardabweichung,

Min: Minimum Max: Maximum

5.7 Verteilung von Frailty und den einzelnen Frailty-Kriterien

Frailty wurde nach den Kriterien von Fried et al. bestimmt, bei denen die Items Gewichtsverlust, Erschöpfung, Physische Aktivität, Ganggeschwindigkeit und Greifkraft überprüft werden [Fried, Tangen, Walston et al., 2003].

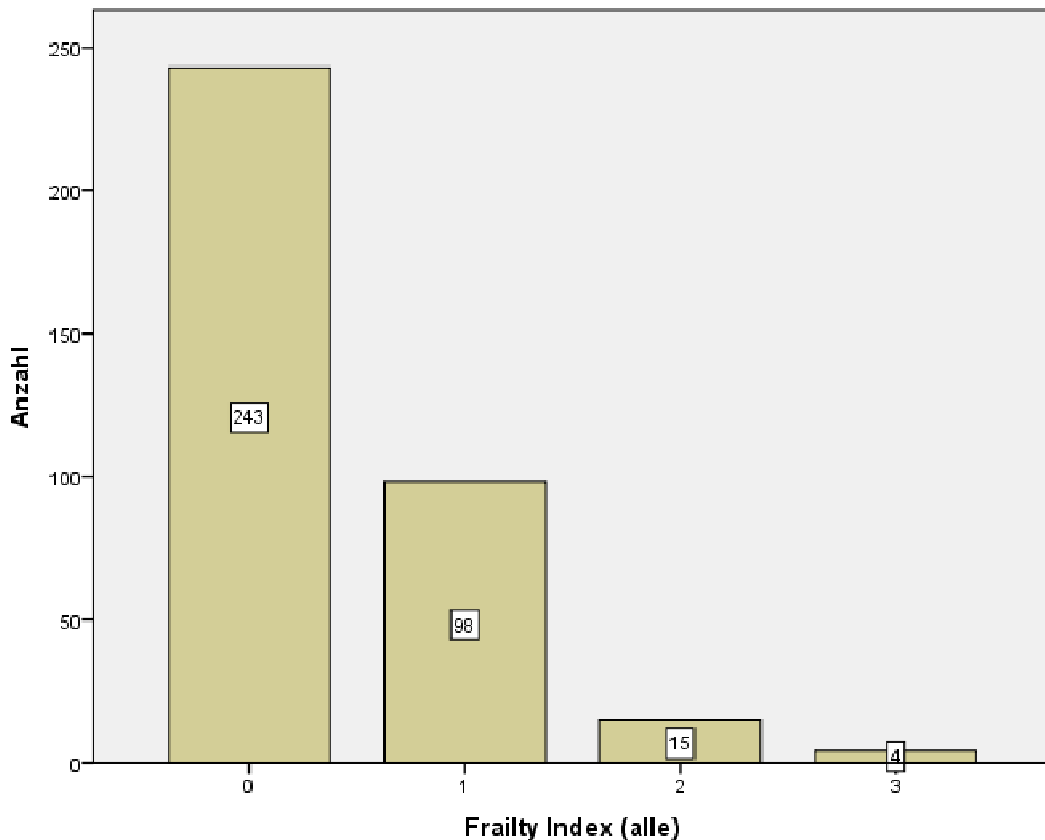


Abbildung 23: Verteilung von Frailty. Ersichtlich wird die relativ kleine Anzahl an Studienteilnehmern (n=4), die das Frailty-Syndrom entwickelt haben. Jedoch wurden insgesamt 113 Teilnehmer als pre-frail eingeschätzt.

Insgesamt wurden 243 Teilnehmer (67,5%) mit einem Frailty-Index von 0 als nicht-frail, 113 Teilnehmer (31,4%) mit einem Frailty-Index von 1-2 als pre-frail und 4 Teilnehmer (1,1%) mit einem Frailty-Index von ≥ 3 als frail klassifiziert. Ein Frailty-Index von 4 oder 5 fand sich dabei gar nicht, der höchste Wert lag bei 3. Abbildung 23 und Tabelle 13 zeigen diese Ergebnisse.

Tabelle 13: Deskriptive Kennwerte von Frailty

Gruppe	n	Nicht frail	Pre-frail	Frail
Alle	360	243 (67,5%)	113 (31,4%)	4 (1,1%)
Frauen	205	140 (68,3%)	64 (31,2%)	1 (0,5%)
Männer	155	103 (66,5%)	49 (31,6%)	3 (1,9%)

n: Anzahl der Teilnehmer

Weiterhin wurde untersucht, wie sich die einzelnen Frailty-Kriterien „ungewollter Gewichtsverlust, Erschöpfung, geringe physische Aktivität, reduzierte Ganggeschwindigkeit und Schwäche“ verteilen. Dabei wurde deutlich, dass das Kriterium geringe physische Aktivität von

den meisten, nämlich insgesamt 36 Teilnehmern (10,0%) und das Kriterium ungewollter Gewichtsverlust von den wenigsten, nämlich insgesamt 12 Teilnehmern (3,3%) erfüllt wurde. Dies ist in Abbildung 24 grafisch und in Tabelle 14 als Übersicht dargestellt.

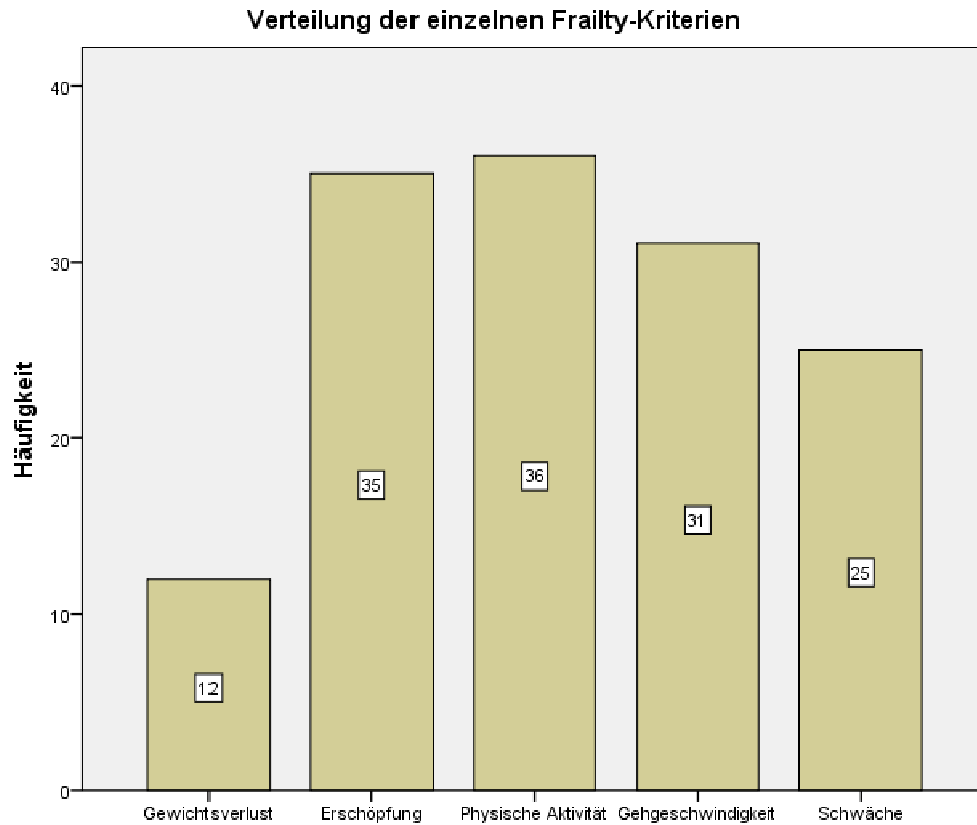


Abbildung 24: Verteilung der einzelnen Frailty-Kriterien. Insgesamt war bei den meisten Teilnehmer das Kriterium geringe physische Aktivität, bei den wenigsten Teilnehmern das Kriterium ungewollter Gewichtsverlust erfüllt

Tabelle 14: Verteilung der einzelnen Frailty-Kriterien

Gruppe	n	Gewichtsverl.	Erschöpfung	Phys. Akt.	Gehgeschw.	Schwäche
Alle	360	12 (3,3%)	35 (9,7%)	36 (10%)	31 (8,6%)	25 (6,9%)

n: Anzahl der Teilnehmer

5.8 Einfluss der Jahreszeiten auf den Vitamin D-Status

Ergänzend zu den in 5.1.2 dargestellten deskriptiven Auswertungen hinsichtlich des Vitamin D-Status wurde untersucht, ob eine unterschiedliche Verteilung in Abhängigkeit von den Jahreszeiten vorliegt. Zu berücksichtigen ist, dass nicht zu jeder Jahreszeit die gleiche Anzahl an Teilnehmern untersucht wurde. Insgesamt waren die jahreszeitlichen Unterschiede hochsignifikant ($p = 0,000$). Weiter zeigte sich, dass in Betrachtung des Medians der Vitamin D-

Spiegel im Frühjahr am niedrigsten (33,0 nmol/l) lag, wie in Abbildung 25 zu sehen. Der Vergleich der übrigen Jahreszeiten Sommer, Herbst und Winter zeigte untereinander weniger ausgeprägte Abweichungen und im Winter lag der Median knapp am höchsten (43,2 nmol/l). Eine Übersicht über diese Ergebnisse gibt Tabelle 15.

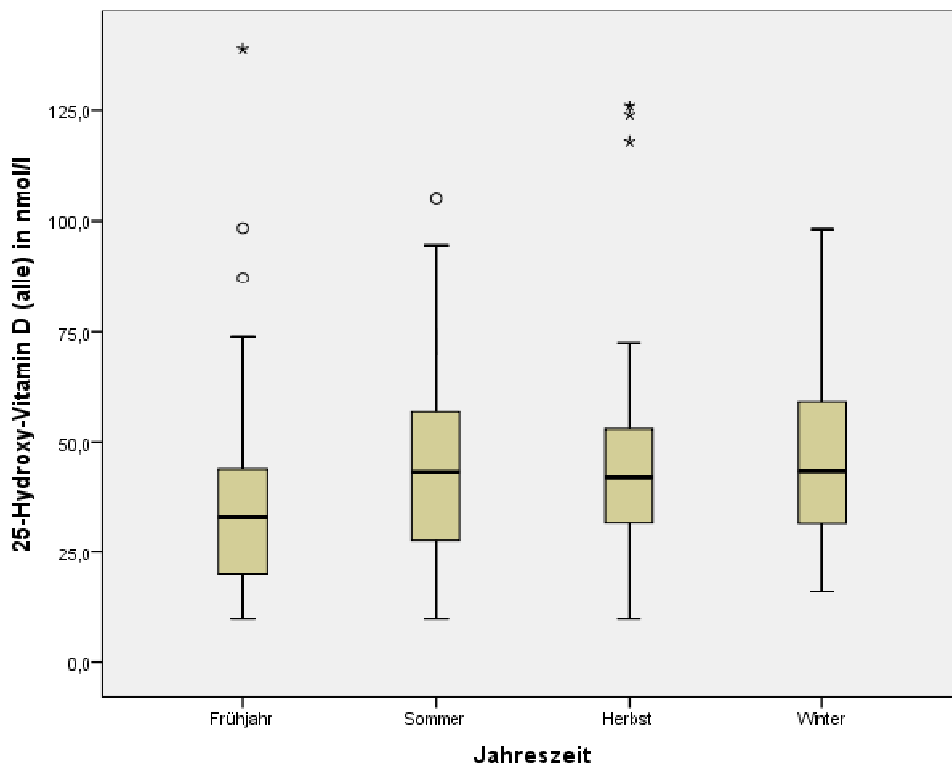


Abbildung 25: Vitamin D-Status, eingeteilt nach Jahreszeit, dargestellt im Boxplot-Diagramm. Ersichtlich wird, dass der Vitamin D-Spiegel im Frühjahr am niedrigsten liegt.

Tabelle 15: Deskriptive Kennwerte von Vitamin D (25-Hydroxy-Vitamin D) unter Berücksichtigung der Jahreszeit; Einheit: nmol/l

Jahreszeit	n	Mittelwert + SD	Median	Min - Max	Spannweite
Frühjahr	114	35,4 ± 19,8	33,0	10,0 – 139,0	129,0
Sommer	115	43,7 ± 19,5	43,1	10,0 – 105,0	95,0
Herbst	57	45,5 ± 23,7	41,8	10,0 – 126,0	116,0
Winter	74	45,6 ± 17,1	43,2	16,1 – 98,2	82,1

n: Anzahl der Teilnehmer SD: Standardabweichung,

Min: Minimum Max: Maximum

5.9 Prüfung der Variablen auf Standardnormalverteilung

Zur Auswahl geeigneter statistischer Verfahren, um die gemäß Hypothesen postulierten Zusammenhänge mittels Korrelationsanalysen zu überprüfen, wurden alle relevanten Variablen auf Standardnormalverteilung hin überprüft. Als Testverfahren kam der Ein-Stichproben-Kolmogorov-Smirnov-Test zum Einsatz. Mit den extremsten Differenzen wurden die größten Abweichungen der vorliegenden Verteilung von der theoretischen Referenzverteilung berechnet. War das Ergebnis des Tests signifikant (Asymptotische Signifikanz von $p < 0,05$), erlaubte dies, die Nullhypothese, welche eine Normalverteilung postuliert, zurückzuweisen und die Alternativhypothese anzunehmen, dass keine Standardnormalverteilung vorliegt. Wie in Tabelle 16 und Tabelle 17 dargestellt, zeigte sich, dass für die Ergebnisse des Timed Up&Go Tests (TUG) bei beiden Geschlechtern und das Alter bei den Frauen (Vgl. linksschiefe Verteilung im Histogramm in Abb. 16) keine Standardnormalverteilung vorlag. Alle übrigen Parameter folgten bei beiden Geschlechtern einer Normalverteilung.

Tabelle 16: Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests für Alter, Vitamin D (25-Hydroxy-Vitamin D), Skelettmuskelmasse-Index (SMI), Greifkraft und Timed Up&Go bei den Männern

Männer (n=155)					
	Alter	Vitamin D	SMI	Greifkraft	TUG
MW ± SD*	69,6 ± 3,7	45,4 ± 22,9	8,02 ± 0,82	41,6 ± 7,3	7,6 ± 1,7
Absolut**	0,095	0,103	0,030	0,082	0,112
Positiv**	0,095	0,103	0,030	0,082	0,112
Negativ**	-0,077	-0,066	-0,030	-0,042	-0,074
Kolmogorov-Smirnov-Z	1,187	1,282	0,378	1,020	1,396
p-Wert (2-seitig)	0,119	0,075	0,999	0,249	0,041

* Mittelwert und Standardabweichung

* *Extremste Differenzen (Absolut, Positiv, Negativ)

Tabelle 17: Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests für Alter, Vitamin D (25-Hydroxy-Vitamin D), Skelettmuskelmasse-Index (SMI), Greifkraft und Timed Up&Go bei den Frauen

Frauen (n=205)					
	Alter	Vitamin D	SMI	Greifkraft	TUG
MW ± SD*	68,2 ± 4,4	39,0 ± 17,6	6,28 ± 0,87	25,9 ± 4,9	7,6 ± 1,5
Absolut**	0,156	0,073	0,078	0,061	0,113
Positiv**	0,156	0,073	0,078	0,061	0,113
Negativ**	-0,083	-0,050	-0,035	-0,047	-0,053
Kolmogorov-Smirnov-Z	2,239	1,040	1,115	0,880	1,614
p-Wert (2-seitig)	0,000	0,229	0,166	0,422	0,011

* Mittelwert und Standardabweichung

* *Extremste Differenzen (Absolut, Positiv, Negativ)

5.10 Prüfung des Zusammenhangs zwischen Vitamin D und Sarkopenie

Zur Bestimmung der Muskelmasse eines Probanden und Diagnostik einer Sarkopenie wurde für jeden Teilnehmer der Skelettmuskelmasse-Index (SMI) berechnet (Vgl. Kapitel 4.3.3.2).

Um den Zusammenhang zwischen Vitamin D und Sarkopenie - definiert als SMI unterhalb eines geschlechtsspezifischen Cut-Off-Werts - zu überprüfen, wurde zwischen den beiden Parametern 25-OH-D und SMI eine bivariate Korrelation nach Pearson berechnet. Beide Parameter erfüllten die Voraussetzungen quantitativer Größen mit annähernder Normalverteilung und waren voneinander unabhängig. Die Analyse erfolgte aufgrund unterschiedlicher Cut-Off-Werte nach Geschlechtern getrennt. Es wurde jeweils kein signifikantes Ergebnis bei den Analysen festgestellt ($p > 0,05$) und die ermittelten Korrelationskoeffizienten ($r = 0,073$ bei Männern und $r = 0,086$ bei Frauen) wiesen auf keinen bis einen allenfalls geringen linearen Zusammenhang hin und hatten somit keine statistische Relevanz. Verdeutlicht wird dies anhand des

Determinationskoeffizienten r^2 : Dieser beträgt bei Männern 0,005 und bei Frauen 0,007 und besagt, dass nur 0,5% bzw. 0,7% der Varianz der Werte des Skelettmuskelmasse-Index durch einen Zusammenhang mit Vitamin D zu erklären sind. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 zusammengefasst. Der fehlende lineare Zusammenhang wird auch anhand der Streudiagramme in Abb. 26 ersichtlich.

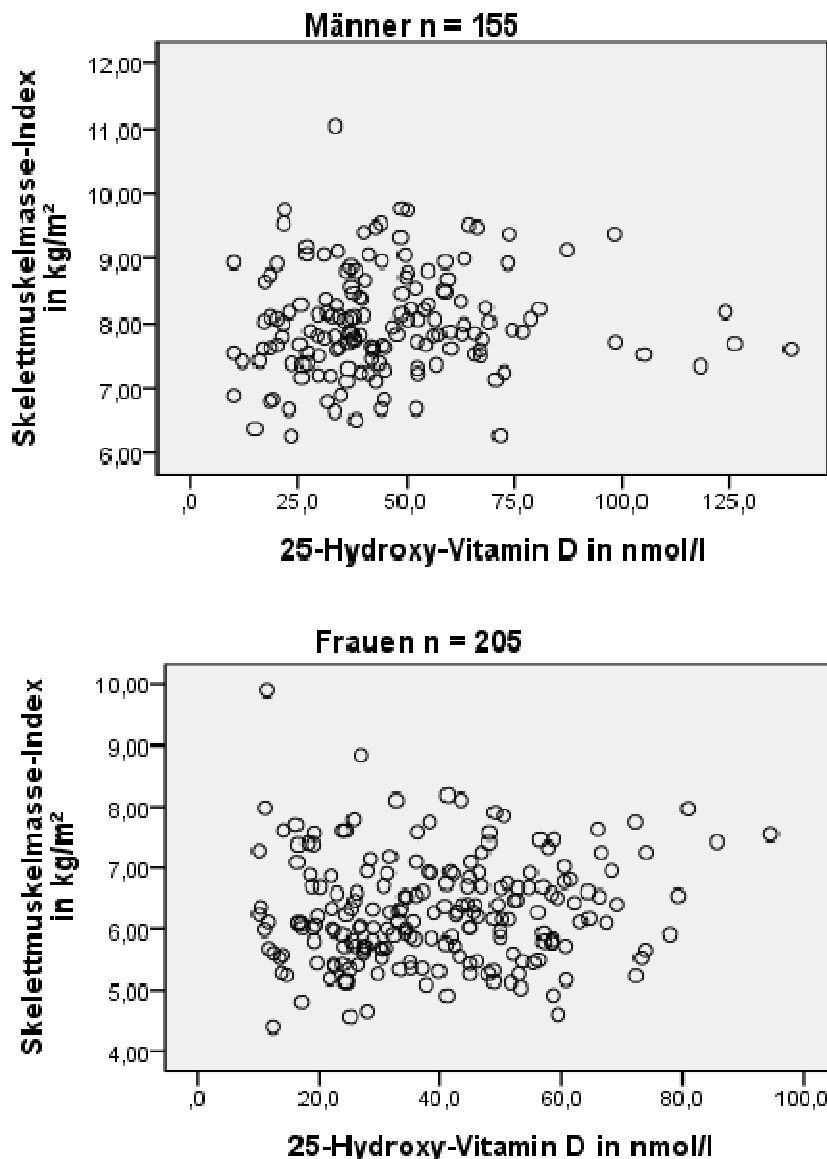


Abbildung 26: Streudiagramme zwischen Skelettmuskelmasse-Index und 25-Hydroxy-Vitamin D. Es wird ersichtlich, dass kein linearer Zusammenhang zwischen den beiden Parametern besteht.

Weitere diagnostisch interessante Parameter für die Sarkopenie sind die Greifkraft und die mittels TUG eingeschätzte Ganggeschwindigkeit (Methodik s. Kapitel 4.3.1), die zusätzlich zum SMI bestimmt wurden. Zur Komplettierung wurden somit zwischen 25-OH-D und Greifkraft sowie zwischen 25-OH-D und TUG ebenfalls Korrelationsanalysen durchgeführt. Die Analyse erfolgte aufgrund unterschiedlicher Cut-Off-Werte bei der Greifkraft nach Geschlechtern getrennt. Beim TUG erfolgte aufgrund einheitlicher Cut-Off-Werte eine Analyse der kompletten Stichprobe ohne Trennung nach Geschlechtern. Da beim TUG keine Normalverteilung vorlag, wurde hier der Korrelationskoeffizient r_s nach Spearman berechnet. Auch hier wurden in keiner der Analysen signifikante Ergebnisse erzielt ($p > 0,05$). Die ermittelten Korrelationskoeffizienten

bei der Greifkraft ($r = 0,020$ bei den Männern und $r = 0,118$ bei den Frauen) und beim TUG ($r_s = 0,012$ bei der Gesamtstichprobe) zeigten keinen statistisch relevanten Zusammenhang. Dies wird durch die Streudiagramme in Abb. 27 und Abb. 28 illustriert. Das Bestimmtheitsmaß (r^2 bzw. r_s^2) konnte bei allen drei Analysen lediglich eine Varianz von 1,4% oder weniger durch eine Abhängigkeit von Vitamin D erklären.

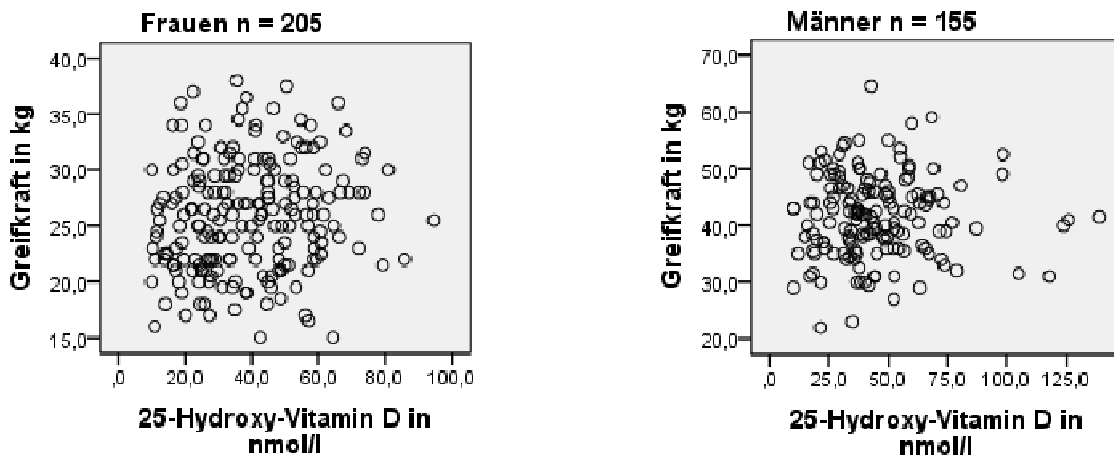


Abbildung 27: Streudiagramme zwischen Greifkraft und 25-Hydroxy-Vitamin D. Es wird ersichtlich, dass kein linearer Zusammenhang zwischen den beiden Parametern besteht.

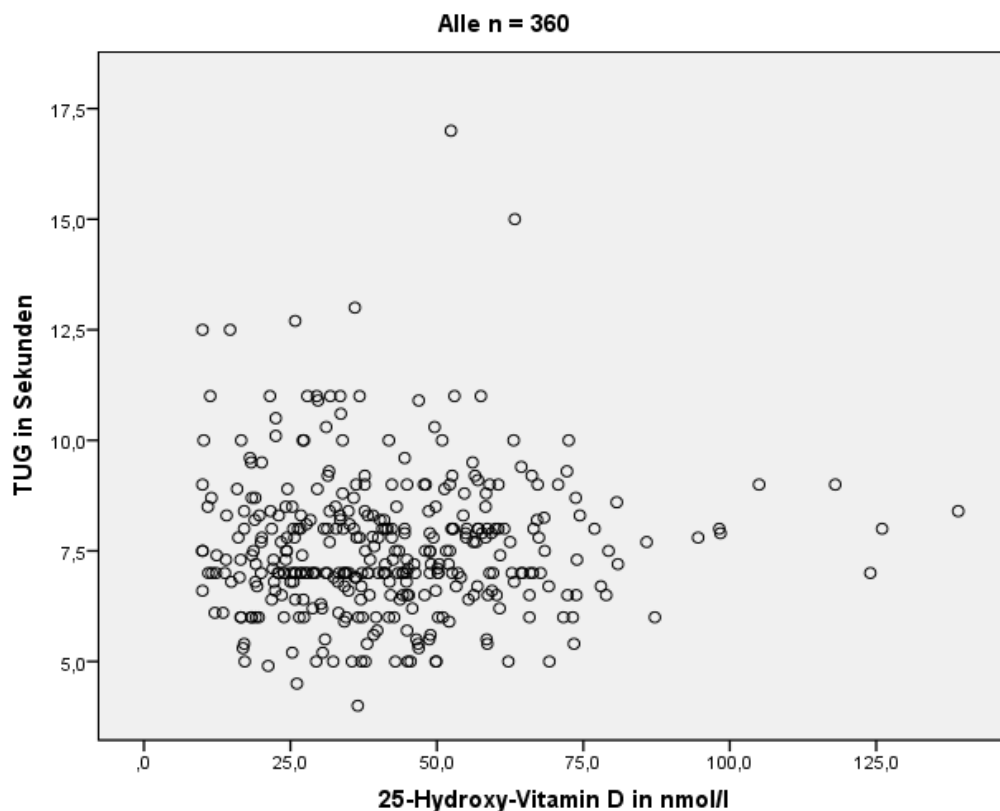


Abbildung 28: Streudiagramm zwischen TUG und 25-Hydroxy-Vitamin D. Es wird ersichtlich, dass kein linearer Zusammenhang zwischen den beiden Parametern besteht.

Nachfolgend sind alle Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen Vitamin D einerseits und Skelettmuskelmasse-Index, Greifkraft und Timed Up&Go Test andererseits in Tabelle 18 zur Übersicht dargestellt.

Tabelle 18: Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D und Skelettmuskelmasse-Index, Greifkraft und Timed Up&Go

	25-Hydroxy-Vitamin D	
	Männer (n=155)	Frauen (n=205)
Skelettmuskelmasse-Index	r =0,073 (r ² =0,005); p =0,364	r =0,086 (r ² =0,007); p =0,218
Greifkraft	r =0,020 (r ² =0,000); p =0,809	r =0,118 (r ² =0,014); p =0,092
	Alle (n = 360)	
Timed Up&Go	r _s =0,012 (r ² _s =0,000); p =0,827	

n: Anzahl der Teilnehmer r: Korrelationskoeffizient (nach Pearson)

r_s: Korrelationskoeffizient (nach Spearman) r²/ r²_s: Determinationskoeffizient

p: Signifikanz (2-seitig)

Zusammenfassend betrachtet fand sich in unserer Stichprobe kein Zusammenhang zwischen Vitamin D und dem Skelettmuskelmasse-Index, der primär zur Diagnostik der Sarkopenie verwendet wurde. Ferner fand sich auch kein Zusammenhang zwischen Vitamin D und den sekundären Parametern Greifkraft und Ganggeschwindigkeit (gemessen mittels TUG) in unserer Stichprobe. Somit fand sich die in Kapitel 3 aufgestellte Hypothese zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und Sarkopenie nicht bestätigt.

5.11 Prüfung des Zusammenhangs zwischen Vitamin D und Frailty

Wie in Kapitel 2.2.3 beschrieben, kann ein Vitamin D-Mangel eine Reihe pathologischer Zustände begünstigen. Es wurde daher überprüft, ob ein direkter Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und Frailty-Syndrom, unabhängig von einem Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und Sarkopenie, bestehen kann.

Frailty wurde durch den Frailty-Index nach Fried (FFI) eingeteilt, woraus sich bei der vorliegenden Stichprobe vier Gruppen ergaben (FFI 0 bis 3; Vgl. Kapitel 5.7), die je eine unabhängige Stichprobe repräsentierten. Die Einteilung des FFI folgte einem Ordinalskalenniveau. Als geeigneter statistischer Test für mehrere unabhängige Stichproben kam der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung. Hierbei wurde eine Rangfolge der Werte der

unterschiedlichen Stichproben erstellt und die Nullhypothese getestet, dass die mittleren Rangzahlen in den einzelnen Gruppen gleich ist.

Das Ergebnis des Tests zeigte, dass die mittleren Rangwerte von Vitamin D in den vier unterschiedlichen Frailty-Kategorien sich statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$) voneinander unterscheiden. Somit wurde die Nullhypothese beibehalten. Die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests sind in Tabelle 19 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 19: Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests zwischen 25-OH-D und FFI

Ränge			
	FFI	N	Mittlerer Rang
25-Hydroxy-Vitamin D	0	243	181,58
	1	98	186,22
	2	15	124,53
	3	4	184,63
	Gesamt	360	
25-Hydroxy-Vitamin D			
Chi-Quadrat	4,667		
df	3		
p-Wert (2-seitig)	p = 0,198		

n: Anzahl der Teilnehmer p: Asymptotische Signifikanz df: Freiheitsgrade

Zusammenfassend betrachtet fand sich in unserer Stichprobe kein Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und Frailty-Syndrom. Somit fand sich die in Kapitel 3 aufgestellte Hypothese zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und Frailty nicht bestätigt.

5.12 Prüfung des Zusammenhangs zwischen Sarkopenie und Frailty

Um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Frailty besteht, wurde getestet, ob sich der Skelettmuskelmasse-Index (SMI) bei Probanden mit unterschiedlichem Frailty-Index (FFI) unterscheidet. Als Verfahren kam wie in 5.11 der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz. Aufgrund unterschiedlicher Cut-Off-Werte des SMI erfolgte die Auswertung nach Geschlechtern getrennt. Dabei zeigte sich, dass sowohl bei Männern als auch bei Frauen kein statistisch signifikanter Unterschied bestand ($p > 0,05$). Die Ergebnisse des Tests sind in den Tabellen 20 und 21 zusammengefasst.

Tabelle 20: Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests zwischen SMI und FFI (Männer)

Ränge			
	FFI	N	Mittlerer Rang
SMI	0	103	79,38
	1	41	71,85
	2	8	74,38
	3	3	124,33
	Gesamt	155	
SMI			
Chi-Quadrat	4,114		
df	3		
p-Wert (2-seitig)	p = 0,249		

n: Anzahl der Teilnehmer p: Asymptotische Signifikanz df: Freiheitsgrade

Tabelle 21: Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests zwischen SMI und FFI (Frauen)

Ränge			
	FFI	N	Mittlerer Rang
SMI	0	140	100,71
	1	57	102,40
	2	7	147,14
	3	1	148,00
	Gesamt	205	
SMI			
Chi-Quadrat	4,665		
df	3		
p-Wert (2-seitig)	p = 0,198		

n: Anzahl der Teilnehmer p: Asymptotische Signifikanz df: Freiheitsgrade

Zusammenfassend betrachtet fand sich in unserer Stichprobe kein Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Frailty-Syndrom. Somit fand sich die in Kapitel 3 aufgestellte Hypothese zum Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Frailty nicht bestätigt.

5.13 Untersuchung von Einflussfaktoren

Da auch andere Faktoren als das hier untersuchte Vitamin D einen Einfluss auf die Skelettmuskelmasse und die Entstehung der Sarkopenie ausüben können, wurde ermittelt,

inwieweit bei diesen Faktoren in unserer Stichprobe ein tatsächlicher Einfluss nachzuweisen war und diese somit als Variablen in den Auswertungen zu berücksichtigen wären. Ebenso wurden Einflussfaktoren auf Frailty überprüft.

5.13.1 Einflussfaktoren auf Sarkopenie

Aus den in Kapitel 2.3 dargestellten theoretischen Grundlagen ergibt sich, dass die wesentlichen Einflussfaktoren auf die Genese der Sarkopenie altersphysiologische Veränderungen sind. Somit wurde der Einfluss des Alters auf die Sarkopenie in unserer Stichprobe überprüft. Ein weiterer entscheidender Faktor ist die physische Aktivität, deren Einfluss auf die Sarkopenie daher ebenfalls überprüft wurde.

Um den Zusammenhang zwischen Alter und Sarkopenie zu überprüfen, wurde zwischen Alter und SMI eine bivariate Korrelation nach Pearson bei den Männern und eine bivariate Korrelation nach Spearman bei den Frauen berechnet. Es zeigte sich, dass bei den Männern eine schwache Korrelation ($r = -0,255$; $p = 0,001$) bestand. Dies besagte jedoch auch, dass lediglich 6,5 % der Varianz des SMI durch das Alter zu erklären war ($r^2 = 0,065$). Bei den Frauen bestand kein statistisch relevanter Zusammenhang ($r = -0,016$; $p > 0,05$). Das Ergebnis ist in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Ergebnis der Korrelationsanalyse zwischen Alter und SMI

	Alter	
	Männer (n=155)	Frauen (n=205)
Skelettmuskelmasse-Index	$r = -0,255$ ($r^2 = 0,065$); $p = 0,001$	$r_s = -0,016$ ($r_s^2 = 0,000$); $p = 0,823$

n: Anzahl der Teilnehmer r: Korrelationskoeffizient (nach Pearson)

r_s : Korrelationskoeffizient (nach Spearman) r^2 / r_s^2 : Determinationskoeffizient

p: Signifikanz (2-seitig)

Um den Zusammenhang zwischen physischer Aktivität und Sarkopenie zu überprüfen, wurde auf die zur Bestimmung des Frailty-Index erhobenen Daten des RAPA zurückgegriffen (Vgl. Abschnitt 4.3.1). Demnach bestand eine Einteilung der Studienteilnehmer in zwei Gruppen: Diejenigen, die keine oder nur leichte physische Aktivität ausführen, und diejenigen, die wenig bis regelmäßig mit mindestens mittelstarker bis starker Intensität körperlich aktiv waren. Als statistischer Test zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Hierbei zeigte sich bei den Männern kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p > 0,05$), hier hatten die mittleren Ränge ungefähr die gleiche Größe. Bei den Frauen hingegen

fand sich ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich ($p = 0,028$), die mittleren Ränge lagen jedoch bei physisch inaktiveren Frauen höher als bei den physisch aktiveren Frauen. Entgegen der Erwartung fand sich bei den physisch inaktiveren Frauen im Mittel ein höherer SMI als bei den Aktiven. Dies ließ sich mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen deutlich höheren BMI bei den physisch inaktiveren Frauen zurückführen (s. Abb. 29), was messtechnisch bedingt in der DEXA-Messung zu einer höheren Einschätzung der Muskelmasse führt. Die Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Tests sind in Tabelle 23 und 24 dargestellt.

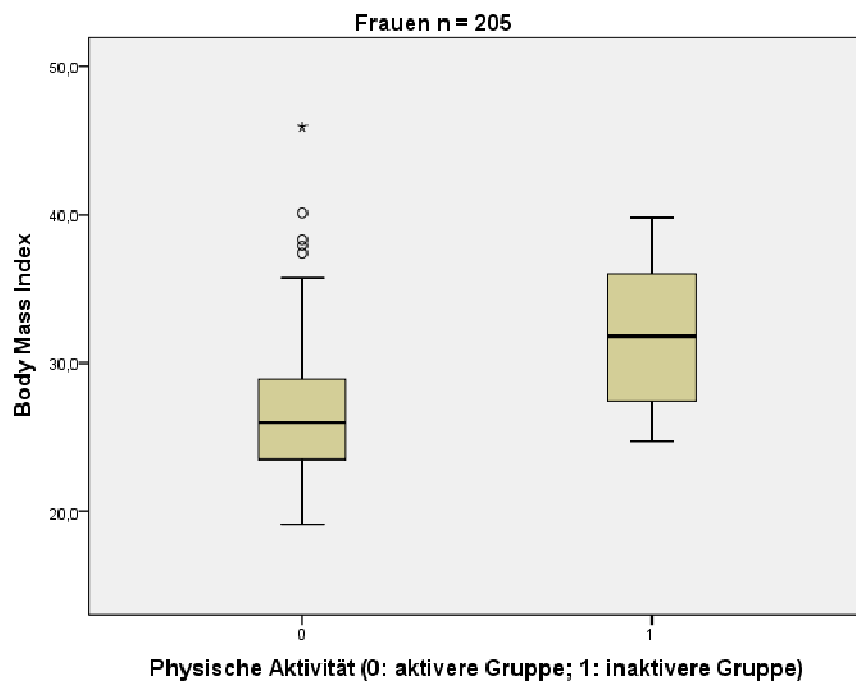


Abbildung 29: BMI, eingeteilt nach physischer Aktivität. Es wird deutlich, dass der BMI im Median bei den Frauen mit niedriger physischer Aktivität (Gruppe 1) deutlich höher liegt, als bei den Frauen mit höherer physischer Aktivität (Gruppe 0).

Tabelle 23: Ergebnis des Mann-Whitney-U-Tests für physische Aktivität und SMI (Männer)

Ränge			
	Phys. Aktivität	N	Mittlerer Rang
SMI	0*	132	77,69
	1**	23	79,78
	Gesamt	155	
		SMI	
Mann-Whitney-U		1477,000	
Wilcoxon-W		10255,000	
Z		-0,206	
p-Wert (2-seitig)		p = 0,836	

*Gruppe der physisch Aktiveren **Gruppe der physisch Inaktiveren

n: Anzahl der Teilnehmer p: Asymptotische Signifikanz Z: Standardwert

Tabelle 24: Ergebnis des Mann-Whitney-U-Tests für physische Aktivität und SMI (Frauen)

Ränge			
	Phys. Aktivität	N	Mittlerer Rang
SMI	0*	192	100,63
	1**	13	138,08
	Gesamt	205	
		SMI	
Mann-Whitney-U		792,000	
Wilcoxon-W		19320,000	
Z		-2,203	
p-Wert (2-seitig)		p = 0,028	

*Gruppe der physisch Aktiveren **Gruppe der physisch Inaktiveren

n: Anzahl der Teilnehmer p: Asymptotische Signifikanz Z: Standardwert

Abschließend wurde eine multiple lineare Regression mit den Einflussvariablen Alter, 25-OH-D und physische Aktivität durchgeführt. Hier zeigte sich anhand des Bestimmtheitsmaßes, dass weder bei den Männern (korrigiertes $R^2 = 0,062$) noch bei den Frauen (korrigiertes $R^2 = 0,018$) ein statistisch bedeutsamer relativer Anteil an der Gesamtvarianz der Werte des SMI auf die Einflussvariablen zurückzuführen war. Gerundet mindestens 93,8% waren auf andere Einflüsse zurückzuführen. Tabelle 25 fasst die Ergebnisse der multiplen linearen Regression zusammen.

Tabelle 25: Ergebnisse der multiplen linearen Regression bzgl. der Einflussfaktoren auf den Skelettmuskelmasse-Index

	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
Frauen	0,181	0,033	0,018	0,85815
Männer	0,284	0,081	0,062	0,78624

Abhängige Variable: SMI

Einflussvariablen: Alter, 25-OH-D, physische Aktivität

R: Regressionskoeffizient R²: Bestimmtheitsmaß

5.13.2 Einflussfaktoren auf Frailty

Ähnlich der Sarkopenie basiert auch das Frailty-Syndrom auf altersassoziierten Veränderungen, weshalb das Alter als Einflussfaktor zu berücksichtigen war. Um den Zusammenhang zwischen Alter und Frailty-Syndrom zu überprüfen, wurde zum Vergleich der FFI-Gruppen in Bezug auf das Alter der Kruskal-Wallis-Test verwendet, da es sich um mehrere unabhängige Stichproben handelte. Hierbei zeigte sich, dass ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,012$) der mittleren Ränge des Alters in Abhängigkeit von der Gruppenvariable FFI bestand. Das Ergebnis des Tests ist in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Ergebnis des Kruskal-Wallis-Tests zwischen Alter und FFI

	Ränge		
	FFI	N	Mittlerer Rang
Alter	0	243	168,78
	1	98	200,15
	2	15	233,93
	3	4	210,63
	Gesamt	360	
Chi-Quadrat	Alter		
df	10,944		
p-Wert (2-seitig)	3		
	p = 0,012		

n: Anzahl der Teilnehmer

p: Asymptotische Signifikanz

df: Freiheitsgrade

Anschließend wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt, bei der neben 25-OH-D und SMI auch das Alter als Einflussvariable berücksichtigt wurde. Anhand des Bestimmtheitsmaßes wurde deutlich, dass bei den Männern (korrigiertes $R^2 = 0,017$) gerundet 98,3% der Gesamtvarianz des FFI durch andere Einflüsse als die der genannten Variablen zurückzuführen war. Bei den Frauen (korrigiertes $R^2 = 0,089$) war immerhin ein 8,9%iger Anteil der Gesamtvarianz auf die Einflussvariablen zurückzuführen. Insgesamt jedoch liegt der Anteil der Einflussvariablen bei weniger als 10%. Tabelle 27 fasst die Ergebnisse der multiplen linearen Regression zusammen.

Tabelle 27: Ergebnisse der multiplen linearen Regression bzgl. der Einflussfaktoren auf den Frailty-Index

	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
Frauen	0,319	0,102	0,089	0,548
Männer	0,190	0,036	0,017	0,677

Abhängige Variable: FFI

Einflussvariablen: Alter, 25-OH-D, SMI

R: Regressionskoeffizient R^2 : Bestimmtheitsmaß

5.14 Kurze Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Nach Abschluss der Analysen konnte in der vorliegenden Stichprobe zum jetzigen Zeitpunkt folgendes festgestellt werden:

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen

- Vitamin D und Sarkopenie
- Vitamin D und Frailty-Syndrom
- Sarkopenie und Frailty-Syndrom

Somit fanden sich die diesbezüglich aufgestellten Hypothesen nicht bestätigt. Eine ausführliche Diskussion aller Ergebnisse im Kontext des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes findet sich im nachfolgenden Kapitel 6.

6. Diskussion

6.1 Prävalenz von Vitamin D-Mangel, Sarkopenie und Frailty

6.1.1 Prävalenz des Vitamin D-Mangels

In der Berliner Altersstudie 2 zeigte sich bei insgesamt 251 Teilnehmern (69,7%) ein Vitamin D-Mangel (25-OH-D < 50 nmol/l). Die Frauen wiesen dabei mit einem Mittelwert von 39,0 nmol/l einen schlechteren Status auf als die Männer mit einem Mittelwert von 45,4 nmol/l. Zu vermutende saisonale Schwankungen fanden sich bestätigt und waren statistisch signifikant. Der Vitamin D-Spiegel lag im Frühjahr durchschnittlich am tiefsten.

Wünscht man, diese Daten im internationalen Vergleich zu betrachten, sind in erster Linie geographische Besonderheiten zu berücksichtigen. In Ländern bzw. Breitengraden mit durchschnittlich stärkerer Sonneneinstrahlung finden sich im Allgemeinen höhere Vitamin D-Spiegel als in Regionen mit niedrigerer Sonneneinstrahlung. Auch der ethnische Hintergrund der untersuchten Bevölkerung spielt eine Rolle: stärkere Hautpigmentierung und kulturell bedingte Kleidungsgewohnheiten haben nachgewiesenermaßen einen Einfluss auf den Vitamin D-Spiegel. So fand sich in Deutschland in einer Studie an 10015 Kindern und Jugendlichen, dass jene mit einem südeuropäischen, asiatischen oder afrikanischen Migrationshintergrund prozentual niedrigere Vitamin D-Spiegel aufwiesen als jene ohne Migrationshintergrund [Hintzpetter, Scheidt-Nave, Müller et al., 2008].

Die Vergleichbarkeit zu anderen Studien wird durch eine fehlende Standardisierung der Messmethodik und zum Teil auch der Cut-Off-Werte zusätzlich erschwert. Angesichts der saisonal bedingten Schwankungen des Vitamin D-Status ist in den zum Vergleich herangezogenen Studien zudem der Untersuchungszeitpunkt zu berücksichtigen. Anders ausgedrückt, sind die Ergebnisse einer im Winter durchgeführten Studie nur bedingt mit denen einer im Sommer durchgeführten Studie vergleichbar, selbst wenn andere Untersuchungsbedingungen keine Abweichungen aufweisen. Zusätzliche länderspezifische Besonderheiten, wie die in den USA bei einigen Nahrungsmitteln übliche Anreicherung mit Vitamin D, können ebenfalls ihren Teil zu Abweichungen des Vitamin D-Status beitragen [Zittermann, Gummert, 2010].

Trotz dieser Einschränkungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit sollen nachfolgend beispielhaft einige Zahlen internationaler und europäischer Studien genannt werden. Schwerpunktmäßig macht es aber Sinn, sich hinsichtlich der Diskussion der BASE-II-Ergebnisse auf die besser

vergleichbaren Studienergebnisse aus Deutschland zu stützen und dabei vor allem jene Daten zu berücksichtigen, die auf Stichproben mit vergleichbarer Altersstruktur beruhen.

Bereits 1992 veröffentlichte McKenna ein Review, in dem er Ergebnisse von Studien aus den Jahren 1971 bis 1990 zusammenfasste. Hierbei zeigten sich neben saisonalen Schwankungen insbesondere signifikante Unterschiede zwischen den drei geographischen Regionen Nordamerika, Skandinavien und Mittel-/Westeuropa. Eine Hypovitaminose (hier definiert als 25-OH-D < 25 nmol/l) fand sich insgesamt bei allen älteren Menschen, am häufigsten jedoch in Europa [McKenna, 1992].

Die Versorgungslage mit Vitamin D in den USA kann gut anhand von Daten des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), die auf einer repräsentativen Zufallsstichprobe beruhen, nachvollzogen werden. Im Erhebungszeitraum von 1988 bis 1994 zeigte sich bei über 60-Jährigen ein durchschnittlicher Vitamin D-Spiegel von ca. 70 nmol/l. Im Erhebungszeitraum von 2001 bis 2004 lag dieser bei 60 nmol/l. Im Vergleich zu BASE-II lagen die Spiegel hier also deutlich höher. Deutlich wird dies insbesondere, wenn man berücksichtigt, dass bei BASE-II z. B. 24,1% der Frauen eine Vitamin D-Defizienz (25-OH-D < 25 nmol/l) aufwiesen, was in den NHANES-Erhebungen nur auf 3% (NHANES 1988-1994) respektive 6% (NHANES 2001-2004) der über 60jährigen Frauen zutraf [Ginde, Liu, Carmargo Jr., 2009].

In einer anderen Studie (Osteoporotic Fractures in Men Study) aus den USA ergibt sich ein ähnliches Bild wie aus den genannten NHANES-Daten. Hier zeigte sich bei insgesamt 1608 Männern im Alter von 65 Jahren und älter ein durchschnittlicher Vitamin D-Spiegel von ca. 63 nmol/l. 25,7% der Teilnehmer lagen unter 50 nmol/l (bei BASE-II 16,1% der Männer) und 2,9% der Teilnehmer lagen unter 25 nmol/l (BASE-II: 49,0%) [Orwoll, Nielson, Marshall et al., 2009].

In einer europäischen Studie an 8532 postmenopausalen Frauen mit einem mittleren Alter von 74,2 Jahren (Frauen in BASE-II: 68,2 Jahre) zeigte sich im Mittel ein Vitamin D-Spiegel von 61,0 nmol/l [Bruyere, Malaise, Neuprez et al., 2007]. Dieser lag deutlich höher als jener von 39,0 nmol/l der Frauen in unserer Studie. Allerdings besteht bei der Stichprobe der zitierten Studie eine starke Selektion, da hier Frauen mit bekannter Osteoporose oder Osteopenie ausgewählt wurden, von denen immerhin 24% bereits eine Supplementation mit Vitamin D erhielten, was den höheren Spiegel zum Teil erklären könnte. Augenscheinlich waren ebenso deutliche Unterschiede zwischen den berücksichtigten neun europäischen Ländern: Der durchschnittlich niedrigste Vitamin D-Spiegel (51,5 nmol/l) wurde in Frankreich gefunden, der durchschnittlich höchste (85,2 nmol/l) in Spanien.

Recht gut mit den BASE-II-Daten vergleichbar sind Daten aus den Niederlanden, die im Rahmen der Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) bei 643 Männern und 676 Frauen im Alter zwischen 65 und 88 Jahren gewonnen wurden. Das mittlere Alter lag mit 75,6 Jahren jedoch höher als bei unserer Studie (68,8 Jahre). In der LASA fand sich ein mittlerer Vitamin D-Spiegel von 53,2 nmol/l, der ähnlich wie bei BASE-II bei den Männern (57,9 nmol/l) höher lag als bei den Frauen (48,8 nmol/l). Ein Vitamin D-Mangel (<50 nmol/l) zeigte sich insgesamt bei 48,4% der Teilnehmer und wies damit eine deutlich niedrigere Prävalenz als in BASE-II auf [Kuchuk, Pluijm, van Schoor et al., 2009].

Um die Prävalenzdaten aus der Berliner Altersstudie 2 im nationalen Vergleich zu betrachten, bietet sich insbesondere der Blick auf Daten des von 1997 bis 1999 durchgeführten German National Health Interview and Examination Survey 1998 (GNHIES) an. Es handelt sich um eine repräsentative Stichprobe, in der zur Bestimmung der 25-OH-D-Konzentration mit einem CLIA zudem die gleiche Messmethodik wie bei BASE-II verwendet wurde [Hintzpeter, Mensink, Thierfelder et al., 2008]. Hier zeigte sich bei einer Teilstichprobe von zwischen 18 und 79 Jahre alten 2267 Frauen und 1763 Männern bei insgesamt 57% der Männer und 58% der Frauen ein Vitamin D-Mangel (definiert als 25-OH-D < 50 nmol/l). Noch interessanter zum Vergleich gestaltet sich der Blick auf die dortige Gruppe der 65-79jährigen Männer und Frauen: Hier zeigte sich gerundet bei 56% der Männer und 74% der Frauen ein Vitamin D-Mangel. Bei BASE-II waren dies 65 % der Männer und 73% der Frauen, d. h. es zeigte sich ein weniger ausgeprägter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Die Gesamtprävalenz des Vitamin D-Mangels in der Altersgruppe der 65-79jährigen betrug beim GNHIES ca. 65,1%. Angesichts der bei BASE-II ermittelten Gesamtprävalenz von 69,7% in der vergleichbaren Altersgruppe 61-84jähriger kamen wir zu sehr ähnlichen Ergebnissen.

Weitere Daten aus Deutschland liegen aus der DEVID (De Vitamin in Deutschland) –Studie vor. Dort wurde der Vitamin D-Spiegel von 1255 Patienten -mit einem Anteil an Frauen von 54%- aus 264 Hausarztpraxen ausgewertet und zur Messung ein Elektrochemilumineszenz-Immunoassay verwendet. Das durchschnittliche Alter lag bei 59 Jahren. Es zeigte sich ein mittlerer Vitamin D-Spiegel von 41 nmol/l, der zudem mit zunehmendem Alter abnahm. In der mit der BASE-II-Stichprobe am besten vergleichbaren Gruppe der 65- bis 75jährigen hatten 20% der Teilnehmer eine 25-OH-D-Konzentration <25 nmol/l und 55% eine 25-OH-D-Konzentration zwischen 25 und 50 nmol/l. 6% der Teilnehmer wiesen einen Spiegel von > 75 nmol/l auf [Zittermann, von Helden, Grant et al., 2009]. Diese Daten zeigen ebenfalls weitgehende Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen.

Erwartungsgemäß noch schlechter stellt sich der Vitamin D-Status bei stationären Patienten dar. Obwohl nicht direkt mit der BASE-II-Stichprobe vergleichbar, bietet sich der Blick auf aktuelle Zahlen einer deutschen Studie mit Patienten einer geriatrischen Rehabilitationsklinik an, um das Bild über die Vitamin D-Versorgungslage in Deutschland abzurunden. Hier wurden im Zeitraum von Juli 2009 bis März 2011 1578 Patienten (72% Frauen, 28% Männer) mit einem Durchschnittsalter von 82 Jahren untersucht. Dabei zeigte sich dass ein Vitamin D-Mangel (25-OH-D < 50 nmol/l) bei 89% der Patienten vorlag. 67% von diesen hatten einen schweren Mangel (25-OH-D < 25 nmol/l) und nur 4% erreichten den Zielbereich von 75 bis 150 nmol/l. Der durchschnittliche Vitamin D-Spiegel aller Studienteilnehmer lag mit 25,5 nmol/l deutlich unter dem BASE-II-Durchschnitt von 41,7 nmol/l [Schilling, 2012].

Zur besseren Übersicht sind die wichtigsten zitierten Studienergebnisse in Tabelle 28 noch einmal zusammenfassend dargestellt. Berücksichtigt sind dabei nur die Daten aus Deutschland, die zudem bezüglich ihrer Stichproben mit der BASE-II-Stichprobe gut vergleichbar sind.

Tabelle 28: Studienergebnisse zum Vitamin D-Status in Deutschland im Vergleich

Studie	BASE-II	GNIEHS	DEVID
n	360	560*	264
Alter	61 - 84	65 - 79	65 - 75
25-OH-D (nmol/l)**	41,7 ± 20,3	k. A.	41 ± 20
25-OH-D (%)*** < 25 nmol/l	21,1	20,4	20
25-OH-D (%)*** 25 - 50 nmol/l	48,6	44,8	55
25-OH-D (%)*** 50 – 75 nmol/l	25,8	34,9	19
25-OH-D (%)*** > 75 nmol/l	4,4		6

n = Anzahl der Teilnehmer in der jeweiligen Altersgruppe k. A. keine Angabe

* gerundet, da originale Angaben in Prozent

** Mittelwert und Standardabweichung

***Angaben in Prozent (rundungsbedingt in der Summe nicht zwingend 100%)

Zusammenfassend betrachtet lässt sich festhalten, dass unsere Daten die hohe Prävalenz des Vitamin D-Mangels in der deutschen – und hier speziell der älteren – Bevölkerung bestätigen. Das ergibt sich insbesondere aus dem Vergleich mit den Daten der GNIEHS- und DEVID-

Studie. Bemerkenswert erscheint vor allem, dass nur 4,4% der BASE-II-Probanden den von Experten empfohlenen Vitamin D-Spiegel von über 75 nmol/l erreichen. Bedenkenswert ist zudem auch, dass Untersuchungen an stationären geriatrischen Patienten noch drastischere Prävalenzen ergaben. Da ein Vitamin D-Mangel nachgewiesenermaßen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Osteoporose und Osteomalazie sowie einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht, sollte im Sinne der Primärprävention ein Lebensstil mit Aktivität im Freien und damit verbundener ausreichender Sonnenlichtexposition gefördert werden. Bei Risikogruppen, insbesondere älteren Patienten, sollte ein routinemäßiges Screening auf Vitamin D-Mangel und bei Bedarf eine entsprechende Substitution als Maßnahme der allgemeinen Gesundheitsvorsorge zumindest diskutiert werden.

6.1.2 Prävalenz der Sarkopenie

Um die in BASE-II ermittelte Prävalenz der Sarkopenie von 19,5% bei den Frauen und 15,5% bei den Männern mit den Ergebnissen anderer Studien zu vergleichen, war es nötig, v. a. auf internationale Daten zurückzugreifen, da nach unserem Kenntnisstand bislang keine Zahlen aus Deutschland in ausreichender Menge vorliegen.

Wesentlich ist die Berücksichtigung der gewählten Methodik. In den meisten Studien wurden DEXA, BIA oder CT-/MRT-Scans verwendet, um die Muskelmasse einzuschätzen. Da hier untereinander methodisch bedingte Abweichungen möglich sind, richtet sich das Hauptaugenmerk auf jene Untersuchungen, die wie in BASE-II eine DEXA-Messung verwendeten.

Umfangreiche Daten liegen aus dem US-amerikanischen Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) vor. Hier wurde die Muskelmasse von 2278 Frauen und 2224 Männern im Alter von 60 Jahren und älter mittels BIA-Messung bestimmt [Janssen, Heymsfield, Ross, 2002]. Dabei fand sich bei 10% der Frauen und 7% der Männer eine Sarkopenie der Klasse II, die mit dem von uns verwendeten Cut-Off von 2 Standardabweichungen unterhalb der Norm einer jungen Referenzgruppe vergleichbar ist. Somit liegt die Gesamtprävalenz niedriger als in BASE-II, jedoch auch dort bei den Frauen höher als bei den Männern. Die Altersstruktur der in NHANES III untersuchten Teilnehmer ist bei einem mittleren Alter von ca. 71 Jahren gut mit dem der BASE-II-Stichprobe (gerundet 69 Jahre) vergleichbar.

Ebenfalls die Methodik der BIA-Messung fand bei einer Untersuchung im Rahmen der Cardiovascular Health Study (CHS) in den USA bei 5036 ambulanten Patienten im Alter von 65 Jahren und älter Anwendung. Eine moderate Sarkopenie wurde bei 70,7% der Männer und

41,9% der Frauen sowie eine schwere Sarkopenie bei 17,1% der Männer und 10,7% der Frauen festgestellt [Janssen, 2006]. Ca. 75% -80% der Teilnehmer waren zwischen 65 und 76 Jahren alt. Die Cut-Off-Werte wurden allerdings an das Risiko für eine Behinderung angepasst, die Vergleichbarkeit erscheint somit eingeschränkt und eher bei der dort als schwer bezeichneten als bei der moderaten Sarkopenie gegeben. Es fällt jedoch auf, dass die Prävalenz im Gegensatz zu BASE-II bei den Männern höher als bei den Frauen war.

Im Rahmen des New Mexico Elder Health Survey (NMEHS) wurden von 1993-1995 426 ältere Männer und 382 ältere Frauen mittels DEXA-Messung untersucht, wobei die Prävalenz von 13-24% bei Personen unter 70 Jahren bis über 50% bei Personen über 80 Jahren reichte [Baumgartner, Koehler, Gallagher et al., 1998]. Mit der BASE-II-Stichprobe sind am besten jene Teilnehmer nicht-hispanischer Abstammung zu vergleichen, deren Prävalenzdaten nach Altersgruppen sortiert in Tabelle 25 aufgeführt sind. In den beiden jüngsten unserer Stichprobe am nächsten kommenden Altersgruppen der unter 70jährigen und 70-74jährigen fand sich eine Prävalenz von 13,5 bzw. 19,8% bei den Männern und eine Prävalenz von 23,1 bzw. 33,3% bei den Frauen. Insgesamt fand sich somit im NMEHS eine etwas höhere Sarkopenie-Prävalenz als in BASE-II.

In der Women's Health and Aging Study (WHAS) II wurde bei 250 älteren Frauen der Zusammenhang zwischen Osteopenie, -porose, Sarkopenie und Frailty-Status untersucht. Diese Ergebnisse werden auch in Abschnitt 6.2.3 diskutiert. Eine Sarkopenie wurde bei 106 (42,4%) der 250 Frauen festgestellt [Frisoli, Chaves, McNeill Ingham et al., 2010]. Das mittlere Alter lag mit knapp 80 Jahren deutlich über dem der BASE-II-Teilnehmerinnen von gut 68 Jahren, was die deutlich höhere Prävalenz erklären kann.

Iannuzzi-Sucich und Kollegen fanden bei 195 Frauen im Alter von 64 bis 93 Jahren eine Sarkopenie-Prävalenz von 22,6% und bei 142 Männern im Alter von 64 bis 92 Jahren eine Prävalenz von 26,8%. Die Messung fand mittels DEXA statt und es wurden die gleichen Referenz- und Cut-Off-Werte wie in NMEHS und BASE-II verwendet. Die Prävalenz war im Übrigen mit höherem Alter deutlich ansteigend und lag bei ≥ 80 jährigen bei 31,0% (Frauen) und 52,9% (Männer) [Iannuzzi-Sucich, Prestwood, Kenny, 2002].

Die bisher aufgeführten Daten stammen allesamt aus den USA. Mitteleuropäische Daten kommen u. a. aus Frankreich, wo im Rahmen der European Patient Information and Documentation Systems (EPIDOS-) Studie bei 1311 Frauen eine DEXA-Messung zur Bestimmung des Skelettmuskelmasse-Index und Diagnostik einer Sarkopenie durchgeführt wurde [Rolland, Lauwers-Cances, Cournot et al., 2003]. Das mittlere Alter der Teilnehmerinnen lag mit 80,3 Jahren deutlich über dem von BASE. Es handelte sich jedoch wie in BASE-II

ebenfalls um freiwillige, zu Hause lebende Probandinnen mit selbständiger Gehfähigkeit.

Interessanterweise fiel die Prävalenz der Sarkopenie bei gleichen Referenzwerten und gleicher Methodik mit 9,5% trotz höheren durchschnittlichen Alters deutlich niedriger aus.

In der InCHIANTI-Studie wurden 1030 in der Häuslichkeit lebende Italiener im Alter von 20 bis 102 Jahren untersucht. Als Verfahren wurde ein CT-Scan gewählt und der Querschnitt des Wadenmuskels gemessen. Der Cut-Off-Wert zur Diagnose der Sarkopenie betrug wie in den meisten Studien 2 Standardabweichungen unterhalb der Norm der Referenzgruppe [Lauretani, Russo, Bandinelli et al., 2003]. Erwartungsgemäß zeigte sich eine altersabhängige Sarkopenie-Prävalenz, die von 20% bei 65jährigen Männern bis 70% bei 85jährigen und Älteren reichte. Bei Frauen war die Prävalenz mit 5% bei 65jährigen und 15% bei 85jährigen und Älteren deutlich niedriger.

Daten aus der Schweiz entstammen einer Erhebung von Kyle und Kollegen, die 191 freiwillige ältere Menschen (91 Männer und 100 Frauen) im Alter von 64 bis 94 Jahren auf ihre Körperzusammensetzung hin mittels DEXA und BIA untersuchten. Auffällig waren insbesondere die Unterschiede in der Prävalenz der Sarkopenie in Abhängigkeit von der Messmethodik. So zeigten sich bei der DEXA-Messung eine Prävalenz von 11% bei Frauen und Männern, dahingegen jedoch von 45% bei den Männern und 30% bei den Frauen im Rahmen der BIA-Messung [Kyle, Benton, Hans et al., 2001].

Weitere internationale Daten liegen aus Hongkong / China vor: Woo und Kollegen stellten in einer prospektiven Studie zum Zusammenhang zwischen Sarkopenie und physischen Einschränkungen in Rahmen der Basiserhebung 2,2% von 1566 Männern und 2,5% von 1587 Frauen eine Sarkopenie fest. Durchgeführt wurde eine DEXA-Messung, jedoch galten andere, von einer jungen chinesischen Referenzgruppe gewonnene, Cut-Off-Werte, als sie bei BASE-II und den zitierten Studien verwendet wurden. Auffällig ist jedoch bei einem durchschnittlichen Alter von 72 Jahren die deutlich niedrigere Prävalenz als bei BASE-II und in den anderen zitierten Studien. Die Autoren räumten jedoch ein, dass die untersuchten Probanden als physisch aktiver als die allgemeine Bevölkerung Hongkongs eingeschätzt wurden [Woo, Leung, Sham et al., 2009].

Sämtliche Daten aus den zitierten Studien sind zur Übersicht in Tabelle 29 zusammengetragen.

Tabelle 29: Studienergebnisse zur Prävalenz der Sarkopenie im internationalen Vergleich

Studie	Geschlecht	n	Alter	Prävalenz	Methode
BASE-II	m	155	61 - 80	15,5%	DEXA
	w	205	62 - 84	19,5%	
Woo et al.	m	1566	71,8 ± 4,7*	2,2%	DEXA
	w	1587	72,0 ± 5,1*	2,5%	
Iannuzi-Sucich et al.	m	142	73,8 ± 5,3*	26,8%	DEXA
	w	195	75,0 ± 4,7*	22,6%	
WHAS	w	250	79,6 ± 2,7*	42,4%	DEXA
Kyle et al.	m	91	64 - 94	11 – 45%	DEXA+BIA
	w	100		11 – 30%	
CHS	m (43,6%)	5036 (gesamt)	65 +	17,1 – 70,7%	BIA
	w (56,4%)		65 +	10,7 – 41,9%	
EPIDOS	w	1311	80,3 ± 3,8*	9,5%	DEXA
InCHIANTI	m	1030 (gesamt)	65	20%	CT
			85 +	70%	
	w		65	5%	
			85 +	15%	
NHANES III	m	2224	60 +	10%	BIA
	w	2278	60 +	7%	
NMEHS	m	205	< 70	13,5%	DEXA
			70 - 74	19,8%	
			75 - 80	26,7%	
			> 80	52,6%	
	w	173	< 70	23,1%	
			70 - 74	33,3%	
			75 - 80	35,9%	
			> 80	43,2%	

m = männlich w = weiblich n = Anzahl der Teilnehmer *Mittelwert und Standardabweichung

Die in BASE-II ermittelten Prävalenzen der Sarkopenie liegen im Vergleich zu den anderen Studien im mittleren Bereich. Der Altersdurchschnitt lag jedoch in einigen anderen Studien wie z.B. EPIDOS oder WHAS noch höher. Insgesamt bleibt die Vergleichbarkeit durch die verschiedenen Methoden eingeschränkt, auch wenn die meisten Studien eine DEXA-Messung verwendet haben. Um länderübergreifend für die Zukunft konsistente Daten zu generieren, ist eine verbindliche Definition für die Sarkopenie unbedingt anzustreben, so wie es bspw. in der Diagnostik der Osteoporose mit den über T-Werten definierten Cut-Offs und der DEXA als Methode der Wahl schon etabliert ist. Sollte sich aus weiteren Studien und auch den in BASE-II geplanten longitudinalen Untersuchungen irgendwann gesichert ableiten lassen, dass eine Sarkopenie - definiert nur über die Muskelmasse, wie in BASE-II – einen Prädiktor für funktionelle Einschränkungen bzw. Behinderung darstellt, bleibt zu bedenken, dass in unserer Studie auch bei relativ gesunden Probanden mit 15,5 – 19,5% schon eine beachtliche Prävalenz detektiert wurde. Es erschiene dann wünschenswert, im Sinne der Prävention und zum Erhalt von Kraft und Beweglichkeit im Alter ein regelmäßiges Krafttraining zu fördern, dessen Wirksamkeit auch für betagte Patienten belegt ist [Mayer, Scharhag-Rosenberger, Carlsohn et al., 2011]. In jedem Fall können die hier vorgestellten Daten der Berliner Altersstudie 2 einen Beitrag dazu leisten, Aufschluss über die Prävalenz der Sarkopenie in Deutschland zu gewinnen. Weitere Studien, auch unter Einschluss von älteren Menschen aus stationären Pflegeeinrichtungen bzw. Krankenhauspatienten wären wünschenswert, um ein vollständiges Bild zu erhalten.

6.1.3 Prävalenz des Frailty-Syndroms

Im Vergleich der Prävalenzzahlen ist die verwendete Methodik entscheidend. Mittlerweile sind eine Reihe von Frailty-Indizes, -Scores, -Skalen und anderer Messinstrumente beschrieben. Diese unterscheiden sich jedoch mitunter stark voneinander. So finden sich im Summenscore von Rockwood et al. viele Parameter, die auch den Bereich der Selbständigkeit im ADL-Bereich bzw. den Bereich der Behinderung betreffen [Rockwood, Song, MacKnight et al., 2005]. Behinderung sollte aber genauso wie die Ko- bzw. Multimorbidität aus unserer Sicht von Frailty abgegrenzt werden [Vgl. Abschnitt 2.4 und Abb. 6). Sinnvoll erscheint es daher nur, unsere Ergebnisse mit denen jener Studien zu vergleichen, die auch den Frailty-Index nach Fried et al. in der originalen oder ähnlich wie bei BASE-II in einer adaptierten Form verwenden. Fried und Kollegen selber fanden in ihrer Untersuchung im Rahmen der schon erwähnten Cardiovascular Health Study (CHS) von 5317 Männern und Frauen im Alter von 65 Jahren und älter eine Gesamtprävalenz des Frailty-Syndroms von 6,9%, die mit dem Alter zunahm und mehr

Frauen als Männer betraf [Fried, Tangen, Walston, 2001]. Die ursprüngliche Kohorte bestand aus 4735 Teilnehmern und zeigte bereits in der jüngsten und größten Altersgruppe der 65-70jährigen eine höhere Frailty-Prävalenz als in BASE-II: 3,0% der Frauen und 1,6% der Männer waren betroffen, in BASE-II hingegen nur 1,9% der Frauen und 0,5% der Männer. Gemessen am mittleren Alter der BASE-II-Probanden von 68,8 Jahren ist die erwähnte CHS-Gruppe mit unseren Teilnehmern hinsichtlich des Alters am besten vergleichbar. In der Gruppe der 71-74jährigen in der CHS lag die Prävalenz des Frailty-Syndroms schon bei 5,3%. Auch die Gesamtprävalenz derjenigen Studienteilnehmer, die als pre-frail eingeschätzt wurden, lag mit 46,6% höher als in BASE-II mit 31,4%. Explizite Angaben zur Gruppe der 65-70jährigen in CHS liegen dahingehend leider nicht vor.

In der in Abschnitt 6.1.2 bereits erwähnten WHAS wurde bei 864 Frauen auch der Frailty-Status untersucht und die originalen Kriterien nach Fried et al. benutzt. Die Teilnehmerinnen waren 70 bis 80 Jahre alt und zu 42 bis 50% pre-frail, sowie zu 10 bis 22% frail [Michelson, Blaum, Semba et al., 2006]. Im Vergleich zu BASE-II ist hier das höhere Alter zu berücksichtigen, was vermutlich maßgeblich die höhere Prävalenz bedingt.

In der San Antonio Longitudinal Study of Aging (SALSA) lag der Altersdurchschnitt der 596 Teilnehmer bei 69,6 Jahren [Espinoza, Jung, Hazuda, 2012]. Somit besteht hinsichtlich des Alters eine gute Vergleichbarkeit mit unserer Studie. Jedoch auch in SALSA lag die Prävalenz von Pre-Frailty mit 53,3% und Frailty mit 9,3% deutlich höher als in BASE-II.

In der Study of Osteoporotic Fractures (SOF) und der Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS) untersuchten Ensrud und Kollegen u. a. den Zusammenhang zwischen Vitamin D und Frailty. Diese Ergebnisse werden in Abschnitt 6.2.2 ausführlicher diskutiert. Von 6307 Frauen in der SOF wurden 48,3% als pre-frail und 16,9% als frail klassifiziert [Ensrud, Ewing, Fredman et al., 2010]. In der MrOS erwiesen sich von 1606 Männern 45,5% als pre-frail und 8,1% als frail [Ensrud, Blackwell, Cauley et al., 2011]. Das mittlere Alter war in beiden Studien mit 73,8 (MrOS) bzw. 76,7 Jahren (SOF) vergleichsweise hoch.

In einer taiwanesischen Studie zum Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und Frailty, deren Ergebnisse ebenfalls in Abschnitt 6.2.2 noch weiter diskutiert werden, erwiesen sich 55,3% der Studienteilnehmer als pre-frail und 9,8% als frail. Das mittlere Alter lag mit 71,1 Jahren über dem der BASE-II-Teilnehmer [Chang, Chan, Kuo et al., 2010].

Europäische Zahlen zur Prävalenz von Frailty lassen sich der Toledo Study for Healthy Aging (TSHA) entnehmen. Von 1286 Teilnehmern waren 42,1% pre-frail und 8,3% frail, ohne dass signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz festgestellt wurden [Carcaillon, Blanco, Alonso-Bouzon et al., 2012]. Auch hier liegt das mittlere Alter mit 74,4

Jahren deutlich über dem der BASE-II-Probanden von 68,8 Jahren, was die höhere Prävalenz maßgeblich erklären könnte.

Ähnliche Ergebnisse wie in der TSHA zeigt die InCHIANTI-Studie in einer Untersuchung an 1005 italienischen Männer und Frauen. Das mittlere Alter lag bei ca. 75 Jahren und die Prävalenz von Frailty je nach Geschlecht bei 8,9% (Männer) und 11,8% (Frauen) [Shardell, Hicks, Miller et al., 2009].

Die Hertfordshire Cohort Study (HCS) lieferte als erste Studie Daten zur Prävalenz des Frailty-Syndroms in Großbritannien und bietet im Rahmen dieser Diskussion den Vorteil, hinsichtlich des Altersdurchschnitts von 69,2 (Männer) bzw. 69,5 Jahren (Frauen) sehr gut mit BASE-II vergleichbar zu sein. Wie in den meisten Studien lag die Prävalenz bei den Frauen mit 8,5% höher als bei den Männern mit 4,1% und vor allem deutlich höher als in BASE-II, trotz des praktisch gleichen Alters [Syddall, Roberts, Evandrou et al., 2010].

Abschließend seien noch zwei Studien erwähnt, die Aufschluss über die Prävalenz von Frailty in Deutschland geben. Im Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE) waren in der Gruppe der 65jährigen und Älteren von insgesamt 933 Frauen und Männern 34,6% pre-frail und 12,1% frail [Santos-Eggimann, Cuénoud, Spagnoli et al., 2009]. In SHARE wurden Personen aus 10 europäischen Ländern inklusive Deutschland untersucht. Die Vergleichbarkeit zu BASE-II ist auch hier durch das höhere mittlere Alter von 73,8 Jahren eingeschränkt. Die Abweichungen von den originalen Frailty-Kriterien nach Fried et al. fällt bei einer alternativen Methodik bei vier von fünf Frailty-Kriterien bei SHARE zudem besonders deutlich aus. Drey und Kollegen kooperierten in ihrer Pilotstudie zur Bestimmung des Frailty-Status an ambulanten Patienten mit Hausärzten und fanden eine vergleichsweise hohe Prävalenz von 52% für Pre-Frailty und 14% für Frailty. Untersucht wurden 119 Patienten, das mittlere Alter betrug 74 Jahre [Drey, Wehr, Wehr et al., 2011].

Die oben beschriebenen Studienergebnisse zur Prävalenz von Pre-Frailty und Frailty sind in Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 30: Studienergebnisse zur Prävalenz von Frailty und Pre-Frailty im internationalen Vergleich

Studie	Geschlecht	n	Alter	pre-frail	frail
BASE-II	m	155	69,6 ± 3,7*	31,2%	0,5%
	w	205	68,2 ± 4,4*	31,6%	1,9%
	alle	360	68,8 ± 4,8*	31,4%	1,1%
Drey et al.	alle	119	74**	52,1%	14,3%
SHARE	alle	933	73,8 ± 6,9*	34,6%	12,1%
Fried et al.	m	2025	65 - 101	k. A.	4,9%
	w	2710	65 - 101	k. A.	7,3%
	alle	4735	65 - 101	46,6%	6,1%
	m	k. A.	65 - 70	k. A.	1,6%
	w		65 - 70	k. A.	3,0%
Chang et al.	alle	215	71,1 ± 3,9*	55,3%	9,8%
SALSA	alle	596	69,6 ± 3,4*	53,3%	9,3%
WHAS	w	864	70 - 80	42 – 50%	10 – 22%
SOF	w	6307	76,7 ± 4,8*	48,3%	16,9%
MrOS	m	1606	73,8 ± 5,9*	45,5%	8,1%
InCHIANTI	m	444	74,2 ± 7,0*	35,6%	8,9%
	w	561	75,6 ± 7,6*	43,6%	11,8%
HCS	m	320	69,2 ± 2,5*	k. A.	4,1%
	w	318	69,5 ± 2,6*		8,5%
TSHA	alle	1286	74,4**	42,1%	8,3%

m = männlich w = weiblich n = Anzahl der Teilnehmer *Mittelwert und Standardabweichung
**Mittelwert k. A. = keine Angabe

Zusammenfassend betrachtet fällt auf, dass die in BASE-II ermittelte Prävalenz deutlich unter der aller anderen Studien liegt. Dies ist mit hoher Wahrscheinlichkeit primär auf das niedrigere Alter der BASE-II-Probanden zurückzuführen. Lediglich in der SALSA und der HCS hatten die Studienteilnehmer ein mittleres Alter von unter 70 Jahren, jedoch auch dort fand sich eine höhere Prävalenz von sowohl Pre-Frailty als auch Frailty als in BASE-II. Die Subgruppe der 65-70jährigen in der CHS zeigte als einzige eine ähnlich niedrige Prävalenz, wie sie unserer Studie

beobachtet wurde. Dies könnte einen indirekten Hinweis auf die vergleichsweise gute Gesundheit der BASE-II-Teilnehmer darstellen. Auch die Rekrutierungsstrategie der Probanden könnte die Ergebnisse beeinflusst haben. So wäre denkbar, dass freiwillige Studienteilnehmer generell mehr auf ihre Gesundheit achten, als dies bei zufällig ausgewählten Personen oder auch Patienten wie in der Untersuchung von Drey und Kollegen der Fall war. Maßgeblich muss jedoch die uneinheitliche Methodik bei der Bestimmung von Frailty berücksichtigt werden. Obwohl in dieser Diskussion nur jene Studien, die das Frailty-Konzept von Fried et al. übernommen haben, Berücksichtigung fanden, wurden jedoch vielfach - wie auch in BASE-II - Änderungen in der Messung bzw. Bestimmung der einzelnen Frailty-Kriterien, z.B. durch Einsatz anderer Fragebögen, vorgenommen. Gerade im Hinblick auf das Ziel der Entwicklung präventiver und therapeutischer Strategien ist es daher erstrebenswert, zunächst eine einheitliche Definition von Frailty zu finden und dann eine einheitliche Methodik zur Bestimmung zu verwenden. Darüber hinaus sollte das entsprechende Assessment von Frailty auch praktischen Anforderungen genügen und einen geringen Zeit- bzw. apparativen Aufwand veranschlagen, um im klinischen Alltag optimal nutzbar zu sein.

6.2 Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel, Sarkopenie und Frailty

6.2.1 Zusammenhang zwischen Vitamin D und Sarkopenie

In der BASE-II-Studie lag der Fokus auf einer Definition der Sarkopenie, die primär auf der mittels DEXA ermittelten Muskelmasse beruht, auf deren Basis der SMI berechnet wurde. Mögliche zusätzlich verwendbare Kriterien wie Greifkraft und Ganggeschwindigkeit wurden im Rahmen der Bestimmung des Frailty-Syndroms als Teil des Frailty-Konstrukts berücksichtigt und fanden daher keinen gesonderten Eingang in diesen Teil der Diskussion (Vgl. Abschnitt 6.2.2).

Bei der Interpretation der Studienergebnisse ist jeweils zu berücksichtigen, welche Parameter zur Bestimmung der Muskelmasse und zur Bestimmung der Sarkopenie benutzt wurden. Meist handelte es sich um eine quantitative Bestimmung der Muskelmasse und Berechnung des SMI wie auch in BASE-II. Abweichungen hiervon werden in der Diskussion entsprechend erwähnt. Zu berücksichtigen ist auch, dass nicht alle Autoren explizit von Sarkopenie sprechen, sondern lediglich Zusammenhänge zur Muskelmasse oder weiterer muskulärer Parameter untersuchten. Diskutiert werden nur jene Ergebnisse, die dem theoretischen Konstrukt nach auch mit unseren Ergebnissen vergleichbar sind.

In BASE-II fand sich sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D und SMI. Unseren Ergebnissen zufolge konnte der Vitamin D-Spiegel also nicht als Prädiktor für eine Sarkopenie identifiziert werden. Andere hierzu vorliegende Studien ergeben ein uneinheitliches Bild.

Iannuzzi-Sucich und Kollegen fanden in ihrer Studie an 337 freiwilligen Teilnehmern, bei denen der SMI auf Basis einer DEXA-Messung bestimmt wurde, keinen Zusammenhang zwischen Vitamin D und SMI bei den Männern. Bei den Frauen fand sich ein signifikanter inverser Zusammenhang, was unserer These, gemäß der ein niedriger Vitamin D-Spiegel eine Sarkopenie und somit niedrigen SMI begünstigt, sogar direkt widerspricht [Iannuzzi-Sucich, Prestwood, Kenny, 2002].

Im Rahmen der Tasmanian Older Adult Cohort Study (TASOAC) zeigte sich hingegen ein signifikanter positiver Zusammenhang zur prozentualen appendikulären Magermasse (%ALM). Teilnehmer mit einem Vitamin D-Spiegel < 50 nmol/l wiesen dabei eine signifikant geringere Muskelmasse der Extremitäten auf [Scott, Blizzard, Fell et al., 2010].

Di Monaco und Kollegen untersuchten den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status, appendikulärer Muskelmasse und dem funktionellen rehabilitativen Ergebnis bei Frauen mit Hüftfrakturen. In dieser selektiven Stichprobe fand sich kein Zusammenhang zwischen 25-OH-D und dem SMI [Di Monaco, Castiglioni, Vallero et al., 2011].

In einer anderen Studie wurde der Zusammenhang zwischen 25-OH-D, 1,25-OH₂-D und PTH mit Muskelmasse und Muskelkraft untersucht. Die Altersspanne der 367 Teilnehmer war dabei mit 21 bis 97 Jahren groß, ein Zusammenhang zwischen 25-OH-D und der Skelettmuskelmasse (ebenso wie der Muskelkraft) wurde, auch nach Anpassung an den Einfluss potentieller Störgrößen, nicht gefunden [Marantes, Achenbach, Atkinson et al., 2011].

Zuletzt liegen noch Daten aus Korea vor, die im Rahmen des Korean Health and Nutritional Examination Survey (KNHANES) gewonnen wurden, welches die größte Teilnehmerzahl der hier diskutierten Studien aufwies. Hier wurde eine DEXA-Messung durchgeführt und die Appendikuläre Skelettmuskelmasse dividiert durch das Körpergewicht (ASM/Wt) als Parameter bestimmt. Es zeigte sich, dass im Gruppenvergleich die sarkopenischen Probanden einen signifikant niedrigeren 25-OH-D-Spiegel aufwiesen als die nicht-sarkopenischen Probanden. Zudem korrelierte 25-OH-D signifikant positiv mit der Appendikulären Skelettmuskelmasse [Kim, Baek, Song et al., 2011].

Tabelle 31 gibt einen Überblick über die zitierten Studien und deren Ergebnisse.

Tabelle 31: Studienergebnisse zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und Sarkopenie im Vergleich

Studie	Geschlecht	n	Alter	Ergebnis**	Methode (Parameter)
BASE-II	m	155	61 - 80	x	DEXA (SMI)
	w	205	62 - 84	x	
Iannuzzi-Sucich et al.	m	142	73,8 ± 5,3*	x	DEXA (SMI)
	w	195	75,0 ± 4,7*	neg.	
TASOAC	alle	686	62 ± 7*	pos. (p < 0,001)	DEXA (%ALM)
Di Monaco et al.	w	280	79,7 ± 7,4*	x	DEXA (SMI)
Marantes et al.	m	311	23 - 91	x	DEXA (ALM)
	w	356	21 - 97	x	
KNHANES IV	m	1380	63,6	pos. (p < 0,001)	DEXA (ASM/Wt)
	w	1789			

m = männlich w = weiblich n = Anzahl der Teilnehmer

*Mittelwert und Standardabweichung

**pos. : signifikante positive Korrelation neg. : signifikante negative Korrelation

x = keine signifikante Korrelation

Es überwiegen also bislang die Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Status und Muskelmasse oder Sarkopenie festgestellt haben. Es spricht einerseits vieles dafür, dass Vitamin D einen Einfluss auf muskuläre Parameter wie Muskelmasse, -kraft oder -funktion ausüben kann, nachdem ein Vitamin D-Rezeptor im Muskelgewebe identifiziert wurde.

Andererseits scheinen eine Vielzahl von Faktoren die Entstehung einer Sarkopenie zu begünstigen, wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben. Einen Überblick über diese Faktoren gibt Abb. 30.

Basierend auf der Theorie einer multifaktoriellen Genese der Sarkopenie lassen sich unsere Ergebnisse dahingehend interpretieren, dass ein singulärer Faktor wie der Vitamin D-Spiegel die Entstehung der Sarkopenie nicht erklären kann und auch keinen ausreichend starken Zusammenhang mit der Muskelmasse aufweist, der statistisch signifikant gewesen wäre. Wie die einzelnen Faktoren, die eine Sarkopenie begünstigen können, zu gewichten sind, ist derzeit noch unklar.

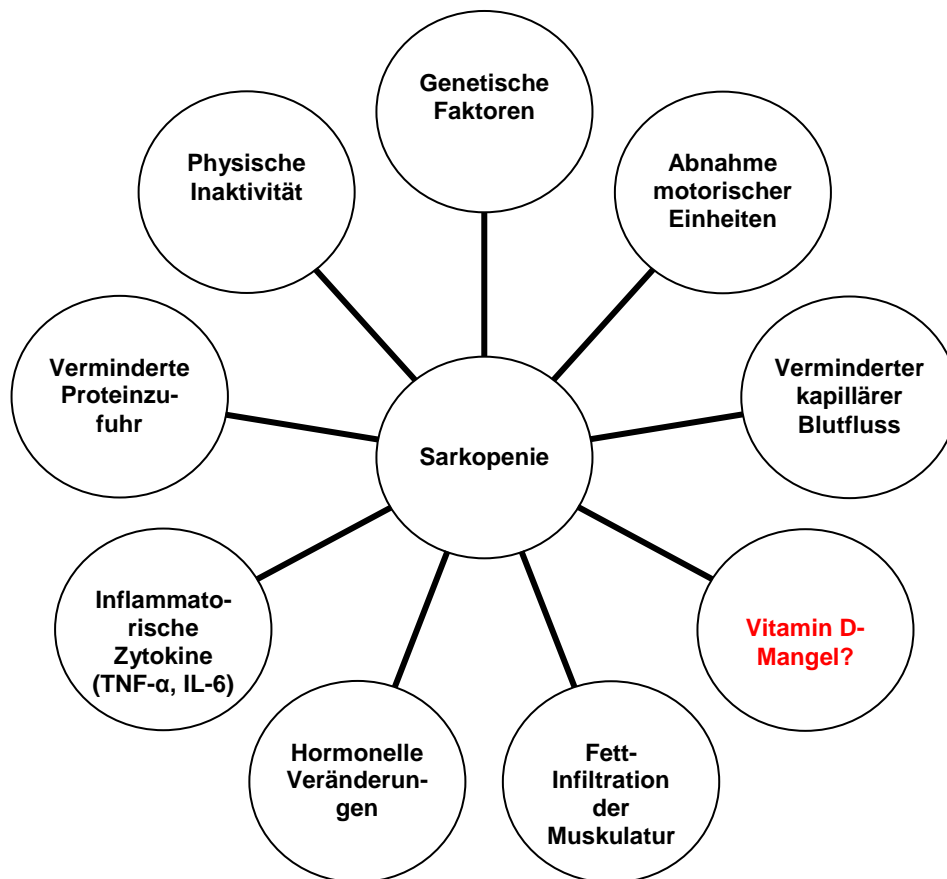


Abbildung 30: Einflussfaktoren auf die Entstehung der Sarkopenie. Eine multifaktorielle Genese ist wahrscheinlich, der Einfluss des Vitamin D-Mangels bislang unklar [eigene Darstellung, BASE-II, 2012]

Wenig ist bislang auch über die genetische Komponente bekannt. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang, dass die Sarkopenie als altersassoziierte Veränderung der Körperzusammensetzung häufig mit der Osteoporose verglichen wird, bei der in den letzten Jahren eine starke genetische Komponente nachgewiesen wurde [Ralston, 2010]. In welchem Ausmaß eine solche Komponente bei der Sarkopenie eine Rolle spielt, müssen künftige in BASE-II ebenfalls geplante Forschungen zeigen.

6.2.2 Zusammenhang zwischen Vitamin D und Frailty

In BASE-II fand sich sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D und Frailty. Es gibt eine überschaubare Anzahl weiterer Studien, die ebenfalls diesen Zusammenhang untersucht haben. Auch hier gilt wie schon bei der Prävalenz von Frailty in puncto Vergleichbarkeit die Einschränkung, dass die Kriterien nach Fried et al. oft in leicht abgewandelter Form angewendet wurden. In einem Fall wurde ein gänzlich anderer Frailty-Indikator verwendet. Aufgrund der geringen Anzahl an Publikationen zu o. g. Zusammenhang fanden die Ergebnisse von Puts und Kollegen dennoch Eingang in diese Diskussion.

In der schon erwähnten LASA fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen 25-OH-D und Frailty. Nach Einteilung in Gruppen war ein 25-OH-D-Spiegel von sowohl < 25 nmol/l als auch $25 - 50$ nmol/l gegenüber der Referenzgruppe von > 50 nmol/l signifikant mit dem Frailty-Status assoziiert, wobei der stärkere Zusammenhang bei der Gruppe mit dem niedrigeren Spiegel gefunden wurde (Odds Ratio 2,60 vs. 1,72) [Puts, Visser, Twisk et al., 2005].

Im Rahmen der WHAS stellten Michelin und Kollegen fest, dass die Prävalenz einer Vitamin D-Defizienz signifikant höher bei jenen weiblichen Probandinnen lag, die als frail klassifiziert wurden im Vergleich zu jenen, die als nicht-frail oder nur als pre-frail eingestuft wurden [Michelon, Blaum, Semba et al., 2006].

In einer selektiven Stichprobe von 60 Patienten mit Herzinsuffizienz fanden Boxer und Kollegen, dass ein höherer FFI mit einem niedrigeren 25-OH-D-Level korrelierte. In einer Regressionsanalyse erwies sich 25-OH-D zudem als Prädiktor für den Frailty-Phänotyp [Boxer, Dauser, Walsh et al., 2008].

Geschlechtsspezifische Unterschiede traten in der ebenfalls bereits erwähnten InCHIANTI-Studie zutage: Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D-Insuffizienz (25-OH-D < 50 nmol/l) einerseits und Pre-Frailty und Frailty andererseits zeigte sich zwar bei den Männern, nicht aber bei den Frauen [Shardell, Hicks, Miller et al., 2009].

Der Zusammenhang zwischen Vitamin D und Frailty wurde auch in der SOF und MrOS an 6307 Frauen respektive 1606 Männern untersucht. Bei den Frauen zeigte sich ein U-förmiges Zusammenhangsmuster, d. h. interessanterweise wiesen jene Frauen mit einem 25-OH-D-Spiegel < 50 nmol/l und jene mit einem Spiegel > 75 nmol/l ein signifikant erhöhtes Risiko für Frailty im Vergleich zu der mittleren Gruppe mit einem 25-OH-D-Spiegel zwischen 50 und 75 nmol/l auf. Auch das Risiko für Pre-Frailty war zumindest in der Gruppe mit dem niedrigsten 25-OH-D-Spiegel signifikant gegenüber der mittleren Gruppe erhöht [Ensrud, Ewing, Fredman et al., 2010]. Die Autoren spekulierten daraufhin, dass möglicherweise diejenigen Teilnehmer mit Frailty-Status schon in größerer Zahl Vitamin D-Präparate verschrieben bekommen hatten, was aber rückblickend nicht eindeutig zu klären war. In der SOF zeigte sich bei den untersuchten Männern lediglich eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für Prävalenz von Frailty in der Gruppe mit einem 25-OH-D-Spiegel < 50 nmol/l. Zwischen den Gruppen $50 - 75$ nmol/l und > 75 nmol/l fanden sich keine signifikanten Unterschiede [Ensrud, Blackwell, Cauley et al., 2011]. Eine weitere Auswertung basiert auf NHANES III-Daten, bei deren Nutzung allerdings ebenfalls eine deutliche Modifikation der Kriterien nach Fried et al. vorgenommen wurde, um den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und Frailty-Syndrom zu untersuchen. Bei Vorliegen einer Vitamin D-Defizienz war die Wahrscheinlichkeit für Frailty gegenüber einem

normalen Serumspiegel (hier > 75 nmol/l) deutlich erhöht (3,7fach bei Weißen und 4fach bei Nicht-Weißen) [Wilhelm-Leen, Hall, deBoer et al., 2010].

Bleibt zuletzt noch die bereits angesprochene taiwanische Studie von Chang et al. zu erwähnen, die den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Insuffizienz und Frailty an 215 älteren Probanden zwischen 65 und 79 Jahren untersuchte. Interessanterweise kamen hier zwei verschiedene Frailty-Indizes, nämlich der bekannte FFI in modifizierter Form und die Edmonton Frail Scale (EFS) zur Anwendung. Der EFS ist mit dem FFI nur sehr eingeschränkt vergleichbar und bildet z.B. auch Kognition und soziale Unterstützung ab. Dennoch fand sich hier zunächst ein signifikanter Zusammenhang zwischen insuffizientem Vitamin D-Status (hier < 50 nmol/l) und beiden Frailty-Skalen sowie auch ein schwächer ausgeprägter signifikanter Zusammenhang zwischen Pre-Frailty und Vitamin D-Insuffizienz. Allerdings blieb die Signifikanz nach Anpassung an Einflussvariablen nur beim FFI erhalten. [Chang, Chan, Kuo et al., 2010].

Tabelle 32 gibt einen Überblick über die zitierten Studien und deren Ergebnisse.

Tabelle 32: Studienergebnisse zum Zusammenhang zwischen Vitamin D und Frailty im Vergleich

Studie	Geschlecht	n	Alter	Ergebnis**	Methode** *
BASE-II	alle	360	61 - 84	x	FFI
InCHIANTI	m	432	65+	p <0,01	FFI
	w	544	65+	x	
LASA	alle	1271	65+	p <0,05	AI
WHAS	w	754	70 - 80	p <0,05	FFI
SOF	w	6307	76,7 ± 4,8*	(p ≤0,001)	FFI
MrOS	m	1606	73,8 ± 5,9*	p =0,02	FFI
Boxer et al.	alle	60	77 ± 10*	p <0,05	FFI
NHANES III	alle	5048	60+	OR 3,7 (95% KI 2,1-6,8)	FFI
Chang et al.	alle	215	71,1 ± 3,9*	OR 10,74 (95% KI 2,6-44,3)	FFI
				x	EFS

m = männlich w = weiblich n = Anzahl der Teilnehmer

*Mittelwert und Standardabweichung **fett gedruckte Ergebnisse zeigen signifikante Korrelationen mit p-Werten bzw. die entsprechende Odds Ratio mit Konfidenzintervall

x = keine signifikante Korrelation ***FFI = Fried Frailty Index wurde in ggfs. abgewandelter Form verwendet AI = Anderes Instrument wurde verwendet

Zusammenfassend betrachtet überwiegen die Studien, die einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und Frailty nachgewiesen haben. Die BASE II-Ergebnisse hingegen weisen eher darauf hin, dass ein singulärer Faktor wie der Vitamin D-Mangel nicht entscheidend zur Entstehung eines per definitionem multidimensionalen Syndroms wie Frailty beiträgt. Einschränkend muss erwähnt werden, dass aufgrund der querschnittlichen Analyse jedoch ohnehin keine kausalen Zusammenhänge ableitbar sind. Auch in den zitierten Studien mit signifikanten Korrelationen wäre ein umgekehrter Zusammenhang in dem Sinne denkbar, dass Frailty über Einschränkungen der Mobilität zu einem verringerten Aufenthalt im Freien bzw. in der Sonne führt, was wiederum einen negativen Effekt auf den Vitamin D-Status hätte. Für die Zukunft bleibt abzuwarten, ob interventionell designte Studien weiteren Aufschluss über kausale Zusammenhänge liefern.

6.2.3 Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Frailty

In der BASE-II-Studie fand sich weder bei den Männern noch bei den Frauen ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Frailty. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen nur zwei weitere Studien vor, die ebenfalls diesen Zusammenhang überprüft haben.

In der WHAS stellten Frisoli Jr. und Kollegen keinen Zusammenhang zwischen Sarkopenie einerseits sowie Pre-Frailty und Frailty andererseits fest. Hier fand eine DEXA-Messung mit Berechnung des SMI und den gleichen Cut-Off-Werten für die Diagnose der Sarkopenie wie in BASE-II statt. Frailty wurde mittels eines modifizierten FFI bestimmt [Frisoli, Chaves, McNeill Ingham et al., 2010].

In der InCHANTI-Studie konnten Cesari und Kollegen einen signifikanten inversen Zusammenhang zwischen der mittels CT gemessenen Muskeldichte und dem Frailty-Syndrom nachweisen. Die als frail eingestuften Probanden hatten eine niedrigere Muskeldichte und zudem prozentual niedrigere Muskelmasse sowie höhere Fettmasse als die gesunden Probanden [Cesari, Leeuwenburgh, Lauretani et al., 2006].

Tabelle 33 gibt einen Überblick über die zitierten Studien und deren Ergebnisse.

In Anbetracht der geschilderten Ergebnisse bleibt der Zusammenhang zwischen Sarkopenie, definiert über die Muskelmasse, und dem Frailty-Syndrom unklar. Unter Berücksichtigung der BASE-II-Ergebnisse erscheint eher fraglich, ob zwischen der Muskelmasse allein und Parametern des Frailty-Syndroms, die mit der Muskulatur in Verbindung stehen, wie insbesondere die Greifkraft und die Ganggeschwindigkeit, aber auch die physische Aktivität, ein direkter Zusammenhang besteht.

Tabelle 33: Studienergebnisse zum Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Frailty im Vergleich

Studie	Geschlecht	n	Alter	Ergebnis**	Methode***
BASE-II	alle	360	61 - 84	x	FFI
InCHIANTI	alle	923	74,8 ± 6,8*	P < 0,001 (r -0,215)	CT/FFI
WHAS	w	250	79,6 ± 2,7*	x	DEXA(SMI)/ FFI

m = männlich w = weiblich n = Anzahl der Teilnehmer

*Mittelwert und Standardabweichung

**fett gedruckte Ergebnisse zeigen signifikante Korrelationen mit p-Werten bzw. die entsprechende Odds Ratio mit Konfidenzintervall x = keine signifikante Korrelation

***FFI = Fried Frailty Index wurde in ggfs. abgewandelter Form verwendet

Wie schon in Abschnitt 6.2.2 erwähnt, spricht vieles dafür, dass die Multidimensionalität des Frailty-Syndroms die Identifikation einzelner, dann gegebenenfalls auch pathophysiologisch entscheidender Parameter, erschwert. Insbesondere die Frailty-Kriterien Gewichtsverlust und Erschöpfung könnten auch ganz andere Zusammenhänge repräsentieren. Gewichtsverlust muss nicht primär auf einen Verlust auf Muskelmasse zurückzuführen sein. Erschöpfung wird über Fragen aus einem Depressionsfragebogen ermittelt und könnte primär auf die psychische Konstitution zurückzuführen sein. Aber auch die Items Ganggeschwindigkeit und Handkraft könnten beispielsweise durch Vorliegen einer Polyarthrose negativ beeinflusst werden. Somit ist davon auszugehen, dass das Frailty-Syndrom und seine Vorstufe unabhängig von einer Sarkopenie –und auch von einem Vitamin D-Mangel (Vgl. 6.2.2)- entstehen können. Generell wären zudem Studien mit noch größerer Stichprobe und vor allem einer höheren Prävalenz von Frailty als aktuell in BASE-II nötig, um weiteren Aufschluss über den Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Frailty zu erhalten.

6.2.4 Limitationen

Es existiert eine Reihe von Einschränkungen, die bei der Interpretation unserer Studienergebnisse zu berücksichtigen sind. Zum einen lag das mittlere Alter unserer Probanden mit knapp 69 Jahren relativ niedrig in Anbetracht des Vorhabens, Zusammenhänge zum Frailty-Syndrom zu erforschen, welches altersassoziiert ist und mit fortschreitendem Alter eine steigende Prävalenz aufweist. Dies könnte erklären, warum die Prävalenz von Frailty in BASE-II

so niedrig ausfiel. Andererseits könnte dies auch einen Hinweis darauf darstellen, dass die BASE-II-Kohorte überdurchschnittlich „gesund“ ist. In dem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, dass alle Studienteilnehmer als Freiwillige und nicht per Zufall oder aus Krankenakten rekrutiert wurden. Es wäre denkbar, dass dadurch eine Verzerrung entstanden ist, da insbesondere gesundheitsbewusste Menschen, die aus der Motivation heraus, noch mehr über ihren Gesundheitszustand zu erfahren, sich für eine Teilnahme beworben hatten. In BASE-II werden viele Untersuchungen durchgeführt, die nicht Bestandteil üblicher Routinediagnostik sind, wie z.B. die DEXA-Messung, die umfangreiche laborchemische Untersuchung etc., was den Teilnehmern auch bekannt war. Das für diese Arbeit gewählte Ausschlusskriterium der Vitamin D-Substitution könnte dafür gesorgt haben, dass Patienten mit Osteoporose, die Vitamin D als Teil ihrer Therapie erhielten, ausgeschlossen wurden. Osteoporose gilt als ein Faktor, der Frailty begünstigen kann, wodurch ebenfalls eine Verzerrung der Prävalenz entstanden sein könnte.

Es ist jedoch ein erklärtes Ziel der Berliner Altersstudie 2, Umstände von Krankheitsentstehung zu erforschen, weshalb am Anfang dieser longitudinal geplanten Studie eine Stichprobe von „jüngeren Alten“ gewählt wurde. Diesem Umstand wurde auch durch die explizite Berücksichtigung von Pre-Frailty, der Vorstufe von Frailty, Rechnung getragen. Für Pre-Frailty fand sich auch eine adäquate Gruppenstärke für die statistischen Analysen.

Ein weiterer bei der Ergebnisinterpretation zu berücksichtigender Aspekt bestand wie schon erwähnt darin, dass wir den FFI nicht mit der exakten Methodik, wie von Fried und Kollegen beschrieben, bestimmen konnten, wodurch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist. Dennoch sind aber alle der fünf Frailty-Kriterien abgebildet worden. Die methodische Problematik der adaptierten Frailty-Indizes findet sich zudem auch in einer Reihe anderer Studien in teils deutlich stärkerer Ausprägung (Vgl. 6.1.3).

Sarkopenie und mehr noch das Frailty-Syndrom weisen der Theorie nach eine multifaktorielle Genese auf. Dahingehend konnten jedoch nicht alle potentiell relevanten Faktoren berücksichtigt werden, da diese nicht alle in BASE-II bestimmt wurden. Dies trifft z.B. für inflammatorische Biomarker wie IL-6 und TNF- α oder hormonelle Faktoren wie IGF-1 zu. Somit konnten diese auch nicht als Einflussgrößen in der multivariaten Analyse berücksichtigt werden.

Als Stärke der Studie kann vor allem die Nutzung der DEXA-Messung als etabliertester Methode zur Bestimmung der Muskelmasse und Diagnose der Sarkopenie angefügt werden. Zudem war es möglich, Probanden über den Zeitraum eines Jahres zu untersuchen und so den Einfluss jahreszeitlicher Schwankungen auf den Vitamin D-Spiegel zu kontrollieren.

7. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel, Sarkopenie und Frailty-Syndrom untersucht. Ein Vitamin D-Mangel ist in Deutschland quer durch alle Altersschichten häufig anzutreffen, betrifft aber noch in gesteigertem Ausmaß die ältere Bevölkerung. Die Sarkopenie beschreibt den altersassoziierten, funktionell relevanten Verlust an Muskelmasse sowie nach einigen Definitionen auch an Muskelkraft, während das Frailty-Syndrom ein multidimensionales, geriatrisches Syndrom ist, welches mit negativen Folgen wie erhöhter Mortalität verknüpft ist. Ziel dieser Arbeit war herauszufinden, ob zwischen Vitamin D-Mangel, Sarkopenie und Frailty-Syndrom ein Zusammenhang besteht. Unsere Hypothese lautete, dass ein Vitamin D-Mangel sowohl die Sarkopenie als auch das Frailty-Syndrom begünstigt und die Sarkopenie ein ätiopathogenetisch relevanter Bestandteil von Frailty ist. Ein umgekehrter Zusammenhang wäre theoretisch ebenso denkbar, d.h. Frailty könnte beispielsweise aufgrund geringerer Mobilität und damit weniger Sonnenlichtexposition einen Vitamin D-Mangel begünstigen.

Zur Klärung der Fragestellung wurden 360 Probanden im Alter von 61 bis 84 Jahren aus der Berliner Bevölkerung im Rahmen von BASE-II untersucht. Die Bestimmung des Vitamin D-Spiegels erfolgte durch einen direkten kompetitiven Chemilumineszenz-Immunoassay. Die Muskelmasse wurde mittels Doppel-Röntgen-Absorptiometrie ermittelt. Frailty und die Vorstufe Pre-Frailty wurden nach dem Frailty-Index nach Fried et al. eingeschätzt. Die zugehörigen fünf Kriterien Gewichtsverlust, Erschöpfung, physische Aktivität, Gehgeschwindigkeit und Schwäche wurden durch eine Kombination aus anamnestischen Befragungen, Einsatz von Fragebögen und geriatrischen Assessments überprüft.

In den Prävalenzerhebungen fanden wir die vermutete hohe Prävalenz des Vitamin D-Mangels in unserer Stichprobe bestätigt. Die Prävalenz der Sarkopenie lag im Vergleich zu anderen Studien im mittleren Bereich, wohingegen die Prävalenz für Pre-Frailty und Frailty deutlich niedriger als in anderen Studien lag, was wir primär auf das niedrigere mittlere Alter unserer Studienteilnehmer von 68,8 Jahren zurückführten. Da nur wenige Zahlen zur Prävalenz von Sarkopenie und auch Frailty in Deutschland vorliegen, können die BASE-II-Ergebnisse einen Teil dazu beitragen, diese Wissenslücke zu schließen.

In den durchgeführten Korrelationsanalysen war kein Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel einerseits und Sarkopenie sowie Frailty-Syndrom andererseits zu finden. Auch zwischen Sarkopenie und Frailty fand sich kein Zusammenhang. Die Gesamtvarianz der Werte des Skelettmuskelmasse-Index, der zur Bestimmung der Sarkopenie diente, ließ sich auch durch die

untersuchten Einflussvariablen Alter und physische Aktivität nicht hinreichend erklären. Für das Alter war ein Einfluss auf Frailty erkennbar. Jedoch lag auch hier der Anteil der Einflussvariablen auf die Gesamtvarianz von Frailty bei weniger als 10%.

Diese Ergebnisse mindern die Hoffnung, im Vitamin D-Mangel einen Prädiktor für die Sarkopenie respektive das Frailty-Syndrom zu identifizieren, der einen präventiven Ansatz bzw. eine therapeutische Option eröffnet. Weiterhin ist davon auszugehen, dass auch das Frailty-Syndrom unabhängig von der Sarkopenie bestehen kann. Es ist zu vermuten, dass die Sarkopenie und mehr noch das Frailty-Syndrom eine derart multifaktorielle Genese aufweisen, dass singuläre pathophysiologisch relevante Faktoren schwer zu identifizieren sind bzw. dass insbesondere der Vitamin D-Mangel allenfalls eine untergeordnete Rolle spielt. Dass sich kein Zusammenhang zwischen Sarkopenie und Frailty fand, mag überraschend erscheinen, da das theoretische Konstrukt von Frailty in der Definition nach Fried et al. auf muskulären bzw. mit der Muskulatur in Verbindung stehenden Parametern beruht und die Sarkopenie als Risikofaktor für Frailty gesehen wird. Diese Fragen sind jedoch in querschnittlich aufgebauten Studien nicht hinreichend zu klären, da kausale Beziehungen unklar bleiben. Erkenntnisse über Krankheitsentstehung und den Zusammenhang zu individuellen Konstellationen wie bspw. einem Vitamin D-Mangel sind im geplanten longitudinalen Verlauf der BASE-II-Studie zu erwarten. Darüber hinaus fanden sich zwar in BASE-II keine der hypothetischen Zusammenhänge bestätigt, in einer Reihe anderer Studien war dies jedoch durchaus der Fall. Weitere Studien, insbesondere randomisierte kontrollierte Studien, wären daher wünschenswert, um die aufgeworfenen Fragen zu klären und insbesondere mögliche kausale Zusammenhänge zwischen Vitamin D-Mangel, Sarkopenie und Frailty-Syndrom besser zu erforschen. Der steigende Anteil älterer Patienten im Rahmen der zu erwartenden demographischen Entwicklung und damit verbunden die wachsende klinische Relevanz der Thematik bietet hinreichenden Anlass hierfür.

8. Literaturverzeichnis

Abate M, Di Iorio A, Di Renzo D, et al. Frailty in the elderly: the physical dimension. *Eura Medicophys*. 2007 Sep;43(3):405-15

Ahmed A, Mandel R, Fain MJ. Frailty: an emerging geriatric syndrome. *Am J Med*. 2007 Sep;120(9):748-53

Annweiler C, Montero-Odasso M, Schott AM et al. Fall prevention and vitamin D in the elderly: an overview of the key role of the non-bone effects. *J Neuroeng Rehabil*. 2010 Oct 11;7:50

Annweiler C, Schott AM, Berrut G et al. Vitamin D-related changes in physical performance: a systematic review. *J Nutr Health Aging*. 2009 Dec;13(10):893-8

Atkinson RA, Srinivas-Shankar U, Roberts SA, et al. Effects of Testosterone on Skeletal Muscle Architecture in Intermediate-Frail and Frail Elderly Men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Nov;65(11):1215-9

Bauer JM, Wirth R, Volkert D, et al. Malnutrition, Sarkopenie und Kachexie im Alter – Von der Pathophysiologie zur Therapie. Ergebnisse eines internationalen Expertenmeetings der BANSS-Stiftung. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:305-310

Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998 Apr 15;147(8):755-63

Binkley N, Krueger D, Lensmeyer G. 25-Hydroxyvitamin D measurement, 2009: a review for clinicians. *J Clin Densitom*. 2009 Oct-Dec;12(4):417-27

Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2003 Feb;18(2):343-51

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Oct 1;339:b3692

Bortz WM. A conceptual framework of frailty: a review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002 May;57(5):M283-8

Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Mar;56(3):454-61

Bruyere O, Malaise O, Neuprez A et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Curr Med Res Opin.* 2007 Aug;23(8):1939-44

Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging.* 2010 Sep 7;5:217-28

Cappola AR, Xue QL, Ferrucci L, et al. Insulin-like growth factor 1 and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 May;88:2019-25

Carcaillon L, Blanco C, Alonso-Bouzon C et al. Sex Differences in the Association between Serum Levels of Testosterone and Frailty in an Elderly Population: The Toledo Study for Healthy Aging. *PLoS One.* 2012;7(3):e32401. Epub 2012 Mar 5.

Cauley JA, LaCroix AZ, Wu L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for hip fractures. *Ann Intern Med.* 2008 Aug 19;149(4):242-250

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 May;83(5):1142-8

Chang CI, Chan DC, Kuo KN et al. Vitamin D insufficiency and frailty syndrome in older adults living in a Northern Taiwan community. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010 Feb;50 Suppl 1:S17-21

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992 Dec 3;327(23):1637-42

Chen Z, Wang Z, Lohmann T, et al. Dual-energy X-Ray absorptiometry is a valid tool for assessing skeletal muscle mass in older woman. *J Nutr.* 2007 Dec;137(12):2775-80

Conlan R, Sherman E. Unraveling the Enigma of Vitamin D. National Academy of Sciences, 2009. (Accessed March 17, 2011, at <http://www.beyonddiscovery.org/content/view.txt.asp?a=414>)

- 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 Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23
- Deschenes MR. Effects of aging on muscle fibre type and size. *Sports Med*. 2004; 34(12):809-24
- Di Monaco M, Castiglioni C, Vallero F et al. Appendicular lean mass does not mediate the significant association between vitamin D status and functional outcome in hip-fracture women. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011 Feb;92(2):271-6
- Drey M. Sarcopenia – pathophysiology and clinical relevance. *Wien Med Wochenschr*. 2011 Jul 29. DOI 10.1007/s10354-011-0002-y
- Drey M, Wehr H, Wehr G, et al. The frailty syndrome in general practitioner care: a pilot study. *Z Gerontol Geriatr*. 2011 Feb;44(1):48-54
- Dörner K, Battista HJ, Bidlingmaier F, et al. Klinisch-chemische Analytik. In: Dörner K (Hgg.), *Klinische Chemie und Hämatologie*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart ⁴2001, 34-35, 45-51
- Ensrud KE, Blackwell TL, Cauley JA. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Jan;59(1):101-6
- Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older woman. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5266-73
- Ersfeld DL, Rao DS, Body JJ, et al. Analytical and clinical validation of the 25 OH vitamin D assay for the LIAISON automated analyzer. *Clin Biochem*. 2004 Oct;37(10):867-74
- Espinoza SE, Jung I, Hazuda H. Frailty Transitions in the San Antonio Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Feb 8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03882.x
- Espinoza S, Walston JD. Frailty in older adults: Insights and interventions. *Cleve Clin J Med*. 2005 Dec;72(12):1105-12
- Fantin F, Di Francesco V, Fontana G, et al. Longitudinal body composition changes in old men and women: interrelationships with worsening disability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Dec;62(12):1375-81

Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011 May;12(4):249-56

Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56

Frisoli A Jr., Chaves PH, Ingham SJ et al. Severe osteopenia and osteoporosis, sarcopenia, and frailty status in community-dwelling older women: results from the Women's Health and Aging Study (WHAS) II. *Bone*. 2011 Apr 1;48(4):952-7

Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr.. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 23;169(6):626-32

Goldblatt H, Soames KM. The Supplementary Value of Light Rays to a Diet Graded in its Content of Fat-Soluble Organic Factor. *Biochem. J*. 1923;17(4-5):622-9

Hahne D. Vitamin D. Wenig harte Fakten zur Prävention chronischer Krankheiten. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 108, Heft 9, 4. März 2011 B 364-5

Hamerman D. Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med*. 1999 Jun 1;130(11):945-50

Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, et al. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 1990 Aug;52(2): 214-8

Hintzpeter B. Vitamin D Status in Germany. Prevalence of Vitamin D Deficiency, Determinants and Potential Health Implications. Der Andere Verlag, Tönning, Lübeck und Marburg 2008: 6

Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr*. 2008 Sep;62(9):1079-89

Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ et al. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr*. 2008 Aug;138(8):1482-90

Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S-88S

Hologic QDR Reference Manual. Chapter 2 Understanding QDR Series Technology. 2007.
Copyright 2000-2007 Hologic, Inc., 3-4

Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr.* 2008 Jan;87(1):150-5 [65]

Hubbard RE, Woodhouse KW. Frailty, inflammation and the elderly. *Biogerontology.* 2010 Oct;11(5):635-41

Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr.* 2007 Mar;85(3):860-8

Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002 Dec;57(12):M772-7

Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002 Apr;75(4):611-5

Janssen I. Influence of sarcopenia on the development of physical disability: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2006 Jan;54(1):56-62

Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002 May;50(5):889-96

Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB (2009). Dual Energy X-Ray Absorptiometry Body Composition Values from NHANES. *PLoS ONE* 4(9): e7038. doi:10.1371/journal.pone.0007038 (Accessed May 13, 2011, at <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0007038>)

Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc.* 2010 Aug;85(8):752-7

Kim MK, Baek KH, Song KH et al. Vitamin D deficiency is associated with sarcopenia in older Koreans, regardless of obesity: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES IV) 2009. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):3250-6

Kotter-Grühn D, Kleinspehn-Ammerlahn A, Hoppmann CA, et al. Veränderungen im hohen Alter: Zusammenfassung längsschnittlicher Befunde der Berliner Altersstudie. In: Lindenberger U, Smith J, Mayer KU, et al. (Hgg.). *Die Berliner Altersstudie.* 3. Aufl. Akademie Verlag Berlin 2010. S. 659-689

Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM et al. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1244-50

Kulie T, Groff A, Redmer J et al. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 2009 Nov-Dec;22(6):698-706

Kyle UG, Genton L, Hans D et al. Total body mass, fat mass, fat-free mass, and skeletal muscle in older people: cross-sectional differences in 60-year-old persons. *J Am Geriatr Soc.* 2001 Dec;49(12):1633-40

Lally F, Crome P. Understanding Frailty. *Postgrad Med J.* 2007 Jan;83(975):16-20

Lang PO, Michel JP, Zekry D. Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology* 2009;55(5):539-49

Lang T, Streeper T, Cawthon P, et al. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int.* 2010 Apr;21(4):543-59

Latham NK, Anderson CS, Lee A et al. A randomized controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc.* 2003 Mar;51(3):291-9

Latham NK, Anderson CS, Reid IR. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical performance, and falls in older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Sep;51(9):1219-26

- 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 Nov;95(5):1851-60
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969 Autumn;9(3):179-86
- Leeuwenburgh C. Role of Apoptosis in Sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Nov;58(11):999-1001
- Leng SX, Xue QL, Tian J, et al. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Jun;55(6):864-71
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2001 Aug;22(4):477-501
- Löffler G, Petrides PE. *Biochemie und Pathobiochemie*. ISBN 3-540-64350-8. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, ⁶1998:657-59
- Marantes I, Achenbach SJ, Atkinson EJ. Is vitamin D a determinant of muscle mass and strength? *J Bone Miner Res*. 2011 Dec;26(12):2860-71
- Mayer KU, Baltes PB, Baltes MM, et al. Wissen über das Alter(n): Eine Zwischenbilanz der Berliner Altersstudie in Lindenberger U, Smith J, Mayer KU und Baltes PB (Hgg.), *Die Berliner Alterstudie*, Berlin ³2010, 623-658, hier: 650-651
- Mayer F, Scharhag-Rosenberger F, Carlsohn A, et al. The intensity and effects of strength training in the elderly. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 May;108(21): 359-64
- McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med*. 1992 Jul;93(1):69-77
- Michelon E, Blaum C, Semba RD. Vitamin and carotenoid status in older women: associations with the frailty syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Jun;61(6):600-7
- Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone. *Mol Aspects Med*. 2005 Jun;26(3):203-19

Moreira-Pfrimer LD, Pedrosa MA, Teixeira L. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(4):291-300

Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, et al. Consensus Definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin. Nutr.* 2010 Apr;29(2):154-9

Muszkat P, Camargo MB, Griz LH et al. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arg Bras Endocrinol Metabol.* 2010 Mar;54(2):110-7

Norman K. “Assessment” der Mangelernährung: Welches sind die “Tools”? Was geht ambulant? In: Weimann A., Schütz T., Lochs H (Hgg.). *Krankheitsbedingte Mangelernährung. Eine Herausforderung für unser Gesundheitswesen.* Pabst Science Publishers ¹2010: 43

Onder G, Vedova CD, Pahor M. Effects of ACE inhibitors on skeletal muscle. *Curr Pharm Des.* 2006;12(16):2057-64

Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM et al. Vitamin D deficiency in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1214-22

Pahor M, Manini T, Cesari M. Sarcopenia: clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools. *J Nutr Health Aging.* 2009 Oct;13(8):724-8

Papapetrou PD, Triantafyllopoulou M, Korakovouni A. Severe vitamin D deficiency in the institutionalized elderly. *J Endocrinol Invest.* 2008 Sep;31(9):784-7

Payette H, Roubenoff R, Jacques PF, et al. Insulin-like growth factor-1 and interleukin 6 predict sarcopenia in very old community-living men and women: The Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Sep;51(9):1237-43

Pel-Littel RE, Schuurmans MJ, Emmelot-Vonk MH, et al. Frailty: defining and measuring of a concept. *J Nutr Health Aging.* 2009 Apr;13(4):390-4

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int.* 2009 Feb;20(2):315-22

Pietrobelli A, Formica C, Wang Z. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol*. 1996 Dec. 271(6 Pt 1):E941-51

Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142-8

Pressemitteilung Nr. 435 vom 18.11.2009. Im Jahr 2060 wird jeder Siebente 80 Jahre oder älter sein. Statistisches Bundesamt, 2009. (Accessed September 1, 2011, at http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2009/11/PD09_435_12411,templateId=renderPrint.psml)

Puts MTE, Visser M, Twisk JWR, et al. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Oct;63(4):403-11

Ralston SH. Genetics of osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Mar;1192:181-9

Renteln-Kruse von W. Geriatrische Syndrome – eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. *Medizin des Alterns und des alten Menschen*. Steinkopf Verlag 2009. S. 63-69

Rockwood K, Song X, MacKnight C et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005 Aug 30;173(5):489-95

Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006 Sep;35(5):526-9

Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Aug;51(8):1120-4

Rosenberg, IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J Nutr*. 1997 May;127(5 Suppl):990S-991S

Roubenoff R. Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Can J Appl Physiol*. 2001 Feb;26(1):78-89

Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000 Dec;55(12):M716-24

Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J et al. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Jun;64(6):675-81

Schilling S. Epidemic vitamin D deficiency among patients in an elderly care rehabilitation facility. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(3):33-8

Schuermans H, Steverink N, Lindenberg S, et al. Old or frail: what tells us more? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Sep;59(9):M962-5

Scott D, Blizzard L, Fell J et al. A prospective study of the associations between 25-hydroxy-vitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Nov;73(5):581-7

Shardell M, Hicks GE, Miller RR et al. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Jan;64(1):69-75

Steinhagen-Thiessen E, Berthold HK. Operations- und Schulungsmanual. *Berliner Altersstudie II -Medizinische Untersuchung- Ersterhebung 2009/2010*, 5-6

Steinhagen-Thiessen E, Berthold HK, Wagner GG, et al. Case Report File: Teilnehmerinformation. *Berliner Altersstudie II -Medizinische Untersuchung- Ersterhebung 2009/2010*,12-14

Steinhagen-Thiessen E, Borchelt M. Disziplinspezifische Befunde. Morbidität, Medikation und Funktionalität im Alter. In: Lindenberg U, Smith J, Mayer KU, et al. (Hgg.). *Die Berliner Altersstudie*. 3. Aufl. Akademie Verlag Berlin 2010. S. 176-207

Syddall H, Roberts HC, Evandrou M. Prevalence and correlates of frailty among community-dwelling older men and women: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Age Ageing*. 2010 Mar;39(2):197-203

Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011. Jan;86(1):50-60

Topinkova E. Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab*. 2008;52 Suppl 1:6-11

Topolski TD, LoGerfo J, Patrick DL, et al. The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. *Prev Chronic Dis* [serial online] 2006 Oct. P. Volume 3: No. 4. Erhältlich über: <http://www.cdc.gov/pcd/issues/2006/oct/06-0001>.

Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5766-72

Visser M, Fuerst T, Lang T, et al. Validity of fan-beam dual-energy X-ray absorptiometry for measuring fat-free mass and leg muscle mass. *J Appl. Physiol*. 1999 Oct;87(4):1513-20

Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Mar;60(3):324-33

Von Haehling S. Ergänzende bilanzierte Diät mit essenziellen Aminosäuren bei chronischen Krankheiten und im fortgeschrittenen Alter. *Aktuel Ernährungsmed*. 2010;35(3): 115-23

Von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachex Sarcopenia Muscle*. 2010 Dec;1(2):129-133

Wang Z, Visser M, Baumgartner RN, et al. Skeletal muscle mass: evaluation of neutron activation and dual-energy X-ray absorptiometry methods. *J Appl. Physiol*. 1996 Mar;80(3): 824-31

Wilhelm-Leen ER, Hall YN, deBoer ICH. Vitamin D deficiency and frailty in older Americans. *J Intern Med*. 2010 Aug;268(2):171-80

Woo J, Leung J, Sham A et al. Defining sarcopenia in terms of risk of physical limitations: a 5-year follow-up study of 3,153 chinese men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Dec;57(12):2224-31

Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr J*. 2010 Dec 8;9:65

Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*. 2003;89(5):552-72

Zittermann A, Gummert JF. Sun, vitamin D, and cardiovascular disease. *J Photochem Photobiol B*. 2010 Nov 3;101(2):124-9

Zittermann A, von Helden R, Grant W et al. An estimate of the survival benefit of improving vitamin D status in the adult german population. *Dermatoendocrinol*. 2009 Nov;1(6):300-6

9. Danksagung

Mein erster Dank gilt Frau Prof. Dr. E. Steinhagen-Thiessen für das Überlassen des Themas, die Unterstützung, Korrektur und fortwährende Motivation während der Durchführung der Arbeit. Besonderer Dank gilt ihr auch für die wissenschaftliche Freiheit, die sie mir neben meiner klinischen Tätigkeit als Arzt einräumte, und die Besuche internationaler Kongresse, die sie mir ermöglichte, was zur Themenfindung meiner Dissertation entscheidend beitrug.

Bei Frau Dr. R. Eckardt bedanke ich mich herzlich für die zeitintensiven Durchsichten einzelner Abschnitte meiner Arbeit und die akribischen Korrekturhinweise, die mir stets sehr weitergeholfen haben.

Für die Anmerkungen zur statistischen Auswertung und seine geduldige Gesprächsbereitschaft gilt mein Dank Herrn PD Dr. Dr. W. Hopfenmüller, der mir eine große Unterstützung war. Auch Herrn Dr. R. Nieczaj danke ich für seine Anregungen für die statistischen Ausarbeitungen.

Allen Mitarbeitern der Berliner Altersstudie 2 danke ich für die freundliche Zusammenarbeit und Kollegialität. Insbesondere danke ich auch Herrn Mike Heinig, der durch seine positive Einstellung und seinen Einsatz in BASE-II mir und auch vielen anderen Doktoranden eine Unterstützung war.

Ein Dankeschön an alle unsere Probanden, ohne die diese Arbeit selbstverständlich nicht möglich gewesen wäre.

Bei meiner Freundin Antonia bedanke ich mich für ihre liebevolle Art und die Unterstützung und Geduld während des Verfassens dieser Arbeit.

Mein letzter und innigster Dank gilt meinen Eltern für ihre immerwährende Unterstützung auf meinem Lebensweg. Ihnen widme ich diese Arbeit.

10. Anhang: Lebenslauf, Erklärung, Publikationsliste

Lebenslauf

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

Erklärung

„Ich, Dominik Spira, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel, Sarkopenie und Frailty-Syndrom am Beispiel einer Stichprobe in BASE-II (Berliner Altersstudie 2)“ 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, den 31.08.2012

Dominik Spira

Publikationsliste

Präsentationen zu dieser Arbeit und weitere Veröffentlichungen:

Spira D, Kuelbel K, Moskiou V, Steinhagen E, Kubenz S, Berthold HK, Steinhagen-Thiessen E. Insufficiency and Deficiency of Vitamin D: impact on the development of the Frailty-Syndrome in older adults of the BASE-II-Study. GSA's 63rd Annual Scientific Meeting. The Gerontological Society Of America. New Orleans, USA. November 19-23, 2010

D. Spira, K. Külbel, N. El Zidy-Ibrahim, V. Moskiou, E. Steinhagen-Thiessen, H. K. Berthold. BASE-II: Die Rolle des Vitamin D-Mangels bei der Entstehung des Frailty-Syndroms. Symposium der Sektion II. 10. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie. Berlin, Deutschland. September 15-17, 2010

Nikolov J, Acker V, Spira D, Heinig M, Sasse J, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R. PP057-SUN. INFLUENCE OF PROTEIN AND ENERGY INTAKE ON THE PREVALENCE OF SARCOPENIA: AN INVESTIGATION WITHIN THE BERLIN AGING STUDY-II (BASE-II). Clinical Nutrition Supplements. 2012;7(1):48

V. Acker, J. Nikolov, D. Spira, E. Steinhagen-Thiessen, R. Eckardt. Osteoporosis – a still underestimated disease: results from the Berlin Aging Study II. Z Gerontol Geriat 2012 [Suppl 1] · 45:126

George M. Martin. Die Biologie des Alterns. Für die deutsche Ausgabe Ilja Demuth, Dominik Spira und Elisabeth Steinhagen-Thiessen. In: Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo (Hrsg.). Harrisons Innere Medizin. Für die deutsche Ausgabe Manfred Dietel, Norbert Suttrop, Martin Zeitz (Hrsg.). 18. Auflage. ABW Wissenschaftsverlag Berlin, 2012;5(71):606-12

Luigi Ferrucci und Stephanie Studenski. Klinische Probleme des Alterns. Für die deutsche Ausgabe Dominik Spira und Elisabeth Steinhagen-Thiessen. In: Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo (Hrsg.). Harrisons Innere Medizin. Für die deutsche Ausgabe Manfred Dietel, Norbert Suttrop, Martin Zeitz (Hrsg.). 18. Auflage. ABW Wissenschaftsverlag Berlin, 2012;5(72):613-28

